

# 根治性膀胱切除术中扩大淋巴结清扫与标准淋巴结清扫的疗效与预后生存分析比较\*

王文宽<sup>1</sup> 王明帅<sup>1</sup> 宋黎明<sup>1</sup> 瓦斯里江·瓦哈甫<sup>1</sup> 杨飞亚<sup>2</sup> 邢念增<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**比较根治性膀胱切除术(RC)中扩大淋巴结清扫(ePLND)与标准淋巴结清扫(sPLND)的临床疗效与患者预后生存,以选择更合理的手术方式。**方法:**回顾性分析2004年3月~2016年11月在我院行RC的尿路上皮癌患者的临床及随访资料,其中ePLND组41例,sPLND组128例。对两组患者的术后病理结果、无复发生存率(RFS)、肿瘤特异性生存率(CSS)及总生存率(OS)等进行分析比较。**结果:**169例手术均顺利完成,无围手术期死亡发生。两组患者术前一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。ePLND组的淋巴结清扫数目 $[(23.0\pm 6.8)$ 个 vs.  $(11.0\pm 5.2)$ 个, $P<0.01$ ]、淋巴结密度(8.49% vs. 3.50%, $P<0.01$ )及淋巴结阳性患者比例(34.15% vs. 18.75%, $P=0.04$ )均高于sPLND组。ePLND组和sPLND组中位随访时间分别为49.5个月和95.5个月,Kaplan-Meier单因素生存分析显示在各T分期亚组及N分期亚组中,两组患者的RFS、CSS及OS差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。在 $<T_2$ 期患者中,清扫数目多( $\geq 14$ 个)的患者RFS明显好于清扫数目少( $<14$ 个)的患者( $P<0.05$ )。Cox多因素分析显示淋巴结清扫范围对患者的生存率虽无明显影响,但有提高患者CSS的趋势( $P=0.079$ )。**结论:**在RC术中,ePLND可以清扫更多的淋巴结,阳性淋巴结检出率更高。相较于sPLND,ePLND有提升患者CSS的趋势。

**[关键词]** 根治性膀胱切除术;扩大淋巴结清扫;标准淋巴结清扫;生存率

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.11.004

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标识码]** A

## Comparison of the efficacy and prognosis of survival between expanded lymph node dissection and standard lymph node dissection in radical cystectomy

WANG Wenkuan WANG Mingshuai SONG Liming Wasilijiang · Wahafu  
YANG Feiya XING Nianzeng

(<sup>1</sup>Department of Urology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100006, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences)

Corresponding author: XING Nianzeng, E-mail: nianzeng2006@sina.vip.com

**Abstract Objective:** To compare the efficacy and prognosis of survival between expanded lymph node dissection (ePLND) and standard lymph node dissection (sPLND) in radical cystectomy (RC) from one center, in order to choose a more reasonable operation method. **Method:** We retrospectively analysed patients' clinical and follow-up data who were diagnosed with urothelial carcinoma and underwent RC in our hospital from March 2004 to November 2016, of whom 41 cases underwent ePLND and 128 cases underwent sPLND. The postoperative pathological results, recurrence free survival (RFS), cancer specific survival (CSS) and overall survival (OS) of the two groups were compared and analyzed. **Result:** All 169 cases were successfully operated and no perioperative deaths occurred. There was no statistical difference in preoperative general data between the two groups. The number of lymph node dissection  $[(23.0\pm 6.8)$  vs.  $(11.0\pm 5.2)$ ,  $P<0.01$ ], lymph node density (8.49% vs. 3.50%,  $P<0.01$ ) and proportion of lymph node positive patients (34.15% vs. 18.75%,  $P=0.04$ ) in ePLND group were all higher than those in sPLND group. The median follow-up time in ePLND group and sPLND group was 49.5 and 95.5 months, respectively. Kaplan-meier univariate analysis showed that there was no statistically difference in RFS, CSS and OS between the two groups in the T staging subgroup and N staging subgroup ( $P>0.05$ ). In patients with  $<T_2$  stage, RFS of the group with more dissection ( $\geq 14$ ) was significantly better than that of the group with less dissection ( $<14$ ) ( $P<0.05$ ). Cox multivariate analysis showed that although the extent of lymph node dissection had no significant effect on the survival of patients, there was a tendency to improve the CSS ( $P=0.079$ ). **Conclusion:** In RC, ePLND can dissect more lymph nodes, positive lymph node detection rate is higher

\* 基金项目:北京市首都科技领导人才项目(编号 Z181100006318007)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科(北京,100006)

<sup>2</sup>中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科

通信作者:邢念增,E-mail:nianzeng2006@vip.sina.com

compared with sPLND, ePLND has a tendency to improve CSS in patients.

