

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01217

上尿路移行细胞癌预后的多因素分析

陈 明,徐丹枫*,崔心刚,高 轶,任吉忠

第二军医大学长征医院泌尿外科,上海 200003

[摘要] 目的:通过对71例上尿路移行细胞癌患者临床资料的回顾性分析,评价上尿路移行细胞癌的预后情况,探讨影响上尿路移行细胞癌生存预后的因素。方法:收集2004年2月至2007年1月行根治性肾输尿管全长切除术治疗的上尿路移行细胞癌患者71例,对所有病例进行病史采集,包括年龄、性别、肿瘤位置、大小、手术侧、手术方式、肿瘤分级、肿瘤分期及部分病理学指标(包括p53、Ki-67、nm23、C-erB-2)等。术后进行电话或门诊随访,每月1次,了解患者术后生存情况。Kaplan-Meier乘积极限法计算生存率,Cox比例风险模型分析影响生存预后的因素。结果:本组患者1、2和3年疾病特异生存率分别为95.8%、89.3%和83.5%。Cox多因素分析结果表明,仅肿瘤分期是影响患者预后的因素。结论:肿瘤分期是影响上尿路移行细胞癌生存的独立的预后因素。后腹腔镜手术在肿瘤控制方面与开放手术无明显差别,但长期疗效有待进一步观察。

[关键词] 肾盂;输尿管;移行细胞癌;预后

[中图分类号] R 737 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)10-1217-04

Multivariate analysis of prognosis of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma

CHEN Ming, XU Dan-feng*, CUI Xin-gang, GAO Yi, REN Ji-zhong

Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To retrospectively analyze the clinical data of 71 patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC), so as to assess the prognosis of patients and search for factors influencing the prognosis of patients. **Methods:** Totally 71 UUT-TCC patients treated surgically from Feb. 2004 to Jan. 2007 were included in this study. All patients underwent radical nephroureterectomy *via* retroperitoneoscopic approach or open approach. The patients were followed up once a month after operation. Traditional prognostic factors including age, sex, tumor stage, grade, location, type of surgical treatment and some pathological biomarkers, such as p53, Ki-67, nm23, and C-erB-2, were collected and analyzed with respect to disease-specific survival by Kaplan-Meier method. Predictive factors influencing the disease-specific survival were also analyzed by Cox proportional hazards model. **Results:** The 1-, 2- or 3-year disease-specific survival rates were 95.8%, 89.3% and 83.5%, respectively. Only tumor stage was found to be a factor for prognosis by multivariate analysis ($P < 0.001$). **Conclusion:** Tumor stage is an independent predictor of disease-specific survival. Retroperitoneoscopic radical nephroureterectomy achieves similar outcomes to the traditional open surgery on oncology control, with the long-term outcome remains to be further studied.

[KEY WORDS] renal pelvis; ureter; transitional cell carcinoma; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(10):1217-1220]

肾盂输尿管移行细胞癌的发病率较低,仅占所有尿路上皮细胞肿瘤的5%左右,预后较差,有报道5年生存率不足50%^[1]。标准的治疗方法是根治性肾输尿管切除加输尿管膀胱开口袖套状切除^[2]。随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜下肾盂输尿管肿瘤根治性切除术正广泛应用于临床^[3],但由于其开展时间较短,在肿瘤控制方面的作用尚有待于观察。此

外,研究发现一些细胞基质成分和癌基因、抑癌基因及其蛋白产物等参与各类肿瘤发生、发展和转移的各个方面,因此其在判断肿瘤预后方面的作用也逐步得到重视。本组研究在保留肿瘤分期、分级等传统预后因素的基础上,同时比较手术方式、Ki-67、p53、nm23和C-erB-2等对预后的影响,探讨影响上尿路移行细胞癌生存预后的因素,可以为临床工作

[收稿日期] 2008-02-23 **[接受日期]** 2008-07-31

[作者简介] 陈 明,硕士生。E-mail: charlesnet2003@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73512; E-mail: xu_danfeng@hotmail.com

提供参考,帮助制定个体化的治疗和随诊方案。

1 资料和方法

1.1 资料收集 收集我院泌尿外科在 2004 年 2 月至 2007 年 1 月收治并经术后病理证实为移行细胞癌的肾盂输尿管肿瘤患者 71 例,所有患者均行根治性肾输尿管全长切除加输尿管膀胱开口袖套状切除,其中 31 例为后腹腔镜手术,40 例为开放手术,术后常规每周 1 次表柔比星膀胱灌注持续至少 3 个月,对所有病例进行临床特征的病史采集,包括性别、年龄、肿瘤分期、分级、肿瘤大小、位置、手术侧、手术方式和部分病理学指标,如 p53、Ki-67、nm23、C-erB-2 等,出院后每月门诊复查,月底对当月未至门诊复查的患者进行电话随访,了解患者的生存情况并填写随访表。本研究随访截止日期为 2008 年 1 月末次随访,随访终点为死亡。所有患者均获随访。随访中位时间为 23 个月。

