

# 上尿路尿路上皮癌患者根治性肾输尿管切除术后膀胱内复发危险因素 Meta 分析



郑铎, 尚攀峰, 刘隽垚, 李冬梅, 齐鹏, 刘腾飞, 岳中瑾, 吴恭瑾

兰州大学第二医院泌尿外科(兰州 730030)

**【摘要】** 目的 系统评价上尿路尿路上皮癌(UTUC)患者根治性肾输尿管切除(RNU)术后膀胱内复发(IVR)的危险因素。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库, 搜集有关 UTUC 患者 RNU 术后 IVR 危险因素的病例-对照研究, 检索时限均为建库至 2017 年 8 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 23 个研究, 包括 8 614 例患者。Meta 分析结果显示: 既往膀胱癌病史[HR=1.77, 95%CI (1.42, 2.22),  $P<0.001$ ]、肿瘤分期( $\geq T2$ )[HR=1.41, 95%CI (1.09, 1.82),  $P=0.009$ ]、输尿管肿瘤[HR=1.34, 95%CI (1.20, 1.49),  $P<0.000\ 01$ ]、多发性肿瘤[HR=1.51, 95%CI (1.34, 1.69),  $P<0.001$ ]、淋巴血管浸润[HR=1.43, 95%CI (1.20, 1.70),  $P<0.000\ 1$ ]、腹腔镜手术[HR=1.52, 95%CI (1.08, 2.15),  $P=0.02$ ]、肿瘤切缘阳性[HR=1.87, 95%CI (1.17, 2.99),  $P=0.009$ ]和术前输尿管镜检查[HR=1.46, 95%CI (1.21, 1.75),  $P<0.001$ ]均是 UTUC 患者 RNU 术后 IVR 的危险因素。结论 当前证据表明, 既往膀胱癌病史、肿瘤分期( $\geq T2$ )、输尿管肿瘤等是 UTUC 患者 RNU 术后 IVR 的危险因素。受纳入研究质量限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 上尿路; 尿路上皮癌; 根治性肾输尿管切除术; 膀胱内复发; 危险因素; Meta 分析; 系统评价; 病例-对照研究

## Risk factors for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy of upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis

ZHENG Duo, SHANG Panfeng, LIU Juanyao, LI Dongmei, QI Peng, LIU Tengfei, YUE Zhongjin, WU Gongjin

Department of Urology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730030, P.R.China

Corresponding author: SHANG Panfeng, Email: shangpf@lzu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To systematically review the risk factors for intravesical recurrence (IVR) after radical nephroureterectomy (RNU) of upper tract urothelial carcinoma (UTUC). **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data databases were electronically searched to collect case-control studies about the risk factors for IVR after RNU of UTUC from inception to August 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 23 studies involving 8 614 patients were included. The results of meta-analysis showed that the history of bladder cancer (HR=1.77, 95%CI 1.42 to 2.22,  $P<0.001$ ), tumor stage ( $\geq T2$ ) (HR=1.41, 95%CI 1.09 to 1.82,  $P=0.009$ ), ureteral tumor (HR=1.34, 95%CI 1.20 to 1.49,  $P<0.000\ 01$ ), tumor multifocality (HR=1.51, 95%CI 1.34 to 1.69,  $P<0.001$ ), lymphovascular invasion (HR=1.43, 95%CI 1.20 to 1.70,  $P<0.000\ 1$ ), laparoscopic surgery (HR=1.52, 95%CI 1.08 to 2.15,  $P=0.02$ ), positive surgical margins (HR=1.87, 95%CI 1.17 to 2.99,  $P=0.009$ ), and preoperative ureteroscopy (HR=1.46, 95%CI 1.21 to 1.75,  $P<0.001$ ) were the risk factors for IVR after RNU. **Conclusions** Current evidence shows that the risk factors for IVR after RNU include history bladder cancer, tumor stage ( $\geq T2$ ), ureteral tumor, etc. . Due to the limited quality of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

DOI: 10.7507/1672-2531.201710121

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(编号: GSWSKY2016-11), 甘肃省重点研发计划项目(编号: 17YF1FA126), 兰州市科技计划项目(编号: 2017-4-62)

通信作者: 尚攀峰, Email: shangpf@lzu.edu.cn

**【Key words】** Upper urinary tract; Urothelial carcinoma; Radical nephroureterectomy; Intravesical recurrence; Risk factors; Meta-analysis; Systematic review; Case-control study

上尿路尿路上皮癌 (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) 是发生于肾盂和输尿管的尿路上皮恶性肿瘤, 根治性肾输尿管切除 (radical nephroureterectomy, RNU) 加膀胱袖套样切除术是其手术治疗的“金标准”<sup>[1]</sup>。绝大多数 UTUC 患者初诊时肿瘤已侵犯肌层<sup>[2]</sup>, 行 RNU 术后有 15%~50% 的患者会出现膀胱内复发 (intravesical recurrence, IVR)。即使完整切除患侧输尿管及输尿管膀胱壁内段, 也不能降低术后膀胱内复发率<sup>[1]</sup>。目前, 通过各项指标建立风险分层模型预测 UTUC 肿瘤预后是当前研究热点<sup>[3]</sup>, 因此, 本研究采用 Meta 分析方法, 系统评价 UTUC 患者 RNU 术后 IVR 的危险因素, 以期为临床决策提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 病例-对照研究。

