

國立臺灣大學 公共衛生學院 公共衛生碩士學位學程

碩士論文－實務實習成果報告

Master of Public Health Degree Program

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis — Practicum Report



某醫學中心癌登資料庫原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼之驗證研究及病人存活分析

Validation study of ICD code of cancer registry database for primary upper urinary tract urothelial invasive carcinomas in a medical center and patients' survival analysis

王俐人

Li-Jen Wang

校內單位指導教師：賴美淑教授

實習單位指導教師：楊智偉教授

Advisor: Mei-Shu Lai, MD. Ph.D.

Preceptor: Chih-Wei Yang, Professor

中華民國 106 年 1 月

Jan., 2017

# 國立臺灣大學碩士學位論文

## 口試委員會審定書

上泌尿道上皮癌之癌症登記資料庫驗證與病人之存活分析

**Validation of cancer registry database and survival  
analysis for patients with upper urinary tract urothelial  
carcinomas**

本論文係王俐人君（學號 R00847030）在國立臺灣大學公共衛生碩士學位學程完成之碩士學位論文，於民國 106 年 1 月 20 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

賴美淑 (簽名)

(指導教授)

李文宗

黃子立

楊錦章

## 謝辭



回到校園，重新作一個學生，學習公衛的知識，是許多年來，隱隱浮動且慢慢浮現在心裏的想望。為什麼會有這樣的想法呢？這是一些人，包括我自己，曾問過的問題。但其實自己也無法詳細的回答或解釋得清楚。或許與一些多年來時而浮現在心頭上未解答或未充分了解的臨床或研究問題或所遇到的病人/經驗有關吧！我其實在真正去申請公衛學程碩士班前幾年，有一次到台大公館校區時，看到研究所招生簡章的投幣機時，即想去投個幣，只是猶豫不前，當時終未化為行動。幾年之後，再經過原地，想到自己年紀漸長，一旦過了「五」，是否還會敢去做這件事呢？

感謝林口長庚登小組組長淑貞的鼓勵及幫助，也謝謝小玲基於多年實務登錄泌尿癌之豐富經驗所給予的建議，更感謝實習單位楊智偉教授的支持及指導，也謝謝賴美淑老師的教導及指正。同時也謝謝林口長庚癌症中心泌尿腫瘤團隊之惠予同意，始得以申請、並通過使用相關資料。能夠走完這整個過程，要特別感謝先生的支持及付出，也謝謝科內同仁在我請假準備論文時，實際的分擔了原本屬於我的工作和職責。特別感謝上帝不變的愛及超越的平安，使我這個「慢學者」，終得以完成論文。

## 中文摘要

### 研究目的

1. 驗證林口長庚癌症登記資料庫中原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼之正確性。
2. 分析已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活情形及影響因素。

### 方法

申請並通過林口長庚醫院機構倫理審查委員會核准後，取得林口長庚醫院癌症登記資料庫中 1997-2001 年之原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人資料檔案紀錄，經由詳細之病歷回顧，來驗證資料庫中所登錄之 ICD 編碼是否真為原發性上泌尿道上皮侵襲癌。已驗證真為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人進一步紀錄其人口學及腫瘤特徵，並比較這些變數在病人存活之差異，以及何種變數為病人存活之顯著因子。

### 結果

1170 位病人之原發性上泌尿道上皮侵襲癌之登錄紀錄，其中 1132 位病人確為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人，陽性預測率為 96.8 %；僅 38 位病人，屬誤登為原發性上泌尿道上皮侵襲癌，其中包含 16 位病人有下泌尿道上皮癌、2 位病人有原發性上泌尿道上皮原位癌、2 位病人有復發性上泌尿道上皮癌、3 位病人有不明部位之泌尿道上皮癌以及 15 位病人有非泌尿道上皮癌之其他泌尿疾病。上泌尿道癌上皮侵襲癌病人全死因存活影響因素之多變量分析顯示診斷時年齡層愈高、男性病人、同時侵犯腎臟及輸尿管者、未接受手術及腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，不利於病人之全死因存活；而癌症別存活影響因素之多變量分析顯示診斷時年齡層愈高、男性病人、病人診斷於 1997-2003 年、未接受手術及腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，不利於病人之癌症別存活。

### 結論

林口長庚癌症登記資料庫對原發性上泌尿道上皮侵襲癌具極高之陽性預測率，為可信之次級資料



庫，但仍需在登錄上詳細確認診斷，避免將其他泌尿疾病誤登為原發性上泌尿道上皮侵襲癌，且需注意泌尿道上皮癌是否為復發性、位於下泌尿道或原位癌，以減少誤登。上泌尿道癌上皮侵襲癌病人，如為女性、腫瘤期別分類為局部/區域癌者或診斷時年齡層低者，皆應接受手術治療，可預期有極佳之存活。

## 關鍵字

癌症登記資料庫，驗證，上泌尿道上皮癌，原發性，侵襲癌，存活分析，腫瘤特徵

## English abstract 英文摘要

### Objectives

1. To validate the diagnosis of ICD codes for primary upper urinary tract urothelial invasive carcinomas (UTUC) of cancer registry database of Linkou Chang Gung Memorial Hospital
2. To analyze survival of validated primary UTUC patients and its predictive factors

### Methods

Primary UTUC records in cancer registry database of Linkou Chang Gung Memorial from 1997 to 2011 were obtained after institutional review board approval. The medical chart of each patient was reviewed for validation for primary UTUC of ICD codes in cancer registry database. Demographic features and tumor characteristics were recorded for validated primary UTUC patients. Multivariate analyses using Cox proportional hazard model was performed for predictive factors of survival for primary UTUC patients.

### Results

There are 1170 primary UTUC patients in cancer registry database of Linkou Chang Gung Memorial Hospital from 1997 to 2011 who have sufficient information in medical records for validation. Of the 1170 patients, 1132 patients have been validated as having primary UTUC, and the positive predictive value of this cancer registry database for primary UTUC is 96.8 %. There are 38 patients with false positive diagnoses of primary UTUC, including 16 patients of lower urinary tract urothelial carcinomas (UC), 2 patients of upper urinary tract carcinoma in situ, 2 patients of ureteral stump cancer, 3 patients of UC with unclear location, and 15 patients of urinary tract diseases other than UC. Multivariate analyses of overall



survival of validated primary UTUC patients show older age group at diagnosis, male, synchronous UC in the renal pelvis and ureter, no surgery, stage grouping as regional or distant cancer are significant factors for death due to all causes. Multivariate analyses of cancer specific survival of validated primary UTUC patients show older age group at diagnosis, male, cancer diagnosed at 2004-2011, no surgery, and stage grouping as regional or distant cancer are significant predictors for death due to UC.

## **Conclusion**

Cancer registry database of Linkou Chang Gung Memorial Hospital is an accurate secondary database for primary UTUC by its high positive predictive value. In order to decrease false positive diagnosis in cancer registry database for primary UTUC, other urinary tract diseases other than UC should be validated for their diagnoses and UC should be checked for whether it is primary or recurrent, located at upper or lower urinary tract and for carcinoma in situ or invasive carcinoma. For UTUC patients of females, staging grouping as localized or regional cancer, and younger age group at diagnoses, they should undergo surgery and a high probability for survival could be thereafter expected.

## **Keywords**

cancer registry database, validation, upper urinary tract urothelial carcinomas, primary, invasive cancer, survival analysis, tumor characteristics.

## 目錄/ Contents

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 封面                             | 第 0 頁     |
| 論文口試委員審定書                      | 第 1 頁     |
| 謝辭                             | 第 2 頁     |
| 中文摘要及關鍵字                       | 第 3-4 頁   |
| 英文摘要及關鍵字                       | 第 5-6 頁   |
| 目錄                             | 第 7-8 頁   |
| 圖目錄                            | 第 9 頁     |
| 表目錄                            | 第 10 頁    |
| 論文正文                           | 第 11-69 頁 |
| 第一章 導論                         | 第 11-32 頁 |
| 1.1 實習單位特色與簡介                  | 第 11 頁    |
| 1.2 文獻回顧                       | 第 11-27 頁 |
| 1.2.1 台灣上泌尿道上皮癌之高發生率及長期趨勢:國際比較 | 第 11-14 頁 |
| 1.2.2 癌症登記資料庫在泌尿癌之驗證研究回顧       | 第 14-15 頁 |
| 1.2.3 上泌尿道上皮癌存活率文獻回顧           | 第 15-17 頁 |
| 1.2.4 影響存活因子之國內外文獻回顧           | 第 18-27 頁 |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| 1.3 國內外文獻尚未釐清之問題                    | 第 28-29 頁 |
| 1.4 研究架構                            | 第 30-31 頁 |
| 1.5 研究目的與研究問題                       | 第 32 頁    |
| 第二章 方法                              | 第 33-37 頁 |
| 2.1 研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)方法 | 第 33-35 頁 |
| 2.2 研究二(已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活分析)方法  | 第 35-37 頁 |
| 第三章 結果                              | 第 38-60 頁 |
| 3.1 研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)結果 | 第 38-40 頁 |
| 3.2 研究二(已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活分析)結果  | 第 41-60 頁 |
| 第四章 討論                              | 第 61-69 頁 |
| 參考文獻                                | 第 70-72 頁 |
| 附錄                                  | 第 73 頁    |
| 封底                                  | 第 74 頁    |

## 圖目錄

|           |                                                      |        |
|-----------|------------------------------------------------------|--------|
| 圖 3.2.5 A | 診斷時間為 1997-2003 年與 2004-2011 年之全死因及癌症別存活比較           | 第 47 頁 |
| 圖 3.2.5 B | 診斷時年齡層(不超過 60 歲、60-70 歲、70-80 歲、超過 80 歲)之全死因及癌症別存活比較 | 第 48 頁 |
| 圖 3.2.5 C | 男性與女性之全死因及癌症別存活比較                                    | 第 49 頁 |
| 圖 3.2.5 D | 有侵犯腎盂與無侵犯腎盂之全死因及癌症別存活比較                              | 第 50 頁 |
| 圖 3.2.5 E | 有侵犯輸尿管與無侵犯輸尿管之全死因及癌症別存活比較                            | 第 51 頁 |
| 圖 3.2.5 F | 有同時侵犯腎盂及輸尿管與無同時侵犯腎盂及輸尿管之全死因及癌症別存活比較                  | 第 52 頁 |
| 圖 3.2.5 G | 雙側與單側之全死因及癌症別存活比較                                    | 第 53 頁 |
| 圖 3.2.5 H | 有同時下泌尿道上皮癌與無同時下泌尿道上皮癌之全死因及癌症別存活比較                    | 第 54 頁 |
| 圖 3.2.5 I | 有洗腎與無洗腎之全死因及癌症別存活比較                                  | 第 55 頁 |
| 圖 3.2.5 J | 有腎移植與無腎移植之全死因及癌症別存活比較                                | 第 56 頁 |
| 圖 3.2.5 K | 有開刀治療與無開刀治療之全死因及癌症別存活比較                              | 第 57 頁 |
| 圖 3.2.5 L | 組織型態次分類為典型者與次分類為變異型者之全死因及癌症別存活比較                     | 第 58 頁 |
| 圖 3.2.5 M | 腫瘤期別分類為局部癌、區域癌、轉移癌三者間之全死因及癌症別存活比較                    | 第 59 頁 |

## 表目錄

|         |                 |        |
|---------|-----------------|--------|
| 表 3.1   | 「癌症確診方式」欄位登錄正確率 | 第 40 頁 |
| 表 3.2.1 | 確診病人之基本資料       | 第 42 頁 |
| 表 3.2.3 | 確診病人存活之單變量分析    | 第 45 頁 |
| 表 3.2.4 | 確診病人存活之多變量分析    | 第 46 頁 |



# 論文正文

## 第一章 導論

### 1.1 實習單位特色與簡介

林口長庚醫院創辦於 1976 年，迄今已 40 年，目前為台灣最大的私人醫院，目前長庚之服務病人量，約達全國的十分之一，其中腎臟科有高達 30 多位主治醫師，除了提供對長庚大學醫學系、中醫學系的教學，成立腎臟醫學研究中心，發展精深研究，亦提供透析服務、藥物中毒之血液灌洗治療，並提供毒物諮詢、腎臟保健及醫療新知/食品安全的文章/書籍等公共衛生服務。在癌症病人方面，亦提供泌尿道腫瘤診斷、透析病人超音波腫瘤篩檢、腎移植候選病人及捐腎者組織配對，並於泌尿道腫瘤方面，與泌尿科、影像診療科、腫瘤科有密切的合作及配合，經由跨專科泌尿腫瘤團隊會議之平台，提供良好及正確的臨床及病理腫瘤分期，並向林口長庚醫院之癌症登記小組登錄。而台灣之癌症登記資料庫，乃是由各大醫院之癌症登記資料彙集而成，可由驗證林口長庚醫院癌症登記資料，來做為台灣癌症登記資料庫驗證之參考。因此我選擇此單位實習，以學習泌尿腫瘤診斷、腫瘤分期、癌症登錄資料庫及代碼，並且整理及驗證上泌尿道上皮侵襲癌在林口長庚癌症登記資料庫之資料，並使用已驗證之病人資料做存活分析及各變數之存活比較。

### 1.2 文獻回顧

#### 1.2.1 台灣上泌尿道上皮癌之高發生率及長期趨勢:國際比較

泌尿道上皮癌 (urothelial carcinoma)，指的是覆蓋在尿路的上皮移行性細胞 (transitional cell) 發生癌症，<sup>1</sup> 而泌尿道指的是整個尿液的運輸系統，由上到下，包括腎盂 (renal pelvis)，輸尿管 (ureter)，膀胱 (urinary bladder) 及尿道 (urethra)。照器官分佈的解剖位置，泌尿道上皮癌又可分為上泌尿





道上皮癌（包括腎盂上皮癌及輸尿管上皮癌）及下泌尿道上皮癌（包括膀胱上皮癌及尿道上皮癌）。

整體而言，在所有泌尿道上皮癌中，最常見者為膀胱癌，其次為腎盂癌。輸尿管癌較腎盂癌少見，而尿道上皮癌屬最少見之一種泌尿道上皮癌。<sup>2</sup>

台灣之膀胱癌在國際上屬於中低發生率區，但台灣之上泌尿道上皮癌在國際上卻屬於高發生率區。台灣的上泌尿道上皮癌之發生率在民國 82-86 年間(1993-1997 年) 約為每十萬人中有 2.3 人。<sup>3</sup> 並且依據美國 Munoz 等人使用美國癌症登記(SEER)在 2000 年所發表之研究結果，美國在 1973-1996 年間之腎盂上皮癌之年齡標準化之年發生率（age adjusted annual incidence rate）維持在每十萬人中有 1.0 人至 1.1 人之間；輸尿管癌之年齡標準化之年發生率則介於每十萬人中有 0.69 人至 0.73 人之間。<sup>4</sup> 而丹麥之全國上泌尿道上皮癌之發生率，在 1943 年至 1988 年間，依據 Mellempgaard 等人在 1993 年所發表利用丹麥全國癌症登記資料之研究結果，則介於每 10 萬人有 0.2 人至 0.4 人之間。<sup>5</sup> 此外，若依五大洲癌症發生率，2007 年，第九版所呈現世界各地區(台灣除外)之腎盂及輸尿管癌之年齡標準化發生率在 1998-2002 年期間皆小於或等於每十萬人有 1.7 人；在歐洲地區，腎盂及輸尿管癌之年齡標準化發生率介於每十萬人 0.2 人至 1.7 人之間。<sup>3,6</sup> 若與相近人種之上海與香港比較：在上海，年齡標準化發生率介於每十萬人 0.5 人至 0.7 人之間；而在香港，年齡標準化發生率則介於每十萬人 0.2 人至 0.3 人之間。<sup>3,6</sup> 相較之下，同一時期台灣之發生率介於每十萬人 2.7 人至 3.3 人之間，約為美國之 2.5 至 4.7 倍，歐洲之 1.6 至 16.5 倍，香港之 9 至 16.5 倍。<sup>3,6</sup> 因此整體而言，台灣上泌尿道癌上皮癌有異於其它地區之獨特高發生率現象。<sup>3,6</sup>

台灣腎盂及輸尿管之年齡標準發生率近年曾呈現大幅增加趨勢，而且女性增加幅度大於男性。在陶聲洋防癌基金會出版之台灣癌病流行病學特性與預防對策一書中述及，台灣腎盂及輸尿管上皮癌之

年齡標準發生率由 1983 年至 2007 年呈明顯上升趨勢，女性由每十萬人有 0.63 人增至約每十萬人 3.68 人，而男性由每十萬人 1.04 人，增加至每十萬人約 3.24 人。<sup>3</sup>而這中間之增加幅度為女性大於男性：女性增加了 4.8 倍而男性增加了 2.1 倍。<sup>3</sup> 女性在 1983 年至 1987 年的腎盂及輸尿管上皮癌之年齡標準發生率原僅約男性之六成，但在 1993 年至 1997 年間腎盂及輸尿管上皮癌之年齡標準發生率上升至與男性約相等，而至 2003 年至 2007 年已是男性發生率之 1.14 倍。<sup>3</sup>也因此，台灣之上泌尿道上皮癌有獨特之女多於男之現象。

美國腎盂及輸尿管之發生率之長期趨勢，僅輸尿管癌發生率有微幅增加趨勢，而腎盂癌發生率則維持穩定。<sup>4, 7</sup> 依據美國 Munoz 等人使用美國癌症登記資料庫(SEER)，比較在 1973-1984 年與 1985-1996 年間之腎盂上皮癌之年齡標準化之年發生率（age adjusted annual incidence rate）維持不變，為在每十萬人中有 1.0-1.1 人；而美國輸尿管癌之年齡標準化之年發生率則由每十萬人中有 0.69 人，微幅增加至每十萬人中有 0.73 人。但 Chow 等人最近使用在 1973-2006 年美國癌症登記資料庫(SEER)，則發現腎盂上皮癌之發生率在呈現穩定之後，已有下降趨勢。<sup>7</sup>

丹麥之全國上泌尿道上皮癌之發生率，雖然在世界上原屬低發生率區，卻有明顯之長期增加趨勢，而後緩步下降。依據 Mellempgaard 等人在 1993 年所發表使用 1943 年至 1988 年間丹麥全國癌症登記資料之研究結果，丹麥之全國上泌尿道上皮癌之發生率在這段期間，則有 10 倍之增加。<sup>4, 5</sup>而後續 Wihlborg 等人同樣使用丹麥全國癌症登記資料庫之研究，但資料庫時間為 1944 年至 2003 年間，涵蓋長達 60 年間，更顯示這 60 年間，腎盂及輸尿管癌之發生率時間趨勢，是在男女性先同步發生增加趨勢，並在 1984 年至 1988 年間達到發生率高峰，而後開始有緩步下降之趨勢至 1999 年至 2003 年間。<sup>8</sup>但丹麥之腎盂及輸尿管癌之發生率增加期間，男性增加之幅度大於女性：男性之腎盂及輸尿管癌年齡標準化發生率由

1944年至1948年間之每十萬人中有0.21人，增加至在1984年至1988年間達每十萬人中有2.75人，為原來之13.1倍，而女性之腎盂及輸尿管癌年齡標準化發生率由1944年至1948年間之每十萬人中有0.4人，增加至在1984年至1988年間達每十萬人中有1.84人，為原來之4.6倍。<sup>8</sup>作者並將此發生率之時間變化趨勢，以丹麥吸菸之人口變化有平行之增減情形，推測乃吸菸為癌症之危險因子所造成。<sup>8</sup>