1.2 总体生存情况 统计 71 例肾盂输尿管移行细胞癌患者随访结果,乘积极限法计算此组病例的 1 年、2 年和 3 年的疾病特异生存率情况。

1.3 影响存活的因素分析 对可能影响肾盂输尿管移行细胞癌患者生存的年龄、性别、临床分期、分

级、肿瘤位置、肿瘤大小、手术侧、手术方式以及 Ki-67、p53、nm23、C-erB-2 等指标进行单因素分析,并对影响生存率的因素进行多因素分析。

1.4 统计学处理 本组生存资料用 Kaplan-Meier 乘积极限法进行计算。凡各种原因引起的死亡均为计算总生存率的终点,而疾病特异生存率的计算终点则限定于肾盂输尿管移行细胞癌本身导致的死亡。对可能影响生存预后的因素,诸如患者年龄、性别、临床分期、分级、肿瘤大小、位置、手术侧、手术方式以及 Ki-67、p53、nm23、C-erB-2 等,进行 Log-rank 单因素分析,并对符合 Cox 比例风险模型的变量作多因素分析,以 $\alpha = 0.05$ 为标准,统计分析采用 SPSS 13.0 for windows 软件完成。

2 结果

2.1 总体生存情况 所有统计的患者共 71 例,年龄 34~90 岁,患者的一些临床及病理指标见表 1。至随访截止日期,随访病例 71 例,共存活 61 例(85.9%),死亡 10 例(14.1%)。中位随访时间 23 个月。其中死于肾盂输尿管移行细胞癌复发转移者 10 例(14.1%),无其他原因死亡者。本组患者 1、2 和 3 年疾病特异生存率分别为 95.8%、89.3%和 83.5%。

表 1 肾盂输尿管肿瘤患者的临床和病理指标

Tab 1 Clinical and pathological characteristics of patients with UUT-TCC

Index	N(%)	Cum survival/(%)			χ^2	P	
		1 year	2 year	3 year			
Total	71(100)	95.8	89.3	83.5			
Gender	Male	41(58)	97.6	91.8	83.5	0.000	0.983
	Female	30(42)	93.3	86.0	86.0		
Age(years)	<63.8	31(44)	100.0	95.7	95.7	5.267	0.022
	>63.8	40(56)	92.3	84.1	63.8		
T category	T1	26(37)	100.0	100.0	100.0	40.544	0.000
	T2	27(37)	96.3	92.3	85.7		
	T3	16(16)	93.8	78.7	62.9		
	T4	2(3)	50.0	0	0		
Grade	G1	11(15)	100.0	100.0	100.0	11.093	0.004
	G2	39(55)	100.0	94.4	90.1		
	G3	21(30)	85.7	73.8	55.4		
Tumor size	d<3 cm	43(61)	97.7	92.5	87.4	2.139	0.144
	d>3 cm	28(39)	92.9	84.2	77.7		
Tumor position	Renal pelvis	38(54)	100.0	97.3	92.9	17.078	0.000
	Ureter	27(38)	96.3	86.3	76.7		
	Multifocus	6(8)	66.7	44.4	44.4		
Lateral	Left	32(45)	100.0	96.6	83.7	1.057	0.304
	Right	39(55)	92.3	83.3	83.3		
Kind of surgery	Retroperitoneoscopy	31(44)	96.8	89.0	81.6	0.396	0.529
	Open surgery	40(56)	95.0	89.7	85.0		

(续下表)

(接上表)

Index	N(%)	Cum survival/(%)			χ^2	P	
		1 year	2 year	3 year			
Ki-67	LI<30%	40(56)	100.0	97.3	92.2	6.047	0.014
	LI \geq 30%	31(44)	90.3	78.8	72.2		
P53	Positive	43(61)	95.3	89.6	84.3	0.011	0.915
	Negative	28(39)	96.4	88.9	82.5		
nm23	Positive	49(69)	93.9	86.6	82.5	0.557	0.455
	Negative	22(31)	100.0	95.2	85.7		
C-erbB-2	Positive	45(63)	93.2	81.8	75.9	3.017	0.082
	Negative	26(37)	100.0	100.0	94.1		

