

中高危非肌层浸润性膀胱癌二次电切术中行膀胱黏膜随机活检价值的前瞻性随机对照研究

杨帆¹ 郭锥峰¹ 巫嘉文¹ 秦亮¹ 王杭² 陆旭伟¹

[摘要] 目的:探讨中高危非肌层浸润性膀胱癌二次电切术中行膀胱黏膜随机活检的价值。方法:采用前瞻性随机对照研究方法。选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月复旦大学医学院附属中山医院闵行分院收治的 100 例中高危非肌层浸润膀胱癌患者,按照随机数字表法分为 2 组。实验组为随机活检(50 例),在二次电切术中,进行随机黏膜活检,包括膀胱前壁、后壁、左侧壁、右侧壁、顶壁、三角区、颈部的黏膜。对照组为靶向活检(50 例),在二次电切术中根据镜下表现对可疑黏膜进行靶向活检,而肉眼正常黏膜不进行活检。比较实验组及对照组尿路上皮癌检出率。结果:实验组活检阳性 9 例(18%),高于对照组的 2 例(4%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。分层分析,在高级别尿路上皮癌中,实验组活检阳性 8 例(16%),高于对照组的 2 例(4%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示原发肿瘤最大直径 ≥ 3 cm 及原发肿瘤合并原位癌将增加活检阳性的风险,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在中高危非肌层浸润性膀胱癌二次电切术中行膀胱黏膜随机活检,可及时发现伴发的肿瘤,尤其是对于高危和极高危组患者。同时可重新评估肿瘤分级分期及阶段性治疗效果,并为术后改变治疗方案提供依据。

[关键词] 二次经尿道膀胱肿瘤电切术;非肌层浸润性膀胱癌;随机黏膜活检

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2023.07.013

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Value of repeated transurethral resection combined with random biopsy in middle and high risk non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective randomized trial

YANG Fan¹ GUO Zhiufeng¹ WU Jiawen¹ QIN Liang¹ WANG Hang² LU Xuwei¹

(¹Department of Urology, Minhang Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 201199, China; ²Department of Urology, Shanghai Zhongshan Hospital, Fudan University)

Corresponding author: LU Xuwei, E-mail: luxuwei_1108@live.com

Abstract Objective: To evaluate the value of random biopsy during repeated transurethral resection in middle and high risk non-muscle-invasive bladder cancer. **Methods:** A prospective randomized trial was performed between random biopsy group and targeted biopsy group. From January 2020 to October 2021, 100 patients of middle and high risk non-muscle-invasive bladder cancer were selected and randomly divided into two groups by means of random number table. Fifty patients were treated with random biopsy including suspicious lesion of 7 sites of bladder. Other 50 patients were treated with targeted biopsy. Whether to make targeted biopsy or not depended on the cystoscopic findings during repeated transurethral resection. The positive detection rate of the two groups were compared and analyzed. **Results:** Nine cases (18%) of random biopsy group and 2 cases (4%) of targeted biopsy group were found positive. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Stratified analysis showed that in high grade bladder cancer, 8 cases (16%) of random biopsy group and 2 cases (4%) of targeted biopsy group were found positive. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that primary tumors over 3 cm and primary tumor combined with carcinoma in situ would increase the positive detection rate. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** More concomitant tumors can be found by random biopsy during repeated transurethral resection in middle and high risk non-muscle-invasive bladder cancer, especially for high risk and very high risk patients. At the same time, by this means, the tumor grade, stage and the therapeutic effect can be reevaluated. More evidence can be provided for changing postoperative treatment.

Key words repeated transurethral resection of the bladder tumor; non-muscle-invasive bladder cancer; random bladder biopsy

¹复旦大学医学院附属中山医院闵行分院泌尿外科(上海,201199)

²复旦大学医学院附属中山医院泌尿外科

通信作者:陆旭伟,E-mail:luxuwei_1108@live.com

引用本文:杨帆,郭锥峰,巫嘉文,等. 中高危非肌层浸润性膀胱癌二次电切术中行膀胱黏膜随机活检价值的前瞻性随机对照研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2023,38(7):548-552. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.07.013.

