

单中心初发脐尿管癌 55 例诊治分析

罗贞波¹ 蔡涛浓¹ 梁海滔¹ 秦自科¹ 周芳坚¹ 叶云林¹

【摘要】 目的:探讨脐尿管癌的治疗模式与治疗效果。方法:筛选 2006 年 1 月—2021 年 1 月在中山大学附属肿瘤医院接受初次手术治疗的脐尿管癌患者。收集其临床病理资料及预后信息, Kaplan-Meier 法评估患者的生存时间, Cox 多因素回归分析与生存预后相关的独立预测因子。结果:总共 55 例患者, 其中男 40 例, 女 15 例, 中位年龄为 47 岁, 所有患者均为 Sheldon 分期 III~IV 期。中位随访时间为 36 个月, 17 例患者出现复发。Sheldon 分期和复发是总生存的独立预测因子 ($P < 0.001$)。淋巴结清扫和开放手术可能与无瘤生存时间相关, 虽然这些获益差异无统计学意义。结论:脐尿管癌是一种罕见的恶性肿瘤, Sheldon 分期和复发与患者的长期生存有关。尽管本研究显示淋巴结清扫术不是脐尿管癌预后的独立危险因素, 但我们认为它有利于准确分期, 能够改善脐尿管癌患者的预后。

【关键词】 脐尿管癌; 生存分析; 膀胱部分切除; 淋巴结清扫

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2022.11.011

【中图分类号】 R737.14 **【文献标志码】** A

Diagnosis and treatment of initial urachal carcinoma: a single-center study of 55 cases

LUO Zhenbo CAI Taonong LIANG Haitao QIN Zike ZHOU Fangjian YE Yunlin
(Department of Urology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, 510060, China)
Corresponding author: YE Yunlin, E-mail: yeyunl@sysucc.org.cn

Abstract Objective: To explore the treatment model and treatment effects of urachal carcinoma. **Methods:** From January 2006 to January 2021, patients who had been diagnosed with urachal carcinoma and received initial surgical treatment at Sun Yat-sen University Cancer Center were screened. The clinical pathological data and follow-up information were collected. The Kaplan-Meier method was used to assess the survival time and multivariate Cox regression was used to analyze the independent prognostic factors that were related to the survival of patients. **Results:** Of the 55 patients, 40 were males and 15 were females. Their median age was 47 years old, and they were all in stage III-IV (Sheldon stage). The median follow-up period was 36 months, and 17 patients have developed recurrence. Sheldon stage and recurrence were independent predictors of overall survival ($P < 0.001$). Lymph node dissection and open surgery might be associated with tumor-free survival time, but these differences were not statistically significant. **Conclusion:** Urachal carcinoma is a rare bladder malignant neoplasm, and Sheldon stage and recurrence were associated with long-term survival. Although lymph node dissection was not an independent risk factor for the prognosis of urachal carcinomas in this study, we thought it was conducive to accurate staging and improvement of patients' prognosis.

Key words urachal carcinoma; survival analysis; partial cystectomy; lymph node dissection

脐尿管癌是一种罕见的膀胱非尿路上皮肿瘤, 最常发生在脐尿管和膀胱顶部的交界处, 在所有膀胱肿瘤中所占比例不到 1%^[1-4]。其组织学类型超过 80% 是腺癌, 其中黏液腺癌最为常见, 另有少数鳞状细胞癌、移行上皮癌、肉瘤和未分化癌^[3,5-6]。因位置隐蔽, 脐尿管肿瘤早期大多没有明显症状, 大多患者在就诊时已处于中晚期, 出现局部侵犯或全身转移^[7-9]。对于未出现远处转移的患者, 手术仍然在其治疗中起主导作用, 包括膀胱部分切除和根治性膀胱切除术。现有的回顾性研究发现, 与根

治性膀胱切除术相比, 部分切除术可以达到与之相当的肿瘤控制效果, 而创伤明显减少, 患者生活质量显著提高^[1,10-12]。患者术后中位生存期约为 48 个月, 5 年生存率约为 50%^[3,10,13-14]。

