

不同分期上尿路尿路上皮癌患者预后分析

陈晗¹ 王明¹ 任轲¹ 刘苑¹ 翁同辉¹ 杨雷¹ 汤召兵¹ 魏钰¹ 苟欣¹

[摘要] 目的:探究不同分期的肾盂癌及输尿管癌患者预后是否存在差异性。方法:回顾性分析 2011—2018 年我院诊断为上尿路尿路上皮癌(UTUC)的 199 例患者的临床资料,按肿瘤发生部位分为肾盂癌组及输尿管癌组。Cox 比例危险模式分析患者的无复发生存率(RFS)、肿瘤特异性生存率(CSS)和总体生存率(OS)与预后相关的病理特点。Kaplan-Meier 生存回归曲线分析上述特点对预后是否存在统计学意义。结果:在 Cox 分析中肿瘤的病理分级分期可以作为肿瘤复发及死亡的预测因素。原发肿瘤部位在 RFS、CSS 或 OS 上差异均无统计学意义($P=0.074, 0.69, 0.75$)。Kaplan-Meier 生存回归曲线分析中肿瘤位置不会对预后产生影响(RFS: $P=0.148$, CSS: $P=0.332$),而输尿管镜检降低输尿管癌 CSS($P=0.021$)。将肾盂癌组及输尿管癌组按照 $T_a+T_{is}+T_1, T_2$ 及 T_3+T_4 期分成 3 个亚组进行生存回归分析,各个亚组中肾盂癌与输尿管癌不存在预后差异性。结论:术前输尿管镜活检更易造成输尿管癌患者肿瘤特异性死亡,但 UTUC 不存在肿瘤原发位置的预后性差异。因此不应将 UTUC 的肿瘤部位作为临床决策的考虑因素,而对疑似输尿管癌患者是否行输尿管镜活检需谨慎决定。

[关键词] 肾盂;输尿管;上尿路尿路上皮癌;肿瘤病理分期

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.05.005

[中图分类号] R737.14 [文献标志码] A

Prognostic analysis of patients with urothelial carcinoma of upper urinary tract in different stages

CHEN Han WANG Ming REN Ke LIU Yuan WENG Tonghui
YANG Lei TANG Zhaobing WEI Yu GOU Xin

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: WANG Ming, E-mail: wangm1232020@163.com

Abstract Objective: To explore whether there was difference in the prognosis of patients with renal pelvic cancer and ureteral cancer in different stages. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 199 patients diagnosed with upper urinary urothelium in the Department of Urology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from 2011 to 2018 was done. These patients were divided into renal pelvic cancer group and ureteral cancer group according to the tumor location. The Cox proportional hazard model analyzed the pathological characteristics of patients with recurrence-free survival (RFS), cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS). Kaplan-Meier survival regression curve was used to analyse whether the above characteristics were statistically significant for the prognosis of patients. **Results:** In the Cox analysis, the pathological grading and staging of tumors could be used as predictors of tumor recurrence and death. There was no statistically significant difference in the location of the primary tumor in RFS, CSS or OS ($P=0.074, 0.69, 0.75$, respectively). The tumor location in Kaplan-Meier survival regression curve analysis did not affect the prognosis of patients (RFS: $P=0.148$, CSS: $P=0.332$), but ureteroscopy biopsy reduced the CSS of ureteral cancer ($P=0.021$). According to $T_a+T_{is}+T_1, T_2$ and T_3+T_4 stages, upper urinary tract urothelial carcinoma was divided into three subgroups for survival analysis. There was no difference in prognosis between renal pelvic cancer and ureteral cancer in each subgroup. **Conclusion:** Preoperative ureteroscopy biopsy is more likely to cancer-specific death in patients inpatients with ureteral cancer, but there is no prognostic difference in the location of the tumor in the upper urinary tract urothelial tumor. Therefore, the location of upper urinary tract urothelial tumors should not be considered as a clinical decision-making factor, and whether patients with suspected ureteral cancer should undergo ureteroscopy biopsy should be carefully determined.

