

肿 瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001740

影响原发性输尿管癌预后及其术后继发膀胱癌的多因素分析

胡益仙, 姜 凡, 陈 宸, 蒲 军

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨影响原发性输尿管癌预后及其术后继发膀胱癌的危险因素。**方法:**回顾性分析 58 例 2010 年 6 月至 2017 年 9 月于重庆医科大学附属第一医院行手术治疗, 病理诊断为输尿管癌患者的临床资料, 对可能影响输尿管癌预后的 7 个临床及病理因素进行单因素和多因素 Cox 模型分析, 对可能影响输尿管癌术后继发膀胱癌的 5 个临床及病理因素进行单因素和多因素 Cox 模型分析。**结果:**单因素分析表明: 临床分期($\chi^2=16.441, P=0.000$)、组织学分级($\chi^2=6.941, P=0.008$)、术后是否化疗($\chi^2=4.934, P=0.026$)与输尿管癌预后显著相关。性别($\chi^2=0.414, P=0.520$)、年龄($\chi^2=2.013, P=0.156$)、肿瘤是否多发($\chi^2=0.029, P=0.865$)、手术方式($\chi^2=0.243, P=0.622$)与预后无关。浸润深度($\chi^2=5.314, P=0.021$)、术后膀胱灌注($\chi^2=3.919, P=0.048$)、组织学分级($\chi^2=7.025, P=0.008$)、手术方式($\chi^2=6.565, P=0.010$)与输尿管癌术后继发膀胱癌显著相关。肿瘤是否多发($\chi^2=1.291, P=0.256$)与输尿管癌术后继发膀胱癌无关。多因素分析表明: 临床分期($RR=6.037, 95\%CI=1.708\sim21.333, P=0.005$)及组织学分级($RR=10.032, 95\%CI=1.161\sim86.695, P=0.036$)是影响输尿管癌预后的显著因素, 高级别组织学分级($RR=8.942, 95\%CI=1.175\sim68.056, P=0.034$)及非根治手术($RR=3.819, 95\%CI=1.424\sim10.244, P=0.008$)是输尿管癌术后继发膀胱癌的危险因素($RR>1$)。**结论:**输尿管癌的临床分期及组织学分级是决定预后的显著影响因素; 组织学分级及手术方式是影响输尿管癌术后继发膀胱癌的显著独立危险因素。

【关键词】输尿管癌; 预后; 继发膀胱癌; Cox 比例风险回归模型**【中图分类号】**R693.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-11-17

Multifactor analysis of prognosis and the incidence of secondary bladder cancer in patients with primary ureteral carcinoma

Hu Yixian, Jiang Fan, Chen Chen, Pu Jun

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

【Abstract】Objective: To discuss the risk factors which influence prognosis and the incidence of secondary bladder cancer in patients with primary ureteral carcinoma. **Methods:** The clinical data of 58 patients were retrospectively analyzed. All patients were pathologically diagnosed with primary ureteral carcinoma in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from June, 2010 to September, 2017 and then treated by operation. Clinical and pathological factors, seven on prognosis and five on the incidence of secondary bladder cancer, were collected and analyzed with univariate analysis and multivariate analysis respectively. **Results:** Univariate analysis identified three factors that were associated with prognosis: clinical stage ($\chi^2=16.441, P=0.000$), histological grade of tumor ($\chi^2=6.941, P=0.008$), chemotherapy or not ($\chi^2=4.934, P=0.026$). But age ($\chi^2=2.013, P=0.156$), gender ($\chi^2=0.414, P=0.520$), method of operation ($\chi^2=6.565, P=0.010$) and multifocal or unifocal tumor ($\chi^2=0.128, P=0.720$) showed no significant influence on prognosis. The depth of invasion ($\chi^2=5.314, P=0.021$), bladder irrigation after operation ($\chi^2=3.919, P=0.048$), histological grade of tumor ($\chi^2=7.025, P=0.008$) and method of operation ($\chi^2=6.565, P=0.010$) were significantly associated with the incidence of secondary bladder cancer. But multifocal or unifocal tumor ($\chi^2=0.336, P=0.562$) had no statistical significance on the incidence of secondary bladder cancer. Multivariate analysis identified the significant factors for prognosis of ureteral cancer were clinical stage ($RR=6.037, 95\%CI=1.708$ to $21.333, P=0.005$) and histological grade of tumor ($RR=10.032, 95\%CI=1.161$ to $86.695, P=0.036$). The influencing factors on the incidence of secondary bladder cancer were high grade histological of tumor ($RR=8.942, 95\%CI=1.175$ to $68.056, P=0.034$) and non radical operation ($RR=3.819, 95\%CI=1.424$ to $10.244, P=0.008$). **Conclusion:** The significant factors for prognosis of ureteral cancer are clinical stage and histological grade of tumor. The significant influencing factors on the incidence of secondary bladder cancer after