由于脐尿管肿瘤临床罕见, 各中心的诊疗模式差异明显, 大规模的回顾性研究非常少见, 目前还没有前瞻性研究证实最适合脐尿管癌的诊疗模式。为了探讨脐尿管癌的诊疗规范, 我们回顾性分析中山大学附属肿瘤医院近 15 年收治的脐尿管癌患者的临床资料, 总结诊疗经验, 现报告如下。

¹中山大学附属肿瘤医院泌尿外科(广州, 510060)
通信作者: 叶云林, E-mail: yeyunl@sysucc.org.cn

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2006 年 1 月—2021 年 1 月中山大学附属肿瘤医院初诊初治的 55 例脐尿管癌患者(均经病理诊断证实,分期采用 Sheldon 分期)的临床资料。其中男 40 例,女 15 例,年龄 22~72 岁,中位年龄 47 岁。初诊时的临床表现主要有肉眼血尿 44 例(80%),尿路刺激 12 例(22%),腹部包块 10 例(18%);3 例患者无明显症状,通过体检偶然发现。55 例患者中有 7 例术前即发现存在远处转移,所有的患者均在我院行初次手术治疗,其中行膀胱扩大部分切除术 54 例,行全膀胱切除术 1 例;31 例同时行盆腔淋巴结清扫术。术后病理根据 Sheldon 分期,其中 III 期 42 例,IV a 期 6 例,IV b 期 7 例。无远处转移患者中,术后 4 例患者行全身辅助化疗,化疗方案以 FOLFOX(5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙)和 TIP(紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂)为主;4 例联合化疗和 PD-1 单抗治疗(替雷利珠单抗 200 mg,3 周/程,6~13 程),7 例存在远处转移患者中,6 例行以 FOLFOX 和 TIP 为主的治疗性化疗,1 例联合化疗和替雷利珠单抗。术前无远处转移的患者中,17 例患者复发,31 例患者未复发。

1.2 方法

统计脐尿管癌患者的性别、年龄、临床表现(如血尿、尿路刺激征、腹部包块及肿瘤大小)、手术方式、是否行淋巴结清扫,以及肿物的 Sheldon 分期和是否复发、转移。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料和计数资料各组间差异的单因素分析采用 *t* 检验和 χ^2 检验;通过逐步 Cox 回归模型筛选脐尿管癌生存的预后因素,多变量分析评估独立的预后因素。使用 Kaplan-Meier 分析计算、比较无病生存率和总生存率,并通过 log-rank 评估比较不同组之间的生存率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有术后组织病理学结果均为腺癌,其中黏液腺癌 8 例,混合型 13 例,9 例淋巴结阳性。根据 Sheldon 脐尿管癌分期系统,均为 III~IV 期患者。截至 2021 年 7 月 31 日,所有患者的中位随访时间为 36(7~148)个月,18 例死于肿瘤(生存时间 7~126 个月,中位生存时间 35 个月),2 例随访 8 个月和 14 个月后失访。

在 48 例术前无远处转移患者中,17 例(35%)术后出现复发或转移,13 例因肿瘤死亡,3 年和 5 年生存率分别为 77% 和 50%(图 1),其中 22 例(46%)随访超过 2 年仍无瘤生存。6 例淋巴结阳性患者中,术后 2 例行辅助化疗,2 例行辅助化疗

联合替雷利珠单抗,2 例术后观察。行辅助化疗的 4 例患者中 1 例在术后 20 个月出现复发转移,术后 29 个月死亡,另外 3 例术后随访 15~20 个月未见复发;2 例未接受术后辅助治疗的患者分别在术后 4 个月和 7 个月出现复发转移,行挽救性化疗后于术后 7 个月和 20 个月死亡。42 例无淋巴结转移患者中,术后 2 例行辅助化疗,2 例行辅助化疗联合替雷利珠单抗,其余术后观察。行术后辅助治疗的 4 例患者中 1 例术后 32 个月出现复发,行手术、放疗和化疗,术后随访 48 个月未见进展,另外 3 例术后随访 18~26 个月未见复发;38 例未接受术后辅助治疗的患者中,13 例出现复发进展,复发时间为术后 3~95 个月。

