

高危非肌层浸润性膀胱癌患者早期与延迟行膀胱全切术的疗效比较

王宁¹ 孙卫兵¹ 关升¹ 廉征宇¹ 鞠文斌¹
刘豪¹ 李俊朋¹ 姚为民¹

【摘要】 目的:通过高危非肌层浸润性膀胱癌患者早期与延迟行膀胱全切术的疗效比较,探讨高危非肌层浸润性膀胱癌患者的适用治疗方法。方法:回顾性分析 2000 年 1 月~2008 年 12 月我院收治的 70 例非肌层浸润性膀胱癌患者的临床资料;均首次行 TURBT 联合卡介苗(BCG)治疗,术后均复发,再行膀胱全切术。根据肿瘤复发情况及再手术时间,分为早期膀胱全切组 28 例,延迟膀胱全切组 42 例。结果:早期膀胱全切组中,5 例死亡,其中 3 例死亡原因与肿瘤相关,2 例死于心脑血管等其他疾病;延迟膀胱全切组中,9 例死亡,其中 5 例死亡原因与肿瘤相关,1 例死于意外伤,3 例死于心脑血管等其他疾病。早期全切组 5 年总体生存率为 82.1%,延迟全切组为 79.6%,两组差异无统计学意义($P=0.803$)。早期全切组 5 年肿瘤特异性生存率为 90.9%,延迟全切组为 75.0%,两组差异无统计学意义($P=0.125$)。延迟全切组较早期全切组患者生活质量满意程度高,其中生理得分延迟与早期全切组分别为 87.94 分和 58.95 分,心理得分延迟与早期全切组分别为 93.08 分和 70.12 分,社会关系得分延迟与早期全切组分别为 85.82 分和 60.67 分。以上各项得分差异均有统计学意义($P<0.05$)。环境因素得分延迟与早期全切组分别为 83.51 分和 91.18 分,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对高危非肌层浸润性膀胱癌患者尽可能行 TURBT 联合 BCG 灌注治疗,确保患者的生活质量,直到肿瘤出现进展或浸润时再行膀胱全切术。

【关键词】 膀胱癌;膀胱全切术;高危患者

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2014.09.005

【中图分类号】 R737.14 **【文献标识码】** A

Comparison of therapeutic effects between early and delayed cystectomy on high-risk nonmuscle invasive bladder cancer

WANG Ning¹ SUN Weibing¹ GUAN Sheng¹ LIAN Zhengyu¹
JU Wenbin¹ LIU Hao¹ LI Junpeng¹ YAO Weimin¹

(¹Department of Urology, Second Hospital Affiliated of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116023, China)

Corresponding author: SUN Weibing, E-mail: massurm@163.com

Abstract Objective: To explore the accessible treatment of the patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer through the comparison of curative effect between early cystectomy and delayed cystectomy. **Method:** A retrospective analysis of clinical data of 70 cases of high-risk nonmuscle invasive bladder cancer, who were admitted in our hospital from January 2000 to December 2008 was made. They all accepted TURBT combined with BCG. According to the situation of tumor recurrence and the time of reoperation, we divided them into two groups: 28 patients underwent early cystectomy and 42 patients underwent delayed cystectomy. **Result:** In early cystectomy group, five patients died (three cases of death associated with cancers, the other two cases of death associated with cardiovascular diseases), and in delayed cystectomy group, nine patients died (five cases of death associated with cancers, one case of death associated with accidental trauma, three cases of death associated with cardiovascular diseases). The five-year total survival rate for the early cystectomy group and the delayed cystectomy group were 82.1% and 79.6%, respectively, and there was no significant statistical difference between the two groups ($P=0.803$). The five-year tumor-specific survival rate for the early cystectomy group and the delayed cystectomy group were 90.9% and 75.0%, respectively, and there was no significant statistical difference between the two groups ($P=0.125$). The delayed cystectomy group had higher degree of satisfaction about quality of life than the early cystectomy group. The physiological score of the delayed cystectomy group and the early cystectomy group were 87.94 points, 58.95 points respectively, and the psychological score of the former and the latter were 93.08 points, 70.12 points respectively. Moreover, the social relationship score of the delayed cystectomy group and the early cystectomy group were 85.82 points, 60.67 points, and there were significant differences

