

非肌层浸润性膀胱癌首次电切术后肿瘤残余及 二次电切术后复发相关因素分析*

蒋书算¹ 曹健¹ 韩惟青¹ 叶明佳¹ 刘侃¹ 曾恭谦¹

[摘要] 目的:分析非肌层浸润性膀胱癌(non-muscular-invasive bladder cancer, NMIBC)首次电切术后肿瘤残余发生率,肿瘤残余及术后复发的相关因素分析,探讨二次电切术(repeat transurethral resection, Re-TUR)对 NMIBC 的临床意义及需改进措施。方法:回顾性分析我院 2014 年 1 月—2019 年 12 月收治的经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)后行 Re-TUR 的膀胱癌患者的临床病理资料。统计患者 Re-TUR 后肿瘤残余状态;利用 Logistic 回归模型分析肿瘤残余的相关因素,利用 Cox 危险因素模型分析无复发生存期(RFS)的相关因素。应用 Kaplan-Meier 法来描绘 RFS,并用 Log-rank 检验进行生存比较。结果:共计 247 例膀胱癌患者接受 Re-TUR,病理结果显示肿瘤残余 78 例(31.6%),平均随访时间 22(1~65)个月,随访期间 31 例(14.7%)患者复发,其中 1 年复发率为 12.8%,3 年复发率为 14.2%,其中 8 例(3.8%)复发患者出现疾病进展。Logistic 回归分析结果显示肿瘤残余与肿瘤多发($OR=2.12, P=0.035$),卫星灶($OR=3.86, P=0$),首次电切标本可见肌肉组织($OR=0.48, P=0.047$),肿瘤距输尿管开口 <2 cm($OR=2.02, P=0.005$)显著相关。疾病复发相关因素分析中,Cox 单因素分析显示肿瘤残余($HR=4.31, P=0$),肿瘤带蒂($HR=0.32, P=0.002$),合并原位癌($HR=5.14, P=0.002$),肿瘤复发($HR=3.52, P=0.006$)和 BCG 膀胱灌注($HR=0.478, P=0.041$)与 RFS 显著相关,进一步多因素分析结果显示肿瘤残余($HR=3.31, P=0.003$)为 RFS 的独立相关因素。Kaplan-Meier 生存分析($P=0$ Log-rank)显示肿瘤残余与患者 RFS 显著相关。结论:膀胱肿瘤首次电切术后存在一定的肿瘤残余,二次电切病理阳性较阴性患者预后差,二次电切可进一步清除残余肿瘤;肿瘤多发,卫星灶,原位癌及肿瘤距输尿管开口 <2 cm 为肿瘤残余正相关因素,推荐此类患者行二次电切;患者 RFS 与肿瘤残余、肿瘤带蒂、原位癌、BCG 膀胱灌注及肿瘤复发显著相关,其中肿瘤残余为 RFS 的独立相关因素,肿瘤残余患者较无残余患者 RFS 明显缩短。

[关键词] 膀胱肿瘤;经尿道膀胱肿瘤电切术;Re-TUR;肿瘤残余;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.04.003

[中图分类号] R737.14 [文献标志码] A

Correlation factors analysis of tumor residue and recurrence of the second transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer

JIANG Shusuan CAO Jian HAN Weiqing YE Mingji LIU Kan ZENG Gongqian

(Department of Urology, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, China)

