

肾癌临床诊断与治疗

——从指南到临床

● 主编 那彦群 马建辉 李 鸣



人民卫生出版社

肾癌临床诊断与治疗

——从指南到临床

主 编 那彦群 马建辉 李 鸣
编 者 (以姓氏笔画为序)

- | | | | |
|-----|-------------------|-----|-------------------|
| 万 奔 | 北京医院 | 张 旭 | 中国人民解放军总医院/军医进修学院 |
| 马 鑫 | 中国人民解放军总医院/军医进修学院 | 张思维 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 |
| 马建辉 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 | 张峰波 | 首都医科大学附属北京友谊医院 |
| 王文营 | 首都医科大学附属北京友谊医院 | 张雁钢 | 山西省肿瘤医院 |
| 叶 锦 | 第三军医大学大坪医院 | 陈万清 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 |
| 米振国 | 山西省肿瘤医院 | 周芳坚 | 中山大学肿瘤防治中心 |
| 那彦群 | 北京大学吴阶平泌尿外科医学中心 | 郑 闪 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 |
| 寿建忠 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 | 赵 欣 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 |
| 杜林栋 | 首都医科大学附属北京友谊医院 | 胡志全 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 李 鸣 | 新疆维吾尔自治区人民医院 | 郭 军 | 北京大学临床肿瘤学院北京肿瘤医院 |
| 李 琤 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 | 黄翼然 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 李宏召 | 中国人民解放军总医院/军医进修学院 | 盛锡楠 | 北京大学临床肿瘤学院北京肿瘤医院 |
| 杨培谦 | 首都医科大学附属北京友谊医院 | 常 青 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 |
| 何志嵩 | 北京大学第一医院 | 靳风烁 | 第三军医大学大坪医院 |
| 沈宏亮 | 首都医科大学附属北京友谊医院 | 戴玉田 | 南京鼓楼医院 |
| 宋 毅 | 北京大学第一医院 | 戴景蕊 | 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所 |
| 张 尧 | 第三军医大学大坪医院 | | |

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

肾癌临床诊断与治疗——从指南到临床/那彦群等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2012.12

ISBN 978-7-117-16282-1

I. ①肾… II. ①那… III. ①肾肿瘤-诊疗

IV. ①R737.11

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第205926号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肾癌临床诊断与治疗 ——从指南到临床

主 编: 那彦群 马建辉 李 鸣

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12

字 数: 292千字

版 次: 2012 年 12 月第 1 版 2012 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16282-1/R · 16283

定 价: 42.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

中华医学会泌尿外科学分会于2006年组织全国泌尿外科专家编写了《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》，包括肾癌、膀胱癌、前列腺癌诊断治疗指南分篇。于2011年增加至23个疾病的诊断治疗指南。该书的出版受到了全国泌尿外科医师的好评，它为中国泌尿外科疾病诊治规范化起到了积极的推进作用。

因为《指南》是建立在循证医学证据的基础上，文字精炼，只做指导和推荐。为了更好地推广和解读《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》，我们分别组织原指南编写小组专家编写了《从指南到临床》的系列丛书，包括《膀胱癌临床诊断与治疗》、《前列腺癌临床诊断与治疗》、《肾癌临床诊断与治疗》和《睾丸癌临床诊断与治疗》。该书对《指南》中的指导和推荐做了进一步说明，在临床诊断和治疗方面做了详细描述。我们希望该系列丛书能在泌尿外科疾病诊治规范方面发挥积极作用。

感谢参与编写的专家对该书的贡献。因为时间仓促，对于该书的不足之处，希望读者提出宝贵意见。

那彦群 马建辉 李 鸣
2012年8月

目 录

第一章 肾癌的流行病学和病因学	1
第一节 肾癌的流行病学	1
第二节 肾癌的病因	4
一、遗传性肾癌的病因	4
二、散发性肾癌的相关病因	4
第二章 肾肿瘤分类及病理	9
第一节 肾肿瘤分类	9
一、Deming和Harvard肾肿瘤分类	9
二、Glenn肾肿瘤分类	12
三、WHO肾肿瘤分类	13
四、小肾肿瘤和小肾癌	19
第二节 肾良性肿瘤病理	19
一、肾细胞来源良性肿瘤	19
二、后肾肿瘤	21
三、间叶性肿瘤	21
四、混合性间叶和上皮肿瘤	24
第三节 肾恶性肿瘤病理	25
一、肾细胞癌	25
二、肾母细胞瘤	32
三、间叶来源恶性肿瘤	33
四、其他恶性肿瘤	33
第三章 肾癌的分期	35
第四章 肾癌的诊断	40
第一节 临床表现	40
第二节 影像学诊断	43
一、胸部X线片	43
二、超声波检查	44
三、CT扫描检查	45
四、MRI检查	66

