

非肌层浸润膀胱尿路上皮癌选择再次经尿道电切术的评价

王寅¹ 鲍玉海¹ 张洪泽¹ 程泽根¹ 林哲放¹ 潘明军¹ 李晓东¹

[摘要] 目的:评价非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌选择再次经尿道膀胱肿瘤电切术的临床疗效和应用价值。方法:2010年1月—2018年12月85例伴有高危因素膀胱癌患者,符合膀胱多发肿瘤(膀胱肿瘤同时发生2个及以上部位)、膀胱肿瘤CT或超声测定的最大径超过3 cm、T₁G₃期肿瘤、短期(3~6个月)复发肿瘤等条件之一的进入试验组。在施行初次经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)后2~4周施行二次TURBt。与2004—2009年具有相同条件,行单次膀胱肿瘤经尿道电切术的76例高危膀胱癌患者(对照组)的治疗进行对照分析,应用单因素和多因素分析对试验组和对照组术后的复发和浸润进行预后性研究。结果:试验组85例和对照组76例全部随访,随访中位数28个月。试验组2年内高危膀胱肿瘤的复发率为36.3%,对照组为42.9%。试验组肿瘤肌层浸润率为20%,对照组为23.7%。试验组二次电切发现肿瘤残存20%,其中手术部位残存12%,其他部位8%;二次电切严重并发症9例(14.3%),其中膀胱穿孔4例,膀胱出血5例。两组膀胱浸润的35例患者中,其中16例行膀胱根治性切除手术(试验组8例,对照组8例),16例仍然选择保留膀胱手术,3例选择非手术治疗。术后连续切片证明24例(68.6%)伴发膀胱原位癌。两组病理学分期、细胞分级差异无统计学意义($P>0.05$),两组复发率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组2年无瘤生存分析Kaplan-Meier氏法分析结果及log-rank检验差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示膀胱原位癌和直径 >3 cm肿瘤是选择再次电切术的危险因素。结论:再次电切提高了TURBt本身的质量,能有效区分残存肿瘤和早期复发肿瘤,但只能提供有限度的肿瘤病理分期和临床预后资料;对伴发原位癌不能准确分期,对广基最大径 >3 cm肿瘤可能会降低临床实际分期,选择再次经尿道电切术应引起临床警示。

[关键词] 膀胱肿瘤;二次电切术;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.05.004

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Clinical evaluation in patients with non-muscle invasive urothelial cancer of bladder selected by the second transurethral resection of bladder tumor

WANG Yin BAO Yuhai ZHANG Hongze CHENG Zegen LIN Zhefang
PAN Mingjun LI Xiaodong

(Department of Urology, General hospital, Benxi Iron & Steel CO., the fifth Clinical College of Chinese Medical University, Benxi, Liaoning, 117000, China)

Corresponding author: WANG Yin, E-mail: wywyzh@sina.com

Abstract Objective: To estimate the clinical significance and discussion on its clinical value of selecting second transurethral resection of bladder tumor(TURBt) in patients with non-muscle invasive bladder tumors. **Methods:** From January 2010 to December 2018, of 85 patients with non-muscle invasive urothelial cancer of the bladder accompanied by high risk factors, including the multi-focal bladder tumors, bigger tumors of the max diameter over than 3 cm, T₁G₃ bladder tumors, and the recurrence bladder tumors within 3 to 6 months etcetera, entered into the study(the trail) in our hospital. They were performed by the second TURBt within 2 to 4 weeks following the initial resection, compared to 76 patients with the same risk factors(the control) only performed by the first TURBt from 2004 to 2009. The study observed on the status of the residual tumors after the initial resections and recurrence after the second resections. Statistical study was performed by univariate and multi-variate analysis in order to evaluate the prognosis of its recurrence and invasion. **Results:** After a median of 28 months of follow-up, 85 in the trail and 76 in the control all had follow-up with the recurrence rate in 36.3% and 42.9% respectively, accompanied by the invasion rate of 20% in the trial and 23.7% in the control. The overall residual disease rate after the first TURBt was 20% in the trial, and the residual rate of operative locations was 12%, with the others in

¹ 中国医科大学第五临床学院(本钢总医院)泌尿外科(辽宁本溪,117000)