Corresponding author: ZENG Gongqian, E-mail: zenggongqian@hnca.org.cn

Abstract Objective: Residual tumor at repeat transurethral resection (Re-TUR) was not uncommon in non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The risk factors for tumor residual and recurrence were investigated to explore the prognostic value of pathological positive after Re-TUR for NMIBC. **Methods:** The clinicopathological data of patients with bladder cancer who underwent Re-TUR after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in our hospital from January 2014 to December 2019 were retrospectively analyzed. The residual tumor status after Re-TUR was calculated. The correlation factors of tumor residual were analyzed by multivariate logistic regression, and the predictors of recurrence-free survival (RFS) were analyzed by Cox regression models. The Kaplan-Meier method was used to describe RFS and the log-rank test was used for survival comparison. **Results:** A total of 247 patients with bladder cancer received Re-TUR, and the pathological results after Re-TUR showed tumor residual in 78 (31.6%) patients. The mean follow-up time was 22 (1–65) months. During the follow-up, 31 patients (14.7%) relapsed, with a 1-year recurrence rate of 12.8% and a 3-year recurrence rate of 14.2%. Logistic regression analysis showed that tumor residual was significantly correlated with multiple tumors ($OR=2.12, 95\%CI: 1.05-2.46; P=0.035$), satellite focus ($OR=3.86, 95\%CI: 1.87-7.94; P=0$), muscle included in the specimen of the first TURBT ($OR=0.48, 95\%CI: 0.24-0.99; P=0.047$), and tumor less than 2 cm away from the ureteral orifice ($OR=2.02, 95\%CI: 1.01-4.08; P=0.005$). Cox univariate analysis showed that tumor residual ($HR=4.31, 95\%CI: 2.06-9.02; P=0$), pedicle tumors ($HR=0.32, 95\%CI:$

*基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(No:2017JJ2176)

¹湖南省肿瘤医院泌尿外科(长沙,410013)

通信作者:曾恭谦, E-mail: zenggongqian@hnca.org.cn

0.15-0.67; $P=0.002$), presence of carcinoma in situ ($HR=5.14$, 95% CI : 1.78-14.83; $P=0.002$), intravesical instillation therapy with BCG or other agents ($HR=0.478$, 95% CI : 0.235-0.969; $P=0.041$) and previous bladder cancer history ($HR=3.52$, 95% CI : 1.44-8.60; $P=0.006$) were significantly correlated with RFS. Further multivariate analysis showed that tumor residual ($HR=3.31$, 95% CI : 1.51-7.26; $P=0.003$) was an independent predictor for RFS. Kaplan-Meier survival analysis ($P=0$ log-rank) showed a significant correlation between tumor residue and RFS. **Conclusion:** After the initial TURBT, there were some residual tumors, and the prognosis of the patients with positive pathology of Re-TUR was worse than that of the patients with negative pathology. Re-TUR could further remove residual tumors and benefit patients. Re-TUR is recommended for patients with one of tumor residual risk factors, and more specific and close follow-up should be conducted.

Key words bladder cancer; transurethral resection of bladder tumor; repeat transurethral resection; tumor residual; prognosis

膀胱癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,2018年全球癌症统计数据显示,膀胱癌每年新发病例超过50万^[1];我国癌症中心2018年发布的数据显示,2014年我国膀胱癌新发病例约7.81万,发病率为5.71/10万,死亡病例约为3.21万^[2];虽然我国的膀胱癌发病率和死亡率低于世界水平,但是发病率呈逐年增加趋势,严重威胁人们健康。

新发膀胱癌病例约80%为非肌层浸润性膀胱癌,经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)是非肌层浸润性膀胱癌治疗的标准手术方式,但是肿瘤复发高达约50%~70%,其中10%~30%进展为肌层浸润性膀胱癌^[3],因此对于高危的非肌层浸润性膀胱癌推荐首次电切术后2~4周行二次电切术(repeat transurethral resection, Re-TUR),以清除残余肿瘤以及对首次电切瘢痕区域 Re-TUR,可以更加精确对疾病分期,避免耽误相应治疗^[4]。现已有文献发现首次电切术后肿瘤残余为膀胱癌预后的不良因素^[5-6],但是未对肿瘤残余的因素进行系统分析。因此本研究旨在分析首次电切术后肿瘤残余的危险因素,为临床决策提供更多信息。同时我们的大样本量研究也将进一步验证首次电切肿瘤残余对膀胱癌预后的影响,以及二次电切术后患者的疾病进展情况及相关因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2014年1月—2019年12月在我们医院接受TURBT的膀胱癌患者。根据患者首次电切术后是否存在肿瘤残余分为两组,肿瘤残余者为观察组,无肿瘤残余者为对照组。纳入标准:①病理诊断确诊为非肌层浸润性尿路上皮癌;②首次电切术后12周内主动接受Re-TUR术。排除标准:①第1次或Re-TUR病理提示肌层浸润性膀胱癌以及病例资料和随访资料不完全的患者;②术后未完成标准膀胱内灌注治疗的患者。