作者介绍: 胡益仙, Email: 1104749862@qq.com,

研究方向: 泌尿外科肿瘤学。

通信作者: 蒲 军, Email: urology3163@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180525.1130.016.html>

(2018-05-28)

ureteral cancer are the method of operation and histological grade of tumor.

【Key words】ureter carcinoma; prognosis; secondary bladder cancer; Cox proportional hazard regression model

原发性输尿管癌是临床少见的泌尿系统肿瘤,早期诊断存在一定困难,近年来发病率有明显增高的趋势^[1]。由于输尿管位于腹膜后,位置隐蔽,加之输尿管本身的解剖结构复杂,因此诊断较为困难,肿瘤易发生浸润、转移,且术后极易继发膀胱癌,因此预后较差。本研究统计 2010 年 6 月至 2017 年 9 月于重庆医科大学附属第一医院行手术治疗,病理诊断为输尿管癌患者的临床资料,总结如下。

1 资料与分析

1.1 临床资料

原发性输尿管癌患者共 58 例,男 29 例,女 29 例;年龄 47~82 岁,平均年龄(65.4±6.4)岁,中位年龄 65 岁;根据 UICC TNM(2002 年)分期标准:I、II 期 37 例,III、IV 期 21 例;单发肿瘤 55 例,肿瘤多发 3 例;组织学分级:低、中高级别 17 例,高级别 41 例;手术方式的选择:所有输尿管癌患者均统一建议行输尿管癌根治术,即患侧肾、输尿管及膀胱袖状切除术,总共 45 例,患者根据自己意愿选择输尿管癌非根治术,其中患侧肾+输尿管切除术 8 例,输尿管下段及膀胱部分切除术+输尿管膀胱再植术 5 例;所有 II~IV 期输尿管癌患者都常规建议手术后规律行 GC(吉西他滨+顺铂)方案化疗 5 个疗程,总共 21 例患者进行规范化疗,患者拒绝或非规范化疗者 37 例;所有 I~IV 期输尿管癌患者术后均统一建议规律行膀胱灌注治疗,总共 26 例,患者拒绝或未规律行膀胱灌注者 32 例。

1.2 观察指标

观察指标确立和数量化见表 1、表 2。

表 1 输尿管癌预后影响因素观察指标确立和数量化

指标	变量	数量化
年龄(岁)	X1	<65:1;≥65:2
性别	X2	男:1;女:2
肿瘤是否多发	X3	单发:1;多发:2
临床分期	X4	I、II 期:1;III、IV 期:2
组织学分级	X5	低、中高级别:1;高级别:2
手术方式	X6	根治术,1;非根治术:2
全身化疗与否	X7	化疗:1;非化疗:2
生存情况	X8	死亡:1;截尾:2
生存时间(月)	X9	实际值(月)

1.3 术后随访

根据病历记载的详细住址及联系方式,通过电话或信件随访,获取患者生存或死亡信息、死亡日期及术后是否发生膀胱癌和复发时间。随访时间截至 2017 年 9 月 9 日。

