

# 腹腔镜根治性膀胱切除术五连胜的预测因素及患者预后分析

张玉冬<sup>1</sup> 杨坤<sup>1</sup> 明杰<sup>1</sup> 蒋铭心<sup>1</sup> 柳金顺<sup>2</sup> 宋黎明<sup>3</sup> 邢念增<sup>4</sup> 牛亦农<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨中国膀胱癌(bladder cancer,BCa)患者行腹腔镜根治性膀胱切除术(laparoscopic radical cystectomy,LRC)达到五连胜对判断远期预后的价值,分析达到五连胜的预测因素。方法:对2015年5月—2022年4月在首都医科大学附属北京友谊医院、附属北京世纪坛医院及北京朝阳医院接受LRC的174例BCa患者进行回顾性分析。采用Zapala等提出的五连胜标准:①切缘阴性;②清扫 $\geq 10$ 个淋巴结;③术后90d内不存在高级别(Clavien-Dindo III~V级)并发症;④术后1年内肿瘤无复发;⑤术后1年内无尿流改道相关并发症。同时满足以上5项标准视为实现“五连胜”,否则纳入非五连胜组。为均衡混杂因素,2组患者进行倾向性评分匹配(propensity score matching,PSM),按1:1匹配,比较2组患者一般资料。PSM后,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线;采用Cox回归分析达成五连胜与患者术后总生存期(overall survival,OS)和肿瘤特异性生存期(cancer-specific survival,CSS)的关系;采用logistic回归分析五连胜达成的预测因素。结果:纳入的174例患者中,86例(49.4%)患者实现五连胜。其中,切缘阴性、清扫 $\geq 10$ 个淋巴结、术后90d内不存在高级别(Clavien-Dindo III~V级)并发症、术后1年内肿瘤无复发、术后1年内无尿流改道相关并发症的达成率分别为94.8%、75.3%、90.8%、83.3%、86.2%。在中位48个月的随访中,分别有42例患者死亡和40例患者出现肿瘤复发或转移。PSM前五连胜组与非五连胜组患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、加速康复外科(enhanced recovery after surgery,ERAS)临床管理策略的应用情况、尿流改道类型(回肠通道术/回肠新膀胱术)、手术时间、术中出血量均差异无统计学意义;五连胜组患者术后病理T分期( $P < 0.001$ )、淋巴结阳性率( $P < 0.001$ )低于非五连胜组。PSM后,2组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Kaplan-Meier生存曲线显示五连胜组患者的OS( $P < 0.001$ )和CSS( $P < 0.001$ )均显著高于非五连胜组。多因素Cox回归模型显示,达到五连胜是影响BCa患者LRC术后OS( $HR = 0.224, 95\%CI: 0.073 \sim 0.682, P = 0.008$ )和CSS( $HR = 0.133, 95\%CI: 0.035 \sim 0.499, P = 0.003$ )的独立危险因素。多因素logistic回归分析中, $pT \geq T3$ ( $OR = 0.379, 95\%CI: 0.184 \sim 0.780, P = 0.008$ )、淋巴结阳性( $OR = 0.153, 95\%CI: 0.049 \sim 0.479, P = 0.001$ )均为影响五连胜达成的独立预测因素。结论:本组行LRC的中国患者实现五连胜比例与国际先进水平相似。实现五连胜显著改善BCa患者OS和CSS,其中T分期、淋巴结阳性是影响达到五连胜的独立预测因素。

**[关键词]** 膀胱癌;根治性膀胱切除术;腹腔镜;五连胜;肿瘤学结果

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2024.06.003

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标志码]** A

## Predictors and oncological benefits of pentafecta achievements in patients treated with laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer

ZHANG Yudong<sup>1</sup> YANG Kun<sup>1</sup> MING Jie<sup>1</sup> JIANG Mingxin<sup>1</sup> LIU Jinshun<sup>2</sup>  
SONG Liming<sup>3</sup> XING Nianzeng<sup>4</sup> NIU Yinong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University; <sup>3</sup>Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University; <sup>4</sup>Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences)

Corresponding author: NIU Yinong, E-mail: niuyinong@mail.ccmu.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the value of achieving pentafecta outcome in laparoscopic radical cystectomy(LRC) for Chinese patients with bladder cancer(BCa) in predicting long-term prognosis and to analyze the predictive factors in achieving the pentafecta outcome. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 174 BCa patients who underwent LRC from May 2015 to April 2022 at Beijing Friendship Hospital, Beijing Shijitan Hospi-

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科(北京,100050)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院泌尿外科

