

上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识

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



上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)包括肾盂癌和输尿管癌,与膀胱癌同属尿路上皮癌。根据对欧美人群的研究报道,UTUC 占全部尿路上皮癌的 5%~10%^[1],而在中国这一比例可能更高(2018 年全国 32 家中心住院患者的初步调查结果显示,UTUC 占尿路上皮癌的比例为 9.3%~29.9%,平均 17.9%)。UTUC 的病因被认为与遗传(如 Lynch 综合征)、镇痛药物使用(如非那西汀)、职业接触(如接触芳香胺的行业)、吸烟,以及巴尔干肾病和马兜铃酸肾病相关,其具体的起病机制还有待进一步的研究。而在巴尔干肾病流行区域(塞尔维亚、波黑、保加利亚等国家)和中国(包括台湾地区)不仅报道较多,而且其患者具有一定特异性的临床表现^[2-6]。

由于整体而言 UTUC 发病率相对较低,在疾病诊断和治疗策略中还有一些存在争议之处。为提高泌尿外科医生对该病的诊疗水平,规范临床操作,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,结合国外相关指南、国内外近年的报道和我国临床诊疗现状,编制此共识。

一、临床诊断与评估

(一)症状和体征

UTUC 可能没有任何症状而单纯依靠检查发现,并且大多数患者在查体中常无明显异常发现,极少数病例可能会触诊到腰腹部肿块。

局部症状中最常见的为血尿及腰痛。血尿多表现为间歇全程无痛肉眼血尿,腰痛可见于 20%~40% 的患者,多由于梗阻的不断加重导致肾盂积水牵张肾被膜,通常表现为钝痛。此外,少数患者可出现腰部肿块或因下尿路症状就诊。部分晚期患者可出现全身症状,如厌食、体重减轻、盗汗、乏力和骨

痛,以及呕吐、食欲下降、水肿、高血压等肾功能不全表现^[7]。

推荐针对有肉眼血尿、腰痛、反复泌尿系感染的患者在诊疗中考虑 UTUC 的可能。

(二)影像学检查

1. 超声:超声可以通过发现肾积水筛查 UTUC,亦可对病灶进行初步评估,其单独应用的临床价值有限,因其对肿瘤的定性难以令人满意。超声造影技术可能会进一步提高诊断的准确性。

由于超声检查无创、简便易行且费用较低,因此已较多应用于各类体检项目中。临床中有大量无症状性 UTUC 患者为常规体检时通过超声检查发现,有利于疾病的早期诊断。考虑到我国现状,推荐可以采用超声进行患者筛查和初始评估。

2. CT:CT 是目前临床价值及诊断准确性最高的检查。增强 CT 的诊断敏感性可达 67%~100%,特异性可达 93%~99%^[8]。CT 检查可以判断肿瘤位置、浸润深度及与周围器官关系等,是目前首选的检查^[1]。

推荐对于疑诊 UTUC 的患者均行 CT 检查。对于因肾功能不全等原因无法耐受增强 CT 检查的患者,可考虑通过逆行插管造影或磁共振检查(MRI)辅助诊断。

3. 泌尿系平片及造影检查:传统的腹部 X 线片(KUB)/静脉尿路造影(IVU)检查在 UTUC 诊断方面的价值有限,其虽可发现肾盂或输尿管内的充盈缺损,但受肠气、局部梗阻等因素影响较大,诊断准确性欠佳,也难以提供与周围器官关系、血管情况等信息,并且同样受到患者肾功能的限制。目前已不作为常规推荐。

在膀胱镜下进行逆行插管造影可以很好地了解肿瘤的位置和形态,对于肾功能不全的患者同样适用,对于诊断不明确的患者也可以选择。

4. MRI:MRI 是 UTUC 常用的检查方法,核磁共振成像(MR urography, MRU)可以很好地辅助提示尿路内肿瘤及侵袭情况。MRI 检查的优点是软组织分

辨率高,有助于发现肿瘤是否侵入周围软组织器官并判断淋巴结情况。增强 MRI 检查可进一步提高诊断率。

(三) 尿液检查

1. 尿细胞学:尿细胞学检查是一项相对简便而特异的技术,特别是对高级别肿瘤及原位癌的诊断。但单纯尿细胞学的诊断敏感性较低,尿细胞学检查阴性不能除外尿路上皮癌的可能。目前,尿细胞学仍是推荐的常规检查^[1]。推荐除患者自身排尿所收集的尿液外,有条件的单位可于膀胱镜下行逆行插管留取肾盂尿液。