表 2 输尿管癌术后继发膀胱癌影响因素观察指标确立和数量化

指标	变量	数量化
浸润深度	X1	Ta、T1(非浸润):1;T2~T4(浸润):2
术后膀胱灌注	X2	灌注:1;未灌注:2
手术方式	X3	根治术:1;非根治术:2
肿瘤是否多发	X4	单发:1;多发:2
组织学分级	X5	低、中高级别:1;高级别:2
发生膀胱癌情况	X6	发生膀胱癌:1;截尾:2
发生膀胱癌时间	X7	实际值(月)

1.4 统计学方法

所有数据均通过 SPSS 17.0 统计软件进行分析。率的比较使用卡方检验,生存率分析采用 Kaplan-Meier 法,组间生存比较用 Log rank 检验,单因素分析采用 Cox 回归方程。输尿管癌预后多因素分析采用 enter Cox 比例风险回归模型(Cox's proportional hazard regression model,简称 Cox 回归模型),输尿管癌术后继发膀胱癌危险因素采用 Forward Cox 比例风险回归模型多因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 随访结果

全部病例均有确定的生存时间,本组总生存时间为 1~85 个月,术后平均中位生存时间为 32 个月,1 年生存率为 94.3%,3 年生存率为 61.3%,5 年生存率为 27.8%。术后膀胱癌发生率为 27.59%(16 例)。本研究失访患者 8 例,失访率约为 12%。总生存曲线见图 1。

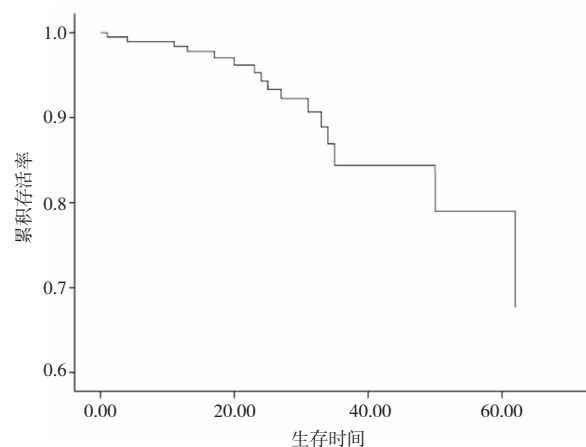


图 1 总生存曲线

2.2 临床病理单因素分析

临床分期($\chi^2=16.441, P=0.000$)、组织学分级($\chi^2=6.941, P=0.008$)、术后是否全身化疗($\chi^2=4.934, P=0.026$)与预后显著相关。性别($\chi^2=0.414, P=0.520$)、年龄($\chi^2=2.013, P=0.156$)、肿瘤是否多发($\chi^2=0.029, P=0.865$)、手术方式($\chi^2=0.243, P=0.622$)与预后无关,见表 3。预后因素生存曲线见图 2~4。浸

浸润深度 ($\chi^2=5.314, P=0.021$)、术后膀胱灌注 ($\chi^2=3.919, P=0.048$)、组织学分级 ($\chi^2=7.025, P=0.008$)、手术方式 ($\chi^2=6.565, P=0.010$)与术后继发膀胱癌显著相关。肿瘤是否多发 ($\chi^2=1.291, P=0.256$)与术后继发膀胱癌无关,见表 4。术后继发膀胱癌因素生存曲线见图 5~9。

