

癌栓病理分级对非转移性肾透明细胞癌伴静脉癌栓患者预后影响的多中心回顾性临床研究*

葛思论¹ 曲乐² 陈辉³ 周烨⁴ 顾宇峰⁵ 苗鹤¹ 赵堂亮² 周昱霖² Michał Kunc⁶
Łukasz Zapala⁷ 饶秋³ 葛京平² 王林辉⁴ 周文泉^{1,2}

[摘要] **目的:**探讨非转移性肾透明细胞癌(non-metastatic clear cell renal cell cancer, nm-ccRCC)合并静脉癌栓(venous tumor thrombus, VTT)时, VTT 病理特征尤其是 VTT 病理核分级对患者预后的预测价值。**方法:**回顾性分析来自中国 2 家医学中心(东部战区总医院、上海长海医院)于 2010 年 1 月—2021 年 12 月收治的 214 例(中国队列)以及波兰 2 家医学中心(波兰格但斯克医学院、华沙医科大学)于 2012 年 1 月—2018 年 12 月收治的 82 例(波兰队列)nm-ccRCC 伴 VTT 患者的临床病理资料,其中中国队列男 149 例,女 65 例,平均年龄 60.6 岁;波兰队列男 45 例,女 37 例,平均年龄 64.5 岁。同时收集患者术后原发肿瘤(PT)和 VTT 病理切片进行重新评估,对于 VTT 组织进行包括 WHO/ISUP 核分级、是否存在坏死、肉瘤样/横纹肌样分化等评估。采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存分析曲线,单因素和多因素 Cox 回归分析确定独立危险因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)评估 VTT 核分级及其他因素预测预后的准确性。**结果:**中国队列 PT 核分级 II 级 60 例, III 级 102 例, IV 级 52 例; VTT 核分级 I 级 9 例, II 级 49 例, III 级 88 例, IV 级 68 例。波兰队列 PT 核分级 II 级 26 例, III 级 39 例, IV 级 17 例; VTT 核分级 II 级 20 例, III 级 37 例, IV 级 25 例。2 个队列患者中位总生存期(OS)分别为 87 个月和 68 个月;中位无病生存期(DFS)时间为 58 个月(波兰队列无 DFS);中国队列 5 年总生存率为 57.1%, 5 年中位无病生存率为 47.4%;波兰队列 5 年总生存率为 55.6%。Kaplan-Meier 生存曲线表明 PT、VTT 核分级均能良好地区分患者生存情况,单因素分析结果中 PT、VTT 核分级均为预后危险因素,多因素分析结果表明 PT 核分级不再是独立危险因素,但 VTT 核分级仍有意义。ROC 曲线进一步证实 VTT 核分级相较于 PT 核分级、Mayo 分级和 T 分期具有更好的预测性。**结论:**在 nm-ccRCC 伴 VTT 患者中, VTT 核分级有助于预测预后,且预测准确性高于 PT 核分级。因其长期受忽视的现状以及对预后的重要性,将 VTT 核分级纳入病理报告来提供更多的预后相关信息,具有重要的临床意义。

[关键词] 肾透明细胞癌; 静脉癌栓; 病理分级; 预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.08.003

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Prognostic significance of tumor thrombus grading in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma with tumor thrombus: a multi-center retrospective study

GE Silun¹ QU Le² CHEN Hui³ ZHOU Ye⁴ GU Yufeng⁵ MIAO He¹
ZHAO Tangliang² ZHOU Yulin² Michał Kunc⁶ Łukasz Zapala⁷
RAO Qiu³ GE Jingping² WANG Linhui⁴ ZHOU Wenquan^{1,2}

(¹Department of Urology, Jinling Hospital, Jinling School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing, 210000, China; ²Department of Urology, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University; ³Department of Pathology, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University; ⁴Department of Urology, Changhai Hospital, Naval Medical University; ⁵Nanjing Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University; ⁶Medical University of Gdańsk; ⁷Medical University of Warsaw)
Corresponding author: ZHOU Wenquan, E-mail: zwq20212024@163.com

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:82072836,82173345,81772740)

¹南京医科大学金陵临床医学院(南京,210000)

²东部战区总医院泌尿外科

³东部战区总医院病理科

⁴海军军医大学第一附属医院泌尿外科

⁵南京大学医学院附属金陵医院

⁶格但斯克医学院

⁷华沙医科大学

通信作者:周文泉, E-mail:zwq20212024@163.com

引用本文:葛思论,曲乐,陈辉,等.癌栓病理分级对非转移性肾透明细胞癌伴静脉癌栓患者预后影响的多中心回顾性临床研究[J].临床泌尿外科杂志,2023,38(8):576-583. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.08.003.