**1.1.2 研究对象** 接受开放或腹腔镜 RNU+同侧膀胱袖套样切除术的 UTUC 患者, 其种族、国籍、病程不限。

**1.1.3 暴露因素** 与 IVR 可能相关的患者基线特征、肿瘤基线特征、治疗干预措施等因素。

**1.1.4 结局指标** UTUC 患者 RNU 术后 IVR 复发率。

**1.1.5 排除标准** ① 重复报道的研究; ② 非中、英文文献; ③ 资料不全, 无法提取重要数据的研究; ④ 病例总数<100 人; ⑤ UTUC 患者接受保肾手术、输尿管部分切除术。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库, 搜集有关 UTUC 患者 RNU 术后 IVR 危险因素的病例-对照研究, 检索时限均为建库至 2017 年 8 月。此外, 追溯纳入文献的参考文献, 以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式, 英文检索词包括: carcinoma、transitional cell、transitional cell carcinoma、urothelial carcinoma、upper urinary tract、kidney pelvis、ureter、nephroureterectomy、urinary bladder neoplasm、intravesical recurrence、bladder recurrence、risk factor; 中文检索词包括: 移行细胞癌、尿路上皮癌、上尿路、肾盂、输尿管、肾输

管切除术、膀胱癌、膀胱癌复发、膀胱内复发、危险因素。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要, 通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括: ① 纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者、国家、发表杂志及时间等; ② 研究对象的基线特征, 包括病例数、患者的年龄、性别和疾病状况等; ③ 干预措施的具体细节、随访时间等; ④ 偏倚风险评价的关键要素; ⑤ 所关注的结局指标和结果测量数据。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立使用渥太华纽卡斯尔量表 (NOS) 对纳入研究的偏倚风险进行评价<sup>[4]</sup>, 意见不统一时讨论解决。