Key words renal pelvis; ureter; upper urinary tract urothelial carcinoma; tumor pathological staging

上尿路尿路上皮癌(UTUC)是一种罕见的恶性肿瘤,占所有肾脏肿瘤的 10%,占所有尿路上皮肿瘤的 5%。相较膀胱部位发生的尿路上皮肿瘤,其恶性程度高、预后差,约 30%~60%的患者在初

次诊断为 UTUC 时肿瘤已发生浸润^[1-2]。研究发现原发性肿瘤的病理分期、分级及淋巴结状态是 UTUC 判断预后的重要因素^[3-4]。然而 UTUC 原发位置的预后差异性始终存在争议。有报道肾盂癌或输尿管癌预后不存在显著差异^[5-7];也有报道输尿管发生的 UTUC 较肾盂部位更容易复发,文

¹重庆医科大学附属第一医院泌尿外科(重庆,400016)
通信作者:王明, E-mail: wangm1232020@163.com

献指出仅 T₃ 期输尿管癌相较 T₃ 期肾盂癌更容易出现肿瘤复发及死亡^[8-10]。本组研究纳入我院 2011—2018 年共诊治的 199 例 UTUC 患者的病理分期、分级等并回顾性分析预后情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究将术后病例分为肾盂癌组及输尿管癌组。纳入标准:①初次诊断时为单侧 UTUC;②在我院接受开放或腹腔镜下肾输尿管切除+膀胱袖套状切除(若术前影像学检查或术中发现肿大淋巴结则根据肿瘤部位行肾门、腔静脉、主动脉、闭孔、髂血管旁淋巴结清扫);③术后病理类型为尿路上皮癌;④有完整临床资料及随访资料。排除标准:①初次诊断时为双侧 UTUC;②围手术期行新辅助化疗或靶向治疗;③术后肿瘤病理分期不全或术后病理诊断为非尿路上皮癌的其他病理类型;④临床资料不完整或随访过程中出现失访。

1.2 方法

术后第 1 年内每 3 个月随访 1 次;第 2~5 年每 6 个月随访 1 次;第 6 年开始每年随访 1 次。随访内容包括病史采集、体格检查、血液检查、尿液检查、腹部 B 超、胸部 CT、CTU、膀胱镜检查及对侧上尿路影像学评估。根据患者临床症状选择骨扫描、PET-CT 或磁共振成像。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;单变量和多变量 Cox 比例风险回归模型分析复发、肿瘤特异性生存、总体生存, $P < 0.15$ 的变量进入多因素 Cox 逐步向前回归分析;Kaplan-Meier 生存回归曲线分析肾盂癌组及输尿管癌的复发及生存。结果分析集中于无复发生存率(RFS)、肿瘤特异性生存率(CSS)及总生存率(OS)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UTUC 患者临床资料分析

本组共纳入 UTUC 患者 199 例,男 113 例,女 86 例;年龄 40~90 岁,中位年龄 68 岁;肾盂癌组 104 例,输尿管癌组 95 例。中位随访时间为 32 个月。复发或转移 53 例,死亡 36 例。两组肿瘤分级、分期及术前后有无肾积水比较差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、性别、肿瘤生长方式、肾切除方式及术前输尿管镜活检比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 RFS 单因素、多因素分析

在随访期间内有 53 例(26.6%)出现疾病复发。平均复发 13.3 个月,术后 1 年复发率为 56.6%。在单因素分析中,进展期肿瘤(T₂、T₃+T₄ vs. T_a+T_{is}+T₁, $HR = 2.277, 4.218, 95\% CI:$

$1.058 \sim 4.902, 2.010 \sim 8.853, P = 0.035, P < 0.001$)是肿瘤复发的危险因素。多因素分析中,仅 T₃+T₄ 期有疾病复发的统计学差异($HR = 4.203; 95\% CI: 1.884 \sim 9.378, P < 0.001$),见表 2。Kaplan-Meier 生存分析中肾盂癌组与输尿管癌组 RFS 比较差异无统计学意义($P = 0.148$)。

表 1 两组患者基本情况比较 例(%)

