论著

文章编号:1000-5404(2012)18-1884-04

浅表性膀胱癌经尿道电切术后复发的原因及预防策略

林国太,李昌桂,张益明,邹智聪,刘英发,林元田,吴银锁 (351100 福建 莆田,福建医科大学莆田市第一医院教学医院泌尿外科)

[摘要] **目的** 探讨浅表性膀胱癌(superficial transitional cell carcinoma,STCC)经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBt)后复发的原因及预防策略。**方法** 随机选取我院2001年1月至2007年6月收治的128例STCC患者(对照组)行TURBt术后丝裂霉素C膀胱灌注化疗,另取2007年7月至2011年12月81例STCC患者(观察组)行TURBt术后丝裂霉素C+干扰素联合膀胱灌注化疗,回顾性分析其肿瘤复发情况、化疗方案、手术操作规范等,结合文献探讨其术后复发的原因及预防措施。**结果** 209例患者术后获随访(31±3)个月,总复发率28.23%,12例术后病理分期分级进展。观察组肿瘤复发率为14.15%,对照组为36.72%;单发肿瘤复发率为23.23%,多发为42.59%;T_a期6.25%,T_1期34.78%;G_1级17.05%、G_2级37.25%、G_3级62.07%。观察组获得肿瘤分期、分级、数目等情况与对照组无明显差异($P>0.05$),但观察组肿瘤复发率较对照组低($P<0.01$);单发、T_a期、低级别的肿瘤的复发率分别较多发、T_1期、高级别的肿瘤低($P<0.01$)。**结论** STCC经尿道电切术后复发主要原因是肿瘤高分级及高分期,肿瘤多发性及非乳头状,肿瘤基底电切深度及范围不够,肿瘤周围存在肉眼难以发觉的隐性卫星病灶及人为因素遗漏小肿瘤,膀胱内残留肿瘤组织碎片种植,灌注化疗失败等。规范化彻底性切除肿瘤原发病灶,术后即刻开始联合应用化学药物及免疫生物制剂规范化膀胱灌注化疗,可提高临床疗效,降低复发率。

[关键词] 浅表性膀胱癌;经尿道电切;术后复发

[中图法分类号] R181.23;R699.5;R737.14 [文献标志码] A

Reasons and preventive strategies of post-TUR neoplasm recurrences for superficial transitional cell carcinoma

Lin Guotai, Li Changgui, Zhang Yiming, Zou Zhicong, Liu Yingfa, Lin Yuantian, Wu Yinsuo (Department of Urology, Putian First Hospital, Teaching Hospital of Fujian Medical University, Putian, Fujian Province, 351100, China)

[**Abstract**] Objective To analyze the reason and preventive strategies of neoplasm recurrences after transurethral resection (TUR) for patients with superficial transitional cell carcinoma (STCC). Methods From Jan. 2001 to Jun. 2007, 128 randomly STCC patients who had undergone TUR in our hospital and received vesical irrigative chemotherapy merely with Mutamycin C after surgery, were assigned as the control group. Another series of 81 STCC patients in our hospital from July 2007 to Dec 2011 were selected as the observation group, and these patients received vesical irrigative chemotherapy with mutamycin C, as well as interferon after TUR. Of all patients, clinical data such as neoplasm recurrence, chemotherapy schemes and operative procedures, *etc*. was analyzed and summarized. Subsequently, a discussion on high risks of postoperative recurrences and the preventive measures was made combined with the latest literatures. Results A total of 209 patients were followed up for an average time of 31±3 months, with a total recurrence rate of 28.23%. Twelve patients accepted reoperation and presented a progression in clinicopathologic stage and/or grade. For all patients, the percentages of single, multiple tumors, stage Ta, T1, grade 1, 2 and 3 tumors were 23.23%, 42.59%, 6.25%, 34.78%, 17.05%, 37.25% and 62.07%, respectively. No difference in tumor stages, grades, and numbers was found between observation and control groups ($P>0.05$). The recurrence rate for observation group was significantly lower than control group (14.15% *vs* 36.72%, $P<0.01$). Furthermore, recurrence rates for single tumors, stage Ta or low grade tumors was significantly lower than multiple tumors,

[通信作者] 林国太,E-mail:ptlgt@163.com

stage T1 or high grade tumors, respectively ($P<0.01$). **Conclusion** There are various high risks associated with recurrences of STCC patients after TUR, such as those with high grades, at advanced stages, multiple lesions and non-papillary growth patterns of tumors, as well as invisible satellite lesions, omissions of small tumors due to anthropic factors, replantation of residual tumor fragments, failure of irrigative chemotherapy, *etc*. A standardized thoroughly resection of the primary tumor, combined with normalized vesical irrigative chemotherapy using chemicals and immunoreagents, including chemotherapy instantly after TUR, will promote the clinical outcome and decrease the recurrence rate.