Abstract Objective: To investigate the predictive value by evaluating comprehensive pathological characteristics of non-metastatic clear cell renal cell carcinoma (nm-ccRCC) with venous tumor thrombus (VTT), especially the pathological grading of VTT. **Methods:** Clinicopathological and prognosis data of 214 cases of nm-ccRCC with VTT during Jan. 2010 to Dec. 2021 from Jinling Hospital and Changhai Hospital in China and 82 cases during Jan. 2012 to Dec. 2018 from the Medical University of Gdańsk and the Medical University of Warsaw in Poland were collected and analyzed retrospectively. China cohort included 149 males and 65 females. The average age was 60.6 years. Poland cohort included 45 males and 37 females. The average age was 64.5 years. Postoperative tumor and tumor thrombus pathological data were collected for reassessment. The pathological information of tumor and VTT were recorded, including nuclear grading of tumor and tumor thrombus, necrosis, sarcomatoid or rhabdoid features. The Kaplan-Meier method with log-rank test was used for survival analysis and comparisons. Univariable and multivariable Cox regression analyses were performed to identify independent predictors associated with survival outcome. Time-dependent receiver operating characteristic (ROC) analysis and area under the curve (AUC) were used to measure prognostic accuracy. **Results:** In China cohort, patients' numbers of PT grading II, III, IV were 60, 102, 52, respectively. Patients' numbers of VTT grading I, II, III, IV were 9, 49, 88, 68, respectively. In Poland cohort, patients' numbers of PT grading II, III, IV were 26, 39, 17, respectively. Patients' numbers of VTT grading II, III, IV were 20, 37, 25, respectively. Median overall survival (OS) of China and Poland cohort: 87, 68 months. Median disease-free survival (DFS) of China cohort: 58 months. Five-year overall survival rate of China and Poland cohort: 57.1%, 55.6%. Five-year disease free survival rate of China cohort: 47.4%. The Kaplan-Meier survival curve showed that PT and VTT nuclear grading could distinguish the survival of patients. Univariate analysis showed that PT and VTT nuclear grading were prognostic risk factors. Multivariate analysis showed that PT nuclear grading was no longer an independent risk factor for OS and DFS, but VTT nuclear grading was still significant. ROC showed that VTT grading exhibited better predictability than other indicators. **Conclusion:** In nm-ccRCC with VTT patients, VTT nuclear grading can help predict the prognosis, and the prediction accuracy is higher than PT nuclear grading. Due to its long-term neglected status and importance to prognosis, it is necessary to include VTT nuclear grading in pathological reports to attract attention.

Key words clear cell renal cell carcinoma; venous tumor thrombus; pathological grading; prognosis

肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 作为泌尿系统常见的恶性肿瘤, 具有向静脉系统侵袭的生物学特征, 伴有静脉癌栓 (venous tumor thrombus, VTT) 的发生率为 4%~10%^[1-3]。随着近年来外科手术操作技术以及辅助设施的进步, 尤其是体外循环技术的发展, 根治性肾切除加 VTT 取出术可以相对安全地进行, 现已成为治疗 ccRCC 伴 VTT 患者的主要方案^[4]。各报道的术后生存率差异很大, 5 年总生存率为 37%~71%^[5-6]。到目前为止, 已有众多研究表明多种因素对 ccRCC 伴 VTT 患者预后有意义, 如体重指数 (BMI)、肿瘤大小、Mayo 分级、组织学亚型、肾周脂肪浸润、远处转移等^[1,7-9]。而无远处转移的非转移性肾透明细胞癌 (non-metastatic clear cell renal cell carcinoma, nm-ccRCC) 伴 VTT 患者生存率较已发生转移的患者明显要高且患者占比大^[2], 因此, 此类患者的风险应与转移性肾癌患者分开评估, 但几乎病理科及泌尿外科医生通常只关注 VTT 内是否有肿瘤细胞, 而忽视了 VTT 的病理特征可能是潜在的预测因素。目前对于 VTT 病理特征的描述较少, Rodriguez Faba 等^[10]报道 VTT 侵犯血管壁是预后不良的因素; Bertini 等^[11]报道 VTT 质地对预后的影响。本研究拟对 nm-ccRCC 合并 VTT 的患者的危险因素进行分析, 评估 VTT 病理特征的风险预测潜力。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究中接受根治性肾切除术加癌栓取出术的 nm-ccRCC 患者来自 2 个队列, 中国队列包括 214 例于 2010 年 1 月—2021 年 12 月在东部战区总医院和上海长海医院就诊患者的临床及病理资料, 波兰队列包括 82 例于 2012 年 1 月—2018 年 12 月在波兰格但斯克医学院和华沙医科大学就诊患者的临床及病理资料。排除标准: ①术前发生远处或淋巴转移; ②接受肾癌新辅助治疗; ③临床病理信息不完整; ④术后病理为非透明性肾细胞癌; ⑤术后失访; ⑥围手术期死亡; ⑦拒绝参与研究的患者。

1.2 临床与病理资料

临床资料包括所有患者术前评估的实验室检验和影像学资料, 术前实验室检验包括血常规、血肌酐、尿素氮、胱抑素 C、乳酸脱氢酶、肝功能、碱性磷酸酶和血清钙。影像学检查包括胸部 CT 平扫、全腹部 CT 平扫+增强或 MRI 检查, 存在转移可能 (如碱性磷酸酶异常升高或出现骨转移症状、胸部 CT 或全腹部 CT/MRI 扫描以及中枢神经系统 MRI 扫描发现异常占位) 的患者行 PET-CT 检查。