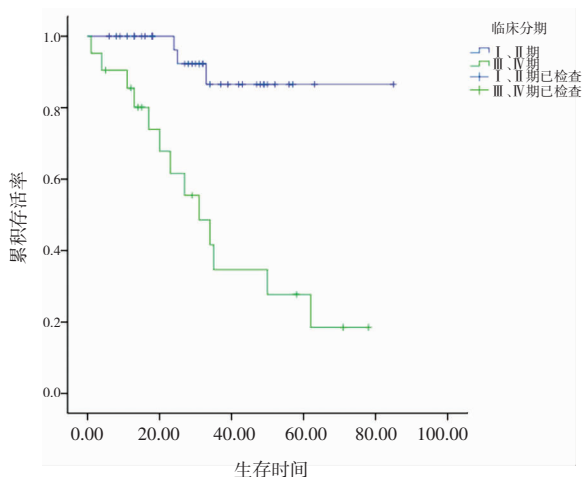


图2 临床分期生存曲线

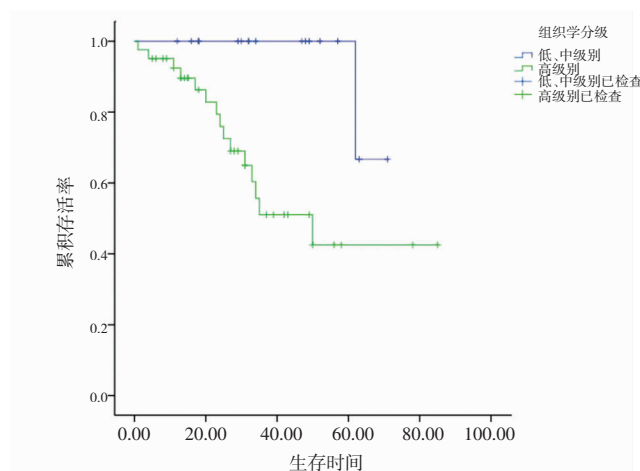


图3 组织学分级生存曲线

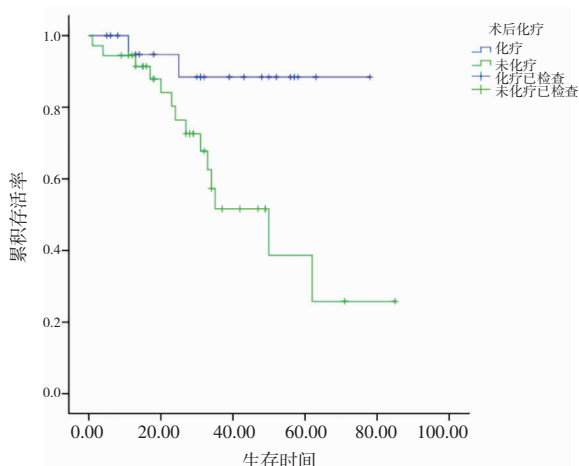


图4 化疗与否生存曲线

表3 影响 58 例输尿管癌术后预后的单因素分析结果

参数	数量	中位生存时间 (月)	累积生存率 (%)			χ^2 值	P 值
			1年	3年	5年		
性别							
男	29	59.55	96.0	64.7	12.5	0.414	0.520
女	29	56.06	92.9	50.0	33.3		
年龄 (岁)							
<65	28	67.67	88.5	66.7	40.0	2.013	0.156
≥65	30	44.06	100.0	46.7	10.0		
肿瘤是否多发							
多发	3	40.50	100	50.0		0.029	0.865
单发	55	59.57	94.0	58.1	26.3		
临床分期							
I、II期	37	77.35	100.0	82.4	40.0	16.441	0.000
III、IV期	21	37.40	85.0	31.3	20.0		
组织学分级							
低、中级别	17	68.00	100.0	100.0	100.0	6.941	0.008
高级别	41	51.86	91.7	44.0	11.8		
手术方式							
根治术	45	60.66	92.9	59.3	26.7	0.243	0.622
非根治术	13	44.01	100.0	50.0	20.0		
术后全身化疗与否							
是	21	70.70	94.4	81.8	50.0	4.934	0.026
否	37	49.76	94.3	45.5	18.8		