[**Key words**] superficial transitional cell carcinoma; transurethral resection; postoperative recurrence

Corresponding author: Lin Guotai, E-mail:ptlgt@163.com

膀胱癌是泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤,其中70%~80%的初诊病例为浅表性膀胱癌(superficial transitional cell carcinoma,STCC)[1]。经尿道膀胱肿瘤电切除术(transurethral resection of bladder tumor,TURBt)是治疗STCC的主要手段,但是,单纯TURBt术后约有70%的患者可能复发,约30%的患者在复发时分期、分级将提高[2]。因此,如何提高其临床治疗效果,预防及减少术后复发,仍然是临床医师面临的重要课题。我院2001年1月至2011年12月共收治209例STCC患者行TURBt治疗,其临床效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组209例STCC患者,男性142例,女性67例,年龄35~90(62±5)岁,病程(0.7±0.3)年(1个月至1.5年)。2001年1月至2007年6月入院的128例STCC患者为对照组,2007年7月至2011年12月入院的81例STCC患者为观察组。术前常规行膀胱镜检查及活检,并CT检查确定肿瘤基底及浸润程度,病理检查为尿路上皮癌。肿瘤病理分级:G_1 129例、G_2 51例、G_3 29例;分期:T_a期48例,T_1期161例。肿瘤数目:单发肿瘤155例、多发54例,其中2枚者39例,3枚者13例,4枚2例。肿瘤瘤体直径为0.5~4.5(1.7±0.4)cm,单个瘤体直径≥3.0 cm 29例。肿瘤总共269枚,其中分布在三角区33枚,紧邻输尿管口19枚,左右侧壁169枚,后壁39枚,前壁7枚,顶壁2枚。

1.2 方法

采用顺康牌25.6F电切镜,电切功率120 W,电凝功率60 W,以5%甘露醇或蒸馏水作为电切液。按规范电切肿瘤,术后留置20F三腔Foley尿管5~7 d。术后按诊疗规范进行膀胱灌注化疗。①对照组:术后1周开始采用丝裂霉素C(MMC)40 mg+生理盐水40 ml,每次保留2 h,每周1次共8次,随后每个月1次共8次,随访为1年内每3个月、1年后每6个月复查1次膀胱镜。②观察组:采用蒸馏水作为电切液,并在术后即刻开始联合应用MMC 40 mg+干扰素-a(IFN-a)300万U+生理盐水40 ml,总疗程及随访方案不变。本研究经过医院医学伦理委员会批准,均征得患者及家属的同意,并签署手术及膀胱灌注化疗知情同意书。

1.3 病理学评估方法

肿瘤分级采用WHO 1973分级标准[3],临床病理分期采用2009 TNM分期系统标准(UICC)[4]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件,计量资料组间比较采用χ^2检验,计数资料组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 术后复发情况

本组209例均手术成功。随访3~36(31±3)个月,复发59例,总复发率28.23%。原位复发18例,非原位复发41例。术后6~12个月复发23例,13~24个月复发36例。复发病例有50例再次行TURBt,8例行开放膀胱部分切除,1例行根治性全膀胱切除+回肠膀胱术。12例病理分期升高为T_2期,其分级为G_2 8例、G_3 4例,其中9例瘤体直径≥3.0 cm。

2.2 术后复发与肿瘤数目、大小、分期、分级的关系

单发、T_a期、低级别的肿瘤及单个瘤体直径<3.0 cm病例的复发率分别与多发、T_1期、高级别的肿瘤及单个瘤体直径≥3.0 cm病例进行比较,差异分别有统计学意义($P<0.01$,表1)。

