

淋巴结清除范围与腹腔镜根治性膀胱切除术后并发症和再入院的相关性研究

李前进 马惠斌 王文光 马 涛

摘 要 **目的** 探讨腹腔镜根治性膀胱切除术中采用扩大淋巴结清扫(extended pelvic lymph node dissection, ePLND)与标准淋巴结清扫(standard pelvic lymph node dissection, sPLND)对膀胱癌患者术后并发症、再入院及预后的影响。**方法** 对2012年1月~2017年4月因膀胱癌在新疆医科大学第一附属医院行腹腔镜根治性膀胱切除术的患者160例进行回顾性分析,根据术中淋巴结清扫情况划分为ePLND组(73例)和sPLND组(87例);记录两组患者围术期并发症发生率、出院后90天内再入院率,采用COX回归模型分析影响患者再入院的危险因素;比较两组患者无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)的差异。**结果** 术后并发症发生率ePLND组为28.77%(21/73),sPLND组为22.99%(20/87),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.695, P = 0.404$);出院后90天内两组患者共有19例再入院手术,其中ePLND组8例,sPLND组11例,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.107, P = 0.743$);COX回归分析显示,低蛋白血症(HR = 15.098)、肠瘘(HR = 11.068)、切口脂肪液化(HR = 12.710)是导致患者再入院的独立危险因素(P 均 < 0.05);两组患者均未达到中位PFS和OS,其中ePLND组2年PFS率为80.00%(56/70),sPLND组为64.63%(53/82),两组比较差异有统计学意义($\text{Log-Rank } \chi^2 = 5.201, P = 0.023$);ePLND组2年OS率为87.14%(61/70),sPLND组为78.05%(64/82),两组比较差异无统计学意义($\text{Log-Rank } \chi^2 = 2.624, P = 0.105$)。**结论** 腹腔镜根治性膀胱切除术中采用扩大淋巴结清扫并不会增加术后并发症发生率,但能够提高患者无进展生存率。预防术后低蛋白血症、肠瘘、切口脂肪液化对于减少患者再入院手术具有积极意义。

关键词 腹腔镜根治性膀胱切除术 扩大淋巴结清扫 并发症 再入院

中图分类号 R737.14

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.019

Study on the Correlation between Complications and Readmission after Laparoscopic Radical Cystectomy and Lymph Node Dissection Scope.

Li Qianjin, Ma Huibin, Wang Wenguang, et al. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To investigate the effect of extended pelvic lymph node dissection (ePLND) and standard pelvic lymph node dissection (sPLND) on the complications, readmission and prognosis of patients with bladder cancer after laparoscopic radical cystectomy. **Methods** From January 2012 to April 2017, 160 patients with bladder cancer underwent laparoscopic radical cystectomy in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were analyzed retrospectively. Lymph node dissection was divided into ePLND group (73 cases) and sPLND group (87 cases). The incidence of perioperative complications and readmission rate within 90 days after discharge were recorded. COX regression model was used to analyze the risk factors affecting readmission. Progressive free survival (PFS) and Overall survival (OS) were compared between the two groups. **Results** The incidence of postoperative complications was 28.77% (21/73) in ePLND group and 22.99% (20/87) in sPLND group, with no significant difference ($\chi^2 = 0.695, P = 0.404$). Within 90 days after discharge, there were 19 re-admission operations in the two groups, 8 in the ePLND group and 11 in the sPLND group, with no significant difference ($\chi^2 = 0.107, P = 0.743$). COX regression analysis showed that hypoproteinemia (HR = 15.098), intestinal fistula (HR = 11.068), incision fat liquefaction (HR = 12.710) were independent risk factors for readmission (all $P < 0.05$). The two groups did not reach the median PFS and OS. The two-year PFS rate in ePLND group was 80.00% (56/70) and that in sPLND group was 64.63% (53/82), with significant difference ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 5.201, P = 0.023$). OS in ePLND group was 87.14% (61/70) in 2 years and 78.05% (64/82) in sPLND group. There was no significant difference ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 2.624, P = 0.105$). **Conclusion** Extended lymph node dissection in laparoscopic radical cystectomy does not increase the incidence of complications, but can improve the progres-

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C127)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院泌尿外科一科

通讯作者:马涛,电子信箱:happymuzi66@163.com

sion-free survival rate of patients. Preventing hypoproteinemia, intestinal fistula and incision fat liquefaction after operation has positive significance for reducing patient's re-admission operation.