上泌尿道上皮癌很少發生在 50 歲以前之病人，通常好發於 60 多歲至 80 多歲的病人年齡層，<sup>9-11</sup>而就長期之趨勢而言，相較於之前時期，台灣發生年齡層之中位數，有明顯之年齡增加現象；美國診斷平均年齡微幅增加；而丹麥為無明顯增加。<sup>4,8,12</sup>依據台灣癌症登記之腎盂及其它泌尿器官之癌症登錄資料顯示，無論男女主要發生之高峰年齡層為 65-84 歲間，而男性發生年齡之中位數則從 1979 年的 59 歲增加至 2011 年之 69 歲，女性發生年齡的中位數則從 1979 年的 61 歲增加至 71 歲。<sup>12</sup>美國利用美國癌症登記(SEER)所發表之研究，美國之上泌尿道上皮癌，其診斷平均年齡在 1973 年至 1984 年間為 67.9 歲。而在 1985 年至 1996 年間則為 70.0 歲，亦呈較後期之發生平均年齡增加之現象。<sup>4</sup>而丹麥之腎盂及輸尿管癌之發生率高峰年齡層，在 1974 年至 1978 年間及 1999 年至 2003 年間，皆落在 75 至 79 歲間，無明顯增減。<sup>8</sup>這種情形，推測與不同國家發生平均壽命延長及人口老化之時間點及程度不同有關。

### 1.2.2 癌症登記資料庫在泌尿癌之驗證研究回顧

一個國家要監控癌症之發生，就必需建立國家癌症登記資料庫。<sup>13</sup>而國家癌症登記資料庫之資料是否有用，則取決於資料庫之品質。<sup>13</sup>而癌症登記資料庫之品質，則取決於四個面向：可比較性(comparability)、完整性(completeness)、正確性(validity)和及時性(timeliness)。<sup>14</sup>而正確性評估的是在資料庫內登錄之記錄為某疾病或其特徵，而此紀錄真為該疾病或真有該特徵之比率。<sup>14</sup>其中，驗證癌

症發生部位，在癌症登記資料庫之所登錄之 ICD 碼的正確性，就是重要之工作之一。<sup>15, 16</sup> 而使用一家醫院之某癌症病人資料來驗證國家或區域之癌症登記資料庫也是資料庫驗證的方法之一。<sup>13</sup> 此種方法之好處為可經由病人病歷回顧(視為黃金標準)來確認某疾病診斷或某特徵之登錄之正確性。壞處為病人病歷回顧(視為黃金標準)，需耗費大量之時間成本；再則，實際上，病人病歷並不易取得。也因此，實際比對資料庫中資料欄位與真實病歷之驗證研究並不常見。<sup>15, 17</sup>

在泌尿器官之癌症登錄驗證研究極少(只有三個研究)，而其中只有一個研究為針對腎盂癌及輸尿管癌之驗證研究。<sup>17-19</sup> 此篇研究發現在瑞典之癌症登錄資料庫中之腎盂癌及輸尿管癌登錄的錯誤發現率為 9.3 % (68 of 939)，而偽陽性之情況最常見為其他泌尿道癌症(46 of 68, 67.6 %)，其次為無癌症(15 of 68, 22.1 %)。另一瑞典之癌症登錄資料庫針對膀胱癌之驗證研究，其錯誤發現率為 3.0 % (22 of 735)；<sup>18</sup> 而另一芬蘭癌症登錄驗證研究則同時驗證在八個器官癌症登錄之正確性，此研究中膀胱癌之錯誤發現率為 2.4 % (8 of 330)而腎臟癌之錯誤發現率為 2.6 % (5 of 195) <sup>19</sup>。此三研究比較起來，癌症登錄在腎盂癌及輸尿管癌登錄研究的錯誤發現率最高。<sup>17-19</sup>

### 1.2.3 上泌尿道上皮癌存活率文獻回顧

上泌尿道上皮癌之多發性是常見的，上泌尿道上皮癌可能伴隨同時或者後續發生之下泌尿道上皮癌（以膀胱癌為主），<sup>20, 21</sup> 大概 8-13%之上泌尿道上皮癌有同時原發（concurrent primary）的膀胱癌，<sup>11, 20, 22-24</sup> 所以上泌尿道上皮癌在治療的選擇及需處理之器官上皆需考慮有無伴隨下泌尿道上皮癌。而未伴隨同時發生下泌尿道上皮癌之上泌尿道上皮癌，亦有約 27~36%有在上泌尿道多重器官分佈及多處腫瘤，其多重器官分布，大多為同一側上泌尿道之腎盂或輸尿管，但雙側上泌尿道上皮癌亦偶而可

見，約占全部上泌尿道上皮癌之 2-8 %。<sup>20, 22, 23, 25, 26</sup> 而上泌尿道多器官上皮癌之存活是否與上泌尿道單器官上皮癌之存活相同，值得探討。以下將國內外存活文獻依照研究族群依照上皮癌只發生在單器官或包含發生在多器官者來進行回顧。

### 1.2.3.1 國內外上泌尿道單器官上皮癌存活率文獻回顧

上泌尿道上皮癌的存活率，依據地域不同，而有不同的結果。台灣上泌尿道單器官上皮癌之存活情形目前僅有兩篇醫院之研究報告，而國外主要為一篇由美國 SEER 資料庫之研究報告(請參表 1.2.3.1)。<sup>4, 27, 28</sup> 台灣兩篇文章就腎盂癌及輸尿管癌之五年全死因存活率(overall survival)極相近，皆介於 45-50 %之間；<sup>27, 28</sup> 而美國之研究則是五年癌症別存活率為 75 %。<sup>4</sup> 因同一癌症之全死因存活率通常較癌症別存活率低。故無法比較上泌尿道上皮癌至侵犯單器官時，台灣與美國之存活率是否有差異。

表 1.2.3.1 國內外上泌尿道上皮癌(只侵犯單器官)研究之存活率

| 器官      | 國別 | 第一作者/年份                     | 研究族群                               |               |      | 診斷時期            | 資料來源         | 五年存活率 |      |
|---------|----|-----------------------------|------------------------------------|---------------|------|-----------------|--------------|-------|------|
|         |    |                             | 納入標準                               | 排除標準          | 人數   |                 |              | 全死因   | 癌症別  |
| 腎盂      | 台灣 | Tan LB <sup>28</sup> /2008  | 病人經病理檢查確診                          | 同時有輸尿管癌者      | 71   | 1986/07-1998/07 | 高醫、成大、嘉義聖馬爾定 | 45 %  | 無    |
| 輸尿管     | 台灣 | Chen WJ <sup>27</sup> /2005 | 於該醫院治療之病人                          | 同時有腎盂癌者、資料不全者 | 111  | 1993-2003       | 台北榮總         | 46 %  | 無    |
|         | 台灣 | Tan LB <sup>28</sup> /2008  | 病人經病理檢查確診                          | 同時有腎盂癌者       | 70   | 1986/07-1998/07 | 高醫、成大、嘉義聖馬爾定 | 50 %  | 無    |
| 腎盂或輸尿管* | 美國 | Munoz JJ <sup>4</sup> /2000 | ICD-O-2 碼為 65.9 (腎盂癌)及 66.9 (輸尿管癌) | 種族不明、不知病理期別   | 9072 | 1973-1996       | 美國 SEER 資料庫  | 無     | 75 % |

此表為作者整理；\*無同時侵犯腎盂和輸尿管者

### 1.2.3.2 國內外上泌尿道上皮癌存活率文獻回顧

台灣上泌尿道上皮癌(含侵犯多器官)之存活情形目前僅有一篇醫院研究報告:台灣花蓮慈濟醫院於2007年所發表在110位經病理檢查證實上泌尿道上皮癌之病人(其中有11位病人同時有腎盂和輸尿管上皮癌),<sup>29</sup>這110位病人之五年癌症別存活率為53%。<sup>29</sup>而國外則有三篇以醫院病人為主之研究報告。法國研究之五年癌症別存活率為67%，近年美國研究之五年癌症別存活率為78%，而法國之研究之病人診斷治療時期，遠早於台灣及美國之近年研究(請參表1.2.3.2)。<sup>21, 22, 30</sup>若由存活率數據而言，顯示此兩國之上泌尿道上皮癌(含侵犯多器官)病人之五年癌症別存活率有可能高於我國。但因花蓮之研究中原發腫瘤本身病理分期為第三期(含)以上者占24%，但無法確定原發腫瘤本身病理分期者達14%。<sup>29</sup>因此雖然美國研究中之原發腫瘤本身病理分期為第三期(含)以上者亦占25.4%，仍無法由這些研究中之資料得知原發腫瘤本身病理分期之分布比率是否為存活率差異的原因。<sup>21, 22, 30</sup>

表 1.2.3.2 國內外上泌尿道上皮癌(含侵犯多器官)研究之存活率

| 國別 | 第一作者/<br>年份                         | 研究族群          |                                          |     | 診斷時期          | 資料來源       | 五年癌症別存活率                                  |
|----|-------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-----|---------------|------------|-------------------------------------------|
|    |                                     | 納入標準          | 排除標準                                     | 人數  |               |            |                                           |
| 台灣 | Chen<br>CY <sup>29</sup> /2007      | 原發性腎盂或輸尿管癌    | 無                                        | 110 | 1990/1-2006/4 | 花蓮慈濟       | 53 %                                      |
| 法國 | Charbit<br>L <sup>21</sup> /1991    | 接受手術治療者       | 無                                        | 108 | 1976-1986     | 巴黎Necker醫院 | 67 %                                      |
| 美國 | Hall<br>MC <sup>22</sup> /1998      | 接受手術者         | 無                                        | 252 | 1960-1992     | 史隆凱薩琳癌症中心  | Ta/Tis -100 %, T1-92 %, T2-73 %, T3-41 %. |
| 美國 | Favaretto<br>RL <sup>30</sup> /2010 | 接受根治性腎輸尿管切除術者 | 曾接受根治性膀胱切除術、手術前化療、曾有對側上泌尿道上皮癌、求診時已有癌症轉移者 | 253 | 1995-2008     | 史隆凱薩琳癌症中心  | 78 %                                      |

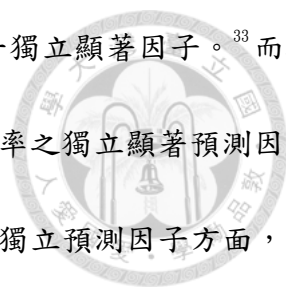
此表為作者整理

## 1.2.4 影響存活因子之國內外文獻回顧

上泌尿道上皮癌之存活的相關研究並不多，可能原因為上泌尿道上皮癌在歐美地區屬於罕見癌症，就研究而言，在歐美地區之研究極不容易有足夠之病人數達到足夠統計力（power）來作推論。但近年來，隨著歐美地區對上泌尿道上皮癌之研究興趣逐漸增加，開始有一些跨醫院，甚至跨國合作研究針對接受手術之上泌尿道上皮癌之病人之存活情形及影響因子作分析，而在台灣則僅有少數之醫院研究以該醫院的上泌尿道上皮癌病人接受手術後做存活分析。<sup>4, 21, 26, 28, 29, 31</sup>但台灣之上泌尿道上皮癌病人發生率遠高於世界上大多國家與區域，因此，對台灣上泌尿道上皮癌病人之存活情形之了解及存活預測因子的探討相較於歐美其它地區，更為重要。關於上泌尿道上皮癌病人之診斷年齡、性別、腫瘤器官位置、腫瘤多發性以及病理特徵等變數是否為存活之預測因子，在不同之研究，常得到有不同之結果，因此目前尚未有結論。<sup>4, 21, 26, 28, 29, 31</sup>但因上泌尿道上皮癌可單獨發生於腎盂或輸尿管或者同時發生於腎盂及輸尿管，因此在研究選定病人族群時，在每個研究並不相同，其存活因子結果亦不同。因此以下分為上泌尿道上皮癌只發生於單器官之存活因子及上泌尿道上皮癌含發生於多器官者之存活因子之國內外研究來回顧。

### 1.2.4.1 國內外上泌尿道單器官上皮癌存活因子文獻回顧

若以研究對象為上泌尿道上皮癌病人，研究清楚說明僅侵犯單一器官而言，國內外研究僅有五篇（請參見表 1.2.4.1），這些研究皆以病人接受手術或治療者來做存活分析，整體而言，原發腫瘤本身病理分期（pathological T）最常為存活率之獨立預測因子。<sup>4, 27, 28, 32, 33</sup>在台灣腎盂癌，只有一篇醫院研究，其結果顯示在多變量分析下原發腫瘤本身病理分期和腫瘤組織惡性度分級（tumor grade）為腎盂癌病人五年全死因存活率之獨立顯著因子。<sup>28</sup>而美國腎盂癌，亦只有一篇醫院研究，其結果顯示在多



變量分析下原發腫瘤本身病理分期為腎盂癌病人五年全死因存活率之唯一獨立顯著因子。<sup>33</sup> 而在輸尿管癌方面，則共有三篇台灣研究。<sup>27, 28, 32</sup> 其中僅有一研究探討全死因存活率之獨立顯著預測因子，其結果顯示原發腫瘤本身病理分期及年齡為顯著因子。<sup>28</sup> 在癌症別存活率之獨立預測因子方面，則有兩篇研究呈現完全不同之顯著因子：一篇研究結果為腫瘤期別分類 (stage grouping) 和腫瘤組織惡性度分級為顯著因子，另一篇研究結果為原發腫瘤本身病理分期、慢性腎病 (chronic kidney disease) 嚴重度和血尿為顯著因子。<sup>27, 32</sup> 此外，尚有一篇使用美國 SEER 資料庫之研究結果為腫瘤期別分類(原位癌、局部癌、區域癌、轉移癌)在上泌尿道上皮癌病人之五年癌症別存活率有顯著差異，此研究依納入條件，只會納入發生於腎盂或輸尿管單一器官之泌尿道上皮癌病人，但依腫瘤期別分類來分層 (stratification)後，在各分層中，比較腎盂與輸尿管癌之五年癌症別存活率並無差異。<sup>4</sup>

表 1.2.4.1 國內外上泌尿道上皮癌(侵犯單器官) 之存活因子研究

| 器官  | 國別 | 第一作者/出版年份                   | 研究族群         |                          |      |                 |              | 統計方法            | 存活別 | 獨立顯著因子                                                                                          | 調整後之風險比<br>(95%信賴區間)                                                                              |
|-----|----|-----------------------------|--------------|--------------------------|------|-----------------|--------------|-----------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |    |                             | 納入標準         | 排除標準                     | 合格人數 | 診斷時期            | 資料來源         |                 |     |                                                                                                 |                                                                                                   |
| 腎盂  | 台灣 | Tan LB <sup>28</sup> /2008  | 經病理檢查確診為腎盂癌  | 同時有輸尿管癌者                 | 71   | 1986/07-1998/07 | 高醫、成大、嘉義聖馬爾定 | ULR, MLR        | 全死因 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第二期(含)以上相對於第一期(含)以下<br>腫瘤組織惡性度分級*<br>第三級相對於第一期及第二級                                | 無<br>無                                                                                            |
|     | 美國 | Olgac S <sup>33</sup> /2004 | 接受手術切除者      | 無                        | 130  | 1988-2002       | 史隆凱薩琳癌症中心    | LRT, MCPH       | 全死因 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第三期(含)以上相對於第零期<br>第三期(含)以上相對於第一及第二期                                               | 1.9 (1.1-3.2) <sup>#</sup> ;<br>1.1 (0.8-1.4)                                                     |
| 輸尿管 | 台灣 | Tan LB <sup>28</sup> /2008  | 經病理檢查確診者     | 同時有腎盂癌者                  | 70   | 1986/07-1998/07 | 高醫、成大、嘉義聖馬爾定 | ULR, MLR        | 全死因 | 年齡<br>60 歲以上相對於60 歲(含)以下<br>原發腫瘤本身病理分期<br>第二期(含)以上相對於第一期(含)以下                                   | 無<br>無;                                                                                           |
|     | 台灣 | Chen WJ <sup>27</sup> /2005 | 於該醫院治療者      | 同時有腎盂癌者、資料不全者            | 111  | 1993-2003       | 台北榮總         | LRT, MCPH       | 癌症別 | 腫瘤期別分類<br>第一至第四期相對於第零期<br>腫瘤組織惡性度分級*                                                            | 2.8 (1.8-4.3) <sup>#</sup><br>2.9 (1.2-6.9) <sup>#</sup>                                          |
|     | 台灣 | Li WM <sup>32</sup> /2009   | 接受腎盂及輸尿管切除術者 | 同時有腎盂癌、之前有膀胱癌、雙側上泌尿道上皮癌、 | 145  | 1990-2006       | 高醫           | LRT, UCPH, MCPH | 癌症別 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第二期相對於第一期(含)以下<br>第三期相對於第一期(含)以下<br>第四期相對於第一期(含)以下<br>慢性腎病嚴重度<br>中度腎臟病相對於正常/輕度腎臟病 | 2.6 (0.6-11.6)<br>9.5 (2.6-34.1) <sup>#</sup><br>62.8 (11.9-332.4) <sup>#</sup><br>3.5 (0.8-15.2) |

|                     |    |                             |                 |              |      |           |             |     |     |                                        |                             |
|---------------------|----|-----------------------------|-----------------|--------------|------|-----------|-------------|-----|-----|----------------------------------------|-----------------------------|
|                     |    |                             |                 | 資料不全者        |      |           |             |     |     | 重度腎臟病相對於正常/輕度腎臟病                       | 7.1 (1.5-33.4) <sup>#</sup> |
| 腎盂或輸尿管 <sup>△</sup> | 美國 | Munoz JJ <sup>4</sup> /2000 | ICD 碼為腎盂癌或輸尿管癌者 | 種族不明、不知病理期別者 | 9072 | 1973-1996 | 美國 SEER 資料庫 | LRT | 癌症別 | 腫瘤期別分類<br>原位癌、局部癌、區域癌、轉移癌 <sup>□</sup> | 無                           |

此表為作者整理

LRT= log-rank test, UCPH= Univariate Cox proportional hazard model, MCPH = multivariate Cox proportional hazard model, ULR= univariate logistic regression, MLR = multivariate logistic regression

<sup>#</sup>statistically significant

<sup>□</sup>僅為 log-rank test 之結果，並無進一步之多變量分析可證實其為獨立顯著因子

<sup>△</sup>無同時侵犯腎盂和輸尿管者

\*未清楚描述變數之各個次分群及作為比較基準之次分群

#### 1.2.4.2 國內外上泌尿道多器官上皮癌存活率文獻回顧

若以研究對象為上泌尿道上皮癌病人，研究清楚說明僅侵犯多個器官病人，即包含上泌尿道上皮癌同時發生於腎盂及輸尿管而言，國內外有 9 篇研究探討存活比較及因子分析（請參見表 1.2.4.2），這些研究亦皆以病人接受手術或經病理組織檢查確診治為研究對象，其中包含國內 2 篇單一醫院研究、國外 3 篇單一醫院研究、國外 2 篇一國多中心研究及國外 2 篇跨國研究。<sup>10, 22, 29, 30, 34-38</sup> 這 9 篇研究，除了國內 1 篇單一醫院研究只做了 log-rank test 之存活比較外，其餘 8 篇研究皆有控制其他變數下之多變量分析(multivariate analysis)，來看各個變數對存活之風險程度。<sup>10, 22, 29, 30, 34-38</sup> 整體而言，在此 8 篇研究中，原發腫瘤本身病理分期皆一致為全死因或癌症別存活率之獨立顯著因子，而原發腫瘤本身病理分期為第三期(含)以上者相較於其他較低分期有較差之存活率。<sup>10, 22, 30, 34-38</sup> 至於腫瘤組織惡性度分級，則在 3 篇探討全死因存活因子研究中，有 2 篇結果顯示其為獨立顯著因子；但在 5 篇探討癌症別存活因子研究中，腫瘤組織惡性度分級皆不是獨立顯著因子。<sup>10, 22, 30, 34-38</sup> 至於淋巴結轉移狀態(lymph node status)，則在 4 篇研究中有 2 篇顯示其為癌症別存活率之獨立顯著因子。<sup>10, 30, 34, 38</sup> 只有一篇國外研究探討腫瘤外觀(architecture)對存活之影響，並顯示在控制其他變數下，扁平狀腫瘤(sessile tumor)相較於乳突狀腫瘤(papillary tumor)之癌症別存活率顯著較差。<sup>34</sup> 至於侵犯淋巴血管(lymphovascular invasion)，則在 3 篇研究中有 2 篇顯示其為癌症別存活率之獨立顯著因子。<sup>10, 34, 38</sup> 以上這些變數皆為癌症之病理或組織特徵，通常是在手術後方能得知。

