

膀胱癌淋巴结转移的危险因素分析及临床意义探讨

周星宇¹, 侯亚坤¹, 木拉提·热夏提², 拜合提亚·阿扎提², 王玉杰², 王文光^{2*}

¹新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院泌尿中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月1日; 录用日期: 2023年10月25日; 发布日期: 2023年11月3日

摘要

目的: 探讨膀胱癌淋巴结转移的相关危险因素。方法: 收集我院2008年1月~2021年8月收治的172例膀胱癌根治术患者临床资料, 分析探讨淋巴结转移的影响因素。结果: 膀胱癌患者淋巴结转移情况仅在电切标本浸润程度、病理标本浸润程度、是否血管淋巴浸润方面有显著差异, $P < 0.05$ 。多因素回归分析显示淋巴结转移与两项因素有关, 电切病理标本浸润至肌层患者发生淋巴结转移的可能性是未浸润至肌层患者的5.619倍($P < 0.05$), 发生血管淋巴浸润的患者淋巴结转移的可能性是未发生的7.995倍($P < 0.05$)。结论: 电切病理标本浸润至肌层以及发生血管淋巴浸润会显著增加淋巴结转移可能。采取综合治疗措施以及积极的态度来治疗有以上危险因素的患者至关重要。

关键词

膀胱癌, 淋巴结转移, 危险因素

Risk Factor Analysis and Clinical Significance Discussion of Lymph Node Metastasis in Bladder Cancer

Xingyu Zhou¹, Yakun Hou¹, Mulati Rexiati², Baihetiya Azhati², Yujie Wang², Wenguang Wang^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Urology Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 1st, 2023; accepted: Oct. 25th, 2023; published: Nov. 3rd, 2023

*通讯作者。

文章引用: 周星宇, 侯亚坤, 木拉提·热夏提, 拜合提亚·阿扎提, 王玉杰, 王文光. 膀胱癌淋巴结转移的危险因素分析及临床意义探讨[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17123-17128. DOI: 10.12677/acm.2023.13112400

Abstract

Objective: To investigate the risk factors of lymph node metastasis in bladder cancer. **Methods:** The clinical data of 172 patients with bladder cancer who underwent radical surgery in our hospital from January 2008 to August 2021 were collected, and the influencing factors of lymph node metastasis were analyzed. **Results:** The lymph node metastasis of bladder cancer patients was significantly different only in the degree of invasion of resected specimens, the degree of invasion of pathological specimens, and whether there was vascular lymph infiltration ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that lymph node metastasis was related to two factors. Patients with pathological specimen infiltration into the muscle layer were 5.619 times more likely to have lymph node metastasis than those without infiltration into the muscle layer ($P < 0.05$), and patients with vascular lymphatic infiltration were 7.995 times more likely to have lymph node metastasis than those without infiltration ($P < 0.05$). **Conclusion:** The infiltration of pathological specimens into the muscle layer and the occurrence of vascular lymphatic infiltration significantly increase the possibility of lymph node metastasis. It is crucial to adopt comprehensive treatment measures and a positive attitude to treat patients with the above risk factors.

Keywords

Bladder Cancer, Lymph Node Metastasis, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膀胱癌是泌尿系最多见,世界发病率排名第9的恶性肿瘤[1],男性发病率是女性的3到4倍[2],且发病率近些年来有逐步上升的趋势。2015年我国膀胱癌死亡率为2.37/10万,其中男性死亡率3.56/10万,女性死亡率1.11/10万[1]。研究显示,膀胱癌患者5年生存率仅为40% [3]。面对如此之高的死亡率,国内外已有大量研究寻找影响膀胱癌预后的因素,其中淋巴结转移已被证实是影响膀胱癌预后的独立危险因素[4] [5],膀胱癌患者一旦发生淋巴结转移,5年生存率将显著下降(60%比15%~31%),淋巴结转移阴性的患者复发概率远低于阳性患者的概率(30%比80%) [6],根治性膀胱切除术后淋巴结的阳性率为5%~10% [7] [8]。本研究旨在分析膀胱癌淋巴结转移的相关危险因素,旨在为该病的综合治疗措施提供参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2008年1月~2021年8月就诊于新疆医科大学第一附属医院且行根治性膀胱切除术及淋巴结清扫治疗的膀胱癌患者172例,所有患者均经过病理检查和诊断符合膀胱癌根治术指征,患者及其家属同意行膀胱癌根治术。本研究经医院伦理委员会审批通过,免知情同意。纳入标准:1) 经术前检查诊断为膀胱癌的患者。2) 对于术前检查判断膀胱的患者判定可以行膀胱癌根治术。3) 患者预期寿命长及总体健康状况允许手术。4) 无其他手术禁忌症。5) 患者及家属同意并签署知情同意书。排除标准:1) 临床资

