

非肌层浸润性膀胱肿瘤的临床研究进展

李 壮^{1,2}, 任海林^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月1日; 录用日期: 2022年8月22日; 发布日期: 2022年9月1日

摘 要

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤。根据肿瘤浸润深度可分为非肌肉浸润性膀胱癌(Non-Muscular Invasive Bladder Cancer, NMIBC)和肌肉浸润性膀胱癌(Muscular Invasive Bladder Cancer, MIBC)。大约50%~70%的NMIBC患者会在5年内复发。另外, 10%~15%的NMIBC患者将发展为MIBC。本文就NMIBC的病因、手术及术后辅助化疗进行综述。

关键词

非肌层浸润性膀胱癌, 辅助化疗, 经尿道膀胱肿瘤切除术

Clinical Research Progress of Non-Muscular Invasive Bladder Cancer

Zhuang Li^{1,2}, Hailin Ren^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 1st, 2022; accepted: Aug. 22nd, 2022; published: Sep. 1st, 2022

Abstract

Bladder cancer is a common malignant tumor in the urinary system. According to the depth of tumor invasion, it can be divided into non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle invasive bladder cancer (MIBC). About 50%~70% of NMIBC patients will relapse within 5 years. In addition, 10%~15% of NMIBC patients will develop MIBC. This article reviews the etiology, surgery and postoperative adjuvant chemotherapy of NMIBC.

*通讯作者。

Keywords

Non-Muscular Invasive Bladder Cancer (NMIBC), Adjuvant Chemotherapy, Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT)

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 膀胱肿瘤流行病学

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 严重威胁人类健康。在全球范围内, 它分别是男性和女性中第四位和第十一位最常见的原发性癌症。膀胱癌是导致男性癌症死亡的第八大常见原因[1], 也是中国男性中最常见的泌尿系统恶性肿瘤[2]。膀胱癌年龄标准化(世界)死亡率男性为每年每 10 万人中有 2 至 10 人, 女性为每年每 10 万人中有 0.5 至 4 人, 近几十年来我国膀胱肿瘤的发病率及死亡率呈现上升趋势[3]。

2. 膀胱肿瘤的危险因素

高龄是膀胱癌的最大危险因素, 平均诊断年龄在 70 至 84 岁之间[4]。这是因为暴露于致癌物, 如烟草烟雾, 以及不太常见的苯类化学品和芳香胺, 再加上与年龄相关的 DNA 修复能力下降[5]。男性被诊断为膀胱癌的频率是女性的 3~4 倍, 传统上归因于生活方式, 但前列腺增大和尿潴留导致的含致癌物尿液停留也可能增加风险。妇女的血尿通常归因于感染, 导致膀胱癌诊断延迟, 从而使妇女的癌症特异性和总体生存率更差[6]。最近的研究表明, 与男性相比, 女性某些膀胱癌中激素受体和基因组差异的影响, 女性肿瘤中组蛋白去甲基化酶 KDM6A 的高频率突变可能表明女性膀胱中存在明显的表观遗传现象[7], 这也可能解释了生存差异。且膀胱肿瘤发病率在不同区域之间存在显著差异, 例如, 发达地区的年龄标准化发病率几乎是不发达地区的三倍(9.5 vs. 3.3)。这种变化可能是吸烟、肥胖、饮酒和过度食用红肉造成的。虽然膀胱肿瘤的风险是多因素的, 但吸烟仍然是最普遍的风险因素。据统计, 一半的膀胱肿瘤都是由吸烟引起的[8], 危害程度与吸烟强度和持续时间相对应[9]。长期以来, 职业暴露于芳香族胺、多环芳烃和氯化烃等化学物质也与膀胱肿瘤风险有关。长期留置尿管[10]、放射治疗(如前列腺癌、直肠癌或宫颈癌) [11]和环磷酰胺(一种烷基化细胞毒性化疗剂)都会增加膀胱癌的风险。有研究报道, 膀胱肿瘤的风险与从事或接触于多种职业显著相关。此类接触主要集中在从事纺织生产、油漆、染料制造、金属生产、药物制剂和石油产品加工的工人[12]。其他如埃及血吸虫感染和慢性刺激及炎症也与膀胱癌的发生相关[3]。

