

上尿路上皮癌的手术治疗进展

盛正成综述, 周文泉审校

【摘要】 尿路上皮癌是常见的实体恶性肿瘤, 大多数病例(90%~95%)发生在下尿路(膀胱和尿道), 其余病例发生在上尿路(肾盏、肾盂和输尿管)。相比下尿路上皮癌, 目前对上尿路上皮癌(UTUC)的认识尚不全面, 尤其是手术治疗方案的选择。文章主要通过低级别肿瘤的保肾手术、高级别肿瘤的根治性肾输尿管切除术以及转移性肿瘤的姑息手术等对 UTUC 的手术治疗进行综述。

【关键词】 尿路上皮癌; 保肾手术; 根治性肾输尿管切除术; 系统性治疗

【中图分类号】 R699 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)04-0399-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.04.014

Progress in surgical treatment of upper urinary tract carcinoma

SHENG Zheng-cheng reviewing, ZHOU Wen-quan checking

(Department of Urology, Jinling Clinical Medical College Affiliated to Nanjing Medical University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Urothelial cancer is a common solid malignant tumor, with a majority of cases (90% to 95%) occurring in the lower urinary tract (bladder and urethra) and the other cases in the upper urinary tract (renal calyx, renal pelvis and ureter). Compared with lower urothelial carcinoma, the understanding of upper urothelial carcinoma is not comprehensive, especially the choice of surgical treatment. The surgical treatment of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) includes kidney-conserving surgery for low-grade tumors, radical nephroureterectomy for high-grade tumors and palliative surgery for metastatic tumors were reviewed.

【Key words】 urothelial carcinoma; kidney-sparing surgery; radical nephroureterectomy; systematic treatment

0 引 言

尿路上皮癌是第四大常见的实体恶性肿瘤^[1], 大多数(90%~95%)发生在下尿路(膀胱和尿道), 其余发生在上尿路(肾盏、肾盂和输尿管)^[2]。上尿路癌与下尿路癌具有相同的组织学类型, 但有不同的表型和基因型(遗传和表观遗传)^[3-5]。Bajorin 等^[6]研究揭示了上尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)的肿瘤细胞中, 高级别 UTUC 常见的改变基因包括 *FGFR3* (35.6%)、*HRAS* (13.6%) 和 *CDKN2B* (15.3%), 突变频率较低的基因包括 *TP53* (25.4%)、*RB-1* (0.0%) 和 *ARID1A* (13.6%)。此外,

UTUC 有较高的局部侵袭率。相比下尿路上皮癌, 目前对 UTUC 的认识尚不全面, 尤其是手术治疗方案的选择, 本文主要就 UTUC 常见的手术方式作一综述。

1 低风险患者的保肾手术治疗

低风险 UTUC 的诊断需同时满足以下条件: 单发病灶, 肿瘤直径 < 2 cm, 细胞学检查为低级别肿瘤细胞, 输尿管镜下活检为低级别肿瘤, 泌尿系统 CT 显示肌层无浸润。随着目前泌尿外科技术和设备的改进, 保留肾脏手术(kidney sparing surgery, KSS)可在不影响肿瘤治疗效果的情况下保留肾, 降低患者术后功能不全的风险。低风险肿瘤的保肾治疗与根治手术的治疗效果及肿瘤学结果相似^[7]。因此目前的指南建议将 KSS 用于低风险患者, 此外也

作者单位: 210002 南京, 南京医科大学附属金陵临床医学院(东部战区总医院)泌尿外科(盛正成、周文泉)

通信作者: 周文泉, E-mail: prof_zwq@126.com

用于治疗严重肾功能不全或孤立肾患者^[2]。KSS 的患者需长期进行定期复查,检查项目包括:泌尿系造影、膀胱镜、输尿管镜检查、尿细胞学检查及尿免疫荧光检查。

1.1 输尿管镜手术 近年国内应用输尿管镜治疗 UTUC 的报道较少。郝一昌等^[8]研究中共纳入 6 例患者,并利用钬激光在输尿管软镜下行肾盂肿瘤切除术,其中 2 例出现复发,经进一步手术治疗后未见复发。也有学者将软镜和钬激光结合治疗孤立肾及高危 UTUC 患者,但收治的 5 例患者中有 4 例最终局部复发^[9]。输尿管软镜手术创伤小、恢复快、并发症少。但该术式复发风险高,术后病理可能存在低分级、低分期。

