

经尿道二次电切术预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发效果观察

庞松强 罗功唐 宋瑶 刘金 张明明

北京市顺义医院泌尿外科, 北京 101300

[摘要] 目的: 观察经尿道膀胱肿瘤二次电切术预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发的效果, 探讨其临床价值。方法: 将我院2013年11月至2018年1月收治的152例非肌层浸润膀胱尿路上皮癌患者纳入此次前瞻性对照分析。使用随机数字表法将患者分别纳入二次经尿道膀胱肿瘤电切术组(Re-TURBT组)、对照组, 各76例, 均给予尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)治疗, Re-TURBT组于TURBT术后4~6周行二次电切术。术后行6~18个月随访, 记录并比较两组患者随访期间肿瘤复发及进展情况, 总结临床体会。结果: Re-TURBT组患者在二次电切术中有15例(19.73%)术后病理发现肿瘤残余, 其中1例病理分期高于首次手术病理结果, 14例病理分期结果与首次手术病理结果相同。随访6~18个月, 中位随访时间11个月, Re-TURBT组失访1例、对照组失访3例, Re-TURBT组随访期间肿瘤复发率14.67%、肿瘤进展率5.33%均低于对照组的32.88%、21.92%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 二次电切术能够有效预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发、延缓肿瘤进展, 值得推广应用。

[关键词] 二次电切术; 膀胱尿路上皮癌; 复发

中图分类号: R737.14 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2019)03-019-04

DOI: 10.11876/mimt201903005

Effect of transurethral resection on preventing recurrence of urothelial carcinoma infiltrating the bladder PANG Songqiang, LUO Gongtang, SONG Yao, LIU Jin, ZHANG Mingming. Department of Urology Surgery, The Hospital of Shunyi District Beijing, Beijing 101300, China

[Abstract] **Objective:** This study was explored to evaluate the efficacy of transurethral resection of bladder neoplasm in preventing recurrence of non-muscle-infiltrating urothelial carcinoma. **Methods:** 152 patients with urothelial carcinoma of the bladder with non-muscular infiltration admitted to our hospital from November 2013 to January 2018 were included in the prospective control analysis. The patients were included in the second transurethral resection of bladder tumor (Re-TURBT group) and the control group with random number table method, each of 76 cases was treated with urinary tract resection of bladder tumor (TURBT), and the Re-TURBT group underwent the second resection 4-6 weeks after surgery. The patients were followed up 6 to 18 months after surgery, and the recurrence and progression of tumor were recorded and compared between the two groups, and the clinical experience was summarized. **Results:** There were 15 cases (19.73%) of re-turbt patients with secondary electrotony with tumor residue found by pathological pathology, of which 1 case was higher than the pathological result of the first operation, and 14 cases were the same with the pathological result of the first operation. The follow-up period was 6-18 months, and the median follow-up time was 11 months. There was 1 patient lost to follow-up of re-turbt group and 3 patients lost to follow-up of control group, and the tumor recurrence rate and tumor progression rate of the re-turbt group were 14.67% and 5.33% lower than the 32.88% and 21.92% of the control group during the follow-up, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions:**

Secondary electrotony can effectively prevent recurrence of non-muscularized urothelial carcinoma and delay tumor progression.