3. 膀胱肿瘤病理分级

膀胱癌有多种组织学分型, 其中常见的分型有尿路上皮癌(或移行上皮癌)、鳞状细胞癌、腺细胞癌, 除此之外还有一些较为罕见的混合型癌以及透明细胞癌、小细胞癌、类癌。而在这些组织学分型中, 最为常见的是尿路上皮癌, 约占膀胱癌的 90%以上。肿瘤分期是衡量膀胱壁浸润深度的指标, 非浸润性乳头状尿路上皮(Ta 期)和固有层(T1 期)的肿瘤被视为非肌层浸润性膀胱癌(Non-Muscular Invasive Bladder Cancer, NMIBC), 侵犯肌层(T2 期)或以上(T3 和 T4 期)称为肌层浸润性膀胱癌(Muscular Invasive Bladder Cancer, MIBC)。NMIBC 的治疗方法与 MIBC 完全不同, 原位癌(Carcinoma *in Situ*, CIS)是一种独特的表型, 定义为高度平坦的非侵袭性病变, 复发率和进展率特别高。大多数病例(70%~75%)在 NMIBC 阶段被

诊断出来, 主要通过经尿道膀胱肿瘤切除术随后进行膀胱灌注化疗、膀胱内卡介苗免疫疗法或联合疗法[13]。大约 50%~70% 的 NMIBC 患者会在 5 年内复发。此外, 10%~15% 的 NMIBC 患者会发展为 MIBC。MIBC 其 5 年肿瘤特异性总生存(5-year Overall Survival Rate, OS)率仅为约 50% [14]。较高的肿瘤分期、较高级别的肿瘤病理分级、较大的肿瘤直径、局部多发肿瘤个数以及是否伴随原位癌与肿瘤的复发和进展密切相关[15]。根据分级, 可以将非肌层浸润性膀胱癌分为低级别 G1、中级别 G2 及高级别 G3。

4. NMIBC 的检查

膀胱镜检查是通过检查窥镜观察膀胱的内情况, 在诊断性膀胱镜检查 and 内窥镜切除术中, 带窄带成像的增强膀胱镜检查或蓝光膀胱镜检查可提高识别膀胱肿瘤的灵敏度和特异性。窄带成像提高了检出率(每个患者和每个病变分别约为 10% 和 20%), 并降低了 3 个月和 12 个月的复发风险[16]。蓝光膀胱镜检查可检测到 14% 的乳头状 Ta/T1 病变和 40% 的常规膀胱镜检查遗漏的 CIS 病变[17]。影像学检查(即计算机断层扫描或磁共振成像尿路造影): 用于评估肉眼血尿和高危显微镜下血尿患者的上尿路。尿液检测: 尿脱落细胞学荧光原位杂交技术(Fluorescence *in Situ* Hybridization, FISH)。近年来膀胱肿瘤分子机制的研究主要集中在 3 号、7 号、17 号染色体畸变以及 9p21(p16)基因异常与其发生、发展及复发明显相关[18], 检测以上遗传学改变的标准方法为 FISH。

5. NMIBC 的治疗

5.1. 经尿道膀胱肿瘤切除术

经尿道膀胱肿瘤电切术(Transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是 NMIBC 的主要方法。用于将镜下肉眼所见的肿瘤完全切除, 获取肿瘤组织, 指导病理, 评估肿瘤的组织学级别, 明确膀胱肿瘤的浸润深度, 并且指导临床医生根据病理特征做出准确的治疗。但是实施 TURBT 手术的切除范围深度以及是否含有肌层组织必须得到保证。有研究报道[19], 提供膀胱肌层标本的患者术后 5 年肿瘤特异性死亡率比未提供膀胱肌层标本的患者低 11.2%, 第一次手术的质量会直接影响膀胱肿瘤的诊断、治疗及预后, 但手术质量被认为存在明显的异质性, 并显著影响肿瘤复发和进展的风险[20]。肿瘤的体积大小、肿瘤多发、高的组织学分级、生长部位不同及术者手术经验等因素均会引起病灶切除的效果。对于不完全切除、病理标本中缺乏逼尿肌或组织学等级高的 Ta 或 T1 期, 建议在 4 至 6 周内重复 TURBT。在这些情况下重复 TURBT 是至关重要的, 因为 T1 疾病患者的残余疾病发生率为 51%, 重复手术后从 T1 上升为肌肉浸润性疾病的发生率为 8%。单纯的 TURBT 术后不采取辅助治疗, 其复发率高达 80%, 且复发的患者中有 50% 的患者进展为浸润性膀胱癌[21]。针对单发、较窄基底的 NMIBC, 在确保肿瘤完整切除的基础上, 也可以使用经尿道激光切除术等手术方式。经尿道激光切除术较 TURBT 有减少闭孔神经反射导致膀胱穿孔、尿外渗、盆腔脏器损伤等优势[22]。

