

乳头状肾细胞癌机器人辅助腹腔镜下保留 肾单位手术的长期随访和预后研究*

陈泽清^{1,2} 杨文锦^{2,3} 陈子毅^{1,2} 郭宏骞^{1,2,3} 纪长威^{1,2,3}

[摘要] 目的:探讨机器人辅助腹腔镜下保留肾单位手术(nephron-sparing surgery, NSS)对乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, PRCC)患者的长期随访和预后的影响。方法:回顾性分析 2014 年 12 月—2023 年 10 月在南京鼓楼医院行机器人辅助腹腔镜手术的 119 例 PRCC 患者的临床资料。其中男 92 例,女 27 例,平均年龄(57.5 ± 11.8)岁,平均体重指数(24.56 ± 2.40) kg/m²。行 NSS 患者 97 例(NSS 组),行根治性肾切除术(radical nephrectomy, RN)患者 22 例(RN 组)。NSS 组患者术前中位估算肾小球滤过率(eGFR)为 103.7(85.4, 119.4) mL/min/1.73 m², RN 组患者术前中位 eGFR 为 100.1(85.1, 108.7) mL/min/1.73 m²。术后长期规律随访患者 99 例,详细记录患者的复发、转移情况以及总生存率(overall survival, OS)、无病生存率(disease-free survival, DFS)。结果:119 例患者手术均顺利完成,无中转开放手术。中位手术时间为 140(120, 180) min,中位术中出血量为 100(50, 120) mL,肿瘤平均最大径为(4.31 ± 2.16) cm。NSS 组患者术后中位 eGFR 为 90.3(69.9, 104.1) mL/min/1.73 m², RN 组患者术后中位 eGFR 为 63.2(54.1, 71.4) mL/min/1.73 m²。与 RN 组患者比较, NSS 组患者术前、术后 eGFR 变化差异无统计学意义。生存分析显示,手术方式是影响患者生存的独立因素, NSS 的长期随访 eGFR 优于 RN。术后随访超过 5 年的患者 29 例,其中死亡 3 例、复发 2 例、转移 1 例。RN 组患者死亡 2 例(1 例为多发转移患者)。结论:PRCC 患者行机器人辅助腹腔镜下 NSS 与 RN 生存率相当, NSS 患者随访肾功能恢复优于 RN 患者。

[关键词] 乳头状肾细胞癌;机器人辅助腹腔镜手术;保留肾单位手术;预后分析

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.003

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Long-term follow-up and prognosis of robot-assisted laparoscopic nephron-sparing surgery for papillary renal cell carcinoma

CHEN Zeqing^{1,2} YANG Wenjin^{2,3} CHEN Ziyi^{1,2} GUO Hongqian^{1,2,3} JI Changwei^{1,2,3}

(¹Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, 210008, China; ²Institute of Urology Nanjing University; ³Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine) Corresponding author: JI Changwei, E-mail: jichangwei@nju.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the effect of robot-assisted laparoscopic nephron-sparing surgery(NSS) on long-term follow-up and prognosis of patients with papillary renal cell carcinoma(PRCC). **Methods:** The clinical data of 119 PRCC patients who underwent robot-assisted laparoscopic surgery in Nanjing Drum Tower Hospital from December 2014 to October 2023 were retrospectively analyzed. There were 92 males and 27 females. Their average age was (57.5 ± 11.8) years, and the average body mass index was (24.56 ± 2.40) kg/m². Ninety-seven patients underwent NSS and 22 patients underwent radical nephrectomy(RN). Preoperative estimated glomerular filtration rate(eGFR) was 103.7(85.4, 119.4) mL/min/1.73 m² in NSS group patients and 100.1(85.1, 108.7) mL/min/1.73 m² in RN group patients. Ninety-nine patients were followed up regularly for a long time after surgery, and the recurrence, metastasis, overall survival(OS), and disease-free survival(DFS) rates of the patients were recorded in detail. **Results:** All 119 patients of operation were successfully completed without conversion to open surgery. The operation time was 140(120, 180) min, and intraoperative bleeding was 100(50, 120) mL. The maximum diameter of the tumor was (4.31 ± 2.16) cm. Postoperative eGFR was 90.3(69.9, 104.1) mL/min/1.73 m² in NSS group patients and 63.2(54.1, 71.4) mL/min/1.73 m² in RN group patients.