至於人口學特性、腫瘤位置及共病因子方面對存活之影響，有 5 篇國外研究探討年齡對存活之影響，除了 1 篇研究以外，<sup>38</sup> 結果皆為年齡是全死因或癌症別存活率之獨立顯著因子。<sup>10, 22, 34, 37, 38</sup> 有 5 篇國外研究探討性別對存活之影響，其中 1 篇之多變量分析結果顯示女性之全死因存活率顯著優於男

性；<sup>36</sup> 但其餘 4 篇顯示性別並非癌症別存活率之獨立顯著因子。<sup>22, 30, 34, 38</sup> 有 6 篇國外研究探討同時有腎盂和輸尿管癌(synchronous renal pelvis and ureter urothelial carcinoma)對存活之影響，其中 1 篇顯示同時有腎盂和輸尿管癌之全死因存活率及 2 篇顯示同時有腎盂和輸尿管癌之癌症別存活率較腎盂癌(renal urothelial carcinoma)或輸尿管癌(ureter urothelial carcinoma)顯著較差。<sup>10, 30, 34, 36-38</sup> 若探討腎盂癌與輸尿管癌是否影響存活，則 1 篇國內研究使用 log rank test 做存活比較中，顯示腎盂癌與輸尿管癌比較在癌症別存活率並無顯著差異，<sup>29</sup> 另有 1 篇國外研究顯示腎盂癌或輸尿管癌並非癌症別存活率之獨立顯著因子。<sup>22</sup> 此外，只有一篇國內研究探討同時有膀胱癌(concurrent bladder UC)及術前腎功能分群 (正常、腎功能不全、尿毒症需洗腎)對存活之影響，並顯示同時有膀胱癌及術前腎功能為全死因存活之獨立顯著因子。<sup>35</sup>

表 1.2.4.2 國內外上泌尿道上皮癌(含侵犯多器官) 之存活因子研究

| 國別  | 第一作者/<br>年份                          | 研究族群            |                |      |               |       | 統計方法        | 存活別 | 獨立顯著因子                                                                                                                | 調整後之風險比<br>(95%信賴區間)                                                                                                                                                           |
|-----|--------------------------------------|-----------------|----------------|------|---------------|-------|-------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                      | 納入標準            | 排除標準           | 人數   | 診斷時期          | 資料來源  |             |     |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                |
| 台灣  | Kang<br>CH <sup>35</sup> /2003       | 接受手術治療者         | 兩側上泌尿道上皮癌、有轉移者 | 189  | 1986-1995     | 高雄長庚  | LRT<br>MCPH | 全死因 | 同時有膀胱癌<br>有膀胱癌相對於無膀胱癌<br>原發腫瘤本身病理分期腫瘤*<br>組織惡性度分級*<br>手術前腎功能分群*                                                       | 2.0 (無) <sup>#</sup><br>2.3 (無) <sup>#</sup><br>2.1 (無) <sup>#</sup><br>1.7 (無) <sup>#</sup>                                                                                   |
| 希臘  | Papatsoris<br>AG <sup>36</sup> /2008 | 接受手術治療者         | 無              | 264  | 1996-2005     | 2 家醫院 | LRT<br>MCPH | 全死因 | 性別<br>男性相對於女性<br>原發腫瘤本身病理分期*                                                                                          | 9.0 (1.2-66.7) <sup>#</sup><br>3.9 (2.3-6.7) <sup>#</sup>                                                                                                                      |
| 加拿大 | Williams<br>AK <sup>37</sup> /2013   | 接受根治性腎盂及輸尿管切除術者 | 無              | 1029 | 1995-2010     | 7 家醫院 | LRT<br>MCPH | 全死因 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第二期相對於第一期<br>第三期相對於第一期<br>第四期相對於第一期<br>腫瘤組織惡性度分級<br>高惡性度相對於低惡性度<br>多發性<br>同時有腎盂和輸尿管癌相對於腎盂癌<br>年齡 (連續變數) | 1.2 (0.8-1.9)<br>2.2 (1.5-3.1) <sup>#</sup><br>3.2 (1.8-5.6) <sup>#</sup><br><br>2.0 (1.5-2.8) <sup>#</sup><br><br>1.9 (1.4-2.5) <sup>#</sup><br>1.03 (1.02-1.05) <sup>#</sup> |
| 台灣  | Chen<br>CY <sup>29</sup> /2007       | 經病理組織檢查確診者      | 無              | 110  | 1990/1-2006/4 | 花蓮慈濟  | LRT         | 癌症別 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第一期、第二期、第三期<br>腫瘤組織惡性度分級                                                                                | 無                                                                                                                                                                              |

|     |                                     |                 |                                           |      |           |            |                     |     |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|------|-----------|------------|---------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                     |                 |                                           |      |           |            |                     |     | 高惡性度相對於低惡性度<br>腎功能分群<br>洗腎、估計腎絲球過濾率小於60、估計腎絲球過濾率為60(含)以上                                                                              | 無<br>無                                                                                                                                                                                                                |
| 美國  | Hall<br>MC <sup>22</sup> /1998      | 接受手術治療者         | 無                                         | 252  | 1960-1992 | 德州西南大學醫學中心 | LRT<br>MCPH         | 癌症別 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第二至四期相對於第一期(含)以下<br>年齡<br>68歲以上相對於68歲(含)以下                                                                              | 6.0 (無) <sup>#</sup><br>1.02 (無) <sup>#</sup>                                                                                                                                                                         |
| 美國  | Favaretto<br>RL <sup>30</sup> /2010 | 接受根治性腎盂及輸尿管切除術者 | 曾接受根治性膀胱切除術者、手術前化療、曾有對側上泌尿道上皮癌、求診時已有癌症轉移者 | 253  | 1995-2008 | 史隆凱薩琳癌症中心  | LRT<br>UCPH<br>MCPH | 癌症別 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第二期相對於第一期(含)以下<br>第三至四期相對於第一期(含)以下<br>淋巴結轉移<br>無轉移相對於不明狀態<br>有轉移相對於不明狀態                                                 | 4.2 (1.6-10.7) <sup>#</sup><br>11.6 (5.1-26.5) <sup>#</sup><br>1.3 (0.6-2.6)<br>10.4 (4.8-22.5) <sup>#</sup>                                                                                                          |
| 法國  | Ouzzane<br>A <sup>10</sup> /2011    | 接受根治性腎盂及輸尿管切除術者 | 之前或同時有膀胱癌者、接受術後化學治療者                      | 609  | 1995-2010 | 20 家醫院     | LRT<br>UCPH<br>MCPH | 癌症別 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第一期相對於第零期(含)以下<br>第二期相對於第零期(含)以下<br>第三期相對於第零期(含)以下<br>第四期相對於第零期(含)以下<br>腫瘤位置<br>輸尿管相對於腎盂<br>同時在腎盂及輸尿管相對於腎盂<br>年齡 (連續變數) | 3.6 (1.3-9.9) <sup>#</sup><br>3.6 (1.2-10.8) <sup>#</sup><br>7.2 (2.6-19.3) <sup>#</sup><br>12.2 (3.7-39.6) <sup>#</sup><br>2.1 (1.3-3.5) <sup>#</sup><br>3.0 (1.8-5.0) <sup>#</sup><br>1.03 (1.01-1.05) <sup>#</sup> |
| 6 國 | Chromecki                           | 接受根治性           | 有侵犯肌肉層                                    | 2492 | 1997-     | 16 家醫院     | LRT                 | 癌   | 原發腫瘤本身病理分期                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                       |

|     |                                |                 |                             |     |               |       |                     |     |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----|---------------|-------|---------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | TF <sup>34</sup> /2012         | 腎盂及輸尿管切除術者      | 膀胱癌病史者、接受術前輔助治療者            |     | 2007          |       | UCPH<br>MCPH        | 症別  | 第一期相對於第零期(含)以下<br>第二期相對於第零期(含)以下<br>第三至四期相對於第零期(含)以下<br>淋巴結轉移<br>無轉移相對於未施行淋巴切除術<br>有轉移相對於未施行淋巴切除術<br>腫瘤外觀<br>扁平狀相對於乳突狀<br>侵犯淋巴血管<br>有侵犯相對於無侵犯<br>輔助性化療<br>有化療相對於無化療<br>年齡 (連續變數) | 1.2 (0.6-2.2)<br>2.9 (1.6-5.2) <sup>#</sup><br>5.8 (3.3-10.4) <sup>#</sup><br>0.8 (0.6-0.98) <sup>#</sup><br>1.9 (1.5-2.4) <sup>#</sup><br>1.6 (1.3-1.9) <sup>#</sup><br>1.3 (1.1-1.6) <sup>#</sup><br>1.7 (1.4-2.1) <sup>#</sup><br>1.02 (1.01-1.03) <sup>#</sup> |
| 7 國 | Yafi<br>FA <sup>38</sup> /2012 | 接受根治性腎盂及輸尿管切除術者 | 接受術前化學治療者、接受術後化學治療者、癌症位置不明者 | 637 | Since<br>1990 | 9 家醫院 | LRT<br>UCPH<br>MCPH | 癌症別 | 原發腫瘤本身病理分期<br>第一期相對於第零期(含)以下<br>第二期相對於第零期(含)以下<br>第三期相對於第零期(含)以下<br>第四期相對於第零期(含)以下<br>腫瘤位置<br>輸尿管相對於腎盂<br>同時在腎盂及輸尿管相對於腎盂<br>侵犯淋巴血管<br>有侵犯相對於無侵犯<br>同時有原位癌<br>有原位癌相對於無原位癌         | 0.6 (0.2-2.2)<br>2.1 (0.7-6.2)<br>3.7 (1.2-11.1) <sup>#</sup><br>10.1 (2.4-42.0) <sup>#</sup><br>2.0 (1.1-3.6) <sup>#</sup><br>4.0 (1.9-8.2) <sup>#</sup><br>2.4 (1.3-4.3) <sup>#</sup><br>2.0 (1.04-4.0) <sup>#</sup>                                             |

此表為作者整理

LRT= log-rank test, UCPH= Univariate Cox proportional hazard model, MCPH = multivariate Cox proportional hazard model

#statistically significant

\*未清楚描述變數之各個次分群及作為比較基準之次分群



### 1.3 國內外文獻尚未釐清之問題



目前這些上泌尿道上皮癌病人之存活研究之主要的一致性之結果為原發腫瘤本身病理分期為影響存活之重要因子。但這些上泌尿道上皮癌病人存活研究大多限定於接受根治性腎輸尿管切除術（radical nephroureterectomy）病人，<sup>4, 21, 26, 28, 29, 31</sup>然而原發腫瘤本身病理分期，必須是病人至少接受根治性腎輸尿管切除術手術後，方能得知；而且實際上僅有部分上泌尿道上皮癌病人之病況為尚可接受手術，但在這些研究中幾乎皆排除了在臨床診斷或組織切片之病理檢查有遠處轉移之病人，這些遠處轉移之病人卻是臨床上存活最差之一群，因此對整體上泌尿道上皮癌病人之存活的評估，這些限定於接受根治性腎輸尿管切除術病人的存活研究，極有可能為高估了存活率，無法反映上泌尿道上皮癌病人的整體存活狀況。

目前許多研究亦常缺乏對多器官與單器官之存活比較，以及目前亦無研究對上皮癌之組織學次分類是否影響存活作分析。若研究族群只納入發生在單一器官之上泌尿道上皮細胞癌之病人<sup>4</sup>，必然無法釐清發生在多器官之上皮癌是否為影響存活之影響因子。而泌尿道上皮癌在組織學上雖然都歸屬於一個大分類上皮癌，但是依據多重原發癌症登錄準則所載，<sup>39</sup>在登錄時依照 ICD-0-3 之組織學登錄碼，可登錄七種為組織學型態編碼（請參看附錄一）。<sup>39, 40</sup>這些組織次分類代表著上皮癌中的不同組織學分化方向及組織學型態的特點。<sup>39</sup>其中，乳突狀(papillary)癌或乳突狀移行性細胞癌為典型而常見的上皮癌，然而其它的組織次分類如腺狀或鱗狀分化等上皮癌，則可視為上皮癌之變異型。<sup>41-44</sup>在近來一膀胱癌研究中已顯示變異型上皮癌相較於典型上皮癌有較差的預後。<sup>45</sup>然而在上泌尿道上皮癌方面，則尚無組織次分類對存活影響之研究。此外，隨著醫學之進步，癌症病人亦可能隨著診斷與治療之進步而改善，但這些研究多無相關之探討。



對於年齡與性別是否為存活之顯著因子，國內之研究只局限於單器官上泌尿道上皮癌病人，而缺乏含多器官上泌尿道上皮癌病人在人口學特性對存活之分析與比較研究。此外，台灣癌症資料庫多年來已在各大醫院建立了完整之癌症病人收錄系統，是寶貴之資料來源。但作為一次級資料庫，驗證其登錄資料之正確性，是研究之基石；一旦證實此資料庫之可信度，就可成為現在及未來研究之研究族群之可靠來源。

因此，我在此研究中，使用並驗證林口長庚資料庫長時期之上泌尿道上皮癌紀錄，並同時納入開刀與未開刀之病人以及發生於單器官與多器官之上泌尿道上皮癌病人，記錄其人口學特性，診斷時間之年份及時期，器官部位，組織學次分類，並將腫瘤做期別分類，以釐清這些變數是否為國內病人之存活預測因子。

