

• 综述 •

## 输尿管切缘冰冻切片分析在根治性膀胱切除术中的应用\*

王自勇<sup>1</sup> 栾婷<sup>1</sup> 王海峰<sup>1</sup> 王剑松<sup>1△</sup>

**[摘要]** 肿瘤上尿路复发是根治性膀胱切除术的术后晚期并发症之一。术中冰冻切片分析(FSA)长期以来用于识别输尿管切缘是否存在肿瘤侵犯,并指导术中进行适当的远端输尿管切除,降低术后上尿路复发的风险,但术中输尿管切缘 FSA 的应用具有较大的争议。本文结合相关研究结果,分析了输尿管切缘 FSA 的主要争议和应用价值。

**[关键词]** 根治性膀胱切除术;冰冻切片分析;上尿路复发

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.07.018

**[中图分类号]** R737.15 **[文献标志码]** A

## Application of frozen section analysis of ureteral resection margin in radical cystectomy

WANG Ziyong LUAN Ting WANG Haifeng WANG Jiansong

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: WANG Jiansong, E-mail: jiansongwang@126.com

**Abstract** Recurrence of the upper urinary tract is one of the late postoperative complications of radical cystectomy. Intraoperative frozen section analysis has long been used to identify the presence of tumor invasion in the ureteral resection margin and guide the intraoperative appropriate ureterectomy to reduce the risk of postoperative upper urinary tract recurrence. However, the application of intraoperative frozen section analysis of ureteral resection margin is controversial. In this paper, the main controversy and application value of frozen section analysis of ureteral resection margin were analyzed.

**Key words** radical cystectomy; frozen section analysis; upper urinary tract recurrence

根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)是肌层浸润性膀胱癌及高危非肌层浸润性膀胱癌的首选手术方式,是避免肿瘤进展、远处转移及提高患者生存率的有效治疗手段<sup>[1,2]</sup>。然而,术后常伴发多种早期、晚期并发症,其中上尿路肿瘤复发被认为是晚期并发症之一,其复发时间平均为术后24~36个月<sup>[1,3]</sup>,复发率为0.8%~6.4%<sup>[4]</sup>。虽然复发率较低,但复发的患者可能出现患侧上尿路梗阻、肿瘤局部蔓延甚至转移而显著影响患者生存,另外,复发后的治疗选择有限,不仅放、化疗效果不佳,很可能需要再次接受患侧的肾-输尿管切除术。有研究指出,发生上尿路肿瘤复发的患者远期存活率明显降低,具有更糟糕的预后<sup>[4~6]</sup>。因此,若在术前或术中能有效识别复发的相关危险因素,并积极采取一定的干预措施减少甚至消除这些因素,对降低患者的术后复发率、改善预后具有重要意义。

术中进行输尿管切缘冰冻切片分析(frozen section analysis, FSA)即是识别和降低上尿路肿瘤复发风险的手段之一。

自20世纪60年代末以来,输尿管切缘FSA在RC中逐渐得到广泛应用,理论上,术中进行FSA可以识别远端输尿管切缘的状态,外科医生可以据此在术中获得无癌状态的输尿管切缘,对于选择行新膀胱术的患者,可以确保更安全的输尿管-新膀胱吻合。然而不难发现,在实际的临床工作中,外科医生对于输尿管切缘FSA的执行率并不高,且近年来,术中FSA对上尿路复发的预测作用,以及它的准确性和有效性逐渐受到部分学者的质疑,它的实际临床价值仍然具有很大的争议。

### 1 输尿管切缘 FSA 在 RC 中的作用

在2项大样本的研究中<sup>[4,7]</sup>,非肌层浸润性肿瘤分期、原位癌、肿瘤的多灶性、输尿管切缘肿瘤侵犯、淋巴结无转移(pN<sub>0</sub>)和低级别肿瘤(G<sub>1</sub>)被认为是RC后肿瘤上尿路复发的危险因素,这些因素的存在与术后更高的复发率明显相关,并且同时存在的因素越多,复发风险就越高。在这些危险因素

