

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.057

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.057

TURBT在肌层浸润性膀胱肿瘤保留膀胱的作用

尹学来 综述 张亚强 审校

(中国中医科学院广安门医院泌尿外科, 北京 100053)

[摘要] 综述以经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral bladder tumor, TURBT)为主的保留膀胱的方法在肌层浸润性膀胱肿瘤中的应用。以TURBT为主的保留膀胱的方法治疗浸润性膀胱肿瘤, 目前主要有以下几种方法: TURBT、TURBT联合化疗、TURBT联合放疗、TURBT联合放疗及化疗, 本文综述以上疗法的临床治疗进展。目前研究认为以TURBT为主的保留膀胱的方法治疗浸润性膀胱肿瘤患者时, 关键在于病人的选择及密切随访。

[关键词] 肌层浸润性膀胱肿瘤; 经尿道膀胱肿瘤电切; 保留膀胱

Review the main TURBT method used for bladder preservation treating muscle invasive bladder cancer

YIN Xuelai, ZHANG Yaqiang

(Department of Urology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China)

Abstract To review the main TURBT method used for bladder preservation treating muscle invasive bladder cancer. There are some ways as follows for bladder preservation treating muscle invasive bladder cancer with the main TURBT method: TURBT alone, TURBT combined with chemotherapy, TURBT combined with radiotherapy, TURBT combined with trimodality therapy. Summarize the clinical progress of above clinical methods. When we apply the main TURBT method which is used for bladder preservation treating muscle invasive bladder cancer according to current research, it is vital to choose the appropriate patients and need to follow-up closely.

Keywords muscle invasive bladder cancer; transurethral bladder tumor; bladder preservation

膀胱癌中大概有30%为肌层浸润性膀胱肿瘤(muscle invasive bladder cancer, MIBC), 而其余70%的非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)中大概有10%~20%会进展为MIBC^[1]。根治性膀胱切除淋巴结清扫加尿流

改道术目前作为MIBC的“金标准”, 但此术式严重影响患者的生活质量。对于膀胱肿瘤, 经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral bladder tumor, TURBT)既可以作为诊断的方法, 提供肿瘤的分期及分级, 也可以作为治疗的方式, 既是NMIBC的

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-11

通信作者 (Corresponding author): 张亚强, Email: ssqcl123@126.com

基金项目 (Foundation item): 北京市自然科学基金 (7132226), 北京中医药科技发展基金资助 (JJ2013-63)。This work was supported by Beijing Science and Technology Major Project Foundation (7132226) and Beijing Chinese medicine science and Technology Development Fund (JJ2013-63), P. R. China.

标准治疗方式,也是MIBC患者保留膀胱的主要治疗方式,此外对于不耐全切手术的患者还可以减轻瘤负荷。目前对MIBC采用TURBT的方式来保留膀胱的治疗方式主要有以下几种方式:

1 经尿道膀胱肿瘤切除术 (TURBT)

单纯TURBT治疗MIBC,最常采用的方式是最大化的TURBT,也有人称为根治性TURBT^[2],但目前这种单独TURBT已甚少用于治疗MIBC患者,临床中在选择这种治疗方式时,筛选合适的患者非常重要。Herr^[3]指出肿瘤必须是孤立的、<2 cm、轻微浸润肌层,不包括原位癌、明显的肿物和相关的肾积水。2014年NCCN指南指出单纯行TURBT后1个月内需再次对肿瘤部位进行根治性切除以了解有无复发。如果没有复发可再进行保守治疗,之后每3个月行膀胱镜及尿细胞学检查。如果复发则寻求其他治疗方法。

一项前瞻性研究^[4]对133名MIBC患者单纯行TURBT,并至少随访15年。结果显示5、10、15年的肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS)为81.9%、79.5%、76.7%,而这三个节点的肿瘤无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为75.5%、64.9%、57.8%。单因素分析和多因素分析后发现年龄是唯一影响总体生存率(overall survival, OS)的预测因素。