## 1.4 研究架構圖

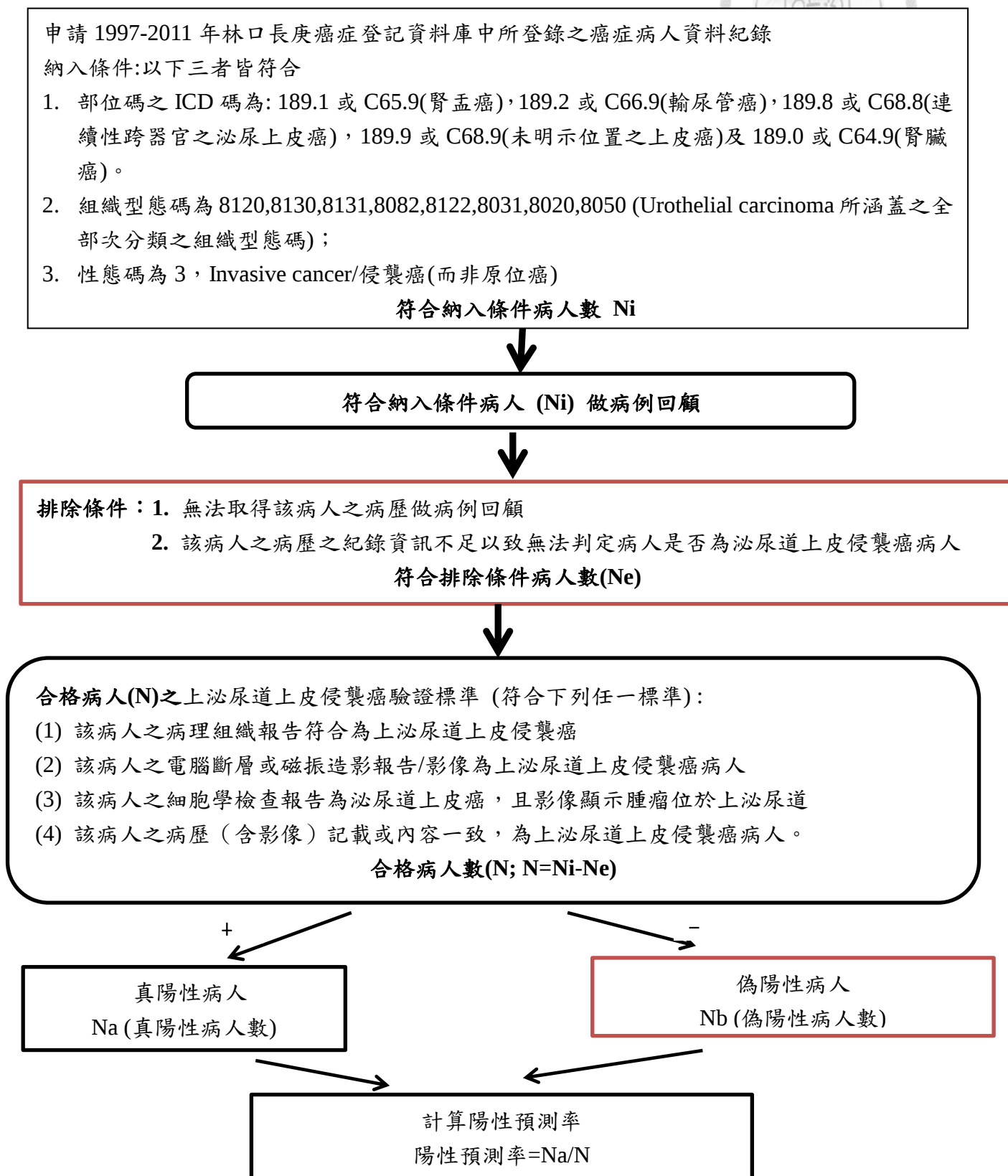


圖 1.4.1 研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)架構圖

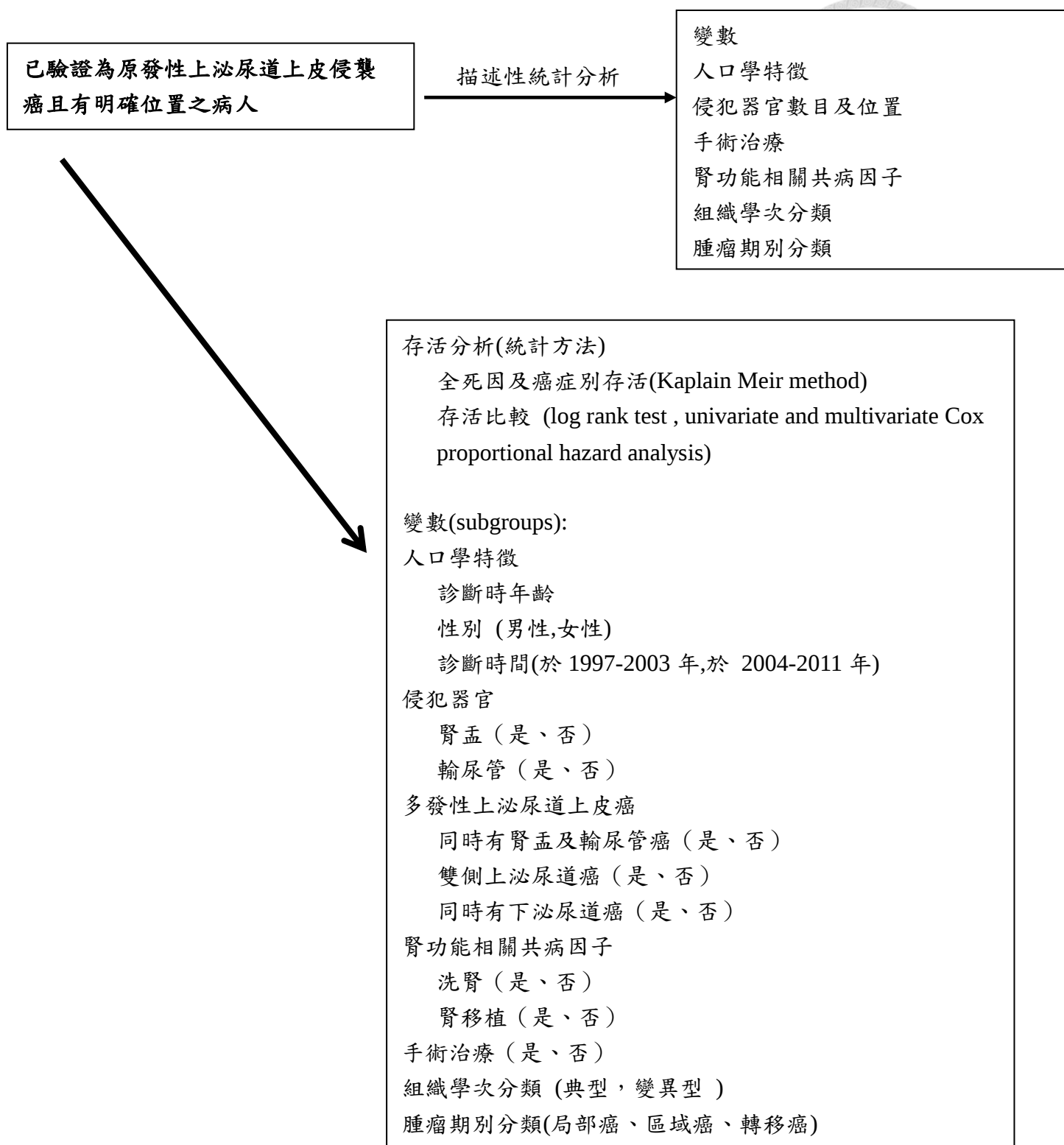


圖 1.4.2 研究二 (已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活分析)架構圖

## 1.5 研究目的與研究問題 /Research Purpose and Research Problems

### 1.5.1 研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究):目的與問題

目的：林口長庚癌症登記資料庫中上泌尿道上皮侵襲癌之 ICD 診斷碼登錄正確性之驗證

問題:癌症登記資料庫作為一次級資料庫，在上泌尿道上皮侵襲癌之登錄正確比率？癌症登記資料庫

對上泌尿道上皮侵襲癌之陽性預測率(positive predictive rate)多高？

### 1.5.2 研究二（已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活分析):目的與問題

目的：找出不利於上泌尿道上皮侵襲癌病人存活之人口學及腫瘤特徵以及分析其風險程度

問題：那些人口學及腫瘤變數或其次分類(subgroups)較不利於上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活？對

病患存活之風險比 (hazard ratio) 為何？

### 1.5.3 研究一與研究二:歸納

歸納而言，因此本研究使用 1997 年至 2011 年林口長庚醫院癌症登記病人資料庫中之上泌尿道上皮癌病人，經病例回顧來(1)驗證此癌症登記資料庫對上泌尿道上皮癌病人之陽性預測率；並且(2)來分析已驗證確為上泌尿道上皮癌病人之整體存活率及已知之變數如診斷年齡、性別、診斷時期、腫瘤位置、腫瘤多發性以及組織型態類別等是否為影響病人存活的獨立預測因子

## 第二章 方法



### 2.1 研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)方法

#### 2.1.1 研究資料之來源

首先向林口長庚醫院之倫理委員會提出申請需要獲得並使用 1997 至 2011 年林口長庚醫院癌症登記資料庫中上泌尿道上皮侵襲癌之病人資料之研究案，申請時設定在林口長庚癌症資料庫時納入條件為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人紀錄，因此設定林口長庚癌症資料庫之欄位資料，當以下三個條件皆符合之資料方納入：1.組織型態碼須登錄為所有泌尿道上皮癌之組織學次分類，亦即組織型態碼為屬於 8120,8130,8131,8082,8122,8031,8020,8050 中之一(而採用這些組織編碼乃依據 ICD-0-3 所公布之 Urothelial carcinoma 所涵蓋之全部次分類之組織型態碼，即泌尿道上皮癌往各方向之分化的次分類)；2. 性態碼為 3，代表其為 Invasive cancer/侵襲癌(而非原位癌)；及 3. ICD 診斷碼表部位為上泌尿道器官或多處泌尿器官部位之上皮癌，包含 189.1 或 C65.9(腎盂癌)，189.2 或 C66.9(輸尿管癌)，189.8 或 C68.8(連續性跨器官之泌尿上皮癌)，189.9 或 C68.9(未明示位置之上皮癌)或 189.0 或 C64.9(腎臟癌)。通過林口長庚醫院倫理委員會核准後，即依據上述條件向林口長庚醫院癌症登記資料庫取得合乎之病人資料。

#### 2.1.2 研究步驟

##### 2.1.2.1 納入條件

1997 至 2011 年林口長庚醫院癌症登記資料庫中符合全部三個納入條件者之病人

1. 部位碼之 ICD 碼為: 189.1 或 C65.9(腎盂癌)，189.2 或 C66.9(輸尿管癌)，189.8 或 C68.8(連續性跨

器官之泌尿上皮癌)，189.9 或 C68.9(未明示位置之上皮癌)及 189.0 或 C64.9(腎臟癌)。

2. 組織型態碼為 8120,8130,8131,8082,8122,8031,8020,8050 (Urothelial carcinoma 所涵蓋之全部次分類之組織型態碼)；

3. 性態碼為 3，Invasive cancer/侵襲癌(而非原位癌)

#### 2.1.2.2 排除條件

1. 無法取得該病人之病歷做 chart review。

2. 病歷無足夠訊息用以驗證病人是否為泌尿道上皮侵襲癌病人。

#### 2.1.2.3 病歷回顧方法

向林口長庚醫院申請准許調閱此病人之病歷資料，經核准後，即詳細查閱病人之病歷紀錄，包含病人存在之可取得之林口長庚醫院病歷(包含急診病歷、住院病歷、門診病歷、轉診病歷、病理組織報告、電腦斷層或磁振造影報告、其他泌尿影像學報告)、可取得之長庚醫院其他院區之病歷(內容同林口長庚病歷)以及病人雖在其他醫院所作之影像學檢查但可在林口長庚醫院影像傳輸系統取得影像者。同一病人若有兩筆(含)以上之上泌尿道上皮侵襲癌紀錄時，則(1)若多筆記錄為不同次之原發性上泌尿道上皮侵襲癌發生則採用最早之上泌尿道上皮侵襲癌病例紀錄；(2)若多筆記錄為同一次之原發性上泌尿道上皮侵襲癌發生則合併為一筆紀錄。

#### 2.1.2.4 驗證診斷四標準

病人病歷符合下列四種情形之任一或多個情形者，則驗證真為上泌尿道上皮侵襲癌病人：(1) 該病人之病理組織報告符合為上泌尿道上皮侵襲癌，(2) 該病人之電腦斷層或磁振造影報告/影像為上泌尿道上皮侵襲癌，(3) 該病人之細胞學檢查報告為泌尿道上皮癌，且影像顯示腫瘤位於上泌尿道，(4)

該病人之病歷（急診病歷、住院病歷、門診病歷、轉診病歷）一致性的記載為上泌尿道上皮侵襲癌病人，且無病理組織/電腦斷層/磁共振造影之報告/影像不符合上泌尿道上皮侵襲癌。



#### 2.1.2.5 驗證非為上泌尿道上皮侵襲癌病人之分類

經驗證非為上泌尿道上皮侵襲癌病人，並依據病歷可得之訊息及病人之最後診斷歸類為：(1) 病人確診為其他疾病，而非泌尿道上皮癌，(2) 病人確診為上泌尿道上皮原位癌(並非侵襲癌)，(3) 病人確診為上泌尿道上皮癌術後之殘餘部分復發上皮癌(並非原發癌)，(4) 病人確診為僅有下泌尿道上皮癌 或 (5) 病人確診為泌尿道上皮癌，但無法確認其位置在上泌尿道。

#### 2.1.2.6 其他癌症資料庫代碼之驗證

已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人者，則由詳細查閱病人之病歷紀錄，進一步驗證在癌症登記資料庫中「癌症確診方式」欄位之登錄，是否正確。

#### 2.1.3 陽性預測率之統計方法

計算林口長庚醫院癌症登記資料庫對原發性上泌尿道上皮侵襲癌之陽性預測率。陽性預測率計算公式=真陽性數/(真陽性數+假陽性數)=驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人數/(驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人數+驗證非為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人數)。

### 2.2 研究二（已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活分析)方法

#### 2.2.1 研究資料之來源

研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)中已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人

#### 2.2.2 研究步驟

#### 2.2.2.2 納入條件

研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)中已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之病人



#### 2.2.2.3 排除條件

病歷缺乏足夠訊息以確認原發性上泌尿道上皮侵襲癌所在之器官位置。

#### 2.2.2.4 結果

事件為病人死亡，以癌症登記資料庫中登錄之病人存活狀態來判定。

##### 2.2.2.4.1 事件分類

依據癌症登記資料庫中登錄之病人死因之 ICD 碼，若死因登錄之 ICD 碼屬泌尿道上皮癌，則在全死因及癌症別存活時，皆紀錄為事件(死亡)發生，若死因登錄之 ICD 碼非屬泌尿道上皮癌，則在全死因存活時，紀錄為事件(死亡)發生；但在癌症別存活時，皆紀錄為因該癌死亡事件未發生。

##### 2.2.2.4.2 存活及設限時間

存活時間為最初診斷時間至死亡時間之時間長短。設限時間為最初診斷時間至最後追蹤(設限資料)之時間長短。

##### 2.2.2.4.3 追蹤方式

因癌症登記工作會定期追蹤病人，故本研究病人之追蹤資料來源及時間乃依據癌症登記資料庫中之病人存活狀態以及最後追蹤時間或死亡時間。

#### 2.2.2.5 變數

變數包含病人性別、診斷時年齡、診斷時年份(為 1997-2003 或 2004-2011 年)、侵犯器官部位(僅

侵犯腎盂、僅侵犯輸尿管、同時侵犯腎盂及輸尿管、同時侵犯雙側上泌尿道、同時侵犯下泌尿道)、腎功能相關之共病因子(洗腎、腎移植)、開刀治療、組織型態(典型、變異型)及上皮侵襲癌腫瘤期別分類等變數。

病人於原發性上泌尿道上皮侵襲癌診斷前至少三個月內以上開始洗腎或接受腎移植手術，則視為該共病因子存在。上皮侵襲癌分期乃依據診斷病人時之病歷記載，影像檢查或泌尿道內視鏡檢查發現，或所作之切片檢查及手術之腫瘤之病理組織檢查結果而決定。上皮侵襲癌腫瘤期別分類為：1. 局部癌(localized cancer)—無癌症已侵犯區域或遠處轉移證據於該病人之病歷記載，影像檢查或泌尿道內視鏡檢查發現，或病理組織檢查結果；2. 區域癌(regional cancer)—該病人之病歷記載，影像檢查或泌尿道內視鏡檢查發現，或病理組織檢查結果顯示癌症已侵犯區域但無遠處轉移；3. 轉移癌(metastatic cancer)—該病人之病歷記載，影像檢查或泌尿道內視鏡檢查發現，或病理組織檢查結果顯示癌症已有遠處轉移。

### 2.2.3 統計方法

統計方法包含 Kaplan Meir 方法，Log-Rank test，Cox proportional hazard analysis。使用 Kaplan Meir 方法來得知原發性上泌尿道上皮侵襲癌之整體存活情形，使用 Log-Rank test 比較各變數分群間是否在存活有顯著統計上之差異，使用 univariate Cox proportional hazard analysis 來分析何種變數為存活因子及其危險比(hazard ratio)，並將單變量分析(univariate analysis)結果為統計上之顯著因子，進一步用多變量分析來控制其他變數時來分析影響存活之顯著因子。統計上顯著水準設為  $p < 0.05$ 。

## 第三章 結果/ Chapter 3 Results

### 3.1 研究一(原發性上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證研究)結果

申請並獲得林口長庚癌症資料庫中 1997-2011 年原發性上泌尿道上皮侵襲癌之 1199 筆記錄資料中，有 1170 位病人之資料有訊息足以驗證。其詳細流程、排除標準及驗證結果，請參看圖 3.1:診斷驗證流程圖。經逐筆核對林口長庚之病歷記錄（包含門診病歷、住院病歷、急診病歷、影像檢查及病理組織報告、檢驗結果、外院轉診之轉至長庚病歷摘要、外院所作影像但轉至林口長庚之影像檔），28 位病人有兩筆之上泌尿道上皮侵襲癌紀錄時，其中 7 位病人有兩筆但不同次之原發性上泌尿道上皮侵襲癌發生紀錄則採用最早之上泌尿道上皮侵襲癌病例紀錄；另有 28 位病人為同一次之原發性上泌尿道上皮侵襲癌發生有兩筆紀錄則合併為一筆紀錄。故將原來之 1171 位病人之 1199 筆記錄，整理為 1171 位病人之 1171 筆記錄。其中 1 人符合排除標準，故排除之。

1170 位登錄為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人中之 1132 位病人經驗證確為原發性上泌尿道上皮侵襲癌（由標準一驗證者有 1077 位、由標準二驗證者有 22 位、由標準三驗證者有 30 位、由標準四驗證者有 3 位），故癌症登記資料庫對原發性上泌尿道上皮侵襲癌之陽性預測率為 96.8 %。僅 38 位病人 (3.2 %, 38 of 1170) 為偽陽性(false positive)，屬誤登為原發性上泌尿道上皮侵襲癌，此 38 位病人經分類為下類五種情形: 15 位病人證實有而非泌尿道上皮癌之其他疾病、16 位病人證實僅有下泌尿道上皮癌、2 位病人證實有原發性上泌尿道上皮原位癌、2 位病人證實有屬復發性輸尿管殘端癌(stump cancer)、3 位病人證實有泌尿道上皮癌(經尿液細胞檢驗)，但無足夠訊息確認其位置為上泌尿道。

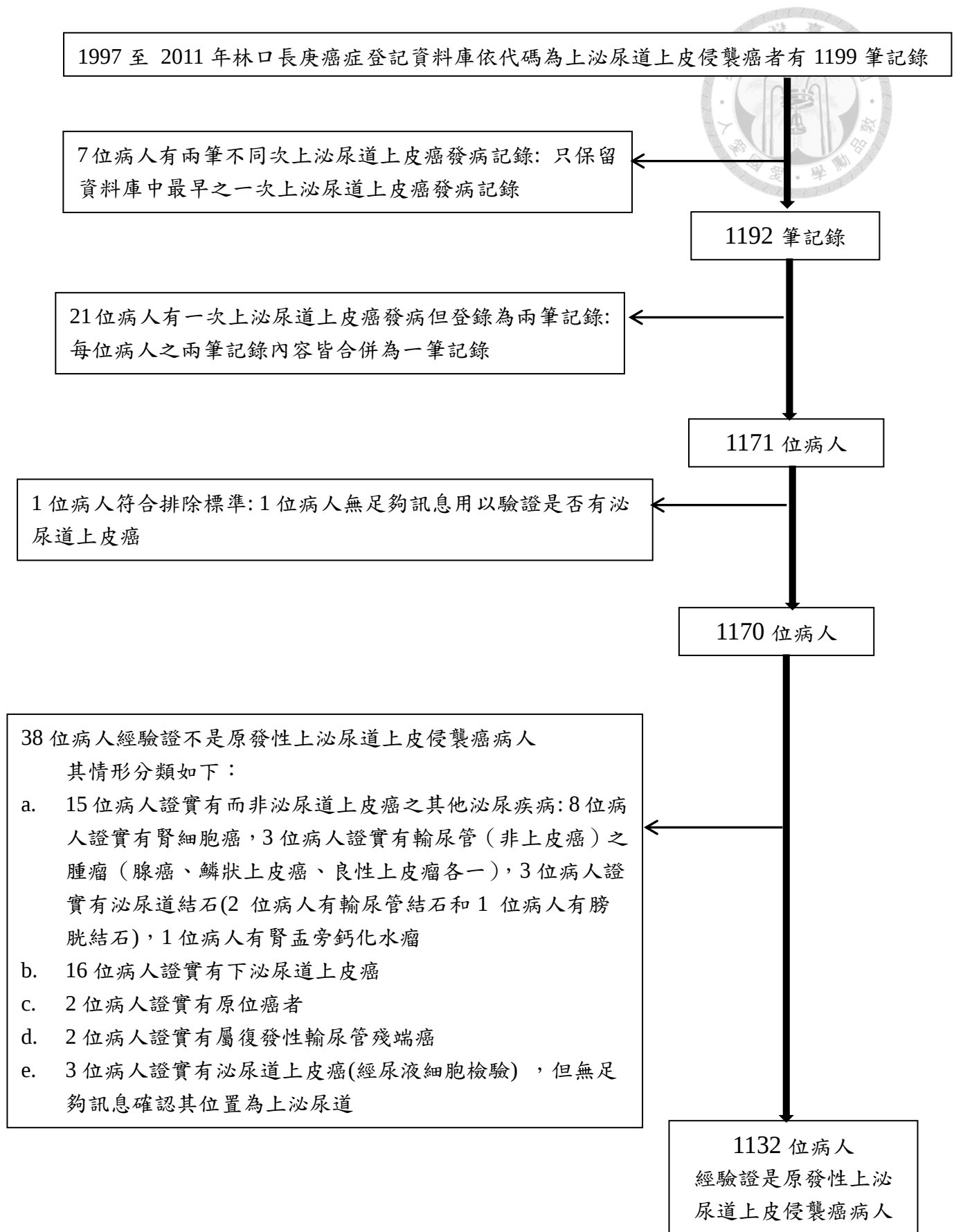


圖 3.1 上泌尿道上皮侵襲癌 ICD 診斷碼驗證流程圖

此 1132 位已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人者，在癌症登記資料庫中「癌症確診方式」欄位之驗證結果為 540 位病人(47.7 %, 540 of 1132)此欄位無登錄資料，而在 592 位病人此欄位有登錄資料者，經逐筆核對林口長庚之病歷記錄確認癌症確診方式後，計算此欄位之登錄正確率為 95.9% (請參看表 3.1:「癌症確診方式」欄位登錄正確率)，而此 592 位病人之癌症確診方式應為 551 (93.1 %) 位病人有組織病理學確診，20 (3.4 %)位病人有細胞學確診及 21 (3.5 %)位病人放射線學或其他影像學診斷為癌症但未經顯微鏡檢證實。

