

一、前言

膀胱癌是我国临床上最常见的肿瘤之一，是一种直接威胁患者生存的疾病。目前对膀胱癌的诊断、治疗等诸多方面尚缺乏比较统一的标准，有必要对膀胱癌的临床诊疗行为进行规范。为了进一步统一膀胱癌诊断和治疗方法的选择，以利于对膀胱癌不同治疗方式的疗效判定以及与各地区膀胱癌诊疗结果的比较，提高我国膀胱癌的诊断治疗水平，中华医学会泌尿外科学分会组织有关专家组成编写组，在分会委员会的直接领导与组织下，以国内外循证医学资料为依据，参考《吴阶平泌尿外科学》、Campbell's Urology 和欧洲泌尿外科学会(EAU)、美国泌尿外科学会(AUA)、美国国立综合癌症网络(NCCN)等相关膀胱癌诊断治疗指南，结合国内临床实际，经过反复研讨，编写完成了中国《膀胱癌诊断治疗指南》(征求意见稿)，以便为我国不同医疗条件下泌尿外科医师选择合理的膀胱癌诊断方法与治疗手段提供相应有益的指导。

在《膀胱癌诊断治疗指南》编写过程中，通过 PUBMED 医学检索网、中华医学期刊网等对膀胱癌诊断治疗相关论文特别是近 10~15 年间的文献进行了检索。根据论文可信度的评价，最后《膀胱癌诊断治疗指南》中共引用 342 条文献，其中由我国学者在国内或国际学术期刊中发表的论文共 41 条。

二、膀胱癌的流行病学和病因学

(一) 流行病学

1. 发病率和死亡率 世界范围内，膀胱癌发病率居恶性肿瘤的第九位，在男性排名第六位，女性排在第十位之后^[1]。在美国，膀胱癌发病率居男性恶性肿瘤的第四位，位列前列腺癌、肺癌和结肠癌之后，在女性恶性肿瘤位居第九位^[2]。2002 年世界膀胱癌年龄标准化发病率男性为 10.1 / 10 万，女性为 2.5 / 10 万，年龄标准化死亡率男性为 4 / 10 万，女性为 1.1 / 10 万。美国男性膀胱癌发病率为 24.1 / 10 万，女性为 6.4 / 10 万^[10]。美国癌症协会预测 2006 年美国膀胱癌新发病例数为 61 420 例(男 44 690 例，女 16 730 例)，死亡病例数为 13 060 例(男 8 990 例，女 4 070 例)^[21]。

在我国，男性膀胱癌发病率位居全身肿瘤的第八位，女性排在第十二位以后^[3]，发病率远低于西方国家。2002 年我国膀胱癌年龄标准化发病率男性为 3.8 / 10 万，女性为 1.4 / 10 万^[1]。近年来，我国部分城市肿瘤发病率报告显示膀胱癌发病率有增高趋势^[4-6]。膀胱癌男性发病率为女性的 3~4 倍。而对分级相同的膀胱癌，女性的预后比男性差^[7]。男性膀胱癌发病率高于女性不能完全解释为吸烟习惯和职业因素，性激素亦可能是导致这一结果的重要原因之一^[8,9]。

膀胱癌可发生于任何年龄，甚至于儿童。但是主要发病年龄为中年以后，并且其发病率随年龄增长而增加^[10]。美国 39 岁以下男性膀胱癌发病率为 0.02%，女性为 0.01%；40~59 岁男性为 0.4%，女性为 0.12%；60~69 岁男性为 0.93%，女性为 0.25%；而 70 岁以上老年男性发病率为 3.35%，女性为 0.96%。

种族对膀胱癌发病的影响迄今还没有确定。美国黑人膀胱癌发病危险率为美国白人的一半，但是其总体生存率却更差，而美国白人发病率高于美国黑人仅局限于非肌层浸润性肿瘤，而肌层浸润性膀胱癌的发病危险率却相似^[11]。

由于对低级别肿瘤认识不同，不同国家报道的膀胱癌发病率存在差异，这使不同地域间发病率的比较非常困难。不同人群的膀胱癌组织类型不同，在美国及大多数国家中，以移行细胞癌为主，占膀胱癌的 90% 以上，而埃及则以鳞状细胞癌为主，约占膀胱癌的 75%^[12]。

2. 自然病程 大部分膀胱癌患者确诊时处于分化良好或中等分化的非肌层浸润性膀胱癌，其中约 10% 的患者最终发展为肌层浸润性膀胱癌或转移性膀胱癌^[13]。膀胱癌的大小、数目、分期与分级与其进展密切相关，尤其是分期与分级，低分期低分级肿瘤发生疾病进展的风险低于高分期高分级肿瘤。总体上说，T₁ 期膀胱癌发生肌层浸润的风险(18%)是 T_a 期膀胱癌(9%)的 2 倍。但膀胱癌的病理分级可能是更为重要的预测因子。研究发现：G₁ 级膀胱癌出现进展的风险(6%)仅为 G₃ 级膀胱癌(30%)的 1 / 5^[14]。一组长达 20 年的随访资料发现，G₃ 级膀胱癌出现疾病进展风险更高，T_aG₁ 膀胱癌为 14%，而 T₁G₃ 则高达 45%，但是其复发的风险却相同，约为 50%^[15]。

Lamm^[16] 副将原位癌分为 3 型。I 型没有侵袭性，单一病灶，为疾病的早期阶段。II 型为多病灶，可引起膀胱刺激症状。III 型合并一个或多个其他膀胱癌，会增加肿瘤复发、进展及死亡的风险^[17]。经尿道切除的 II 型原位癌发生疾病进展的风险

约 54%，膀胱灌注化疗可降低其进展风险至 30%~52%，而 BCG 膀胱灌注可以将上述风险降至 30% 以下^[16]。

(二) 致病的危险因素与病因学

膀胱癌的发生是复杂、多因素、多步骤的病理变化过程，既有内在的遗传因素，又有外在的环境因素。较为明确的两大致病危险因素是吸烟和长期接触工业化学产品。吸烟是目前最为肯定的膀胱癌致病危险因素，约 30%~50% 的膀胱癌由吸烟引起，吸烟可使膀胱癌危险率增加 2~4 倍，其危险率与吸烟强度和时间成正比^[18,19]。另一重要的致病危险因素为长期接触工业化学产品，职业因素是最早获知的膀胱癌致病危险因素，约 20% 的膀胱癌是由职业因素引起的^[20]，包括从事纺织、染料制造、橡胶化学、药物制剂和杀虫剂生产、油漆、皮革及铝、铁和钢生产^[21-25]。柴油机废气累积也可增加膀胱癌的发生危险^[26]。其他可能的致病因素还包括慢性感染(细菌、血吸虫及 HPV 感染等)^[27-29]、应用化疗药物环磷酰胺(潜伏期 6~13 年)^[30]引、滥用含有非那西汀的止痛药(10 年以上)^[31]、盆腔放疗^[32]、长期饮用砷含量高的水^[33]和氯消毒水^[34]、咖啡^[35,36]、人造甜味剂^[37]及染发剂等^[38]。另外，膀胱癌还可能与遗传有关^[39,40]，有家族史者发生膀胱癌的危险性明显增加^[41,42]，遗传性视网膜母细胞瘤患者的膀胱癌发生率也明显升高^[43]。对于肌层浸润性膀胱癌，慢性尿路感染、残余尿及长期异物刺激(留置导尿管、结石)与之关系密切，其主要见于鳞状细胞癌和腺癌。

正常膀胱细胞恶变开始于细胞 DNA 的改变。流行病学证据表明化学致癌物是膀胱癌的致病因素，尤其是芳香胺类化合物，如 2-萘胺、4-氨基联苯，广泛存在于烟草和各种化学工业中。烟草代谢产物经尿液排出体外，尿液中的致癌成分诱导膀胱上皮细胞恶变。目前大多数膀胱癌病因学研究集中在基因改变。癌基因是原癌基因的突变形式，原癌基因编码正常细胞生长所必需的生长因子和受体蛋白。原癌基因突变后变为癌基因，可使细胞无节制地分裂，导致膀胱癌复发和进展。与膀胱癌相关的癌基因包括 HER-2、H-Ras、Bcl-2、FGFR3、C-myc、c-erbB-2、MDM2、CDC91L1 等^[44-56]。膀胱癌发生的另一个重要分子机制是编码调节细胞生长、DNA 修复或凋亡的蛋白抑癌基因失活，使 DNA 受损的细胞不发生凋亡，导致细胞生长失控。研究发现，含有 p53、Rb、p21 等抑癌基因的 17、13、9 号染色体的缺失或杂合性丢失与膀胱癌的发生发展密切相关^[57]，而且，p53、Rb 的突变或失活也与膀胱癌

侵袭力^[58]及预后密切相关^[58,59]。此外，膀胱癌的发生还包括编码生长因子或其受体的正常基因的扩增或过表达，如 EGFR 过表达可增加膀胱癌的侵袭力^[60]及转移^[61,62]。

参考文献

1. Parkin MD, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005,55 : 74-108
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006,56: 106-130
3. 虞颂庭, 臧美孚, 夏溟。尿路上皮肿瘤概论。见: 吴阶平。吴阶平泌尿外科学, 济南: 山东科学技术出版社, 2004.919-942
4. 魏矿荣, 陈振雄, 梁智恒, 等。中山市 1970-1999 年膀胱癌发病趋势分析。中国肿瘤, 2004, 14: 235-234
5. 张薇, 项永兵, 刘振伟, 等。1973-1999 年上海市区老年人恶性肿瘤发病趋势分析。中华老年医学杂志, 2005, 24: 701-704
6. 徐桂兰, 奉兆民, 段纪俊, 等。武汉市 1995 年-1997 年恶性肿瘤发病分析。中国肿瘤, 2002, 11: 455-456
7. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology*, 2000, 55 : 876-880
8. Cantor KP, Lynch CF, Johnson D. Bladder cancer, parity, and age at first birth. *Cancer Causes Control*, 1992,3:57-62
9. Reid LM, Leav I, Kwan PW, et al. Characterization of a human, sex steroid-responsive transitional cell carcinoma maintained as a tumor line(R198)in athymic nude mice. *Cancer Res*, 1984,44:4560-4573
10. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer*, 1995 : 75 (suppl) : 316-328.
11. Prout GR Jr, Wesley MN, McCarron PG, et al. Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma & *Cancer*, 2004 : 100 : 621-630
12. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*, 1981,48 : 2643-2648
13. Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia(PA):W. B. Saunders,2002. 2732-2784
14. Kurth HW, Denis L, Sylvester R, et al. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. *EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res*, 1992,378 : 1-7

15. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10 to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol*, 1997,15 : 84-88
16. Larnm DE Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992,19 : 499-508
17. Kiemeney LA,Witjes JA, Heijbroek RP,et al. Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer*, 1994,11 : 1621-1625
18. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, 2005, 66 (Suppl 6A) : 4-34
19. 张薇, 项永兵, 邵常霞, 等。吸烟和环境烟草烟雾暴露与膀胱癌关系的病例对照研究。 *肿瘤*,2006,26 : 42-47
20. Vineis P, and Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach. *Arch Environ Health*,1991,46: 6-15
21. Markowitz SB, and Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *J Occup Environ Mad*, 2004,46 : 154-160
22. 夏溟, 臧美孕, 李汉忠, 等。中国职业性膀胱癌的生物学监测及其意义。 *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24: 684-685
23. Bosetti C,Pira E,Vecchial CL. Bladder cancer risk in painters: a review of the epidemiological evidence, 1989-2004. *Cancer Causes and Control*,2005,16 : 997-1008
24. Marrett LD, Hartge P, Meigs JW. Bladder cancer and occupational exposure to leather. *Br J Ind Mad*, 1986,43 :96-100
25. Gaertner RR, and Theriault GP. Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis. *Occup Environ Mad*, 2002, 59 : 655-663
26. Boffetta P, and Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology*, 2001,12 : 125-130
27. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol*, 1984,119 : 510-515
28. Bedwani R,Renganathan E,EI Kwhsy F,et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*,1998,77 :1186-1189
29. Griffiths TRI,and Mellon JK. Human papilloma virus and urological tumours:II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *Br J Urol Int*,2000,85 : 211-217

30. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 1995,87 : 24-30
31. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*, 1985,313 : 292-295
32. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer.-a case-control study. *Int J Cancer*, 1995,63 : 1-6
33. Liou SH, Lung JC, Chen YS, et al. Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a Blackfoot endemic area. *Cancer Res*, 1999 : 59,1481-1484
34. 林辉, 刘建平, 采建勇, 等。饮水氯消毒暴露与膀胱癌联系的病例对照研究。*中国公共卫生*,2002,18: 397-399
35. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers : a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control*, 2000,11 : 925-931
36. Cohen SM, and Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1992,3 ~ 421-428
37. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, et al. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology*, 1994,5 : 218-225
38. Henley SJ, and Thun MJ. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer*,2001,94 : 903-906
39. Kiemeny LA, and Schoenberg 1VL Familial transitional cell carcinoma. *J Urol*,1996,156 : 867 872
40. Czene K, Lichtenstein P, Hernrninki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*, 2002, 99 : 260 266
41. Kramer AA, Graham S, Burnett WS, et al. Familial aggregation of bladder cancer stratified by smoking status. *Epidemiology*, 1991,2 : 145-148
42. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2002, 98 :274-278
43. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial(transitional cell)neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*,1998,22: 1435-1448
44. Lipponen P,Eskelinen M, Syrjanen S, et al. Use of immunohistochemically demonstrated c-erb B-2 oncoprotein expression as a prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol*,

1991,20 : 238-242

45. Fontana D, Bellina M, Scoffone C, et al. Evaluation of c-ras oncogene product (p21) in superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 1996,29 : 470-476

46. 邵渊, 张元芳, 陆洪芬, 等。C-erb B2、H-ras 和 p53、Rb 基因在膀胱癌中的表达。
中华泌尿外科杂志, 1997,18 : 215-218

47. Pollack A, Wu CS, Czerniak B, et al. Abnormal bcl-2 and pRb expression are independent correlates of radiation response in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 1997,3 : 1823-1829

48. 柳建军, 曹军, 苏劲, 等。p53、c-erb B2 和 bcl-2 基因在膀胱癌中的表达及意义。
临床泌尿外科杂志, 2001, 16:368-370

49. 何杰, 汪万英、朱应葆, 等。p16 和 bcl-2 基因在膀胱癌中的表达及意义。
肿瘤学杂志, 2001,7 : 81-83

50. Van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res*, 2001,61 : 1265-1268

51. Lipponen PK. Expression of c-myc protein is related to cell proliferation and expression of growth factor receptors in transitional cell bladder cancer. *J Pathol*, 1995,175 : 203-210