1.2 观察指标

在电子病例中提取接受Re-TUR患者的一般临床资料,膀胱肿瘤的初次电切病理信息(肿瘤分期、分级、是否合并原位癌、切除组织是否可见肌肉

组织),肿瘤个数(单发或多个)、肿瘤大小、肿瘤是否带蒂,肿瘤周围是否存在卫星灶,肿瘤距离输尿管口距离,Re-TUR标本是否存在残余肿瘤,是否为初发膀胱癌、膀胱灌注治疗药物和随访信息。最后对这些患者进行电话随访,了解患者疾病状态。

1.3 手术方法

Re-TUR时先仔细检查膀胱内情况,首次手术瘢痕愈合情况以及是否存在残余或新发肿瘤、可疑的膀胱黏膜病变;切除首次电切手术瘢痕及周围1~2 cm范围黏膜,包括原肿瘤基底肌层组织;以及残余或新发肿瘤、可疑的膀胱黏膜病变,分别送病理检查;二次电切术后即可给予化学治疗药物膀胱即刻灌注治疗。

1.4 统计学方法

组织病理学报告参照2004年世界卫生组织分类。Re-TUR定义为首次TURBT不超过12周内进行的再次主动电切术^[7]。Re-TUR可切除可见的残余肿瘤,首次电切切除区域,或执行随机的膀胱活检标本的。Re-TUR术后标本可见恶性细胞被认为是肿瘤残余。卫星病灶被定义为肿瘤基底周围的苔藓样黏膜病变,提示黏膜下微转移的可能性。低年资手术医生定义为泌尿专科工作时间在5年之内;高年资手术医生定义为泌尿外科专科工作时间大于5年。吸烟史分为正在吸烟者,无吸烟史及戒烟时间大于2年者。膀胱灌注药物分为卡介苗及其他化疗药物灌注。膀胱癌复发定义为Re-TUR术后随访过程中由活检或手术病理标本确诊为膀胱癌;疾病进展定义为复发肿瘤分期为肌层浸润性膀胱癌以上或发生远处转移。

统计分析使用SPSS v. 23(IBM Inc, Armonk, NY, USA)软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验比较差异;计数资料采用频数和百分率(%)表示,组间采用 χ^2 检验比较差异。肿瘤残余与其他各项临床参数之间的关系通过多元Logistic回归分析方法检测。膀胱癌的复发和进展的风险比率通过Cox回归分析方法计算。单因素Cox比例风险回归分析法评估个体危险因素,当个体危险因素具有显著性差异($P < 0.05$)时则进入多因素

Cox 回归模型分析。使用 Kaplan Meier 法计算 RFS 曲线并使用 log rank 检测比较统计学差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般临床及病理特征对比分析

通过仔细审阅病例资料,共 253 例接受 Re-TUR 的患者中 6 例患者因发现肌层浸润性膀胱癌排除出本研究,进一步接受膀胱根治性切除治疗或系统化疗,余 247 例患者纳入进一步研究分析;其中 36 例患者失访,共计 211 例患者纳入了生存分析。纳入研究患者的一般临床数据和肿瘤相关数据如表 1 所示。

2.2 首次电切术后肿瘤残余相关因素分析

接受了 Re-TURBT 的 247 例患者中,78 (31.6%) 例患者的 Re-TUR 标本为病理阳性,具有残余肿瘤。通过多因素 Logistic 回归分析寻找肿瘤残余的危险因素,结果显示肿瘤残余与多发肿瘤($OR = 2.12, 95\% CI: 1.05 \sim 2.46; P = 0.035$),卫星灶($OR = 3.86, 95\% CI: 1.87 \sim 7.94; P = 0$),肿瘤距离输尿管开口小于 2 cm($OR = 2.02, 95\% CI: 1.01 \sim 4.08; P = 0.050$)呈显著性正相关,而与首次电切标本可见肌肉组织($OR = 0.48, 95\% CI: 0.24 \sim 0.99; P = 0.047$)呈显著性负相关;其余统计参数与肿瘤残余无显著相关性。具体统计结果见表 2。

