

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 09. 023

# 63 例 I ~ III 期肾细胞癌患者术后辅助治疗疗效及预后因素分析

曾凡玉,谭文勇,徐姣珍,魏 来,徐红斌,胡德胜

Treatment Effect and Prognostic Factors of Postoperative Therapy for 63 Patients with Renal Cell Carcinoma

ZENG Fan-yu, TAN Wen-yong, XU Jiao-zhen, WEI Lai, XU Hong-bin, HU De-sheng

Department of Radiotherapy, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: HU De-sheng, E-mail: hds\_005@163. com

**Abstract: Objective** To study the long-term results and prognostic factors of postoperative treatment for patients with renal cell carcinoma who underwent the surgical resection. **Methods** Sixty-three patients with renal cell carcinoma who received postoperative treatment were enrolled into our retrospective study. We analyzed the 5-year survival rate, the occurrence of the local relapse and distant metastasis. The prognostic factors were determined by Cox proportional risk model. **Results** The 5-year overall survival rate of the whole group was 71. 0%. The 5-year overall rate for the patients in stage I, II and III was 87. 7%, 70. 3% and 42. 9%, respectively ( $\chi^2 = 11. 629, P = 0. 003$ ). That in T 1, T 2 and T 3 was 88. 7%, 63. 9%, 37. 0%, respectively ( $\chi^2 = 11. 850, P = 0. 003$ ). That in N0 and N1 was 78. 0% and 35. 6% ( $\chi^2 = 8. 599, P = 0. 003$ ), respectively. That for the patients with or without cancerous embolism was 31. 3% and 76. 0%, respectively ( $\chi^2 = 8. 108, P = 0. 004$ ). The rates of local recurrence and distant metastasis were 15. 9%(10/63) and 23. 8%(15/63), respectively. With Cox analysis, T staging ( $P = 0. 021$ ), N staging ( $P = 0. 040$ ), the surgical resection ( $P = 0. 032$ ), postoperative biochemotherapy ( $P = 0. 022$ ) and postoperative radiation ( $P = 0. 042$ ) were the independent prognostic factors affecting the patients' survival. **Conclusion** For patients with renal cell carcinoma, TNM staging is the most important factor predicting the patients' survival time. The value of postoperative biochemotherapy and(or) radiotherapy needs to be further investigated.

**Key words:** Renal cell carcinoma; Radical nephrectomy; Chemotherapy; Immunotherapy; Radiotherapy; Prognosis

**摘要:目的** 研究肾细胞癌术后辅助治疗的疗效及影响患者远期生存的因素。**方法** 回顾性分析 63 例肾细胞癌患者术后辅助治疗的效果,多因素分析影响生存期的因素。**结果** 全组 5 年生存率为 71. 0%;病理分期 I、II 和 III 期患者 5 年生存率分别 87. 7%、70. 3%和 42. 9% ( $\chi^2 = 11. 629, P = 0. 003$ ), T 1、T 2 和 T 3 期患者的 5 年生存率分别为 88. 7%、63. 9%和 37. 0% ( $\chi^2 = 11. 850, P = 0. 003$ ), N 0 和 N 1 患者的 5 年生存率分别为 78. 0%和 35. 6% ( $\chi^2 = 8. 599, P = 0. 003$ ),有、无静脉瘤栓的患者 5 年生存率分别为 31. 3%和 76. 0% ( $\chi^2 = 8. 108, P = 0. 004$ )。全组局部复发率和远处转移率分别为 15. 9%(10/63)和 23. 8%(15/63)。多因素分析表明 T 分期 ( $P = 0. 021$ )、N 分期 ( $P = 0. 040$ )、手术切除 ( $P = 0. 032$ )、术后生物化疗 ( $P = 0. 022$ )、术后放疗 ( $P = 0. 042$ ) 是影响患者总生存期的独立预后因素。**结论** TNM 分期是患者能否远期生存的决定性因素,术后辅助生物化疗和辅助放疗可提高总生存率,但需要进一步大样本随机对照研究。

**关键词:** 肾细胞癌; 肾癌根治术; 化疗; 免疫治疗; 放疗; 预后

中图分类号:R737. 11;R730. 58 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)09-1062-04

