

肾母细胞瘤常规行淋巴结清扫术对预后的影响研究



全文二维码

刘沛 杨洋 黄蕾 李怡 宋宏程 张潍平 孙宁

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科, 北京 100045

刘沛和杨洋对本文有同等贡献

通信作者: 张潍平, Email: zhangwpp@163.com

【摘要】 目的 探讨常规行淋巴结清扫术对预后良好型肾母细胞瘤临床结局的影响。 **方法**

回顾性分析首都医科大学附属北京儿童医院自2008年3月至2020年5月收治的预后良好型肾母细胞瘤患儿的临床资料并进行随访, 根据是否行淋巴结清扫术分为两组, 即淋巴结采样组和淋巴结清扫组, 比较两组淋巴结取样数量及阳性率, 并进行生存分析, 比较两组预后情况。 **结果** 共379例患儿纳入本研究, 淋巴结采样组337例, 中位淋巴结获取数量3枚[四分位数范围(interquartile range, IQR): 1~4枚], 阳性例数23例(23/337, 6.8%); 淋巴结清扫组42例, 中位淋巴结获取数量12枚(IQR: 8~15枚), 阳性例数4例(4/42, 9.5%)。淋巴结清扫组淋巴结获取数量明显多于淋巴结采样组($P < 0.05$), 淋巴结清扫组淋巴结病检阳性率高于淋巴结采样组, 但差异无统计学意义($P = 0.164$)。379例中317例获得随访, 中位随访时间43个月(IQR: 19~67个月), 其中22例发生复发或转移, 包括腹膜后复发11例、盆腔复发3例、肝转移2例、肺转移5例、脑转移1例; 死亡9例。两组在病理分期、病理类型及年龄上比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。K-M分析结果显示, 淋巴结采样组及淋巴结清扫组2年无事件生存率分别为92.7%及94.8%, 差异无统计学意义($P = 0.580$)。COX多因素分析结果显示病理分期为影响患儿无事件生存率的独立危险因素($P < 0.01$)。 **结论** 肾母细胞瘤行常规淋巴结清扫术对预后无明显影响。

【关键词】 Wilms 瘤; 淋巴结切除术; 病理学; 预后; 儿童

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205079-003

Outcomes of event-free survival in children with Wilms tumor undergoing routine lymph node dissection

Liu Pei, Yang Yang, Huang Lei, Li Yi, Song Hongcheng, Zhang Weiping, Sun Ning

Department of Pediatric Urology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Weiping, Email: zhangwpp@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the prognosis of routine lymph node dissection in Wilms tumor.

Methods Retrospective review was conducted for clinicopathologic parameters of 379 children with favorable-histology Wilms tumor. Based upon the approach of lymph node yield, lymph node sampling (LNS, $n = 337$) and lymph node dissection (LND, $n = 42$) were assigned. **Results** The median lymph node yield were 3 (IQR: 1~4) with 23 lymph node positive in LNS group and 12 (IQR: 8~15) with 4 lymph node positive. The number of lymph node yield was statistically greater in LND group ($P < 0.05$). Among 317 patients with a median follow-up period of 43 months (IQR: 19~67 months), 22 developed local recurrence or metastasis, including retroperitoneal recurrence ($n = 11$), pelvic recurrence ($n = 3$), hepatic metastasis ($n = 2$), lung metastasis ($n = 5$) and brain metastasis ($n = 1$). There were 9 deaths. No significant inter-group difference existed in event-free survival rate ($P = 0.580$). **Conclusion** The prognosis of Wilms tumor is not affected obviously by routine lymph node dissection.