五、静脉尿路造影检查	67
六、放射性核素骨显像	69
七、肾血管造影	69
第五章 局限性和局部进展性肾癌的治疗	72
第一节 局限性肾癌的外科治疗	72
一、开放根治性肾切除术	72
二、后腹腔镜根治性肾切除术	78
三、开放性保留肾单位手术	80
四、后腹腔镜保留肾单位手术	82
第二节 能量消融	88
一、物理消融治疗适应证和禁忌证	88
二、射频消融	89
三、冷冻消融治疗	90
四、高能聚焦超声	91
第三节 局部进展性肾癌的外科治疗	93
一、区域淋巴结清扫术/扩大淋巴结清扫术	93
二、静脉瘤栓的外科治疗	96
第四节 局限性和局部进展性肾癌术后辅助治疗	100
一、肾癌术后辅助放疗	100
二、肾癌术后辅助孕激素治疗的临床研究	101
三、肾癌术后辅助生物治疗	101
第五节 手术并发症及处理	105
一、开放性手术相关并发症	105
二、泌尿腹腔镜手术相关并发症	111
第六节 放疗	118
第六章 转移性肾癌的治疗	121
第一节 免疫治疗	121
一、细胞因子治疗	121
二、过继免疫治疗	129
第二节 靶向治疗	133
一、抗肿瘤血管生成治疗的理论基础	133
二、肾癌靶向药物	134
三、靶向药物的联合治疗	146
四、靶向药物的序贯使用	150
五、靶向药物的常见不良事件及其处理	151
第三节 化疗	159
一、治疗肾癌的化疗药物	160
二、化疗药物疗效评价标准	161
第七章 肾癌预后影响因素	163

第一节 肾癌预后的影响因素 163

 一、病理分期与预后 163

 二、组织学类型和分级与预后 166

 三、实验室检查异常与预后 168

 四、临床表现与预后 170

第二节 肾癌预后评分系统 171

 一、Nomogram 评分系统 171

 二、SSIGN评分系统 173

 三、Motzer评分系统 174

 四、UISS 评分系统 175

第八章 随访..... 181

上,其他地区在0.1/10万~0.9/10万之间。同期城市地区男性肾癌死亡率在0.9/10万~1.7/10万之间,农村地区在0.2/10万~0.9/10万之间;而女性肾癌死亡率在0.2/10万~1.3/10万之间。

1993~1997年北京、天津、上海男性肾癌发病率在4.7/10万以上,其他地区在0.2/10万~2.8/10万之间;北京、天津和上海女性肾癌发病率在2.6/10万以上,其他地区在0.3/10万~1.7/10万之间。同期北京、天津、上海男性肾癌死亡率在1.9/10万以上,其他地区在0.1/10万~1.1/10万之间;北京、天津、上海和哈尔滨女性肾癌死亡率在1.1/10万以上,其他地区在0.2/10万~1.1/10万之间。

1998~2002年杭州、北京、上海男性肾癌发病率均在8.0/10万以上,其他地区在0.2/10万~6.9/10万之间;北京、上海、杭州、大连和天津女性肾癌发病率在3.6/10万以上,其他地区在0.1/10万~2.7/10万之间。同期天津、上海、大连、北京男性肾癌死亡率在2.6/10万以上,其他地区在0.2/10万~2.2/10万之间;北京、上海、天津女性肾癌死亡率均为1.9/10万,大连为1.8/10万,其他地区在0.0/10万~1.4/10万之间。

1988~1992年、1993~1997年、1998~2002年3个时间段肾癌流行病学统计资料对比分析结果显示:我国男性肾癌发病率由2.68/10万上升到4.17/10万,女性肾癌发病率由1.58/10万上升到2.46/10万。按此发病率并依据我国统计的各年的人口数量估算1992年、1997年和2002年肾及泌尿系其他恶性肿瘤发患者数分别为28 447人、36 594人、49 007人。

