

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.016

经尿道二次电切治疗 T₁ 期非肌层浸润性膀胱癌的临床研究*李元, 鲜鹏[△], 刘南, 罗宏, 李俊, 戴君勇, 宋彦平

(重庆市肿瘤研究所泌尿外科 400030)

[摘要] **目的** 探讨经尿道二次电切(Re-TUR)治疗 T₁ 期非肌层浸润性膀胱癌的意义及安全性。**方法** 该科于 2013 年 1 月至 2014 年 11 月接诊的 41 例 T₁ 期非肌层浸润性膀胱癌患者,首次膀胱肿瘤电切术后 4~6 周进行 Re-TUR 治疗。其中男 33 例,女 8 例。首次手术肿瘤单发者 24 例,多发者 17 例。肿瘤最大直径大于或等于 3 cm 者 13 例,小于 3 cm 者 28 例。首次治疗均为经尿道膀胱肿瘤电切术,病理报告均为 T₁ 期尿路上皮癌。**结果** 41 例患者均顺利完成手术,无严重并发症发生。术后病检 7 例有肿瘤残留或肿瘤复发(17.07%),其中的 3 例为肿瘤基底肿瘤残留,4 例为新发肿瘤;1 例患者 Re-TUR 病理分级从 G₂ 升至 G₃。随访 3~27 个月(平均 13.2 个月),复发 9 例,其中 Re-TUR 阳性者 3 例(42.86%,3/7),Re-TUR 阴性者 6 例(17.65%,6/34)。**结论** 经尿道 Re-TUR 治疗 T₁ 非肌层浸润性膀胱癌安全可行,其意义主要在于遴选出高危患者进一步积极治疗,对降低非肌层浸润性膀胱癌的复发率可能有一定作用。

[关键词] 膀胱肿瘤;二次电切术;经尿道膀胱肿瘤电切术**[中图分类号]** R737.14**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)12-1635-03Clinical research of repeat transurethral resection for treating stage T₁ of non-muscle invasive bladder cancer*Li Yuan, Xian Peng[△], Liu Nan, Luo Hong, Li Jun, Dai Junyong, Song Yanping

(Department of Urologic Surgery, Chongqing Municipal Tumor Research Institute, Chongqing 400030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the significance and safety of repeat transurethral resection(Re-TUR) for treating stage T₁ of non-muscle invasive bladder cancer. **Methods** The clinical data were retrospectively analyzed on 41 cases of stage T₁ of non-muscle invasive bladder cancer in this department of our hospital from January 2013 to November 2014. All cases underwent Re-TUR at 4-6 weeks after primary surgery. Among them, 33 cases were male and 8 cases were female, 24 cases were single tumor and 17 cases were multiple tumors at first operation. The maximal tumor diameter was ≥ 3 cm in 13 cases and < 3 cm in 28 cases. The first treatment was transurethral resection of bladder tumor(TUR-Bt). The pathological report was the stage T₁ of urothelium cancer. **Results** All 41 cases were completed the operation smoothly, and no serious complication occurred. In the postoperative pathological examination, 7 cases(17.07%) had tumor residue or tumor recurrence, among them, 3 case had residue of tumor base and 4 cases were new onset tumor; the pathological grade at Re-TUR in 1 case was increased from G₂ to G₃. The follow up lasted for 3-27 months(average 13.2 months), 9 cases relapsed, 3 cases (42.86%, 3/7) were positive at Re-TUR and 6 cases(17.65%, 6/34) were negative at Re-TUR. **Conclusion** Re-TUR for treating stage T₁ of non-muscle invasive bladder cancer is safe and feasible, its significance to pick out high-risk patient for conducting further active treatment, which may have certain effect for reducing the recurrence rate of non-muscle invasive bladder cancer.

[Key words] bladder tumor; repeat transurethral resection; transurethral resection of bladder tumor