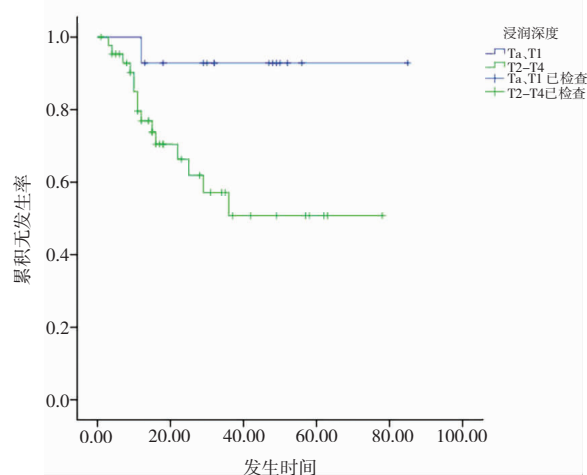


图5 浸润深度生存曲线

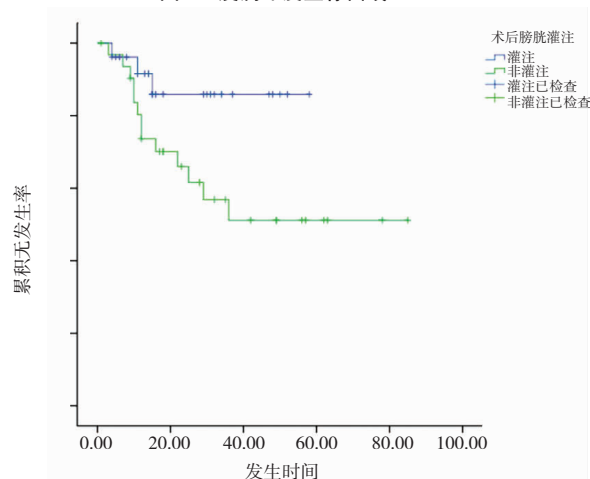


图6 膀胱灌注与否生存曲线

表 4 影响 58 例输尿管癌术后继发膀胱癌的单因素分析

参数	数量	发生数	中位发生 时间(月)	发生率 (%)	χ^2 值	P 值
浸润深度						
Ta、T1	14	1	79.79	7.14	5.314	0.021
T2~T4	44	15	48.31	34.09		
术后膀胱灌注						
灌注	26	3	51.31	11.54	3.919	0.048
未灌注	32	13	51.92	40.63		
肿瘤是否多发						
单发	55	14	61.91	25.45	1.291	0.256
多发	3	2	27.67	66.67		
组织学分级						
低、中级别	17	1	59.88	5.88	7.025	0.008
高级别	41	15	49.82	36.59		
手术方式						
根治术	45	9	67.75	19.57	6.565	0.010
非根治术	13	7	29.21	58.33		

