

中国泌尿外科疾病
诊断治疗指南

吴阶平



南京医科大学附属明基医院泌尿外科Dr.沈

中国泌尿外科疾病诊断治疗指南编写委员会

主任委员 那彦群 北京大学吴阶平泌尿外科医学中心
叶章群 华中科技大学同济医学院附属同济医院
孙颖浩 第二军医大学
孙 光 天津医科大学第二医院

副主任委员 (按姓氏拼音顺序)

黄 健 中山大学孙逸仙纪念医院
孔垂泽 中国医科大学附属第一医院
孙则禹 南京大学医学院附属鼓楼医院
王建业 卫生部北京医院

委 员 (按姓氏拼音顺序)

陈 山 首都医科大学附属北京同仁医院
丁 强 复旦大学附属华山医院
贺大林 西安交通大学医学院第一附属医院
黄 健 中山大学孙逸仙纪念医院
黄翼然 上海交通大学医学院附属仁济医院
孔垂泽 中国医科大学附属第一医院
李汉忠 北京协和医院
李 虹 四川大学华西医院
马潞林 北京大学第三医院
那彦群 北京大学吴阶平泌尿外科医学中心
潘铁军 广州军区武汉总医院
宋 波 第三军医大学西南医院
孙 光 天津医科大学第二医院
孙颖浩 第二军医大学
孙则禹 南京大学医学院附属鼓楼医院
王东文 山西医科大学第一医院
王建业 卫生部北京医院
王晓峰 北京大学人民医院
夏术阶 上海交通大学附属第一人民医院
谢立平 浙江大学医学院附属第一医院
叶章群 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张 炜 江苏省人民医院
秘 书 宋 毅 北京大学第一医院
胡 平 北京大学第一医院

参编人员名单

肿瘤

肾细胞癌诊断治疗指南

分篇主编	孔垂泽	中国医科大学附属第一医院
分篇副主编	潘铁军	广州军区武汉总医院
编委	孔祥波	吉林大学中日联谊医院
	汪朔	浙江大学医学院附属第一医院
	齐琳	中南大学湘雅医院
	万奔	卫生部北京医院
	王志平	兰州大学第二医院
	李长岭	中国医学科学院肿瘤医院
	李宁忱	北京大学吴阶平泌尿外科医学中心
	郑军华	上海市第十人民医院
	陈凌武	中山大学第一医院
	章小平	华中科技大学同济医学院附属协和医院
编委兼秘书	都书琪	中国医科大学附属第一医院

膀胱癌诊断治疗指南

分篇主编	黄健	中山大学孙逸仙纪念医院
分篇副主编	梁朝朝	安徽医科大学第一附属医院
编委	周利群	北京大学第一医院
	薛蔚	上海交通大学医学院附属仁济医院
	魏东	卫生部北京医院
	周芳坚	中山大学附属肿瘤医院
	杨波	第二军医大学附属长海医院
	陈志文	第三军医大学附属西南医院
	吴长利	天津医科大学第二医院
	李鸣	新疆维吾尔自治区人民医院
	沈周俊	上海交通大学医学院附属瑞金医院
编委兼秘书	林天歆	中山大学孙逸仙纪念医院

前列腺癌诊断治疗指南

分篇主编	那彦群	北京大学吴阶平泌尿外科医学中心
分篇副主编	孙颖浩	第二军医大学附属长海医院

编委	曹登峰	北京大学肿瘤医院病理科
	高献书	北京大学第一医院放疗科
	胡志全	华中科技大学同济医学院同济医院
	牛晓辉	北京积水潭医院骨肿瘤科
	谢立平	浙江大学医学院附属第一医院
	徐勇	天津医科大学第二医院
	朱刚	卫生部北京医院
	朱清毅	江苏省中医院
	周爱萍	中国医学科学院肿瘤医院
	秘书	张争
任善成		第二军医大学附属长海医院

睾丸肿瘤诊断治疗指南

分篇主编	丁强	复旦大学附属华山医院	
分篇副主编	叶定伟	复旦大学附属肿瘤医院	
编委	魏强	四川大学华西医院	
	殷长军	江苏省人民医院	
	何志嵩	北京大学第一医院	
	王行环	武汉大学中南医院	
	徐丹枫	第二军医大学附属长征医院	
	严维刚	北京协和医院	
	杨家荣	广州军区武汉总医院	
	马建辉	中国医学科学院 中国协和医科大学肿瘤医院	
	编委兼秘书	姜昊文	复旦大学附属华山医院

阴茎癌诊断治疗指南

分篇主编	孙光	天津医科大学第二医院	
分篇副主编	马洪顺	天津市第一中心医院	
编委	欧阳俊	苏州大学第一医院	
	齐隽	上海交通大学医学院附属新华医院	
	燕翔	南京大学医学院附属鼓楼医院	
	王林辉	第二军医大学附属长海医院	
	李响	四川大学华西医院	
	张爱莉	河北医科大学第四医院	
	姚欣	天津肿瘤医院	
	李文平	河北医科大学第三医院	
	编委兼秘书	牛远杰	天津医科大学第二医院

结石

尿石症诊断治疗指南

- 分篇主编 叶章群 华中科技大学同济医学院附属同济医院
分篇副主编 李炯明 昆明医学院附属第二医院
编委 孙西钊 南京大学医学院附属鼓楼医院
李 逊 广州医学院第五附属医院
张选志 中南大学湘雅二医院
王树声 广东省中医院
李为兵 第三军医大学附属西南医院
倪少斌 哈尔滨医科大学第一附属医院
王 佳 四川大学华西医院
王 刚 北京大学第一医院
杨锦建 郑州大学附属第一医院
编委兼秘书 陈志强 华中科技大学同济医学院附属同济医院

鹿角形肾结石诊断治疗指南

- 分篇主编 李 虹 四川大学附属华西医院
分篇副主编 程 跃 宁波大学医学院附属宁波第一医院
编委 郭小林 华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘贤奎 中国医科大学附属第一医院
米其武 东莞市人民医院
杨江根 深圳市人民医院
张永海 汕头市中心医院
吴 忠 复旦大学附属华山医院
李建兴 北京大学人民医院
陈合群 中南大学湘雅医院
编委兼秘书 曾国华 广州医科大学第一附属医院

输尿管结石诊断治疗指南

- 分篇主编 邓耀良 广西医科大学第一附属医院
分篇副主编 邢金春 厦门大学附属第一医院
编委 高小峰 第二军医大学附属长海医院
唐正严 中南大学湘雅医院
陈兴发 西安交通大学医学院第一附属医院
钟红兴 澳门科技大学附属医院
刘国庆 南方医科大学附属佛山妇幼保健院
安瑞华 哈尔滨医科大学附属第一医院

刘 春 山西医科大学第一医院
黄旭元 上海第二医科大学附属仁济医院
编委兼秘书 张晓春 北京大学第一医院

体外冲击波碎石诊断治疗指南

分 篇 主 编 王共先 南昌大学第一附属医院
分篇副主编 史启铎 天津医科大学泌尿外科研究所
编 委 高文喜 湖北中医药大学附属医院
贾建业 上海交通大学医学院附属新华医院
刘同族 湖北武汉大学中南医院
卢德祥 黑龙江省医院
鲁 军 上海交通大学附属第一人民医院
沈柏华 浙江大学医学院附属第一医院
于德新 安徽医科大学第一附属医院
张 弋 北京大学吴阶平泌尿外科医学中心
编委兼秘书 顾晓箭 南京中医药大学第一附属医院

前列腺增生及排尿功能障碍

良性前列腺增生诊断治疗指南

分 篇 主 编 王建业 卫生部北京医院
分篇副主编 宋希双 大连医科大学第一医院
编 委 杜传军 浙江大学医学院附属第二医院
关志忱 北京大学深圳医院
陈福宝 宁夏医学院附属医院
史本康 山东大学齐鲁医院
孙兆林 贵州省人民医院泌尿外科
侯建全 苏州大学附属第一医院
刘春雨 天津医科大学第二医院
方祖军 复旦大学附属华山医院
编委兼秘书 刘 明 卫生部北京医院

神经源性膀胱诊断治疗指南

分 篇 主 编 廖利民 中国康复研究中心北京博爱医院
分篇副主编 杜广辉 华中科技大学同济医学院附属同济医院
编 委 卫中庆 南京医科大学第二附属医院
文建国 郑州大学第一附属医院
邱建宏 河北石家庄白求恩国际和平医院
李龙坤 第三军医大学新桥医院

双卫兵 山西医科大学第一医院
任来成 山西医科大学第二医院
杨金瑞 中南大学湘雅二医院
陈 敏 华中科技大学同济医学院附属协和医院
编委兼秘书 陈国庆 中国康复研究中心北京博爱医院

膀胱过度活动症诊断治疗指南

分 篇 主 编 王东文 山西医科大学第一医院
分篇副主编 许克新 北京大学人民医院
编 委 李振华 中国医科大学附属第一医院
王 健 青海大学医学院附属医院
赵耀瑞 天津医科大学第二医院
冷 静 上海交通大学医学院附属仁济医院
田晓军 北京大学第三医院
谢克基 广州市第一人民医院
肖云翔 北京大学第一医院
张晓鹏 北京大学人民医院
编委兼秘书 茹 峰 山西医科大学第一医院

女性压力性尿失禁诊断治疗指南

分 篇 主 编 宋 波 第三军医大学西南医院
分篇副主编 杨 勇 北京大学肿瘤医院
编 委 沈 宏 四川大学华西医院
许传亮 第二军医大学附属长海医院
陈 忠 华中科技大学同济医学院附属同济医院
郑少斌 南方医科大学南方医院
吴士良 北京大学第一医院
黎 玮 河北医科大学第二医院
任力娟 山西医科大学第一医院
果宏峰 北京大学吴阶平泌尿外科医学中心
编委兼秘书 张耀光 卫生部北京医院

其他

泌尿男性生殖系先天性疾病诊断治疗指南

分 篇 主 编 夏术阶 上海交通大学附属第一人民医院
分篇副主编 陈 方 上海市儿童医院
编 委 郭剑明 复旦大学附属中山医院
岑 松 海南省人民医院

徐祗顺 山东大学齐鲁医院
丁克家 山东省立医院
孙立江 青岛大学医学院附属医院
毕建斌 中国医科大学附属第一医院
夏国伟 复旦大学附属华山医院
许可慰 中山大学孙逸仙纪念医院
李明磊 首都医科大学附属北京儿童医院
编委兼秘书 傅 强 上海市第六人民医院

泌尿系感染诊断治疗指南

分 篇 主 编 陈 山 首都医科大学附属北京同仁医院
分篇副主编 魏金星 郑州大学第一附属医院
编 委 陈 斌 厦门大学附属第一医院
陈 明 东南大学附属中大医院
唐 伟 重庆医科大学附属第一医院
王 毅 中国医科大学附属第一医院
杨 波 北京大学人民医院
郑 波 北京大学第一医院抗感染科
钟 山 上海交通大学医学院附属瑞金医院
曾晓勇 华中科技大学同济医学院附属同济医院
编委兼秘书 乔庐东 首都医科大学附属北京同仁医院

前列腺炎诊断治疗指南

分 篇 主 编 王晓峰 北京大学人民医院
分篇副主编 刘继红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
分篇副主编兼秘书 张 凯 北京大学第一医院
编 委 陈 斌 上海交通大学医学院附属仁济医院
郝宗耀 安徽医科大学附属第一医院
刘 雨 天津医科大学第二医院
毛向明 南方医科大学南方医院
孙祥宙 中山大学附属第一医院
叶海云 北京大学人民医院
郑祥毅 浙江医科大学第一附属医院
周 铁 第二军医大学附属长海医院

泌尿男性生殖系统结核诊断治疗指南

分 篇 主 编 张 旭 中国人民解放军总医院
分篇副主编 田 野 首都医科大学附属北京友谊医院

编委 吴小侯 重庆医科大学附属第一医院
 龚侃 北京大学第一医院
 欧彤文 首都医科大学附属宣武医院
 华立新 江苏省人民医院
 叶烈夫 福建省立医院
 薛学义 福建医科大学附属第一医院
 刘荣福 厦门大学附属第一医院
 邱明星 四川省人民医院
 编委兼秘书 靳风烁 第三军医大学附属第三医院

泌尿系损伤诊断治疗指南

分篇主编 李汉忠 北京协和医院
 分篇副主编 李黎明 天津医科大学总医院
 编委 夏海波 赤峰学院医学院附属医院
 范志璐 大连医科大学附属第二医院
 王忠 上海交通大学医学院附属第九人民医院
 徐月敏 上海交通大学医学院附属第六人民医院
 杨为民 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 曾甫清 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 王伟 首都医科大学附属北京同仁医院
 高江平 中国人民解放军总医院
 编委兼秘书 王春喜 吉林大学第一医院

中国活体供肾肾脏移植指南

分篇主编 马潞林 北京大学第三医院
 分篇副主编 张炜 江苏省人民医院
 编委 董隽 解放军总医院
 王长希 中山大学第一医院
 林涛 四川大学华西医院
 门同义 山东大学附属千佛山医院
 谢森 广州军区武汉总医院
 田普训 西安交通大学医学院第一附属医院
 武小桐 山西省第二人民医院
 张志宏 北京首钢医院
 编委兼秘书 赵磊 北京大学第三医院

肾上腺外科疾病诊断治疗指南

分篇主编 黄翼然 上海交通大学医学院附属仁济医院
 分篇副主编 高新 中山大学附属第三医院

编委 黄翔 四川省人民医院
胡卫列 广州军区广州总医院
林毅 天津医科大学总医院
刘春晓 南方医科大学珠江医院
丘少鹏 中山大学第一附属医院
张学斌 北京协和医院
赵晓昆 中南大学附属湘雅二医院
周占松 第三军医大学西南医院
编委兼秘书 刘修恒 武汉大学人民医院

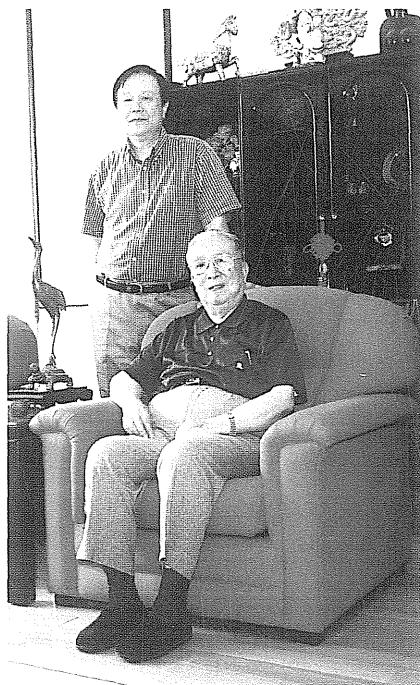
泌尿系统其他疾病诊断治疗指南

分篇主编 贺大林 西安交通大学医学院第一附属医院
分篇副主编 王玉杰 新疆医科大学第一附属医院
编委 王子明 西安交通大学医学院第二附属医院
宋毅 北京大学第一医院
丁国富 新疆石河子大学第一附属医院
保庭毅 第四军医大学附属唐都医院
王养民 兰州军区总医院
岳中瑾 兰州大学医学院第二附属医院
冯宁翰 江苏省无锡市第二人民医院
史保光 甘肃省人民医院
编委兼秘书 袁建林 第四军医大学附属西京医院

留置导尿护理指南

分篇主编 何玮 华中科技大学同济医学院附属同济医院
分篇副主编 谢双怡 北京大学第一医院
副主编兼秘书 王薇 浙江大学医学院附属第一医院
编委 钱卫红 广州军区武汉总医院
万蓬 第二军医大学附属长海医院
刘玲 四川大学华西医院
程茹 天津医科大学泌尿外科研究所
曾子健 香港泌尿外科护理学会
陈锦 第三军医大学新桥医院
郑瑾 中国医科大学附属第一医院
刘会范 郑州大学附属第一医院

吴阶平院士为 2009 版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》的序



《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2009 版)即将出版发行了,我高兴地向大家推荐这本书。

中华医学会泌尿外科学分会第 7 届委员会 2004 年成立后,在那彦群主任委员的领导下,积极推行规范泌尿外科疾病临床诊断和治疗工作,并于 2006 年和 2007 年分别编写出版了包括 4 种疾病和 8 种疾病的《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》,在全国范围内推广和应用,受到广大泌尿外科医师的欢迎和重视。2007 年 10 月以来,在中华医学会泌尿外科学分会第 8 届委员会的组织下,继续编写了泌尿男生殖系统感染、肾上腺疾病、泌尿男生殖系统结核、泌尿男生殖系统外伤、

尿道狭窄、睾丸肿瘤、鹿角状结石、活体肾移植等八个新指南。这些指南的出版发行必将进一步推动我国泌尿外科临床诊疗工作的规范化。

随着信息化社会的进程,学会的工作领域和范围不断扩大,无论是学术交流,还是继续教育,以及办杂志、写指南,都离不开推动中国泌尿外科学发展的目标。我欣喜地看到,这些年来,以那彦群教授为主任委员的中华医学会泌尿外科学分会紧紧围绕这一目标,不断努力,不断进取,学会的工作既轰轰烈烈又踏踏实实,受到泌尿外科学界和中华医学会的好评,我衷心地祝愿他们。

发展中国的泌尿外科事业不是一两个人的事,也不是一两个医院的事,也不是一两个地区的事,需要全国同道们的共同努力,希望大家团结在学会的旗帜下把中国的泌尿外科事业推向一个新的发展阶段。

我再一次祝贺《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2009 版)出版发行。

吴阶平

2009 年 8 月 8 日

序(2007 版)

新中国成立以来,我国的泌尿外科专业从无到有,改革开放以来,我国的泌尿外科事业不断发展壮大,至今已经成为临床医学的一个重要学科。近年,随着现代泌尿外科的进步,新的诊断和治疗技术不断被开发和应用,给广大泌尿外科医生和患者带来更广阔的选择空间,但随之也带来了困惑和操作技术的不统一、不规范。因此在现代科学技术飞速发展的今天,尤其需要不断制定出相应的规范或指南。

以那彦群教授为主任委员的中华医学会泌尿外科学分会第七届委员会以两个规范为工作目标,在规范学会管理工作的同时,不断规范常见疾病诊断治疗原则。最近他们组织全国专家,参阅大量文献,制定出前列腺增生、前列腺癌、膀胱过度活动症和肾癌诊断治疗指南,这些指南的出版发行一定会对中国泌尿外科学术健康发展起到积极的作用。希望在实践应用过程中不断修订完善,并不断制定出其他疾病指南,推动中国泌尿外科事业发展。

李哈平

2006 年 3 月 1 日

前言一(2014 版)

随着现代医学科学技术的进步,以循证医学为基础的临床经验不断得到推广,疾病的诊断治疗指南成为推广循证医学最好途径和方法。

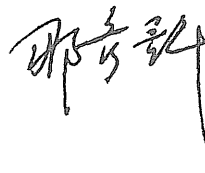
中华医学会泌尿外科学分会自 2006 年以来,先后组织数百名专家分别编写出版了 2006 年、2007 年、2009 年、2011 年四版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》,对推动中国泌尿外科临床工作的规范化取得重大作用,受到广大泌尿外科医生的欢迎和好评。

两年来泌尿外科领域又有了重大进步,新理论、新药物、新技术、新设备不断得到开发和应用。国外一些学会指南的更新速度也越来越快,以期指导日新月异临床工作,2012 年下半年开始,在广泛征求大家意见基础上,学会调整了各疾病指南编写组组长及专家,编写了 2014 年版《指南》,希望对全国泌尿外科同道在开展临床工作中有所帮助。

感谢参与 2006~2011 年版《指南》编写的专家,你们的付出为《指南》编写积累了宝贵经验,是中国泌尿外科事业的珍贵财富,希望你们一如既往地关心支持指导《指南》编写工作,谢谢你们!

感谢人民卫生出版社对这项工作的鼎力支持!

中华医学会泌尿外科学分会前任主任委员
《中华泌尿外科杂志》总编辑



前言二(2014 版)

《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》自 2006 年出版以来,历经七个春秋,三次改版,已经成为泌尿外科学界最具权威的参考书之一,也为全国泌尿外科医师的临床实践提供了重要理论指导。

随着医学科学技术的迅猛发展,在泌尿外科疾病的诊治方面取得了长足的进步,新观念、新技术和新方法层出不穷。为此,在指南编写过程中,我们力求在指南中尽量增加一些新的概念和新技术与诊疗方法,同时也强调数据及文献引用应准确无误。中华医学会泌尿外科分会(CUA)第九届委员会先后组织并开展了多项全国多中心的临床研究,取得了一些阶段性的成果。因此,《2014 版指南》在搜集国外最新的循证医学资料的基础上,也结合我们国内的文献资料和多中心临床研究数据,对某些章节做了相应的补充和更新,希望能反映出中国泌尿外科指南的特色。

《2014 版指南》基本涵盖了泌尿外科常见疾病的诊疗技术和方法,二十二个专题独立成篇,均由各个领域的权威专家执笔,并广泛征求临床一线泌尿外科医师及相关专业的专家意见,最后提交 CUA 全体委员及各学组部分委员多次商讨并审议定稿完成。《2014 版指南》编写委员会尊重各分指南主编和编委的意见,对各疾病的分指南只是在篇幅量上做了一些删减,有关诊治原则、专家观点、循证医学级别的界定都未加改动。

我们不会忘记上几届编委为前几版《指南》付出的艰辛劳动,同时也衷心地感谢本届编委为按时完成《2014 版指南》的编写与修订工作付出的辛勤劳动。相信该指南将成为广大泌尿外科同仁们在临床工作中的重要参考书籍,也相信该指南将成为规范我国泌尿外科疾病诊治的指导性书籍。由于自新一届指南编委会成立至指南要求付梓的时间十分紧迫,因此各分指南的编写程式难于取得一致,也可能有些错误和疏漏之处,殷切期望各位读者批评指正,以便再版时予以修正。

热烈祝贺《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2014 版)出版发行!

中华医学会泌尿外科分会主任委员

叶章群

2013. 秋于江城武汉

前言(2011 版)

《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》自 2006 年发行以来,已于 2007 年、2009 年改版二次,《指南》也由原来 4 个疾病增加到 23 个,《指南》的出版发行对中国泌尿外科临床诊疗规范起到巨大推动作用。

疾病诊断治疗指南是临床经验的总结,需要大量循证医学证据的支持,但遗憾的是我们在编写指南时痛感我们国家循证医学资料的匮乏。我们高兴地看到,以叶章群教授为主任委员的中华医学会泌尿外科学分会第九届委员会提出了加强多中心临床研究的工作目标,我们国家人口众多,病例资源丰富,只要全国同道们持之以恒、严谨求实,相信在不远的将来,以中国循证医学为主要参考,适合于中国的“泌尿外科疾病诊疗指南”一定会呈献给大家。

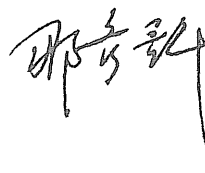
2009 年以来,泌尿外科疾病的诊疗认识和技术又有很大发展,指南编写组的专家对 2009 版指南进行了增补和修订,汇集成《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2011 版)。希望对全国泌尿外科同道有所帮助!