手术入路根据患者原发灶和癌栓的情况决定。纳入的手术危险因素包括手术方式 (开放或腹腔镜)、手术时长和输血。所有临床资料由查阅病史

记录得到,包括年龄、性别、局部症状(疼痛或血尿)或全身症状(纳差、乏力、发热、体重减轻和不适)、副肿瘤综合征(PNS^[12])、吸烟或饮酒史、高血压、糖尿病、肿瘤侧别和癌栓分级。癌栓分级根据 Mayo 分级^[1]定义。

TNM 分期根据第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)^[13]分类确定。收集患者术后原发肿瘤(PT)和 VTT 病理切片进行重新评估,除传统的肿瘤病理特征外,VTT 切片上还评估了血管壁侵犯、癌栓质地、肿瘤坏死、肉瘤样/横纹肌样分化以及 WHO/ISUP 核分级。

1.3 随访资料

术后根据机构方案进行随访,在前 5 年至少每 3~6 个月随访 1 次,此后每年随访 1 次。通过门诊记录和电话回访收集随访信息。随访内容包括术后辅助治疗情况、定期复查情况、肿瘤复发转移情况、复发转移灶处理方式、死亡时间及原因。若根据明确的影像学证据(仅限于增强 CT、MRI、PET-CT 和全身骨显像)或术后组织病理学证据提示存在肿瘤复发或转移的,即认为是肿瘤复发转移。随访截止时间 2022 年 2 月。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 和 The R Programming Language 4.2.0 统计软件进行数据分析。正态或近似正态分布数据采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,非正态分布数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。生存分析曲线描述采用 Kaplan-Meier 法,采用 Cox 等比例风险模型进行单因素及多因素生存分析,计算风险比(hazard ratio, HR)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;运用受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)来评估不同因素预测的区分度。

总体生存期(OS)是指自术后第 1 天作为随访起点,结局指标是任意原因导致的死亡。无病生存期(DFS)是指自术后第 1 天作为随访起点,结局指标是出现肿瘤复发转移或任意原因导致的死亡。

2 结果

2.1 一般特征

中国队列共 214 例,波兰队列共 82 例,2 组患者在年龄、性别、住院天数、有无糖尿病、手术方式、有无输血、肿瘤直径、Mayo 分级、T 分期、肾周脂肪侵犯、癌栓横纹肌样变的构成方面差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

PT 和 VTT 的核分级均根据 WHO/ISUP 分级标准将所有病理切片更新评估得出(图 1)。在 2 个队列中,PT 和 VTT 核分级的不同组合的患者数量见图 2。PT 和 VTT 核分级比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 预后分析

在中国队列和波兰队列中,患者的中位随访时

间分别为 61 个月和 43 个月;中位 OS 分别为 87 个月和 68 个月;中位 DFS 为 58 个月(波兰队列无 DFS);中国队列 5 年总体生存率为 57.1%,5 年无进展生存率为 47.4%;波兰队列 5 年总体生存率为 55.6%。

Cox 单因素回归分析显示肿瘤直径、Mayo 分级(Ⅲ/Ⅳ级)、T 分期(3c/4 期)、PT 核分级(Ⅳ级)、肿瘤肉瘤样变、肿瘤横纹肌样变、肾周脂肪侵犯、VTT 核分级(Ⅲ/Ⅳ级)、癌栓肉瘤样变、癌栓横纹肌样变是预后影响因素。显然 PT 和 VTT 的高级别与 2 个队列中的不良预后相关(图 3,表 2)。然而,将所有单因素分析的危险因素以及其他研究表明的危险因素纳入 Cox 多因素回归分析后,结果显示 PT 核分级不再是 OS 及 DFS 的独立危险因素(表 2,3)。VTT 核分级仍然是 OS 和 DFS 的独立危险因素。这在波兰验证队列中得到了进一步证实,VTT Ⅳ级为波兰队列 OS 独立危险因素。Cox 多因素回归分析结果表明 Mayo 分级、肿瘤肉瘤样变、肾周脂肪侵犯和 VTT 核分级与 OS 和 DFS 不良预后独立相关(表 2,3)。因 AJCC T 分期与 Mayo 分级高度重合,便在 Cox 多因素回归分析中排除了该变量。

此外,通过 ROC 曲线下 AUC 对不同因素预测预后的准确性进行评估,VTT 核分级在评估预后风险方面明显比其他指标更具优势(图 4)。总体而言,VTT 核分级比 PT 核分级具有更高的预测准确性。

3 讨论

近年来肾癌发病率逐步上升,据统计我国肾癌发病率为 5.48/10 万人,死亡率为 1.95/10 万人^[14]。既往采取的保守治疗预后差,死亡率高,近年来随着技术更新,腹腔镜手术治疗肾癌癌栓病例以及机器人复杂癌栓取出术的报道逐渐增多^[15-18]。显然,一次成功的手术可以为一部分非转移患者提供相当大的缓解作用,有时可以提高生存率^[3,19]。