<sup>3</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科

<sup>4</sup>中国医学科学院肿瘤医院

通信作者:牛亦农,E-mail:niuyinong@mail.ccmu.edu.cn

tal, and Beijing Chaoyang Hospital affiliated to Capital Medical University. The pentafecta criteria proposed by Zapała were adopted, which were: ① negative surgical margins; ② dissection of  $\geq 10$  lymph nodes; ③ no high-grade complications (Clavien-Dindo III - V) within 90 days after surgery; ④ no tumor recurrence within 1 year after surgery; ⑤ no urinary diversion-related complications within 1 year after surgery. Patients who met all five criteria were considered to have achieved "pentafecta", while those who did not were included in the non-pentafecta group. To balance confounding factors, propensity scores were used for the two patient groups, and 1 : 1 matching was performed to compare the general data of the two groups. The Kaplan-Meier method was used to draw survival curves. Cox regression analysis was used to investigate the relationship between achieving pentafecta and the patients' overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) after surgery. Logistic regression analysis was performed to identify predictive factors in achieving the pentafecta outcome. **Results:** Of the 174 patients included, 86 (49.4%) achieved the pentafecta outcome. The achievement rates for negative surgical margin, dissection of  $\geq 10$  lymph nodes, no high-grade complications within 90 days postoperatively, no tumor recurrence within 1 year postoperatively, and no urinary diversion-related complications within 1 year postoperatively were 94.8%, 75.3%, 90.8%, 83.3%, and 86.2%, respectively. During a median follow-up period of 48 months, 42 patients died, and 40 patients experienced tumor recurrence or metastasis. There were no significant differences between the two groups in terms of age, gender, BMI, smoking history, ERAS, type of urinary diversion, operative time, intraoperative blood loss, or intraoperative blood loss. The T stage ( $P < 0.001$ ), and positive lymph node rate ( $P < 0.001$ ) were lower in the pentafecta group compared to the non-pentafecta group. The Kaplan-Meier survival curves revealed that the OS ( $P < 0.001$ ) and CSS ( $P < 0.001$ ) were significantly higher in the pentafecta group compared to the non-pentafecta group. Multivariate Cox regression analysis showed that achieving the pentafecta outcome was an independent predictor of OS ( $HR = 0.224$ , 95%  $CI$ : 0.073 - 0.682,  $P = 0.008$ ) and CSS ( $HR = 0.133$ , 95%  $CI$ : 0.035 - 0.499,  $P = 0.003$ ) after LRC for BCa patients. In multivariate logistic regression analysis,  $pT \geq T3$  ( $OR = 0.379$ , 95%  $CI$ : 0.184 - 0.780,  $P = 0.008$ ), positive lymph nodes ( $OR = 0.153$ , 95%  $CI$ : 0.049 - 0.479,  $P = 0.001$ ) were identified as independent predictors of achieving the pentafecta outcome. **Conclusion:** The proportion of Chinese patients achieving the pentafecta outcome in LRC is similar to the international advanced level. Achieving the pentafecta outcome significantly improves OS and CSS, and T stage and positive lymph nodes are independent predictors of achieving the pentafecta outcome.

**Key words** bladder cancer; radical cystectomy; laparoscope; pentafecta; oncological outcome

膀胱癌 (bladder cancer, BCa) 是泌尿生殖系统最为常见的恶性肿瘤之一, 是世界第十大常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织估计, 2020 年 BCa 新发病例约 57 万人, 死亡人数约 21 万人, 其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势, 严重威胁全球公共卫生健康<sup>[2]</sup>。根据肿瘤浸润深度, BCa 分为非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC) 和肌层浸润性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC), 后者约占所有 BCa 的 25% ~ 30%<sup>[3]</sup>。目前, 临床实践中 MIBC 和高危 NMIBC (T1G3, Tis, 多发肿瘤或多次复发) 的标准治疗手段为根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC), 包括膀胱切除、盆腔淋巴结清扫 (pelvic lymph node dissection, PLND) 和尿流改道 (urinary diversion, UD)。

目前, 大部分医疗中心的 RC 手术方式已经由传统的开放膀胱根治术 (open radical cystectomy, ORC), 转变为腹腔镜下根治性膀胱切除术 (laparoscopic radical cystectomy, LRC), 相较于 ORC, LRC 可达到微创、术中出血少、术后恢复快和并发症少等目的, 可显著改善 BCa 患者生存率和生活质量<sup>[4]</sup>。然而, 接受 LRC 的患者通常年纪较大, 术前合并症多, 加之手术步骤复杂, 技术难度高, 其术后并发症发生率仍高达 30% ~ 70%, 并伴随着 1%

~ 2% 的术后死亡率<sup>[5-7]</sup>, 严重影响患者术后总生存率及生活质量。此外, LRC 手术质量, 如手术是否彻底切除病灶、PLND 数目等将直接影响 BCa 患者的肿瘤学结果和总生存率<sup>[8-9]</sup>。目前, 临床实践中尚未对评价 LRC 手术质量的标准达成共识。

最近, 为了规范报告并便于比较不同的肿瘤外科手术后的疗效, 多位临床专家已开始尝试通过综合多种临床指标共同评价手术质量。2015 年, Aziz 等<sup>[10]</sup>根据 BCa 的肿瘤学、功能学和病理学 3 个方面的重要性, 首次提出了一套用于评价 RC 手术质量的标准, 即 RC 五连胜。标准如下: ①切缘阴性; ②清扫  $\geq 16$  个淋巴结; ③术后 1 年内肿瘤无复发; ④术后 90 d 内不存在高级别 (Clavien-Dindo III ~ V 级) 并发症; ⑤通过经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder cancer, TURBT) 确诊 MIBC 至行 RC 手术的无干预时间不超过 3 个月。而后 Cacciamani 等<sup>[11]</sup>在 Aziz 等提出的五连胜标准基础上做了改进, 即: ①切缘阴性; ②清扫  $\geq 16$  个淋巴结; ③术后 90 d 内不存在高级别 (Clavien-Dindo III ~ V 级) 并发症; ④术后 1 年内肿瘤无复发; ⑤术后 1 年内无尿流改道相关并发症<sup>[11]</sup>。由于 RC 手术复杂, PLND 数量和其意义仍存在争议, 因此许多研究者将 PLND 数量门槛降低至 10 ~ 15 个。2022 年, Zapała 等<sup>[12]</sup>继而

