

· 综 述 ·

最大限度经尿道膀胱肿瘤电切术为主要的综合治疗方式在膀胱癌治疗中的作用

拜合提亚尔·艾合买提江, 王文光, 李晓东, 凯赛尔·阿吉, 木拉提·热夏提

(新疆医科大学第一附属医院泌尿中心, 乌鲁木齐 830011)

摘要:以最大限度经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)为主要的综合治疗方式是近年来膀胱癌治疗领域的新兴方向。对于不适合行根治性膀胱切除术或适合保留膀胱的肌层浸润性膀胱癌(MIBC)患者,最大限度 TURBT 为主要的综合治疗方式已成为最佳替代方案。最大限度 TURBT 在保留膀胱三模式治疗(TMT)中被列为改善总生存率(OS)的独立预后因素。本文将从最大限度 TURBT 手术方式出发,以最大限度 TURBT 联合新辅助化疗,最大限度 TURBT 联合放疗以及最大限度 TURBT 联合免疫治疗、靶向治疗等方面进一步阐述最大限度 TURBT 为主要的综合治疗方式在膀胱癌患者保留膀胱中的应用进展。

关键词:最大限度 TURBT; 放疗; TMT; 膀胱癌

中图分类号:R737.14

文献标志码:R

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.12.022

2019年,美国约有80470例新发膀胱癌(bladder cancer, BC)病例,因BC死亡者17670例,死亡率和发病率相对较高。BC好发于老年群体,男性的中位年龄为69岁,女性为71岁^[1]。根据是否肌层浸润可分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC),肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)和转移性膀胱癌^[2]。BC的临床治疗面临着多因素的挑战,包括根除局部疾病、根除微转移以及维持最佳的生活质量。70%以上的BC初发患者是NMIBC,经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)术后灌注治疗是这类患者的优先选择方案,其余30%的患者临床上首要推荐根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC),其次是以最大限度TURBT为主要的综合治疗。对于不适合行RC或选择保留膀胱的MIBC患者,保留膀胱的三模式治疗(bladder-sparing trimodality therapy, TMT)已成为RC的公认替代方案^[3],且得到了很好的评价。本文将最大限度TURBT为主要的综合治疗方式在BC患者保留膀胱治疗中的应用进展作一综述。

1 最大限度 TURBT

MIBC的治疗方法有2种:RC+盆腔淋巴结清扫术和保留膀胱治疗的TMT。TMT包括最大限度的TURBT和随后进行同步放化疗,这是目前指南认可的方法^[4-5]。最大限度TURBT的手术方式^[2]:

气管插管全身麻醉后经尿道置入电切镜,仔细观察肿瘤大小、数目、基底部情况及肿瘤位置与输尿管口的关系等特征。切除范围为镜下所有可见肿瘤及周围2cm正常黏膜组织,最后从基底部和周围黏膜取组织单独送病检,彻底电凝止血。与传统(不完全)TURBT手术方式相比,最大限度TURBT患者的肿瘤分期完全缓解率(80% vs. 57%)和保留膀胱成功率(78% vs. 58%)较高^[6]。最大限度TURBT在TMT中的目标是获得准确病理分期,局部控制肿瘤,并最大限度地降低肿瘤负荷。其已被证明能够局部控制肿瘤,是改善总生存期(overall survival, OS)的独立预后因素^[6-7]。

2 新辅助化疗联合最大限度 TURBT

20世纪70年代,新辅助化疗(neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, NAC)被提出,1985年STERNBERG首次将其应用在临床实验中^[8]。新辅助化疗是一种局部辅助性治疗手段,常用方案为MVAC(顺铂联合甲氨蝶呤、长春新碱、多柔比星)和GC方案(吉西他滨联合顺铂)^[9]。这些方案使用前需要进行全身评估,评估标准:体力状态评分 ≤ 1 ,血红蛋白水平 > 10 g/dL且应具备正常肝肾功能。目前这2种方案在临床上十分常用,毒性作用低、耐受性高。有研究报道新辅助化疗的疗效最终取决于侵袭性肿瘤的数量、大小以及内镜下切除的完整性,这也体现出最大限度TURBT的重要性^[10]。

