

25(5):957-966.

21 Lè HQ, Sauriat-Dorizon H, Korri-Youssoufi H. Investigation of SPR and electrochemical detection of antigen with polypyrrole functionalized by biotinylated single-chain antibody: a review[J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 674(1):1-8.

22 Wang S, Liu N, Jia C, et al. A surface plasmon resonance-based technical platform for the detection of chromosome aneuploidy[J]. *Cancer Genet and Cytogenet*, 2010, 200(2):106-109.

23 周书明,贾婵维,任国庆,等.表面等离子共振生物传感器用于唐氏综合征产前诊断[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(3):49-51.

24 李颖,兰永连,王树玉. SPR 生物传感技术在产前诊断中的应用前景[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(1):1-2.

25 Rich RL, Myska DG. BIACORE J: a new platform for routine biomolecular interaction analysis[J]. *J Mol Recognit*, 2001, 14(4):223-228.

[收稿日期 2013-07-30][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

经尿道膀胱肿瘤切除术的研究进展

容祖益, 李伟, 莫默, 韦金鸾(综述), 梁建波(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院泌尿外科

作者简介: 容祖益(1982-), 男, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 膀胱肿瘤诊治。E-mail: rzywly@163.com

通讯作者: 梁建波(1963-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 泌尿外科疾病诊治。E-mail: liangjianbo@sina.com

[摘要] 该文简述了经尿道膀胱肿瘤切除术存在的缺点, 分析了电切方法、电切设备、麻醉方法、灌注化疗、操作者水平对该术式的影响, 指出其临床应用注意要点。

[关键词] 经尿道膀胱肿瘤切除术; 研究进展; 影响因素

[中图分类号] R 737 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)01-0076-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.01.30

Research progress about transurethral resection of the bladder tumor RONG Zu-yi, LI Wei, MO mo, et al. Department of Urology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] This paper described the shortcomings of transurethral resection of bladder tumor (TURBT), analyzed the influence of the cutting method, cutting equipment, anesthesia method, infusion, operator's operation level on TURBT, and pointed out the important points of clinical application.

[Key words] Transurethral resection of bladder tumor(TURBT); Research progress; Influencing factors

经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是经尿道电切镜直视下切除膀胱肿瘤,达到治疗目的;其次,对肿瘤标本组织进行病理学检查以明确病理诊断、肿瘤分期和分级,为进一步治疗及判断预后提供依据。它具有创伤小、操作简单、可反复进行、保留膀胱完整功能等特点,多年来一直成为治疗非肌层浸润性膀胱癌“金标准”。但随着研究深入,该手术的诊断和治疗价值受到了质疑和挑战,由于首次电切术后肿瘤残余率高及病理符合率低^[1-3],已成为肿瘤早期复发和进展的原因之一。因此,如何有效提高首次 TURBT 术的疗效一直成为临床研究热点。本文对国内外对

TURBT 术的相关研究进行综述,为临床运用 TURBT 术提供参考。

1 TURBT 术存在的主要问题

文献报道,首次电切术后肿瘤残余率 20%~78%,病理分期被低估 1.7%~64%,术后 5 年内有 24%~84% 的患者复发^[1-3]。John 等^[4]报道,电切膀胱肿瘤时闭孔神经反射发生率可高达 23.3%~30.1%。膀胱肿瘤具有多中心发病、形态多样化、位置不定、存在微小病灶或原位癌不易发觉等特点,同时,在腔镜下手术存在视野盲区,并存膀胱出血、闭孔肌反射、膀胱穿孔等潜在危险,这些都给临床手术带来了困难。膀胱癌复发和进展除了与肿瘤大小、

数目、分期分级等生物学特性有关外,还与手术效果有关。影响手术效果的原因有:(1)首次 TURBT 术不彻底;(2)忽略了多发病灶、微小病灶;(3)术中肿瘤细胞种植转移;(4)TURBT 技术缺陷和手术医师经验不足。为此,国内外学者一直探索各种途径来改进 TURBT 术。

2 TURBT 术 + 膀胱内药物灌注辅助治疗

因为 TURBT 术后存在肿瘤残余、术中肿瘤细胞播散种植的风险,所以单纯 TURBT 术不能解决术后高复发和进展问题^[5]。电切术后辅助治疗是提高 TURBT 术疗效的手段之一。有研究报道,TURBT 术后 24 h 内完成表柔比星、吡柔比星或丝裂霉素等膀胱灌注化疗可以使肿瘤复发率降低^[6]。在一份随机对照研究中(1 476 例患者,平均随访 3.4 年),TURBT 术后即刻膀胱灌注化疗,患者肿瘤的复发率减少 12% (从 48.4% 降到 36.7%)^[7]。卡介苗(BCG)灌注化疗膀胱癌,使患者病死率和复发率明显下降,特别适合高危非肌层浸润性膀胱肿瘤,如频繁复发、多发及原位癌者。总之,膀胱灌注治疗可以杀死或抑制残留的肿瘤细胞,降低复发率,延长复发间隔,可以减少由于肿瘤细胞播散而引起的复发。因此,推荐所有非浸润性的膀胱癌 TURBT 术后 24 h 进行膀胱灌注化疗,此后根据术后病理结果常规化疗。