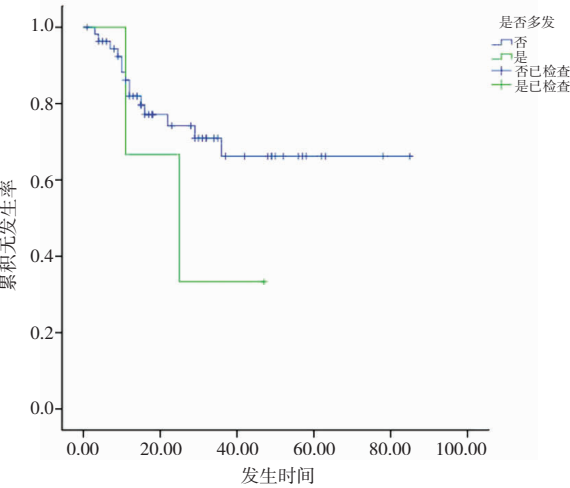


图 7 肿瘤是否多发生存曲线

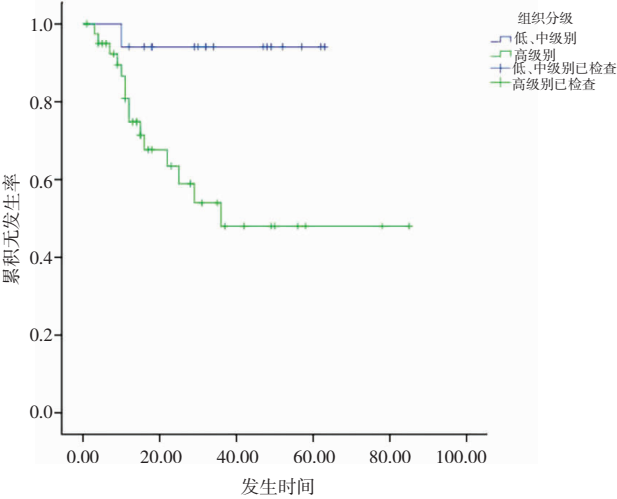


图 8 组织学分级生存曲线

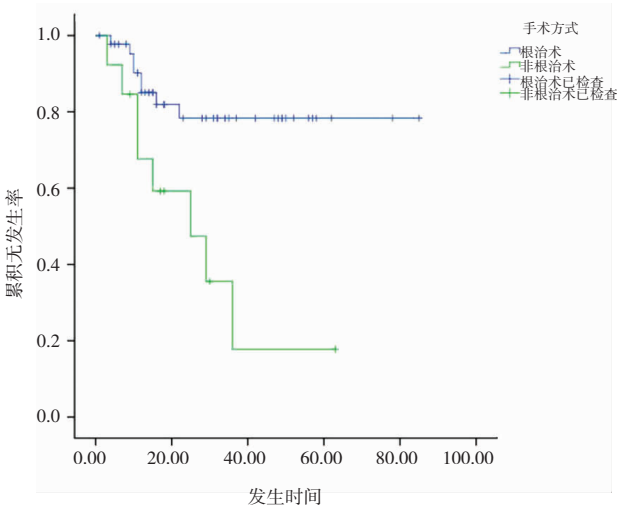


图 9 手术方式生存曲线

2.3 临床病理多因素分析

应用 Cox 模型多因素分析确定影响输尿管癌预后的显著影响因素为临床分期 ($RR=6.037, 95\%CI=1.708\sim21.333, P=0.005$) 及组织学分级 ($RR=10.032, 95\%CI=1.161\sim86.695, P=0.036$), 见表 5; 高级别组织学分级 ($RR=8.942, 95\%CI=1.175\sim68.056, P=0.034$) 及非根治手术 ($RR=3.819, 95\%CI=1.424\sim10.244, P=0.008$) 是输尿管癌术后继发膀胱癌的危险因素 ($RR>1$), 见表 6。

表 5 影响 58 例输尿管癌术后预后的多因素分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>df</i>	Sig	Exp (<i>B</i>)	95%CI for Exp (<i>B</i>)	
							下限	上限
临床分期	1.798	0.644	7.793	1	0.005	6.037	1.708	21.333
组织学分级	2.306	1.100	4.391	1	0.036	10.032	1.161	86.695

表 6 影响 58 例输尿管癌术后继发膀胱癌的多因素分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>df</i>	Sig	Exp (<i>B</i>)	95%CI for Exp (<i>B</i>)	
							下限	上限
组织学分级	2.191	1.036	4.476	1	0.034	8.942	1.175	68.056
手术方式	1.340	0.503	7.088	1	0.008	3.819	1.424	10.244

3 讨论

原发性输尿管癌发病率低, 缺乏特异性临床表现, CTU 检查广泛应用于输尿管癌的诊断, 提高了输尿管癌早期的诊断率^[2], 但输尿管癌易发生转移、易复发, 术后极易继发膀胱癌, 预后较差。因此, 本研究应用 Cox 模型对输尿管癌影响预后及其术后

