

肾母细胞瘤临床预后因素的Meta分析

李美港 宋 斌 王玖言 陈 晨 王 宇

荆州市第一人民医院 湖北 434000

摘要: **目的:** 系统评价肾母细胞瘤患儿预后的影响因素。**方法:** 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普数据库、Pubmed、Springer-link、Embase、The Cochrane Library 等。搜索与肾母细胞瘤预后相关的样本病例对照研究,检索的时限为建库至2022年11月30日。由2名研究人员独立筛选文献、提取出与患者生存时间及状态相关的资料,采用纽卡斯尔渥太华 (NOS) 量表评价纳入研究文献的质量,应用Review Manager 5.3软件、Engauge Digitizer 4.1等计算数据、提取信息并进行Meta分析。**结果:** 共有7项研究符合纳入标准,总样本量为1858例。Meta分析的结果提示:基于5年生存状态的部分预后因素与5年无事件生存率 (EFS) 的Meta分析结果提示:临床分期为Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ的肾母细胞瘤患儿5年无事件生存率明显低于临床分期为Ⅰ、Ⅱ患儿 [比值比 (OR) =4.19, 95% CI (0.13, 0.42), $P < 0.00001$]; 预后良好型肾母细胞瘤患儿5年无事件生存率明显高于预后不良型肾母细胞瘤患儿 [比值比 (OR) =0.10, 95% CI (0.02, 0.46), $P=0.003$]。基于Kaplan-metier法绘制生存曲线单因素分析与肾母细胞瘤预后的Meta结果提示:肿瘤出现转移 [比值比 (OR) =5.41, 95% CI (3.57, 8.22), $P < 0.00001$]、具备放疗指征而未采取放疗 [比值比 (OR) =0.39, 95% CI (0.23, 0.65), $P < 0.0003$] 的肾母细胞瘤患儿随访5到10年后其死亡率明显高于未出现转移及已放疗的患儿。**结论:** 临床分期愈晚, 患儿预后愈差; 肿瘤出现远处转移, 患儿死亡率增高, 预后较差; 依据临床诊疗指南规范化放疗可提高患儿生存期, 改善患儿预后。

关键词: 肾母细胞瘤; 预后; 系统评价/Meta分析

肾母细胞瘤又名Wilm's瘤, 是小儿最常见的肾脏恶性肿瘤, 据统计^[1]约占小儿肾脏恶性肿瘤的90%以上。肾母细胞瘤具备发病年龄低、侵袭性强、恶性程度高、易早期转移的临床特性, 加之患儿年龄较小, 无法准确诉说病情, 故而肾母细胞瘤早期诊断困难。尽管目前欧美等发达国家报道的五年生存率已超过90%, 但是部分高危型、双侧肾母细胞瘤患儿的五年生存率仍较低且治疗后并发症严重^[2-3]。本研究通过对肾母细胞瘤多个预后因素综合定量分析, 客观地评价患儿年龄、性别、肿瘤位置、临床分期、首发症状、病理分型及治疗方案等诸多因素对肾母细胞瘤患儿预后的影响, 为改善患儿预后提供依据。

一、资料与方法

(一) 纳入与排除标准

1. 纳入标准: (1) 类型为队列研究的文献; (2) 研究对象: 经术后或穿刺病理学证实为肾母细胞瘤的患儿; (3) 暴露因素确定: 三项及以上经研究报道的暴露因素, 各暴露因素的定义相同; (4) 明确的结局指标: 达到随访年限后, 随访证实肿瘤缓解、部分缓解、肿瘤扩

散、复发或患儿死亡等。

2. 排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 数据不完整无法准确提取的文献; (3) 非中英文文献; (4) 病理报告、综述、会议摘要、实验等形式发表的文献;

(二) 文献检索策略

计算机检索CNKI、万方、维普、Pubmed、Springer-link、Embase、The Cochrane Library等数据库。检索时间为建库至2022年11月30日。中文检索词包括: “肾母细胞瘤”、“预后”、“临床研究”等。英文检索词包括: “Nephroblastoma” 或 “Wilm's Tumor”、“Prognosis”、“Outcome”, 并尽可能追溯已纳入文献的参考文献。