淋巴结转移和远处转移是提示肾癌合并 VTT 患者预后不良的因素^[6,13,20],而无远处转移的肾癌伴 VTT 患者生存率较已发生转移患者明显要高且患者占比大^[2],因此,非转移性肾癌患者的风险应与转移性肾癌患者分开评估,因为转移本身是肾癌患者生存的关键决定因素^[6,10]。所以本研究剔除了所有发生淋巴及远处转移患者。而合并 VTT 的非转移性肾癌患者的个体复发风险也存在显著差异,是进行临床试验研究的理想对象,复发的风险很高,但预后差异很大,所以对非转移性肾细胞癌合并 VTT 的患者进行风险分层以指导患者术后监测和选择进行辅助治疗是有必要的。然而,目前对于预测预后的危险因素尚未达成共识^[21]。

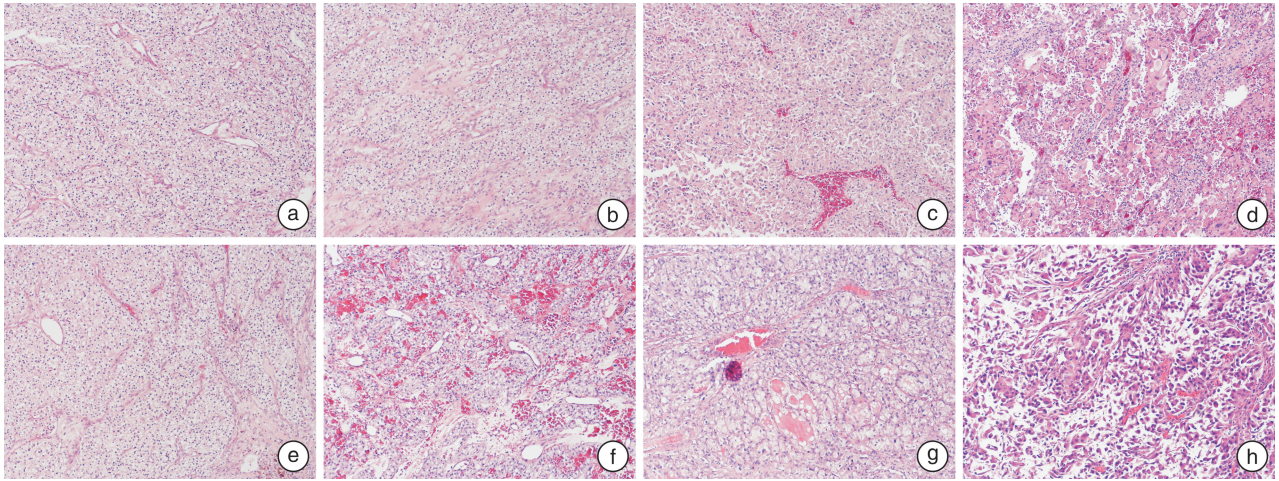
针对癌栓,临床医生通常只关注癌栓的高度,因为这决定了患者的手术方式。最广泛使用的 Mayo

癌栓 5 级分类法^[1]以及 2017 年提出的更适合微创手术的“301 分级^[22]”,指导了不同分级适合的不同手术方式,预测手术难度、时间、出血量以及预后相关。已有的肾癌预后模型如 UISS^[9],SSIGN^[23],Leibovich 等^[8]中通常也只纳入 TNM 分期以及肿瘤的病理特征,T 分期部分程度上体现了癌栓高度,但癌栓的病理特征受到了忽视,之前尚未见研究报道评估 VTT 核分级在术后风险评估中的预后意义,本研究则首次报道了 VTT 核分级是 nm-ccRCC 合并 VTT 患者预后的关键预测指标。

尽管肾细胞癌侵犯了静脉系统,但并不是所有的肾细胞癌都会发生转移。在本研究的 4 个独立因素中,癌栓 Mayo 分级^[10]、肿瘤肉瘤样变^[24]和肾周脂肪侵犯^[25]的预后意义与先前报道的研究一致。最重要的是,根据我们的数据分析结果,VTT 核分级是一个独立的预后预测因子,而且比传统的 PT 核分级更好,这与癌栓分级比肿瘤分级预测转移更好的观点一致,而几乎所有的病理和外科医生通常仅关注 VTT 内是否存在肿瘤细胞。