**Key words** radical cystectomy; expanded lymph node dissection; standard lymph node dissection; survival

根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)同时行盆腔淋巴结清扫术(pelvic lymph node dissection, PLND)是肌层浸润性膀胱癌和高危非肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方法<sup>[1]</sup>。淋巴结清扫不仅是一种治疗手段,而且为患者预后判断提供重要的信息。目前主要的淋巴结清扫术式包括标准淋巴结清扫(standard pelvic lymph node dissection, sPLND)和扩大淋巴结清扫(extended pelvic lymph node dissection, ePLND), sPLND 范围上至髂血管分叉水平; ePLND 范围上至主动脉分叉水平甚至肠系膜下动脉水平。ePLND 相比 sPLND 是否会带来更好的生存获益,目前仍无定论。本研究回顾性分析了 2004 年 3 月~2016 年 11 月于我院行 RC+PLND 治疗的 169 例膀胱尿路上皮癌患者的临床及随访资料,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2004 年 3 月~2016 年 11 月于首都医科大学附属北京朝阳医院行 RC 患者的临床及随访资料。排除特殊类型癌患者 23 例,因局部分期晚未行淋巴结清扫患者 17 例及失访患者 15 例,共 169 例患者纳入研究。手术均由本科室正高级以上经验丰富的泌尿外科医师完成。其中 sPLND 组 128 例,男 101 例,女 27 例,年龄 37~83 岁,平均 62.7 岁; ePLND 组 41 例,男 34 例,女 7 例,年龄 42~84 岁,平均 65.7 岁。手术适应证包括:①肌层浸润性膀胱癌;②T<sub>1</sub>G<sub>3</sub> 或高风险及复发性浅表膀胱癌;③广泛的非浸润性膀胱癌,不能通过经尿道手术切除和膀胱内灌注治疗所控制。所有患者术前均经盆腔磁共振(MRI)或增强计算机断层检查(CT)检查,并且术前膀胱镜检病理证实为膀胱尿路上皮癌,且术前无远处转移。

统计患者术后的病理分期、分级、是否伴有异型分化、淋巴结清扫数量、淋巴结密度(lymph nodes density, LND)和淋巴结阳性患者的例数等指标,其中 LND 定义为阳性淋巴结数量占全部淋巴结数量的百分比。定期对所有患者进行门诊或电话随访,了解其术后肿瘤复发和转移情况及生存情况等,计算其无复发生存率(recurrence free survival, RFS)、肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS)及总生存率(overall survival, OS)。

### 1.2 手术方法

在行 RC 后,根据术前影像学检查和患者的身体状况,及术中观察有无肿大淋巴结情况,决定行淋巴结清扫的范围,术前影像学或术中发现淋巴结

增大,且身体一般状况良好的患者选择行 ePLND, 否则行 sPLND。sPLND 组近端到髂总血管分叉水平,远端到旋髂静脉和 Cloquet 淋巴结,外侧界是生殖股神经,后侧至髂内血管; ePLND 组近端上升到主动脉分叉处,甚至肠系膜下动脉水平,其余范围同 sPLND 组。根据每个患者的具体情况采取不同的尿流改道方式,术中清扫的淋巴结分区送病理检查。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件处理数据,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。根据病理结果将患者分为不同亚组,进行 Kaplan-Meier 单因素及 Cox 多因素生存分析。以 Graph-Pad Prism5 软件绘制两组患者生存曲线图。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的一般资料及术后病理结果比较见表 1。169 例手术均顺利完成,无围手术期死亡发生。两组患者在年龄、性别比例及术前新辅助化疗比例方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后病理结果中,除 N 分期外,两组患者在 T 分期比例、病理分级及伴有异型分化比例方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。169 例患者共清扫淋巴结 2344 个,其中阳性淋巴结 129 个。淋巴结阳性患者 38 例,阳性率为 22.5%。ePLND 组共清扫淋巴结 942 个,平均每例患者(23.0±6.8)个; sPLND 组共清扫淋巴结 1402 个,平均每例患者(11.0±5.2)个,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。此外, ePLND 组患者在淋巴结密度(8.49% vs. 3.50%)及淋巴结阳性患者比例(34.15% vs. 18.75%)方面均高于 sPLND 组( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组患者生存结果比较

