

肌层浸润性膀胱肿瘤保留膀胱手术的治疗进展

陈伟¹ 杨诚¹ 梁朝朝^{1△}

[摘要] 膀胱肿瘤是泌尿系统常见肿瘤之一,根据肿瘤浸润深度分为肌层浸润性膀胱癌和非肌层浸润性膀胱癌,肌层浸润性膀胱癌约占 15%~25%。根治性膀胱切除术加盆腔淋巴结清扫术是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方式。但该手术存在并发症发生率高、严重影响生活质量等问题。近年来,随着技术水平的发展,肌层浸润性膀胱癌保留膀胱的治疗方式逐渐得到了学者们的重视与应用。本文就肌层浸润性膀胱癌保留膀胱的手术治疗进展进行一综述。

[关键词] 膀胱肿瘤;保留膀胱的手术治疗;根治性膀胱切除术

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.08.020

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Progress of bladder-sparing surgical treatment for muscle invasive bladder cancer

CHEN Wei YANG Cheng LIANG Chaozhao

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; Institute of Urology, Anhui Medical University, Hefei, 230022, China)

Corresponding author: LIANG Chaozhao, E-mail: liang_chaozhao@163.com

Abstract Bladder cancer is one of the common cancers of the urinary system. It can be divided into muscle invasive bladder cancer (MIBC) and non-muscle invasive bladder cancer according to the depth of tumor invasion, and MIBC accounts for 15%-25% of all cases. Radical cystectomy (RC) with pelvic lymph node dissection remains the gold-standard treatment for MIBC. However, RC shows a high incidence of complications which has corresponding effects on quality of life. In recent years, bladder-sparing techniques for MIBC has been widely accepted and applied. This paper summarized the progress of bladder-sparing surgical treatment for MIBC.

Key words bladder cancer; bladder-sparing surgical treatment; radical cystectomy

膀胱癌是泌尿系统常见恶性肿瘤之一,根据美国癌症协会的相关预测,2016 年美国大约有 76 960 例新发膀胱肿瘤患者,预计死亡病例数为 16 390;在美国膀胱癌发病率居男性恶性肿瘤的第 4 位,死亡率位于男性恶性肿瘤的第 8 位^[1]。在我国,男性膀胱癌发病率位居全身恶性肿瘤的第 9 位,女性排在第 10 位之后^[2]。尿路上皮癌是其主要的病理类型,约占膀胱癌的 90%。在临床上根据膀胱肿瘤的浸润深度将其分为两大类,分别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)^[3]。其中 MIBC 约占 15%~25%。根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)同时行盆腔淋巴结清扫术是 MIBC 的标准治疗方式^[4]。目前根治性手术仍然存在着风险高、创伤大,严重影响患者生活质量等问题,导致一些患者不愿意接受或不适合根治性手术。随着各种手术技巧、设备、放化疗技术的进步,国内外许多学者都在探索 MIBC 保留膀胱的治疗方式。本文对治疗 MIBC 保留膀胱手术的进展进行综述。

1 根治性经尿道膀胱肿瘤切除术

1.1 单纯根治性 TURBT

经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)常用于 NMIBC 的治疗,与 RC 相比在术后恢复情况、住院时间、创伤大小、生活质量等方面具有明显优势。根治性 TURBT 需要对膀胱肿瘤进行透壁切除,切除的范围包括所有肉眼可见的肿瘤以及膀胱周围相连的组织^[5]。但由于切除的范围过深且广泛导致了膀胱壁的完整性遭受到破坏,术中肿瘤膀胱外种植转移的风险大大增加。通常临床上将 TURBT 作为 MIBC 的首选确诊手段。在某些情况下,RC 术中切除的膀胱标本中可能会找不到任何残余肿瘤,这种情况被称为 pT₀。这种情况可能是以下两个原因导致:①TURBT 完整切除了肿瘤;②RC 术前的新辅助化疗和放疗消除了肿瘤。有研究表明 cT₂ 分期的患者,切除的膀胱肿瘤标本中 PT₀ 的发生率高达 31.3%,5 年生存率达到 89%^[6]。对此类患者行根治性 TURBT 可能是合理有效的选择,RC 则存在着过度治疗的嫌疑。有文献报道,对 MIBC 患者来说,当肿瘤局限于肌层,并且肿瘤周围组织和肿瘤基底部深度活检结果为阴性时,根治性 TURBT 是合理可行的^[7]。一般认为适合行根治性 TURBT 的 MIBC 患者应满足以下条件:①非