【Key words】 Wilms Tumor; Lymph Node Excision; Pathology; Prognosis; Child

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205079-003

肾母细胞瘤是儿童最常见的肾脏恶性肿瘤,随着综合治疗水平的提高,其总体存活率达 90% 以上^[1]。肾母细胞瘤是否合并淋巴结转移是决定术后辅助治疗方案及其预后的重要因素之一^[2-3]。对肾母细胞瘤行术中淋巴结采样活检术是判断淋巴结转移的重要方法^[3-4]。目前关于是否需要肾母细胞瘤患儿常规于术中行淋巴结清扫术以提高淋巴结采样数量并提升预后存在争议。本研究旨在总结首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科近 12 年间肾母细胞瘤患儿的诊治情况,并根据是否行淋巴结清扫进行分组比较,探讨肾母细胞瘤常规行淋巴结清扫术对预后的影响。

资料与方法

一、临床资料

回顾性分析本院 2008 年 3 月至 2020 年 5 月收治的肾母细胞瘤患儿临床及病理资料,病例纳入标准:病理分型为预后良好类型、临床资料完整、于本院首诊治疗且遵医嘱完成综合治疗者。排除标准:①术前行新辅助化疗;②双侧肾母细胞瘤;③行保留肾单位手术及病理分型为非预后良好型者。按照上述纳入与排除标准共 379 例患儿入组本研究,其中男 219 例,女 160 例;中位年龄 27 个月[四分位数范围(interquartile range, IQR):15~43 个月];左侧 197 例,右侧 182 例;术前均行腹部超声、腹部增强 CT 和胸部 CT 检查,52 例影像学检查提示腹膜后淋巴结肿大,考虑为淋巴结转移。患儿均按美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)制定的方案进行分期及治疗^[1]。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会批准([2022]-E-219-R)。

患儿均行根治性瘤肾切除术,术中均取淋巴结送病理学检查。本院自 2017 年起有医者对肾母细胞瘤患儿常规行淋巴结清扫术(清扫范围上界为腹腔干水平,下界为肠系膜下动脉水平,左侧肾母细胞瘤淋巴结清扫右侧界为下腔静脉左侧缘,右侧肾母细胞瘤淋巴结清扫左侧界为腹主动脉右侧缘,对区域内主要血管进行骨骼化并获取淋巴结组织),设为淋巴结清扫组。未行淋巴结清扫术者仅于术中行淋巴结采样活检术,设为淋巴结采样组,活检位置主要为肾门处及主动静-腔静脉间淋巴结。

379 例中,病理分期 I 期 174 例(174/379,

45.9%), II 期 137 例(137/379, 36.1%), III 期 47 例(47/379, 12.5%), IV 期 21 例(21/379, 5.5%)。病理分型胚芽型 90 例,间叶型 74 例,上皮型 54 例和混合型 161 例。

二、统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计分析。对淋巴结采样组和淋巴结清扫组两组患儿的淋巴结取样数量及阳性率进行比较,并评估淋巴结病检阳性与术前影像学发现淋巴结肿大的符合率。通过门诊及电话随访获得两组患儿的术后存活、转移及复发情况,组间比较使用 t 检验或 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析并绘制生存曲线,采用 Log-rank 法比较两组患儿预后差异;使用 COX 多因素分析了解影响患儿无事件生存率的独立危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

379 例中,淋巴结活检阳性 27 例,阳性率为 7.1%。淋巴结采样组 337 例,中位淋巴结获取数量 3 枚(IQR:1~4 枚),阳性例数 23 例(占 6.8%)。淋巴结清扫组 42 例,中位淋巴结获取数量 12 枚(IQR:8~15 枚),阳性例数 4 例(占 9.5%)。淋巴结清扫组淋巴结获取数量明显多于淋巴结采样组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴结清扫组淋巴结病检阳性率高于淋巴结采样组,但差异无统计学意义($P = 0.164$)。术前影像学检查(B 超/CT)提示淋巴结肿大 52 例,仅 21 例(40.3%)为淋巴结阳性,其诊断淋巴结阳性的敏感性为 77.8%,特异性为 91.2%,阳性预测值为 40.3%,阴性预测值为 98.2%。