52. Schmitz Drager BJ, Schulz WA, Jurgens B, et al. C-myc in bladder cancer: clinical findings and analysis of mechanism. *Urot Res*, 1997,25(suppl 1) : S45-S49

53. Gorgoulis VG, Barbatis C, Poulas I, et al. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients. *Mod Pathol*, 1995, 8 : 758-764

54. Moriyama M, Akiyama T, Yamamoto T, et al. Expression of c-erbB-2 gene product in urinary bladder cancer. *J Urol*, 1991, 145 : 423-427

55. 李和程, 石涛, 王子明。p53 和 MDM2 基因表达及与膀胱癌生物学行为的关系。
临床泌尿外科杂志, 2001,16 : 526-528

56. Montie JE. CDC91L1 (PIG-U) is a newly discovered oncogene in human bladder cancer. *J Urol*, 2005,174 : 869-870

57. Williams SG, and Stein JP. Molecular pathways in bladder cancer. *Urol Res*, 2004,32 : 373-385

58. Cordon-Cardo C, Waringer D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992,84 : 1251-1256

59. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, et al. p53 and Rb expression predict progression in T1 bladder cancer. Clin Cancer Res, 1998,4 : 829-834
60. Mellon K, Wright C, Kelly P, et al. Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. J Urol, 1995, 153 : 919-925
61. Theodorescu D, Laderoute KR, Guilding KM. Epidermal growth factor receptor-regulated human bladder cancer motility is in part a phosphatidylinositol 3-kinase mediated process. Cell Growth Diff, 1998,9 : 919-928
62. Ocharonrat P, Modjtakedi H, Rhys-Evans P, et al. Epidermal growth factor-like ligands differentially up-regulate matrix metalloproteinase 9 in head and neck squamous carcinoma cells. Cancer Res, 2000, 60 : 1121-1128

三、膀胱癌的组织病理学

目前，膀胱癌的分级广泛采用 WHO 的国际肿瘤组织学分类(WHO 1973，1998，2004)分级标准^[1-3]，而浸润深度则主要以国际抗癌联盟(Union Internationale Contre le Cancer / International Union Against Cancer，UICC，2002)TNM 分期法为标准^[4]。

(一) 膀胱癌的组织学类型

尿路被覆的上皮统称为尿路上皮(urothelium)。传统上将尿路上皮称为移行上皮(transitional epithelium)。目前在文献和习惯上这两个名词常常被交替使用，本指南中主要采用尿路上皮的概念。

膀胱癌包括尿路上皮细胞癌、鳞状细胞癌和腺细胞癌，其次还有较少见的转移性癌、小细胞癌和癌肉瘤等。其中，膀胱尿路上皮癌最为常见，占膀胱癌的90%以上^[5,6]。膀胱鳞状细胞癌比较少见，占膀胱癌的3%~7%。膀胱腺癌更为少见，占膀胱癌的比例<2%^[7,8]，膀胱腺癌是膀胱外翻患者最常见的癌^[9,10]。

(二) 膀胱癌的组织学分级

膀胱癌的分级与膀胱癌的复发和侵袭行为密切相关。膀胱肿瘤的恶性程度以分级(grade)表示。关于膀胱癌的分级，目前普遍采用 WHO 分级法(WHO 1973^[1]，WHO / ISUP 1998^[2]，WHO 2004^[3])。

1. WHO 1973 分级法 1973 年的膀胱癌组织学分级法根据癌细胞的分化程度分为高分化、中分化和低分化 3 级，分别用 grade 1、2、3 或 grade I、II、III 表示(表 IV-1)。

表 IV-1 膀胱尿路上皮癌恶性程度分级
系统:1973 年与 2004 年系统比较*

WHO 1973 分级
乳头状瘤
尿路上皮癌 1 级,分化良好
尿路上皮癌 2 级,中度分化
尿路上皮癌 3 级,分化不良
WHO/ISUP 1998,WHO 2004 分级
乳头状瘤
低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤
乳头状尿路上皮癌,低分级
乳头状尿路上皮癌,高分级

* WHO1973、WHO2004 分级法是两个不同的分类系统,两者之间不能逐一对应。

2. WHO / ISUP 分级法 1998 年 WHO 和国际泌尿病理协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)提出了非浸润性尿路上皮癌新分类法^[2], 2004 年 WHO 正式公布了这一新的分级法^[3]。新分类法中肿瘤的分类主要基于光镜下的显微组织特征, 相关形态特征的细胞类型和组织构型([www. pathology. jhu. edu / bladder](http://www.pathology.jhu.edu/bladder) 上可以查到各级膀胱肿瘤的详细描述)。此分级法将尿路上皮肿瘤分为低度恶性倾向尿路上皮乳头状肿瘤(papillary urothelial neoplasms of low malignant potential, PUNLMP)、低分级和高分级尿路上皮癌(表 IV-1)。

低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤指乳头状尿路上皮损害, 乳头状肿瘤细胞排列有序、结构轻度异常、细胞核轻度间变, 可不考虑细胞层次的数目。低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤细胞层次明显多于乳头状瘤, 和(或)细胞核轻微增大、染色质增多, 有丝分裂相偶见, 通常限于基底层。此种尿路上皮肿瘤虽然进展的风险很小, 但不完全属于良性病变, 仍有复发的可能。

建议使用 WHO2004 分级法, 以使用统一的标准诊断膀胱肿瘤, 更好地反映肿瘤的危险倾向。但是需要更多的临床试验验证新的 WHO 分级法比 WHO1973 分级法

有更合理和更优越之处^[11]。目前可以同时使用 WHO1973、WHO2004 分级标准。

(三) 膀胱癌的分期

膀胱癌的分期指肿瘤浸润深度及转移情况,是判断膀胱肿瘤预后的最有价值的参数。目前主要有两种分期方法,一种是美国的 Jewett-Strong-Marshall 分期法^[12,13],另一种为国际抗癌联盟(UICC)的 TNM 分期法^[4]。目前普遍采用国际抗癌联盟的 2002 年第 6 版 TNM 分期法^[4](表 IV-2)。

表 IV-2 膀胱癌 2002 TNM 分期

T(原发肿瘤)	
T _x	原发肿瘤无法评估
T ₀	无原发肿瘤证据
T _a	非浸润性乳头状癌
T _{is}	原位癌(“扁平癌”)
T ₁	肿瘤侵入上皮下结缔组织
T ₂	肿瘤侵犯肌层
T _{2a}	肿瘤侵犯浅肌层(内侧半)
T _{2b}	肿瘤侵犯深肌层(外侧半)
T ₃	肿瘤侵犯膀胱周围组织
T _{3a}	显微镜下发现肿瘤侵犯膀胱周围组织
T _{3b}	肉眼可见肿瘤侵犯膀胱周围组织(膀胱外肿块)

续表

T ₄	肿瘤侵犯以下任一器官或组织,如前列腺、子宫、阴道、盆壁和腹壁
T _{4a}	肿瘤侵犯前列腺、子宫或阴道
T _{4b}	肿瘤侵犯盆壁或腹壁
N(淋巴结)	
N _x	区域淋巴结无法评估
N ₀	无区域淋巴结转移
N ₁	单个淋巴结转移,最大径≤2cm
N ₂	单个淋巴结转移,最大径>2cm但<5cm,或多个淋巴结转移,最大径<5cm
N ₃	淋巴结转移,最大径≥5cm
M(远处转移)	
M _x	远处转移无法评估
M ₀	无远处转移
M ₁	远处转移

膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌(T_{is}, L_a, T₁)和肌层浸润性膀胱癌(T₂以上)。局限于黏膜(T_a-T_b)和黏膜下(T₁)的非肌层浸润性膀胱癌(以往称为表浅性膀胱癌)占75%~85%,肌层浸润性膀胱癌占15%~25%。而非肌层浸润性膀胱癌中,大约70%为T_a期病变,20%为T₁期病变,10%为膀胱原位癌^[14]。原位癌虽然也属于非肌层浸润性膀胱癌,但一般分化差,属于高度恶性的肿瘤,向肌层浸润性进展的概率要高得多^[15]。因此,应将原位癌与T_a、T₁期膀胱癌加以区别。

推荐意见:

1. 膀胱癌分期系统: 推荐采用膀胱癌2002TNM分期系统(UICC)。
2. 膀胱癌分级系统: 在证明新的WHO分级法比WHO1973分级法更合理之前,可

以同时使用 WHO1973 和 WHO2004 分级法。

参考文献

1. Mostofi FK, Sorbin LH, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, No 10. WHO, Geneva, 1973
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial(transitional cell)neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol, 1998,22 : 1435-1448
3. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumour of urinary system: non-invasive urothelial neoplasia. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn, eds. WHO Classification of Classification of Tumour of urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004
4. Sobin DH and Witteking Ch(eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York~Wiley-Liss, 2002. 199-202
5. Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, et al. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma & Cancer, 1996, 78 : 1505-1513
6. 顾方六.尿路上皮肿瘤的诊断和治疗.见: 吴阶平.吴阶平泌尿外科学.济南: 山东科学技术出版社, 2004. 959-980
7. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res, 1988,48 : 3853-3855
8. Lynch CF, and Cohen MB. Urinary system Cancer, 1995, 75(suppl) : 316-329
9. Bennett JK, Wheatly JK, Walton KN. 10-year experience with adenocarcinoma of the bladder. J Urol, 1984,131 : 262-263
10. Nielsen K, and Nielsen KK. Adenocarcinoma in exstrophy of the bladder-the last case in Scandinavia? A case report and review of the literature. J Urol, 1983,130 : 1180-1182
11. Lopez-Beltran, and Montironi tC Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO Classification. Eur Urol,2004,46 : 170-176
12. Jewett HJ, and Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder..Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol, 1946, 55 : 366-372

13. Marshall VF (1952). The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. J Urol, 1952,68 : 714-723

14. Waters WB. Invasive bladder cancer-where do we go from here? Editorial. J Urol,1996,155 : 1910 1911

15. Lamm DL. Cancer in situ. Urol Clin North Am, 1992, 19 :499-508

四、膀胱癌的诊断

(一) 早期检测, 症状

血尿是膀胱癌最常见的症状, 尤其是间歇全程无痛性血尿, 可表现为肉眼血尿或镜下血尿, 血尿出现时间及出血量与肿瘤恶性程度、分期、大小、数目、形态并不一致。

膀胱癌患者亦有以尿频、尿急、尿痛即膀胱刺激征和盆腔疼痛为首发表现, 为膀胱癌另一类常见的症状, 常与弥漫性原位癌或浸润性膀胱癌有关^[1], 而 T_a、T₁ 期肿瘤无此类症状^[2]。

其他症状还有输尿管梗阻所致腰肋部疼痛、下肢水肿、盆腔包块、尿潴留。有的患者就诊时即表现为体重减轻、肾功能不全、腹痛或骨痛, 均为晚期症状。

(二) 体格检查

膀胱癌患者触及盆腔包块多是局部进展性肿瘤的证据^[1]。体检还包括经直肠、经阴道指检和麻醉下腹部双合诊等, 但体检在 T_a、T₁ 期膀胱癌中的诊断价值有限^[2]。

(三) 影像学检查

1. 超声检查 超声检查可通过三种途径(经腹、经直肠、经尿道)进行, 可同时检查肾脏、输尿管、前列腺和其他脏器(如肝脏等)。经直肠超声显示膀胱三角区、膀胱颈和前列腺较清楚。经尿道超声应用不太广泛, 需麻醉, 但影像清晰, 分期准确性较高^[3]。国外报道经尿道超声判定肿瘤分期并与病理分期相比, 结果显示非肌层浸润性肿瘤准确率为 94%~100%, 肌层浸润性肿瘤准确率为 63%~96.8%^[3,4]。

彩色多普勒超声检查还可显示肿瘤基底部血流信号, 但膀胱肿瘤血流征象对术前肿瘤分期、分级帮助不大^[5]。

总之, 超声检查不仅可以发现膀胱癌, 还有助于膀胱癌分期, 了解有无局部淋巴结转移及周围脏器侵犯, 尤其适用于造影剂过敏者^[2]。

2. 胸部检查 术前应常规拍胸部 x 线片, 了解有无肺部转移。对肺部转移最敏感的检查方法是胸部 CT^[6]。

3. 泌尿系统平片和静脉尿路造影(KUB+IVU) 泌尿系统平片及静脉尿路造影检查一直被视为膀胱癌患者的常规检查, 以期发现并存的上尿路肿瘤。但初步诊断时此项检查的必要性目前受到质疑, 理由是其获得的重要信息量较少^[7,8]。

一组 793 例膀胱肿瘤患者上尿路肿瘤发生率仅有 1. 1%(9 例), 而 IVU 只对 6 例做出诊断。但如果怀疑有 T₁G₃ 肿瘤(该类肿瘤可致上尿路肿瘤发生率增加 7%)、浸润性膀胱肿瘤或膀胱肿瘤并发肾盂、输尿管肿瘤以及有肾积水征象时仍有其应用价值^[9]。

4. CT 检查 传统 CT(平扫+增强扫描)对诊断膀胱肿瘤有一定价值, 可发现较大肿瘤, 还可与血块鉴别。尽管螺旋 CT 分辨率大大提高, 但较小肿瘤(如<5mm)和原位癌仍不易被发现, 不能了解输尿管情况, 分期准确性不高, 肿大淋巴结不能区分是转移还是炎症, 不能准确区分肿瘤是局限于膀胱还是侵犯到膀胱外^[10], 而且既往有肿瘤切除史者可因局部炎症反应所致的假象而造成分期过高。因此, 如果膀胱镜发现肿瘤为实质性(无蒂)、有浸润到肌层的可能或了解肝脏有无病变时可进行 CT 检查^[11]。

一组浸润性膀胱肿瘤患者行 CT 检查, 诊断准确率只有 54. 9%, 39%分期偏低, 6. 1%偏高^[10]。但患者若存在尿道狭窄或膀胱有活动性出血不能进行膀胱镜检查, CT 仍有其优越性^[11]。

CT 仿真膀胱镜可获取与膀胱镜相似的视觉信息, 虽不能完全替代膀胱镜, 但有其应用价值, 是膀胱镜较好的替代和补充方法^[11]。

施行 CT 仿真膀胱镜时, 一种方法是将尿液引出, 用气体充盈膀胱, 然后进行扫描, 将所获数据进行三维重建。采用 CT 仿真膀胱镜检查准确率为 88%, CT 仿真膀胱镜对>5mm 的肿块能准确识别, 并可以显示小至 2mm 的黏膜异常^[11]。CT 仿真膀胱镜检查还可经静脉或经膀胱注入造影剂进行对比^[12-14]。

国内一项研究对膀胱癌患者行螺旋 CT 多平面重组(MPR)、三维(3D)重建和 CT 仿真膀胱镜(CTVC)成像, 结果显示 CT 对肿瘤术前分期准确率为 87. 7%, 轴位图像能较好显示浸润深度。MPR 可更直观观察肿瘤起源、向周围侵犯情况及其与输尿管的关系。3D 和 CTVC 能清楚显示肿瘤大体形态及其与输尿管开口的关系^[15]。