2. 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH):采用 FISH 检查可以检测尿脱落细胞的染色体异常,与尿细胞学检查结合可以大大提高诊断敏感性。目前已经证明其阳性率与 UTUC 的恶性度和预后有关^[9]。推荐在有条件的单位开展 FISH 检测。

3. 其他肿瘤标志物:对于 NMP22、BTA 等肿瘤标志物的检查,可视具体情况酌情开展。

(四) 内镜检查

1. 膀胱尿道镜检查:由于超过 10% 的 UTUC 患者合并膀胱癌^[10-11],因此在针对 UTUC 患者开展手术治疗前均需行膀胱尿道镜检查,以排除合并的膀胱肿瘤。必要时还可以通过膀胱镜下进行输尿管逆行插管造影检查。

2. 输尿管镜检查:严格来讲输尿管镜下活检术是唯一可以在手术切除前进行病理确诊的手段。但其存在病理分级不准确、容易漏诊原位癌的不足,以及造成局部粘连或创伤的风险;已有研究表明根治手术前行输尿管镜检查会增加术后膀胱复发的概率^[12]。对于诊断明确的 UTUC 患者可不进行输尿管镜检查。

二、手术治疗

(一) 根治性肾输尿管切除术

根治性肾输尿管切除术仍然是 UTUC 治疗的金标准,手术范围应包括肾、输尿管全长及膀胱袖状切除。术中应注意完成输尿管膀胱壁内部分和输尿管口的切除,并尽量保证尿路的完整性。

随着腹腔镜技术的广泛应用,目前多数研究结果显示开放手术与腹腔镜手术在肿瘤控制方面没有明显差异^[13]。经腹腔入路与经腹膜后入路对于肿瘤控制的效果亦无差异。单孔腹腔镜、3D 腹腔镜、机器人辅助腹腔镜等新术式也有较多报道,可以在技术可行的情况下开展。

已经有研究结果证实存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^[14-15]。淋巴结清扫的具体适应证和清扫范围仍有待于前瞻性随机对照研究来确定。

肾切除的方法相对较为成熟,而输尿管下段切除方式较多,有文献报道输尿管剥脱术、经尿道内镜下切除术的复发率相对较高^[16-18],其他手术方式目前尚未发现有明显差异。近年来,完全腹腔镜下切除的创新手术方式较多^[19-20],目前尚未发现在肿瘤控制方面的差异。

(二) 保留肾脏手术

由于根治性肾输尿管切除术后可能导致肾功能不全^[21],对于孤立肾、双侧 UTUC 及肾功能不全的患者,或有保留肾脏意愿的患者,在充分评估之后可以考虑开展保留肾脏手术。保留肾脏手术指征:低分级(细胞学或活检病理)、非肌层浸润性疾病(影像学)、直径 < 2 cm 及单发肿瘤等^[1,22]。肾盂肾盏肿瘤的局部切除技术要求高,复发率高,建议谨慎考虑采用保留肾脏手术。

肾移植术后及依赖透析的 UTUC 患者不推荐保留肾脏手术;并且已有研究结果建议该类患者施行预防性对侧肾输尿管切除术^[23-25]。

不推荐肾部分切除术和开放肾盂肿瘤切除术。

常见的保留肾脏手术方式包括:

1. 输尿管节段切除再吻合、输尿管末段切除膀胱再植:对于体积较小的单发输尿管肿瘤可以考虑行输尿管节段切除,视肿瘤位置行输尿管吻合或输尿管膀胱再植。原则上术中应行冰冻病理检查,确保切缘阴性。术后常规留置输尿管支架管。所有患者需密切随访,并充分告知有行根治手术的可能。

现有研究多针对低危患者,因此对于高级别、分期较高的患者需谨慎开展^[26]。

2. 内镜下治疗:输尿管镜治疗推荐采用激光技术处理病灶。切除肿瘤时应避免穿孔。若输尿管镜探查中发现肿瘤浸润较深、无法完整切除,应考虑根治性肾输尿管切除术。

经皮肾镜可用于肾盂肾盏内和上段输尿管的较大肿瘤,对于尿流改道术后(如回肠膀胱术后)的上尿路肿瘤具有一定优势,但术后可能会有通道肿瘤种植的风险。

目前已有多项针对内镜下治疗(输尿管镜+经皮肾镜)与根治性手术的比较性研究,在总生存和肿瘤特异性生存方面两者无明显差异,但内镜下治

疗的局部复发率相对较高,特别是对于高级别肿瘤患者^[22,27]。

三、非手术治疗

1. 膀胱灌注:已有文献结果证实,在根治性肾输尿管切除术后进行膀胱灌注化疗可有效降低膀胱复发率^[28-31]。如患者无禁忌证,推荐在根治性手术后行单次膀胱灌注化疗。一般可在术后 1 周左右(尿管拔除之前)进行,药物用量和方法类似于原发性膀胱肿瘤的术后灌注。目前支持多次灌注的证据很少。

