

非肌层浸润性膀胱癌经尿道切除术后复发和进展的风险预测

蔡晨¹, 孙颖浩^{2*}, 许传亮²

(1. 第二军医大学长海医院特诊科, 上海 200433; 2. 长海医院泌尿外科)

[摘要] **目的:**验证 Sylvester 等提出的非肌层浸润性膀胱癌术后复发和进展危险评分系统用于我国汉族膀胱癌患者预后评估的可行性。**方法:**根据 Sylvester 等提出的非肌层浸润性膀胱癌术后复发和进展危险评分系统,对长海医院泌尿外科 10 年间收治的非肌层浸润性膀胱癌患者进行预后风险评分。计算各评分等级膀胱癌 1 年、5 年的复发率和进展率,并与 Sylvester 等的研究结果进行比较。**结果:**共收集长海医院泌尿外科 1992 年 1 月到 2002 年 1 月 10 年间 187 例非肌层浸润性膀胱癌患者的信息。根据患者实际情况计算得 0 分组、1~4 分组、5~9 分组、10~17 分组患者 1 年实际复发率分别为 13.3%、21.0%、36.0%、58.8%, 5 年实际复发率分别为 26.5%、44.0%、59.5%、82.4%; 0 分组、2~6 分组、7~13 分组、14~23 分组患者 1 年实际进展率分别为 0、1.4%、5.1%、15.6%, 5 年实际进展率分别为 1.1%、6.7%、14.8%、53.1%。上述结果与 Sylvester 等的研究结果比较均无显著差异。**结论:**在我院研究人群中, Sylvester 等所建立的危险评分系统可以用于非肌层浸润性膀胱癌术后复发和进展危险预测。其结果是否适用于我国汉族人群,有待于在更大人群中进一步验证。

[关键词] 膀胱肿瘤; 经尿道前列腺切除术; 预后; 危险性评估

[中图分类号] R 737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)12-1365-04

Recurrence and progression of nonmuscle invasive urothelial bladder carcinoma after transurethral resection: risk prediction

CAI Chen¹, SUN Ying-hao^{2*}, XU Chuan-liang² (1. Department of Special Diagnosis, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Urinary Surgery, Changhai Hospital)

[ABSTRACT] **Objective:** To assess the feasibility of applying the scoring system proposed by Sylvester RJ in predicting recurrence and progression of nonmuscle invasive bladder carcinoma (NIBC) after transurethral resection (TUR). **Methods:** Using Sylvester RJ's predicting system, we evaluated the risk factors for recurrence and progression of NIBC after TUR in patients treated in the Department of Urinary Surgery of Changhai Hospital in a ten-year period. The 1-year, 5-year recurrence rates and progression rates of patients with different scores were calculated and the results were compared with the results of Sylvester RJ system. **Results:** The data of 187 patients with NIBC treated in the Department of Urinary Surgery of Changhai Hospital from Jan. 1992 to Jan. 2002 were collected. The 1-year recurrence rates in 0 score group, 1-4 score group, 5-9 score group and 14-23 score group were 13.3%, 21.0%, 36.0% and 58.8%, respectively; their 1-year progression rates were 0, 1.4%, 5.1% and 15.6%, respectively. The 5-year recurrence rates were 26.5%, 44.0%, 59.5% and 82.4%, respectively; and their progression rates were 1.1%, 6.7%, 14.8%, and 53.1%, respectively. The above results were not significantly different from those of Sylvester RJ's ($P > 0.05$). **Conclusion:** Sylvester RJ's system can be used for the patients in our hospital for predicting risk factors of recurrence and progression of NIBC after operation. Whether the system is suitable for all Chinese patient still need further study in greater population.

[KEY WORDS] bladder neoplasms; transurethral resection of prostate; prognosis; risk assessment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(12):1365-1368]

膀胱癌是泌尿系统常见肿瘤,其生物学行为复杂多变,具有异质性的特点^[1]。早期发现具有浸润倾向的浅表性肿瘤和可能发生转移的浸润性肿瘤,对于选择适当治疗方法和判断预后具有重要意义^[2-3]。近年许多肿瘤标记物相继被发现可用于膀胱癌的诊断和预后判断,如基质金属蛋白酶^[4]、前列腺干细胞抗原^[5]、增殖细胞核抗原等^[6],但是采用上述分子检测仍有较多不足之处。最近 Sylvester 等^[7]基于膀胱癌患者临床表现和病理建立了膀胱癌

术后预后评分系统,可较好地预测国外患者的膀胱癌预后。由于种族不同,该评分系统是否适用于我国膀胱癌患者的术后预后预测,值得进一步探讨。本研究拟采用该评分系统分析我院膀胱癌患者的术后预后情况,以初步验证该评分系统在我国应用的可行性。