379 例患儿中,317 例获随访(表 1),中位随访时间 43 个月(IQR:19~67 个月),22 例发生复发或转移,其中腹膜后复发 11 例、盆腔复发 3 例、肝转移 2 例、肺转移 5 例、脑转移 1 例;死亡 9 例。淋巴结清扫组较淋巴结采样组在年龄、病理分期及病理类型等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。Kaplan-Meier 生存分析显示,淋巴结采样组及淋巴结清扫组 2 年无事件生存率分别为 92.7% 及 94.8%,差异无统计学意义($P = 0.580$,图 1)。将淋巴结清扫与否、病理类型及病理分期纳入多因素分析,仅病理分期为影响肾母细胞瘤患儿无事件生存率的独立危险因素($P < 0.01$),见表 2。

表 1 两组肾母细胞瘤患儿临床与病理特征及随访时间比较

Table 1 Clinical characteristics of two groups

分组	例数	年龄(月)	分期[例(%)]			
			I	II	III	IV
淋巴结采样组	275	27(IQR:14~43)	113(41.1)	117(42.5)	34(12.4)	11(4.0)
淋巴结清扫组	42	31(IQR:17~41)	16(38.1)	16(38.1)	7(16.7)	3(7.1)
统计量		$Z=0.522$		$\chi^2=1.589$		
P 值		0.673		0.990		

分组	例数	病理类型[例(%)]				随访时间(月)
		胚芽型	间叶型	上皮型	混合型	
淋巴结采样组	275	62(22.5)	53(19.3)	31(11.3)	129(46.9)	46(IQR:17~70)
淋巴结清扫组	42	12(28.6)	7(16.7)	8(19.0)	15(35.7)	32(IQR:23~42)
统计量			$\chi^2=3.493$			$Z=5.593$
P 值			0.322			<0.001

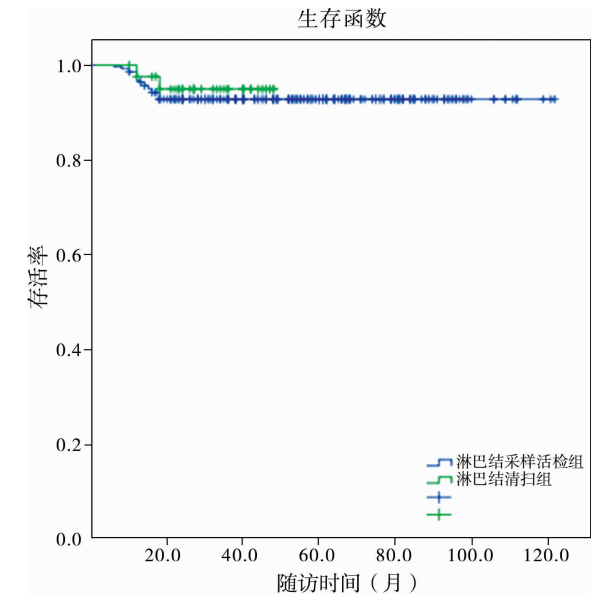


图 1 两组肾母细胞瘤患儿 2 年无事件生存率曲线

Fig.1 Curve of event-free survival in two groups

表 2 影响 317 例肾母细胞瘤患儿无事件生存率的多因素分析

Table 2 Multivariable Cox regression analyses predicting event-free survival in 317 children

变量	OR 值	95% CI 值	P 值
临床分期	3.532	1.785~6.989	<0.010
淋巴结清扫	0.622	0.770~5.010	0.655
病理类型	1.075	0.087~1.328	0.505

讨论

肾母细胞瘤是儿童肿瘤中开展综合治疗最早、效果最好的恶性肿瘤之一,目前经综合治疗后 5 年无事件生存率及总体生存率分别达 83%~85% 及 90%~95%^[1]。有无淋巴结转移是决定术后是否需要加强化疗及放疗的重要标准之一,根据美国