表 3.1 「癌症確診方式」欄位登錄正確率

| 原「癌症確診方式」欄位之登錄               |              | 依據長庚醫院病歷記載    |           |                                |
|------------------------------|--------------|---------------|-----------|--------------------------------|
| 原代碼 (內容)                     | 數目, %        | 正確數目, 原登錄代碼 % | 不正確數目     | 不正確者應登錄代碼(應登錄代碼數目, 占不正確數目 %)   |
| 1 (組織病理學確診)                  | 564 (49.8 %) | 550, 97.5 %   | 14        | 2 (5, 35.7 %)<br>7 (9, 64.3 %) |
| 2 (細胞學確診)                    | 9 (0.8 %)    | 7, 77.8 %     | 2         | 1 (1, 50 %)<br>7 (1, 50 %)     |
| 7 (放射線學或其他影像學診斷為癌症但未經顯微鏡檢證實) | 18 (1.6 %)   | 11, 61.1 %    | 7         | 2 (7, 100 %)                   |
| 8 (僅臨床診斷但未含 5, 6, 7)         | 1 (0.1 %)    | 0, 0 %        | 1         | 2 (1, 100 %)                   |
| 總計                           | 592 (100 %)  | 568 (95.9 %)  | 24 (4.1%) |                                |

## 3.2 研究二（已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人之存活分析）結果

### 3.2.1 確診樣本之基本資料



已驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌之 1132 位病人者，其中有 12 位病人因其病歷缺乏足夠訊息以確認其原發性上泌尿道上皮侵襲癌所在之器官位置，故排除之。而 1120 位驗證為原發性上泌尿道上皮侵襲癌且有明確癌症器官位置者為合格病人，其基本資料如表 3.2。病人診斷時年齡，大都為 60-80 歲者，占了所有病人之 62.7%，平均年齡為 67 歲，診斷時年份分期為 2004-2011 年者較 1997-2003 年者多，占了所有病人之 58.2%，女性病人明顯多於男性病人，達所有病人之 56.1%。有 231 位(20.6%)病人之上皮癌為同時侵犯腎盂及輸尿管者，有 163 位(14.3%)病人之上泌尿道上皮癌亦同時侵犯下泌尿道，有 121 位(11.3%)病人診斷前即為洗腎病人。絕大多數病人接受開刀治療，共 1005 位，達所有病人之 89.8%，病人在腫瘤期別分類中，最多屬於局部癌，占了所有病人之 80.1%，而屬於轉移癌者最少，僅占所有病人之 6.6%。

表 3.2.1 確診病人之基本資料

| 變數                   | 描述性分析(範圍或比例)              |
|----------------------|---------------------------|
| 診斷時年齡 (歲)            | 66.67 ± 11.28 (25.3-95.9) |
| 診斷時年齡層               |                           |
| 不超過 60 歲             | 299 (26.7 %)              |
| 60-70 歲              | 351 (31.3 %)              |
| 70-80 歲              | 352 (31.4 %)              |
| 超過 80 歲              | 118 (10.5 %)              |
| 診斷時間為                |                           |
| 1997-2003 年          | 468 (41.8 %)              |
| 2004-2011 年          | 652 (58.2 %)              |
| 性別                   |                           |
| 男性                   | 492 (43.9 %)              |
| 女性                   | 628 (56.1 %)              |
| 侵犯器官                 |                           |
| 腎盂                   | 739 (66.0 %)              |
| 輸尿管                  | 612 (54.6 %)              |
| 同時有腎盂及輸尿管            | 231 (20.6 %)              |
| 雙側上泌尿道               | 47 (4.2%)                 |
| 同時有下泌尿道              | 163 (14.3 %)              |
| 腎功能相關共病因子            |                           |
| 洗腎 <sup>#</sup>      | 121 (11.3 %)              |
| 腎移植 <sup>^</sup>     | 23 (2.1 %)                |
| 開刀治療 <sup>□</sup>    |                           |
| 否                    | 114 (10.2 %)              |
| 是                    | 1005 (89.8 %)             |
| 組織型態次分類 <sup>ρ</sup> |                           |
| 典型                   | 390 (36.6 %)              |
| 變異型                  | 676 (63.4 %)              |
| 腫瘤期別分類               |                           |
| 局部癌                  | 897 (80.1 %)              |
| 區域癌                  | 149 (13.3 %)              |
| 轉移癌                  | 74 (6.6 %)                |

<sup>#</sup>49 位病人無足夠訊息用以確認是否洗腎

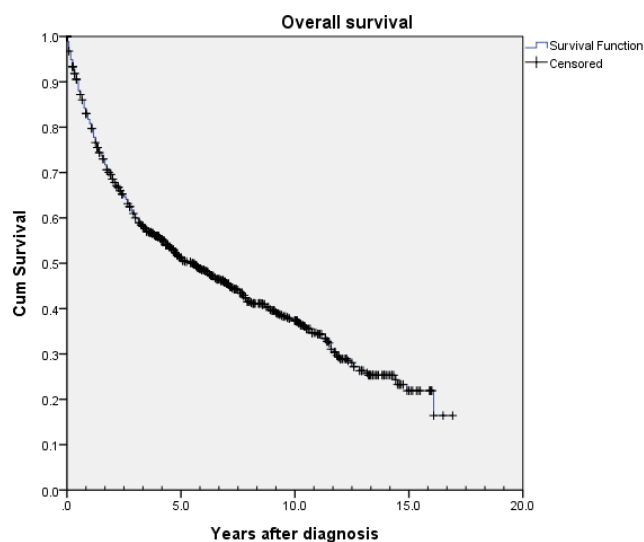
<sup>^</sup>44 位病人無足夠訊息用以確認是否曾腎移植

<sup>□</sup>1 位病人無足夠訊息用以確認是否有開刀治療

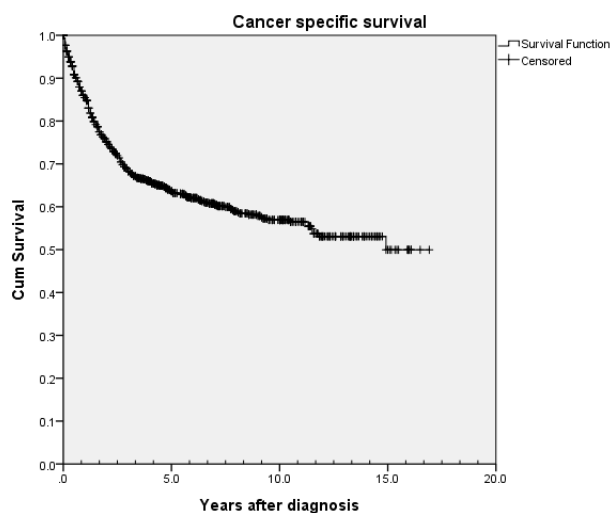
<sup>ρ</sup>1066 病人有組織型態次分類紀錄，次分類為乳突狀癌或乳突狀移行性細胞癌屬典型，其它次分類屬變異型

### 3.2.2 確診樣本之存活結果

依癌症登記資料庫中病人之追蹤時間及存活紀錄做分析，所有病人平均追蹤時間為  $4.71 \pm 4.05$  年，有 476 (42.5 %) 於最後追蹤時仍存活，其全死因及癌症別存活曲線如圖 3.2.2A 及 3.2.2B，所有 1120 位病人之存活時間中位數為診斷後 5.50 年。其五年全死因存活率為 51.4 %，十年全死因存活率為 37.6 %，十五年全死因存活率為 22.2 %。其五年癌症別存活率為 63.9 %，十年癌症別存活率為 56.7 %，十五年癌症別存活率為 50.7 %。



A. 全死因存活曲線



B. 癌症別存活曲線

圖 3.2.2 確診病人之存活結果

### 3.2.3 確診樣本存活之單變量分析結果



全死因及癌症別存活之單變量分析結果如表 3.2.3。全死因存活之單變量分析(使用 univariate Cox Proportional hazard model) 顯示診斷時年齡愈大或年齡層愈高、男性、腫瘤同時侵犯腎臟和輸尿管者、未接受手術治療者、組織學次分類為變異型上皮癌者、腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，為不利病人存活之顯著因子。而癌症別存活之單變量分析時顯示診斷時年齡愈大或年齡層愈高、診斷時間為 1997-2003 年、男性、未洗腎、未接受手術治療者、腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，為不利病人存活之顯著因子。

表 3.2.3 確診病人存活之單變量分析

| 變數                | 全死因存活                     |         | 癌症別存活                |         |
|-------------------|---------------------------|---------|----------------------|---------|
|                   | 風險比 (95 % 信賴區間)           | p 值     | 風險比(95 %信賴區間)        | p 值     |
| 診斷時年齡             | 1.031 (1.024-1.039)       | <0.001* | 1.021 (1.011-1.030)  | <0.001* |
| 診斷時年齡層            |                           |         |                      |         |
| 不超過 60 歲          | 1                         |         | 1                    |         |
| 60-70 歲           | 1.503 (1.208-1.870)       | <0.001* | 1.370 (1.047-1.792)  | 0.022*  |
| 70-80 歲           | 1.876 (1.513-2.327)       | <0.001* | 1.556 (1.193-2.030)  | 0.001*  |
| 超過 80 歲           | 2.790 (2.124-3.666)       | <0.001* | 1.973 (1.387-2.806)  | <0.001* |
| 診斷時間為 1997-2003 年 | 1.119 (0.954-1.314)       | 0.167   | 1.810 (1.481-2.211)  | <0.001* |
| 男性                | 1.278 (1.095-1.492)       | 0.002*  | 1.274 (1.048-1.549)  | 0.015*  |
| 侵犯器官              |                           |         |                      |         |
| 腎盂                | 1.164 (0.988-1.372)       | 0.069   | 1.163 (0.945-1.430)  | 0.154   |
| 輸尿管               | 1.088 (0.931-1.273)       | 0.289   | 1.006 (0.827-1.224)  | 0.952   |
| 同時有腎盂及輸尿管         | 1.389 (1.160-1.663)       | <0.001* | 1.241 (0.983-1.566)  | 0.069   |
| 雙側上泌尿道            | 0.837 (0.552-1.269) 1.107 | 0.401   | 0.614 (0.337-1.118)  | 0.614   |
| 同時有下泌尿道           | (0.891-1.375)             | 0.358   | 1.164 (0.890-1.523)  | 0.268   |
| 腎功能相關共病因子         |                           |         |                      |         |
| 無洗腎               | 1.114 (0.868-1.429)       | 0.396   | 1.941 (1.303-2.891)  | 0.001*  |
| 無腎移植              | 1.526 (0.817-2.852)       | 0.185   | 2.239 (0.836-5.998)  | 0.109   |
| 未開刀治療             | 5.048 (4.049-6.292)       | <0.001* | 4.970 (3.832-6.446)  | <0.001* |
| 組織型態次分類為變異型       | 1.286 (1.086-1.522)       | 0.004*  | 1.204 (0.973-1.490)  | 0.087   |
| 腫瘤期別分類            |                           |         |                      |         |
| 局部癌               | 1                         |         | 1                    |         |
| 區域癌               | 3.470 (2.843-4.236)       | <0.001* | 4.151 (3.261-5.282)  | <0.001* |
| 轉移癌               | 7.362 (5.676-9.550)       | <0.001* | 9.042 (6.712-12.180) | <0.001* |

\*Statistically significant difference

### 3.2.4 確診樣本存活之多變量分析結果

全死因存活之多變量分析結果比如表 3.2.4。全死因存活之多變量分析(使用 multivariate Cox Proportional hazard model) ，在控制其他變數後，顯示診斷時年齡層愈高、男性病人、腫瘤同時侵犯腎臟和輸尿管者、未接受手術治療者及腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，不利於病人存活，其風險比如表 3.2.4。癌症別存活之多變量分析顯示診斷時年齡層愈高、男性病人、診斷時期為 1997-2003 年、未接受手術治療者及腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，不利於病人存活。

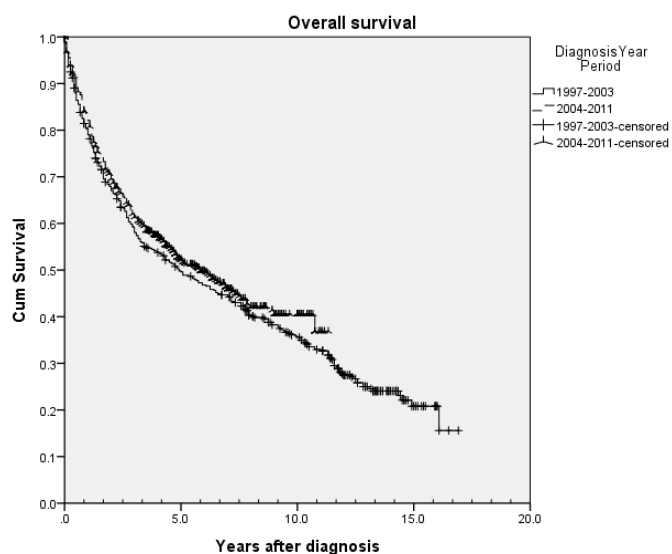
表 3.2.4 確診病人存活之多變量分析

| 變數                | 全死因存活                |         | 癌症別存活                |         |
|-------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
|                   | 調整後之風險比<br>(95%信賴區間) | p 值     | 調整後之風險比<br>(95%信賴區間) | p 值     |
| 腫瘤期別分類            |                      |         |                      |         |
| 局部癌               | 1                    |         | 1                    |         |
| 區域癌               | 3.412 (2.753-4.229)  | <0.001* | 4.425 (3.415-5.734)  | <0.001* |
| 轉移癌               | 5.216 (3.743-7.270)  | <0.001* | 6.372 (4.407-9.211)  | <0.001* |
| 診斷時年齡層            |                      |         |                      |         |
| 不超過 60 歲          | 1                    |         | 1                    |         |
| 60-70 歲           | 1.526 (1.219-1.909)  | <0.001* | 1.361 (1.024-1.810)  | 0.034*  |
| 70-80 歲           | 1.920 (1.537-2.399)  | <0.001* | 1.641 (1.239-2.175)  | 0.001*  |
| 超過 80 歲           | 3.225 (2.374-4.379)  | <0.001* | 2.615 (1.796-3.807)  | <0.001* |
| 未開刀治療             | 2.292 (1.663-3.159)  | <0.001* | 2.634 (1.886-3.678)  | <0.001* |
| 男性                | 1.376 (1.169-1.620)  | <0.001* | 1.391 (1.134-1.705)  | 0.002*  |
| 同時有腎盂及輸尿管癌        | 1.323 (1.094-1.598)  | 0.004*  | 未納入模型                |         |
| 診斷時間為 1997-2003 年 | 未納入模型                |         | 2.135 (1.726-2.640)  | <0.001* |

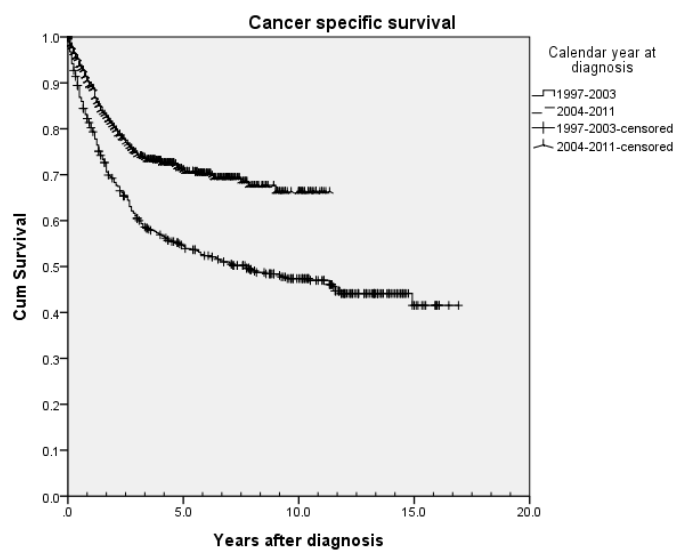
\*Statistically significant difference

### 3.2.5 確診樣本之變數次分群間存活比較

以 Log-Rank test 來做診斷時間為 1997-2003 年與 2004-2011 年之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活上無統計上顯著差異（圖 3.2.5A1，p 值為 0.221）；而在癌症別存活上則有統計上之顯著差異（圖 3.2.5A2，p 值為  $<0.001$ ），診斷時間為 2004-2011 者之癌症別存活較診斷時間為 1997-2003 年顯著較佳。



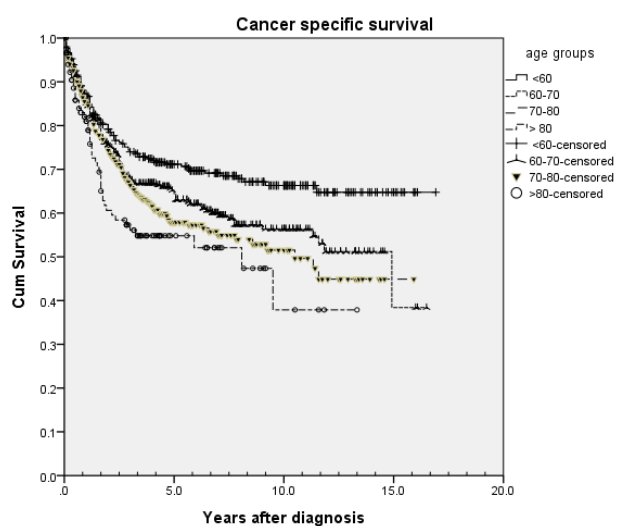
A1 全死因存活比較



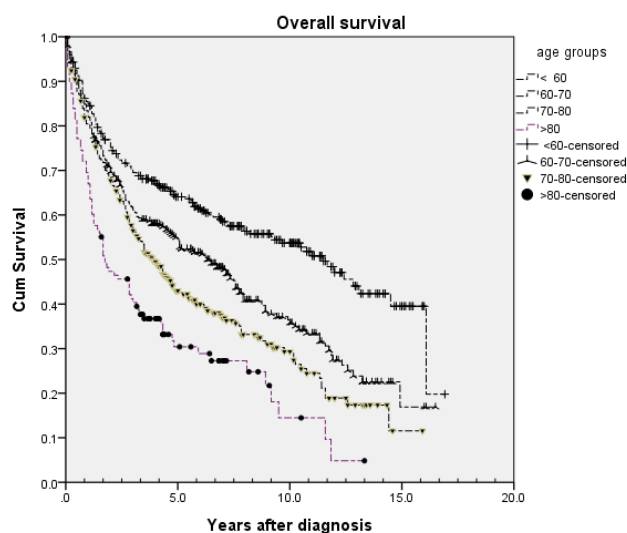
A2 癌症別存活比較

圖 3.2.5 A 診斷時間為 1997-2003 年與 2004-2011 年之全死因及癌症別存活比較

以 Log-Rank test 來做診斷時各年齡層間之存活比較，結果顯示診斷時各年齡層間(不超過 60 歲、60-70 歲、70-80 歲、超過 80 歲)在全死因存活(圖 3.2.5B1，p 值為 $<0.001$ )及癌症別存活(圖 3.2.5B2，p 值為 $<0.001$ )皆有統計上之顯著差異：不超過 60 歲之年齡層之全死因存活及癌症別存活皆最佳，而隨著年齡層愈高，全死因存活及癌症別存活皆愈差，至超過 80 歲之年齡層之全死因存活及癌症別存活皆最差。



