

二次切除对经尿道整块切除的高危非肌层浸润性膀胱癌患者预后的影响

许 生 曹 鹏 吴挺明 陈化磊 胡鑫明 徐 磊 吴淑龄 古 军 车宪平

摘 要 **目的** 比较经尿道整块切除的高危非肌层浸润性膀胱癌患者术后 6 周内有无二次切除对患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月~2017 年 10 月在海南医学院第二附属医院行经尿道整块切除的 43 例高危非肌层浸润性膀胱癌患者的临床资料,其中患者年龄 45~78 岁,平均年龄 66.8 岁;男性 32 例,女性 11 例;单发肿瘤 18 例,多发肿瘤 25 例; T_a 期肿瘤 12 例, T_1 期肿瘤 31 例;低级别肿瘤 8 例,高级别肿瘤 35 例。根据首次手术后 6 周内有无行二次切除分为二次切除组与非二次切除组,比较两组患者肿瘤残留率、无复发生存率及肿瘤进展率。**结果** 二次切除组早期肿瘤残留率为 5.6%,非二次切除组早期肿瘤残留率为 8.0%,差异无统计学意义($P=0.750$);中位随访 42 个月,二次切除组患者肿瘤进展率为 5.6%,非二次切除组患者肿瘤进展率为 4.0%,差异无统计学意义($P=0.810$)。二次切除组 3 年无复发生存率为 77.4%,非二次切除组 3 年无复发生存率为 72.0%,差异无统计学意义($P=0.692$)。**结论** 对于经尿道整块切除的高危非肌层浸润性膀胱癌患者,术后 6 周内行二次切除似乎不能提高肿瘤残留的发现率,3 年无复发生存率及无进展生存率。因此,笔者预测未来高危非肌层浸润性膀胱癌的治疗方案可能由二次切除向整块切除转变。但这些结论还需要大样本多中心随机对照临床试验来验证。

关键词 高危非肌层浸润性膀胱癌 经尿道膀胱肿瘤整块切除 二次切除 肿瘤残留 预后

中图分类号 R699.5;R737.14

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.017

Impact of Re-resection on the Prognosis of Patients with High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer Who Underwent En Bloc Transurethral Resection. Xu Sheng, Cao Peng, Wu Tingming, et al. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan 570311, China

Abstract Objective To compare the prognosis of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer who undergo en bloc transurethral resection with or without re-resection within 6 weeks. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 43 patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer who underwent en bloc transurethral resection at the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2015 to October 2017, of whom age ranged from 45 to 78 years, with a mean age of 66.8 years. There were 32 men and 11 women, of whom 18 patients were with single tumours and 25 patients with multiple tumours, 12 patients with stage T_a tumours and 31 patients with stage T_1 tumours, 8 patients with low grade tumours and 35 patients with high grade tumours. The patients were divided into re-resection group and non-re-resection group according to the presence or absence of re-resection within 6 weeks after the initial operation, and the tumor residual rate, recurrence-free survival rate and tumor progression rate were compared between the two groups. **Results** The early tumor residual rate was 5.6% in the re-resection group and 8.0% in the non-re-resection group, with no statistically significant difference ($P=0.750$). At a median follow-up of 42 months, the tumor progression rate was 5.6% for patients in the re-resection group and 4.0% for patients in the non-re-resection group, the differences were not statistically significant ($P=0.810$). The 3-year recurrence-free survival rate was 77.4% in the re-resection group and 72.0% in the non-re-resection group, which was not statistically significant ($P=0.692$). **Conclusion** For high-risk non-muscle invasive bladder cancer patients who underwent en bloc transurethral resection, secondary resection within 6 weeks after initial resection failed to improve early detection of residual tumor, 3-year recurrence-free survival, and progression-free survival. Therefore, we predicted that future management for high-risk non-muscle invasive bladder cancer would likely evolve from re-resection to en bloc resection. However, these findings need to be validated by a large sample of multicentre randomised controlled clinical trials.

