

## T<sub>1a</sub>期肾恶性肿瘤大小与预后不良病理特征的相关性研究

陈宇锋<sup>1,2</sup> 朱梁松<sup>1</sup> 王建丰<sup>1</sup> 孔文<sup>1</sup> 陈勇辉<sup>1</sup> 黄翼然<sup>1</sup> 薛蔚<sup>1</sup> 张进<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨T<sub>1a</sub>期肾肿瘤大小与预后不良病理特征的关系。方法:回顾性分析2009年1月~2016年12月上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科(东院)收治的1703例肿瘤直径<4 cm的T<sub>1a</sub>期肾肿瘤且病理确诊为肾细胞癌患者,排除良性病变。分析不同肿瘤大小与一些不良病理特征之间的关系,包括组织类型Fuhrman高级别、伴淋巴管浸润、伴坏死、伴肉瘤样变、II型乳头状癌及高分期( $\geq pT_3$ )等。结果:1703例肾细胞癌患者中男1201例(70.5%),女502例(29.5%),中位年龄56(20~89)岁,平均肿瘤最大直径(2.7±0.9) cm。各种不良病理特征共发生197例(11.6%),<1 cm 1例,1~2 cm 11例,>2~3 cm 78例,>3~4 cm 107例,进一步发现肿瘤的大小与组织类型Fuhrman高级别( $P<0.001$ )、伴组织坏死( $P<0.001$ )、II型乳头状癌( $P=0.049$ )及T分期 $\geq pT_3$ 期( $P=0.018$ )等明显相关。肿瘤大小与各项危险因素的相关性分析得出Fuhrman级别( $r=0.287, P<0.001$ )、是否伴有组织坏死( $r=0.130, P<0.001$ )、病理分级是否 $>T_3$ 期( $r=0.090, P<0.001$ )、是否伴有肉瘤样变( $r=0.052, P=0.032$ )和II型乳头状癌百分比( $r=0.051, P=0.035$ )均有统计学意义。结论:T<sub>1a</sub>期肾癌的肿瘤大小亦与一些预后不良的病理特征有显著相关性,直径 $\leq 2$  cm肿瘤的各种不良病理特征发生率较少,直径 $>2$  cm肿瘤直径越大,不良病理特征的发生率亦显著增加,危险程度明显提高。

**[关键词]** 肾肿瘤;大小;不良病理特征;

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.07.013

**[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A

### Correlation between tumor size and adverse histopathologic characteristics in patients with clinical T<sub>1a</sub> renal cell carcinoma

CHEN Yufeng<sup>1,2</sup> ZHU Liangsong<sup>1</sup> WANG Jianfeng<sup>1</sup> KONG Wen<sup>1</sup> CHEN Yonghui<sup>1</sup>  
HUANG Yiran<sup>1</sup> XUE Wei<sup>1</sup> ZHANG Jin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHANG Jin, E-mail: med-zhangjin@vip.sina.com

**Abstract Objective:** To evaluate the relationship between the tumor size of the T<sub>1a</sub> renal tumor and the incidence of adverse pathologic features. **Method:** We retrospectively analyzed 1703 renal cell carcinoma patients with tumor size less than 4 cm in Renji hospital from January 2009 to December 2016, and excluded the benign lesion. The relationship between tumor size and the undesirable pathological characteristics, including the high Fuhrman degree, lymphovascular invasion, histologic tumor necrosis, sarcomatoid features, papillary type II histology and advanced stage( $\geq pT_3$ ) was analyzed. **Result:** There were 1703 cases of renal cell carcinoma including 1201 (70.5%) males and 502 (29.5%) females. Their median age was 56 years old (range, 20-89), and the average tumor diameter was (2.7±0.9) cm. The number of all kinds of bad pathologic feature was 197 (11.6%), 1 in <1 cm group, 11 in 1-2 cm group, 78 in >2-3 cm group, and 107 in >3-4 cm group. Further studies showed that tumor size was significantly related with the high Fuhrman degree ( $P<0.001$ ), histologic tumor necrosis ( $P<0.001$ ), papillary with type II histology ( $P=0.049$ ) and advanced stage ( $P=0.018$ ). Spearman analysis also showed that the tumor size was significantly associated with the incidence of adverse pathologic features, such as Fuhrman degree ( $r=0.287, P<0.001$ ), histologic tumor necrosis ( $r=0.130, P<0.001$ ), advanced stage ( $r=0.090, P<0.001$ ), sarcomatoid features ( $r=0.052, P=0.032$ ), papillary type II histology ( $r=0.051, P=0.035$ ). **Conclusion:** T<sub>1a</sub> renal tumor size was significantly associated with some aggressive pathological characteristics. When the tumor is smaller than 2 cm, the incidence of adverse pathologic features is limited. Conversely, the incidence increases when the tumor is larger than 2 cm, which predicts a relative aggressive results.