另一项研究^[5]对432名MIBC患者进行reTURBT后,病理示为T0或T1的151名患者选择了不同方式治疗(进行TUR,必要时灌注BCG),其中99名患者将TUR作为唯一的治疗的方式的10年无病生存率(disease free survival, DFS)为76%,52名患者接受的膀胱全切的10年DFS为71%。而上述99名患者中有73位患者再次行TUR时,病理为T0的DFS为82%、而其余的26名患者再次行TUR时病理为T1的10年DFS为52%。上述研究的结果不难看出,单纯采用TURBT治疗时多次行膀胱活检时非常必要,并且10年的DFS与多次活检的病理密切相关。

2 TURBT 联合化疗

目前化疗对于膀胱肿瘤的治疗还存在着一定的争议,有研究^[6]认为以顺铂为基础的联合化疗对患者OS有着显著意义,可以增加T2~T4期患者5年5%的存活率。也有研究^[7]认为化疗对患者生存

期没有作用,但可能在保留膀胱的治疗方法中有益。化疗的方法主要有术前新辅助化疗或髂内动脉化疗、术后辅助化疗和姑息性化疗,目前很多指南都推荐新辅助化疗在保留膀胱中的应用,但最近发表在European Urology上一篇文章关于三联疗法的系统综述^[8]认为没有证据表明新辅助化疗能够使所有肌层浸润性膀胱肿瘤患者获益,关键在于患者的选择,文章认为新辅助化疗仅适用于没有肾积水或广泛原位癌的少量T2期患者。在采用化疗时,其毒副作用也不容小觑,需严密注意患者的不良反应。

Solsona等^[9]对146名二期膀胱肿瘤患者进行了分组,其中一组为完全TURBT联合化疗:TURBT后行膀胱活检发现无肿瘤的患者进行化疗(75位),化疗方案为以顺铂为基础的3个周期化疗。然后与另一组行膀胱全切(71位)对比。结果显示保留膀胱组的5、10年的CSS为64.5%和59.8%,和膀胱全切组比较没有显著差异。而肿瘤无进展生存期两者的PFS分别为52.6%和34.5%。

Onozawa等^[10]研究了104位T2-3N0M0膀胱肿瘤患者进行了保留膀胱的治疗,其中52位行TURBT联合三周期的新辅助化疗甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素和顺铂(M-VAC)治疗方案。在中位随访期为56月时有58%的患者存活,有44%的患者保住膀胱,有38%的患者是无肿瘤生存。

Herr等^[11]对111名T2-T3的膀胱癌患者进行TURBT后进行4个周期的M-VAC,然后行TUR进行病理活检发现有60患者为T0,其中28名患者只接受TUR术。对这些患者进行了中位随访时间为10年的研究。其中T2期的19位中有13位(68%)患者在10年的膀胱完好,而T3期的9名中有4名(44%)保持膀胱完好。

Cheon等^[12]研究了T3b、T4a、T4b的78名患者接受了TURBT后静脉化疗,方案为吉西他滨(1 000 mg/m²)和顺铂(70 mg/m²),连续6月,每月一次。中位随访时间为49月,5年生存率为66.2%。单因素分析并认为有无肾积水、肿瘤的T分期以及能否完成化疗周期和预后密切相关。

Chen等^[13]观察比较了T1G3期膀胱癌TURBT术后膀胱灌注化疗药物(表柔比星)联合动脉内化疗(表柔比星、顺铂)和单纯膀胱灌注化疗药物的疗效,结果显示相对于单纯膀胱灌注组,联合化疗复发率为10.3% vs. 45.2%,肿瘤进展率比较为0 vs. 22.6%;中位首次复发时间为15月 vs. 6.5月;总体生存率为96.6% vs. 87.1%。