(三) 文献筛选、数据提取及质量评价

两名研究者根据纳入及排除标准独立筛选文献, 提取文献资料, 评价文献质量, 如遇分歧, 由第三名研究者评判。先由两名研究者阅读文献摘要进行初筛, 再各自阅读全文进行复筛确定最终纳入的文献。文献的质量评价依据纽卡斯尔渥太华 (NOS) 量表, 由两名研究者分别依据暴露的确定、组间可比性、结局的测量独立评价。数据提取主要包括作者、文献发表年份、研究类型,

研究对象的暴露具体信息及生存曲线等。满分为9分，大于等于6分判定为高质量文献（文献质量评价具体信息见表1）。

（四）统计学分析

本研究Meta分析采用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3软件，生存曲线信息提取采用Engauge Digitizer 4.1软件。数据分析相关危险因素合并效应量采用OR作为效应指标，并以95%CI表示。纳入研究的异质性检验采用Q检验及I²检验，若P>0.1，I²≤50%，则认为研究具有同质性，采取固定效应模型，若P≤0.1，I²>50%，认为纳入研究存在异质性，采取随机效应模型。最后采取敏感性分析，P<0.5为差异有统计学意义。

二、结果

（一）文献筛选结果及文献基本特征

依据检索策略共检索出相关1432篇，其中中国知网162篇，万方382篇，维普76篇，Pubmed 262篇，Springer-link294篇，Embase171篇，The Cochrane Library85篇。按照文献的纳入与排除标准进行初筛，阅读题目及摘要，排除重复文献、依据纽卡斯尔渥太华量质量评价后最终获得7篇文献（筛选流程图详见图1）。其中5篇中文文献及2篇英文文献，研究类型均为病例对照研究。

（二）Meta分析的结果

文献最终筛选结果得出共计1858名患儿，纳入影响肾母细胞瘤预后的因素共9项，包括患儿诊断之时年龄、性别、首发症状（是否出现腹部肿块）、临床分期、是否转移、病理类型、是否放疗、是否化疗等。以随访五年后患儿的生存状态划分为缓解或部分缓解或肿瘤复发、转移、死亡等两组，基于5年生存状态的部分预后因素与5年无事件生存率（EFS）的Meta分析结果提示：患儿诊断之时的年龄、性别、首发症状、是否化疗等与患儿五年EFS无关，患儿临床分期 [比值比 (OR) =4.19, 95% CI (0.13, 0.42), P<0.00001]、病理分型 [比值比 (OR) =0.10, 95% CI (0.02, 0.46), P=0.003] 与患儿五年EFS有关。临床分期 (I²=0, P=0.48)、病理分型 (I²=0, P=0.63) 组间研究无异质性，采用固定效应模型。基于Kaplan–metier法绘制生存曲线单因素分析与肾母细胞瘤预后的Meta结果提示：肿瘤出现转移 [比值比 (OR) =5.41, 95% CI (3.57, 8.22), P<0.00001]、未采取放疗 [比值比 (OR) =0.39, 95% CI (0.23, 0.65), P<0.0003] 的肾母细胞瘤患儿随访5到10年后其死亡率明显高于未出现转移及已放疗的患儿。异质性检验结果

提示是否放疗的组间研究无异质性 (I²=0, P=0.33)，采用固定效应模型。肿瘤是否转移的组间研究存在异质性 (I²=85%, P=0.01)，采用随机效应模型（分析数据结果详见森林图2-6）。

