

膀胱及前列腺双原发癌的临床研究进展

凯买尔丁·阿布都艾尼, 木拉提·热夏提*

新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月17日; 录用日期: 2023年3月13日; 发布日期: 2023年3月21日

摘要

随着癌症患者生存期延长, 临床上双原发癌(Double Primary Cancers, DPC)患者的日益增多, 成为不可忽视的临床问题, 该领域也开始变为当前研究的热点, 其治疗方式并没有统一的诊疗规范, 但各个研究报道的相关结论并未形成共识, 本文就膀胱及前列腺双原发癌研究现状进行文献综述, 以期增加对其的认识及为临床上治疗此类患者提供理论参考。

关键词

膀胱癌, 前列腺癌, 双原发癌

Clinical Research Progress of Double Primary Cancers of Bladder and Prostate

Kamarden·Abudugeni, Murat·Rixat*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 17th, 2023; accepted: Mar. 13th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

Abstract

With the extension of the survival of cancer patients, the increasing number of clinical patients with double primary cancers (DPC) has become a clinical problem that cannot be ignored. This field has also become a hotspot of current research. There is no uniform diagnosis and treatment norm for its treatment, but no consensus has been reached on relevant conclusions reported by various studies. This article reviews the research status of bladder and prostate double primary cancer in order to increase the understanding of it and provide theoretical reference for clinical

*通讯作者。

文章引用: 凯买尔丁·阿布都艾尼, 木拉提·热夏提. 膀胱及前列腺双原发癌的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4072-4076. DOI: 10.12677/acm.2023.133584

treatment of this kind of patients.

Keywords

Bladder Cancer, Prostate Cancer, Double Primary Cancers

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

随着经济的发展及人们生活节奏的改变, 癌症成为威胁中国人群身心健康的一大杀手。据最新统计结果显示, 前列腺癌及膀胱癌的发病率在我国男性恶性肿瘤中分别居于第六位及第八位, 同时也是男性泌尿生殖系统中最常见的两种恶性肿瘤[1]。而在欧美国家, 前列腺癌超过肺癌成为男性第一大癌症, 前列腺癌及膀胱癌的发生率在男性癌症新发癌症中分别占 27%、6%, 而其死亡人数占比仅次于肺癌[2], 严重危害着男性健康。近 10 年间, 膀胱癌及前列腺癌的发病率均呈逐年增长趋势。而在这一庞大群体中, 一部分患者可同时患有膀胱及前列腺的双原发癌(Double Primary Cancers, DPC)。

近年来, 针对泌尿系肿瘤的手术治疗、化学药物治疗、免疫检查点抑制剂及靶向药物治疗在不同程度上取得了突破性进展, 个体化的精准治疗明显延长了泌尿系癌症患者远期生存时间[3]。但随着社会人口的老龄化, 膀胱与前列腺 DPC 的患者逐渐增多, 成为不可忽视的临床问题, 该领域也开始变为当前研究的热点。国内外学者对膀胱及前列腺 DPC 进行了一定的研究分析, 但各个研究报道的相关结论并未形成共识, 本文就膀胱及前列腺 DPC 研究现状进行文献综述, 以期增加对其的认识及为临床上治疗此类患者提供理论参考。

2. 双原发癌的诊断

双原发癌是多原发性癌的一种, 多原发癌的诊断标准为: 每一种肿瘤均有各自不同的病理学形态且均为恶性, 同时排除转移及复发可能性, 各肿瘤独立存在[4]。根据癌症诊断的先后顺序命名为第一原发癌及第二原发癌。其次, 依据两肿瘤诊断间隔时间可分为同时性 DPC (两癌间隔时间 ≤ 6 个月)和异时性 DPC (两癌间隔时间 > 6 个月)。

膀胱及前列腺 DPC 的检出方式主要有以下三种: 1) 根治性膀胱切除术(radical cystoprostatectomy, RCP)治疗肌层浸润性及复发高危非肌层浸润性膀胱癌后标本中发现偶发性前列腺癌(incidental prostate cancer, IPCa), 是最常见的检出方式。2) 治疗膀胱肿瘤过程中因 PSA 异常或影像学提示行前列腺穿刺活检确诊原发性前列腺癌。3) 前列腺癌患者接受放射性治疗或复查过程中发现膀胱癌。

IPCa 根据其特定的临床病理特征又可分为有无临床意义, 其中有意义的 IPCa 定义为: Gleason 评分 > 6 ; 癌细胞前列腺外浸润、精囊浸润或累及淋巴结; 肿瘤体积 $\geq 0.5 \text{ cm}^3$ 等[5]。