料不足和随访不完整。2) 合并其他恶性肿瘤患者。3) 患者全身情况差及预期寿命短不支持手术治疗。其中女性患者 22 例, 平均年龄 64 岁(40~80 岁), 男性患者 150 例, 平均年龄 62 岁(28~83 岁)。分期 Tis1 例, Ta 3 例, T1 31 例, T2a 45 例, T2b 46 例, T3 40 例, T4 6 例。淋巴结转移 28 例, 无淋巴结转移 144 例。

2.2. 方法

临床基本信息的采集根据病历中记录的患者住院号或病案号, 记录各个患者的资料。年龄指标经绘制 ROC 曲线得出约登指数最大处即以 74 岁为界限。全身疾病包括患者患有高血压、糖尿病、冠心病其中至少一项。上尿路尿路上皮癌病史。电切史指患者进行过除取病理标本外的电切手术治疗。电切次数分为小于等于两次和大于两次。电切标本浸润程度分为表浅膀胱癌(Tis, Ta, T1), T2 为浸润至肌层。病理分期分为第一组低级别表浅膀胱癌; 第二组为高级别表浅膀胱癌; 第三组为器官局限; 第四组即侵犯周围器官。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件完成, 记数资料行卡方检验, 利用二元 Logistics 回归进行多因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者临床一般资料对比

由表 1 可知: 膀胱癌患者淋巴结转移情况仅在电切标本浸润程度、病理标本浸润程度、是否血管淋巴浸润方面有显著差异, P < 0.05 (见表 1)。

Table 1. Comparison of differences in general information

表 1. 一般资料的差异比较

指标	淋巴结阴性 (N = 144)	淋巴结阳性 (N = 28)	χ^2	P
年龄	<74	124	0.534	0.465
	≥74	20		
性别	女	17	0, 323	0.570
	男	127		
全身疾病	无	95	2.576	0.108
	有	49		
新辅助化疗	无	132	0.232	0.630
	有	12		
电切史	无	92	0.587	0.444
	有	52		
电切次数	≤2	118	0.454	0.501
	> 2	26		

Continued

其他系统肿瘤病史	无	133	24	0.600	0.439
	有	11	4		
上尿路尿路上皮癌病史	无	139	27	0.000	1.000
	有	5	1		
膀胱部分切除病史	无	138	27	0.000	1.000
	有	6	1		
电切标本级别	低级别	82	14	0.458	0.498
	高级别	62	14		
电切标本浸润程度	表浅膀胱癌	77	3	17.227	0.000
	浸润至肌层	67	25		
病理标本浸润程度	低级别表浅膀胱癌	20	0	27.243	0.000
	高级别表浅膀胱癌	15	0		
	器官局限型	109	22		
	侵犯周围器官	0	6		
血管淋巴浸润	无	130	10	46.087	0.000
	有	14	18		

3.2. 二元 Logistics 回归分析膀胱癌患者淋巴结转移的影响因素

经以上单因素分析，将电切标本浸润程度、病理标本浸润程度、血管淋巴浸润指标纳入二元 Logistics 回归方程作为自变量，淋巴结转移情况作为因变量，得出结果：显著性 $P: 0.960 > 0.05$ ，故模型能很好拟合观察数据。总体百分比 88.4%可知回归拟合的模型预测正确率较好。电切标本浸润至肌层患者回归系数显著，说明电切浸润程度回归系数为 1.726，OR 值 5.619，可知电切标本浸润至肌层及以上患者发生淋巴结转移的可能性是未浸润肌层患者的 5.619 倍($P < 0.05$)，血管淋巴浸润回归系数为 2.079，OR 值为 7.995，可知发生血管淋巴浸润后淋巴结转移的可能性是未发生的 7.995 倍($P < 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Variables in equations
表 2. 方程中的变量

	B	SE	χ^2	df	P	Exp(B)	EXP(B)的 95%置信区间	
							下限	上限
电切标本浸润程度	1.726	0.681	6.433	1	0.011	5.619	1.480	21.327
低级别表浅膀胱癌			0.000	3	1.000			
高级别表浅膀胱癌	-0.745	13315.120	0.000	1	1.000	0.475	0.000	
器官局限型	18.411	8632.802	0.000	1	0.998	99043920.971	0.000	
侵犯周围器官	39.958	17817.862	0.000	1	0.998	225712162333800192.000	0.000	
血管淋巴浸润	2.079	0.543	14.673	1	0.000	7.995	2.760	23.160
常量	-21.890	8632.802	0.000	1	0.998	0.000		

