

文章编号 1006-8147(2016)06-0516-04

论 著

单中心 214 例非肌层浸润性膀胱癌复发因素分析

吴雨征, 杨 同, 安泽生, 薄志强, 张洪团, 张昌文, 徐 勇

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211)

摘要 目的: 分析影响非肌层浸润性膀胱癌复发的风险因素及其临床意义。方法: 回顾分析 214 例非肌层浸润性膀胱癌患者的全部临床资料, 对性别、年龄、体质指数、是否合并高血压、糖尿病、肿瘤数量、大小(多发肿瘤以最大肿瘤直径定义)、分期、组织学分级、术后是否即刻灌注治疗、静脉化疗等因素进行生存分析, 初次复发或进展为终点事件, 运用 Log-Rank 检验, Kaplan-Meier 法单因素分析比较各因素无病生存率差异, Cox 比例风险回归模型多因素分析复发的独立风险因素。结果: 214 例非肌层浸润性膀胱癌患者平均就诊年龄 68.5 岁, 男:女=1.4:1, 随访时间 8~48 个月, 复发 63 例(总复发率 29.3%)。单因素分析发现, 肿瘤数目、大小、分级、分期, 是否行即刻膀胱灌注治疗与复发相关, 有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素分析显示, 肿瘤数目、大小、分级、分期, 是否行即刻膀胱灌注治疗是非肌层浸润性膀胱癌复发的独立预测因子。结论: 肿瘤数目、肿瘤大小、肿瘤分级、肿瘤分期是非肌层浸润性膀胱癌复发的独立风险因素。膀胱即刻灌注是非肌层浸润性膀胱癌的保护因素。

关键词 膀胱肿瘤; 复发; 风险因素

中图分类号 R737.14

文献标志码 A

Exploring the risk factors of recurrence in 214 patients with non-muscle invasive bladder cancer by retrospectively analysis

WU Yu-zheng, YANG Tong, AN Ze-sheng, BO Zhi-qiang, ZHANG Hong-tuan, ZHANG Chang-wen, XU Yong

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University; Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** To explore the main influencing factors and clinical significance of the recurrence of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods:** Two hundred and fourteen patients with NMIBC were retrospectively reviewed in single center. Gender, age, BMI, hypertension, diabetes, tumor size, tumor number, tumor grade, tumor stage, immediately intravesical instillation and intravesical chemotherapy were predicted to be the risk factors. Survival analysis was carried out by employing Kaplan-Meier and Cox proportional hazard model. **Results:** Finally 214 patients with NMIBC were studied, with mean age of 68.5 years at presentation, and male to female ratio was 1.4:1. Based on 8-48 months of following up, 63 (29.3%) of 214 cases had recurrence. Univariate analysis indicated that number, size, grade and stage of tumor and immediate intravesical instillation were significantly associated with the recurrence of NMIBC (all $P<0.05$). Number, size, grade and stage of tumor and immediate intravesical instillation were independent risk factors for recurrence of NMIBC. **Conclusion:** Number, size, grade and stage of tumor are the independent risk factors for recurrence of NMIBC. Immediate intravesical instillation is protective for recurrence of NMIBC.

Key words urinary bladder neoplasms; recurrence; risk factors

膀胱癌在世界范围内是发病率最高的癌症之一。资料显示, 2015 年中国的膀胱癌新发病人达每千人 80.5 例, 死亡率达每千人 32.9 例^[1]。大约 75% 的新诊断膀胱癌病理为 NMIBC(非肌层浸润性膀胱癌), 包括 Ta 期(黏膜层), T1 期(黏膜下层)及 CIS(原位癌)^[2]。此类型膀胱癌标准治疗方式为经尿道膀胱肿瘤电切术联合膀胱灌注治疗。既往研究表明 NMIBC 的 1 年复发率达 15%~70%, 5 年的进展率达 7%~40%^[3]。因此, 术后随访对患者生存十分重要。一些外国研究学者评估了 NMIBC 复发、进展的危险因素, 包括吸烟, 高体质指数(BMI), 肿瘤的数量、大小、分期、分级、复发频率及原位癌, 术后即刻灌注等, 以此为基础形成了若干 NMIBC 风险预测模型, 如 CUETO(西班牙泌尿系统肿瘤治疗研究组)^[4]及 EORTC(欧洲癌症治疗研究组织)的预测模型^[5]。对这些危险因素有必要进行综合评价分析, 判定其临床应用价值。因此本文对 214 例膀胱癌患者进行回顾性分析, 以期望指导术后随访及风险管理。