¹大连医科大学附属第二医院泌尿外科(辽宁大连,116023)
通信作者:孙卫兵, E-mail: massurm@163.com

between the two groups of all of the above scores ($P < 0.05$). The environmental score of the delayed cystectomy group and the early cystectomy group were 83, 51 points, 91, 18 points respectively, there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is suggested that the patients with high risk of nonmuscle invasive bladder cancer should be treated with TURBT and BCG and make sure the patient's quality of life. Total cystectomy won't be taken until bladder tumors progress into an invasive stage.

Key words bladder cancer; total cystectomy; high-risk patient

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一,其中尿路上皮细胞癌最为多见,已成为世界第7大常见肿瘤,其中男女比例为4:1^[1]。最新研究发现约有70%膀胱癌患者为非肌层浸润性膀胱癌(既往称为表浅性膀胱癌),病理分期包括T_a、T₁和(或)原位癌(Tis)^[2]。高危非肌层浸润性膀胱癌患者经TURBT联合膀胱灌注卡介苗(BCG)保守治疗后,5年疾病复发率为60%~78%,5年进展率可达17%~40%^[3,4]。如此高的肿瘤复发率和进展率,对于高危非肌层浸润性膀胱癌患者是否应接受早期膀胱全切术,国际上存在广泛争议。大连医科大学附属第二医院2000年1月~2008年12月收治非肌层浸润性膀胱癌患者136例,其中资料完整且进行了完整随访的患者70例,均首先采用经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)联合卡介苗(BCG)保守治疗,术后均复发,再行膀胱全切术。根据肿瘤复发情况及再手术时间,分为早期膀胱全切组28例,延迟膀胱全切组42例。为了比较两组的治疗结果,探讨高危非肌层浸润性膀胱癌患者的适用治疗方法,现将有关情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究确诊为非肌层浸润性膀胱癌患者70例,男65例,女5例;年龄≥60岁者43例,<60岁者27例。均根据中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014版)所推荐并采用EORTC风险评估表收集。均首先行TURBT+BCG治疗,复发后再行膀胱全切术。根据肿瘤术后复发情况及再手术时间,分为早期膀胱全切组28例,延迟膀胱全切组42例。两组患者临床资料的比较见表1。

1.2 膀胱全切定义

早期膀胱全切定义为首次TURBT+BCG治疗后,每3个月进行膀胱镜检查,随访期间若发现肿瘤复发或进展则立即行膀胱全切术。延迟膀胱全切定义为首次TURBT+BCG治疗后,随访期间若膀胱镜检查发现肿瘤复发则继续行TURBT联合BCG治疗,直至肿瘤进展为肌层浸润性膀胱癌才行膀胱全切术。

1.3 治疗方法

TURBT+BCG治疗:两组患者初始均采用TURBT治疗,且手术医师均为主治医师及以上级别医师。术中电切肿瘤均深达肌层且无膀胱穿孔。

表1 两组患者的临床资料比较 例

指标	早期膀胱全切组	延迟膀胱全切组	P值 ¹⁾
性别			
男	25	40	0.315
女	3	2	
年龄/岁			
<60	9	18	0.367
≥60	19	24	
肿瘤状态			
原发	20	32	0.655
复发	8	10	
肿瘤分期			
pT _a	10	17	0.655
pT ₁ (T _{is})	18	25	
肿瘤大小/cm			
≥3	11	20	0.198
<3	17	22	
肿瘤数量			
≥1	18	30	0.528
=1	10	12	
肿瘤分级			
低分级	4	8	0.605
高分级	24	34	