2.3 Re-TUR 后肿瘤复发相关因素分析

平均随访时间为 22(1~65)个月,最后随访时间为 2019 年 12 月 31 日,随访期间纳入生存研究的 211 例患者中共计 31 例(14.7%)患者发生疾病复发,1 年复发率为 13.2%,3 年复发率为 14.2%。单因素生存分析结果显示肿瘤残余($HR = 4.31, 95\% CI: 2.06 \sim 9.02; P = 0$),带蒂肿瘤($HR = 0.32, 95\% CI: 0.15 \sim 0.67; P = 0.002$),合并原位癌($HR = 5.14, 95\% CI: 1.78 \sim 14.83; P = 0.002$),卡介苗(BCG)膀胱灌注($HR = 0.478, 95\% CI: 0.235 \sim 0.969; P = 0.041$)和膀胱癌再发($HR = 3.52, 95\% CI: 1.44 \sim 8.60; P = 0.006$)都与 RFS 显著相关。单因素分析中具有显著性的参数进一步进行多因素分析,结果显示只有肿瘤残余($HR = 3.31, 95\% CI: 1.51 \sim 7.26; P = 0.003$)与 RFS 显著相关,为 RFS 的独立危险因素。具体统计数据见表 3。

使用 Kaplan-Meier 方法计算疾病无复发生存曲线,结果显示具有肿瘤残余的患者 3 年无复发生存率为 68.2%,而无肿瘤残余的患者 3 年无复发生存率为 94.5%,差异有统计学意义,结果如图 1 所示。

2.4 Re-TUR 后肿瘤进展

随访期间共 8 例(3.8%)例患者发生疾病进展,其中 6 例进展为肌层浸润性膀胱癌,继续接受膀胱根治性治疗,2 例患者出现远处转移则接受化

疗等全身治疗。因进展例数有限无法做进一步统计学分析,随访时间增加后,后期根据数据再做进一步分析。

表 1 纳入研究患者的一般信息及病理特征

| 变量 | 无肿瘤残余组 (n=169) | 肿瘤残余组 (n=78) | P |
|----------------|-------------------|-----------------|-------|
| 中位年龄/岁 | 60.57±10.22 | 61.60±11.22 | 0.477 |
| 性别 | | | 0.852 |
| 男 | 143 | 65 | |
| 女 | 26 | 13 | |
| 首次电切 | | | |
| 肿瘤大小 | | | 0.659 |
| <3 cm | 51 | 26 | |
| ≥3 cm | 118 | 52 | |
| 肿瘤个数 | | | 0 |
| 单发 | 86 | 20 | |
| 多发 | 83 | 58 | |
| T 分期 | | | 0.583 |
| T _a | 96 | 41 | |
| T ₁ | 73 | 37 | |
| 肿瘤分级 | | | 0.868 |
| 低级别 | 35 | 17 | |
| 高级别 | 134 | 61 | |
| 合并 CIS | | | 0.013 |
| 否 | 168 | 73 | |
| 是 | 1 | 5 | |
| 包含肌肉 | | | 0.314 |
| 否 | 107 | 55 | |
| 是 | 62 | 23 | |
| 肿瘤带蒂 | | | 0.005 |
| 否 | 58 | 42 | |
| 是 | 111 | 36 | |
| 卫星灶 | | | 0 |
| 否 | 136 | 40 | |
| 是 | 33 | 38 | |
| 肿瘤距输尿管 | | | 0.244 |
| 开口<2 cm | | | |
| 否 | 119 | 49 | |
| 是 | 50 | 29 | |
| 膀胱癌再发 | | | 0.588 |
| 否 | 159 | 72 | |
| 是 | 10 | 6 | |
| 术者 | | | 0.763 |
| 低年资 | 119 | 57 | |
| 高年资 | 50 | 21 | |
| 灌注药物 | | | 0.067 |
| 化疗药物 | 112 | 42 | |
| BCG | 57 | 36 | |
| 肿瘤复发 | | | 0 |
| 否 | 158 | 58 | |
| 是 | 11 | 20 | |
| 肿瘤进展 | | | 0.113 |
| 否 | 166 | 73 | |
| 是 | 3 | 5 | |
| 吸烟史 | | | 0.064 |
| 否 | 62 | 26 | |
| 是 | 102 | 48 | |
| 曾 | 5 | 4 | |

