

# 非肌层浸润性膀胱肿瘤复发的研究进展

钟亮<sup>1</sup>, 高继学<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院泌尿外科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月24日

## 摘要

非肌层浸润性膀胱肿瘤(NMIBC)具有较高的发病率和复发率; 给患者带来了极大的不适和经济负担。我们对NMIBC的复发进行了PubMed文献检索, 本文综述的重点是综合我们目前对与NMIBC复发的相关研究, 简要总结了有关性别、分子生物学、生活因素、临床研究、复发机制这五个方面与NMIBC复发的相关研究进展并作一综述。

## 关键词

非肌层浸润性膀胱肿瘤, 复发

# Research Progress on the Recurrence of Non-Muscle Invasive Bladder Tumors

Liang Zhong<sup>1</sup>, Jixue Gao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Urology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 24<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Non-muscle invasive bladder tumor (NMIBC) has a high incidence and recurrence rate. It imposes significant discomfort and economic burden on patients. We conducted a comprehensive literature search on PubMed regarding the recurrence of NMIBC. The focus of this review is to synthesize our current studies on the recurrence patterns observed in NMIBC. This paper provides a concise summary of research progress in five key areas related to NMIBC relapse: gender differences,

\*通讯作者。

molecular biology aspects, lifestyle factors influencing recurrence rates, clinical research findings, and underlying mechanisms contributing to relapse.

## Keywords

Non-Muscle Invasive Bladder Tumor, Recurrence

Copyright © 2024 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

在全球范围内,膀胱癌是第十大最常见的癌症类型[1],非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)定义,包括局限于粘膜和侵犯固有层的乳头状肿瘤分别分为 Ta 期和 T1 期以及扁平的、局限于粘膜的高级别肿瘤被分类为 CIS (Tis) [2]。最常见的组织学亚型是尿路上皮癌[2]。NMIBC 根据风险分层分为低、中、高风险,分别采用内镜/膀胱内治疗及根治性膀胱切除术等治疗方式[3]。NMIBC 虽然恶性程度低,但往往容易复发;在所有非肌肉侵袭性膀胱癌(NMIBC)中,T1 期膀胱癌的进展和复发率最高[4]。NMIBC 是一种昂贵的疾病,较高的医疗费用与疾病进展和复发风险增加相关[5]。如何减少 NMIBC 的复发,对于患有 NMIBC 的患者来说至关重要。通过查阅文献,对目前国内学者研究结果进行分析整理,现根据文献综述如下。

## 2. 关于性别在 NMIBC 的复发情况

Huseyin Kocan [6]等进行的一项包含有 81 例 NMIBC 患者研究中发现:<60 岁患者 1 年无肿瘤率为 38.6%,≥60 岁患者 1 年无肿瘤率为 29.7%。不同年龄组的复发情况差异无统计学意义( $p = 0.531$ );1 年无肿瘤率女性为 53.8%,男性为 31% ( $p = 0.11$ )。虽然不同性别患者的复发情况存在较大差异,但差异无统计学意义( $p = 0.08$ );结果提示年龄和性别不影响 NMIBC 患者第一年的复发。

Annemarie Uhlig [7]等进行的一项 NMIBC 复发的性别差异的系统回顾和荟萃分析中,在筛选的 609 项研究中,包括 23,754 名患者的 27 项研究被纳入。随机效应荟萃分析显示,与男性相比,女性的 UCB 复发风险增加(风险比[HR] = 1.11, 95%可信区间[CI]: 1.01~1.23,  $p = 0.03$ )。亚组分析的估计结果在 HR = 0.99 和 HR = 1.68 之间。在仅给药卡介苗的研究中,性别特异性的 UCB 复发差异最为明显(HR = 1.64, 95% CI: 1.13~2.39,  $p = 0.01$ ),特别是在长期治疗方案中(HR = 1.68, 95% CI: 1.32~2.15,  $p < 0.001$ )。敏感性分析证实女性患者的 UCB 复发风险增加。研究显示:女性患者局部治疗后疾病复发的风险高于男性患者,同时研究强调对接受卡介苗治疗的 NMIBC 女性患者进行更严格的随访计划的必要性。