ePLND 组 41 例,中位随访时间 49.5(19~80)个月,因非膀胱癌因素死亡 5 例,其中脑梗死 2 例,化疗导致身体不耐受死亡 2 例,肠梗阻死亡 1 例; sPLND 组 128 例,中位随访时间 95.5(20~171)个月,因非膀胱癌因素死亡患者 10 例,其中心肌梗死 6 例,心脏支架术中死亡 1 例,结肠癌及肺癌导致死亡各 1 例,化疗导致身体不耐受死亡 1 例。

对两组患者在不同 T 分期及 N 分期亚组进行 Kaplan-Meier 单因素生存分析比较,结果显示在  $< T_2$  期、 $T_2$  期及  $> T_2$  期患者中,两组的 RFS、CSS 及 OS 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 在 N<sub>0</sub> 期

表 1 两组患者一般资料及病理结果比较

参数	例(%), $\bar{x}\pm s$		P 值
	sPLND 组 (n=128)	ePLND 组 (n=41)	
性别			0.58
男	101	34	
女	27	7	
年龄/岁	62.7±10.1	65.7±10.7	0.10
术前行新辅助化疗	23(18.0)	9(22.0)	0.57
T 分期			0.10
0~1	57	13	
2	29	9	
3~4	42	19	
N 分期			0.04
0	104	27	
1~3	24	14	
病理分级			0.12
低级别	22	3	
高级别	106	38	
伴有异型分化	19(14.8)	11(26.8)	0.08
清扫淋巴结数目/个	11.0±5.2	23.0±6.8	<0.01
淋巴结密度/%	3.50	8.49	<0.01
淋巴结阳性/%	18.75	34.15	0.04

及 $>N_0$  期患者中,两组的 RFS、CSS 及 OS 差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。 $>T_2$  期及 $>N_0$  期两组患者的生存曲线分别见图 1 和图 2。淋巴结数目方面,在 $<T_2$  期患者中,清扫数目多( $\geq 14$  个)的患者 RFS 明显好于清扫数目少( $<14$  个)的患者( $P<0.05$ ),在 CSS 及 OS 上也有获益的趋势,其生存曲线见图 3。然而淋巴结清扫数目的多少在 $>T_2$  期的患者中生存率差异无统计学意义。

对两组患者的肿瘤 CSS 及 OS 进行 Cox 多因素生存分析比较(表 2),纳入分析的因素有:年龄、术前是否行新辅助化疗、淋巴结清扫范围、术后病理是否伴有鳞样、腺样或肉瘤样等分化,术后病理 T 分期及 N 分期。结果显示:T 分期及 N 分期对患者的 CSS 有明显的影响( $P<0.01$ ),而淋巴结清扫范围对患者的 CSS 影响差异虽无统计学意义( $P=0.079$ ),但有提高患者 CSS 的趋势(图 4)。在 OS 方面,除 T 分期及 N 分期外,年龄也对患者的 OS 有明显的影响( $P<0.05$ ),年龄越大,患者的 OS 越短。