Key words Laparoscopic radical cystectomy; Extended lymph node dissection; Complications; Readmission

根治性膀胱切除术 + 盆腔淋巴结清扫一直以来是肌层浸润性膀胱癌和高危非肌层浸润性膀胱癌的标准手术方式^[1]。随着腹腔镜外科的不断发展,腹腔镜下根治性膀胱切除术(laparoscopic radical cystectomy, LRC)在临床上应用越来越广泛,一些大型三甲医院已经逐步取代了传统开放式膀胱切除术。在盆腔淋巴结清扫范围方面,业内一直存在争议,尚未形成统一的意见。2004 年欧洲泌尿外科学会(EAU)关于膀胱癌的指南仅推荐含闭孔间隙的局部淋巴结清扫,但随着临床实践的增多,越来越多的研究表明若仅采用此种方式进行淋巴结清扫,将有约 63% ~ 77% 的阳性淋巴结被遗漏^[2,3]。2018 年版的中国膀胱癌诊疗规范中列举了标准淋巴结清扫和扩大淋巴结清扫两种术式,但对于两种术式的优劣性业内尚无确切的报道^[4]。另外,国外研究证实,癌症患者术后再入院手术会增加患者死亡风险和医疗资源过度利用^[5]。但目前关于影响患者出院后再入院的相关因素尚无深入研究,明确膀胱癌患者再入院手术的相关因素对于提高医疗质量具有重要意义。

资料与方法

1. 临床资料:(1)纳入标准:①术前经膀胱镜取活检病理确诊为膀胱尿路上皮癌;②经 CT/MRI/彩超等影像学检查符合手术指征;③临床资料完整;④术后规律进行放化疗。(2)排除标准:①其他类型恶性肿瘤转移至膀胱者;②合并严重的心脏、肝脏、肺脏、肾脏功能障碍无法耐受手术者;③合并远处转移者;④存在血液或凝血系统疾患。共纳入 2012 年 1 月~2017 年 4 月因膀胱癌在新疆医科大学第一附属医院行腹腔镜根治性膀胱切除术的患者 160 例,其中,男性 133 例,女性 27 例,患者年龄 31 ~ 65 岁。根据术中淋巴结清扫范围分为 ePLND 组(73 例)和 sPLND 组(87 例),两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

2. 手术方法:所有患者均完善术前检查,查无手术禁忌证后开始实施腹腔镜根治性膀胱切除术;腹腔镜操作严格按照《腹部创伤腹腔镜诊疗规范专家共识》^[6]中的操作规范进行;盆腔淋巴结清扫范围参考文献^[7,8]。标准淋巴结清扫范围清扫至近端髂总血管分叉处,外侧至生殖股神经外侧,远端至旋髂静

表 1 两组患者一般资料比较

一般资料	ePLND 组 (n = 73)	sPLND 组 (n = 87)	$t/\chi^2/Z$	P
性别			0.018	0.892
男性	61	72		
女性	12	15		
年龄(岁)	43(31 ~ 65)	44(33 ~ 65)	0.226	0.671
BMI(kg/m ²)	24.41 ± 2.79	24.58 ± 2.66	0.394	0.694
TNM 分期			0.474	0.924
T ₁	5	4		
T ₂	27	33		
T ₃	30	38		
T _{4a}	11	12		
肿瘤直径(cm)	3.21 ± 0.58	3.24 ± 0.49	0.355	0.723
术前新辅助放疗			0.031	0.859
有	11	14		
无	62	73		
术后病理切缘			0.001	0.967
阳性	4	6		
阴性	69	81		
美国麻醉医师协会分级			0.541	0.462
Ⅱ	51	56		
Ⅲ	22	31		
肌层浸润性膀胱癌	68	83	0.073	0.786
T ₁ G ₃ 非浸润性膀胱癌	5	4		
尿流改道方式			0.505	0.777
Bricker 术	35	37		
Studer 术	31	40		
输尿管皮肤造口术	7	10		