Konrad Bilski [8]等进行的一项性别仍是当代高危非肌浸润性膀胱癌患者预后不良的因素回顾性研究中,Cox 回归分析显示,在单因素和多因素分析中,女性与整个队列中较高的疾病复发风险相关(HR = 1.94, 95% CI = 1.48~2.55,  $p < 0.001$ ; HR = 1.91, 95% CI = 1.39~2.60,  $p < 0.001$ )。在接受回返治疗和充分辅助膀胱内注射卡介苗的患者中,单因素分析显示,女性与较高的复发率相关(HR = 1.81, 95% CI = 1.07~3.06,  $p = 0.03$ ),但多因素分析显示,女性与较高的复发率相关(HR = 1.99, 95% CI = 0.98~4.02,  $p = 0.06$ )。与男性相比,女性诊断出的高危尿路上皮性膀胱癌与疾病复发的风险较高相关,尽管男性和女性接受回流治疗并接受适当的卡介苗治疗的结果相似。

对于 NMIBC 的治疗后复发的研究中, 有国外学者研究提示性别并不影响第一年的复发, 但也有研究显示女性患者较男性患者有着更高的复发风险; 因此对于女性患者从手术到术后化疗及术后随访应制定更为严格的标准, 降低女性 NMIBC 复发的风险并延长生存期可能性。

### 3. 有关 NMIBC 复发的分子生物学进展

Naheema S. Gordon [9]等进行的一项有关于 STAG2 蛋白在非肌肉浸润性膀胱癌中的表达: 性别、基因组和转录组变化与临床结果的关联研究中, 在 19% 的 UBC 患者中观察到 STAG2 丢失, 在女性患者中常见的是 1.6 倍。在 1 级 pTa 肿瘤中, 丢失很常见(40%), 而在 3 级 pT2+肿瘤中, 丢失随分期和分级而减少, 仅为 5%。基因丢失与较少的拷贝数变化和较少的攻击性表达亚型相关。在 UBC 中, STAG2 丢失是一个非常重要的无病生存预后指标, 但与分期和分级无关。STAG2 丢失并不是 NMIBC 复发的统计学显著预测因子。该研究表明在 NMIBC 中, STAG2 缺失与更好的无进展生存期显著相关, 并且男性比女性更能预测预后。

Paul Toren [10]等进行的一项膀胱肿瘤中雄激素受体和免疫细胞 PD-L1 的表达可预测疾病复发和生存中, 应用免疫组织化学方法分析 143 例经尿道膀胱切除术(TUR)和 203 例根治性膀胱切除术(RC)标本中 AR 和 PD-L1 的表达; 结果提示 AR 在膀胱癌中的表达对应于 NMIBC 疾病复发或进展风险不显著降低, 高( $\geq 10\%$ ) IC PD-L1 浸润是 NMIBC 患者死亡的独立危险因素。

国内学者 Liu [11]等进行的一项粘附 GPR123 分子的研究中, 采用 qRT-PCR 检测了 11 例非肌浸润性膀胱癌(NMIBC)和 11 例肌浸润性膀胱癌(MIBC)中 GPR123 mRNA 的表达。发现 GPR123 是膀胱癌复发及预后的独立生物标志物, 提示术后免疫组化检测 GPR123 有助于发现高危患者, 指导术后监测。

Jaroslav Juracek [12]等进行的一项包含了 78 例患者的前瞻性研究中结果提示, miR-34a-3p 是 NMIBC 复发的独立生物标志物, 作为提高欧洲癌症研究和治疗组织 nomogram 预测价值的额外因素, 有希望进一步进行独立验证。

Hazim Hadi Muzaail [13]进行的一项 NMIBC 复发的预测: 雄激素受体(AR)和 miRNA-2909 的作用中, 采用前瞻性对照队列研究纳入 99 例经尿道切除治疗的男性 NMIBC (Ta-T1)患者和 50 例健康对照男性患者。结果显示, 血液和组织水平的 AR 表达对 NMIBC 复发有潜在的显著影响。建议进一步研究以确定其确切作用。Marjorie Besancon [14]等进行的研究表明 AR 拮抗剂可能通过调节肿瘤的免疫细胞组成来协同提高男性膀胱癌免疫治疗的应答率。