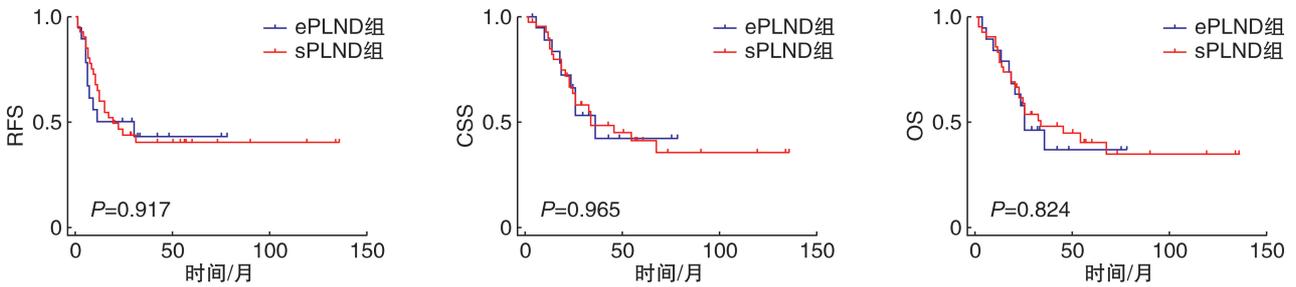


图 1  $>T_2$  期患者 sPLND 组与 ePLND 组的 RFS、CSS 及 OS 曲线

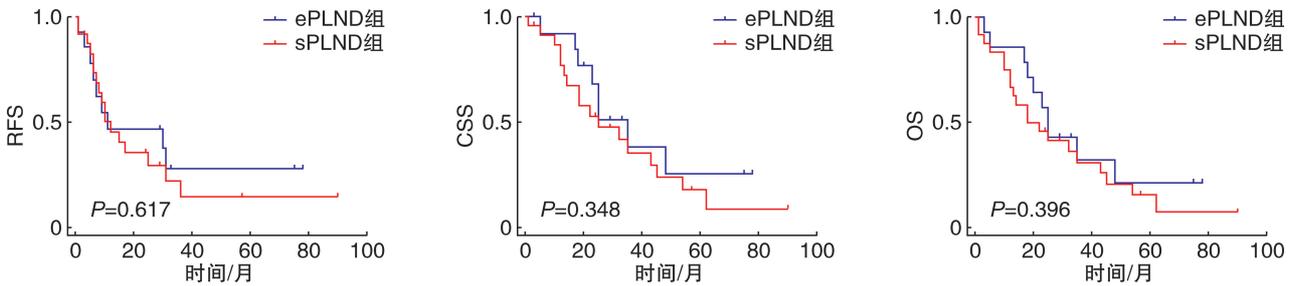


图 2  $>N_0$  期患者 sPLND 组与 ePLND 组的 RFS、CSS 及 OS 曲线

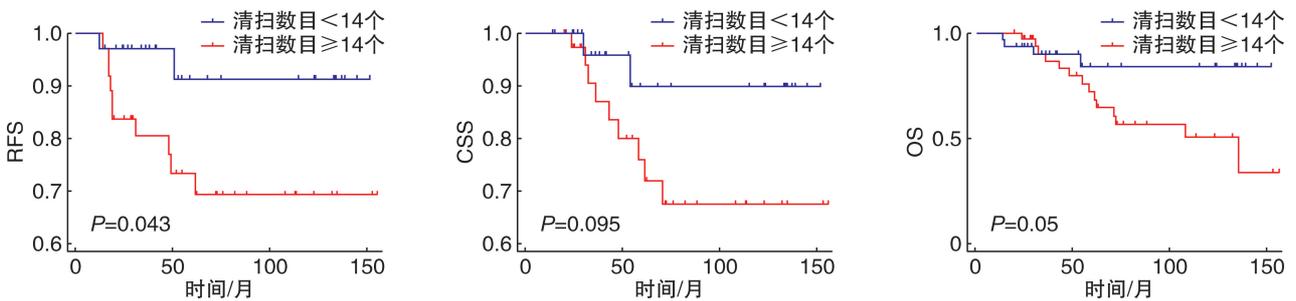


图 3  $<T_2$  期患者清扫数目 $\geq 14$  个与清扫数目 $<14$  个的 RFS、CSS 及 OS 曲线

表 2 Cox 多因素生存分析

影响因素	OS			CSS		
	HR	95.0%CI	P 值	HR	95.0%CI	P 值
年龄	1.030	1.005~1.056	0.018	1.023	0.996~1.051	0.099
新辅助化疗	1.623	0.917~2.873	0.097	1.195	0.594~2.403	0.618
淋巴结清扫范围	0.685	0.365~1.285	0.238	0.524	0.254~1.079	0.079
伴有异型分化	1.136	0.628~2.056	0.672	1.04	0.538~2.008	0.908
T 分期	1.412	1.002~1.990	0.049	1.713	1.164~2.521	0.006
N 分期	2.316	1.612~3.3227	0.000	2.250	1.535~3.297	0.000