4. 讨论

膀胱癌是泌尿系肿瘤中发病率第一位的恶性肿瘤，其预后情况差，术后并发症多，经过全球医疗工作者多年的努力，其预后仍然不尽如人意。其中淋巴结转移患者往往预后更差，生存质量更低[9]。因此探讨影响膀胱癌患者淋巴结转移的因素尤为重要。本研究分析了新疆医科大学第一附属医院泌尿中心 14 年来行膀胱癌根治术患者的情况，得出结论 172 例患者中发生淋巴结转移的患者 28 例。其中电切标本浸润程度和血管淋巴浸润是影响患者发生淋巴结转移的因素。与大多数相关研究得出相似结论[10]，希望通过研究发现指导临床策略。

孙其鹏[11]等人的研究中认为术前 TUR 分级在预测淋巴结转移方面有重要意义，更高的分级带来更可能的转移风险，Stein JP [12]等人的研究亦有相同结论。申克辉[13]等人在大量根治性膀胱癌切除术患者的病例分析中发现，随着病理分期的发展，淋巴结转移的概率大幅度提高。因此电切标本浸润程度对膀胱癌患者淋巴结转移的影响显著，在本研究中亦是如此，若肿瘤达到肌层及以上，则淋巴结转移风险增加 5.619 倍。足可见肌层浸润是需要着重关注的问题。电切标本质量受到很多因素影响，尤其受操作者技术和规范影响较大，对电切操作医师进行系统完善的培训可以有效提高标本质量，避免遗漏肌层浸润膀胱癌。如果在电切标本中发现肌层浸润，则更应当注重规范化治疗，如术前新辅助化疗后行手术治疗，既往已有多项研究证明，术前化疗能有效缩小肿瘤体积，降低肿瘤分期，清除部分微转移灶，延长患者生存期[14][15]，应当充分认识其重要性，共同努力提高膀胱癌生存率。

李慧[16]等人在一项研究中发现，血管淋巴浸润往往预示着更高的分级和分期，这可能来源于淋巴结转移首先需要血管淋巴内癌栓的发生发展，而血管淋巴浸润则是肿瘤侵犯淋巴系统的开始。Tilki D [17]等人认为一旦发生血管淋巴的侵犯，往往代表着更差的预后，应该将该指标作为更晚分期的考虑，若 T1 期发生血管淋巴浸润则建议归为 T2 期。部分学者认为血管淋巴浸润也预示着更高的复发率和致死率，可以作为危险因素来预测膀胱癌的预后，故建议 T1 级别伴有血管淋巴浸润的患者行根治性膀胱切除术来获得更好的生存期[18]。血管淋巴浸润与淋巴结转移亦有着紧密的关联。发生血管淋巴浸润则发生淋巴结转移的风险增加为 7.995 倍，这是十分重要的指标。因此该项因素纳入临床医师制定治疗方案考虑方面是十分重要的，是否需要更早地进行术后放化疗，更早、更完善的治疗方式给患者预后带来益处。

膀胱癌浸润至肌层约为 30% [19]，患者往往由于尿路就诊，此时大量患者已经发生肌层浸润，甚至部分发生血管淋巴浸润，故经过完善术前评估后行膀胱癌根治术同时进行淋巴结清扫是十分重要的。但淋巴结清扫的范围仍有争议[20]。谢伟槟[21]等研究发现，膀胱癌最易发生淋巴结转移的部位为髂内/闭孔淋巴结，其次是髂外淋巴结，且完全局限于单侧壁的肿瘤亦可能转移至对侧。郝瀚[22]等通过数百例膀胱癌根治术后患者病理分析得出了相似答案。Gschwend [23]等的一项前瞻性研究表明，对于不存在淋巴结转移的患者，行标准清扫与扩大清扫在患者的肿瘤特异性生存率上不存在显著差异，因此如术前评估或术中怀疑可能淋巴结转移则应行扩大清扫。本研究中患者标准淋巴结清扫范围为：髂内/闭孔、髂外、髂总动脉/静脉旁、骶前淋巴结。扩大淋巴结清扫范围为：标准 + 肠系膜下动脉下方的主动脉/腔静脉旁以及两者之间淋巴结。患者 5 年生存率为 43%，清扫范围选择合理，与其他研究患者生存率基本相同。已有许多研究表明扩大清扫范围并不会增加围术期并发症的发生，但可为患者带来生存上的受益。

综上所述，电切病理标本浸润至肌层和血管淋巴浸润会显著增加淋巴结转移的可能，充分考虑患者实际情况，采取综合治疗措施以及积极的态度来治疗有以上危险因素的膀胱癌患者至关重要。

参考文献

- [1] Zheng, R.S., Zhang, S.W., Zeng, H.M., et al. (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, 2, 1-9.