## 0 引言

肾细胞癌约占全身恶性肿瘤的 3%,为泌尿生殖系统的第二常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。手术切除原发性肾癌是目前公认的唯一有效的治疗手段。术后辅助治疗手段包括化疗、生物免疫治疗、生物化疗、放疗,以

收稿日期:2010-08-02;修回日期:2011-04-01  
作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院放疗科  
通信作者:胡德胜, E-mail: hds\_005@163. com  
作者简介:曾凡玉 (1970-),女,学士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的放射治疗

及近年来的生物靶向药物治疗,但是目前这些治疗手段在肾细胞癌术后的辅助治疗的作用仍有争议<sup>[1]</sup>。为进一步探索肾癌术后辅助治疗的价值,本研究回顾性分析我院 2003 年 1 月—2009 年 4 年收治的 63 例接受术后辅助治疗的肾细胞癌患者疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2003 年 1 月—2009 年 4 月,我院共行肾癌根治术患者 88 例。其中 64 例在我院完成术后辅助治疗,24 例未接受术后辅助治疗或在其他医院完成辅助治疗。在我院完成术后辅助治疗的 64 例患者中,其中 1 例资料不完整而未纳入研究,余下 63 例全部进入本组研究。全组患者的临床病理特征见表 1。

1.2 治疗方法

所有患者接受标准的肾癌根治术及静脉瘤栓取出术(有静脉瘤栓者),其中 58 例(92.1%)患者完全切除;5 例(7.9%)有镜下残存。术后有 5 例(7.9%)患者接受全身化疗,化疗药物包括 5-Fu、吉西他滨、顺铂等;30 例(47.6%)接受生物免疫治疗,其主要方案为 IL-2+干扰素  $\alpha$ ;17 例(27.0%)接受生物化疗,主要的方案包括 5-Fu+IL-2+干扰素  $\alpha$  (7 例)、吉西他滨+IL-2+干扰素  $\alpha$  (8 例),其他 2 例。28 例(44.4%)接受术后放疗,其中常规放疗 20 例,三维适形放疗 8 例;照射剂量为 45~60 Gy,中位剂量为 50 Gy,所有的放疗均为常规分割,每次 1.8~2.0 Gy,每周 5 次;在接受术后辅助放疗的患者中,I 期 4 例(14.3%),II 期 13 例(46.4%),III 期 11 例(39.3%)。

所有患者在完成全部治疗后,2 年内每 3 月复查一次。主要检查包括腹部 CT 或彩超、胸部 X 线片或胸部 CT;生化检查包括血常规、肝肾功能检查及根据病情需要增加的其他检查。上述检查在第 2~5 年每半年进行一次,5 年后每年一次。以从手术时间到患者最后一次来医院就诊的时间或通过信件电话等方式与患者或其相关人员联系的时间为总生存时间。

1.3 统计学方法

生存期为患者接受手术治疗的时间到由于任何原因死亡或最后一次联系的时间间隔。所有数据均用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理。不同组别间率的比较采用  $\chi^2$  检验,用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析并行 Log-rank 检验,以 Cox 比例风险模型分析影响总生存期的预后因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 63 例 I~III 期肾细胞癌的临床病理资料和不同治疗方式的 5 年生存率

Table 1 The 5-year overall survival rates of 63 patients with renal cell carcinoma showing different clinicopathological characters and treatment modalities

