

《上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识》解读

方冬 李学松

(北京大学第一医院泌尿外科·北京大学泌尿外科研究所·国家泌尿男生殖系肿瘤研究中心,北京 100009)

【摘要】 中国医师协会泌尿外科医师分会肿瘤专业委员会、中国医师协会泌尿外科医师分会上尿路尿路上皮癌协作组于 2018 年出版了《上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识》,力图指导国内临床医师对上尿路尿路上皮癌(UTUC)的诊疗。现将共识中部分重点内容或有争议内容,包括输尿管镜的开展、保留肾单位手术、淋巴结清扫、术后灌注、全身化疗与放疗等内容进行解读。

【关键词】 上尿路尿路上皮癌;诊断;治疗;专家共识解读

【中图分类号】 R737.15 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2019.07.002

Interpretation of Chinese Expert Consensus for Diagnosis and Treatment of Upper Urinary Tract Urinary Carcinoma

FANG Dong, LI Xuesong

(Department of Urology, Peking University First Hospital, Peking University Institute of Urology, National Urological Male Genital Tumor Research Center, Beijing 100009, China)

【Abstract】 Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of upper tract urothelial carcinoma was developed by Chinese Urological Doctors Association (CUDA) Uro-oncology committee and CUDA Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaborative Group, in order to guide clinicians in regular work. This paper is to discuss some important and controversial contents.

【Key words】 Upper tract urothelial carcinoma; Diagnosis; Treatment; Interpretation of expert consensus

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)包括肾盂癌和输尿管癌,是一种发病率相对

较低的尿路上皮肿瘤。中国医师协会泌尿外科医师分会肿瘤专业委员会、中国医师协会泌尿外科医师分会上尿路尿路上皮癌协作组组织相关专家,编写了《上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识》^[1](下文简称《共识》)。这是国内第一个有关 UTUC 诊疗的共识性文件。现针对该文中部分重点内容及有争议问题进行解读,以供临床医师参考。

执行编委简介:方冬,就职于北京大学第一医院泌尿外科/男科中心,博士学位,日本富山大学访问学者。中国医师协会泌尿外科医师分会上尿路尿路上皮癌协作组秘书、中国中药协会男科药物研究专业委员会委员、中国中西医结合学会男科专业委员会青年委员、中国医疗保健国际交流促进会泌尿生殖委员会委员。担任《Current Opinion in Urology》杂志中文版《泌尿外科新视点》编委兼编译部副主任,参与编写《男子生殖医学(第二版)》、《当代泌尿外科热点问题聚焦》《郭应禄男科学》等著作,担任《Annals of Surgical Oncology》《Clinical Genitourinary Cancer》《SpringPlus》及多家国内杂志审稿人,多次应邀参加美国泌尿外科年会、欧洲泌尿外科年会、亚洲泌尿外科年会、韩国泌尿外科年会、中国泌尿外科年会等进行大会发言,曾荣获中国泌尿外科学会主办的全国青年泌尿外科医师技能大赛二等奖暨最佳英语演讲奖、北京市医学会青年男科医师演讲比赛第一名、北京大学第一医院科研希望之星称号。累积参与撰写文章 60 余篇(其中英文文章近 40 篇,累积影响因子超过 70 分),仅以第一作者身份发表文章 25 篇,其中 SCI 文章 16 篇(累积影响因子 39.565 分),参与国家自然科学基金 2 项、北京市自然科学基金 1 项、首都卫生发展科研专项重点攻关项目 1 项、首都临床特色应用研究 1 项,主持北京大学医学基金 1 项。E-mail:fdmailbox@126.com

ma, UTUC)包括肾盂癌和输尿管癌,是一种发病率相对较低的尿路上皮肿瘤。中国医师协会泌尿外科医师分会肿瘤专业委员会、中国医师协会泌尿外科医师分会上尿路尿路上皮癌(CUDA-UTUC)协作组组织相关专家,编写了《上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识》^[1](下文简称《共识》)。这是国内第一个有关 UTUC 诊疗的共识性文件。现针对该文中部分重点内容及有争议问题进行解读,以供临床医师参考。