¹ 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科,安徽医科大学泌尿外科研究所(合肥,230022)

[△] 审校者

通信作者:梁朝朝, E-mail: liang_chaozhao@163.com

进展期肿瘤;②肿瘤 <3 cm;③初次 TURBT 中肿瘤基底部活检阴性或者是 TURBT 再次分期阴性^[8]。在一项回顾性研究中^[9],共纳入 151 例 MIBC 患者,予以 TURBT 或者 RC 治疗,术后进行至少 10 年随访,其中 99 例行 TURBT 患者的预后与行 RC 手术的患者相当。总体上,10 年疾病特异性生存率为 76%,膀胱保存率 57%。99 例接受 TURBT 的患者中有 73 例患者再分期为 T₀,生存率为 82%,与之对比的是 26 例再分期为 T₁ 期的患者生存率为 57%。Solsona 等^[10]进行了一项二期非随机对照临床实验,对 133 例 TURBT 术后身体条件良好同时肿瘤基底部活检阴性的 MIBC 患者进行最少 15 年的随访,随访结果显示 5、10、15 年的肿瘤特异性生存率分别为 81.9%、79.5% 和 76.7%,保留膀胱的无进展存活率分别为 75.5%、64.9% 和 57.8%。经过严格筛选的 MIBC 患者,若术中肿瘤完整切除同时肿瘤基底部活检为阴性,根治性 TURBT 并不降低患者的生存率,是一种可行的治疗方式。但需要注意在术后密切随访,定期复查膀胱镜等相关检查。

1.2 根治性 TURBT 联合化疗

近年来国内外积极开展以根治性 TURBT 联合化疗为基础的保留膀胱的治疗。Han 等^[11]对 127 例 MIBC 患者于 TURBT 术前 4 周间断行以顺铂为基础的髂内动脉化疗,术后再行表柔比星膀胱灌注。术后的中位随访时间为 32 个月,完全缓解率为 71%,5 年总体生存率、特异性生存率、无复发生存率和无进展生存率分别为 50%、59.5%、62.2% 和 76.9%。国内报道^[12]对 68 例 T₂N₀M₀ 的 MIBC 患者采用根治性 TURBT+髂内动脉灌注化疗+膀胱内灌注化疗的综合治疗方式,能明显降低肿瘤复发率、进展率,同时提高患者术后生存质量,对患者来说也易于接受。术后平均随访时间为(38±2.8)个月,随访期间 92.6% 的患者无复发及转移。2011 年 Tunio 等^[13]报道 43 例 MIBC 患者行 TURBT 联合 GC 方案化疗,术后 3 年总体生存率为 61%,局部复发率 10%,远处转移率 6.6%。TURBT 联合化疗的保留膀胱治疗方式,具有患者耐受性良好、术后恢复快、并发症少等优点,值得进一步探讨。

1.3 根治性 TURBT 联合放疗

放疗应用于膀胱肿瘤的治疗存在着多种形式,包括外放射治疗,近距离照射,3D 适形放疗等。但是单纯的放射治疗存在疗效差、短期易复发等问题,临床上并不推荐 MIBC 患者行单纯的放疗。Pieters 等^[14]进行了一项大规模多中心的回顾性研究,对 1983~2000 年间在 12 个中心治疗的 1 040 例患者进行分析。患者均于手术治疗之后接受放射治疗,其中包括外放射治疗(10~55 Gy)和近距