2. 全身化疗:UTUC 患者中慢性肾脏病发病率较高,根治术后肾功能会进一步降低,研究结果证实 20%~25% 的患者难以耐受以铂类为基础的化疗^[32-33]。目前,针对辅助化疗和新辅助化疗开展的临床研究较少。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。研究结果证实新辅助化疗有降低分期及改善疾病特异性生存的作用^[34]。近期一项Ⅲ期临床研究结果显示,≥T₂ 期的 UTUC 患者术后接受吉西他滨联合顺铂辅助化疗的无复发生存时间显著优于密切观察对照组。

UTUC 化疗优先推荐以铂类为基础的方案;对于晚期 UTUC,目前的治疗与膀胱癌类似,以联合化疗为主。一线治疗方案为吉西他滨+顺铂(GC)或氨甲喋呤+长春花碱+阿霉素+顺铂(MVAC),前者的耐受性更佳。肾功能不全患者可以考虑采用紫杉醇或吉西他滨的方案化疗。国内学者近期也在对晚期 UTUC 患者的治疗手段进行一系列的尝试,期待能有更多的证据^[35-36]。

3. 放疗:UTUC 放疗多为小样本回顾性研究,主要指征为术后病理分期 T₃/T₄ 期或存在残存病灶的患者,但现有证据显示放疗的获益有限。

4. 其他治疗:近年来 PD-1/PD-L1 通路的免疫治疗在尿路上皮肿瘤领域中取得了很大的突破^[37],有望改善晚期尿路上皮癌患者的总生存率。目前已有基础研究的相关成果^[38],期待进一步的临床研究进展。

执笔专家:方冬、李学松

参与讨论和审定专家:北京大学第一医院(组长单位,周利群、李学松、方冬),上海交通大学医学院附属仁济医院(副组长单位,薛蔚、黄吉伟),四川大学华西医院(副组长单位,魏强、鲍一歌),北京大学第三医院(马潞林),北京大学人民医院(徐涛),北京大学肿瘤医院(郭军、盛锡楠),北京医院(万奔),重庆医科大学附属第一医院(苟欣),福建省立医院(叶烈夫),复旦大学附属中山医院(郭剑明),广东省人

民医院(刘久敏),广西医科大学第一附属医院(程继文、付伟金),河南省人民医院(丁德刚),吉林大学第一医院(王春喜),空军军医大学西京医院(袁建林),兰州大学第二医院(王志平、尚攀峰),山东大学齐鲁医院(史本康),山西医科大学第一医院(王东文、吕潇),上海长海医院(许传亮),首都医科大学附属北京友谊医院(田野),天津医科大学第二医院(张志宏),西安交通大学第一附属医院(贺大林),中国医学科学院肿瘤医院(李长岭),中南大学湘雅医院(齐琳),淄博市中心医院(聂清生)