¹⁾卡方检验

术后病理回报由两名经验丰富的病理科医师完成。TURBT后行规律膀胱内灌注BCG,术后2周为首次灌注,剂量为81~150 mg;随后每周1次,连续灌注6~9周。然后行膀胱镜复查,若肿瘤无复发,则继续膀胱内灌注,改为每月1次,持续1年。

膀胱全切治疗:行双输尿管皮肤造口术22例;膀胱重建术48例,其中回肠代膀胱术32例,原位新膀胱16例。

1.4 随访方法

采用泌尿系彩色超声和膀胱镜病理检查。随访内容包括患者首次TURBT后情况、术后每3个月行膀胱镜检查情况,连续随访2年,随后每6个月随访1次,直到随访5年后改为每年1次。如果膀胱镜病理检查发现肿瘤向肌层浸润或出现肿瘤转移,则定义为肿瘤进展。

1.5 统计学处理

早期全切组与延期全切组的总体生存率、肿瘤特异性生存率的差异比较应用Kaplan-Meier生存曲线。两组患者生活质量比较应用均数±标准差

($\bar{x} \pm s$)表示。采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 5 年总体生存率比较

早期膀胱全切组中,5 例死亡,其中 3 例死亡原因与肿瘤相关,2 例死于心脑血管等其他疾病;延迟膀胱全切组中,9 例死亡,其中 5 例死亡原因与肿瘤相关,1 例死于意外伤,3 例死于心脑血管等其他疾病。早期全切组 5 年总体生存率为 82.1%,延迟全切组为 79.6%,经统计学处理,两组差异无统计学意义($P = 0.803$,图 1)。

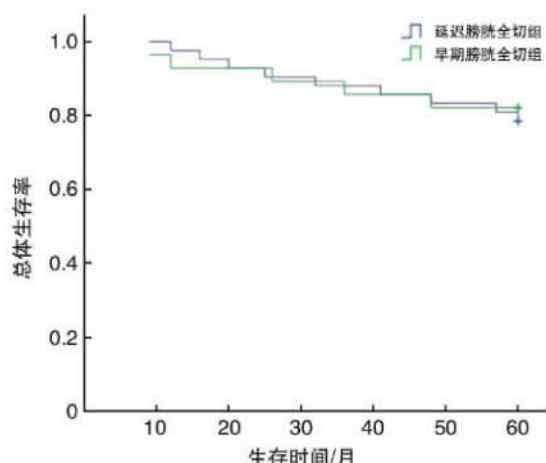


图 1 两组 5 年总体生存率曲线图

2.2 两组 5 年肿瘤特异性生存率比较

早期全切组 5 年肿瘤特异性生存率为 90.9%,延迟全切组为 75.0%,两组比较差异无统计学意义($P = 0.125$,图 2)。

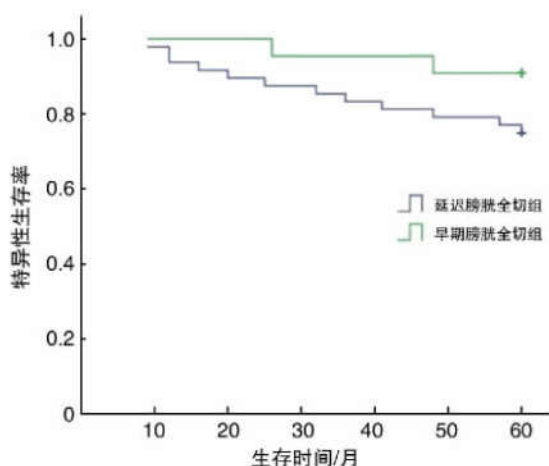


图 2 两组 5 年肿瘤特异性生存率曲线图

2.3 两组膀胱全切后生活质量比较

采用世界卫生组织推荐的生活质量评分表简表(WHOQOL-BREF),两组患者治疗前生活质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。延迟全

切组较早期全切组患者生活质量满意程度高,其中生理得分,延迟全切组与早期全切组分别为 87.94 分和 58.95 分;心理得分,延迟全切组与早期全切组分别为 93.08 分和 70.12 分;社会关系得分,延迟全切组与早期全切组分别为 85.82 分和 60.67 分。以上各项得分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。环境因素得分,延迟全切组与早期全切组分别为 83.51 分和 91.18 分,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 2 两组全切前生活质量比较