1 资料与方法

1.1 临床资料 天津医科大学第二医院于 2012 年 1 月-2014 年 12 月共收治膀胱癌 464 例, 经医院伦理委员会批准后, 对住院患者的病例资料进行回顾性分析, 其中 343 例患者行手术治疗, 包括: TURBT(经尿道膀胱肿瘤电切术)、膀胱部分切除术、根治

作者简介 吴雨征(1991-), 男, 硕士在读, 研究方向: 泌尿外科; 通信作者: 徐勇, E-mail: xuyong8816@sina.com。

性膀胱切除术+输尿管皮肤造口术、根治性膀胱切除术+回肠膀胱术等。依据本项研究目的,制定病例的准入标准为:按 UICC(国际抗癌联盟)2009 年第 7 版的 TNM 分期法为 Ta 期、T1 期,按 2004 年 WHO(世界卫生组织)公布的分级法病理为乳头状尿路上皮癌,手术方式为经尿道膀胱肿瘤电切术。病例排除标准:组织病理学证实为转移性肿瘤的患者,病人基本信息缺失,因严重心肺等疾病未能接受常规随访患者,接受放射治疗。最终收入本次研究的患者共 214 例。术后即刻灌注治疗定义为术后 24 h 内行膀胱灌注化疗,灌注药物包括羟喜树碱、表柔比星、吡柔比星等,按药品说明书溶解药物,灌注前排空膀胱,灌注时间为 30 min,期间变换体位。术后静脉化疗采用 GC(吉西他滨和顺铂)方案,化疗反应较重者改用奥沙利铂。依据 2014 版泌尿外科疾病诊疗指南,定义术后随访内容为术后前 2 年每 3 个月行 1 次膀胱镜检查,第 3 年每 6 个月行膀胱镜检查,第 5 年开始每年 1 次直到终身。

1.2 随访 对纳入标准的患者随访方式为查阅住院病历、门诊复查或电话询问患者本人或熟知病情的患者家属,统计随访内容包括:性别、年龄、身高、体质指数,是否合并高血压、糖尿病,肿瘤数量、大小(多发肿瘤以最大肿瘤直径定义)、分期、组织学分级,术后是否即刻灌注治疗,静脉化疗,根据本项研究目的设定随访的终点事件为术后首次膀胱癌复发或进展,复发定义为膀胱镜检查提示膀胱腔内出现任何新的肿瘤,进展定义为 TURBT 术后出现肿瘤分期升高,或肿瘤恶性程度增加,即由低分级变为高分级,或出现远处转移。

1.3 数据删失 研究对象由于其他原因死亡、与病人失去了联系等,终点事件发生之前的死亡、失访或截至随访结束,患者仍然无病生存,没有出现终点事件,视为数据删失。

1.4 统计学分析 资料经双份录入、逻辑校对,用 Excel 建立数据库,采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。非肌层浸润性膀胱肿瘤复发和进展的危险因素,包括年龄、性别、BMI、合并症、肿瘤特征、即刻膀胱灌注及静脉化疗,采用 Kaplan-Meier 法分析,用 Log-rank 法进行显著性检验,选择单因素分析有意义的变量进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 截止至 2014 年 12 月随访结束,本组研究对象的随访时间为 8~48 个月,平均 (23.81 ± 10.80) 个月;最终总共 203 例获随访,失访

11 例(7 例拒绝随访,4 例失联),无病生存(未复发或进展)140 例,死亡(非疾病特异性)14 例,复发 63 例(总复发率 29.3%),进展 32 例(总进展率 15.6%);样本量与风险因素个数比超过 20,总体数据符合生存分析要求。

2.2 单因素分析结果 本研究将年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、肿瘤数目、肿瘤大小、肿瘤分期、组织学分级、是否行术后即刻膀胱灌注治疗及是否静脉化疗共 11 项随访内容结果进行 Kaplan-Meier 法单因素,Log-rank 时序检验,分析其对 TURBT 后患者膀胱癌复发的影响,分析结果表明,患者的肿瘤数目、大小、分级、分期,是否行即刻膀胱灌注治疗 5 项因素有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 膀胱癌患者术后复发单因素分析结果