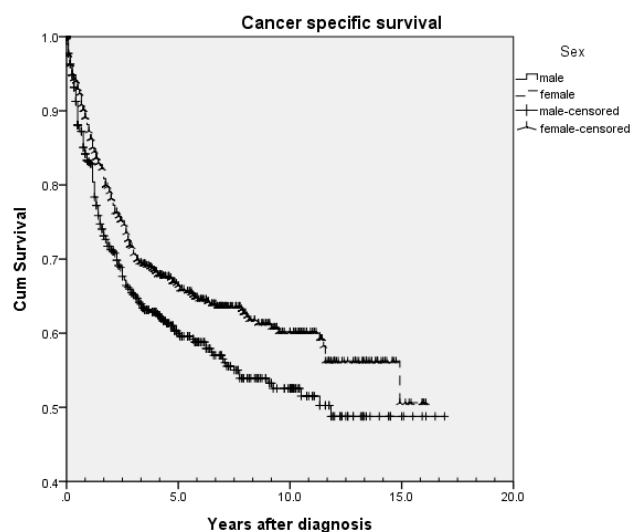
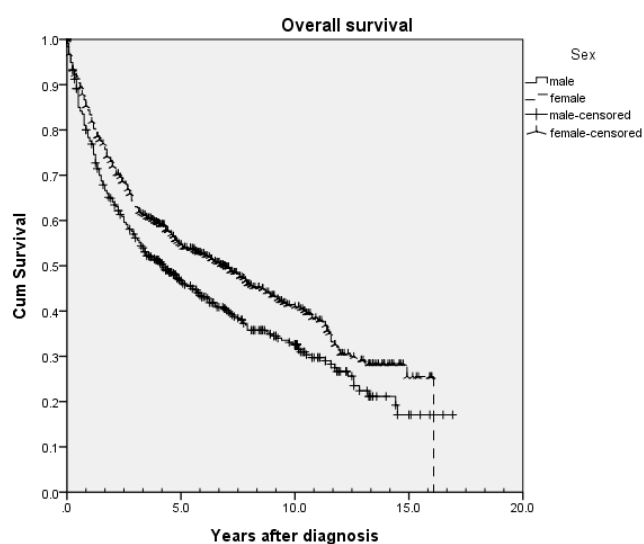
B1 全死因存活比較



B2 癌症別存活比較

圖 3.2.5 B 診斷時年齡層 (不超過 60 歲、60-70 歲、70-80 歲、超過 80 歲)之全死因及癌症別存活比較

以Log-Rank test 來做診斷時兩性間之存活比較，結果顯示診斷時男女性間在全死因存活（圖3.2.5C1，p值為0.002）及癌症別存活（圖3.2.5C2，p值為0.014）皆有統計上之顯著差異：女性之全死因存活及癌症別存活皆較男性為佳。

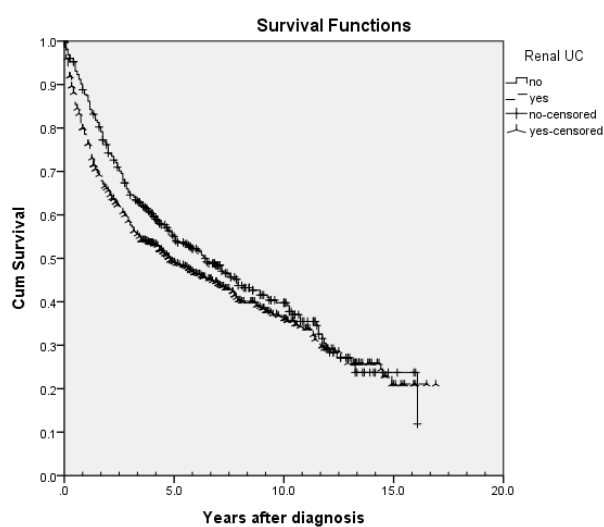


C1 全死因存活比較

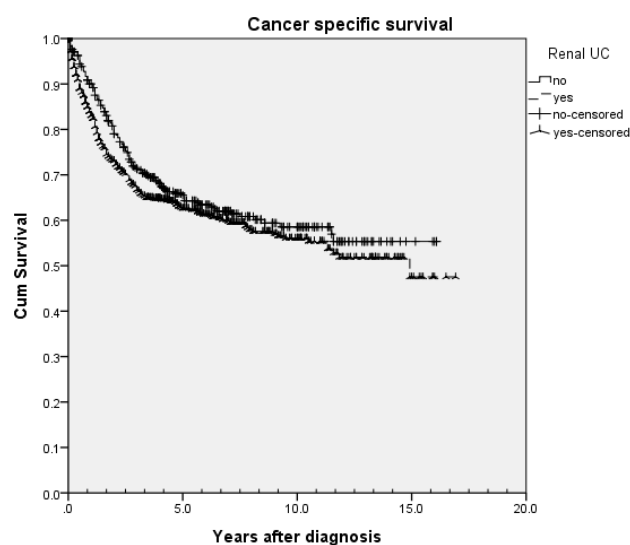
C2 癌症別存活比較

圖 3.2.5 C 男性與女性之全死因及癌症別存活比較

以Log-Rank test 來看有侵犯腎盂與無侵犯腎盂之存活比較，結果顯示兩者在全死因存活（圖 3.2.5D1，p值為0.067）及癌症別存活（圖3.2.5D2，p值為0.151）皆無統計上之顯著差異。



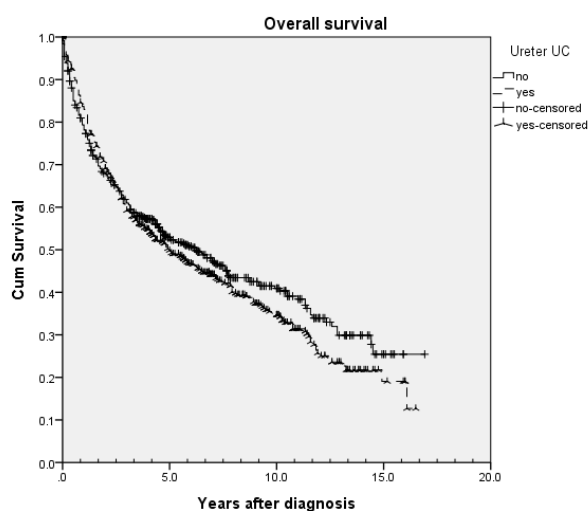
D1 全死因存活比較



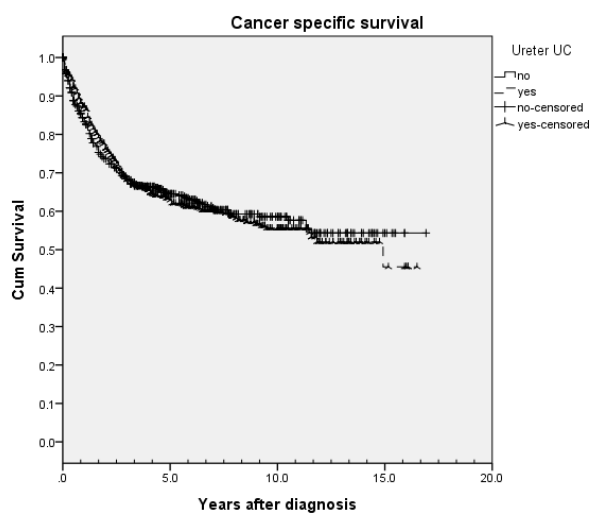
D2 癌症別存活比較

圖 3.2.5 D 有侵犯腎盂與無侵犯腎盂之全死因及癌症別存活比較

以Log-Rank test 來看有侵犯輸尿管癌與無侵犯輸尿管癌之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活（圖3.2.5E1，p值為0.286）及癌症別存活（圖3.2.5E2，p值為0.952）皆無統計上之顯著差異。



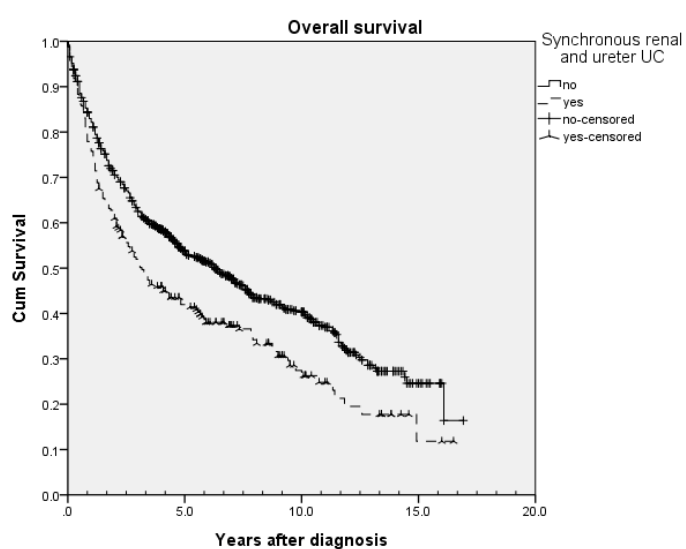
E1 全死因存活比較



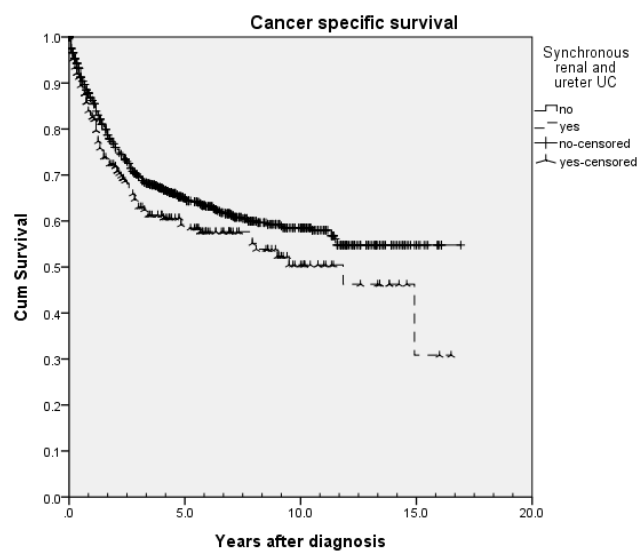
E2 癌症別存活比較

圖 3.2.5 E 有侵犯輸尿管與無侵犯輸尿管之全死因及癌症別存活比較

以 Log-Rank test 來看有同時侵犯腎盂及輸尿管與無同時侵犯腎盂及輸尿管之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活有統計上之顯著差異（圖 3.2.5F1，p 值為 $< 0.001$ ）：同時侵犯腎盂及輸尿管者較無同時侵犯腎盂及輸尿管者之存活來得差，但在癌症別存活並無顯著差異（圖 3.2.5F2，p 值為 $0.067$ ）。



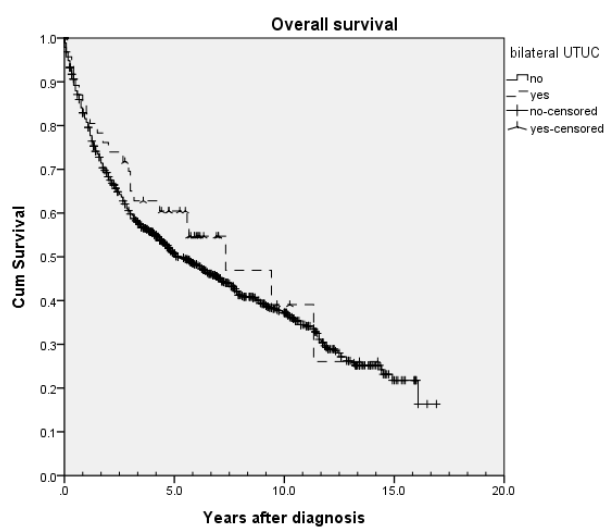
F1 全死因存活比較



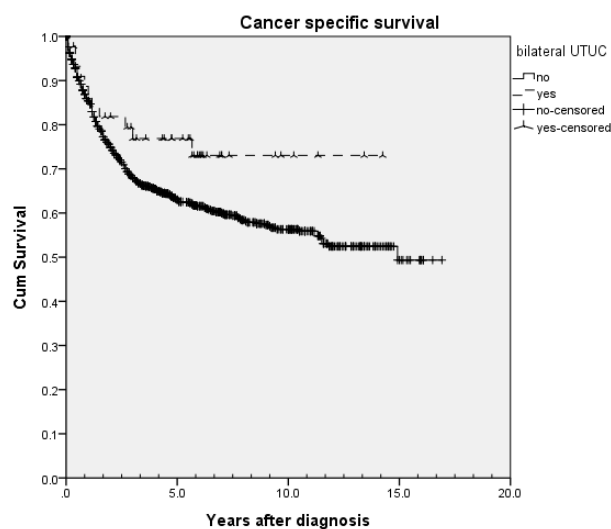
F2 癌症別存活比較

圖 3.2.5 F 有同時侵犯腎盂及輸尿管與無同時侵犯腎盂及輸尿管之全死因及癌症別存活比較

以Log-Rank test 來看雙側與單側上泌尿道上皮侵襲癌間之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活（圖3.2.5G1，p值為0.398）及癌症別存活（圖3.2.5G2，p值為0.105）皆無統計上之顯著差異。



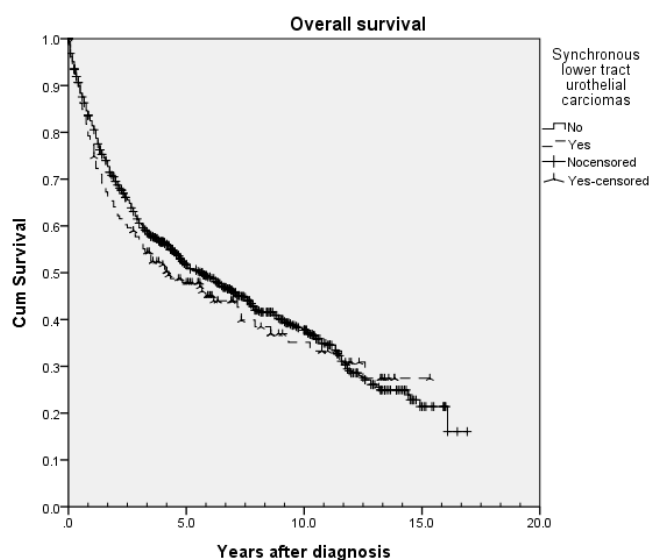
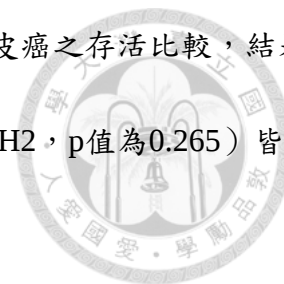
G1 全死因存活比較



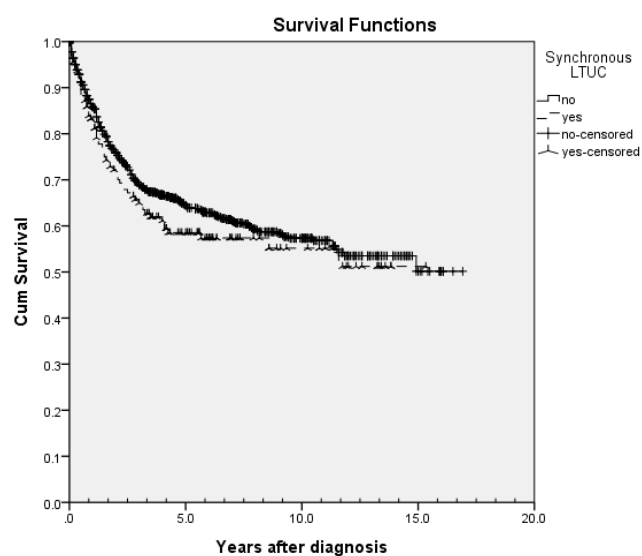
G2 癌症別存活比較

圖 3.2.5G 雙側與單側之全死因及癌症別存活比較

以Log-Rank test 來看有同時下泌尿道上皮癌與無同時有下泌尿道上皮癌之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活（圖3.2.5H1，p值為0.414）及癌症別存活（圖3.2.5H2，p值為0.265）皆無統計上之顯著差異。



H1 全死因存活比較

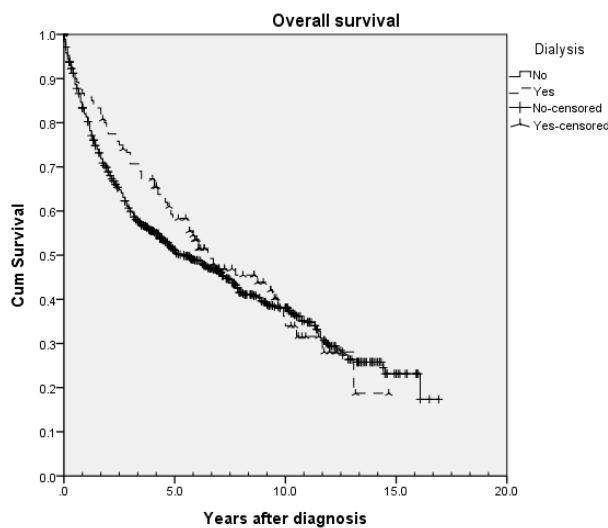


H2 癌症別存活比較

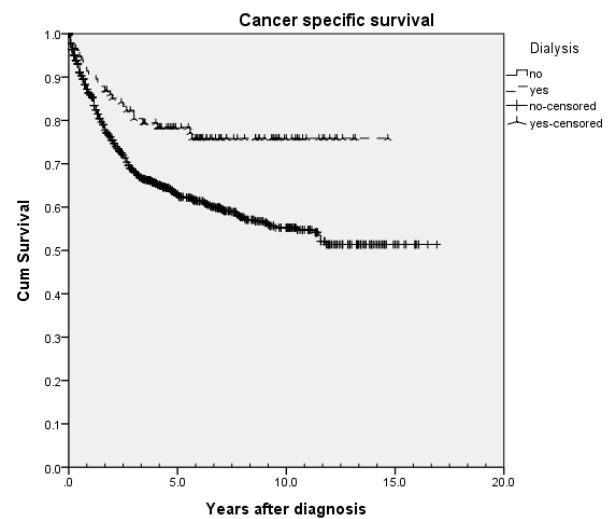
圖 3.2.5H 有同時下泌尿道上皮癌與無同時下泌尿道上皮癌之全死因及癌症別存活比較

以 Log-Rank test 來看有洗腎與無洗腎間之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活(圖 3.2.5H1，p 值為 0.393)無統計上之顯著差異，但在癌症別存活有統計上之顯著差異(圖 3.2.5H2，p 值為 0.001)：