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82172777)

¹南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科(南京, 210008)

²南京大学泌尿外科研究所

³南京中医药大学鼓楼临床医学院泌尿外科

通信作者:纪长威, E-mail: jichangwei@nju.edu.cn

引用本文:陈泽清,杨文锦,陈子毅,等.乳头状肾细胞癌机器人辅助腹腔镜下保留肾单位手术的长期随访和预后研究[J].临床泌尿外科杂志,2024,39(11):950-953,959. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.003.

Compared with RN group patients, there was no statistically significant difference in eGFR changes before and after surgery in NSS group patients. Survival analysis showed that surgical approach was an independent factor affecting patient survival, and eGFR of NSS group was superior to RN group after long-term follow-up. Twenty-nine patients were followed up for more than 5 years. Three of them died, 2 relapsed, and 1 metastasized. Among them, two RN group patients died (one patient with multiple metastases). **Conclusion:** Robot-assisted NSS for patients with PRCC was associated with survival comparable to RN, but renal function of NSS patients recovered better than that of RN patients.

Key words papillary renal cell carcinoma; robot-assisted laparoscopic surgery; nephron sparing surgery; prognostic analysis

肾细胞癌是肾脏内最常见的实体病变,约占所有肾脏恶性肿瘤的 90%^[1]。其中透明细胞肾细胞癌是肾细胞癌中最常见的分型,占 70%~80%,而乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, PRCC)是非透明细胞癌中最常见的分型,占 10%~15%^[2]。近年来,机器人辅助腹腔镜手术作为一种先进的微创技术,已在肾癌治疗中取得了显著进展^[1]。目前关于机器人辅助肾肿瘤切除术的研究通常纳入的是透明细胞癌患者,对于 PRCC 在机器人辅助腹腔镜下的手术效果以及预后,仍缺乏相关的报道及长期随访结果。同时因为 PRCC 患者预后相较于肾透明细胞癌患者更好^[3],故而 PRCC 患者的最佳手术方案仍存在争议。因此本研究回顾性分析 2014 年 12 月—2023 年 10 月在南京鼓楼医院行机器人辅助腹腔镜手术的 119 例 PRCC 患者的临床资料。分析 PRCC 患者行机器人辅助腹腔镜下保留肾单位手术(nephron-sparing surgery, NSS)术后的长期随访和生存状态,并与机器人辅

助腹腔镜下根治性肾切除术(radical nephrectomy, RN)比较,探究 2 种术式对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究 119 例患者中,男 92 例,女 27 例,平均年龄为(57.5±11.8)岁,平均体重指数(body mass index,BMI)为(24.56±2.40) kg/m²;行 NSS 患者 97 例(NSS 组),行 RN 患者 22 例(RN 组)。NSS 患者术前中位估算肾小球滤过率(eGFR)为 103.7(85.4,119.4) mL/min/1.73 m²,RN 患者术前平均 eGFR 为 100.1(85.1,108.7) mL/min/1.73 m²。纳入标准:①所有患者均为单侧原发性肾肿瘤;②手术方式为机器人辅助腹腔镜手术;③术后病理为 PRCC;④术后规律随访。排除标准:①转移或复发肾肿瘤;②术前为孤立肾的患者;③术后病理合并其他类型的肾癌。本研究遵循的程序符合 2013 年修订的《世界医学学会赫尔辛基宣言》要求。2 组患者一般资料比较均差异无统计学意义,见表 1。

表 1 2 组患者临床基本资料比较			例(%), $\bar{X}\pm S,M(Q_1,Q_3)$
项目	NSS 组(97 例)	RN 组(22 例)	P 值
性别			0.570
男	76(78.4)	16(72.7)	
女	21(21.6)	6(27.3)	
年龄/岁	57.6±10.8	56.8±15.7	0.829
BMI/(kg/m ²)	24.4±2.4	25.2±2.5	0.427
术前 eGFR/(mL/min/1.73 m ²)	103.7(85.4,119.4)	84.3(64.5,99.7)	0.437