5.2. 灌注化疗

经尿道膀胱肿瘤切除术术后进行膀胱内药物的灌注治疗是非肌层浸润性膀胱癌患者的推荐治疗方案。其原理在于灌注的药物可以膀胱内的瘤细胞进行破坏, 对电切后创面残留的肿瘤细胞进行杀伤, 以及对术中肉眼无法发现的肿瘤组织进行杀伤。膀胱灌注治疗是目前 NMIBC 患者术后的 I 类推荐治疗方案。目前, 有更多的证据证明术后即刻灌注的重要性, 国内学者越来越重视术后即刻灌注, 故术后无灌注禁忌的情况下均应在 24 h 内进行即刻灌注[23]。灌注药物主要有化疗药物(丝裂霉素、吡柔比星、表柔比星、吉西他滨等)和免疫药物(卡介苗)等。对于患者膀胱内进行何种药物的灌注, 在药物选择、剂量和疗程上有着很大的不确定性。药物的选择最主要的是要考虑其针对肿瘤的疗效以及治疗过程中以及治疗后产生

的不良反应[24]。对于低危和部分中危肿瘤患者而言, 卡介苗在疗效上与丝裂霉素、表柔比星、吉西他滨等化疗药物相似[25]。而对于中危患者, 大量的随机对照试验和荟萃分析表明, 诱导灌注和维持灌注使用卡介苗在疗效上要优于丝裂霉素或者表柔比星。中危及高危膀胱肿瘤患者运用卡介苗长期进行膀胱内灌注, 无论是在无病生存期、远处转移还是总体生存期以及疾病特异生存期上, 卡介苗都要优于表柔比星[26]。欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)指南推荐: 对于膀胱肿瘤低危患者(指初次发现, 肿瘤个数单发, Ta 期, G1 级别, 肿瘤大小 < 3 cm, 同时没有合并 CIS 的患者)应 TURBT 术后即刻膀胱灌注化疗一次。对于中危患者(指介于低危与高危之间)应在 TURBT 术后进行即刻灌注, 之后进行维持灌注(化疗药物或者全剂量的卡介苗) 1 年。而对于高危患者(指 T1 期, G3 级别, 肿瘤多发, 复发, 肿瘤大小 > 3 cm 的 Ta 期肿瘤或者 G1G2 级别)应进行全剂量卡介苗膀胱灌注 1~3 年。

5.3. 全膀胱切除术

有研究表明有 27%~51% 的患者在行根治性膀胱切除(Radical cystectomy, RC)术后, 其病理分期被提升为肌层浸润性膀胱癌; 其次, 部分 NMIBC 患者疾病会发生进展至肌层浸润性膀胱癌; 那些从非肌层进展到肌层浸润性膀胱癌的患者较原发肿瘤患者, 预后要差[27]。因此, 应针对该患者进行肿瘤风险评估后, 决定是否应实施 RC 治疗。推荐行 RC 治疗的指征包括: 任何 T1 期肿瘤; 高级别肿瘤; 原位癌; 及多发性、复发性、肿瘤 > 3 cm 的低级别或者中级别 Ta 期肿瘤。高风险亚组包括: 高级别 T1 期肿瘤并合并 CIS 的患者; 多发性或肿瘤直径大的高级别 T1 期肿瘤的患者; 复发的高级别 T1 期肿瘤的患者; 高级别 T1 期肿瘤同时合并在前列腺尿道部有 CIS 的患者; 以及不同组织学类型的尿路上皮癌, 淋巴管受侵犯的肿瘤。同于对于膀胱灌注卡介苗治疗失败的患者(包括卡介苗耐药; T1 期或高级别 Ta 期肿瘤灌注时间 < 6 个月; 原位癌灌注时间 < 12 个月), 也推荐行 RC 治疗。有研究指出[28], 在非肌层浸润性肿瘤进展至肌层浸润性之前及时行根治性膀胱切除术, 患者的中位 5 年肿瘤特异性生存率(Cancer Specific Survival, CSS)为 69%, 中位 10 年 CSS 为 79%, 而当肿瘤进展到肌层浸润性之后, 行膀胱根治性切除术后的中位 5 年 CSS 为 60%, 中位 10 年 CSS 为 65%。因此对于高风险的肿瘤患者而言, 能够从早期行膀胱根治性切除手术中获益。

6. 小结

综上所述, 对于 NMIBC 患者的手术及治疗方法越来越多, NMIBC 的复发及进展仍然是临床中的一大难题, 手术及治疗方案的选择可明确改善患者预后, 提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 李长岭. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89-95.
- [4] Shariat, S.F., Sfakianos, J.P., Droller, M.J., et al. (2010) The Effect of Age and Gender on Bladder Cancer: A Critical Review of the Literature. *BJU International*, **105**, 300-308. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09076.x>
- [5] Shariat, S.F., Milowsky, M. and Droller, M.J. (2009) Bladder Cancer in the Elderly. *Urologic Oncology*, **27**, 653-667. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.07.020>
- [6] Dobruch, J., Daneshmand, S., Fisch, M., et al. (2016) Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *European Urology*, **69**, 300-310. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.037>
- [7] Hurst, C.D., Alder, O., Platt, F.M., et al. (2017) Genomic Subtypes of Non-Invasive Bladder Cancer with Distinct Metabolic Profile and Female Gender Bias in KDM6A Mutation Frequency. *Cancer Cell*, **32**, 701-715.e7.