表2 首次电切后肿瘤残余因素的多参数 Logistic 回归分析

| 变量 | OR(95%CI) | P |
|---|---------------------|-------|
| 年龄/年 | 1.008(0.979~1.039) | 0.582 |
| 性别(男 vs. 女) | 1.157(0.416~3.219) | 0.780 |
| 肿瘤大小 | | |
| 连续变量/cm | 0.826(0.568~1.201) | 0.318 |
| 分类变量 | | |
| <3 cm vs. ≥3 cm | 0.837(0.446~1.571) | 0.580 |
| 肿瘤数量(多发 vs. 单发) | 2.116(1.053~4.254) | 0.035 |
| T分期(T ₁ vs. T _a) | 1.133(0.576~2.226) | 0.717 |
| 肿瘤分级(低 vs. 高) | 0.742(0.332~1.657) | 0.466 |
| 合并 CIS(有 vs. 无) | 9.233(0.885~96.313) | 0.063 |
| 包含肌肉组织(有 vs. 无) | 0.483(0.236~0.990) | 0.047 |
| 带蒂肿瘤(是 vs. 否) | 0.762(0.387~1.499) | 0.431 |
| 卫星灶(是 vs. 否) | 3.857(1.874~7.937) | 0.000 |
| 肿瘤距输尿管开口<2 cm | | |
| (是 vs. 否) | 2.020(1.001~4.076) | 0.050 |
| 膀胱肿瘤再发(是 vs. 否) | 1.113(0.305~4.065) | 0.871 |
| 术者(低年资 vs. 高年资) | 1.867(0.879~3.342) | 0.562 |

3 讨论

NMIBC 的治疗效果主要与首次电切是否彻底以及彻底切除后完整规律的膀胱内灌注治疗密切相关。许多 NMIBC 患者首次电切术后 3 个月复查膀胱镜可见新的肿瘤提示首次电切不完全可能,主要原因是由于电切手术的局限性,主要包括需要将肿瘤切碎,扁平的原位癌不易发现,膀胱顶壁,前壁,膀胱颈和尿道等区域电切镜难以到达,而且首次电切由黏膜水肿,膀胱痉挛,出血等造成视野模糊,影响对肿瘤边缘的判断^[8],因此即使是经验丰富的手术医生也无法避免肿瘤残余^[9]。同时这些因素会对正确的病理诊断分期造成困扰,由此许多专家提出了 Re-TUR,以切除残余肿瘤,获得更好的病理诊断标本。现已有研究显示 Re-TUR 可以提高诊断正确率及病理分期的准确性,延长患者的 RFS,提高对 BCG 的短期反应,更好的预测疾病的预后^[8]。

表3 二次电切术后膀胱癌复发的单因素和多因素 Cox 分析

| 变量 | 单因素 | | 多因素 | |
|---|---------------------|-------|--------------------|-------|
| | HR(95%CI) | P | HR(95%CI) | P |
| 年龄/年 | 1.015(0.980~1.050) | 0.410 | | |
| 性别(男 vs. 女) | 1.045(0.400~2.729) | 0.929 | | |
| 肿瘤大小 | | | | |
| 连续变量/cm | 0.772(0.511~1.201) | 0.318 | | |
| <3 cm vs. ≥3 cm | 0.665(0.297~1.487) | 0.320 | | |
| 肿瘤个数(单发 vs. 多发) | 0.552(0.254~1.198) | 0.133 | | |
| T分期(T _a vs. T ₁) | 0.553(0.272~1.124) | 0.102 | | |
| 肿瘤分级(低 vs. 高) | 0.622(0.238~1.622) | 0.331 | | |
| 合并 CIS(是 vs. 否) | 5.138(1.781~14.826) | 0.002 | 1.409(0.392~5.070) | 0.599 |
| 包含肌肉(是 vs. 否) | 0.852(0.408~1.781) | 0.671 | | |
| V 肿瘤带蒂(是 vs. 否) | 0.320(0.153~0.669) | 0.002 | 0.502(0.228~1.108) | 0.088 |
| 卫星灶(是 vs. 否) | 1.870(0.915~3.821) | 0.086 | | |
| 肿瘤距输尿管开口<2 cm(是 vs. 否) | 1.423(0.690~2.936) | 0.339 | | |
| 膀胱癌复发(是 vs. 否) | 3.523(1.443~8.599) | 0.006 | 2.186(0.776~6.154) | 0.139 |
| 膀胱灌注药物(BCG vs. 其他) | 0.478(0.235~0.969) | 0.041 | 1.502(0.718~3.141) | 0.280 |
| 肿瘤残余(是 vs. 否) | 4.305(2.056~9.015) | 0 | 3.310(1.509~7.260) | 0.003 |