国家肾母细胞瘤研究组(National Wilms' Tumor Study, NWTS)数据,在 NWTS-5(National Wilms' Tumour Study)中淋巴结活检阳性率约 23.7%,是Ⅲ期肾母细胞瘤最常见的原因之一,淋巴结活检阳性患儿的 5 年无事件生存率为 81%,明显低于淋巴结活检阴性患儿,且在Ⅲ期患儿中淋巴结活检阳性者较肿瘤破裂及切缘阳性患儿的预后更差^[2-3,5-6]。因此临床中应重视术中淋巴结取样,避免Ⅲ期肾母细胞瘤的漏诊。

目前对于淋巴结的获取方式及需采样获取淋巴结的数量存在争议。有学者认为淋巴结活检数量超过 7 个可明显提高淋巴结阳性检出率,Kieran 等^[3]回顾分析 NWTS4-5 中共 3 409 例患儿淋巴结取样活检的数据后发现,当淋巴结取样数超过 7 枚时淋巴结阳性检出率明显提高,行淋巴结采样活检患儿与未行淋巴结活检者相比,前者 5 年无事件生存率明显增加。Saltzman 等^[4]进一步分析淋巴结采样数量及淋巴结阳性率的关系发现,当淋巴结采样数量在 6~10 枚时,可将淋巴结阳性的漏诊率降至 10% 以下。除淋巴结活检数量外,行淋巴结采样活检的部位也十分重要。既往文献认为肾门处淋巴结为第一转移部位,仅于此处行淋巴结活检即可^[7]。但近年来越来越多学者认为肾门处淋巴结并非淋巴结转移的第一站,存在跳跃性转移情况^[8-10]。Qureshi 等^[8]分别对肾门处及主动脉-腔静脉间淋巴结进行分站活检,发现约 26% 的患儿为跳跃性淋巴结转移,其中最常见的转移位置为主动脉-腔静脉间淋巴结。近期 Sadeghi 等^[9]使用放射性示踪剂对肾母细胞瘤的前哨淋巴结进行术中标记,并对标记的前哨淋巴结及其他区域淋巴结进行活检,结果发现约 40% 的肾母细胞瘤前哨淋巴结位

于主动脉-腔静脉间,且前哨淋巴结阴性患儿其他部位淋巴结亦无转移。因此笔者认为需对肾母细胞瘤行分站活检,重点为肾门处及主动脉-腔静脉间淋巴结,淋巴结取样部位较淋巴结获取数量更为重要。

为获得更多的淋巴结取样数量,从而准确评估临床分期,可选择行淋巴结清扫术,但其对预后的影响尚存在争议。Zhuge 等^[11]研究认为,随着淋巴结获取数量的增加,患儿 5 年总体生存率逐渐提升。但 Kieran 等^[3]研究认为,行淋巴结采样活检患儿与未行淋巴结活检者相比,前者 5 年无事件生存率明显提升,但淋巴结获取数量对患儿无事件生存率无明显影响,且过于广泛的淋巴结清扫术还可能增加术后淋巴漏的概率^[12-13]。本研究中共 42 例患儿行淋巴结清扫术,中位淋巴结获取数量 12 枚(IQR: 8~15 枚),获取淋巴结数量显著高于淋巴结采样组,淋巴结阳性率虽高于采样组,但差异无统计学意义,可能与样本量相对较少有关。在预后方面,常规淋巴结清扫组与淋巴结采样组在年龄及术前临床病理分期方面差异无统计学意义,具有可比性,淋巴结清扫组随访时间短于淋巴结采样组,这与本院自 2017 年起由部分医生常规行淋巴结清扫术有关。通过 K-M 分析,两组 2 年无事件生存率差异无统计学意义,因此常规对肾母细胞瘤患儿行淋巴结清扫术对预后无明显影响。