[Key words] secondary electrotony; bladder urothelial carcinoma; recurrence

膀胱尿路上皮癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 其中约有 75%~85% 未侵及肌层, 称为非肌层浸润膀胱尿路上皮癌 (Non-muscular invasive bladder cancer, NMIBC)^[1]。非肌层浸润膀胱尿路上皮癌具有多灶性、易复发的特点, 经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder tumor, 经尿道膀胱肿瘤电切术) 治疗后, 约有 70%~80% 的患者可在 1 年内复发, 其中 20%~30% 患者合并肿瘤级别的上升^[2]。近年来, 有学者提出膀胱内灌注化疗方案, 使非肌层浸润膀胱尿路上皮癌经尿道膀胱肿瘤电切术后复发率降低了 17%~45%, 但患者预后仍未得到明显改善^[3]。二次电切术是指经尿道膀胱肿瘤电切术后 4~6 周再次行电切术, 旨在广泛切除膀胱肿瘤周缘、切除瘤灶基底部并电灼可疑瘤灶部位, 从而达到减少肿瘤残余、降低术后复发风险的目的^[4]。我院将二次电切术用于非肌层浸润膀胱尿路上皮癌患者的治疗, 取得了较好的效果, 并选取 2013 年 11 月至 2018 年 1 月膀胱尿路上皮癌患者进行了对照研究, 现予以总结报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以我院 2013 年 11 月至 2018 年 1 月 152 例拟于我院接受经尿道膀胱肿瘤电切术治疗非肌层浸润膀胱尿路上皮癌患者为研究对象, 开展前瞻性对照研究。本临床研究已征得我院医学伦理委员会批准。患者均经病理组织学检查明确诊断^[5], 对此次研究知情同意且自愿参与; 排除合并其他恶性肿瘤者, 以及合并糖尿病、严重肝肾功能不全、慢性消耗性疾病、免疫功能不全等疾病者。

表 1 两组患者一般临床资料比较 (n%)

临床资料	Re-TURBT 组 (n=76)	对照组 (n=76)	P 值
年龄 (岁)	65.27 ± 11.93	64.88 ± 10.56	> 0.05
性别			> 0.05
男	51 (67.11)	48 (63.16)	
女	25 (32.89)	28 (36.84)	
病灶数量			> 0.05
单发	43 (56.58)	46 (60.53)	
多发	33 (43.42)	30 (39.47)	
肿瘤分级			> 0.05
低级	49 (64.47)	52 (68.42)	
高级	27 (35.53)	24 (31.58)	

使用随机数字表法将患者分别纳入二次经尿

道膀胱肿瘤电切术组 (Re-TURBT 组)、对照组, 各 76 例, 两组患者年龄、性别、病灶数量及肿瘤分级等一般临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 手术方案

两组患者均接受经尿道膀胱肿瘤电切术治疗。常规消毒铺巾, 行连续硬膜外麻醉或全麻, 取截石位, 使用电切系统进行肿瘤电切, 电切功率 120 W, 电凝功率 70 W。切除范围包括整个带蒂瘤体、基底部, 切除深度达深肌层, 同时将肿瘤边缘 2 cm 范围内正常粘膜切除^[6]。电切完毕后行各创面检查及电凝止血, 肿瘤组织、基底部、边缘组织单独取样并送病理检查。术后 24 h 内以 30 mg 吡柔比星行膀胱内灌注化疗, 术后 5~7 d 拔除导尿管。

Re-TURBT 组于首次经尿道膀胱肿瘤电切术后 4~6 周返院接受二次电切术治疗, 手术方案与前次手术相同, 切除范围包括原手术瘢痕、炎症水肿组织及新生肿瘤, 术后给予膀胱内灌注化疗, 用药方案不变。

1.3 观察指标

记录两组患者手术时间、术后平均留置尿管时间, 采用门诊随访方式, 对患者进行为期 6~18 个月的随访, 每 3 个月行泌尿系彩超及膀胱镜检查各 1 次。记录其肿瘤复发情况以及进展至肌层浸润膀胱尿路上皮癌情况, Re-TURBT 组以二次电切术完成日期至随访发现肿瘤复发、进展时间计, 对照组以经尿道膀胱肿瘤电切术完成日期至随访发现肿瘤复发、进展时间计。

1.4 统计学分析

对本临床研究的所有数据采用 SPSS 18.0 进行分析, 性别、病灶数量、肿瘤复发率等计数资料以 (n%) 表示, 并采用 χ^2 检验, 年龄以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 并采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况

对照组手术时间 (52.13 ± 9.47) min, 术后平均留置尿管 (5.10 ± 1.26) d。Re-TURBT 组首次手术时间 (50.18 ± 9.22) min, 术后平均留置尿管 (4.87 ± 1.33) d; 二次电切手术时间 (48.36 ± 9.15) min, 术后平均留置尿管 (4.91 ± 1.50) d。

Re-TURBT 组患者在二次电切术中有 15 例术后病理发现肿瘤残余, 其中 1 例病理分期高于首次手术病理结果, 14 例病理分期结果与首次手术病理结果相同, 发现肿瘤残余患者占比为 19.73%。