5. MRI 检查 传统 MRI 对膀胱癌检查并无明显优越之处。MRI 检查膀胱, T1 加权像尿呈极低信号, 膀胱壁为低至中度信号, 而膀胱周围脂肪为高信号。T1 加权像有助于检查扩散至邻近脂肪的肿瘤、淋巴结转移以及骨转移情况, 甚至可评价除前列腺以外的邻近器官受侵犯情况。T2 加权像尿液呈高信号, 正常逼尿肌呈低信号, 而大多数膀胱癌为中等信号。低信号的逼尿肌下方的肿瘤出现中断现象提示肌层浸润。因此, MRI 有助于肿瘤分期。动态 MRI 在显示是否有尿路上皮癌存在以及肌层侵犯程度方面准确性高于 CT 或非增强 MRI^[16]。

应用 MRI 仿真膀胱镜诊断肿瘤效果较好(包括较小肿瘤)^[17,18]。膀胱癌患者行 MRI 膀胱造影, 以术中或膀胱镜结果作为参考标准, 仿真膀胱镜重建与多维重建的敏感性和特异性较高^[19]。

在分期方面, 应用增强剂行 MRI 检查进行分期, 可区分非肌层浸润性肿瘤与肌层浸润性肿瘤以及浸润深度^[20], 也可发现正常大小淋巴结有无转移征象^[21]。例如, 应用铁剂作为增强剂可鉴别淋巴结有无转移: 良性增大的淋巴结可吞噬铁剂, 在 T2 加权像上信号强度降低, 而淋巴结转移则无此征象^[16]。最近有人评价钆增强 MRI 对膀胱癌分期的准确程度, MRI 分期准确率为 62%, 32% 出现分期过高, 但在区分非肌层浸润性肿瘤与肌层浸润性肿瘤或区分肿瘤局限于膀胱与否方面, MRI 分期准确率则分别提高到 85% 和 82%^[20]。

在检测有无骨转移时 MRI 敏感性远高于 CT, 甚至高于核素骨扫描^[6]。

6. 骨扫描 一般不做常规使用。只在浸润性肿瘤患者出现骨痛, 怀疑有骨转移时使用^[1]。

7. PET(正电子发射断层扫描) 一般不用于诊断, 因示踪剂 FDG(氟脱氧葡萄糖)经肾脏排泄入膀胱会影响对较小肿瘤的诊断, 而且费用较高, 限制了其应用。有关肿瘤分期目前研究较少, 例数不多, 因而结果也不甚相同。尽管已有使用新型示踪剂(如胆碱、蛋氨酸)的报道, 但还需进一步证实^[22]。

(四) 尿脱落细胞学

尿脱落细胞学检查方法简便、无创、特异性高, 是膀胱癌诊断和术后随访的主要方法。尿标本的采集一般通过自然排尿, 也可以通过膀胱冲洗, 这样能得到更多的肿瘤细胞, 有利于提高检出率。尿脱落细胞学检测膀胱癌的敏感性为 13%~75%, 特异性为 85%~100%^[23]。敏感性与肿瘤细胞分级密切相关, 对于分级

低的膀胱癌敏感性较低，一方面是由于肿瘤细胞分化较好，其特征与正常细胞相似，不易鉴别，另一方面由于肿瘤细胞之间黏结相对紧密，没有足够的细胞脱落到尿中用于检测；相反，对于分级高的膀胱癌，特别是原位癌，敏感性和特异性均较高^[24-26]。尿标本中细胞数量少、不典型或退行性变、泌尿系感染、结石以及膀胱灌注治疗等可以导致尿脱落细胞学诊断困难^[27]。

(五) 尿液肿瘤标记物的检测

膀胱肿瘤抗原(bladder tumor antigen, BTA)是较早用于检测膀胱癌的肿瘤标记物，现在多采用 BTA Stat 和 BTA Trak 方法检测尿液中的人补体因子 H 相关蛋白(HCFHrp)，敏感性和特异性有所提高。BTA Stat 是一种快速定性实验，敏感性和特异性分别为 29%~74%和 56%~86%；BTA Trak 是酶联免疫定量实验，敏感性和特异性分别为 60%~83%和 60%~79%，敏感性随着肿瘤分级和分期上升而提高^[23]，泌尿系感染、结石、血尿等可以导致假阳性结果^[28,29]。

核基质蛋白 22(nuclear matrix protein, NMP22)是核基质蛋白的一种，当细胞恶变时，NMP22 合成激增并通过凋亡细胞核的溶解释放人尿中，采用酶联免疫定量实验，以 10kU / ml 为临界值，检测膀胱癌的敏感性和特异性分别为 47%~100%和 55%~98%^[23]。NMP22 在低分级和低分期膀胱癌中仍能保持较高的敏感性，是一种很有价值的膀胱癌早期诊断标记物，缺点是操作相对复杂、时间长，合适的临界值较难确定^[30]。

Immunocyt 实验是一种免疫细胞学检查，采用单克隆抗体结合免疫荧光细胞学方法检测与膀胱癌密切相关的抗原，敏感性和特异性分别为 52%~100%和 62%~82%^[23]，优点是操作相对简单，在各分级膀胱癌中均有较高的敏感性，G₁、G₂ 和 G₃ 肿瘤的敏感性分别为 85.7%、73.9%、83.3%，较适合于高危人群的普查和复发可能性小的低分级、低分期膀胱癌患者的随访^[31]。

荧光原位杂交(FISH)采用荧光标记的核酸探针检测 3、7、17、9p21 号染色体上的着丝点，以确定染色体有无与膀胱癌相关的非整倍体，检测膀胱癌的敏感性和特异性分别为 70%~86%和 66%~93%^[23]，与 BTA、NMP22 相比，特异性较高^[32]，FISH 比膀胱镜能够更早地发现膀胱癌复发^[33]。美国 FDA 已经批准 BTA Stat、BTA、Trak、NMP22、ImmunoCyt 和 FISH 用于膀胱癌的诊断和术后随诊检查。上述方法除 FISH 以外均已应用多年，总的来看，仍存在敏感性和特异性不足的问题^[34]。

近年来发现了很多新的具有诊断潜力的肿瘤标记物，如端粒酶、存活素(survivin)、透明质酸和透明质酸酶、黏液素-7、核基质蛋白(BLCA-4)、微卫星序列分析和单核苷酸多态性分析等，在诊断膀胱癌的研究中显示了较高的敏感性和特异性，但其临床实用价值还有待于进一步研究观察^[35]。

以上所述肿瘤标记物虽然敏感性较高，但是其特异性却普遍低于尿脱落细胞学检查，特别是对于分级低的膀胱癌，目前还难以根据单一标记物的结果对膀胱癌的诊断和术后随访做出判断，仍不能取代膀胱镜和尿脱落细胞学检查。检测的标准化和可重复性也是妨碍上述标记物临床应用的原因^[29,36]。采用合理的多种标记物的联合检测方法，可以优势互补提高敏感性和特异性，也许会成为一种非常有效的检测膀胱癌的非创方法^[37,38]。

(六) 膀胱镜检查 and 活检

目前膀胱镜检查仍然是诊断膀胱癌最可靠的方法。通过膀胱镜检查可以发现膀胱是否有肿瘤，明确肿瘤数目、大小、形态和部位，并且可以对肿瘤和可疑病变部位进行活检以明确病理诊断。如有条件，建议使用软性膀胱镜检查，与硬性膀胱镜相比，软性膀胱镜检查具有损伤小、视野无盲区、检查体位舒适等优点。

膀胱肿瘤通常为多灶性。原位癌可以类似炎症、发育不良等病变，表现为浅红色天鹅绒样黏膜改变，也可以表现为正常。当尿脱落细胞学检查阳性或膀胱黏膜表现异常时，建议行选择性活检(selected biopsy)，以明确诊断和了解肿瘤范围^[39]。肿瘤位于膀胱三角区或颈部、尿脱落细胞学阳性，或怀疑有原位癌时，应该行前列腺部尿道活检^[40]。对于单一的乳头状肿瘤，如果其他部位的膀胱黏膜表现正常并且尿脱落细胞学阴性，不主张常规行随机活检，因为发现原位癌的可能性很低^[41]。

(七) 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA) 荧光膀胱镜检查

5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)荧光膀胱镜检查是通过向膀胱内灌注 5-ALA 产生荧光物质特异性地积聚于肿瘤细胞中，在激光激发下产生强烈的红色荧光，与正常膀胱黏膜的蓝色荧光形成鲜明对比，能够发现普通膀胱镜难以发现的小肿瘤、不典型增生或原位癌，检出率可以增加 20%~25%^[42,43]，损伤、感染、化学或放射性膀胱炎、瘢痕组织等可以导致此项检查出现假阳性结果。

(八) 诊断性经尿道电切术(TUR)

诊断性经尿道电切术(TUR)作为诊断膀胱癌的首选方法,已逐渐被采纳。如果影像学检查发现膀胱内有肿瘤病变,并且没有明显的膀胱肌层浸润征象,可以酌情省略膀胱镜检查,在麻醉下直接行诊断性TUR,这样可以达到两个目的,一是切除肿瘤,二是对肿瘤标本进行组织学检查以明确病理诊断、肿瘤分级和分期,为进一步治疗以及判断预后提供依据^[44]。如果肿瘤较小,可以将肿瘤连带其基底的膀胱壁一起切除送病理检查;如果肿瘤较大,先将肿瘤的表面部分切除,然后切除肿瘤的基底部分,分别送病理检查,基底部分应达到膀胱壁肌层。肿瘤较大时,建议切取肿瘤周边的膀胱黏膜送病理检查,因为该区域有原位癌的可能^[44,45]。为了获得准确的病理结果,建议TUR时尽量避免对组织烧灼,以减少对本组织结构的破坏^[46],也可以使用活检钳对肿瘤底部以及周围黏膜进行活检,这样能够有效地保护标本组织不受损伤,可以配合TUR酌情使用。

推荐意见:

1. 膀胱肿瘤患者需询问病史,做体格检查、尿常规、B超、尿脱落细胞学、IVU检查及胸部x线片。
2. 对所有考虑膀胱癌的患者应行膀胱镜检查及病理活检或诊断性TUR。
3. 对怀疑原位癌、尿脱落细胞学阳性而无明确黏膜异常者应考虑随机活检。
4. 对肌层浸润性膀胱癌患者根据需要可选择盆腔CT/MRI、骨扫描。

参考文献

1. Jakse G, Algaba F, Fossa S, et al. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology,2006
2. Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R, et al. Guidelines on TaT1 (Nonmuscle invasive)Bladder Cancer. European Association of Urology, 2006
3. Koraitim M,Kamal B, Metwally N, et al. Transurethral ultrasonic assessment of bladder carcinoma: its value and limitations. J Urol,1995,154(2 Pt 1) : 375-378
4. Horiuchi K,Tsuboi N,Shimizu H, et al. High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. Urology, 2000,56 : 404-407
5. Karahan OI, Yikilmaz A, Ekmekcioglu O, et al. Color Doppler ultrasonography findings of bladder tumors:

correlation with stage and histopathologic grade. *Acta Radiol*,2004,45 : 481-486

6. Messing EM. Urothelial tumors of urinary tract. In: Campbell's Urology, 8th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Philadelphia(PA) :W. B. Saunders,2002-2761

7. Goessl C, Knispel H H, Miller K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997,157 : 48@481

8. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow up of a bladder carcinoma cohort: routine follow up urography is not necessary. *J Urol*,1998,160 : 45-48

9. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, et al. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol*, 1999,36 : 221-224

10. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000 : 163,1693-1696

11. Browne RF, Murphy SM, Grainger R, et al. CT cystography and virtual cystoscopy in the assessment of new and recurrent bladder neoplasms. *Eur J Radiol*,2005,53 : 147-153

12. Kishore TA, George GK, Bhat S. Virtual cystoscopy by intravesical instillation of dilute contrast medium: preliminary experience. *J Urol*,2006,175(3 Pt 1) : 870-874

13. Kawai N, Mimura T, Nagata D, et al. Intravenous urography virtual cystoscopy is a better preliminary examination than air virtual cystoscopy. *BJU Int*, 2004,94 : 832-836

14. Nambirajan T, Sohaib SA, Muller-Pollard C, et al. Virtual cystoscopy from computed tomography: a pilot study. *BJU Int*, 2004,94 : 828-831

15. Wang D, Zhang WS, Xiong MH, et al. Bladder tumors: dynamic contrast-enhanced axial imaging, multiplanar reformation, three-dimensional reconstruction and virtual cystoscopy using helical CT. *Chin Med J(Engl)*, 2004,117 : 62-66

16. Mallampati GK, and Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*,2004,12 : 545-555

17. Bernhardt TM, Schmidl H, Philipp C, et al. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report. *Eur Radiol*, 2003,13 : 305-312

18. Lammle M, Beer A, Settles M, et al. Reliability of MR imaging based virtual cystoscopy in the diagnosis of cancer of the urinary bladder. *AIR Am J Roentgenol*, 2002,178 : 1438-1488

19. Beer A, Saar B, Zantl N, et al. MR cystography for bladder tumor detection. *Eur Radiol*, 2004,14 : 2311-2319

20. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184 : 121-127
21. Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2004,233 : 449-456
22. Jana S, Blafox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med*, 2006,36 : 51-72
23. Bas WG, van Rhijn, Henk G van der Poel, et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. *Eur Urol*, 2005,47: 736-748
24. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, et al. Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during follow up for bladder tumors. *J Urol*, 1997,157 : 1660-1664
25. Kannan V, Bose S. Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. A challenge in urinary cytology. *Acta Cytol*, 1993,37 : 899-902
26. Messing EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. In *Campbell's urology*, 7th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Philadelphia(PA) : W. B. Saunders, 1998. 2327-2408.
27. Roy JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1992, 19 : 435-453
28. Schroeder GL, Lorenzo Gomez MF, Hautmann SH, et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol*, 2004,172 : 1123-1126
29. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol*, 2003,169 : 1975-1982
30. 叶敏, 沈海波, 黄云腾, 等. 几种新瘤标对膀胱癌早期诊断价值的比较. *临床泌尿外科杂志*, 2004,19, 151-153
31. Toma MI, Barak V, Hautmann SH, et al. Comparison of the Immunocyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. *World J Urol*, 2004,22 : 145-149
32. Friedrich MG, Toma MI, Hellstern A, et al. Comparison of multitarget fluorescence in situ hybridization in urine with other non-invasive tests for detecting bladder cancer. *BJU Int*, 2003, 92 : 911-914
33. Boman H, Hedelin H, Holmang S, et al. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. *J Urol*, 2002,167 : 80-83
34. Coleman J, Franks ME, Grubb LR, et al. Highlights from the society of urologic oncology 4th annual meeting.