将报道中12个试点市、县的男、女性肾癌发病率、死亡率汇总为图表(表1-1-1、表1-1-2,图1-1-1),从图表中可以看出:①我国肾癌的发病率和死亡率均有上升趋势;②男性发病率、死亡率明显高于女性,男女比例约为2 : 1;③城市发病率、死亡率明显高于农村地区,男性发病率最高的三个城市是上海、北京和天津,最低的三个地区是河南林州、福建长乐和广西扶绥,高发地区与低发地区的发病率最高相差43倍,城市地区高于农村地区。发病年龄可见于各年龄段,高发年龄50~70岁。

表1-1-1 肾及其他未特指泌尿器官的恶性肿瘤发病率(人数/10万人口)

	1988~1992年		1993~1997年		1998~2002年	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
北京市区	4.3	2.4	5.2	3.6	6.8	3.6
天津市区	3.7	2.0	5.4	2.6	5.7	2.6
哈尔滨市	4.0	0.8	2.8	1.7	3.5	2.2
上海市区	3.5	2.1	4.7	2.7	6.9	3.7
武汉市区	1.5	0.9	2.1	1.2	2.1	1.3
浙江嘉善	1.3	0.9	1.0	0.6	2.2	1.0
江苏启东	0.6	0.5	0.5	0.4	1.0	0.4
河北磁县	0.4	0.4	0.4	0.3	0.6	0.4
广西扶绥	0.3	0.1	0.2	0.3	-	-
福建长乐	0.3	0.1	0.5	0.3	0.7	0.5
河南林州	0.1	0.1	-	-	0.2	0.2
山东临朐	-	-	0.5	-	0.2	0.2
平 均	1.82	0.94	1.94	1.14	2.72	1.46

表1-1-2 肾及其他未特指泌尿器官的恶性肿瘤死亡率(人数/10万人口)

	1988~1992年		1993~1997年		1998~2002年	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
北京市区	1.9	1.3	1.9	1.4	2.3	1.4
上海市区	1.7	1.2	2.2	1.4	1.2	0.6
天津市区	1.4	0.7	2.0	1.1	3.0	1.5
哈尔滨市	1.1	0.6	1.0	1.1	0	0
武汉市区	0.9	0.6	1.1	0.6	0.9	0.6
浙江嘉善	0.9	0.6	0.5	0.2	1.3	0.1
江苏启东	0.6	0.4	0.5	0.3	0.8	0.4
广西扶绥	0.2	0.2	0.3	0.2	0	0
福建长乐	0.2	0.2	0.3	0.3	0.5	0.1
河北磁县	-	-	0.1	0.1	0.1	0
河南林州	-	-	0.1	-	0	0
山东临朐	-	-	0.2	-	0	0
平均	0.81	0.51	0.85	0.56	1.26	0.67

