·临床研究与应用·

根治性膀胱切除术前完整经尿道膀胱肿瘤切除术对病理 T2 期患者预后的影响

罗贞波[①②] 罗明睿[①] 梁海滔[①] 秦自科[①] 叶云林[①]

摘要 **目的:**探讨根治性膀胱切除术（radical cystectomy, RC）前完整经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of bladder tumor, TURBT）能否提高病理 T2 期膀胱癌患者的治疗效果。**方法:**回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 12 月纳入的 94 例于中山大学附属肿瘤医院行 RC 术后病理分期为 T2N0M0 患者的临床病理资料，分为完整 TURBT 组 52 例和非完整 TURBT 组 42 例。完整 TURBT 定义为术中膀胱镜检查及 RC 标本中无肉眼可见的病变。比较两组患者的无疾病生存（disease free survival, DFS）时间，分析与生存预后相关的独立预测因子。**结果:**肿瘤个数的中位数为 1 个，肿瘤大小的中位数为 3 cm，中位随访时间为 42.7 个月，94 例患者中 16 例出现复发。完整 TURBT 组中 11 例患者 RC 术后病理降期，完整 TURBT 与肿瘤大小（P=0.021）、组织学变异（P=0.015）和降期（P=0.001）相关。年龄是 DFS 的独立预测因子（P=0.034），完整 TURBT（P=0.165）、降期（P=0.740）与 DFS 无显著性相关。**结论:**行 RC 前完整 TURBT 与降期有关，但不会改善病理 T2 期膀胱癌患者的治疗效果。

关键词 膀胱癌 根治性膀胱切除术 降期 完整经尿道膀胱肿瘤切除术
doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220014

Impact of complete transurethral resection of bladder tumor before radical cystectomy on prognosis of patients with T2 bladder cancer

Zhenbo Luo[1,2], Mingrui Luo [1], Haitao Liang [1], Zike Qin [1], Yunlin Ye [1]
Correspondence to: Yunlin Ye; E-mail: yeyunl@sysucc.org.cn
[1]Department of Urology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; [2]Department of Urology, Qiannan Hospital of TCM, Dujun 558000, China

Abstract **Objective:** To investigate the role of complete transurethral resection of bladder tumor (TURBT) before radical cystectomy (RC) in T stage 2 (T2) bladder cancer. **Methods:** A total of 94 patients who underwent RC with pathological stage T2N0M0 in Sun Yat-sen University Cancer Center between January 2008 and December 2018 were retrospectively examined and assigned into two groups: complete (n=52) and incomplete (n=42) TURBT. The inclusion criterion for the complete TURBT group was no visible lesion on endoscopy after TURBT or RC. The disease-free survival of the two groups was compared, and independent predictors of survival were evaluated. **Results:** The median number and size of tumors were 1 and 3 cm, respectively. With a median follow-up of 42.7 months, 16 of 94 patients experienced recurrence. Complete TURBT was related to tumor size (P=0.021), histological variants (P=0.015), and down staging (P=0.001). Age was an independent predictor of disease-free survival (P=0.034), and complete TURBT and down staging were not independent predictors of disease-free survival (DFS) (P=0.165 and 0.740, respectively). **Conclusions:** Complete TURBT is related to an increased rate of down staging before RC, and it was not associated with better oncological outcomes for patients with T2 bladder cancer.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, down staging, complete transurethral resection of bladder tumor (complete TURBT)

经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是非肌层浸润性膀胱癌最常见的治疗方式。TURBT 彻底与否，以及术后病理结果对于如膀胱灌注治疗、新辅助治疗和根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)等进一步治疗方案的选择非常关键[1-2]。对于局部晚期膀胱癌，美国国立综合癌症网络(NCCN)、中国泌尿外科协会指南均建议使用新辅助化疗，且化疗后分期下降或完全缓解与良好的预后相关[1-4]。在临床实践中，与病理分期 T3～4 期膀胱癌相比，病理 T2N0M0 期肿瘤可通过 TURBT 完全切除。但这些患者是否需要在 RC 前行完整 TURBT 仍存在争议。近年，膀胱癌的磁共振诊断及分期可较准确的鉴别肌层浸润性膀胱癌。对于术前影像学诊断为肌层浸润性膀胱癌的患者，诊断性 TURBT 是