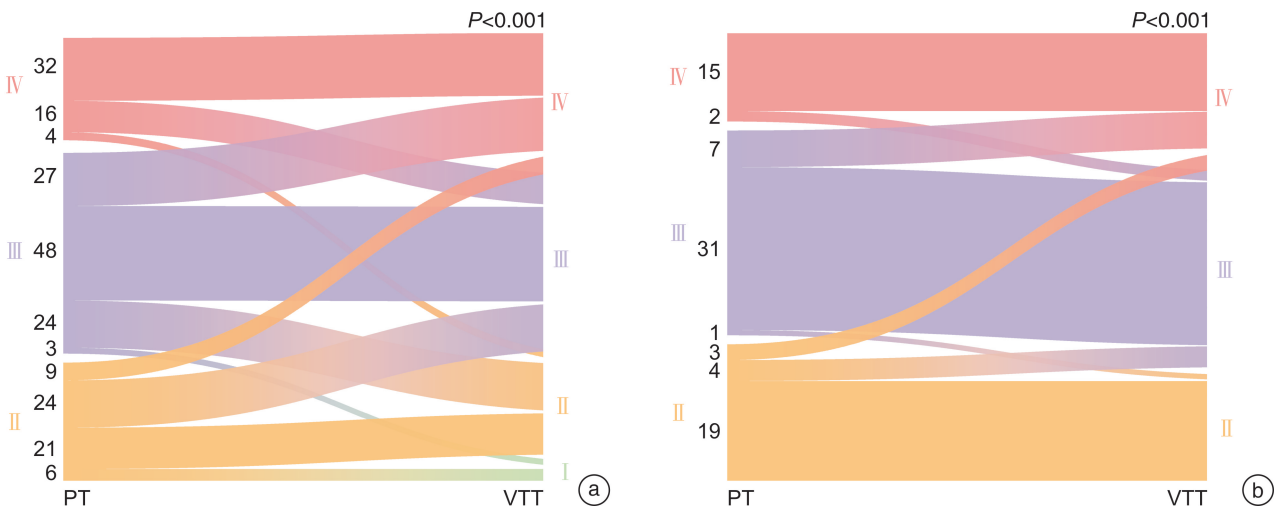
表 1 中国与波兰队列患者临床病理资料比较 例(%), $\bar{X}\pm S,M(Q_1,Q_3)$

项目	中国队列 (亚裔黄种人) (214 例)	波兰队列 (白种人) (82 例)	P 值	项目	中国队列 (亚裔黄种人) (214 例)	波兰队列 (白种人) (82 例)	P 值
年龄/岁	60.6±11.3	64.5±10.3	0.010	T 分期			<0.001
性别			0.017	T _{3a}	86(40.2)	69(84.2)	
男	149(69.6)	45(54.9)		T _{3b}	111(51.9)	11(13.4)	
女	65(30.4)	37(45.1)		T _{3c}	9(4.2)	0	
住院天数/d	12.0 (8.0,16.0)	13.0 (12.0,17.0)	0.005	T ₄	8(3.7)	2(2.4)	
血尿			0.788	PT 核分级			0.741
无	140(65.4)	55(67.1)		I	0	0	
有	74(34.6)	27(32.9)		II	60(28.0)	26(31.7)	
腰痛			0.592	III	102(47.7)	39(47.6)	
无	168(78.5)	62(75.6)		IV	52(24.3)	17(20.7)	
有	46(21.5)	20(24.4)		肿瘤坏死			0.603
高血压			0.863	无	122(57.0)	44(53.7)	
无	138(64.5)	52(63.4)		有	92(43.0)	38(46.3)	
有	76(35.5)	30(36.6)		肿瘤肉瘤样变			0.488
糖尿病			<0.001	无	184(86.0)	73(89.0)	
无	189(88.3)	58(70.7)		有	30(14.0)	9(11.0)	
有	25(11.7)	24(29.3)		肿瘤横纹肌样变			0.185
手术方式			<0.001	无	190(88.8)	77(93.9)	
开放	134(62.6)	78(95.1)		有	24(11.2)	5(6.1)	
腹腔镜	80(37.4)	4(4.9)		肾周脂肪侵犯			0.023
输血			<0.001	无	166(77.6)	53(64.6)	
无	83(38.8)	75(91.5)		有	48(22.4)	29(35.4)	
有	131(61.2)	7(8.5)		VTT 核分级			0.288
辅助治疗			0.200	I	9(4.2)	0	
无	154(72.0)	65(79.3)		II	49(22.9)	20(24.4)	
有	60(28.0)	17(20.7)		III	88(41.1)	37(45.1)	
肿瘤侧别			0.561	IV	68(31.8)	25(30.5)	
左	86(40.2)	36(43.9)		癌栓坏死			
右	128(59.8)	46(56.1)		无	143(66.8)		
肿瘤直径/cm	7.6(5.6,9.7)	8.3(6.0,11.0)	0.050	有	71(33.2)		
癌栓分级(Mayo)			<0.001	癌栓肉瘤样变			0.857
0	86(40.2)	69(84.2)		无	197(92.1)	76(92.7)	
I	45(21.0)	2(2.4)		有	17(7.9)	6(7.3)	
II	53(24.8)	4(4.9)		癌栓横纹肌样变			0.010
III	21(9.8)	7(8.5)		无	197(92.1)	67(81.7)	
IV	9(4.2)	0		有	17(7.9)	15(18.3)	
				5 年总生存率/%	57.1	55.6	
				5 年无病生存率/%	47.4		