通信作者:王寅, E-mail: wywyzh@sina.com

8%。The serious complications performed by the second TURBt were in 9(14.3%), with the bladder ruptures in 4 and the bladder bleedings in 5. Of 35 cases of disease progression, 16 patients underwent radical cystectomies, 16 selected partial cystectomies, and 3 without operations, in which 24 patients showed the carcinoma in situ in continuous pathological sections(68.6%). There was no significance of tumor stage and cell grade between in the trial and in the control($P>0.05$), but was a positive statistics in the recurrence rate each other($P<0.05$). It was a significant that the two years survival rate of tumor-free was analyzed by Kaplan-Meier's method and log-rank test between the trial and the control. The multivariate analysis showed that the carcinoma in situ and tumor size over 3 cm were the risk factors in patients with selecting second TURBt. **Conclusion:** The second TURBt could improve the quality itself and differentiate the recurrence tumors or the residual tumors, but it only supplied the limited information in stage and prognosis of tumors. The second TURBt could not show the correct stage in patients with carcinoma in situ and understage in patients with tumor size over 3 cm.

Key words bladder cancer; second transurethral resection of bladder tumor; prognosis

非肌层浸润行膀胱尿路上皮癌选择再次经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)能较好地控制原发肿瘤,区分并去除残存肿瘤和早期复发肿瘤,使肿瘤分期更接近实际分期。欧洲泌尿外科学会(EAU)和美国泌尿外科学会(AUA)膀胱癌治疗指南均将其作为膀胱癌治疗的推荐方式,国内也有相关的报告。但我们在临床工作中也发现存在一些两难的问题,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院2010年1月—2018年12月收治的膀胱癌患者中,85例伴有膀胱癌高危因素,符合下列标准之一的进入试验组,包括:①膀胱多发肿瘤(膀胱肿瘤同时发生2个及以上部位);②膀胱肿瘤较大有蒂的,以CT或超声测定的最大径 >3 cm为标准;无蒂或广基的,以基底部最大径 >2 cm为标准;③T₁G₃期肿瘤;④3~6个月内短期复发肿瘤等。与我院2004—2009年治疗的具有相同条件的76例高危膀胱癌患者(对照组)进行回顾性病例对照研究。试验组及对照组临床资料见表1。

1.2 方法

试验组患者经膀胱镜检查或CT检查明确诊断,于腰硬联合阻滞麻醉下施行TURBt,术后尿管留置5~6 d,术后1周进行吡柔比星50 mg+生理盐水50 mL膀胱灌注。根据患者实际身体临床情况,在2~4周之间择期做第2次TURBt。二次电切术主要针对第1次电切的范围扩大切除和肌层深度加深切除,同时,观察区分是否存在肿瘤的残存和早期复发。二次电切术后留置尿管5~6 d,如发生二次电切膀胱出血或穿孔等严重并发症,保留尿管10~14 d。术后施行每周1次的吡柔比星50 mg+生理盐水50 mL膀胱灌注治疗,持续8周;之后每月1次,持续2年。每3个月施行膀胱镜检查,持续1年,之后每6个月1次,持续至今。对照组均未实行二次电切手术,只施行单次膀胱肿瘤经尿道电切术,术后同试验组相同,做吡柔比星灌注治疗及膀胱镜检查的随访。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,频次为0时应用 χ^2 确切概率法计算 P 值。两组累计生存分析应用Kaplan-Meier氏法、log-rank检验;多因素分析应用logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 试验组与对照组临床资料比较 例

组别	试验组 ($n=85$)	对照组 ($n=76$)	P 值
男/女	70/15	63/13	>0.05
平均年龄/岁	67 ± 5	64 ± 4	>0.05
肿瘤最大径/cm	3.3 ± 0.3	3.1 ± 0.2	>0.05
单发/多发	52/33	46/30	>0.05
有蒂/无蒂	43/42	38/38	>0.05
肿瘤部位			
三角区	24	22	>0.05
后壁	15	22	>0.05
侧壁	18	21	>0.05
顶壁	13	4	>0.05
前壁	13	7	>0.05
颈部(前列腺)	2	0	>0.05
病理分期			>0.05
pT _a	35	21	
pT ₁	50	55	
细胞分级			>0.05
I	4	5	
II	41	33	
III	40	38	
2年复发率/%	36.3	42.9	<0.05
肌层浸润率/%	20.0(17/85)	23.7(18/76)	>0.05