本研究的首次电切术后肿瘤残余率为 31.6%,与已发表的相关文献结果具有一致性同时也具有自身特点。Cumberbatch 等^[10]对膀胱肿瘤 Re-TUR 肿瘤残余率进行了综述分析,结果显示各研究中 T_a 期肿瘤 Re-TUR 后肿瘤残余率为 17%~67%;T₁ 期肿瘤 Re-TUR 后肿瘤残余率为 40%~60%^[10],本中心的肿瘤残余率对比已发表文献结果处于较低水平。各研究中心肿瘤残余率波动较大可能的原因有以下几点:首先是手术医生的差别,TURBT 手术操作较简单,各年资医生都可完成,由于手术经验相差较大,造成了首次电切完成质量具有较大差异。Brausi 等^[11]发表的一项包括

2410 例 T_a 或 T₁ 期膀胱肿瘤患者,TURBT 术后首次膀胱镜发现肿瘤复发状态的研究,结果显示肿瘤个数,是否接受辅助治疗,各中心样本数量及手术年代与肿瘤复发无明显相关性,而可能与首次肿瘤切除是否充分和术者的手术技巧及经验有着重要的关联。另一个重要原因可能与近年来保留膀胱治疗增加相关,多项研究表明 TURBT 辅助术后 BCG 膀胱灌注的治疗在高危非肌层浸润性膀胱癌中可取得与根治性膀胱切除相当的临床效果^[12-14]。近年来随着 BCG 国内量产,对于一些肿瘤数量多,尤其是肿瘤数量≥10 个或高级别尿路上皮癌合并原位癌和反复复发的患者,Re-TUR 联合 BCG 膀

胱灌注可以推迟甚至避免膀胱根治性切除,这些患者往往第一次电切不能完全切除肿瘤,需要 Re-TUR 彻底清除肿瘤,术后辅助 BCG 灌注;本中心有将近 1/4 的肿瘤残余为此种情况。