[作者简介] 蔡晨,男,硕士生。E-mail:cai_chen1978@163.com
* Corresponding author. E-mail: xuchuanliang@medmail.com.cn

1 资料和方法

1.1 资料收集 病例组收集长海医院泌尿外科 1992 年 1 月至 2002 年 1 月 10 年间膀胱癌患者经尿道前列腺电切术后预防性治疗的情况,共 187 例患者,排除不适合的患者,剩余 158 例(84.5%)合适患者,处于膀胱癌的 Ta、T₁ 阶段,有或者无原位并发癌都被计算在内进行分析。并详细记录每名患者的肿瘤数目、肿瘤大小、是否复发、肿瘤分期、是否存在原位并发癌、肿瘤分级情况,所有患者均为汉族,来自沪、苏、皖、浙、鲁、赣、吉等 19 省区。

首先设计调查表,主要内容包括患者姓名、年龄、性别、诊断、地址、发病时间、既往病史、辅助检查(B超、CT、膀胱镜、尿路造影、MRI 等)、治疗情况、病理检查、肿瘤大小、肿瘤部位、临床分期等项目。然后借阅患者住院病历,同时以面询、走访或通信、电话等方式向本人或熟知患者情况的家属逐例调查填表。

有关复发及进展为浸润性膀胱癌终末点的选择如下:(1)第一次复发的时间(疾病缓解间隔期);从术后开始,到第一次复发膀胱癌的时间;(2)发展为肌层浸润性膀胱癌的时间;从术后开始,到第一次进展成 T2 阶段,或膀胱内更严重疾病的时间。

1.2 分组方法及计算 根据 Sylvester 等^[7]提供的分析系统,给每名患者评分,依据评分将患者分组,并得到各组患者参照复发及进展的可能性。按照患者实际情况,分别计算出各组患者的实际复发率及进展率。通过 χ^2 检验比较各组患者实际与参照复发及进展率。所有数据应用 SAS 8.0 统计软件包进行统计学分析。

2 结果

所有统计的患者共 158 例,年龄 45~92 岁,77.8%(123/158)的患者接受了膀胱内治疗,主要的方式是化疗。患者中位年龄 65 岁,79.7%(126/158)为男性患者。患者肿瘤主要特点见表 1。

患者有较为显著的特点是:53.2%(84/158)都是初发患者,但是在再发患者中,一半多的患者有每年超过 1 次的早期复发率。80.3%(127/158)患者的肿瘤最大直径小于 3 cm,56.3%(89/158)的患者是单发肿瘤,55.7%(88/158)的患者是 Ta,10.1%(16/158)的患者是 3 级,4.4%(7/158)的患者有原

位并发癌。

表 1 患者肿瘤特点

Tab 1 Clinical characteristics of patients

Item	n(%)
Intravesical treatment	
No	35(22.2)
Yes	123(77.8)
Age(year)	
≤60	52(32.9)
61-70	57(36.1)
71-80	42(26.6)
>80	7(4.4)
Gender	
Male	126(79.7)
Female	32(20.3)
Number of tumor	
1	89(56.3)
2-7	51(32.3)
≥8	15(9.5)
Unknown	3(1.9)
Tumor size	
<1 cm	56(35.4)
<3 cm	71(44.9)
≥3 cm	28(17.7)
Unknown	3(1.9)
T category	
Ta	88(55.7)
T ₁	67(42.4)
Unknown	3(1.9)
Carcinoma <i>in situ</i>	
No	149(94.3)
Yes	7(4.4)
Unknown	2(1.3)
Grade	
G1	68(43.0)
G2	69(43.7)
G3	16(10.1)
Unknown	5(3.2)
Recurrence	
No	84(53.2)
Yes	74(46.8)
Progression	
No	141(89.2)
Yes	17(10.8)
Total	158(100)

2.1 复发风险预测 158 例患者中有 74 例(46.8%)最少出现 1 次复发,中位复发时间是 2.7 年。根据患者得分情况将患者分为 4 组:0 分组、1~4 分组、5~9 分组、10~17 分组。分别计算各组患者的实际复发率,详见表 2。

通过 Sylvester 等^[7]提供的分析系统,4 组患者的 1 年及 5 年参照复发率见表 3。

表 2 各组患者例数及实际复发率

Tab 2 Number of patients and recurrence rates in each group

Recurrence score	N	Rate of recurrence(%)	
		1 year	5 years
0	36	13.3	26.5
1-4	58	21.0	44.0
5-9	57	36.0	59.5
10-17	7	58.8	82.4

表 3 各组患者参照复发率

Tab 3 Probability of recurrence according to total score in literature of Sylvester's