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,在我国膀胱癌的发病率为泌尿系统第 1 位^[1]。在新发的膀胱肿瘤中,非肌层浸润性膀胱癌占 70.0%,在非肌层浸润性膀胱癌中,T₁ 期肿瘤占 20.0%,因 T₁ 期肿瘤侵犯黏膜下组织,血管及淋巴管较为丰富,故 T₁ 期肿瘤比 Ta 期肿瘤更容易复发和转移^[2]。目前,经尿道膀胱肿瘤电切术是治疗初发的非肌层浸润性膀胱癌的首选方法,但近年来有研究表明首次电切术后短期内进行二次电切术(repeat transurethral resection, Re-TUR)可以更有效清除肿瘤残余及取得更准确的病理分期。本科于 2013 年 1 月至 2014 年 11 月对接诊的 41 例 T₁ 期非肌层浸润性膀胱癌患者,首次膀胱肿瘤电切术后 4~6 周进行 Re-TUR 治疗,安全有效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 11 月接诊的 41 例非肌层浸润性膀胱癌患者,其中男 33 例,女 8 例,年龄 26~81 岁,平均 60.9 岁。首次发现膀胱肿瘤单发者 24 例,肿瘤多发者 17 例。肿瘤最大直径大于或等于 3 cm 者 13 例,小于或等于 3 cm 者 28 例。首次治疗均为经尿道膀胱肿瘤电切术,病理报告均为尿路上皮癌,浸润深度为固有层,分期 T₁。首次手术时尿路上皮癌的病理分级其中 10 例患者为 G₁,14 例患者为 G₂,17 例患者为 G₃。均于首次电切术后 4~6 周施行 Re-TUR。

1.2 方法 术前常规检查排除手术禁忌证,采用气管插管全身麻醉或腰-硬联合麻醉,患者截石位,Re-TUR 部位包括:(1)

表 1 Re-TUR 病检阳性与阴性患者分类比较(n)

组别	肿瘤数目		肿瘤大小		病理分级			EROTC 复发分级		首次切除肌层	
	单发	多发	>3 cm	<3 cm	G ₁	G ₂	G ₃	中危	高危	有肌层	无肌层
Re-TUR 阳性组	2	5	1	6	0	1	6	0	7	4	3
Re-TUR 阴性组	22	12	27	7	10	13	11	22	12	30	4
P	0.170		0.003		0.030			0.006		0.002	

P 值为阳性组阳性率的比较, G₁、G₂、G₃ 之间差异无统计学意义(P>0.05); EROTC: 欧洲癌症研究组织协会。

表 2 术后随访情况(n)

组别	肿瘤数目		肿瘤大小		病理分级			EROTC 复发分级		首次切除肌层		Re-TUR 情况	
	单发	多发	≥3 cm	<3 cm	G ₁	G ₂	G ₃	中危	高危	有肌层	无肌层	阳性	阴性
复发组	2	7	5	4	1	2	6	1	8	5	4	3	6
未复发组	22	10	8	24	9	12	11	21	11	29	3	4	28
P	0.030		0.182		0.214			0.004		0.04		0.330	

P 值为复发组复发阳性率的比较。

第 1 次电切手术瘢痕及周围 1~2 cm 范围黏膜, 包括原肿瘤基底肌肉组织; (2) 新发或可疑新发病灶; (3) 膀胱黏膜可疑病变, 即任何黏膜有红肿, 血管分布异常的黏膜。Re-TUR 后 24 h 内给予化学治疗药物(羟喜树碱 17 例, 丝裂霉素 9 例, 吡柔比星 5 例, 表柔比星 7 例, 其他 3 例)膀胱即刻灌注治疗。术后每周进行膀胱灌注 1 次, 共 8 次, 之后每月灌注 1 次至术后 1 年。第 1 年每 3 个月复查膀胱镜, 1 年之后每半年复查膀胱镜。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以率或构成比表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

41 例患者均顺利完成手术, 手术时间 20~80 min, 平均 (35.0±17.2) min, 无术中输血、中转开放手术等。1 例患者因肥厚型心肌病、永久性人工心脏起搏器置入, 术中发生心房纤颤转入重症监护室监护; 1 例患者因术后膀胱血凝块堵塞行经膀胱镜膀胱血块清除术, 其余无重要并发症发生。术后病理检查, 34 例患者 Re-TUR 未发现肿瘤残留或肿瘤复发。7 例患者 Re-TUR 时病检阳性, 阳性率 17.07%, 其中 3 例为肿瘤基底肿瘤残留, 4 例为新发肿瘤; Re-TUR 肿瘤分级升级 1 例, 从 G₂ 升至 G₃, 未发现肿瘤分期升高患者。所有患者均获随访, 随访时间 3~27 个月, 平均 13.2 个月, 复发 9 例, 其中 Re-TUR 阳性者 3 例 (42.86%, 3/7), Re-TUR 阴性者 6 例 (17.65%, 6/34)。具体情况见表 1、2。

