

· 临床研究 ·

肾细胞癌转移灶局部干预效果的评估:M.R.C.C评分系统

王宇昊,苗陈焱,居小兵,李 普,秦 超*,王增军

南京医科大学第一附属医院泌尿外科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:提出一个标准化的评分系统来评估转移性肾细胞癌的临床状况,并根据该评分系统评估对肾细胞癌转移灶进行局部干预的效果。方法:回顾性分析本中心按照M.R.C.C评分系统应进行局部干预的转移性肾细胞癌患者的临床资料,按是否干预,将所有应干预的患者分为两组,比较其生活质量和肿瘤特异性生存时间。结果:干预组的癌痛评分显著低于非干预组,生活质量评分显著高于非干预组,干预组肿瘤特异性生存时间较非干预组显著延长。结论:M.R.C.C评分系统可以有效评估对肾细胞癌转移灶进行局部干预的必要性及可行性,按照评分要求进行局部干预可以提高转移性肾癌患者的生活质量并延长患者的生存时间。

[关键词] 肾细胞癌;转移瘤;局部干预;生活质量;生存

[中图分类号] R737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)04-555-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190416

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是男性第7大常见癌症,女性第9大常见癌症,占成人所有恶性疾病近2%,约占所有肾脏恶性肿瘤的90%。目前,它已分别是美国男性和女性10种最常见的癌症之一,2016年新增病例估计超过6.2万例^[1-3]。虽然手术可以治愈早期RCC,但仍有近30%的患者在诊断时已发生转移,20%~40%的患者在接受切除手术后出现复发^[4-6]。根治性手术后5年复发风险为60%,20%~30%发生远处转移,以肺、淋巴结、肝、骨和脑为最常见的转移部位^[7]。

RCC对放、化疗均不敏感,几种分子靶向药物被推荐作为转移性RCC的一线治疗药物^[8-11]。然而,尽管舒尼替尼等分子靶向药物在治疗初期表现出较好疗效,绝大多数转移性RCC患者最终仍会发生进展^[12]。对于进展期转移性RCC,除继续调整运用分子靶向药物进行治疗以外,局部干预也不失为一种选择。手术切除转移灶即是孤立性转移患者的一种治疗选择^[13]。此外,姑息手术、局部放疗等方式越来越多地运用于转移性肿瘤的治疗。不过,何时对RCC转移灶进行外科局部干预,国际上仍缺乏相关的评估体系和标准。本中心根据多年治疗转移性RCC患者的临床实践,提出M.R.C.C评分体系,作

[基金项目] 国家自然科学基金(81672531);江苏省“六大人才高峰”项目(WSN-011)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:qinchao@njmu.edu.cn

为对RCC转移灶局部干预的必要性和可行性的评估标准。

1 对象和方法

1.1 对象

研究纳入了2007—2017年在南京医科大学第一附属医院泌尿外科接受治疗、随访的转移性RCC患者共97例。其中接受局部干预的患者(干预组)共62例(男40例,女22例),平均年龄(52.35 ± 11.06)岁;拒绝接受局部干预的患者(非干预组)共35例(男22例,女13例),平均年龄(52.29 ± 8.76)岁。两组患者的男女构成比例、年龄无明显差异。两组患者各转移部位病例构成亦无明显差异($P=0.28$,表1)。纳入标准为经病理诊断确诊为RCC,且出现远处转移,遵医嘱服用分子靶向治疗药物并规律复诊,且在复诊过程出现符合M.R.C.C评分规定的应当进行局部干预的情况。患者拒绝接受局部干预的原因为惧怕手术和经济原因。本研究通过了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的审核。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 M.R.C.C评分系统的建立

患者每次复诊时,根据其发生进展的转移瘤的临床特点,确定其M.R.C.C评分。其中M表示Master,即此评分的目的——在评分达到一定标准后决

表1 干预组和非干预组各转移部位病例构成

转移部位	[n(%)]	
	干预组	非干预组
肺转移	28(45.16)	22(62.86)
脑转移	4(6.45)	2(5.71)
肝转移	7(11.29)	3(8.57)
胰腺转移	3(4.84)	1(2.86)
消化道、腹腔及后腹腔转移	8(12.90)	2(5.71)
皮肤软组织转移	3(4.84)	2(5.71)
脊柱转移	5(8.06)	2(5.71)
四肢骨骼与胸壁	4(6.45)	1(2.86)