离放疗(25~40 Gy 和 50~60 Gy)。纳入研究的患者中位年龄为 66 岁,70% 的患者肿瘤直径 <3 cm,77% 的患者肿瘤为 pT₂ 期,79% 的患者肿瘤为低分化。研究显示 5 年局部无复发生存率为 75%,无转移生存率为 74%,无瘤生存率为 61%,总体生存率为 62%。这与 RC 的疗效相当。TURBT 联合放疗在对 MIBC 患者有良好的局部控制效果的同时还可以保留膀胱功能。但是也有研究表明 TURBT 联合放疗的预后较 TURBT 联合放化疗的方案差。2016 年 Bamias 等^[15]对 49 例患者进行了保留膀胱的治疗,其中 8 例患者在 TURBT 术后接受放疗,25 例患者接受 TURBT 联合化疗,余下的患者接受 TURBT 联合放化疗,结果显示与仅接受放疗或化疗的患者相比,接受放化疗联合治疗的患者肿瘤特异性生存率明显增加。

1.4 根治性 TURBT 联合放化疗

目前 MIBC 保留膀胱的治疗多采用根治性 TURBT+化疗+放疗的三联综合治疗(TMT),此种方法在临床上研究最多同时也应用最多。Arcangeli 等^[16]回顾性的分析 MIBC 患者行 RC 和 TMT 治疗后两组患者的 5 年生存率。结果显示 TMT 组的 5 年生存率为 57%,RC 组的生存率为 52%,单独接受 RC 和 RC 加化疗的 5 年生存率分别为 51% 和 53%。与 RC 相比接受 TMT 的 MIBC 患者预后似乎更好。Gerard 等^[17]对拒绝行 RC 的非转移性 MIBC 患者行根治性 TURBT 联合铂类化疗及放疗,共 12 例患者完成了整个治疗,其中 11 例患者完全缓解(92%),1 例患者病情稳定(8%)。因此,可认为根治性 TURBT 联合放化疗是拒绝行 RC 的 MIBC 患者有效和可行的选择。

2 经尿道膀胱肿瘤二次电切(Re-TURBT)

近年来 Re-TURBT 在高危 NMIBC 中的应用逐渐增多,并得到世界范围内的认可。EAU 指南建议对初次电切不充分;初次电切标本中无肌层组织;所有的 T₁ 期肿瘤;除外原位癌的高级别(G₃)肿瘤在首次电切术后 2~6 周内行二次电切^[18]。二次电切切除的部位包括原发肿瘤的部位及其周围黏膜、其他可疑部位,必要时可行随机活检。相关研究表明 Re-TURBT 对 NMIBC 的复发、进展和疾病特异性生存率方面均有积极的影响^[19]。近期的研究发现在 Re-TURBT 中有 15%~40% 的可能发现初次电切的肿瘤基底部或者周围存在肿瘤残余。如果在初次电切的病理标本中没有发现肌肉组织,这部分数据可能会更高。这意味着在许多情况下,初次电切并没有将肿瘤完整切除^[20],因此初次电切后接受二次电切是必要且合理的。Suer 等^[21]回顾性分析 2000~2014 年间 90 例接受 TMT 治疗的患者(T₂₋₄,N₀₋₁,M₀)。依据患者放化疗之前是否接受二次电切将患者分为二次电切

组(43例)和一次电切组(47例)。两组的5年疾病特异性生存率分别为68%和41%,5年总体生存率分别是63.7%和40.1%。统计学分析提示二次电切、淋巴转移、肾盂积水和肿瘤分期是影响疾病特异性生存率的独立危险因素。根据以上结果可以得出结论:二次电切可以明显提高患者的生存率,与RC相比术后生存率相当。