1 输尿管镜的开展

UTUC 的诊断已经相对比较成熟:随着设备的改进,CT 诊断准确性越来越高^[2-3];在尿细胞学基础上的尿液检查技术的开展;FISH 检查的应用越来越广,诊断敏感性、特异性均较高^[4];联合尿路逆行造影对于绝大多数的病变均可明确诊断。除个别晚期疾病需进行经皮穿刺活检外,输尿管镜检查是在术前获取病理的唯一手段。但在根治术之前是否行输尿管镜检查一直存在很大争议。现在很多临床医师仍然习惯于“获取病理之后再行根治”,类似于膀胱癌、前列腺癌的处理流程;有

时存在影像学等检查很明确时仍需专门做输尿管镜取病理组织,并且临床中也常有取病理切片阴性之后不敢行根治手术而让患者转院的病例。

输尿管镜检查本身也存在一定的问题。除了输尿管镜本身存在的创伤、感染风险之外,输尿管镜检查之后周围组织渗出粘连的几率明显增加,根治手术难度会增加;输尿管镜取病理组织可能低估分期与分级;在开展输尿管镜检查时腔内的高压可能造成肿瘤的播散;而输尿管镜检查的开展以及取活检均可能造成术后膀胱肿瘤的复发^[5]。以上这些可能的负面影响均提示输尿管镜检查是有一定风险和副作用的,不宜轻易开展。

当然,临床实践中肯定存在着影像学和尿液检查确实不典型的病例,在这些患者中行输尿管镜检查对于避免误诊很有意义。考虑到我国现状及可能的医患沟通问题,本次《共识》对此的意见是对于诊断明确的 UTUC 患者可以不进行输尿管镜检查。希望通过此共识能够告诉临床医师:当临床诊断比较明确的时候,无需为术前一定获得病理证据而进行输尿管镜检查。期待着随着诊断技术的进一步提高,特别是 PET-CT 的应用以及更多的尿液检测手段的开展,这些能够进一步提高无创检查的准确性。

2 保留肾单位手术

根治性肾输尿管切除术后会不可避免地出现肾功能的下降。对于双侧病变、孤立肾、严重肾功能不全患者,由于术后会造成肾功能的丧失而完全依赖透析,因此在可能条件下考虑保留肾手术。保肾手术适合于肿瘤复发转移较低的患者,其适应证与术后肿瘤复发转移的危险因素相关联。对于健侧肾功能良好的患者,近些年来也越来越多的开始考虑在可行的条件下行保留肾手术。

EAU 指南越来越肯定保留肾单位手术的地位,近些年来一直推荐的主要指征包括分期、分级、多灶性和大小。2018 年 1 月最新出版的 EAU 指南对于大小的界定已经从 1cm 放宽到了 2cm^[6]。本次《共识》推荐意见也参考 EAU 指南并补充解读,提出保留肾手术指征:低分级(细胞学或活检病理)、非肌层浸润性疾病(影像学)、直径小于 2cm 及单发肿瘤等。临床上,肿瘤体积、多灶性在术前判断较容易,而术前分期、分级等信息并不容易获取,需要综合考虑影像学、尿细胞学和输尿管镜等检查结果,准确性并不高。

EAU 指南中进一步将 UTUC 患者划分为高危与低危,可供参考。EAU 指南推荐相对积极,认为无论对侧肾功能如何,只要是“低危”患者,都可以将保留肾手术作为主要治疗方式。考虑到对于危险度分层的判断

还存在着一定的误差,在高级别、分期较高的患者中保留肾手术复发率相对较高^[7],可能在部分病例中为了保护肾功能而出现肿瘤的复发。因此,本次《共识》仅推荐:对于有保留肾意愿的患者,在充分评估之后可以考虑开展保留肾手术。希望临床医师能合理把握适应证,与患者充分沟通各种治疗方式的意义和风险。