脉和 Cloquet 淋巴结,后方至髂内血管,包括闭孔、髂内、髂外淋巴结及骶骨前淋巴结;扩大淋巴结清扫范围在标准淋巴结清扫范围基础上向上扩展至腹主动脉分叉处,包括腹主动脉分叉区域的所有淋巴结,骶前和髂血管交叉输尿管内侧,髂总血管、腹主动脉远端及下腔静脉周围淋巴脂肪组织;部分病例淋巴结清扫范围延伸到肠系膜下动脉水平。根治性切除术与淋巴结清扫术同时进行,清除双侧清扫范围内的所有淋巴脂肪组织。尿路重建根据患者不同情况分别采用回肠通道术(Bricker 术)、原位回肠新膀胱术(Studer 术)或输尿管皮肤造口术。

3. 观察指标:记录两组患者术后出现低蛋白血症(Alb < 3.5g/dl)、泌尿系感染(肾盂肾炎、肾积脓)、肠梗阻、肠痿、切口脂肪液化、下肢深静脉血栓、肺部感染等并发症发生情况。无进展生存期和总生存期:通过再入院记录、患者预留联系方式对术后再入院和预

后进行分析,预后资料主要分析术后 24 个月的疾病进展和总生存情况。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,对所有计量资料进行正态分布检验,服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数(构成比)[$n(\%)$]的形式表示,分类变量的组间比较采用 χ^2 检验,等级变量的比较采用秩和检验; COX 回归模型分析影响患者再入院的危险因素;应用 $Kaplan -$

$Meier$ 法绘制患者生存曲线, $Log - Rank$ 检验比较组间差异,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者并发症及再入院率比较:术后并发症发生率 ePLND 组为 28.77%,sPLND 组为 22.99%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);出院后 90 天内两组患者共有 19 例再入院治疗,其中 ePLND 组 8 例,sPLND 组 11 例,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者并发症及再入院率比较[$n(\%)$]

组别	低蛋白血症	泌尿系感染	肠梗阻	肠痿	切口脂肪液化	下肢深静脉血栓	肺部感染	总发生率	90 天再入院率
ePLND 组($n = 73$)	5	3	1	4	6	0	2	21(28.77)	8(10.96)
sPLND 组($n = 87$)	6	2	0	5	5	1	1	20(22.99)	11(12.64)
χ^2								0.695	0.107
P								0.404	0.743

2. 影响患者再入院的 COX 回归分析:低蛋白血症($HR = 15.098$)、肠痿($HR = 11.068$)、切口脂肪液

化($HR = 12.710$)是导致患者再入院的独立危险因素(P 均 < 0.05),详见表 3。

表 3 影响患者再入院的 COX 回归分析

相关指标	β	SE	Walds	P	HR	95% CI
淋巴结清扫方式	-0.641	0.593	1.169	0.280	0.527	0.165 ~ 1.683
低蛋白血症	2.715	0.774	12.300	0.000	15.098	3.312 ~ 68.831
肠痿	2.404	0.813	8.743	0.003	11.068	2.249 ~ 54.466
切口脂肪液化	2.542	0.779	10.645	0.001	12.710	2.760 ~ 58.536
常量	-2.646	0.430	37.936	0.000	0.071	-

3. 两组患者随访 PFS 和 OS 比较:病例记录显示在联系患者过程中,ePLND 组有 3 例发生失访,sPLND 组有 5 例出现失访。术后 24 个月两组患者均未达到中位 PFS 和 OS,其中 ePLND 组 2 年 PFS 率为 80.00% (56/70),sPLND 组为 64.63% (53/82),两组比较差异有统计学意义($Log - Rank \chi^2 = 5.201, P = 0.023$),详见图 1;ePLND 组 2 年 OS 率为 87.14% (61/70),sPLND 组为 78.05% (64/82),两组比较差异无统计学意义($Log - Rank \chi^2 = 2.624, P = 0.105$),详见图 2。