继发膀胱癌的多因素分析,旨在总结影响输尿管癌预后的主要因素,探寻输尿管癌术后继发膀胱癌的危险因素,为临床诊疗工作提供指导。

本研究表明,单因素分析中临床分期、组织学分级、术后是否化疗与输尿管癌预后显著相关,而多因素分析显示临床分期、组织学分级是影响输尿管癌预后的显著性因素。这与 Lughezzani 等^[3]研究结果一致。同时,本研究显示临床晚期肿瘤(Ⅲ、Ⅳ期)的预期生存时间及同期生存率明显低于早中期(Ⅰ、Ⅱ期),与文献报道一致。世界卫生组织将肿瘤分级分为 G1、G2、G3 三个等级,是公认的与输尿管癌预后相关的因素^[4]。有研究认为输尿管癌预后取决于肿瘤分期和分级,与手术方式无明显相关性^[5-6],与本研究结论一致。本研究显示,输尿管癌术后全身化疗尽管在多因素分析中不是影响输尿管癌预后的最显著独立因素,但单因素分析表明它与输尿管癌的预后相关。因此,输尿管癌术后全身化疗可使患者生存获益。

本研究显示输尿管癌术后继发膀胱癌的发生率为 27.6%(16/58),与 Olgac 等^[7]研究结果类似。目前,输尿管癌术后继发膀胱癌的危险因素尚未阐明。本研究显示,单因素分析中浸润深度、术后膀胱灌注、组织学分级、手术方式与输尿管癌术后继发膀胱癌显著相关,而多因素分析中组织学分级及手术方式是输尿管癌术后继发膀胱癌的显著性危险因素。目前术后膀胱灌注治疗与输尿管癌术后继发性膀胱癌是否具有相关性仍存在争议^[8]。本研究表明输尿管癌术后行膀胱灌注治疗与术后膀胱癌的发生无明显相关性。王跃和贺慧颖^[9]认为组织学分级是输尿管癌术后继发膀胱癌的危险因素,与本研究一致。本研究中采用肾、输尿管切除+膀胱袖状切除标准术式的患者术后继发性膀胱癌发生率明显低于采用非标准术式患者。可能与输尿管特殊的解剖结构(细长的管道与膀胱相通)有关。该结构使得输尿管癌容易转移、种植到输尿管下段甚至膀胱,而输尿管癌标准根治术有效阻断了输尿管癌细胞的传播、迁徙路径及种植机会,最大限度地降低了输尿管癌术后继发性膀胱癌的发生率,具体机制有待进一步研究。

综上所述,本研究表明输尿管癌的临床分期和组织学分级是决定其预后的最显著危险因素。临床分期较晚、组织学分级较高的肿瘤具有较高的肿瘤复发率及较低的生存率,因此应提高输尿管癌的临床诊断率,早期诊断,早期治疗。输尿管癌术后容易继发膀胱癌是输尿管癌的显著特点。对于输尿管癌患者应选择患侧肾、输尿管切除+膀胱袖状切除标准术式,尤其是高级别输尿管癌患者,对降低输尿管癌术后继发膀胱癌有益。上述研究结论有必要进一步开展大规模临床研究加以完善。

参 考 文 献

- [1] Oosterlinck W, Solsona E, Van Der Meijden AP, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2004, 46(2): 147-154.
- [2] Puech P, Roupêt M, Renard-Penna R, et al. Imaging of urothelial carcinomas of the upper tract: state of the art review for the yearly scientific report of the National French Association of Urology[J]. Prog Urol, 2014, 24(15): 987-999.
- [3] Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature[J]. Eur Urol, 2012, 62(1): 100-114.
- [4] Roupêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection[J]. Eur Urol, 2007, 51(3): 709-713.
- [5] Ozsahin M, Zouhair A, Villà S, et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumors: a multicenter Rare Cancer Network study[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(5): 738-743.
- [6] Kwak C, Lee SE, Jeong IG, et al. Adjuvant systemic chemotherapy in the treatment of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract[J]. Urology, 2006, 68(1): 53-57.
- [7] Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(12): 1545-1552.
- [8] Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance[J]. Urol Oncol, 2011, 29(2): 130-136.
- [9] 王 跃, 贺慧颖. UTUC 根治术后膀胱癌复发的危险因素及预后[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(4): 326-330.

(责任编辑:冉明会)