



关注公众号



阅读本文

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.20250008

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20250008>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):059-062

· 专家笔谈 ·

2024 美国泌尿外科学会/泌尿肿瘤学会 膀胱癌诊疗指南更新解读

李凡 杨为民

[关键词] 膀胱癌; 美国泌尿外科学会; 美国泌尿肿瘤学会; 指南; 解读

2023 ~ 2024 年, 美国泌尿外科学会(AUA)/泌尿肿瘤学会(SUO)通过对 2020 年以来膀胱癌诊疗方向高质量的临床研究和新发表的文献进行审查与数据整合, 对非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)的诊断和治疗指南进行了更新^[1-2]。现将指南更新解读如下。

一、膀胱肿瘤病理类型与治疗方案的选择

如果病人病理诊断考虑尿路上皮癌合并了其他病理分型, 同时病人又希望保留膀胱, 推荐在首次经尿道电切术后 4 ~ 6 周进行二次电切手术(re-TUR)。Iida 等^[3]研究发现, 对于卡介苗(BCG)治疗无反应最终行根治性膀胱切除的 NMIBC 病人中, 病理类型为非尿路上皮癌是预后不良的独立预测指标。合并非尿路上皮癌的病人容易在二次电切中出现临床分期升级以及病理诊断合并淋巴血管侵犯, 因而不适合接受保留膀胱的治疗方案, 应尽早接受根治性膀胱切除手术(专家推荐)^[4-5]。

二、尿肿瘤标志物检测

在对血尿病人进行尿细胞学检查时, 即使是高级别尿路上皮癌病人, 仍可能出现尿细胞学报告为非典型或不确定结论。因而亟待推出新型尿肿瘤标志物用于中、高风险膀胱肿瘤病人的诊断与筛查。对于尿脱落细胞学检查结果模棱两可的病人可采用 UroVysion FISH 和 ImmunoCyt 检测(专家推荐)。

由于 NMIBC 病人 BCG 灌注治疗后膀胱炎症反应会影响细胞学检查的准确性, 尿肿瘤学标志物有可能应用于对 BCG 治疗后的疗效评价。多项研究表明, UroVysion FISH 的检测结果显示与 BCG 诱导灌注、维持的灌注疗效以及疾病进展存在相关性^[1]。当病人完成

BCG 诱导灌注后, 尿 UroVysion FISH 结果持续阳性, 提示病人对 BCG 治疗效果不佳, 因而出现复发和进展的可能性更大。另一项基于 UroVysion FISH 的新型评分系统指出, 尿 UroVysion FISH 阳性的 NMIBC 病人更容易进展至 MIBC。随访病人接受 UroVysion FISH 检查, 能协助判断病人有无肿瘤复发^[6]。综上所述, 尿 UroVysion FISH 可作为病人 BCG 疗效的评价指标(专家推荐)。

三、膀胱灌注

对于低危或中危的病人, 推荐在手术后 24 小时内接受单次化疗药物(如吉西他滨或丝裂霉素)即刻膀胱灌注。对于术中出现膀胱穿孔或切除膀胱壁层次比较深的病人, 术后不应行即刻灌注(推荐强度: 中度, 证据等级: B 级)。现有多项证据表明, 经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)术后行即刻膀胱灌注能减少肿瘤复发, 但不能减少肿瘤进展或改善病人的生存(OS)。3 项独立的 Meta 分析表明, TURBT 术后进行单次即刻吉西他滨膀胱灌注能将复发率降低 10% ~ 15%^[1]。在其他研究中, 术后即刻灌注丝裂霉素或表柔比星维持 1 ~ 2 小时均能降低膀胱肿瘤的复发率。但目前仍没有“头对头”的临床研究对上述两种药物的疗效差异进行评价。近期一项研究表明, 同时使用上述两种化疗药物能将肿瘤复发的相对风险降低 31%^[7]。有研究显示, 对于从未使用过 BCG 的病人, 续贯联合使用吉西他滨和多西他赛膀胱灌注每周 1 次, 连续 6 周, 其 1 年的无复发生存率为 65%, 2 年的无复发生存率为 52%。