由于BC的复发率极高,TURBT术前行NAC可使肿瘤分期降低至pT0并提高生存率。GRIF-FITHS等^[11]在实验中发现,接受3个周期的新辅助紫杉醇、卡铂和吉西他滨化疗治疗的74例cT2~cT4a期的BC患者中,46%的患者在接受最大限度

收稿日期:2020-02-06 修回日期:2020-05-13

基金项目:国家自然科学基金(No. 81760123)

通信作者:木拉提·热夏提,主任医师,副教授,硕士生导师。

E-mail:muratrixat@126.com

作者简介:拜合提亚尔·艾合买提江,硕士,研究方向:膀胱肿瘤。

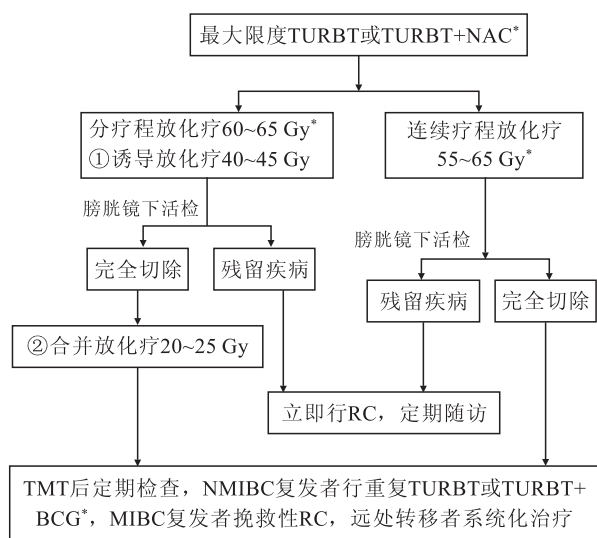
E-mail:969279694@qq.com

TURBT时病理分期可完全缓解至pT0。一项涉及近1000例患者的大型Ⅲ期随机试验表明,在接受TMT和RC的患者中联合NAC具有相同的获益(死亡风险分别降低20%和26%,5、10年OS分别为57% vs. 50%、44% vs. 39%)^[11]。因此可以得出NAC前所有内生型肿瘤的完全切除与RC时肿瘤的病理分期完全缓解至pT0密切相关,并且NAC联合最大限度TURBT可以有效改善OS。

3 最大限度TURBT同步放化疗(TMT)

3.1 TMT的当前治疗模式和支持性证据

TMT包括最大限度的TURBT和随后的放化疗,可防止肿瘤局部复发、挽救膀胱。TMT适用于以下患者:无广泛原位癌的孤立性cT2肿瘤、肿瘤<5 cm、肉眼可见完整的TURBT、无肾积水、既往未接受过盆腔放疗并依从定期检查(包括定期膀胱镜检查和其他影像学检查)^[12]。整体治疗模式之前已进行了综述^[13]。放化疗药物的总剂量≥60 Gy(2 Gy/d)输送到膀胱和/或盆腔淋巴结,或55 Gy(2.75 Gy/d)输送到膀胱单用,同时使用5-氟尿嘧啶(Fluorouracil, FU)加丝裂霉素、顺铂或吉西他滨,这是我们当前的治疗模式(图1)。



* 给膀胱和/或盆腔淋巴结的化疗药物总剂量为60 Gy(2 Gy/d),单独给膀胱的总剂量为55 Gy(2.75 Gy/d);放化疗前接受最大限度TURBT或最大限度TURBT+NAC,术后4~6周行放射治疗,治疗量为54 Gy,分成6周,每周连续治疗5 d,于放疗期间给予患者标准吉西他滨(2个周期)联合顺铂(3个周期)化疗^[17]。

图1 MIBC患者目前的TMT方案^[12]