| Clinical pathological characteristics | n(%)     | 5-year overall survival rate (%) | $\chi^2$ | P     |
|---------------------------------------|----------|----------------------------------|----------|-------|
| Age(years)                            |          |                                  |          |       |
| Range                                 | 25~75    |                                  |          |       |
| Median                                | 52       |                                  |          |       |
| Gender                                |          |                                  | 2.147    | 0.143 |
| Male                                  | 39(61.9) | 65.7                             |          |       |
| Female                                | 24(38.1) | 83.7                             |          |       |
| Perform status                        |          |                                  | 3.236    | 0.104 |
| 0                                     | 20(31.7) | 72.6                             |          |       |
| 1                                     | 43(68.3) | 78.4                             |          |       |
| Pathological type                     |          |                                  | 1.998    | 0.368 |
| Clear cell carcinoma                  | 52(82.5) | 72.0                             |          |       |
| Pallinary cell carcinoma              | 9(14.3)  | 72.9                             |          |       |
| Other                                 | 2(3.2)   | 50.0                             |          |       |
| Grade                                 |          |                                  |          |       |
| High                                  | 41(65.1) | 85.4                             | 10.523   | 0.004 |
| Middle                                | 19(30.2) | 62.8                             |          |       |
| Low                                   | 3(4.8)   | 48.3                             |          |       |
| Pathological stage                    |          |                                  |          |       |
| I                                     | 23(36.5) | 87.7                             | 11.629   | 0.003 |
| II                                    | 26(41.3) | 70.3                             |          |       |
| III                                   | 14(22.2) | 42.9                             |          |       |
| T stage                               |          |                                  | 11.850   | 0.003 |
| T 1                                   | 25(39.7) | 88.7                             |          |       |
| T 2                                   | 29(46)   | 63.9                             |          |       |
| T 3                                   | 9(14.3)  | 37.0                             |          |       |
| N stage                               |          |                                  | 8.599    | 0.003 |
| N 0                                   | 53(84.1) | 78.0                             |          |       |
| N 1                                   | 10(15.9) | 35.6                             |          |       |
| Surgical resection                    |          |                                  | 7.426    | 0.008 |
| Completed resection                   | 58(92.1) | 74.7                             |          |       |
| Microscopic residue                   | 5(7.9)   | 29.7                             |          |       |
| Systemic chemotherapy                 |          |                                  | 0.161    | 0.668 |
| Yes                                   | 5(7.9)   | 66.7                             |          |       |
| No                                    | 58(92.1) | 71.1                             |          |       |
| Bioimmunotherapy                      |          |                                  | 0.787    | 0.375 |
| Yes                                   | 30(47.6) | 76.4                             |          |       |
| No                                    | 33(52.4) | 65.4                             |          |       |
| Biochemotherapy                       |          |                                  | 1.538    | 0.215 |
| Yes                                   | 17(27.0) | 74.8                             |          |       |
| No                                    | 48(73.0) | 60.2                             |          |       |
| Postoperative radiation               |          |                                  | 3.680    | 0.055 |
| Yes                                   | 28(44.4) | 56.4                             |          |       |
| No                                    | 45(55.6) | 81.5                             |          |       |

2 结果

全组随访时间为 5~82 月,中位随访时间为 34

月。2 例失访,随访率为 96.8%。

全组 5 年生存率为 71.0%,中位生存时间由于随访时间不够尚未达到。患者年龄 $<40$  岁、 $40\sim 60$  岁和 $\geq 60$  岁组的 5 年生存率分别为 100%、71.9% 和 60.6%,三组之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.407, P = 0.30$ )。不同临床病理因素的 5 年生存率见表 1。

全组共 10 例(15.9%)患者局部复发,其中Ⅱ期 4 例(15.3%),Ⅲ期 3 例(42.8%)。复发时间为 5~32 月,中位复发时间为 14.5 月。不同分期之间局部复发率差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.714, P = 0.156$ )。

全组共 15 例(23.8%)患者发生远处转移,其中Ⅰ期 1 例(4.3%)、Ⅱ期 4 例(15.4%)、Ⅲ期 10 例(71.4%)。远处转移的部位包括肺 9 例、软组织 5 例、骨 4 例、肝脏 3 例、脑 2 例、皮肤 1 例,其他 2 例。8 例静脉血管内有癌栓患者中有 7 例(87.5%)发生远处转移。