3 淋巴结清扫

在根治性肾输尿管切除术中是否进行淋巴结清扫一直存在争议。由于发病率较低、前瞻性研究较少,目前的证据均支持淋巴结清扫有明确肿瘤分期的作用^[8]。但对于预后改善的作用分歧较大:一项临床研究发现对于 T2 期及以上的患者($P=0.003$)和 T3 期及以上的患者($P=0.001$),完全清扫淋巴结显著提升了患者的肿瘤特异性生存^[9];然而几项大规模的多中心研究多因素分析显示,是否行淋巴结清扫对肿瘤特异性生存无影响^[10-11]。这种争议还有待于更加严格设计的临床试验来解决。

对于淋巴结清扫的适应证目前已经基本得到了公认。淋巴结清扫适宜在区域淋巴结转移风险较高的患者中开展,而淋巴结转移风险与肿瘤分期密切相关,因此高分期($\geq T2$)患者是较为适合的人群。有报道发现 T1 期淋巴结转移风险不到 1%,而 T2、T3 的转移风险上升为 7%~10%^[12]。国外指南一般也推荐对于 T2 期以上患者开展淋巴结清扫。

淋巴结转移的位置与原发性肿瘤的位置有关,对于合适的淋巴结清扫范围的研究经过了一定的演变发展。目前一般认为肾盂肿瘤及输尿管上段肿瘤应考虑清扫同侧肾门淋巴结、主动脉旁淋巴结或腔静脉旁淋巴结,而输尿管下段肿瘤则考虑清扫同侧髂血管淋巴结^[13]。这种清扫模板还有待于更大规模的临床研究验证。

基于目前的证据,本次《共识》的推荐意见:已经有研究证实在肌层浸润性疾病中存在较高的淋巴结转移率,推荐可以考虑对局部进展期患者开展淋巴结清扫;有待于前瞻性随机对照实验来确定淋巴结清扫的具体适应证和清扫范围。目前我国实际上开展淋巴结清扫的单位较少,期待在本次《共识》出版之后能有更多的单位在肌层浸润性疾病中开展淋巴结清扫;并且,通过进一步的临床实践积累证据,这将能够更明确淋巴结清扫的具体位置。

4 术后灌注

在根治性肾输尿管切除术后行经尿道膀胱灌注是近 10 年来在 UTUC 治疗领域的一项重要突破。由于 UTUC 术后很容易复发膀胱肿瘤,因此可采用类似的方法行术后预防性膀胱灌注从而减少复发。在经

过了多篇研究证实之后,近 3 年来的 EAU 指南均已推荐在根治术后进行单次灌注^[14]。在本次《共识》出版之前无任何中文指南、教材明确提出过此治疗。因此,本次《共识》中明确提出:如无禁忌,推荐在根治性切除术后行单次膀胱灌注化疗。

术后单次灌注的证据目前已经非常明确,并且在临床中开展难度和风险均较小,便于临床医师开展。目前最有争议的问题是灌注疗程:在原发性非肌层浸润性膀胱癌患者(至少对于中高危患者)中已经有很明确的证据支持在术后进行多次灌注优于单次灌注^[15];是否能在 UTUC 根治术后采用多次灌注能够进一步降低复发风险呢?这种理论上的推测目前尚未得到足够证据的支持,仅有的几项研究均为单中心报道,样本量都有限^[16-17]。

此外,在膀胱癌的研究中已经依据患者的临床病例信息进行危险度分层,并且根据其危险度指导灌注治疗。目前对于 UTUC 术后膀胱复发的研究还未深入到这一程度,对于复发危险因素的报道虽然较多但是存在一定的争议^[18],还很难进行详细的指导。期待着更多证据的出现能在进一步的共识或指南中就膀胱灌注的治疗方面给出更具体的意见。