1.2 方法

手术均采用达芬奇机器人 Si 或 Xi 系统,根据术前辅助检查综合评估,确定手术方式为机器人辅助腹腔镜下 NSS 或 RN。主要手术方法如下。

患者全身麻醉后取健侧卧位,根据肿瘤位置选择经腹膜或腹膜后路径,同时置入穿刺套管。

NSS 组:游离肾蒂组织及肾动脉。近瘤体处打开脂肪囊,暴露肿瘤及周围正常肾组织,视肿瘤大小适当游离肾脏以利于切除肿瘤。腔镜血管夹阻断肾动脉,距肿瘤假包膜 1~2 mm 处钝锐性结合剔除瘤体。间断缝合肾脏。解除肾动脉阻断,充分观察止血后结束手术。

RN 组:游离肾蒂组织,依次夹闭离断肾脏动静脉。沿肾脂肪囊外缘游离出完整肾脏,并在肾脏下极最低位离断输尿管,完整切除肾脏。充分观察止血后结束手术。

1.3 随访

术后观察患者生命体征情况。复查血常规、尿常规、血肌酐等指标。长期随访时间截至 2024 年 5 月。随访形式包括电话随访和门诊复查,随访频率为 2 年内每 3 个月 1 次,2~5 年为每半年 1 次,5 年后每年 1 次。随访内容包括患者生存状态,如有无复发、转移或死亡,复查胸腹部 CT 结果以及血肌酐和 eGFR 值。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 分析统计数据。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 U 检验。计数资料采用例数或百分比表示进行单因素分析和多因素 Cox 回归分析,探讨影响生存时间的因素。对影响随访远期肾功能的因素进行单因素分析和多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组纳入的 119 例符合条件的 PRCC 患者均在术后规律随访,其中患者经腹入路 77 例(64.7%),经腰入路 42 例(35.3%);中位手术时间为 140(120,180) min,中位术中出血量为 100(50,120) mL,术后中位 eGFR 为 84.3(64.5,99.7);术后输血 6 例(5%),二次手术 1 例(0.8%)。术后病理结果显示 T1a 期 68 例(57.1%),T1b 期 36 例(30.3%),T2 期 6 例(5.9%),T3 期 7 例,T4 期 2 例(1.7%)。2 组患者术后资料比较见表 2。

表 2 2 组患者术后资料比较

例(%), $M(Q_1, Q_3)$

项目	NSS 组(97 例)	RN 组(22 例)	P 值
手术入路			0.004
经腹	57(58.8)	20(90.9)	
经腰	40(41.2)	2(9.1)	
手术时间/min	140.0(117.5,172.5)	160.0(120.0,182.5)	0.174
术中出血/mL	50(50,100)	100(50,100)	0.321
二次手术			0.035
是	0(0)	1(4.5)	
否	97(100.0)	21(95.5)	
术后输血			0.041
是	3(3.1)	3(13.6)	
否	94(96.9)	19(86.4)	
术后 eGFR/(mL/min/1.73 m ²)	90.3(69.9,104.1)	63.2(54.1,71.4)	<0.001
肿瘤最大径/cm	3.70(2.50,5.15)	5.50(4.08,7.25)	<0.001
病理分期			<0.001
T1a	63(64.9)	5(22.7)	
T1b	28(28.9)	8(36.4)	
T2	2(2.1)	4(18.2)	
T3	3(3.1)	4(18.2)	
T4	1(1.0)	1(4.5)	

NSS 组患者术后中位 eGFR 与 RN 组患者比较差异有统计学意义($P < 0.001$),与预期符合相符;同时与 RN 组患者比较,NSS 组患者术前、术后 eGFR 变化差异无统计学意义,接受 NSS 的患者术后肾功能变动较 RN 术后更小,手术对肾的损伤更小。

患者的中位随访时间为 33(13,55)个月。生存分析显示,手术方式是影响患者生存的独立危险因素($P = 0.012$),NSS 的长期随访 eGFR 优于 RN ($P < 0.001$)。术后随访超过 5 年的患者有 29 例,其中接受 NSS 的患者中有 1 例死亡、2 例复发,总生存率(overall survival,OS)为 98.96%,无病生存率(disease-free survival,DFS)为 97.9%;接受 RN 的患者中有 2 例死亡、1 例转移,OS 为 90.9%,DFS 为 95%,其中 1 例死亡患者为全身多发转移。即机器人辅助腹腔镜下 NSS 较机器人辅助腹腔镜下 RN 有着相当的 DFS。