\* 基金项目:国家自然科学基金(编号81660422、81660423)

<sup>1</sup> 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科(昆明,650101)

<sup>△</sup> 审校者

通信作者:王剑松, E-mail: jiansongwang@126.com

中,肿瘤侵犯输尿管切缘被大多数学者认为是上尿路复发更为显著的预测因子<sup>[4,6~10]</sup>,可使复发风险增加至 7 倍<sup>[4]</sup>。基于这些研究结论,我们认为若术中能够准确识别并消除肿瘤侵犯的输尿管切缘,则可避免这一危险因素的存在,进而降低术后上尿路肿瘤的复发率,这也正是 RC 中进行输尿管切缘 FSA 的意义所在。一些研究指出,术中输尿管切缘 FSA 的结果可以用于预测术后的复发,并且结果为阳性(输尿管切缘存在癌累及)的患者具有更高的上尿路复发风险<sup>[8,10~12]</sup>。此外,在 FSA 的指引下进行输尿管远端连续切除而使阳性的切缘最终转化为阴性,可以使患者术后上尿路的复发风险降低<sup>[10,13~15]</sup>。因此,这些研究结论都表明术中对输尿管切缘进行严格的 FSA 具有一定的临床意义,它是外科医生判断输尿管切缘状态的重要方法,并能指导术者获取无肿瘤侵犯的输尿管切缘,进一步降低上尿路肿瘤复发的风险,改善预后,提高患者的远期生存率。

## 2 FSA 的准确性

FSA 是一种快捷、简便的病理诊断方法,但是 FSA 要在短时间内做出诊断,难度大,制作切片的质量也不如常规石蜡切片高。因此,冰冻切片的确诊率比常规切片低,有一定的延迟诊断率和误诊率。术中 FSA 的诊断结果正确与否很大程度上决定了手术医生如何做出下一步治疗策略,所以 FSA 的结果既要求迅速,又要求准确可靠。相对于最终的常规病理诊断结果,输尿管切缘 FSA 用于判定远端输尿管是否存在肿瘤侵犯的准确性在既往研究中存在波动。近年来的研究中,输尿管切缘 FSA 与术后最终的病理结果相比表现出较高的灵敏度(69.0%~94.7%)及特异度(83.0%~99.8%),其准确性也高达 96.0%~98.3%<sup>[8,16~20]</sup>。在 Hoang 等<sup>[18]</sup>的研究中,术中 FSA 还表现出较低的假阳性率(5%)和假阴性率(20%)。Loeser 等<sup>[11]</sup>的研究还表明,FSA 的结果具有 100%的阳性预测值和 98.19%的阴性预测值,准确率更是高达 98.51%。然而与上述研究结果不同的是,在 Kim 等<sup>[17]</sup>和 Touma 等<sup>[20]</sup>的研究中,FSA 却表现出较高的假阳性率,分别为 44%和 36%。另外,Satkunasivam 等<sup>[13]</sup>针对术中输尿管切缘 FSA 的准确性进行了一项大型研究,纳入了 2 047 例接受 RC 的患者,结果表明 FSA 的敏感度仅为 59.1%,此外 28 例术后出现肿瘤上尿路复发的患者中有 15 例(54%)术中输尿管切缘 FSA 的结果为阴性。这一结果质疑了 FSA 在术中评估输尿管切缘的准确性,但需要考虑这些结果的可能解释,虽然该研究样本量大,但仅有 178 例(8.6%)患者经 FSA 发现输尿管切缘存在可疑恶变,并且其纳入研究的样本涵盖的时间