分组	生理健康	心理健康	社会关系	环境因素
早期全切组	36.23 ± 0.25	20.05 ± 0.12	43.26 ± 9.02	41.36 ± 2.68
延迟全切组	36.48 ± 0.32	19.86 ± 0.32	36.58 ± 8.27	47.98 ± 2.68
t 值	0.408	-1.225	-1.648	-1.249
P 值	0.65	0.203	0.10	0.222

表 3 两组全切后生活质量比较

分组	生理健康	心理健康	社会关系	环境因素
早期全切组	52.38 ± 6.57	65.55 ± 4.57	54.35 ± 6.32	86.59 ± 4.59
延迟全切组	81.46 ± 6.48	91.39 ± 1.69	80.84 ± 4.98	79.20 ± 4.31
t 值	-2.460	-2.688	-2.420	-1.482
P 值	0.013	0.009	0.014	0.135

3 讨论

3.1 支持早期行膀胱全切术的学者及观点

Herr 及 Sogani^[5] 就其随访 15 年的高危非肌层浸润性膀胱癌患者的研究得出结论:早期接受膀胱全切术的患者比延迟手术者 15 年总体生存率高,分别为 92%、56%。Tilki 等^[6] 发现首次 TURBT 联合 BCG 治疗时间若超过 1 年,则 10 年的肿瘤特异性生存率随之显著降低。本研究早期与延迟组患者 5 年总体生存率分别为 82.1%、79.6%,两组患者 5 年肿瘤特异性生存率分别为 90.9%、75.0%,差异均无统计学意义。本研究延迟全切组 6 例行全身化疗的患者中,2 例因随访期间合并心脑血管意外而错失膀胱全切术手术时机,若这 2 例患者早期接受膀胱全切术,也许能延长他们的长期生存率。

3.2 反对早期行膀胱全切术的学者及观点

Denzinger 等^[7] 就其高危非肌层浸润性膀胱癌患者数据进行研究,表明早期与延迟全切组 5 年总体生存率分别为 75%、82%,两组 10 年总体生存率分别为 48%、65%,两组差异无统计学意义。Am-ling 等^[8] 报道了其高危非肌层浸润性膀胱癌患者早期全切组与延迟全切组 5 年、10 年肿瘤特异性生

存率差异也无统计学意义。本文随访5年的患者数据表明:早期与延迟全切组5年总体生存率、肿瘤特异性生存率差异均无统计学意义。因此,根据以往文献数据结果,一定程度上证实了本研究的结果,即对于高危非肌层浸润性膀胱癌患者行保守治疗,待肿瘤进展后再行膀胱全切术,患者仍然有较高的生存率。

也有学者就其随访10年高危患者资料得出结论:TURBT联合BCG治疗后,若随访未发现肿瘤复发或进展,则50%患者只需行TURBT联合BCG治疗,且尚有30%延迟全切患者并未出现不良后果^[9]。因此,这些研究结果进一步为我们的研究结果提出了理论依据。

3.3 生活质量对患者的影响

有研究者认为,膀胱全切术存在一定的弊端,如围手术期死亡率为1%~6%,术后并发症发生率为30%^[10]。Porter等研究表明,膀胱全切术后无论行何种尿流改道、膀胱重建(回肠代膀胱、原位新膀胱等)治疗,其手术带来的创伤大,术后并发症多(尤其是远期并发症),均使患者生活质量下降^[11,12]。因此,生活质量也是泌尿外科医师为患者制定最佳治疗方案中必不可少的参考要素。生活质量是当今医学模式下提出的权衡人类健康的指标体系,并以个体主观评价为目的,包括生理、心理、社会关系及周围环境等。本研究采用的WHOQOL-BREF常被用来评估患者的生活质量^[13]。