**Key words** renal tumor; tumor size; adverse histopathologic characteristic

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科(上海,200127)

<sup>2</sup>上海中医药大学附属普陀医院泌尿外科

通信作者:张进,E-mail:med-zhangjin@vip.sina.com

目前由于影像学技术的进步及在健康体检中的广泛应用,越来越多  $T_{1a}$  期肾肿瘤被发现<sup>[1,2]</sup>。EUA 指南推荐对于  $T_{1a}$  期的肿瘤在技术条件允许的情况下尽可能行保肾手术,包括肾脏部分切除术、肾脏肿瘤的射频消融或冷冻消融、甚至是积极监测等多种治疗方式<sup>[3]</sup>。肾部分切除术在保障肿瘤学疗效的同时还更好程度地保护了患者术后远期的肾功能<sup>[4,5]</sup>。尽管  $T_{1a}$  期肿瘤采用肾部分切除术基本可以达到治愈的临床效果,但仍有一些预后不良病理特征可能影响患者预后情况,包括组织类型 Fuhrman 高级别、伴淋巴管浸润、伴坏死、伴肉瘤样变、II 型乳头状癌及高分期( $\geq pT_3$  期)等。目前国内尚无大样本的关于早期  $T_{1a}$  期肾肿瘤与不良病理特征的相关研究,为此我们通过研究上海仁济医院泌尿科(东院)2009 年 1 月~2016 年 12 月收治的 1 703 例临床诊断为  $T_{1a}$  期的肾细胞癌患者进行回顾性分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

根据上海仁济医院泌尿科(东院)肾癌数据库筛选了 2009 年 1 月~2016 年 12 月收治的行肾部分切除术或者肾癌根治术的 1 703 例  $T_{1a}$  期( $< 4$  cm)病理确诊为肾细胞癌的患者,排除肾错构瘤、嗜酸性细胞瘤等良性肿瘤及尿路上皮癌、复杂性囊肿的患者,收集患者的一般资料情况,术后病理报告的肿瘤大小及详细术后病理特征进行回顾性分析。其中男 1 201 例(70.5%),女 502 例(29.5%),中位年龄 56(20~89)岁,平均肿瘤最大直径是(2.7±0.9) cm。

### 1.2 方法

按照术后病理报告中肿瘤的最大直径,将患者根据肿瘤大小分成 $<1$  cm、 $1\sim 2$  cm、 $>2\sim 3$  cm 和 $>3\sim 4$  cm 四组,统计各组的病例数与各项病理特征,另外将术后有明确 Fuhrman 分级结果的患者(1 640 例)分为低级别肿瘤(Fuhrman I~II 级)和高级别肿瘤(III~IV)。比较不同肿瘤直径下肿瘤不良预后因素及各项不良病理特征与肿瘤大小的相关关系。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,不同分组之间的差异比较采用  $\chi^2$  或者 Fisher 检验和 ANOVA 检验,不同危险因素与肿瘤大小分层之间的相关关系用 Spearman 相关分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

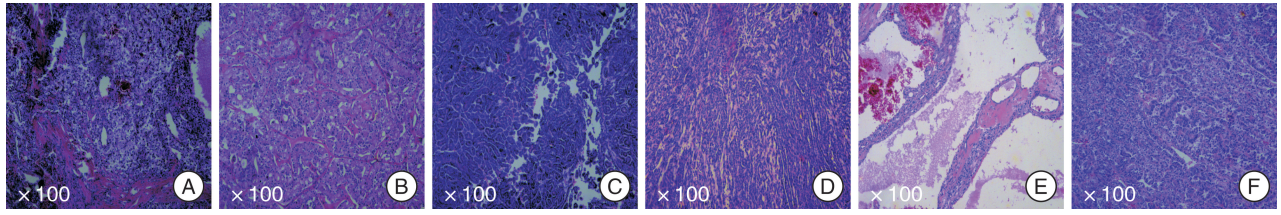
本研究中 1 703 例患者均为病理确认为肾细胞癌的患者,其中病理分类:透明细胞癌 1 540 例(90.4%);嫌色细胞癌 74 例(4.3%);乳头状癌(I