讨 论

膀胱癌是我国泌尿系统肿瘤中最常见的类型,其中 90% 为移行细胞癌,而这中间有约 25% 的病例会发展为浸润性膀胱癌^[9]。随访研究显示,对于无远程转移的膀胱癌 5 年生存率可达 65.5% ~ 74.7%^[10]。治疗上根治性膀胱癌切除术为首选方

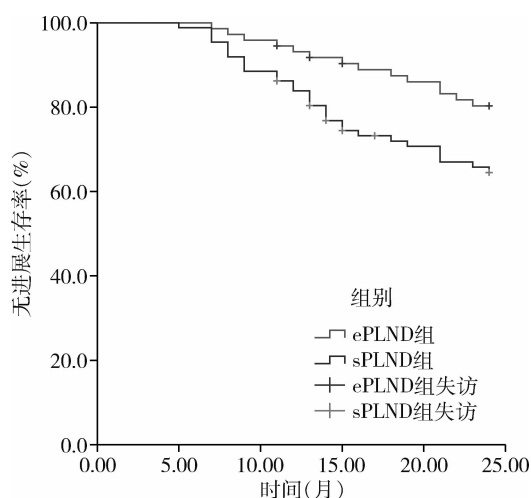


图 1 两组患者 2 年 PFS 比较

式,一直以临床上来为了提高膀胱癌患者生存率,也开展了许多新尝试,如术前新辅助放疗、术后放化疗、

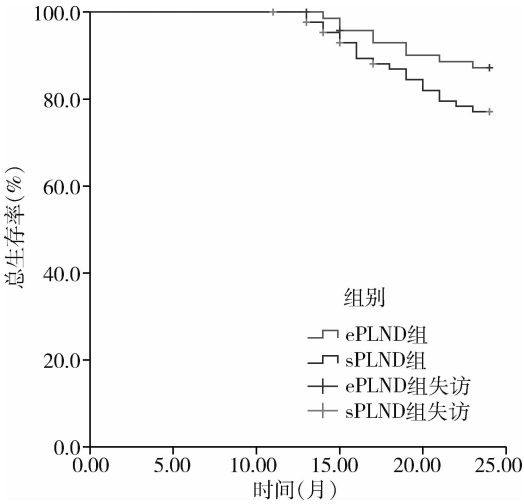


图 2 两组患者 2 年 OS 比较

术前淋巴结清扫等。自 20 世纪下半叶开始, 临床治疗上将盆腔淋巴结清扫纳入膀胱癌根治术的操作范围, 用以预防膀胱癌淋巴结转移。相关研究表明, 术前未检查出淋巴结转移的患者术后发生淋巴结转移的概率可达 25%^[11]。虽然盆腔淋巴结清扫在临床上应用时间已久, 但对于清扫范围一直存在争议, 尚未达成统一标准。

近年来, 研究者逐渐认识到虽然大多数淋巴结位于盆腔, 但实践中膀胱癌的淋巴结转移范围非常广泛。有研究显示, 约有 41% 的淋巴结转移位于标准淋巴结清扫范围之外, 由此诞生了扩大淋巴结清扫的概念, 将清扫范围上移至腹主动脉分叉处乃至肠系膜下动脉水平^[12]。但关于不同淋巴结清扫范围对于患者预后及并发症的影响相关报道并不多, 且结论各异, 无法提供有效参考。另一方面, 外科领域一直将患者出院后的再入院率作为评估医疗质量的一项重要标志, 在癌症切除领域的应用也相当广泛, 过多的再入院率说明外科医疗质量低下且对患者远期预后产生负面影响^[13]。

对于腹腔镜根治性膀胱切除术后的并发症发生率国内外文献报道并不多, 国外一项应用 Clavien - Dindo 分级系统评价 ePLND 和 sPLND 的手术并发症发生率, 发现二者差异无统计学意义^[14]。本研究的结果也进一步支持了这一结论。在本研究中, 并发症发生例数排在前 3 位的是低蛋白血症、肠瘘和切口脂肪液化, 其中 ePLND 组发生 5 例低蛋白血症, 4 例肠瘘和 3 例脂肪液化, 而 sPLND 组发生 6 例低蛋白血症、5 例肠瘘和 5 例脂肪液化。笔者分析认为, 低蛋白血症的发生原因可能与盆腔淋巴结清扫有关, 淋巴

