

文章编号 1006-8147(2017)04-0357-04

论著

≤pT₂N₀M₀膀胱癌根治术后近期复发的影响因素分析

陈可新,郝晓东,薄志强,刘豫,杜娥,张志宏

(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:探讨膀胱癌(≤pT₂N₀M₀)根治术(RC)后患者肿瘤近期复发的影响因素。方法:回顾性分析173例行RC患者的临床资料,将RC术后患者分为两组:≤6月复发为近期复发,>6月为非近期复发。分析肿瘤部位、肿瘤单发或多发、肿瘤直径、肿瘤分期、分级、切断尿道的方式、术中输血等因素与术后肿瘤近期复发的关系。结果:173例患者中63例(36.4%)出现肿瘤复发,其中近期复发19例(10.9%),非近期复发44例(25.4%)。性别、肿瘤数量、离断尿道方式、术中淋巴清扫术、后尿道肿瘤侵犯为近期复发的影响因素($\chi^2=4.02, 4.73, 7.15, 4.47, 5.42, P<0.05$),其中性别、离断尿道方式、肿瘤侵犯后尿道为近期肿瘤复发的独立危险因素($RR=0.124, 7.154, 5.415, P<0.05$)。结论:性别、离断尿道方式、肿瘤侵犯后尿道为RC术后近期复发的独立危险因素。

关键词 膀胱癌;膀胱癌根治术;近期复发;危险因素

中图分类号 R737.14

文献标志码 A

Influencing factors and prognosis of short-term relapse after radical cystectomy of primary bladder cancer (≤pT₂N₀M₀)

CHEN Ke-xin, HAO Xiao-dong, BO Zhi-qiang, LIU Yu, DU E, ZHANG Zhi-hong

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

Abstract Objective: To investigate the influencing factors and prognosis of short-term recurrence after radical cystectomy (RC) of primary bladder cancer (≤pT₂N₀M₀). **Methods:** Clinical data of 173 patients who received radical cystectomy were analyzed. Some patients with early clinical pathological diagnosis, had no lymph node disease (≤pT₂N₀M₀). Tumor recurrence occurred within 6 months after operation was defined as short-term recurrence. Relationship between postoperative tumor recurrence and the tumor site, tumor number, tumor diameter, tumor staging, grading, the way of mutilating urethra, intraoperative blood transfusion and so on were analyzed. **Results:** In 173 patients, 63 cases (36.4%) had tumor recurrence, including 19 cases (10.9%) with in short-term recurrence and non short-term recurrence in 44 cases (25.4%). Sex, tumor number, mutilating urethra without occlusion, lymph node dissection, posterior urethra invasion were influencing factors for short-term recurrence ($\chi^2=4.02, 4.73, 7.15, 4.47, 5.42, P<0.05$), sex, posterior urethra invasion, mutilating urethra without occlusion as independent risk factors for recent tumor recurrence ($RR=0.124, 7.154, 5.415, P<0.05$). **Conclusion:** Sex, the way of mutilating urethra, and the tumor invasion of the urethra are independent risk factors for short-term tumor recurrence. There is a significant difference in the survival rates between patients with short-term and non-short-term tumor recurrence.

Key words bladder cancer; radical cystectomy; short-term recurrence; risk factors

膀胱癌是一种常见的恶性肿瘤,在世界范围内发病率居恶性肿瘤的第11位^[1],而肌层浸润性膀胱癌的治疗仍以根治性膀胱切除术(RC)为主。随着医疗技术的不断发展,RC后的患者5年无瘤生存率近75%^[2]。然而在肿瘤的临床研究中,很多实质器官的肿瘤根治术后存在复发的情况,其中,肝癌、胃癌、肺癌等肿瘤根治术治疗后存在早期复发和晚期复发的情况,而且两种复发预后相差极大^[3-4],研究肿瘤早期复发因素对于延长患者生存时间意义重大。对于膀胱癌而言,没有明确的定义出早期复发的概念,根据早前国外的相关报道,RC术后膀胱癌

