

T₁ 期膀胱癌行二次电切的意义及后续治疗的选择

陈锦超, 王 华

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:二次电切应用于 T₁ 期膀胱癌, 可以纠正首次电切的错误分期、清除残留肿瘤组织, 而且减少膀胱肿瘤的复发和进展。T₁ 期膀胱癌二次电切的阳性率与首次电切时的肿瘤特点(肿瘤分级、肿瘤大小、肿瘤数量)相关。T₁ 期膀胱癌二次电切阳性发现(首次电切的肿瘤残留)不利于预后, 分期高的预后差。需要根据二次电切时不同的病理分期制定不同的治疗策略, 对于 T₀、T_a、T_{is} 期需行 bacillus Calmette-Guérin (BCG) 灌注, T₁ 期尽早实施膀胱全切可能会获益, T₂ 期及以上应积极实施膀胱全切。

关键词:膀胱肿瘤; 二次电切; 预后

中图分类号: R737.14 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)12-0982-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.12.A011

The Role of Repeat Transurethral Resection in T₁ Bladder Tumor and the Choice of Following Strategies of Treatment

CHEN Jin-chao, WANG Hua

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Repeat transurethral resection (Re-TUR) is indicated for T₁ bladder tumors. A re-TUR can reduce a significant percentage of residual tumors, detect muscle invasive disease, and significantly decrease the recurrence and progression rates. The rate of positive findings of re-TUR (residual tumors) is associated with the characteristics of bladder tumors at primary TUR, such as tumor size, tumor grade and tumor number. Furthermore, the positive findings indicate worse prognosis. Different strategies of treatment should be made according to the different findings at re-TUR. For patients with T₀, T_a and T_{is} tumors at re-TUR, intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy is needed. For patients with T₁ at re-TUR, early cystectomy may benefit, and patients with more than T₂ bladder tumors at re-TUR should receive cystectomy immediately.

Key words: bladder neoplasms; repeat transurethral resection; prognosis

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 在美国膀胱癌发病率居恶性肿瘤的第 5 位, 男性癌症死亡原因中膀胱癌排在第 8 位^[1]。大约有 75% 的膀胱癌局限于黏膜层(T_a、T_{is})或黏膜下层(T₁), 即非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC), 相对于肌层浸润性膀胱癌 (MIBC) (T₂₋₄), NMIBC 拥有较长的生存时间和较低的癌症特异性死亡率^[2]。NMIBC 的 5 年生存率可达 80%~90%, 相反地, MIBC 的 5 年生存率只有 17%~66%^[3]。但是, 相对于其他 NMIBC, 占 NMIBC 30% 的 T₁ 期膀胱癌却有较高的肿瘤进展、转移和死亡风险^[4]。

收稿日期: 2017-07-27

通讯作者: 王华, E-mail: wanghua@zjcc.org.cn

大部分 T₁ 期膀胱癌都是高级别的, 易复发、进展为肌层浸润性膀胱癌, 甚至侵犯膀胱外组织。

经尿道膀胱肿瘤电切术 (TUR-BT) 是治疗 T₁ 期膀胱癌的首选治疗措施, 其目的是做出准确的诊断和完全切除肉眼所见的肿瘤^[5]。但是研究发现 T₁ 期膀胱癌首次电切后分期被低估率可达 30%, 膀胱肿瘤残留率可达 33%~43%^[6,7]。自从 1969 年 Bressel 提出二次电切 (Re-TUR) 以来, 膀胱肿瘤二次电切得到广泛开展。欧洲泌尿外科协会 (EAU) 指南建议对于 T₁ 期膀胱癌在首次电切 2~6 周后选择实施二次电切^[2]。

