

肾细胞癌淋巴结转移预测指标的 Logistic 回归分析

舒 博 杜新香 陈 鹏 毕 兴 申 钧[△]

(新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:研究肾细胞癌淋巴结转移的危险因素,并建立 Logistic 回归模型。方法:2002 年 2 月~2010 年 10 月我院手术治疗的肾细胞癌 163 例,对其临床病理资料进行单因素和多因素的 Logistic 回归分析。结果:淋巴结转移的发生率为 20.9%(34/163)。单因素分析显示:肿瘤大小、临床分期、Fuhrman 核分级和贫血与肾细胞癌淋巴结转移的风险有关($P<0.05$)。多因素分析显示:肿瘤大小、临床分期和 Fuhrman 核分级是 RCC 淋巴结转移独立的风险因素。结论:肾细胞癌淋巴结转移的风险与肿瘤大小、临床分期和 Fuhrman 核分级有关,Logistic 回归模型对于判断预后、指导术后治疗及随访方案的制订具有重要作用。

关键词 肾肿瘤;淋巴结转移;危险因素;回归分析

中图分类号:R737.11 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)18-3527-04

Prediction of Lymph Node Metastasis in RenalCellCarcinoma by Binary Logistic Regression

SHU Bo¹, DU Xin-xiang, CHEN Peng, BI Xing, SHEN Jun[△]

(Department of Urology, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To study the risk factors of lymph node metastasis of renal cell Carcinoma (RCC) and to set up a Logistic regression model. **Methods:** The clinical data of 163 patients with renal cell carcinoma who underwent radical nephrectomy from 2002 to 2010 in Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, were analyzed by univariate and binary Logistic regression. **Results:** The incidence of lymph node metastasis was 20.9%. Univariate logistic analysis revealed that the tumor size, clinical stage, Fuhrman nuclear grade and anemia were all correlated with lymph node metastasis of RCC ($P<0.05$). Binary logistic analysis found that the tumor size (OR=1.828, $P<0.01$), clinical stage (OR=6.296, $P<0.01$) and the Fuhrman nuclear grade (OR=0.377, $P<0.05$) were the independent risk factors responsible for lymph node metastasis of RCC. **Conclusion:** The risk factors for lymph node metastasis in patients with renal cell carcinoma were correlated with the tumor size, clinical stage and Fuhrman nuclear grade. The Logistic regression model may be useful for prognosis and making the postoperative treatment and follow-up program for patients with RCC.

Key words: Renal cell carcinoma; Lymph node metastasis; Risk factors; Regression analysis

Chinese Library Classification(CLC): R737.11 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)18-3527-04

肾细胞癌(RCC)约占成人恶性肿瘤的2%-3%^[1]。肾癌的生物学行为多变,发生机制复杂且受到诸多与患者和肿瘤相关因素的影响,对放射治疗、化学治疗、生物治疗不敏感,目前对患者的生存率进行准确预测较为困难,而其中淋巴结转移是影响肾细胞癌预后的重要因素,准确的淋巴结分期对肾细胞癌的治疗和预后评价尤为重要^[2]。本研究回顾性分析我院近9年163例肾细胞癌根治性切除术后病理及临床资料,探讨肾癌淋巴结转移的危险因素,研究预测肾细胞癌淋巴结转移的较为合适的方法和指标,并建立 Logistic 回归模型。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2002 年 2 月至 2010 年 10 月,我院共行肾癌根治性切除术 163 例,所有的病例经病理组织学确诊。其中男性 105 例,女

性 58 例;年龄 17~79 岁,中位年龄数 55 岁;肿瘤最大直径(CT)1.3cm~19.0cm,中位数 6.0cm;根据 2002 年 AJCC 肾细胞癌分期标准,期 77 例,期 31 例,期 43 例,期 12 例;根据 1982 年 Fuhrman 核分级标准, G181 例, G246 例, G322 例, G414 例,按照传统病理类型:透明细胞癌 135 例,颗粒细胞癌 7 例,混合细胞癌 12 例,乳头状细胞癌 7 例,肉瘤样癌 2 例;肿瘤侧别:左侧 84 例,右侧 79 例;其中淋巴结转移 34 例。

1.2 方法

查阅病历资料,收集 11 项可能与肾细胞癌淋巴结转移相关的临床病理因素如性别、年龄、肿瘤最大径、ECOG-PS、肿瘤侧别、肿瘤分期、病理类型、肿瘤分级、贫血、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶。以 34 例淋巴结转移者为研究组,以 129 例无淋巴结转移者为对照组。统计学分析采用 Logistic 回归分析,以淋巴结是否转移为应变变量(Y :无=0,有=1),对各研究指标进行量化,各自变量(研究指标)赋值标准见表 1。将量化数据输入计算机,应用 SPSS 13.0 统计软件包进行 Logistic 回归分析。采用相对危险度的近似估计值比值比(odds ratio, OR)来估计各变量与 RCC 转移的联系强度。先用 Logistic 回归模型做单因素分析($\alpha=0.05$),利用单因素分析得出的结果对不同因素的作用大