对于完成足量 BCG 疗程 12 个月仍持续出现或复发进展为高级别肿瘤的 NMIBC 病人, 如果拒绝或不适合行根治性膀胱切除术, 建议病人入组临床研究。可选方案包括: 膀胱内灌注 Nadofaragene 或更换不同的化疗药物(如吉西他滨或多西他赛)。如病人完成足

量 BCG 疗程后存在原位癌(CIS),则推荐静脉使用帕博丽珠单抗(弱推荐,证据等级:C 级)。

2022 年 12 月, FDA 批准 Nadofaragene 用于 BCG 治疗无反应合并 CIS 的高危 NMIBC 病人。该药物是一种基于腺病毒载体的基因治疗药物,每 3 个月行膀胱灌注 1 次,其活性成分为重組、非复制血清型腺病毒 5(Ad5)载体,其内含有编码人干扰素 α -2b (IFN α -2b)的转基因片段^[8]。一项 III 期临床研究数据表明,初次给药后,3 个月的完全缓解率为 53.4%,其中 45.5%的病人在初次给药 12 个月时仍能维持完全缓解^[9]。

四、经尿道内镜手术增强辅助设备

对于 NMIBC 病人,推荐在 TURBT 术中使用蓝光膀胱镜检查(BLC),以增加肿瘤的检出率,减少肿瘤复发(适度推荐,证据强度:B 级)。PHOTO 研究是一项前瞻性随机对照研究。通过对比中高危 NMIBC 病人 TURBT 术中使用白光膀胱镜检查(WLC)或 BLC 发现,病人在 44 个月后的复发率和进展率没有差异。一项研究纳入 538 例初诊为中高危 NMIBC 的病人被随机分配到 WLC 或 BLC 下接受 TURBT。随访 44 个月后,复发风险为 0.94(95% CI:0.69 ~ 1.28, $P=0.70$)。两组间的肿瘤进展率比较无差异($HR:1.41$, 95% CI:0.67 ~ 2.96)。但该研究中 CIS 仅占有所有病人的 13%。因此,研究中 BLC 的优势被低估,这是因为与 WLC 相比,BLC 的优势在于发现更多的 CIS 病人^[10]。另外 5 项系统性综述发现,使用 BLC 能降低 TURBT 术后的肿瘤复发率。

对于 NMIBC 病人,推荐术中使用窄带膀胱镜(NBI)辅助 TURBT,以增加肿瘤的检出率,降低肿瘤的复发率(有条件的推荐,证据强度:C 级)。近有 4 项系统性综述对比了 WLC 和 WLC 联合 NBI 在 TURBT 术中的疗效差异。在联合分析 6 项随机对照研究后,其中 1 项研究发现,联合 NBI 的 WLC 能降低 NMIBC 病人 TURBT 术后的肿瘤复发率^[11]。其他 3 项研究发现,WLC 与 NBI 在预防术后复发方面无显著差异^[12]。同时,专家组认为,与 WLC 相比,NBI 技术能被大多数临床医生所接受。尽管在降低复发率方面缺乏证据,但 NBI 的使用并不会给病人带来额外的风险。

五、术前新辅助治疗与术后辅助治疗

作为一种多学科合作诊疗模式,临床医生应为符合条件的病人在接受根治性膀胱切除术前,提供基于顺铂的新辅助化疗方案(NAC,强烈推荐,证据水平:B 级)。基于两项对 NAC 和无 NAC 死亡率差异的 III 期随机临床研究结论,工作组强烈推荐病人在根治术前接受含有顺铂方案的新辅助化疗^[13]。值得注意的是,

尚无有效的预测因素或临床基线资料(包括年龄)能协助判断基于顺铂的 NAC 的反应性和病人是否获益的概率。基于顺铂的 NAC 的最佳方案和化疗持续的时间尚无定论,与其相应的前瞻性临床研究目前正在进行中(如 VESPER 研究)。病人是否能耐受包含顺铂的化疗方案主要取决于病人的心脏功能、是否存在周围神经病变、听力功能和肾脏功能。

根治性膀胱切除术的病人如未接受包含顺铂的 NAC,并且临床病理分期为 pT2-T4 和(或)淋巴结阳性者应接受包含顺铂的术后辅助化疗或术后辅助免疫治疗。接受过基于顺铂的化疗,在膀胱切除术后临床病理分期为 pT3/T4 和(或)淋巴结阳性的病人,术后应给予辅助免疫治疗(适度推荐,证据等级:C 级)^[11]。