### 1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。危险因素采用风险比 (HR) 为效应量, 各效应量均给出其点估计值和 95% CI, 并计算效应量的标准误 (SE)。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析 (检验水准为  $\alpha=0.1$ ), 同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 carcinoma, transitional cell [MH]
#2 transitional cell carcinoma [Tiab] OR urothelial carcinoma [Tiab]
#3 #1 OR #2
#4 upper urinary tract [Tiab] OR kidney pelvis [Tiab] OR ureter [Tiab]
#5 nephroureterectomy [Tiab]
#6 urinary bladder neoplasm [MH]
#7 bladder recurrence [Tiab] OR intravesical recurrence [Tiab]
#8 #6 OR #7
#9 risk factor [MH]
#10 #3 AND #4 AND #5 AND #8 AND #9
```

存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的水准设为  $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 288 篇,经逐层筛选,最终纳入 23 个病例-对照研究<sup>[5-27]</sup>,包括 8 614 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1,偏倚风险评价结果见表 2。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 患者基线特征

**2.3.1.1 性别** 共纳入 6 个研究<sup>[7, 11, 12, 14, 18, 19]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,性别与 IVR 风险的相关性无统计学意义[HR=1.07, 95%CI (0.77, 1.49),  $P=0.69$ ] (表 3)。

**2.3.1.2 年龄** 共纳入 7 个研究<sup>[6, 7, 12-14, 16, 19]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,年龄与 IVR 风险的相

关性无统计学意义[HR=1.00, 95%CI (0.98, 1.02),  $P=0.76$ ] (表 3)。

**2.3.1.3 ASA 评分** 美国麻醉师协会根据病人体质状况和手术危险性进行评分(ASA 评分)。共纳入 3 个研究<sup>[6, 7, 23]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,ASA 评分与 IVR 风险的相关性无统计学意义[HR=1.03, 95%CI (0.83, 1.28),  $P=0.82$ ] (表 3)。

**2.3.1.4 吸烟** 仅纳入 2 个研究<sup>[16, 19]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,吸烟与 IVR 风险的相关性无统计学意义[HR=1.76, 95%CI (0.96, 3.22),  $P=0.07$ ] (表 3)。

**2.3.1.5 既往膀胱癌病史** 共纳入 9 个研究<sup>[6, 7, 10, 12-14, 23, 24, 27]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,既往膀胱癌病史与 IVR 风险的相关性有统计学意义[HR=1.77, 95%CI (1.42, 2.22),  $P<0.001$ ] (表 3)。

#### 2.3.2 肿瘤基线特征

**2.3.2.1 肿瘤分期 ( $\geq T2$ )** 共纳入 8 个研究<sup>[5-7, 10-12, 14, 19, 21]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,肿瘤分期 ( $\geq T2$ ) 与 IVR 风险的相关性有统计学意义[HR=1.41, 95%CI (1.09, 1.82),  $P=0.009$ ] (表 3)。

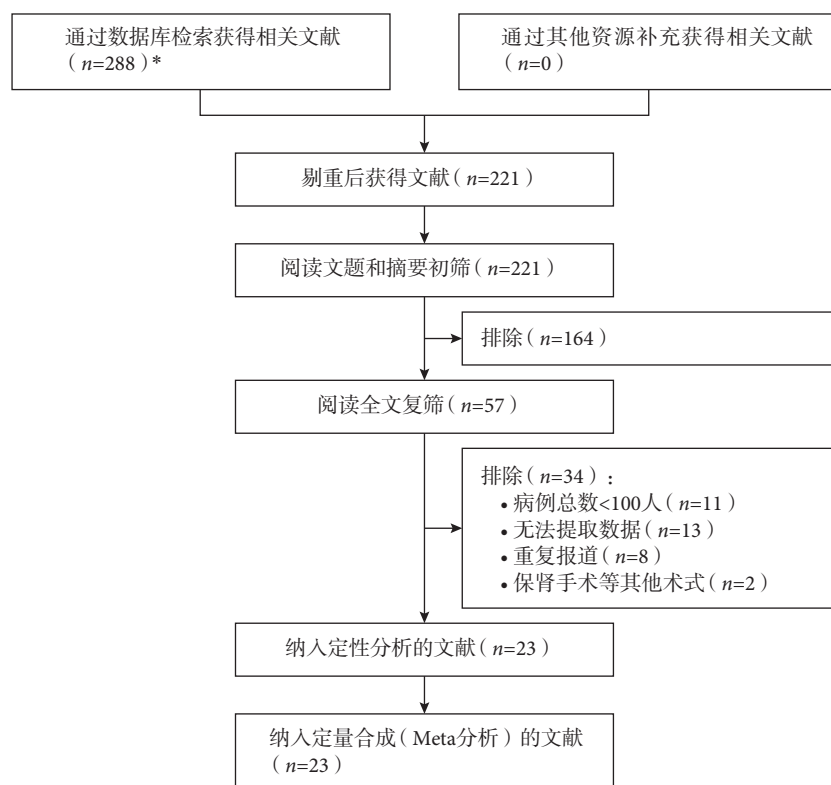


图 1 文献筛选流程及结果

\*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ( $n=75$ )、EMbase ( $n=123$ )、The Cochrane Library ( $n=10$ )、CBM ( $n=24$ )、CNKI ( $n=30$ )、VIP ( $n=16$ )、WanFang Data ( $n=10$ )

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数	IVR 例数 (%)	行 IVR 时间 (月)	随访时间 (月)	暴露因素
Chung 2007 <sup>[5]</sup>	中国	150	55 (36.7)	9.0 (3.0 ~ 38.0)	47.5 (3.0 ~ 121.0)	⑥⑦⑪⑬
Favaretto 2010 <sup>[6]</sup>	美国	162	76 (46.9)	-	23.0 (4.0 ~ 71.0)	②③⑤⑥⑦⑧⑫⑭
Ku 2011 <sup>[7]</sup>	韩国	181	64 (35.4)	6.3 (1.7 ~ 50.1)	37.5 (1.0 ~ 174.0)	①②③⑤⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑰
Hirano 2012 <sup>[8]</sup>	日本	151	51 (33.8)	6.5 (2.8 ~ 57.3)	24.0 (3.0 ~ 162.0)	⑪⑬
Kobayashi 2012 <sup>[9]</sup>	日本	288	103 (35.8)	6.9 (3.0 ~ 51.3)	20.2 (3.0 ~ 61.6)	⑪⑭
Elalouf 2013 <sup>[10]</sup>	法国	237	85 (35.9)	-	44.0 (24.0 ~ 79.0)	⑤⑥⑪⑫
Ishioka 2013 <sup>[11]</sup>	日本	754	169 (22.4)	10.0 (-)	41.0 (18.0 ~ 75.0)	①⑥⑨
Kim 2013 <sup>[12]</sup>	韩国	422	173 (40.9)	8.0 (3.0 ~ 60.0)	44.0 (3.0 ~ 257.0)	①②⑤⑥⑦⑧⑪⑫⑰