Cacciamani 等的五连胜标准进行修改,即:①切缘阴性;②清扫 $\geq 10$ 个淋巴结;③术后 90 d 内不存在高级别(Clavien-Dindo III~V级)并发症;④术后 1 年内肿瘤无复发;⑤术后 1 年内无尿流改道相关并发症。

五连胜的标准为评价 LRC 的质量和预后提供了一套全面的指标。这一标准的核心在于综合考量肿瘤学控制、并发症管理、功能保存等多个维度,旨在通过全面评估来提升手术质量和患者的生活质量。五连胜标准的提出,对于医疗团队提升手术全过程的精细化管理具有重要意义。它鼓励医疗团队从多个维度对手术质量进行评估和优化,不仅仅是关注手术本身的成功率,更重视手术后患者的生活质量和长期预后。这一标准的实现与患者的长期预后密切相关,对评估患者预后具有重要价值。

目前,国外医疗中心开展了五连胜标准验证的回顾性研究,五连胜率为 22.0%~53.7%<sup>[8,10-15]</sup>。先前有一项国内样本研究表明五连胜标准在评估术者手术质量和预测患者总体生存期方面起到一定作用,然而其样本群体的五连胜率仅为 14.7%<sup>[16]</sup>,明显低于国际水平。显然,国内对于接受 LRC 的 BCa 患者达到五连胜的临床数据不足,并缺乏对患者术后长期肿瘤学结果和生存影响的相关研究报道。本研究旨在探讨实现 LRC 五连胜对 BCa 患者长期肿瘤学结果的影响,评估其在预测 BCa 患者预后中的价值,并分析达到五连胜的预测因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为一项多中心、回顾性研究。通过检索医院内电子病历系统,收集 2015 年 5 月—2022 年 4 月就诊于首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科、首都医科大学附属北京世纪坛医院泌尿外科及首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科,行膀胱镜活检,通过病理学报告确诊膀胱恶性肿瘤并接受 LRC 的患者,分析其病例资料和临床数据。

纳入标准:①年龄 18~85 岁;②所有病例术前经膀胱镜活检,确诊为 BCa;③患者临床及随访资料完整;④术前影像学检查如 CT、核磁、PET-CT 等未见肿瘤转移。排除标准:①临床及随访资料不完整;②行原位回肠新膀胱术或回肠通道术以外的其他尿流改道术式;③合并其他部位原发性恶性肿瘤(如前列腺癌、肺癌);④具有严重器质性疾病,如心、肺、肝、脑等器质性疾病无法耐受手术;⑤术后病理类型回报为非尿路上皮癌的不良组织学变异亚型。

### 1.2 LRC 手术方法及病理评价

所有 LRC 手术均由具备 10 年以上外科临床经验的泌尿外科医师操作,采用标准的 RC 术式。手术所获取标本均进行病理学评价,采用国际抗癌

联盟(international union against cancer, UICC)的 TNM 分期对患者进行病情评估,T 分期(pT)代表原发肿瘤的大小和侵犯范围,N 分期(pN)代表淋巴结转移情况,M 分期(pM)代表是否有远处转移。

通过医院电子病历系统收集患者年龄、性别、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、术前合并症评分(age-adjusted Charlson comorbidity index, aCCI)、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级评分、加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)临床管理策略的应用情况、尿流改道类型(回肠通道术/原位回肠新膀胱术)、手术时间、术中出血量、术后肿瘤病理资料等。

### 1.3 随访

通过电话、门诊、医院电子病历系统查询等方式对患者进行随访,获取患者术后并发症发生情况,肿瘤复发情况及生存资料(总生存期、肿瘤特异性生存期),随访至 2024 年 2 月。总生存期(overall survival, OS)定义为术后第 1 天至患者因任何原因死亡的时间。肿瘤特异性生存期(cancer specific survival, CSS)定义为新辅助化疗第 1 天至患者因 BCa 死亡的时间。

### 1.4 RC 术后五连胜标准

采用 Zapała 于 2022 年提出的五连胜标准,同时满足其 5 项标准的 LRC 术后患者视为达到五连胜。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析处理。采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验。正态分布计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;偏态分布计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,比较采用秩和检验(Mann-Whitney  $U$  检验);分类变量以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验。为减少回顾性研究选择偏倚及 2 组患者基线特征差异过大造成的混淆,采取倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)方法均衡混杂因素。以是否达到五连胜为因变量,患者的肿瘤病理 T 分期、N 分期为自变量,运用 logistic 回归计算倾向性评分值,采用最邻近匹配法,按 1:1 比例匹配,设匹配性容差为 0.02,最终共匹配 55 对患者,纳入后续研究。根据是否达到五连胜将研究人群分为 2 组,采用 Kaplan-Meier 生存分析计算 2 组患者累积生存率与中位生存时间,采用 Cox 比例风险模型明确临床预后的独立危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象分组情况与五连胜结局

174 例接受 LRC 的患者被纳入本研究,其中 86 例患者为五连胜组,88 例患者为非五连胜组。切缘阴性、清扫 $\geq 10$ 个淋巴结、术后 90 d 内不存在