辅助设备的出现和不断改进可提高软镜治疗 UTUC 的治疗效果,并为进一步治疗方案的选择提供依据,如窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)、光动力学诊断(photodynamic diagnosis, PDD),能够改善肿瘤的检出率。黏膜内血液的对蓝、绿光吸收较强,而 NBI 系统的窄带滤光器将其他光波过滤,只发出蓝、绿色窄带光波,在显示器下,黏膜上皮和黏膜下血管的对比度和清晰度明显改善,借此可提高肉眼对肿瘤的分辨力。郝一昌等^[10]的研究显示,应用 NBI 技术可将上尿路上皮肿瘤的检出率提高 20%。PDD 则是利用了化合物的光动力学性质。术前患者口服六氨基乙酰丙酸盐和 5-氨基乙酰丙酸,术中用蓝紫色荧光观察术区时即可发现肿瘤组织为明显的红色荧光。系统性回顾研究显示,诊断 UTUC 时,PDD 和白光输尿管肾镜的敏感性分别为 95.8% 和 53.5%,差异有统计学意义^[11]。PDD 和白光输尿管肾镜的特异性分别为 96.6% 和 95.2%,差异无统计学意义。PDD 对原位癌和异型增生有较好的检出能力。

此外,还有新兴的光学相干断层成像术(optical coherence tomography, OCT)和共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)技术。OCT 利用癌变组织具有与健康组织不同的光谱特性和结构,得到组织清晰的像。新近研究显示,OCT 下根据信号衰减系数直接判断肿瘤的病理级别,其中诊断高级别尿路上皮癌的敏感性为 83%,特异性为 94%^[12]。共聚焦激光内窥镜可提供 UTUC 病变的实时组织学特征,借此可确定患者是否适宜保留肾^[13]。但是目前受限于技术,可能会低估 43% 的

肿瘤的分级和分期。

1.2 输尿管部分切除术 应用输尿管部分切除术时,需保证足够长的阴性切缘,提高病理结果可信度。术中可同时行淋巴结清扫(lymph node dissection, LND)。输尿管远端完全切除术+输尿管再植术适用于不能通过内镜完全切除的输尿管远端低风险肿瘤,和需要 KSS 以保留肾功能的高危肿瘤。Seisen 等^[14]荟萃分析显示,肿瘤分期并不影响输尿管局部切除再吻合与根治术后患者的预后,建议适当增加输尿管局部切除再吻合技术的适应证。Veccia 等^[15]研究也认为,输尿管部分切除后患者的远期复发率较低,因此目前指南推荐该术式处理输尿管远端的高级别肿瘤^[2]。同时 SU 组患者大多曾行膀胱肿瘤电切术。而输尿管肿瘤的位置,特别是远端位置,以及既往膀胱癌病史与较短的 RFS 密切相关。此外, SU 患者术后肾功能保存较好,结合术后化疗可改善治疗效果。作者还建议,高级别尿路上皮癌应行根治性切除术。

2 高风险患者的手术治疗

高风险患者的诊断需满足以下任意条件:肾盂积水、肿瘤>2 cm、尿脱落细胞示高级别肿瘤细胞、输尿管镜活检示高级别肿瘤、多发肿瘤、既往曾行根治性全膀胱切除术、组织学变异。治疗高风险患者的金标准是根治性肾及输尿管全长切除术,具体术式包括开放手术、纯腹腔镜或结合内镜手术、机器人辅助腹腔镜手术。目前认为,开放手术和腹腔镜手术的治疗效果相当,预后无明显差异^[16],但有一项前瞻性研究显示,pT3-pT4 期肿瘤患者接受腹腔镜手术后预后较开放手术差^[17]。机器人手术可降低处理远端输尿管的难度,但是费用高昂。

2.1 远端输尿管及输尿管开口的处理 远端输尿管和输尿管开口是肿瘤复发的多发部位,因此上尿路尿路上皮癌根治手术的金标准是肾输尿管全长及膀胱袖状切除。目前输尿管远端处理方法大致分为 3 类:膀胱外途径、膀胱内途径、经尿道途径^[18]。膀胱外途径是指将远端输尿管及膀胱壁一并切除后再缝合膀胱切口,术中可能损伤对侧输尿管开口或残留输尿管组织^[19]。膀胱内途径是指将建立膀胱内手术空间,利用超声刀或其他能量平台切除输尿管开口及远端输尿管^[20]。经尿道途径即利用电切镜沿输尿管开口 1 cm 做袖状切除^[21]。