3 TURBT 联合放疗

放疗用于治疗膀胱肿瘤的病史大约已有100年历史,目前主要可以选用外放疗(external beam radiation therapy, EBRT)、近距离照射(brachytherapy/interstitial radiation therapy, IRT)、3D适型放疗或者调强放射放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)。当病人不适宜行根治性膀胱全切或保留膀胱的三联疗法可考虑单纯的外放疗,但是目前单纯的外放由于疗效较低、短期内复发率高,已不推荐用于临床。研究^[14]表明相对于膀胱癌根治术而言,膀胱肿瘤放疗的患者具有更满意的排尿、排便功能和性功能。采用根治性放疗时,放射性膀胱炎及放射性直肠炎是常见的并发症。在评价患者的放疗副作用可以采用放射治疗协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)标准。

van der Steen-Banasik等^[15]采用回顾性病例对照研究比较了两组不同的治疗方式对T1G3或T2(瘤体<5 cm)的肿瘤患者远期疗效。一组采取膀胱全切(65例,平均随访时间为5.1年)和一组基于TURBT后放疗(76例,平均随访时间为5.7年)。放疗方案为:平均TURBT三周后行外放疗:cT1的患者为1周内3~4次,每次3.5 Gy。cT2的患者为4周内20次,每次2 Gy。1周内行近距离照射:膀胱横切口切开通过2~5根后负荷尿管将Ir-192置入膀胱壁共30或60 Gy连续3或6 d后取出。放疗组的5及10年的OS分别为57%和33%,DSS分别为71%和66%。膀胱全切组的5及10年OS为52%和42%,DSS分别为60%和57%。两组的DSS无论是在5年还是10年均没有显著差异。但是结果显示10年时OS膀胱全切组较放疗组好,而原因可能是两组年龄的差异:选择膀胱全切的患者年龄较小而寿命更长。

van Onna等^[16]回顾性分析了111例T1G3-T2膀胱癌患者,在行TURBT后予外放射治疗(28 Gy,12个周期)后予铱-192 40 Gy短距离照射。5、10、15年的OS分别为70%、55%、51%。DFS分别为60%、47%、23%。

4 TURBT 联合放疗及化疗

此种方法也有称为三联疗法(trimodality therapy):即包括最大安全范围内的经尿道膀胱肿瘤电切术以及联合放化疗。这种方法是目前临床研究最多也是应用最广泛的治疗方式。目前有多

种方案,其中一项北美的研究^[17]是以放疗为基础的联合疗法准则中的步骤为最大化的TURBT后外放疗,剂量达到40 Gy,并行同时段的化疗,起到放射增敏作用。然后膀胱镜监测疗效,如果没有疗效,则行根治术,有效的话继续放化疗,放疗剂量达65 Gy。密切随访,一旦发现肿瘤进展,行挽救性膀胱癌根治术。

一项来自马萨诸塞总医院的临床试验^[18]为348名T2~T4a在新辅助化疗后最大化的TURBT,然后接受以顺铂为基础的化疗和放疗,放疗40 Gy后病理活检。可以达到完全缓解,保留了>70%患者的膀胱。长期生存率和同时期的膀胱全切相当。这项研究的另一个结果则认为新辅助化疗并没有能进一步改善生存率。

一项三期临床多中心的随机对照研究^[19]将360名MIBC患者随机分为放化疗组和放疗组,化疗方案为在放疗的第1~5次和16~20次时静滴5-氟尿嘧啶(500 mg/m³/d)和丝裂霉素C(仅在第1天使用12 mg/m³),放疗方案有两种方案选择:4个周期20次,共55 Gy或者6.5个周期32次,共64 Gy。结果显示:放化疗组2年的局部区域无疾病的生存率(locoregional disease-free survival)为67%,而单纯放疗组为54%。放化疗组和单纯的放疗组的5年的总体生存率分别为48%和35%。化疗联合放疗较单纯放疗可以减少33%的局部复发风险和50%的浸润性复发。此外放化疗对膀胱容量没有影响。