作者简介:舒博(1975-)男,医学硕士,主治医师,研究方向:泌尿系肿瘤基础与临床研究。

E-mail: shuboturp@sina.com, TEL: 13899838076, 0991-7819151

[△]通讯作者:申钧(1975-)男 E-mail: shuboturp@sina.com

(收稿日期:2011-04-15 接受日期:2011-05-10)

小进行排序 ,以 $\alpha=0.05$ 为入选变量的显著性水准 ,以 $\alpha=0.1$ 为剔除变量的显著性水准 ,基于偏最大似然估计的前进法向前逐步选择自变量 ,再用 Logistic 回归模型多因素逐步回归分析 ,并得出 RCC 淋巴结转移的概率模型。

表 1 肾细胞癌淋巴结转移因素(自变量)赋值标准
Table 1 RCC lymph nodes metastasis factor(independent variable)valuation

Parameter	Factor	Quantifying value
X1	Sex	M=1 F=2
X2	Age	Age value(year)
X3	Tumor size	CT maximum diameter of flow path (cm)
X4	ECOG-PS	0=0 1=1
X5	Tomor side	Left-sidedness=1 Right-sidedness=2
X6	Clinical stage	T1=1 T2=2 T3=3 T4=4
X7	Pathology type	Clear cell carcinoma =1 Granular cell carcinoma =2 Corpora mammillaria cell carcinoma =3 Admixture cell carcinoma=4 Carcinoma sarcomatodes =5
X8	Fuhrman classification	G1=1 G2=2 G3=3 G4=4
X9	Anemia	Non- Anemia =0 Anemia=1
X10	Alkaline phosphatase	Normal =0 Step-up =1
X11	Lactate dehydrogenase	≤ 1.5 time normal value=0 >1.5 time normal value =1

2 结果

2.1 单因素分析

把与 163 例 RCC 患者淋巴结转移有关的临床病理因素应用单因素的 Logistic 回归模型做单因素分析 结果见表 2。其中

肿瘤大小、临床分期、Fuhrman 核分级和贫血的 OR 值均显著大于 1 与 RCC 淋巴结转移的风险有关($P<0.05$)。而性别、年龄、ECOG-PS、肿瘤侧别、病理类型、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶与 RCC 淋巴结转移的风险无关($P>0.05$)。

表 2 肾细胞癌淋巴结转移影响因素的 Logistic 回归单因素分析(n=163 , $\alpha=0.05$)
Table2 RCC lymph nodes metastasis influential factor logistic regression Uni-factor analysis

Parameter	Factor	Regression coefficient	Standard error	Wald -value	P -value	OR -value	OR -value 95% CI
X1	Sex	-0.352	0.418	0.710	0.400	0.703	0.310-1.596
X2	Age	0.016	0.015	1.060	0.303	1.016	0.986-1.047
X3	Tumor size	0.659	0.114	33.314	0.000	1.932	1.545-2.417
X4	ECOG-PS	0.290	0.356	0.664	0.415	1.337	0.665-2.687
X5	Tomor side	0.528	0.391	1.824	0.177	1.695	0.788-3.645
X6	Clinical stage	1.459	0.264	30.542	0.000	4.300	2.563-7.213
X7	Pathology type	0.263	0.179	2.168	0.141	1.301	0.917-1.846
X8	F- classification	0.905	0.203	19.932	0.000	2.472	1.662-3.697
X9	Anemia	1.351	0.500	7.288	0.007	3.862	1.448-10.299
X10	ALP	0.965	0.934	1.067	0.302	2.625	0.421-16.377
X11	LDH	0.241	0.171	0.042	0.837	1.273	0.128-12.636

2.2 多因素分析

利用表 2 的结果 ,将 P 值 <0.05 的自变量和临床认为对肾细胞癌淋巴结转移有关的病理类型 X7(病理类型)也入选 Lo-

gistic 回归模型 ,基于偏最大似然估计的前进法向前逐步选择自变量 ,进行多因素逐步回归分析 其中肿瘤大小、临床分期和 Fuhrman 核分级对 RCC 淋巴结转移有显著回归效果而选人回

归方程 结果见表 3。但由单因素回归分析可知 P 值<0.05 的自变量× 9(贫血)未能选入回归方程并不说明其对肾细胞癌淋巴结转移无统计学意义,而可能是由于其作用被已选入的变量代替,从而使回归模型中的自变量均保证具有显著性。自变量× 7(病理类型)也未能进入方程,我们不能因此认为其与肾细胞癌淋巴结转移一定无关,如果增加样本含量,可能会出现有统计学意义的结果。