膀胱尿路上皮癌(简称膀胱癌)是全球第10大最常见的癌症,具有浸润性,多中心性,易复发性等特点。约75%初发为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC),治疗主要为经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of the bladder tumour, TURBT)+膀胱灌注^[1]。术后最主要的问题是肿瘤易复发,易进展为肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)。MIBC预后很差,治疗主要包括根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)和静脉化疗。

在电切术后的早期发现肿瘤复发和进展,进而早期改变治疗策略便显得非常重要。但当肿瘤呈弥漫性扁平时,常规膀胱镜检容易漏诊,尤其是对于膀胱原位癌(cinomain situ, CIS)。虽然特殊膀胱镜检查如窄带波成像或膀胱染色剂等可以增加肿瘤检出率,但真实世界中相关设备或手段普及率不高,且仍有较高的漏诊率。因膀胱镜检很难识别这类肿瘤,当尿细胞学或临床高度怀疑时,应考虑行随机黏膜活检(random bladder biopsy, RBB)。

在NMIBC电切术后随访中,是否常规行随机活检的研究较少且存在争议。主要原因是CIS检出率不高,长期随访过程中,局麻下随机活检显得费事费力,且增加出血、穿孔、感染的风险。为了随访中早期发现并检出这些可能伴随的肿瘤,我们对中高危NMIBC患者二次经尿道膀胱肿瘤电切术(repeat transurethral resection of the bladder tumour, reTURBT)时同时进行随机活检,观察其阳性检出率,评估肿瘤阶段性治疗效果,并为术后改变辅助治疗或行膀胱根治切除提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性随机对照研究,收集2020年1月—2021年10月复旦大学医学院附属中山医院闵行分院收治的100例中高危NMIBC患者,均符合reTURBT指征。采用随机数字表法分为试验组和对照组,2组各入组50例。在reTURBT时实验组同时进行随机活检,而对照组进行靶向活检。纳入标准:①年龄>18岁,符合2019版中国泌尿外科及男科疾病诊疗指南定义的中高危NMIBC,并有保留膀胱治疗要求;②符合膀胱癌二次电切指征[即满足T₁、高级别(HG)、首次电切不充分、电切标本无肌层组织中任意一条标准]。排除标准:①低危NMIBC[即同时满足原发、单发、直径<3cm的,T_a、低级别(LG),且不伴有CIS];②MIBC;③尿路上皮癌伴变异病理亚型或非尿路上皮癌;④严重全身系统性疾病,无法耐受全身麻醉;⑤严重出血倾向或凝血功能障碍。因既往的研究对于低危NMIBC患者,随机活检在术后随访中CIS发现率

很低,不作为常规推荐^[2],故此类患者予以排除。研究方案获上海复旦大学医学院附属中山医院闵行分院伦理委员会批准(No:202102501K),并由患者或其家属签署知情同意书。试验在中国临床试验注册中心注册(No:ChiCTR2100049471)。

1.2 方法

在首次电切4~6周后进行全麻下二次电切,术中对实验组采取随机黏膜活检,活检部位包括膀胱前壁、后壁、左侧壁、右侧壁、顶壁、三角区、颈部的黏膜。对照组根据镜下表现,仅对可疑黏膜进行靶向活检,而肉眼正常黏膜不进行活检。活检采用活检钳冷杯活检(cold cup biopsy),活检标本及电切标本按采集部位分别送病理。活检后对黏膜行电凝止血,当临床怀疑有肿瘤存在时再行标准化电切,减少术后病理阳性导致再次麻醉及手术操作。所有病例均由同一医疗组完成。

1.3 随访及观察指标

比较实验组及对照组尿路上皮癌的例数。根据二次电切及活检术后病理结果,决定后续治疗方案。

1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0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;计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析活检阳性发生的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有手术均顺利完成,术后无明显并发症。2组患者在人口学特征、首次电切时肿瘤特征、EORTC评分等方面比较差异均无统计学意义。见表1。

2组患者术后比较:活检总阳性患者,实验组9例,明显高于对照组的2例,差异有统计学意义。分层分析,在HG组中,实验组阳性率高于对照组,差异有统计学意义。在高危NMIBC组和极高危NMIBC组,实验组阳性率高于对照组,但差异均无统计学意义。见表2。

纳入性别、年龄(<70岁/≥70岁)、T_a/T₁、LG/HG、肿瘤最大直径(<3cm/≥3cm)、原发肿瘤无/有合并CIS、单发/多发/初发/复发及危险度分组构建logistic回归方程。结果显示,原发肿瘤最大直径≥3cm者将增加活检阳性的风险,差异有统计学意义($OR = 5.195, 95\% CI: 1.107 \sim 24.389, P = 0.037$)。原发肿瘤合并CIS增加将增加活检阳性的风险,差异有统计学意义($OR = 14.332, 95\% CI: 1.032 \sim 199.105, P = 0.047$)。见表3。