表1 浅表性膀胱癌患者术后复发率分析

肿瘤情况	总例数	复发[例(%)]	χ^2	P
数目1个	155	36(23.23)	7.414	0.006
>1个	54	23(42.59)		
直径<3 cm	180	44(24.44)	9.174	0.002
≥3 cm	29	15(51.72)		
分期 T_a	48	3(6.25)	14.858	<0.01
T_1	161	56(34.78)		
分级 G_1	129	22(17.05)	26.393	<0.01
G_2	51	19(37.25)		
G_3	29	18(62.07)		

2.3 术后复发与其他因素的关系

因为早期入院的病例(对照组)的复发率较高,故在后期入院的病例作为观察组,主要目的是为了探讨不同的化疗方案的临床效果。2组间年龄因素经t检验无统计学意义($t=2.386$,$P=0.093$)。2组间性别、肿瘤数目、大小、分期、分级方面的差别分别经χ^2检验无统计学意义($P>0.05$)。在避开术者的技术人为因素及入院时间段不同的因素可能导致的影响外,2组术后的肿瘤复发率比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 2组浅表性膀胱癌患者一般资料及术后肿瘤复发情况比较（例）

组别	性别		肿瘤数目		肿瘤直径		肿瘤分期		肿瘤分级			肿瘤复发(%)	
	男	女	1个	>1个	<3	≥3 cm	T_a	T_1	G_1	G_2	G_3	例数	复发率
观察组	59	22	62	19	71	10	13	68	53	22	6	12	14.81
对照组	83	45	93	35	109	19	35	93	76	29	23	47	36.72
χ^2	0.714		0.391		0.259		3.577		5.160			11.747	
P	0.398		0.532		0.259		0.059		0.076			0.001	

3 讨论

STCC分为乳头状瘤、低度恶性倾向乳头状瘤、低分级乳头状尿路上皮癌和高分级乳头状尿路上皮癌4种[5]，欧洲泌尿外科协会又将其分为低危、中危和高危3种[6]。其主要手术方式是TURBt及膀胱部分切除术，但术后复发率极高，文献[7]报道大约70%多发肿瘤1年内复发，50%单发肿瘤4年内复发。STCC复发的因素很多，但主要因素是肿瘤的病理分级、分期、数目及瘤体大小。文献[8－10]报道：①肿瘤越多发，复发的概率就越大；②若肿瘤直径大于3.0 cm，则预后差；③肿瘤的病理分级越高，预后越差，肿瘤病理分级是最重要因素；④临床分期T_1期比T_a期预后差。本组资料也显示，肿瘤越大，其浸润程度可能越高，病理分级也可能越高，复发的可能性也越大。STCC有多中心生长的特性，其原因可能是肿瘤具有多中心起源，也可能是来自同一克隆肿瘤的播散及种植。本组资料中多发的STCC电切术后的复发率为42.59%，而单发的复发率为23.23%，两者具有显著性差异（$P<0.01$），提示STCC可能存在有肉眼难以发觉的多发原发肿瘤或隐性卫星病灶，使术后复发的危险性大大增加。STCC还具有对化疗药物耐药的特性，就是肿瘤细胞的耐药性，包括原发性耐药和获得性耐药，降低甚至消除了药物效果，这是导致术后灌注化疗失败而多次复发的原因。