Luo 2013 <sup>[13]</sup>	中国	396	125 (31.6)	-	40.7±23.8*	②⑤⑪⑬⑮
Xylinas 2013 <sup>[14]</sup>	法国	482	169 (35.1)	26.0 (14.0 ~ 45.0)	39.5 (25.0 ~ 60.0)	①②⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑯
Fang 2014 <sup>[15]</sup>	中国	438	135 (30.8)	15.0 (2.0 ~ 98.0)	45.0 (12.0 ~ 144.0)	⑦⑪⑫⑬
Fradet 2014 <sup>[16]</sup>	加拿大	743	167 (22.5)	17.2 (5.4 ~ 45.4)	24.8 (7.7 ~ 56.8)	②④⑪⑫⑬⑭⑯⑰
Liu 2014 <sup>[17]</sup>	中国	212	64 (30.2)	14.0 (7.0 ~ 51.0)	39.0 (7.0 ~ 78.0)	⑬
Tanaka 2014 <sup>[18]</sup>	日本	474	219 (46.2)	13.6 (11.8 ~ 15.3)	35.0 (17.0 ~ 68.0)	①⑬
Xylinas 2014 <sup>[19]</sup>	美国	519	152 (29.3)	-	37.0 (19.0 ~ 73.0)	①②④⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑭
Hu 2015 <sup>[20]</sup>	中国	532	156 (29.3)	-	47.8 (3.0 ~ 210.0)	⑪
Kimura 2015 <sup>[21]</sup>	日本	322	111 (34.5)	8.0 (2.0 ~ 47.0)	22.5 (1.0 ~ 92.0)	⑥⑪
Narukawa 2015 <sup>[22]</sup>	日本	133	51 (38.3)	38.2 (3.1 ~ 146.6)	71.0 (0.8 ~ 210.8)	⑦⑨⑫⑬
Sung 2015 <sup>[23]</sup>	韩国	630	268 (42.5)	8.2 (4.9 ~ 14.7)	34.3 (15.7 ~ 64.9)	③⑤⑧⑩⑫⑬⑮⑯
Otsuka 2016 <sup>[24]</sup>	日本	186	86 (46.2)	7.5 (-)	43.0 (17.9 ~ 79.0)	⑤⑨⑪⑬
邢云超 2016 <sup>[25]</sup>	中国	686	210 (30.6)	-	65.0 (-)*	⑪⑬
Shigeta 2017 <sup>[26]</sup>	日本	129	61 (47.3)	19.4 (1.7 ~ 102.9)	31.1 (11.7 ~ 128.0)	⑨
Yoo 2017 <sup>[27]</sup>	韩国	387	163 (42.1)	-	62.0 (2.0 ~ 214.0)	⑤⑪⑬⑮

IVR: 膀胱内复发; -: 未报道; \*: 平均随访时间; ①: 性别; ②: 年龄; ③: ASA 评分; ④: 吸烟; ⑤: 既往膀胱癌病史; ⑥: 肿瘤分期; ⑦: 病理分级; ⑧: 淋巴结状态; ⑨: 淋巴血管浸润; ⑩: 肿瘤切缘; ⑪: 肿瘤位置; ⑫: 原位癌; ⑬: 多发性肿瘤; ⑭: 手术方式; ⑮: 术前输尿管镜检查; ⑯: 内镜处理输尿管末端; ⑰: 辅助化疗。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果 (分)

纳入研究	病例确定是否恰当	病例的代表性	对照的选择	对照的确定	病例和对照的可比性	暴露因素的确定	采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素	无应答率	NOS 评分
Chung 2007 <sup>[5]</sup>	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Favaretto 2010 <sup>[6]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Ku 2011 <sup>[7]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Hirano 2012 <sup>[8]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Kobayashi 2012 <sup>[9]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Elalouf 2013 <sup>[10]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Ishioka 2013 <sup>[11]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Kim 2013 <sup>[12]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Luo 2013 <sup>[13]</sup>	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Xylinas 2013 <sup>[14]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Fang 2014 <sup>[15]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Fradet 2014 <sup>[16]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Liu 2014 <sup>[17]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Tanaka 2014 <sup>[18]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Xylinas 2014 <sup>[19]</sup>	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Hu 2015 <sup>[20]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Kimura 2015 <sup>[21]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Narukawa 2015 <sup>[22]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Sung 2015 <sup>[23]</sup>	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Otsuka 2016 <sup>[24]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8