化疗的基础上加用放疗有以下4个主要原因:

①肿瘤微转移与浸润性膀胱癌同在,在一项367例单独使用化疗尸检个体的研究中,68%证实已有远处转

移,并且恶性程度逐渐增加(pT2:36%,pT3a:45%,pT3b:69%,pT4:49%)^[14]。②单独使用放疗会在数月后引起血管硬化,从而降低化疗成功率^[15]。③处理潜在微转移肿瘤细胞的最佳时期在疾病发展到转移性膀胱癌之前。④某些化疗药物的放射增敏特性,如吉西他滨、丝裂霉素和5-FU^[16]。与单纯放疗相比,同步放化疗能局部控制疾病,并得到了I级证据的支持^[17]。加拿大癌症协会试验显示同时使用顺铂可将盆腔复发率从52%降至29%($P=0.04$)。在BC的Ⅲ期随机试验中,放化疗联合5-FU丝裂霉素组的2年局部控制率为67%,而单纯放疗组为54%($HR=0.68,95\%CI:0.48\sim0.96,P=0.03$)^[18-19]。因此,在化疗的基础上加用放疗可降低肿瘤灶微转移,局部控制肿瘤,为TMT替代RC提供了支持性证据。

3.2 生存结局

早在20世纪80年代研究者对MIBC患者进行最大限度TURBT,随后进行顺铂和5-FU为主的化疗,同时进行加速疗程的放疗,其中45例患者接受24 Gy剂量每日2次。6周后进行膀胱活检发现无肿瘤残留,并且45例患者5年OS为63%^[20]。研究报道,现阶段MIBC患者RC后的5年OS为50%~60%^[21]。相比于RC保留膀胱患者OS更高一些。GIACALONE等^[22]的研究报道显示接受TMT的患者5年疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)超过65%。一项包括57项研究和3万多名患者比较RC和TMT的随机对照研究发现,TMT的10年OS和DSS有所改善,但对于整个队列OS和DSS,RC和TMT之间差异无统计学意义^[23]。显而易见,最大限度TURBT为主的综合治疗方式能够改善OS及DSS,是临床上适合保留膀胱患者的优先选择。

3.3 并发症和生活质量

TMT可保留70%~80%MIBC患者的自体膀胱^[24],RC与保留膀胱的综合治疗并发症发生率相似。在4项中位随访时间为5.4年的肿瘤放射治疗小组(radiation therapy oncology group, RTOG)试验的汇总分析中,仅7%的患者发生了长期3级毒性,包括5.7%的泌尿系统毒性和1.9%的胃肠道毒性,无因治疗相关毒性行RC者,其中位生存时间为22.1个月^[25]。尽管没有关于生活质量(quality of life, QoL)的随机比较试验,但是TMT可能提供比RC更高的QoL,包括总体QoL、身体、角色、社会、情绪和认知功能。TMT可改善治疗后第1年期间的尿频、尿急和尿痛等膀胱刺激症状,并维持良好的泌尿系功能长达24个月^[26]。TMT还与更好的肠道功能、性功能和良好的形象相

关。ROYCE 等^[27]使用 Markov 模型评估当代 MIBC 患者 TMT 与 RC 的质量调整寿命年,发现 TMT 与 1.61 倍质量调整寿命年的增量相关。

虽然保留膀胱的综合方案对 MIBC 具有较好的预后和生活质量,但该治疗方案的复发率、进展率以及行挽救性 RC 的几率较高,因此需对患者进行严格的筛选及长期密切的随访。TMT 患者建议在 1 至 2 年内每 3 个月进行 1 次常规监测膀胱镜检查。尿细胞学检查可作为膀胱镜检查的辅助手段。每 3~6 个月建议进行 1 次胸部、腹部和盆腔计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 监测,持续 2 年,然后再根据临床指征进行监测。