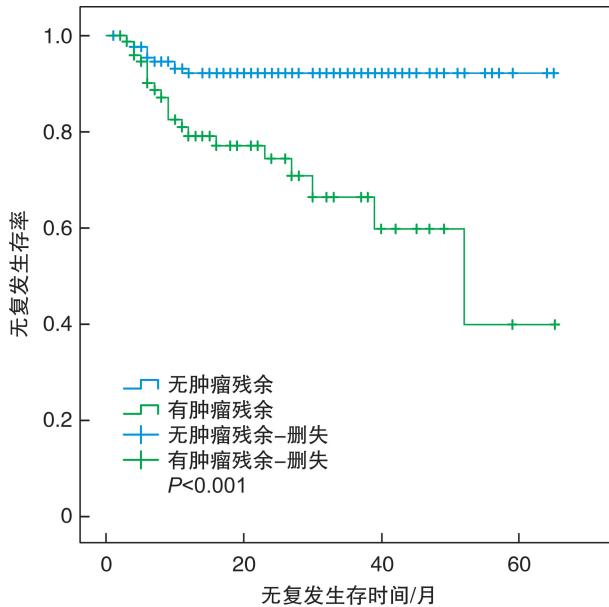


图 1 Re-TUR 术后有肿瘤残余状态的 Kaplan-Meier 生存分析曲线

本研究利用多因素 Logistic 回归模型分析发现肿瘤残余与多种临床病理因素显著相关。多发肿瘤($OR = 2.12$),卫星灶($OR = 3.86$),肿瘤距离输尿管开口 $< 2\text{ cm}$ ($OR = 2.02$)为肿瘤残余的正相关危险因素,而首次电切标本可见肌肉组织($OR = 0.48$)与肿瘤残余呈显著性负相关。本研究与多项关于 Re-TUR 肿瘤残余的研究取得相同的结论,发现多发肿瘤是肿瘤残余的危险因素^[5,15],而且 Tae 等^[5]的研究显示,肿瘤个数越多,肿瘤残余的 OR 更大;肿瘤个数为 2~7 个的肿瘤残余为单发肿瘤的 2.3 倍,肿瘤个数 > 7 个时残留风险增加至 3.4 倍。肿瘤个数越多,手术时间越长,从而因出血影响视野,黏膜水肿难以辨识肿瘤边缘,因此肿瘤的残余可能性越大。本研究还发现了 2 个其他研究未考虑的因素,卫星灶和肿瘤距离输尿管开口 $< 2\text{ cm}$ 。肿瘤在边缘的蔓延范围往往都大于膀胱镜下所示,有时可见肿瘤边缘黏膜苔藓样凸起,我们把这种情况定义为卫星灶,操作中难以发现,且很难和黏膜水肿完全分开,因此造成切缘阳性。由于电切和电凝操作会损伤输尿管开口,尤其是电凝会引起输尿管开口梗阻,引起严重的并发症,因此术者对于此类肿瘤的切除范围和深度都会有所顾忌,造成肿瘤残余。另外首次电切标本可见肌肉组织是肿瘤残余的有利因素,膀胱肌肉的可见表明切除深度的可靠性,因此非肌层肿瘤残余可能性较未

见肌肉组织降低。而且另外一项研究结果显示,在无肿瘤残余的患者中,首次电切标本中肌肉组织的可见还是 NMIBC 一个重要的潜在有利预后因素^[16]。

在平均随访时间为 22(1~65)个月的随访期间,接受 Re-TUR 治疗的患者中 31 例(14.7%)患者发生疾病复发,主要集中在 Re-TUR 后第 1 年。虽然我们没有做首次电切和 Re-TUR 之间疾病复发的对比分析,但是根据 Cumberbatch 等^[10]发表的研究 Re-TUR 的系统综述, T_a 期肿瘤 Re-TUR 组肿瘤复发率为 16%,而未行 Re-TUR 组复发率达 58%,而且 Re-TUR 组的总死亡率也低于未行 Re-TUR 的患者。我们的结果显示 Re-TUR 术后复发率为 14.7%,提示 Re-TUR 术对 NMIBC 具有一定的治疗效果,但是确切的结论需前瞻性多中心研究进一步证实。

我们进一步使用单因素和多因素 Cox 危险因素模型分析了 Re-TUR 术后患者肿瘤复发的危险因素。单因素生存分析结果显示肿瘤残余($HR = 4.31$)、带蒂肿瘤($HR = 0.32$)、合并原位癌($HR = 5.14$),BCG 膀胱灌注($HR = 0.478$)和膀胱癌再发($HR = 3.52$)都与 RFS 显著相关。多因素分析结果显示只有肿瘤残余($HR = 3.31$)与 RFS 显著相关,为 RFS 的独立危险因素。肿瘤残余、无带蒂肿瘤,合并原位癌和膀胱癌再发为肿瘤复发的危险因素已在许多研究中证实,也是容易理解的直观原因,而 BCG 灌注联合 Re-TUR 有不一样的结果。Herr^[17]发表的一项研究发现,在高危表浅膀胱癌中,Re-TUR 可提高患者对 BCG 灌注的初始反应,降低肿瘤复发以及延迟疾病进展。而 2019 年 Calò 等^[18]发表研究发现,高级别 T_1 期膀胱癌患者,接受和不接受 Re-TUR 联合 BCG 灌注治疗之间的 RFS 和无进展生存期(PFS)无显著差异,认为此类患者没有必要行 Re-TUR。我们的研究结果显示 Re-TUR 术后联合 BCG 灌注较其他化疗药物灌注可以显著提高患者的 RFS。可能的原因是 Herr 等^[17]的研究发表在 2005 年,电切的装备和技术比 Calò 等^[18]在 2019 年时差,因此 BCG 灌注治疗可以一定程度弥补首次电切肿瘤残余的问题,Calò 等在他们的研究中也强调了首次电切的需彻底。本研究主要关注 Re-TUR 联合 BCG 灌注和 Re-TUR 联合其他化疗药物灌注之间的差异。因此这些结果强调了首次电切的完整性对减少肿瘤的复发具有至关重要的作用,而另一项研究证实,对于无肿瘤残余的高危 NMIBC 患者中 BCG 持续灌注治疗也可显著降低疾病的复发^[19]。因此根据我们的观察结果,我们推荐具有复发危险因素的患者行 Re-TUR,选择 BCG 联合灌注治疗。