接近 40 年,不可否认,病理诊断技术在这一研究期间得到了提高,输尿管切缘恶性组织的检出率及 FSA 的准确性势必受到影响。

## 3 术中应用输尿管切缘 FSA 的主要争议

### 3.1 术中输尿管切缘 FSA 对降低上尿路肿瘤复发率的争议

尽管输尿管切缘 FSA 的作用是明确的,但它与术后上尿路肿瘤复发率的联系仍然备受争议,这是一个不可避之不谈的问题。部分学者对输尿管切缘 FSA 预测上尿路复发的能力持否认观点,Jalón-Monzón 等<sup>[21]</sup>评估了 230 例行 RC 的患者输尿管切缘 FSA 与上尿路复发的关系,多变量分析的结果显示,输尿管切缘 FSA 结果阳性与上尿路肿瘤复发更高的风险并无关系。另外,Reder 等<sup>[22]</sup>对 364 例行 RC 的患者进行了 FSA,结果显示上尿路复发的 10 例(2.7%)患者中,均未出现输尿管切缘 FSA 及最终病理报告结果阳性,这似乎说明了即使实现了输尿管切缘 FSA 结果为阴性,也不能确保上尿路术后绝对的安全。对于这种结果的一种解释为,因为泌尿道的尿路上皮癌可能是多灶起源的,最常累及膀胱黏膜、肾盂尿路上皮、输尿管和尿道,这主要是来源于最初单克隆的肿瘤细胞在泌尿道内播散和上皮内迁移所致<sup>[23]</sup>,这种理论说明了行 RC 的同时上尿路可能已有肿瘤的发生。Hoang 等<sup>[18]</sup>把这种多灶起源描述为“跳跃性病变”,即肿瘤(特别是原位癌)可能在近端输尿管发现而非在远端,并且这种“跳跃性病变”在输尿管的发生率约为 5%。这些发现一方面强调了 RC 后肿瘤上尿路复发的风险不可能降为零,另一方面说明术中对输尿管切缘的 FSA 结果不太可能准确地评估整个上尿路的情况,并且解释了为什么即使通过连续的输尿管切除使 FSA 结果转为阴性,仍然不能消除输尿管内存在异位肿瘤的可能。此外,即使行输尿管切缘连续切除,也只有 40%~82%的患者能实现 FSA 阳性的输尿管切缘转化为最终阴性<sup>[8,10,17,19,24]</sup>。很显然,以上这些观点都否定了输尿管切缘 FSA 对预测肿瘤上尿路复发的作用。

### 3.2 术中输尿管切缘 FSA 对提高患者生存率的争议

如同输尿管切缘 FSA 预测上尿路肿瘤复发的能力一样,其预测患者术后生存率的能力也存在一些否认观点,认为输尿管切缘 FSA 的结果与患者术后的生存率无明显关系<sup>[10,13,17,25]</sup>。这些研究对于这一观点的解释,主要可以总结为以下 2 个方面,首先,我们先前已阐述了一些研究认为输尿管切缘 FSA 的结果对预测上尿路复发存在不确定的关系,即使通过输尿管连续切除使切缘最终实现 FSA 结果阴性,但患者仍然有上尿路复发的可能,

依旧面临复发带来的更差的预后,所以并不能改善患者的肿瘤特异性生存率和总体生存率。再者,RC 后的患者常常伴发多种并发症,而术后上尿路肿瘤复发率是很低的,即使上尿路复发这一单一因素对术后生存不利,但其术后总体生存率必然是受到多种因素的影响,比如手术区域的软组织切缘肿瘤侵犯残留、病理分期及淋巴结转移与术后病情进展及生存预期较差显著有关,并且与输尿管切缘状态等其他预后指标相比,对患者的生存影响更大<sup>[25-27]</sup>,一些患者可能最终的确会发展为上尿路复发,但可能此前已死于其他部位的转移和复发。因此,这些理论既不支持输尿管切缘 FSA 结果对患者生存率有明显的影响,也不支持术中应用 FSA 对提高患者术后生存率有作用。