表 1 患者一般资料

项目	实验组(50 例)	对照组(50 例)	t	χ^2	例, $\bar{X} \pm S$
男/女	38/12	36/14		0.208	0.648
年龄/岁	68.2 ± 10.1	66.0 ± 11.1	1.184		0.240
肿瘤最大直径/cm	2.71 ± 0.49	2.53 ± 0.43	2.051		0.136
初发肿瘤	42	42		<0.001	1.000
复发肿瘤	8	8			
单发肿瘤	29	26		0.364	0.546
多发肿瘤	21	24			
肿瘤病理分期				0.386	0.534
T _a	20	17			
T ₁	30	33			
肿瘤病理分级				0.047	0.829
LG	16	15			
HG	34	35			
既往存在上尿路肿瘤	2	0		2.041	0.153
合并 CIS	4	2		0.709	0.400
EORTC 评分 ^{a)}					
复发风险评分	4.42 ± 2.24	4.46 ± 2.14	1.194		0.319
进展风险评分	8.54 ± 4.19	8.68 ± 3.67	2.466		0.096
危险度分组 ^{b)}				1.113	0.573
中危 NMIBC	8	9			
高危 NMIBC	36	38			
极高危 NMIBC	6	3			

注: ^{a)} 本研究中将 LG 尿路上皮癌归入 G₂, HG 尿路上皮癌归入 G₃; ^{b)} 根据 2019 版中国泌尿外科及男科疾病诊疗指南。

表 2 结果分析

项目	实验组 (阳性/阴性)	对照组 (阳性/阴性)	χ^2	P 值
活检	9/41	2/48	5.005	0.025
危险度分层				
中危	1/7	0/9	0.905	0.341
高危	4/32	1/37	2.550	0.110
极高危	4/2	1/2	0.900	0.343
病理分期分层				
T _a	3/17	0/17	2.775	0.096
T ₁	6/24	2/31	2.754	0.097
病理分级分层				
LG	1/15	0/15	0.969	0.325
HG	8/26	2/33	4.417	0.036
单发	4/29	0/26	3.381	0.066
多发	5/16	2/22	2.042	0.153

11 例活检阳患者中, 实验组 CIS 7 例, HG 尿路上皮癌 1 例, LG 尿路上皮癌 1 例; 对照组 CIS 1 例, LG 尿路上皮癌 1 例。活检阳性部位, 其中 3 例位于膀胱三角区, 4 例位于两侧壁, 2 例位于后壁, 1 例位于顶壁, 1 例位于前壁。活检阴性的所有患者中, 病理提示腺性膀胱炎 11 例, 病理提示异型增生 7 例。

在后续治疗上, 11 例活检阳患者中共 7 例更改诊疗方案, 6 例患者来自实验组, 其中 4 例由化学灌注改为卡介苗(BCG)灌注, 2 例改为根治性膀胱切除术, 1 例患者来自对照组, 改为根治性膀胱切除术。其余 4 例无法接受 BCG 或根治性膀胱切除术的患者则选择进行更积极的随访。

原发病灶二次电切病理阳性患者, 实验组 1 例, 对照组 0 例。此患者随机活检结果为阴性, 建议行根治性膀胱切除术仍拒绝, 予以行保膀胱综合治疗。

3 讨论

在 NMIBC 术后随访中, 常规行随机活检存在争议。主要是在漫长的随访过程中, 在局麻下完成的随机活检显得费事费力, CIS 检出率不高, 且增加出血、穿孔、感染的风险。其次, 随着尿细胞学和内镜显示技术的不断发展和进步, 也让其渐渐成为次选。Fujimoto 等^[3]认为, 对所有 NMIBC 患者行多点活检没有必要, 病理异常检出率低, 且其不是肿瘤复发及进展的独立危险因素。Takamatsu 等^[4]认为对于 BCG 灌注治疗后的膀胱 CIS 患者, 若膀胱镜检和尿脱落细胞学为阴性, 无须再行随机黏膜活检, 因为他们 BCG 无反应性的风险非常低。而在另一方面, Thorstenson 等^[5]的一项随访时间

5年以上的前瞻性的研究结果则显示,对于 pT_aG_3 或 pT_1G_{1-3} 期的膀胱肿瘤,随访中14%的患者出现CIS,进行随机膀胱活检的患者比未进行随机活检的患者具有更高的肿瘤特异性生存率。因为前