5 全身化疗与放疗

肿瘤性疾病治疗的最终目的都是延长生命,减少疾病复发或转移,减少肿瘤特异性死亡。进展期 UTUC 即便通过手术达到了根治性切除,其术后复发转移的风险仍然较高^[19]。对于进展期甚至晚期的恶性肿瘤患者,很难单纯依托手术本身达到显著延长生存期的目的。由于本身发病率较低,有关其放疗、化疗的报道很少,且证据等级都比较受限,专家共识可以依托的文献报道并不多。

对于 UTUC 的化疗方案主要借鉴膀胱癌的相关研究,本《共识》也介绍了目前常用的方案—GC 或 MVAC,肾功能不全时考虑紫杉醇或吉西他滨。根据现有的证据,本《共识》客观地指出:以铂类为基础的辅助化疗可以改善患者总生存率和无病生存率;非铂类的辅助化疗则无明显获益。相较于膀胱癌,UTUC 患者在化疗方面很大的限制是肾功能。中国很多 UTUC 患者的起病与服用马兜铃酸相关中草药所致的马兜铃酸肾病有关,患者在术前就已经出现肾功能不全,而在进行根治性肾输尿管切除术后肾功能将进一步下降^[20-21]。目前的化疗方案多依托于铂类,因此太多的患者术后根本无法耐受化疗。目前在欧美国家开始越来越多地开展新辅助化疗^[22],可是在中国即使是对于术前肾功能正常的患者,新辅助化疗也面临太多的医患沟通问题,距离广泛推广还有一定的差

距。目前在国内开展新辅助化疗的单位非常少。

放疗在我国 UTUC 实际治疗中其实应用范围较广,很多单位都把术后放疗作为根治术后的辅助治疗措施。由于辅助治疗措施确实不多,化疗常难以开展,而放疗相对来说副作用较小、耐受性较佳。因此,在临床中对于晚期患者可以尝试改善预后。但客观地讲,支持放疗可以改善生存的证据确实很少^[23-24],EAU 等国外指南已经不再推荐^[6]。因此,本《共识》意见为 UTUC 放疗多为小样本回顾性研究,主要指征为术后病理 T3/T4 期或存在残存病灶的患者,但现有证据显示放疗获益有限。

6 小结

本《共识》为国内首个针对 UTUC 的共识性质的文件。本文针对包括输尿管镜检查、保留肾脏手术、淋巴结清扫、术后膀胱灌注、放化疗等有争议的问题进行了解读,并在以上领域的推荐意见中既考虑了现有的文献报道,也考虑了我国的实际诊疗现状。期待随着更多证据的出现,我国的 UTUC 指南可以更加完善。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会泌尿外科医师分会肿瘤专业委员会,中国医师协会泌尿外科医师分会泌尿路上皮癌(CUDA-UTUC)协作组. 泌尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(7): 485-488.
- [2] Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, *et al.* Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189: 314-322.
- [3] Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, *et al.* Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. Ajr American Journal of Roentgenology, 2011, 196(5):1102-1109.
- [4] 叶烈夫, 许庆均, 杨泽松, 等. 荧光原位杂交技术在泌尿路上皮癌诊断应用中的对比[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(12): 2682-2684.
- [5] Guo RQ, Hong P, Xiong GY, *et al.* Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncologic outcomes: a meta-analysis[J]. BJU Int, 2018, 121:184-193.
- [6] Roupret M, Babjuk M, Comperat E, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update[J]. Eur Urol, 2018, 73:111-122.
- [7] 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, 70:1052-1068.
- [8] Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, *et al.* Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy[J]. J Urol, 2009, 181: 2482-2489.