膀胱全切术后行何种尿流改道尚无标准治疗方案,但临床常用输尿管皮肤造口、原位新膀胱、回肠代膀胱术等,临床上根据患者的身体状况及适应证选择不同的术式。Allareddy等^[14]发现,生活质量评分高的原因可能与患者自身良好的身体及精神状态有关。本研究中输尿管皮肤造口术患者年龄偏大,并发基础疾病较多,对手术耐受性较差,因此,可能对术后的健康状况造成影响;其次,输尿管皮肤造口术后需长期佩戴集尿器,给患者带来一定不便,患者生理和心理状态均受到影响,降低了生活质量。而回肠膀胱及原位新膀胱术患者年龄相对较轻,身体状态较好,术后并发症较少,且两种术式均降低了术后护理的难度,对患者的外观生理状态改变较小,能够使患者保持相对良好的精神状态,从而提高患者的生活质量。Philip等^[15]对原位新膀胱术及回肠膀胱术的患者生活质量比较分析后得出结论:原位新膀胱患者能显著改善身体机能,使患者有更积极的生活方式,且排尿具有良好的可控性。

但尚有学者认为不同的尿流改道方式对患者生活质量的影响没有差异。Severin^[16]针对61例膀胱全切的患者,采用欧洲癌症研究治疗组织生活质量测定量表及膀胱癌专用评估量表对年龄、性

别、尿流改道和治疗方法进行相关性分析,得出术后良好的生活质量依赖于年龄,且不能证明不同尿流改道方式存在差异。考虑现行的评估量表仅能评估患者的生活质量,却不能全面衡量手术本身对患者生活质量产生的影响。

目前对于全膀胱切除术后生活质量的评价尚无标准。本研究根据世界卫生组织制定的生活质量量表对70例行膀胱全切的高危非肌层浸润性膀胱癌患者进行了生活质量的问卷调查,28例早期全切患者中,10例行双输尿管皮肤造口,11例行回肠代膀胱,7例行原位新膀胱。42例延迟全切患者中,12例行双输尿管皮肤造口,21例行回肠代膀胱,9例行原位新膀胱。两组患者手术方式的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果显示:延迟全切患者的生活质量、心理健康、生理健康、社会关系方面得分具有明显优势,分别为87.94、93.08、85.82;早期全切患者得分分别为58.95、70.12、60.67。两组差异有统计学意义($P<0.05$)。而环境因素得分延迟与早期全切组分别为83.51、91.18,差异无统计学意义($P>0.05$)。延迟全切组患者生活质量满意程度明显高于早期全切组。

综上所述,本研究早期膀胱全切患者与延期全切患者的5年总体生存率、肿瘤特异性生存率差异无统计学意义,但我们的样本量小,观察随访时间短,因此,对于高危非肌层浸润性膀胱癌患者的治疗方案仍需慎重选择,同时不应忽视患者的生活质量,并结合患者个体化治疗方案,以便在保守治疗时最大程度地控制由于延期行膀胱全切术而致肿瘤进展,同时降低由于过早行膀胱全切术而致过度治疗。

[参考文献]

- 1 Parkin D M. The global burden of urinary bladder cancer[J]. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2008, 218: 12-20
- 2 Kaufman D S, Shipley W U, Feldman A S. Bladder cancer[J]. Lancet, 2009, 374: 239-249.
- 3 Cookson M S, Herr H W, Zhang Z F, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome[J]. J Urol, 1997, 158 (1): 62-67.
- 4 Herr H W. Natural history of superficial bladder tumors: 10 to 20-year follow-up of treated patients[J]. Wold J Urol, 1997, 15: 84-88.
- 5 Herr H W, Sogani P C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors[J]? J Urol, 2001, 166: 1296-1299.
- 6 Tilki D, Reich O, Svatek R S, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients[J]. J Urol, 2010, 183(5):1757-1763.