祝贺《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2011 版)出版发行!

谨以此书献给中华医学会泌尿外科学分会成立卅周年!

谨以此书纪念新中国泌尿外科奠基人吴阶平院士!

中华医学会泌尿外科学分会前任主任委员
《中华泌尿外科杂志》总编辑



2011 年 7 月 21 日

前言(2009 版)

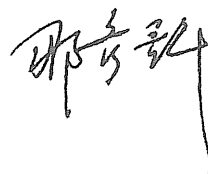
《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2007 版)出版以来,受到广大泌尿外科医师的欢迎和重视,在中华医学会泌尿外科学分会的积极推动和组织下,指南不断得到推广和应用,中国泌尿外科临床诊疗工作日益规范化。

2 年来,随着基础和临床研究的进展,对泌尿外科疾病病因和发展规律的认识不断深入,新技术、新治疗方法不断涌现,2007 版指南已经不能满足临床工作的需要,今年初,学会组织 2007 版指南编写组对 2007 版指南进行了修订,同时组织一大批专家编写了泌尿男生殖系统感染、肾上腺外科疾病、泌尿男生殖系统结核、肾移植、阴茎癌、睾丸肿瘤、鹿角状结石、泌尿系统损伤等八个新指南。

推动中国泌尿外科疾病诊断治疗的规范化是中华医学会泌尿外科学分会长期的重要工作目标和任务,2009 版指南的出版必将进一步推动我国泌尿外科疾病诊断治疗的规范化进程。

在 2009 年指南修订和编写过程中,有百余名来自全国各地的专家参加了修订和编写,在此表示衷心感谢。

中华医学会泌尿外科学分会主任委员



2009 年 7 月 15 日

前言(2007 版)

由全国近百位专家参与编写、吴阶平院士亲笔题写书名并作序的《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2006 版)出版以来,在全国得到推广应用,推动了我国泌尿外科常见病规范化诊治的进程。

今天,我们高兴地看到,在中华医学会泌尿外科学分会(CUA)领导下,通过有关专家的努力,《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2007 版)(以下简称《指南》)如期出版。2007 版《指南》增加了膀胱癌、泌尿系结石、前列腺炎和压力性尿失禁四种泌尿外科常见疾病。在 2007 版《指南》出版之际,新的一批疾病指南正在编写中。

一年来,在 2006 版《指南》推广、2007 版《指南》编写和征求意见过程中,出现了诸多令人欣喜的现象。首先,“规范常见病诊治”这一 CUA 工作重点,得到全国各地泌尿外科分会的重视和响应,积极组织各种形式的《指南》推广活动,丰富了各地的学术活动内容,突显了健康、民主的学术气氛,促进了全国泌尿外科学术水平的提高。其次,全国泌尿外科同道对学习和应用《指南》体现了极大的热情,很多医生积极主动地参与《指南》的修改。例如,老前辈梅骅教授逐字逐句审阅了 2006 版《指南》,提出了很多中肯的意见,北京的谷现恩医生仔细推敲了尿石症诊治指南讨论稿,提出了详尽的修改意见。第三,越来越多的中青年专家出现在 2007 版《指南》的编委会里,他们使命感强,态度认真,思维活跃,效率高,体现了我们的事业朝气蓬勃,充满希望。第四,《指南》在医药领域及社会各界引起了良好的反响。中华医学会赞扬 CUA 在规范常见病诊治方面为其他分会做出了榜样。越来越多的医药企业热情地响应、支持和参与规范化常见病诊治的工作,必将推动我们的事业在健康的轨道上快速发展。

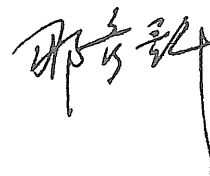
《指南》是建立在循证医学证据基础上的。通过《指南》的编写和推广,循证医学的原则和理念在我国泌尿外科界日益深入人心。我们应该认识到,《指南》不是硬性规定,而是按照《指南》规范临床诊治,会使患者得到最大可能的益处。另一方面,《指南》不是一成不变的,随着循证医学证据的进一步丰富,《指南》也将得到不断的补充和修改。我们衷心希望全国同道继续对《指南》提出意见和建议。

2007 年是 CUA “指南推广年”。“规范常见病诊治”是我们始终如一的工作重点。《指南》能否推动这一重点工作,关键看执行情况。在深度上,CUA 已成立了肾癌、膀胱癌、前列腺癌、慢性前列腺炎四个协作研究组,将通过全国多中心、前瞻性的研究获得体现中国人特点的循证医学证据;在广度上,CUA 将使

《指南》的推广活动不仅限于大中城市的国有医疗机构,而是向广大城镇、农村等基层医生推进,向民营医院的医生推进。

在此衷心感谢参与《指南》编写和指导《指南》编写的各位专家,感谢积极响应、使用《指南》的全国同道,感谢支持《指南》的各界人士。

中华医学会泌尿外科学分会主任委员



2007年5月20日

前言(2006 版)

随着现代医学科学技术的发展,我国的泌尿外科事业有了长足的进步,新的诊断和治疗方法不断得到应用和推广,对泌尿外科疾病的发生、发展规律也有了更深入的认识,但同时也给医生对疾病认识和选择治疗方法带来一定的困惑。为此,中华医学会泌尿外科学分会组织全国泌尿外科各个领域的专家组成“中国泌尿外科疾病诊断治疗指南编辑委员会”,经过前期准备,反复研讨及对以循证医学原理为基础的国内外相关资料的分析与评价,编辑委员会分别制定了膀胱过度活动症、良性前列腺增生、肾细胞癌和前列腺癌等泌尿外科疾病的诊断治疗指南,在征求国内知名老专家的意见后,经中华医学会泌尿外科学分会常务委员会讨论后通过。

今后学会还将陆续推出泌尿外科其他疾病的诊断治疗指南,并计划每一到两年对这些指南进行修改和更新。希望指南尽快在全国泌尿外科学界得到推广和应用,并且希望临床医师在临床应用过程中不断提出宝贵意见和建议,以期使之不断完善。相信《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2006 版)的出版发行一定会进一步推动中国泌尿外科事业的健康发展。

在此衷心感谢参与及指导编写的各位专家!

我还特别要感谢新中国泌尿外科事业的奠基人、中华医学会泌尿外科学分会的创建人,我们尊敬的吴阶平老师亲自为本书题写书名和作序。

中华医学会泌尿外科学分会主任委员



2006 年 3 月 20 日

肿瘤

1 肾细胞癌诊断治疗指南	3
2 膀胱癌诊断治疗指南	20
3 前列腺癌诊断治疗指南	61
4 睾丸肿瘤诊断治疗指南	90
5 阴茎癌诊断治疗指南	115

结石

6 尿石症诊断治疗指南	129
7 鹿角形肾结石诊断治疗指南	166
8 输尿管结石诊断治疗指南	184
9 体外冲击波碎石诊断治疗指南	214

前列腺增生及排尿功能障碍

10 良性前列腺增生诊断治疗指南	245
11 神经源性膀胱诊断治疗指南	267
12 膀胱过度活动症诊断治疗指南	330
13 女性压力性尿失禁诊断治疗指南	340

其他

14 泌尿男性生殖系先天性疾病诊断治疗指南	365
15 泌尿系感染诊断治疗指南	424
16 前列腺炎诊断治疗指南	435
17 泌尿男性生殖系统结核诊断治疗指南	455
18 泌尿系损伤诊断治疗指南	469
19 中国活体供肾肾脏移植指南	496
20 肾上腺外科疾病诊断治疗指南	521
21 泌尿系统其他疾病诊断治疗指南	589
22 留置导尿护理指南	612
23 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南的制订原则和方法	625

肿 瘤

肾细胞癌诊断治疗指南

本指南以国内外循证医学资料为依据(表1-1),参考《吴阶平泌尿外科学》^[1],欧洲泌尿外科协会(european association of urology,EAU)^[2]和美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network,NCCN)^[3]的肾细胞癌诊治指南制订。

表 1-1 循证医学推荐分级及证据分级水平

推荐分级	证据水平	依据
A	Ia	相关随机对照研究的系统评价或 Meta 分析
	Ib	至少有一个设计合理的随机对照研究结果
B	IIa	至少有一个设计合理的非随机对照研究结果
	IIb	至少有一个设计合理的单项队列研究
	III	设计合理的非实验性研究,例如对照研究、相关研究、病例分析等
C	IV	专家委员会的报告或意见或临床经验

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤,又称肾腺癌,简称为肾癌,占肾脏恶性肿瘤的80%~90%。包括起源于泌尿小管不同部位的各种肾细胞癌亚型,但不包括来源于肾间质以及肾盂上皮系统的各种肿瘤。

一、流行病学及病因学

肾癌约占成人恶性肿瘤的2%~3%,各国或各

目 录

一、流行病学及病因学	3
二、病理	4
三、临床表现	5
四、诊断	5
五、治疗	6
六、手术并发症	10
七、预后影响因素	10
八、其他类型肾癌	11
九、随访	12
十、肾癌诊治流程	13

肿
瘤

地区的发病率不同,发达国家发病率高于发展中国家^[1]。我国各地区肾癌的发病率及死亡率差异也较大,根据全国肿瘤登记年报,统计2005年至2009年全国34~72个登记点,约5490万~8547万人口,占总人口的4.2%~6.4%,肾癌的发病率分别为3.96/10万、4.44/10万、4.64/10万、5.08/10万、4.5/10万,死亡率分别为1.38/10万、1.4/10万、1.47/10万、1.52/10万、1.46/10万。男女患者发病率比例约为1.83:1;城市地区是农村地区发病率的4.31倍^[4-8]。发病年龄可见于各年龄段,高发年龄50~70岁。

肾癌的病因未明。其发病与遗传、吸烟^[9]、肥胖^[10]、高血压及抗高血压治疗^[11]等有关(证据水平Ⅱa),遗传性肾癌或家族性肾癌占肾癌总数的2%~4%^[1-3,12]。不吸烟以及避免肥胖是预防发生肾癌的重要方法(推荐分级B)。非遗传因素引起的肾癌称为散发性肾癌。

二、病 理

(一) 大体

绝大多数肾癌发生于一侧肾脏,常为单个肿瘤,10%~20%为多发病灶,多发病灶病例常见于遗传性肾癌以及肾乳头状腺癌的患者^[12]。肿瘤多位于肾脏上、下两极,瘤体大小差异较大,直径平均7cm,常有假包膜与周围肾组织相隔。双侧发病者(先后或同时)仅占散发性肾癌的2%~4%^[12]。国内统计1975例肾癌患者临床资料结果显示:初诊肾癌患者肿瘤最大径0.5~30cm,平均值为5.4cm^[13]。

(二) 分类

过去的20多年中,WHO共推出3版肾脏肿瘤分类标准,以往应用最广泛的是1981年WHO分类标准(第1版),此分类标准中将肾细胞癌分为透明细胞癌、颗粒细胞癌、乳头状腺癌、肉瘤样癌、未分化癌5种病理类型。1997年WHO根据肿瘤细胞起源以及基因改变等特点制定了肾实质上皮性肿瘤分类标准^[14](第2版),此分类将肾癌分为透明细胞癌(60%~85%)、肾乳头状腺癌或称为嗜色细胞癌(7%~14%)、嫌色细胞癌(4%~10%)、集合管癌(1%~2%)和未分类肾细胞癌(证据水平Ⅱa)。取消了传统分类中颗粒细胞癌和肉瘤样癌

2种分型。根据形态学的改变肾乳头状腺癌分为Ⅰ型和Ⅱ型^[15-16]。国内统计1699例患者临床资料结果显示:透明细胞癌占89.6%、乳头状肾细胞癌占5.8%、嫌色细胞癌占3.4%、集合管癌占0.2%、未分类肾细胞癌占1%^[13]。

2004年WHO对1997年的肾细胞癌病理组织学分类进行了修改(第3版),保留了原有肾透明细胞癌、肾乳头状腺癌(Ⅰ型和Ⅱ型)、肾嫌色细胞癌及未分类肾细胞癌4个分型,将集合管癌进一步分为Bellini集合管癌和髓样癌,此外增加了多房囊性肾细胞癌、Xp11易位性肾癌、神经母细胞瘤伴发的癌、黏液性管状及梭形细胞癌分型。并将传统分类中的颗粒细胞癌归为低分化(高分级)的透明细胞癌,对各亚型中的肉瘤样癌成分在肿瘤组织中所占比例进行描述。推荐采用2004年WHO肾细胞癌病理分类标准^[17](推荐分级B)。

(三) 组织学分级

以往最常用的是1982年Fuhrman四级分类^[18]。1997年WHO推荐将Fuhrman分级中的Ⅰ、Ⅱ级合并成高分化、FuhrmanⅢ级为中分化、FuhrmanⅣ级为低分化或未分化。推荐采用将肾癌分为高分化、中分化、低分化(未分化)的分级标准^[14](推荐分级B)。

(四) 分期

2010年AJCC对肾癌TNM分期进行了修订,与2002年版肾癌TNM分期相比有4点变化:①T2期进一步分为T2a(7cm<肿瘤最大径<10cm)与T2b(肿瘤最大径≥10cm);②肾上腺受侵由T3a修改为T4(肾上腺受侵)与M1(肾上腺转移);③肾静脉瘤栓由T3b期降为T3a期;④淋巴结转移由N0~2简化为N0(无淋巴结转移)与N1(有淋巴结转移),远处转移取消MX(远处转移无法评估)。2010年AJCC定义肾脏的区域淋巴结包括:肾门淋巴结、下腔静脉周围淋巴结、腹主动脉周围淋巴结。推荐采用2010年AJCC的TNM分期和AJCC分期组合(表1-2、1-3)^[19](推荐分级B)。

表 1-2 2010 年 AJCC 肾癌的 TNM 分期

分期	标准
原发肿瘤(T)	
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤的证据

续表

分期	标准
T1	肿瘤局限于肾脏,最大径 $\leq 7\text{cm}$
T1a	肿瘤最大径 $\leq 4\text{cm}$
T1b	$4\text{cm} < \text{肿瘤最大径} \leq 7\text{cm}$
T2	肿瘤局限于肾脏,最大径 $> 7\text{cm}$
T2a	$7\text{cm} < \text{肿瘤最大径} \leq 10\text{cm}$
T2b	肿瘤局限于肾脏,最大径 $> 10\text{cm}$
T3	肿瘤侵及肾静脉或除同侧肾上腺外的肾周围组织,但未超过肾周围筋膜
T3a	肿瘤侵及肾静脉或侵及肾静脉分支的肾段静脉(含肌层的静脉)或侵犯肾周围脂肪和(或)肾窦脂肪(肾盂旁脂肪),但是未超过肾周围筋膜
T3b	肿瘤侵及横膈膜下的下腔静脉
T3c	肿瘤侵及横膈膜上的下腔静脉或侵及下腔静脉壁
T4	肿瘤侵透肾周筋膜,包括侵及邻近肿瘤的同侧肾上腺
区域淋巴结(N)	
NX	区域淋巴结无法评估
N0	没有区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移
远处转移(M)	
M0	无远处转移
M1	有远处转移

表 1-3 2010 年 AJCC 肾癌分期组合

分期	肿瘤情况		
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0 或 N1	M0
	T1, T2	N1	M0
IV期	T4	任何 N	M0
	任何 T	任何 N	M1

三、临床表现

目前,临床出现血尿、腰痛、腹部肿块“肾癌三联症”的已经不到 6%~10%^[20-21],这些患者诊断时往往为晚期,组织学上为进展性病变^[1,12]。有些患者表现转移灶症状,如骨痛和持续性咳

嗽。国外报道无症状肾癌的发现率逐年升高(约占 50%)^[12]。有症状肾癌患者中约 10%~40% 的患者出现副瘤综合征^[22],表现为高血压、贫血、体重减轻、恶病质、发热、红细胞增多症、肝功能异常、高钙血症、高血糖、血沉增快、神经肌肉病变、淀粉样变性、溢乳症、凝血机制异常等改变。30% 为转移性肾癌,可由于肿瘤转移所致的骨痛、骨折、咳嗽、咯血等症状就诊。国内 23 家医疗中心统计 2007 年 8 月至 2008 年 10 月收治的 1975 例初诊肾癌患者临床资料分析结果显示:男:女为 2.1:1。患病年龄 2~93 岁,平均年龄为 54.54 岁,高发年龄 41~70 岁。无症状肾癌占 62.7%。临床表现发生率依次为腰痛(60.5%)、血尿(45.6%)、高血压(12.7%)、贫血(12.8%)、消瘦(11.8%)、肾功能异常(9.1%)、肝功能异常(7.5%)、肿物(7.0%)、发热(5.5%)、血小板计数不正常(5.1%)、其他(21.7%)。术后病理评价结果显示:pT1(63.8%)、pT2(23.0%)、pT3(10.2%)、pT4(2.9%)、pN0(85.6%)、pN1(6.3%)、Nx(8.1%)、M1(8.9%)。在转移性肾癌患者中转移的脏器发生率依次为肺脏转移 48.4%、骨转移 23.2%、肝脏转移 12.9%、肾上腺转移 5.2%、皮肤转移 1.9%、脑转移 1.3%、其他部位 7.10%。其中 11.9% 的患者为多脏器转移^[13]。

四、诊 断

肾癌的临床诊断主要依靠影像学检查。实验室检查作为对患者术前一般状况、肝肾功能以及预后判定的评价指标,确诊则需依靠病理学检查。

1. 推荐必须包括的实验室检查项目 尿素氮、肌酐、肝功能、全血细胞计数、血红蛋白、血钙、血糖、血沉、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶(推荐分级 C)。

2. 推荐必须包括的影像学检查项目 腹部 B 超或彩色多普勒超声,胸部 CT 平扫、腹部 CT 平扫和增强扫描(碘过敏试验阴性、无相关禁忌证者)。腹部 CT 平扫和增强扫描及胸部 CT 是术前临床分期的主要依据(推荐分级 A)^[23]。

3. 推荐参考选择的影像学检查项目 在以下情况下推荐选择的检查项目。核素肾图或 IVU 检查指征:未行 CT 增强扫描,无法评价对侧肾功能者;核素骨显像检查指征:①有相应骨症状;②碱性磷酸酶高;③临床分期 $\geq$ III 期的患者(证据水平 Ib);头部 MRI、CT 扫描检查指征:有头痛或

肿
瘤

相应神经系统症状患者(证据水平 Ib);腹部 MRI 扫描检查指征:肾功能不全、超声波检查或 CT 检查提示下腔静脉瘤栓患者(证据水平 Ib)。

4. 有条件地区及患者选择的影像学检查项目 具备以下检查设备的医院以及具有良好经济条件的患者可选择的检查项目。肾超声造影、螺旋 CT 及 MRI 扫描主要用于肾癌的诊断和鉴别诊断;正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)或 PET-CT 检查费用昂贵,主要用于发现远处转移病灶以及对化疗、细胞因子治疗、分子靶向治疗或放疗的疗效进行评定。

5. 肾肿瘤穿刺活检 对于准备进行手术治疗的患者无须行肾肿瘤穿刺活检。肾肿瘤穿刺活检主要应用于以下情况:①对于小的肾脏占位希望进行积极监测的患者;②在进行消融治疗前明确病理诊断;③在进行靶向治疗或放化疗前明确病理诊断。穿刺可以在超声或 CT 引导下进行。对于较大的肿物穿刺应选择其边缘,以免穿出的组织为坏死组织,建议使用 18G 的穿刺针,最少穿 2 针。肾肿瘤穿刺活检具有极高的特异性和敏感性,但无法准确判断其组织学分级。肾肿瘤穿刺活检发生种植转移的几率极低。常见并发症包括肾包膜下血肿或肾周血肿,无须特殊处理^[24-27]。

6. 肾血管造影检查 肾血管造影对肾癌的诊断价值有限(证据水平 III)。

五、治 疗

综合影像学检查结果评价临床分期(clinical stage grouping, cTNM 分期),根据 cTNM 分期初步制定治疗方案。依据术后组织学确定的侵袭范围进行病理分期(pathological stage grouping, pTNM)评价,如 pTNM 与 cTNM 分期有偏差,按 pTNM 分期结果修订术后治疗方案。

(一) 局限性肾癌的治疗

局限性肾癌(localized renal cell carcinoma): 2010 年版 AJCC 的 TNM 分期中的 T₁-T₂N₀M₀ 期肾癌,临床分期为 I、II 期。

外科手术是局限性肾癌首选治疗方法。

1. 根治性肾切除术 是得到公认可能治愈肾癌的方法^[28-32]。对于临床分期 I (T₁N₀M₀) 期不适于行肾部分切除的肾癌患者、临床分期 II (T₂N₀M₀) 期的肾癌患者,根治性肾切除术是首选

的治疗方法(推荐分级 C)。经典的根治性肾切除范围包括:肾周筋膜、肾周脂肪、患肾、同侧肾上腺、从膈肌脚至腹主动脉分叉处腹主动脉或下腔静脉旁淋巴结以及髂血管分叉以上输尿管。40 多年来,对采用经典根治性肾切除术治疗肾癌的观念已经发生了部分变化,特别是对手术切除范围的变化(如选择适当病例实施保留同侧肾上腺根治性肾切除术、保留肾单位手术)已经达成共识,治疗方式也不再是单一的开放性手术,还包括如腹腔镜手术、机器人腹腔镜手术、单孔腹腔镜手术及小切口腹腔镜辅助手术等(推荐分级 C)。开放性及腹腔镜根治性肾切除术两种手术方式的治疗效果无明显区别^[33-35]。两种手术方式均可选择经腹或经腰部入路,没有明确证据表明哪种手术入路更具优势^[36]。根治性肾切除术的死亡率约为 2%,局部复发率 1%~2%^[37-38]。不推荐根治性肾切除术前常规行肾动脉栓塞^[39-41](推荐分级 B)。根治性肾切除术患者不常规行同侧肾上腺切除术,但在以下情况下推荐同时行同侧肾上腺切除术:术前 CT 检查发现肾上腺异常或术中发现同侧肾上腺异常考虑肾上腺转移或直接受侵^[42-44](证据水平 III,推荐分级 C)。

2009 年 Blom 等^[45]报道了欧洲癌症治疗研究泌尿男生殖系协作组进行的一项前瞻性 III 期临床随机对照研究,目的是评价区域淋巴结清扫在局限性肾癌外科治疗中的价值。共入组 772 例局限性肾癌患者,随机分为根治性肾切除术组(389 例)与根治性肾切除 + 区域淋巴结清扫术组(383 例)。中位随访 12.6 年,结果显示:二组患者中位生存期均为 15 年,二组患者在并发症发生率、总生存期、疾病进展时间、无疾病进展生存期方面均无明显差别。因为没有明确证据显示肾癌患者行区域或广泛性淋巴结切除术能提高患者的总生存时间,因此,不推荐对局限性肾癌患者行区域或扩大淋巴结清扫术。(证据水平 Ib,推荐分级 A)。但是,若术中可触及到明显增大的淋巴结或 CT 扫描发现增大淋巴结时,为了明确病理分期可行肿大淋巴结切除术。