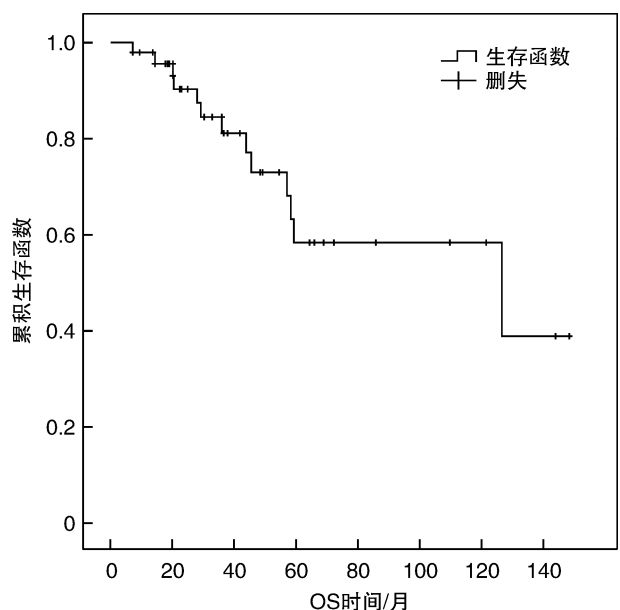


图 1 患者生存率

复发转移的中位时间为 13(3~95)个月,其中 11 例(65%)发生在 2 年内,仅 1 例患者曾行术后辅助化疗。17 例复发进展患者中 8 例合并局部复发和远处转移,3 例仅盆腔局部复发,6 例仅出现远处转移。出现盆腔局部复发的 11 例患者中,5 例膀胱复发,2 例腹壁复发,7 例盆腔种植,6 例盆腔淋巴结复发;出现远处转移的 14 例患者中,10 例出现肺转移,8 例出现腹膜后淋巴结转移,2 例为其他远处器官转移。确诊复发后 6 例行化疗,7 例行化疗联合替雷利珠单抗,7 例行手术治疗(其中 3 例既行手术治疗,也行化疗)。3 例局部复发患者均行挽救性全膀胱切除术,术后行化疗联合替雷利珠单抗治疗,复发后随访 17~24 个月保持无瘤生存。14 例远处转移患者分别有 4 例行手术(其中 1 例既行手术治疗,也行化疗)、6 例行化疗、4 例联合化疗和替雷利珠单抗治疗,1 例未行积极治疗。复发后中位随访时间 17(3~51)个月,13 例患者死亡,另

外 1 例患者复发后 16 个月仍存活。

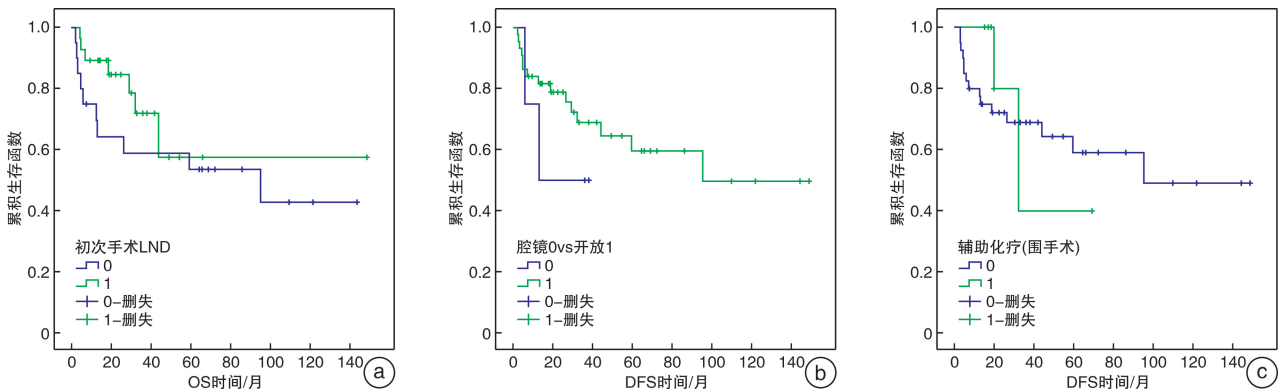
7 例初诊即发现远处转移患者中,6 例行治疗性化疗,1 例行化疗联合替雷利珠单抗。5 例行治疗性化疗的患者死亡,其中位生存时间为 35(16~58)个月,另外 2 例随访 11、19 个月未见肿瘤进展。