3. 发病机制

3.1. 基因因素

膀胱和前列腺均源自尿生殖嵴, 分子具有一定的相似性, 所以可能存在类似的遗传倾向, 从而可能会具有共同的致癌途径[6]同时有些研究表明, 前列腺癌和膀胱癌并发的高频率可以用共同的分子改变来

解释。肿瘤抑制基因(如细胞肿瘤抗原 p53 和视网膜母细胞瘤相关蛋白)的突变,在前列腺癌和膀胱癌的发展中起着重要作用,无论是在细胞系模型中还是在患者血清学样本中它们的表达经常会发生改变,研究指出 DPC 患者中 N-乙酰基转移酶快速基因型的频率高于对照组,而在低级别的 DPC 中可以观察到成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3)的突变表明突变具有相似性[6]。于此相反的是,国内学者通过对 13 组相匹配 DPC 进行全外显子测序,结果显示膀胱癌及前列腺癌都是独立形成,并非共同起源[7]。DPC 的进展也可能是由雄激素受体(Androgen Receptor, AR)信号驱动。雄激素可激活 Wnt 蛋白主导的信号通路,并经该通路的介导,上调上皮间质转化相关转录因子 Slug 的表达[8]。也有学者提出[9],AR 可能通过 CD49f、CD44、CD133 和 PTEN 的异常调节,参与了前列腺和膀胱细胞突变。同时,区域癌变理论提出,靶器官在持续接触致癌物的不良刺激下,这个区域内的细胞获得并积累遗传学改变,转变为癌前细胞,且通过这种克隆性增殖形成癌前区域。在持续受到致癌因素的作用下,这个区域内的一些癌前细胞积累了遗传学上的改变,并最终转变为恶性肿瘤细胞,表现出恶性特征;同时肿瘤周围的癌前区域仍然存在,有可能会进一步发展为恶性病灶[10]。在膀胱与前列腺 DPC 的发生发展过程中,无论是因为含有致癌物质或细菌的尿液的长期滞留或刺激,还是合并有慢性膀胱炎及慢性前列腺炎都可能促进尿路上皮及前列腺组织发生癌变[11],尿液反流及在前列腺导管系统中尿潴留,导致尿液致癌物与前列腺接触时间延长,这可能解释了膀胱癌患者患前列腺癌风险增加的原因。

3.2. 环境因素

吸烟是世界公认的多种癌症的危险因素,多项研究表明吸烟与前列腺癌的发病风险增高及不良的预后相关[12][13],R Wojtowicz [14]等的研究指出 97.3%的多原发癌患者有吸烟史,并指出烟雾中所含的苯并芘、多环芳烃和亚硝胺,通过对 DNA 的毒性作用产生活性氧形式,并导致 K-RAS 和 p53 基因突变。同时尼古丁在血管生成中发挥重要作用,以此促进肿瘤生长。而尿液反流伴前列腺导管系统中的尿潴留,导致尿液中致癌物质与前列腺接触时间延长,可能解释膀胱癌患者患前列腺癌风险增加的原因[12]。

3.3. 医源性因素

膀胱与前列腺的解剖部位邻近,前列腺癌患者接受放疗过程中不可避免地会受到辐射,从而增加膀胱发生癌变潜在风险。Moschini 等[15]的研究显示:在 84,397 例纳入研究的患者中,33,252 例(39%)接受了根治性切除治疗,51,145 例(61%)接受了放射治疗,随访中共有 1236 例继发膀胱癌,5 年和 10 年膀胱癌累积发病率为 1.63% (95% CI: 1.45%~1.80%)和 2.34% (95% CI: 2.16%~2.53%),遂提出与手术治疗的患者相比,放疗的患者发生第二原发膀胱癌的风险更高。Shiota 等[16]也提出与手术治疗及雄激素剥夺治疗相比,放疗后继发膀胱癌的发生率、肌肉浸润性进展率和特异性死亡率可能更高。

4. 治疗及预后

4.1. 治疗

对于 DPC 治疗方式的选择目前暂无统一的治疗原则,应根据具体的病理及临床特征予以个体化的综合性治疗,重点是临床上要鉴别出 DPC 与单原发癌转移,后者属于晚期肿瘤的治疗,其仅需予以指南性治疗,且多为姑息性的治疗。而对于 DPC 的治疗国内有学者提出[17]多原发癌的治疗可遵循以下原则:1) 在一般条件允许的情况下首选手术切除病灶,术后密切随访;2) 若无法同期行手术治疗,应先对威胁比较大、恶性程度较高的肿瘤进行处理。3) 采用多学科联合治疗,结合各种肿瘤的特点,优化治疗方案。在治疗过程中,尽可能消除可能导致疾病恶化的危险因素,如吸烟、营养不良等。同时应注重患者的精神及心理健康,短期内多种肿瘤的诊断可能会对其产生重大打击,患者的情绪不佳,如出现焦虑、抑郁