定对进展转移灶进行局部干预,此时应求助于相关专科。R表示Radius,即进展部位的转移瘤半径大小,为贴近临床工作习惯,我们记录其2倍,即转移

瘤的直径,当进展部位存在多个转移灶时,则计算其直径之和。C1表示Count,即进展部位转移瘤的数目,该指标同时考虑到各转移瘤的位置分布,即局限性或弥漫性。C2表示Clinical symptom,即进展部位因转移瘤所导致的临床症状。我们将人体分为脑、肺、肝脏、胰腺、消化道及(后)腹腔、皮肤、胸壁及四肢骨骼、脊柱8个转移部位,分别制定其各自评分标准,详细的评分细则见表2。根据M.R.C.C评分,当单一进展转移瘤评分超过4分时,则应对该转移灶进行局部干预。而当某项转移灶的C2评分达到3分时,则无论其总的M.R.C.C评分为多少,也无论是否还有其他转移灶也发生进展,均应对其进行局部干预。具体干预措施(切除手术、姑息手术、局部放射治疗等)则应求助于相应专科医生。

表2 M.R.C.C评分细则

评分项目	得分	肺	脑	肝	胰腺	消化道、腹腔及后腹腔	皮肤和软组织	脊柱	四肢骨骼和胸壁
R(Radius)	1分	<1 cm	<0.5 cm	<1 cm	<1 cm	<1 cm	<1 cm	<1 cm	<1 cm
	2分	1~3 cm	0.5~3 cm	1~3 cm	1~2 cm	1~3 cm	1~3 cm	1~2 cm	1~3 cm
	5分	>3 cm	>3 cm	>3 cm	>2 cm	>3 cm	>3 cm	>2 cm	>3 cm
C1(Count)	0分	单发	单发	单发	单发	—	单发	单发	单发
	0.5分	同一肺叶	一侧半球局限性	—	—	—	—	—	—
	1分	不同肺叶	一侧半球弥漫性	同一半肝	局限	单发局限	相邻	相邻椎体	同一肢体或同一侧胸壁
C2 (Clinical symptom)	2分	双侧肺	双侧半球	左右半肝	弥漫	弥漫	远隔	远隔椎体	不同部位
	1分	轻微疼痛	轻微疼痛	轻微疼痛	轻微疼痛	轻微疼痛	轻微疼痛	轻微疼痛	轻微疼痛
	2分	中度疼痛	中度疼痛	中度疼痛	中度疼痛	中度疼痛	中度疼痛	中度疼痛	中度疼痛
M(Master)	3分	呼吸功能受损/咯血/严重疼痛	神经功能受损/严重疼痛	肝功能严重受损/严重疼痛	严重疼痛	机械性肠梗阻/呕血/严重疼痛	严重疼痛	神经功能受损/脊柱不稳定/椎体塌陷/严重疼痛	病理性骨折/严重疼痛
	4分	—	—	—	—	—	—	—	—
	5分	—	—	—	—	—	—	—	—

1.2.2 评估两组患者治疗效果

回顾性整理了两组转移性RCC患者的相关临床数据,包括患者最后一次复诊时的癌痛评分及生存质量评分;患者的肿瘤特异性生存时间。

癌痛评分采用数字评分法(numerical rating scale, NRS)。即用0~10的数字代表不同程度的疼痛,0分为无痛,10分为剧痛。让患者自己圈出一个最能代表疼痛程度的数字。

患者生活质量评分采用Karnofsky功能状态评分(KPS评分),患者打分时可以根据实际情况打出

以0或5结尾的分数。

1.3 统计学方法

所有数据的统计学计算均使用统计学软件SPSS20进行,计量资料中,正态分布数据表示为均值±标准差($\bar{x} \pm s$),两组间比较采用成组t检验;非正态分布数据(生存时间)以中位数(四分位间距)[$M_{50}(P_{25}, P_{75})$]表示;利用卡方检验对两组患者的性别构成和各转移部位病例构成进行比较;利用Kaplan-Meier分析对肿瘤特异性生存时间的差异进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的癌痛评分及生活质量评分

干预组患者的癌痛评分显著低于非干预组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预组患者的生活质量评分显著高于非干预组,差异也具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

表3 两组患者的癌痛评分及生活质量评分 (分)

组别	癌痛评分	生活质量评分
干预组	1.77 ± 0.73	83.87 ± 7.70
非干预组	2.57 ± 1.09	64.57 ± 10.74

2.2 两组患者的肿瘤特异性生存时间比较

干预组患者的肿瘤特异性生存时间[25.00(18.25~37.25)个月]显著长于非干预组[11.00(6.00~15.00)个月],差异具有统计学意义($P < 0.001$,图1)。