1 T₁ 期膀胱癌二次电切的意义

膀胱肿瘤行二次电切的目的是纠正首次电切的错误分期、清除残留肿瘤组织。膀胱肿瘤的准确分期是后续治疗的基础。Herr 等^[6]研究发现,对于首次电切诊断为 T₁ 期膀胱癌患者有高达 30% 在二次电切后分期提高到了 MIBC。一项囊括了 2262 例膀胱癌患者的 Meta 分析显示,首次电切分期为 T₁ 期的膀胱癌患者在 Re-TUR 时分期提高比例为 24%^[8]。Divrik 等^[7]报道的一项针对首次电切诊断为 T₁ 期膀胱癌患者的前瞻性随机对照试验显示,行二次电切组 105 例患者中有 8 例分期升级为 T₂ 期。我们之前的研究显示对 72 例首次电切诊断为 T₁ 期膀胱癌患者进行二次电切,有 3 例分期提高为 T₂ 期^[9]。影响二次电切时肿瘤分期提高的因素与首次电切标本中是否存在深层的肌肉组织相关。一项研究显示,TUR 标本中有 51% 的病例未发现肌层组织,这可能导致肿瘤分期被低估^[10]。另一项研究指出,当存在深层肌肉组织时,15% 的病例在二次电切时分期提高为 T₂ 期,当不存在深层肌肉组织时,45% 的病例在二次电切时分期提高为 T₂ 期^[11]。此外,Gill 等^[12]发现首次电切肿瘤分期提高还与肿瘤分期、肿瘤分级、肿瘤类型(实性/乳头状)相关。因此,对于 T₁ 期膀胱癌患者,尤其是首次电切标本无深层肌肉组织时,需要行二次电切,从而能够及时发现 MIBC 病例,使这部分患者可以及时地接受根治性膀胱切除术。

除了纠正错误分期,二次电切还可以减少 T₁ 期膀胱肿瘤的复发和进展。Divrik 等^[7]研究发现,二次电切可使 T₁ 期膀胱癌患者的中位无复发生存时间从 12 个月延长到 47 个月,肿瘤进展率则从 23.5% 下降到 6.5%,并且提高了肿瘤特异性生存时间,但对总生存时间无显著影响。有研究者回顾性地把 2451 个 T1G3 膀胱癌患者分成 4 组(施行/不施行二次电切,首次电切标本存在/不存在肌层组织),研究终点为肿瘤复发、进展、肿瘤特异性生存和总生存,多因素分析显示二次电切只对首次电切标本中不存在肌层组织的患者获益,对首次电切组织中存在肌层组织患者的意义不大^[13]。结合之前的研究,提示二次电切改善 T₁ 期膀胱癌患者预后的原因可能与二次电切可以及时地发现肌层浸润性肿瘤相关。

2 T₁ 期膀胱癌二次电切阳性率的影响因素及预测意义

既往研究显示影响二次电切阳性率(首次电切后膀胱肿瘤残留)的因素很多,包括肿瘤分级、肿瘤形状、肿瘤数量、术者经验、手术质量等^[4]。而对于 T₁ 期膀胱癌,Divrik 等^[7]发现二次电切阳性率与肿瘤大小、数量和分级相关。Takaoka 等^[14]发现对于高危 T₁ 期膀胱癌二次电切阳性率与并存原位癌相关。Orsola 等^[15]研究认为高级别 T₁ 期膀胱癌二次电切阳性率与肿瘤大小和合并原位癌相关。因此,如果发现术后病理分期为 T₁ 期,并且膀胱肿瘤体积较大、多发、高级别或者并存原位癌时,首次电切后肿瘤残留的概率较大,应积极实施二次电切。

二次电切时阳性/阴性发现对患者预后有什么预测意义呢? Herr 等^[16]报道了 710 例多发浅表性膀胱癌患者行二次电切,二次电切阴性患者肿瘤复发率为 53%,进展率为 9%,二次电切病理为 TaG1、TaG3、T1 的复发率、进展率都较阴性患者高。Bishr 等^[17]研究发现对于高危 NMIBC,二次电切阴性患者的肿瘤复发和进展率较二次电切阳性患者显著降低(39% vs 83%,6% vs 34%)。Takaoka 等^[14]报道高级别 T₁ 期膀胱癌中二次电切病理为 T₀/T_a 与肿瘤复发呈显著相关性,但与肿瘤进展无显著相关性。Dalbagni 等^[18]报道,对于 T₁ 期膀胱癌,二次电切的病理分期低于 T₁ 期的患者,较分期为 T₁、T₂ 期患者的肿瘤特异性死亡率低,但该研究未提供肿瘤复发的数据。从上述研究可以看出二次电切阳性发现与肿瘤复发、进展相关,不利于患者的预后,而且二次电切时的病理分期越高对预后越不利。因此,需要根据二次电切时不同病理结果(T₀、T_a、T₁、T₂ 及以上)制定不同的治疗策略。