J Urol, 2005, 173 : 938-941

35. 王春荣, 林宗明。膀胱癌肿瘤标记物的研究进展。国际泌尿系统杂志,2006,26 : 12-15

36. Serretta V, Pomara G, Rizzo L, et al. Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2000, 38 : 419-452

37. Brown FM. Urine cytology, Is it still the gold standard for screening? Urol Clin North Am, 2000,27 : 25-37

38. Iwaki H, Kageyama S, Isono T, et al. Diagnostic potential in bladder cancer of a panel of tumor markers identified by proteomic analysis. Cancer Sci,2004,95 : 955-961

39. Solsona F, Iborra I, Ricos JV, et al. Clinical panurothelial disease in patients with superficial bladder tumors:therapeutic implications. J Urol,2002,167 : 2007-2011

40. Solsona E, Iborra I, Ricos J, et al. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ(Tis) : its impact on management. Urology, 1997,49 : 347-352

41. Van der Meijden A, Oostertinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumor: a report of the EORTC genito-urinary tract cancer cooperative group. EORTC-GU group superficial bladder committee. Eur Urol, 1999,35 : 267-271

42. Kriegmair M, Baumgartner R, Knueehel R, et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol, 1996,155 : 105-110

43. Jichlinski P, Marti A, Ayman D, et al. First experience of hexylester aminolevulinic acid induced fluorescence cystoscopy in patients with superficial bladder cancer. J Urol, 2002, 16 : 160-163

44. 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. Br J Urol,1998,81 ~ 686 691

45. Shelfo SW, Brady JD, Soloway MS. Transurethral resection of bladder cancer. Atlas of Urol Clin NA, 1997,5 :1

46. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. 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. Eur Urol,2002,4i : 523-531

膀胱癌诊断治疗指南（二）

2007

五、非肌层浸润性膀胱癌的治疗

非肌层浸润性膀胱癌(non muscle-invasive bladder cancer)或表浅性膀胱癌(superficial bladder cancer)占全部膀胱肿瘤的75%~85%，其中T_a占70%、T₁占20%、T_{is}占10%^[1]。T_a和T₁虽然都属于非肌层浸润性膀胱癌，但两者的生物学特性有显著不同，由于固有层内血管和淋巴管丰富，因此T₁容易发生肿瘤扩散^[2]。

(一) 手术治疗

1. 经尿道膀胱肿瘤切除术 经尿道膀胱肿瘤切除术(TUR-BT)既是非肌层浸润性膀胱癌的重要诊断方法，同时也是主要的治疗手段。膀胱肿瘤的确切病理分级、分期都需要借助首次TUR-BT后的病理结果获得^[9,10]。经尿道膀胱肿瘤切除术有两个目的：一是切除肉眼可见的全部肿瘤，二是切除组织进行病理分级和分期。TUR-BT术应将肿瘤完全切除直至露出正常的膀胱壁肌层。肿瘤切除后，建议进行基底部组织活检，便于病理分期和下一步治疗方案的确定。有报告T₁期膀胱癌术后2~6周再次行TUR-BT，可以降低术后复发概率^[11,12]。

2. 经尿道激光手术 激光手术可以凝固，也可以汽化，其疗效及复发率与经尿道手术相近^[13,14]。但术前需进行肿瘤活检以便进行病理诊断。激光手术对于肿瘤分期有困难，一般适合于乳头状低级别尿路上皮癌，以及病史为低级别、低分期的尿路上皮癌。

3. 光动力学治疗 光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)是利用膀胱镜将激光与光敏剂相结合的治疗方法。肿瘤细胞摄取光敏剂后，在激光作用下产生单态氧，使肿瘤细胞变性坏死。膀胱原位癌、控制膀胱肿瘤出血、肿瘤多次复发、不能耐受手术治疗等情况可以选择此疗法^[15,16]。

(二) 术后辅助治疗

1. 术后膀胱灌注化疗 TURBT术后有10%~67%的患者会在12个月内复发，术后5年内有24%~84%的患者复发，可能与新发肿瘤、肿瘤细胞种植或原发肿瘤切除不完全有关^[17,18]。非肌层浸润性膀胱癌TUR-BT术后复发有两个高峰期，分别为术后的100~200天和术后的600天。术后复发的第一个高峰期同术中肿瘤细胞播散有关，而术后膀胱灌注治疗可以大大降低由于肿瘤细胞播散而引起的复

发。尽管在理论上 TUR-BT 术可以完全切除非肌层浸润的膀胱癌，但在临床治疗中仍有很高的复发概率，而且有些病例会发展为肌层浸润性膀胱癌。单纯 TUR-BT 术不能解决术后高复发和进展问题^[19]，因此建议所有的非肌层浸润性膀胱癌患者术后均进行辅助性膀胱灌注治疗。

(1) TUR-BT 术后即刻膀胱灌注化疗：TUR-BT 术后 24 小时内完成表柔比星(epirubicin)或丝裂霉素(mitomycin)等膀胱灌注化疗可以使肿瘤复发率降低 40%^[22]，因此推荐所有的非肌层浸润性膀胱癌患者 TUR-BT 术后 24 小时内均进行膀胱灌注化疗，但术中有膀胱穿孔时不宜采用^[23]。TUR-BT 术后即刻膀胱灌注化疗对单发和多发膀胱癌均有效。低危非肌层浸润性膀胱癌术后即刻灌注后，肿瘤复发的概率很低，因此即刻灌注后可以不再继续进行膀胱灌注治疗^[24]。

(2) 术后早期膀胱灌注化疗及维持膀胱灌注化疗：对于中危和高危的非肌层浸润性膀胱癌，术后 24 小时内即刻膀胱灌注治疗后，建议继续膀胱灌注化疗，每周 1 次，共 4~8 周，随后进行膀胱维持灌注化疗，每月 1 次，共 6~12 个月^[25,26]。研究显示，非肌层浸润性膀胱癌维持灌注治疗 6 个月以上时不能继续降低肿瘤的复发概率，因此建议术后维持膀胱灌注治疗 6 个月^[26]。但也有研究发现表柔比星维持灌注 1 年可以降低膀胱肿瘤的复发概率^[25]。灌注期间出现严重的膀胱刺激症状时，应延迟或停止灌注治疗，以免继发膀胱挛缩。膀胱灌注治疗的副作用与药物剂量和灌注频率有关。膀胱灌注治疗主要用于减少膀胱肿瘤的复发，没有证据显示其能预防肿瘤进展^[27]。

(3) 膀胱灌注化疗的药物：膀胱灌注化疗常用药物包括阿霉素、表柔比星、丝裂霉素、吡柔比星、羟喜树碱等。尿液的 pH 值、化疗药的浓度与膀胱灌注化疗效果有关，并且药物浓度比药量更重要^[28]。化疗药物应通过导尿管灌入膀胱，并保留 0.5~2 小时(注：膀胱内保留时间需依据药物说明书)。灌注前不要大量饮水，避免尿液将药物稀释^[29]。表柔比星的常用剂量为 50~80mg，丝裂霉素为 20~60mg，吡柔比星为 30mg，羟喜树碱为 10~20mg^[17,28,30,31,32]。其他的化疗药物还包括吉西他滨等^[33]。膀胱灌注化疗的主要副作用是化学性膀胱炎，程度与灌注剂量和频率相关，TUR-BT 术后即刻膀胱灌注更应注意药物的副作用。多数副作用在停止灌注后可以自行改善。

2. 术后膀胱灌注免疫治疗

(1)卡介苗(BCG): BCG 膀胱灌注指征: BCG 的确切作用机制尚不清楚,多数研究认为是通过免疫反应介导的。BCG 适合于高危非肌层浸润性膀胱癌的治疗,可以预防膀胱肿瘤的进展^[34,35]。BCG 不能改变低危非肌层浸润性膀胱癌的病程,而且由于 BCG 灌注的副作用发生率较高,对于低危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌不建议行 BCG 灌注治疗。对于中危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌而言,其术后肿瘤复发概率为 45%,而进展概率为 1.8%^[36],因此,中危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌膀胱灌注的主要目的是防止肿瘤复发,一般建议采用膀胱灌注化疗,某些情况也可以采用 BCG 灌注治疗。由于术后膀胱有创面,因此术后即刻灌注治疗应避免采用 BCG,以免引起严重的副作用。BCG 膀胱灌注的剂量: BCG 治疗一般采用 6 周灌注诱导免疫应答,再加 3 周的灌注强化以维持良好的免疫反应。BCG 灌注用于治疗高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌时,一般采用常规剂量(120~150mg); BCG 用于预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发时,一般采用低剂量(60~75mg)。研究发现采用 1/4 剂量(30~40mg)BCG 灌注治疗中危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌时,其疗效与全剂量疗效相同,副作用却明显降低^[37]。不同 BCG 菌株之间的疗效没有差别。BCG 灌注一般在 TUR-BT 术后 2 周开始。BCG 维持灌注可以使膀胱肿瘤进展概率降低 37%^[35]。需维持 BCG 灌注 1~3 年(至少维持灌注 1 年),因此建议在 3、6、12、18、24、36 个月时重复 BCG 灌注,以保持和强化疗效^[34,38]。BCG 膀胱灌注的主要副作用为膀胱刺激症状和全身流感样症状,少见的副作用包括结核败血症、前列腺炎、附睾炎、肝炎等^[38]。因此, TUR-BT 术后膀胱有开放创面或有肉眼血尿等情况下,不能进行 BCG 膀胱灌注。

(2)免疫调节剂: 一些免疫调节剂与化疗药物一样可以预防膀胱肿瘤的复发,包括干扰素、KLH 等^[39,40]。

3. 复发肿瘤的灌注治疗 膀胱肿瘤复发后,一般建议再次 TUR-BT 治疗。依照 TURBT 术后分级及分期,按上述方案重新进行膀胱灌注治疗。对频繁复发和多发者,建议行 BCG 灌注治疗^[41,42]。

4. 膀胱原位癌的治疗膀胱原位癌的治疗方案是行彻底的 TUR-BT 术,术后行 BCG 膀胱灌注治疗^[43]。BCG 灌注每周 16 周为 1 个周期,1 个周期后有 70%完全缓解。休息 6 周后,进行膀胱镜检和尿脱落细胞学检查,结果阳性者再进行 1 个周期,共 6 周的灌注治疗。另有 15%的病例获得缓解。休息 6 周后,重复膀胱镜检和尿

脱落细胞学检查，若结果仍为阳性，建议行膀胱根治性切除术及尿道根治性切除术。对于缓解的病例，应在第 3、6、12、18、24、30 和 36 个月时进行 1 个周期的 BCG 灌注防止复发。通过此方案，约 70% 的病例可以避免行膀胱根治性切除术。也有研究显示部分病例采用膀胱灌注化疗有效^[44]。

5. T₁G₃ 膀胱癌的治疗 T₁G₃ 膀胱癌通过 BCG 灌注治疗或膀胱灌注化疗，有 50% 可以保留膀胱^[34,41,45]。

建议先行 TUR-BT 术，对术后病理诊断分级为 G₃ 而标本未见肌层组织的病例，建议 2~6 周后再次行 TUR-BT 术获取肌层组织标本。无肌层浸润者，术后行 BCG 灌注治疗或膀胱灌注化疗药物^[46,47]。对于 2 周期 BCG 灌注治疗或 6 个月膀胱灌注化疗无效或复发的病例，建议行膀胱根治性切除术^[48-50]。

推荐意见：

1. TUR-BT 术是非肌层浸润膀胱尿路上皮癌的主要治疗手段。
2. 对低危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌，术后可只进行单剂即刻膀胱灌注化疗，而无须维持膀胱灌注治疗。
3. 对中、高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌，术后单剂即刻膀胱灌注化疗后，应进行后续化疗药物或 BCG 维持灌注治疗。
4. 对高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌，首选 BCG 膀胱灌注治疗（至少维持 1 年）。
5. 膀胱灌注治疗无效的非肌层浸润膀胱尿路上皮癌（如肿瘤进展、肿瘤多次复发、T_{is} 和 T₁G₃ 肿瘤经 TUR-BT 及膀胱灌注治疗无效等），则建议行膀胱根治性切除术。

参考文献

1. Waters WB. Invasive bladder cancer-where do we go from here? Editorial. J Urol,1996,155:1910-1911
2. 顾方六.尿路上皮肿瘤的诊断和治疗. 见：吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南：山东科学技术出版社，2004.961-980
3. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder cancer. Eur J Cancer,1995,31A : 1840-1846

4. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *J Urol*,1989,142 : 284-288
5. Witjes JA, Kiemenig La LM, Oosterhof GON, et al. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 1992,21 : 89-97
6. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*,1995,31A : 1840-1846
7. Allard P, Bernard P, Fradet Y, et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol*,1998,81: 692-698
8. Fuji Y, Fukuj. I, Kihara K, et al. Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 1998,33 : 464-468
9. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*, 1983,130 : 1083-1086
10. Koch MO, and Smith JA Jr. Natural history and surgical management of superficial bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). In *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Vogelzang N, Miles BJ, eds. Baltimore(MD) : Williams and Wilkins, 1996, 26 : 405-415
11. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2006,175 : 1641-1644
12. Divrik T, Yildirim U, Eroglu AS, et al. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol*,2006,175 : 1258-1261
13. Muraro GB, Grifoni R, Spazzafumo L. Endoscopic therapy of superficial bladder cancer in high-risk patients: holmium laser versus transurethral resection. *Surg Technol Int*, 2005,14 : 222-226
14. 验俊安,宋波,熊恩庆,等.钬激光治疗表浅膀胱癌的疗效.第三军医大学学报, 2003,25 : 1995-1996
15. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*,2003,61 : 338-341
16. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and

photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol*, 2001, 165 (6 Pt 1) : 1904-1907

17. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996, 155 : 1233-1238

18. Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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. *Eur Urol*, 2006, 49 : 466-477

19. 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. *Eur Urol*, 2002, 41 : 523-531

20. 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 Urol*, 2004, 171(6 Pt 1) : 2186-2190

21. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993, 149 : 749-752

22. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoinmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, 2002, 42 : 167-174

23. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004, 46 : 336-338

24. Oosterlinck W, Van der Meijden AP, Sylvester R, et al. EAU guideline on Ta/T1(non-muscle-invasive)bladder cancer. 2006

25. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, et al. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intra vesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2004, 171 : 153-157

26. Bouffieux CH, Kurth KH, Bono A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus

long-term treatment. J Urol, 1995,153 : 934-941

27. Pawinski A,Sylvester R,Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer,and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. J Uro1,1996,156 : 1934-1940

28. Kuroda M, Niijima T, Kotake T, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer. The 6th Trial of the japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG).. a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. Eur Urol,2004,45 : 600-605

29. Au JL, Baladament RA, Weintjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a ran domized phase UI trial. J Natl Cancer Inst,2001,93 : 597-604

30. 刘本春,张元芳,王忠,等. 单次腔内灌注表阿霉素预防浅表性膀胱癌术后复发长期随访研究. 中华泌尿外科杂志, 2004,25: 380-382

31. 李宁忱, 肖云翔, 宋毅, 等。 132 例膀胱内灌注毗柔比星预防表浅性膀胱癌术后复发. 中国肿瘤临床, 2005,32 : 1245-1247

32. 石明, 申吉鸿, 左毅刚, 等。 羟基喜树碱与丝裂霉素膀胱灌注预防肿瘤复发的临床观察。 中国肿瘤临床,2003,30 : 140 141

33. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, et al. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I - II study on marker lesions. Urology,2005,65 : 65-69

34. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol, 2000, 163 : 1124-1129

35. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 2002, 168 :1964-1970

36. Millan RF, Chechile TG, Salvador BJ, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol,2000,163 : 73-78

37. Martinez-Pineiro JA,Martinez-Pineiro L,Solsona E,et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus

Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*,2005,174(4 Pt 1) : 1242-1247

38. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer.- formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004, 63 : 682-686;discussion 686-687.

39. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C, et al. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol*, 2004,172 :888-893

40. Lamm DL, Dehaven JJ, Riggs DR. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer., laboratory and clinical studies. *Eur Urol*,2000,37(Suppl) : 41-44

41. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacilli Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med*,1991,325 : 1205-1209

42. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol*,1999,161 : 1124-1127

43. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*,2005,174 : 86-91

44. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*,2000,163 :761-767

45. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, et al. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors., recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol*,2004,45 :730-735

46. Gunlusoy B, Degirmenci T, Arslan M, et al. Recurrence and progression of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *Urol Int*, 2005, 75 : 107-113

47. Gacci M, Bartoletti R, Cai T, et al. Intravesical gemcitabine in BCG-refractory T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: a pilot study. *Urol Int*,2006,76 : 106-111

48. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol, 2004, 172 : 70-75

49. Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. Urol Clin North Am, 2005, 32 : 133-145

50. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, et al. T1G3 bladder cancer-indications for early cystectomy. Int Urol Nephrol, 2004, 36 : 41-44

六、肌层浸润性膀胱癌的治疗

(一) 根治性膀胱切除术

根治性膀胱切除术同时行盆腔淋巴结清扫术,是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗,是提高浸润性膀胱癌患者生存率、避免局部复发和远处转移的有效治疗方法^[1-5]。该手术需要根据肿瘤的病理类型、分期、分级、肿瘤发生部位、有无累及邻近器官等情况,结合患者的全身状况进行选择。文献报道浸润性膀胱癌患者盆腔淋巴结转移的可能性为 30%~40%^[6],淋巴结清扫范围应根据肿瘤范围、病理类型、浸润深度和患者情况决定,有条件的单位还可在术中应用淋巴结检测仪(即手持型伽马探测器)测定是否有淋巴结转移,决定淋巴结清扫范围^[7]。

1. 根治性膀胱切除术的指征 根治性膀胱切除术的基本手术指征为 T₂-T₄, N_{0-x}, M₀ 浸润性膀胱癌,其他指征还包括高危非肌层浸润性膀胱癌 T₁G₃ 肿瘤, BCG 治疗无效的 T_{is}, 反复复发的非肌层浸润性膀胱癌,保守治疗无法控制的广泛乳头状病变等,以及保留膀胱手术后非手术治疗无效或肿瘤复发者和膀胱非尿路上皮癌^[1,8-11]。

以上手术指征可独立选用,亦可综合应用。但应除外有严重合并症(心、肺、肝、脑、肾等疾病)不能耐受根治性膀胱切除术者。

2. 根治性膀胱切除术的相关事项 根治性膀胱切除术的手术范围包括膀胱及周围脂肪组织、输尿管远端,并行盆腔淋巴结清扫术;男性应包括前列腺、精囊,女性应包括子宫、附件和阴道前壁^[1,8-11]。如果肿瘤累及男性前列腺部尿道或女性膀胱颈部,则需考虑施行全尿道切除^[12-14]。国内有学者认为若肿瘤累及前列腺、膀胱颈、三角区,或多发肿瘤、原位癌,应行全尿道切除术^[15]。亦有报道术

中尿道远端切缘送快速病理检查,明确有无肿瘤累及,以决定是否需同时行尿道切除术^[1,13]。对于性功能正常的年龄较轻男性患者,术中对周围神经血管的保护可以使半数以上患者的性功能不受影响,但术后需严密随访肿瘤复发情况及 PSA 变化情况,并且患者的长期转归有待进一步证实^[16-18]。

目前根治性膀胱切除术的方式可以分为开放手术和腹腔镜手术两种。与开放手术相比,腹腔镜手术具有失血量少、术后疼痛较轻、恢复较快的特点^[19],但手术时间并不明显优于开放性手术^[19,20],而且腹腔镜手术对术者的操作技巧要求较高。近来机器人辅助的腹腔镜根治性膀胱切除术可以使手术更精确和迅速,并减少出血量^[21]。

淋巴结清扫不仅是一种治疗手段,而且为预后判断提供重要的信息^[22]。目前主要有局部淋巴结清扫、常规淋巴结清扫和扩大淋巴结清扫三种。局部淋巴结清扫仅切除闭孔内淋巴结及脂肪组织;扩大淋巴结清扫的范围包括主动脉分叉和髂总血管(近端)、股生殖神经(外侧)、旋髂静脉和 Cloquet 淋巴结(远端)、髂内血管(后侧),包括闭孔、两侧坐骨前、骶骨前淋巴结,清扫范围向上达到肠系膜下动脉水平^[23];常规淋巴结清扫的范围达髂总血管分叉水平,其余与扩大清扫范围相同^[23]。有学者认为扩大淋巴结清扫对患者有益,可以提高术后的 5 年生存率,但该方法仍存在争议。阳性淋巴结占术中切除淋巴结的比例(淋巴结密度)可能是淋巴结阳性高危患者的重要预后指标之一^[23]。

3. 根治性膀胱切除术的生存率 随着手术技术和随访方式的改进,浸润性膀胱癌患者的生存率有了较大的提高^[24]。根治性膀胱切除术围手术期的死亡率为 1.89/6~2.5%,主要死亡原因有心血管并发症、败血症、肺栓塞、肝功能衰竭和大出血^[2,25,26]。患者的总体 5 年生存率为 54.5%~68%^[2,26],10 年生存率为 66%^[2]。若淋巴结阴性,T₂期的 5 年和 10 年生存率分别为 89%和 78%,T_{3a}期为 87%和 76%,T_{3b}期为 62%和 61%,T₄期为 50%和 45%。而淋巴结阳性患者的 5 年和 10 年生存率只有 35%和 34%^[2]。

(二) 保留膀胱的手术

对于身体条件不能耐受根治性膀胱切除术,或不愿接受根治性膀胱切除术的浸润性膀胱癌患者,可以考虑行保留膀胱的手术。施行保留膀胱手术的患者需经过细致选择,对肿瘤性质、浸润深度进行评估,正确选择保留膀胱的手术方式,

并辅以术后放射治疗和化学治疗，且术后需进行密切随访^[28,29]。

浸润性膀胱癌保留膀胱的手术方式有两种：经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)和膀胱部分切除术^[8]。对于多数保留膀胱的浸润性膀胱癌患者，可通过经尿道途径切除肿瘤。但对于部分患者应考虑行膀胱部分切除术：肿瘤位于膀胱憩室内、输尿管开口周围或肿瘤位于经尿道手术操作盲区的患者^[3]，有严重尿道狭窄和无法承受截石位的患者。近来有学者认为对于 T₂ 期患者，初次 TUR-BT 术后 4~6 周内再次行 TUR-BT 并结合化疗与放疗有助于保全膀胱^[30]。

浸润性膀胱癌患者施行保留膀胱手术的 5 年生存率为 58.5%~69%，T₂ 期的 3 年生存率为 61.2%，T₃ 期的 3 年生存率为 49.1%^[31]。

推荐意见：

1. 对于肌层浸润性膀胱尿路上皮癌首选根治性膀胱切除术，并同时进行治疗淋巴结清扫。
2. 可根据标本切缘情况决定是否行尿道切除术。
3. 特殊情况下行保留膀胱的手术须经过仔细选择，应辅以放疗与化疗，并密切随访。

参考文献

1. Jakse G, Algaba F, Fossa S, et al. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology, 2006
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. J Clin Oncol, 2001, 19 : 666-675
3. Gschwend JE, Vieweg J, Fair WR, et al. Early versus delayed cystectomy for invasive bladder cancer: impact of disease specific survival? J Urol, 1997, 157 : 1507a
4. Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P, et al. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? Eur Urol, 2003, 44 : 57-64
5. Stein JP, Quek ML, Skinner DG. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer., historical perspective and contemporary rationale. BJU Int, 2006, 97 : 227-231
6. Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, et al. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in

invasive bladder cancer. J Urol, 2006,175 : 84-88 ; discussion 88-89

7. 顾方六. 尿路上皮肿瘤的诊断和治疗。见：吴阶平. 吴阶平泌尿外科学。济南：山东科学技术出版社，2004.959-980

8. 王章才. 全膀胱切除术治疗膀胱癌手术时机的探讨。临床泌尿外科杂志,2000,15 : 283

9. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases:long-term results. J Urol, 1993,149 : 758-765

10. Messing EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's urology, 7th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Philadelphia (PA) : W. B. Saunders, 1998,77 : 2327-2408

11. Clark PE, Hall MC. Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. Urol Clin North Am,2005,32 : 199-206

12. Van Poppel H, Sorensen T. Radical cystectomy with or without urethrectomy? Crit Rev Oncol Hematol, 2003,47 : 141-145

13. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder.-critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol, 1997,158 : 393-399

14. 王忠, 刘本春, 袁萌田, 等. 保留性神经的下半膀胱切除术(附六例报告)。中华泌尿外科杂志,2003,24 : 261-262

15. 宫大鑫, 姜元军, 刘屹立, 等. 膀胱癌膀胱全切术后尿道复发的风险评估及对策。中华泌尿外科杂志, 2003,24 : 457-459

16. Muto G, Bardari F, D'Urso L, et al. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term followup results. J Urol, 2004, 172 : 76-80

17. Colombo R, Bertini R, Salonia A, et al. Overall clinical outcomes after nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. J Urol, 2004,171 : 1819-1822

18. Cathelineau X, Arroyo C, Rozet F, et al. Laparoscopic assisted radical cystectomy: the montsouris experience after 84 cases, Eur Urol,2005,47 : 780-784

19. Huang J, Xu KW, Yao YS, et al. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder., report of 33 cases. Chin Med J(Engl),2005,118 : 27-33

20. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion in female patients., technique with preservation of the uterus and vagina. J Am Coil Surg, 2004,198 : 386-393

21. Sanderson KM, Stein JP, Skinner I~. The evolving role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of bladder cancer. *Urol Oncol*, 2004 : 22 : 205-211; discussion 212-213
22. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2005,32 :187-197
23. Tjonneland A, Skov T, Mellengaard A. Survival of Danish cancer patients 1943-1987. Urinary tract. *APMIS*, 1993, 33 (Suppl) : 137 148
24. Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol*, 2006 : 175(3 Pt 1) : 886-889;discussion 889 890
25. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol*, 1991,145 : 45-50
26. 侯建国, 杨波, 孙颖浩, 等。浸润性膀胱癌患者的保留膀胱综合治疗。临床泌尿外科杂志, 2004,19 : 619-620
27. 孙晓南, 胡建斌, 杨起初。膀胱癌保存膀胱术后综合治疗预防复发的疗效。中华放射肿瘤学杂志, 2001,10,145-147
28. Geavlete P, Georgescu D, Florea I. Second transurethral resection and adjuvant radiotherapy in conservative treatment of pT2N0M0 bladder tumors. *Eur Urol*,2003,43 : 499-504
29. Startsev VY. The role of combined method in organ-sparing treatment of muscle-invasive bladder cancer recurrences. *Arch Ital Urol Androl*, 2002,74 : 54-56
30. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, et al. Partial cystectomy., a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*,2004,172 : 878-881
31. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy.- long term results. *Cancer*, 2004, 101 : 2540-2548

七、尿流改道术

尿流改道术尚无标准治疗方案。目前有多种方法可选, 包括不可控尿流改道

(noncontinent diversion)、可控尿流改道(continent diversion)、膀胱重建(bladder reconstruction)等。手术方式的选择需要根据患者的具体情况,如年龄、伴发病、预期寿命、盆腔手术及放疗史等,并结合患者的要求及术者经验认真选择^[1]。泌尿外科医师应与患者充分沟通,术前应告知患者有几种可选择的手术方式,意见一致后再决定手术方式。保护肾功能、提高患者生活质量是治疗的最终目标^[2]。神经衰弱、精神病、预期寿命短、肝或肾功能受损的患者对于有复杂操作的尿流改道术属于禁忌证^[3]。

(一) 不可控尿流改道(noncontinent diversion)

回肠膀胱术(bricker operation)是一种简单、安全、有效的术式。主要缺点是需腹壁造口、终身佩戴集尿袋。经过长期随访,患者出现。肾功能损害约为 27%,造瘘口并发症发生率约为 24%,输尿管回肠吻合口并发症发生率约为 14%^[4],死亡率约为 1.0%^[5]。伴有短肠综合征、小肠炎性疾病、回肠受到广泛射线照射的患者不适于此术式^[6]。乙状结肠膀胱术(sigmoid bladder)对于有原发性肠道疾病或严重放射性盆腔炎和不愿意接受可控性膀胱术的患者,可作为回肠膀胱术的替代术式。横结肠膀胱术对于进行过盆腔放疗或输尿管短的患者可选用^[7,8]。输尿管皮肤造口术(cutaneous ureterostomy)适用于预期寿命短、有远处转移、姑息性膀胱全切、肠道疾患无法利用肠管进行尿流改道或全身状态不能耐受其他手术者。

(二) 可控尿流改道(continent diversion)

1. 可控贮尿囊(continent reservoir) 在无原位新膀胱术适应证的情况下,可控贮尿囊为一种可选术式。可控贮尿囊必须满足肠道去管重建成高容量低压贮尿囊、抗反流和控尿、能自行插管导尿的原则。随访发现该术式早、晚期并发症发生率分别为 12%和 37%^[9]。晚期并发症主要有输尿管狭窄或梗阻、尿失禁、导尿困难和尿路结石,代谢并发症也比较常见。正确的病例选择、术前指导以及选用合适的肠段和早期治疗,可以减少大多数患者的这些并发症^[10]。主要缺点是需要腹壁造口。在多种术式中值得推荐的是使用缩窄的末段回肠作输出道的回结肠贮尿囊(indiana pouch),使用原位阑尾作输出道的回结肠贮尿囊(riedmiller technique)^[11]以及去带盲升结肠贮尿囊^[11]。可控贮尿囊适用于:①预期寿命较长、能耐受复杂手术;②双侧肾脏功能良好可保证电解质平衡及废物排泄;③无上尿路感染;④肠道未发现病变;⑤能自行导尿^[11]。