Key words High-risk non-muscle invasive bladder cancer; En bloc transurethral resection of bladder tumor; Re-resection; Tumor residual; Prognosis

基金项目:海南省自然科学基金资助项目(819MS127)

作者单位:570311 海口,海南医学院第二附属医院泌尿外科

通讯作者:车宪平,主任医师,硕士生导师,电子信箱:chexianpinghainan@163.com

高危非肌层浸润性膀胱癌目前指南推荐的治疗方案是经尿道膀胱肿瘤切除术,术后6周内给予二次电切。二次电切的目的是获得更准确的肿瘤分期、发现早期的肿瘤残留及提高患者的预后^[1]。近年来,经尿道膀胱肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱癌受到越来越多泌尿外科医生的重视。相对于传统的经尿道膀胱肿瘤切除术,经尿道膀胱肿瘤整块切除术更符合肿瘤切除的无瘤原则,理论上可以完成肿瘤的R0切除。二次电切理论来自于初始治疗为传统的经尿道膀胱肿瘤切除术,对于初始治疗为经尿道膀胱肿瘤整块切除的高危非肌层浸润性膀胱癌患者,术后6周内行二次切除对患者预后的影响有必要重新评估。本研究通过回顾性分析经尿道整块切除的高危非肌层浸润性膀胱癌患者术后6周内有无二次切除对患者预后的影响,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:收集2015年1月~2017年10月在笔者医院行经尿膀胱肿瘤整块切除的43例高危非肌层浸润性膀胱癌患者的临床资料,其中患者年龄45~78岁,平均年龄66.8岁;男性32例,女性11例;单发肿瘤18例,多发肿瘤25例; T_a 期肿瘤12例, T_1 期肿瘤31例;低级别肿瘤8例,高级别肿瘤35例。本研究入组的高危非肌层浸润性膀胱癌主要为初始经尿道整块切除病理分期为 T_a HG或 T_1 的患者。纳入标准:①整块切除的初发非肌层浸润性膀胱癌患者;②病理分期为 T_a HG或 T_1 ;③患者术后接受标准的膀胱内灌注化疗。排除标准:①术前患者影像学提示有盆腔淋巴结转移或远处转移;②患者合并有原位癌;③患者合并有上尿路肿瘤;④初始整块切除不完全;⑤初始肿瘤直径>4cm。二次切除的手术指征与2014版中国泌尿外科指南相同,包括:①首次经尿道切除充分;②首次切除标本中没有肌层组织;③ T_1 期肿瘤;④高级别(T_a HG)肿瘤,除单纯原位癌。对所有符合二次切除手术指征的患者,常规建议患者在首次切除后4~6周行二次切除,但最终这些患者是否行二次切除是根据患者及家属的意愿,即患者及家属接受二次切除,则纳入二次切除组;如患者及家属不接受二次切除,则纳入非二次切除组。根据初始整块切除后4~6周内有无二次切除将其分为二次切除组($n=18$)和非二次切除组($n=25$)。本组纳入的所有经尿道整块切除治疗非肌层浸润性膀胱癌的病例均由一位主刀医生完成。两组患者的一般情况及初始经尿道整块切除肿瘤的临床病理特征比较,差异无统

计学意义(表1)。

表1 两组患者的临床病理资料比较 [$n, \bar{x} \pm s$]

临床病理指标	二次切除组 ($n=18$)	非二次切除组 ($n=25$)	P
年龄(岁)	66.9 ± 8.8	66.8 ± 7.4	0.960
性别			0.670
男性	14	18	
女性	4	7	
肿瘤直径(cm)			0.660
<3	12	15	
≥3	6	10	
肿瘤数量(个)			0.740
1	7	11	
2~7	11	14	
T分期			0.500
T_a	6	6	
T_1	12	19	
G分级			0.780
LG	3	5	
HG	15	20	
随访时间(月)	41.8 ± 12.4	39.3 ± 12.0	0.510