邢云超 2016 <sup>[25]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Shigeta 2017 <sup>[26]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Yoo 2017 <sup>[27]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8

表3 UTUC患者RNU术后IVR部分危险因素Meta分析结果

暴露因素	纳入研究数	病例数	IVR数(%)	异质性检验		效应模型	统计指标	
				I <sup>2</sup>	P值		HR及95%CI	P值
性别	6 <sup>[7, 11, 12, 14, 18, 19]</sup>	2 832	1 015 (35.8)	72%	0.003	随机	1.07 (0.77, 1.49)	0.69
年龄	7 <sup>[6, 7, 12-14, 16, 19]</sup>	2 950	926 (31.4)	73%	0.001	随机	1.00 (0.98, 1.02)	0.76
ASA评分	3 <sup>[6, 7, 23]</sup>	973	408 (41.9)	0	0.720	固定	1.03 (0.83, 1.28)	0.82
吸烟	2 <sup>[16, 19]</sup>	1 262	319 (25.3)	63%	0.100	随机	1.76 (0.96, 3.22)	0.07
既往膀胱癌病史	9 <sup>[6, 7, 10, 12-14, 23, 24, 27]</sup>	3 083	1 209 (39.2)	60%	0.010	随机	1.77 (1.42, 2.22)	<0.001
肿瘤分期(≥T2)	8 <sup>[5-7, 10-12, 14, 19, 21]</sup>	3 229	1 054 (32.6)	41%	0.100	固定	1.41 (1.09, 1.82)	0.009
病理分级	8 <sup>[5-7, 12, 14, 15, 19, 22]</sup>	2 487	875 (35.2)	65%	0.005	随机	1.05 (0.74, 1.51)	0.77
淋巴结状态	6 <sup>[6, 7, 12, 14, 19, 23]</sup>	2 396	902 (37.6)	69%	0.006	随机	0.70 (0.38, 1.32)	0.27
原位癌	10 <sup>[6, 7, 10, 12, 14-16, 19, 22, 23]</sup>	3 947	1 340 (33.9)	78%	<0.001	随机	1.39 (0.97, 2.01)	0.08
多发性肿瘤	13 <sup>[5, 8, 13-18, 22-25, 27]</sup>	5 068	1 763 (34.8)	10%	0.340	固定	1.51 (1.34, 1.69)	<0.001
术前输尿管镜检查	3 <sup>[13, 23, 27]</sup>	1 413	556 (39.3)	0	0.700	固定	1.46 (1.21, 1.75)	<0.001
内镜下切除输尿管末端	3 <sup>[14, 16, 23]</sup>	1 855	604 (32.6)	84%	0.002	随机	0.83 (0.43, 1.60)	0.58
辅助化疗	3 <sup>[7, 12, 16]</sup>	1 346	404 (30.0)	91%	<0.001	随机	0.81 (0.25, 2.60)	0.72

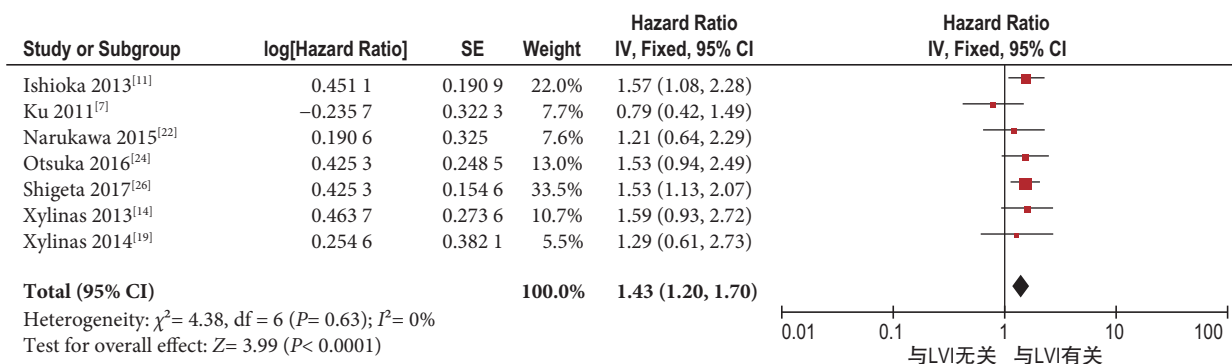


图2 LVI与UTUC患者术后IVR相关性的Meta分析

**2.3.2.2 病理分级** 共纳入8个研究<sup>[5-7, 12, 14, 15, 19, 22]</sup>。随机效应模型Meta分析结果显示,病理分级与IVR风险的相关性无统计学意义[HR=1.05, 95%CI (0.74, 1.51), P=0.77] (表3)。

**2.3.2.3 淋巴结状态** 共纳入6个研究<sup>[6, 7, 12, 14, 19, 23]</sup>。随机效应模型Meta分析结果显示,淋巴结状态与IVR风险的相关性无统计学意义[HR=0.70, 95%CI (0.38, 1.32), P=0.27] (表3)。

**2.3.2.4 淋巴血管浸润(LVI)** 共纳入7个研究<sup>[7, 11, 14, 19, 22, 24, 25]</sup>。固定效应模型Meta分析结果显示, LVI与IVR风险的相关性有统计学意义[HR=1.43, 95%CI (1.20, 1.70), P<0.000 1] (图2)。

**2.3.2.5 肿瘤位置** 共纳入16个研究<sup>[5, 7-10, 12-16, 19-21, 24, 25, 27]</sup>, 包括肾盂肿瘤3 988 (65.2%)例, 输尿管肿瘤2 132 (34.8%)例。固定效应模型Meta分析结果显示, 肿瘤位置与IVR风险的相关性有统计学意义[HR=1.34, 95%CI (1.20, 1.49), P<0.000 01] (图3), 输尿管肿瘤患者术后更可能发生IVR。

**2.3.2.6 原位癌(CIS)** 共纳入10个研究<sup>[6, 7, 10, 12, 14-16, 19, 22, 23]</sup>。

随机效应模型Meta分析结果显示, CIS与IVR风险的相关性无统计学意义[HR=1.39, 95%CI (0.97, 2.01), P=0.08] (表3)。

**2.3.2.7 多发性肿瘤** 共纳入13个研究<sup>[5, 8, 13-18, 22-25, 27]</sup>。固定效应模型Meta分析结果显示, 多发性肿瘤与IVR风险的相关性有统计学意义[HR=1.51, 95%CI (1.34, 1.69), P<0.001] (表3)。

**2.3.3 治疗干预措施**

**2.3.3.1 手术方式** 共纳入5个研究<sup>[6, 9, 14, 16, 19]</sup>, 包括开放手术1 501 (68.4%)例, 腹腔镜手术693 (31.6%)例。随机效应模型Meta分析结果显示, 手术方式与IVR风险的相关性有统计学意义[HR=1.52, 95%CI (1.08, 2.15), P=0.02], 腹腔镜手术患者术后更有可能发生IVR (图4)。

**2.3.3.2 肿瘤切缘阳性** 共纳入2个研究<sup>[5, 23]</sup>。固定效应模型Meta分析结果显示, 肿瘤切缘阳性与IVR风险的相关性有统计学意义[HR=1.87, 95%CI (1.17, 2.99), P=0.009] (图5)。

**2.3.3.3 术前输尿管镜检查** 共纳入3个研究<sup>[13, 23, 27]</sup>。

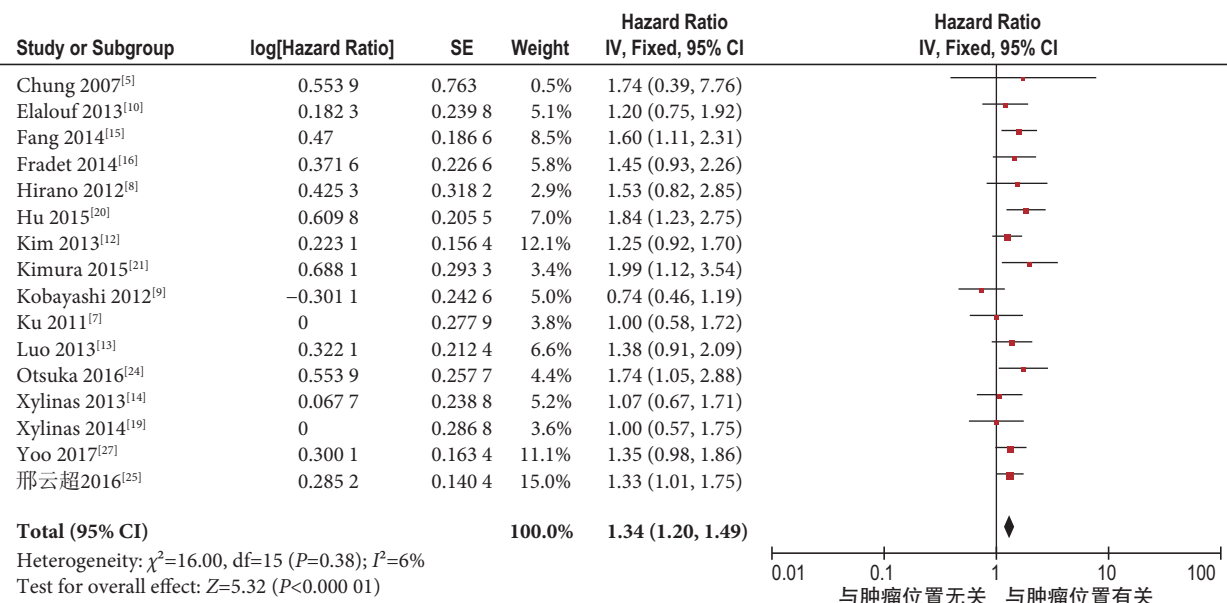


图3 肿瘤位置与 UTUC 患者术后 IVR 相关性的 Meta 分析

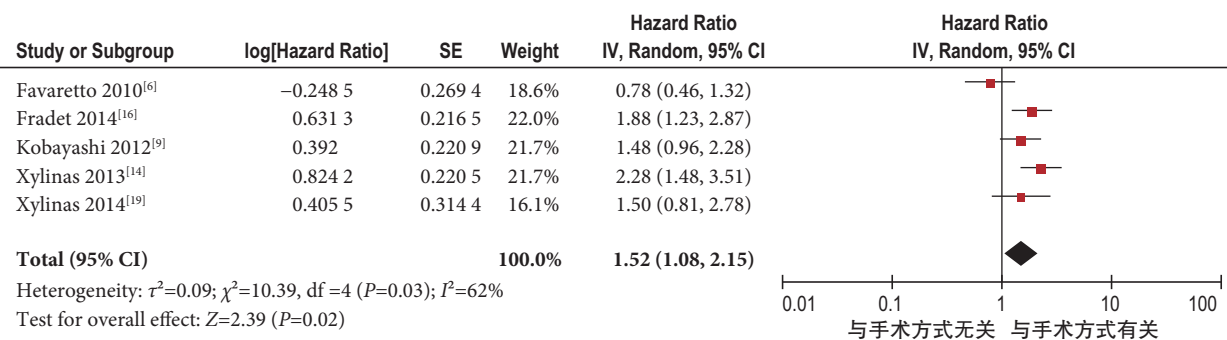