2. 保留肾单位手术(nephron sparing surgery, NSS) 根据肿瘤大小、位置、患者情况、医生经验决定是否行保留肾单位手术, NSS 的疗效同根治性肾切除术^[46-49](证据水平 III)。行保留肾单位手术时,只要能完整切除肿瘤,边缘的厚度不影响肿瘤复发率^[50](证据水平 III)。不推荐选择肿瘤剜

除手术治疗散发性肾癌^[51-52]。对肉眼观察切缘有完整正常肾组织包绕的病例,术中不必常规进行切缘组织冷冻病理检查^[53-54](推荐分级 B)。NSS 可经开放性手术或腹腔镜手术进行,开放性肾部分切除术目前仍是肾部分切除术的标准治疗技术,而腹腔镜或机器人腹腔镜肾部分切除术是除开放性肾部分切除术之外可选择的治疗手段之一(推荐分级 C)。对于低分期(T1N0M0 期)特别是 T1aN0M0 期肾癌患者,若适合进行保留肾单位手术,建议首先选择保留肾单位手术(肾部分切除术),对于不适用肾部分切除术的 T1aN0M0 期肾癌患者也可选择行根治性肾切除术治疗。T1bN0M0 期肾癌患者,根治性肾切除术或肾部分切除术都是可选择的治疗手段,此期肾癌患者采用肾部分切除术与根治性肾切除术的治疗效果没有明显差别^[55](证据水平Ⅲ,推荐分级 C)。推荐按各种适应证选择实施 NSS。

NSS 适应证^[12]:肾癌发生于解剖性或功能性的孤立肾,根治性肾切除术将会导致肾功能不全或尿毒症的患者,如先天性孤立肾、对侧肾功能不全或无功能者、遗传性肾癌患者以及双侧肾癌等(证据水平Ⅲ,推荐分级 B)。

NSS 相对适应证^[12]:肾癌对侧肾存在某些良性疾病,如肾结石、慢性肾盂肾炎或其他可能导致肾功能恶化的疾病(如高血压、糖尿病、肾动脉狭窄等)患者。

NSS 可选择适应证:对侧肾功能正常,临床分期 T_{1a} 期(肿瘤≤4cm),肿瘤位于肾脏周边,单发的无症状肾癌患者^[56](证据水平Ⅱb,推荐分级 B)。临床分期 T1b 期(肿瘤最大径 4~7cm)也可选择实施 NSS^[57-59]。

保留肾单位手术后局部复发率 0~10%,而肿瘤≤4cm 手术后局部复发率 0~3%,NSS 的死亡率为 1%~2%^[48]。

3. 其他治疗 射频消融(radio-frequency ablation, RFA)、冷冻消融(cryoablation)、高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)可以用于不适合手术的小肾癌患者的治疗,但应按适应证慎重选择:不适于开放性外科手术者、需尽可能保留肾单位者、有全身麻醉禁忌者、有严重合并症、肾功能不全者、遗传性肾癌、双肾肾癌、肿瘤最大径<4cm(特别适合≤3cm)且位于肾周边的肾癌患者^[60-64](证据水平Ⅲ,推荐分级 C)。在治疗前应常规行肿瘤穿刺活检以明确病理(推荐分级 C)。

4. 积极监测 是指通过连续的影像学检查(超声、CT 或 MRI),密切监测肾肿瘤大小变化,暂时不处理肾肿瘤,若肿瘤发生变化时再及时处理的方法^[65]。

适应证:部分有严重合并症或预期寿命比较短的高龄小肾癌患者可采用积极监测手段。

5. 肾动脉栓塞 对于不能耐受手术治疗但是伴有严重血尿、腰痛的患者,肾动脉栓塞术可作为缓解症状的一种姑息性治疗方法(推荐分级 C)。一些研究结果显示术前肾动脉栓塞对延长患者生存期、减少术中出血及降低手术后并发症方面并无明显益处^[66-68]。

6. 术后辅助治疗 pT1b~pT2 期肾癌手术后 1~2 年内约有 20%~30% 的患者发生转移^[67],随机对照临床研究结果显示手术后辅助的细胞因子治疗(IFN-α、IL-2)、放疗、化疗不能降低复发率和转移率,局限性肾癌手术后尚无标准的可推荐的辅助治疗方案。高危患者有可能在临床试验中获益。

(二) 局部进展性肾癌的治疗

局部进展性肾癌(locally advanced renal cell carcinoma):伴有区域淋巴结转移或(和)肾静脉瘤栓或(和)下腔静脉瘤栓或(和)肿瘤侵及肾周脂肪组织或(和)肾窦脂肪组织(但未超过肾周筋膜),无远处转移的肾癌,2010 年版 AJCC 临床分期为Ⅲ期,既往称为“局部晚期肾癌”。

局部进展期肾癌(T1N1M0、T2N1M0、T3N0M0 及 T3N1M0 期)首选治疗方法为根治性肾切除术,而对转移的淋巴结或血管瘤栓需根据病变程度、患者的身体状况等因素选择是否切除。术后尚无标准辅助治疗方案。

1. 区域或扩大淋巴结清扫术 早期的研究主张做区域或扩大淋巴结清扫术,而最近的研究结果认为区域或扩大淋巴结清扫术对术后淋巴结阴性患者只对判定肿瘤分期有实际意义(证据水平Ⅱb);由于淋巴结阳性患者多伴有远处转移,手术后需综合治疗,区域或扩大淋巴结清扫术只对少部分患者有益。

2. 肾静脉和(或)腔静脉瘤栓的外科治疗 多数学者认为 TNM 分期、瘤栓长度、瘤栓是否浸润腔静脉壁与预后直接关系^[68]。建议对临床分期为 T3bN0M0 的患者行肾和(或)腔静脉瘤栓取出术。术中可能出现静脉瘤栓脱落,引起肺动脉

肿瘤 栓塞致死。静脉瘤栓尚无统一的分类方法。推荐采用美国梅约医学中心(Mayo Clinic)的五级分类法^[69]:0级:瘤栓局限在肾静脉内;I级:瘤栓侵入下腔静脉内,瘤栓顶端距肾静脉开口处 $\leq 2\text{cm}$;II级:瘤栓侵入肝静脉水平以下的下腔静脉内,瘤栓顶端距肾静脉开口处 $>2\text{cm}$;III级:瘤栓生长达肝内下腔静脉水平,膈肌以下;IV级:瘤栓侵入膈肌以上下腔静脉内。目前CT或MRI是确定肾静脉或腔静脉瘤栓最常用的影像学检查方法。

3. 术后辅助治疗 局部进展性肾癌根治性肾切除术后尚无标准辅助治疗方案。肾癌属于对放射线不敏感的肿瘤,单纯放疗不能取得较好效果。术前放疗一般较少采用,不推荐术后对瘤床区进行常规放疗,但对未能彻底切除干净的III期肾癌可选择放疗或参照转移性肾癌的治疗。多种靶向治疗药物的辅助、新辅助治疗及免疫治疗尚在进一步研究中。

(三) 转移性肾癌(临床分期IV期)的治疗

转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)应采用综合治疗。mRCC尚无统一的标准治疗方案。外科手术主要为转移性肾癌辅助性治疗手段,极少数患者可通过外科手术而获得较长期生存。靶向药物的临床应用,明显提高了患者的生存期^[70-72]。

1. 手术治疗

(1) 肾原发病灶的手术治疗:减瘤手术(cytoreductive nephrectomy, CRN):对体能状态良好、低危险因素(表1-4)^[73]的患者应首选外科手术。由美国SWOG(Southwest Oncology Group)和欧洲EORTC(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)开展的两项随机对照研究中,减瘤性肾切除术联合IFN- α 治疗转移性肾癌患者的中位生存时间为13.6个月,而单独IFN- α 治疗组为7.8个月,联合治疗使患者生存期平均延长了5.8个月,死亡危险性降低31%($P=0.002$)^[74](证据水平Ib)。对肾肿瘤引起严重血尿、疼痛等症状的患者可选择姑息性肾切除术、肾动脉栓塞以缓解症状,提高生存质量。转移性肾癌手术死亡率为2%~11%。

(2) 转移灶的手术治疗:对根治性肾切除术后出现的孤立性转移瘤以及肾癌伴发孤立性转移、体能状态良好的患者可选择外科手术治疗。

对伴发转移的患者,可视患者的身体状况,转移灶切除手术与肾脏手术同时进行或分期进行^[75]。一项回顾性研究表明转移灶完全切除后患者的5年生存率达到44%,而不完全切除其5年生存率仅为14%。目前转移灶的手术治疗尚缺乏大宗研究证据,适应证也很难界定和选择。目前转移灶的切除主要推荐用于免疫治疗效果较差的患者^[76-78]。

肾癌的转移多发生在肺,肺转移瘤患者手术后5年生存率为21%~60%^[79-83]。

肾癌骨转移的治疗原则:临床研究结果显示,由RCC引起的转移部位中,骨转移占20%~25%^[75,84]。而尸检发现在死于RCC的患者,骨转移率为40%^[17]。肾癌骨转移患者的治疗应采用综合治疗,骨转移最有效的治疗方法就是应用手术方法切除转移灶。对可切除的原发病灶或已被切除原发病灶伴单一骨转移病变(不合并其他转移病灶)的患者,应进行积极的外科治疗。承重骨骨转移伴有骨折风险的患者推荐首选手术治疗,可采用预防性内固定术等方法以避免骨事件的发生。已出现病理性骨折或脊髓的压迫症状符合下列3个条件者也推荐首选手术治疗:①预计患者存活期 >3 个月;②体能状态良好;③术后能改善患者的生活质量,有助于接受放、化疗和护理。

其他,肝、胰转移者切除转移灶可延长总生存期^[85-86],且完整切除肝转移灶比部分切除肝转移灶有更好的生存优势^[87]。一项研究比较分析了转移灶切除结合放疗和单纯放疗处理脑转移灶,结果显示脑转移灶切除虽然对局部肿瘤控制有帮助,但肿瘤特异生存率无提高^[88]。

2. 药物治疗 20世纪90年代起,中、高剂量IFN- α 或(和)IL-2一直作为转移性肾癌标准的一线治疗方案。但是,细胞因子治疗的客观反应率仅为5%~27%,中位无进展生存期(PFS)仅为3~5个月,使大多数mRCC患者不能获得满意疗效^[71,89-90]。近年来国内外研究表明,较传统的细胞因子治疗,分子靶向药物更能显著提高mRCC患者的客观反应率,延长PFS和总生存期(OS)。2006年起NCCN、EAU将分子靶向治疗药物(索拉菲尼、舒尼替尼、替西罗莫斯、贝伐珠单抗联合干扰素- α 、帕唑帕尼、依维莫斯、阿昔替尼)作为转移性肾癌的一、二线治疗用药^[91-96](证据水平Ib)。

(1) 细胞因子治疗

1) IL-2:高剂量IL-2适用于预后较好的复发/

转移性、或无法切除的Ⅳ期透明细胞癌患者。主要副作用有疲乏感、发热、注射部位皮下硬结、皮疹/脱屑、腹泻、呕吐、转氨酶升高、血肌酐升高、尿素氮升高、贫血、呼吸困难等,大多数不良反应为可逆性。

中国患者 IL-2 推荐剂量:18MIU/d IH. 5d/W×1 周,9MIU Q12h d1-2,9MIU Qd d3-5×3 周,休一周后重复^[97-98](推荐分级 B)。

美国国家癌症研究所推荐的 IL-2 方案:大剂量 IL-2 方案:IL-2、 $6.0\sim 7.2\times 10^5$ IU/[kg(体重)·8h],15 分钟内静脉注射,第 1~5 天,第 15~19 天,间隔 9 天后重复 1 次。大剂量应用 IL-2 有 4% 的死亡率。小剂量 IL-2 方案 I:IL-2、 2.5×10^5 IU/kg、IH 5d/W×1,IL-2、 1.25×10^5 IU/kg, IH 5d/W×6 每 8 周为一周期。小剂量方案 II:18MIU/d IH 5d/W×5~8 周。

2) IFN- α :有较多临床研究证实,中、高剂量 IFN- α (900 万单位以上)治疗转移性肾癌患者可较安慰剂延长 PFS 一倍以上^[99-100](证据水平 Ib),特别对那些低中危肾透明细胞癌患者,其临床效果更好。国外研究发现贝伐珠单抗联合 IFN- α 较单用 IFN- α 有更好的有效率和 PFS^[101]。

IFN- α 推荐治疗剂量(推荐分级 A):IFN- α 每次 9MIU,im 或 IH,3 次/周,共 12 周。可从每次 3MIU 开始逐渐增加,第 1 周每次 3MIU,第 2 周每次 6MIU,第 3 周以后每次 9MIU。治疗期间每周检查血常规 1 次,每月查肝功能 1 次,白细胞计数 $<3\times 10^9$ /L 或肝功能异常及其他严重不良反应时应停药,待恢复后再继续进行治疗。如患者不能耐受每次 9MIU 剂量,则应减量至每次 6MIU 甚至每次 3MIU。

虽然 IFN- α 联合 IL-2 可提高 mRCC 治疗的有效率,但 IFN- α 联合 IL-2 治疗组与单独应用 IFN- α 组之间的 PFS 比较并无明显统计学差别。

(2) 靶向药物治疗

1) 索拉非尼:索拉非尼是一种多效激酶抑制剂,具有拮抗丝氨酸/苏氨酸激酶的作用,如 Raf, VEGFR-2/3,PDGFR,FLT-3、c-KIT 和 RET 的活性。2006 年 4 月至 2007 年 8 月间,进行了索拉非尼治疗中国晚期肾细胞癌患者安全性及疗效分析的研究,该研究为开放、多中心、非对照临床研究,共入组 62 例晚期肾癌患者(既往接受过至少一个全身治疗方案),5 例因副反应退组,57 例患者可评价。全组中位年龄 53 岁,男性 43 例,接受

索拉非尼 400mg bid 至少 2 月。结果完全缓解(CR) 1 例(1.75%),部分缓解(PR)11 例(19.3%),疾病稳定(SD)36 例(63.16%),疾病控制率(CR+PR+SD)达 84.21%,中位 PFS 时间 9.6 个月。3-4 级毒副反应包括手足皮肤反应(16.1%)、高血压(12.9%)、腹泻(6.45%)、白细胞减少(3.2%)、高尿酸血症(9.7%)。其疾病控制率与国外的索拉非尼Ⅲ期随机双盲对照研究(TARGET 试验)^[102]的报道一致^[103]。

推荐索拉非尼用量 400mg bid(推荐分级 B)。

近年国内的临床研究结果显示:索拉非尼增量(600~800mg bid)^[104]或索拉非尼(400mg bid)联合 IFN- α (3MIU 每周 5 次)^[105]方案可提高治疗晚期肾癌有效率(证据水平Ⅲ),但相关的不良反应发生率高于索拉非尼 400mg bid 的治疗方案。

2) 舒尼替尼:舒尼替尼是一种羟哌啶酪氨酸激酶抑制剂,选择性抑制 PDGFR- α 、 β ,VEGFR-1、2/3,KIT,FLT-3,CSF-1R 和 RET,具有抗肿瘤和抗血管发生活性。国外进行的有关舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌疗效及安全性分析的研究发现舒尼替尼的疗效明显优于 IFN- α ^[106]。舒尼替尼与 IFN- α 相比,患者的 PFS 显著延长(11.0 个月 vs. 5.1 个月,HR=0.42,P<0.001),OS 显著延长(28.1 个月 vs. 14.1 个月,HR=0.647,P=0.003),客观缓解率也显著提高(47% vs. 12%,P<0.001)。舒尼替尼组 CR11 例(3%),PR165 例(44%),SD150 例(40%),疾病控制率 87%。IFN- α 组患者出现更多 3 或 4 级治疗相关的疲劳,而舒尼替尼组出现更多腹泻现象(P<0.05),舒尼替尼组患者生活质量显著高于 IFN- α 组(P<0.001)。

国内有关舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌患者的疗效和安全性临床研究结果报道^[107]:舒尼替尼的中位 PFS 为 14.2 个月,中位 OS 为 30.7 个月,客观缓解率为 30.7%,绝大多数治疗相关不良事件为 1/2 级,没有出现治疗相关的充血性心力衰竭、左心室功能障碍和心肌病。其 PFS 与 OS 均略优于国外的舒尼替尼Ⅲ期随机双盲对照研究。

推荐舒尼替尼用量 50mg qd,4/2 方案,即治疗 4 周停 2 周为 1 周期(推荐分级 A)。常见不良反应为手足综合征、乏力、白细胞减少、高血压、血小板减少、贫血等。出现与药物相关的不良反应,及时对症处理,必要时调整药物剂量和治疗方案,甚至终止治疗。

肿
瘤

3) 其他靶向药物:依维莫司:对索拉非尼和舒尼替尼等激酶抑制剂治疗失败的晚期肾癌患者,可酌情使用依维莫司。

依维莫司是一种口服 mTOR 抑制剂。一项国际、随机、开放性Ⅲ期研究(RECORD-1 研究)证实^[108]:对 477 例索拉非尼和(或)舒尼替尼治疗失败后的 mRCC 患者使用依维莫司或安慰剂,中位 PFS 分别是 4.9 个月 vs. 1.9 个月。临床获益率达 69%,二线中位 OS 为 14.8 个月。中国大陆的一项多中心注册临床研究(L2101 研究)证实^[109]:二线使用依维莫司的中位 PFS 是 6.9 个月,临床获益率为 66%,一年生存率为 56%,一年无进展生存率为 36%。中国台湾地区的研究证实^[110]:二线使用依维莫司的中位 PFS 是 7.1 个月,中位 OS 为 20.7 个月。全球的 REACT 研究证实^[111]:无论患者一线使用舒尼替尼或索拉非尼,无论患者一线治疗的客观反应率如何,二线使用依维莫司均有效,且二线治疗的客观反应率相似。依维莫司的常见不良反应包括贫血、感染、疲劳、高血糖、高胆固醇血症、淋巴细胞减少、肺炎和口腔炎等^[112]。

依维莫司推荐剂量为 10mg, qd。

阿昔替尼:对细胞因子或索拉非尼或舒尼替尼等激酶抑制剂治疗失败的晚期肾癌患者,可酌情使用阿昔替尼。

阿昔替尼是第二代抗血管生成靶向药物,是 VEGFR-1、2 和 3 的一种强效和选择性的酪氨酸激酶抑制剂。同第一代 VEGFR 抑制剂相比,其在低于纳摩尔水平抑制 VEGFR,因此本质上不抑制 PDGFR、b-RAF、KIT 和 FLT-3。阿昔替尼在 mRCC 二线治疗中的疗效已在 2010 年的国际、随机、开放性Ⅲ期试验 (AXIS 研究) 中得到证实^[113]。AXIS 研究在全球 22 个国家的 175 个中心纳入了 723 例一线治疗失败的 mRCC 患者,结果表明阿昔替尼治疗组的 PFS 为 6.7 个月,客观缓解率 19%。在一线采用细胞因子和舒尼替尼治疗两个亚组中,阿昔替尼的 PFS 分别为 12.1 个月和 4.8 个月。

一项在亚洲人群中的注册研究纳入了 204 例既往接受过一次一线治疗(舒尼替尼或细胞因子)失败的晚期肾癌患者,其中中国患者 127 例。阿昔替尼组的 PFS 为 6.5 个月,客观反应率为 23.7%。在既往接受细胞因子治疗的患者中(n=103),阿昔替尼组的 PFS 为 10.1 个月;在既往接受舒尼替尼治疗的患者中(n=101),阿昔替尼组的 PFS 为 4.7 个月。亚洲注册研究中阿昔替尼的

不良事件与既往研究一致,常见不良反应有高血压、疲劳、发声困难和甲状腺功能减退。

阿昔替尼的推荐起始剂量为 5mg, bid。建议根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低剂量。

(3) 化疗:化疗只作为转移性非透明细胞癌患者或转移性透明细胞癌伴显著的肉瘤样变患者的基本治疗推荐^[71](证据水平Ⅲ)。

用于治疗 mRCC 的化疗药物主要有吉西他滨(gemcitabine)、氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨(Capcitabine)、顺铂(cisplatin),吉西他滨联合氟尿嘧啶或卡培他滨主要用于以透明细胞为主型的 mRCC;吉西他滨联合顺铂主要用于以非透明细胞为主型的 mRCC;如果肿瘤组织中含有肉瘤样分化成分,化疗方案中可以联合阿霉素。总体来说,化疗对于 mRCC 有效率较低,约 10%~15% 左右。化疗联合 IFN- α 或(和)IL-2 也未显示出优势。

(4) 放疗:对骨转移、局部瘤床复发、区域或远处淋巴结转移患者,姑息放疗可达到缓解疼痛、改善生存质量的目的。近些年开展的立体定向放疗(γ 刀、X刀、三维适形放疗、调强适形放疗)对复发或转移病灶能起到较好的控制作用,但应当在有效的全身治疗基础上进行。

六、手术并发症

无论是开放性手术或腹腔镜手术治疗肾癌均有可能发生出血、感染、肾周脏器损伤(肝、脾、胰腺、胃肠道)、胸膜损伤、肺栓塞、肾衰竭、肝功能衰竭、尿漏等并发症,应注意预防和适当处理。严重者因手术导致患者死亡,术前应向患者及家属告知手术风险及可能发生的并发症。

七、预后影响因素

影响肾癌预后的最主要因素是病理分期,此外,组织学症状及一些生化指标的异常和变化等因素也与肾癌的预后有关。组织学因素主要包括细胞分化程度, RCC 组织学亚型,肉瘤样分化,微血管侵犯,肿瘤坏死和集合系统侵犯。Fuhrman 核分级是应用最广泛的 RCC 组织学分级系统^[18],目前认为它是肾癌预后独立预测因子^[114](证据水平Ⅱb,推荐分级 B)。单因素分析显示肾癌的预后与组织学亚型有关,嫌色细胞癌预后比乳头状

癌和透明细胞癌好^[115-116]。在乳头状癌亚型中,Ⅰ型一般为低级别肿瘤预后较好,Ⅱ型一般为高级别且易发生转移预后较差^[16]。但一项研究通过多因素分析发现^[116],TNM分期、Fuhrman核分级和ECOG PS均为独立预后因子,组织学亚型并不是独立的预后因素(证据水平Ⅱa)。