系统性回顾研究显示,经尿道途径内镜手术膀胱内复发率高于其他技术^[22]。该研究中包含非内镜组 6130 例,经尿道内镜组 1183 例。平均年龄/中位年龄为(57.5~75.2)岁,随访时间为(6.1~78)个月。在非内镜组中,高级别、晚期、淋巴结阳性和原位癌的发病率显著较高。而膀胱内复发率(23.6% vs 28.7%, $P=0.0002$)和局部/远处复发率(17.9% vs 21.6%, $P=0.02$)明显低于经尿道组。手术切缘(3.1% vs 2.4%, $P=0.27$)和肿瘤特异性死亡率(16.8% vs 14.3%, $P=0.06$)差异无统计学意义。目前已有一些回顾性研究提示,新辅助化疗和辅助化疗改善 UTUC 患者预后指标^[23-25]。此外,系统性的尿路上皮癌治疗可能较以铂为基础的化疗更有效^[26]。

2.2 LND 目前认为淋巴结侵犯是 UTUC 患者的重要预后预测因子之一,受侵犯淋巴结数量的多寡和癌因性死亡率有关^[27]。研究显示,按照解剖模板清扫的治疗效果优于按数量清扫淋巴结,这一点与甲状腺癌的 LND 类似^[28]。LND 范围一般包括患侧输尿管走行区域淋巴结,近端输尿管肿瘤的腹膜后区域淋巴结,肾盂肿瘤(右侧:下腔静脉缘或主动脉右侧淋巴结;左侧:主动脉缘淋巴结)^[2]。处理输尿管下段肿瘤时,多数病例行扩大盆腔 LND,部分病例行腹主动脉旁淋巴结或骶前 LND。但是 LND 方案目前仍未达成共识,需要进行进一步的前瞻性研究。多个研究显示,高分期患者 pT3-T4 能从 LND 中获得收益,低分期患者不明确,即使是淋巴结未被肿瘤侵犯的患者也能从 LND 中获益^[29-32]。

3 转移性肿瘤的姑息手术

转移性 UTUC 的根治手术适应症仅限于控制症状,因为大多数与转移性疾病相关的疼痛可通过适当的药物治疗以多学科的方法解决。可能需要手术治疗的临床情况可能包括:无法保守治疗的肿瘤所致的肠梗阻,保守措施无效的顽固性出血。观察性研究发现,根治手术可能与癌症特异性和总体生存率有关,特别是在接受顺铂方案化疗的患者中^[33]。

4 结 语

目前,UTUC 的手术治疗主要包括低级别肿瘤的保肾手术和高级别肿瘤的根治性肾输尿管除术。

LND 术在根治术中发挥着新辅助化疗和辅助化疗不可替代的作用。未来,联合多种治疗手段的系统性个性化治疗,包括手术、围术期化疗、免疫治疗和放疗,将会成为治疗 UTUC 的主流。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019,69(1):7-34.
- [2] Gontero P, Comperat E, Sylvester RJ, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(1): 111-122.
- [3] Xylinas E, Scherr DS, Karakiewicz PI, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: Disparate twins[J]. *J Urol*, 2013,189(4):1214-1221.
- [4] 程文, 高建平, 张征宇, 等. II 级膀胱尿路上皮癌 microRNA 差异表达及意义[J]. *医学研究生学报*, 2010,23(1):48-52.
- [5] 王锋, 杨勇涛. 尿路上皮癌胚抗原 1 在肿瘤中作用的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2018,31(2):204-209.
- [6] Bajorin DF, Iyer G, Kim PH, et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2015,68(6): 970-977.
- [7] Seisen T, Peyronnet B, Luis Dominguez-Escrig J, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 1052-1068.
- [8] 郝一昌, 陈昆, 刘余庆, 等. 输尿管软镜下钬激光切除术治疗肾盂癌 6 例报道及文献复习[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018,50(5):816-821.
- [9] 明少雄, 彭泳涵, 李凌, 等. 输尿管软镜联合钬激光治疗上尿路尿路上皮癌的初步经验[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019,40(9):650-653.
- [10] 郝一昌, 肖春雷, 刘可, 等. 窄带成像技术结合输尿管软镜在上尿路尿路上皮肿瘤诊断、治疗和随访中的应用研究[J]. *中华外科杂志*, 2018,56(3):222-226.
- [11] Osman E, Alnaib Z, Kumar N. Photodynamic diagnosis in upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review[J]. *Arab J Urol*, 2017,15(2):100-109.
- [12] Freund JE, Faber DJ, Bus MT, et al. Grading upper tract urothelial carcinoma with the attenuation coefficient of in-vivo optical coherence tomography[J]. *Lasers Surg Med*, 2019, doi: 10.1002/lsm.23079.
- [13] Balañà J, Territo A, Gallioli A, et al. Confocal laser endomicroscopy for the treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma[J]. *Arch Esp Urol*, 2019,72(8):765-771.
- [14] Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic

- Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel[J]. *Eur Urol*, 2016,70(6):1052-1068.
- [15] Vecchia A, Antonelli A, Checcucci E, *et al.* Segmental Ureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020,8(1):e10-e20.
- [16] 刘康, 周克冲, 宋宇轩, 等. 比较腹腔镜与开放手术治疗上尿路尿路上皮癌预后的 Meta 分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019,34(2):113-118.
- [17] Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, *et al.* Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review[J]. *Eur Urol Focus*, 2019,5(2):205-223.
- [18] 张征宇, 高建平, 葛京平, 等. 后腹腔镜下肾输尿管全长及经尿道膀胱袖状切除术治疗上尿路癌[J]. *医学研究生学报*, 2010,23(2):181-183.
- [19] 吴进锋, 林榕城, 林友成, 等. 肾输尿管全长切除术两种不同术式的双中心疗效对比[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019,51(4):646-652.
- [20] Giannakopoulos S, Toufas G, Dimitriadis C, *et al.* Laparoscopic Transvesical Resection of an En Bloc Bladder Cuff and Distal Ureter during Nephroureterectomy[J]. *Sci World J*, 2012, 2012:658096.
- [21] 马潞林, 黄毅, 卢剑, 等. 后腹腔镜下肾输尿管全长及膀胱袖状切除术 35 例报告[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2006(7):450-452.
- [22] Lee SM, McKay A, Grimes N, *et al.* Distal Ureter Management During Nephroureterectomy: Evidence from a Systematic Review and Cumulative Analysis[J]. *J Endourol*, 2019, 33(4):263-273.
- [23] Matsunaga T, Komura K, Hashimoto T, *et al.* Adjuvant chemotherapy improves overall survival in patients with localized upper tract urothelial carcinoma harboring pathologic vascular invasion: a propensity score-matched analysis of multi-institutional cohort[J]. *World J Urol*, 2020.
- [24] Gregg RW, Vera-Badillo FE, Booth CM, *et al.* Perioperative chemotherapy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018,128:58-64.
- [25] Chakiryan N, Martinez A, Gao L, *et al.* Optimizing the Sequence of Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma with Clinically Positive Regional Lymph Nodes[J]. *J Urol*, 2019,202(1):76-82.
- [26] Jazayeri SB, Liu JS, Weissman B, *et al.* Comparison of Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract versus Lower Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Curr Urol*, 2019,12(4):177-187.
- [27] Nazzani S, Mazzone E, Preisser F, *et al.* Rates of lymph node invasion and their impact on cancer specific mortality in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019,45(7):1238-1245.
- [28] Kondo T, Takagi T, Tanabe K. Therapeutic role of template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *World J Clin Oncol*, 2015,6(6):237-251.
- [29] Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, *et al.* Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2019,5(2):224-241.
- [30] Zhai TS, Jin L, Zhou Z, *et al.* Effect of lymph node dissection on stage-specific survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy[J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):1207.
- [31] Grimes N, McKay A, Lee SM, *et al.* Lymph node dissection during nephroureterectomy: Establishing the existing evidence based on a review of the literature[J]. *Arab J Urol*, 2019,17(3):167-180.
- [32] Dong F, Xu T, Wang X, *et al.* Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019,24(3):296-305.
- [33] Seisen T, Jindal T, Karabon P, *et al.* Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2017,71(5):714-718.

(收稿日期:2020-03-10; 修回日期:2020-05-29)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)