- [9] Kondo T, Tanabe K. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract[J]. *Int J Urol*, 2012, 19: 710-721.
- [10] Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, *et al.* A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urology*, 2010, 75: 118-124.
- [11] Ouzzane A, Colin P, Ghoneim TP, *et al.* The impact of lymph node status and features on oncological outcomes in urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UTUC) treated by nephroureterectomy[J]. *World J Urol*, 2013, 31: 189-197.
- [12] 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.
- [13] Matin SF, Sfakianos JP, Espiritu PN, *et al.* Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates [J]. *J Urol*, 2015, 194 (6): 1567-1574.
- [14] Fang D, Li XS, Xiong GY, *et al.* Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Urol Int*, 2013, 91: 291-296.
- [15] Power NE, Izawa J. Comparison of Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (EAU, CUA, AUA, NCCN, NICE) [J]. *Bl Cancer*, 2016, 2(1): 27-36.
- [16] 苗淼, 孔垂泽, 李振华, 等. 减少肾盂癌术后再发膀胱癌的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(10): 728-730
- [17] 廖国栋, 俞蔚文, 张琦, 等. 单次与多次膀胱灌注方案对原发性上尿路尿路上皮癌术后预后的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(4): 461-465.
- [18] Seisen T, Granger B, Colin P, *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2015, 67 (6): 1122-1133.
- [19] 方冬, 黄吉炜, 鲍一歌, 等. 中国上尿路尿路上皮癌人群特征和地区差异: 基于 CUDA-UTUC 协作组的多中心研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38: 885-890.
- [20] Xiong G, Chen X, Li X, *et al.* Prevalence and factors associated with baseline chronic kidney disease in China: a 10-year study of 785 upper urinary tract urothelial carcinoma patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113: 521-526.
- [21] Fang D, Zhang Q, Li X, *et al.* Nomogram predicting renal insufficiency after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma in the Chinese population: exclusion of ineligible candidates for adjuvant chemotherapy[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:529186.
- [22] Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, *et al.* A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2014, 66: 529-541.
- [23] Jwa E, Kim YS, Ahn H, *et al.* Adjuvant radiotherapy for stage III/IV urothelial carcinoma of the upper tract[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1):333-338.
- [24] Chen B, Zeng ZC, Wang GM, *et al.* Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:297.

(收稿日期:2018-12-28;修回日期:2019-03-13;编辑:黎仕娟)

(上接第 989 页)

- [46] De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CK, *et al.* Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma[J]. *Nature communications*, 2015, 6:8839.
- [47] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, *et al.* Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):446.
- [48] Beddowes E, Sammut SJ, Gao M, *et al.* Predicting treatment resistance and relapse through circulating DNA[J]. *The Breast*, 2017, 34:S31-S35.
- [49] Swarup V, Rajeswari M. Circulating (cell-free) nucleic acids-A promising, non-invasive tool for early detection of several human diseases[J]. *Febs Lett*, 2007, 581(5):795-799.
- [50] Liao W, Mao Y, Ge P, *et al.* Value of quantitative and qualitative analyses of circulating cell-free DNA as diagnostic tools for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2015, 94(14):e722.
- [51] Ding XX, Zhu QG, Zhang SM, *et al.* Precision medicine for hepatocellular carcinoma: driver mutations and targeted therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33):55715.
- [52] Jiang K, Li W, Shang S, *et al.* Aberrant expression of Golgi protein 73 is indicative of a poor outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4):2141-2150.
- [53] Kandil D, Leiman G, Allegretta M, *et al.* Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine-needle aspirates: A novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions [J]. *Cancer Cytopathology*, 2007, 111(5):316-322.
- [54] Qin N, Yang F, Li A, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59.
- [55] Mohme M, Riethdorf S, Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells-mechanisms of immune surveillance and escape[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(3):155.
- [56] Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. *The Lancet Oncology*, 2016, 17(12):e542-e551.
- [57] Khagi Y, Goodman AM, Daniels GA, *et al.* Hypermutated circulating tumor DNA: correlation with response to checkpoint inhibitor-based immunotherapy [J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(19):5729-5736.

(收稿日期:2019-05-31;修回日期:2019-06-17;编辑:黎仕娟)