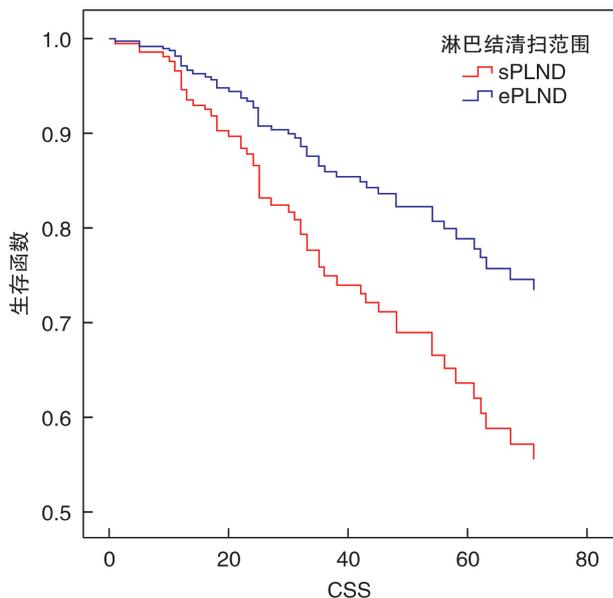


图 4 Cox 多因素分析 sPLND 组与 ePLND 组的 CSS 曲线

3 讨论

淋巴结转移是膀胱癌最常见的转移途径,也是影响患者预后的重要因素。有研究表明,超过 25% 的肌层浸润性膀胱癌会出现淋巴结转移<sup>[2,3]</sup>。虽然大多数的淋巴结转移位于盆腔,但膀胱癌的淋巴结转移范围非常广泛,有研究表明,有 41% 的淋巴结转移位于 sPLND 范围以外<sup>[4,5]</sup>,但 RC 中 PLND 的范围一直存在争议,各项指南也尚未达成统一共识。目前,常用的淋巴结清扫范围除指南中推荐的 sPLND 及 ePLND 外,还包括局限淋巴结清扫(limited PLND, lPLND)和超扩大淋巴结清扫(super-extended PLND, s-ePLND)。lPLND 仅清扫双侧闭孔淋巴结, s-ePLND 的清扫范围是在 ePLND 基础上,清扫至肠系膜下动脉根部<sup>[6,7]</sup>。本研究通过回顾性分析表明,在单因素生存分析中, sPLND 和 ePLND 2 种术式对各 T 分期亚组及 N 分期亚组患者的生存率差异无统计学意义。在 < T<sub>2</sub> 期患者中,清扫数目多(≥14 个)的患者生存率好于清扫数目少(<14 个)的患者。在多因素生存分析中,虽差异无统计学意义,但 ePLND 组患者较 sPLND 组患者有着较好的生存趋势,此外年龄可

以作为评估膀胱癌患者 RC 术后生存率的因素。

目前,各项研究对于 ePLND 究竟是否会为患者带来生存获益及其背后的原因尚未达成统一。Simone 等<sup>[8]</sup> 回顾性分析了 933 例行 RC 的患者资料,其中 ePLND 组 349 例, sPLND 组 584 例,对两组患者的术后生存结果进行 Cox 多因素生存分析,结果显示:相较于 sPLND 组, ePLND 组患者拥有着更好的 RFS 和 CSS(P<0.001)。Kaplan-Meier 单因素生存分析显示 ePLND 在 ≥T<sub>2</sub> 期及所有 N 期患者中的 RFS 和 CSS 均优于 sPLND。Bi 等<sup>[9]</sup> 进行的一项基于 2 824 例患者的 Meta 分析结果同样表明 ePLND 能提高所有 N 期及 >T<sub>2</sub> 期患者的 RFS。国内文献对此问题的研究尚少。欧阳晨思等<sup>[10]</sup> 对 75 例行 RC 患者进行生存分析,结果表明, ePLND 组与 sPLND 组 RFS 比较差异无统计学意义。但 ePLND 可改善 >N<sub>0</sub> 期患者的 RFS。在本研究中,单因素分析显示 ePLND 组患者在各 T 分期及 N 分期亚组中均未提高患者生存率,而在多因素分析中有提高患者生存率的趋势,原因可能有:①ePLND 组的 >N<sub>0</sub> 期患者数目多于 sPLND 组,也就是说 ePLND 组患者分期较 sPLND 组偏晚,但其较 sPLND 生存率无明显降低,表明 ePLND 能改善患者生存;②ePLND 组纳入的患者例数较少,且随访时间较短。