2. 利用肛门控制尿液术式 利用肛门括约肌控制尿液的术式包括:尿粪合

流术，如输尿管乙状结肠吻合术，输尿管结肠、结肠直肠吻合术；尿粪分流术，如直肠膀胱术，直肠膀胱、结肠腹壁造口术。输尿管乙状结肠吻合术由于易出现逆行感染、高氯性酸中毒、肾功能受损和恶变等并发症，现已很少用，但这种术式的改良可以减少并发症的发生，所以还被一些治疗中心选择应用^[12,13]。采用肛门括约肌控制尿液的术式患者肛门括约肌功能必须良好。

(三) 膀胱重建(*bladder reconstruction*)或原位新膀胱(*orthotopic neobladder*)

原位新膀胱术由于患者术后生活质量高，近 10 年内已被很多的治疗中心作为尿流改道的首选术式。此术式主要优点是不需要腹壁造口，患者可以通过腹压或间歇清洁导尿排空尿液。缺点是夜间尿失禁和需要间歇性的自我导尿^[14]。早期很少发生尿潴留，但长期随访发现有一半的患者出现尿潴留^[15]。早、晚期并发症发生率分别为 20%~30%和 30%，主要由输尿管与肠道或新膀胱与尿道吻合口引起^[16,17]。另一缺点是尿道肿瘤复发，约为 4%~5%，如膀胱内存在多发原位癌或侵犯前列腺尿道则复发率高达 35%^[6]，建议术前男性患者常规行前列腺尿道组织活检，女性行膀胱颈活检，或者术中行冷冻切片检查，术后应定期行尿道镜检和尿脱落细胞学检查^[6,18]。

原位新膀胱主要包括回肠原位新膀胱术(*ileal neobladder*)、回结肠原位新膀胱术(*ilealcolon neobladder*)、去带回盲升结肠原位新膀胱术(*detina ceacal-rescending colon neobladder*)。一些学者认为回肠收缩性少、顺应性高，可达到好的控尿率，黏膜萎缩使尿液成分重吸收减少，手术操作不甚复杂，比利用其他肠道行原位新膀胱术更为优越^[19,20]。乙状结肠原位新膀胱易形成憩室和有癌变的危险，因此不适合作为长期的尿流改道，在其他改道术失败时可选用^[6]。胃原位新膀胱仅见个案报道和小样本病例报道^[21,22]，远期疗效需要进一步观察，一般主张在肠道严重缺损、骨盆接受过放疗或其他疾病无法利用肠道时可选用。

原位新膀胱的先决条件是完整无损的尿道和外括约肌功能良好，术中尿道切缘阴性。前列腺尿道有侵犯、膀胱多发原位癌、骨盆淋巴结转移、高剂量术前放疗、复杂的尿道狭窄以及不能忍受长期尿失禁的患者为原位新膀胱术的禁忌证^[3,6]。

(四) 腹腔镜手术

腹腔镜手术已应用于多种尿流改道术^[23]。现多采用在腹腔镜下行膀胱切除术

后通过小切口在腹腔外行尿流改道术。目前的技术条件下是否有必要完全在腹腔镜下完成尿流改道仍存在争议。腹腔镜下尿流改道方式选择原则与开放性手术基本相同。腹腔镜下膀胱全切-尿流改道术可在熟练掌握腹腔镜技术，掌握严格的适应证并且在患者的意愿下选择。

推荐意见：

1. 泌尿外科医师应与患者充分沟通，取得一致意见后再决定尿流改道术式，应重视保护肾功能、提高患者生活质量。
2. 尿流改道推荐采用原位新膀胱术。如行不可近代尿流改道术推荐使用回肠膀胱术。
3. 原位新膀胱术推荐使用回肠行原位新膀胱术。
4. 原位新膀胱术术前男性患者应常规行前列腺尿道组织活检，女性应行膀胱颈活检，或者术中行冷冻切片检查，术后应定期行尿道镜检和尿脱落细胞学检查。

参考文献

1. 周祥福，梅骅。尿流改道与膀胱替代。见：吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南：山东科学技术出版社，2004,2057-2082
2. Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Kock pouch bladder replacement. Urol Clin North Am, 1991,18 : 641-648
3. Jakse G, Algaba F, Fossa S, et al. EAU guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European Association of Urology, 2004,13-14
4. Madersbacher S, Schmidt J, Ebele JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol, 2003,169 : 985-990
5. 孙立安，王杭，王国民，等。全膀胱切除回肠膀胱术 15 年总结（附 196 例报告）。中华泌尿外科杂志,2002,23: 465-469
6. McDougal WS. Use of Intestinal Segments and Urinary Diversion. In: Campbell's Urology, 7th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Philadelphia(PA) : W. B. Saunders,1998,77 : 3162-3245
7. 李龙承，张旭，主译。泌尿外科手术图谱。北京：人民卫生出版社,1996. 410-430
8. Ravi R,Dewan AK,Pandey KK. Transverse colon conduit urinary diversion in patients treated with very high dose pelvic irradiation. Br J Urol,1994,73 : 51-54

9. Lampel A, Fisch M, Stein R, et al. Continent diversion with the Mainz pouch. *World J Urol*, 1996,14 : 85-91
10. *Mills RD*
, Studer UD. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol*, 1999,161 : 1057-1066
11. 梅骅, 周祥福, 陈凌武。去带可近代盲升结肠术膀胱术(附 20 例报告)。中华泌尿外科杂志, 1998,19 : 601-604
12. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch(Mainz pouch II). *World J Urol*, 1996,14 : 68-72
13. El Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, et al. Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. *J Urol*, 1997,157 : 2085-2089
14. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol*, 1999,161 : 422-427
15. Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. *J Urol*, 2000,164 : 288-295
16. Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, et al. Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy. *BJU Int*, 2003,91 : 485-488
17. Lee KS, Montie JE, Dunn RL, et al. Human and Studer orthotopic neobladders: a contemporary experience. *J Urol*, 2003, 169 : 2188-2191
18. Burkhard FC, Studer UE. Orthotopic bladder substitution. *Urology*, 2000,10 : 343-392
19. Berglund B, Kock NG, Norlen I, et al. Volume capacity and pressure characteristics of the continent ileal reservoir used for urinary diversion. *J Urol*, 1987,137 : 29-34
20. Norlen L, Trasti H. Functional behavior of the continent ileum reservoir for urinary diversion: an experimental and clinical study. *Scand J Urol Nephrol*, 1978,49 (suppl) : 32-42
21. 张爱利, 洪声涛, 赵志红, 等。胃代膀胱术远期疗效观察。中华泌尿外科杂志, 2005,20 : 5461-5464
22. 陈在贤, 刘朝东, 汤召兵, 等。楔形胃代膀胱术的研究。中华泌尿外科杂志, 2005,26 : 327-331
23. 黄健, 许可慰。腹腔镜膀胱全切除-下尿路重建术。临床外科杂志, 2005,13 : 485-488

八、膀胱癌的化疗与放疗

(一) 膀胱癌的化疗

肌层浸润性膀胱癌行根治性膀胱切除术后，高达 50% 的患者会出现转移，5 年生存率为 36%~54%。对于 T₃~T₄ 和(或)N₊M₀ 膀胱癌高危患者，5 年生存率仅为 25%~35%^[1]。膀胱癌对含顺铂的化疗方案比较敏感，总有效率为 40%~75%，其中 12%~20% 的患者局部病灶获得完全缓解，约 10%~20% 的患者可获得长期生存。

1. 新辅助化疗 对于可手术的 T₂—T_{4a} 期患者，术前行新辅助化疗。新辅助化疗的主要目的是控制局部病变，使肿瘤降期，降低手术难度和消除微转移灶，提高术后远期生存率。新辅助化疗后，患者死亡率可下降 12%~14%，5 年生存率提高 5%~7%，远处转移率降低 5%^[2-4]，对于 T₃-T_{4a} 患者，其生存率提高可能更明显^[5,6]。新辅助化疗还被用做保留膀胱的手段，但这一方法备受争议^[7]。新辅助化疗的疗程尚无明确界定，但至少要用 2~3 个周期基于顺铂的联合化疗^[8]。

2. 辅助化疗 对于临床 T₂ 或 T₃ 期患者，根治性膀胱切除术后病理若显示淋巴结阳性或为 pT₃，术前未行新辅助化疗者术后可采用辅助化疗。膀胱部分切除患者术后病理若显示淋巴结阳性或切缘阳性或为 pT₃，术后亦可采用辅助化疗。辅助化疗可以推迟疾病进展，预防复发，但各项对于辅助化疗的研究由于样本量小、统计及方法学混乱，因此结果备受争议^[9]。

3. 对于临床 T_{4a} 及 T_{4b} 患者，若 CT 显示淋巴结阴性或发现不正常淋巴结经活检阴性，可行化疗或化疗+放疗，或手术±化疗(仅限于选择性 cT_{4a} 患者)。CT 显示有肿大淋巴结经活检阳性的，则行化疗或化疗+放疗^[10]。

4. 转移性膀胱癌应常规行全身系统化疗，尤其是无法切除、弥漫性转移、可测量的转移病灶。身体状况不宜或不愿意接受根治性膀胱切除术者也可行全身系统化疗±放疗^[11]。

5. 动脉导管化疗(intra-arterial chemotherapy) 通过对双侧髂内动脉灌注化疗药物达到对局部肿瘤病灶的治疗作用，对局部肿瘤效果较全身化疗好，常用于新辅助化疗^[12-16]。文献报道，动脉导管化疗+全剂量放疗的完全缓解率可达 78%~91%^[12,13]，

动脉导管化疗作为辅助化疗效果不佳。化疗药物可选用 MTX / CDDP 或单用 CDDP 或 5-Fu+ADM+CDDP+MMC 等^[12,17,18]。

6. 化疗方案

(1)GC(吉西他滨和顺铂)方案：此联合化疗方案被认为是目前标准一线治疗方案，可被更多患者选用^[19]。吉西他滨 800~1 000mg / m。第 1、8、15 天静脉滴注，顺铂 70mg / m。第 2 天静脉滴注，每 3~4 周重复，共 2~6 个周期^[10]。研究显示 GC 方案的 CR 为 15%，PR 为 33%，中位疾病进展时间为 23 周，总生存时间为 54 周^[20]，较 MVAC 方案耐受性好^[21]。

(2)MVAC(氨甲蝶呤、长春碱、阿霉素、顺铂)方案：是传统上膀胱尿路上皮癌标准一线治疗方案。氨甲蝶呤 30mg / m² 第 1、15、22 天静脉滴注，长春碱 3mg / m² 第 2、15、22 天静脉滴注，阿霉素 30mg / m² 第 2 天静脉滴注，顺铂 70mg / m² 第 2 天静脉滴注，每 4 周重复，共 2~6 个周期^[10]。两项随机前瞻性研究已经证实 MVAC 方案效果明显好于单种药物化疗效果^[22, 23]。多项研究显示此方案的 CR 为 15%~25%，有效率为 50%~70%，中位生存时间为 12~13 个月^[21]。

(3)其他化疗方案：TC(紫杉醇和顺铂)方案^[24,25]，TCa(紫杉醇和卡铂)方案^[26]，DC(多西紫杉醇和顺铂)3 周方案^[27]，GT(吉西他滨和紫杉醇)方案^[28-30]，以及 CMV(氨甲蝶呤联合长春碱和顺铂)方案和 CAP(环磷酰胺联合阿霉素和顺铂)方案^[31]。GCT(吉西他滨联合顺铂和紫杉醇)方案，GCaT(吉西他滨联合卡铂和紫杉醇)方案和 ICP(异环磷酰胺联合顺铂和紫杉醇)方案等三种化疗方案毒副作用大，临床很少应用。

(二) 膀胱癌的放疗

肌层浸润性膀胱癌患者在某些情况下，为了保留膀胱不愿意接受根治性膀胱切除术，或患者全身条件不能耐受根治性膀胱切除手术，或根治性手术已不能彻底切除肿瘤以及肿瘤已不能切除时，可选用膀胱放射治疗或化疗+放射治疗^[1]。但对于肌层浸润性膀胱癌，单纯放疗患者的总生存期短于根治性膀胱切除术^[32]。

1. 根治性放疗 膀胱外照射方法包括常规外照射、三维适形放疗及调强适形放疗。单纯放射治疗靶区剂量通常为 60~66Gy，每天剂量通常为 1.8~2Gy，整个疗程不超过 6~7 周^[33,34]。目前常用的放疗日程为：①50~55Gy，分 25~28 次完成(>4 周)；②64~66Gy，分 32~33 次完成(>6.5 周)^[35]。放疗的局部控制率约为 30%~50%^[36]，肌层浸润性膀胱癌患者 5 年总的生存率约为 40%~60%，肿瘤特异生存率

为 35%~40%，局部复发率约为 30%^[37]。

临床研究显示，基于顺铂的联合放化疗的反应率为 60%~80%，5 年生存率为 50%~60%^[38-40]，有 50% 的患者可能保留膀胱，但目前尚缺乏长期的随机研究结果。一项大规模的 II 期临床研究提示联合放化疗与单纯放疗相比能提高保留膀胱的可能性^[35]。对于保留膀胱的患者应密切随访，出现复发时应积极行补救性的膀胱根治性切除术。

欧洲文献报道，T₁ / T₂ 期小肿瘤患者可通过膀胱切开(行或未行膀胱部分切除)显露肿瘤后置入放射性碘、铯、钽或铀行组织内近距离照射，再联合外照射和保留膀胱的手术，从而达到治疗目的。根据肿瘤分期不同，5 年生存率可达 60%~80%^[41]。

2. 辅助性放疗 根治性膀胱切除术前放疗无明显优越性^[42,43]。膀胱全切或膀胱部分切除手术未切净的残存肿瘤或术后病理切缘阳性者，可行术后辅助放疗阻引。

3. 姑息性放疗 通过短程放疗(7Gy×3 天；3~3.5Gy×10 天)可减轻因膀胱肿瘤巨大造成无法控制的症状，如血尿、尿急、疼痛等。但这种治疗可增加急性肠道并发症的危险，包括腹泻和腹部痉挛疼痛^[35,45]。