图4 手术方式与 UTUC 患者术后 IVR 相关性的 Meta 分析

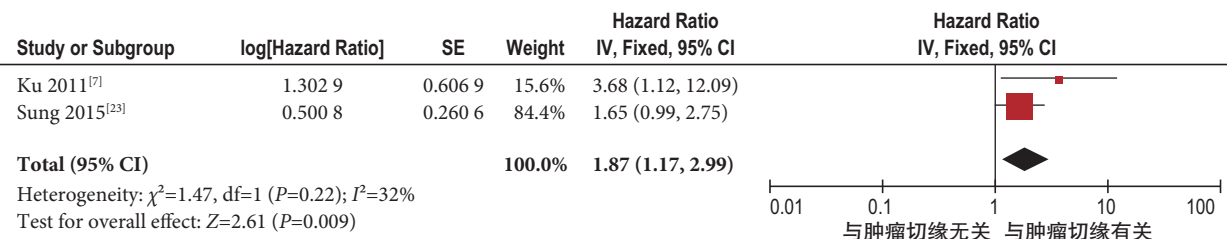


图5 肿瘤切缘与 UTUC 患者术后 IVR 相关性的 Meta 分析

固定效应模型 Meta 分析结果显示, 术前输尿管镜检查与 IVR 风险的相关性有统计学意义[HR=1.46, 95%CI (1.21, 1.75),  $P<0.001$ ] (表 3)。

**2.3.3.4 内镜下切除输尿管末端** 共纳入 3 个研究<sup>[14, 16, 23]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 内镜下切除输尿管末端与 IVR 风险的相关性无统计学意义[HR=0.83, 95%CI (0.43, 1.60),  $P=0.58$ ] (表 3)。

**2.3.3.5 辅助化疗** 共纳入 3 个研究<sup>[7, 12, 16]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 辅助化疗与 IVR 风险

的相关性无统计学意义[HR=0.81, 95%CI (0.25, 2.60),  $P=0.72$ ] (表 3)。

### 3 讨论

由于尿路上皮被覆肾盂、输尿管和膀胱, 而尿路上皮癌具有多中心性生长的特性, 所以 RNU 术后 IVR 发生率较高。目前关于 RNU 术后 IVR 的机制主要为肿瘤播散学说及多中心癌野理论两种<sup>[28]</sup>。前者是指 IVR 因原始肿瘤(单克隆)在尿路上皮的任何位置定植, 都可形成新发肿瘤<sup>[29, 30]</sup>, 原始肿瘤可

能衍生于 X 染色体嵌合、癌基因扩增、染色体改变和单基因突变；后者是指复发与原始肿瘤定植无关(多克隆)，因全部尿路上皮暴露于致癌物质(场效应)，增加了尿路上皮的致突变能力，正常组织生长失去调控而发展为肿瘤<sup>[30]</sup>。

目前关于尿液脱落细胞学阳性的研究表明，来源于 UTUC 的游离癌细胞可在术后顺尿液漂流种植在膀胱壁上成为膀胱肿瘤。位于输尿管的肿瘤，特别是下段肿瘤的癌细胞更容易顺管腔流入膀胱内，增加 IVR 的风险。另外，位于下段的输尿管肿瘤很容易突入膀胱内，但由于膀胱袖套样切除的范围目前尚存争议，如切除范围不够容易发生肿瘤残留，造成术后肿瘤切缘阳性，虽然整体发生率很低，但在短期内仍然会进展为膀胱肿瘤。多发性肿瘤的癌细胞可以增加侵袭膀胱壁的机会进而发展为膀胱尿路上皮癌。肿瘤分期越高，越容易侵犯肌层、周围组织、膀胱粘膜和对侧上尿路，也可能是患者预后复发的独立危险因素。淋巴血管浸润在泌尿系恶性肿瘤的预后价值中多有报道，它是淋巴结侵袭的先决条件，并导致淋巴循环中肿瘤细胞的存在及微转移的形成，沿尿路上皮的分布随机种植在膀胱壁上成为新发肿瘤。所以根据术后病理特征建立完善风险分层模型对监测肿瘤病人预后具有指导意义。

本次 Meta 分析结果显示，腹腔镜手术与 IVR 风险相关，有研究者认为与开放手术相比，腹腔镜手术在操作技术、手术时间、术中出血量等方面存在明显优势，但在操作期间可导致肿瘤细胞因重力迁移种植在膀胱内<sup>[31]</sup>。另外腹腔镜手术需要足够的气腹压，这种高压环境对肿瘤细胞产生加压雾化扩散的效应会增加 IVR 的发生率，同时存在穿刺口转移的风险<sup>[32]</sup>。在 RNU 期间，通过膀胱部分切除术切除输尿管口，随后紧密缝合残余膀胱的膀胱壁，术后留置导尿管。外科手术和导尿管的存在可以诱导膀胱上皮内层变化<sup>[33, 34]</sup>。完好无损的尿路上皮具有抵抗肿瘤细胞附着定植的能力，而损伤的尿路上皮可作为定植的场所。膀胱受到物理及化学刺激后与细菌、尿路上皮晶体、肿瘤细胞黏附的能力显著增强<sup>[35]</sup>。

随着分子研究的进展，管腔内播种假说越来越普遍，既往膀胱癌病史和术前伴发膀胱癌增加了游离肿瘤细胞再次定植在膀胱壁的可能性。有研究认为，经尿道膀胱镜下切除输尿管膀胱壁内段与 RNU 术后 IVR 发生率高有关，术中使用冲洗液可以促使癌细胞从输尿管远端迁移定植在膀胱壁

上<sup>[36]</sup>。虽然本研究结果发现，内镜切除输尿管末端与 IVR 风险并不相关，但因本次纳入研究的内镜型号、冲洗液及随访时间的差异和术中化疗、术后膀胱灌注化疗等不同，导致各研究间的异质性较高，均可能影响了结果的准确性。输尿管镜活检是 RNU 术前行可行的检查，对于肿瘤级别的判断很精确，受到广大泌尿外科医师的青睐。随着临床研究的深入，发现术前输尿管镜检容易增加 RNU 术后发生膀胱癌的风险。在输尿管镜操作和灌洗过程中，脱落的肿瘤细胞可沿尿流方向进行腔内种植，最后种植在膀胱壁上逐渐发展成膀胱肿瘤。Luo 等<sup>[37]</sup>报道输尿管镜活检组复发率为 40.9%，高于未活检组的 27.8%。王超等<sup>[37]</sup>发现输尿管镜活检组复发率为 46.7%，高于未活检组的 31.5%。结合最新欧洲泌尿外科学会指南<sup>[38]</sup>，对于单发、直径 <2cm 的低危肿瘤患者推荐行输尿管镜检查；但对于术前存在肾积水、直径 >2cm、既往膀胱癌病史、多发肿瘤、影像学检查有肌层侵袭性的患者，应避免行诊断性输尿管镜检查以降低 IVR 的风险。

Hafner 等<sup>[39]</sup>总结了过去 10 年分子研究的可用数据分析发现，在绝大部分病例中，多灶性尿路上皮是一种单克隆疾病，是由管腔内或上皮内迁移过来的肿瘤细胞引起的。然而，少数多灶性病灶是由于癌野场效应引起的，与肿瘤播散不同，这种情况主要是多灶性尿路上皮暴露于特定致癌物质(吸烟等)或个体遗传倾向。吸烟是影响 UTUC 预后的一个特定危险因素，Xylinas 等<sup>[19]</sup>以吸烟现状对 482 例 UTUC 患者进行分组，发现目前吸烟状态、吸烟强度和重度长期吸烟均与 IVR 明显相关。本研究中，共有 2 个研究<sup>[16, 19]</sup>报告了吸烟与 IVR 风险的相关性，但 Meta 分析结果显示其相关性无统计学意义。我们考虑到研究数量较少，且纳入研究手术方式、病理诊断及随访的差异较大，且烟草制品、接触形式(二手烟、职业接触)、成分等不同，影响了结论的准确性。

本系统评价存在一定的局限性：① 受研究背景、种族、纳入标准、样本量、肿瘤组织学分类、手术、随访等差异的影响，部分研究间的异质性较大；② 因临床试验的特殊性及伦理要求，纳入文献均为病例-对照研究，实施、测量等偏倚无法避免；③ 仅纳入中英文文献，可能存在语言偏倚。

综上所述，当前证据表明，既往膀胱癌病史、LVI、肿瘤分期(≥T2)、输尿管肿瘤多发性肿瘤、腹腔镜手术、肿瘤切缘阳性和术前输尿管镜检查等是 UTUC 患者 RNU 术后 IVR 的危险因素。受纳入研

究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。同时,建立和完善肿瘤风险分层模型对术后 IVR 的监管意义重大。

#### 参考文献

- 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. *Eur Urol*, 2015, 193(4): 1122-1133.