通过生存分析发现,所有患者的总生存时间与年龄、性别、肿瘤大小、组织学分化程度、淋巴结清

扫等因素无关,Sheldon 分期和复发是其独立的预后因素(表 1)。对于 48 例术前无远处转移的患者,虽然上述因素均不是无复发生存时间的独立危险因素,但行淋巴结清扫、开放手术以及术后辅助化疗的患者无瘤生存时间更长,虽然这些获益差异并无统计学意义(图 2)。

表 1 脐尿管癌总生存危险因素分析

因素	单因素	多因素		
	P	Wald	HR(95%CI)	P
年龄(>50 岁 vs ≤50 岁)	0.470			
性别(男 vs 女)	0.889			
肿瘤大小(>3 cm vs ≤3 cm)	0.657			
Sheldon 分期(IV 期 vs III 期)	<0.001	22.7	25.1(6.7~94.3)	<0.001
分级(高 vs 中低)	0.128			
腔镜手术(是 vs 否)	0.387			
淋巴结清扫(是 vs 否)	0.788			
术后复发(是 vs 否)	<0.001	18.4	15.4(4.4~53.9)	<0.001



a: 术中淋巴结清扫对于无瘤生存时间的影响; b: 手术方式对于无瘤生存时间的影响; c: 辅助化疗对于无瘤生存时间的影响。

图 2 不同分组的无复发生存曲线

3 讨论

脐尿管在腹膜外连接肚脐和膀胱的顶部,是一种罕见的恶性肿瘤,多位于脐尿管下段、膀胱顶壁以及膀胱前壁,最常见的临床表现为镜下或者肉眼血尿,目前手术切除在脐尿管癌治疗中起主导作用,最常推荐的手术方式是扩大膀胱部分切除术:整块切除脐部至膀胱顶部的脐尿管韧带、以及周围膀胱壁^[2,3,8-12,15]。但是否需要切除脐部及淋巴结清扫范围仍未达成共识。分子生物学研究发现,脐尿管腺癌和肠腺癌有类似的分子改变^[16]。这表明,脐尿管癌和胃肠道肿瘤可能具有相似的组织结构和生物学行为。因此对于复发或转移患者的辅助治疗,大多参考肠癌的含 5-Fu 联合方案,大样本的综述回顾分析认为 5-Fu 联合顺铂的方案具有最高的有效率和最低的进展率^[17]。但肠癌经典化疗

方案治疗脐尿管癌的效果不佳,有些小样本研究尝试新型药物的治疗^[18]。我中心部分病例尝试化疗联合 PD-1 单抗免疫治疗,部分患者能获得较长的生存时间,但总体疗效仍有待观察。由于脐尿管癌就诊时大多为中晚期,具有较高的局部复发率和全身转移率,因此预后较差,其中位生存时间为 48 个月,5 年总生存率为 50%^[1,7,8,11,15]。

在本研究中发现脐尿管癌肿瘤分期与复发是其总生存率的独立预后因素,其中局部复发比例超过 60%^[11,17]。这意味着早期发现脐尿管癌能显著提高治疗效果;同时,减少术后肿瘤复发率能有效提高患者的生存时间。一旦出现复发转移,治疗效果较差,中位生存时间不到 2 年。降低术后复发率,主要可从两方面着手:①减少局部复发,严格执行无瘤原则,保证足够的切除范围;②对于远处转