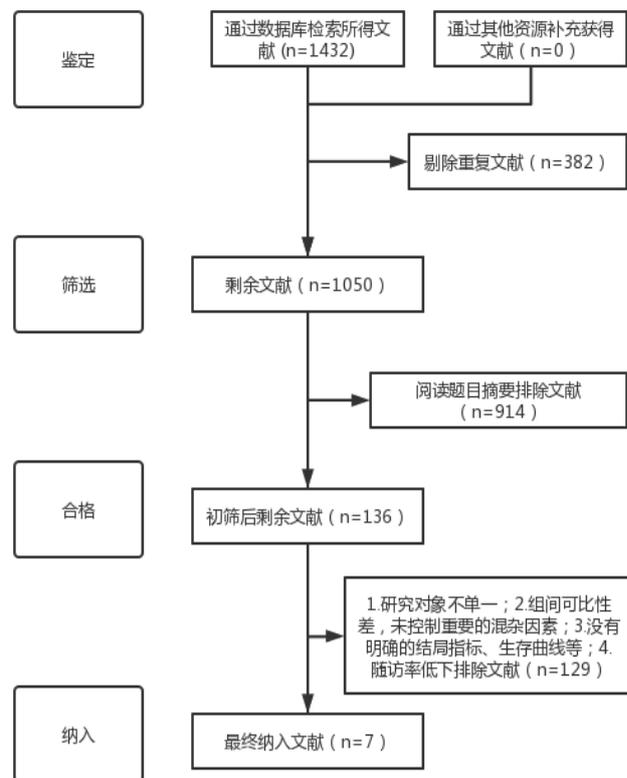


图1 文献筛选流程图

（三）文献质量及偏倚情况评价

表1 纳入研究质量评价结果

作者	年份	研究对象选择 (分)	组间可比性 (分)	结果 (分)	总评 (分)
Brendan CJones ^[4]	2020	2	2	2	6
Loujih Hung ^[5]	2004	3	2	2	8
Tangjingyan ^[6]	2016	3	2	3	8
Baiming ^[7]	2018	2	1	3	6
Liu nana ^[8]	2020	3	1	3	7
Xurui ^[9]	2016	2	2	3	7
Yangjie ^[10]	2019	3	2	2	7

（四）影响患儿预后因素Meta分析森林图

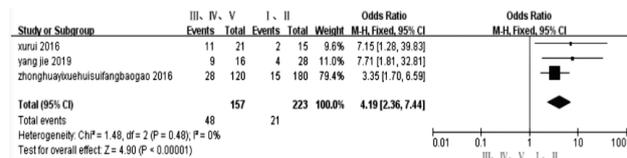


图2 肿瘤临床分期与患儿5年生存情况的Meta分析结果

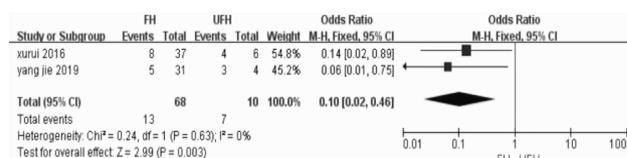


图3 临床病理分型与患儿5年生存情况的Meta分析结果

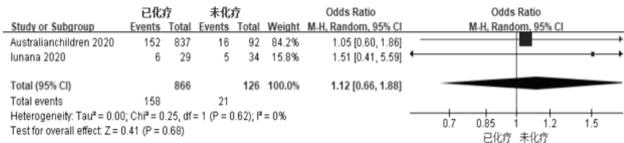


图4 是否接受化疗与患儿5年生存性的Meta分析结果

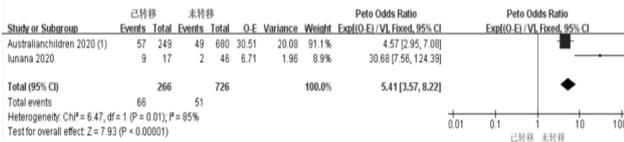


图5 是否转移与患儿预后的Meta分析结果 (Kaplan–metier法)

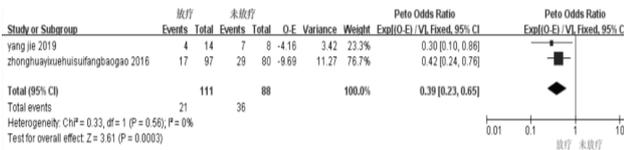


图6 是否放疗与患儿预后的Meta分析结果 (Kaplan–metier法)

三、讨论

(一) 纳入研究的方法学分析

本研究纳入的文献均为病例对照研究，且研究中指明了纳入及排除标准，统计学方法准确无误。本研究纳入研究的NOS评分为6–8分，为高质量文献。本研究所涉及的影响患儿预后因素包括了患儿年龄、性别、肿瘤位置、首发症状、临床分期、病理分型、是否放化疗等因素。从患儿临床特征至诊断治疗方法等诸多方面更加全面、客观、实际地对影响肾母细胞瘤患儿预后进行评价，从而保证了研究结果的系统性、真实性与可靠性。