2.2 随访结果

随访 6~18 个月, 中位随访时间 11 个月, Re-TURBT 组失访 1 例、对照组失访 3 例, Re-TURBT 组随访期间肿瘤复发率及肿瘤进展率均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者随访期间肿瘤复发及进展情况比较 (n/%)

随访结果	Re-TURBT 组 (n=75)	对照组 (n=73)	P 值
肿瘤复发	11 (14.67)	24 (32.88)	< 0.05
肿瘤进展	4 (5.33)	16 (21.92)	< 0.05

3 讨论

非肌层浸润膀胱尿路上皮癌的临床治疗经历了自非手术治疗向手术治疗、向传统手术至微创手术治疗的多个阶段, 与传统手术相比, 经尿道膀胱肿瘤电切术具有创伤小、对内环境影响小、术后恢复快、住院时间短等优势, 已成为目前临床治疗膀胱癌的标准术式, 但电切后较高的肿瘤残余率导致患者复发、进展风险居高不下^[7-8]。据报道, 非肌层浸润膀胱尿路上皮癌经尿道膀胱肿瘤电切术后残余率可达 33.8%~36.0%, 高分级的 T₁ 期膀胱癌残余率更高, 并且电切技术、送检肿瘤标本质量、病理分期偏差对临床判断造成的影响, 均对术后肿瘤复发风险的控制带来了不良影响^[9]。

既往有学者认为, 对于高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌患者, 首次经尿道膀胱肿瘤电切术后行二次电切术治疗能够有效降低肿瘤复发率, 其中, 高危患者的判断标准包括多发肿瘤、原位癌或 T₁、G₃ 期高级别膀胱尿路上皮癌^[10]。最新观点认为, 无论患者是否存在高危复发、进展因素, 行二次电切术均可使其获益^[11]。然而, 也有研究认为, 盲目应用二次电切术可能增加患者创伤, 手术应激及对免疫功能的不良影响可能使其复发风险有所上升^[12]。

为观察二次电切术对于预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发的效果, 此次研究选取 152 例患者进行了对比研究。在手术情况的对比中, 可以发现, 二次电切术与首次经尿道膀胱肿瘤电切术手术时间及术后尿管留置时间相仿, 但多数患者手术时间低于 60 min, 其安全性值得肯定。

随访结果显示, 与单次经尿道膀胱肿瘤电切术比较, 二次电切术在降低肿瘤复发率、肿瘤进展率方面的作用更为明显, 其优势主要体现在: 1) 经尿道膀胱肿瘤电切术对膀胱尿路上皮癌兼顾诊断、治疗和预后判断作用, 但术中电灼伤、钳夹伤等人为因素所致组织细胞变性、坏死可对病理形态分析带来干扰^[13], 标本中肌层浸润遗漏常使 T₂ 期肿瘤被低估为 T_a~T₁ 期, 均造成病理分期评估偏差, 影响手术方案的选择^[14]。二次电切术能够纠正首次经尿道膀胱肿瘤电切术术后分期错误, 从而精确获得患者肿瘤病理分期、分级, 指导临床治疗方案的正确选择, 如自经尿道膀胱肿瘤电切术改为膀胱部分切除或膀胱全切, 达到提高患者肿瘤特异性生存率的目的^[15]。2) 膀胱肿瘤为单克隆起源, 在肿瘤进展过程中, 肿瘤细胞在膀胱腔内种植、播散是造成肿瘤多发、复发的主要原因, 故多数研究均认为, 非肌层浸润膀胱尿路上皮癌的复发不仅与首次电切残留有关, 也与肿瘤的多中心性有关^[16]。从手术技术而言, 即便术者手术经验丰富, 也无法在肉眼观察下明确肿瘤是否完全清除, 而二次电切术中多处活组织检查、肿瘤根部标本多点钳取等操作, 对于了解肿瘤残余情况并予以积极处理有着积极意义, 能够降低膀胱切除、尿道改流术应用风险, 从而改善患者预后及生存质量。