将患者的年龄( $<40$  岁、 $40\sim 60$  岁、 $\geq 60$  岁)、性别、行为状态评分(0 分和 1 分)、病理类型(透明细胞癌、乳突状细胞癌、其他类型)、分化程度(高分化、中分化、低或未分化)、病理分期(Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期)、T 分期(T 1、T 2、T 3)、N 分期(N 0、N 1)、静脉内瘤栓(有、无)、手术切除(完全切除、不完全切除)、全身化疗(有、无)、生物免疫治疗(有、无)、生物化疗(有、无)、术后放疗(有、无)共 14 个因素纳入 Cox 比例风险模型,结果表明 T 分期( $P = 0.021$ )、N 分期( $P = 0.040$ )、手术切除( $P = 0.032$ )、术后生物化疗( $P = 0.022$ )、术后放疗( $P = 0.042$ )是影响患者总生存期的独立预后因素。

### 3 讨论

我们的回顾性研究结果表明肾细胞癌术后的病理分期可以预测患者的生存期,同时也可预测患者出现局部复发和远处转移的概率;术后的辅助治疗均未明显影响患者的生存期;分期和术后的辅助治疗是影响患者生存期的独立预后因素。

肾癌的发病高峰年龄在 50~70 岁,但肾癌并非一个单种疾病,而是包括不同组织学类型、临床特征和分子遗传学特征的一组疾病。最常见的病理类型为透明细胞癌(约占 75%),其次为乳突状细胞癌(约占 15%)和其他类型(约占 10%);男女性比例为 1.6:1<sup>[1]</sup>。本研究中患者的中位年龄、性别比例、病理类型均与文献报道相似。

对于早期肾癌,根治性手术是目前唯一有效的治疗手段,手术切除时要求切除 Gerota's 筋膜以内

的所有组织结构(包括肾脏和肾上腺),并要有足够的手术切缘。即使对于局部晚期肾癌,到目前为止尚无证据表明术后辅助治疗能提高患者的生存期,因此,多数推荐手术切除明显可见的病灶,而不行术后辅助治疗。即使有残存或复发性病变,等到在影像学上明显可见时再进行治疗也不迟<sup>[1]</sup>。尽管目前对于转移性肾癌所采用的化疗、生物治疗和生物化疗等全身治疗手段的疗效仍十分有限,单药化疗平均有效率为 5.5%,联合化疗方案和生物化疗方案的有效率也很少有超过 15%的研究结果<sup>[1]</sup>。本研究中,肾癌术后的全身治疗手段均未明显提高患者的 5 年生存期。因此,需要对肾癌术后全身性辅助治疗的价值进一步研究。结合国内外的研究结果,暂不推荐对肾癌患者术后进行全身性辅助治疗。

理论上,辅助放疗可以降低术后的局部复发率;新辅助放疗可以缩小肿瘤、提高切除率、降低远处转移率。关于肾癌术后辅助放疗的研究目前并不多。在早期研究的回顾性分析中,患者能否从肾癌术后辅助放疗中获得益处的结论仍不一致。目前仅有的两项前瞻性临床试验结果表明术后辅助放疗既未提高患者的生存率,也未降低局部复发率,相反,放疗的毒性反应明显,放疗并发症的死亡率高,高达 19%<sup>[4]</sup>。目前推荐肾癌患者进行术后辅助放疗的指征仅限于有局部高危复发风险的患者,这些高危因素包括切缘阳性、肾周围脂肪组织或肾上腺受侵、淋巴结阳性;但仅肾静脉和(或)下腔静脉瘤栓并非局部复发的高危因素<sup>[4]</sup>。对这些患者进行的术后辅助放疗仅降低了局部复发率,但对患者的总生存期无影响。同样在本研究中,接受术后放疗的患者 5 年生存率仅为 56.4%,而未行术后辅助放疗的患者 5 年生存率达 81.5%,估计与本研究为回顾性分析、在病例选择上存在偏倚有关。在临床上,接受术后辅助放疗的患者多存在局部复发和(或)远处转移高危因素,而放疗对肾癌的疗效有限,因而接受放疗的 5 年生存率比不接受放疗者更低。

影响肾癌的预后因素较多,主要包括解剖因素(TNM 分期、静脉内瘤栓、肾上腺受侵、淋巴结转移等)、组织病理学因素(组织学压型、组织学分级、肉瘤样改变、肿瘤组织坏死、集合系统累及等)、临床因素(行为状态评分、恶液质等)和分子水平因素<sup>[5]</sup>。国内崔同跃等<sup>[6]</sup>通过多因素分析表明老龄、有肉瘤样变、全身症状、腔静脉瘤栓、淋巴结转移、远处转移、TNM 高分期等患者的预后差。本研究单因素分析表明,肿瘤的解剖学因素明显影响患者的 5 年生存率,与前述文献的部分结果相似。通过多因素分析结果表明不仅解剖因素也