结清扫使得大量淋巴液漏出, 淋巴液中含有大量蛋白质, 若术后补充不及时则会导致低蛋白血症; 而脂肪液化也与机体营养缺乏和炎症反应有关, 营养状况低下及炎症反应呈现亢进状态会影响切口愈合, 增加脂肪液化的发生。上述并发症中有部分病例经对症处理后好转, 未再入院治疗, 而部分病例则需要再入院治疗, 出院后 90 天内共有 19 例患者因围术期相关疾病导致再入院, 再入院率为 11.87%, 略高于国外报道 (7.3% ~ 9.0%)^[15]。进一步对再入院病例进行多因素 COX 风险分析显示, 低蛋白血症、肠瘘和切口脂肪液化是导致患者再入院的独立危险因素, 笔者分析认为, 再入院率作为手术质量度量的一项指标被临床上广泛应用, 低蛋白血症与营养缺乏和全身炎症反应有关。动物实验研究显示, 低蛋白血症的小鼠免疫应答迟钝, 这一现象有助于解释为什么营养不良患者切口愈合较慢且更易发生术后感染^[16]。

研究表明, 围术期加强免疫营养补充有助于降低切口感染率, 且对于减少术后再入院率具有积极影响, 虽然这一结论尚未进行大样本随机对照研究, 但笔者持支持态度^[17]。关于切口脂肪液化前文已经讲到, 笔者在这里着重说明的是虽然腹腔镜手术中取出膀胱标本仅需要一个较小的切口, 但仍需要注意切口感染的可能。国外有研究者报道了机器人腹腔镜根治性膀胱切除术后发生再入院的研究, 结果发现有 6% 的患者再入院的原因是由于切口裂开引起的^[18]。考虑到本研究样本量较小的缘故, 切口脂肪液化与再入院的相关性尚需要进一步论证。肠瘘是腹部和盆腔手术领域一类较为常见和严重的并发症, 轻度的肠瘘可以通过禁食、胃肠减压促进其愈合, 对于营养状况较差、经胃肠减压、禁食后迟迟不愈合的患者则需要再入院行手术修补, 既降低了医疗质量, 也增加了患者负担。

关于腹腔镜根治性膀胱切除术中淋巴结清扫范围与患者预后关系方面, 既往研究观点认为, 淋巴结清扫数目越多, 患者预后越好^[19]。且国外有研究针对 1260 例膀胱癌淋巴结转移的患者进行生存分析后发现, 淋巴结清扫数目 > 10 枚则患者的 5 年总生存率更高^[20]。但也有文献报道持不同看法, 认为清扫淋巴结数目与肿瘤相关病死率无明确相关性^[21]。目前尚无指南对根治性膀胱切除术中需要清扫最少的淋巴结数目进行明确规定, 但笔者认为适当扩大清扫淋巴结数目越多可以在一定程度上提高阳性淋巴结的发现概率, 对于术后进一步治疗的指导价值更大。

在本研究中,ePLND 组在 2 年 PFS 率方面高于 sPLND 组,但两组 2 年 OS 率比较,差异无统计学意义,考虑可能与随访时间较短有关。国内关于 ePLND 和 sPLND 预后比较的文献报道较少,仅有个别回顾性研究报道 ePLND 患者的局部无复发生存率高于 sPLND 组,侧面论证了本研究的结论,但其也指出采用 ePLND 方式并不会延长患者总生存率^[22]。可见关于 ePLND 和 sPLND 的预后比较尚需进一步研究。