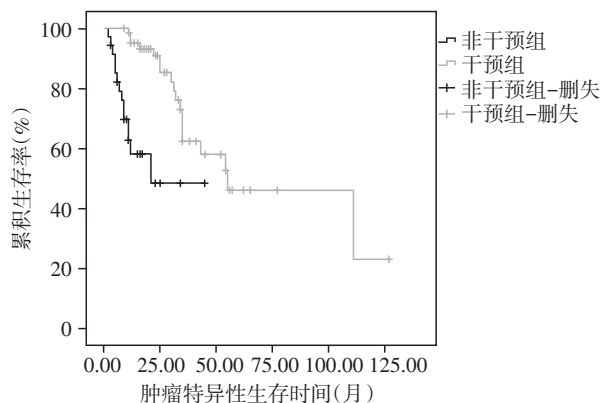


图1 两组患者肿瘤特异性生存时间Kaplan-Meier分析

3 讨论

肾癌患者的5年生存率从1987—1989年期间的57%增长至2006—2012年间的74%,产生这一增长的部分原因是早期检测技术的提高使得惰性和低级别肿瘤的确诊比例提高^[14-15]。尽管如此,仍有1/3的肾癌患者出现局部或远处转移^[16-18]。对于转移性RCC的治疗,常规手段是分子靶向药物结合免疫治疗。我中心根据多年治疗转移性RCC的经验,认为在行靶向治疗过程中,针对部分患者有进展的转移灶可以进行积极的局部干预,以提高患者的生存质量并延长其生存期。Kwak等^[19]曾报道,对于肾癌肺转移的患者,行肺转移灶完全切除较之保守治疗可以显著延长患者生存(OS 8.4个月 vs. 36.5个月, $P < 0.05$)。Staehler等^[20]曾报道,对于肾癌肝

转移患者,行肝脏转移灶完全切除较之保守治疗可以显著延长患者总生存期(27个月 vs. 142个月, $P < 0.05$)。Zerbi等^[21]则发现,胰腺转移的肾癌患者,转移灶完全切除相较保守治疗,其2年及5年生存率均有明显提高(2年生存率95% vs. 59%,5年生存率88% vs. 47%, $P < 0.05$)。

然而,对于如何选择合适的患者进行转移灶的局部干预,国际上仍缺乏标准化、客观化的评价体系。我中心提出M.R.C.C评分作为一个可能的评分标准来衡量对RCC转移瘤进行局部干预的必要性和可行性。本研究表明,根据此项评分筛选出的应当进行局部干预的患者,通过相应专科适当的干预,可以显著改善其生活质量并延长其肿瘤特异性生存时间。

对于恶性肿瘤尤其是发生远处转移的恶性肿瘤的治疗早已进入多学科诊疗模式(multiple disciplinary team, MDT)时代。多个研究表明MDT模式下产生的治疗方案对于患者的预后有利^[22-23]。因RCC对放化疗皆不敏感,分子靶向药物成为其治疗的主流。我们认为,对已经使用了分子靶向药物的转移性RCC患者进行动态评分,有助于对其用药后的全程管理进行指导,当评分达到标准时引入相关专科进行局部干预,符合MDT的要求和理念,且可以使对患者的管理尤其是随访过程更加标准化流程化,有助于诊疗过程的规范化以及医疗资源的节约。

本研究仍存在一定的局限性:①病例数目仍不够充足;②对于评分结果的应用和解读仍较局限;③评分的细节仍有可以改进和完善之处。我们希望其他肿瘤相关的临床专科可以更多关注这一主题,进行更多相关研究,以建立更为完善的衡量转移性RCC局部干预必要性和可行性的评分系统以指导临床实践,并深化我们对于有转移的恶性肿瘤患者治疗的理解和认识。

[参考文献]

- [1] Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma [J]. Lancet, 2009, 373(9669): 1119-1132
- [2] Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours [J]. J Pathol, 1997, 183(2): 131-133
- [3] Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2010, 183(4): 1309-1315

- [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30
- [5] Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2001, 166(5):1611-1623
- [6] McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1):133-141
- [7] McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(3):577-584
- [8] Blanco AI, Teh BS, Amato RJ. Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2011, 3(4):4010-4023
- [9] Godley P, Kim SW. Renal cell carcinoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2002, 14(3):280-285
- [10] Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(2C):1541-1543
- [11] Yamamoto K, Shinomiya K, Ioroi T, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in STAT3 with hand-foot skin reactions in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with multiple tyrosine kinase inhibitors: A retrospective analysis in Japanese patients [J]. *Target Oncol*, 2016, 11(1):93-99
- [12] Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(10):992-1000
- [13] Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(6):2261-2266
- [14] NIH. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute [DB/OL]. [2019-01-15]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- [15] Gill IS, Aron M, Gervais DA, et al. Clinical practice. Small renal mass [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(7):624-634
- [16] Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study [J]. *World J Urol*, 2016, 34(8):1081-1086
- [17] Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, et al. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(1):206-212
- [18] Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage [J]. *J Urol*, 1995, 154(1):28-31
- [19] Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment [J]. *Urol Int*, 2007, 79(2):145-51
- [20] Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis [J]. *World J Urol*, 2010, 28(4):543-547
- [21] Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(4):1161-1168
- [22] Stone E, Rankin N, Kerr S, et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study [J]. *Lung Cancer*, 2018, 124:199-204
- [23] Chen CH, Hsieh MC, Lao WT, et al. Multidisciplinary team intervention associated with improved survival for patients with colorectal adenocarcinoma with liver or lung metastasis [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(9):1887-1898

[收稿日期] 2018-09-21