2021 年发表的 Checkmate274 研究对膀胱切除术后提示高危分组的病人,术后辅助 Nivolumab 单抗辅助治疗。这项 III 期随机对照研究纳入了接受过新辅助顺铂化疗,术后临床病理分期为 ypT2-ypT4 或淋巴结阳性,或未行 NAC,病理分期 pT3-pT4a 或淋巴结阳性的病人,每 2 周接受 1 次 Nivolumab 治疗,总疗程 1 年。结果发现,接受术后辅助治疗的病人无病生存期(DFS)显著改善。因此,建议在根治性膀胱切除术后对具有高危风险因素的病人,无论是否术前行 NAC,都应接受 Nivolumab 免疫治疗。对数据进行回顾性分析发现,术后 90 天内开始辅助治疗病人获益最大,不过,病人即使是术后 90 天后接受辅助免疫治疗也将受到获益^[14]。

相比之下,IMvigor010 研究采用 Atezolizumab 作为术后辅助免疫治疗药物,但未能证实病人从 DFS 中显著获益^[15]。因此,该药物未被推荐为辅助免疫方案使用。AMBASSADOR 研究采用了 Pembrolizumab 作为术后辅助药物,尽管其称研究终点显示病人在 DFS 上存在获益,但已发表的结果仍未获得明确结论^[16]。

六、根治性膀胱切除手术

对于在接受两个诱导周期的 BCG 治疗或 BCG 维持治疗后 1 年内仍然出现复发或进展为高危险度 NMIBC 的病人,应推荐病人接受根治性膀胱切除术(适度推荐,证据强度:C 级)。最近一项研究表明,低肾小球滤过率(GFR)、非尿路上皮癌和肿瘤长径 > 3 cm 的病人,如果对 BCG 治疗无反应,提示预后极差,应优先考虑接受根治性膀胱切除术^[3,5]。

标准的根治性膀胱切除术应切除男性的膀胱、前列腺和精囊。对于女性病人,应在切除膀胱的基础上,根据病人疾病特征和保证切缘阴性的情况下选择切除毗邻的生殖器官,包括阴道前壁、子宫、子宫颈、输卵管和卵巢(临床原则)。最近,有研究女性病人切除邻近

生殖器官的必要性进行了重新评估。考虑到子宫、卵巢和阴道尿路上皮癌的总体发生率较低,且缺乏确凿证据表明切除这些器官能使病人在瘤控方面获益,可以对女性病人术前进行器官保留评价。在对无生育要求的女性病人进行膀胱根治性切除并且保留卵巢或子宫时,应考虑进行输卵管切除术,以降低发生卵巢癌的风险。对于早期膀胱肿瘤并希望保留生育能力和(或)性功能的女性病人,在保证肿瘤完全切除的前提下,可以考虑保留性器官^[1]。

对于浸润性癌且位于膀胱颈或膀胱三角区的病人,术前应充分告知其保留性器官后的风险。如果切除前列腺后在术中冰冻切片或术后最终病理切片中,发现前列腺尖部尿道切缘存在高级别肿瘤的病人,应行(同期或二次)全尿道切除术^[17]。对于未接受新膀胱重建的女性,应行尿道切除术,以减少手术切缘阳性或肿瘤复发的可能性^[18]。

在进行双侧盆腔淋巴结清扫时,最少应包括髂内外和闭孔淋巴结(标准淋巴结清扫,临床原则)。现有的临床证据质量尚无统一明确的淋巴结清扫范围用于提高病人的获益。为了利于临床病理分期,术中至少要完成标准范围的淋巴结清扫(双侧髂内外淋巴结和闭孔淋巴结),淋巴结数量要>12枚^[1]。术后病理检出的淋巴结数量代表了淋巴结清扫质量和完整性,并有利于提高病理检查的质量^[19]。淋巴结单独病检有助于淋巴结的识别,并能增加淋巴结的检出数量。