局部复发进展和远处转移在术后前24月内最高^[5],在近期欧洲的一项多中心队列研究中,约有2.3%的肿瘤早期(≤pT₂N₀M₀)患者在不足6月出现肿瘤的复发,我院临床治疗过程中也发现部分肿瘤早期患者(≤pT₂N₀M₀)在RC术后不足6月出现局部复发或远处转移,术前评估这些患者预后较好,但术后出现了较早的复发,预后较差。因此,如何预测RC术后近期复发成为临床亟待解决的难题。本研究回顾性分析了2006年1月-2013年12月天津医科大学第二医院收治的173例行RC术后患者的临床资料,旨在分析影响RC近期复发相关的独立危险因素,为术后早期临床干预提供依据,改善RC术后患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组行RC的患者173例,男151例,

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81400686)

作者简介 陈可新(1989-),男,硕士在读,研究方向:泌尿外科;通信作者:张志宏,E-mail:drzhangzhong@163.com。

女22例。年龄35~88岁,中位年龄64.4岁。肿瘤直径 ≥ 3 cm 109例,肿瘤侵犯膀胱颈22例,行淋巴结清扫30例,肿瘤单发67例,多发106例,术后化疗60例,术前化疗17例,化疗药物为吉西他滨或多西他赛联合奥沙利铂或顺铂,2~6周不等。术中行膀胱灌药20例,腔内灌药为羟喜树碱、表柔比星等。

根治性膀胱切除术手术的指征:(1) T_2-T_{4a} , N_0-X, M_0 浸润性膀胱癌;(2)高危非肌层浸润性膀胱癌(高级别);(3)反复复发的非肌层浸润性膀胱癌;(4)TUR和膀胱灌注治疗无法控制的广泛乳头状病变;(5)患者无严重合并症,心肺等重要器官尚可,无其他手术禁忌证。手术方式:腹腔镜下根治性膀胱切除术35例,开放性根治性膀胱切除术138例,我院RC术离断尿道方式有2种,先钳夹闭尿道使膀胱中尿液不经过尿道流出再行离断67例,未予先夹闭尿道直接离断106例。术后病理检查结果均确认为尿路上皮癌($\leq pT_2N_0M_0$)。

1.2 随访情况 患者术后1年内每3月复查B超(包括肝、肾、腹膜后、盆腔),尿脱落细胞学检查,胸部X线检查,盆腔CT平扫检查。术后1年,每6个月进行1次上述检查,若有相关骨痛症状则进行ECT骨扫描检查,怀疑肿瘤复发时行碘造影剂加强CT检查。患者复查出现肿瘤复发后立即住院治疗,半年内复发或肿瘤多发者行再次手术或全身化疗或局部放射治疗。患者术后以电话、门诊复查等方式进行随访,术后2年内每3个月随访1次,超过2年后每6个月随访1次,术后中位随访时间30(3~96)个月。

1.3 分析方法 以术后半年为界,将肿瘤病人分为近期复发(≤ 6 月)和非近期复发(≥ 6 月)。将可能影响RC术后复发的15项因素作为分析指标。分析术前化疗、术后化疗、糖尿病、术中输血、术中膀胱灌药、术中淋巴清扫、肿瘤分期、分级、肿瘤直径等因素与肿瘤近期复发的关系。

1.4 统计学分析 应用SPSS 19.0统计软件进行分析,计数资料的单因素分析采用 χ^2 检验或确切概率法分析两组患者临床病理资料间的差异,初步预测可能与RC术后近期复发的相关因素,然后将所有相关因素进行多因素分析,采用Cox多因素回归模型,找出RC术后近期复发的独立危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤复发情况 截至2016年3月,本组患者中位随访时间为24个月,随访率约为84%。173例患者中63例(36.4%)出现肿瘤复发,近期复发

19例(10.9%),其中9例出现局部盆腔复发,2例出现尿道复发,8例出现全身复发;非近期复发44例(25.4%),其中局部复发13例,远处转移31例。

2.2 肿瘤复发危险因素 单因素分析结果显示,性别、肿瘤多发、断尿道的方式(未夹闭直接离断)、肿瘤侵犯后尿道、术中淋巴清扫是术后肿瘤近期复发的影响因素($P < 0.05$)。多因素分析结果显示离断尿道方式、性别、肿瘤侵犯后尿道为近期肿瘤复发的独立危险因素($P < 0.05$)。见表1、2。

表1 173例膀胱癌患者根治术后肿瘤复发的单因素分析结果(n)
Tab 1 Single factor analysis of 173 cases with tumor recurrence after radical resection of bladder cancer (n)