4 最大限 TURBT 联合其他治疗

4.1 TMT 联合免疫治疗 临床研究表明,辐射治疗可能会增强全身抗肿瘤免疫反应^[28]。辐射肿瘤可激活炎症级联反应,增强抗原提呈细胞和效应 T 细胞通过经辐照的渗透性血管的募集和渗透,进一步增强全身免疫反应。这些临床数据为测试这种组合方法提供了有力的依据。免疫治疗在 TMT 多种情况下的作用正在探索中。免疫治疗和放疗的联合治疗处于临床试验的早期阶段,应仅在临床试验的背景下进行。

4.2 生物标志物 在 MIBC 和 TMT 中迫切需要开发预测性生物标志物。近年来有了一些进展,但是需要在前瞻性试验中进一步验证。在低表达 MRE11 和高表达 TIP60 的患者中与放疗相比,RC 与显著延长的 DSS 相关 ($HR=0.3, P=0.01$)^[29]。相反,在高表达 MRE11 和低表达 TIP60 的患者中,RC 组的 DSS 较差 ($HR=3.58, P=0.012$)^[30]。一些 microRNA, 包括 miR-23a 和 miR-27a, 也与放化疗的完全缓解和长期总生存期相关^[31]。基因组不稳定和鳞状细胞癌样肿瘤亚型似乎具有更有利的放化疗反应。T 细胞活化和干扰素 γ 信号的特征似乎与 TMT 后 DSS 的改善相关,而较高的基质浸润与 NAC 和 RC 较差的预后相关^[32]。

4.3 靶向治疗 人表皮生长因子 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在 20%~30% 的 MIBC 中过度表达,然而与临床结局相关的数据是混合的^[33]。之前的一些研究表明放化疗的反应率较低^[34],这些发现导致了在 TMT 中使用靶向治疗的首次试验。RTOG 05-24 I/II 期试验通过每日放疗、每周紫杉醇和 HER2 靶向全身曲妥珠单抗治疗 HER2 过度表达的 MIBC 患者。加用曲妥珠单抗似乎未增强疗效或毒性^[35]。帕尼单抗 (tar-获得表皮生长因子受体的胞外域) 最近也在 34 名患者的小

型前瞻性研究中进行了试验。III 期临床试验表明,在放疗的基础上加用碳素和烟酰胺,在局部晚期患者中 3 年无复发生存率从 43% 提高到 54% ($P=0.06$), OS 为 46%~59% ($P=0.04$)^[36]。

5 小结与展望

近年来, MIBC 患者在 TMT 治疗中获得了越来越多的好处,目前 TMT 已被肿瘤组织认可为 RC 的公认替代方案。在适合保留膀胱的患者中,最大限度 TURBT 为主的综合治疗方式能有效降低肿瘤复发率且预后良好,提高了患者生活质量。但受其成本影响, TMT 的治疗尚未标准化。TMT 正在进行探索新辅助化疗、预测性生物标志物和新型放射增敏疗法 (包括靶向治疗和免疫治疗) 的使用。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] BABJUK M, BOEHLE 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.
- [3] OCHNER BH, 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.
- [4] WITJES JA, COMPERAT E, COWAN NC, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines [J]. Eur Urol, 2014, 65(4): 778-792.
- [5] CLARK PE, SPIESS PE, AGARWAL N, et al. NCCN Guidelines insights: bladder cancer, version 2. 2016 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10): 1213-1224.
- [6] 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.
- [7] BUCHSER D, ZAPATERO A, ROGADO J, et al. Long-term outcomes and patterns of failure following trimodality treatment with bladder preservation for invasive bladder cancer [J]. Urology, 2019, 124: 183-190.
- [8] STERNBERG CN, DE MULDER PH, SCHORNAGEL JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors; European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924 [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(10): 2638-2646.
- [9] HAGGAG R, FARAG K, ABU-TALEB F, et al. Low-dose versus standard-dose gemcitabine infusion and cisplatin for patients with advanced bladder cancer: a randomized phase II trial-an update [J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 811.
- [10] BIAGIOLI MC, FERNANDEZ DC, SPIESS PE, et al. Primary bladder preservation treatment for urothelial bladder cancer [J].