3 讨 论

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 初次诊断时, 约 70.00% 患者为非肌层浸润性膀胱癌^[3], 目前此类患者首选治疗方案为经尿道膀胱肿瘤电切术。经尿道膀胱肿瘤电切术具有安全微创且有效的优点, 但近年来研究发现, 经尿道膀胱肿瘤电切术后肿瘤残留和分期低估比例较高。有文献报道, 首次电切手术后的肿瘤残余率为 20.30%~78.60%, 而患者肿瘤分期被低估的比例为 1.70%~64.00%^[4]。因此, 一些学者提出非肌层浸润性膀胱癌首次电切 2~6 周后进行 Re-TUR, 可以更有效清除肿瘤残余及取得更准确的病理分期。一些研究表明 Re-TUR 可以降低患者肿瘤复发率和进展率。

Divrik 等^[5]的研究中, 进行 Re-TUR 的 93 例患者中有 37 例患者出现了肿瘤复发, 7.00% 患者出现肿瘤进展, 而未进行 Re-TUR 的 98 例患者中有 70 例患者肿瘤复发, 24.00% 患者出现肿瘤进展, 大大高于施行 Re-TUR 的患者。Grimm 等^[6]的研究发现, 施行 Re-TUR 的非肌层浸润性膀胱癌患者, 5 年存活率为 66.00%, 明显高于未行 Re-TUR 治疗患者 41.00% 的 5 年存活率。2013 年欧洲泌尿外科协会 (EAU) 指南提出, 对首次手术切除不完整、标本中没有肌层、病理分级为高级别或 T₁ 期的患者, 在第一次手术后 2~6 周应当实施 Re-TUR 术, 认为 Re-TUR 可以降低新诊断的 T₁ 期膀胱癌的复发率和进展率^[7]。对此有一些学者的研究提出不同意见, 认为 Re-TUR 肿瘤残留的原因主要是首次电切切除范围和深度不足造成, 为手术质量所致, 常规 Re-TUR 可能增加费用和并发症^[7-8]。

Re-TUR 中操作与常规经尿道膀胱肿瘤电切术无明显差别, 本组 42 例患者 1 例出现术后膀胱血凝块堵塞, 未出现膀胱穿孔等并发症。作者的体会是在 Re-TUR 过程中, 应避免膀胱过度充盈, 膀胱注水量在 150 mL 左右。首次电切术后局部膀胱壁变薄, 若膀胱过度充盈容易造成膀胱穿孔; 使用等离子电切, 因其电切环细小, 电辐射范围小, 可以更精准地切除病变, 防止副损伤, 等离子电切可以降低闭孔反射的发生机会, 避免因为闭孔反射造成的膀胱穿孔^[9]。

本研究的 41 例患者均为 T₁ 期膀胱癌患者, 经过 Re-TUR, 术后病检阳性 (肿瘤残留或新发肿瘤) 7 例, 阳性率 17.07%, 肿瘤分级低估者 1 例 (2.40%), 与其他类似的 Re-TUR 相关研究相比略低。分析原因可能为本研究 41 例患者首次电切时, 34 例患者有肿瘤肌层标本, 且明确肌层未受累及。3 例基底残留肿瘤患者中 2 例首次电切均未明确有肌层组织。首次电切是否切除肌层不但影响病理分期分级的准确性, 也会影响 Re-TUR 时肿瘤的残留率^[10]。膀胱癌复发的理论主要为^[11]: (1) 多中心学说, 即肿瘤形成即具有多中心性, 肉眼可见肿瘤切除后其他微病灶继续生长; (2) 癌细胞播散, 即手术中脱落的癌细胞种植在膀胱壁生成新发肿瘤; (3) 癌细胞残留, 即首次切除不完整残余肿瘤在原位复发。Re-TUR 主要可以降低后两种因素造成的肿瘤复发机会。