国内外学者在对于 NMIBC 的分子生物学研究方面有着充分的进展, STAG2 蛋白和 IC PD-L1 以及粘附 GPR123 分子、miR-34a-3p 等都将可能应用于对于 NMIBC 的复发预测。有多项研究都表明 AR 表达对 NMIBC 复发有显著影响, 并且雄激素受体拮抗剂也在研究中有进一步进展; 如果能够将以上生物标志物结合起来是否有利于预测 NMIBC 的复发, 则需要更多的进一步相关研究支持。

### 4. 生活因素对于 NMIBC 复发的影响

Moniek van Zutphen [15]等进行的一项有关体重指数(BMI)和腰围与 NMIBC 复发和进展风险的关系的前瞻性研究, 研究纳入 1029 例患者, 结果提示一般肥胖和腹部肥胖与 NMIBC 患者的复发风险无关, 但可能与进展风险增加有关。Lazaros Tzelvels [16]等进行的研究也提示在希腊人群的病例对照研究中, 我们发现体重/BMI 和腰围增加与膀胱癌之间存在潜在关系, 但在多变量分析中这种关联消失了。

Richard S. Matulewicz [17]等进行的一项有关吸烟与 NMIBC 复发有关因素的研究中, 分析队列纳入 723 例患者, 在调整了先验的临床和人口学因素后, 吸烟情况与复发无显著关联。而 Marilyn L. Kwan [18]等进行的一项前瞻性研究表明吸烟时间越长和吸烟包年限越长, NMIBC 复发风险越高, 且呈剂量依赖性。

Kyle B. Zuniga [19]等进行了一项有关生活方式与 NMIBC 的复发、进展和死亡率的系统综述中, 结果提示尽管有许多不明确之处, 但有高质量的证据表明, 避免戒烟、BMI 和 II 型糖尿病的预防和治疗是有益的, 补充干酪乳杆菌益生菌可减少复发等。

Moniek van Zutphen [20]等进行的有关 NMIBC 诊断和复发风险后生活方式建议的依从性研究显示, 在 NMIBC 诊断后 3 个月更好地遵守 WCRF/AICR 癌症预防建议, 而不是在诊断前, 与首次膀胱癌复发风险降低相关。

虽然目前没有明确的研究表明吸烟、BMI、腰围以及不良的生活方式对于 NMIBC 复发有明确的关系, 但我们仍建议患者在诊断 NMIBC 后不仅要进行戒烟、控制体重、保持良好的生活方式, 而且应遵守相关的癌症预防建议, 以减少复发相关风险。

## 5. 有关 NMIBC 复发的麻醉方式及治疗相关临床研究

Yuto Baba [21]等进行的一项有关全麻经尿道切除对 NMIBC 复发的影响的研究中发现, 在 TURBT 期间接受全身麻醉治疗的 NMIBC 患者的 RFS 率低于接受椎管内治疗的患者。挥发性麻醉可能增加肿瘤复发, 特别是在高危 NMIBC 患者中, 这可能是由于手术期间免疫反应系统的抑制。Marie Schmidt Erikson [22]等进行的研究中也表明全身麻醉下反复经尿道手术似乎与原发非侵袭性乳头状尿路上皮癌患者死亡风险增加有关。对于手术麻醉方式需要临床医师慎重对待。

Hideo Fukuhara [23]等人进行的一项 5-氨基乙酰丙酸用于膀胱癌光动力学诊断的实际经验(第二篇报道): 减少 PDD-TURBT 后膀胱复发中; 口服 5-氨基乙酰丙酸(ALA)光动力诊断(PDD)对经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)的诊断准确性等明显优于白光膀胱镜诊断。辅助 PDD 下的 TURBT 显著降低了术后复发率。