项目	肾盂癌组 (n=104)	输尿管癌组 (n=95)	P
病理分级			0.029
高级别	59(56.7)	68(71.6)	
低级别	45(43.3)	27(28.4)	
病理分期			0.006
T _a +T _{is} +T ₁	40(38.5)	29(30.5)	
T ₂	25(24.0)	45(47.4)	
T ₃	33(31.7)	17(17.9)	
T ₄	6(5.8)	4(4.2)	
术前后有无肾积水			<0.001
有	47(45.2)	73(76.8)	
无	57(54.8)	22(23.2)	
肿瘤生长方式			0.416
单发性	30(28.9)	26(27.3)	
多发性	62(59.6)	62(65.3)	
不详	12(11.5)	7(7.4)	
切肾手术方式			0.841
腹腔镜	82(78.8)	76(75.4)	
开放	22(21.2)	19(19.6)	
输尿管镜活检			0.741
是	44(42.3)	38(40.0)	
否	60(57.7)	57(60.0)	

注:本组所有患者均接受开放下腹部膀胱袖套状切除术。

2.3 CSS 单因素、多因素分析

随访期间 T_a+T_{is}+T₁ 期患者死亡 5 例(7.2%),pT₂ 期患者死亡 13 例(18.6%)、T₃+T₄ 期患者死亡 19 例(31.7%)。根治术后 1 年内 18.9% 的患者出现肿瘤特异性死亡,而患者平均肿瘤特异性死亡时间为 25.3 个月。单因素 Cox 分析中,进展期肿瘤及高分级肿瘤对患者生存产生不利因素(T₂、T₃+T₄ vs. T_a+T_{is}+T₁, $HR = 3.374, 7.253, 95\% CI: 1.200 \sim 9.486, 2.699 \sim 19.940, P = 0.021, P < 0.001$);高级别 vs. 低级别, $HR = 0.330, 95\% CI: 0.144 \sim 0.753, P = 0.008$)。多因素分析中,T₃+T₄ 期尿路上皮肿瘤特异性生存有统计学意义($HR = 5.703; 95\% CI: 1.976 \sim 16.463, P = 0.001$),见表 2。肾盂癌组与输尿管癌组 CSS 比较差异无统计学意义($P = 0.332$)。

2.4 OS 单因素、多因素分析

在单因素 Cox 生存回归分析中,高分期肿瘤(T₂、

T_3+T_4 vs. $T_a+T_{is}+T_1$, $HR=2.737, 4.209, 95\%CI: 1.236\sim6.062, 1.911\sim9.274, P=0.013, P<0.001$)作为 OS 的危险因素,高级别分级也会增加该类死亡风险(高级别 vs. 低级别, $HR=0.416, 95\%CI: 0.212\sim0.818, P=0.011$)。多因素分析中肿瘤分期作为危险因素(T_2, T_3+T_4 vs. $T_a+T_{is}+T_1$, $HR=2.347, 3.417, 95\%CI: 1.020\sim5.400, 1.452\sim8.040, P=0.045, 0.005$),见表 2。肾盂癌组与输尿管癌组 OS 比较差异无统计学意义。

2.5 各个亚组 RFS、CSS 比较

肾盂肿瘤及输尿管肿瘤组按 $T_a+T_{is}+T_1, T_2, T_3+T_4$ 期进行亚分组, Kaplan-Meier 生存曲线中分析发现各亚组的 RFS(log-rank, $P=0.169, 0.639, 0.140$)或 CSS(log-rank, $P=0.293, 0.783, 0.525$)比较差异无统计学意义,见图 1、2。按原发肿瘤位置进行分层分析,仅输尿管肿瘤患者术前行输尿管镜活检的 CSS 明显降低,而其他亚组未见明显统计学意义,见图 3。