淋巴结清扫数目是评估淋巴结清扫彻底与否的标准之一<sup>[11]</sup>。Morgan 等<sup>[12]</sup> 的研究表明,与淋巴结清扫数目为 1~5 或 6~13 个的患者相比,清扫数目 >14 个的患者总死亡率显著降低。Herr 等<sup>[13]</sup> 的研究结果也显示淋巴结清扫数目是膀胱癌患者 OS 的独立预测因子。但也有许多研究不支持此观点, Froehner 等<sup>[14]</sup> 发现清扫淋巴结数量与 CSS 无明显相关性。本研究中,清扫数目 ≥14 个的患者生存结果好于清扫数目 <14 个的患者。分析原因可能有:①清除了可能存在的未检测到的微转移灶,降低肿瘤负荷;②提高阳性淋巴结的检出率,从而指导患者术后的辅助放化疗。

本研究发现,除 T 及 N 分期外,年龄是评估膀胱癌患者 OS 的独立预测因子,年龄越大,对患者

的危害系数越大。牛海涛等<sup>[15]</sup>的研究表明年龄是影响肌层浸润性膀胱癌患者生存期的预后因素。众多流行病学研究也表明了此观点,因此高龄老年男性人群应作为膀胱癌防治工作的重点。

本项研究存在以下不足:①本研究为单中心的回顾性分析,存在一定的偏倚;②纳入分析的患者数目较少,尤其是 ePLND 组患者;③大部分患者为电话随访,数据和实际可能存在一定的偏差。

综上所述,在 RC 术中,ePLND 可以清扫更多的淋巴结,且阳性淋巴结检出率更高。在多因素分析中,ePLND 有提高尿路上皮癌患者术后生存率的趋势,且增加淋巴结清扫数目可以改善非肌层浸润性膀胱癌患者的预后生存。因此,ePLND 在精确诊断及改善预后上均有着较大的意义。我们推荐在行 RC 术时,若无明显禁忌证,应考虑行 ePLND,但仍需要大样本、多中心、前瞻性研究来进一步证实。

#### [参考文献]

- Alfred W J, Leuret T, Comperat E M, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 462-475.
- 肖亚军,张龙.根治性膀胱切除术及尿路改道的认知及体会[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(5): 393-397.
- Ku J H, Kang M, Kim H S, et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 447.
- Vazina A, Dugi D, Shariat S F, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens[J]. *J Urol*, 2004, 171(5): 1830-1834.
- Dorin R P, Daneshmand S, Eisenberg M S, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(5): 946-952.
- Jensen J B, Ulhoi B P, Jensen K M. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival[J]. *Int J Urol*, 2012, 19(1): 39-47.
- Weisbach L, Dahlem R, Simone G, et al. Lymph node dissection during radical cystectomy for bladder cancer treatment: considerations on relevance and extent[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(6): 1561-1567.
- Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(4): 390-397.
- Bi L, Huang H, Fan X, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies[J]. *BJU Int*, 2014, 113(5b): E39-E48.
- 欧阳晨思,傅斌,王共先,等.膀胱癌扩大淋巴结清扫术的意义及复发相关因素的分析[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2013, 2(2): 92-96.
- 李伟,张开颜,陈斌,等.根治性膀胱全切除术中分区与整块标准盆腔淋巴结清扫对淋巴结数目的影响[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(4): 349-352.
- Morgan T M, Barocas D A, Penson D F, et al. Lymph node yield at radical cystectomy predicts mortality in node-negative and not node-positive patients[J]. *Urology*, 2012, 80(3): 632-640.
- Herr H W, Faulkner J R, Grossman H B, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2781-2789.
- Froehner M, Novotny V, Heberling U, et al. Relationship of the number of removed lymph nodes to bladder cancer and competing mortality after radical cystectomy [J]. *Eur Urol*, 2014, 66(6): 987-990.
- 牛海涛,董胜国,潘建刚,等.浸润性膀胱癌根治术预后影响因素的研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2006, 27(10): 683-686.

(收稿日期:2018-09-20)