## 6. 目前对于 NMIBC 复发机制的研究

Jeremy Yuen-Chun Teoh [24]等进行的一项有关 NMIBC 复发机制的临床研究中, 很多复发机制已经被确定, 包括膀胱镜检查未发现肿瘤; 经尿道切除后和肿瘤再植后的局部残留疾病(可引起疾病早期复发)和场边癌变效应(可引起疾病晚期复发)。另一种复发机制是上尿路上皮癌的脱落转移, 考虑到上尿路上皮癌的罕见性, 这可能不是主要的复发机制。NMIBC 患者的长期治愈应该是一个共同的目标, 只有综合解决所有可能的复发机制才可能实现这一目标。

Tessel E. Galesloot [25]等进行的全基因组 meta 分析发现与 NMIBC 复发和进展相关的新基因研究中。发现了几个与 RFS 和 PFS 可重复相关的 SNPs。这些位点指向 54 个候选基因, 包括 6 个转录因子。对于其中 5 个基因, 在另一个独立的 NMIBC 队列中确认肿瘤基因表达与 RFS 和 PFS 结果之间的定向一致关联。推测的候选基因可作为未来 NMIBC 复发和进展的生物学机制功能研究资源。

有关 NMIBC 的复发机制的研究, 很多复发机制已经被确定, 但通过现有的研究我们可以得知只有综合解决所有的复发机制才有可能实现 NMIBC 的长期治愈。当然, 在基因研究层面我们也有所发现, 但需要更进一步的研究。

## 7. 小结

综上所述, NMIBC 的复发受到了多种因素的影响, 现阶段对于 NMIBC 的复发情况的研究进展有了相当的进步。在性别方面, 对于女性患者我们应该提高关注度, 增强术后随访; NMIBC 的分子生物学研究显示相关的生物分子标志物繁多复杂, 表现的相关性也程度不一, 需要进一步研究分析; 在生活习惯方面, 强烈建议 NMIBC 患者要远离不好的生活习惯, 坚持锻炼, 健康饮食; 有一些手术相关的因素以

及新技术的使用可以更好帮助临床医师对于患者进行治疗; 有关 NMIBC 的复发机制, 我们不仅从现有的复发机制出发, 更应该结合基因层面, 因为只有解决所有的复发机制才可能实现 NMIBC 的长期治愈, 这也是今后临床研究的重点。

## 参考文献

- [1] van Hoogstraten, L.M.C., Vrieling, A., van der Heijden, A.G., *et al.* (2023) Global Trends in the Epidemiology of Bladder Cancer: Challenges for Public Health and Clinical Practice. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 287-304. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00744-3>
- [2] van Rhijn, B.W.G., Hentschel, A.E., Bründl, J., *et al.* (2021) Prognostic Value of the WHO 1973 and WHO 2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *European Urology Oncology*, **4**, 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.002>
- [3] Flaig, T.W., *et al.* (2022) NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 2.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **20**, 866-878.
- [4] Robertson, A.G., Groeneveld, C.S., Jordan, B., *et al.* (2020) Identification of Differential Tumor Subtypes of T1 Bladder Cancer. *European Urology*, **78**, 533-537. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.048>
- [5] Lee, L.J., Kwon, C.S., Forsythe, A., *et al.* (2020) Humanistic and Economic Burden of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Results of Two Systematic Literature Reviews. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, **12**, 693-709. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S274951>
- [6] Kocan, H. and Kadıhasanoğlu, M. (2021) Age and Sex Do Not Affect First Year Recurrence in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Folia Medica*, **63**, 242-246. <https://doi.org/10.3897/foimed.63.e53234>
- [7] Uhlig, A., Strauss, A., Seif Amir Hosseini, A., *et al.* (2018) Gender-Specific Differences in Recurrence of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology Focus*, **4**, 924-936. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.007>
- [8] Bilski, K., Kozikowski, M., Skrzypczyk, M.A., *et al.* (2022) Sex Remains Negative Prognostic Factor in Contemporary Cohort of High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*, **14**, 6110. <https://doi.org/10.3390/cancers14246110>
- [9] Gordon, N.S., Humayun-Zakaria, N., Goel, A., *et al.* (2022) STAG2 Protein Expression in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Associations with Sex, Genomic and Transcriptomic Changes, and Clinical Outcomes. *European Urology Open Science*, **38**, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.02.004>
- [10] Toren, P., Brisson, H., Simonyan, D., *et al.* (2021) Androgen Receptor and Immune Cell PD-L1 Expression in Bladder Tumors Predicts Disease Recurrence and Survival. *World Journal of Urology*, **39**, 1549-1558. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03358-x>
- [11] Liu, Y., Wang, G., Cui, T. and Lv, L. (2021) Adhesion GPR123 Is an Indicator for Recurrence and Prognosis in Bladder Cancer. *Genes & Genomics*, **43**, 1317-1325. <https://doi.org/10.1007/s13258-021-01108-w>
- [12] Juracek, J., Stanik, M., Vesela, P., *et al.* (2019) Tumor Expression of miR-34a-3p Is an Independent Predictor of Recurrence in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer and Promising Additional Factor to Improve Predictive Value of EORTC Nomogram. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **37**, 184.e1-184.e7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.014>
- [13] Muzaail, H.H., El-Assmy, A., Harraz, A.M., *et al.* (2022) Prediction of Recurrence of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: The Role of Androgen Receptor and miRNA-2909. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **40**, 197.e25-197.e35. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.03.004>
- [14] Besançon, M., Gris, T., Joncas, F.H., *et al.* (2022) Combining Antiandrogens with Immunotherapy for Bladder Cancer Treatment. *European Urology Open Science*, **43**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.06.007>
- [15] van Zutphen, M., Beeren, I., Aben, K.K.H., *et al.* (2023) Body Mass Index and Waist Circumference in Relation to Risk of Recurrence and Progression after Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 20459-20469. <https://doi.org/10.1002/cam4.6620>
- [16] Tzelvels, L., Katsimperis, S., Bellos, T., *et al.* (2023) Anthropometric Characteristics and Relationship with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Greece: A Case-Control Study. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*, **95**, Article 11266. <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.11266>
- [17] Matulewicz, R.S., Ravvaz, K., Weissert, J.A., *et al.* (2021) Association of Smoking Status and Recurrence of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer among Patients Managed with Blue Light Cystoscopy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **39**, 833.e19-833.e26. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.04.028>