目前认为,相对于TMN分期、Fuhrman分级等单个因素预测预后,结合多个预测因子建立的多因素预后模型能更好预测患者预后。2001年,加利福尼亚大学洛杉矶分校(university of California Los Angeles,UCLA)的Zisman等^[117]对661例接受过根治性肾切除术患者的临床资料进行回顾性分析总结,依据于1997年肾癌病理分期、病理分级和ECOG生活质量评分3项指标,将肾癌术后复发或转移的风险分成Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ组,建立了UISS(UCLA Integrated Staging System)肾癌预后多因素评分系统。2005年UCLA的Lam等^[118]应用UISS肾癌预后多因素评分系统对559例病理诊断为局限性或局部进展性肾癌患者的预后进行回顾性总结,将患者术后复发或转移的危险程度简化为低、中、高危3组,对无淋巴结或全身转移的肾癌患者,符合肿瘤分期为T1、核分级1~2分、ECOG评分0三项的患者则划归为低危组,而符合T3、核分级2~4分、ECOG评分≥1分三项或T4的患者均划归为高危组,余则划归为中危组。低危、中危和高危组患者的5年生

存分别为90%、62%和42%。转移性肾癌预后的危险因素评分见表1-4^[73]。

表 1-4 影响转移性肾癌预后的危险因素评分

影响因素	异常标准
乳酸脱氢酶	> 正常上限 1.5 倍
血红蛋白	女性 <11.5g/L, 男性 <13g/L
血钙	>10mg/dL
确诊原发癌至开始内科治疗的时间	<1 年
Karnofsky 评分	≤80 分
转移器官数目	≥2 个

注:低危:0;中危:1~2个危险因素;高危:≥3个危险因素。

八、其他类型肾癌

除了常见的肾透明细胞癌、肾乳头状癌和肾嫌色细胞癌外,其他类型肾癌占10%~15%,包括遗传性肾癌和各种罕见散发的肾癌。

(一) 遗传性肾癌

已明确的遗传性肾癌包括^[12]:①VHL综合征;②遗传性肾乳头状腺癌;③遗传性平滑肌瘤病肾癌;④BHD(Birt-Hogg-Dube)综合征。

患病年龄以中、青年居多;常为双侧、多发,影像学上具有肾癌的特点;有上述综合征的其他表

表 1-5 体能状态评分标准

Karnofsky 评分 (KPS, 百分法)		Zubrod-ECOG-WHO (ZPS, 5 分法)	
体能状况	评分	体能状况	评分
正常,无症状和体征	100	正常活动	0
能进行正常活动,有轻微症状和体征	90	症状轻,生活自理,能从事轻体力活动	1
勉强可进行正常活动,有一些症状或体征	80		
生活可自理,但不能维持正常生活工作	70	能耐受肿瘤的症状,生活自理,但白天卧床时间不超过 50%	2
生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助	60		
常需人照料	50	肿瘤症状严重,白天卧床时间超过 50%,但还能起床站立,部分生活自理	3
生活不能自理,需要特别照顾和帮助	40		
生活严重不能自理	30		
病重,需要住院和积极的支持治疗	20	病重卧床不起	4
重危,临近死亡	10		
死亡	0	死亡	5

肿 瘤 现,如 VHL 综合征可合并中枢神经系统及视网膜成血管母细胞瘤、胰腺囊肿或肿瘤、肾上腺嗜铬细胞瘤、附睾乳头状囊腺瘤、肾囊肿等改变;检测证实相应的染色体和基因异常。

大部分遗传性肾癌治疗原则:肾肿瘤直径<3cm 者观察等待,当肿瘤最大直径 $\geq 3\text{cm}$ 时考虑手术治疗,以 NSS 为首选,包括肿瘤剜除术。

(二) Bellini 集合管癌

集合管癌是一类非常罕见的肾细胞癌,发现时多为晚期,高达 40% 的患者最初就诊时已有转移,大多数患者在初次诊断后 1~3 年内死亡。与肾透明细胞癌比较肿瘤特异性生存率的风险比为 4.49^[119]。大宗病例研究显示 44.2% 患者有区域淋巴结转移,32.1% 有远处转移,5 年和 10 年生存率分别为 48% 和 14%^[120-121],中位生存期为 30 个月^[122],靶向治疗效果差。

(三) 肾髓样癌

肾髓样癌是集合管癌的一种亚型^[123],最早被描述见于镰状细胞阳性患者。在 10~20 岁年轻的原发肾肿瘤患者中约占 2%,95% 的患者有转移病灶,中位生存期为 5 个月^[122]。单纯手术切除对于肾髓样癌还不够^[123],需要结合化疗和放疗,但综合治疗方案未确定。

(四) 肉瘤样肾癌

肉瘤样肾癌是各种类型肾癌发生的高级别转化,不是一种单独的病理学亚型,肾细胞癌的肉瘤样改变提示预后很差^[125]。舒尼替尼有一定疗效^[126],化疗可选择吉西他滨联合阿霉素^[127]。发生转移的患者系统治疗效果差。

(五) 多房囊性肾癌

该类型肾癌没有严格的病理组织学诊断标准。根据 2004 年 WHO 分类标准,多房囊性肾癌是一种独立的病理类型,但实质上是分化良好的透明细胞癌^[128]。多房囊性肾癌通常为 Bosniak 分类 II 或 III 型^[129],在采用手术治疗的肾脏肿瘤中所占比例高达 3.5%^[130]。至今未发现转移的病例。治疗以 NSS 为首选^[128]。

(六) 易位性肾癌

易位性肾癌较少见,多发生于儿童和年轻人,

约 90% 的易位性肾癌与 Xp11.2 易位 /TFE3 基因融合有关,通常有两种亚型:ASPL/TFE3 和 PRCC/TFE3。发现时多为晚期,但病变发展过程相对缓慢,除非患者为成年人^[131]。抗血管内皮生成因子靶向药物对部分患者有效^[132]。

(七) 黏液性管状及梭形细胞癌

此类肾癌与髓祥(Henle's loop)有关,多数是低度恶性肿瘤^[133]。

九、随 诊

随诊的主要目的是检查是否有复发、转移和新生肿瘤。目前尚不能确定最经济、合理的随诊内容和随诊时限,随诊可结合当地医疗条件、患者病情等参考以下内容进行。

第一次随诊可在术后 4~6 周进行^[1,2],主要评估肾脏功能、术后恢复状况以及有无手术并发症。对行 NSS 的患者术后 4~6 周行肾 CT 扫描,了解肾脏形态变化,为今后的复查做对比之用^[2]。

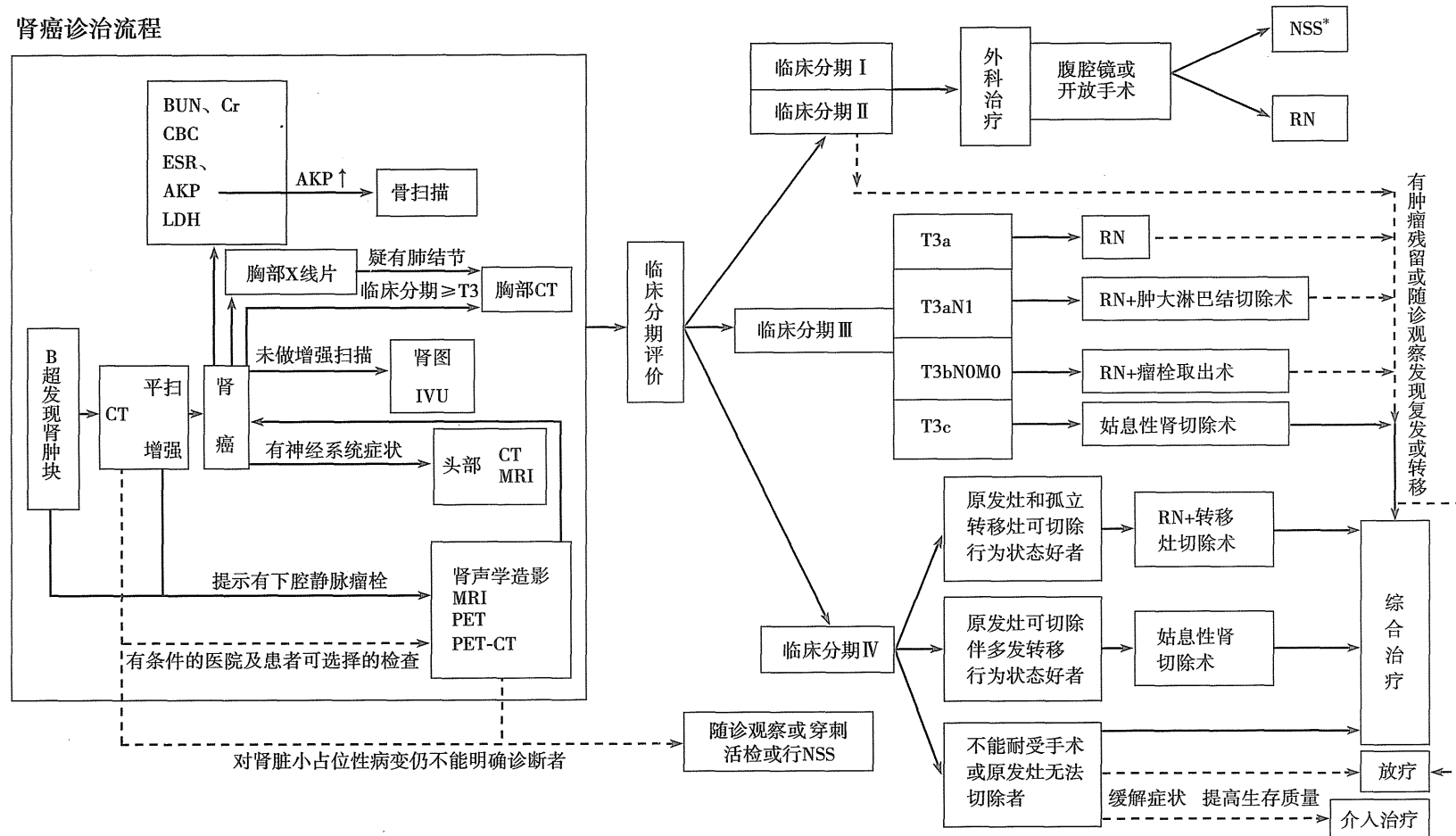
常规随诊内容包括:①病史询问;②体格检查;③血常规和血生化检查:肝、肾功能以及术前检查异常的血生化指标,如术前血碱性磷酸酶异常,通常需要进行复查,因为复发或持续的碱性磷酸酶异常通常提示有远处转移或有肿瘤残留。如果有碱性磷酸酶异常升高或(和)有骨转移症状如骨痛,需要进行骨扫描检查。碱性磷酸酶升高也可能是肝转移或副瘤综合征的表现;④X 线检查:首选胸部 CT 扫描检查,或正、侧位胸片;⑤腹部超声波检查。腹部超声波检查发现异常的患者、NSS 以及 T3~T4 期肾癌手术后患者需行腹部 CT 扫描检查,可每 6 个月 1 次,连续 2 年,以后视具体情况而定。

各期肾癌随访时限:① T1~T2:每 3~6 个月随访一次连续 3 年,以后每年随访一次;② T3~T4:每 3 个月随访一次连续 2 年,第 3 年每 6 个月随访一次,以后每年随访一次;③ VHL 综合征治疗后:应每 6 个月进行腹部和头部 CT 扫描 1 次。每年进行一次中枢神经系统的 MRI 检查,尿儿茶酚胺测定,眼科和听力检查;④晚期肾癌行靶向治疗后的随访:每 4~6 周随访一次,每 6~8 周行 CT 扫描,随访方案应根据患者一般情况、服药时间、剂量、毒副作用等因素适当调整^[91,134-136]。

肾癌治疗后的随诊方案应强调个体化,临床

十、肾癌诊治流程

肾癌诊治流程



注: NSS*: 需按各种适应证选择; CBC(complete blood count): 全血细胞计数; RN(Radicalnephrectomy): 根治性肾切除术; AKP(alkalinephosphatase): 碱性磷酸酶; LDH(lactate dehydrogenase): 乳酸脱氢酶; ESR(erythrocyte sedimentation rate)血沉

表 1-6

风险程度	治疗	随访						
		6 个月	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年	5 年后
低	肾根治性或部分性切除术	超声	CT	超声	CT	超声	CT	暂停
中	肾根治性或部分性切除术 / 射频 / 冷冻消融	CT	超声	CT	超声	CT	CT	每 2 年 1 次 CT
高	肾根治性或部分性切除术 / 射频 / 冷冻消融	CT	CT	CT	CT	CT	CT	每 2 年 1 次 CT

上也有采用 UISS 风险评分系统 (UCLA Integrated Staging system) 监测方案来判定局限性或局部进展性肾癌术后复发或转移的危险程度,并依据危险程度的高低决定患者随访的时间间隔以及随访检查的项目。对低危患者可延长随诊检查时间间隔及减少检查项目,术后 5 年内每年进行 1 次胸部 CT 扫描,并在术后 24 个月和 48 个月时进行腹部 CT 检查。对高危患者则需进行重点监测,而对于区域淋巴结转移的患者,术后 3、6、12、18、24 和 36 个月时需进行胸部和腹部 CT 检查,随后每年均需进行^[3]。

肾癌患者在行射频消融或冷冻消融后,可参照 2013 年欧洲泌尿外科协会肾细胞癌指南中的随访方案(表 1-6)^[2]。

参 考 文 献

- 顾方六. 肾肿瘤 // 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004. 889-917
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2013, 1-56
- Mozter RJ, Agarwal N, Beard C, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Kidney Cancer -Version 1. 2013
- 全国肿瘤防治研究办公室 / 全国肿瘤登记中心、卫生部疾病预防控制局, 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 116-151
- 全国肿瘤防治研究办公室 / 全国肿瘤登记中心、卫生部疾病预防控制局, 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2009: 74-109
- 全国肿瘤防治研究办公室 / 全国肿瘤登记中心、卫生部疾病预防控制局, 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2010: 80-115
- 国家癌症中心、卫生部疾病预防控制局, 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 94-129
- 国家癌症中心、卫生部疾病预防控制局, 中国肿瘤登记

年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 118-153

- Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004; 93 (2): 88-96
- Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer - a quantitative review. Br J Cancer, 2001, 85: 984-990
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer, 2006, 118 (3): 728-738
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. 坎贝尔 - 沃尔什泌尿外科学. 第 9 版. 郭应禄, 周立群 主译. 北京: 北京大学医学出版社. 2009, 1651-1733
- 李鸣, 何志嵩, 高江平, 等. 多中心肾癌临床特征分析. 中华泌尿外科杂志. 2010, 31 (2): 77-80
- Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma. Cancer, 1997, 80: 987-989
- Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol, 1997, 10: 537-544
- Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol, 2001, 32: 590-595
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC, 2004: 12-43
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 1982, 6: 655-663
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer Verlag, 2009, 547-560
- Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol, 2002, 7 (4): 135-140
- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2003, 44 (2): 226-232

22. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol*, 2002, 4: 163-170
23. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993, 150 (4): 1112-1114
24. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008, 180 (4): 1257-1261; discussion 1261
25. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *EurUrol* 2008, 53(5): 1003-1011
26. Lebre T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol*, 2007, 178 (4 Pt 1): 1184-1188; discussion 1188
27. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 2008, 180 (6): 2333-2337
28. Godley PA, Stinchcombe TE. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 1999, 11: 213-217
29. 潘柏年, 徐仁方, 郭晓, 等. 肾癌 525 例临床分析. *中华泌尿外科杂志*, 2000, 3: 135-137
30. 李青, 程继义, 王振声, 等. 肾癌 369 例临床分析. *中华泌尿外科杂志*, 2001, 23: 496-499
31. Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol*, 2001, 166: 59-62
32. 殷长军, 睦元庚, 吴宏飞, 等. 肾癌根治术 326 例报告. *中华泌尿外科杂志*, 2002, 23: 392-394
33. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. L aparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol*. 2009, 182 (5): 2172-2176
34. Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, et al. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. *J Endourol*. 2007, 21 (6): 610-613
35. Luo JH, Zhou FJ, Xie D, Zhang ZL Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol*. 2010, 28 (3): 289-293
36. Sugao H, Matsuda M, Nakano E, et al. Comparison of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. *Urol Int*, 1991, 46: 43-45
37. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol*, 1995, 154: 28-31
38. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, et al. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol*, 1998, 159: 1163-1167
39. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, et al. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1993, 4 (6): 727-731
40. Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. *J Urol* 1999, 161 (1): 24-27
41. Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC, Wells IP, Choa RG. The current status of embolization in renal cell carcinoma-a survey of local and national practice. *Clin Radiol*, 1992, 46 (3): 176-178
42. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 2009, 181 (6): 2430-2436
43. Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int*. 2002, 89 (6): 517-522
44. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS, et al. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol*. 2009, 181 (5): 2009-2017
45. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol*. 2009; 55: 28-34
46. Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, et al. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol*, 1998, 160: 674-678
47. Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Br J Urol*, 1998, 82: 321-324
48. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 2001, 166: 6-18
49. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 year follow-up. *J Urol*, 2000, 163: 442-445
50. Ljungberg B, K Bensalah, A. Bex, S Cafield, et al, Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*, 2013, 1-26
51. Marshall FF, Taxy JB, Fishman ED, et al. The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1986, 135: 231-234
52. Novick AC, Zincke H, Neves RJ, et al. Surgical enucleation

肿
瘤

- for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1986, 135: 235-238
53. Dechet CB, Sebo T, Farrow G, et al. Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults. *J Urol*, 1999, 162: 1282-1285
54. Duvdevani M, Laufer M, Kastin A, et al. Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. *J Urol*, 2005, 173: 385-387
55. Motzer Robert J, Neeraj Agarwal, Sam Bhayani, et al, NCCN Guidelines on Kidney Cancer, version 1, 2013
56. Humke U, Siemer S, Uder M, et al. Long-term outcome of conservative surgery for kidney cancer: survival, blood pressure, and renal function. *Ann Urol (Paris)*, 2002, 36: 349-353
57. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*. 2004, 171 (3): 1066-1070
58. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology*. 2009, 73 (5): 1077-1082
59. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4cm. *J Urol*. 2009 Jan; 181 (1): 35-41
60. Best SL, Park SK, Yaacoub RF et al. Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. *J Urol* 2012, 187 (4): 1183-1189
61. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2009, 23 (1): 81-88
62. Kunkle DA, Uzzo RG Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008, 113 (10): 2671-2680
63. Ankem MK, Nakada SY. Needle-ablative nephron-sparing surgery. *BJU Int*, 2005, 2: 46-51
64. Baird AD, Woolfenden KA, Desmond AD, et al. Outcome and survival with nonsurgical management of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003, 91: 600-602
65. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004, 100 (4): 738-745
66. May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009, 82 (981): 724-731
67. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009, 74 (1): 154-159
68. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007, 80 (950): 96-102
69. Blute ML, Leibovich BC, Lochse CM, et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*, 2004, 94: 33-41
70. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3312-3318
71. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3584-3590
72. Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R. Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23: 283-289
73. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004, 22: 454-463
74. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer. A combined analysis. *J Urol*, 2004, 171: 1071-1076
75. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 2001, 27: 165-176
76. Kavolius JB, Mas torakos DE, Pavlovich G et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2261
77. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*, 2010, 58: 398-406
78. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 3: CD001425
79. Dernevik L, Berggren H, Larsson S, et al. Surgical removal of pulmonary metastases from renal cell carcinoma [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 1985, 19 (2): 133-137
80. Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57 (2): 339-344
81. Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, et al. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54 (1): 33-38
82. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic-

- factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74 (5): 1653-1657
83. Marulli G, Sartori F, Bassi PF, et al. Long-term results of surgical management of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006, 54 (8): 544-547
84. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1998, 16:2261-2266
85. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (4): 1161-1168
86. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*, 2010, 28 (4): 543-547
87. Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (7): 1932-1938
88. Ikushima H, Tokuyasu K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48 (5): 1389-1393
89. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 688-696
90. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 133-141
91. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356 (2): 125-134
92. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356 (2): 115-124
93. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356 (22): 2271-2281
94. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007, 370 (9605): 2103-2111
95. Sternberg C, Szczylik C, Lee E, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009, 27 (15S): Abstract 5021
96. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008, 372: 449-456
97. 盛锡楠, 李峻岭, 郭军, 等. 重组人源化白细胞介素-2 治疗转移性肾癌的Ⅲ期临床研究. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30: 129-133
98. Haninen LE, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol*, 1996, 155: 19-25
99. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (1): 289-296
100. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 1-65
101. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007, 370 (9605): 2103-2111
102. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009, 10; 27 (20): 3312-3318
103. 周爱萍, 龚侃, 于世英, 等. 索拉非尼治疗转移性肾癌的临床研究. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30: 10-14
104. 斯璐, 马建辉, 周爱萍, 等. 索拉非尼增量治疗转移性肾癌的初步报告. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30: 18-20
105. 周爱萍, 马建辉, 郭军, 等. 索拉非尼联合干扰素- α -2b 治疗转移性肾细胞癌的初步报告. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30: 21-24
106. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356 (2): 115-124
107. Qin SK, et al. 2012 ESMO Abstract 851
108. Robert J Motzer, Bernard Escudier, Stephane Oudard, et al. Phase 3 trial of Everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 2010, 9: 4256-4265
109. Jun Guo, Yiran Huang, Xu Zhang, et al. Safety and efficacy of everolimus in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy:

- an open-label phase 1b study. *BMC Cancer*, 2013, 13: 136
110. Wen-kuan Huang, Chuang-Chi Liaw, See-Tong Pang, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: preliminary experience from Chang Gung Memorial Hospital. *Chang Gung Med J*, 2012, 35 (5): 402-407
111. Viktor Grunwald, Pierre I Karakiewicz, Sevil E Bavbek, et al. An international expanded-access programme of Everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *European Journal of Cancer*, 2011
112. 张旭. 转移性肾细胞癌依维莫司中外研究安全性比较及不良反应管理经验. *中华泌尿外科杂志*. 2013, 6: 479-482
113. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011, 378 (9807): 1931-1939
114. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*, 2005, 103 (3): 625-629
115. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27 (5): 612-624
116. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (12): 2763-2771
117. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001, 19: 1649-1657
118. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005, 174 (2): 466-472
119. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*, 2012, 188 (2): 391-397
120. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol*, 2007, 52 (4): 1140-1145
121. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol*, 2006, 176 (1): 40-43
122. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology*, 2012, 80 (1): 140-146
123. Gupta R, Billis A, Shah RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36 (9): 1265-1278
124. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology*, 2007, 70 (5): 878-882
125. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25 (3): 275-284
126. Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34 (5): 454-459
127. Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology*, 2011, 80 (3-4): 214-218
128. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*, 2012, 27 (8): 969-974
129. Hora M, Hes O, Michal M, et al. Extensively cystic renal neoplasms in adults (Bosniak classification II or III) — possible “common” histological diagnoses: multilocular cystic renal cell carcinoma, cystic nephroma, and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Int Urol Nephrol*, 2005, 37 (4): 743-750
130. Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology*, 2007, 70 (5): 900-904; discussion 904
131. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol*, 2009, 22 Suppl 2: S2-S23
132. Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer*, 2010, 116 (22): 5219-5225
133. Hes O, Hora M, Perez-Montiel D, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent

- association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology*, 2002, 41 (6): 549-555
134. Zhang H, Dong B, Lu JJ, et al. Efficacy of sorafenib on metastatic renal cell carcinoma in Asian patients: results from a multicenter study. *BMC Cancer*, 2009, 9: 249
135. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*, 2010, 116 (5): 1272-1280
136. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (12): 1371-1377

膀胱癌诊断治疗指南

目 录

一、膀胱癌的流行病学·····	21
二、膀胱癌的诊断·····	24
三、膀胱癌的诊断和治疗策略·····	33
四、非肌层浸润性膀胱癌的治疗及随访·····	36
五、肌层浸润性膀胱癌的治疗及随访·····	42
六、膀胱非尿路上皮肿瘤·····	54
七、膀胱癌患者的生活质量与预后·····	58

前 言

膀胱癌是我国泌尿外科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。为了进一步规范膀胱癌诊断和治疗方法的选择,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于 2006 年组织有关专家组成编写组,在 CUA 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* 以及欧洲泌尿外科学会(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,并结合国内临床实际,编写了 2007 年版中国《膀胱癌诊断治疗指南》,并经过 2009 年、2011 年两次修订,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了有益的指导。《膀胱癌诊断治疗指南》在全国范围内的推广和应用,对提高我国膀胱癌的诊治水平起到了巨大的推动作用。

在指南的推广和学习过程中,我们发现了一些在编写和认识上的问题和错误需要修改,同时随着膀胱癌相关临床研究以及新的诊断和治疗方法不断进入临床应用,《膀胱癌诊断治疗指南》有了更新的需要。在中华医学会泌尿外科学分会的统一领导安排下,《膀胱癌诊断治疗指南》编写组通过广泛征求意见,仔细查阅相关文献,结合临床实践,经过反复讨论,完成了对《膀胱癌诊断治疗指南》的修订。新版指南按照临床诊断和治疗思维进行编写,增加了《膀胱癌的诊断和治疗策略》章节。编写组希望新版《膀胱癌诊断治疗指南》可以在膀胱癌临床诊断治疗的工作过程中

为泌尿外科医生提供更好的帮助。

本版《膀胱癌诊断治疗指南》中共引用 482 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和专著共 53 条。

一、膀胱癌的流行病学

(一) 流行病学

世界范围内,膀胱癌发病率居恶性肿瘤的第十一位,在男性排名第七位,女性排在第十位之后^[1]。在欧美,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,在女性恶性肿瘤亦排在十位以后^[2-3]。2008 年世界发达地区膀胱癌年龄标准化发病率男性为 16.6/10 万,女性为 3.6/10 万,年龄标准化死亡率男性为 4.6/10 万,女性为 1.0/10 万^[1]。2005-2009 年美国男性膀胱癌发病率为 37.5/10 万,女性为 9.3/10 万^[1]。美国癌症协会预测 2013 年美国膀胱癌新发病例数为 72 570 例(男 54 610 例,女 17 960 例),死亡病例数为 15 210 例(男 10 820 例,女 4390 例)^[4]。

在我国,男性膀胱癌发病率位居全身恶性肿瘤的第七位,女性排在第十位以后^[5],发病率远低于西方国家。2009 年全国肿瘤登记地区膀胱癌的发病率为 6.61/10 万,中国人口标准化率为 3.03/10 万^[5]。按性别统计,膀胱癌男、女性发病率分别为 11.41/10 万和 3.51/10 万,男性是女性的 3.3 倍^[6]。城市地区膀胱癌发病率(8.55/10 万)是中国农村人口膀胱癌发病率(3.55/10 万)的 2.4 倍^[6]。无论男、女性,各年龄别发病率均为城市高于农村,城市是农村的 2 倍以上。2009 年中国膀胱癌死亡率水平在全国肿瘤登记处的合计 2.60/10 万^[5]。按性别统计,男、女性膀胱癌的死亡率分别为 3.75/10 万和 1.24/10 万,男、女性之比为 2.97:1^[6]。城市地区膀胱癌死亡率(2.81/10 万)明显高于农村地区(1.50/10 万)^[6]。

而对分期相同的膀胱癌,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,性激素可能是导致这一结果的重要原因^[8-9]。目前有研究认为女性分娩对膀胱癌可能存在一定保护作用^[10]。膀胱癌可发生在任何年龄,甚至儿童也可能发生^[11]。膀胱癌的年龄发病率在 45 岁前处于较低水平,自 45

岁开始逐渐升高,农村地区发病高峰出现在 80 岁组。膀胱癌的年龄死亡率在 60 岁之前处于较低水平,自 60 岁组逐渐增高,85 岁以上组死亡率最高^[5]。中国相对于其他国家而言,膀胱癌发病水平中等。但近 10 年间,不论是男性还是女性,也不论城市或农村,膀胱癌发病率均呈现逐年增长趋势,应引起重视^[6]。

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。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^[12]。

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,使不同地域间的比较非常困难。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,而非洲国家则以血吸虫感染所致的鳞状细胞癌为主,如在埃及,鳞状细胞癌约占膀胱癌的 75%^[13-14]。

(二) 膀胱癌的危险因素

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。较为明显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,约为 30%~50% 的膀胱癌由吸烟引起,吸烟可使膀胱癌的危险率增加 2~4 倍,其危险率与吸烟强度和时间成正比^[15,16]。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^[17],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、皮革及铝和钢生产^[16-21]。柴油机废气累积也可增加膀胱癌的发生危险^[22]。有学者研究认为商业人士和行政人员、男性的电工和电子业工人有患膀胱癌的倾向;清洁工和助理职业对患膀胱癌有保护作用^[23]。

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)^[24-26]、应用化疗药物环磷酰胺(潜伏期 6~13 年)^[27]、滥用含有非那西汀的止痛药(10 年以上)^[28]、近期及远期的盆腔放疗史^[29-30]、长期饮用砷含量高的水^[31]和氯消毒水^[32]、咖啡^[33]、人造甜味剂^[34]及染发^[35]。另外膀胱癌还可能和遗传有关^[36,37],有家族史者发生

肿
瘤

膀胱癌的危险性明显增加^[38,39],遗传性视网膜母细胞瘤患者的膀胱癌发生率也明显增高^[40]。有关酒精和膀胱癌的关系尚不明确,但有研究显示,饮酒者的膀胱癌发病率是不饮酒者2.53倍^[41]。大量摄入脂肪、胆固醇、油煎食物和红肉可能增加膀胱癌的发病危险^[42],一项新加坡的队列研究报告显示摄入较多的豆类食品可能增加膀胱癌的危险。有研究认为苏打水也是膀胱癌的饮料类危险因素^[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^[44])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质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,广泛存在与烟草和各种化学工业中。烟草代谢产物经尿液排出体外,尿液中的致癌物质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,可使细胞无节制的分裂,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^[45-57]。膀胱癌发生的另外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制基因失活,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^[58],而且,P53、Rb的突变或失活也与膀胱癌侵袭力^[59]及预后密切相关^[59,60]。近来,SYK、CAGE-1等基因的超甲基化被认为与膀胱癌的进展相关^[61]。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EGEF过表达可增加膀胱癌的侵袭力^[62]及转移^[63,64]。

尿路上皮肿瘤具有时间和空间的多中心性,上尿路尿路上皮肿瘤的病史是膀胱尿路上皮癌的重要危险因素,研究表明,上尿路尿路上皮癌治疗后出现膀胱癌的风险累计达15%~50%,但目前尚无可靠的指标对膀胱癌的发病风险进行预测^[65]。

参 考 文 献

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. 2008. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2008. CA Cancer J Clin, 2008, 58 (2): 71-96
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol, 2007, 18: 581-592
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A, Cancer Statistics 2013. CA Cancer J Clin, 2013, 63: 11-30
- 郝捷, 陈万青. 膀胱癌——2012年中国肿瘤登记年报. 军事医学科学出版社, 2012, 97
- 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析. 癌症进展, 2013, 1
- Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. Urology, 2000, 55: 876-880
- Cantor KP, Lynch CF, Johnson D. Bladder cancer, parity, and age at first birth. Cancer Causes Control, 1992, 3: 57-62
- Reid LM, Leav I, Kwan PW, et al. Characterization of a human, sex steroid-responsive transitional cell carcinoma main-tained as a tumor line (R198) in athymic nude mice. Cancer Res, 1984, 44: 4560-4573
- Weibull CE, Eloranta S, Altman D, et al. Childbearing and the Risk of Bladder Cancer: A Nationwide Population-based Cohort Study. Eur Urol, 2013, 63: 733-738
- Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer, 1995, 75: 316-328
- 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
- El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer, 1981, 48: 2643-2648
- Heyns CF, van der Merwe A. Bladder cancer in Africa. Can J Urol, 2008, 15 (1): 3899-3908
- Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case control studies. Int J Cancer, 2002, 86 (2): 289-294
- Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach. Arch Environ Health, 1991, 46: 6-15
- Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2004, 46: 154-160
- 夏溟, 臧美孚, 李汉忠, 等. 中国职业性膀胱癌的生物医学监测及其意义. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24: 684-685
- Bosetti C, Pira E, La Vecchia C. Bladder cancer risk in painters: a review of the epidemiological evidence, 1989-

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics

2004. *Cancer Causes and Control*, 2005, 16 (9):997-1008
20. Marret LD, Hartge P, Meigs JW. Bladder cancer and occupational exposure to lead. *Br J Ind Med*, 1986, 43; 96-100
21. Gaertner RR, Theriault GP. Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2002, 59:655-663
22. Boffetta P, Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology*, 2001, 12 (1):125-130
23. 何广宁, 钟惟德, 毕学成, 等. 膀胱癌发病率与职业因素的多中心病例对照研究. *中华医学杂志*, 2012, 92 (28):1978-1980
24. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol*, 1984, 119:510-515
25. Bedwani R, Renganathan E, El Khwsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*, 1998, 77 (7):1186-1189
26. Griffiths TR, 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
27. 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
28. 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 (5):292-295
29. Kador JM, Day NE, Kittlmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 1995, 63:1-6
30. Nider AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increase subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*, 2008, 180 (5):2005-2009
31. Liou SH, Lung JC, Chen YS, et al. Increases chromosomotype chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a Blackfoot endemic area. *Cancer Res*, 1999, 59:1481-1488
32. 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
33. 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*, 2001, 11:925-931
34. 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
35. Henley SJ, Thun MJ. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer*, 2001, 94:903-906
36. Kiemeny LA, Schoenberg M. Familial transitional cell carcinoma. *J Urol*, 1996, 156:867-872
37. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki 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
38. Kramer AA, Graham S, Burnett WS, et al. Familial aggregation of bladder cancer stratified by smoking status. *Epidemiology*, 1991, 2:145-148
39. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2002, 98:274-278
40. 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
41. 韩瑞发, 潘建刚. 中国人群膀胱癌发病因素的 Meta 分析. *中华泌尿外科杂志*, 2006, 4:243-246
42. Moyad MA. Potential lifestyle and dietary supplement options for the prevention and postdiagnosis of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2002, 29:31-48
43. Radosavljević V, Janković S, Marinković J, et al. Fluid intake and bladder cancer. A case control study. *Neoplasma*, 2003, 50:234-238
44. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89:1453-1457
45. Lipponen P, Eskelinen M, Syrjänen 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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,

肿
瘤

- 16:368-370
50. 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
 51. 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
 52. 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
 53. Schmitz-Drager BJ, Schulz WA, Jurgens B, et al. C-myc in bladder cancer: clinical findings and analysis of mechanism. *Urol Res*, 1997, 25 (suppl 1):S45-S49
 54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. Montie JE. CDC91L1 (PIG-U) is a newly discovered oncogene in human bladder cancer. *J Urol*, 2005, 174:869-870
 58. Williams SG, and Stein JP. Molecular pathways in bladder cancer. *Urol Res*, 2004, 32:373-385
 59. Cordon-Cardo C, Wartinger 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
 60. 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
 61. Kunze E, Wendt M, Schlott T. Promoter hypermethylation of the 14-3-3 sigma, SYK and CAGE-1 genes is related to the various phenotypes of urinary bladder carcinomas and associated with progression of transitional cell carcinomas. *Int J Mol Med*, 2006, 18 (4):547-557
 62. 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
 63. 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
 64. Ocharocnrat P, Modjitakedi 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
 65. Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol*. 2011;29 (2):130-136

二、膀胱癌的诊断

(一) 膀胱癌的临床表现

血尿是膀胱癌最常见的症状,尤其是间歇性全程无痛血尿。血尿出现的时间及出血量和肿瘤恶性程度、分期、大小、数目、形态并不一致。血尿分为肉眼血尿或镜下血尿,据报道^[1,2,3],表现为肉眼血尿的膀胱癌发病率为 17%~18.9%,镜下血尿的膀胱癌发病率为 4.8%~6%。

膀胱癌患者亦有以尿频、尿急、尿痛,即膀胱刺激症和盆腔疼痛起病,此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^[4],而 Ta、T1 期肿瘤常无此类症状^[5]。

其他症状还有输尿管梗阻所致腰部疼痛、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。

体检触及盆腔包块是局部进展性肿瘤的证据^[4]。体检还包括经直肠、经阴道指检和麻醉下腹部双合诊等,不过,体格检查在 Ta、T1 期膀胱癌中的诊断价值有限^[5]。

(二) 影像学检查

1. 超声检查 随着高分辨率的超声探头的出现,超声检查膀胱和上尿路的影像水平不断提高,且不需要使用造影剂,超声作为一线检查方法在诊断泌尿系统疾病方面应用越来越广泛。超声检查可通过三种途径(经腹、经直肠、经尿道)进行。据报道,经腹部超声诊断膀胱癌的敏感性为 63%~98%,特异性为 99%^[1]。可以同时检查肾脏、输尿管和腹部其他脏器。经直肠超声显示膀胱三角区、膀胱颈和前列腺较清楚。经尿道膀胱内超声检查需要麻醉,但影像清晰,分期准确性较高^[6]。国外报道经尿道膀胱内超声判定肿瘤分期

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%^[6,7]。和其他影像学检查一样,超声检查无法诊断膀胱原位癌。

彩色多普勒超声检查可以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^[8]。

2. 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置疑,因为其获得的重要信息量较少^[9,10]。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T₁高级别肿瘤(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^[11]。

3. 计算机断层成像(computed tomography, CT) CT在诊断膀胱肿瘤和评估膀胱癌浸润范围(特别是显示膀胱外肿瘤浸润)方面有一定价值。如果膀胱镜发现肿瘤为广基无蒂、恶性度高、有肌层浸润的可能时可行CT检查^[4],以了解肿瘤的浸润范围。

近年来,多排(64~128排)螺旋CT分辨率大大提高,可以发现较小肿瘤(1~5mm)^[12,13],但是原位癌仍不易被发现。不能很好的了解输尿管情况,不能准确区分非肌层浸润膀胱癌(Ta、T₁)和T₂期膀胱癌,不能区分肿大淋巴结是转移还是炎症,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^[14]。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^[14]。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^[15]。

CTU(CT泌尿道成像)可替代传统IVU检查,可提供更多的检查信息,而缺点是更多的射线暴露量^[16]。

CT仿真膀胱镜不能完全替代膀胱镜,但有其应用价值,是膀胱镜禁忌患者的替代和补充方法^[15],但临床实用性还有待于进一步评估。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,扫描后将所获数据进行三维重建。另一种方法是经静脉或经膀胱注入造影剂进

行对比^[17-19]。采用CT仿真膀胱镜检查准确率为88%,对>5mm的肿块能准确识别,并可以显示小至2mm的黏膜异常^[18]。

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^[20]。

4. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) MRI检查膀胱,T₁加权像尿液呈极低信号,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,而大多数膀胱肿瘤为中等信号。低信号的逼尿肌出现中断现象提示肌层浸润。因此,MRI有助于肿瘤分期。动态增强MRI在显示是否有尿路上皮癌存在以及肌层浸润深度方面准确性高于CT或非增强MRI^[21]。由于膀胱肿瘤的平均表观弥散系数(ADC)较周围组织低,弥散加权成像(DWI)可能在评估肿瘤侵犯周围组织中价值^[20]。

在分期方面,MRI优于CT,准确性分别为78~90%和67~85%^[22,23]。钆增强MRI对膀胱癌分期准确率为62%,32%出现分期过高,但在鉴别肿瘤是否浸润肌层以及是否局限于膀胱方面准确率可达85%和82%^[24]。应用增强剂行MRI检查也可发现正常大小淋巴结有无转移征象^[25]。例如,应用超顺磁性的氧化铁纳米颗粒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^[21],有报道此检查对正常大小淋巴结是否存在转移进行术前判定,敏感性为58.3%,特异性为83.0%,准确率为76.4%。而且假阴性的淋巴结多为直径小于5mm者^[26]。对于术前预判淋巴结清扫范围有一定参考价值^[27,28]。

鉴于高能量MRI以及钆剂等造影剂应用时间较短,其安全性和优越性都需要进一步评价。对造影剂过敏的或肾功能不全的患者可行MRU(磁共振水成像),有助于了解上尿路情况。

肿
瘤

应用 MRI 仿真膀胱镜诊断肿瘤效果较好(包括诊断较小肿瘤)^[29,30]。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^[31]。和 CT 仿真膀胱镜一样,其在临床的实用性也有待进一步评估。

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^[32]。

5. 骨扫描(bone scan) 主要用于检查有无骨转移病灶以明确肿瘤分期,在浸润性肿瘤患者出现骨痛或碱性磷酸酶增高时,或拟行根治性膀胱切除的患者怀疑有骨转移时^[4],可选择使用。

6. 胸部检查 术前应常规作胸部 X 线检查,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^[32]。

7. 正电子发射-计算机断层扫描显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 一般不作为常规诊断方法,因示踪剂 FDG(氟脱氧葡萄糖)经肾脏排泌入膀胱显像会影响对已经摄取示踪剂肿瘤的判断。但也有报道采用排空膀胱并用 50~100ml 生理盐水冲洗后显像^[33]或者利尿后延迟显像的方法可以减少膀胱内示踪剂的影响。

目前已有使用新型示踪剂(如胆碱、蛋氨酸、乙酸)的报道,¹¹C-胆碱和¹¹C-乙酸均不经泌尿系统排泄,因此有效的避免了对膀胱肿瘤显像的干扰^[34]。有限的数据显示¹¹C-胆碱和¹¹C-乙酸可能是检测淋巴结转移的一种很有前途的示踪剂,但还需进一步证实^[34-39]。

对比研究以及荟萃分析显示,PET/CT 诊断淋巴结转移的准确率优于 CT 和 MRI^[39-42]。因此 PET/CT 在术前淋巴结转移以及软组织肿块的鉴别尤其是术后随访方面有一定优势,可选择性使用。由于显像机制不同,在骨转移瘤诊断方面 PET/CT 尚不能取代 MRI 和核素骨扫描。

(三) 尿细胞学及肿瘤标志物检查

1. 尿细胞学 尿细胞学检查是膀胱癌诊断和术后随访的主要方法之一。尿标本的采集一般是通过自然排尿,也可以通过膀胱冲洗,这样能得到更多的癌细胞,利于提高诊断率。尿标本应尽量采用新鲜尿液,但晨起第一次尿由于细胞溶解比率高而不适合进行尿细胞学的检查。尿细胞学阳

性意味着泌尿道的任何部分,包括:肾盂、肾盂、输尿管、膀胱和尿道,存在尿路上皮癌的可能。根据文献报道^[43],尿细胞学检测膀胱癌的敏感性为 13%~75%,特异性为 85%~100%。敏感性与癌细胞恶性分级密切相关,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,另一方面由于癌细胞之间黏结相对紧密,没有足够多的癌细胞脱落到尿中而被检测到,所以尿细胞学阴性并不能排除低级别尿路上皮癌的存在;相反,分级高的膀胱癌或原位癌,敏感性和特异性均较高^[44-46]。尿标本中癌细胞数量少、细胞的不典型或退行性变、泌尿系感染、结石、膀胱灌注治疗和检查者的技术差异等因素会影响尿细胞学检查结果^[47,48]。

流式细胞分析技术也可应用于尿细胞学检查,且相对简便客观,其原理是应用 DNA 特异性的荧光剂将尿液中脱落细胞染色质染色,应用计算机自动测量染色体数量。由于肿瘤细胞的增殖分裂旺盛,呈现多倍体的情况。一般来说,二倍体代表低度恶性肿瘤,三到四倍体为高度恶性肿瘤,而四倍体及以上则代表恶性程度更高,预后更差^[49-51]。和细胞病理学类似,尿液中脱落肿瘤细胞数量也影响流式细胞分析结果。因此诊断膀胱癌的敏感性和特异性也和肿瘤分化程度和分期相关^[52]。

尿液中白细胞也会被染色而干扰结果,利用角蛋白或 6 氨基乙酰乙酸等标记肿瘤细胞的特异性荧光染色剂有助于减少干扰,提高准确率^[53,54]。但流式细胞分析仍不能在临床上替代细胞病理学。

2. 尿膀胱癌标志物 为了提高无创检测膀胱癌的水平,尿膀胱癌标志物的研究受到了很大的关注,美国 FDA 已经批准将 BTastat、BTatrak、NMP22、FDP、ImmunoCyt 和尿荧光原位杂交技术(Fluorescence in situ hybridization, FISH)用于膀胱癌的检测。多项研究显示 FISH 技术具有较高的敏感性和特异性^[55-58]。目前已有多种商品化的 FISH 试剂盒用于临床。但对于有膀胱炎症、结石、放疗等病史者的尿液标本中,反应性脱落细胞可能造成 FISH 结果的特异性降低^[59]。国内有学者研究显示尿液纤维连接蛋白(Fibronectin)有助于鉴别肌层浸润性膀胱癌,联合尿液纤维连接蛋白与尿肌酐比值可用于预测术后肿瘤的残留^[60,61]。

其他还有许多的标志物,如:端粒酶、存活素(survivin)、微卫星分析、CYFRA21-1 和 LewisX 等,在检测膀胱癌的临床研究中显示了较高的敏感性和特异性^[43]。虽然大部分尿液膀胱癌标记物显示出了较高的敏感性,但是其特异性却普遍低于尿细胞学检查。

近年来也有检测尿液 RNA 和 DNA 标志物的报道,其中一项包括 485 例肉眼血尿患者入组的多中心研究显示, RNA 标志物 μ RNA 和 Cxbladder 检出膀胱癌的敏感性高于细胞病理学和 NMP22。尤其对于高级别或者 T1 分期及以上的膀胱癌的敏感性和特异性更高^[62]。到目前为止,仍然没有一种理想的标志物能够取代膀胱镜和尿细胞学检查而对膀胱癌的诊断、治疗、术后随访和预后等方面做出足够的判断^[43,63,64]。相信随着新技术的出现,尿膀胱癌标志物有较好的应用前景^[64]。