2. 手术方法:(1)首次经尿道整块切除术:采用Revolve 2微米钪激光系统,常规设定功率为30W。患者麻醉成功后,取截石位,经尿道直视下置入镜鞘,在距离肿瘤边缘0.5cm膀胱黏膜处用激光作一环形标志。然后自膀胱黏膜向肌层方向进行垂直切割,当膀胱肌层暴露后,切割方向由垂直变成水平。在水平方向切割时,采用镜鞘钝性剥离与激光锐性切割相结合的方式。完整切除肿瘤后用Elik冲洗器将其冲出。如肿瘤不能从镜鞘取出时,沿肿瘤长径将其切割成数块后取出。(2)二次经尿道整块切除:二次切除仍采用经尿道钪激光整块切除,如膀胱镜发现新发膀胱肿瘤位于初发肿瘤基底部或其边缘5mm的膀胱黏膜,则考虑为肿瘤残留。残留的肿瘤按照首次经尿道整块切除的方法将其切除。如膀胱镜没有发现新发的膀胱肿瘤,则用钪激光将初发肿瘤基底部边缘5mm正常的膀胱黏膜和肿瘤基底部浅层膀胱肌层整块切除并送病理检查。

3. 术后治疗:二次切除组如果术中发现肿瘤残留,则术后24h内给予即刻膀胱内灌注化疗1次。非二次切除组及二次切除组术中没有发现肿瘤残留时,则继续给予常规膀胱内维持灌注化疗方案,即首次术后8周内每周灌注1次,2个月后每月灌注1次,灌注10个月。即刻及维持灌注药物为吡柔比星30mg+5%葡萄糖50ml。

4. 随访及观察指标:两组患者术后 2 年内每 3 个月复查 1 次,术后 2~5 年内每 6 个月复查 1 次,5 年后每年复查 1 次。复查内容包括尿脱落细胞学、泌尿系超声及膀胱镜检查。随访截止时间为 2020 年 10 月 31 日。通过比较两组患者肿瘤残留率、3 年无复发生存率及无进展生存率来评估二次切除对患者预后的影响。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用率表示,两组间比较采用 χ^2 /Fisher 检验。用 Kaplan - Meier 法绘制两组患者无复发生存曲线,两组无复发生存率的比较用 Log - Rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者肿瘤残留率比较:二次切除组在首次经尿道整块切除后 6 周内行二次切除术中发现肿瘤残留 1 例(5.6%),该例患者残留肿瘤的病理分期为 T₁HG,与首次整块切除的病理相同,没有肿瘤升期的表现。二次切除组在术后 3 个月首次复查膀胱镜未发现肿瘤残留的患者;非二次切除组在 3 个月首次复查膀胱镜时发现肿瘤残留 2 例(8.0%),2 例患者残留肿瘤的病理分期均为 T₁HG,与首次整块切除的病理分期相同,同样也没有肿瘤升期的表现;两组患者间的肿瘤残留率比较,差异无统计学意义($P = 0.750$),详见表 2。

表 2 两组患者肿瘤残留及进展比较[n(%)]			
指标	二次切除组 (n = 18)	非二次切除组 (n = 25)	P
肿瘤残留			0.750
有	1(5.6)	2(8.0)	
无	17(94.4)	23(92.0)	
进展至 T ₂ 期			0.810
有	1(5.6)	1(4.0)	
无	17(94.4)	24(96.0)	

2. 两组患者 3 年无复发生存率比较:二次切除组与非二次切除组的平均随访时间分别为 41.8 ± 12.4 和 39.3 ± 12.0 个月。在随访期间内,二次切除组观察到有 5 例复发,非二次切除组观察到有 8 例复发,Kaplan - Meier 分析显示二次切除组患者术后 3 年无复发生存率为 77.4%;非二次切除组患者术后 3 年无复发生存率为 72.0%,其差异无统计学意义($P = 0.692$),两组患者的无复发生存曲线详见图 1。