在规律随访的 119 例患者中,有 99 例患者复查了肾功能,我们记录了随访患者的最近一次随访的 eGFR 值。机器人辅助腹腔镜下 NSS 组患者的随访 eGFR 为 (89.6 ± 28.9) mL/min/1.73 m²,相较于 RN 组患者的随访 eGFR 为 (64.6 ± 18.9) mL/min/1.73 m²,NSS 的患者在远期随访中有着更好的肾功能($P < 0.05$)。将随访时 eGFR 恢复至正常值基线(90 mL/min/1.73 m²)及以上定义为术后肾功能恢复良好,将 99 例有完整随访数据患者的术前及术后资料作为变量与随访肾功能进行 logistic 单因素和多因素回归分析。单因素分析结果显示:术前 eGFR 与术后 eGFR 与随访 eGFR 能恢复到正常值基线有关;多因素分析显示术前和术后的 eGFR 与随访 eGFR 恢复到正常值存在独立相关性,即随访肾功能的恢复与术前和术后的肾功能相关。

3 讨论

2014 年 12 月—2023 年 10 月本中心共有 142 例患者行机器人辅助腹腔镜下 NSS 或 RN,术后病理诊断为 PRCC(I 型、II 型、嗜酸细胞),但根据 2022 年 WHO 第五版肾肿瘤分类,PRCC 不再分为传统意义上的 I 型和 II 型^[4],而是统一命名为 PRCC(在描述中提及亚型/变体)^[5],故而将术后病理符合第五版 WHO 肾肿瘤分类条件的 119 例 PRCC 且规律随访的患者纳入研究。

当前局限性的透明细胞癌和非透明细胞癌的指南推荐治疗方式为手术切除^[6],NSS 与 RN 的比较已经被广泛讨论^[7-8],但肿瘤的研究对象多为透明细胞癌,非透明细胞癌特别是 PRCC 术后的比较以及长期随访研究报道较少。通常认为,与透明细胞癌相比,乳头状肾细胞癌多局限于肾内生长临床分期较早(pT1~2N0M0),并且发生远处转移(肺/内脏等)的概率较低,预后也更好^[3]。一项多中心的研究表明,传统腹腔镜手术下的局限性 PRCC 预后优于透明细胞癌^[9],而机器人辅助腹腔镜下两者的比较尚未见文献报道。故而本研究回顾机器人辅助腹腔镜下 PRCC 术后患者的长期随访和肾功能的变化,探索最佳的手术方案。

有研究指出 PRCC 患者的预后受到多种因素的影响,包括围手术期特征、术后病理及分期^[10]。本研究重点讨论了与 PRCC 相关的预后因素,重点关注围手术期特征,即术前一般资料、术中不良事件发生以及术后病理资料对患者预后的影响。

一项国际多中心的回顾性研究显示^[1],腹腔镜下接受 PN 的 PRCC 患者相较于 RN 有着更好的 OS 和肿瘤特异性生存率(cancer specific survival,CSS),同时他们指出,肿瘤分期是影响 CSS 的唯一预后因素,这与我们的研究略有不同。本研究中观察到患者的预后以及肾功能与术前和术后第 1 天肾功能息息相关,该结果提示在对术前肾功能较好的患者行手术治疗时,要注意不要过多地损害肾实质,而对术前肾功能较差的患者来说,积极地进行保肾手术可能会对术后恢复有所裨益。有研究指出,RAPN 治疗 cT2a 期肾肿瘤能够有效地维持患者术后肾功能水平的稳定,积极地进行保肾手术会使患者在术后更加受益,这与本中心的研究结果相似^[11]。

本研究显示,PRCC 的 RN 和 NSS 的预后基本相当,DFS 差异无统计学意义,主要原因可能是达芬奇机器人系统的成熟运用,手术过程中做到了较好的瘤控,同时减少了围手术期不良事件的发生。我们主要探讨了术中出血量以及是否二次手术对随访肾功能的影响,这可能是由于达芬奇机器人系统的综合优势^[12],使得不良事件的发生率下降,样本量少显示结果均差异无统计学意义($P>0.05$)。