作者单位:①中山大学附属肿瘤医院泌尿外科(广州市510060);②黔南州中医院泌尿外科
通信作者:叶云林 yeyunl@sysucc.org.cn

否需要尽可能彻底切除肿瘤对临床决策有非常现实的指导作用。本研究旨在通过回顾性分析病理分期为 T2N0M0 膀胱癌患者的临床资料，评估 RC 之前完整 TURBT 的作用，为临床提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 12 月 526 例于中山大学附属肿瘤医院最后一次 TURBT 后 6 周内行 RC 和尿流改道的膀胱癌患者的临床病理资料，共纳入 94 例，其中男性 84 例、女性 10 例，中位年龄为 62(34～83)岁。94 例患者分为完整 TURBT 组 52 例、非完整 TURBT 组 42 例；排除 387 例病理分期高于 T2N0M0 期、手术切缘阳性或行新辅助化疗或放疗，42 例病理分期为 T1 或 Ta 期及 3 例 RC 后 90 天内死亡患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗结果评估 完整 TURBT 定义为 TURBT 术后经内窥镜检查无可见残留肿瘤，RC 术后膀胱标本无明显肿瘤。降期被定义为 TURBT 后较 RC 后的 T 分期高，升期被定义为 RC 后较 TURBT 后的 T 分期高。

1.2.2 随访 以门诊复诊为主，近期未返院随访的患者通过电话完成远程随访。肿瘤复发或进展均被定义为无疾病生存(disease-free survival, DFS)，随访截至 2021 年 3 月。

1.3 统计学分析

采用 SPSSS 26.0 软件进行统计学分析。连续变量和分类变量分别以中位数(范围)和数值(%)表示，变量之间的比较采用 Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验进行评估。采用 Kaplan–Meier 法和对数秩检验进行生存分析及比较。采用单因素分析筛选潜在的危险因素，Cox 比例风险回归模型多因素分析评估独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

所有患者的肿瘤个数中位数为 1(1～3)个，肿瘤大小中位数为 3(1～9)cm。中位随访时间为 42.7 个月。完整 TURBT 组中 11 例患者 RC 术后病理降期。RC 术后复发中位时间为 19.4(3.8～42.8)个月。94 例患者中 16 例出现复发，RC 术后复发大多在 3 年内出现(13/16)，10 例患者在 2 年内出现肿瘤复发。

采用 χ^2 检验分析显示，完整 TURBT 与肿瘤大小(P=0.021)、组织学变异(P=0.015)、降期(P=0.001)相关，完整 TURBT 组中完成 2 次 TURBT 比例较非完整 TURBT 组高，分别为 23%(12/52)和 17%(7/42)，但无显著性差异(P=0.442，表 1)。

表1 完整 TURBT 组与非完整 TURBT 组患者的一般临床资料比较

项目	例数(n=94)	完整TURBT组(n=52)	非完整TURBT组(n=42)	P
性别				0.334
男	84	48(92)	36(86)	
女	10	4(8)	6(14)	
年龄(岁)				0.887
>60	50	28(54)	22(52)	
≤60	44	24(46)	20(48)	
肿瘤数目(个)				0.653
>2	5	2(4)	3(7)	
≤2	89	50(96)	39(93)	
肿瘤最大径(cm)				0.021
>3	48	21(40)	27(64)	
≤3	46	31(60)	15(36)	
初发肿瘤				0.627
是	81	44(85)	37(88)	
否	13	8(15)	5(12)	
2次TURBT				0.442
是	19	12(23)	7(17)	
否	75	40(77)	35(83)	
合并原位癌				0.920
是	7	4(8)	3(7)	
否	87	48(92)	39(93)	
组织学变异				0.015
是	15	4(8)	11(26)	
否	79	48(92)	31(74)	
脉管浸润				0.491
是	21	13(25)	8(19)	
否	73	39(75)	34(81)	
降期				0.001
是	11	11(21)	0(0)	
否	83	41(79)	42(100)	
复发				0.236
是	16	11(21)	5(12)	
否	78	41(79)	37(88)	

()内单位为%

2.2 单因素分析

对数秩检验结果显示，病理 T2 期膀胱癌患者在年龄(P=0.027)、完整 TURBT(P=0.173)的 DFS 可能

具有潜在差异性，在肿瘤数量、大小、初发肿瘤、2 次 TURBT、合并原位癌、组织学变异、脉管浸润、淋巴结清扫范围、降期等方面的 DFS 无显著性差异（$P>0.05$，表 2）。

2.3 多因素分析

在 Cox 比例风险回归模型多因素分析中，年龄是 DFS 的独立预测因子（$P=0.034$），完整 TURBT 与 DFS 无显著性相关（$P=0.165$，表 3）。完整 TURBT 组患者的预后比非完整 TURBT 组更差，但无显著性差异（$P=0.173$，图 1）。