者发现肿瘤后更频繁地接受BCG治疗和根治性膀胱切除术。同时也有国内外的学者提出,建议在首次电切中即进行随机活检,以避免漏诊伴发性的尿路上皮癌^[6-7]。

表3 活检阳性患者 logistic 回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
性别(女 vs 男)	0.890(0.241~3.281)	0.861		
年龄(<70岁 vs ≥70岁)	0.396(0.081~1.945)	0.254		
病理分期(T_a vs T_1)	1.648(0.409~6.646)	0.482		
病理分级(LG vs HG)	5.085(0.621~41.610)	0.129		
肿瘤最大直径(<3 cm vs ≥3 cm)	5.347(1.409~20.291)	0.014	5.195(1.107~24.389)	0.037
是否合并CIS(无 vs 有)	24.857(3.855~160.296)	0.001	14.332(1.032~199.105)	0.047
单发 vs 多发	3.748(0.931~15.081)	0.063		
初发 vs 复发	2.192(0.514~9.360)	0.289		
危险度分组(中危 vs 高危 vs 极高危)	8.845(2.154~36.325)	0.002	1.695(0.337~8.524)	0.522

在本研究中,我们主要针对中高危组NMIBC,因对于低危组NMIBC,活检阳性率较低,肿瘤复发及进展率低,故首先予以排除。其次选择具有二次电切指征患者,则进一步缩小中危NMIBC患者,选择怀疑肿瘤残留、病理升期的中危NMIBC及高危、极高危NMIBC患者。活检在二次电切(全麻)术中,操作则相应简易、充分、安全。

相较于首次电切中即进行随机活检,二次电切术中行随机活检的优势在于:①主要针对高风险复发、进展的患者,减少低风险患者的不必要的活检;②结合二次电切结果,是对肿瘤分级分期再评估的补充;③首次电切中行随机活检存在肿瘤种植的可能,二次电切则相应风险较小;④首次电切术后常规予以即刻灌注化疗及早期灌注化疗(选择行化学灌注者)。二次电切时机则可适当延后,为首次电切术后4~6周,可以评估早期灌注治疗效果,为更改后续治疗提供依据。

因仍有50%CIS对于灌注化疗有很好的反应,因此首次电切中即便存在CIS遗漏仍可能在早期膀胱灌注化疗中获得不错的治疗效果,通过早期膀胱灌注化疗剔除部分反应良好的中高危患者,避免不必要的根治性膀胱切除的结局,同时二次电切的时限设定可最大程度控制肿瘤进展风险。另外,部分学者认为二次电切时机可适当放宽^[8-9],Calò等^[8]比较了首次电切后6周内、6~12周、13~18周分别行二次电切对预后的影响,结果显示患者RFS、PFS、CSS差异无统计学意义。因BCG灌注对80%~90%的CIS有效,由此推论,对于首次电切术后选择行BCG灌注者,在二次电切前即行BCG灌注在临幊上同样具有可行性。特别是在BCG诱导灌注及强化灌注结束后,即首次电切术

后3个月,再行二次电切及膀胱随机活检,如此可进一步考量BCG灌注的反应性。

区别于国内2014年NMIBC诊疗指南,国内2019指南及最新国外指南划归出了极高危NMIBC组。其主要包括的是 T_1 期HG合并CIS以及多发复发>3 cm的 T_1 期HG肿瘤。极高危NMIBC组患者1、5、10年肿瘤进展率分别为16%、40%、53%,远高于同期高危组患者的3.5%、9.6%、14.0%^[10]。一些研究发现,较之单纯CIS、多发CIS和前列腺部尿道CIS, T_1 期HG合并CIS的患者预后更差^[11-12]。对于极高危NMIBC患者,应考虑立即根治性膀胱切除术。对于拒绝或无法耐受者,应建议行1~3年的全剂量BCG膀胱灌注^[10,13-14]。本研究中,极高危NMIBC组活检阳性率最高,实验组为4例(66.6%),对照组1例(33.3%)。后续治疗上,极高危NMIBC组2例患者改为BCG灌注,2例患者改为根治性膀胱切除术,随机活检对其指导治疗的意义较为明显。

综上所述,在中高危NMIBC二次电切术中行膀胱黏膜随机活检,可及时发现伴发的肿瘤,尤其是对于高危和极高危组患者。可重新评估肿瘤分级分期及阶段性治疗效果,并为术后改变治疗方案提供依据。同时,受限于随访时间较短,其对肿瘤特异性生存及疾病进展率的影响则有待进一步的验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer[J]. Eur Urol, 2013, 63(2):234-241.
- [2] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-in-