由于膀胱肿瘤具有以上生物学特性，STCC都存在术后复发、进展的可能。如果术后出现反复复发或肿瘤分期、分级提高，一般多主张行膀胱全切尿流改道术。但是，膀胱全切尿流改道术是泌尿外科最复杂的手术之一，术后早期并发症发生率高，并且患者生活质量差[11]。因此，STCC的初次治疗采取保留膀胱手术，努力降低其术后肿瘤复发及进展显得尤为重要。文献[12－13]报道任何保留膀胱的治疗都有一定的复发率，辅助放疗、化疗及免疫治疗可以进一步杀灭膀胱壁淋巴管内的癌细胞、降低复发率。目前公认STCC行TURBt术后辅助规范化膀胱灌注化疗是减少术后复发的主要手段。膀胱灌注的药物有化学药物及生物免疫制剂，相对于化学药物，生物免疫制剂能降低肿瘤的复发，阻止肿瘤的进展，改变疾病的进程，延长患者的生命。兰卫华等[14]Meta分析结果显示膀胱灌注生物免疫制剂卡介苗（BCG）预防STCC复发的效果优于丝裂霉素C（MMC），BCG组的肿瘤复发风险比MMC组降低37%。为降低肿瘤获得性耐药，Witjes等[15]主张序贯应用作用机制完全不同的药物，在1项BCG/MMC序贯应用治疗原位癌的试验中，证实联合治疗比单独应用MMC有明显优势。BCG是公认疗效较好的免疫生物制剂，但由于药物来源困难以及副作用大而限制了临床使用。而干扰素（IFN）是一种很强的生物反应调节剂，有抗病毒、抗血管增生及免疫调节等多种药理作用，具有较强的肿瘤杀伤作用，膀胱内灌注仅很小的反应症状，具有很好的耐受性且对STCC有效[16]。Dickson等[17]研究发现，IFN可以促进肿瘤内血管系统的分化成熟，从而可以限制肿瘤的生长和增加化学药物的疗效。目前国外多采用IFN-a进行膀胱内灌注化疗。我们采取术后即刻开始联合应用MMC和IFN-a两种药物进行膀胱灌注化疗，其机制是达到化学药物及生物免疫制剂相互补充，增强化疗效果，术后即刻膀胱灌注化疗可防止TURBt过程中的癌细胞种植，同时用蒸馏水作为电切液连续冲洗，能使膀胱内可能残留的碎块瘤细胞胀裂破坏，这样可有效减少因瘤细胞种植于手术创面及其他膀胱黏膜而导致的术后复发。本组采取联合膀胱灌注化疗方案（观察组）共81例，效果良好，其复发率为14.81%，较单纯MMC膀胱灌注化疗方案（对照组）明显降低（$\chi^2=11.747$，$P=0.001$），值得采用。

手术操作规范及人为因素也是导致术后早期“复发”的重要因素。TURBt虽然比较容易掌握，但术者对手术规范及操作技巧掌握的熟练程度很重要。否则，术中可能因电切创面出血视野模糊辨认不清或操作不熟练不规范而造成肿瘤残留甚至膀胱穿孔。本组早期病例中有3例出现小的膀胱穿孔，其中2例为膀胱闭孔反射、1例为膀胱过度充盈电切过深导致。或因膀胱内肿瘤组织碎块没有取干净导致手术种植。或因一些位于膀胱“高危区域”的肿瘤，如位于三角区的肿瘤；或与输尿管口临近，而使切除深度或范围不够造成肿瘤残留。位于膀胱顶部及前壁肿瘤尤其是紧邻膀胱颈11－1点处的前壁肿瘤往往是膀胱镜及电镜检查容易遗漏的“盲区”，电切操作较困难，容易致电切不

够而残留或小肿瘤遗漏。以上这些情况导致术后早期发现“复发”,其实都不是真正的复发,而是人为因素导致的肿瘤残留,临床上不容忽视。我们体会,规范化彻底性切除膀胱肿瘤的要点是:①首先要按顺序详细检查膀胱内每一个部位,特别注意膀胱“盲区”及“高危区域”的检查,以防肿瘤遗漏。②电切时要保持膀胱壁有一定的厚度,最好保持稍充盈甚至不充盈,采取夹切的方式以避免膀胱穿孔。电切易发生闭孔神经反射的侧壁肿瘤,宜采取快速点切法,以避免膀胱穿孔。文献[18-19]报道,采用钬激光能连同膀胱肿瘤基底整块切除,疗效可靠,方法简单,创伤小,膀胱穿孔率比电切术低,值得采用。如果发生膀胱穿孔,肿瘤组织可能会从穿孔处移入膀胱周围间隙种植转移。多发肿瘤电切时,采取先小后大、先困难后容易部位的原则,以免肿瘤遗漏。③分3步电切及取出电切组织。先电切瘤体及蒂部,再电切肿瘤基底部至显露膀胱肌纤维,深度约半个电切环的厚度,最后对基底周围的膀胱黏膜电切达膀胱浅肌层,1~2个电切环的宽度,并适当充盈膀胱时再点灼超出切除范围1~2电切环的宽度,这样可以达到消除肿瘤周围的隐性卫星病灶以及基底部肿瘤的残余,并可防止肿瘤组织碎块残留导致种植,可有效预防复发。并且分3次取出电切组织分别送病理检查可更加准确判断肿瘤病理分期及是否切除干净,对预后判断具有积极的指导意义。有研究[20]认为对一些高分级的STCC和首次电切肿瘤标本中没有肌层组织的患者,应在首次电切术后2~6周再次电切,这样可使肿瘤复发率及进展率明显下降,并可纠正一部分人为因素造成的病理分期偏差。④位于三角区及输尿管开口附近肿瘤,电切时可将输尿管开口一并切除,切割不宜太深,保留部分输尿管壁段即可,电切输尿管口及其附近时要快切,也不宜过度电凝,以防止输尿管口狭窄。本组有19例因与输尿管口较近,同时行输尿管口切除,术后3~6个月做B超及逆行膀胱造影检查未发现输尿管反流及狭窄。⑤位于膀胱前壁及顶部肿瘤电切时采取膀胱低充盈及膀胱区向下按压,以利于肿瘤基底电切。位于膀胱颈口的肿瘤在电切时一并切除前列腺,可降低后尿道肿瘤的复发率。