3 诊断性 TURBT 术

Herr^[8]研究发现首次电切组织中缺失膀胱肌层是导致分期错误的重要原因,缺失肌层组织导致 49% 的分期错误,反之则仅为 14%。传统经尿道膀胱肿瘤电切术,切除肿瘤只达到浅肌层,未切除肿瘤周边区域,容易引起标本肌层缺失,忽略肿瘤周边可疑处,以致分期低估,延误积极治疗。国外有学者^[9]提出诊断性 TURBT 术,即传统电切的基础上,在原膀胱肿瘤基底部切取肌层组织,最后切除肿瘤的周边区域,再随机活检,将这四部分分别送病理检查。国内孙饶等^[10]研究表明,诊断性 TURBT 术在肿瘤分期低估、肿瘤复发率、肿瘤进展方面均优于传统电切术。诊断性 TURBT 术的优点有:(1)能够对浅表性膀胱癌给予正确的评估;(2)可以提高对浸润性膀胱癌的诊出率;(3)可以提高膀胱癌患者术后短期内的无瘤生存率;(4)可以取代传统的 TURBT 术成为浅表性膀胱癌诊断及治疗的手段。

4 荧光 TURBT 术

荧光膀胱镜(fluorescence cystoscopy, FC)术是向膀胱内灌注荧光物质,如 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA),荧光物质能高选择积累在膀胱癌组织中,与

周围正常黏膜形成浓度差,在激光照射下光敏剂发生一系列光化学反应和光生物反应而发射出荧光,肿瘤组织显色为红色荧光,与正常膀胱黏膜的蓝色荧光形成鲜明对比,可以早期发现微小的早期扁平病变,如不典型增生、原位癌和微小乳头癌,便于识别及定位。文献报道,与普通膀胱镜相比,检出率可以提高 14% ~ 25%^[11]。亦有文献报道,FC 与普通膀胱镜电切术后肿瘤残余率分别为 4.35% ~ 32.7% 和 25% ~ 53.1%;复发率分别为 16% ~ 59% 和 44% ~ 75%^[12,13]。但是其假阳性率高,大部分研究显示在 40% ~ 80%。因其受到光敏剂的浓度、灌注时间、激光光源强度、观察角度等影响,并且鳞状化生、炎症、近期膀胱肿瘤电切和膀胱灌注治疗均会导致假阳性结果^[14]。目前认为,FC 假阳性高,增加费用,仍在探索阶段,尚未形成统一操作标准。只是推荐在怀疑有膀胱原位癌或尿细胞学阳性而普通膀胱镜检查正常时,才考虑使用荧光镜检查。

5 等离子双极电刀系统的应用

传统单极电刀系统需要通过人体组织形成电流回路,以高温烧灼达到切割、凝血目的,以甘露醇或者葡萄糖为冲洗液,存在深部组织热损伤、闭孔神经反射、水中毒等风险,对安装有心脏起搏器者禁用,安全性能差。1998 年英国 Gyrus 公司研发出双极电刀系统,此后便逐渐应用于经尿道电切术(transurethral resection, TUR)。等离子双极电刀系统不需通过人体构成回路,工作电极和回路电极均位于工作手件内,以 0.9% 氯化钠溶液作为介质,低温切割,形成凝固层厚,止血效果好,安全性能高,有效地弥补单极电刀的不足。对比研究表明,等离子电切术在膀胱穿孔、闭孔神经反射、出血等并发症方面显著低于传统单极电切^[15]。另外,在目前等离子电极的基础上使用气化电极,可使组织被迅速加热至气化温度,产生气化效应,同时形成凝固层,在有效去除组织的同时又能明显减少出血。目前,等离子电气化术已经广泛应用临床膀胱肿瘤、前列腺增生治疗,逐步取代传统单极电刀。

6 预防闭孔神经反射

在 TURBT 术时,当肿瘤位于膀胱侧壁及三角区周围,术中电刀切割时电流易透过膀胱壁刺激闭孔神经而引起闭孔神经反射,表现为大腿突然内收、内旋、臀部移位,电切镜极易失去控制,造成膀胱穿孔、严重出血等并发症^[16]。预防闭孔神经方法繁多,1957 年 Narins 等^[17]首先提出在全麻的基础上用神经肌肉阻滞剂筒箭毒碱来阻滞闭孔神经反射,1961