3 T₁ 期膀胱癌二次电切后的治疗策略

对于二次电切未发现肿瘤残留(T₀)的患者应该采取何种治疗措施,等待观察还是 BCG 膀胱灌注?既往研究认为 T₁ 期膀胱癌 TURBT 术后实施膀胱内 BCG 灌注较单纯的 TURBT 术可以有效降低肿瘤复发和进展风险^[19]。因此众多指南推荐 T₁ 期膀胱癌在 TURBT 术后进行 1~3 年全剂量的 BCG 灌注治疗。

而对于二次电切时未发现肿瘤残留的 T₁ 期膀胱癌患者是否需要行 BCG 灌注治疗的研究较少。Iida 等^[20]把 207 例新发 T₁ 期膀胱癌患者分为 4 组,第 1 组行二次电切+BCG 灌注,第 2 组行单纯二次电切,第 3 组行单纯 BCG 灌注,第 4 组未行二次电切或 BCG 灌注,研究发现第 1、2 组之间和第 1、3 组之间的肿瘤无复发生存时间(RFS)存在显著性差异,且 BCG 灌注是二次电切后影响 RFS 的独立危险因素。其中,在行二次电切的患者中有 31 例二次电切的病理为 T₀,在这 31 例中有 12 例行 BCG 灌注,19 例未行 BCG 灌注,发现行 BCG 灌注的 12 例中只有 1 例出现相同部位的复发,而未行 BCG 灌注的 19 例中有 11 例出现了复发(10 例为异于原发灶的复发,1 例为原发灶复发)。这提示高级别 T₁ 期膀胱癌即使肿瘤完整切除也需要行 BCG 灌注以防止不同部位的复发。因此 2017 年 NCCN 指南推荐 T₁ 期膀胱癌二次电切病理为 T₀ 期的患者实施 BCG 膀胱灌注^[21]。但是,BCG 灌注化疗可能给患者带来明显的副作用和经济负担,因此还需要更多的临床研究去进一步证实 BCG 在此类患者中的价值。

对于二次电切时发现 T_{is} 的膀胱癌患者,由于 T_{is} 膀胱癌本身是预后不佳的危险因素,而且其难以在膀胱镜下有效识别,因此很难通过 TURBT 完整切除^[22]。所以目前推荐对于 T_{is} 膀胱癌行 BCG 灌注治疗^[2]。早期行膀胱切除可能存在过度治疗,对于 BCG 治疗后复发的患者可以考虑实施膀胱切除治疗^[22]。

首次电切为 T₁ 期膀胱癌而二次电切的病理结果变为 T_a,这样的现象并不少见。作者之前的研究显示在 72 例接受二次电切的 T₁ 期膀胱癌患者中有 24 例阳性,其中 T_a 期占 5 例^[9]。Takaoka 等^[14]报道高级别 T₁ 期膀胱癌中二次电切病理为 T_{is}/T_a 的患者比例为 29%,而且研究显示这与肿瘤复发呈显著相关性,但与肿瘤进展无显著相关性。虽然 T₁ 期膀胱癌二次电切病理诊断为 T_a 并不少见,但是关于其治疗的研究报道缺乏。Kitamura 等^[23]认为二次电切病理为 T_a 期膀胱癌的处理方式应与二次电切的病理为 T_{is} 期膀胱癌类似,推荐行 BCG 灌注治疗,同时积极行膀胱镜了解复发、进展情况。

对于二次电切病理仍然是 T₁ 期的患者,作者之前的研究显示这部分患者在二次电切阳性的患者中比例最高(14/24)^[9]。Herr 等^[24]研究发现对于首次电