表2 病理 T2 期膀胱癌患者的 DFS 单因素分析

项目	例数（n=94）	P
年龄（岁）		0.027
>60	50	
≤60	44	
肿瘤数量（个）		0.946
>2	5	
≤2	89	
肿瘤大小（cm）		0.871
>3	48	
≤3	46	
初发肿瘤		0.819
是	81	
否	13	
2次TURBT		0.766
是	19	
否	75	
合并原位癌		0.991
是	7	
否	87	
组织学变异		0.286
是	15	
否	79	
脉管浸润		0.776
是	21	
否	73	
降期		0.740
是	11	
否	83	
完整TURBT		0.173
是	52	
否	42	

表3 病理 T2 期膀胱癌患者的 DFS 多因素分析

项目	HR	95%CI	P
年龄（年龄>60岁 *vs.* 年龄≤60岁）	3.444	1.101 ~ 10.775	0.034
完整TURBT（是 *vs.* 否）	2.124	0.734 ~ 6.149	0.165

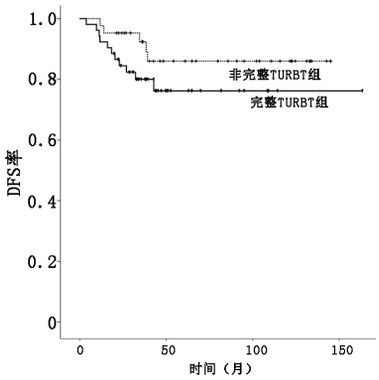

图 1 完整 TURBT 组与非完整 TURBT 组的 DFS 比较

3 讨论

多项研究证实，虽 TURBT 彻底与否影响非肌层浸润性膀胱癌患者术后膀胱灌注的疗效，但对患者 RC 后的预后尚存争议[1-2, 5]。对于肌层浸润型膀胱癌患者，行 RC 后，分期下降与良好的预后密切相关，其中病理 T2 期患者，RC 前的单纯 TURBT 导致分期下降与良好预后相关[6-9]。但有研究显示，对于行 RC 的患者，完整 TURBT 对预后的影响作用并不显著[10]。亦有研究证实，TURBT 后的临床分期 T0 不等于彻底切除肿瘤（病理分期为 T0）[11]。

TURBT 彻底性受肿瘤负荷的影响，而肿瘤负荷也与肿瘤预后密切相关[8, 10]。研究发现，完整 TURBT 与更高的降期率相关，进而达到更佳的疗效[9]。对于膀胱局部晚期肿瘤，理论上不可能达到完整 TURBT，不完整 TURBT 通常因与病理分期为 T3 ~ 4 相关，这也是预后不良的危险因素[10]。因此，有必要评估局部晚期或不完整 TURBT 何种是更有效的预后指标，从而指导 RC 前 TURBT 的施行。

研究表明，与不完整 TURBT 相比，局部晚期是膀胱癌预后的更强预测因素[10]，但该研究不可避免地存在一些偏倚，如辅助治疗、手术切缘阳性以及完整 TURBT 相对主观的定义。因此，本研究针对性的选择有可能达到完整 TURBT 的病理分期为 T2 期的膀胱癌患者，以评价完整 TURBT 对这些患者 RC 后疗效的影响。对于这些患者，RC 可彻底切除原发肿瘤，完整 TURBT 是否发挥作用将影响临床实践。若完整 TURBT 不能改善这些患者的预后，则应谨慎行事，以避免相关的并发症；与之相反，则完整 TURBT 应该在 RC 之前尽可能完成，以提高肿瘤的治疗效果。

本研究发现，完整 TURBT 与组织学变异和肿瘤大小有关，年龄是 DFS 的独立预测因子，完整 TURBT、

降期均与 RC 后肿瘤复发无关，这说明病理 T2 期膀胱癌患者未从完整 TURBT 中获益。本研究未包括高于病理 T2N0M0 分期的患者，因使用完整 TURBT 亦不能完全切除。同时，为了避免相关的偏倚，本研究排除了行新辅助化疗/放疗的患者，并且最近 1 次 TURBT 和 RC 之间的间隔时间少于 6 周。

针对局部晚期膀胱癌患者的新辅助化疗研究显示，降期和完全缓解与良好预后相关，对于病理分期降低的患者，新辅助化疗的疗效优于单纯的 TURBT[4, 8]，RC 前化疗和 TURBT 有助于更好地控制膀胱肿瘤。但在某些患者中，完整 TURBT 的作用并不重要，较低的病理分期比完整 TURBT 可更有效地预测预后[10]。除肿瘤病理分期外，辅助治疗和手术切缘状态也影响预后。因以上因素均被排除在外，本研究显示，完整 TURBT 与更佳的生存预后无关，诊断性 TURBT 而不是完整 TURBT 对准备行 RC 的患者可能是更好、更安全的选择。