高级别 (Clavien-Dindo III ~ V 级) 并发症、术后 1 年内肿瘤无复发、术后 1 年内无尿流改道相关并发症的达成率分别为 94.8%、75.3%、90.8%、83.3%、86.2%；总体五连胜率为 49.4%。在中位 48 个月的随访中，分别有 42 例患者死亡和 40 例患者出现肿瘤复发或转移。在 174 例患者中，9 例 (5.2%) 术后病理手术切缘阳性，43 例 (24.7%) 清扫不足 10 个盆腔淋巴结，16 例 (9.2%) 术后 90 d 内发生了高级别 (Clavien-Dindo III ~ V 级) 并发症，29 例 (16.7%) 患者 1 年内出现了膀胱肿瘤复发或转移，24 例 (13.8%) 患者术后 1 年内出现尿流改道相关

并发症。

2.2 PSM 前后患者基线资料比较

2 组患者 PSM 前，五连胜组患者术后病理 T 分期 T3 ~ T4 占比更低 (20.9% vs 52.3%， $P < 0.001$ )，五连胜组患者术后病理出现淋巴结转移的比例更低 (4.7% vs 33.0%， $P < 0.001$ )，2 组患者的年龄、性别、BMI、ASA  $\geq 3$ 、aCCI、吸烟史、ERAS、尿流改道类型、手术时间、术中出血量均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2 组患者经 PSM，成功匹配 55 对患者，匹配后 2 组患者各基线指标比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 1。

表 1 倾向性匹配前患者基线资料

例 (%),  $\bar{X} \pm S$

基线资料	整体队列			P 值	PSM 队列			P 值
	总数 (174 例)	非五连胜组 (88 例)	五连胜组 (86 例)		总数 (110 例)	非五连胜组 (55 例)	五连胜组 (55 例)	
年龄/岁	62.8±9.3	63.9±8.8	61.6±9.7	0.498	62.3±9.5	63.4±9.0	61.2±10.0	0.233
男性	145(83.3)	76(86.4)	69(80.2)	0.437	96(87.3)	51(92.7)	45(81.8)	0.086
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.9±3.7	24.4±3.5	25.8±3.9	0.113	24.8±3.6	24.4±3.4	25.2±3.7	0.197
ASA $\geq 3$	19(10.9)	15(17.0)	4(4.7)	0.296	15(13.6)	8(14.5)	7(12.7)	0.781
aCCI	3.7±2.2	4.0±2.1	3.0±2.1	0.057	3.2±1.9	3.5±2.0	3.0±1.8	0.225
吸烟史	78(44.8)	48(54.5)	30(34.9)	0.238	46(41.8)	23(41.8)	23(41.8)	1.000
ERAS	62(35.6)	29(32.9)	33(38.3)	0.456	33(30.0)	21(38.2)	22(40.0)	0.845
尿流改道类型				0.331				0.057
回肠通道术	120(69.0)	67(76.1)	53(61.6)		70(63.6)	40(72.7)	30(54.5)	
原位回肠新膀胱术	54(31.0)	21(23.9)	33(38.4)		40(36.4)	15(27.3)	25(45.5)	
手术时间/h	390.5±126.4	390.5±121.7	390.4±139.9	0.900	424.0±141.8	426.5±128.7	621.6±153.9	0.856
术中出血量/mL	232.9±177.9	227.5±143.9	246.0±244.1	0.293	292.7±226.3	320.9±242.9	264.5±206.7	0.193
T 分期				<0.001				1.000
Ta~T2	110(63.2)	42(47.7)	68(79.1)		74(67.3)	37(67.3)	37(67.3)	
T3~T4	64(36.8)	46(52.3)	18(20.9)		36(32.7)	18(32.7)	18(32.7)	
N 分期				<0.001				1.000
N0	141(81.0)	59(67.0)	82(95.3)		102(92.7)	51(92.7)	51(92.7)	
N1~3	33(19.0)	29(33.0)	4(4.7)		8(7.3)	4(7.3)	4(7.3)	
切缘阳性	9(5.2)	9(10.2)	0(0)	<0.001	6(5.4)	6(10.9)	0(0)	0.012

2.3 生存分析

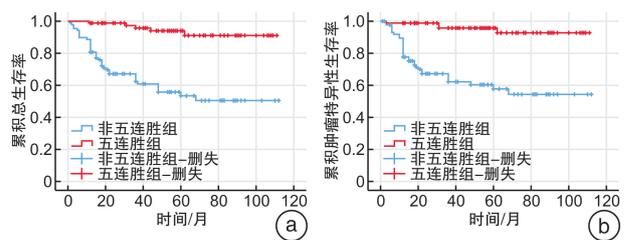
Kaplan-Meier 生存曲线显示入组患者的中位生存时间 >48 个月，五连胜组患者累积总生存率显著高于非五连胜组患者 ( $P < 0.001$ ) (图 1a)。Kaplan-Meier 生存曲线显示入组患者的 CSS 中位时间 >48 个月，五连胜组患者累积肿瘤特异性生存率显著高于非五连胜组患者 ( $P < 0.001$ ) (图 1b)。

2.4 生存影响因素分析

单因素 Cox 回归分析结果表明，淋巴结阳性和达到五连胜均为影响 RC 患者 OS 的潜在危险因素。将年龄、T 分期、淋巴结阳性、尿流改道类型、达到五连胜纳入多因素 Cox 回归模型显示，T 分期和达到五连胜均为影响该类 BCa 患者 OS 的独立危险因素，见表 2。