传统的 NSS 主要为肾部分切除术^[13],本中心

在行保肾手术时多采用了能够保留更多肾实质的肾肿瘤剝切术,即在临近肿瘤假包膜外多切除 1~2 mm。该术式的肿瘤切缘的阳性率在治疗中低复杂程度的肾肿瘤时并不劣于肾部分切除术^[14],同时本术式术后及随访远期肾功能恢复较好。

综上所述,长期的随访结果显示对于 PRCC 的患者,行机器人辅助腹腔镜下 NSS 的 OS 与 RN 相当;患者长期的肾功能恢复更好,且与术前和术后的 eGFR 值相关。但本研究也存在一定的局限性:一方面本研究为回顾性研究和单中心研究,样本较少,存在选择偏倚,可能会影响到数据的准确性;另一方面本研究随访时间长、部分患者失访,导致生存分析的结果及肾功能的随访结果可能产生了一定的偏倚。未来需要加大样本量,同时增加随机对照,增加多中心结果研究,进一步验证保留肾单位术后的预后情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hu X, Wang YH, Shao YX, et al. Radical versus partial nephrectomy for T1 non-clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(8):1519-1523.
- [2] Liu YJ, Houldsworth J, Emmadi R, et al. Assessing genomic copy number alterations as best practice for renal cell neoplasia: an evidence-based review from the cancer genomics consortium workgroup [J]. *Cancer Genet*, 2020, 244:40-54.
- [3] Ren W, Gao X, Zhang X, et al. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma after surgical management[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(5):725-733.
- [4] Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5):458-468.
- [5] 周露婷, 杨晓群, 王朝夫. 第五版 WHO 肾脏肿瘤新分类主要变化解读[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(12):1409-1413.
- [6] 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.
- [7] van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(4):543-552.
- [8] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5):972-993.

(下转第 959 页)

- analysis of comparative studies[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(4):606-617.
- [8] Pecoraro A, Amparore D, Manfredi M, et al. Partial vs. radical nephrectomy in non-metastatic pT3a kidney cancer patients: a population-based study[J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2022, 74(4):445-451.
- [9] Stout TE, Gellhaus PT, Tracy CR, et al. Robotic partial vs radical nephrectomy for clinical T3a tumors: a narrative review [J]. *J Endourol*, 2023, 37(9):978-985.
- [10] Beksac AT, Okhawere KE, Abou Zeinab M, et al. Robotic partial nephrectomy for management of renal mass in patients with a solitary kidney: can we expand the indication to T2 and T3 disease? [J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2022, 74(2):203-208.
- [11] Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney[J]. *Urology*, 2012, 79(2):356-360.
- [12] Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(5):891-901.
- [13] Porpiglia F, Mari A, Amparore D, et al. Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (the RECORD 2 project) [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(8):4295-4304.
- [14] Carbonara U, Crocerossa F, Campi R, et al. Retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy: a systematic review and pooled analysis of comparative outcomes[J]. *Eur Urol Open Sci*, 2022, 40:27-37.
- [15] 蒋思雄, 杨玻, 鞠红卫, 等. 弓状韧带与肾动脉关系的后腹腔镜肾切除解剖学研究[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(10):90-93.

(收稿日期:2024-08-20)

(上接第 953 页)

- [9] Steffens S, Janssen M, Roos FC, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma: a multicentre study[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15):2347-2352.
- [10] Zucchi A, Novara G, Costantini E, et al. Prognostic factors in a large multi-institutional series of papillary renal cell carcinoma[J]. *BJU Int*, 2012, 109(8):1140-1146.
- [11] 冯圣佳, 沈凯, 沈黎辉, 等. 机器人辅助与腹腔镜肾部分切除术治疗 cT2a 期肾癌的安全性和可行性比较分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2024, 39(8):684-688.
- [12] Satkunasivam R, Tsai S, Syan S, et al. Robotic unclamped “minimal-margin” partial nephrectomy: ongoing refinement of the anatomic zero-ischemia concept [J]. *Eur Urol*, 2015, 68(4):705-712.
- [13] Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(2):214-222.
- [14] Lu Q, Zhao XZ, Zhang S, et al. Robot-assisted simple enucleation versus standard robot-assisted partial nephrectomy for low-or intermediate-complexity, clinical T1 renal tumors: a randomized controlled noninferiority trial[J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(2):275-281.

(收稿日期:2024-08-22)