影响因素	近期复发 (n=19)	近期未复发 (n=154)	χ^2	P
性别	男	14	4.022	<0.05
	女	5		
是否多发	多发	16	4.733	<0.05
	单发	3		
肿瘤直径	<3 cm	5	1.044	>0.05
	≥ 3 cm	14		
肿瘤分级	低级别	2	0.2	>0.05
	高级别	17		
手术方式	开放	15	0.009	>0.05
	腹腔镜	4		
年龄	≥ 64.4 岁	12	0.67	>0.05
	<64.4岁	7		
术后化疗	有	3	3.363	>0.05
	无	16		
术前化疗	有	4	3.036	>0.05
	无	15		
肿瘤分期	t2	8	0.109	>0.05
	$\leq t1$	11		
术中输血	≤ 400 mL	14	0.94	>0.05
	>400 mL	5		
肿瘤侵犯后尿道	无	10	5.415	<0.05
	有	9		
术中淋巴清扫	未行	19	4.478	<0.05
	已行	0		
断尿道方式	先夹后断	2	7.154	<0.05
	直接离断	17		
膀胱颈侵犯	无	17	0.092	>0.05
	有	2		
术中膀胱灌药	无	13	0.09	>0.05
	有	6		

表2 173例膀胱癌患者根治术后肿瘤复发的多因素分析结果(n)
Tab 2 Multivariate analysis with 173 cases with tumor recurrence after radical resection of bladder cancer (n)

影响因素	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95.0% CI 用于 Exp(B)	
						下部	上部
性别	-1.542	0.613	6.332	0.012	0.214	0.064	0.711
多发	1.083	0.632	2.939	0.086	2.954	0.856	10.190
侵犯后尿道	-1.640	0.542	9.146	0.002	0.194	0.067	0.562
淋巴结清扫	11.972	257.355	0.002	0.963	158	225.666	0.000
断尿道方式	1.563	0.751	4.332	0.037	4.775	1.095	20.811

3 讨论

众所周知,根治性膀胱切除术患者仍然处于肿瘤复发的危险之中^[6],在一项为期5年大型的队列研究中表明其肿瘤复发后生存率为89%,肿瘤复发风险增加与肿瘤分期、淋巴阳性和切缘阳性相关,而器官局限性、淋巴结阴性和切缘阴性预示较好的肿瘤预后^[7-8]。我们研究了173例患者,10.9%(19/173)的人在不足6个月出现复发,通常发生点播散转移或向较大范围转移(肺、脑),这几乎是不可避免的导致快速死亡。因此,在临床上根据RC术后复发的规律及关系密切的一些临床病理、手术方式等因素来预测膀胱根治术后近期复发是非常重要的。

根治性膀胱切除术后肿瘤局部复发和进展以及远处转移的高峰期在术后24个月内^[6]。目前对于膀胱癌根治术后近期复发没有明确定义,亦有研究定义术后2年内复发为早期复发^[9],经回顾发现,部分肿瘤病理诊断 $\leq pT_2N_0M_0$ 期患者在不足6月出现肿瘤复发,我们称之为近期复发,且较非近期复发患者预后更差。在相关报道中肺癌、肝癌、卵巢癌的术后早期复发预后同样很差^[10-12]。因此,本研究将复发时间 ≤ 6 月定义为近期复发,复发时间 ≥ 6 月为非近期复发。我院术后患者在术后3月、术后6月行全身检查。本研究173例患者($\leq pT_2N_0M_0$)中62例出现复发,19例近期复发。

本研究发现RC术后肿瘤复发和性别存在统计学差异,这与男性患者数量远高于女性数量有关,Puente等^[13]对西班牙的17所医院新发的615例尿路上皮癌的分析发现非肌层浸润性尿路上皮癌I级的男性患者和女性患者分别为21%和17%;TaG₃期肿瘤女性患者约占7%,男性患者约为2%,无明显统计学差异,而T₁G₃期肿瘤男性患者约为17%,女性患者仅为7%,具有统计学差异($P=0.047$)。这些研究把此性别差异归因于男性接触的致癌物质的机会比女性多以及内在的一些因素,导致男性患者较女性患者更多。