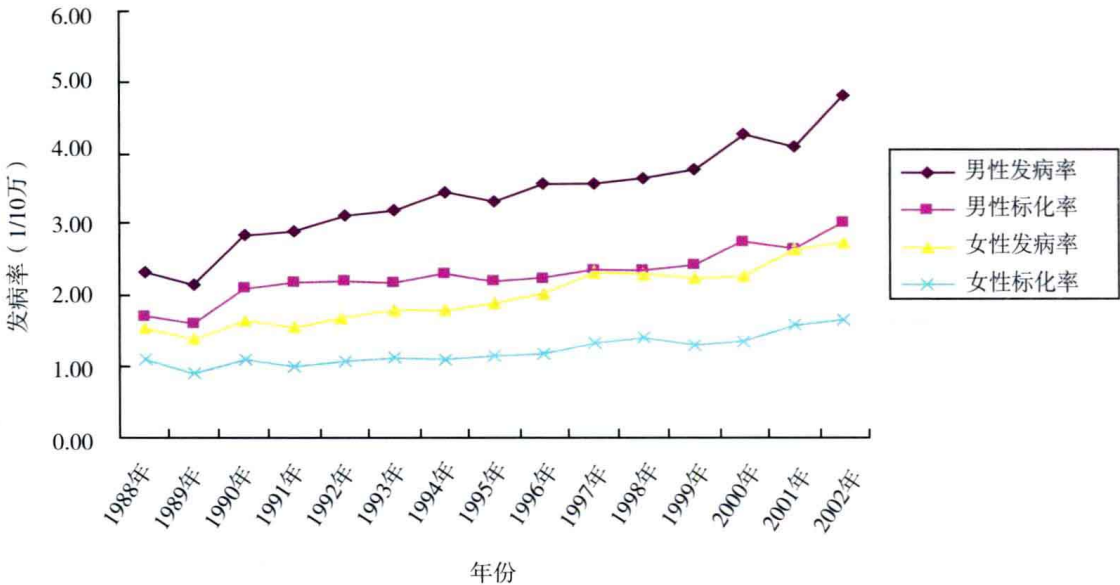


图1-1-1 1998~2002年中国试点县、市肾癌发病率和死亡率流行趋势^[5]

综上所述,肾癌流行病学具有以下特点:①发病率在各个国家及地区间存在巨大差异,发达国家的发病率普遍高于发展中国家;②男性发病率、死亡率明显高于女性,男女比例约为2 : 1;③发病率、死亡率以及治疗后的生存率具有逐年增高的趋势,但以发病率的增高最明显,死亡率增加较缓慢,治疗后生存率稍有提高;④城市的发病率、死亡率明显高于农村地区。

(陈万清 张思维 马建辉)

第二节 肾癌的病因

依照流行病学特征,可以把肾癌分为遗传性肾癌(家族性肾癌)和散发性肾癌两种。具有特定的基因改变并具有家族聚集倾向的肾癌被称为遗传性或家族性肾癌,遗传性肾癌约占全部肾癌的2%~4%。临床上所诊断的肾癌绝大多数都是散发性肾癌。20世纪90年代初,通过对一些遗传性肾癌分子遗传学的深入研究,发现了若干与遗传性肾癌发病相关的抑癌基因和癌基因异常,确认了几种遗传性肾癌的病因,也揭示了一些散发性肾癌发病的分子生物学机制,并开发出抗癌的新方法,如分子靶向药物治疗晚期恶性肿瘤。散发性肾癌的病因至今未明,但大量的流行病学研究已经发现了一些与肾癌发病相关的因素,具有询证医学Ⅱa级证据水平以上证据的肾癌发病相关因素有以下4个:①遗传;②吸烟;③肥胖;④高血压及抗高血压治疗。

一、遗传性肾癌的病因

遗传性肾癌多伴发于一些遗传性癌综合征,目前已经明确了至少4种与肾癌相关的遗传性综合征:①VHL(von Hippel-Lindau)综合征;②遗传性乳头状肾癌(hereditary papillary renal carcinoma, HPRC);③遗传性平滑肌瘤病肾癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC);④BHD(Birt-Hogg-Dube)综合征。这4种遗传性肾癌综合征都属于常染色体显性遗传,但每一种都是由不同的遗传基因变异造成的。VHL综合征的病因是3号染色体短臂上VHL基因失活, HPRC的病因是7号染色体长臂上MET癌基因的激活突变, HLRCC综合征的病因是1号染色体长臂上的FH基因突变, BHD综合征病因是17号染色体短臂上的BHD基因失活。尽管这些综合征的临床表现千差万别,但也有很多共性,遗传性肾癌患者常在40岁之前的青壮年时期发病,且病灶多为双侧或多发。而散发性肾癌一般发病较晚,且多为单侧、单发。

二、散发性肾癌的相关病因

散发性肾癌的病因至今未明,但已经发现了一些与肾癌发病相关的因素。

(一)吸烟

在肾癌的病因中,目前唯一公认的环境危险因素就是烟草暴露。吸烟可以增加患肾癌的危险,但大量的前瞻性研究观察肾癌与吸烟的关系,认为吸烟只是中等度危险因素。与对照组相比,相对危险度(relative risks, RR)仅为1.4~2.5。但是危险度会随吸烟量的增大而增加。Kahn随访美国复员军人中吸烟与非吸烟肾癌死亡比(mortality ratio)为1.45,每天吸烟40支以上者危险性升至2.75,说明肾癌和吸烟量相关。吸烟的持续时间长,相对危险度也会增加,停止吸烟则危险性下降。Muscat报道的一项1977~1993年的多中心配对调查中,肾癌788例,对照799例。现在吸烟与从不吸烟相比,男性肾癌比值比(odds ratio, OR)为1.4, 95%CI(confidence interval, CI): 1.02~2.0, 吸烟≥30年时OR上升。如果吸烟者还嚼烟草,则患肾癌的危险性会更高。香烟有无过滤嘴也会影响肾癌的发生。但是吸烟这个危险因素在女性肾癌中的重要性并不明显。