综上所述,腹腔镜根治性膀胱切除术中采用扩大淋巴结清扫并不会增加术后并发症发生率,且能够提高患者无进展生存率,加强术后营养支持对于减少患者再入院手术具有积极意义。

参考文献

- 1 邓通,梁丹丹,黄瑞秀,等. 2018 年 EAU 非肌层浸润性膀胱癌指南解读-诊断、复发与进展风险评估篇[J]. 中国研究型医院, 2018, 5(5):50-55
- 2 MoLler MK, HoYer S, Jensen JB. Extended versus superextended lymph - node dissection in radical cystectomy: subgroup analysis of possible recurrence - free survival benefit[J]. Scand J Urol, 2016, 4(12):1-6
- 3 国大宇. 膀胱部分切除合并区域淋巴结清扫术在治疗肌层浸润性膀胱癌中的价值[D]. 大连:大连医科大学, 2015
- 4 曾甫清. 非肌层浸润性膀胱癌的规范治疗[J]. 临床泌尿外科杂志, 2015, 25(4):287-290
- 5 Lyon TD, Boorjian SA, Shah PH, *et al.* Comprehensive characterization of perioperative reoperation following radical cystectomy[J]. Urol Oncol, 2019, 37(4): 11-17
- 6 中华医学会创伤学分会创伤急救与多发伤专委会,中国医师协会创伤外科医师分会多发伤医师专委会. 腹部创伤腹腔镜诊疗规范专家共识[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(6):493-496
- 7 林天歆. 膀胱癌的淋巴结清扫范围[J]. 北京大学学报:医学版, 2017, 49(4):565-568
- 8 Necchi A, Mariani L, Lo VS, *et al.* Lack of effectiveness of postchemotherapy lymphadenectomy in bladder cancer patients with clinical evidence of metastatic pelvic or retroperitoneal lymph nodes only: a propensity score - based analysis[J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(2): 242-249
- 9 Huang C, Zhou W, Song P, *et al.* Comparison of different prognostic models for predicting cancer - specific survival in bladder transitional cell carcinoma[J]. Fut Oncol, 2019, 15(8): 851-864
- 10 Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of F - 18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder

cancer patients: a systematic review and Meta - analysis[J]. Oncology, 2018, 95(1): 31-38

- 11 孟令全,贺庆豹,王明帅,等. 腹腔镜下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比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(5):342-346
- 12 Lam TBL. Optimizing the diagnosis of pelvic lymph node metastasis in bladder cancer using computed tomography and magnetic resonance imaging[J]. Cancer Commun:Lond, 2018, 38(1): 2
- 13 王文宽,王明帅,宋黎明,等. 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[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(11):20-24
- 14 Asano T, Ohnishi K, Shiota T, *et al.* CD169 - positive sinus macrophages in the lymph nodes determine bladder cancer prognosis[J]. Cancer Sci, 2018, 109(5): 1723-1730
- 15 Martin JW, Vernez SL, Lotan Y, *et al.* Pathological characteristics and prognostic indicators of different histopathological types of urinary bladder cancer following radical cystectomy in a large single - center Egyptian cohort[J]. World J Urol, 2018, 36(11): 1835-1843
- 16 Pal SK, Pham A, Vuong W, *et al.* Prognostic significance of neutrophilic infiltration in benign lymph nodes in patients with muscle - invasive bladder cancer[J]. Eur Urol Focus, 2017, 3(1): 130-135
- 17 周密,刘锋,王帅. 根治性膀胱切除结合淋巴结扩大清扫术治疗浸润性膀胱癌的预后影响因素分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(12):1002-1004
- 18 Lenfant L, Verhoest G, Campi R, *et al.* Perioperative outcomes and complications of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot - assisted radical cystectomy for bladder cancer: a real - life, multi - institutional french study[J]. World J Urol, 2018, 36(11): 1711-1718
- 19 Li F, Hong X, Hou L, *et al.* A greater number of dissected lymph nodes is associated with more favorable outcomes in bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta - analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 61284-61294
- 20 Stanik M, Poprach A, Macik D, *et al.* Clinically node - positive bladder cancer: oncological results of induction chemotherapy and consolidative surgery[J]. Neoplasma, 2018, 65(2): 287-291
- 21 于浩,薛苗新,李锴文,等. 改良腹腔镜下根治性膀胱切除+盆腔淋巴结清扫术治疗女性膀胱癌的安全性和有效性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(5):337-341
- 22 雪合热提·萨塔尔,王文光,李前进,等. 开放根治性膀胱切除术中扩大淋巴结清扫和标准淋巴结清扫的疗效对比[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(3):188-193

(收稿日期:2019-08-25)

(修回日期:2019-09-07)