单因素 Cox 回归分析结果表明，年龄、T 分期、尿流改道类型及达到五连胜均为影响 RC 患者

CSS 的潜在危险因素。将年龄、吸烟史、肌酐、T 分期、淋巴结阳性、尿流改道类型、达到五连胜纳入多因素 Cox 回归模型显示，年龄、T 分期、淋巴结阳性、尿流改道类型、达到五连胜仍为影响该类 BCa 患者 CSS 的独立危险因素，见表 3。



a: 累积总生存率; b: 累积肿瘤特异性生存率。

图 1 五连胜组和非五连胜组 BCa 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

## 2.5 RC 五连胜的预测因素分析

单因素 logistic 回归模型显示,  $pT \geq T3$ 、淋巴结阳性均为手术达到五连胜的潜在预测因素。在

多因素 logistic 回归分析中,  $pT \geq T3$  和淋巴结阳性仍为影响五连胜达成的独立预测因素,见表 4。

表 2 OS 影响因素分析

因素	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	0.932	0.864~1.006	0.071	0.965	0.909~1.024	0.240
性别(男)	0.864	0.290~2.570	0.972			
BMI	0.910	0.777~1.064	0.237			
吸烟史	0.864	0.124~3.382	0.806			
ASA $\geq 3$	0.648	0.124~3.382	0.607			
aCCI	1.196	0.900~1.590	0.217			
肌酐	1.008	0.989~1.027	0.400			
T 分期( $\geq T3$ )	2.964	0.891~9.867	0.077	3.632	1.444~9.131	0.006
淋巴结阳性	5.163	1.064~25.049	0.042	3.133	0.984~9.977	0.053
ERAS	0.901	0.229~3.548	0.881			
尿流改道类型(回肠通道术 vs 原位回肠新膀胱术)	0.283	0.077~1.035	0.056	0.345	0.102~1.172	0.088
达到五连胜	0.211	0.060~0.745	0.016	0.224	0.073~0.682	0.008

表 3 CSS 影响因素分析

因素	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	0.889	0.806~0.980	0.018	0.935	0.877~0.998	0.043
性别(男)	0.976	0.248~2.646	0.727			
BMI	0.898	0.740~1.090	0.278			
吸烟史	0.248	0.055~1.115	0.069	0.439	0.154~1.248	0.122
ASA $\geq 3$	0.137	0.012~1.536	0.107			
aCCI	1.256	0.911~1.733	0.164			
肌酐	1.019	0.998~1.040	0.081	1.011	0.995~1.027	0.187
T 分期( $\geq T3$ )	5.212	1.150~23.614	0.032	5.152	1.688~15.727	0.004
淋巴结阳性	7.124	0.948~53.553	0.056	4.023	1.022~15.833	0.046
ERAS	0.545	0.110~2.687	0.456			
尿流改道类型(回肠通道术 vs 原位回肠新膀胱术)	0.067	0.011~0.391	0.003	0.105	0.021~0.526	0.006
达到五连胜	0.088	0.017~0.454	0.004	0.133	0.035~0.499	0.003

表 4 RC 五连胜预测因素分析

因素	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄	1.014	0.965~1.065	0.586			
性别(男)	0.573	0.172~1.911	0.365			
BMI	1.055	0.949~1.173	0.323			
ASA $\geq 3$	0.909	0.290~2.848	0.870			
吸烟史	0.938	0.435~2.024	0.871			
肌酐	0.990	0.974~1.006	0.238			
T 分期( $\geq T3$ )	0.419	0.185~0.947	0.037	0.379	0.184~0.780	0.008
淋巴结阳性	0.152	0.045~0.511	0.002	0.153	0.049~0.479	0.001
ERAS	0.899	0.395~2.045	0.799			
尿流改道类型(原位回肠新膀胱术 vs 回肠通道术)	1.782	0.744~4.269	0.195			
手术时长	1.000	0.997~1.003	0.945			
术中出血	0.999	0.997~1.001	0.289			
术中输血	1.331	0.451~3.926	0.605			

### 3 讨论

RC 是治疗 MIBC 和高危 NMIBC 患者的金标准。然而,RC 伴随着较高的并发症风险和不确定性的长期生存结果,对患者和术者都是一大挑战。因此,设计一套能够充分评估 RC 手术质量和生存率的评估标准,对于提升 RC 手术质量,改善 BCa 患者生活质量,为医疗决策提供有价值的参考具有重要意义。