表 3 肾细胞癌淋巴结转移影响因素的 Logistic 回归多因素分析(n=163, α=0.10)
Table 3 RCC lymph nodes metastasis influential factor logistic regression multiplicity

Parameter	Factor	Regression coefficient	Standard error	Wald -value	P -value	OR -value	OR -value 95% CI
X3	肿瘤大小	0.603	0.133	20.555	0.000	1.828	1.409-2. 373
X6	临床分期	1.840	0.490	14.099	0.000	6.296	2.410-16.449
X8	核分级	0.976	0.465	4.406	0.036	0.377	0.151-0. 937
Constant	常数项	-8.199	1.395	34.531	0.000	0.000	-

2.3 概率模型

由多因素逐步回归分析结果,可得出肾细胞癌临床病理因素与淋巴结转移关系的概率模型: $\text{Logit}P = -8.199 + 0.603 \times 3 + 1.840 \times 6 + 0.976 \times 8$, 其中 P 值越接近于 1, 患者发生转移的可能性越大, P 值越接近于 0, 患者发生转移的可能性越小。整个模型经 χ^2 检验有显著意义($\chi^2=81.601$ $P=0.000$)。

2.4 应用概率模型的回代分析

为检验该模型的实用性,163 例 RCC 对概率模型进行回代分析,以预测概率 0.500 为判别函数的分界点。结果显示此概率模型判断 163 例 RCC 淋巴结转移与病理诊断总符合率为 87.7%[(122+21)/163] 结果见表 4。

表 4 肾细胞癌淋巴结转移概率模型回代分析
Table 4 RCC lymph nodes metastasis probabilistic models back substitution analysis

Measured value	Probabilistic models judgment		
	Lymph nodes metastasis		Percentage correct
	Non-metastasis	Metastasis	
Non-metastasis	122	7	94.6
Metastasis	13	21	61.8
Overall percentage			87.7

Note:* The cut value is 0.5000

3 讨论

肾细胞癌是肾脏最常见的恶性肿瘤,占成人肾恶性肿瘤的 85%~90%^[3],成人恶性肿瘤的 2%~3%。大约 25%~30%的肾细胞癌在初始诊断时就伴有远处转移^[4],局限性肾癌(pT1b-pT2) 在手术治疗后 1-2 年内约 20%-30%的患者会发生远处转移,而其中 30%-40%的患者会有淋巴结转移^[5,6]。肾细胞癌对放、化疗不敏感^[7],而区域淋巴结转移与肾癌远处转移的高度相关并且对免疫治疗的反应较差^[8]。目前对肾细胞癌患者可能出现的淋巴结转移进行预测较为困难,而淋巴结转移是癌症扩散的首要迹象,因此,详细的术前影像学 and 准确的淋巴结分期预判对外科治疗计划的制定及术后随访非常重要,同时还能为病人提供预后评判。

肾细胞癌可以通过淋巴途径浸润和扩散至区域淋巴结,扩散方式的检测主要依靠外科手术^[9]。目前的影像学诊断(如 CT、MRI)可以检测出直径 1 cm 大小的腹膜后淋巴结,但是淋

巴结肿大并不一定是肿瘤转移。虽然 CT 和 MRI 诊断淋巴结转移的假阴性率较低,但特异性较差^[10]。Studer 等^[11]研究发现影像学提示淋巴结肿大的患者只有 30%~42%存在病理上的淋巴结转移,研究表明,淋巴结反应性增生导致的假阳性率在 50%左右,它常常与广泛的肿瘤坏死和/或静脉血栓形成有关。Catalano C 等^[12]认为假阳性率高是由于淋巴结反应性增生和肿瘤微转移的存在所致。目前临床影像多以直径 1cm 作为一个正常淋巴结的上限,但也存在有不能发现的微转移而有 10%的假阴性率。所以,淋巴结大小不是肿瘤发生淋巴结转移的可靠征象。但淋巴结显著增大(直径大于 2 cm),其发生转移的机率则较高^[13]。

癌细胞淋巴结转移是影响肾细胞癌疗效和预后的重要因素。Blute 等^[14]通过多因素分析总结了 RCC 淋巴结转移的高危因素:①肿瘤临床分期 T3 或 T4;②肿瘤最大径>10cm;③肿瘤细胞为低分化;④肿瘤组织中含有肉瘤样成分;⑤肿瘤组织中有坏死。如果具有 2 个或以上危险因素淋巴结转移的几率为