推荐意见：

1. 化疗和放疗主要作为膀胱癌的辅助性治疗。
2. 全身化疗是转移性膀胱癌的标准治疗。
3. 化疗应选择含铂类的联合化疗方案，MVAC 方案和 GC 方案为一线化疗方案。
4. 化疗或放疗可作为根治性手术的选择性替代方式，但疗效次于根治性手术。
5. 联合放化疗有可能提高保留膀胱的可能性，但应密切随访。

参考文献

1. Jakse G, Algaba F, Fossa S, et al. EAU Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic.

March 2004

2. Advanced bladder cancer meta analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003,361 : 1927-1934
3. Diestra JE, Condom E, Del Muro XG, et al. Expression of multidrug resistance proteins P-glycoprotein, multidrug resistance protein, breast cancer resistance protein and lung resistance related protein in locally advanced bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: biological and clinical implications. *J Urol*, 2003,170 : 1383-1387
4. Winqvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004,171 : 561-569
5. Malstrom PU, Rintala E, Wahlqrist R, et al. Five years follow up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *J Urol*, 1996,155 : 1903-1906
6. Hall RR. On behalf of the Intl Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer Group, MRC Clinical Trials Unit, London, UK: Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin(C), methotrexate(M) and vinblastine(V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. 2002 ASCO Annual Meeting,abstract 710
7. Sternberg CN. Current perspectives in muscle invasive bladder cancer. *Eur J Cancer*,2002,38 : 460-467
8. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration: Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue Chichester, UK: John Wiley Sons, Ltd.
9. Sylvester R, and Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000, 11 : 851-856
10. Montie JE, Patterson A, Abrahams NA, et al: Bladder cancer. In: *NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology-v. 1*. 2006
11. 姚欣, 王华庆, 马腾骧。膀胱癌系统化疗临床研究新进展。 *中华泌尿外科杂志*, 2004,25 : 860-863
12. Tsukamoto S, Ishikawa S, Tsutsumi M, et al. An organ-sparing treatment using intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for muscle-invading bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 2002,36 : 339-343
13. Mitsumori K,Sato K, kato T, et al. Intra-arterial chemotherapy in urological cancer. *Japanese Journal of Cancer*, 2002, 29 : 197-203
14. Sumiyoshi T, Hashine K, Nakatsuji H, et al. Intra-arterial chemotherapy in combination with radiotherapy for invasive bladder cancer and prostate cancer. *Hinyo Kikakiyo*, 1999,45 : 155-158

15. 李鸣, 李宁忱, 黄真, 等。浸润性膀胱癌术前选择性髂内动脉灌注化疗的近远期疗效观察。中华泌尿外科杂志, 2004, 25 : 662-664

16. 王健, 蒋学祥, 邹英华, 等。大剂量顺铂经动脉灌注治疗膀胱癌短期疗效分析。中国医学影像技术, 1998,17:836-838

17. 刘敬斌。髂内动脉灌注化疗预防膀胱癌术后复发。山东医药, 2003,43 : 50-52

18. 和庆贵, 刘俊利, 陈志东, 等。髂内动脉灌注化疗预防膀胱癌术后复发的疗效观察。中华临床医药. 2002,28 : 34-35

19. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol, 2000,18 : 3068-3077

20. Lorusso V,Manziona L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. J Urol,2000,164 :53-56

21. 薛圣留, 潘宏铭。晚期膀胱癌的化疗进展, 国外医学泌尿系统分册, 2004,24 : 350-354

22. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumours. J Clin Oncol, 1990, 8 : 1050-1055

23.

Loehrer PJ St

, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol, 1992, 10 : 1066-1073

24. Burch PA, Richardson RL, ChA SS, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. J Urol, 2000,164 : 1538-1542

25. Dreicer R,Manola J,Roth BJ,et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol, 2000, 18 : 1058-1061

26. Small EJ, Lew D, Redman BG-, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional cell carcinoma:the importance of survival as a clinical trial end point. J Clin Oncol, 2000,18 : 2537-2544

27. Garcia del MX, Marcuello E, Guma J, et al. Phase II multicenter study of docetaxol plus cisplatin in

patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer*, 2002,86 : 326-330

28. Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro F, et al. Chemotherapy with every 2 week gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*, 2001,92 : 2993-2998

29. Mduch AA, Greco FA, Burris, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research Network Network. *J Clin Oncol*, 2001,19 : 3018-3024

30. Gitlitz BJ, Baker C, Chapman, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxol therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer*, 2003,98 : 1863-1869

31. Montie JE, Lange PH, Bahnson RR, et al.. Bladder cancer. In: *NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology-v. 1. 2005*

32. Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002 : CD002079

33. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol*, 1991,21 : 163-170

34. De Neve W, Lybeert MLM, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol*, 1995,36 : 183-188

35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of transitional cell carcinoma of the bladder: a national clinical guideline. 2005 : 21-23

36. Mark Schoenberg. Management of invasive and metastatic bladder cancer. In.. *Campbell's Urology*, 8th ed. Walsh PC, eds. Philadelphia(PA) : W. B. Saunders, 2002. 2803-2819

37. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 2002,20 : 3061-3071

38. Kachnic LA, Kaufmann DS, Heney EM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1997,15 : 1022-1099

39. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*, 1998, 16 : 3576-3583

40. Coppin CML, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by

concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 1996, 14 : 2901-2907

41. Moonen LM, Horenblas S, van der Voet JC, et al. Bladder conservation in selected T1G3 and muscle-invasive T2 T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation. Br J Urol, 1994, 74 : 322-327

42. Smith JA Jr, Crawford ED, Paradelo JC, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. J Urol, 1997, 157 : 805-807, discussion 807-808

43. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. Anticancer Res, 1998, 18 : 1931-1934

44. 钱图南. 膀胱癌. 见: 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学. 第3版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 788-789

45. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths OCT, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. Int J Rad Oncol Biol Phys, 2000, 47 : 379-388

膀胱癌诊断治疗指南（三）

2007

九、膀胱癌患者的生活质量、预后与随访

（一）生活质量

健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQL)研究目前已被广泛应用于肿瘤和慢性病临床治疗方法的筛选、预防性干预措施效果的评价以及卫生资源分配的决策等方面。但是在国内,对于膀胱癌患者生活质量的研究尚未引起泌尿外科医师的重视。

膀胱癌患者生活质量评估应包含身体、情绪、社会活动方面的内容以及相关的并发症(如排尿问题、尿瘘、皮肤问题、性功能问题等)。生活质量测定主要是

通过适宜的量表来完成。目前膀胱癌研究中应用较多的生活质量测定量表包括 FACT(functional assessment of cancer therapy)-G^[1]， EORTC QLQ-C30^[2]和 SF(short form)-36^[3]。

非肌层浸润性膀胱癌患者生活质量的相关研究较少，并且主要集中于术后灌注

注 (二)膀胱癌的预后因素

膀胱癌的预后与肿瘤分级、分期、肿瘤大小、肿瘤复发时间和频率、肿瘤数目以及是否存在原位癌等因素密切相关，其中肿瘤的病理分级和分期是影响预后的最重要因素^[15-18]。国内一项研究显示，各期膀胱癌患者 5 年生存率分别为 T_a-T₁ 期 91. 9%、T₂ 期 84. 3%、T₃ 期 43. 9%、T₄ 期 10. 2%。各分级膀胱癌患者 5 年生存率分别为 G₁ 级 91. 4%、G₂ 级 82. 7%、G₃ 级 62. 6%^[19]。

对于非肌层浸润性膀胱癌，可以通过一个综合肿瘤数目、大小、复发率、分级、分期和有无伴发原位癌等 6 项指标的评分系统来评估 TUR-BT 术后近期和远期复发及进展的概率(表 IV-3、IV-4、IV-5)^[20]。

表 IV-3 不同因素对肿瘤复发与进展影响的评分

影响因子	复发	进展
肿瘤数目		
单发	0	0
2~7	3	3
≥ 8	6	3
肿瘤大小		
$\leq 3\text{cm}$	0	0
$> 3\text{cm}$	3	3
既往复发率		
原发	0	0
≤ 1	2	2
> 1	4	2
T分期		
T _a	0	0
T ₁	1	4
原位癌		

续表

影响因子	复发	进展
无	0	0
有	1	6
分级		
G ₁	0	0
G ₂	1	0
G ₃	2	5
总分	0~17	0~23

表 IV-4 不同评分肿瘤复发的可能性(%)

评分	1年复发概率	5年复发概率
0	15 (10~19)	31 (24~37)
1~4	24 (21~26)	46 (42~49)
5~9	38 (35~41)	62 (58~65)
10~17	61 (55~67)	78 (73~84)

表 IV-5 不同评分肿瘤进展的可能性(%)

评分	1年进展概率	5年进展概率
0	0.2 (0.0~0.7)	0.8 (0~1.7)
2~6	1.0 (0.4~1.6)	6.0 (5~8.0)
7~13	5.0 (4.0~7.0)	17 (14~20)
14~23	17.0 (10~24)	45 (35~55)

近年来随着对肿瘤分子机制认识的加深,许多肿瘤标记物相继被发现可用于膀胱癌的预后判断。研究发现,核基质蛋白 22 (NMP-22)、端粒酶 (telomeras)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、透明质酸酶 (hyaluronidase, HAase)、增殖相关核抗原 Ki-67 以及 p53 基因等均对膀胱癌的预后判断有一定价值^[21-26]。但必须指出的是,目前膀胱癌肿瘤标记物的研究尚处于实验室阶段,临床上尚没有一种标记物能准确估计膀胱癌的预后。

(三) 膀胱癌患者的随访

膀胱癌患者治疗后随访的目的是尽早发现局部复发和远处转移,如果有适应证且有可能,应及早开始补救治疗。膀胱癌的随访方案应该由预后评估和所采取的治疗方式(如 TUR-BT、膀胱切除术、尿流改道方式等)来决定。

1. 非肌层浸润性膀胱癌的随访 在非肌层浸润性膀胱癌的随访中,膀胱镜检查目前仍然是金标准,泌尿外科医师应该尽可能地帮助患者克服恐惧心理而接受膀胱镜检查。同时一旦发现异常则应该行病理活检。B超、尿脱落细胞学以及

IVU 等检查在非肌层浸润性膀胱癌的随访中亦有一定价值，但均不能完全代替膀胱镜检的地位和作用^[27-31]。

所有的非肌层浸润性膀胱癌患者都必须在术后 3 个月接受第一次膀胱镜检查，但是如果手术切除不完整、创伤部位有种植或者肿瘤发展迅速则需要适当提前^[32]。以后的随访应根据肿瘤的复发与进展的危险程度决定。一旦患者出现复发，则治疗后的随访方案须重新开始。

推荐意见：

1. 所有患者应以膀胱镜为主要随访手段，在术后 3 个月接受第一次复查。
2. 低危肿瘤患者如果第一次膀胱镜检阴性，则 9 个月后进行第二次随访，此后改为每年一次直至 5 年。
3. 高危肿瘤患者前 2 年中每 3 个月随访一次，第三年开始每 6 个月随访一次，第五年开始每年随访一次直至终身。
4. 中危肿瘤患者的随访方案介于两者之间，由个体的预后因素决定。

· 根治性膀胱切除术后的随访 膀胱癌患者接受根治性膀胱切除术和尿流改道术后必须进行长期随访，随访重点包括肿瘤复发和与尿流改道相关的并发症。

根治性膀胱切除术后肿瘤复发和进展的危险主要与组织病理学分期相关，局部复发和进展以及远处转移在手术后的前 24 个月内最高，24~36 个月时逐渐降低，36 个月后则相对较低^[33]。肿瘤复发通过定期的影像学检查很容易发现，但是间隔多长时间进行检查仍然存在着争论。有学者推荐 pT₁ 期肿瘤患者每年进行一次体格检查、血液生化检查、胸部 X 线片检查和 B 超检查(包括肝、肾、腹膜后等)；pT₂ 期肿瘤患者 6 个月进行一次上述检查而 pT₃ 期肿瘤患者每 3 个月进行一次。此外，对于 pT₃ 期肿瘤患者应该每半年进行一次盆腔 CT 检查^[34]。需要特别指出的是，上尿路影像学检查对于排除输尿管狭窄和上尿路肿瘤的存在是有价值的，上尿路肿瘤虽然并不常见，但是一旦发现往往需要手术治疗。

根治性膀胱切除术后尿流改道患者的随访主要涉及手术相关并发症(如反流和狭窄)、替代物相关代谢问题(如维生素 B₁₂ 缺乏所致贫血和外周神经病变)、尿

液贮存相关代谢问题(水电解质紊乱)、泌尿道感染以及继发性肿瘤问题(如上尿路和肠道)等方面。

推荐意见:

1. 根治性膀胱切除术后患者应该进行终身随访。
2. 随访间隔: pT₁期每年一次, pT₂期每6个月一次, pT₃期每3个月一次。
3. 随访内容应包括体格检查、血液生化检查、胸部 X 线片检查和 B 超检查(包括肝、肾、腹膜后等)。对于 pT₃期肿瘤患者可选择每半年进行一次盆腔 CT 检查。可选择上尿路影像学检查以排除输尿管狭窄和上尿路肿瘤的存在。
4. 尿流改道术后患者的随访主要围绕手术相关并发症、代谢并发症、泌尿道感染以及继发性肿瘤等几方面进行。

参考文献

1. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy(FACT)scale: development and validation of the general measure. J Clin Onco, 1993,11 : 570-579
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 1993,85 : 365-376
3. Ware J. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston:The Health Institute, 1993
4. Mack D, Frick J. Quality of life in patients undergoing bacilli Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. Br J Urol,1996,78 : 369-371
5. Koji Y,Noriaki U, Kentaro I, et al. Impact of superficial bladder cancer and transurethral resection on general health-related quality of life: an SF-36 survey. Urology, 2005,65 : 290-294
6. Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. J Urol, 1997,158 : 778-785
7. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, et al. Quality of life survey of urinary diversion patients., comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. Int J Urol, 1997,4 : 26-31
8. Mansson A, Caruso A, Capovilla E, et al. Quality of life after radical cystectomy and orthotopic bladder

substitution: a comparison between Italian and Swedish men. *BJU Int*, 2000,85 : 26-31

9. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal and orthotopic bladder replacement. *BJU Int*,2002,89 : 10-13

10. Dutta SC,Chang SS, Coffey CS, et al. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol*, 2002, 168 : 164-167

11. Tatsuaki Y, Hiroyuki A, Shinji U, et al. Health related quality of life after orthotopic neobladder construction and its comparison with normative values in the Japanese population. *J Urol*, 2005,174 : 1944-1947

12. Mansson A, Davidsson T, Hunt S, et al. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int*,2002,90 : 386-390

13. Mansson A, Colleen S, Herrneren G, et al. Which patients will benefit from psychosocial intervention after cystectomy for bladder cancer? *Br J Urol*, 1997,80 : 50-57

14. Mansson A,Christensson P, Johnson G, et al. Can preoperative psychological defensive strategies, mood and type of lower urinary tract reconstruction predict psychosocial adjustment after cystectomy in patients with bladder cancer? *Br J Urol*, 1998, 82: 348-356

15. Kurth KH, Denis L, Bouffionx C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer*,1995,31A : 1840-1846

16. Allard P, Bernard P, Fradet Y, et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol*,1998,81 : 692-698

17. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma:a prospective cohort study. *J Urol*, 1997,157 : 800-803

18. MiUawRodriquez F, Chechile-Tomiolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000,163 : 73-78

19. 董胜国, 纪祥瑞, 侯四川, 等。影响膀胱癌患者长期生存的因素分析。 *临床泌尿外科杂志*, 1999,14 : 256-259

20. Sylvester RJ,van der Meijden AP, 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. *Eur Urol*, 2006,49 : 466-477

21. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment.