基于该背景,Aziz 等<sup>[10]</sup>根据 50 位泌尿外科专家意见,以及 334 例 BCa 患者生存分析结果,于 2015 年首次定义了五连胜标准。在其设定的标准下,97 例(29.0%)患者达成五连胜,318 例(95.2%)患者达成术后切缘阴性,156 例(47.3%)患者清扫淋巴结数量 $\geq 16$  个,312 例(93.4%)患者术后 12 个月内无局部尿路上皮癌复发,256 例(76.6%)患者 90 d 内无高级别并发症,293 例(87.7%)患者经 TURBT 确诊 MIBC 至行 RC 之间的无治疗干预时间小于 3 个月。而充分考虑到围手术期并发症和肿瘤学结局后,Cacciamani 等<sup>[11]</sup>进一步完善 Aziz 报道的五连胜标准,其标准下的前瞻性研究结果显示,277 例接受机器人辅助 LRC 的患者中,53.3% 的患者达到五连胜,93.0% 的患者达成 PLND 数量 $\geq 16$  个,并强调了年龄、尿流改道类型和淋巴结转移是实现五连胜的独立预测因子。而 Oh 等<sup>[14]</sup>对五连胜在 Cacciamani 等的基础上进一步提出建议,包括:手术切缘阴性、清扫 $\geq 16$  个淋巴结、90 d 内无高级别(Clavien-Dindo III~V 级)并发症、12 个月内无临床复发和无输尿管肠吻合口狭窄,并探索了机器人辅助 LRC 手术达成五连胜对 BCa 患者生存结局的影响。通过分析韩国 730 例患者的数据,发现实现五连胜的患者为 208 例(28.5%),而在 OS 和 CSS 方面,五连胜组患者显著优于未实现五连胜的患者,五连胜组与未实现五连胜组患者相比,10 年总生存率分别为 70.4% 和 58.1% ( $P=0.016$ ),10 年肿瘤特异性生存率分别为 87.8% 和 70.0% ( $P=0.036$ )。

目前,国外医疗中心开展了五连胜标准验证的回顾性研究,但由于五连胜标准差异,其五连胜率在研究之间有显著差异,为 22.0%~53.7%<sup>[8,10-15]</sup>,而国内相关研究十分有限。Li 等<sup>[16]</sup>采用 Cacciamani 等提出的五连胜标准,对 340 例 LRC 的 BCa 患者达成五连胜的比例和五连胜价值进行探讨,其研究结果显示其样本群体的五连胜率仅为 14.7%,明显低于国际水平。在其研究中,95.3% 的患者切缘阴性,30.3% 的患者清扫 $\geq 16$  个淋巴结,83.8% 术后 90 d 内不存在高级别(Clavien-Dindo III~V 级)并发症,85.6% 的患者术后 1 年内肿瘤无复发,75.0% 的患者术后 1 年内无尿流改道相关并发症,五连胜组的 OS 显著长于非五连胜组( $P=0.027$ )。可以看出,该研究中五连胜比率较低的原因主要受

清扫淋巴结数目影响。

事实上,关于五连胜中 PLND 数目尚存在争议。这主要是由于 RC 手术中 PLND 范围未达成统一,部分研究认为与标准 PLND 相比,扩大 PLND 就 CSS 方面来说并无优势<sup>[17-18]</sup>。Li 等<sup>[16]</sup>在五连胜研究的亚组分析中选择了切除 10~15 个淋巴结并符合五连胜其他 4 项标准的患者作为亚组。该亚组(清扫 10~15 个淋巴结)的 OS 与达到五连胜标准组( $\geq 16$  个淋巴结)相似(5 年总生存率: 67.3% vs 72.7%,  $P=0.861$ )。这一结果表明,可能不需要切除尽可能多的淋巴结,切除较少的淋巴结(10 个淋巴结)也可以为患者带来相同的预后,PLND 个数并非愈多愈好。同样,不可否认的是,即使是相同的手术方案,也可能导致术后标本中淋巴结的数量存在差异, $\geq 16$  个淋巴结的条件可能造成研究结果偏倚。2022 年,为了减少淋巴结数量对五连胜结局造成的严重影响,Zapała 等<sup>[12]</sup>提出修改后的五连胜标准。在该标准下,其医疗中心的 304 例患者的结果显示,266 例(87.5%)达成切缘阴性,143 例(47%)完成清扫 $\geq 10$  个淋巴结,247 例(81.3%)术后无高级别并发症发生,197 例(64.8%)术后 1 年内肿瘤无复发,268 例(88.2%)术后 1 年内无尿流改道相关并发症,总体五连胜达成率为 22.0%。

在本研究中,针对 LRC 术后的患者采用 Zapała 提出的五连胜标准。174 例接受 LRC 的患者中,86 例(49.4%)患者达到五连胜,88 例(50.6%)患者未达到五连胜。165 例(94.8%)患者术后病理切缘阴性,131 例(75.3%)患者清扫 $\geq 10$  个淋巴结,158 例(90.8%)患者术后 90 d 内不存在高级别(Clavien-Dindo III~V 级)并发症,145 例(83.3%)患者术后 1 年内肿瘤无复发,150 例(86.2%)患者术后 1 年内无尿流改道相关并发症,结果均高于 Zapała 研究中报道的临床数据。我们的五连胜率略低于 Cacciamani 等<sup>[11]</sup>报道的 53.5% 五连胜率,淋巴结切除率亦低于其报道的 93.0% 淋巴结切除率,其主要原因是在 Cacciamani 等的研究中,所有手术均采用了扩大的 PLND,其平均 PLND 数目达 41.3 个,而本团队在大多数患者手术中均进行了标准的 PLND,平均清扫数目为 15.3 个,这解释了本研究五连胜标准中关于 PLND 数目的达成率显著低于 Cacciamani 的队列。然而,最近一项高质量的随机对照试验发现扩大 PLND 范围并不能有效防止肿瘤复发,此研究纳入 401 例行扩大 PLND 和局限 PLND 的患者,2 组间 5 年 OS、CSS 差异无统计学意义,而扩大 PLND 患者的术后 90 d 内高级别并发症发生率却显著高于对照组<sup>[19]</sup>。单纯的扩大 PLND 不仅延长手术时间,增加血管损伤风险,还可能导致自主神经功能损害和性功能障碍,同时术后淋巴瘘的发生