表 2 UTUC 预测 RFS、CSS 及 OS 单因素及多因素 Cox 风险比例模型

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
疾病复发						
原发肿瘤位置(肾盂 vs. 输尿管)	1.486	0.863~2.559	0.149	1.617	0.911~2.870	0.100
肾术前积水	0.912	0.528~1.575	0.74			
肿瘤分级	0.549	0.298~1.011	0.054	0.902	0.462~1.763	0.764
肿瘤分期						
$T_a+T_{is}+T_1$						
T_2	2.277	1.058~4.902	0.035	1.973	0.878~4.437	0.100
T_3+T_4	4.218	2.010~8.853	<0.001	4.203	1.884~9.378	<0.001
肿瘤特异性生存						
原发肿瘤位置(肾盂 vs. 输尿管)	1.375	0.719~2.628	0.335			
肾术前积水	1.357	0.682~2.703	0.385			
肿瘤分级	0.330	0.144~0.753	0.008	0.601	0.248~1.455	0.259
肿瘤分期						
$T_a+T_{is}+T_1$						
T_2	3.374	1.200~9.486	0.021	2.816	0.961~8.255	0.059
T_3+T_4	7.253	2.699~19.940	<0.001	5.703	1.976~16.463	0.001
总体生存						
原发肿瘤位置(肾盂 vs. 输尿管)	1.289	0.731~2.273	0.381			
肾术前积水	1.191	0.659~2.152	0.563			
肿瘤分级	0.416	0.212~0.818	0.011	0.649	0.312~1.348	0.246
肿瘤分期						
$T_a+T_{is}+T_1$						
T_2	2.737	1.236~6.062	0.013	2.347	1.020~5.400	0.045
T_3+T_4	4.209	1.911~9.274	<0.001	3.417	1.452~8.040	0.005

注:在肿瘤分期中,分别对 $T_a+T_{is}+T_1$ 与 T_2 以及 $T_a+T_{is}+T_1$ 与 T_3+T_4 进行比较。

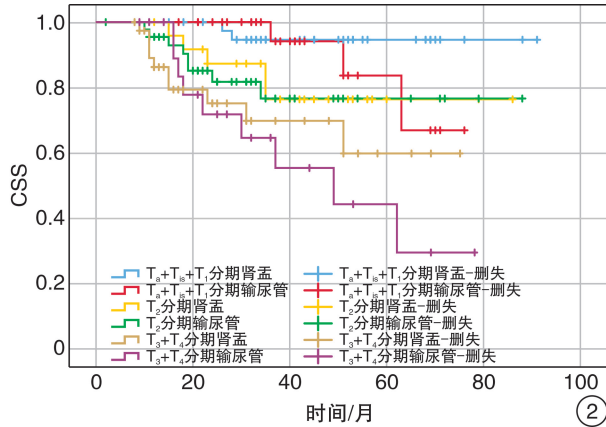
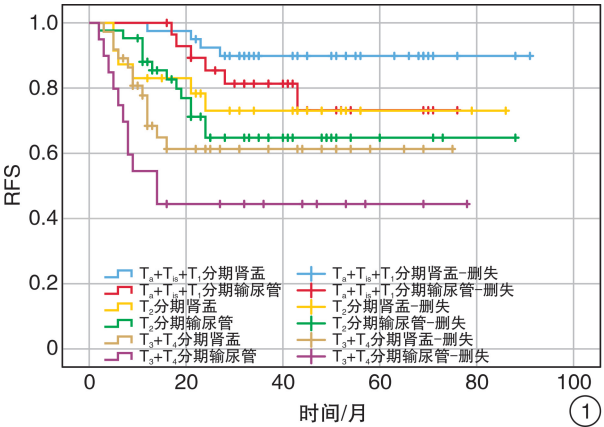
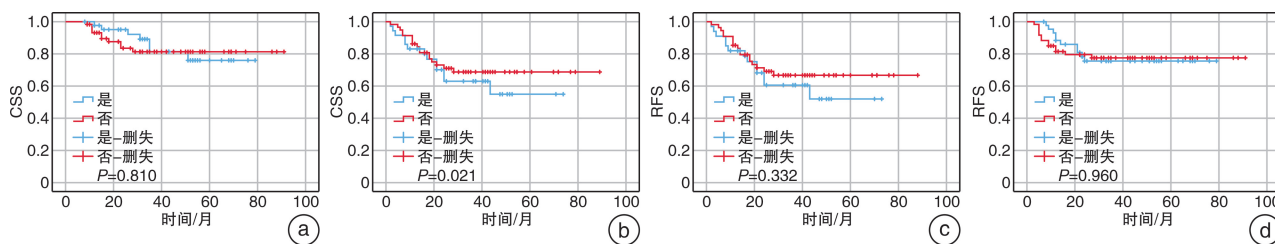