年 Hobika 等^[18]运用琥珀胆碱进行阻滞也取得了成功。但该方法要求全麻,常需行气管插管,麻醉风险加大。为此,学者换用硬膜外麻或腰麻联合肌松药物,且术中运用面罩正压供氧防止呼吸抑制,效果满意,临床广泛应用。采取局部麻醉预防闭孔神经反射的报道也很多。1969年 Creery^[19]经直肠途径在前列腺周围和肿瘤周围黏膜行局部浸润麻醉取得良好效果。类似研究还有通过尿道、膀胱进行局麻药物注射,虽然方法简单容易操作,但这些方法存在肿瘤播散的危险,麻醉不充分,有待进一步研究。80年代初期 Augspurger 等^[20]采用局部阻滞闭孔神经根来防止内收肌强烈收缩。在此基础上, Gasparich 等^[21]在1984年首次提出用电刺激引导定位闭孔神经,精确度提高。但因闭孔神经位置较深,解剖标志不明显,个体差异大,定位不准确,阻滞成功率并不高,操作要求较高,费力,初学者不易掌握。1998年英国 Gyrus 公司研发出等离子双极电刀系统,此后便逐渐应用于 TUR。因等离子双极电刀不需通过人体构成回路,很少对深部神经肌肉产生电刺激,有效避免闭孔神经反射,被临床广泛应用。除此之外,还有电凝电流疲劳刺激法、低功率电切、膀胱部分充盈、改变电刀供电电极方向、同侧下肢伸直体位、神经冷冻法、钬激光烧灼法等方法,但其可重复性和效果还有待进一步研究。尽管各类预防闭孔神经反射的方法较多,但目前认为全麻或者椎管内麻下等离子双极电切术预防效果最好、最方便。

7 手术者技术水平和经验对 TURBT 术的影响

欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)有研究表明,T₁期膀胱癌的短期内(3个月~1年)复发主要归咎于手术质量,而不是其他临床因素^[22,23]。膀胱肿瘤形态多样化,位置不定,内镜下操作存在视野盲区,镜体排动受限,容易忽略肿瘤或切除不彻底,存在膀胱出血、闭孔肌反射、膀胱穿孔等潜在风险,对手术者有较高要求。Brausi 等^[5]也强调了手术技巧对早期复发或(和)肿瘤残存率有明显的影响。国内姜振明等^[24]研究报道有经验医师在肿瘤残余率比初学者明显降低,而切除区域创面比初学者大。黄洁夫等^[25]研究 Logistic 回归分析结果显示,肌层缺失与手术者经验有关。Mariappan 等^[26]研究发现高年资医师可以减少组织标本中肌层缺失、病理分期低估和 TURBT 术后的早期复发率。Brausi 等^[27]研究也发现住院医师与高年资医师比较,标本肌层组织呈现率分别为 50% 和 88%。总之,有经验的医师可以熟练掌握 TURBT 术的手术范围和良好控制

并发症,减少肿瘤残余,采取有质量的组织标本,提高 TURBT 的疗效。

8 二次经尿道电切术(re-TUR)

近年来,为了切除残余肿瘤和纠正首次电切的病理分期错误,有不少学者提出二次 TUR 的概念,首次 TUR 术后的 2~6 周内再次进行 TUR。许多学者发现:(1)首次 TURBT 术后肿瘤残留率高^[1,28];(2)首次 TURBT 术肿瘤病理分期低估率高^[2,28];(3)re-TUR 可以有效降低肿瘤复发率、延缓进展^[29,30]。因此,这些学者认为对于非肌层浸润性膀胱肿瘤,无论从彻底清除肿瘤组织或精确判断其病理分期的角度来讲, re-TUR 都是必需的。但仍有争论,也有很多学者对 re-TUR 的有效性和必要性产生怀疑,持相反意见。2002年 EORTC 大样本研究^[5]发现,首次电切术后复发率仅为 13.1%,原位复发率仅为 8.7%,且各家医院复发率相差很大(0~43%)。这些学者认为各家医院每位手术医师掌握 TUR 的熟练程度和切除范围不同,是造成术后肿瘤残留率、复发率相差大的原因。此外,肿瘤细胞的种植,存在肉眼难以发现的原位癌也是复发的主要因素。建议采用 TUR 技术标准化、膀胱灌注以及特殊成像膀胱镜(荧光膀胱镜)检查等措施来降低早期复发率,而不是重复或反复施行 TUR。目前认为,对于较大的、多发的、高级别的、怀疑手术没有彻底切除的或病理标本未发现肌层组织的非肌层浸润性膀胱肿瘤应在 2~6 周后进行再次 TUR,以获得准确的病理分期,降低肿瘤的复发和进展率。