等,可能会导致机体免疫功能的降低。对于前列腺癌放疗中发生的膀胱癌患者及膀胱癌患者随访期间发现的 DPC 可选择这种治疗原则进行针对性治疗[18]。而对于接受 RCP 手术的患者,其肿瘤发生器官及病灶已经完全切除,之后的诊疗方案应该侧重于随访方案的定制,赵国栋[19]等则认为对于偶发前列腺癌患者,如果患者处于 T1a 期,可观察等待;如果处于 T1b 期,则应积极进行治疗。对于 DPC 患者,相对于具有一定惰性的前列腺癌而言,膀胱癌的高侵袭性及不良病理是影响预后的主要驱动力,据此可协助临床医师判别预后较差的患者,并对这部分患者进行更密切的随访。

4.2. 预后

大多数报道认为 DPC 与单原发癌相比预后并无差异。Malte 等[20]的一项国际回顾性研究纳入 7 个中心 2114 名接受 RC 患者中术后发现偶发前列腺癌的 513 例患者的预后进行分析最终认为前列腺癌与 OS 无关。Pignot 等[21]的一项法国多中心研究进一步将样本量扩大,将 4299 例病例纳入研究,其中伴偶发前列腺癌共 931 人,最终表明偶发前列腺癌对已经接受 RCP 手术患者的总体生存率没有影响,Simon 等[22]研究 1404 例 RCP 术后患者中显示 DPC 患者共 466 例,平均随访 7.8 年,结果显示无论是 Gleason 评分、阳性切缘还是局部晚期前列腺癌(pT3-4)都与死亡率无关,并且指出仅 0.9% DPC 患者接受了前列腺癌相关治疗,因此对 RCP 术后病人的 PSA 随访监测的必要性提出质疑。

然而,另外一部分学者通过对大样本数据进行分析后得出了相反的结论,Fahmy 等[23]对 3335 例 RCP 后偶发前列腺癌患者进行跟踪随访后提出前列腺癌会对总体生存率产生显著影响。Buse 等[24]也提出前列腺癌是 OS 降低的独立预测因子($n = 1122$, HR 1.27, $P \leq 0.05$),而 Thomas 等的[12]研究则对这一观点进行进一步论证及细化,认为格里森评分 ≥ 7 分是 OS 不良的独立预测因子($n = 945$, HR 3.09, $P = 0.0001$)。对于 DPC 是否会影响预后争议较大,需要更多的研究数据来形成共识,但是第二原发癌的早发现、早诊断及早治疗无疑是改善预后的重要因素。

5. 小结与展望

膀胱与前列腺 DPC 的发生与多因素及多基因相关,其早期的正确识别依赖于规范化的临床检查及临床医师对其充分的认识。DPC 患者的诊治应根据各肿瘤具体的病理及临床特征予以个体化的多学科综合性治疗。DPC 对预后的影响主要取决于第一原发癌的分期及疾病特点。第二原发癌的早识别、早治疗是改善 DPC 患者的预后的关键因素,因此,临床上应注意早期鉴别 DPC 与单原发癌转移。相信随着二代基因测序技术快速发展推广[25][26]、影像学检测设备技术的改进及对此类疾病管理经验的积累,可以为 DPC 患者的诊断和随访监测提供一个更佳的方法。

参考文献

- [1] Xia C.F., Dong, X.S., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [3] Cathomas, R., Lorch, A., Bruins, H.M., *et al.* (2022) The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. *European Urology*, **81**, 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.026>
- [4] 陈双双, 马锐. 多原发癌的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(8): 883-886.
- [5] Bruinsma, S.M., Bangma, C.H., Carroll, P.R., *et al.* (2016) Active Surveillance for Prostate Cancer: A Narrative Review of Clinical Guidelines. *Nature Reviews Urology*, **13**, 151-167. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.313>
- [6] Qarro, A., Ammani, A., Bazine, K., Najoui, M., Samir, J. and Alami, M. (2014) Synchronous Primary Malignancies of the Male Urogenital Tract. *Canadian Urological Association Journal*, **8**, E353-E355. <https://doi.org/10.5489/cauj.1532>
- [7] Jing, Y., Zhang, R., Ma, P., Cai, M.-C., Zhuang, G. and Chen, H. (2018) Prevalence and Clonality of Synchronous