有洗腎者較無洗腎者之癌症別存活為佳。



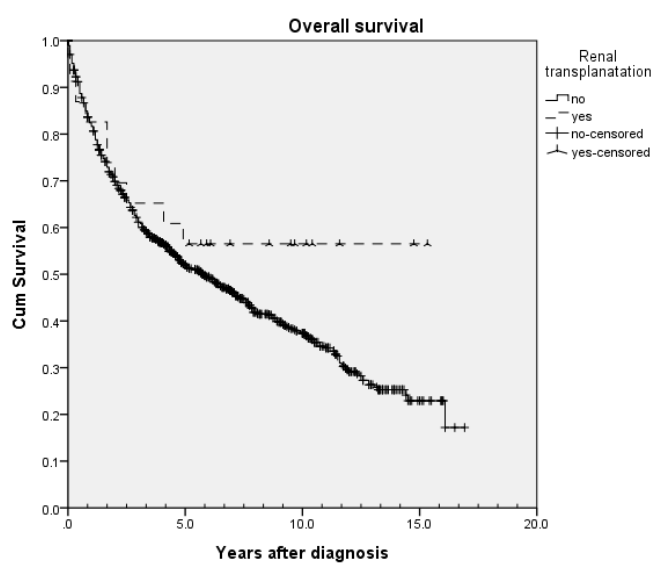
I1 全死因存活比較



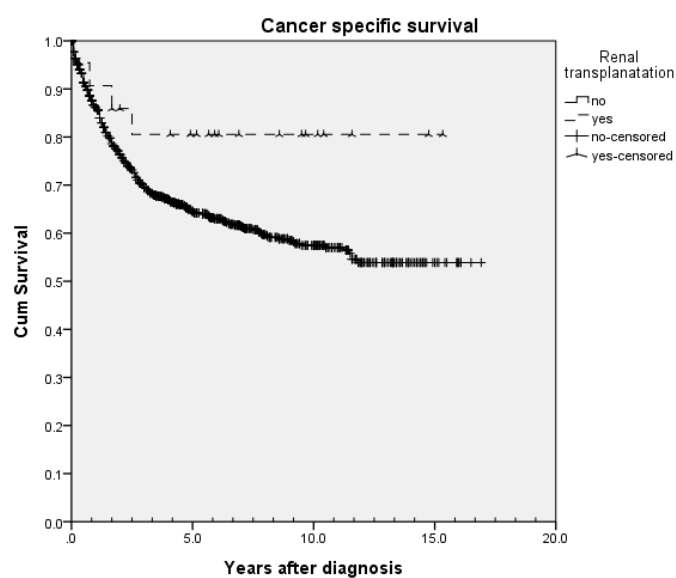
I2 癌症別存活比較

圖 3.2.5I 有洗腎與無洗腎之全死因及癌症別存活比較

以 Log-Rank test 來看有腎移植與無腎移植者之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活（圖 3.2.5J1，p 值為 0.179）及癌症別存活（圖 3.2.5J2，p 值為 0.098）皆無統計上之顯著差異。



J1 全死因存活比較

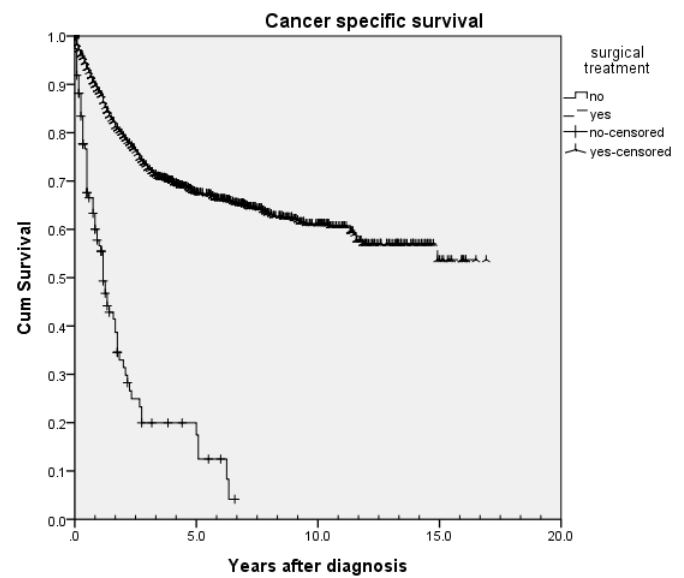
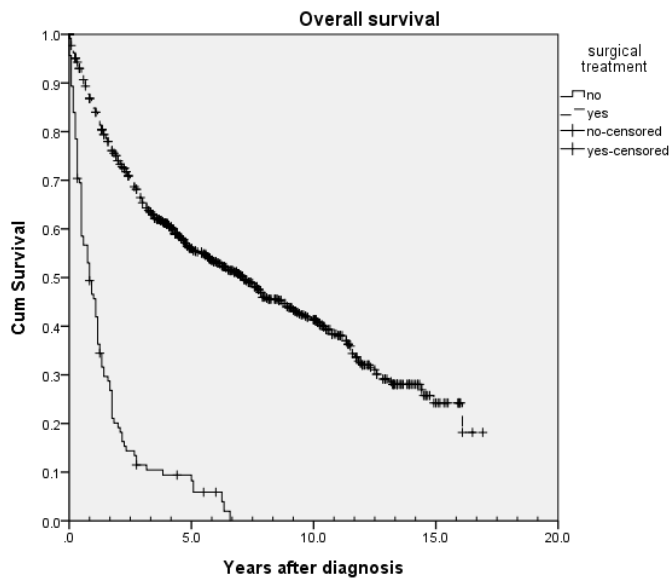


J2 癌症別存活比較

圖 3.2.5I 有腎移植與無腎移植之全死因及癌症別存活比較



以 Log-Rank test 來看有開刀治療與無開刀治療者之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活（圖 3.2.5K1，p 值為 $< 0.001$ ）及癌症別存活（圖 3.2.5K2，p 值為 $< 0.001$ ）皆有統計上之顯著差異：有開刀治療者較無開刀治療者之全死因存活及癌症別存活皆為佳。

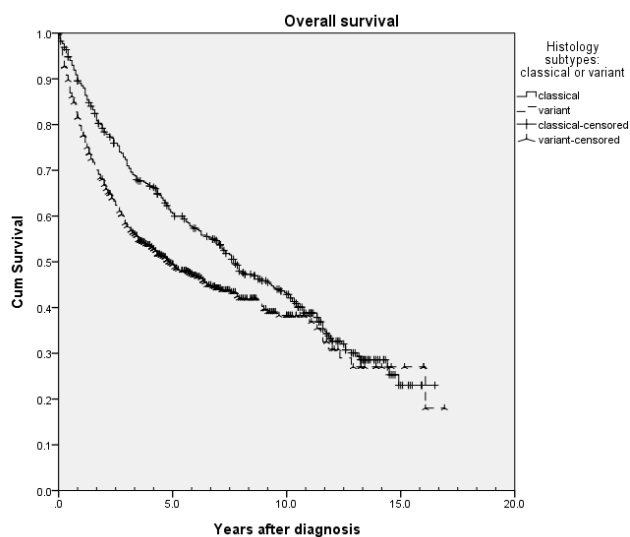


K1 全死因存活比較

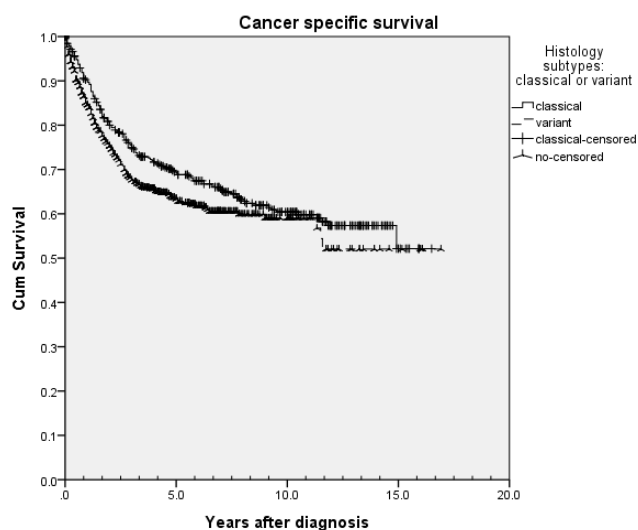
K2 癌症別存活比較

圖 3.2.5K 有開刀治療與無開刀治療之全死因及癌症別存活比較

以 Log-Rank test 來看組織型態次分類為典型者與次分類為變異型者之存活比較，結果顯示兩者間在全死因存活（圖 3.2.5L1，p 值為 0.003）有統計上之顯著差異：次分類為典型者較次分類為變異型者之全死因存活為佳，但在癌症別存活（圖 3.2.5L2，p 值為 0.085）則無統計上之顯著差異。



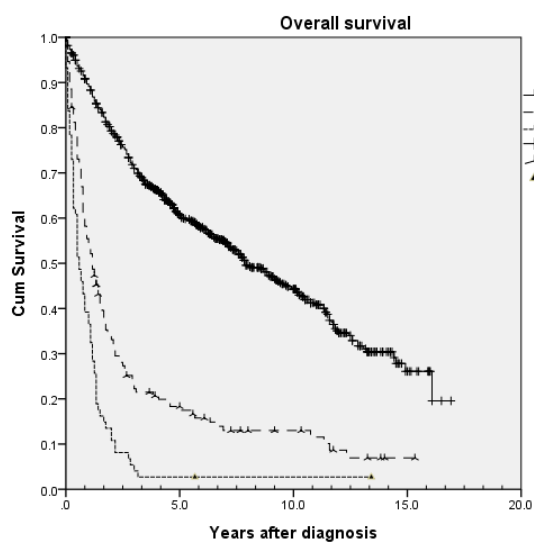
L1 全死因存活比較



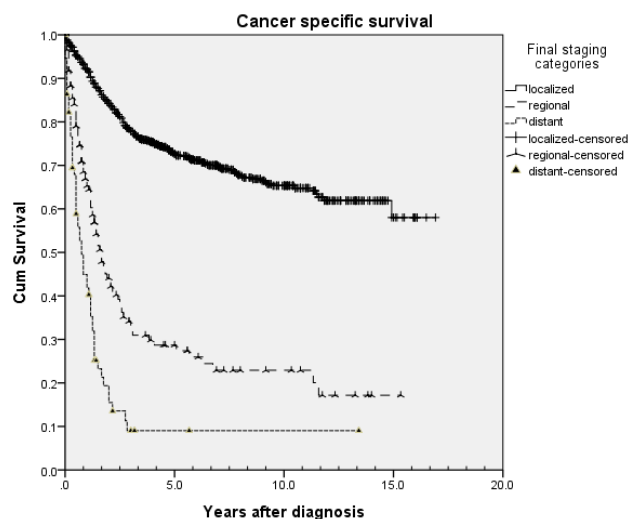
L2 癌症別存活比較

圖 3.2.5L 組織型態次分類為典型者與次分類為變異型者之全死因及癌症別存活比較

以 Log-Rank test 來看腫瘤期別分類為局部癌、區域癌、轉移癌間之存活比較，結果顯示三者間在全死因存活（圖 3.2.5M1，p 值為 $< 0.001$ ）及癌症別存活（圖 3.2.5M2，p 值為 $< 0.001$ ）皆有統計上之顯著差異：局部癌之全死因存活及癌症別存活皆最佳，區域癌之全死因存活及癌症別存活次之，而轉移癌之全死因存活及癌症別存活皆最差。



M1 全死因存活比較



M2 癌症別存活比較

圖 3.2.5M 腫瘤期別分類為局部癌、區域癌、轉移癌三者間之全死因及癌症別存活比較

各全死因存活之各類別變數之次分群間比較結果顯示低年齡層、女性、腫瘤不同時侵犯腎臟和輸尿管者、接受手術治療者、組織次分類為典型上皮癌、腫瘤期別分類為局部癌者，分別相較於高年齡層、男性、腫瘤同時侵犯腎臟和輸尿管者、未接受手術治療者、組織學次分類為變異型上皮癌者，腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，有顯著較佳之存活表現。其他變數之次分群間則無顯著之存活差異。

癌症別存活之各類別變數之次分群間比較結果則顯示診斷時間為 2004-2011 年、低年齡層、女性、洗腎病人、接受手術治療者、腫瘤期別分類為局部癌者，分別相較於診斷時間為 1997-2003 年、高年齡層、男性、未洗腎病人、未接受手術治療者、腫瘤期別分類為區域或轉移癌者，有顯著較佳之存活表現。其他變數之次分群間則無顯著之存活差異。

## 第四章 討論

### 4.1 是否達成實習目的

準備及撰寫論文的過程中，對上泌尿道上皮癌之流行病學，腫瘤組織型態，器官分佈，以及癌症登記資料庫在多發原發性癌(multiple primary)之登記準則、癌症登記的欄位及定義，有了更深的認識及熟悉。對原發性上泌尿道上皮癌病人的存活分析方面的研究，使我有機會能實際的作癌症的存活分析，對存活相關之名詞定義，統計方法能更了解。同時在研究中，亦更深入了解電腦斷層及磁共振造影分期在上泌尿道上皮癌病人之應用，亦與放射線學有關。因此，整體而言，我想已達成實習目的。

### 4.2 對於實務實習單位的建議與回饋

感謝林口長庚醫院腎臟科之支持。腎衰竭或洗腎病人在癌症方面之篩檢、診斷及治療後之追蹤，實是極大的挑戰。而腎衰竭或洗腎病人發生上泌尿道上皮癌之機率亦高於一般人，但要在一個以萎縮之腎臟找出其泌尿上皮有癌病變，極不容易，希望將來有機會一起努力能突破在這群病人診斷上泌尿上皮癌之難題。

### 4.3 相關政策上的意涵或政策建議

癌症登記資料庫的建立，其實至為重要。而作為次級資料庫，所登錄的資料庫是否為「真」，其實是使用次級資料庫來作研究之「隱藏性」問題。因此，建議政策上應多支持及鼓勵資料庫之驗證性研究。而做學術研究，求真是極其重要的。唯有建立在竭力求真實之基礎，方能長遠發展。而已經過驗證之資料庫，在研究或政策分析之使用時，可避免遭論文審查單位及相關機構及國外學術單位質疑可信度之窘境。





#### 4.4 研究結果討論

原發性上泌尿道上皮侵襲癌於癌症登錄資料庫之驗證研究甚少，然而從這些極少之研究結果中，仍可幫助我們找出常見之登錄不正確狀況，並進而避免這些情形，以提高登錄正確率。我們本研究顯示在林口長庚癌登資料庫中 1997-2011 年原發性上泌尿道上皮侵襲癌之 1170 位病人，僅 38 位病人 (3.2%, 38 of 1170) 為偽陽性(false positive)，故癌症登記資料庫對原發性上泌尿道上皮侵襲癌之陽性預測率為 96.8 %。而瑞典之癌症登錄資料庫中之腎盂癌及輸尿管癌登錄研究顯示其錯誤發現率為 9.3 % (68 of 939)。<sup>17</sup> 因此，本研究之林口長庚癌登資料庫中在原發性上泌尿道上皮侵襲癌之偽陽性較低。因台灣之癌登資料庫是由各醫院之癌登資料庫匯集而成，且林口長庚癌症病人約占台灣癌症病人之十分之一，所以台灣之癌登資料庫在上泌尿道上皮侵襲癌之錯誤發現率可能接近 3.2%。在瑞典研究其偽陽性常見於為其他泌尿道癌症(46 of 68, 67.6 %)，其次為無癌症(15 of 68, 22.1 %)。<sup>17</sup> 而本研究之偽陽性常見於為其他泌尿道癌症或腫瘤(27 of 38, 71.1 %)，其次亦為無癌症(4 of 38, 10.5 %)，而原位癌及殘端癌各占 5.3 %。此種偽陽性狀況之相似性，顯示在癌症登錄時核對癌症類別及診斷之重要性。

對原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人來說，存活率代表著罹癌後活下來之機率，而五年存活率是個指標，可用以粗略了解各國及各個研究病人之存活情形。本研究之原發性上泌尿道上皮侵襲癌病人五年全死因存活率為百分之 51，五年癌症別存活率為百分之 64。若比較國內外研究之存活率，則本研究病人存活率與國內研究的結果相近或略高，而相近或略低於國外(美國及法國) 研究之存活率。國內其他醫院之研究結果為腎盂癌五年全死因存活率為百分之 45，<sup>28</sup> 輸尿管癌五年全死因存活率為百分之 46 或 50，<sup>27,28</sup> 國內另一醫院研究(其研究對象亦包含同時發生於腎盂及輸尿管癌)之五年癌症別存

活率為百分之 53，<sup>29</sup> 因此本研究之病人存活率與國內其他研究結果之存活率大致相當或稍高。若與國外之結果比較，法國醫院之研究結果為五年癌症別存活率為百分之 67，美國史隆凱瑟琳癌症中心醫院之研究結果為五年癌症別存活率為百分之 78，美國 2000 年發表使用 SEER 資料庫之研究結果為五年癌症別存活率為百分之 75，則由數字看來，本研究之存活率與法國相當而低於美國。

存活率之比較，其實需奠基於兩研究族群病人之可比較性，亦即兩群病人之人口學及腫瘤特徵無顯著差異，而存活率之差異有可能原因在於納入之病人族群並不相同，如腫瘤期別分類、器官分布、性別或年齡分布不同等。就腫瘤期別分類之分布而言，在本研究中，局部癌比率佔百分之 80.1，區域癌佔百分之 13.3，而轉移癌佔百分之 6.6。若比較美國 2000 年發表使用 SEER 資料庫之研究，在美國研究中，上泌尿道上皮侵襲癌共 7615 人，局部癌為 3634 人，佔百分之 47.7，區域癌為 3234 人，佔百分之 42.5，而轉移癌為 747 人，佔百分之 9.8。<sup>4</sup> 與本研究之腫瘤期別分類分佈相比，美國 SEER 資料庫研究之病人整體之腫瘤期別分類較多於高期別，因此，本研究病人存活率低於國外美國研究存活率，似無法歸因於腫瘤期別較高。但本研究與美國 SEER 資料庫研究不同之處至少有三點：本研究納入未開刀之病人，並未排除同時發生於腎盂及輸尿管癌病人，病人女性居多。而美國 SEER 資料庫研究在性別分佈上，男性占比為百分之六十幾，接近 2/3，而本研究則相反為女性居多，達百分之五十六；年齡分布上，本研究病人與美國研究之病人則年齡中位數相近。<sup>4</sup> 而未開刀與同時發生於腎盂及輸尿管癌，依據本研究分析，皆為不利全死因或癌症別存活之獨立顯著因子，因此本研究之存活率較美國研究低，可能與此因素有關。

在存活分析上，找出影響存活之因子，可進一步依照病人之人口學及腫瘤特徵來預測病人之預後。本研究分析上泌尿道上皮侵襲癌病人存活情形顯示腫瘤期別分類、年齡、性別、手術、同時發生在腎

孟及輸尿管為全死因存活之獨立顯著的預測因子；而癌症別存活之獨立顯著的預測因子則包含腫瘤期別分類、年齡、性別、手術及診斷年份時期。就腫瘤期別分類而言，局部癌者，其全死因及癌症別存活最佳；區域癌者，則次之，存活情形最差者為已有轉移癌者。因此無論就全死因或癌症別存活而言，腫瘤期別分類、手術、年齡、性別皆為病人存活之獨立顯著的預測因子。

就腫瘤期別分類而言，本研究與美國研究有相同之結果即腫瘤期別分類為影響存活之重要因子。

<sup>4</sup> 而其他國內外研究亦顯示原發腫瘤本身病理分期為病人存活之獨立顯著預測因子。<sup>10, 22, 27, 28, 30, 32-38</sup> 比較國內外文獻，美國之 2000 年 SEER 資料庫分析亦顯示腫瘤期別分類影響存活之重要因子之類似結果：美國上泌尿道上皮癌病人之五年全死因存活在腫瘤期別分類各分群間有顯著差異——轉移癌者最差為 16.5%，區域癌者為 62.6%，局部癌者為 88.9%。但此美國研究只做了 log rank test，並未進一步做多變量分析。而進一步將本研究病人依腫瘤期別分類來做五年全死因存活則顯示轉移癌者最差為 2.7%，區域癌者為 18.3%，局部癌者為 61.1%。可發現兩研究雖同樣顯示腫瘤期別分類為重要存活預測因子，但本研究之腫瘤期別各分類病人存活率皆較差。其他之研究在腫瘤期別上，因全是收錄接受手術之病人，故多是採用原發腫瘤本身病理分期來做分析，而原發腫瘤本身病理分期也在這些國內外研究上一致的顯示為存活之獨立顯著預測因子。<sup>10, 22, 27, 28, 30, 32-38</sup> 而國內醫院一輸尿管癌研究結果，以原發腫瘤本身病理分期來分層，其五年全死因存活率：原發腫瘤本身病理分期為第一期(含)以下為 66.4-100%，原發腫瘤本身病理分期為第二期為 61.5%，原發腫瘤本身病理分期為第三期為 31.6%，原發腫瘤本身病理分期為第四期為 0%；其五年癌症別存活率：原發腫瘤本身病理分期為第一期(含)以下為 95.2-100%，原發腫瘤本身病理分期為第二期為 69.4%，原發腫瘤本身病理分期為第三期為 43.8%，原發腫瘤本身病理分期為第四期為 0%。因原發腫瘤本身病理分期為第三期(含)以下在腫瘤期