从全世界范围来讲,上海是肾癌的相对低发区。调查上海市区1987~1989年间35~74岁

人群吸烟与肾癌关系的结果显示,男性病例对照研究的相对危险度为1.7(95%CI: 0.9~3.1),人群归因危险度(population attributable risk proportion, PARP)为0.29(95%CI: 0~0.60)。女性的相对危险度为0.6(95%CI: 0.2~1.7)。该调查得出的结论认为吸烟是男性肾癌的重要原因。根据PARP的意义并结合上海市区1988年恶性肿瘤发病情况,可以估计上海市区大约1/4的男性肾癌与吸烟有关。而在女性肾癌中,吸烟的危害远不如男性明显。这些统计数据与国外的调查结果非常吻合。

在Hunt 2005年发表的论文中,对1968~2004年间的24项研究(其中包括了19个病例对照研究和5个队列研究)进行了Meta分析,研究了吸烟和肾癌的相关性。病例对照研究中包括肾癌8032例,对照13 800例。队列研究基于1 457 754个研究对象,其中肾癌患者1326人。吸烟者相对于一生中从未吸过烟的人,总体患肾癌的相对危险度为1.38(95%CI: 1.27~1.50)。男性吸烟者的RR为1.54(95%CI: 1.42~1.68),女性吸烟者的RR为1.22(95%CI: 1.09~1.36)。对于男性和女性都存在剂量依赖性风险上升。男性吸烟者吸烟量1~9支/天、10~20支/天、>21支/天的RR分别为1.60(95%CI: 1.21~2.12)、1.83(95%CI: 1.30~2.57)和2.03(95%CI: 1.51~2.74)。在女性这些数值分别为0.98(95%CI: 0.71~1.35)、1.38(95%CI: 0.90~2.11)和1.58(95%CI: 1.14~2.20)。戒烟超过10年的人比戒烟仅1~2年的人,患肾癌的RR明显下降,这说明戒烟的确有益。

Dhote等人研究了1988~2000年发表的12项病例对照研究和2项队列研究的结果。其中10项研究显示吸烟和肾癌相关,OR介于1.3~9.3。在这些研究中,男性吸烟与肾癌发病呈剂量依赖性关系,吸烟超过20包/年(pack-years, PY)的才有显著性差异。吸烟20~40包/年的OR为1.3~1.6,超过40包/年的OR为1.5~9.3,<20包/年的危险性不增加。在7项研究中,性别因素对OR的差异被单独进行了研究。7个研究中有4个得出的结论认为男性吸烟才和肾癌相关。仅有一个研究认为男性和女性吸烟都和肾癌相关。队列研究结果则证实男性肾癌和吸烟存在剂量依赖性关系,RR介于1.3~2.06。这个研究的结论认为重度吸烟是男性肾癌的危险因素之一。

总而言之,目前流行病学研究认为,有充足的证据证实吸烟是肾癌的病因,男性比女性相关性更强。男性肾癌中的21%~30%可能与吸烟有关,女性这一比例为9%~24%。吸烟这个危险因素的危险度中等,呈剂量响应关系,但是还不清楚究竟是香烟中的哪种成分与肾癌发病有关。在一些动物种属中,发现烟草烟雾中的二甲亚硝胺可以导致肾肿瘤,如二甲亚硝胺可以诱导大鼠出现具VHL突变的透明细胞肾癌。这是第一个证明VHL基因突变与化学暴露相关联的实验。

(二)肥胖

肥胖程度一般用体重指数(body mass index, BMI)来表示,体重指数=体重(kg)/身高(m)²,这个指数增加,则肾癌危险性增加,女性相关性似乎更强一些。

瑞典一项研究检查了363 992名男性的健康记录,这些人中患肾细胞癌759例,应用泊松回归分析评价年龄、吸烟状况、体重指数及舒张压校正后的相对危险度。结果BMI较高的男性比那些较瘦者患肾细胞癌危险明显高($P < 0.001$),体重指数最高的人危险度是最低者的1.9倍(95%CI: 1.3~2.7)。