目前关于首次经尿道膀胱肿瘤电切术后二次电切术的时间尚无统一结论, 有学者认为, 首次经尿道膀胱肿瘤电切术后 2 周即可开展二次电切术, 但此时患者电切切面往往未愈, 且化疗药物的灌注使得肿瘤被附壁血栓大量覆盖, 易造成肿瘤残留与炎症反应混淆^[17]。此次研究将二次电切术时间调整至首次经尿道膀胱肿瘤电切术后 4~6 周, 患者此时炎症反应已逐步消退, 且机体免疫功能与手术耐受度也有所恢复, 为确保手术的安全性以及残余肿瘤判断的准确性奠定了良好的基础。关于二次电切的操作, 建议较首次经尿道膀胱肿瘤电切术切除范围更广、程度更深, 并按肿瘤部位将标本分为原肿瘤表层、基底、周缘, 以确保切除标本中包含膀胱肌层组织, 从而为病理判断及肿瘤残留的评估提供更为全面、可靠的参考^[18]。

需要注意的是, 目前关于二次电切术适应证的评估尚无统一标准, 直径较大、多发、怀疑手术没有彻底切除或病理检查未见肌层组织者需行二次电切术治疗, 但单发肿瘤、低级别非肌层浸润膀胱尿路上皮癌是否需行二次电切术治疗, 及其治

疗效果、安全性,仍待日后临床研究与长期随访加以明确。

综上所述,二次电切术预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发效果确切,在降低患者肿瘤复发、肿瘤进展方面发挥的积极作用值得肯定,但其适用范围仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] CHANG S S, BOORJIAN S A, CHOU R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline[J]. The Journal of urology, 2016, 196(4): 1021-1029.
- [2] CAMBIER S, SYLVESTER R J, COLLETTE L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus Calmette-Guérin[J]. Eur Urol, 2016, 69(1): 60-69.
- [3] 张雄. 经尿道电切术同期治疗膀胱尿路上皮细胞癌合并良性前列腺增生的回顾性分析 [D]. 西宁: 青海大学, 2015.
- [4] SYLVESTER R J, OOSTERLINCK W, HOLMANG S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation?[J]. Eur Urol, 2016, 69(2): 231-244.
- [5] BABJUK M, BÖHLE A, BURGER M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 447-461.
- [6] WITJES J A, LEBRET T, COMPÉRAT E M, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 462-475.
- [7] ROUPRÊT M, BABJUK M, COMPÉRAT E, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update[J]. Eur Urol, 2015, 68(5): 868-879.
- [8] 王风尧. TIG3 膀胱尿路上皮癌复发与进展影响因素分析 [D]. 青岛: 青岛大学, 2012.
- [9] KE H L, LIN J, YE Y, et al. Genetic variations in glutathione pathway genes predict cancer recurrence in patients treated with transurethral resection and bacillus calmette-guerin instillation for non-muscle invasive bladder cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(12): 4104-4110.
- [10] NAITO S, ALGABA F, BABJUK M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (经尿道膀胱肿瘤电切术) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted 经尿道膀胱肿瘤电切术 in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results[J]. Eur Urol, 2016, 70(3): 506-515.
- [11] 金晓武, 凡金虎, 吴峰, 等. 非肌层浸润膀胱尿路上皮癌二次电切术的临床疗效 [J]. 江苏医药, 2015, 41(11): 1270-1273.
- [12] CHEN X, LIAO J, CHEN L, et al. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial[J]. World J Urol, 2015, 33(7): 989-995.
- [13] 刘旋. 经尿道膀胱肿瘤二次电切术治疗非肌层浸润性膀胱肿瘤的意义 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2015.
- [14] KRAMER M W, RASSWEILER J J, KLEIN J, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor[J]. World J Urol, 2015, 33(12): 1937-1943.
- [15] CHANG S S, BOCHNER B H, CHOU R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline[J]. J Urol, 2017, 198(3): 552-559.
- [16] ROUPRÊT M, BABJUK M, COMPÉRAT E, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update[J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 111-122.
- [17] KANG W, CUI Z, CHEN Q, et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 23880.
- [18] VAN OSCH F H M, JOCHEMS S H J, VAN SCHOOTEN F J, et al. Significant role of lifetime cigarette smoking in worsening bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma prognosis: a meta-analysis[J]. J Urol, 2016, 195(4): 872-879.