型和 II 型)72 例(4.2%);管状及梭状细胞癌 9 例(0.5%);其他特殊病理类型 8 例(0.4%),包括 4 例 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合型肾细胞癌,2 例梭形细胞癌,1 例集合管癌,1 例肉瘤样癌。各种类型肾癌典型病理片见图 1。Fuhrman I~II 级低级别肿瘤 1 543 例(94.3%),III~IV 高级别肿瘤 97 例(5.7%),Fuhrman 级别及各类不良病理特征见图 2。另外根据肿瘤大小我们将患者分为四组,其中 $<1$  cm 73 例, $1\sim 2$  cm 446 例, $>2\sim 3$  cm 656 例, $>3\sim 4$  cm 528 例。图 3 示四组患者不良预后因素人数百分比,  $<1$  cm 组仅占 1.4%, $1\sim 2$  cm 组占 2.5%, $>2\sim 3$  cm 占 11.9%,而 $>3\sim 4$  cm 组占 20.3%,各组人数统计比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。如表 1 所示,比较肿瘤大小分组之间不良病理特征的发生率,结果显示各组间的 Fuhrman 高级别例数、病理示组织坏死例数及不良病理特征患者总例数有显著差异(均  $P<0.001$ )。另外 II 型乳头状癌例数( $P=0.049$ )与病理分级 $>T_3$  期例数( $P=0.018$ )差异亦有统计学意义。由于淋巴管浸润和肉瘤样变患者人数较少,计算结果差异无统计学意义,但是直径 $>2$  cm 的患者发生淋巴管浸润共有 5 例(占 0.4%),肉瘤样变总共有 6 例(占 0.5%)。然而肿瘤直径 $\leq 2$  cm 的患者人群中均未出现以上 2 种危险因素。如图 3 所示肿瘤直径 $\leq 2$  cm 时各类危险因素发生率均较少, $>2$  cm 时明显增加。

各种不良病理特征与肿瘤大小的相关性分析显示,Fuhrman 高级别( $r=0.287, P<0.001$ )、组织坏死( $r=0.130, P<0.001$ )、病理分级 $>T_3$  期( $r=0.090, P<0.001$ )、不良病理特征总数( $r=0.182, P<0.001$ )均与肿瘤大小有显著相关性,另外肉瘤样变( $r=0.052, P=0.032$ )、II 型乳头状癌( $r=0.051, P=0.035$ )均显示有统计学意义。淋巴管浸润( $r=0.047, P=0.053$ )虽然差异无统计学意义,相关系数较低,但是可以看出肿瘤直径越大,发生淋巴管浸润的概率越大。