Bergström等人利用1966~1998年MEDLINE中全部可用的数据研究了体重和肾癌的关系。他们的研究数据证明体重增加的确会增加肾癌的危险程度,体重指数每增加一个单位

(即平均身高1.77m男性3.1kg,平均身高1.64m女性2.7kg)相对危险度(RR)为1.07(95%CI: 1.05~1.09)。这种危险度的增加在男性和女性之间并无差别。

Hu也证明了肥胖和肾癌的关系。他们对加拿大的1279个肾癌患者(691个男性和588个女性)和5370个对照进行了病例对照研究,得出的结论认为男性和女性成年人如果超重或肥胖则会造成肾癌发病风险上升。他们将BMI分成以下几组:低体重($BMI \leq 18.5$)、正常体重($BMI=18.5 \sim 24.99$)和超重($BMI > 25.0$)。超重再细分为准肥胖($BMI=25.0 \sim 29.99$)、I级肥胖($BMI=30.0 \sim 34.99$)、II级肥胖($BMI=35.0 \sim 39.99$)、III级肥胖($BMI \geq 40.0$)。结果可以证明体重和肾癌的发病呈剂量依赖性关系。与正常BMI组相比,男性III级肥胖的OR为3.7(95%CI: 1.5~9.4),女性为3.8(95%CI: 2.3~6.4)。但是该研究也提出,究竟是肥胖本身还是与肥胖相关的一些因素造成危险性上升并不清楚。雌激素是肥胖导致肾癌发病风险上升的生物学关联所在。肥胖导致血浆中游离雌激素的浓度上升,在动物模型中雌激素可以诱导肾肿瘤生成。肥胖女性尤其是那些绝经后的肥胖女性,比不肥胖的女性有更高的雌激素水平。Nicodemus评价了绝经后女性的肾癌危险因素,认为超重和肥胖的绝经后女性患肾癌的危险性上升。但是值得注意的是,如果能够早期发现并进行手术,肥胖患者将比正常BMI的患者预后更佳。

另一项大规模的前瞻性研究跟踪了1971~1992年间的350 000多名瑞典男性,跟踪至1995年或死亡。其中确诊了759例肾癌,与BMI最低组相比,中等BMI组的肾癌发病风险上升了30%~60%,BMI最高组患肾癌的风险是最低组的2倍。

越来越多的来自分析性流行病学的证据都趋向一致地认为肥胖不论在男性还是在女性都是肾癌的危险因素。归因危险度(attributable risk)在澳大利亚为13%,在美国和加拿大为21%,在欧盟国家为25%。有学者估计,在美国27%的男性肾细胞癌和29%的女性肾细胞癌可以归咎于超重和肥胖。

肥胖促进肾癌发生的机制可能与雌激素、类固醇激素、胰岛素、胰岛素样生长因子-1(insulinlike growth factor-I, IGF-I)等的升高有关。胰岛素和IGF-I都是对肾细胞癌生长和分化有帮助的因子。流行病学研究显示,糖尿病患者的血浆胰岛素水平较高,更容易患肾癌。动物模型中大剂量雌二醇可以诱发肾癌,肥胖妇女的雌激素水平高于正常妇女,而正常肾细胞和肾癌细胞都有雌激素和孕激素受体,但这种关联性有待进一步研究。糖尿病和(或)高血压,这两种都和肥胖相关的疾病,可能只是肥胖导致肾癌的中间环节。高血压可以引起肾损伤或(和)肾小管的代谢或功能改变相关,这些都会增加肾脏对致癌基因或其他促进因素的易感性。此外,肥胖者都存在与高血压无关的肾小球滤过率和肾血流量增高,这将导致肾小球硬化,使肾脏对致癌物更为敏感,从而发生癌变。肥胖者体内胆固醇水平增高也有一定的作用。动物实验发现降低胆固醇的药物如考来烯胺有保护性作用,可以预防肾癌,而胆固醇本身可以促进肾癌的生长。也有学者认为高水平的胆固醇和其他脂类可以通过抑制免疫细胞如巨噬细胞的作用,削弱人体的免疫监视功能,从而促进肾癌的发生和进展。另外,实验研究还显示维生素D可以抑制肾癌细胞系的生长,虽然机制不明,但是肥胖者体内维生素D常常存在低于正常水平,肾癌患者,特别是进展性或晚期肾癌患者的血浆维生素D水平更是明显偏低。虽然肥胖影响肾癌发生的机制尚不清楚,但是以上这些研究都提供了合理的生物学解释。