#### 4 术中应用输尿管切缘 FSA 的价值分析

输尿管切缘 FSA 在 RC 中的作用具有争议,并且这些争议也有一定的说服力,综合两方面的观点,我们总结:①上尿路肿瘤的复发可能来自于输尿管远端的直接侵犯,这种情况下,就有必要术中切除受侵犯的输尿管残端,去除上尿路复发的隐患。临床实践中,术前的影像学检查或术中探查也许能发现输尿管残端存在局部异常情况,术者可以经验性的切除更多末段输尿管来确保安全的输尿管切缘,然而这种做法毕竟不是绝对可靠的,且一些影像学不表现的或是术中不可见的侵犯无法排除,这就要求进行输尿管残端冰冻活检加以确定和证实。②上尿路肿瘤的复发也可能来自于肿瘤的多灶起源,对于这种情况,即使输尿管切缘 FSA 表现为阴性,只能证明输尿管切缘是安全的,仍然不能排除上尿路肿瘤的存在,但是仅凭借这一点并不能绝对否认输尿管切缘 FSA 在 RC 中的作用,临床中并不能有效地确认这种多灶起源在患者中是否存在,并且其发生率是很低的。③患者术后的生存率是多因素的结果,这可能使得 FSA 的结果对生存率的影响相对更微弱一些,但无论如何,若 RC 中远端输尿管存在肿瘤侵犯,必然是患者术后上尿路肿瘤的复发隐患,病情进展很可能造成上尿路狭窄、梗阻、局部侵犯、转移,往往需要再次手术治疗,增加患者的痛苦,影响其预后,而 FSA 能够在术中对这一输尿管状态有效识别,所以 FSA 对这些患者的确是有利的。

#### 5 小结

综上所述,尽管输尿管切缘 FSA 的应用虽然存在诸多争议,它在 RC 中的作用还是明确的,患者可以从受益。特别对于膀胱原位癌的患者,其输尿管切缘存在肿瘤侵犯的概率会更高<sup>[11,15,17,19,28]</sup>,因而这类患者更是应该在术中常规进行输尿管切缘 FSA。输尿管切缘 FSA 的准确性

可靠,并且随着病理诊断技术的改进和提高,FSA 对术中输尿管切缘状态的判断会更加精确。FSA 的标本取材方便,报告结果快速,实施费用并不昂贵,这并不会增加手术的复杂性、延长手术时间,也不会给患者带来额外的损伤,它的应用仍然具有价值,值得推广使用。

#### [参考文献]

- Gakis G, Efstathiou J, Lerner S P, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(1): 45-57.
- Alfred W J, Leuret T, Compérat E M, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 462-475.
- Linder B J, Boorjian S A, Hudolin T, et al. Late Recurrence after Radical Cystectomy: Patterns, Risk Factors and Outcomes[J]. *J Urol*, 2014, 191(5): 1256-1261.
- Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients[J]. *J Urol*, 2012, 188(6): 2046-2054.
- Furukawa J, Miyake H, Hara I, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer[J]. *Int J Urol*, 2007, 14(6): 496-499.
- Takayanagi A, Masumori N, Takahashi A, et al. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer: Incidence and risk factors [J]. *Int J Urol*, 2012, 19(3): 229-233.
- Volkmer B G, Schnoeller T, Kuefer R, et al. Upper Urinary Tract Recurrence After Radical Cystectomy for Bladder Cancer—Who is at Risk? [J]. *J Urol*, 2009, 182(6): 2632-2637.
- Gakis G, Schilling D, Perner S, et al. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen section analysis[J]. *World J Urol*, 2011, 29(4): 451-456.
- Umbreit E C, Crispen P L, Shimko M S, et al. Multifactorial, site-specific recurrence model after radical cystectomy for urothelial carcinoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(14): 3399-3407.
- Tollefson M K, Blute M L, Farmer S A, et al. Significance of Distal Ureteral Margin at Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 183(1): 81-86.
- Loeser A, Katzenberger T, Vergho D C, et al. Frozen section analysis of ureteral margins in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: differential impact of carcinoma in situ in the bladder on reliability and impact on tumour recurrence in the upper urinary tract[J]. *Urol Int*, 2014, 92(1): 50-54.
- Osman Y, El-Tabey N, Abdel-Latif M, et al. The value