可影响患者的 5 年生存率,治疗因素可影响患者的 5 年生存率。这提示肾癌术后的辅助治疗可能有一定的意义,但仍需要进一步明确哪些患者能从辅助治疗中获得益处。

由于本研究是回顾性分析,在病例的入组研究和患者治疗上的选择均有一定的偏倚,可能对我们的研究结果产生一定的影响。本组研究表明肾癌 TNM 分期是决定患者远期生存最主要因素,肾癌术后的辅助治疗的地位仍未确立,部分患者可能从辅助治疗中获得益处,目前尚不能在治疗前根据已有的因素判断哪些患者可以获得益处,从而实施更好的个体化治疗。这需要大的、设计严谨的、随访时间长的Ⅲ期临床试验来证实。

**参考文献:**

[1] DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology[M]. 8th ed. Philadelphia: Von Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 1331-1358.

[2] Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney[J]. J Urol, 2003, 170(6 Pt 1): 2163-2172.

[3] Greene FL, Compton CC, Fritz AG, et al. AJCC cancer staging atlas[M]. 6th ed. Berlin: Springer, 2006; 323-328.

[4] Halperin EC, Perez CA, Brady LW, et al. Principles and practice of radiation oncology[M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1650-1663.

[5] 郭三维,董柏君,黄翼然. 肾癌预后分析的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(3): 309-315.

[6] 崔同跃,郭丽华,郭树宏,等. 影响肾癌预后的因素[J]. 现代泌尿外科杂志, 2009, 14(1): 42-44.

[编辑:刘红武;校对:安 凤]

(上接第 994 页)

[8] Modrak DE, Gold DV, Goldenberg DM. Sphingolipid targets in cancer therapy[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(2): 200-208.

[9] Pettus BJ, Chalfant CE, Hannun YA. Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1585(2-3): 114-125.

[10] Ji C, Yang B, Yang YL, et al. Exogenous cell-permeable C6 ceramide sensitizes multiple cancer cell lines to Doxorubicin-induced apoptosis by promoting AMPK activation and mTORC1 inhibition[J]. Oncogene, 2010, 29(50): 6557-6568.

[11] Kim WH, Choi CH, Kang SK, et al. Ceramide induces non-apoptotic cell death in human glioma cells [J]. Neurochem Res, 2005, 30(8): 969-979.

[12] Cremesti A, Paris F, Grassmé H, et al. Ceramide enables fas to cap and kill[J]. J Biol Chem, 2001, 276(26): 23954-23961.

[13] Schenck M, Carpinteiro A, Grassmé H, et al. Ceramide: physiological and pathophysiological aspects [J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 462(2): 171-175.

[14] Vermeulen L, Vanden Berghe W, Haegeman G. Regulation of NF-kappaB transcriptional activity [J]. Cancer Treat Res, 2006, 130: 89-102.

[15] Häcker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases [J]. Sci STKE, 2006, 2006(357): re13.

[16] Lee SY, Yuk DY, Song HS, et al. Growth inhibitory effects of obovatol through induction of apoptotic cell death in prostate and colon cancer by blocking of NF-kappaB[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 582(1-3): 17-25.

[17] Fernández-Luna JL. Apoptosis regulators as targets for cancer therapy [J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(9): 555-562.

[18] Topuridze ML, Kipiani VA, Pavliashvili NS, et al. Molecular mechanisms of apoptosis[J]. Georgian Med News, 2007, (150): 38-45.

[19] Lalier L, Cartron PF, Juin P, et al. Bax activation and mitochondrial insertion during apoptosis [J]. Apoptosis, 2007, 12(5): 887-896.

[20] Adams JM, Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential [J]. Curr Opin Immunol, 2007, 19(5): 488-496.

[编辑:安 凤;校对:刘红武]