笔者认为,常规行淋巴结清扫术对肾母细胞瘤患儿预后无明显助益的原因在于:①如前文所述,在标准分站式采样取足淋巴结的前提下,对淋巴结阳性的漏诊率已降至较低水平,在此基础上进一步行淋巴结清扫以获取更多的淋巴结数量提高阳性诊断率,并不能显著改善肾母细胞瘤的预后^[4]。②与其他需常规行淋巴结清扫的实体肿瘤不同,肾母细胞瘤对放、化疗均敏感,在足够强度化疗及放疗的辅助下,其对淋巴结转移病灶的作用可抵消淋巴结清扫对淋巴结的阻断作用。有文献报道,若按国际儿科肿瘤学会(International Society of Pediatric Oncology, SIOP)方案行术前化疗后再手术,则淋巴结阳性率为 14.4%,低于 NWTS-5 组的 23.7%^[2,6];且接受术前化疗后再于术中行淋巴结活检可发现广泛坏死的淋巴结,这也反映了化疗对淋巴结的作用^[10]。

虽然肾母细胞瘤常规行淋巴结清扫术对预后无影响,但若通过术前影像学评估对是否存在淋巴结转移进行准确预测,则可帮助临床决策。Lubahn

等^[14]研究 CT 显示淋巴结肿大与病理证实淋巴结阳性之间的关系后发现,以 7 mm 为 cutoff 值时,其诊断淋巴结阳性的敏感性和特异性分别为 70% 和 57%,阴性预测值为 89%。本研究术中术前影像学检查(B 超/CT)提示淋巴结肿大患儿 52 例,病理证实为淋巴结阳性者仅 21 例,占 40.3%,敏感性为 77.8%,特异性为 91.2%,阳性预测值为 40.3%,阴性预测值为 98.2%,阴性预测值较大,与上述文献报道相符。因此术前影像学检查提示淋巴结肿大不能很好反映淋巴结阳性情况,因而很难通过术前检查判断患儿是否需行淋巴结清扫术,因此后续研究需要寻找对判断淋巴结活检阳性更敏感的辅助检查方式。

本研究为回顾性研究,可能存在一定的选择偏倚。如 1p,16q 杂合性丢失可能与预后有关,但本研究入组患儿时间跨度较大,大部分患儿缺少 1p16q 杂合性丢失数据,故分析预后时未考虑该因素^[1]。尽管如此,本研究对是否需对肾母细胞瘤常规行淋巴结清扫术进行了探究,可为临床决策提供依据。

综上所述,预后良好型肾母细胞瘤在经规范的综合治疗后效果较好。术中淋巴结取样是病理分期的重要参考依据,术前影像学检查提示淋巴结肿大不能很好提示淋巴结阳性情况,不能根据影像学结果决定是否进行淋巴结清扫术,常规行淋巴结清扫术可提高淋巴结获取数量,对分期有帮助,但对预后无影响,因此不建议对肾母细胞瘤常规行淋巴结清扫术;对肾门处及主动脉-腔静脉间淋巴结进行分站式活检,且尽量取到 7 枚,更为重要。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘沛和杨洋负责论文构思及撰写;黄蕾和李怡负责数据整理及统计分析;宋宏程、张潍平、孙宁负责研究指导、论文修改、技术及材料支持

参 考 文 献

- [1] Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al. Update on wilms tumor[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(3): 390-397. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2018.09.005.
- [2] Ehrlich PF, Anderson JR, Ritchey ML, et al. Clinicopathologic findings predictive of relapse in children with stage III favorable-histology wilms tumor[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1196-1201. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.1165.
- [3] Kieran K, Anderson JR, Dome JS, et al. Lymph node involvement in wilms tumor: results from national wilms tumor studies 4 and 5 [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(4): 700-706. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2011.08.017.
- [4] Saltzman AF, Smith DE, Gao DX, et al. How many lymph nodes are enough? assessing the adequacy of lymph node yield for staging in favorable histology wilms tumor[J]. J Pediatr Surg, 2019,