Tab 1 Univariate analysis of the recurrence of NMIBC

| 影响因素 | n | 复发 | χ^2 | P |
|----------------|-----|----|----------|-------|
| 年龄 <60 岁 | 60 | 18 | 0.057 | 0.811 |
| ≥60 岁 | 143 | 45 | | |
| 性别 男 | 117 | 33 | 1.872 | 0.171 |
| 女 | 86 | 30 | | |
| BMI <18.5 | 32 | 12 | 2.292 | 0.318 |
| 18.5≤BMI<23.9 | 118 | 35 | | |
| ≥23.9 | 53 | 16 | | |
| 高血压 无 | 109 | 34 | 0.237 | 0.626 |
| 有 | 94 | 29 | | |
| 糖尿病 无 | 136 | 33 | 2.42 | 0.120 |
| 有 | 67 | 30 | | |
| 肿瘤数目 1 个 | 54 | 10 | 15.754 | 0.000 |
| 2~7 个 | 107 | 33 | | |
| ≥8 个 | 42 | 20 | | |
| 肿瘤大小 <30 mm | 134 | 34 | 8.765 | 0.003 |
| ≥30 mm | 69 | 29 | | |
| 肿瘤分期 Ta | 41 | 8 | 6.406 | 0.011 |
| T1 | 162 | 55 | | |
| 组织学分级 乳头状瘤 | 1 | 0 | 15.909 | 0.001 |
| 低度恶性潜能尿路上皮乳头状瘤 | 9 | 1 | | |
| 低级别尿路上皮癌 | 145 | 34 | | |
| 高级别尿路上皮癌 | 48 | 28 | | |
| 接受即刻膀胱灌注 否 | 43 | 21 | 21.361 | 0.000 |
| 是 | 160 | 42 | | |
| 接受静脉化疗 否 | 107 | 42 | 1.291 | 0.256 |
| 是 | 96 | 21 | | |

2.3 多因素分析结果 将肿瘤数目、大小、组织学分级、肿瘤分期,是否行即刻膀胱灌注治疗,是否静脉化疗均纳入 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示:肿瘤数目、大小、分期、组织学分级均与非肌层浸润性膀胱癌的复发相关($P<0.05$)。即刻膀胱灌注是 NMIBC 患者的保护因素[$Exp(\beta)<1$],见表 2。

表2 膀胱癌患者术后复发多因素分析结果

Tab 2 Multivariate analysis of the recurrence of NMIBC

| 影响因素 | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(β) | 95%CI I for Exp(β) |
|--------|--------|-------|--------|----|-------|--------|-----------------------|
| 肿瘤数目 | 0.577 | 0.179 | 10.390 | 1 | 0.001 | 1.780 | 1.254-2.528 |
| 肿瘤大小 | 1.561 | 0.356 | 09.251 | 1 | 0.000 | 4.766 | 2.372-9.573 |
| 组织学分级 | 1.430 | 0.278 | 26.429 | 1 | 0.000 | 4.181 | 2.432-7.212 |
| 肿瘤分期 | 1.749 | 0.407 | 18.440 | 1 | 0.000 | 4.181 | 2.423-7.212 |
| 即刻膀胱灌注 | -2.938 | 0.413 | 50.631 | 1 | 0.000 | 0.053 | 0.024-0.009 |

3 讨论

作为泌尿系统常见肿瘤之一,膀胱癌的流行病学,高危因素,检查方式,治疗方法和随访一直受到广泛研究。而 NMIBC 作为发病率最高的亚型之一,很多研究学者也正探讨其发生、发展及复发的危险因素。既往文献对 NMIBC 复发的危险因素主要考虑其肿瘤学特征,包括分级、分期及肿瘤直径等。通过查阅既往文献,我们发现高血压、糖尿病^[6-8]及肥胖^[15]也在肿瘤发生、发展中起作用,静脉化疗也在预防肿瘤复发中起作用。因此,本项研究纳入高血压、糖尿病、BMI、静脉化疗作为影响因素,同时包括肿瘤特征因素,探究其对 NMIBC 复发的影响,糖尿病作为慢性代谢性疾病,已被证明与泌尿系肿瘤的不良预后相关^[6-8]。我们的研究结果与既往研究结果不同,显示伴有糖尿病的膀胱癌患者复发率未见明显增加,考虑可能与不同患者肿瘤学分期及分级不同,肿瘤性质具有差异,同时研究的其他因素有关,还可能与地区差异,糖尿病患者治疗方式不同有关,因此影响分析结果,造成糖尿病这个因素在本研究中不是一个危险因素。既往研究显示长期高血糖暴露诱导肿瘤细胞增殖、转移^[9]和突变^[10]。血糖升高间接增加了胰岛素、胰岛素类似物生长因子 1 和炎性细胞因子 1,组成了促进肿瘤生长的微环境^[11]。此外,高血糖损伤了细胞吞噬作用和淋巴细胞增殖,进而削弱了免疫监视作用^[12]。同时研究资料显示大部分糖尿病患者治疗药物为二甲双胍,而既往研究发现二甲双胍不能降低膀胱癌发病率,但能延长复发时间,可复发时间并无统计学差异^[13]。Patel 等^[14]研究行前列腺癌根治术患者时发现,尽管糖尿病患者中癌症复发率更高,但是二甲双胍与前列腺癌复发率无明显相关。因此在今后研究中我们应更加重视糖尿病、糖尿病药物与膀胱癌患者预后关系,指导临床实践。