3 膀胱部分切除术

膀胱部分切除术(partial cystectomy,PC)作为MIBC的治疗方式曾一直被诟病,从上世纪70年代系列报道可发现PC术后复发率高且肿瘤学预后不良,5年总体生存率为40%^[22],局部复发高达40%~78%^[23]。然而,由于PC有降低并发症发生率、保护神经、提高生活质量、保留膀胱功能等潜在优势,对于存在广泛并发症无法行保留神经的膀胱前列腺切除术和原位新膀胱的患者以及不愿意进行根治性手术的患者,PC的利用率正在逐渐提高。有研究证实经过严格筛选的患者行PC的生存率可与RC相当。Fujii等^[24]在2015年的文章中提出了MIBC保留膀胱治疗的新方式,研究共纳入292例cT_{2-4a}N₀M₀患者,首先通过TURBT进行减瘤手术,然后低剂量同步放化疗,最后对符合条件的84例患者行膀胱部分切除术,术后随访结果显示5年肿瘤特异性生存率和总体生存率分别为96%、94%,通过IPSS,OABSS和ICIQ-SF的分数评估排尿功能及生存质量,得分平均值分别为6.6、3.5和1.7。在合适的患者中PC可以为患者提供良好的无复发生存率以及较高的生存质量。Knoedler等^[25]比较了86例PC和167例RC的患者。根据患者的年龄、性别、肿瘤病理分期、是否接受新辅助化疗进行队列匹配。研究发现RC和PC的患者10年无转移生存率分别为61%和66%,肿瘤特异性生存率58%和63%,差异无统计学意义。因此,在MIBC患者中,PC是替代RC的可行手段。目前PC的适应证仍存在争议,通常包括单发肿瘤位于适合切除的区域,同时区域内无原位癌存在^[26]。CUA指南认为肿瘤位于膀胱憩室内、输尿管开口周围或者肿瘤位于经尿道手术操作盲区的患者,有严重尿道狭窄和无法承受截石位的患者,术前影像学检查提示上尿路积水以及盆腔淋巴结肿大的患者可行PC治疗。

4 展望

目前根治性全膀胱切除加盆腔淋巴结清扫仍然是治疗肌层浸润性膀胱肿瘤的标准方案,但是近年来保留膀胱的治疗已经有了较程度的发展。对于符合条件的患者行保留膀胱的治疗可以明显提高患者生活质量,减少术后并发症的发生率,同时可以获得与根治性膀胱切除术类似的生存率。随着研究的不断进展,保留膀胱的治疗方式必将造

福更多的患者。

【参考文献】

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 3 Ro J Y, Staerckel G A, Ayala A G. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer [J]. Urol Clin North Am, 1992, 19(3): 435-453.
- 4 Nowak-Sadzikowska J, Skóra T, Szyszka-Charewicz B, et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with TURB followed by concomitant boost with small reduction of radiotherapy field with or without of chemotherapy [J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2016, 21(1): 31-36.
- 5 Grob B M, Macchia R J. Radical transurethral resection in the management of muscle-invasive bladder cancer [J]. J Endourol, 2001, 15(4): 419-423.
- 6 Volkmer B G, Kuefer R, Bartsch G Jr, et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival [J]. Cancer, 2005, 104(11): 2384-2391.
- 7 Solsona E, Iborra I, Ricós J V, et al. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study [J]. J Urol, 1992, 147(6): 1513-1515.
- 8 El-Taji O M, Alam S, Hussain S A. Bladder sparing approaches for muscle-invasive bladder cancers [J]. Curr Treat Options Oncol, 2016, 17(3): 15.
- 9 Herr H W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(1): 89-93.
- 10 Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer [J]. J Urol, 2010, 184(2): 475-480.
- 11 Han B, Liang S, Jing Y, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by preoperative intra-arterial chemotherapy and transurethral resection [J]. Med Oncol, 2014, 31(4): 912.
- 12 张国辉,王金萍,郑清友,等.肌层浸润性膀胱癌保留膀胱手术后不同辅助治疗方法的疗效评价[J].现代泌尿外科杂志,2013,18(6):557-561.
- 13 Tunio M A, Hashmi A, Rafi M, et al. Bladder preservation by neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer: experience at Sindh Institute of Urology & Transplantation(SIUT) [J]. J Pak Med Assoc, 2011, 61(1): 6-10.
- 14 Pieters B R, Blank L E C M, Koedooder C, et al. Ol External beam radiotherapy combined with brachytherapy for muscle-invasive bladder cancer results in good local control and bladder sparing outcome in a cohort of 1040 patients [J]. Eur Urol Suppl, 2012, 11(5): 183.