5 讨论

近年来由于保留膀胱的治疗方式能提高患者的生活质量、减少术中或术后的猝死、较小影响患者性功能等优点而越来越受到泌尿外科医师的重视,而且文献报道^[20-21]对于肌层浸润性膀胱肿瘤,无论采取何种保留膀胱的治疗方式,其5年生存率在45%左右,甚至有研究^[22]认为无论采取保留膀胱还是膀胱全切,两者的OS并没有区别。目前保留膀胱的治疗已经列入各大泌尿外科指南,TURBT是这些方法中的主要实施手段,但是目前仍没有标准的纳入标准及治疗方案。保留膀胱的治疗适合于拒绝膀胱全切和身体一般不耐受全切的患者。对于MIBC来说,目前还没有大型RCT研究来说明是以TURBT为主要手段的保留膀胱的综合治疗还是行根治性膀胱切除术更有优势,但Mak等人的一项回顾性研究^[23]表明对于同期的T2~T4a期的膀胱癌患者行根治性膀胱切除或

TURBT术后行放疗及同时段的化疗, 两种方式对患者的总体生存率和疾病特异性生存率并没有区别。此外, 大概有4%~26%的MIBC患者经过保留膀胱的治疗后退化为NMIBC^[24-25]。部分原因可能是, 最初的TURBT时取的活检的临床分期(clinical T-stage, cT-stage)和膀胱根治术后的最终病理(final pathology pT-stage)结果不一致, 这一比例文献^[26]报道高达64%, 其中pT-stage较cT-stage下降的占22%。造成这种原因^[27-28]有在cT-stage时并没有膀胱全切时的完整也不能观察有无淋巴血管侵袭, 此外医生的技术以及有无严格按照指南的标准(TUR的标准)也是造成这种原因之一。因此有人^[29]建议在短期内行re-TUR, 可以对肿瘤起到一个重新评估和治疗作用。

早期的二次TURBT可以减少膀胱肿瘤的复发机率并可增加肿瘤对放化疗的敏感性^[30]。但是TURBT也有一定的局限性, 对单发肿瘤, 行TURBT的复发率在0~15%, 而对于多发的肿瘤复发率则在7%~45%^[31]。此外TURBT时被切下的肿瘤在膀胱内漂浮, 可能会引起膀胱肿瘤种植复发, 甚至有研究^[32]认为TURBT后可在患者血液中检测到循环肿瘤细胞, 即可以引起肿瘤细胞进入血液从而引起远处转移。因此仍需要进一步研究TURBT对肿瘤的影响。因此如何改进TURBT的技术也是目前一个热点, 比如新的能量来源, 目前主要有双极与激光。双极的优势在于可以减少切除组织损伤增加病理的准确性, 还可以减轻闭孔神经反射。激光目前主要为钬激光, 优点为: 术中应用盐水作冲洗液, 减少术中出血和尿管留置时间, 可以最大化肿瘤整块切除, 减少麻醉药物的用量以减少手术麻醉风险。但是缺点是由于组织损伤影响病理报告肿瘤的深度。此外光动力学技术在TURBT中的应用可以清晰地了解肿瘤边缘以最大化切除肿瘤。

以TURBT为主的治疗方式在保留膀胱的患者也面临着以下风险: 临床治疗无效、局部复发、可能需要挽救性膀胱全切, 联合放疗时引起放射性直肠炎、放射性膀胱炎等毒副作用, 联合化疗引起的白细胞降低、脱发、恶心、呕吐等不良反应。因此需要严格入选的病人条件, 谨慎选择患者治疗方式以及采取个体化治疗方案。行保留膀胱的患者需严密的终身监测随访制度: 第1年每3个月行TUR, 然后4年内每6个月检查一次, 此后每年1次^[33]。每次复查时均需要复查泌尿系CT或核磁。一旦膀胱肿瘤进展, 在身体条件允许的情