图 1 kaplan-Meier 生存曲线分析按病理分期后肾盂癌与输尿管癌患者的 RFS; 图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析按病理分期后肾盂癌与输尿管癌患者的 CSS



a: 是否行输尿管镜活检对肾盂癌 CSS 无统计学意义 ($P=0.810$); b: 是否行输尿管镜活检对输尿管癌 CSS 有统计学意义 ($P=0.021$); c: 是否行输尿管镜活检对肾盂癌 RFS 无统计学意义 ($P=0.332$); d: 是否行输尿管镜活检对输尿管癌 RFS 无统计学意义 ($P=0.960$)。

图 3 Kaplan-Meier 生存曲线分析按肿瘤部位分层后输尿管镜活检术对 CSS、RFS 的影响

3 讨论

肾盂癌与输尿管癌存在许多相似性,在细胞起源方面同为移行细胞;在选择性细胞周期和增殖标志物的分子特征方面不存在差异性^[11]。肾输尿管全长切除+膀胱袖套状切除术一直作为上尿路尿路上皮恶性肿瘤治疗的金标准,但术后相较膀胱肿瘤容易出现局部进展或者复发。复发的最常见部位是膀胱,约占所有复发的 22%~47%,而对侧复发仅占 2%~6%^[3,12]。确定 UTUC 复发与生存的预后因素十分重要,这影响临床医生对疾病咨询、手术方式、围术期管理以及辅助治疗的决策。

肾盂癌及输尿管癌的病理特征及临床表现存在一定差异。Kohada 等^[13]的一项单中心研究表明术前肾积水是 UTUC 患者的独立预后因素。本研究证实输尿管癌更容易出现术前肾积水,但单因素 Cox 分析术前肾积水对患者预后不存在统计学意义。其可能解释为本组纳入输尿管癌患者多数为 $T_a+T_{is}+T_1$ 、 T_2 期 (77.9%),肿瘤组织未能完全堵塞输尿管管腔,术前肾积水以及肾功能损害不明显,从而未能得出上述结论。有研究指出在输尿管部位发生的 UTUC 预后更差^[9]。Tai 等^[9]在一项 503 例 UTUC 患者的研究中发现肾盂癌更容易出现非器官限制性进展 (T_3+T_4) (37.5% vs. 20.2%, $P<0.001$),同时 $T_a+T_{is}+T_1$ 、 T_2 期患者预后与肿瘤位置无相关性,但 T_3 期输尿管癌患者的 RFS 及 CSS 显著缩短 ($P<0.001$ 、 $P=0.028$)。Park 等^[8]在一项基于 224 例患者的研究中发现肾盂肿瘤具有更高的 CSS (77.5% vs. 49.7%, $P=0.014$) 及 RFS (75.6% vs. 32.0%, $P=0.003$)。从解剖结构上分析肿瘤细胞更容易穿透输尿管较薄的外膜从而侵犯输尿管周围脂肪,脂肪中附着的血管丛及淋巴管丛使肿瘤细胞更容易侵袭和转移。此外,文献报道肾盂淋巴血管系统的解剖特点类似输尿管上段结构,由此将 T_3+T_4 期肾盂肿瘤分为两类,一类为肿瘤向肾盂周围淋巴血管及脂肪侵犯,另一类为肿瘤向肾脏实质侵犯。向肾盂周围淋巴血管脂肪浸润的肾盂癌与输尿管癌的预后类似,更加容易出现局部复发及转移;另一类向肾脏实质

侵犯的肾盂肿瘤因为肾脏实质包裹肿瘤,在一定程度上延缓肿瘤的局部浸润或远处转移^[9,14]。

在 Isbarn 等^[5]的一项多中心回顾性研究表明症状可能预示着 UTUC 肿瘤的部位,输尿管肿瘤可能导致早期的症状,而肾盂肿瘤可能发展到晚期也没有临床症状。Fang 等^[7]发表的一项基于 612 例 UTUC 患者的研究表明肾盂肿瘤倾向于表现为非器官受限疾病 (T_3+T_4),而输尿管肿瘤则表现为高级别肿瘤以及术前肾功能不全。