- vasive Bladder Cancer ($T_a T_1$ and Carcinoma In Situ)-2019 Update[J]. Eur Urol, 2019, 76(5):639-657.
- [3] Fujimoto N, Harada S, Terado M, et al. Multiple biopsies of normal-looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: Are they necessary? [J]. Int J Urol, 2003, 10(12):631-635.
- [4] Takamatsu K, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Can random bladder biopsies be eliminated after bacillus Calmette-Guérin therapy against carcinoma in situ? [J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(3):465-469.
- [5] Thorstenson A, Schumacher MC, Wiklund NP, et al. Diagnostic random bladder biopsies: reflections from a population-based cohort of 538 patients[J]. Scand J Urol Nephrol, 2010, 44(1):11-19.
- [6] Kumano M, Miyake H, Nakano Y, et al. Significance of random bladder biopsies in non-muscle invasive bladder cancer[J]. Curr Urol, 2013, 7(2):57-61.
- [7] 李阿兴, 吴开杰, 贺大林, 等. 非肌层浸润性膀胱癌经尿道切除术中随机黏膜活检的临床病理特征[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(5):361-364.
- [8] Calò B, Falagario U, Sanguedolce F, et al. Impact of time to second transurethral resection on oncological outcomes of patients with high-grade T1 bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin[J]. World J Urol, 2020, 38(12):3161-3167.
- [9] Bishr M, Lattouf JB, Latour M, et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(5-6):E306-E310.
- [10] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines[J]. Eur Urol, 2021, 79(1):82-104.
- [11] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model [J]. J Urol, 2009, 182(5):2195-2203.
- [12] Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in $T_1 G_3$ bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin[J]. Eur Urol, 2012, 62(1):118-125.
- [13] Ploussard G, Shariat SF, Dragomir A, et al. Conditional survival after radical cystectomy for bladder cancer: evidence for a patient changing risk profile over time[J]. Eur Urol, 2014, 66(2):361-370.
- [14] 吴树军, 苏文涛, 张军民. 卡介苗不同治疗方案对高危非肌层浸润性膀胱癌远期生存率的影响效果观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(10):823-826.

(收稿日期: 2022-10-07)

(上接第 547 页)

- [6] Cheng RZ, Shkolyar E, Chang TC, et al. Ultra-Low-Dose CT: An Effective Follow-Up Imaging Modality for Ureterolithiasis [J]. J Endourol, 2020, 34(2):139-144.
- [7] 刘玉峰, 张会杰, 陈海平, 等. 输尿管壁厚度预测肾绞痛后输尿管结石自行排出的可能性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(3):172-174, 179.
- [8] 杨彤威, 李原学, 张鑫, 等. 术前 CT 测量输尿管壁最大厚度预测输尿管嵌顿性结石及镜下钬激光碎石疗效的价值[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(5):780-783.
- [9] Daly KF, Horan MT, Lincoln MC, et al. Predictors of Stone-Related Events in Asymptomatic Untreated Intrarenal Calculi[J]. J Endourol, 2022, 36(4):444-447.
- [10] 赵书晓, 李峰, 覃智标, 等. 泌尿系 CT 定量分析对输尿管结石嵌顿的预测价值[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2021, 15(2):126-129.
- [11] Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, et al. Ureteral wall thickness as a significant factor in predicting spontaneous passage of ureteral stones of ≤ 10 mm: a preliminary report[J]. World J Urol, 2019, 37(5):913-919.
- [12] 王蕊, 毛崇文, 李松, 等. CT 三维纹理分析对输尿管结石激光碎石术疗效的预测[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(3):288-293.
- [13] Zorba OÜ, Ogullar S, Yazar S, et al. CT-Based Determination of Ureteral Stone Volume: A Predictor of Spontaneous Passage[J]. J Endourol, 2016, 30(1):32-36.
- [14] 刘斯平, 邹月芬, 李德龙, 等. MSCT 测量肾输尿管结石 MSD 及 SSD 预测 ESWL 疗效[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(6):888-890, 898.
- [15] 张艳, 宣枫, 卫冰冰. 基于 CT 检查的输尿管结石相关参数预测 ESWL 疗效的临床价值[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(2):250-253.
- [16] Chandhoke R, Bamberger JN, Gallante B, et al. Pericalculus Ureteral Thickness on Computed Tomography Predicts Stone Impaction at Time of Surgery: A Prospective Study[J]. J Endourol, 2020, 34(1):107-111.

(收稿日期: 2022-10-14)