(三) 高血压和抗高血压药

高血压患者、使用利尿剂的,特别是使用噻嗪类利尿药,以及其他抗高血压药物治疗的

人,患肾癌的危险性会增加1.4~2倍。很多研究都认为高血压是肾癌的危险因素之一,但现在还不清楚究竟是高血压本身还是抗高血压治疗是肾癌的危险因素。然而,在一些研究中应用多变量分析时肾癌和使用利尿剂相关的危险度就不复存在,这提示真正的危险因素其实是高血压。最近的研究也认为利尿药的使用不是一个依赖性危险因素。使用非利尿剂抗高血压药也和肾癌相关。想要把抗高血压药物治疗这个因素从高血压本身的影响中独立出来,的确有难度。有时肾癌也可以导致高血压,因此一些研究设置了限制因素,即仅研究在诊断癌症之前5~10年的高血压与癌症的关系,去除肾癌造成高血压的影响,结果发现高血压和肾癌之间确实存在相关性。综上所述,高血压可能是肾癌发病的一个非依赖性危险因素,但是由于很难把高血压的影响和高血压治疗这个因素分开,因此影响了结论的准确性。

瑞典一项超过350 000人的队列研究中,证明高血压,特别是舒张压高直接和肾癌危险性相关。男性舒张压 ≥ 90 mmHg比 ≤ 70 mmHg的危险性高1倍多。肥胖和高舒张压联合作用危险性更高。BMI > 26 和舒张压 ≥ 100 mmHg的男性,患肾癌的危险性比血压和BMI正常的人高出2.7倍。

Dhote等人研究了6个已经发表的病例对照研究。其中5个研究的结果发现高血压史和肾癌相关。OR介于1.4(95%CI: 1.2~3.7)和3.2(95%CI: 1.4~1.9)之间。其中一项研究结果表明高血压本身不是肾癌的危险因素,而是高血压和高BMI的相互作用造成的。另外3个队列研究证明高血压和肾癌有关,RR介于1.12(95%CI: 1.06~1.18)到2.2(95%CI: 1.4~3.5)之间。作者的结论是高血压仅能作为肾癌的危险标志(risk marker),而不能作为危险因素,因为并没有找到两者之间存在剂量依赖性影响的关系。

除上述病因外,散发性肾癌可能还与遗传易感性、职业暴露、饮食、糖尿病、肾脏疾病和肾损伤、免疫功能障碍等因素有关。

(李 琤 李 鸣)

参 考 文 献

1. Paikin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents Vol.VIII. Lyon, France: IARC scientific publications, 2002, 55.
2. 全国肿瘤防治研究办公室,卫生部卫生统计信息中心. 中国试点市、县恶性肿瘤的发病与死亡(1988~1992). 北京: 中国医药科技出版社, 2001, 265~291.
3. 全国肿瘤防治研究办公室,卫生部卫生统计信息中心. 中国试点市、县恶性肿瘤的发病与死亡(1993~1997). 第2卷. 北京: 中国医药科技出版社 2002, 271~297.
4. 张思维,陈万青,孔灵芝,等. 中国部分市县1998~2002年恶性肿瘤的发病与死亡. 中国肿瘤, 2006, 15: 430~448.
5. 马建辉,李鸣,张思维,等. 中国部分市县肾癌及泌尿系其他恶性肿瘤发病趋势比较研究. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(8): 511~514.
6. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science, 1993, 260(5112): 1317~1320.
7. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet, 1997, 16(1): 68~73.
8. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(6): 3387~3392.
9. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated

- with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(4): 876-882.
10. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004.
11. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*, 2004, 93(2): 88-96.
12. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgaard A, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer*, 1995, 60(2): 194-198.
13. 戴奇, 季步天, 徐敏, 等. 上海市区吸烟对几种主要恶性肿瘤的人群归因危险度分析. *肿瘤*, 1994, 14(4): 208-211.
14. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 2005, 114(1): 101-108.
15. Dhote R, Thiounn N, Debré B, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 2004 ; , 31(2): 237-247.
16. Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(7): 763-767.
17. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*, 2000, 343(18): 1305-1311.
18. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer---a quantitative review. *Br J Cancer*, 2001, 85(7): 984-990.
19. Hu J, Mao Y, White K, et al. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Soz Praventivmed*, 2003, 48(3): 178-185.
20. Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*, 2004, 108(1): 115-121.
21. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*, 2004, 93(2): 88-96.
22. Dhote R, Thiounn N, Debré B, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 2004, 31(2): 237-247.