早期的队列研究认为,扩大淋巴结清扫(清扫至髂总血管分支水平以上或超过主动脉分支水平)能降低病人全因或肿瘤特异性死亡率,并降低肿瘤复发和进展的风险。但这些研究具有一定的局限性,包括评估淋巴结清扫方法差异,而且各项研究结论并不一致。2019 年的一项随机对照研究发现,在无复发生存期、肿瘤特异性生存期或总生存期方面,扩大淋巴结清扫没有优势。最新的观察性研究和队列研究发现,对于未接受 NAC 的病人,扩大淋巴结清扫能使病人获益。一项使用 SEER 数据库的观察性研究发现,在包含所有 MIBC 和 NMIBC 的人群中,扩大淋巴结清扫能降低肿瘤相关死亡率^[20-21]。

七、保留膀胱技术

对于选择 TMT 模式保留膀胱的病人,应行最大限度的 TURBT,然后进行化疗联合外放疗(EBRT)。每个高风险病人都应严格按计划接受膀胱镜检查(强烈推荐,证据水平:B 级)。TMT 模式的一个重要组成部分是最大限度切除所有可见的肿瘤组织。在前瞻性研究中证实其能提高约 20% 的局部控制率^[22]。此外,TMT 保留膀胱的理想病人应具备肿瘤能完全切除、无

肾盂积水和无合并 CIS。比较 TMT 模式保留膀胱与根治性膀胱切除的疗效十分困难。一项随机对照研究通过对比 EBRT 联合或不联合化疗与根治性膀胱切除术发现,两者在总生存率方面没有差异,但前者在局部瘤控方面失败风险较高^[23]。但这些研究都没有充分考虑年龄、合并疾病、淋巴结状态、病理分期和临床分期等因素。在缺乏随机对照数据的情况下,Zlotta 等^[24]使用倾向评分匹配和加权分析对 TMT 模式与膀胱切除术的 MIBC 病人进行多中心对照研究,在选择 TMT 优势病人后,两组病人无转移生存期、肿瘤特异性生存期、DFS 和总生存期都可以达到相似的结果。TMT 模式在总生存率方面显示出优势。在 TMT 模式治疗组中,有 13% 的病人最终接受了根治性膀胱切除^[24]。目前尚不清楚在真实世界中,选择保留膀胱的病人最终接受膀胱切除的比率。因此,对于已经了解 TMT 相关风险但仍希望保留膀胱,或不适合接受根治手术的病人,采用 TMT 模式保留膀胱是首选的治疗方案。

病人在完成保留膀胱 TMT 方案后,应定期进行腹部 CT 检查、膀胱镜检查 and 尿液细胞学检查等随访监测(强烈推荐,证据等级:C 级)。在保留膀胱后,应及时处理治疗方案所带来的膀胱和肠道问题。在随访中,病人应接受膀胱镜检查 and 活检,以排除存在隐匿的肿瘤组织。尽管部分病人经活检证实对 TMT 方案完全缓解,但仍存在膀胱肿瘤局部复发或者上尿路发生肿瘤的风险。对肿瘤残留或复发的病人采用早期挽救性膀胱切除,能使 TMT 的病人获得与根治性切除病人相当的总生存率^[22,25]。目前,已公布的随访流程建议,第 1 年每 3 个月进行 1 次膀胱镜检查,第 2 年每 4~6 个月进行 1 次,之后每 6~12 个月进行 1 次。此外,建议前 2 年每 6 个月进行 1 次胸部和盆腹腔 CT 检查。

八、总结

本次 AUA/SUO 指南更新纳入了近年来最新的临床研究成果,对膀胱癌诊疗过程中证据充分或已达成共识的新观点进行了全面阐述。

参考文献

- [1] Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017, Amended 2020, 2024) [J]. J Urol, 2024, 212(1): 3-10.
- [2] Holzbeierlein JM, Bixler BR, Buckley DI, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline: 2024 Amendment [J]. J Urol, 2024, 211(4): 533-538.
- [3] Iida K, Naiki T, Kawai N, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy after the second transurethral resection significantly decreases recurrence in patients with new onset high-grade T1 bladder cancer [J]. BMC Urol, 2016, 16:8.
- [4] Daneshmand S. Determining the role of cystectomy for high-grade T1 urothelial carcinoma [J]. Urol Clin North Am, 2013, 40(2): 233-247.
- [5] Ritch CR, Velasquez MC, Kwon D, et al. Use and Validation of the