2 结果

试验组85例和对照组76例全部随访,中位数28(26~42)个月。试验组2年内肿瘤复发率为36.3%,对照组为42.9%,两组比较差异有统计学

意义($P < 0.05$)。试验组和对照组膀胱肿瘤肌层浸润分别为 17 例(20%)和 18 例(23.7%),两组浸润率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组膀胱浸润的 35 例患者中,行膀胱根治性切除手术 16 例(试验组 8 例,对照组 8 例);16 例仍然选择保膀胱手术,其中行膀胱部分切除术 11 例(试验组 4 例,对照组 7 例),行膀胱部分切除术加输尿管膀胱吻合术 3 例(均为试验组);3 例放弃手术,选择其他治疗方式。术后连续切片发现 24 例(68.6%)伴发膀胱原位癌,试验组 13 例,对照组 11 例。

试验组首次电切病理切片标本膀胱肌层组织出现率为 71.7%(61/85),二次电切病理切片标本为 97.6%(83/85);对照组单次电切术后病理切片发现膀胱肌层组织为 55.3%(42/76)。二次电切发现肿瘤残留 20%,手术原位残留 12%,其他部位 8%。二次电切出现严重并发症 9(10.6%),膀胱穿孔 4 例,膀胱出血 5 例;其中 2 例因无法控制出血改为开放手术,其余 7 例并发症经保守治疗痊愈。

试验组与对照组肿瘤病理分期和细胞分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组复发率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两组浸润率比较差

异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组 2 年累计无瘤生存分析 Kaplan-Meier 生存曲线见图 1, log-rank 检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析变量包括性别、年龄、肿瘤部位、单/多发、肿瘤大小、有/无蒂、肿瘤分期、细胞分级、有/无原位癌、初发/复发病例等,以膀胱肌层浸润为结局进行 logistic 回归分析,结果显示膀胱原位癌($P = 0.024$)和肿瘤大小($P = 0.033$)是选择再次电切后膀胱癌浸润的危险因素,多因素分析 logistic 回归详细参数见表 2。

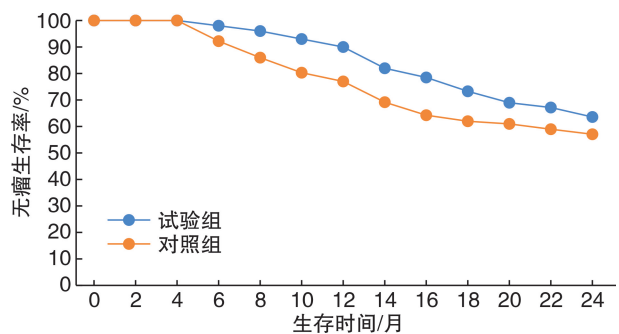


图 1 试验组和对照组无瘤生存曲线

表 2 logistic 回归分析参数

变量	回归系数	标准误	比值比	95%可信区间	P 值
原位癌	-2.674	0.893	0.883	0.334~2.986	0.024
肿瘤最大径>3 cm	1.679	0.643	3.022	1.032~5.097	0.033

3 讨论

本研究表明,膀胱非肌层浸润尿路上皮癌伴有高危因素的患者应当实施膀胱再次电切术。试验组与对照组的术后 2 年肿瘤复发率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 2 年无瘤生存 Kaplan-Meier 分析结果 log-rank 检验差异有统计学意义($P < 0.05$),印证了再次电切的临床意义和应用价值,这正是 EAU 和 AUA 膀胱癌治疗指南推荐方式的初衷,近年来得以广泛应用并取得了良好的效果^[1-14]。再次电切术降低高危非浸润性膀胱癌患者 2 年术后复发率的同时,并未降低膀胱癌的肌层浸润率($P > 0.05$),说明再次电切术提高了高危非浸润性膀胱癌 TURBT 本身的质量,增强了术后膀胱内灌注化疗的反应,但却并未改变膀胱癌的生物行为学和最终结局^[3-4,7,10,12-14]。选择再次电切干预时的真实病理情况,只有通过将来实行根治性行膀胱切除术后病例切片的回顾性分析,才能真正得以认识^[5-7,10,12]。

高危非浸润膀胱癌患者病理切片资料的不足,可能降低膀胱癌的真实分期,是应当实施再次电切术的另一原因。本研究多因素分析证明,肿瘤 CT 或超声测定的最大直径 > 3 cm($P = 0.033$)是选择