LI: Labeling index

2.2 影响存活的因素分析 对可能影响肾盂输尿管移行细胞癌患者存活的性别、年龄、临床分期、分级、肿瘤大小、肿瘤位置、手术侧、手术方式以及 Ki-67、p53、nm23、C-erbB-2 等病理学指标进行单因素分析。Log-rank 统计分析显示年龄、肿瘤分期、肿瘤分级、肿瘤位置以及 Ki-67 等对上尿路移行细胞癌患者的存活均产生重要的影响($P < 0.05$), 而性别、肿瘤大小、手术侧、手术方式(腹腔镜 *vs* 开放)、p53、nm23、C-erbB-2 等对预后的影响无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。多因素分析结果表明: 仅肿瘤分期(偏回归系数 $B = 1.665$, $P = 0.000$)是影响患者存活的独立的预后因素。T1~T4 各期的 2 年疾病特异生存率分别为 100.0%、92.3%、78.7% 和 0%, 各分期两两比较的结果显示其差别存在明显的统计学意义($P < 0.05$), 存在分期越高, 预后越差的趋势(图 1)。

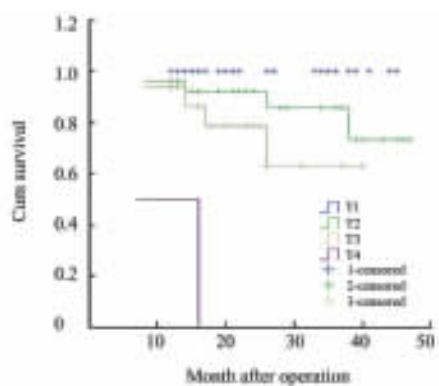


图 1 不同分期患者的疾病特异生存率曲线图

Fig 1 Disease-specific survival curve of patients with different T categories

3 讨论

上尿路移行细胞癌虽然与膀胱移行细胞癌拥有相同的组织来源, 但两者具有完全不同的生物学行为和预后。许多研究证实肿瘤分期分级对上尿路移行细胞癌患者的预后具有重要的意义。同时,

p53^[4]、Ki-67^[5]、c-erbB-2^[6] 等也被认为与肿瘤的早期进展有关。本组对一些患者的临床特征和病理学指标进行分析, 发现仅肿瘤分期是上尿路移行细胞癌独立的预后因素。

肾盂、输尿管壁薄, 周围淋巴引流丰富, 因此以分期为标志的肿瘤浸润能力在判断肾盂输尿管癌预后上具有重要的意义。Holmån 等^[7] 观察 555 名行开放手术的患者, 通过平均 52 个月的随访发现, 肿瘤分期为 Ta、T1、T2 期的 5 年疾病特异生存率分别为 95%、80% 和 79%, T3 期肿瘤患者总的生存率仅为 35%, 而 35 例 T4 期患者术后最长未存活 30 个月以上。本组 71 例病例, T1、T2、T3 和 T4 期肿瘤分别为 26 例(37%)、27 例(37%)、16 例(23%) 和 2 例(3%), 2 年疾病特异生存率分别为 100.0%、92.3%、78.7% 和 0%, 单因素两两比较显示 T3、T4 期患者较 T1、T2 期的预后明显较差($P < 0.05$)。多因素分析结果表明仅肿瘤分期是影响患者存活独立的重要因素。统计结果与既往文献报道^[8-9] 基本相似。因此, 早发现、早诊断、早治疗对提高肾盂输尿管肿瘤手术疗效具有重要的意义。

按照 WHO 分级标准, 根据肿瘤细胞的分化高低分为 3 级, I 级肿瘤细胞分化较好, III 级肿瘤细胞分化较差。Lee 等^[10] 发现低分级和高分级肾盂输尿管移行细胞癌 5 年总生存率分别为 93.6% 和 28.3%。Chen 等^[9] 通过多因素分析认为肿瘤分级对疾病特异生存率和总生存率具有重要的预测意义。本组患者中 I 级、II 级和 III 级肿瘤分别为 11 例(15%)、39 例(55%) 和 21 例(30%), 2 年疾病特异生存率分别为 100.0%、94.4% 和 73.8%, 虽然单因素分析显示其具有重要的预后意义($P = 0.004$), 但 Cox 多因素分析则并未显示出其具有独立的预后意义。Langner 等^[11] 也有相似的发现。一些学者^[10] 认为造成这种现象的原因可能是由于肿瘤分级和分期之间存在密切的联系, 高分期和高分级肿瘤同时

出现的概率较大所致。

文献报道肾盂输尿管移行细胞癌中,肾盂肿瘤与输尿管肿瘤的发病比例约为3:1~4:1^[1]。Park等^[12]报道肾盂肿瘤和输尿管肿瘤2年疾病特异生存率存在明显差别,同样分级和分期的输尿管肿瘤预后较肾盂肿瘤差,输尿管肿瘤更易局部复发或远处转移。这可能与输尿管壁薄,周围淋巴组织丰富,易发生转移有关。在本组病例中,单纯肾盂或输尿管处肿瘤两两比较并无统计意义上的差别($P=0.162$),而肾盂输尿管多发肿瘤较单纯肾盂或输尿管肿瘤的预后明显较差($P<0.05$),提示多中心生发性肿瘤预后多不良。