- [2] Haupt, S., Caramia, F., Klein, S.L., Rubin, J.B. and Haupt, Y. (2021) Sex Disparities Matter in Cancer Development and Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 393-407. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00348-y>
- [3] 徐源佑, 张永辉, 丁璐璐, 等. 1972~2016年江苏省启东市膀胱癌生存率长期趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(9): 710-715.
- [4] Moran, G.W., Li, G., Robins, D.J., et al. (2017) Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Chemotherapy with Transurethral Resection of Bladder Tumors as Definitive Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, **3**, 245-258. <https://doi.org/10.3233/BLC-170134>
- [5] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [6] 王丽鹃, 刘自晓, 胡伟, 等. 膀胱癌淋巴结转移术前评估研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(3): 464-470.
- [7] Youssef, R.F. and Raj, G.V. (2011) Lymphadenectomy in Management of Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Surgical Oncology*, 2011, Article ID: 758189. <https://doi.org/10.1155/2011/758189>
- [8] Shariat, S.F., Ehdaie, B., Rink, M., et al. (2012) Clinical Nodal Staging Scores for Bladder Cancer: Aproposal for Preoperative Risk Assessment. *European Urology*, **61**, 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.011>
- [9] 陈双. 膀胱癌转移淋巴结最大径的预后意义及在 TNM 分期中的价值[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [10] 黄翻. 膀胱癌淋巴结转移与其分期分级相关性的回顾性分析[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [11] 孙其鹏, 狄金明, 湛海伦, 等. 根治性膀胱切除术前淋巴结转移预测的相关指标分析[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2014, 8(5): 334-337.
- [12] Stein, J.P., Cai, J., Groshen, S., et al. (2003) Risk Factors for Patients with Pelviclymph Node Metastases Following Radical Cystectomy with En Blocpelvic Lymphadenectomy: Concept of Lymph Node Density. *Journal of Urology*, **170**, 35-41. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000072422.69286.0e>
- [13] 申克辉, 虞巍, 张凯, 等. 不同病理分级分期膀胱癌淋巴结转移的分布状态: 208例根治性膀胱切除连续病例分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010(2): 99-103.
- [14] Hermans, T.J.N., Voskuilen, C.S., Deelen, M., et al. (2019) Superior Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy in cT3-4aN0M0 Compared to cT2N0M0 Bladder Cancer. *International Journal of Cancer*, **144**, 1453-1459. <https://doi.org/10.1002/ijc.31833>
- [15] Massari, F., Santoni, M., di Nunno, V., et al. (2018) Adjuvant and Neoadjuvant Approaches for Urothelial Cancer: Updated Indications and Controversies. *Cancer Treatment Reviews*, **68**, 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.002>
- [16] 李慧, 姜行康, 马宝杰, 等. 淋巴管侵犯在电切术后高级别 T₁ 期膀胱癌中的临床病理意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(2): 126-130.
- [17] Tilki, D., Shariat, S.F., Lotan, Y., et al. (2012) Lymphovascular Invasion is Independently Associated with Bladder Cancer Recurrence and Survival in Patients with Final Stage T1 Disease and Negative Lymph Nodes after Radical Cystectomy. *BJU International*, **111**, 1215-1221. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11455.x>
- [18] Witjes, J.A., Bruins, H.M.M., Cathomas, R.L., et al. (2020) European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*, **79**, 82-104. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.055>
- [19] 林明亮, 李科威, 王启开, 等. 肌层浸润性膀胱癌保留膀胱综合治疗的疗效分析[J]. 潍坊医学院学报, 2023, 45(5): 362-365.
- [20] 周述银, 周健, 张茂. 长非编码 RNA PCAT7 对肌层浸润性膀胱癌发病的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2019, 59(5): 21-23+51.
- [21] 谢伟槟, 刘皓, 孔坚秋, 等. 膀胱癌盆腔淋巴结转移的规律及影响因素分析[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2018, 12(6): 397-401.
- [22] 郝瀚, 吴鑫, 郑卫, 等. 膀胱尿路上皮癌淋巴结转移特点: 单中心 522 例膀胱根治性切除病例回顾[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(4): 524-527.
- [23] Gschwend, J.E., Heck, M.M., Lehmann, J., et al. (2016) Limited versus Extended Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial (LEA AUO AB 25/02). *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 4503-4503. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4503