关于膀胱癌根治术后近期复发的影响因素,虽然大量的研究报道膀胱癌的浸润深度是其复发的一个重要指标,但是对于RC术后肿瘤 $\leq pT_2N_0M_0$ 的患者,笔者也将肿瘤分期纳入了分析,但在单因素分析中并未发现明显相关性,而肿瘤侵犯后尿道其近期复发具有较重要联系,因为在RC术时可能已经出现微小转移灶^[14],而手术切缘病理检查很难查出这些微转移灶。无论是开放还是微创,在离断尿道时肿瘤细胞就有机会进入盆腔或尿道残端残留,导致种植转移尿道残端癌,使局部复发风险增大,

而在尿道复发的2位患者中病理结果均侵犯后尿道。随着外科技术的发展,手术方式越来越趋向于精准及微创,但是仍不可忽视一些术中细节及技巧对整体预后的影响,在这些近期复发的患者中,笔者确定了1例术中的疏忽打开了尿道造成膀胱中的尿液漏入腹腔随之而来的是癌细胞种植传播,3个月后病人出现腹膜转移。位于膀胱颈部或侵犯后尿道的肿瘤,在离断尿道时尤为注意,本组研究显示离断尿道时未先夹闭膀胱颈的患者其近期复发率高于夹闭后离断尿道者($P<0.05$)。在术中膀胱灌药可以降低膀胱腔内表面的肿瘤细胞活性,从而减少因为尿液漏出而引起的肿瘤种植可能。在腹腔镜手术中,Albisinni等^[15]报道高流量气体的泵入增加了肿瘤细胞腹腔盆腔播散的风险,这可能由于盆底深处手术操作空间较小,手术器械、气腹对膀胱会有一定压力,其中含有肿瘤细胞的尿液或血液可能通过膀胱尿道切口进入盆腔造成肿瘤的种植或血运转移,特别是部分患者肿瘤侵犯后尿道,肿瘤细胞更易造成盆腔种植或进入血液循环致远处转移^[15-17]。术中的膀胱灌药在一定程度上可以降低肿瘤种植的风险。在本组研究中未见明显统计学意义。

虽然已有临床证实,在高危复发风险的膀胱癌术后给予含铂类的联合化疗药物可以降低肿瘤的复发率^[18-19],但是笔者的研究数据中对于早期膀胱癌患者($\leq pT_2N_0M_0$)术前、术后进行全身化疗对其预后并未明显改善。

近年来随着分子生物学技术的发展,发现了大量膀胱癌生物标记物,包括癌基因、抑癌基因、端粒酶及甲基化基因等^[20],例如畅继武等^[21]在多基因联合影响膀胱癌预后研究中表明在膀胱癌患者中WT-fgfr3复发危险为MT-fgfr3的3.88倍,MT-p53复发危险是WT-p53的4.53倍,进一步提示fgfr3与p53突变是预测膀胱癌复发的有力指标。本研究尚未对这些近期复发病人肿瘤组织进行基因测序,以研究是否有特殊的基因导致其肿瘤较早复发,并且尚无文献报道,需要进一步研究考证。

综上所述,膀胱癌根治术后肿瘤近期复发与多种因素有关,性别、后尿道侵犯、断尿道方式(未夹闭)是肿瘤近期复发的独立危险因素。在行膀胱癌根治术时应当注意离断尿道时尽量避免膀胱内尿液的渗出,夹闭尿道后再行离断是比较稳妥的办法,尤其对于肿瘤多发、位于膀胱颈部的肿瘤,更应该注意离断尿道的处理。上述结果对预测术后近期复发有一定的意义,但该结果属回顾性研究,需要大规模的前瞻性研究去进一步证实,另外,从分子