Recurrence score	Probability of recurrence	
	1 year [95% CI]	5 years [95% CI]
0	15.0% [10.0%, 19.0%]	31.0% [24.0%, 37.0%]
1-4	24.0% [21.0%, 26.0%]	46.0% [42.0%, 49.0%]
5-9	38.0% [35.0%, 41.0%]	62.0% [58.0%, 65.0%]
10-17	61.0% [55.0%, 67.0%]	78.0% [73.0%, 84.0%]

运用 χ^2 检验分别分析各组患者 1 年及 5 年理论与实际复发率情况。可以看出, 两者之间无明显统计学差异。结果表明从总体来说 Sylvester 等提供的分析系统较好地预测了非膀胱浸润性膀胱癌患者的预后, 此系统亦适合我国膀胱癌患者复发情况的预测评估。

2.2 疾病进展风险预测 在 158 例患者中有 17 例 (10.8%) 进展为肌层浸润性膀胱癌。根据患者得分情况将患者分为 4 组, 0~1 分组, 2~6 分组, 7~13 分组, 14~23 分组, 分别计算各组患者的实际进展率, 见表 4。

表 4 各组患者例数及实际进展率

Tab 4 Number of patients and progression rates in each group

Progression score	N	Rate of progression(%)	
		1 year	5 years
0-1	33	0	1.1
2-6	55	1.4	6.7
7-13	58	5.1	14.8
14-23	12	15.6	53.1

通过 Sylvester 等^[7]提供的分析系统, 4 组患者的 1 年及 5 年参照进展率见表 5。

运用 χ^2 检验分别分析各组患者 1 年及 5 年参照与实际进展率情况。可以看出, 两者之间无明显统计学差异。结果表明 Sylvester 等提供的分析系统适合我国膀胱癌患者进展情况的预后评估。

表 5 各组患者参照进展率

Tab 5 Probability of progression according to total score in literature of Sylvester's

Recurrence score	Probability of progression	
	1 year [95% CI]	5 years [95% CI]
0-1	0.2% [0%, 0.7%]	0.8% [0%, 1.7%]
2-6	1.0% [0.4%, 1.6%]	6.0% [5.0%, 8.0%]
7-13	5.0% [4.0%, 7.0%]	17.0% [14.0%, 20.0%]
14-23	17.0% [10.0%, 24.0%]	45.0% [35.0%, 55.0%]

3 讨论

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 新发病例中 70%~80% 为表浅性膀胱癌, 其中的 30%~90% 出现复发, 复发病例中的 15%~20% 将转变为侵袭性膀胱癌或出现转移。表浅性膀胱癌是指 T₀G₁ 至 T₁G₃ 期的所有膀胱癌, 包括原位癌, 其 5 年生存率约 93%。这些患者即使经过适当的腔内或开放治疗, 仍有很高的复发率。故对膀胱肿瘤患者的诊治中, 表浅性膀胱癌的早期发现和正确的预后估计对治疗显得极为重要。膀胱癌的异质性决定了其具有复杂多变的生物学行为, 同样肿瘤形态及临床病理特征, 可出现明显不同的临床表现和预后转归。基于肿瘤形态学的临床分期、病理分级虽仍是膀胱癌重要的预后参数, 但仅此将有 36% 患者不能得到恰当的评估, 因此, 传统组织病理学检查不能充分说明膀胱癌复杂多变的生物学行为。近期, Sylvester 等提供了一种预测非肌层浸润性膀胱癌复发和进展因素分析系统, 受到国内外广大学者的关注。但是该系统准确性如何, 是否适用于国内膀胱癌患者尚无得到验证。本课题通过收集统计长海医院 1992 年 1 月至 2002 年 1 月 10 年间 158 例非肌层浸润性膀胱癌患者的数据进行综合分析, 以评估 Sylvester 等提供的分析系统是否适合我国国情。

研究表明^[8], 对于那些具有高复发率、高进展率的肿瘤患者, 可考虑初期应用膀胱内卡介苗治疗。而且, 病变进展的高风险性也可以作为一个依据来说服患者进行早期膀胱切除术。最近 T₁、G₃ 患者的预后情况成为了许多学者研究的论题, 不少学者认为可先使用膀胱内治疗, 而不着急使用膀胱切除术。但是像有些作者提示的一样^[9], T₁、G₃ 患者的预后并不是一样的, 进展为浸润性膀胱癌的危险性有赖于患者的其他特征。尤其原位并发癌的出现大多提示明显的预后不良, 其 1 年和 5 年进展为浸润性膀胱癌的概率分别是 31% 和 78%。在这些患者的治疗方案中, 早期使用膀胱切除术应该值得认真