1. 临床分期、病理分型与患儿预后的相关性

近年来，肾母细胞瘤患儿的预后得到极大改善，但是肿瘤发生远处转移者及特殊类型的患儿仍预后较差。统计分析也表明：WT诊断时已进入IV期的患儿占比达15.0%，最常见的转移部位为肺部，占比达85%，其次为淋巴结和肝脏^[11–12]。本研究通过Kaplan–metier法提取生存曲线数据资料的合并结果提示，发生转移者的总体生存时间明显低于未发生转移的肾母细胞瘤患儿。对于单侧肿瘤，分期愈晚，转移的可能性越大，患儿经治疗后发生肿瘤复发、贫血、恶病质等风险越高，程度越重，死亡风险也越大。5年生存状态的部分预后因素与5年无事件生存率的Meta分析结果也提示：预后不良型患儿5年无病生存率明显低于预后良好型。肾母细胞瘤国内国际专家共识也证实，临床分期及病理分型、肿瘤学标记

物同样是决定预后的重要指标，其中病理分型是最重要的预后因素，临床分期是第二重要因素^[13]。依据因素的不同，美国儿童肿瘤协作组(COG)将这些恶性肿瘤划分为五个风险组，风险组的不同临床医师可帮助临床医师针对性治疗。

2. 是否接受放疗与患儿预后的相关性

实际上，儿童肾母细胞瘤的放疗是综合考量患儿年龄、组织病理、治疗后生存状态、潜在辐射毒性的基础上进行综合评估决策的过程^[14–15]。目前COG和国际儿童肿瘤协会(SIOP)对于放疗的适应症以及放疗方式仍存在争议^[16]。但放射治疗作为儿童肾母细胞瘤的重要治疗手段，在降低复发、提高生存质量方面起到重要的作用。美国肾母细胞瘤研究组(NWTS)对不同临床分期是否需要行规范化放疗的统计学研究^[17]表明，肿瘤分期较晚的患儿，尤其是III、IV期的患儿及手术过程中出现肿瘤破裂液体弥漫性外溢的II期患儿应接受不同当量的放疗，因为它们提高了患儿的5年PFS, OS。本研究通过Kaplan–metier法提取生存曲线数据资料的合并结果提示，实施放疗患儿生存时间明显优于未放疗患儿，但患儿年龄、手术对肿瘤的影响、肿瘤的临床分期等诸多细节仍可影响患者治疗后生存状态，目前是否应当放疗，射线照射范围及强度国际上仍存在较大争议，有待进一步研究^[18–19]。

3. 肿瘤侧别、患儿年龄、性别、首发症状及化疗与肾母细胞瘤预后相关性

本研究Meta分析的合并结果提示肾母细胞瘤患儿的预后与患儿年龄、性别、肿瘤部位无关，这与国内外儿童肾母细胞瘤随访研究^[20–22]结果一致。实际上，对于肾母细胞瘤患儿，实施规范的术前化疗及精准手术切除，可明显提高患儿的全瘤切除率及无瘤生存率，减少了患儿术后远处转移、肿瘤播散的风险。实际上，肾母细胞瘤患儿是否应该接受术前化疗美国儿童肿瘤协会及欧洲儿童肿瘤协作组之间尚有争议^[23]，因为化疗对于患儿各器官系统毒性，而且患者会影响术后组织学分型，影响后续进一步诊疗。本研究中Meta分析的结果提示化疗与肾母细胞瘤预后无关，笔者考虑其一因为Brendan C Jones^[4]纳入研究对象存在异质性，且临床工作中术前化疗指征相对复杂^[24]，国内临床医师未严格遵循诊疗指南中的规范化疗而随意性大，研究对象的异质性导致最终结果存在发表及信息偏移。尽管目前没有形成中国人群自己的高级别循证医学证据，但是目前国内已有团队^[25]

在微创手术、保留肾单位手术等研究方向进行积极的探索,我们期待国内肾母细胞瘤患儿的诊治工作多与国外先进理念结合与交流,为更多患儿提供福音。

四、本研究的不足之处

本篇Meta分析最终纳入的文献数量少,仅为7篇,存在遗漏可能。语种仅为汉语及英语,纳入的研究对象所在地仅包括了中国大陆、中国台湾及澳大利亚。7篇文献的研究类型均为回顾性队列研究,不同研究之间可能存在一定异质性。本篇Meta分析虽然纳入了三篇大样本研究,汤静燕^[6]及杨洁^[10]的研究存在极少量病人信息重叠,影响了研究结果真实性及可靠性。回顾性分析无法直接获取真实的生存分析随访数据,非原始数据造成了合并结果存在一定误差。

利益冲突: 无

作者贡献: 李美港负责文献检索、统计分析、文章撰写;宋斌、苏泽礼负责文献筛选、质量评价;王玫言、陈晨、王宇、赵俊龙负责数据提取。

参考文献

[1]Stokes, C.L., et al., Timing of Radiation Therapy in Pediatric Wilms Tumor: A Report From the National Cancer Database. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2018. 101(2): p. 453-461.