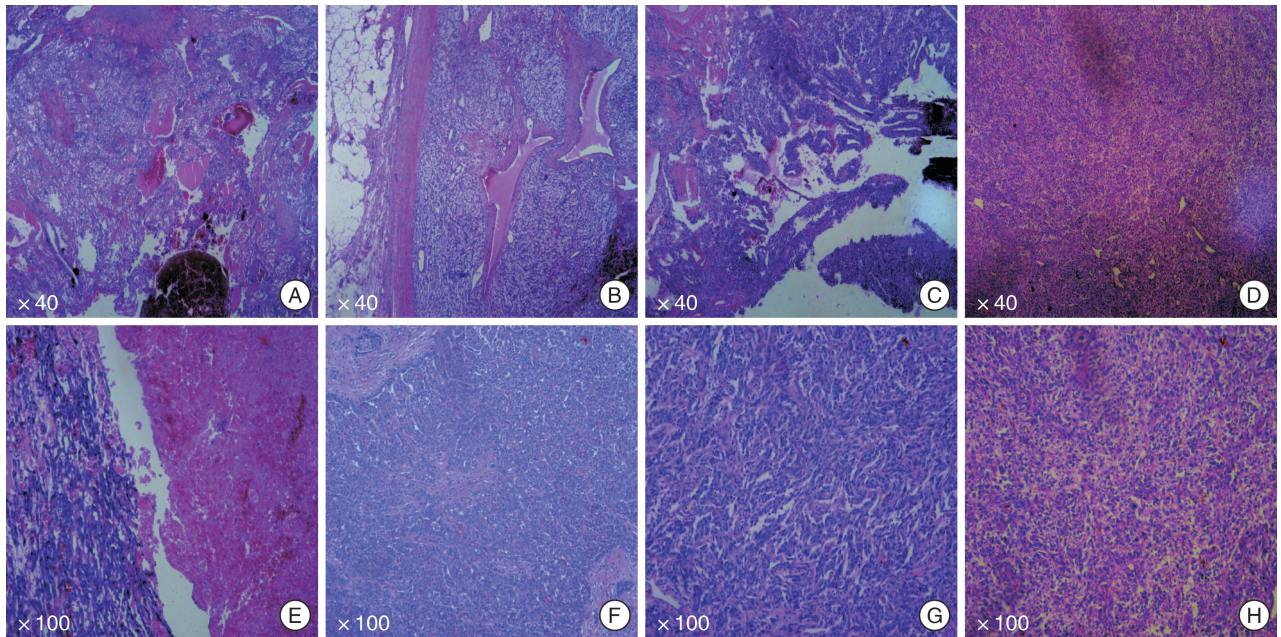
## 3 讨论

随着横断面影像检查的广泛应用,偶然发现的  $T_{1a}$  期肾脏肿瘤患者数量明显增加。对于  $T_{1a}$  期肿瘤,目前的治疗方式主要包括肾部分切除术、肾癌根治性切除术、消融手术(射频消融、冷冻消融术)及主动监测<sup>[6]</sup>。同时随着对  $T_{1a}$  期肿瘤惰性病程的认识愈加深入,主动监测的适应范围有扩大的倾向。然而, $T_{1a}$  期肿瘤中确实存在部分肿瘤恶性程度高,早期即可发生转移,肾部份切除术后容易局部复发的情况。另外一些病理的不良预后因素仍提示早期肾癌患者存在一个潜在侵袭性的变化。包括肿瘤病理类型、假包膜的完整性、肿瘤直径、



A:透明细胞癌;B:嫌色细胞癌;C:乳头状癌;D:管状及梭形细胞癌;E:囊性肾癌;F:XP11.2 易位/TFE3 型肾癌。

图 1 各类肾细胞癌典型病理切片



A:Fuhrman I ;B:Fuhrman II ;C:Fuhrman III ;D:Fuhrman IV ;E:组织坏死;F: II 型乳头状癌;G:肉瘤样变;H:pT<sub>3</sub>。

图 2 Fuhrman 级别及各类不良病理特征典型切片

表 1 肿瘤大小分组之间不良病理特征

分类	例数	肿瘤大小分组之间不良病理特征				例(%)	P 值
		<1 cm	1~2 cm	>2~3 cm	>3~4 cm		
总数	1 703(100.0)	73(4.3)	446(26.2)	656(38.5)	528(31.0)	—	—
Fuhrman 高级别	97(5.7)	1(1.4)	6(1.3)	41(6.3)	48(9.0)	<0.001	<0.001
淋巴管浸润	5(0.3)	0	0	2(0.3)	3(0.6)	0.409	0.409
组织坏死	45(2.6)	0	0	17(2.6)	29(5.5)	<0.001	<0.001
肉瘤样变	6(0.35)	0	0	2(0.3)	4(0.8)	0.227	0.227
II 型乳头状癌	28(1.6)	0	5(1.1)	10(1.5)	13(2.5)	0.049	0.049
分级>pT <sub>3</sub>	16(0.9)	0	0	6(0.9)	10(1.9)	0.018	0.018
不良病理特征总数	197(11.6)	1(1.4)	11(2.5)	78(11.9)	107(20.1)	<0.001	<0.001

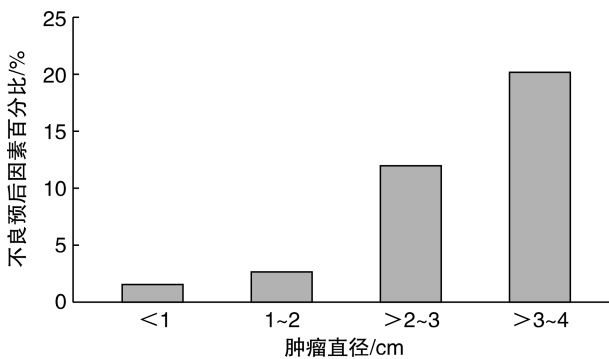


图 3 肿瘤直径与不良预后因素

Fuhrman 高级别、肾癌多灶性<sup>[7,8]</sup>。目前国内尚无关于 T<sub>1a</sub> 期肿瘤大小与不良病理特征的相关性研究。

本中心数据显示, T<sub>1a</sub> 期肿瘤病理类型中透明细胞癌占 90.4%, 与国外报道 80%~90% 相当, 嫌色细胞癌发生率占 4.3%, 略高于乳头状癌, 分布与国内文献报道一致<sup>[9]</sup>; 本组中乳头状癌的比例占 4.2%, 低于国外乳头状癌数据(占 6%~15%)。国外研究证实 II 型乳头状癌的预后差, 早期容易发生转移。我们的数据提示 II 型乳头状癌有 28 例, 占总数 1.6%。韩国一中心数据报道 843 例 T<sub>1a</sub> 期