第二章

肾肿瘤分类及病理

第一节 肾肿瘤分类

肾肿瘤的组织来源复杂,肿瘤的病理类型繁多,1951年Foot等将肾肿瘤分为肾实质细胞瘤、肾移行细胞瘤、肾胚胎瘤、肾间质瘤和继发性肾肿瘤5类,创立了肾肿瘤分类方法。这是早期比较系统的肾肿瘤分类,其特点是简明易记,但过于粗犷。在20世纪90年代以前,我国国内基本采用这一分类标准。此后,肾肿瘤分类标准不断被修改,并创立了多种分类标准,并不断有新的病理类型肾肿瘤被命名。但各种分类方法中对肾肿瘤的命名与分类标准不尽相同,各有利弊。为了统一对肾肿瘤的命名和分类标准,1981年世界卫生组织(world health organization, WHO)组织专家结合肾癌组织形态学、肿瘤细胞起源等特点,出版了《肾肿瘤组织学分类》(第1版),1998年出版了《肾肿瘤组织学分类》(第2版),2004年推出了《肾脏肿瘤组织学分类》(第3版)。目前,美国NCCN、欧洲泌尿外科协会以及中华医学会泌尿外科学会制定的《肾细胞癌诊断治疗指南》中都推荐采用WHO的第3版肾肿瘤分类标准。

一、Deming和Harvard肾肿瘤分类

1970年Deming和Harvard将肾肿瘤分为肾包膜肿瘤、成熟肾实质肿瘤、不成熟肾实质肿瘤、肾盂上皮性肿瘤、血管源肿瘤、神经源肿瘤、异质组织源肿瘤、间质衍生物来源肿瘤、肾旁/肾周实质肿瘤、囊肿和继发性肾肿瘤11大类(表2-1-1)。其特点是结合肾肿瘤发生的部位以及组织来源进行的较系统分类,这一分类方法在美国应用较为普遍,在坎贝尔-沃尔什泌尿外科学第9版中仍然将其作为第一个介绍的肾肿瘤分类方法。

表2-1-1 Deming和Harvard肾肿瘤分类标准

肾包膜肿瘤
纤维瘤
平滑肌瘤
脂肪瘤
混合肿瘤

成熟肾实质肿瘤	
腺瘤	
腺癌	
肾上腺样瘤	
肾细胞癌	
小泡性癌	
不成熟肾实质肿瘤	
肾母细胞瘤(Wilms瘤)	
胚胎癌	
肉瘤	
肾盂上皮性肿瘤	
移行细胞乳头状瘤	
移行细胞癌	
鳞状细胞癌	
腺癌	
囊肿	
孤立	
单侧多发	
肾盂	
化脓性	
钙化	
肾小管扩张(海绵肾)	
结节性硬化	
囊腺瘤	
乳头状囊腺瘤	
表皮样囊肿	
肾旁及肾周囊肿	
肾水囊肿	
淋巴性	
午非管	
恶性	
血管肿瘤	
血管瘤	
错构瘤	

淋巴管瘤
神经源肿瘤
神经母细胞瘤
交感神经母细胞瘤
施万细胞瘤
异质组织源肿瘤
脂肪
平滑肌
肾上腺剩余
子宫内膜异位
软骨
骨
间质衍生物来源肿瘤
结缔组织
纤维瘤
纤维肉瘤
成骨肉瘤
脂肪组织
脂肪瘤
脂肪肉瘤
肌肉组织
平滑肌瘤
平滑肌肉瘤
横纹肌肉瘤
肾旁/肾周实质肿瘤
脂肪瘤
肉瘤
脂肪肉瘤
纤维肉瘤
淋巴管肉瘤
癌
畸胎瘤
淋巴母细胞瘤
神经母细胞瘤