- 15 Bamias A, Tsantoulis P, Zilli T, et al. Outcome of patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer not undergoing cystectomy after treatment with non-cisplatin-based chemotherapy and/or radiotherapy: a retrospective analysis[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(6):1098—1107.
- 16 Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95(3):387—396.
- 17 Gerardi M A, Jereczek-Fossa B A, Zerini D, et al. Bladder preservation in non-metastatic muscle-invasive bladder cancer(MIBC): a single-institution experience[J]. *Ecancermedicallscience*, 2016, 10:657.
- 18 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(2):303—314.
- 19 Divrik R T, Şahin A F, Yildirim Ü, et al. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(2):185—190.
- 20 Daneshmand S. The value of extended transurethral resection of bladder tumour(TURBT) in the treatment of bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2012, 110(2 Pt 2):E80.
- 21 Suer E, Hamidi N, Gokce M I, et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy[J]. *World J Urol*, 2015, 34(6):847—851.
- 22 Schoborg T W, Sapolsky J L, Lewis C W Jr. Carcinoma of the bladder treated by segmental resection[J]. *J Urol*, 1979, 122(4):473—475.
- 23 Smith Z L, Christodouleas J P, Keefe S M, et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer(MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy[J]. *BJU Int*, 2013, 112(1):13—25.
- 24 Fujii Y, Kihara K, Tanaka H, et al. Mp65-04 oncological and functional outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients undergoing bladder-sparing treatment consisting of low-dose chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy[J]. *J Urol*, 2015, 193(4):e808-e808.
- 25 Knoedler J, Kim S, Boorjian S, et al. 1409 does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with invasive bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched, case-control analysis[J]. *J Urol*, 2012, 187(4):e572.
- 26 Knoedler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy[J]. *Curr Opin Urol*, 2015, 25(2):111—115.

(收稿日期:2016-12-13)

(上接第 644 页)

- 13 杨波, 王林辉, 王辉清, 等. 原位冰水降温保护下机器人辅助孤立肾保留肾单位手术的初步尝试[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(9):1035—1037.
- 14 王林辉, 徐逸凡, 刘冰, 等. 五类微创技术在局限性肾肿瘤保留肾单位手术中的临床应用特点和效果[J]. *上海医学*, 2015, 38(7):573—578.
- 15 杨波, 蔡建通, 王辉清, 等. 自约式半肾阻断带在肾部分切除术中的应用[J]. *中国实验外科杂志*, 2013, 30(12):2540—2541.
- 16 叶剑青, 高铁, 张东旭, 等. 后腹腔镜水刀辅助零阻断肾部分切除术治疗 T1a 肾肿瘤的临床体会(附 8 例报告)[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2013, 18(5):340—343.
- 17 Kyriazis I, Ozsoy M, Kallidonis P, et al. Current evidence on lasers in laparoscopy: partial nephrectomy[J]. *World J Urol*, 2015, 33(4):589—594.
- 18 Loertzer H, Strauß A, Ringert R H, et al. Laser-supported partial laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma without ischaemia time[J]. *BMC Urol*, 2013, 13:31.
- 19 Wang Y, Qu H, Zhang L, et al. Safety and postoperative outcomes of regional versus global ischemia for partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Urol Int*, 2015, 94(4):428—435.
- 20 Kaouk J H, Hillyer S P, Autorino R, et al. 252 robotic partial nephrectomies: evolving renorrhaphy technique and surgical outcomes at a single institution[J]. *Urology*, 2011, 78(6):1338—1344.
- 21 Wahafu W, Ma X, Li H Z, et al. Evolving renorrhaphy technique for retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: single-surgeon series[J]. *Int J Urol*, 2014, 21(9):865—873.
- 22 Zondervan P J, Gozen A S, Opondo D, et al. Partial nephrectomy: is there an advantage of the self-retaining barbed suture in the perioperative period? A matched case-control comparison[J]. *World J Urol*, 2012, 30(5):659—664.

(收稿日期:2016-11-20)