Ki-67是一个反映肿瘤增殖活性的指标,表达于细胞周期的G₁期,S期和G₂-M期,但在G₀期不表达。研究表明在上尿路移行细胞癌中,Ki-67表达与肿瘤快速生长有明显的关联^[13]。本组患者以Ki-67标记指数(LI)=30%为界分为2组,单因素分析显示Ki-67 LI≥30%组预后明显较差($P=0.014$),但在多因素分析中则未发现其具有独立的预后意义。这与Kamijima等^[5]的报道基本相同。

腹腔镜手术由于创伤小、恢复快等优点被广泛应用于临床,但由于开展时间相对较短,在肿瘤控制及生存预后方面与开放手术是否相同目前尚不清楚。国外研究认为后腹腔镜与开放手术的中期预后无明显区别^[14],国内同类的对比研究较少。本组的研究结果也发现两者对患者生存预后的影响并无显著差异。中期随访结果表明腹腔镜肾盂输尿管肿瘤根治性切除术完全能达到开放手术的效果,但长期疗效有待于进一步观察。

在肾盂输尿管移行细胞癌的诊治过程中,术中需遵守无瘤原则,尽可能将肾输尿管旁脂肪组织一同清除。结合Ki-67等指标,对于高分期高分级的肿瘤,术后更需制定严密的随访计划,必要时可辅助使用全身化疗或免疫治疗等治疗手段以改善患者的预后。

(志谢 衷心感谢第二军医大学卫生勤务学系统计学教研室陆健老师在课题设计和论文数据处理方面给予的指导!)

[参考文献]

[1] Hall M C, Womack S, Sagalowsky A I, Carmody T, Erickstad M D, Roehrborn C G. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients[J]. *Urology*, 1998, 52: 594-601.

- [2] Murphy D P, Gill I S, Strem S B. Evolving management of upper-tract transitional-cell carcinoma at a tertiary-care center [J]. *J Endourol*, 2002, 16: 483-487.
- [3] Shiong Lee L, Yip S K, Hong Tan Y, Cheng C W. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2006, 40: 283-288.
- [4] Terrell R B, Chevillat J C, See W A, Cohen M B. Histopathological features and p53 nuclear protein staining as predictors of survival and tumor recurrence in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis [J]. *J Urol*, 1995, 154: 1342-1347.
- [5] Kamijima S, Tobe T, Suyama T, Ueda T, Igarashi T, Ichikawa T, et al. The prognostic value of p53, Ki-67 and matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter [J]. *Int J Urol*, 2005, 12: 941-947.
- [6] Imai T, Kimura M, Takeda M, Tomita Y. Significance of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 protein expression in transitional cell cancer of the upper urinary tract for tumour recurrence at the urinary bladder [J]. *Br J Cancer*, 1995, 71: 69-72.
- [7] Holmäng S, Johansson S L. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: comparison between the WHO/ISUP 1998 consensus classification and WHO 1999 classification system [J]. *Urology*, 2005, 66: 274-278.
- [8] Schatteman P, Chatzopoulos C, Assenmacher C, De Visscher L, Jorion J L, Blaze V, et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: results of a Belgian retrospective multicentre survey [J]. *Eur Urol*, 2007, 51: 1633-1638.
- [9] Chen W J, Kuo J Y, Chen K K, Lin A T, Chang Y H, Chang L S. Primary urothelial carcinoma of the ureter: 11-year experience in Taipei Veterans General Hospital [J]. *J Chin Med Assoc*, 2005, 68: 522-530.
- [10] Lee S H, Lin J S, Tzai T S, Chow N H, Tong Y C, Yang W H, et al. Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract [J]. *Eur Urol*, 1996, 29: 266-271.
- [11] Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayer I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19: 272-279.
- [12] Park S, Hong B, Kim C S, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract [J]. *J Urol*, 2004, 171(2 Pt 1): 621-625.
- [13] Masuda M, Iki M, Takano Y, Asakura T, Noguchi S, Ikeda I, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter [J]. *J Urol*, 1996, 155: 1877-1881.
- [14] Okegawa T, Odagane A, Ide H, Horie S, Nutahara K, Higashihara E. Oncological outcome of retroperitoneoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma [J]. *Int J Urol*, 2006, 13: 493-497.

[本文编辑] 李丹阳