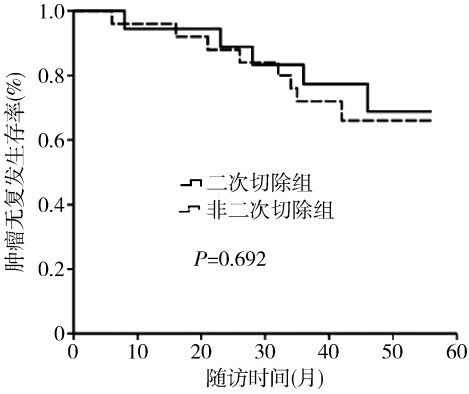


图 1 两组患者的生存曲线图

3. 两组患者无进展生存率比较:中位随访 42 个月,在随访期间内,二次切除组观察到有 1 例进展为肌层浸润性膀胱癌,无进展生存率为 94.4%;非二次切除组也观察到有 1 例进展为肌层浸润性膀胱癌,无进展生存率为 96.0%,两组间无进展生存率比较差异无统计学意义($P = 0.810$),详见表 2。

讨 论

经尿道膀胱肿瘤切除术是诊断及治疗非肌层浸润性膀胱癌的标准术式,但传统的经尿道膀胱肿瘤切除术也存在一定的不足:①自上而下的分割式切除不符合肿瘤的切除原则,可能导致肿瘤的种植复发;②肿瘤基底部的切除深度没有统一的标准,可能导致肿瘤的残留^[2];③标本中膀胱肌层缺失率较高,可能导致肿瘤分期不准确,为后续治疗方案的选择带来很多困难^[3]。对于高危非肌层浸润性膀胱癌患者,在首次经尿道膀胱肿瘤切除后短期内行二次切除可以提高患者分期的准确性,减少患者的复发率^[4]。基于二次切除的这些优点,目前指南也推荐高危非肌层浸润性膀胱癌患者在首次经尿道切除后 2~6 周内行二次切除。

经尿道膀胱肿瘤整块切除是由 Ukai 等^[5]在 20 年前提出的概念,且报道了其在膀胱肿瘤精准分期方面的优势。由于经尿道前列腺剜除术在国内各级医院的推广,越来越多的泌尿外科医生已掌握这种沿着层面逆向切除的技术。经尿道膀胱肿瘤整块切除术的手术思路与经尿道前列腺剜除术相似,近年来许多国内外研究者报道了将经尿道膀胱肿瘤整块切除术应用于非肌层浸润性膀胱癌的诊断与治疗^[6~10]。作为传统经尿道膀胱肿瘤切除术的非劣势替代术式,经尿道膀胱肿瘤整块切除术有以下优势:①提前阻断了供应肿瘤的血管,术中视野好,有利于术中辨认肿瘤

基底部与膀胱肌层组织,术后标本中肌层存在率高^[11];②整块切除可避免术中反复切割肿瘤组织导致的术中种植,理论上可以减少肿瘤的复发^[12];③肿瘤基底部完整,病理学家可以观察肿瘤的切缘是否阴性来判断有无肿瘤残留及是否达到R0切除^[13]。

Sfakianos等^[14]报道了在传统经尿道切除后的高危非肌层浸润性膀胱癌患者中应用二次切除后的肿瘤残留率为55.5%,1年的无复发生存率为71.8%,5年无进展生存率为18.3%。本研究结果显示,肿瘤残留率为5.6%,1年无复发生存率为94.4%,无进展生存率为94.4%,似乎经尿道整块切除后的高危非肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤残留率更低,无复发生存率及无进展生存率更高。