电切标本切除肿瘤肌层送检是对肿瘤进行准确分期和尽量避免肿瘤残留的重要因素^[10-12];但有时肿瘤基底范围过大或受肿瘤位置限制(膀胱顶壁、输尿管壁内段走行区等),可能对获取完整的肿瘤肌层标本造成一定的限制。此外,对于切除标本的处理,应尽量分别送检,将浅表的肿瘤组织,肿瘤根部组织,肌层组织单独送检,特别注意肿瘤基底处的肌层组织与肿瘤周围的肌层组织应当分开送检,避免取材不足造成的肿瘤分期低估。本研究对于切除范围足够,切除组织中有肌肉组织的 34 例患者,4 例 Re-TUR 组织阳性(3 例其他部位新发肿瘤,1 例原肿瘤基底残留),Re-TUR 阳性率 11.76%,与无肌层患者相比,阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 Re-TUR 发现肿瘤残留或复发的患者中,多数为病理分级高分级,肿瘤大于或等于 3 cm,肿瘤多发的患者,但根据统计学结果,肿瘤数目与 Re-TUR 发现肿瘤残留间差异无统计学意义($P > 0.05$)。Liu 等^[13]报道 T₁ 期的肿瘤 Re-TUR 发现肿瘤残留率与肿瘤大小相关。而 Klän 等^[14]的研究也认为肿瘤的数目与肿瘤残留率无相关性。但有部分报道^[15-16]认为多发肿瘤与肿瘤残留率有显著关系。肿瘤数目、大小与肿瘤残留率的关系仍有待进一步研究。按病理学分级分组,组间差异也无统计学意义($P > 0.05$),可能与本研究使用的 WHO1973 版分级有关,若按照 WHO2004 版分为高级别与低级别,两者之间差异可能会更明显。若按 EORTC 膀胱癌危险度评分,Re-TUR 术后病检阳性者,首次电切后复发率评分均为 7 分及以上,即复发高危患者。EORTC 中危组与高危组之间,Re-TUR 阳性率及随访中的复发率差异均有统计学意义。作者认为对于 T₁ 期的膀胱癌患者,若根据 EORTC 评分复发高危患者,行 Re-TUR 是有必要的,可以发现短期内肿瘤复发,对于 EORTC 评分复发中危患者,若首次电切标本无肌层或切除范围不充分者,也应在短期内行 Re-TUR 治疗,有助于更准确评估患者的肿瘤分期分级。对于首次电切范围充分,肌层组织足够的 EORTC 评分复发中危患者,可根据患者意愿进行 Re-TUR 或短期内密切随访。虽然本研究随访期较短,但仍然发现 Re-TUR 病检阳性的患者,术后短期内复发的概率较高 3 例(42.86%, 3/7),大于 Re-TUR 病检阴性的患者 6 例(17.65%, 6/34)。因此 Re-TUR 的意义不仅在于切除患者残存或复发的肿瘤,更在于遴选出可能有复发或进展高危的患者。Kitamura 等^[17]认为在 Re-TUR 中发现残留肿瘤的 T₁ 期膀胱癌患者,应根据不同结果进行进一步治疗。作者认为对于 Re-TUR 病检阳性的患者,即使 6/34 术后分期仍为 T₁ 期肿瘤,都应考虑更积极的治疗方案,如全身化学治疗、根治性膀胱切除术等。

参考文献

[1] 顾方六,刘玉立. 50 年泌尿男性生殖系肿瘤发病和构成情况的变迁[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(2): 23-25.

[2] 那彦群,叶章群,孙颖浩. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 20-60.

[3] Ro JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer[J]. Urol Clin North Am, 1992, 19(3): 435-553

[4] Shim JS, Choi H, Noh TI, et al. The clinical significance of

a second transurethral resection for T₁ high-grade bladder cancer: Results of a prospective study[J]. Korean J Urol, 2015, 56(6): 429-434.

- [5] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, 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.
- [6] Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study[J]. J Urol, 2003, 170(2 Pt 1): 433-437.
- [7] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013[J]. Eur Urol, 2013, 64(4): 639-653.
- [8] 温晓飞,温机灵,仇广明,等. 高级别非肌层浸润性膀胱癌无需常规二次经尿道电切[J]. 上海医学, 2012, 36(7): 855-859.
- [9] Faba OR, Palou J, Breda A, et al. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer: update for a better identification and treatment[J]. World J Urol, 2012, 30(6): 833-840.
- [10] 张启发,刘剑新,韩孝州,等. T₁G₃ 期膀胱癌 2 种电切方式的二次电切疗效比较[J]. 蚌埠医学院学报, 2015(6): 749-751.
- [11] 黄洁夫,湛海伦,杨飞,等. 初次 TURB-t 术后病理分期低估原因的分析及处理策略[J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33(6): 434-438.
- [12] Drăgoescu O, Tomescu P, Pănuș A, et al. Adjuvant treatment of intermediate risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. Curr Health Sci, 2014, 40(1): 47-50.
- [13] Liu W, Qi L, Zu X, et al. A preoperative marker panel for the prediction of residual tumor and the decision making for repeat transurethral resection[J]. Urol Oncol, 2015, 33(4): 165. e9-165.
- [14] Klän R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T₁ transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 1991, 146(2): 316-318.
- [15] 吴慧玲,戴国平,杜小文. T₁G₃ 膀胱癌二次电切治疗体会[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(8): 569-571.
- [16] Cao M, Yang G, Pan J, et al. Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 1416-1419.
- [17] Kitamura H, Kakehi Y. Treatment and management of high-grade T1 bladder cancer: what should we do after second TUR[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(4): 315-322.