考虑,因为一旦非肌层浸润性膀胱癌进展为浸润性膀胱癌的话,其预后大多较差^[10]。

针对 T₁、G₃ 膀胱癌患者,我们的统计数据也表明这些患者的预后并不相同,患者得分越高,其预后越差。进展为浸润性膀胱癌的概率在 1 年是 5%~26%,5 年是 25%~53%。在 T₁、G₃ 患者中最重要的预后因素是原位并发癌的出现。统计表明在没有原位并发癌的 T₁、G₃ 患者中,1 年进展为浸润性膀胱癌的概率是 12%,5 年进展为浸润性膀胱癌的概率为 34%;在有原位并发癌患者中,1 年进展为浸润性膀胱癌的概率是 31%,5 年进展为浸润性膀胱癌的概率 78%。在 Sylvester 等提供的分析系统中,原位并发癌的出现与 G₃ 期肿瘤的出现对于进展为浸润性膀胱癌的预测是两个同样重要的预后因素。

分子标记物,如 P53、Ki-67、NMP22 等对膀胱癌的预后均有一定的预测性,但其准确性尚存在疑虑^[11-12]。此外部分学者提出^[13],癌组织侵犯膀胱颈、三角区或后壁都提示预后较差。

Sylvester 等提供了一个较为简单的非肌层浸润性膀胱癌预后评估系统,利用临床较易获得的几个相关因素对膀胱癌患者预后作出了尚准确的预测,对于指导临床医生选择治疗方案具有一定的指导意义。但是,此系统尚存在一定的局限性。如在该预测系统中,由于数据采集自 7 个不同的中心,膀胱癌 TUR 术后膀胱灌注化疗的方案难以统一,且相关数据收集困难,因此未将其纳入评分标准,而膀胱灌注化疗能够显著降低复发率已经得到公认。同时,目前国内外在膀胱癌术后的灌注化疗方面存在着较大的不同。如卡介苗是国外公认的最好的化疗药物,但是国内尚无上市的卡介苗。另外,国内的灌注化疗的方案即使在同一医院内也有区别,且国内患者的依从性较差,这对于数据统计的结果也有较大的影响。本课题收集了长海医院 10 年来膀胱癌患者的有关信息,通过统计分析,探讨了该预后评估系统是否可用于国内患者的预后预测。结果表明非肌层浸润性膀胱癌患者的实际复发与进展率与 Sylvester 等提供的预后评估系统计算出的复发及进展可能性之间无明显统计学差异。该结论证明,在我院研究人群中,Sylvester 等提供的预测非肌层浸润性膀胱癌复发和进展因素分析系统适合膀胱癌患者预后的分析。但是考虑到本研究中病例数量所限,国内不同医院的治疗方法、手术方法、术后灌注化疗方案等不同之处,以及国内患者依从性较差等因素,

其结果是否适用于我国汉族人群,有待于在更大人群中进一步验证。

[参考文献]

- [1] Flechon A, Droz J P. Chemotherapy practices and perspectives in invasive bladder cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006,6:1473-1482.
- [2] Yu R J, Stein J P, Cai J, et al. Superficial (pT2a) and deep (pT2b) muscle invasion in pathological staging of bladder cancer following radical cystectomy[J]. *J Urol*, 2006,176:493-498.
- [3] Nieder A M, Simon M A, Kim S S, et al. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guerin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation [J]. *Urology*, 2006,67:737-741.
- [4] Di Carlo A, Terracciano D, Mariano A, et al. Urinary gelatinase activities (matrix metalloproteinases 2 and 9) in human bladder tumors[J]. *Oncol Rep*, 2006,15:1321-1326.
- [5] Elsamman E, Fukumori T, Kasai T, et al. Prostate stem cell antigen predicts tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder[J]. *BJU Int*, 2006,97:1202-1207.
- [6] El-kott A F, El-baz M A, Mokhtar A A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) overexpression and microvessel density predict survival in the urinary bladder carcinoma[J]. *Int Urol Nephrol*, 2006,38:237-242.
- [7] 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 2 596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006,49:466-475.
- [8] Lamm D L, McGee W R, Hale K. Bladder cancer: current optimal intravesical treatment[J]. *Urol Nurs*, 2005,25:323-326.
- [9] Metwalli A R, Kamat A M. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006,6:1283-1294.
- [10] Parekh D J, Bochner B H, Dalbaqni G. Superficial and muscle-invasive bladder cancer: principles of management for outcomes assessments[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24:5519-5527.
- [11] Moore K, Blackburn F, Hovington H, et al. Expression of cyclooxygenase -2 is associated with stage, grade and recurrence-free survival in superficial bladder cancer[J]. *J Urol*, 2005,173:248.
- [12] Manoharan M, Soloway M S. Optimal management of the T1G3 bladder cancer[J]. *Urol Clin North Am*, 2005,32:133-145.
- [13] Orsola A, Trias I, Raventós C X, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients[J]. *Eur Urol*, 2005,48:231-238.

[收稿日期] 2007-03-16

[修回日期] 2007-11-05

[本文编辑] 曹 静