J Urol, 1996,156 : 363-367

22. Lee DH, Yang SC, Hong SJ, et al. Telomerase: a potential marker of bladder transitional cell carcinoma in bladder washes. Clin Cancer Res, 1998,4 : 535-538

23. Jones A, Crew J. Vascular endothelial growth factor and its correlation with superficial bladder cancer recurrence rates and stage progression. Urol Clin North Am, 2000,27 : 191-197

24. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Seizer NG, et al. Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and BTA-Stat tests. Cancer, 2002,95 : 61-72

25. Gontero P, Casetta G, Zitella A, et al. Evaluation of p53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2000,38 : 287-296

26. Rodriguez AA, Pita FS, <STREET>

Gonzalez CT

, et al. Multivariate analysis of survival, recurrence, progression and development of metastasis in T1 and T2a transitional cell bladder carcinoma Cancer, 2002,94 : 1677-1684

27. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol, 1993,149 : 749-752

28. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J Urol, 1995, 153 : 1823-1826

29. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol, 1998,160 : 45-48

30. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. Urology, 1997,49 : 347-352

31. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol, 1991,145 : 45-50

32. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non invasive bladder tumors: a randomized

trial. *Scand J Urol Nephrol*, 1995,172(Suppl) : 33-36

33. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, et al. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1999, 162 : 710-714

34. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, et al. Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol*, 1999, 162 : 1603-1606

十、膀胱非尿路上皮癌

(一) 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)

膀胱鳞状细胞癌(SCC)可分为非血吸虫病性膀胱 SCC 和血吸虫病性膀胱 SCC, 诊断主要靠膀胱镜活检。单纯的膀胱 SCC 患者应选择根治性膀胱切除术, 高分级、高分期肿瘤术前放疗有助于预防盆腔复发, 在无有效化疗药物的情况下推荐根治性手术之前放疗^[1,2]。膀胱 SCC 的 5 年生存率约为 50%^[1,2], 血吸虫病性膀胱 SCC 的预后相对较好^[1]。

1. 非血吸虫病性膀胱鳞状细胞癌 细菌感染、异物、慢性下尿路梗阻或膀胱结石等引起的慢性炎症, 以及膀胱黏膜白斑、长期留置导尿管等可能与膀胱 SCC 的发生有关^[3-5]。

非血吸虫病性膀胱 SCC 好发于膀胱三角区和侧壁, 主要是溃疡和浸润, 很少呈乳头样生长, 可伴有膀胱憩室或膀胱结石。约 8%~10%膀胱 SCC 就诊时已发生转移^[1]。血尿是主要的临床表现, 93%的患者伴有泌尿系统感染^[6]。本病单纯放疗效果差^[7], 根治性膀胱切除术疗效优于放疗^[8], 术前放疗加根治性膀胱切除术比单纯根治性膀胱切除术效果更好^[1]。膀胱 SCC 是一种化疗抵抗的肿瘤, 目前还未发现有效的化疗方案^[9]。

2. 血吸虫病性膀胱鳞状细胞癌 血吸虫病性膀胱 SCC 的发生可能与血吸虫存在导致的细菌和病毒感染有关, 而非寄生虫本身^[10]。维生素 A 缺乏也可能是膀胱上皮鳞状化生及肿瘤发生的重要原因之一。

血吸虫病性膀胱 SCC 的平均发病年龄比非血吸虫病性膀胱 SCC 低 10~20 岁。主要症状是尿频、尿痛和血尿。肿瘤多发于膀胱后壁的上半部分或顶部, 很少发生于三角区。确诊主要依靠膀胱镜检查活检以及麻醉状态下仔细的双合诊^[11]。

根治性膀胱切除术是血吸虫病性膀胱 SCC 治疗的主要方法。研究显示术前放疗可改善高分级、高分期肿瘤患者的预后^[1,12]。

(二) 腺癌(adenocarcinoma)

根据组织来源膀胱腺癌可分为三种类型:原发性非脐尿管腺癌、脐尿管腺癌、转移性腺癌。诊断主要依靠膀胱镜活检, B超、CT 以及 MRI 等检查可显示肿瘤大小、侵犯范围及临床分期,特别是对脐尿管腺癌,当肿瘤未侵及膀胱黏膜时,膀胱镜检可无异常发现。

1. 非脐尿管腺癌 非脐尿管腺癌可能因移行上皮腺性化生引起^[13]。长期的慢性刺激、梗阻及膀胱外翻则是引起化生的常见原因^[14,15]。血吸虫感染也是腺癌发生原因之一,在血吸虫流行地区膀胱腺癌约占膀胱癌的 10%^[16]。

膀胱腺癌主要症状有血尿、尿痛、膀胱刺激症状、黏液尿。原发性膀胱腺癌发生于膀胱三角区及膀胱侧壁,病变进展较快,多为肌层浸润性膀胱癌^[16]。非脐尿管腺癌的患者伴腺性膀胱炎比原位癌更常见。

临床就诊时大多数已属局部晚期,宜行根治性膀胱切除术以提高疗效。经尿道切除或膀胱部分切除术的疗效差^[17-19]。术后辅以放射治疗,可以提高肿瘤无复发生存率^[20]。对于进展期和已有转移的腺癌可以考虑化疗,一般采用 5-氟尿嘧啶为基础的化疗, M-VAC 方案化疗无效^[9]。

2. 脐尿管腺癌 脐尿管腺癌可能与脐尿管上皮增生及其内覆移行上皮腺性化生有关^[21,22],约占膀胱腺癌的 1/3^[23]。脐尿管腺癌只发生在膀胱顶部前壁,膀胱黏膜无腺性膀胱炎和囊性膀胱炎及肠上皮化生,肿瘤集中于膀胱壁,即肌间或更深层,而非黏膜层,可见脐尿管残留^[24]。脐尿管腺癌可浸润到膀胱壁深层、脐、Retzius 间隙及前腹壁。

脐尿管腺癌的治疗主要为手术治疗,包括扩大性膀胱部分切除术和根治性膀胱切除术。放疗和化疗的效果不佳^[25]。近年来脐尿管腺癌采用扩大性膀胱部分切除术受到重视^[26],手术应尽可能地整块切除膀胱顶、脐尿管和脐,切除范围包括部分腹直肌、腹直肌后鞘、腹膜及弓状线。术后复发和转移是治疗失败的主要原因,一般在术后 2 年内发生^[27]。常见的转移部位是骨、肺、肝和盆腔淋巴结^[26]。脐尿管腺癌诊断时往往分期较高,有较高的远处转移风险。脐尿管腺癌的预后比非脐尿管腺癌差^[28]。美国 M. D. Anderson 肿瘤中心的经验:边缘阴性与否和淋巴结情况是影响预后的重要因素,总体 5 年生存率为 40%,平均生存 46 个月。

3. 转移性腺癌 转移性腺癌是最常见的膀胱腺癌,原发病灶包括来自直肠、

胃、子宫内膜、乳腺、前列腺和卵巢。治疗上采用以处理原发病为主的综合治疗。

(三) 未分化癌(小细胞癌, small cell carcinoma)

未分化癌少见,已报道有一种小细胞癌类型,组织学上类似肺小细胞癌。肿瘤好发于膀胱两侧壁和膀胱底部。膀胱小细胞癌瘤体直径往往较大,平均约 $>5\text{cm}$ ^[29]。与尿路上皮癌相似,膀胱小细胞癌主要通过淋巴转移,不同点在于其更具侵袭性,转移的更早、更快。最常见的转移部位依次为淋巴结、肝脏、骨骼、肺和大脑^[30]。就诊时患者往往已有深肌层浸润^[31]。

膀胱小细胞癌的诊断同尿路上皮癌,但应考虑有无远处转移。膀胱小细胞癌与膀胱尿路上皮癌在CT上的区别是:膀胱小细胞癌广基、无蒂、息肉样改变,向膀胱壁内浸润明显,在未出现膀胱邻近器官或淋巴结转移时往往已侵犯膀胱全层^[32]。

膀胱小细胞癌细胞病理学特征为零散的、相互孤立、圆形、大小均匀的小细胞,细胞学上相邻的肿瘤细胞缺乏巢状或腺状结构是膀胱小细胞癌最重要的特征^[31]。

治疗考虑采用小细胞肺癌的化疗方案做辅助化疗或者新辅助化疗,并联合局部治疗(手术或放疗)^[9]。研究认为新辅助化疗有助于提高生存率^[33]。手术治疗应选择根治性膀胱切除术,病理分期为T₃、T₄期考虑术后辅助化疗,化疗一般选用顺铂和依托泊苷^[29]。

(四) 混合细胞癌

混合细胞癌是指原发于膀胱的两种不同类型恶性肿瘤同时出现或并存。通常以鳞癌、腺癌或小细胞癌与移行细胞癌共生。其病程进展快,恶性程度高,预后极差,治疗上建议行根治性膀胱切除术^[34]。根治术后没有证据表明辅助化疗有效(小细胞癌除外)。如果含有小细胞癌的成分,根治性膀胱切除术后根据分期选择小细胞癌的辅助化疗方案^[35]。

推荐意见:

1. 膀胱非尿路上皮癌的治疗原则是选择根治性膀胱切除术。
2. 高分级、高分期的膀胱鳞状细胞癌术前放疗可改善预后。
3. 膀胱脐尿管腺癌可选择扩大性膀胱部分切除术,非脐尿管腺癌根治性膀胱切除术后可选择辅助放疗或(和)化疗。

4. 病理分期为 T₃、T₄ 期膀胱小细胞癌可选择术后辅助化疗。

参考文献

1. Ghoneim MA, El-Mekresh MH, El-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol*, 1997,158 : 393-399
2. Swanson DA, Lijes A, Zagars GK. Pre-operative irradiation and radical cystectomy for stage T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1990,143 : 37-40
3. Banerjee AK, Hudd C, Mee AD. Squamous cell carcinoma of the bladder presenting as vitiligo. *Br J Urol*, 1989, 63 : 323
4. Hess MJ, Zhan EH, Foo DK, et al. Bladder cancer in patients with spinal cord injury. *J Spinal cord Med*, 2003,26 : 335-338
5. Navon JD, Soliman H, Khonsari F, et al. Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell cancer of the bladder. *J Urol*, 1997,157 : 2109-2111
6. Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1976,115 : 542-544
7. Rundle JSH, Hart AJL, McGeorge A, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder., a review of 114 patients. *Br J Urol*, 1982, 54 : 522-526
8. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years. *Eur Urol*, 2002,42 :469-474
9. Philipp D, Jurgen E, Gschwend. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol*, 2003,44 : 672- 681
10. EL-Bolkainy MN. *Topographic Pathology of Cancer*. Cairo University: The National Cancer Institute, 1998.59-63
11. Ghoneim MA. Nontransitional cell bladder cancer. In: *Clinical Urology*, 1th ed. Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM, eds. Philadelphia..J.B. Lippincott, 1994,47 : 679-687
12. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, et al. Randomized trial of radical cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol*, 1985, 134 : 266-268
13. Allen TD, and Henderson BW. Adenocarcinoma of the bladder. *J Urol*,1965,93 : 50-56

14. Culp DA. *The histology of the estrophied bladder. J Urol, 1964, 91 : 538-548*
15. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. *Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 72 cases. Cancer,1991,67 : 2165-2172*
16. EFBilkainy MN, **Mokhtar** NM, Ghoneim MA, et al. *The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer,1981,48 : 2643-2648*
17. El-mekresh MM, El-Baz MA, Abol-Eniein H, et al. *Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. Br J Urol,1998,82 : 206-212*
18. Malek RS, Rosen JS, O'Dea MJ. *Adenocarcinoma of the bladder. Urology, 1983,21 : 357-359*
19. Abenzoza P, Monivel C, Fraley E. *Primary adenocarcinoma of the bladder:a clinico-pathologic study o2 16 cases. Urology, 1987, 31 : 9-14*
20. Zaghoul MS, Nouh A, Nazmy M, et al. *Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2006,24 : 13-20*
21. Anderstrom C,Johansson SL, Von Schultz, et al. *Primary ade nocarcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological and prognostic study. Cancer, 1983,52 : 1273-1280*
22. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. *Malignant urachal lesions. J Urol,1984,131 : 1-8*
23. Wilson TG, Pritchatt RR, Lieskovsky G, et al. *Primary adenocarcinoma of the bladder. Urology, 1991,38 : 223-226*
24. 何祖根, 林冬梅。膀胱肿瘤。见: 夏同礼. 现代泌尿病理学。北京: 人民卫生出版社, 2002. 292
25. Vergos M, Messina MH, Lhomme DB, et al. *Le cancer de l'ouaque-une forme rare des tumeurs de vessie. J Urol(Paris), 1992,98 : 56-59*
26. Henly DR
, Farrow GM, Zincke H. *Urachal cancer: role of conservative surgery. Urology, 1993,42 : 635-639*
27. Kakizoe T, Matsumoto K, Andoh M, et aL *Adenocarcinoma of the urachus:report of 7 cases and review of literature. Urology, 1983,21 : 360-366*
28. Edward M, Messing MD. *Urothelial Tumors of the Urinary Tract. In: Campbell's Urology, 8th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Philadelphia(PA) : W. B. Saunders, 2002. 2732:2804*
29. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. *Small cell carcinoma of urinary bladder: the Mayo Clinic experience. Cancer, 2005,103 :1172-1178*

30. Trias I, Algaba F, Condom E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder., presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol*,2001,39 : 85-90 !

31. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocriagl carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer*, 1997,79 : 356-361

32. Kim JC, Kim KH,Jung S. Small cell carcinoma of the urinary; bladder:CT and MR imaging findings. *Korean J Radiol*,2003, 4 : 130-135

33. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol*,2004,172 : 481-484

34. 吴大鹏, 贺大林, 南勋义, 等。膀胱碰撞癌(附9例报道)。中国肿瘤临床, 2006,33: 38-40

35. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*,2004,101 : 957-962