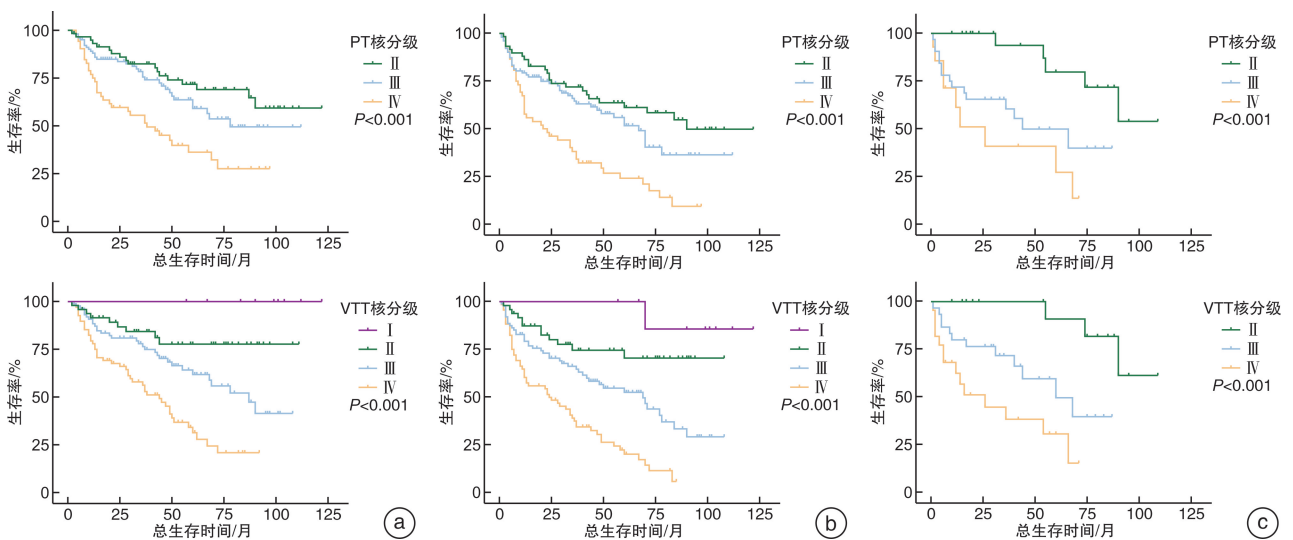
a~d:PT 核分级I级、II级、III级、IV级(HE, ×100);e~h:VTT 核分级I级、II级、III级、IV级(HE, ×100)。

图 1 肿瘤和癌栓病理组织特征图



a: 中国队列; b: 波兰队列。

图 2 中国及波兰 PT 与 VTT 核分级间的关系



a: 中国队列按 PT 核分级和 VTT 核分级分层的总生存情况; b: 中国队列按 PT 核分级和 VTT 核分级分层的无病生存情况; c: 波兰队列按 PT 核分级和 VTT 核分级分层的总生存情况。