理论上，完整 TURBT 可通过减少 RC 中的肿瘤暴露量，减少肿瘤播散的可能性。此外，完整 TURBT 与早期肿瘤和较少的肿瘤负荷相关，肿瘤相关因素掩盖了 TURBT 对膀胱癌 RC 后预后的影响作用。有报道显示，在 TURBT 中，血液循环中的癌细胞增加，而完整 TURBT 可能增加癌细胞扩散的风险，特别是在发生膀胱穿孔时[12]。与 TURBT 相比，RC 可以彻底切除膀胱癌，并且比完整 TURBT 更加可靠[11]。本研究也已经证实，RC 前的完整 TURBT 不能改善病理 T2 膀胱癌患者的生存率。

在大多数研究中，降期对根治性膀胱切除术后的生存率有重要影响，即使未行新辅助化疗的患者也是如此[3-4]。Hautmann 等[13] 研究发现，肿瘤病理分期为 T2aN0 的患者生存期，较术前行 TURBT 降期的患者差。该研究虽为一项大型研究，但未采用多变量分析证实 TURBT 降低肿瘤分期的作用，并且肿瘤的分期、大小均与生存预后相关。本研究显示，所有的肿瘤均可行 RC 完全切除，完整 TURBT 和降期对治疗效果并不重要。

本研究优势包括排除新辅助/辅助治疗、肿瘤分期和手术切缘阳性等偏倚因素，并且对患者进行相对长期的随访。但也存在回顾性的局限性，如临床资料未完全匹配、2 次 TURBT 执行标准不一致等。尽管如此，本研究提供了比较可靠的数据来评估 RC 前完整 TURBT 对病理 T2 期膀胱癌患者的意义。

综上所述，RC 前的完整 TURBT 与降期率有关，但不会改善病理 T2 期膀胱癌患者的肿瘤控制效果。对于术前影像学诊断考虑为病理 T2 期的膀胱癌患者，在 RC 前可能不需要行完整 TURBT。

参考文献

[1] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update[J]. Eur Urol, 2019, 76(5):639-657.

[2] Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3):329-354.

[3] Martini A, Jia R, Ferket BS, et al. Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. Cancer, 2019, 125(18):3155-3163.

[4] Peyton CC, Tang D, Reich RR, et al. Downstaging and survival outcomes associated with neoadjuvant chemotherapy regimens among patients treated with cystectomy for muscle-invasive bladder cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11):1535-1542.

[5] Doyle E, Crew J, Mostafid H, et al. Urothelial cancer: a narrative review of the role of novel immunotherapeutic agents with particular reference to the management of non-muscle-invasive disease[J]. BJU Int, 2019, 123(6):947-958.

[6] Pak JS, Haas CR, Anderson CB, et al. Survival and oncologic outcomes of complete transurethral resection of bladder tumor prior to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2021, 39(11):787.

[7] Pignot G, Houédé N, Roumiguié M, et al. ypT0N0 after neoadjuvant chemotherapy and cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: incidence and prognosis. A review from the bladder group of the French committee of oncology[J]. Prog Urol, 2018, 28(12):567-574.

[8] Cajipe M, Wang HZ, Elshabrawy A, et al. Pathological downstaging following radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: survival outcomes in the setting of neoadjuvant chemotherapy versus transurethral resection only[J]. Urol Oncol, 2020, 38(4):231-239.

[9] van Dijk PR, Ploeg M, Aben KK, et al. Downstaging of TURBT-based muscle-invasive bladder cancer by radical cystectomy predicts better survival[J]. ISRN Urol, 2011, 2011:458930.

[10] Zamboni S, Moschini M, Gallina A, et al. The impact of completeness of last transurethral resection of bladder tumors on the outcomes of radical cystectomy[J]. World J Urol, 2019, 37(12):2707-2714.

[11] Kukreja JB, Porten S, Golla V, et al. Absence of tumor on repeat transurethral resection of bladder tumor does not predict final pathologic T0 stage in bladder cancer treated with radical cystectomy[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(5):720-724.

[12] Engilbertsson H, Aaltonen KE, Björnsson S, et al. Transurethral bladder tumor resection can cause seeding of cancer cells into the bloodstream[J]. J Urol, 2015, 193(1):53-57.

[13] Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients[J]. Eur Urol, 2012, 61(5):1039-1047.

（2022-01-05 收稿）

（编辑：张低　校对：邢颖）

作者简介

罗贞波　罗贞波 专业方向为泌尿系肿瘤、结石的诊断和治疗研究。

E-mail: 274647162@qq.com