(四) 内镜检查

1. 膀胱镜检查 and 活检 膀胱镜检查 and 活检是诊断膀胱癌最可靠的方法。通过膀胱镜检查可以明确膀胱肿瘤的数目、大小、形态(乳头状的或广基的)、部位以及周围膀胱黏膜的异常情况,同时可以对肿瘤和可疑病变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,该方法具有损伤小、视野无盲区、相对舒适等优点。孙颖浩等采用“超声膀胱软镜”能准确显示肿瘤浸润膀胱壁的深度,为膀胱癌的术前分期诊断提供新的模式^[65,66]。

膀胱肿瘤可以是多灶性的,非肌层浸润性膀胱癌可以伴有原位癌或发育不良,表现为类似炎症的淡红色绒毛样的黏膜改变,也可以表现为完全正常膀胱黏膜。

不建议对非肌层浸润性膀胱癌的正常膀胱黏膜进行常规的随机活检或选择性活检,因为发现原位癌的可能性很低(小于 2%),特别是对于低危的膀胱癌^[67]。但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。在尿细胞学检查阳性而膀胱黏膜表现为正常、怀疑有原位癌存在时,应考虑行随机活检^[68]。如果膀胱肿瘤为原位癌、多发性癌或者肿瘤位于膀胱三角区或颈部时,并发前列腺部尿道癌的危险性增加,建议行前列腺部尿道活检,此外,尿细胞学阳性或前列腺部尿道黏膜表现异常时,也应行该部位的

活检^[69,70]。

(1) 荧光膀胱镜(fluorescence cystoscopy): 荧光膀胱镜检查是通过向膀胱内灌注光敏剂,如:5-氨基酮戊酸(5-ALA)、Hexaminolaevulinate (HAL) 或 Hypericin,产生的荧光物质能高选择的积累在新生的膀胱黏膜组织中,在激光激发下病灶部位显示为红色荧光,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或原位癌,检出率可以提高 14%~25%^[71,72]。近年来研究发现,吡柔比星也可以作为一种荧光染色剂,在荧光下可提高对膀胱内微小病变和扁平病变尤其是原位癌的检出率^[73]。在怀疑有膀胱原位癌或尿细胞学检查阳性而普通膀胱镜检查正常时,应该考虑使用荧光膀胱镜做进一步检查^[74]。但在荧光膀胱镜引导下膀胱肿瘤电切术,能否降低肿瘤的术后复发率仍未有定论^[75-78]。对肿瘤的进展率和患者生存率的影响还有待于做进一步的临床观察^[79]。荧光膀胱镜的缺点是诊断膀胱癌的特异性相对不高,炎症、近期膀胱肿瘤电切术和膀胱灌注治疗会导致假阳性结果^[79,80]。

(2) 窄谱光成像(NBI)膀胱镜:窄谱光成像(narrow band imaging, NBI)的原理是通过滤光器过滤掉普通内镜氙灯光源所发出红、蓝、绿中的宽带光谱,选择 415nm、540nm 的窄带光。其显示黏膜表面微细结构和黏膜下血管较传统的白光模式内镜清楚,立体感更强,有助于微小病灶的早期发现与诊断。文献报道白光和 NBI 膀胱镜对膀胱肿瘤诊断的敏感度、特异度和准确率分别为 77.7% 和 92.9%、82.7% 和 73.5%、79.3% 和 86.7%,两者对膀胱原位癌诊断的敏感度、特异度和准确率分别为 68.3% 和 87.8%、82.9% 和 77.1%、75% 和 82.9%。当同时使用两者进行检查时,仅能通过 NBI 发现而不能通过白光发现的肿瘤占 17.1%,反之仅占 1.9%^[81]。有 42% 尿细胞学阳性而白光膀胱镜镜检阴性患者在接受 NBI 膀胱镜检查时发现膀胱肿瘤^[82]。

在 NBI 指示下进行膀胱肿瘤电切手术,与白光下电切术相比,能够降低至少 10% 的术后 1 年复发率^[83]。

2. 诊断性经尿道电切术(transurethral resection, TUR) 如果影像学检查发现膀胱内有肿瘤样病变,可以省略膀胱镜检查,直接行诊断性 TUR,这样可以达到两个目的,一是切除肿瘤,二

肿瘤 是明确肿瘤的病理诊断和分级、分期,为进一步治疗以及判断预后提供依据^[84]。

TUR 方法:如果肿瘤较小(小于 1cm),可以将肿瘤与其基底的部分膀胱壁一起切除送病理检查;如果肿瘤较大,则行分步骤切除,先将肿瘤的突起部分切除,然后切除肿瘤的基底部分,基底部分应包含膀胱壁肌层,最后切除肿瘤的周边区域,将这三部分标本分别送病理检查^[84,85]。TUR 时尽量避免烧灼,以减少对本组织的破坏^[86]。

(五) 膀胱癌的组织病理学

1. 膀胱癌的组织学类型 被覆尿路上皮统称为尿路上皮(urothelium)或移行细胞(transitional cell),本指南中主要采用尿路上皮的概念。

膀胱癌包括尿路上皮(移行细胞)癌、鳞状细胞癌和腺细胞癌,其次还有较少见的小细胞癌、混合型癌、癌肉瘤及转移性癌等。其中,膀胱尿路上皮癌最为常见,占膀胱癌的 90% 以上^[87,88];膀胱鳞状细胞癌比较少见,约占膀胱癌的 3%~7%。膀胱腺癌更为少见,占膀胱癌的比例 <2%^[87-91],膀胱腺癌是膀胱外翻患者最常见的癌^[92,93]。

2. 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^[94], WHO 2004^[95])。

(1) WHO1973 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 2-1)。

表 2-1 WHO 1973 膀胱尿路上皮癌恶性程度分级系统

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

(2) WHO2004 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(移行细胞)癌新分类法^[96],2004 年 WHO 正式公布了这一新的分级法^[95]。此分级法将尿路上皮肿瘤分为低度恶性潜能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 2-2)(www.pathology.jhu.edu/bladder 上可以查到各级膀胱肿瘤的详细描述)。低度恶性潜能尿路上皮乳头状肿瘤的定义为尿路上皮乳头状肿瘤,其细胞形态正常,无恶性肿瘤的细胞学特征。虽然,此种尿路上皮肿瘤进展的风险很小,但不完全属于良性病变,仍有复发的可能。WHO 1973 和 WHO 2004 分级法是两个不同的分类系统,二者之间不能逐一对应(表 2-3)。新的 WHO2004 分级法是否优于 WHO 1973 分级法还需要更多的临床试验验证^[97]。目前存在同时使用 WHO 1973, WHO 2004 分级标准的情况,为了统一膀胱肿瘤的分级标准,更好地反映肿瘤的危险倾向,建议使用 WHO 2004 分级法。

表 2-2 WHO 2004 膀胱尿路上皮癌恶性程度分级系统

乳头状瘤
低度恶性潜能尿路上皮乳头状瘤
乳头状尿路上皮癌,低级别
乳头状尿路上皮癌,高级别

3. 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指标之一。目前普遍采用国际抗癌联盟(Union Internationale Contre le Cancer, UICC)的 2009 年第 7 版 TNM 分期法^[98](表 2-4)。

膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌(Tis、T_a、T₁)和肌层浸润性膀胱癌(T₂ 以上)。原位癌(Tis)虽然也属于非肌层浸润性膀胱癌,但一般分化差,向肌层浸润性进展的几率较高,属于高度恶性的肿瘤^[99]。因此,应将原位癌与 T_a、T₁ 期膀胱癌加以区别。

表 2-3 WHO 2004 和 WHO1973 分级法的对比^[100]

	1 级	2 级	3 级
WHO 1973 分级			
	PUNLMP	低级别	高级别
WHO 2004 分级			

表 2-4 膀胱癌 2009 TNM 分期

T (原发肿瘤)	
Tx	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Ta	非浸润性乳头状癌
Tis	原位癌 (Carcinoma in situ, CIS) (又称“扁平癌”)
T1	肿瘤侵入上皮下结缔组织
T2	肿瘤侵犯肌层
T2a	肿瘤侵犯浅肌层 (内 1/2)
T2b	肿瘤侵犯深肌层 (外 1/2)
T3	肿瘤侵犯膀胱周围组织
T3a	显微镜下发现肿瘤侵犯膀胱周围组织
T3b	肉眼可见肿瘤侵犯膀胱周围组织 (膀胱外肿块)
T4	肿瘤侵犯以下任一器官或组织, 如前列腺、精囊、子宫、阴道、盆壁和腹壁
T4a	肿瘤侵犯前列腺、精囊、子宫或阴道
T4b	肿瘤侵犯盆壁或腹壁
N (区域淋巴结)	
Nx	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	真骨盆区 (髂内、闭孔、髂外、骶前) 单个淋巴结转移
N2	真骨盆区 (髂内、闭孔、髂外、骶前) 多个淋巴结转移
N3	髂总淋巴结转移
M (远处转移)	
Mx	远处转移无法评估
M0	无远处转移
M1	远处转移

推荐意见

1. 膀胱肿瘤患者需询问病史, 做体格检查、超声、IVU 或泌尿系 CT/MRI 检查及胸部 X 线检查。
2. 对所有怀疑膀胱癌的患者应行膀胱镜检查及病理活检或诊断性 TUR 及病理检查。
3. 对怀疑原位癌、尿脱落细胞阳性而无明确黏膜异常者应考虑随机活检, 可选择行荧光膀胱镜或 NBI 膀胱镜检查。
4. 对肌层浸润性膀胱癌疑有骨转移者, 可选择骨扫描检查。
5. 尿膀胱癌标志物是一种无创检查方法, 对可疑尿路上皮肿瘤或中、高危术后患者, 可选择使用。

6. 推荐采用膀胱癌 2009 TNM 分期系统 (UICC) 进行病理学分期。为了统一标准, 方便学术交流, 建议使用 WHO 2004 分级法进行组织学分级。

参考文献

1. Datta SN, Allen GM, Evans R, et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. Ann R Coll Surg Engl, 2002, 84 (3): 203-205
2. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. BJU Int, 2006, 97 (2): 301-305
3. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years' follow-up. Urology, 2008, 71 (1): 13-16
4. Stenzl A, Cowan NC, Santis MD, et al. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology, 2008
5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. European Association of Urology, 2008
6. 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
7. 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
8. 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
9. Goessl C, Knispel HH, Miller K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol, 1997, 157: 480-481
10. 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
11. 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
12. Tsampoulas C, Tsili AC, Giannakis D, et al. 16-MDCT cystoscopy in the evaluation of neoplasms of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol, 2008; 190: 729-735
13. Panebianco V, Osimani M, Lisi D, et al. 64-detector row

肿
瘤

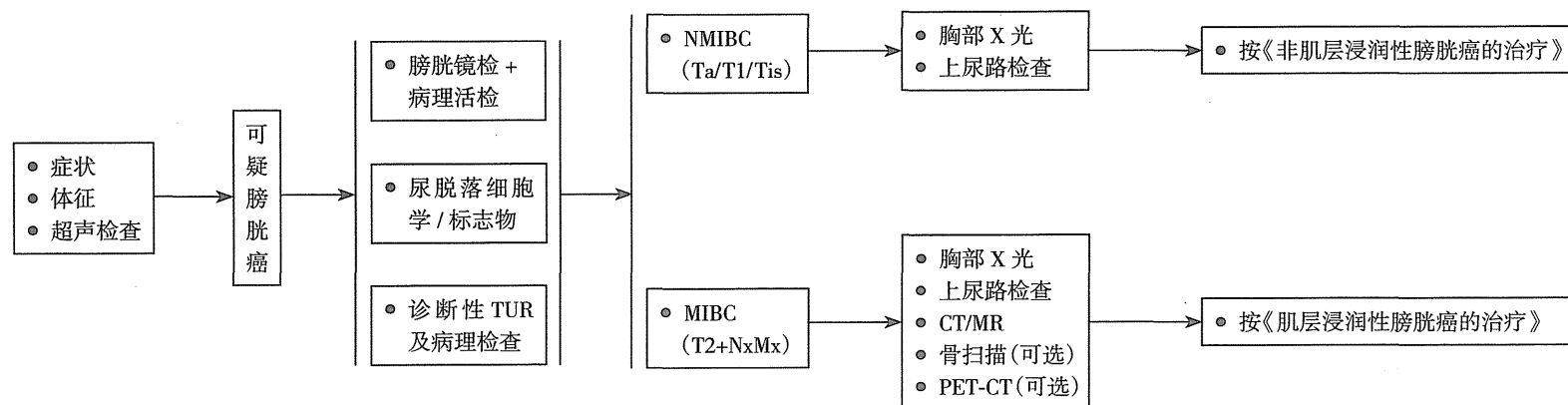
- CT cystography with virtual cystoscopy in the detection of bladder carcinoma: preliminary experience in selected patients. *Radiol Med*, 2008; 114 (1): 52-69
14. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000, 163, 1693-1696
15. 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
16. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol*, 2006, 16: 1670-1686
17. 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
18. 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
19. Nambirajan T, Sohaib SA, Muller-Pollard C, et al. Virtual cystoscopy from computed tomography: a pilot study. *BJU Int*, 2004, 94: 828-831
20. 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
21. Mallampati GK, and Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2004, 12: 545-555
22. Akmangit I, Lakadamyali H, Oto A, et al. Staging of urinary bladder tumors with CT and MRI. *Tani Girisim Radyol*, 2003; 9 (1): 63-39
23. Fernández Mena FJ, Moreno-Torres YC. Bladder cancer. *Arch Esp Urol*. 2001; 54 (6): 493-510
24. 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
25. 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
26. Triantafyllou M, Studer UE, Birkhäuser FD, et al. Ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide allow for the detection of metastases in normal sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and/or prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (3): 616-624
27. Taher AN, Kotb MH. Bone metastases in muscle-invasive bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2006, 18 (3): 203-208
28. Bostrom PJ, van Rhijn BWG, Fleshner N, et al. Staging and staging errors in bladder cancer. *Eur Urol Suppl*, 2010, 9: 2-9
29. 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
30. Lammle M, Beer A, Settles M, et al. Reliability of MR imaging-based virtual cystoscopy in the diagnosis of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178: 1438-1488
31. Beer A, Saar B, Zantl N, et al. MR cystography for bladder tumor detection. *Eur Radiol*, 2004, 14: 2311-2319
32. Messing EM. 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. 2761
33. Mertensa LS, Bruinb NM, Vegth E, et al. Catheter-assisted 18F-FDG-PET/CT imaging of primary bladder cancer: a prospective study. *Nuclear Medicine Communications*, 2012, 33: 1195-1201
34. Schafer JA, Williams Jr JC. Transport of metabolic substrates by the proximal nephron. *Annual Review of Physiology* 1985; 47: 103-25
35. Vargas HA, Akin O, Schöder H, et al. Prospective evaluation of MRI, 11C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (12): 4131-4137
36. Jana S, Blaufox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med*, 2006, 36: 51-72
37. Picchio M, Treiber U, Beer AJ, et al. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med*, 2006, 47: 938-944
38. Gofrit ON, Mishani E, Orevi M, et al. Contribution of 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography to preoperative staging of advanced transitional cell carcinoma. *J Urol*, 2006, 176: 940-944
39. Apolo AB, Riches J, Schöder H, et al. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (25): 3973-3978
40. Lodde M, Lacombe L, Friede J, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2010, 106 (5): 658-663
41. Nayak B, Dogra PN, Naswa N, et al. Diuretic 18F-FDG PET/CT imaging for detection and locoregional staging of urinary bladder cancer: prospective evaluation of a novel technique. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40: 386-393
42. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (9): 2411-2416
43. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic

- review. *EurUrol*, 2005, 47: 736-748
44. Grégoire 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
 45. Kannan V, Bose S. Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. A challenge in urinary cytology. *ActaCytol*, 1993, 37: 899-902
 46. 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
 47. Roy JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *UrolClin North Am*, 1992, 19: 435-453
 48. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *EurUrol*, 2002, 41 (3): 284-289
 49. Tribukait B. Flow cytometry in assessing the clinical aggressiveness of genitourinary neoplasms. *World J Urol*, 1987, 5 (2): 108-122
 50. Winkler HZ, Nativ O, Hosaka Y, et al. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy in squamous cell bladder cancer. *J Urol*, 1989, 141: 297
 51. Wijkstrom H, Tribukait B. Deoxyribonucleic acid flow cytometry in predicting response to radical radiotherapy of bladder cancer. *J Urol*, 1990, 144: 646
 52. Bellaoui H, Chefchaoui MC, Lazrak N, et al. Flow cytometric DNA analysis and cytology in diagnosis and prognosis of bladder tumors: preliminary results of a comparative study of bladder lavage. *Ann Urol (Paris)*, 2002, 36 (1): 45-52
 53. Hajazi A, Devoneck M, Bouvier R, et al. Flow cytometry study of cytokeratin 18 expression according to tumor grade and deoxyribonucleic acid content in human bladder tumors. *J Urol*, 1989, 141: 522
 54. Cunderlíková B, Wahlqvist R, Berner A, et al. Detection of urinary bladder cancer with flow cytometry and hexaminolevulinic acid in urine samples. *Cytopathology*, 2007, 18, 87-95
 55. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005, 66 (6 Suppl 1): 35-63
 56. Sarosdy MF, Schellhammer P., Bokinsky G., et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol*, 2002, 168 (5): 1950-1954
 57. Friedrich MG, Toma MI, Hellstern A, et al. Comparison of multitarget fluorescence in situ hybridization in urine with other noninvasive tests for detecting bladder cancer. *BJU Int*, 2003, 92 (9): 911-914
 58. Halling KC, King W, Sokolova IA, et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol*, 2002, 167 (5): 2001-2006
 59. Tapia C, Glatz K, Obermann EC, et al. Evaluation of chromosomal aberrations in patients with benign conditions and reactive changes in urinary cytology. *Cancer Cytopathol*, 2011, 119 (6): 404-410
 60. 沈周俊, 魏克湘, 杨松森, 等. 尿液纤维连接蛋白对浸润性膀胱移行上皮癌的诊断意义. *中华泌尿外科杂志*, 1993, 14 (1): 27-29
 61. Li LY, Yang M, Zhang HB, et al. Urinary fibronectin as a predictor of a residual tumour load after transurethral resection of bladder transitional cell carcinoma. *BJU Int*, 2008; 102 (5): 566-571
 62. O'Sullivan P, Sharples K, Dalphin M, et al. A Multigene Urine Test for the Detection and Stratification of Bladder Cancer in Patients Presenting with Hematuria. *J Urol*, 2012, 188: 741-747
 63. 王春荣, 林宗明. 膀胱肿瘤标记物的研究进展. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26: 12-15
 64. Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *EurUrol*, 2008, 53 (6): 1129-1137
 65. 张振声, 蔡小兵, 许传亮, 等. “超声膀胱软镜”可辅助用于初发膀胱肿瘤术前分期诊断. *第二军医大学学报*, 2011, 32 (6): 590-594
 66. 许传亮, 张振声, 吴承耀, 等. 超声支气管镜在膀胱占位性病变诊断中的初步应用 (附 22 例报告). *第二军医大学学报*. 2011, 32 (6): 585-589
 67. Van der Meijden A, Oosterlinck 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. *EurUrol*, 1999, 35: 267-271
 68. 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
 69. Matzkin H, Slolway MS, Hardeman S, et al. Transitional carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991, 146 (5): 1207-1212
 70. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factor for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *EurUrol*, 2005, 48 (5): 760-763
 71. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuechel R, et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol*, 1996, 155: 105-110

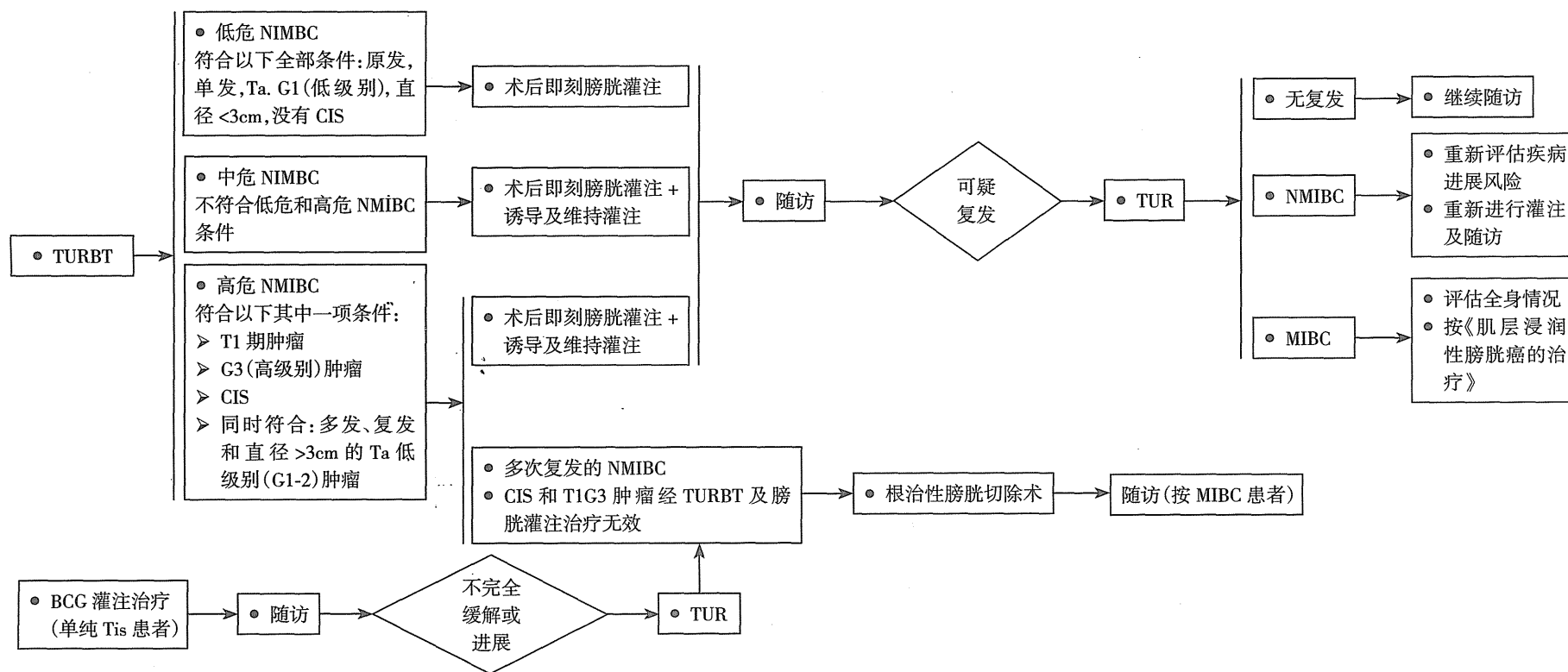
- 肿 72. Grossman HB, Gomella LG, Fradet Y, et al. The use of hexix and fluorescence cystoscopy as an adjunct in the
瘤 diagnosis of stage Ta/T1 urothelial cancer in the urinary bladder. *J Urol*, 2004 [Abstract 3877]
73. Han J, Lin T, Xu K, et al. Improved detection of nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder using pirarubicin endoscopy: a prospective, single-center preliminary study. *J Endourol*, 2010, 24 (11): 1801-1806
74. Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *EurUrol*, 2005, 48: 363-371
75. Brown FM. Urine cytology, Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am*, 2000, 27: 25-37
76. Denzinger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*, 2007, 69: 675-679
77. Maximilian Burger, Dirk Zaak, Christian G. Stief, et al. Photodynamic Diagnostics and Noninvasive Bladder Cancer: Is It Cost-Effective in Long-Term Application? A Germany-Based Cost Analysis. *EurUrol*, 2007, 52: 142-147
78. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology, 2012
79. Dieter Jocham, Herbert Stepp, Raphaela Waidelich. Photodynamic Diagnosis in Urology: State-of-the-Art. *EurUrol*, 2008, 53: 1138-1150
80. Tritschler S, Scharf S, Karl A, et al. Validation of the diagnostic value of NMP221 BladderChek1 test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis. *EurUrol*, 2007, 1: 403-408
81. Shen YJ, Zhu YP, Ye DW, et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a "second look" matters? *Int Urol Nephrol*, 2012, 44 (2): 451-457
82. Zhu YP, Shen YJ, Ye DW, et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of clinically unconfirmed positive urine cytology. *Urol Int*, 2012, 88 (1): 84-87
83. Naselli A, Introini C, Timossi L, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol*, 2012, 61 (5): 908-913
84. 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
85. Shelfo SW, Brady JD, Soloway MS. Transurethral resection of bladder cancer. *Atlas of Urol Clin NA*, 1997, 5: 1
86. 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. *EurUrol*, 2002, 41: 523-531
87. Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, et al. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. *Cancer*, 1996: 78: 1505-1513
88. 顾方六. 尿路上皮肿瘤的的诊断和治疗 // 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004. 959-980
89. 董胜国, 周荣祥. 膀胱肿瘤. 北京: 人民卫生出版社, 2007. 22-45
90. 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
91. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer*, 1995, 75 (suppl): 316-328
92. Bennett JK, Wheatly JK, Walton KN. 10-year experience with adenocarcinoma of the bladder. *J Urol*, 1984, 131: 262-263
93. 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
94. Mostofi FK, Sorbin LH, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, No 10. WHO, Geneva, 1973
95. 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
96. 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
97. Lopez-Beltran, and Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO Classification. *EurUrol*, 2004, 46: 170-176
98. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265
99. Lamm DL. Cancer in situ. *Urol Clin North Am*, 1992, 19: 499-508
100. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms *Eur Urol*, 2007, 51 (4): 889-98