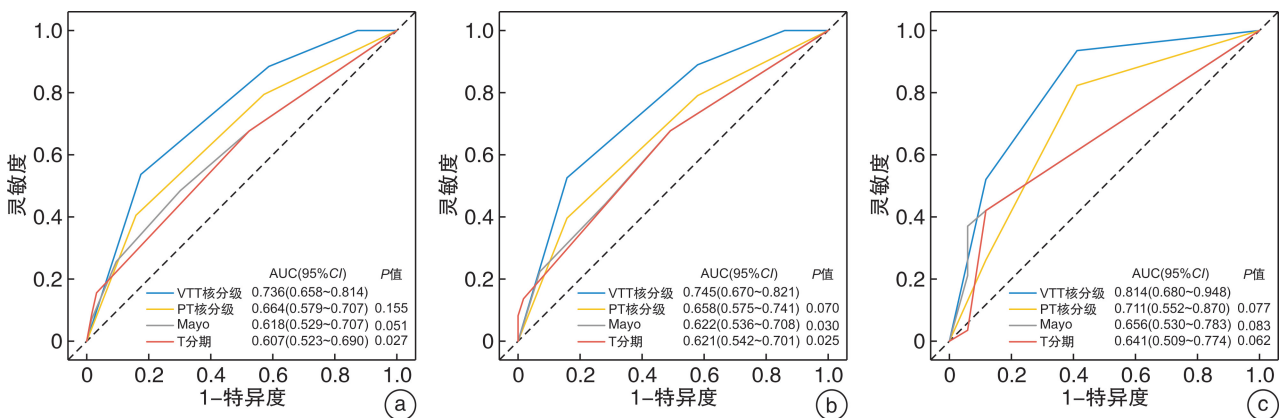
图 3 Kaplan-Meier 生存分析

表 2 中国与波兰队列 OS 的 Cox 回归单因素及多因素分析

因素	中国队列(214 例)				波兰队列(82 例)				
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析		
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	
年龄	1.009 (0.991~1.029)	0.329			0.966 (0.933~1.001)	0.055			
性别	女 vs 男	1.360 (0.877~2.109)	0.170		0.812 (0.383~1.722)	0.588			
住院天数		1.011 (0.987~1.035)	0.386		1.017 (0.928~1.114)	0.725			
血尿	有 vs 无	0.970 (0.616~1.526)	0.894		2.275 (1.080~4.794)	0.031			
腰痛	有 vs 无	1.448 (0.897~2.337)	0.130		1.630 (0.708~3.754)	0.251			
高血压	有 vs 无	1.180 (0.758~1.836)	0.463		1.087 (0.505~2.341)	0.831			
糖尿病	有 vs 无	0.678 (0.313~1.468)	0.324		1.045 (0.461~2.369)	0.917			
手术方式	开放 vs 腹腔镜	1.099 (0.701~1.721)	0.681		0.444 (0.060~3.277)	0.426			
输血	有 vs 无	1.546 (0.964~2.482)	0.071		1.762 (0.531~5.845)	0.354			
辅助治疗	有 vs 无	1.131 (0.709~1.805)	0.605		1.111 (0.474~2.603)	0.809			
肿瘤侧别	左 vs 右	1.103 (0.713~1.708)	0.659		0.890 (0.414~1.914)	0.765			
肿瘤直径		1.092 (1.025~1.163)	0.006		1.070 (0.966~1.185)	0.192			
癌栓分级(Mayo)	0	1	1		1		1		
	I	1.104 (0.592~2.058)	0.756	0.780 (0.411~1.482)	0.448	1.349 (0.178~10.201)	0.772	2.259 (0.252~20.249)	0.467
	II	1.389 (0.775~2.492)	0.270	1.290 (0.708~2.353)	0.406	8.432 (2.683~26.494)	<0.001	3.239 (0.920~11.401)	0.067
	III	2.995 (1.623~5.527)	<0.001	1.698 (0.906~3.181)	0.098	8.735 (3.485~21.899)	<0.001	14.045 (4.406~44.772)	<0.001
	IV	2.605 (1.070~6.340)	0.035	3.702 (1.466~9.344)	0.006				
T 分期	T _{3a}	1			1				
	T _{3b}	1.415 (0.874~2.290)	0.158		6.288 (2.789~14.177)	<0.001			
	T _{3c}	2.607 (1.071~6.344)	0.035						
	T ₄	3.439 (1.489~7.946)	0.004		4.180 (0.947~18.448)	0.059			
PT 核分级	I~II	1			1				
	III	1.440 (0.810~2.560)	0.214		4.312 (1.414~13.150)	0.010			
	IV	3.021 (1.693~5.390)	<0.001		7.228 (2.175~24.026)	0.001			
肿瘤坏死	有 vs 无	1.241 (0.810~1.899)	0.321		2.378 (1.116~5.067)	0.025			
肿瘤肉瘤样变	有 vs 无	3.705 (2.331~5.891)	<0.001	2.814 (1.732~4.573)	<0.001	5.033 (2.142~11.828)	<0.001	3.999 (1.330~12.029)	0.014
肿瘤横纹肌样变	有 vs 无	1.891 (1.065~3.358)	0.030		2.150 (0.279~16.557)	0.462			
肾周脂肪侵犯	有 vs 无	2.688 (1.734~4.168)	<0.001	2.379 (1.504~3.763)	<0.001	2.514 (1.200~5.270)	0.015	2.949 (1.246~6.981)	0.014
VTT 核分级	I~II	1		1	1		1		
	III	2.830 (1.348~5.943)	0.006	2.424 (1.134~5.181)	0.022	5.888 (1.289~26.891)	0.022	3.474 (0.627~19.242)	0.154
	IV	6.199 (2.997~12.824)	<0.001	4.460 (2.104~9.454)	<0.001	13.648 (2.945~63.254)	<0.001	8.277 (1.526~44.904)	0.014
癌栓坏死	有 vs 无	1.309 (0.843~2.034)	0.231						
癌栓肉瘤样变	有 vs 无	3.225 (1.777~5.851)	<0.001		1.778 (0.611~5.172)	0.291			
癌栓横纹肌样变	有 vs 无	3.929 (2.151~7.176)	<0.001		1.432 (0.540~3.800)	0.471			

表 3 中国队列 DFS 的 Cox 回归单因素及多因素分析

因素		中国队列(214 例)			
		单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄		1.009(0.992~1.026)	0.289		
性别	女 vs 男	1.163(0.787~1.718)	0.448		
住院天数		1.002(0.980~1.025)	0.842		
血尿	有 vs 无	1.032(0.697~1.529)	0.874		
腰痛	有 vs 无	1.429(0.935~2.183)	0.099		
高血压	有 vs 无	1.043(0.703~1.549)	0.833		
糖尿病	有 vs 无	0.532(0.259~1.093)	0.086		
手术方式	开放 vs 腹腔镜	0.883(0.595~1.311)	0.537		
输血	有 vs 无	1.366(0.912~2.045)	0.130		
辅助治疗	有 vs 无	1.232(0.819~1.851)	0.316		
肿瘤侧别	左 vs 右	1.063(0.727~1.554)	0.751		
肿瘤直径		1.056(0.998~1.118)	0.058		
癌栓分级(Mayo)	0	1		1	
	I	1.468(0.878~2.455)	0.143	1.159(0.683~1.966)	0.585
	II	1.579(0.948~2.627)	0.079	1.433(0.850~2.418)	0.177
	III	3.295(1.868~5.813)	<0.001	1.927(1.083~3.429)	0.026
	IV	1.979(0.828~4.728)	0.125	2.490(1.023~6.061)	0.044
T 分期	T _{3a}				
	T _{3b}	1.632(1.072~2.484)	0.022		
	T _{3c}	1.985(0.831~4.743)	0.123		
	T ₄	6.141(2.804~13.449)	<0.001		
PT 核分级	I~II	1			
	III	1.446(0.877~2.384)	0.148		
	IV	3.061(1.841~5.089)	<0.001		
肿瘤坏死	有 vs 无	1.061(0.730~1.542)	0.758		
肿瘤肉瘤样变	有 vs 无	2.795(1.817~4.299)	<0.001	1.883(1.202~2.949)	0.006
肿瘤横纹肌样变	有 vs 无	2.502(1.552~4.032)	<0.001		
肾周脂肪侵犯	有 vs 无	2.313(1.562~3.425)	<0.001	1.837(1.221~2.762)	0.003
VTT 核分级	I~II	1		1	
	III	2.788(1.496~5.196)	0.001	2.447(1.297~4.617)	0.006
	IV	6.095(3.296~11.273)	<0.001	4.515(2.380~8.563)	<0.001
癌栓坏死	有 vs 无	1.329(0.900~1.962)	0.152		
癌栓肉瘤样变	有 vs 无	3.158(1.848~5.397)	<0.001		
癌栓横纹肌样变	有 vs 无	4.003(2.327~6.889)	<0.001		