- 周利群, 李学松, 方冬. 上尿路尿路上皮癌治疗方式的选择. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(11): 961-964.
- 郑铎, 刘隽, 齐鹏, 等. 上尿路尿路上皮癌术后膀胱内复发危险因素的研究进展. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(5): 395-397.
- Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis. *Appl Eng Agric*, 2012, 18(6): 727-734.
- Chung SD, Huang KH, Lai MK, *et al.* CKD as a risk factor for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(5): 743-753.
- Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, *et al.* Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol*, 2010, 58(5): 645-651.
- Ku JH, Choi WS, Kwak C, *et al.* Bladder cancer after nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Oncol*, 2011, 29(4): 383-387.
- Hirano D, Okada Y, Nagane Y, *et al.* Intravesical recurrence after surgical management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int*, 2012, 89(1): 71-77.
- Kobayashi Y, Saika T, Miyaji Y, *et al.* Preoperative positive urine cytology is a risk factor for subsequent development of bladder cancer after nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2012, 30(2): 271-275.
- Elalouf V, Xylinas E, Klap J, *et al.* Bladder recurrence after radical nephroureterectomy: predictors and impact on oncological outcomes. *Int J Urol*, 2013, 20(11): 1078-1083.
- Ishioka J, Saito K, Kijima T, *et al.* Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2015, 115(5): 705-712.
- Kim KH, You D, Jeong IG, *et al.* Muscle-invasive bladder cancer developing after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013, 31(8): 1643-1649.
- Luo LH, Kang CH, Chen YT, *et al.* Diagnostic ureteroscopy independently correlates with intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 3121.
- Xylinas E, Colin P, Audenet F, *et al.* Intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas: predictors and impact on subsequent oncological outcomes from a national multicenter study. *World J Urol*, 2013, 31(1): 61-68.
- Fang D, Xiong GY, Li XS, *et al.* Pattern and risk factors of intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a large Chinese center experience. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(11): 820-827.
- Fradet V, Mauermann J, Kassouf W, *et al.* Risk factors for bladder cancer recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial tumors: results from the Canadian Upper Tract Collaboration. *Urol Oncol*, 2014, 32(6): 839-845.
- Liu Y, Lu J, Hong K, *et al.* Independent prognostic factors for initial intravesical recurrence after laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2014, 32(2): 146-152.
- Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, *et al.* The predictive value of positive urine cytology for outcomes following radical nephroureterectomy in patients with primary upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): 48.
- Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, *et al.* Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2014, 114(1): 56-61.
- Hu CY, Tsai YC, Wang SM, *et al.* Ureteral involvement and diabetes increase the risk of subsequent bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 527976.