再次电切术后肿瘤浸润的危险因素;临床中我们体会,广基基底直径 > 2 cm 的病例,无论是否施行再次电切,总预示着有复发和浸润的可能性。近年来国外研究也证明^[5-6,10-12],即使 T_a 期肿瘤最大径 > 3 cm,术后也存在复发和浸润的危险,其根本原因就是病理切片标本中缺乏完整固有肌肉层组织,只有部分黏膜下肌层组织^[4-9,11,15]。针对这一实际情况,再次电切可以更正、补充、校对首次电切的肿瘤病理资料,减少因为降低分期可能产生的偏倚,从而准确分期,以指导临床正确选择治疗方式。

对顽固性复发病例和短期复发病例选择再次电切应有充足的临床证据。本研究试验组和对照组资料均表明,有许多术后多次复发患者,最终实行根治性膀胱全切术,术后病理连续性切片证明伴有膀胱原位癌的发生。这一情况在 2 次电切病理切片和随机活检标本中难以发现,说明再次电切不能完全反映膀胱癌的真实病理分期^[1-4,9-10,14-15]。多因素分析也显示,膀胱原位癌是选择再次电切术后发生膀胱癌肌层浸润的危险因素($P = 0.024$)。

膀胱肿瘤再次电切术的临床价值有目共睹,但完全彻底的二次电切仍具有一定的风险。虽然二次电切试图追求完善的病理切片资料,但仍可能达

不到病理要求的理想目标。二次电切术所致的膀胱穿孔发生率明显升高,膀胱出血概率增大^[2,5-6,11-12],出血严重时由于组织松软,电凝止血不易控制,反复处理又增加了膀胱穿孔的发生,应当引起临床高度重视。

总之,选择再次电切预示着患者存在复发和浸润的高危因素,可能有不良预后。选择再次电切能提高完善 TURBt 本身质量,切除残存肿瘤,增强膀胱内灌注化疗的反应,获得最佳疗效和生存质量,对于大多数非浸润膀胱癌患者有着重要的意义^[1-15]。二次电切标本阳性结果的意义就在于,二次电切挽救性地切除了早期残存肿瘤;而阴性则证明第一次手术已经彻底地切除了原发肿瘤。再次电切能有效区分残存肿瘤和早期复发肿瘤,但是,对伴发原位癌不能准确分期,对最大径 >3 cm 肿瘤可能会降低临床实际分期,只能提供有限度的肿瘤病理分期和临床预后资料。

参考文献

- [1] Ritch CR, Clark PE, Morgan TM. Restaging transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: who, why, when, and how? [J]. Urol Clin North Am, 2013, 40(2): 295-304.
- [2] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guideline on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, 2011 update [J]. Eur Urol, 2011, 59: 997-1008.
- [3] Gendy R, Delprado W, Brenner P, et al. Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series [J]. BJU Int, 2016, 117 Suppl 4: 54-59.
- [4] 孙晓文, 燕东亮, 夏术阶, 等. 高危非浸润膀胱尿路上皮癌术后再活检和电切的临床意义 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(4): 248-250.
- [5] Ramírez-Backhaus M, Domínguez-Escrig J, Collado A, et al. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage T_a and T₁ bladder cancer [J]. Curr Urol Rep, 2012, 13(2): 109-114.
- [6] Schraml J, Silva J, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection [J]. Curr Opin Urol, 2018, 28(6): 591-597.
- [7] 陈锦超, 李腾, 宁向辉, 等. 二次电切阳性发现在 T₁ 期膀胱癌中的临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(14): 1124-1127.
- [8] 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.
- [9] Krajewski W, Nowak Ł, Poletajew S, et al. The Impact of Restaging Transurethral Resection of Bladder Tumor on Survival Parameters in T₁ Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Endourol, 2020, 34(8): 795-804.
- [10] Kukreja JB, Porten S, Golla V, et al. Absence of Tumor on Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor Does Not Predict Final Pathologic T₀ Stage in Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy [J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(5): 720-724.
- [11] Deger MD, Çelik S, Yıldız A, et al. Can we perform frozen section instead of repeat transurethral resection in bladder cancer? [J]. Urol Oncol, 2021, 39(4): 237-239.
- [12] Akand M, Muilwijk T, Raskin Y, et al. Quality Control Indicators for Transurethral Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 17(4): e784-e792.
- [13] Hassan O, Murati Amador B, Lombardo KA, et al. Clinical significance of urothelial carcinoma ambiguous for muscularis propria invasion on initial transurethral resection of bladder tumor [J]. World J Urol, 2020, 38(2): 389-395.
- [14] 蒋书算, 曹健, 韩惟青, 等. 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 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(4): 264-269.
- [15] 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.

(收稿日期: 2022-01-17)