- Primary Carcinomas in the Bladder and Prostate. *The Journal of Pathology*, **244**, 5-10.
<https://doi.org/10.1002/path.4997>
- [8] 吴鹏飞, 郭长城, 姚旭东. 雄激素受体在膀胱癌中表达及价值——基于 TCGA 数据库分析[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(6): 38-41.
- [9] Izumi, K., Taguri, M., Miyamoto, H., *et al.* (2014) Androgen Deprivation Therapy Prevents Bladder Cancer Recurrence. *Oncotarget*, **5**, 12665-12674. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2851>
- [10] 娄诚, 杜智, 高英堂. 区域癌化及其临床意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(10): 747-750.
- [11] Hayashi, T., Fujita, K., Hayashi, Y., *et al.* (2020) Mutational Landscape and Environmental Effects in Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6072. <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>
- [12] Thomas, C., Giesswein, A., Hainz, M., *et al.* (2015) Concomitant Gleason Score ≥ 7 Prostate Cancer Is an Independent Prognosticator for Poor Survival in Nonmetastatic Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy. *International Urology and Nephrology*, **47**, 1789-1796. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1110-1>
- [13] Brookman-May, S.D., Campi, R., Henriquez, J.D.S., *et al.* (2019) Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *European Urology Focus*, **5**, 756-787. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.02.007>
- [14] Romaszko-Wojtowicz, A., Buciniński, A. and Doboszyńska, A. (2018) Impact of Smoking on Multiple Primary Cancers Survival: A Retrospective Analysis. *Clinical and Experimental Medicine*, **18**, 391-397. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0498-1>
- [15] Moschini, M., Zaffuto, E., Karakiewicz, P.I., *et al.* (2019) External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-Based Analysis. *European Urology*, **75**, 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.034>
- [16] Shiota, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., *et al.* (2015) Secondary Bladder Cancer after Anticancer Therapy for Prostate Cancer: Reduced Comorbidity after Androgen-Deprivation Therapy. *Oncotarget*, **6**, 14710-14719. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3817>
- [17] 孙俊杰, 李双庆. 多原发癌病因及发病机制的探索[J]. 中国全科医学, 2017, 20(9): 1136-1141.
- [18] Lopez-Beltran, A., Cheng, L., Montorsi, F., *et al.* (2017) Concomitant Bladder Cancer and Prostate Cancer: Challenges and Controversies. *Nature Reviews Urology*, **14**, 620-629. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.124>
- [19] 赵国栋, 刘士军, 胡浩. 前列腺偶发癌的临床分期及治疗方案与预后的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(12): 1014-1016.
- [20] Malte, R., Kluth, L.A., Kaushik, D., *et al.* (2017) Frequency and Prognostic Significance of Incidental Prostate Cancer at Radical Cystectomy: Results from an International Retrospective Study. *European Journal of Surgical Oncology*, **43**, 2193-2199. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.08.013>
- [21] Pignot, G., Salomon, L., Neuzillet, Y., *et al.* (2014) Clinicopathological Characteristics of Incidental Prostate Cancer Discovered from Radical Cystoprostatectomy Specimen: A Multicenter French Study. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 684-690. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3340-8>
- [22] Jønck, S., Helgstrand, J.T., Røder, M.A., *et al.* (2018) The Prognostic Impact of Incidental Prostate Cancer Following Radical Cystoprostatectomy: A Nationwide Analysis. *Scandinavian Journal of Urology*, **52**, 358-363. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1534885>
- [23] Fahmy, O., Khairul-Asri, M.G., Schubert, T., *et al.* (2017) Clinicopathological Features and Prognostic Value of Incidental Prostatic Adenocarcinoma in Radical Cystoprostatectomy Specimens: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13,140 Patients. *Journal of Urology*, **197**, 385-390. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.088>
- [24] Buse, S., *et al.* (2013) Characterization and Risk Stratification of Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy. *International Journal of Urology*, **20**, 866-871. <https://doi.org/10.1111/iju.12073>
- [25] Kong, Y., Li, J., Lin, H., Liang, X. and Zhou, X. (2022) Landscapes of Synchronous Multiple Primary Cancers Detected by Next-Generation Sequencing. *FEBS Open Bio*, **12**, 1996-2005. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13491>
- [26] Cavazos, T.B., Kachuri, L., Graff, R.E., *et al.* (2022) Assessment of Genetic Susceptibility to Multiple Primary Cancers through Whole-Exome Sequencing in Two Large Multi-Ancestry Studies. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 332. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02535-6>