总之,推荐有经验的医师通过等离子电切系统来行诊断性 TURBT 术,对于微小病灶或怀疑原位癌者使用荧光镜检查,对于高危膀胱癌或肿瘤标本中没有肌层组织的应行 re-TUR,所有患者需术后即刻行膀胱灌注化疗,之后再根据病理结果拟定具体的治疗方案。

参考文献

- 1 Han KS, Joung JY, Cho KS, et al. Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature[J]. J Endourol, 2008, 22(12): 2699-2704.
- 2 Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, et al. 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 randomized clinical trial[J]. Eur Urol, 2010, 58(2): 185-190.
- 3 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting re-

- currence 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.
- 4 John P, Stein GD, Mties A, et al. Prognostic markers in bladder cancer. A contemporary review of the literature [J]. *J Urol*, 1998, 160(3): 645 - 659.
 - 5 Brausi M, Collette L, Kurth K. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder; a combined analysis of seven EORTC studies [J]. *Eur Urol*, 2002, 41(5): 523 - 531.
 - 6 Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemioimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2002, 42(2): 167 - 174.
 - 7 Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer; a meta-analysis of published results of randomized clinical trials [J]. *J Urol*, 2004, 171(6 Pt 1): 2186 - 2190.
 - 8 Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors [J]. *J Urol*, 1999, 162(1): 74 - 76.
 - 9 Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma; a long-term follow-up of 276 consecutive patients [J]. *Br J Urol*, 1998, 81(5): 686 - 691.
 - 10 孙 饶, 许 宁, 安 伟, 等. 经尿道诊断性膀胱肿瘤电切在膀胱癌分期诊断中的作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(1): 85 - 86.
 - 11 Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer [J]. *J Urol*, 2007, 178(1): 62 - 67.
 - 12 Denzinger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study [J]. *Urology*, 2007, 69(4): 675 - 679.
 - 13 Burger M, Zaak D, Stief CG, et al. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis [J]. *Eur Urol*, 2007, 52(1): 142 - 147.
 - 14 Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(6): 1138 - 1148.
 - 15 Xishuang S, Deyong Y, Xiangyu C, et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer [J]. *J Endourol*, 2010, 24(1): 69 - 73.
 - 16 Kitamura T, Mori Y, Ohno N, et al. Case of bladder perforation due to the obturator nerve reflex during transurethral resection (TUR) of bladder tumor using the TUR in saline (Turis) system under spinal anesthesia [J]. *J Masui*, 2010, 59(3): 386 - 389.
 - 17 Narins L, Lief PA. Abolition of mass femoral muscular contractions during transurethral resection [J]. *J Mount Sinai Hosp*, 1957, 24(1): 23 - 25.
 - 18 Hobika JH, Clarke BG. Use of neuromuscular blocking drugs to counteract thigh-adductor spasm induced by electrical shocks of obturator nerve during transurethral resection of bladder tumors [J]. *J Urol*, 1961, 85(1): 295 - 296.
 - 19 Creery CD. Preventing stimulation of the obturator nerve during transurethral resection [J]. *J Urol*, 1969, 101(3): 368.
 - 20 Augspurger RR, Donohue RE. Prevention of obturator nerve stimulation during transurethral surgery [J]. *J Urol*, 1980, 123(2): 170 - 172.
 - 21 Gasparich JP, Mason JT, Berger RE. Use of nerve stimulator for simple and accurate obturator nerve block before transurethral resection [J]. *J Urol*, 1984, 132(2): 291 - 293.
 - 22 Brausi M, Gavioli MM, Peracchia GG. Dedicated teaching programs (DTP) can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumors (NMIBT): experience of a single institution [J]. *J Urol Supp*, 2008, 179(4): 615 - 616.
 - 23 Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Euro Urol Supp*, 2009, 8(7): 542 - 548.
 - 24 姜振明, 孔垂泽, 宫大鑫, 等. T1 期膀胱癌需要行再次经尿道膀胱肿瘤电切术吗? [J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(9): 800 - 802.
 - 25 黄洁夫, 湛海伦, 杨 飞, 等. 初次 TURBT 术后病理分期低估原因的分析及处理策略 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(6): 434 - 438.
 - 26 Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. 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.
 - 27 Brausi MA, Gsvioli M, Peraeels G, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle invasive bladder tumors (NMIBT): experience of a single institution [J]. *Eur Urol*, 2008, 55(Suppl): 180.
 - 28 Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours [J]. *Eur Urol*, 2003, 43(3): 241 - 245.
 - 29 Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to Bacillus Calmette-Guerin therapy [J]. *J Urol*, 2005, 174(6): 2134 - 2137.
 - 30 Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer; a long-term observational study [J]. *J Urol*, 2003, 170(2 Pt 1): 433 - 437.

[收稿日期 2013-06-18] [本文编辑 谭毅 刘京虹]