10%, 如果低于 2 个危险因素淋巴结转移的几率仅为 0.6%, 如果 5 个危险因素均满足者淋巴结转移率达到 50%。此外, 远处转移和下腔静脉癌栓阳性等也是淋巴结转移的高危因素^[15]。Studer 和 Herrlinger 等^[16]的研究发现在没有临床远处转移的 RCC 病人中淋巴结转移发生率大约在 15% 左右。淋巴结阳性率随着肿瘤分期的增高而增加, T1~T3 期肿瘤淋巴结阳性率为 13% 而 T4 期肿瘤的淋巴结阳性率为 37%。淋巴结转移的病人和无淋巴结转移的病人的总的 5 年生存率分别为 8%~35% 和 43%-100%。Pantuck 等^[17]比较 M0 期和 M1 期肾癌的淋巴结转移情况, 在 M0 期中仅为 7.4%, 而在 M1 期中为 26.7%。Giuliani 等^[18]发现肾癌总的淋巴结转移率为 24%。在没有远处转移(M0)的患者中, 淋巴结转移阳性率不到 10%, 其中 T1 和 T2 期患者的阳性率为 2%~3%, T3 和 T4 期为 10%~20%。而在有远处转移(M1)的患者中, 淋巴结阳性率达到了 45%。而已发生淋巴结转移的病人 5 年生存率为 11%~35%。

对肾细胞癌淋巴结转移的临床病理指标进行分析并试图找出影响其预后的独立的临床病理指标, 可以指导临床选择更好的治疗方案, 从而提高患者的术后生存率。通过对可能影响 RCC 淋巴结转移的临床病理因素进行研究, 在众多的相关因素中筛选出具有显著性影响的因素, 将作用有显著性意义的影响因素挑选出来建立合适的回归方程, 从而可能对 RCC 的淋巴结转移进行预判, 对 RCC 的诊断和治疗带来帮助。本文中, 我们对 163 例 RCC 患者的临床病理因素进行单因素 Logistic 回归分析, 结果表明肿瘤大小、临床分期、Fuhrman 核分级、贫血与 RCC 的淋巴结转移有关($P<0.05$)。进一步进行多因素逐步回归分析显示肿瘤大小、临床分期和 Fuhrman 核分级对 RCC 淋巴结转移有显著回归效果而选人回归方程。为检验该模型的实用性, 我们对此概率模型判断 163 例 RCC 淋巴结转移总符合率为 87.7%, 而且该模型操作方便, 故在临床实践中有一定的实用性。

本研究表明, 肿瘤大小、临床分期和 Fuhrman 核分级是肾细胞癌淋巴结转移的危险因素。根据临床病理参数建立的 Logistic 回归模型对 RCC 患者淋巴结转移的风险可以提供非常重要的信息, 对于判断预后、指导术后治疗及随访方案的制订具有重要作用。因为存在研究方法和研究指标的多样性, 我们选取的研究方法和研究指标也有其自身的局限性, 需要更多的病例和更多研究者的参与, 并在临床中行进一步验证。

参考文献(References)

- [1] 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 889-917
- [2] Michisch G, Carballido J, Hellsten S, et al. Guidelines on renal cell cancer[J]. Eur Urol, 2001, 40: 252-255
- [3] Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005 [J]. CA Cancer Clin, 2005, 55: 10-30
- [4] Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma [J]. N Engl Med, 1996, 335(12): 865-875
- [5] Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Ggynor JJ, et al. Patterns of failure following surgical resection of RCC: Implications for adjuvant local and systemic therapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 12: 206-210
- [6] Sandock DS, Seftel AD, Resnick M. A new protocol for the follow-up of RCC based on pathological stage[J]. J Urol, 2005, 154: 28-31
- [7] Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma [J]. Urol, 2000, 163 (2): 408-417
- [8] Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: impact on survival and benefits of immunotherapy[J]. Cancer, 2003, 97: 2995-3002
- [9] Phillips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma [J]. Urol Oncol, 2004, 22 (3): 214-224
- [10] Pantuck A, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection [J]. Urol, 2003, 169: 2076-2083
- [11] Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases[J]. Urol, 1990, 144: 243-245
- [12] Catalano C, Fraiol Fi, Laghi A, et al. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma [J]. AJR Am Roentgenol, 2003, 180: 1271-1277
- [13] Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications [J]. CA Cancer Clin 2006, 56: 292-309
- [14] ML Blute, BC Leibovich, JC Cheville, CM Lohse, and H Zincke. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma [J]. Urol, 2004, 172 (2): 465-469
- [15] John S, Lam, Oleg Shuarts, et al. Renal cell Carcinoma 2005: New frontiers in Staging, Prognostication and targeted molecular therapy [J]. Urol, 2004, 173: 1853-1862
- [16] Herrlinger A, Schrott KM, Schott G et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? [J]. Urol, 1991, 146: 1224-1227
- [17] Pantuck A, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection [J]. Urol, 2003, 169: 2076-2083
- [18] Giuliani I, Giberti C, Martorana G, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors [J]. Urol, 1990, 143: 468-474