水平去寻找与膀胱癌近期复发相关的标志物可能是达到准确预测复发的有效方法。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011,61(2):69
- [2] Lund L, Jacobsen J, Clark P, et al. Impact of comorbidity on survival of invasive bladder cancer patients, 1996–2007: a Danish population-based cohort study[J]. *Urology*, 2010,75(2):393
- [3] 唐鹏, 张洪典, 于振涛. 食管胃交界部腺癌根治术后早期复发的危险因素及预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2013,93(45):3594
- [4] 赵敬柱, 张汝鹏, 王刚, 等. 进展期胃癌根治术后早期复发的危险因素分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2011,26(7):549
- [5] Olsen L H, Genster H. Prolonging of the follow-up intervals for non-invasive bladder tumors[J]. *Ugeskr Laeger*, 1998,160(7):1019
- [6] Olsen L H, Genster H G. Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: a randomized controlled trial[J]. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1995,172:33
- [7] Albisinni S, Rassweiler J, Abbou C, et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology[J]. *BJU International*, 2015,115(6):937
- [8] Witjes J A, Compérat E, Cowan N C, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2014,65(4):778
- [9] Albisinni S, Fossion L, Oderda M, et al. Critical analysis of early recurrence after laparoscopic radical cystectomy in a large cohort by the ESUT[J]. *J Urol*, 2016,195(6):1710
- [10] 蔡荣耀, 黄志勇, 梁寅勇, 等. 原发性肝细胞癌根治术后肿瘤复发的影响因素及预后[J]. *中华消化外科杂志*, 2011,10(4):263
- [11] 邵淑丽, 柳晓肃. 卵巢上皮性癌的预后影响因素分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2010,45(2):132
- [12] Lumachi F, Mazza F, Del C A, et al. Short-term survival of patients with lung metastases from colorectal and non-colorectal cancer who underwent pulmonary metastasectomy [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35 (6):3563
- [13] Puente D, Malats N, Cecchini L, et al. Gender-related differences in clinical and pathological characteristics and therapy of bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2003,43(1):53
- [14] Raimondi C, Gradilone A, Gazzaniga P. Circulating tumor cells in early bladder cancer: insight into micrometastatic disease[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014,14(4):407.
- [15] Geldof A A. Models for cancer skeletal metastasis: a reappraisal of Batson's plexus[J]. *Anticancer Res*, 1997,17(3A):1535
- [16] Batson O V. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1995(312):4
- [17] Brook R C, Tung K, Oeppen R. Batson's plexus and retrograde venous spread of malignancy—a pictorial review [J]. *Cancer Imaging*, 2014, 14(Suppl 1):1
- [18] Pouessel D, Bastuji-Garin S, Houédé N, et al. Adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for urothelial bladder cancer: outcome and prognostic factors for survival in a french multicenter, contemporary cohort[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2016
- [19] 曹明, 赵宏, 穆鑫, 等. 吉西他滨联合顺铂方案新辅助化疗联合全膀胱切除术治疗肌层浸润性膀胱癌的 9 年回顾性分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014,35(1):49
- [20] Netto G J. Molecular genetics and genomics progress in urothelial bladder cancer[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2013, 30(4):313
- [21] Wang A X, Chang J W. Prognostic value of multiple-gene joint detection in bladder cancer[J]. *Chinese J Clin Oncol*, 2014, 41(18):1190 (2016-10-19 收稿)

(上接第 356 页)

- [6] Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *Surgery*, 2010,148(1):15
- [7] Chu C K, Mazo A E, Sarmiento J M, et al. Impact of diabetes mellitus on perioperative outcomes after resection for pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2010,210(4):463
- [8] Deoliveira M L, Winter J M, Schafer M A, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery – A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. *Ann Surg*, 2006,244(6):931
- [9] Xiang X, Chen H, Gang C, et al. Preoperative diabetes as a protective factor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis[J]. *Hepatobil Pancreat Dis Int*, 2015,14(2):132
- [10] Wright C D, Kucharczuk J C, O'brien S M, et al. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model[J]. *J Thoracic Cardiovascular Surg*, 2009,137 (3):587
- [11] Lin X T, Li J J, Chen W Y, et al. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery[J]. *J Surg Res*, 2015,196(2):294
- [12] Eshuis W J, Hermanides J, Van Dalen J W, et al. Early postoperative hyperglycemia is associated with postoperative complications after pancreatoduodenectomy[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4):739
- [13] El Nakeeb A, Askr W, Mahdy Y, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy.risk factors, predictors of severity and outcome. a single center experience of 588 cases[J]. *J Gas Surg*, 2015, 19(6):1093
- [14] Ozaki K I, Monnai M, Onoma M, et al. Effects of mitemecinal (GM-611), an orally active erythromycin-derived prokinetic agent, on delayed gastric emptying and postprandial glucose in a new minipig model of diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2008,22(5):339 (2016-09-28 收稿)