本研究为省级肿瘤单中心,大样本量的回顾性

研究,本中心 Re-TUR 开展时间较早,治疗规范,随访完整,研究结果具有很好的参考价值。但是本研究也具有一定的局限性,首先本研究是一个单中心的回顾性分析,证据等级有限;另外没有制定进行 Re-TUR 的统一推荐标准和与首次手术的间隔时间,存在选择偏倚;最后 Re-TUR 术后的膀胱灌注治疗药物没有统一的方案,也可能对结果产生影响。因此需要多中心,前瞻性大样本量临床试验进一步验证我们的结论。

非肌层浸润性膀胱肿瘤在接受首次电切术后,由于术者的经验或肿瘤的复杂性,有相当一部分患者存在一定的肿瘤残余,影响疾病的预后,因此根据本研究结果,推荐具有肿瘤残余高危因素肿瘤多发,卫星灶,原位癌及肿瘤距输尿管开口 <2 cm 的患者接受 Re-TUR。接受 Re-TUR 患者的 RFS 与肿瘤残余、肿瘤带蒂、BCG 膀胱灌注、原位癌及肿瘤再发显著相关,其中肿瘤残余为 RFS 的独立相关因素,肿瘤残余患者较无残余患者 RFS 明显缩短。因此二次电切可进一步清除残余肿瘤,减少复发;二次电切联合 BCG 膀胱灌注有利于减少肿瘤复发,使患者生存获益。

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8):1941-1953.
- [2] He YT, Li DJ, Liang D, et al. Incidence and mortality of bladder cancer in China, 2014[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(9):647-652.
- [3] Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010; how far have we come? [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(4):244-272.
- [4] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer(TaT1 and Carcinoma In Situ)-2019 Update[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5):639-657.
- [5] Tae BS, Jeong CW, Kwak C, et al. Pathology in repeated transurethral resection of a bladder tumor as a risk factor for prognosis of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0189354.
- [6] 李成龙, 祝恒成. 二次电切对 T1G3 期膀胱肿瘤疗效影响的回顾性分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(10):745-749.
- [7] Kinnaird A, Dromparis P, Evans H. Recurrence and upstaging rates of T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder on repeat resection in a Canadian, resource-limited, healthcare system[J]. *Can Urol Assoc J*, 2018, 12(8):267-269.
- [8] Herr HW. Role of Repeat Resection in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(8):1041-1046.
- [9] Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, et al. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists[J]. *Urol Int*, 2004, 72(2):99-102.
- [10] Cumberbatch M, Foerster B, Catto J, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(6):925-933.
- [11] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies [J]. *Eur Urol*, 2002, 41(5):523-531.
- [12] Shariat S, Gontero P, Catto J. How to Treat a Patient with T1 High-grade Disease and No Tumour on Repeat Transurethral Resection of the Bladder? [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019.
- [13] Shen PL, Lin ME, Hong YK, et al. Bladder preservation approach versus radical cystectomy for high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1):197.
- [14] Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, et al. Should intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment be administered to patients with T0 after repeat transurethral resection of bladder tumor in patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer? [J]. *Plos one*, 2018, 13(11):e0208267.
- [15] Yuk HD, Kim JK, Jeong CW, et al. Differences in Pathologic Results of Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) according to Institution Performing the Initial TURBT: Comparative Analyses between Referred and Nonreferred Group [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:9432606.
- [16] Czech AK, Gronostaj K, Frydrych J, et al. Identification of potential prognostic factors for absence of residual disease in the second resection of T1 bladder cancer [J]. *Cent European J Urol*, 2019, 72(3):252-257.
- [17] Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy [J]. *J Urol*, 2005, 174(6):2134-2137.
- [18] Calò B, Chirico M, Fortunato F, et al. Is Repeat Transurethral Resection Always Needed in High-Grade T1 Bladder Cancer? [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:465.
- [19] Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, et al. Should intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment be administered to patients with T0 after repeat transurethral resection of bladder tumor in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer? [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0208267.

(收稿日期:2020-03-13)