目前二次切除在经尿道整块切除的高危非肌层浸润性膀胱癌患者应用的报道并不多见,Hurle等^[15]进行了一项78例多中心观察性研究,结果显示二次切除在经尿道膀胱肿瘤整块切除治疗的高危非肌层浸润性膀胱癌患者的效能低,其肿瘤残留率为6.41%,中位随访了30.8个月,无复发生存率为85.9%,无进展生存率为98.7%,但其没有将未行二次切除的患者纳入进行对比研究。笔者的结果与其相似,在中位随访了42个月后,二次切除后的肿瘤残留率为5.6%,3年无复发生存率为77.4%,无进展生存率为94.4%,与未行二次切除的患者比较,并没有改善患者的肿瘤残留率、无复发生存率及无进展生存率。笔者认为出现这种结果的可能原因是初始的经尿道膀胱肿瘤整块切除术可以使肿瘤切除完全,理论上可以达到R0切除的效果,并且标本中膀胱肌层存在率高,使肿瘤分期更准确。

综上所述,对于经尿道整块切除后的高危非肌层浸润性膀胱癌患者,二次切除没有发现更多的残留肿瘤,没有改善患者的无复发生存率及无进展生存率。因此,对于高危非肌层浸润性膀胱癌的患者治疗策略,笔者预测未来的趋势是由二次切除向整块切除的方向转变。由于本研究是小样本量、单中心的回顾性研究,因此仍需要开展大样本量、多中心随机对照临床试验予以证实。

参考文献

- Kamiya N, Suzuki H, Suyama T, *et al.* Clinical outcomes of second transurethral resection in non - muscle invasive high - grade bladder cancer: a retrospective, multi - institutional, collaborative study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(2): 353 - 358
- 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

- Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, *et al.* Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(5): 843 - 849
- Schulze M, Stotz N, Rassweiler J. Retrospective analysis of transurethral resection, second - look resection, and long - term chemo - metaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach[J]. *J Endourol*, 2007, 21(12): 1533 - 1541
- Ukai R, Kawashita E, Ikeda H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece[J]. *J Urol*, 2000, 163(3): 878 - 879
- 闫伟, 乔庐东, 杜震, 等. 经尿道双极等离子针状电极肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的临床分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(9): 672 - 676
- 贾毅, 李守宾, 刘俊江, 等. 经尿道针状电极膀胱肿瘤整块切除术降低非肌层浸润性膀胱癌术后复发率的研究[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2020, 9(2): 110 - 114
- Hurle R, Lazzeri M, Colombo P, *et al.* "En Bloc" resection of non-muscle invasive bladder cancer: a prospective single - center study[J]. *Urology*, 2016, 90: 126 - 130
- Li K, Xu Y, Tan M, *et al.* A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non - muscle invasive bladder cancer[J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(1): 85 - 92
- Wang T, Yang J, Yang W, *et al.* Safety and efficacy of en bloc transurethral resection with 1.9 μm vcla laser for treatment of non - muscle - invasive bladder cancer[J]. *Urology*, 2018, 113: 246 - 250
- Zhang J, Wang L, Mao S, *et al.* Transurethral en bloc resection with bipolar button electrode for non - muscle invasive bladder cancer[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(4): 619 - 623
- Abotaleb AA, Kandeel WS, Elmohamady B, *et al.* Bipolar plasma kinetic enucleation of non - muscle - invasive bladder cancer: initial experience with a novel technique[J]. *Arab J Urol*, 2017, 15(4): 355 - 359
- Chen J, Zhao Y, Wang S, *et al.* Green - light laser en bloc resection for primary non - muscle - invasive bladder tumor versus transurethral electroresection: a prospective, nonrandomized two - center trial with 36 - month follow - up[J]. *Lasers Surg Med*, 2016, 48(9): 859 - 865
- Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, *et al.* The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette - Guérin[J]. *J Urol*, 2014, 191(2): 341 - 345
- Hurle R, Casale P, Lazzeri M, *et al.* En bloc re - resection of high - risk NMIBC after en bloc resection: results of a multicenter observational study[J]. *World J Urol*, 2020, 38(3): 703 - 708

(收稿日期: 2021 - 01 - 21)

(修回日期: 2021 - 04 - 10)