随着现代生活水平提高,肥胖人群逐渐增多,因此将 BMI 纳入本项研究。经随访及统计学分析后,发现不同 BMI 分级患者的复发率无明显差异。此研究与 Kluth 等研究结果不同,其研究结果显示:肥胖患者肿瘤特异性生存结果较差^[15];同样,美国的一组研究结果显示肥胖的 Ta、T1 期膀胱癌患者肿

瘤复发率较高。其可能机制为:从生化角度来说,肥胖患者伴有较高能量代谢、全身炎症^[15-16],促进了肿瘤生长。另外,从常识角度及流行病学调查显示肥胖患者缺乏足够锻炼^[17],一项包含 27 784 例患者的研究显示锻炼是预防膀胱癌的一项保护因子^[18]。当然考虑到本项研究例数较少、患者地区差异、BMI 指数划分标准等原因,造成的研究结果差异,仍需进一步研究。

在静脉化疗中,本研究结果显示静脉化疗未能显著降低复发率。目前,吉西他滨和顺铂是原位高级别尿路上皮癌和转移灶静脉化疗应用最广泛的药物^[19],而奥沙利铂对肾脏损伤更小。既往研究主要关注于根治性膀胱全切术后行静脉化疗联合膀胱灌注化疗,但已有学者在临床 T1G3 期膀胱癌中发现静脉化疗可减少膀胱肿瘤复发率,其机制可能为静脉化疗药物能够抵达微小转移灶及盆腔淋巴结^[20],而这些组织正是仅行膀胱灌注治疗的缺陷,因此联合治疗效果更好。考虑本次研究对象为 NMIBC,恶性程度较低,淋巴结转移灶及远处转移可能较小,因此静脉化疗治疗效果并不显著。

本研究还发现 T1 期患者复发率较 Ta 期患者明显增高,有统计学差异($P<0.05$),表明膀胱癌患者肿瘤分期与复发相关。以往研究主要关注于接受 TURBT 的 T1 期膀胱癌患者的初次复发风险因素及进展为肌层浸润性膀胱癌的风险因素。例如, Takaoka 等^[21]回顾性分析 73 位高级别 pT1 的膀胱癌患者,研究内容包括初次 TUR 时间, RFS(无复发生存期)和 PFS(无进展生存期),二次 TURBT 时肿瘤残余的风险因素。为了评估 T1 期膀胱癌患者膀胱黏膜固有层侵及深度的预测价值, Soukup 等^[22]进行了回顾性研究并得出结论,膀胱固有膜的侵及深度是肿瘤进展、肿瘤特异性生存期和总体生存期的危险因素。丁强等^[23]回顾性分析单中心 698 名接受 TUR 治疗患者的临床资料,鉴别出一些复发及进展的危险因素,包括肿瘤分期。另一项研究表明浸润深度是高危 NMIBC 的预后预测因子^[24]。总之,上述研究表明 T1 期较 Ta 期膀胱癌患者复发风险较高。

尽管 TUR 后行 BCG 膀胱灌注治疗被认为是膀胱癌患者最佳的辅助治疗方案,但是我国大部分医院仍行化学药物灌注治疗。Okamura 等^[25]进行的一项随机试验表明 TUR 术后行吡柔比星即刻膀胱灌注治疗能够减少 NMIBC 患者的复发风险。Perlis 等^[26]在 1 项包括 2 548 名患者队列研究中发现表柔比星可以减少 NMIBC 患者复发风险。对于国内患者,丁强等^[23]研究发现蒽环类抗生素(如吡柔比星、表柔比