率也会有所增加<sup>[20]</sup>,从而增加术后高级别并发症发生率,影响手术五连胜率。因此,需要根据患者病情慎重选择 PLND 范围,对大部分患者推荐行标准 PLND;对于术前或术中怀疑淋巴结转移者应考虑扩大 PLND。

本研究中,Kaplan-Meier 生存曲线显示入组患者的中位生存时间>48个月,五连胜组患者3年 OS 及 CSS 累积率均显著高于非五连胜组患者( $P < 0.001$ )。提示达成五连胜的患者生存率显著改善,与 Li 等<sup>[16]</sup>的研究结论一致。Laymon 等<sup>[21]</sup>报道了达到五连胜和失败的患者5年无复发生存率之间的差异达 20% (62.5% vs 81.7%,  $P < 0.001$ ),但并未报告 OS 及 CSS 情况。Oh 等<sup>[14]</sup>观察到,达到五连胜患者 OS 和 CSS 明显更好,五连胜患者总体死亡率下降了 48%。Piazza 等<sup>[13]</sup>的研究纳入了 366 例行 RARC+体腔内尿流改道的患者,其五连胜率为 52.3%,结果显示 2 组间 5 年 OS 和 CSS 均差异有统计学意义(5 年总生存率:71.8% vs 59.6%,  $P < 0.001$ ;5 年肿瘤特异性生存率:84% vs 71%,  $P < 0.001$ )。而 Baron 等<sup>[22]</sup>共纳入 104 例患者,研究并未证实 2 组间的 5 年总生存率差异有统计学意义(73.8% vs 93.2%,  $P = 0.78$ ),作者认为是其研究样本量较小所致。Zapala 纳入包括 ORC 和 LRC 的研究中,在 OS 和 CSS 方面,五连胜和非五连胜 2 组间术后生存存在差异,且差异有统计学意义(3 年总生存率:42% vs 48%,  $P < 0.001$ ;1 年肿瘤特异性死亡率:1.5% vs 33.8%,  $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>。von Deimling 等<sup>[15]</sup>在 Aziz 五连胜标准下,发现五连胜组的 OS 和 CSS 均高于非五连胜组( $P < 0.001$ )。因此,达成五连胜的 RC 质量可以作为 MIBC 患者术后额外的临床预后指标。

本研究中 OS 和 CSS 相较于 Li 等<sup>[16]</sup>的研究显著延长。这主要是因为,在手术方式中,其研究队列中尿流改道方式包括了体腔内和体腔外术式,有 50.9% 的患者采取了输尿管皮肤造口,该术式占比大,并发症发生率高。既往国外五连胜相关研究所纳入样本大多仅包括了原位回肠新膀胱术和回肠通道术。相比之下,输尿管皮肤造口带来了更多的尿流改道相关并发症,尤其输尿管狭窄率高<sup>[16]</sup>。因此,为消除不同手术方式对患者生存预后判断的影响,本研究仅评估采取回肠通道术和原位回肠新膀胱术的 BCa 患者队列。

本研究发现  $pT \geq T3$  ( $OR = 0.379, 95\% CI: 0.184 \sim 0.780, P = 0.008$ ) 和淋巴结阳性 ( $OR = 0.153, 95\% CI: 0.049 \sim 0.479, P = 0.001$ ) 为影响五连胜达成的独立危险因素,与既往研究结果大致相同。在 Zapala 的研究中,术者经验 ( $OR = 1.2, P < 0.001$ )、年龄 ( $OR = 0.93, P = 0.04$ )、前列腺手术史 ( $OR = 0.7, P = 0.02$ ) 和  $pT \geq 3$  期 ( $OR = 0.8, P =$

0.03) 均为五连胜的独立危险因素。Cacciarni 等<sup>[11]</sup>的研究发现,患者年龄、尿流改道类型(回肠通道术/原位回肠新膀胱术)及淋巴结阳性均为手术实现五连胜的独立危险因素<sup>[11]</sup>;而在 Piazza 等<sup>[13]</sup>仅纳入 ORC 和 LRC 的研究中,术者经验、患者年龄、尿流改道类型、肿瘤 T 分期均为实现五连胜的预测因素。总而言之,肿瘤 T 分期是影响五连胜是否达成的重要因素。因此,临床医师在术前可能需要通过跨学科会诊,与影像科、放疗科、肿瘤内科等共同评估患者病情,精准分期,制定手术方案以提升治疗效果。同时,尚需对术中转移淋巴结进行精准定位,从而达到精准切除,提高治疗效果。

本项研究旨在探索 LRC 在实现五连胜标准方面的达成率,并通过此评价体系全面评估 LRC 在 BCa 患者中的手术质量。五连胜评价标准综合考量了术后并发症、手术切缘状态、PLND 数量以及术后恢复情况等多个维度,旨在对手术成功率进行全面的度量。我们的研究发现,在接受 LRC 治疗的 BCa 患者群体中,达到五连胜标准患者组,其术后 OS 显著延长,预后结果也更为乐观。这一发现强调了五连胜评价标准在实际临床应用中的价值,不仅能够为外科医师提供一个客观的自我评估工具,以反思和提升个人的手术技巧和治疗效果,同时也为肿瘤生存预测提供了一套综合性的评价指标体系。