- <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.005>
- [8] Freedman, N.D., Silverman, D.T., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A. and Abnet, C.C. (2011) Association between Smoking and Risk of Bladder Cancer among Men and Women. *JAMA*, **306**, 737-745. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142>
- [9] van Osch, F.H., Jochems, S.H., van Schooten, F.J., Bryan, R.T. and Zeegers, M.P. (2016) Quantified Relations between Exposure to Tobacco Smoking and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of 89 Observational Studies. *International Journal of Epidemiology*, **45**, 857-870. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044>
- [10] Coussens, L.M. and Werb, Z. (2002) Inflammation and Cancer. *Nature*, **420**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- [11] Moschini, M., Zaffuto, E., Karakiewicz, P.I., et al. (2019) External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer. *European Urology*, **75**, 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.034>
- [12] Burger, M., Catto, J.W., Dalbagni, G., Grossman, H.B., Herr, H., Karakiewicz, P., Kassouf, W., Kiemeny, L.A., La Vecchia, C., Shariat, S. and Lotan, Y. (2013) Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology*, **63**, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
- [13] Cumberbatch, M.G.K., Jubber, I., Black, P.C., et al. (2018) Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology*, **74**, 784-795. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>
- [14] Marcos-Gragera, R., Mallone, S., Kiemeny, L.A., et al. (2015) Urinary Tract Cancer Survival in Europe 1999-2007: Results of the Population-Based Study EUROCARE-5. *European Journal of Cancer*, **51**, 2217-2230. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.028>
- [15] Babjuk, M., Böhle, A., Burger, M., et al. (2017) EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*, **71**, 447-461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
- [16] Xiong, Y., Li, J., Ma, S., et al. (2017) A Meta-Analysis of Narrow Band Imaging for the Diagnosis and Therapeutic Outcome of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *PLOS ONE*, **12**, e0170819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170819>
- [17] Burger, M., Grossman, H.B., Droller, M., et al. (2013) Photodynamic Diagnosis of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinic Acid Cystoscopy: A Meta-Analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. *European Urology*, **64**, 846-854. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>
- [18] Zhou, A.G., Liu, Y., Cyr, M.S., et al. (2016) Role of Tetrasomy for the Diagnosis of Urothelial Carcinoma Using UroVysion Fluorescent In Situ Hybridization. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **140**, 552-559. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0109-OA>
- [19] Karim, C., et al. (2015) Quality of Diagnostic Staging in Patients with Bladder Cancer: A Process-Outcomes Link. *Cancer*, **121**, 379-385. <https://doi.org/10.1002/cncr.29071>
- [20] Divrik, R.T., Ahin, A.F., Yildirim, Ü., et al. (2010) Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease-Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial. *European Urology*, **58**, 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.03.007>
- [21] Steinberg, R.L., Thomas, L.J. and O'Donnell, M.A. (2018) Combination Intravesical Chemotherapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Urology Focus*, **4**, 503-505. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.005>
- [22] 索杰, 孙羿. 非肌层浸润性膀胱癌整块化手术切除治疗进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(6): 471-474.
- [23] Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., et al. (2008) EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *European Urology*, **54**, 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.04.051>
- [24] Xia, Y., Kang, T.W., Jung, Y.D., et al. (2019) Sulforaphane Inhibits Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Cells Proliferation through Suppression of HIF-1 α -Mediated Glycolysis in Hypoxia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 7844-7854. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03027>
- [25] Shelley, M.D., Court, J.B., Kynaston, H., Wilt, T.J., Coles, B. and Mason, M. (2003) Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for Ta and T1 Bladder Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, CD003231. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003231>
- [26] Sylvester, R.J., Brausi, M.A., Kirkels, W.J., et al. (2010) Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guerin, and Bacillus Calmette-Guerin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *European Urology*, **57**, 766-773. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.024>
- [27] Moschini, M., Sharma, I., Delfoglio, P., et al. (2016) Comparing Long-Term Outcomes of Primary and Progressive

Carcinoma Invading Bladder Muscle after Radical Cystectomy. *BJU International*, **17**, 604-610.
<https://doi.org/10.1111/bju.13146>

- [28] Wan, J.C.M. (2020) Survival Outcomes of Early versus Deferred Cystectomy for High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Current Urology*, **14**, 66-73. <https://doi.org/10.1159/000499257>