(下转第772页)

示 Xp11.2 异位性肾癌与化疗暴露可能有一定的相关性^[5]。本研究 3 例患者均无化疗病史。

此类肿瘤的诊断主要依靠年龄、镜下形态及免疫标记 TFE3 阳性,应用免疫组织化学检测 TFE3 蛋白是鉴别 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌与其它类型肾癌最重要的方法,敏感性达 97.5%,特异性达 99.6%^[6]。TFE3 免疫组织化学标记显示细胞棕褐色阳性,与自然产生的 TFE3 相比,TFE3 融合蛋白的表达水平异常增高,可能由于 TFE3 所融合的伴侣能广泛表达,并且他们的启动子参与影响融合蛋白的表达^[1]。仅有约 50% 患者上皮标记物阳性,如 AE1/AE3 和 EMA,而且常灶状阳性,与常见的肾癌不同^[7],本组 3 例 AE1/AE3 均不阳性。此外,还可运用 FISH 和 RT-PCR 的方法进行融合基因的检测。

关于 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌术后治疗尚无明确标准。肾细胞癌对放、化疗均不敏感,术后常根据病理分期选择免疫治疗或生物靶向治疗。有文献报道 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌术后采用免疫治疗,但其疗效尚不清楚^[8];也有文献报道生物靶向治疗(索拉非尼、舒尼替尼)对该类肾癌具有较好的效果。本组 3 例中,1 例行靶向治疗,1 例行免疫治疗,另 1 例未行辅助治疗,随访 9~18 个月,均未见复发和转移。

[参考文献]

- Eble J N, Sauter G, Epstein J I, et al. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 90-115.
- Armah H B, Parwani A V, Surti U, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma occurring during pregnancy with a novel translocation involving chromosome 19: a case report with review of the literature[J]. Diagn Pathol, 2009, 4: 15.
- 魏维, 夏天. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 1 例及文献分析[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 268-272.
- Komai Y, Fajiwara M, Fajii Y, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(4): 1170-1176.
- Ramphal R, Pappo A, Zielenska M, et al. Pediatric renal cell carcinoma: clinical, pathologic, and molecular abnormalities associated with the members of the mit transcription factor family [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 126(3): 349-364.
- Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TEF3 in neoplasms with TEF3 gene fusion: a sensitive and specific immunohistochemical assay[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(6): 750-761.
- Argani P, Hicks J, De Marzo A M, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers [J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(9): 1295-1303.
- Bruder E, Passera O, Harms D, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(9): 1117-1132.
- (收稿日期: 2014-02-12)
- (上接第 769 页)
- Denzinger S, Burger M, Fritsche H M, et al. Bladder preservation or initial cystectomy in T₁G₃ bladder cancer: which parameters help in therapeutic decision-making[J]? J Aktuel Urol, 2008, 39: 58-61.
- Amling C L, Thrasher J B, Frazier H A. Radical cystectomy for stages T_a, T_{is} and T₁ transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 1994, 151: 31.
- Herr H W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors[J]. J Urol, 1999, 162: 74.
- Kulkarni G S, Finelli Afleshner N E, et al. Optimal management of high-risk T₁G₃ bladder cancer: a decision analysis[J]. PLoS Med, 2007, 4: 284.
- Porter M P, Wei J T, Penson D F. Quality of life issues in bladder cancer patients following cystectomy and urinary diversion[J]. Urol Clin North Am, 2005, 32(2): 207-216.
- Wright J L, Porter M P. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer[J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4(3): 147-154.
- 郝元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及使用说明[J]. 现代康复, 2000, 8: 1127-1129.
- Allareddy V, Kennedy J, West M M, et al. Quality of life in long-term survivors of bladder cancer[J]. Cancer, 2006, 106: 2355-2362.
- Philip J, Manikandan R, Venugopal S, et al. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy-a quality-of-life based comparison[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2009, 91: 565-569.
- Severin T, Bub P, Jocham D, et al. Quality of life after radical cystectomy-an overview and analysis of a contemporary series[J]. Aktuel Urol, 2010, 41: 245-251.
- (收稿日期: 2014-04-10
修回日期: 2014-07-30)