三、膀胱癌的诊断和治疗策略

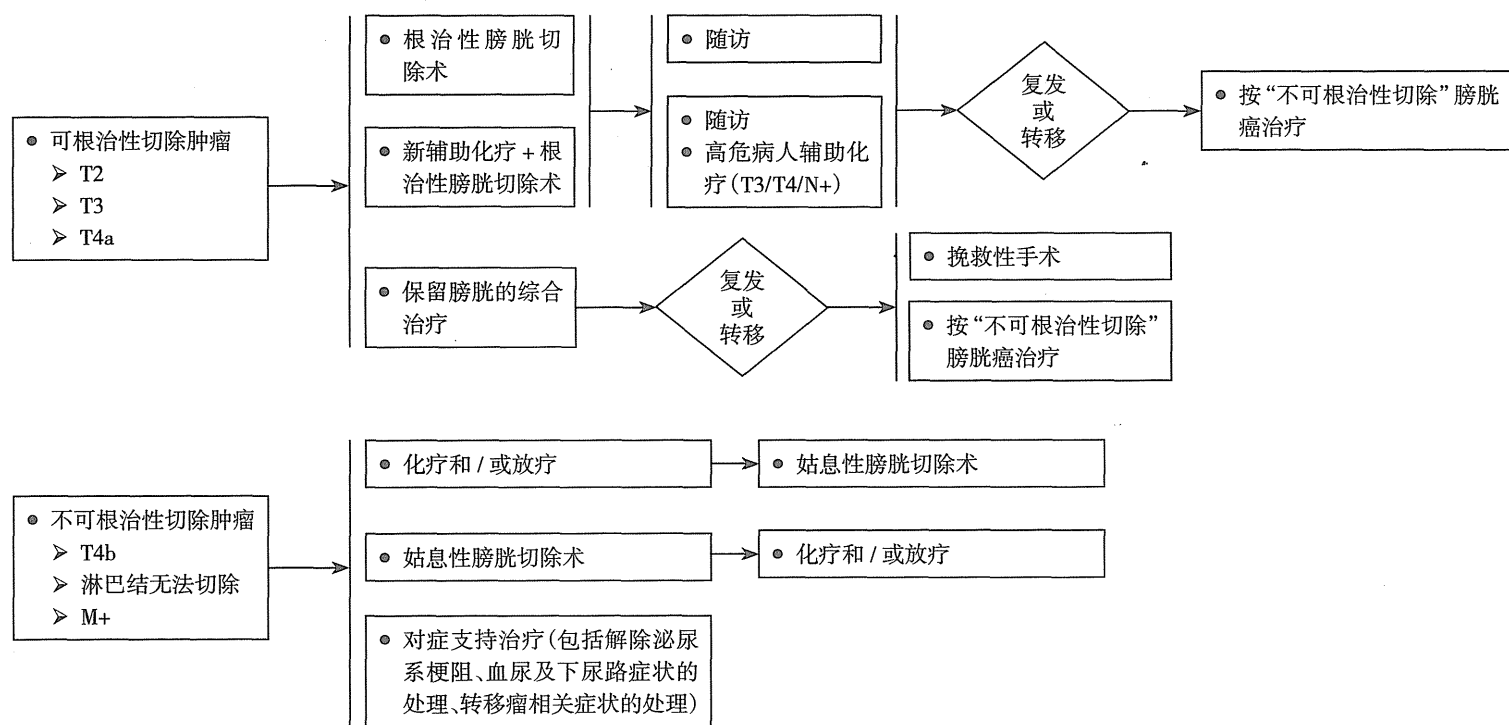
(一) 膀胱癌的诊断策略



(二) 非肌层浸润性膀胱癌的治疗



(三) 肌层浸润性膀胱癌的治疗



四、非肌层浸润性膀胱癌的治疗及随访

(一) 非肌层浸润性膀胱癌的危险度分级

非肌层浸润性膀胱癌(non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC), 既往称为表浅性膀胱癌(superficial bladder cancer), 占初发膀胱肿瘤的70%, 其中Ta占70%、T1占20%、Tis占10%^[1]。Ta和T1分期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, 故T₁期肿瘤较容易发生扩散^[2]。

影响NMIBC复发和进展的危险因素有: 肿瘤的数量、大小、分期、分级, 复发的频率以及是否存在原位癌(carcinoma in situ, CIS)。与复发相关的主要危险因素为肿瘤的数量(≥ 8 个)和复发的频率(>1 次/年), 与进展相关的主要危险因素为肿瘤的分期(T₁)、分级(G3或高级别尿路上皮癌)和存在CIS^[3-7]。根据复发风险及预后的不同, NMIBC可分为以下三组:

低危 NMIBC	原发、单发、TaG1(低级别尿路上皮癌)、直径 <3 cm, 没有CIS。(注: 必须同时具备以上条件才是低危非肌层浸润性膀胱癌)
中危 NMIBC	所有不包含在低危和高危分类中的NMIBC
高危 NMIBC	以下任何一项: ① T ₁ 期肿瘤 ② G3(或高级别尿路上皮癌) ③ CIS ④ 同时满足: 多发、复发和直径 >3 cm的TaG1G2(或低级别尿路上皮癌)

(二) 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(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)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、分期都需要根据首次TURBT后的病理结果确定^[8,9]。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。TURBT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立。

对于怀疑有多发性肿瘤、原位癌或高级别肿瘤的患者, 如尿细胞学阳性或膀胱活检为高级别肿瘤, 推荐采用荧光引导下的电切。NBI能更好的对比正常膀胱黏膜与富含血管的肿瘤组织, 初步研究发现在NBI引导下电切能提高肿瘤的发现率^[10], 这还需大规模多中心研究来证实。

非肌层浸润性膀胱癌电切术后, 相当多的肿瘤复发是由于肿瘤残余造成的^[11,12], 特别是中、高分级的T₁期膀胱癌, 据文献报道首次电切术后肿瘤残余率可以达到33.8%~36%^[13,14], 此外, 由于电切技术和送检肿瘤标本质量问题, 首次电切还可以造成一部分肿瘤的病理分期偏差^[15,16]。一些学者建议^[15-18], 对非肌层浸润性膀胱癌在首次电切术后短期内进行二次TUR, 特别是对那些高风险的T₁期膀胱癌, 可以降低术后肿瘤复发率和进展率, 并且可以获得更准确的肿瘤病理分期。文献报道^[14], 二次TUR可以使T₁期膀胱癌患者术后的肿瘤复发率由63.24%降到25.68%, 肿瘤进展率由11.76%降到4.05%。

符合以下情况者建议行二次TUR:

- 1) 首次TURBT不充分;
- 2) 首次电切标本中没有肌层组织, TaG1(低级别)肿瘤和单纯原位癌除外;
- 3) T₁期肿瘤;
- 4) G3(高级别)肿瘤, 单纯原位癌除外。

关于二次电切的时间和方案暂无一致的观点, 大多数推荐术后2~6周行二次电切^[19,20], 手术中对原肿瘤部位需要再次切除。

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^[21,22]。但术前需进行肿瘤活检以便进行病理诊断。2 μ m连续激光的能量被组织中的水分完全吸收而达到汽化切割作用, 可用于准确的汽化切割膀胱壁各层, 不影响肿瘤病理分期, 已有报道用于治疗非肌层浸润性膀胱癌^[23-25]。已经应用于临床的激光还包括钬激光^[26-28], 国内也有利用绿激光治疗非肌层浸润性膀胱癌的报道^[29,30]。

3. 其他治疗选择

(1) 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^[31,32]。TURBT 术后复发和 BCG 灌注治疗失败患者也可选用光动力学治疗。

临床常用膀胱内灌注 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)^[33]、氨基酮戊酸己酯(hexaminolevulinate, HAL)^[34], 疗效有待多中心大样本的临床结果证实。

(2) 膀胱部分切除术: 由于绝大部分非肌层浸润性膀胱肿瘤可通过 TURBT 切除, 而且膀胱部分切除术后, 肿瘤复发率高和高级别肿瘤进展率高^[35,36], 因此, 除了极少数患者如孤立的、低级别的膀胱憩室内肿瘤外, 不宜选择膀胱部分切除术。

(3) 根治性膀胱切除术: 对于 BCG 治疗失败的患者, 强烈推荐行根治性膀胱切除术。

有专家认为, 以下一些高危情况可考虑行即刻根治性膀胱切除术^[37-40]: 多发复发高级别肿瘤; 高级别 T1 期肿瘤; 高级别肿瘤合并有 CIS。有研究表明延期手术降低疾病特异性生存率^[41]。诊断为高危 NMIBC 后立即行根治性膀胱切除术的患者, 其 5 年无病生存率超过 80%^[42-45]。对于上述高危患者选择即刻根治性膀胱切除还是 TURBT+BCG 膀胱灌注, 应将两种方案的益处和弊端告知患者, 与患者沟通讨论后决定。

具体见第五章肌层浸润性膀胱癌的治疗及随访。

(三) 术后辅助治疗

非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 术后有很高的术后复发率, 小部分患者甚至会进展为肌层浸润性膀胱癌。原位癌单纯 TURBT 手术并不能解决术后高复发率和疾病进展的问题^[46]。因此, 推荐所有非肌层浸润性膀胱癌患者进行术后辅助性膀胱灌注治疗, 包括膀胱灌注化疗和膀胱灌注免疫治疗。

1. 膀胱灌注化疗

(1) 灌注时机及方案

1) 术后即刻膀胱灌注化疗: TURBT 术后即刻膀胱灌注化疗能显著降低非肌层浸润性膀胱癌的复发率, 其原理是术后即刻灌注化疗能够杀灭术中播散的肿瘤细胞和创面残留的肿瘤细胞^[47-48], 为了预防肿瘤细胞种植, 应在术后 24 小时内完成膀胱灌注化疗。推荐术后尽早灌注化疗, 如能在手术室或复苏室内完成效果最佳^[49]。所有非肌

层浸润性膀胱癌均推荐行术后即刻膀胱灌注化疗, 但当存在 TURBT 术中膀胱穿孔或术后严重肉眼血尿时, 不建议使用^[50]。低危非肌层浸润性膀胱癌术后即刻灌注化疗后, 复发几率很低, 不推荐维持膀胱灌注化疗^[47]; 中危、高危非肌层浸润性膀胱癌则需要后续膀胱灌注化疗或免疫治疗。

2) 术后早期和维持膀胱灌注化疗: 中危和高危非肌层浸润性膀胱癌在术后即刻膀胱灌注化疗后, 均应当接受后续治疗。维持膀胱灌注化疗能够降低肿瘤的复发率, 但不能预防肿瘤进展^[51]。因此, 中危非肌层浸润性膀胱癌推荐术后维持膀胱灌注化疗, 也可选择 BCG 灌注免疫治疗; 高危非肌层浸润性膀胱癌建议术后 BCG 灌注免疫治疗, 也可选择术后维持膀胱灌注化疗。目前, 没有证据表明任何一种术后维持灌注化疗方案明显优于其他, 但均不推荐 1 年以上的膀胱灌注化疗^[52]。建议灌注方案应包括: 早期灌注(诱导灌注): 术后 4~8 周, 每周 1 次膀胱灌注; 之后维持灌注: 每月 1 次, 维持 6~12 个月。

(2) 灌注药物的选择: 常用灌注化疗药物包括吡柔比星(常用剂量为每次 30~50mg)、表柔比星(常用剂量为每次 50~80mg)、多柔比星(常用剂量为每次 30~50mg)、羟喜树碱(常用剂量为每次 10~20mg)、丝裂霉素(常用剂量为每次 20~60mg)。吉西他滨也可用于膀胱灌注化疗^[53]。膀胱灌注化疗的效果与尿液 pH 值、化疗药物的浓度相关, 其中化疗药物浓度比药物剂量更为重要^[54]。化疗药物应通过导尿管注入膀胱, 并保留 0.5~2 小时(保留时间请参照具体药物说明书)。膀胱灌注前应避免大量饮水, 灌注时根据药物说明选择合适的溶剂。膀胱灌注化疗的副作用主要是化学性膀胱炎和血尿, 严重程度与灌注剂量和频率相关, 多数副作用在停止灌注后可自行改善。

2. 免疫治疗 通过膀胱内灌注免疫制剂, 诱导机体局部免疫反应, 使膀胱壁内和尿液中细胞因子表达增加、粒细胞和单核细胞聚集, 以预防膀胱肿瘤复发、控制肿瘤进展。主要包括卡介苗(BCG)膀胱灌注治疗, 其它还包括干扰素、匙孔虫凝血蛋白等^[55,56]。初步临床试验显示 A 群链球菌制剂对预防膀胱癌复发也有一定疗效^[57,58], 目前正在进行多中心临床试验。

卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG): BCG 膀胱灌注免疫治疗的绝对适应证包括高危非肌层浸润性膀胱癌和膀胱原位癌, 相对适应证是中危

肿瘤 非肌层浸润性膀胱癌,而低危非肌层浸润性膀胱癌不推荐 BCG 灌注治疗。BCG 通过诱发局部免疫反应达到治疗效果,确切作用机制尚不清楚,细胞介导的细胞毒效应可能起重要作用^[59]。与单纯 TUR 手术或 TUR 联合术后膀胱灌注化疗相比,TUR 联合术后 BCG 膀胱灌注免疫治疗能预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发,并能明显降低中危、高危肿瘤进展的风险^[60-63]。因此,对于高危非肌层浸润性膀胱癌,推荐 BCG 膀胱灌注免疫治疗。中危非肌层浸润性膀胱癌术后 5 年的复发率为 42%~65%,发生肿瘤进展的概率为 5%~8%^[64,65]。对中危非肌层浸润性膀胱癌,可选择膀胱灌注化疗或免疫治疗。通常情况下推荐使用膀胱灌注化疗,部分患者可选择 BCG 灌注治疗。BCG 膀胱灌注并不改变低危膀胱癌的疾病进程,并且副作用发生率较高,不推荐使用 BCG 膀胱灌注免疫治疗。

BCG 膀胱灌注免疫治疗的最佳疗程目前尚无定论。由于术后膀胱有开放创面,即刻灌注易引起严重的副作用,因此禁止术后即刻灌注,通常在术后 2 周时开始。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 需要维持灌注 1 年以上方能得到临床获益,肿瘤进展的概率降低 37%^[66-69],维持灌注治疗的方案很多,从 18 周 10 次灌注到 3 年 27 次灌注不等^[70],但没有证据表明任何一种方案明显优于其他^[69,71]。

BCG 膀胱灌注免疫治疗的最佳剂量目前同样尚无定论,BCG 灌注治疗的标准剂量为 81~150mg,治疗高危非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌时,推荐采用标准剂量。多发膀胱肿瘤时,标准剂量 BCG 治疗效果更好。对于中危非肌层浸润性膀胱癌,建议使用 1/3 标准剂量,其疗效与全剂量相同,副作用明显减少,但严重的全身毒性反应发生率并没有明显降低^[72,73]。使用 1/6 标准剂量影响治疗效果,不推荐应用^[74]。

BCG 膀胱灌注治疗的副作用主要包括膀胱刺激症状、血尿和全身流感样症状,少见的副作用包括结核性败血症、前列腺炎、附睾睾丸炎、肝炎等。全身 BCG 反应和过敏反应罕见^[68]。膀胱有开放创面或有明显肉眼血尿时,不得进行 BCG 灌注。有证据表明联合灌注纤溶酶原抑制剂、干扰素能减少 BCG 用量、减少副作用而不影响治疗效果^[55,75,76]。

(四) 膀胱原位癌的治疗

膀胱原位癌(CIS)虽然属于非肌层浸润性膀胱癌,但通常分化差,属于高度恶性肿瘤,发生肌层浸润的概率明显高于 Ta、T₁ 期膀胱癌^[77]。CIS 较少单独存在,常与 T_a、T₁ 期膀胱癌或肌层浸润性膀胱癌同时存在,并且是预后不佳(复发、进展)的危险因素^[64,78]。CIS 的治疗方案包括 TURBT 术 + 术后辅助膀胱灌注治疗和根治性膀胱切除术。BCG 膀胱灌注免疫治疗的完全缓解率达到 72%~93%,明显高于膀胱灌注化疗(48%),并明显降低疾病复发率和进展概率^[79-81],目前没有证据表明 BCG 免疫治疗联合灌注化疗效果更好,因此术后辅助治疗推荐 BCG 膀胱灌注免疫治疗^[82]。BCG 治疗期间,每 3~4 个月需定期复查膀胱镜和尿脱落细胞学检查,若治疗 9 个月时未达到完全缓解、或发生肿瘤复发、进展,推荐行根治性膀胱切除术。当 CIS 合并有肌层浸润性膀胱癌时,治疗方案参照肌层浸润性膀胱癌,推荐行根治性膀胱切除术^[81]。约 63% 的患者 CIS 病变会累及膀胱外(前列腺部尿道和上尿路),其预后较单纯膀胱 CIS 差。当 CIS 累及前列腺部尿道上皮时,可选择前列腺电切 + BCG 灌注治疗;CIS 累及上尿路的治疗方案详见肾盂输尿管肿瘤的治疗。

(五) 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,检查过程中一旦发现异常均应该行活检及病理检查。超声学、尿脱落细胞学、IVU 等检查也有一定的价值,但均不能完全代替膀胱镜检查的地位和作用^[83-86]。

推荐所有非肌层浸润性膀胱癌患者在术后 3 个月时进行第一次膀胱镜检查,但如果存在手术切除不完全、肿瘤发展迅速可适当提前,以后的随访根据膀胱癌复发和进展的危险程度决定。高危患者推荐前 2 年每 3 个月行一次膀胱镜检查,第 3 年开始每 6 个月一次,第 5 年开始每年 1 次直到终身;低危患者如第一次膀胱镜检查阴性,建议术后 1 年时行第二次膀胱镜检查,之后每年 1 次直到第 5 年;中危患者随访方案介于两者之间,依据患者个体预后因素和一般情况决定。随访过程中,一旦出现复发,治疗后的随访方案按上述方案重新开始。

推荐意见

1. TURBT 术是非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的主要治疗手段。
2. 对低危非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌,术后可只进行单剂即刻膀胱灌注化疗。
3. 对中、高危非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌,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. 对高危非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌,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性膀胱尿路上皮癌(如肿瘤进展、肿瘤多次复发、CIS 和 T1G3(高级别)肿瘤经 TURBT 及膀胱灌注治疗无效等),建议行根治性膀胱切除术。
6. 如设备条件允许,术中可采用荧光膀胱镜或 NBI 膀胱镜,以提高 CIS 或微小病灶诊断率。
7. 首次电切肿瘤切除不完全、标本内无肌层、高级别肿瘤、T₁ 期肿瘤,建议术后 2~6 周再次行 TURBT。
8. 经尿道激光手术可作为 NMIBC 的一种治疗选择。

参考文献

1. Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1992, 19(3):435-553
2. 顾方六. 尿路上皮肿瘤的的诊断和治疗 // 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
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. 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
7. Fuji Y, Fukui I, Kihara K, et al. Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 1998, 33:464-468
8. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*, 1983, 130:1083-1086
9. 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. 405-415
10. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010, 76:658-663
11. Klan R, Loy V and Huland H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1991, 146:316
12. Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*, 1999, 162:174
13. Koloszy Z. Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumors. *Br J Urol*, 1991, 67:162-164
14. RaufTaner Divrik, Ümit Yildirim, Ferruh Zorlu and Haluk Özen. 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
15. Gerhard Jakse, Ferran Algaba, Per-Uno Malmstrom, et al. A Second-Look TUR in T1 Transitional Cell Carcinoma: Why? - review. *Eur Urol*, 2004, 45:539-546
16. Brauers A, Bruttner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol*, 2001, 165(3):808-810
17. Makram Miladi, Michael Peyromaure, Marc Zerbib, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Eur Urol*, 2003, 43:241-245
18. Schulze M, Stotz N, Rassweiler J. Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term chemo-metaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach. *J Endourol*, 2007, 21:1533-1542
19. 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