a: VTT 核分级与其他变量在中国队列中预测 OS 预测准确性; b: VTT 核分级与其他变量在中国队列中预测 DFS 预测准确性; c: VTT 核分级与其他变量在波兰队列中预测 OS 预测准确性。

图 4 VTT 核分级的 ROC 曲线

本研究是多中心回顾性研究,具有一定的局限性。首先,回顾性数据收集存在的局限性以及统计中可能出现的偏倚不可避免。其次,不同机构的诊断和治疗方法可能存在差异,导致结果产生偏差;但同时这也反映了真实世界的情况,使研究的结论更具普遍性。如果我们的发现在前瞻性研究中得到证实,癌栓病理分级应被引入常规的病理报告中,为nm-ccRCC伴VTT患者风险分层提供进一步的信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus[J]. *BJU Int*, 2004, 94(1): 33-41.
- [2] Zapala L, Sharma S, Kunc M, et al. Analysis of clinicopathological factors influencing survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3852.
- [3] Kaptein FHJ, van der Hulle T, Braken SJE, et al. Prevalence, treatment, and prognosis of tumor thrombi in renal cell carcinoma[J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(4): 522-531.
- [4] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(5): 799-810.
- [5] Garg H, Psutka SP, Hakimi AA, et al. A decade of robotic-assisted radical nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy: a systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes[J]. *J Urol*, 2022, 208(3): 542-560.
- [6] Gu LY, Li HZ, Wang ZH, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69: 112-120.
- [7] Wang BS, Ma RZ, Liu YQ, et al. Body mass index as an independent risk factor for inferior vena cava resection during thrombectomy for venous tumor thrombus of renal cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 17.
- [8] Leibovich BC, Blute ML, Chevillie JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(7): 1663-1671.
- [9] Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system[J]. *J Urol*, 2005, 174(2): 466-472; discussion 472; quiz 801.
- [10] Rodriguez Faba O, Linares E, Tilki D, et al. Impact of microscopic wall invasion of the renal vein or inferior vena cava on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: a multi-institutional analysis from the international renal cell carcinoma-venous thrombus consortium[J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(3): 435-441.
- [11] Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al. Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(2): 358-365.
- [12] Moreira DM, Gershman B, Lohse CM, et al. Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy[J]. *World J Urol*, 2016, 34(10): 1465-1472.
- [13] Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers [J]. *Eur Urol*, 2018, 73(4): 560-569.
- [14] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [15] 熊波波, 张劲松, 李宁, 等. 机器人手术系统在肾癌腔静脉癌栓取出术中的应用进展[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(4): 314-317.
- [16] 黄庆波, 彭程, 马鑫, 等. 机器人辅助腹腔镜 Mayo III~IV级下腔静脉癌栓取出术的经验总结(附5例报告)[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40(2): 81-85.
- [17] 王声政, 范雅峰, 王健阁, 等. 单一体位机器人腹腔镜肝后下腔静脉癌栓取出术的初步体会[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2022, 43(1): 23-27.
- [18] 刘志, 汪雄, 周佳维, 等. 伴有静脉癌栓肾癌患者手术效果及其相关预后因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(4): 265-270.
- [19] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(4): 399-410.
- [20] Stewart GD, Welsh SJ, Ursprung S, et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA) [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(6): 1051-1060.
- [21] Wolff I, May M, Hoschke B, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(5): 744-750.
- [22] 黄庆波, 彭程, 顾良友, 等. 肾肿瘤伴静脉癌栓“301分级系统”及手术策略(附100例病例分析)[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2017, 6(6): 328-332.
- [23] Frank I, Blute ML, Chevillie JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score [J]. *J Urol*, 2002, 168(6): 2395-2400.
- [24] Yang B, Xia HZ, Xu CX, et al. Impact of sarcomatoid differentiation and rhabdoid differentiation on prognosis for renal cell carcinoma with vena caval tumour thrombus treated surgically[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 14.
- [25] Abel EJ, Masterson TA, Karam JA, et al. Predictive nomogram for recurrence following surgery for non-metastatic renal cell cancer with tumor Thrombus [J]. *J Urol*, 2017, 198(4): 810-816.