参考文献:

[1] Yoo S, You D, Jeong I G, *et al*. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer?[J]. Korean J Urol, 2011, 52(7): 446-451.

[2] Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo C, Salvador-Bayarri J, *et al*. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer[J]. J Urol, 2000, 163(1): 73-78.

[3] Mostofi F K, Sorbin L H, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, No 10[R]. Geneva: WHO, 1973.

[4] Sobin L H, Gospodariwicz M K, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer[M]. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009: 262-265.

[5] Sauter G, Algaba F, Amin M, *et al*. Tumour of urinary system: non-invasive urothelial neoplasia[R]//Eble J N, Sauter G, Epstein J I, *et al*. WHO Classification of Tumour of urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004.

[6] Sylvester R J, van-der-Meijden A P, Oosterlinck W, *et al*. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials[J]. Eur Urol, 2006, 49(3): 466-477.

[7] Sabichi A L, Lerner S P, Atkinson E N, *et al*. Phase III prevention trial of fenretinide in patients with resected non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(1): 224-229.

[8] Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance[J]. Pathology, 2003, 35(6): 484-491.

[9] Donat S M. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer[J]. Urol Clin North Am, 2003, 30(4): 765-776.

[10] Lopez-Beltran A, Luque R J, Alvarez-Kindelan J, *et al*. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 122(3): 444-452.

[11] 周晓洲, 季惠祥, 宋波, 等. 膀胱癌膀胱全切术后早期并发症及危险因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 651-653.

[12] 王磊, 董胜国, 于芹超, 等. T2期膀胱尿路上皮癌膀胱部分切除术和根治性膀胱切除术的比较分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2009, 1(4): 204-206.

[13] 柳建军, 李建昌. 赫赛汀对大鼠膀胱肿瘤靶向治疗的体内研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(6): 558-562.

[14] 兰卫华, 靳风烁, 王洛夫, 等. 卡介苗与丝裂霉素C膀胱灌注预防国人膀胱癌复发的比较的Meta分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(2): 145-148.

[15] Witjes J A, Caris C T, Mungan N A, *et al*. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer[J]. J Urol, 1998, 160(5): 1668-1671.

[16] 杜宁超, 柳建军. 浅表性膀胱癌术后灌注治疗的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2010, 30(5): 653-656.

[17] Dickson P V, Hamner J B, Streck C J, *et al*. Continuous delivery of IFN-beta promotes sustained maturation of intratumoral vasculature[J]. Mol Cancer Res, 2007, 5(6): 531-542.

[18] 滕立新. 钬激光切除术治疗浅表性膀胱肿瘤的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(5): 448-450.

[19] Lusuardi L, Myatt A, Sieberer M, *et al*. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report[J]. J Urol, 2011, 186(5): 1967-1971.

[20] 那彦群, 叶章群, 孙光. 膀胱癌诊断治疗指南//中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2011版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 17-48.

(**收稿**:2012-03-24;**修回**:2012-05-24)

(编辑 龙 亮)