- 54(11):2331-2335. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2019.06.010.
- [5] Fernandez CV, Mullen EA, Chi YY, et al. Outcome and prognostic factors in stage III favorable-histology wilms tumor: a report from the children's oncology group study AREN0532[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3): 254-261. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7999.
- [6] Graf N, Furtwängler R. Preoperative chemotherapy and local stage III in nephroblastoma[J]. Transl Pediatr, 2014, 3(1): 4-11. DOI:10.3978/j.issn.2224-4336.2013.12.02.
- [7] Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, et al. Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology wilms' tumor. results of the third national wilms' tumor study[J]. Cancer, 1991, 68(11): 2345-2353. DOI: 10.1002/1097-0142(19911201)68:11<2345::aid-cnrc2820681103>3.0.co;2-t.
- [8] Qureshi SS, Bhagat M, Kazi M, et al. Standardizing lymph nodal sampling for wilms tumor: a feasibility study with outcomes[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(12): 2668-2675. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2020.07.026.
- [9] Sadeghi R, Shojaeian R, Hiraifar M, et al. Sentinel lymph node biopsy in pediatric wilms tumor[J]. J Pediatr Surg, 2022, 57(8): 1518-1522. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2021.12.037.
- [10] Flores P, Cadario M, Strambach J, et al. Outcomes of event-free survival in patients with wilms tumor undergoing preoperative chemotherapy. analysis of lymph-node yield in a single-center cohort[J]. J Pediatr Urol, 2021, 17(2): 227.e1-227.e5. DOI:10.1016/j.jpuro.2020.11.027.
- [11] Zhuge Y, Cheung MC, Yang RL, et al. Improved survival with lymph node sampling in wilms tumor[J]. J Surg Res, 2011, 167(2): e199-e203. DOI:10.1016/j.jss.2010.12.026.
- [12] Yörük MA, Erat-Nergiz M, Timur Ç, et al. Chylous ascites after lymphadenectomy in a wilms' tumor patient[J]. Turk J Pediatr, 2018, 60(4): 436-438. DOI:10.24953/turkjped.2018.04.014.
- [13] Weiser AC, Lindgren BW, Ritchey ML, et al. Chylous ascites following surgical treatment for wilms tumor[J]. J Urol, 2003, 170(4 Pt 2): 1667-1669. DOI:10.1097/01.ju.0000085655.48806.87.
- [14] Lubahn JD, Cost NG, Kwon J, et al. Correlation between preoperative staging computerized tomography and pathological findings after nodal sampling in children with wilms tumor[J]. J Urol, 2012, 188(4 Suppl): 1500-1504. DOI:10.1016/j.juro.2012.02.020.

(收稿日期:2022-05-25)

本文引用格式: 刘沛, 杨洋, 黄蕾, 等. 肾母细胞瘤常规行淋巴结清扫术对预后的影响研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(12): 1111-1115. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205079-003.

Citing this article as: Liu P, Yang Y, Huang L, et al. Outcomes of event-free survival in children with Wilms tumor undergoing routine lymph node dissection[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(12): 1111-1115. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202205079-003.

· 编读往来 ·

论著文章中、英文摘要的书写要求

摘要(文摘)是科技论文的重要组成部分。根据 GB6447-86 的定义,摘要是以提供文献内容梗概为目的,不加评论和解释,简明扼要地记述文献重要内容的短文。摘要应具自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。它的详简程度取决于文献的内容。通常中文摘要以不超过 500 字为宜,英文摘要应与中文摘要在内容及数据上保持一致。摘要应以第三人称语气书写。英文摘要要求语法正确,用词准确。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。①目的:指研究的前提和起缘,即为什么要作此项研究。②方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。③结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新、切实可行的成果。④结论:指对结果进行综合分析,经逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值,如有特殊的、例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。

此外,中、英文摘要下均应写出关键词(key words)3~8 个。关键词应是精选的能代表文章主要内容的规范词,采用便于读者选读、检索和编制二次文献的规范化主题词。应尽可能根据《医学索引》(Index Medicus)中的医学主题词表(MeSH)中的词条标注。

中文摘要书写格式:

[摘要] 目的……。方法……。结果……。结论……。

[关键词] (3~8 个)。

英文摘要书写格式:

[Abstract] Objective……。Methods……。Results……。Conclusions……。

[Key Words] (3~8 个)