別分類歸類上屬於局部癌，原發腫瘤本身病理分期為第四期則為區域癌，則該研究在區域癌之存活率低於本研究。然而，只使用原發腫瘤本身病理分期來分析存活，實無法代表及涵蓋腫瘤期別中之淋巴結轉移及遠處器官轉移對病人存活之影響。

手術治療與否，既可能反映出腫瘤之情況，但也反應出病人或家屬乃至醫師之選擇。也本研究顯示手術為全死因及癌症別存活之獨立顯著的預測因子。國內外文獻中，只有一篇國內醫院輸尿管癌研究，同時包含開刀與未開刀之病人，其中未開刀之病人占 15.3 %，但此研究並未分析開刀對存活之影響。<sup>27</sup> 而在本研究中，接受開刀病人平均存活  $8.10 \pm 0.24$  年，而未接受開刀病人平均只存活  $1.41 \pm 0.16$  年。當然，在臨床上，未開刀病人包含病人拒絕開刀或病人之病況無法開刀等情形。因此我進一步分析了在腫瘤期別分類分層下，有無開刀之存活比較，結果顯示在局部癌中，接受開刀病人平均存活  $8.95 \pm 0.26$  年，而未接受開刀病人平均只存活  $2.40 \pm 0.35$  年；在區域癌中，接受開刀病人平均存活  $3.49 \pm 0.45$  年，而未接受開刀病人平均只存活  $1.14 \pm 0.30$  年，在局部及區域癌中，開刀及未開刀病人之存活時間皆有顯著差異。但在轉移癌中，接受開刀病人平均存活  $1.81 \pm 0.60$  年，而未接受開刀病人平均只存活  $0.60 \pm 0.11$  年，兩者間則未達統計上之顯著差異。因此，對上泌尿道上皮侵襲癌病人應鼓勵病人接受手術治療，即使已有區域器官侵犯或淋巴結之轉移，積極的手術治療仍然帶來較佳之存活。至於已有轉移之病人，手術治療是否有益呢？雖然，本研究中轉移癌病人，接受及未接受病人未達顯著差異，但因本研究中轉移癌病人僅有 74 人，故應在未來繼續就此一問題在更多病人上繼續研究。

本研究顯示年齡為全死因及癌症別存活之獨立顯著的預測因子：診斷時年齡愈大者，其存活愈差。國內外之一些研究，包含單一醫院研究、法國及加拿大多中心研究及跨國多中心研究，都有同樣之結果。<sup>10, 22, 28, 34, 37</sup> 上泌尿道上皮癌，依國內外文獻，在 50 歲以前之病人屬少見，而多見於 60 多歲至 80



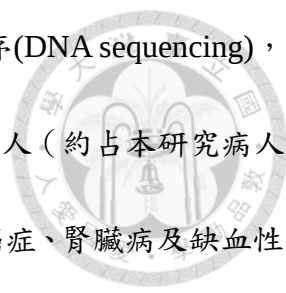
多歲的年齡層。<sup>9-11</sup> 本研究之上泌尿道上皮侵襲癌病人平均發生年齡為 67 歲，其中年齡在 60-70 歲及 70-80 歲者各有 351 及 352 人，各占了 31.3% 及 31.4%，80 歲以上者亦有 118 人，占了 10.5%。因此本研究在 60 歲以上者，共有 821 人，占了高達 73.2%。而從存活因子之分析，可看出以 60 歲以下為比較基準時，每個以十歲為範圍之年齡層，隨著年齡層增加，其全死因及癌症別存活之風險比皆隨之增加，而在四個年齡層(60 歲以下、60-70 歲、70-80 歲及 80 歲以上)之五年全死因存活率，則遞減，分別為 64.5 %、51.7 %、43.4 % 及 30.8 %。我進一步分析在四個年齡層，開刀與否與五年全死因存活率之關係，可發現 60 歲(含)以下病人，若開刀，其五年全死因存活率仍達 67.7%，若未開刀，其五年全死因存活率只有 12.9%; 60-70 歲病人，若開刀，其五年全死因存活率仍達 58.8%，若未開刀，其五年全死因存活率只有 15.3%; 70-80 歲病人，若開刀，其五年全死因存活率仍達 47.4%，若未開刀，其五年全死因存活率只有 8.0%; 而 80 歲(含)以上病人，若開刀，其五年全死因存活率仍達 39.9%，若未開刀，其五年全死因存活率則只有 3.6%，因此在四個年齡層開刀者之存活率為未開刀者存活率之 3.8-11.1 倍，所以年齡層愈高者，雖然其預後較差，但仍然應接受手術，方有利於存活。

本研究顯示性別為全死因及癌症別存活之獨立顯著的預測因子：女性較男性之存活為佳。但只有一希臘之醫院研究呈現相同之結果，<sup>36</sup> 而其他之上尿道上皮癌研究皆呈現病人存活在兩性間無顯著差異。<sup>22, 27, 28, 30, 32-34, 38</sup> 在此希臘研究中，多變量分析顯示女性有較男性為佳之存活，其風險比為 0.111 (信賴區間:0.015-0.814)。<sup>36</sup> 而希臘位處於巴爾幹群島，此種現象，不知是否與巴爾幹腎病相關泌尿道上皮癌(balkan endemic nephropathy related urothelial carcinoma)有關，仍待進一步之研究釐清。而本研究之病人為女多於男，但就存活而言，卻是女優於男。此種發現與大多數國家之研究結果(男多於女，男女間無存活之差異性)大為不同。<sup>22, 27, 28, 30, 32-34, 38</sup> 進一步分析本研究病人之各個變數與性別關係發現



男女性在年齡、同時有腎盂及輸尿管癌及洗腎三個變數之平均值或分布有顯著差異：女性平均年齡高於男性(mean  $\pm$  standard deviation = 67.68  $\pm$  10.85 in females versus 65.38  $\pm$  11.67 in males,  $p=0.001$ )；男性同時有腎盂及輸尿管癌之比率高於女性(23.6 %, 116 of 492 versus 18.2 %, 115 of 628,  $p=0.003$ )；男性無洗腎之比率高於女性(91.6 %, 428 of 467 versus 86.4 %, 522 of 604,  $p=0.007$ )。而本研究病人男女性在其它變數分布則無顯著差異。就本研究而言，女性平均年齡較高，則不利於存活，女性同時有腎盂及輸尿管癌和無洗腎之比率較低，則利於存活，以上三因子在女性對存活之影響方向不同且綜效不明，但本研究女性在單變量分析呈現為存活之保護因子，且在多變量分析控制了其他因子後，女性仍為存活之保護因子，可知女性在本研究實為利於存活之獨立因子。至於女性為何是存活較佳之獨立因子之原因仍不明，亦缺乏文獻可提供證據加以解釋。我推測本研究女性存活較佳之可能之原因為台灣女性之就醫行為較男性積極且醫療順從度較佳，而已有上泌尿道上皮癌病人，本就易再發生其他泌尿器官之上皮癌，需積極配合後續之追蹤及治療，方能有益於存活。然而這個假設，需要進一步大型前瞻或回顧性研究來記錄病人之就醫行為來證實或推翻。

本研究中同時發生在腎盂及輸尿管癌為全死因存活之獨立顯著的預測因子；但在癌症別存活分析中同時發生在腎盂及輸尿管並非獨立的預測因子。換言之，病人有同時發生在腎盂及輸尿管癌時，此病人之存活較差，但存活較差之原因並非死於泌尿道上皮癌本身，而是死於其他也發生於病人身上之競爭性死因。經檢視本研究病人同時有腎盂及輸尿管癌泌尿道者之死因，除了泌尿道上皮癌本身，尚有其他癌症(包含大腸癌、盲腸癌、肝癌、淋巴癌等)、糖尿病、慢性腎病、缺血性腸病變等。而這些競爭性死因較常發生於同時發生在腎盂及輸尿管癌病人之原因則尚待進一步研究來釐清，尤其有大腸癌及泌尿道上皮癌雙重癌症之病人，有可能為遺傳性非結節大腸癌(hereditary nonpolyposis



colorectal carcinoma) 之表現，如可能，病人或其直系親屬應進行基因定序(DNA sequencing)，才能將遺傳性泌尿道上皮癌正確歸類。<sup>46</sup> 同時對這群同時有腎盂及輸尿管癌之病人（約占本研究病人數五分之一），除了治療及追蹤泌尿道上皮癌本身之病況，尚須注意是否有其他癌症、腎臟病及缺血性病變，以增進病人之存活機會。但比較國外之研究，對於同時之腎盂及輸尿管癌是否為存活之獨立顯著的預測因子，研究結果並不一致。有三個研究結果為同時之腎盂及輸尿管癌是全死因或癌症別存活之獨立的預測因子，<sup>10, 37, 38</sup> 但另有兩個研究結果卻為同時之腎盂及輸尿管癌並非全死因或癌症別存活之獨立的預測因子。<sup>34, 36</sup>

本研究顯示診斷年份時期在 2004-2011 年較 1997-2003 年之病人的癌症別存活，在單變量及多變量分析時，皆顯著較佳。本研究在 1997-2003 年診斷之病人的癌症別平均存活時間為  $8.3 \pm 0.2$  年，而在 2004-2011 年診斷之病人的癌症別平均存活時間為  $9.0 \pm 0.4$  年，兩者間有明顯差異。而診斷年份時期對存活之影響，在控制了年齡、性別、腫瘤期別分類及是否開刀等變數後，顯示其為獨立之存活預測因子。這結果極可能是反映了在上泌尿道上皮侵襲癌本身治療，隨著時間而進步，使得病人因泌尿道上皮侵襲癌死亡之情形變少及存活時間變長。

#### 4.5 研究限制

本研究有以下研究限制；(1)在病歷回顧來驗證 ICD 碼研究中，僅一位研究者單獨使用病歷回顧來驗證診斷正確性，因此可能會有偏差。若有另一位研究者亦獨立回顧病例，方能得知兩位回顧者間之一致性，以及驗證結果之可複製性。(2)在計算癌症別存活率時，判定病人是否死於泌尿道上皮癌

之基準，乃基於癌症登記資料庫中之死因碼是否為泌尿道上皮癌，但並未也無法確認死因登錄之正確性，也因此本研究之全死因存活率之結果應較癌症別存活別率結果精準。



#### 4.6 未來展望及研究方向

本研究中已有轉移之病人，手術與否在病人存活上並未達到統計上之顯著差異。然而因本研究中有轉移之病人僅 74 位，其中 29 位接受手術治療，而 45 位未接受手術治療，故未顯示統計顯著差異之結果有可能是因轉移病人在手術變數各分群之人數太小，以致統計力不足，無法顯示出差異。故未來應針對上泌尿道上皮癌病人已轉移者，進行一研究收錄更多病人，來回答此問題。此外，對於女性為何在上泌尿道上皮侵襲癌之存活較佳之可能原因，亦尚待進一步研究來釐清。ICD 碼在上泌尿道上皮癌之登錄碼甚多，但只有發生於單一器官之上泌尿道上皮癌之 ICD 登錄碼(如:189.1 或 C65.9 表腎盂癌，189.2 或 C66.9 表輸尿管癌)，可由 ICD 碼得知上泌尿道上皮癌發生之器官部位，其餘表達發生於多器官之泌尿道上皮癌之 ICD 登錄碼(如 189.8 或 C68.8 表連續性跨器官之泌尿上皮癌，189.9 或 C68.9 表未明示位置之上皮癌)，皆無法由 ICD 碼得知泌尿道上皮癌發生之器官部位，故應發展合適的編碼系統，以期達到既能分類，也能得知癌症發生器官位置之實用性。

## 參考文獻

1. Yu DS: Update on urothelial carcinoma. In: Clinical Urology, 1st ed. Edited by Kuo HC, Lai MK, Yang CR et al. Taiwan: Taiwan Urological Association, vol. 2, pp. 1372-1384, 2012
2. Huang PC, Yu HJ: Urothelial carcinoma of the upper urinary tract. In: Clinical Urology, 1st ed. Edited by Kuo HC, Lai MK, Yang CR et al. Taiwan: Taiwan Urological Association, vol. 2, pp. 1385-1392, 2012
3. Wu MM: Renal cancer. In: Epidemiological characteristics and preventive strategies of cancers in Taiwan, 1st ed. Edited by Chen CJ and C. KY. Taiwan: S. Y. Dao Cancer Prevention Foundation, pp. 102-120, 2011
4. Munoz JJ, Ellison LM: Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol, 2000; **164**: 1523.
5. Mellempgaard A, Carstensen B, Norgaard N et al: Trends in the incidence of cancer of the kidney, pelvis, ureter and bladder in Denmark 1943-88. Scand J Urol Nephrol, 1993; **27**: 327.
6. Cancer Incidence in Five Continents. Edited by M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, vol. IX, pp. p590-597, 2007
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol, 2010; **7**: 245.
8. Wihlborg A, Johansen C: Incidences of kidney, pelvis, ureter, and bladder cancer in a nationwide, population-based cancer registry, Denmark, 1944-2003. Urology, 2010; **75**: 1222.
9. Kirkali Z, Tuzel E: Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis. Crit Rev Oncol Hematol, 2003; **47**: 155.
10. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E et al: Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. Eur Urol, 2011; **60**: 1258.
11. Roupert M, Zigeuner R, Palou J et al: European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol, 2011; **59**: 584.
12. Taiwan Cancer Registry Interactive Query. Data access on April, 19th, 2016 via <http://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx>
13. Garne JP, Aspegren K, Moller T: Validity of breast cancer registration from one hospital into the Swedish National Cancer Registry 1971-1991. Acta Oncol, 1995; **34**: 153.
14. Bray F, Parkin DM: Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. Eur J Cancer, 2009; **45**: 747.
15. Hall S, Schulze K, Groome P et al: Using cancer registry data for survival studies: the example of the Ontario Cancer Registry. J Clin Epidemiol, 2006; **59**: 67.
16. Cheng CL, Lee CH, Chen PS et al: Validation of acute myocardial infarction cases in the national health insurance research database in taiwan. J Epidemiol, 2014; **24**: 500.
17. Holmang S, Amsler-Nordin S, Carlson K et al: Completeness and correctness of registration of renal pelvic and ureteral cancer in the Swedish Cancer Registry. Scand J Urol Nephrol, 2008; **42**: 12.
18. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C et al: Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. Scand J Urol Nephrol, 2000; **34**: 95.

19. Korhonen P, Malila N, Pukkala E et al: The Finnish Cancer Registry as follow-up source of a large trial cohort--accuracy and delay. *Acta Oncol*, 2002; **41**: 381.
20. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP et al: EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol*, 2004; **46**: 147.
21. Charbit L, Gendreau MC, Mee S et al: Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol*, 1991; **146**: 1243.
22. 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**: 594.
23. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP: Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer*, 1988; **62**: 2016.
24. Kakizoe T, Fujita J, Murase T et al: Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. *J Urol*, 1980; **124**: 17.
25. Krogh J, Kvist E, Rye B: Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. *Br J Urol*, 1991; **67**: 32.
26. Racioppi M, D'Addessi A, Alcini A et al: Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumours. *Br J Urol*, 1997; **80**: 707.
27. Chen WJ, Kuo JY, Chen KK et al: Primary urothelial carcinoma of the ureter: 11-year experience in Taipei Veterans General Hospital. *J Chin Med Assoc*, 2005; **68**: 522.
28. Tan LB, Chang LL, Cheng KI et al: Transitional cell carcinomas of the renal pelvis and the ureter: comparative demographic characteristics, pathological grade and stage and 5-year survival in a Taiwanese population. *BJU Int*, 2009; **103**: 312.
29. Chen CY, Liao YM, Tsai WM et al: Upper urinary tract urothelial carcinoma in eastern Taiwan: high proportion among all urothelial carcinomas and correlation with chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc*, 2007; **106**: 992.
30. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al: The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol*, 2010; **58**: 574.
31. Li CC, Chang TH, Wu WJ et al: Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol*, 2008; **54**: 1127.
32. Li WM, Li CC, Ke HL et al: The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol*, 2009; **182**: 451.
33. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G et al: Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*, 2004; **28**: 1545.
34. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H et al: The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2012; **61**: 245.
35. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH et al: The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*, 2003; **98**: 1620.
36. Papatsoris AG, Chrisofos M, Skolarikos A et al: Upper urinary tract transitional cell carcinoma. A 10-year experience. *Tumori*, 2008; **94**: 75.
37. Williams AK, Kassouf W, Chin J et al: Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in

upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013; **31**: 1161.

38. Yafi FA, Novara G, Shariat SF et al: Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*, 2012; **110**: E7.

39. Bethesda MD: Multiple primary and histology coding rules: National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results Program, 2007

40. Fritz A, Percy C, Jack A et al: International Classification of Diseases for Oncology, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000

41. Amin MB: Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol*, 2009; **22 Suppl 2**: S96.

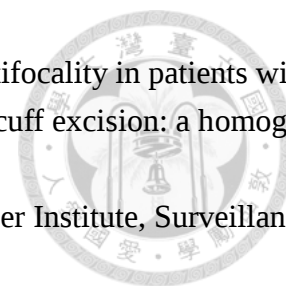
42. Nigwekar P, Amin MB: The many faces of urothelial carcinoma: an update with an emphasis on recently described variants. *Adv Anat Pathol*, 2008; **15**: 218.

43. Zhai QJ, Black J, Ayala AG et al: Histologic variants of infiltrating urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2007; **131**: 1244.

44. Lopez-Beltran A, Martin J, Garcia J et al: Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. Histopathology, histochemistry and immunohistochemical expression of carcinoembryonic antigen. *Histol Histopathol*, 1988; **3**: 63.

45. Black PC, Brown GA, Dinney CP: The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol*, 2009; **27**: 3.

46. Roupret M, Babjuk M, Comperat E et al: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol*, 2015; **68**: 868.



## 附錄

附錄一：上皮癌之組織型態類別與癌症登記編碼



| 組織型態類別                                                                                                                                      | 癌症登記編碼 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| papillary carcinoma, papillary transitional cell carcinoma                                                                                  | 8130   |
| With squamous, glandular or trophoblastic differentiation, nested carcinoma, microcystic carcinoma, unspecified transitional cell carcinoma | 8120   |
| Micropapillary carcinoma                                                                                                                    | 8131   |
| Lymphoepithelioma-like carcinoma, plasmacytoid carcinoma                                                                                    | 8082   |
| Giant cell carcinoma                                                                                                                        | 8031   |
| Sarcomatoid carcinoma                                                                                                                       | 8122   |
| Undifferentiated carcinoma                                                                                                                  | 8020   |

From: Johnson CH, Peace S, Adamo P, Fritz A, Percy-Laurry A, Edwards BK. The 2007 Multiple Primary and Histology Coding Rules. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Bethesda, MD, 2007<sup>39</sup>