- AUA/SUO Risk Grouping for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer in a Contemporary Cohort [J]. J Urol, 2020, 203 (3): 505-511.
- [6] Shefer HK, Masarwe I, Bejar J, et al. Performance of CellDetect for detection of bladder cancer: Comparison with urine cytology and UroVision [J]. Urol Oncol, 2023, 41 (6): 296 e1- e8.
 - [7] Daryanto B, Purnomo AF, Seputra KP, et al. Comparison Between Intravesical Chemotherapy Epirubicin and Mitomycin-C after TURB vs TURB Alone With Recurrence Rate of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Meta-Analysis [J]. Med Arch, 2022, 76 (3): 198-201.
 - [8] Lee A. Nadofaragene Firadenovec: First Approval [J]. Drugs, 2023, 83 (4): 353-357.
 - [9] Mitra AP, Narayan VM, Mokkapati S, et al. Antiadenovirus Antibodies Predict Response Durability to Nadofaragene Firadenovec Therapy in BCG-unresponsive Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Secondary Analysis of a Phase 3 Clinical Trial [J]. Eur Urol, 2022, 81 (3): 223-228.
 - [10] Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, et al. A Randomized Trial of PHOTO-dynamic Surgery in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. NEJM Evid, 2022, 1 (10): EVIDoa2200092.
 - [11] Lai LY, Tafuri SM, Ginier EC, et al. Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 4 (4): CD014887.
 - [12] Gravestock P, Coulthard N, Veeratterapillay R, et al. Systematic review and meta-analysis of narrow band imaging for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Int J Urol, 2021, 28 (12): 1212-1217.
 - [13] International Collaboration of T, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working P, European Organisation for R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer; long-term results of the BA06 30894 trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (16): 2171-2177.
 - [14] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (22): 2102-2114.
 - [15] Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22 (4): 525-537.
 - [16] Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2024.
 - [17] Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction [J]. J Urol, 2008, 180 (1): 164-167; discussion 7.
 - [18] Kates M, Ball MW, Chappidi MR, et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer [J]. Urol Oncol, 2016, 34 (12): 532 e1- e6.
 - [19] Bochner BH, Cho D, Herr HW, et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping [J]. J Urol, 2004, 172 (4 Pt 1): 1286-1290.
 - [20] Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y, et al. Lymph node counts are valid indicators of the quality of surgical care in bladder cancer: a population-based study [J]. Urol Oncol, 2015, 33 (10): 425 e15-e23.
 - [21] Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study [J]. J Urol, 2011, 186 (4): 1261-1268.
 - [22] Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (34): 3801-3809.
 - [23] Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70 (2): 456-463.
 - [24] Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis [J]. Lancet Oncol, 2023, 24 (6): 669-681.
 - [25] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience [J]. Eur Urol, 2012, 61 (4): 705-711.

(收稿日期: 2024-11-21)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅《临床外科杂志》

《临床外科杂志》是由湖北省医学会主办, 全国公开发行的临床外科专业性学术类期刊, 为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊 (中国科技核心期刊)。并荣获首届《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊奖。国际标准刊号: ISSN1005-6483, 国内统一刊号: CN42-1334/R。本刊以“面向临床, 指导临床, 服务临床”为宗旨, 报道外科领域中最新的科研成果和临床诊治经验, 密切结合临床实践, 对外科临床和科研工作有很强的指导作用。辟有述评、专家笔谈、论著、术式介绍、技术革新、讲座、综述、会议 (座谈) 纪要、临床病例讨论、教学查房、学术争鸣、国内外学术动态、基层医院经验、病例报告、问题解答、新期刊文献、书评等栏目。

《临床外科杂志》为月刊。欢迎广大读者及时到当地邮局订阅 (邮发代号 38-184), 每册定价 15.00 元。如错过邮局订阅时间, 可随时向本刊编辑部邮购。编辑部地址: 湖北省武汉市武昌区东湖路 165 号, 邮政编码: 430071, 联系电话: 027-87893476, Email: whlcwk@126.com, http://www.lcwkzz.com。

《临床外科杂志》编辑部