移的高危患者,术后及时予以辅助治疗,减少或推迟远处转移。

我们还发现,对于术前无远处转移的患者,行盆腔淋巴结清扫和开放手术能提高患者疗效,虽然没有达到统计学差异,但有一定的生存获益趋势,需要更大样本的数据来评估。从患者复发转移的情况看,不论是盆腔淋巴结转移还是腹膜后淋巴结转移都不少见。在临床实践中,我们也接诊多例外院行腹腔镜脐尿管癌扩大切除术出现腹腔、穿刺孔播散复发的病例,所以本中心较少施行该类手术。另外,淋巴结清扫在切除潜在的淋巴结转移时,也能更准确地进行病理分期,有助于制定进一步诊疗计划。因此,我们建议实施开放的脐尿管癌扩大切除术,同时进行双侧盆腔淋巴结清扫术。术中注意无瘤原则,避免种植播散;保证足够的切缘,避免切缘阳性。

本研究的主要局限性在于样本量较小,且为回顾性研究,术后辅助治疗的方案不尽相同,难以比较其疗效,还需要前瞻性的规范诊疗方案,系统评估选择有效的治疗模式。

综上所述,脐尿管癌是一种罕见的恶性肿瘤,复发率高,预后差。目前手术切除,特别是扩大膀胱部分切除在其治疗中起主要作用。Sheldon 分期和复发与患者的长期生存有关。尽管本研究显示淋巴结清扫术不是脐尿管癌预后的独立危险因素,但我们认为它有利于准确分期,能够改善脐尿管癌患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Elser C, Sweet J, Cheran SK, et al. A case of metastatic urachal adenocarcinoma treated with several different chemotherapeutic regimens[J]. *Can Urol Assoc J*, 2012, 6(1): E27-E31.
- [2] Yasui M, Jikuya R, Tatenuma T, et al. Urachal Carcinoma with Peritoneal Dissemination Treated with Chemotherapy and Surgical Resection Leading to Prolonged Survival with No Recurrence [J]. *Case Rep Urol*, 2018, 2018: 9836154.
- [3] Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician's guide for treatment[J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(5): 619-624.
- [4] Piégay F, Mornex JF. Combined modalities treatment of pulmonary metastasis from an urachal adenocarcinoma[J]. *Rare Tumors*, 2013, 5(3): e32.
- [5] Wright JL, Porter MP, Li CI, et al. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder [J]. *Cancer*, 2006, 107(4): 721-728.
- [6] Mardi K, Gupta N. Urachal papillary cystadenocarcinoma: a rare case report [J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7(2): 223-225.
- [7] Besarani D, Purdie CA, Townell NH. Recurrent urachal adenocarcinoma [J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(11): 882.
- [8] Quan J, Pan X, Jin L et al. Urachal carcinoma: Report of two cases and review of the literature [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(1): 101-104.
- [9] 杨洋, 张晓卿, 肖云翔, 等. 脐尿管癌的诊疗经验和预后分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(10): 741-745.
- [10] Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy [J]. *Cancer*, 2006, 107(4): 712-720.
- [11] Jia Z, Chang X, Li X, et al. Urachal Carcinoma: Are Lymphadenectomy and Umbilectomy Necessary? [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e927913.
- [12] Bruins HM, Visser O, Ploeg M, et al. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study [J]. *J Urol*, 2012, 188(4): 1102-1107.
- [13] Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen YU, et al. Multimodality Management of Urachal Carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center Experience [J]. *J Urol*, 2003, 169(4): 1295-1298.
- [14] Herr HW, Bochner BH, Sharp D, et al. Urachal Carcinoma: Contemporary Surgical Outcomes [J]. *J Urol*, 2007, 178(1): 74-78.
- [15] 柯春锦, 杨春光, 曾星, 等. 15 例脐尿管癌的临床特征及预后分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(4): 307-311.
- [16] Maurer A, Ortiz-Bruechle N, Guricova K, et al. Comparative genomic profiling of glandular bladder tumours [J]. *Virchows Arch*, 2020, 477(3): 445-454.
- [17] Szarvas T, Módos O, Niedworok C, et al. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma—A comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(9): 388-398.
- [18] Collazo-Lorduy A, Castillo-Martin M, Wang L, et al. Urachal Carcinoma Shares Genomic Alterations with Colorectal Carcinoma and May Respond to Epidermal Growth Factor Inhibition [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(5): 771-775.

(收稿日期: 2022-02-19)