[2]Vujanic, G.M. and B. Sandstedt, The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol*, 2010. 63(2): p. 102-9.

[3]Brzezniak Christina E,Victor Nicole,Hogan Patricia E et al. A Case of Paraneoplastic Cushing Syndrome Presenting as Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Syndrome.[J].*Case Rep Oncol*, 2017, 10: 321-324.

[4]Jones Brendan C,Youlden Danny R,Cundy Thomas P et al. Renal tumours in Australian children: 30 years of incidence, outcome and second primary malignancy data from the Australian Childhood Cancer Registry.[J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56: 908-916.

[5]Hung Iou-Jih,Chang Wan-Hui,Yang Chao-Ping et al. Epidemiology, clinical features and treatment outcome of Wilms' tumor in Taiwan: a report from Taiwan Pediatric Oncology Group.[J].*J Formos Med Assoc*, 2004, 103: 104-11.

[6]中国抗癌协会儿科专业委员会,中华医学会儿科学分会血液学组.儿童肾肿瘤多中心协作方案诊治随访报告[J].*中华儿科杂志*, 2016, 54(11): 808-813.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.004.

[7]白明,张敬悌,王盛兴,张高峰,陈伟,明星,康磊,李国栋.小儿肾母细胞瘤的治疗及生存分析[J].*现代泌尿外科杂志*, 2018, 23(10): 765-768.DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2018.10.011.

[8]卢娜娜.儿童肾母细胞瘤临床资料及预后的影响因素的研究[D].新疆医科大学,2020.

[9]徐瑞.儿童肾母细胞瘤73例临床分析与随访[D].山东大学,2016.

[10]杨洁.40例儿童肾母细胞瘤临床特征与预后因素分析[D].河北医科大学,2019.

[11]Ansari S, Miri-Aliabad G, Rakhshani N. Bilateral wilms'tumor metastasis to right spermatic cord [J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2013, 7(4): 45-48.

[12]Berger M, Fernandez-Pineda I, Cabello R, et al. The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(7): 518-524.

[13]Grundy Paul E,Breslow Norman E,Li Sierra et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group.[J].*Clin Oncol*, 2005, 23: 7312-7321.

[14]Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2352-2358.

[15]Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol*, 2004, 5: 37-46.

[16]Vujanic' GM, Gessler M, Ooms AHAG, et al. Publisher correction:The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilmstumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*, 2019;16:563.

[17]Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Intraoperative spillage of favorable histology wilms tumor cells: influence of irradiation and chemotherapy regimens on

abdominal recurrence. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 201–206.

[18]Green DM, Breslow NE, D'Angio GJ, et al. Outcome of patients with stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61:134–139.

[19]Daw NC, Chi YY, Kim Y, et al. Treatment of stage I anaplastic Wilms' tumour: a report from the Children's Oncology Group AREN0321 study. *Eur J Cancer*, 2019, 118: 58–66.

[20]刘唐彬, 蔡志明, 梅骅. 影响肾母细胞瘤预后的Cox模型分析[J]. *中华小儿外科杂志*, 1995 (06): 330–332+375–376.

[21]Zugor V, Günter E Schott, Lausen B, et al. Clinical and Surgical Experience with Wilms' Tumor. Long-term Results of a Single Institution[J]. *Anticancer Research*,

2010, 30(5):1735–1739.

[22]Galluzzo, Maria, L, et al. Outcome of Nephroblastoma Treatment According to the SIOP–2001 Strategy at a Single Institution in Argentina[J]. *Journal of pediatric hematology/oncology: Official journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology*, 2017, 39(1):50–55.

[23]Rutigliano Daniel N, Kayton Mark L, Steinherz Peter et al. The use of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor with contained retroperitoneal rupture.[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42: 1595–9.

[24]Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version[M]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002.

[25]王冠男, 孙宁, 张潍平等. 保留肾单位手术治疗儿童高选择性单侧肾母细胞瘤的可行性研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17 (6) 442–447. DOI: 10.3969/J.issn.1671–6353.2018.06.010.