但尽管如此,本研究亦存在一定的局限性。首先,由于本研究采用的是回顾性设计,且涉及的样本量相对较小,因此不可避免地存在一定程度的选择偏倚和信息偏倚。其次,考虑到本研究纳入的样本中包含了多位泌尿外科医师施行的 LRC 手术,手术本身的学习曲线以及不同术者之间在手术经验和技巧上的差异可能会对研究结果带来影响。然而,本研究并未对各位术者施行 LRC 手术的五连胜达成情况进行单独的统计分析。此外,关于 PLND 数量的评估标准,在病理学领域尚未达成共识。不同的病理科医师在对淋巴结进行计数时可能存在差异,这一点也可能对我们的研究结果,尤其是对 PLND 数目的相关结论产生影响。未来的研究应当探讨统一淋巴结计数标准的可能性,以增强研究的有效性和结果的普遍适用性。

综上所述,本研究通过小样本回顾性研究探索了 LRC 术后达成五连胜标准的临床结果,评价了 LRC 的手术质量。对于实施了 LRC 的 BCa 患者,五连胜组 BCa 患者术后生存时间更长,预后更好。五连胜评价标准的实施不仅有助于术者对手术水平进行评估,还可以作为一套全面的肿瘤生存预测指标。对于 BCa 患者,实现 LRC 五连胜可显著改善患者的 OS 和 CSS,  $pT \geq T3$ 、淋巴结阳性是影响 LRC 是否达成五连胜的独立预测因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Gill E, Sandhu G, Ward DG, et al. The sirenic links between diabetes, obesity, and bladder cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):11150.
- [2] Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2):176-190.
- [3] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1):82-104.
- [4] Kowalewski KF, Wieland VLS, Kriegmair MC, et al. Robotic-assisted versus laparoscopic versus open radical Cystectomy—a systematic review and network Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur Urol Focus*, 2023, 9(3):480-490.
- [5] Aminoltejari K, Hird AE, Klaassen Z, et al. Robotic versus open cystectomy for bladder cancer: synthesizing the data from current systematic reviews and meta-analyses [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(5):2976-2987.
- [6] Clement KD, Pearce E, Gabr AH, et al. Perioperative outcomes and safety of robotic vs open cystectomy: a systematic review and meta-analysis of 12,640 cases [J]. *World J Urol*, 2021, 39(6):1733-1746.
- [7] Xu C, Zou W, Wang YH, et al. Bladder-sparing treatment for muscle-invasive bladder carcinoma using immune checkpoint inhibitors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 191:104137.
- [8] Brunocilla E, Perneti R, Schiavina R, et al. The number of nodes removed as well as the template of the dissection is independently correlated to cancer-specific survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3):711-719.
- [9] Malkiewicz B, Gurwin A, Karwacki J, et al. Management of bladder cancer patients with clinical evidence of lymph node invasion (cN+) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21):5286.
- [10] Aziz A, Gierth M, Rink M, et al. Optimizing outcome reporting after radical cystectomy for organ-confined urothelial carcinoma of the bladder using oncological trifecta and pentapecta [J]. *World J Urol*, 2015, 33(12):1945-1950.
- [11] Cacciamani GE, Winter M, Medina LG, et al. Radical cystectomy pentapecta: a proposal for standardisation of outcomes reporting following robot-assisted radical cystectomy [J]. *BJU Int*, 2020, 125(1):64-72.
- [12] Zapała Ł, Slusarczyk A, Korczak B, et al. The view outside of the box: reporting outcomes following radical cystectomy using pentapecta from a multicenter retrospective analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:841852.
- [13] Piazza P, Bravi CA, Puliatti S, et al. Assessing pentapecta achievement after robot-assisted radical cystectomy and its association with surgical experience: Results from a high-volume institution [J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(6):272. e11-272. e20.
- [14] Oh JJ, Lee S, Ku JH, et al. Oncological outcome according to attainment of pentapecta after robot-assisted radical cystectomy in patients with bladder cancer included in the multicentre KORARC database [J]. *BJU Int*, 2021, 127(2):182-189.
- [15] von Deimling M, Rink M, Klemm J, et al. Oncological validation and discriminative ability of pentapecta criteria after open radical cystectomy [J]. *BJU Int*, 2023, 131(1):90-100.
- [16] Li K, Yang X, Zhuang JT, et al. External validation of Pentapecta in patients undergoing laparoscopic radical cystectomy: results from a high-volume center [J]. *BMC Urol*, 2022, 22(1):41.
- [17] Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4):604-611.
- [18] 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.
- [19] von Deimling M, Furrer M, Mertens LS, et al. Impact of the extent of lymph node dissection on survival outcomes in clinically lymph node-positive bladder cancer [J]. *BJU Int*, 2024, 133(3):341-350.
- [20] Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications—a systematic review of the literature [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1):7-16.
- [21] Laymon M, Mosbah A, Hashem A, et al. Predictors and survival benefit of achieving pentapecta in a contemporary series of open radical cystectomy [J]. *Minerva Urol Nephrol*, 2022, 74(4):428-436.
- [22] Baron P, Khene Z, Lannes F, et al. Multicenter external validation of the radical cystectomy pentapecta in a European cohort of patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion for bladder cancer [J]. *World J Urol*, 2021, 39(12):4335-4344.

(收稿日期:2024-04-01)