况下, 仍建议行挽救性膀胱部分切除或全切。

参考文献

1. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(35): 5536-5544.
2. Grob BM, Macchia RJ. Radical transurethral resection in the management of muscle-invasive bladder cancer[J]. *J Endourol*, 2001, 15(4): 419-423; discussion 425-426.
3. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience[J]. *J Urol*, 1987, 138(5): 1162-1163.
4. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol*, 2010, 184(2): 475-80.
5. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 89-93.
6. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2003, 361(9373): 1927-1934.
7. Sternberg CN. Current perspectives in muscle invasive bladder cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(4): 460-467.
8. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(1): 120-137.
9. Solsona E, Climent MA, Iborra I, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(4): 911-999.
10. Onozawa M, Miyayama N, Hinotsu S, et al. Analysis of Intravesical Recurrence After Bladder-preserving Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(9): 825-30.
11. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1298-L301.
12. Cheon J, Chung H, Song J. Efficacy of bladder-preserving therapy for patients with t3b, t4a, and t4b transitional cell carcinoma of the bladder[J]. *Korean J Urol*, 2010, 51(8): 525-530.
13. Chen J, Yao Z, Qiu S, et al. Comparing intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy versus intravesical chemotherapy alone: a randomised prospective pilot study for T1G3 bladder transitional cell carcinoma after bladder-preserving surgery[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(6): 1521-1526.
14. Henningsohn L, Wijkström H, Dickman PW, et al. Distressful

- symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2002, 62(2): 215-225.
15. van der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(2): 352-357.
 16. van Onna IE, Oddens JR, Kok ET, et al. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients[J]. *Eur Urol*, 2009, 56(1): 113-121.
 17. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3801-3809.
 18. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(4): 705-711.
 19. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(16): 1477-1488.
 20. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(9): 859-866.
 21. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(14): 3061-3071.
 22. Martini T, Mayr R, Wehrberger C, et al. Comparison of radical cystectomy with conservative treatment in geriatric (≥ 80) patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. *Int Braz J Urol*, 2013, 39(5): 622-630.
 23. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies[J]. *BJU Int*, 2008, 102(9 Pt B): 1345-1353.
 24. Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5): 1502-1506.
 25. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer[J]. *Urology*, 2002, 60(1): 62-67; discussion 67-68.
 26. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(1): 137-149; discussion 149-151.
 27. Hollenbeck BK, Miller DC, Dunn RL, et al. The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer[J]. *Urol Oncol*, 2005, 23(2): 77-81.
 28. Mazaris E, Nafie S, Boustead G. Is TURBT able to cure high risk recurrent superficial or muscle invasive bladder cancer: factors resulting in pT0 radical cystectomy specimens[J]. *Int Braz J Urol*, 2013, 39(3): 364-370.
 29. Geavlete P, Jora T, Georgescu D, et al. Value of a second TUR in a bladder tumours evaluation and treatment[J]. *Eur Urol Suppl* 2002, 1(1): 120.
 30. 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.
 31. 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. *Eur Urol*, 2002, 41(5): 523-531.
 32. Engilbertsson H, Patschan O, Björnsson S, et al. 1029 Transurethral resection of bladder tumour (TURBT) causes seeding of cancer cells into patient blood stream[J]. *Eur Urol Suppl*, 2013, 12(1): e1029.
 33. Cagiannos I, Morash C. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer[J]. *Can Urol Assoc J*, 2009, 3(6 Suppl 4): S237-S242.

本文引用: 尹学来, 张亚强. TURBT 在肌层浸润性膀胱肿瘤保留膀胱的作用[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1170-1174. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.057

Cite this article as: YIN Xuelai, ZHANG Yaqiang. Review the main TURBT method used for bladder preservation treating muscle invasive bladder cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(6): 1170-1174. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.057