- of frozen-section analysis of ureteric margins on surgical decision-making in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer [J]. *BJU Int*, 2007, 99 (1): 81—84.
- 13 Satkunasivam R, Hu B, Metcalfe C, et al. The Utility and Significance of Ureteral Frozen Section Analysis During Radical Cystectomy[J]. *BJU Int*, 2016, 117(3): 463—468.
- 14 Satkunasivam R, Hu B, Daneshmand S. Is Frozen Section Analysis of Ureteral Margins at Time of Radical Cystectomy Useful? [J]. *Curr Urol Rep*, 2015, 16(6): 38—38.
- 15 Massonlecomte A, Francois T, Vordos D, et al. Predictive factors for final pathologic ureteral sections on 700 radical cystectomy specimens; Implications for intraoperative frozen section decision-making[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(11): 659. e1—659. e6.
- 16 Hakozaiki K, Kikuchi E, Fukumoto K, et al. Significance of a frozen section analysis of the ureteral margin in bladder cancer patients treated with radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2017, 34 (12): 187—187.
- 17 Kim H S, Moon K C, Jeong C W, et al. The clinical significance of intra-operative ureteral frozen section analysis at radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder[J]. *World J Urol*, 2015, 33(3): 359—365.
- 18 Hoang A N, Agarwal P K, Walton-Diaz A, et al. Clinical significance of ureteric 'skip lesions' at the time of radical cystectomy: The M. D. Anderson experience and literature review[J]. *BJU Int*, 2014, 113(5b): E28—E33.
- 19 Moschini M, Gallina A, Freschi M, et al. Effect on post-operative survival of the status of distal ureteral margin: The necessity to achieve negative margins at the time of radical cystectomy [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34 (2): 59. e15—59. e22.
- 20 Touma N, Izawa J I, Abdelhady M, et al. Ureteral frozen sections at the time of radical cystectomy; reliability and clinical implications[J]. *Can Urol Assoc J*, 2010, 4(1): 28—32.
- 21 Jalón-Monzón A, González-Ruiz dLC, Alvarez-Múgica M, et al. Usefulness of cold ureteral biopsy during radical cystectomy as a predictor of recurrence risk; Review of our series [J]. *Arch Esp Urol*, 2018, 71 (5): 486—494.
- 22 Reder N P, Maxwell S P, Pambuccian S E, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative frozen sections during radical cystectomy does not affect disease-free or overall survival; a study of 364 patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2015, 19(3): 107—112.
- 23 Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, et al. Clonality of multifocal urothelial carcinomas; 10 years of molecular genetic studies[J]. *Int J Cancer*, 2002, 101(1): 1—6.
- 24 Gordetsky J, Bivalacqua T, Schoenberg M, et al. Ureteral and urethral frozen sections during radical cystectomy or cystoprostatectomy; an analysis of denudation and atypia[J]. *Urology*, 2014, 84(3): 619—623.
- 25 Neuzillet Y, Soulie M, Larre S, et al. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle; results from a nationwide case-control study [J]. *BJU Int*, 2013, 111 (8): 1253—1260.
- 26 Xylinas E, Rink M, Novara G, et al. Predictors of survival in patients with soft tissue surgical margin involvement at radical cystectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(3): 1027—1034.
- 27 Rink M, Hansen J, Cha E K, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with a single lymph node metastasis at time of radical cystectomy [J]. *BJU Int*, 2013, 111(1): 74—84.
- 28 Zhou H, Ro J Y, Truong L D, et al. Intraoperative frozen section evaluation of ureteral and urethral margins: studies of 203 consecutive radical cystoprostatectomy for men with bladder urothelial carcinoma [J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2014, 2(2): 156—160.

(收稿日期: 2019-03-06)