本研究发现上尿路尿路上皮癌不存在肿瘤原发位置的预后性差异,但术前输尿管镜活检术对输尿管肿瘤患者 CSS 存在不利影响。可能的解释是:从病理特点分析大多数肾盂肿瘤在初次诊断时为低分级的局部进展期肿瘤 (T_3+T_4),且部分 T_3+T_4 期肾盂癌向肾脏实质侵犯从而导致进展相对缓慢;而大多数输尿管肿瘤在初次诊断时为高分级的器官限制性肿瘤 (T_1/T_2),但上尿路尿路上皮癌原发部位越靠近膀胱,膀胱瘤复发或肿瘤细胞微浸润的可能性越高^[15]。从解剖学分析输尿管癌的肿瘤组织或血凝块更易堵塞输尿管管腔导致肾盂积水,因此输尿管癌患者通常因腰背部疼痛、肾绞痛、血尿等症状早期就诊;而肾盂癌患者通常出现症状时已是疾病中晚期。从围手术期患者治疗策略分析 Kaplan-Meier 生存曲线示输尿管癌患者在输尿管镜活检术后更容易出现肿瘤特异性死亡^[16]。上述因素相互制约相互平衡,本研究中上尿路尿路上皮恶性肿瘤发病部位不能作为预测预后的因素。

本研究存在一定局限性。本研究存在回顾性研究的固有偏倚,因作为一个单中心研究,并未纳入多家诊疗机构数据。手术由多位主刀医师完成,这一定程度干预患者的诊疗流程、手术决策制定、围术期管理、患者随访情况等。本研究未统计术后放化疗、免疫治疗、靶向治疗情况,接受上述治疗的患者可能从中获益。

综上所述,术前输尿管镜活检更易造成输尿管癌患者肿瘤特异性死亡,但上尿路尿路上皮癌不存在肿瘤原发位置的预后性差异。因此不应将上尿路尿路上皮癌部位作为临床决策的考虑因素,而对

疑似输尿管癌患者是否行输尿管镜活检需谨慎决定。

参考文献

- [1] Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma(UTUC) [J]. *World J Urol*, 2017, 35(3): 379-387.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update [J]. *Eur Urol*, 2018, 73(1): 111-122.
- [4] Wang Q, Zhang T, Wu J, et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China [J]. *BMC Urol*, 2019, 19(1): 24.
- [5] Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma [J]. *J Urol*, 2009, 182(5): 2177-2181.
- [6] Rink M, Ehdaie B, Cha EK, et al. Stage-specific impact of tumor location on oncologic outcomes in patients with upper and lower tract urothelial carcinoma following radical surgery [J]. *Eur Urol*, 2012, 62(4): 677-684.
- [7] Fang D, He S, Xiong G, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics, epigenetic biomarkers and prognosis between renal pelvic and ureteral tumors in upper tract urothelial carcinoma [J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1): 22.
- [8] Park J, Ha SH, Min GE, et al. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival [J]. *J Urol*, 2009, 182(3): 894-899.
- [9] Tai YS, Chen CH, Huang CY, et al. The effect of tumor location on oncologic outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma stratified by pathologic stage [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(1): 4. e19-e25.
- [10] Lwin AA, Hsu CH, Chipollini J. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(1): 45-49.
- [11] Krabbe LM, Bagrodia A, Westerman ME, et al. Molecular profile of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: are pelvicalyceal and ureteral tumors different? [J]. *World J Urol*, 2016, 34(1): 105-112.
- [12] Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 1069-1070.
- [13] Kohada Y, Hayashi T, Goto K, et al. Preoperative risk classification using neutrophil-lymphocyte ratio and hydronephrosis for upper tract urothelial carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(9): 841-850.
- [14] Roscigno M, Cozzarini C, Bertini R, et al. Prognostic value of lymph node dissection in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(4): 794-802.
- [15] Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma; location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma [J]. *World J Urol*, 2013, 31(1): 141-145.
- [16] Yoo S, You D, Song C, et al. Risk of Intravesical Recurrence After Ureteroscopic Biopsy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Does the Location Matter? [J]. *J Endourol*, 2017, 31(3): 259-265.

(收稿日期: 2020-09-07)