- Cancer Control, 2013, 20(3): 188-199.
- [11] GRIFFITHS G, HALL R, SYLVESTER R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2171-2177.
- [12] JIANG DM, CHUNG P, KULKARNI GS, et al. Trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: recent advances and unanswered questions[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(2): 14.
- [13] JOHNSON SB, YU JB. Bladder preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(9): 66.
- [14] WALLMEROOTH A, WAGNER U, MOCH H, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients[J]. *Urol Int*, 1999, 62(2): 69-75.
- [15] BASAVARAJU SR, EASTERLY CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications[J]. *Med Phys*, 2002, 29(10): 2391-2403.
- [16] BENTZEN SM, HARARI PM, BERNIER J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(3): 172-180.
- [17] 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.
- [18] ROSE TL, DEAL AM, LADOIRE S, et al. Patterns of bladder preservation therapy utilization for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Bladder Cancer*, 2016, 2(4): 405-413.
- [19] GEYNISMAN DM, ABBOSH PH, PLIMACK ER, et al. Chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(5): 760-762.
- [20] GIACALONE NJ, SHIPLEY WU, CLAYMAN RH, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the massachusetts general hospital experience[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(6): 952-960.
- [21] GSCHWEND JE, HECK MM, LEHMANN J, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4): 604-611.
- [22] GIACALONE NJ, NIEMIERKO A, SHIPLEY WU, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the massachusetts general hospital experience[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(6): 952-960.
- [23] FAHMY O, KHAIRUL-ASRI MG, SCHUBERT T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(2): 43-53.
- [24] PLOUSSARD G, DANESHMAND S, EFSTATHIOU 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.
- [25] DANESHMAND S, PATEL S, LOTAN Y, et al. Efficacy and safety of blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in the surveillance of bladder cancer: a phase III, comparative, multicenter study[J]. *J Urol*, 2018, 199(5): 1158-1165.
- [26] LAGRANGE J L, BASCOUL-MOLLEVI C, GEOFFROIS L, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(1): 172-178.
- [27] ROYCE TJ, FELDMAN AS, MOSSANEN M, et al. Comparative effectiveness of bladder-preserving tri-modality therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(1): 23-31.
- [28] SHARABI AB, NIRSCHL CJ, KOCHER CM, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated anti-tumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 345-355.
- [29] CHOUDHURY A, NELSON LD, TEO MT, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7017-7026.
- [30] LAURBERG JR, BREMS-ESKILDSEN AS, NORDENTOFT I, et al. Expression of TIP60 (tat-interactive protein) and MRE11 (meiotic recombination 11 homolog) predict treatment-specific outcome of localised invasive bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2012, 110(11 Pt C): E1228-E1236.
- [31] MENG W, EFSTATHIOU J, SINGH R, et al. MicroRNA biomarkers for patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing selective bladder-sparing trimodality treatment[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1): 197-206.
- [32] EFSTATHIOU JA, MOUW KW, GIBB EA, et al. Impact of immune and stromal infiltration on outcomes following bladder-sparing trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(1): 59-68.
- [33] KRUGER S, WEITSCH G, BUTTNER H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications[J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(5): 514-518.
- [34] CHAKRAVARTI A, WINTER K, WU CL, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the radiation therapy oncology group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(2): 309-317.
- [35] MICHAELSON MD, HU C, PHAM HT, et al. A phase 1/2 trial of a combination of paclitaxel and trastuzumab with daily irradiation or paclitaxel alone with daily irradiation after transurethral surgery for noncystectomy candidates with muscle-invasive bladder cancer (TRIAL NRG ONCOLOGY RTOG 0524)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(5): 995-1001.
- [36] HOSKIN PJ, ROJAS AM, BENTZEN SM, et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33): 4912-4918.

(编辑 郭楚君)