- 
- [18] Kwan, M.L., Haque, R., Young-Wolff, K.C., *et al.* (2022) Smoking Behaviors and Prognosis in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in the Be-Well Study. *JAMA Network Open*, **5**, e2244430. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44430>
- [19] Zuniga, K.B., Graff, R.E., Feiger, D.B., *et al.* (2020) Lifestyle and Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Recurrence, Progression, and Mortality: Available Research and Future Directions. *Bladder Cancer*, **6**, 9-23. <https://doi.org/10.3233/BL.C-190249>
- [20] van Zutphen, M., Hof, J.P., Aben, K.K.H., *et al.* (2023) Adherence to Lifestyle Recommendations after Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Diagnosis and Risk of Recurrence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **117**, 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2022.12.022>
- [21] Baba, Y., Kikuchi, E., Shigeta, K., *et al.* (2021) Effects of Transurethral Resection under General Anesthesia on Tumor Recurrence in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2094-2103. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02000-z>
- [22] Erikson, M.S., Petersen, A.C., Andersen, K.K., *et al.* (2020) Do Repeated Transurethral Procedures under General Anesthesia Influence Mortality in Patients with Non-Invasive Urothelial Bladder Cancer? A Danish National Cohort Study. *Scandinavian Journal of Urology*, **54**, 281-289. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1782978>
- [23] Fukuhara, H., Yamamoto, S., Lai, H.W., *et al.* (2022) Real-World Experience with 5-Aminolevulinic Acid for Photodynamic Diagnosis of Bladder Cancer (2nd Report): Reduced Bladder Recurrence after PDD-TURBT. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **38**, Article 102757. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102757>
- [24] Teoh, J.Y.-C., Kamat, A.M., Black, P.C., *et al.* (2022) Recurrence Mechanisms of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer—A Clinical Perspective. *Nature Reviews Urology*, **19**, 280-294. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00578-1>
- [25] Galesloot, T.E., Grotenhuis, A.J., Kolev, D., *et al.* (2022) Genome-Wide Meta-Analysis Identifies Novel Genes Associated with Recurrence and Progression in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Urology Oncology*, **5**, 70-83. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.07.001>