星等)在预防膀胱癌短期复发中作用显著。在本项研究中发现 TUR 后即刻膀胱灌注治疗(24 h 内)为 NMIBC 的保护因子,且接受此种治疗的患者复发风险较低。既往研究表明,膀胱灌注治疗能够杀灭行 TURBT 时产生的游离肿瘤细胞,同时杀灭电切部位的残留肿瘤细胞及一些很小以至于容易忽略的肿瘤,因此 TUR 后膀胱灌注时间与患者预后相关。

在我们的研究中还发现,肿瘤的大小、数目与肿瘤复发相关。考虑膀胱肿瘤体积增大及数目增加导致肿瘤负荷增加,经尿道电切手术难以完全切除肿瘤,导致复发率升高。此研究结果与多项结果^[27]相似。

当然,影响 NMIBC 复发的因素可能还包括手术医师临床经验,是否合并原位癌等,仍需进一步探讨。同时本研究为回顾性分析,研究过程中病例的选择、诊治过程的标准不够统一,可能影响统计结果,同时如随访期限能再适当延长,得出的结论将更加有助于指导临床实践。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115
- [2] Burger M, Catto J W, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(2):234
- [3] Kurth K H, Denis L, Bouffouix C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours[J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31A(11):1840
- [4] Fernandez -Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model[J]. *J Urol*, 2009, 182(5):2195
- [5] Sylvester R J, van der Meijden A P, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3):465
- [6] Rieken M, Xylinas E, Kluth L, et al. Association of diabetes mellitus and metformin use with oncological outcomes of patients with non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2013, 112(8):1105
- [7] Hwang E C, Kim Y J, Hwang I S, et al. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Int J Urol*, 2011, 18(11):769
- [8] Hwang I, Jung S I, Nam D H, et al. Preoperative hydronephrosis and diabetes mellitus predict poor prognosis in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7(3/4):E215
- [9] Masur K, Vetter C, Hinz A, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(2):345
- [10] Turturro F, Friday E, Welbourne T. Hyperglycemia regulates thioredoxin -ROS activity through induction of thioredoxin -interacting protein (TXNIP) in metastatic breast cancer-derived cells MDA-MB-231[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7:96
- [11] García-Jiménez C, García-Martínez J M, Chocarro-Calvo A, et al. A new Link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(1):R51
- [12] Krone C A, Ely J T. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy[J]. *Integr Cancer Ther*, 2005, 4(1):25
- [13] Heidari F, Abbas Z S, Mir H H, et al. Metformin for the prevention of bladder cancer recurrence: is it effective [J]. *Nephrourol Mon*, 2016, 8(3):e30261
- [14] Patel T, Hruby G, Badani K, et al. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin[J]. *Urology*, 2010, 76(5):1240
- [15] Kluth L A, Xylinas E, Crivelli J J, et al. Obesity is associated with worse outcomes in patients with T1 high grade urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Urol*, 2013, 190(2):480
- [16] Bianchini F, Kaaks R, Overweight V H. Obesity, and cancer risk[J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(9):565
- [17] Blanchard C M, Stein K, Courneya K S. Body mass index, physical activity, and health-related quality of Life in cancer survivors[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42(4):665
- [18] Keimling M, Behrens G, Schmid D, et al. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(7):1862
- [19] Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, et al. Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2012, 10(1):1
- [20] Carles J, Esteban E, Climent M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(8):1359
- [21] Takaoka E I, Matsui Y, Inoue T, et al. Risk factors for intravesical recurrence in patients with high-grade T1 bladder cancer in the second TUR era[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(4):404
- [22] Soukup V, Duková J, Peřl M, et al. The prognostic value of T1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study[J]. *Urol Int*, 2014, 92(2):150
- [23] Liu S, Hou J, Zhang H, et al. The evaluation of the risk factors for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) recurrence after transurethral resection (TURBT) in Chinese population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123617
- [24] Hu Z, Mudaliar K, Quek M L, et al. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18(2):49
- [25] Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. Randomized study of single early instillation of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(9):2363
- [26] Perlis N, Zlotta A R, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(3):421
- [27] Chamie K, Litwin M S, Bassett J C, et al. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis[J]. *Cancer*, 2013, 119(17):3219