肾肿瘤患者中, II 型乳头状癌有 33 例, 占 3.9%<sup>[10]</sup>。从本中心及韩国的数据可以看出, II 型乳头状癌在 T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤中占一定比例, 国内也有研究报道了关于乳头状癌的预后研究, 证实 II 型乳头状癌这个病理特征是影响此类患者预后的一个重要因素<sup>[11]</sup>, 因此对于 T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤术后病理证实是 II 型乳头状癌患者要主动监测及早期干预。

国外研究表明, 在早期肾癌患者中, 性别、体重指数、肿瘤大小是预测患者术后治疗效果的因素<sup>[12]</sup>, 但是与相关病理特征的相关性研究未作详细报道。通过对肿瘤的大小进一步分层后发现: T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤中, 肿瘤大小与不良病理特征密切相关。我们的数据显示, 在 T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤中, 随着肿瘤直径的增大, 总的不良病理特征发生率明显增加; <1 cm 组占 1.4%, 1~2 cm 组占 2.5%, >2~3 cm 组占 11.9%, 而 >3~4 cm 组占 20.3%。早期肿瘤也存在一定比例的淋巴管浸润(0.3%)、伴组织坏死(2.6%)、肉瘤样变(0.4%)等不良预后情况。另外应用统计学分析对各项病理特征与肿瘤大小的相关性进行的研究中我们可以发现在 T<sub>1a</sub> 期肿瘤中, Fuhrman 肿瘤分级、是否伴有组织坏死、是否发生肉瘤样变、病理是 II 型乳头状癌的发生比例以及病理分期是否达到 T<sub>3</sub> 期都与肿瘤大小存在明显的相关性, 肿瘤越大, 各项病理不良因素比例也随之增加。从我中心的数据可以看出, 肿瘤大小在 3~4 cm 的肾肿瘤患者, 不良病理特征数量达 20.1%, 而 <3 cm 肾肿瘤患者不良病理特征发生率明显较低, 而且肿瘤越小发生率越低。因此, 我们认为, 对于 <3 cm 的肿瘤, 采用肾部分切除术后常规随访即可, 术后发生不良进展的可能性较小。但对于 >3 cm 的肿瘤建议采取术后主动监测。

综上所述, 本研究首次在 T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤患者中研究肿瘤大小与不良病理特征之间的相关性, 发现肿瘤大小在不良病理特征密切相关, 且初步获得不同大小的 T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤发生不良病理事件的概率。本研究对于 T<sub>1a</sub> 期肾肿瘤不良病理特征情况作了总结, 对于术前与患者沟通交代相应的预后风险、为早期肾癌的治疗选择提供了相关数据的支持。

但因本研究为单中心数据, 准确性还需多中心进一步认证。

#### [参考文献]

- Gill I S, Aron M, Gervais D A, et al. Clinical practice. Small renal mass[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(7): 624-634.
- 王胜锋, 张丽, 刘斌. 64 层螺旋 CT 对肾脏占位性病变的诊断价值研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(10): 800-804.
- Joice G A, Pierorazio P M, Allaf M E. Update on active surveillance for clinical T1 renal tumors[J]. *Curr Opin Urol*, 2016, 26(5): 405-409.
- Campbell S C, Novick A C, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass[J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1271-1279.
- 许晖阳, 莫承强, 王宗任, 等. 机器人辅助腹腔镜下肾部分切除术的短期疗效分析(附 22 例报告)[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(5): 335-338, 343.
- Lamb G W, Bromwich E J, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome [J]. *Urology*, 2004, 64(5): 909-913.
- Violette P, Abourbih S, Szymanski K M, et al. Solitary solid renal mass: can we predict malignancy? [J]. *BJU Int*, 2012, 110(11 Pt B): E548-E552.
- Jeon H G, Lee S R, Kim K H, et al. Benign lesions after partial nephrectomy for presumed renal cell carcinoma in masses 4 cm or less: prevalence and predictors in Korean patients[J]. *Urology*, 2010, 76(3): 574-579.
- 李刚, 宋华林, 王超, 等. 小肾癌的病理特点及其临床意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(5): 325-328.
- Yoo S, You D, Jeong I G, et al. Histologic subtype needs to be considered after partial nephrectomy in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma: papillary vs. clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(9): 1845-1851.
- 高明珠, 王进有, 张海梁, 等. 乳头状肾癌的临床病理特征及其预后因素[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(4): 299-303.
- Abdel-Rahman O. Impact of tumor size on the outcome of patients with small renal cell carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(8): 769-773.

(收稿日期: 2017-10-11)