参 考 文 献

- [1] Roupert 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
- [2] Chen CH, Dickman KG, Huang CY, et al. Aristolochic acid-induced upper tract urothelial carcinoma in Taiwan: clinical characteristics and outcomes[J]. Int J Cancer, 2013, 133: 14-20. DOI: 10.1002/ijc.28013.
- [3] Chen XP, Xiong GY, Li XS, et al. Predictive factors for worse pathological outcomes of upper tract urothelial carcinoma: experience from a nationwide high-volume centre in China[J]. BJU Int, 2013, 112: 917-924. DOI: 10.1111/bju.12238.
- [4] Cukuranovic R, Ignjatovic I, Visnjic M, et al. Characteristics of upper urothelial carcinoma in an area of Balkan endemic nephropathy in south Serbia. A fifty-year retrospective study[J]. Tumori, 2010, 96: 674-679.
- [5] Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, et al. Survival of patients with transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis in Balkan endemic nephropathy and non-endemic areas of Serbia[J]. BJU Int, 2007, 99: 1357-1362. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06793.x.
- [6] 方冬, 黄吉伟, 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 CUA-UTUC 协作组的多中心研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38: 885-890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.12.002.
- [7] Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? [J]. Urol Oncol, 2011, 29: 716-723. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.11.007.
- [8] Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour[J]. BJU Int, 2007, 99: 1363-1370. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06766.x.
- [9] 叶烈夫, 许庆均, 杨泽松, 等. 荧光原位杂交技术在上尿路和下尿路尿路上皮癌诊断应用中的对比[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33: 2682-2684. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.12.018.
- [10] 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: 141-145. DOI: 10.1007/s00345-012-0877-2.
- [11] Fang D, Zhang L, Li X, et al. Presence of concomitant non-muscle-invasive bladder cancer in Chinese patients with upper tract urothelial carcinoma: risk factors, characteristics, and predictive value[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22: 2789-2798. DOI: 10.1245/s10434-014-4302-5.
- [12] 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. DOI: 10.1111/bju.14053.
- [13] Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies [J]. *Eur Urol*, 2012, 61: 1142-1153. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.019.
 - [14] Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma [J]. *J Urol*, 2012, 187: 845-851. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.158.
 - [15] 朱再生, 叶敏, 施红旗, 等. 肾盂输尿管癌区域淋巴结清扫的临床意义 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2013, 12: 916-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2013.12.008.
 - [16] Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T, et al. Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis [J]. *Urology*, 2004, 63: 848-852. DOI: 10.1016/j.urology.2003.12.003.
 - [17] Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2010, 57: 963-969. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.032.
 - [18] Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2014, 65: 210-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.052.
 - [19] Liu P, Fang D, Xiong G, et al. A novel and simple modification for management of distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy without patient repositioning: a bulldog clamp technique and description of modified port placement [J]. *J Endourol*, 2016, 30: 195-200. DOI: 10.1089/end.2015.0603.
 - [20] Yao L, Yang K, Li X, et al. Comparison between completely and traditionally retroperitoneoscopic nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 171. DOI: 10.1186/s12957-016-0924-3.
 - [21] 唐刚, 杜智勇, 秦川, 等. 上尿路尿路上皮癌根治术后发生慢性肾脏疾病的危险因素分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 9: 692-697. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.09.013.
 - [22] 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014.
 - [23] Li HZ, Xia M, Han Y, et al. De novo urothelial carcinoma in kidney transplantation patients with end-stage aristolochic acid nephropathy in China [J]. *Urol Int*, 2009, 83: 200-205. DOI: 10.1159/000230024.
 - [24] Zhang A, Shang D, Zhang J, et al. A retrospective review of patients with urothelial cancer in 3, 370 recipients after renal transplantation: a single-center experience [J]. *World J Urol*, 2015, 33: 713-717. DOI: 10.1007/s00345-014-1412-4.
 - [25] Fang D, Zhang L, Li X, et al. Risk factors and treatment outcomes of new contralateral upper urinary urothelial carcinoma after nephroureterectomy: the experiences of a large Chinese center [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140: 477-85. DOI: 10.1007/s00432-014-1585-7.
 - [26] Fang D, Seisen T, Yang K, et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42: 1625-1635. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.008.
 - [27] Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40: 1629-34. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.06.007.
 - [28] O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial) [J]. *Eur Urol*, 2011, 60: 703-710. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.064.
 - [29] Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 1422-1427. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2128.
 - [30] 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. DOI: 10.1159/000350508.
 - [31] 吴肖冰, 葛力源, 戴黎阳, 等. 上尿路尿路上皮癌术后预防性膀胱灌注化疗的临床意义 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 4: 286-289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.04.012.
 - [32] 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. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.04.001.
 - [33] 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. DOI: 10.1155/2014/529186.
 - [34] 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.003.
 - [35] 韩雪冰, 刘建武, 庞东梓, 等. ¹²⁵I 放射性粒子植入联合手术和化疗治疗局部晚期中上尿路尿路上皮癌的疗效分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 12: 905-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.12.006.
 - [36] 臧立, 霍彬, 王磊, 等. 培美曲塞联合奈达铂对一线化疗失败的晚期尿路上皮癌的有效性及其安全性分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 12: 910-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.12.007.
 - [37] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. *Nature*, 2014, 515: 558-562. DOI: 10.1038/nature13904.
 - [38] Zhang B, Yu W, Feng X, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression on tumor cells and tumor-infiltrating mononuclear cells in upper tract urothelial carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2017, 34: 94. DOI: 10.1007/s12032-017-0941-2.

(收稿日期: 2018-06-28)

(本文编辑: 霍红梅)