- Kimura S, Miki J, Tsuduki S, *et al.* Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2015, 106(4): 231-237.
- Narukawa T, Hara T, Arai E, *et al.* Tumour multifocality and grade predict intravesical recurrence after nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma without a history of bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(5): 488-493.
- Sung HH, Jeon HG, Han DH, *et al.* Diagnostic Ureterorenoscopy Is Associated with Increased Intravesical Recurrence following Radical Nephroureterectomy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0139976.
- Otsuka M, Taguchi S, Nakagawa T, *et al.* Lower ureteral lesion is an independent predictor of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2016, 34(2): 59.
- 邢云超, 熊耕砚, 方东, 等. 上尿路尿路上皮癌术前预后相关因素分析及初步风险分层模型构建. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(6): 1032-1037.
- Shigeta K, Kikuchi E, Hagiwara M, *et al.* Prolonged pneumoperitoneum time is an independent risk factor for intravesical recurrence after laparoscopic radical nephroureterectomy in upper tract urothelial carcinoma. *Surg Oncol*, 2017, 26(1): 73-79.
- Yoo S, You D, Song C, *et al.* Risk of intravesical recurrence after ureteroscopic biopsy for upper tract urothelial carcinoma: does the location matter? *J Endourol*, 2017, 31(3): 259-265.
- 周利群, 李学松, 熊耕砚. 中国人群上尿路尿路上皮癌新进展. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(4): 504-506.
- Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, *et al.* Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. *Oncogene*, 2001, 20(35): 4910-4915.
- Catto JW, Hartmann A, Stoehr R, *et al.* Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance. *J Urol*, 2006, 175(6): 2323-2330.
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, *et al.* Prognostic factors,



- recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*, 1998, 52(4): 594-601.
- 32 Muntener M, Schaeffer EM, Romero FR, *et al.* Incidence of local recurrence and port site metastasis after laparoscopic radical nephroureterectomy. *Urology*, 2007, 70(5): 864-868.
- 33 Goble NM, Clarke T, Hammonds JC. Histological changes in the urinary bladder secondary to urethral catheterisation. *Br J Urol*, 1989, 63(4): 354-357.
- 34 See WA, Chapman WH. Tumor cell implantation following neodymium-YAG bladder injury: a comparison to electrocautery injury. *J Urol*, 1987, 137(6): 1266-1269.
- 35 See WA, Miller JS, Williams RD. Pathophysiology of transitional tumor cell adherence to sites of urothelial injury in rats: mechanisms mediating intravesical recurrence due to implantation. *Cancer Res*, 1989, 49(19): 5414-5418.
- 36 Xylinas E, Rink M, Cha EK, *et al.* Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 210-217.
- 37 王超, 姜行康, 李慧, 等. 上尿路尿路上皮癌根治术后膀胱肿瘤复发的危险因素分析. *山东医药*, 2015, 55(18): 18-20.
- 38 Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, *et al.* European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol*, 2018, 73(1): 111-122.
- 39 Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, *et al.* Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. *Int J Cancer*, 2002, 101(1): 1-6.

收稿日期: 2017-11-13 修回日期: 2018-02-28  
本文编辑: 熊鹰