切病理为 T₁ 期、二次电切残留肿瘤分期仍为 T₁ 的膀胱癌患者,其 5 年进展为 MIBC 的比例为 82%,而二次电切未发现肿瘤残留的患者 5 年进展为 MIBC 的比例只有 19%,二次电切时的病理分期是 5 年疾病进展率最有意义的预测因素。此外,有研究表明 T₁ 期膀胱癌患者行膀胱全切后的病理有很大比例(可达 50%)为肌层浸润性膀胱癌^[25,26]。并且,如果 T₁ 期膀胱癌进展为 MIBC 后行膀胱全切的生存率只有 1/2,提示二次电切后立即行膀胱全切可能存在获益^[27]。然而有趣的是,也有研究显示,T₁ 期膀胱癌行二次电切时病理为 T₁ 期,早期膀胱切除和保膀胱治疗的总生存和肿瘤特异性生存时间无显著性差异,这可能与二次电切能减少膀胱癌的复发和进展相关^[18,28]。但是,这些研究样本量相对较小,且为回顾性研究,可能存在一定的偏倚,需要更大规模的前瞻性研究进一步证实。因此,虽然膀胱切除术是根治 T₁ 期膀胱癌的有效方式,但由于其手术大、术后并发症多,需要结合患者的情况和意愿综合考虑。如果二次电切时发现膀胱肿瘤分期升级(T₂ 及以上分期),膀胱切除治疗是标准的治疗方式^[2]。

总之,二次电切可以纠正首次电切的分期错误、清除残留肿瘤组织,改善预后。T₁ 期膀胱癌如果肿瘤体积较大、多发、高级别或者并存原位癌时,二次电切的阳性率较高。二次电切的阳性结果与肿瘤复发、进展相关,不利于患者的预后,需要根据二次电切时不同的病理分期制定不同的治疗策略,对于部分阳性患者应尽早实施膀胱全切。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer[M]. Arnhem: European Association of Urology, 2015.
- [3] 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.
- [4] Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why?[J]. Eur Urol, 2004, 45(5): 539-546.
- [5] Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: international consensus

- panel[J]. *Urology*, 2005, 66(6 Suppl 1): 108–125.
- [6] Herr HW. Role of repeat resection in non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(8): 1041–1046.
- [7] 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.
- [8] Vianello A, Costantini E, Del Zingaro M, et al. Repeated white light transurethral resection of the bladder in nonmuscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis[J]. *J Endourol*, 2011, 25(11): 1703–1712.
- [9] Chen JC, Li T, Ning XH, et al. Clinical significance of residual tumors at repeat transurethral resection in patients with T1 bladder cancer[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(14): 1124–1127. [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.]
- [10] Maruniak NA, Takezawa K, Murphy WM. Accurate pathologic staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling[J]. *J Urol*, 2002, 167(6): 2404–2407.
- [11] Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours[J]. *BJU Int*, 2008, 102(9 Pt B): 1242–1246.
- [12] Gill TS, Das RK, Basu S, et al. Predictive factors for residual tumor and tumor upstaging on relook transurethral resection of bladder tumor in non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Urol Ann*, 2014, 6(4): 305–308.
- [13] Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. The impact of retransurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin [J]. *BJU Int*, 2016, 118(1): 44–52.
- [14] Takaoka E, Matsui Y, Inoue T, et al. Risk factors for intravesical recurrence in patients with high-grade T1 bladder cancer in the second TUR era[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(4): 404–409.
- [15] Orsola A, Cecchini L, Raventós CX, et al. Risk factors for positive findings in patients with high-grade T1 bladder cancer treated with transurethral resection of bladder tumour (TUR) and bacille Calmette-Guérin therapy and the decision for a repeat TUR[J]. *BJU Int*, 2010, 105(2): 202–207.
- [16] Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2006, 97(6): 1194–1198.
- [17] 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.
- [18] Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2009, 56(6): 903–910.
- [19] Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy [J]. *Urology*, 2007, 69(1): 78–82.
- [20] Iida K, Naiki T, Kawai N, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy after the second transurethral resection significantly decreases recurrence in patients with new onset high-grade T1 bladder cancer[J]. *BMC Urol*, 2016, 16: 8.
- [21] Peter E, Philippe E, Neeraj A, et al. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *Bladder Cancer*, 2017. [Epub ahead of print]
- [22] Burger M, Oosterlinck W, Konety B, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Eur Urol*, 2013, 63(1): 36–44.
- [23] 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.
- [24] Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy?[J]. *J Urol*, 2007, 177(1): 75–79.
- [25] Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(2): 300–309.
- [26] Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, et al. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy[J]. *Urology*, 2008, 71(2): 302–307.
- [27] Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors?[J]. *J Urol*, 2001, 166(4): 1296.
- [28] Sternberg IA, Keren Paz GE, Chen LY, et al. Role of immediate radical cystectomy in the treatment of patients with residual T1 bladder cancer on restaging transurethral resection[J]. *BJU Int*, 2013, 112(1): 54–59.