20. Divrik RT, Yildirim U, Eroglu AS, et al. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol*, 2006, 175: 1258-1261
21. 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
22. 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
23. Yang Y, Wei ZT, Zhang X, et al. Transurethral Partial Cystectomy With Continuous Wave Laser for Bladder Carcinoma. *J Urol*, 2009, 182: 66-69
24. 魏志涛, 杨勇, 孙东翀等. 经尿道 2 微米激光膀胱部分切除术治疗膀胱黏膜下占位性病变. *中华外科杂志*, 2012, 50: 349-52
25. Zhong C, Guo S, Tang Y, et al. Clinical observation on 2 micron laser for non-muscle-invasive bladder tumor treatment: single-center experience. *World J Urol*. 2010, 28(2): 157-161
26. 孙颖浩, 许传亮, 温晓飞, 等. 钬激光联合膀胱灌注治疗浅表性膀胱肿瘤(附 30 例报告). *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24(6): 380-382
27. Soler-Martínez J, Vozmediano-Chicharro R, Morales-Jiménez P, et al. Holmium laser treatment for low grade, low stage, noninvasive bladder cancer with local anesthesia and early instillation of mitomycin C. *J Urol*, 2007, 178(6): 2337-9
28. 姜帅, 王国民, 孙立安, 等. 钬激光与等离子电切治疗非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的前瞻性随机对照研究. *中国微创外科杂志*, 2012, 12(11): 1017-1019
29. 金重睿, 徐月敏, 吴登龙, 等. 绿激光汽化治疗浅表性膀胱肿瘤. *临床泌尿外科杂志*, 2007, 22(5): 343-344
30. Tao W, Yang D, Shan Y, et al. Safety and efficacy of 120w high performance system greenlight laser vaporization for non-muscle-invasive bladder cancer. *Xray Sci Technol*. 2013, 21(2): 309-316
31. 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
32. 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
33. Waidelich R, Beyer W, Knuchel R, et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. *Urol*, 2003, 61: 332-7
34. Bader MJ, Stepp H, Beyer W, et al. Photodynamic Therapy of bladder cancer - a phase I study using hexaminolevulinate (HAL). *Urol Oncol*, In Press, Corrected Proof, Available online 20 March 2012
35. Holzbelerlein 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
36. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*, 2006, 175: 2058-2062
37. Kamat AM. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Non-muscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma. *J Urol*, 2006, 175: 881-885
38. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*, 2012, 62: 118-125
39. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006, 49: 466-465
40. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009, 182: 2195-2203
41. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007, 177: 1283-1286
42. 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
43. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery only series in the neobladder era. *J Urol*, 2006, 176: 486-492
44. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, El-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 year later. *J Urol*, 2008, 180: 121-127
45. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 690-696
46. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. 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 (5): 523-531
47. 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
 48. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008; 179 (1): 101-5
 49. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2008, 53 (5): 984-991
 50. 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 (3): 336-338
 51. 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 TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol*, 1996, 156 (6): 1934-1940
 52. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008, 53 (4): 709-719
 53. 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 (1): 65-69
 54. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. 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 (5): 600-605
 55. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C; National Bacillus Calmette-Guerin/Interferon Phase 2 Investigator Group. 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 (3): 888-893
 56. Lamm DL, Dehaven JJ, Riggs DR. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer: laboratory and clinical studies. *Eur Urol*, 2000, 37 Suppl 3: 41-44
 57. 孙祥宙, 邓春华, 戴宇平, 等. 沙培林膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的机制. *临床泌尿外科杂志*, 2004, 19 (7): 407-409
 58. 周向军, 张茨, 钱辉军. 沙培林膀胱灌注对浅表性膀胱癌患者术后疗效观察. *国际泌尿系统杂志*, 2011, 31 (3): 282-284
 59. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, 2003, 170 (3): 964-969
 60. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001, 88 (3): 209-216
 61. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006, 67 (6): 1216-1223
 62. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*, 2009, 56 (2): 260-265
 63. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010, 57 (5): 766-773
 64. 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 (3): 466-77
 65. Millán-Rodríguez F, Chéchele-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000, 163 (1): 73-78
 66. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative

- 肿 studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003, 169 (1): 90-95
- 瘤 67. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009, 56 (2): 247-256
68. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology*, 2004, 63 (4): 682-687
69. 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 (5): 1964-1970
70. 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 (4): 1124-1129
71. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol*, 2000, 37 (4): 470-477
72. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al; for CUETO (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002, 89 (7): 671-680
73. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al; Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumours than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005, 174 (4 Pt 1): 1242-1247
74. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13. 5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007, 52 (5): 1398-1406
75. Pan CW, Shen ZJ, Ding GQ. The effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents on bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer: a pilot study. *J Urol*, 2008, 179 (4): 1307-1312
76. Shen ZJ, Wang Y, Ding GQ, et al. Study on enhancement of fibronectin-mediated bacillus Calmette-Guérin attachment to urinary bladder wall in rabbits. *World J Urol*, 2007, 25 (5): 525-529
77. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992 (3): 499-508
78. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009, 182 (5): 2195-203
79. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*, 2002, 167 (6): 2408-2412
80. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 2008, 15 (4): 309-313
81. Jakse G, Hall R, Bono A, et al and members of the EORTC GU Group. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 2001, 40 (2): 144-150
82. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol*, 2003, 43 (6): 637-645
83. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. *Eur Urol* 2006; 49(2): 303-306
84. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of Low Grade Papillary Bladder Tumors. *J Urol*, 2007, 178 (4 Pt 1): 2201-2205
85. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, et al. Conservative Management of Low Risk Superficial Bladder Tumors. *J Urol*, 2008, 179 (1): 87-90
86. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 2005, 173 (4): 1008-1011

五、肌层浸润性膀胱癌的治疗及随访

(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。

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-T4a, N0-X, M0 浸润性膀胱癌^[4];高危非肌层浸润性膀胱癌 T1G3(高级别)肿瘤;BCG 治疗无效的 Tis;反复复发的非肌层浸润性膀胱癌;TUR 和膀胱灌注治疗无法控制的广泛乳头状病变及膀胱非尿路上皮癌等。挽救性膀胱切除术的指征包括:非手术治疗无效、保留膀胱治疗后肿瘤复发^[6,7]。除有严重合并症(心、肺、肝、脑、肾等疾病)不能耐受手术者外,有以上指征者,推荐根治性膀胱切除术。

2. 根治性膀胱切除术的手术范围 经典的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、部分阴道前壁、附件^[7-9]。如果肿瘤侵犯尿道、女性膀胱颈部或男性前列腺部,或术中冰冻发现切缘阳性,则需行全尿道切除^[10]。对于性功能要求高的年龄较轻男性患者,保留神经血管束可以使部分患者保留性功能。对于选择原位新膀胱作为尿流改道方式的患者,尽可能保留支配尿道的自主神经可以改善术后尿控^[11,12]。女性如肿瘤没有侵犯阴道前壁可尽量保留,绝经期前的女性如卵巢未受侵犯可以保留^[13,14]。这些保留功能的术式在技术成熟的条件下可在器官局限性肿瘤患者中应用。术中应以保持肿瘤根治效果为前提,术后需接受严密随访,患者的长期转归有待进一步证实^[15-17]。

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^[3]。国外研究表明,肌层浸润性膀胱癌出现淋巴转移风险达 24% 以上^[18,19],而且与肿瘤浸润深度相关(pT2a 9%~18%、pT2b 22%~41%、pT3 41%~50%、pT4 41%~63%)^[20]。因此盆腔淋巴结清扫是根治性膀胱切除术的重要组成部分。目前主要淋巴结清扫术式有标准淋巴结清扫和扩大淋巴结清扫两种。标准淋巴结清扫的范围是髂总血管分叉处(近端),生殖股神经(外侧),旋髂静脉和 Cloquet 淋巴结(远端),髂内血管(后侧),包括闭孔、两侧坐骨前和骶骨前淋巴结。扩大淋巴结清扫在标准淋巴结清扫的基础上向上

扩展至主动脉分叉处,甚至可以扩展至肠系膜下动脉水平,包括髂总血管、腹主动脉远端及下腔静脉周围淋巴脂肪组织^[21];淋巴结清扫术应与根治性膀胱切除术同期进行,应清除双侧清扫范围内的所有淋巴脂肪组织^[22]。近年的研究发现 92% 的膀胱淋巴引流位于输尿管跨越髂血管平面以下^[23],因此对于大部分患者,推荐行标准盆腔淋巴结清扫。对于术前或术中怀疑淋巴结转移者应考虑扩大淋巴结清扫。有学者认为扩大淋巴结清扫对患者有益,可以提高病理分期的准确性以及提高术后的 5 年生存率^[24]。淋巴结清扫范围可根据肿瘤范围、病理类型、浸润深度和患者情况决定。

3. 根治性膀胱切除术的手术方式 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,腹腔镜手术包括常规腹腔镜手术和机器人辅助腹腔镜手术。目前腹腔镜手术的可行性、围手术期治疗效果已经得到证实。与开放手术相比,腹腔镜手术对术者的操作技巧要求较高、手术时间较长,总体并发症、术后切缘阳性率以及淋巴结清扫效果等结果与开放手术相近,但具有失血量少、术后疼痛较轻、恢复较快的特点^[25-29]。机器人辅助腹腔镜根治性膀胱切除术可以使手术更精细和迅速^[30-33]。单孔腹腔镜手术的可行性已得到证实,但手术难度极大,手术耗时长,手术器械及技术还有待于进一步完善^[34-37]。

4. 根治性膀胱切除术的并发症和生存率 根治性膀胱切除术属于高风险的手术,围手术期并发症可达 28%~64%,围手术期的死亡率为 2.5%~2.7%,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^[1,38,39]。大宗病例报道显示,接受根治性膀胱切除术后患者的 5 年总体生存率和无复发生存率分别为 66% 和 68%,10 年总体生存率和无复发生存率分别为 43% 和 60%。肿瘤浸润深度和淋巴结情况是重要的预后指标。器官局限性病变的患者 5 年和 10 年的总体生存率达 68%~74% 和 49%~54%,肿瘤特异生存率可达 79% 和 73%。非器官局限性的患者 5 年和 10 年的总体生存率达 30%~37% 和 22-23%,肿瘤特异生存率可达 37% 和 33%。淋巴结阴性患者 5 年和 10 年总体生存率为 57%~69% 和 41%~49%,肿瘤特异生存率为 67% 和 62%。淋巴结阳性患者 5 年和 10 年总体生存率为 25%~35% 和 21%~34%,肿瘤特异生存率为 31% 和 28%^[1,40]。

(二) 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。尿流改道方式与术后并发症相关,尿流改道方式的选择需要根据患者的具体情况,如年龄、伴随疾病、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慎重选择^[41]。医生术前应与患者充分沟通,告知患者尿流改道的各种手术方式及其优缺点,共同决定尿流改道方式。保护肾功能、提高患者生活质量是治疗的最终目标^[42]。神经衰弱、精神病、预期寿命短、肝或肾功能受损的患者不宜采用复杂性尿流改道术^[43]。

随着腹腔镜技术的普及,腹腔镜手术和机器人辅助的腹腔镜手术也已应用于多种尿流改道术^[25]。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。国内外有报道完全腹腔镜下同时完成根治性膀胱切除及尿流改道术,但目前病例数少,临床资料尚不充分,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^[44-46]。腹腔镜下尿流改道方式选择原则与开放性手术基本相同。

目前主要有以下几种尿流改道术式

1. 原位新膀胱术(orthotopic neobladder) 原位新膀胱术由于患者不需要腹壁造口,保持了生活质量和自身形象,已逐渐被各大医疗中心作为根治性膀胱切除术后尿流改道的主要手术方式之一。可用于男性和女性患者。首选末段回肠去管化制作的回肠新膀胱^[47,48],如 Studer 膀胱^[49],M 形回肠膀胱^[25]等。有报道显示去带乙状结肠新膀胱亦取得较好疗效^[50],升结肠、盲肠、胃应用相对较少。有经验的中心术后 1 年日间控尿率可达 87%~96%,夜间控尿率可达 72%~95%^[49,51-53]。缺点是可能出现尿失禁和排尿困难,部分患者需要长期导尿或间歇性自我导尿^[51]。根据报道 22% 的患者术后出现各种并发症,远期并发症包括日间及夜间尿失禁(分别为 8%~10%, 20%~30%)、输尿管肠道吻合口狭窄(3%~18%)、尿潴留(4%~12%)、代谢性疾病、维生素 B12 缺乏病等^[52,53]。保留神经血管束的膀胱切除方式可以改善术后尿控^[54,55]。另一缺点是存在尿道肿瘤复发的风险,尿道肿瘤复发率约为 1.5%~7%,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%^[56,57]。建议术前男性患者行尿道前

列腺部可疑组织活检,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^[56,58]。

采用原位新膀胱作为尿流改道方式应满足以下条件:①尿道完整无损和外括约肌功能良好;②术中尿道切缘肿瘤阴性;③肾脏功能良好可保证电解质平衡及废物排泄;④肠道无明显病变。术前膀胱尿道镜检查明确肿瘤侵犯尿道、膀胱多发原位癌、盆腔淋巴结转移、估计肿瘤不能根治、术后盆腔局部复发可能性大、高剂量术前放疗、复杂的尿道狭窄以及生活不能自理者为原位新膀胱术的禁忌证,女性患者肿瘤侵犯膀胱颈、阴道前壁亦为手术禁忌。存在膈肌裂孔疝、腹壁疝、盆底肌松弛、子宫脱垂等影响腹压的病变时应慎重选择,必要时同时处理该病变。在严格掌握适应证情况下,原位新膀胱术不影响肿瘤治疗效果^[43,56]。

2. 回肠通道术(ileal conduit) 回肠通道术是一种经典的简单、安全、有效的不可控尿流改道的术式,是不可控尿流改道的首选术式,也是最常用的尿流改道方式之一。其主要缺点是需腹壁造口、终身佩戴集尿袋。术后早期并发症可达 48%,包括尿路感染、肾盂肾炎、输尿管回肠吻合口漏或狭窄^[59]。长期随访结果表明,主要远期并发症是造口相关并发症(24%)、上尿路的功能和形态学上的改变(30%)^[60-62]。随着随访时间的增加并发症相应增加,5 年并发症为 45%,15 年并发症达 94%,后组患者上尿路的改变和尿石形成发生率分别达 50% 和 38%^[61]。各种形式的肠道尿流改道中,回肠通道术的晚期并发症要少于可控贮尿囊或原位新膀胱^[60]。伴有短肠综合征、小肠炎症性疾病、回肠受到广泛射线照射的患者不适于此术式^[56]。

对于无法采用回肠的患者,可采用结肠通道术(colon conduit)作为替代术式。横结肠膀胱术对于进行过盆腔放疗或输尿管过短的患者可适用^[63,64]。

3. 输尿管皮肤造口术(cutaneous ureterostomy) 输尿管皮肤造口术是一种简单、安全术式。适用于预期寿命短、有远处转移、姑息性膀胱切除、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手术者。由于输尿管直径小,皮肤造口狭窄发生率较高^[65]。尿流改道相关的并发症发生率方面,输尿管皮肤造口术要明显低于回、结肠通道术^[59]。但是输尿管皮肤造口术后出

现造口狭窄和逆行泌尿系感染的风险比回肠通道术高^[60]。

4. 其他尿流改道方法

(1) 经皮可控尿流改道术(continent cutaneous urinary diversion): 经皮可控尿流改道术, 是上世纪 80 年代兴起的一种术式, 以 Kock Pouch 和 Indiana Pouch 为代表, 由肠道去管重建的低压贮尿囊, 抗反流输尿管吻合和可控尿的腹壁造口组成, 患者术后需间歇性自行插管导尿。由于该术式并发症发生率高, 目前已趋于淘汰。

(2) 利用肛门控尿术式 利用肛门括约肌控制尿液的术式包括: ①尿粪合流术, 如输尿管乙状结肠吻合术; ②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(如 Mainz II 术式)可以减少并发症的发生, 所以还被一些治疗中心选择应用^[66,67]。

无论采用何种尿流改道方式, 患者术后应定期复查, 了解是否存在上尿路梗阻、感染以及结石情况, 及时治疗以保护肾功能。接受原位新膀胱手术的患者需要更密切的随访。

(三) 保留膀胱的综合治疗

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肌层浸润性膀胱癌患者, 可以考虑行保留膀胱的综合治疗。鉴于肌层浸润性膀胱癌较高的淋巴结转移比例, 考虑施行保留膀胱治疗的患者需经过细致选择, 对肿瘤性质、浸润深度进行综合评估, 正确选择保留膀胱的手术方式, 并辅以术后化学治疗和放射治疗, 且术后需进行密切随访^[68,69], 必要时行挽救性膀胱切除术。

肌层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。对于多数保留膀胱的肌层浸润性膀胱癌患者, 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, 有严重尿道狭窄和无法承受截石位的患者, 术前影像学检查提示上尿路积水以及盆腔淋巴结肿大的患者。手术应最大限度切除肿瘤。近来有学者认为对于 T₂ 期患者, 初次 TURBT 术后 4~6 周内再次行 TURBT 并结合化疗与放疗

有助于保全膀胱^[70]。

目前保留膀胱的治疗方法有以下几种:

(1) 单纯 TURBT: 仅对少部分肿瘤局限于浅肌层、且对肿瘤基底再次分期活检阴性的患者可采用, 但基底活检为 pT0 或 pT1 的患者中有一半会进展成浸润性膀胱癌而被迫行全膀胱切除, 肿瘤特异死亡率占 47%^[71], 因此不建议采用该方法。

(2) TURBT 联合外放射治疗: 主要针对不适合膀胱癌根治术或不能耐受化疗的患者。这组患者 5 年存活率从 30%~60%, 肿瘤特异存活率从 20%~50%^[72-76]。

(3) TURBT 联合化疗: 病理完全反应率可为 8%~26%^[77-79], 对 T₃/T₄ 使用顺铂为基础的化疗, 其 CR 和 PR 分别为 11% 和 34%^[80,81]。3 周期化疗后, 通过膀胱镜和活检再次评估, 如无残余病灶, 则也要警惕有残余病灶存在的可能; 如病灶仍存在, 则行挽救性全膀胱切除^[82]。

(4) TURBT 联合放、化疗: 最大限度经尿道电切手术后, 以顺铂为基础的化疗联合放疗可使完全缓解率达到 60%~80%, 可使 40%~45% 的患者保留完整膀胱存活 4~5 年, 长期存活达 50%~60% (与根治性膀胱切除术相媲美)。如果联合治疗不敏感, 则推荐早期行根治性膀胱切除术^[83-85]。

(5) 膀胱部分切除术联合化疗: 不到 5% 的肌层浸润型膀胱癌可通过膀胱部分切除达到治愈的目的。可使约 27% 的患者避免全膀胱切除手术^[86]。

由于单一的治疗手段难以达到理想的保留膀胱的效果, 所以目前保留膀胱的治疗多采取手术、化疗和放疗的三联综合治疗^[87]。该治疗方案的选择指征必须严格控制, 而且患者必须具有良好的依从性, 才能得到较好的治疗效果。有研究显示, TURBT 术后辅以顺铂类化疗方案及放射治疗, 患者的治疗有效率可以达到 60%~80%, 但是期间患者必须接受严密的观察, 并及时调整治疗方案^[88-90]。

肌层浸润性膀胱癌患者施行保留膀胱综合治疗的 5 年总体生存率为 45%~73%, 10 年总体生存率为 29%~49%^[89,91-93]。

(四) 化疗

尿路上皮癌细胞已被证明对于铂类、吉西他滨、阿霉素及紫杉醇等化疗药物敏感, 转移性膀胱

肿瘤 尿路上皮癌患者对于含铂类药物的联合化疗方案总体反应率可达 50% 左右^[94,95]。化疗是肌层浸润性膀胱癌在根治性膀胱切除术之外重要的辅助治疗手段,主要的化疗方式包括新辅助化疗和辅助化疗。

1. 新辅助化疗 对于可手术的 T₂~T_{4a} 期患者,可选择新辅助化疗联合根治性膀胱切除术^[96]。临床实验数据表明对于肌层浸润性膀胱癌患者新辅助化疗可以明显提高肿瘤完全反应率并延长患者的总体生存期^[97]。已有的几项荟萃分析均表明以顺铂为基础的联合化疗方案可以降低患者死亡风险达 10%~13%,提高五年总体生存率 5%,对于 cT₃ 患者 5 年生存率提高可达 11%^[98-100]。

副作用以及是否会影响手术是影响新辅助治疗决策的重要因素。根据已有的临床实验数据,新辅助化疗主要引起包括消化道反应、贫血及白细胞降低等不良反应,但不增加术后 3~4 级并发症发生率^[97],而且手术完成率也与无化疗组相似,在 Nordic 研究中,306 例有意图进行新辅助治疗的患者中,最终有 80% 接受了治疗,并且其中 89% 的患者完成了计划的 3 疗程化疗^[101]。

虽然新辅助化疗的疗效得到临床实验数据的肯定,但具体的方案、疗程以及适应证仍需进一步探讨。根据大多数临床实验条件的设定,目前一般推荐新辅助化疗的适应证包括体力状态评分(performance status, PS)0~1 分,血清肌酐清除率 >50ml/min。对于有肾功能不全的患者,可以考虑使用卡铂替代顺铂治疗。疗程一般推荐 2~3 个疗程。

2. 辅助化疗 近年来有研究发现,辅助化疗对于患者生存期的改善不如新辅助化疗,对于 pT₃₋₄ 或伴有淋巴结转移的患者可以考虑行辅助化疗。目前尚无临床研究比较术后立即开始的辅助化疗和发现转移病灶后再开始的化疗在生存期上的获益。因此,术后常规辅助化疗仍无充分依据。但已有临床研究证实术后有高危复发风险的患者给予含顺铂的联合化疗可以降低肿瘤复发率^[102]。

在多数已进行的临床实验中,pT₃₋₄ 或伴有淋巴结转移的患者被推荐入组行辅助化疗,方案含顺铂的联合化疗,一般在条件许可的情况下完成 4~6 个疗程^[103-105]。

3. 化疗方案 尿路上皮癌细胞对于多种化疗药物敏感,但单药治疗的反应率均不高,顺铂为

12%^[106],卡铂 12%^[107],甲氨蝶呤 29%,阿霉素 19%,表柔比星 15%,丝裂霉素 13%,5-FU 35%,长春碱 14%,异环磷酰胺 29%^[108,109],吉西他滨 25%^[110],多西他赛 31%^[111]。目前临床中多采用含铂类的联合化疗方案。

(1) GC(吉西他滨和顺铂)方案:是目前临床最常用的标准一线治疗方案,不良反应较 MVAC 方案轻而疗效相似。吉西他滨 1000~1200mg/m² 第 1、8 天静脉滴注,顺铂 70mg/m² 第 2 天静脉滴注,每 3 周(21 天方案)为一个周期。对于转移性膀胱癌的研究显示 GC 方案的 CR 为 15%,PR 为 33%,中位疾病进展时间为 23 周,中位总生存时间为 13.8 个月^[112]。GC 方案也有 28 天方案(增加第 15 天静脉滴注吉西他滨),但由于延长了给药时间而疗效及不良反应与 21 天方案相似,临床中现较少应用^[113]。

(2) MVAC(甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素、顺铂)方案:是膀胱尿路上皮癌传统的标准化疗方案^[114]。甲氨蝶呤 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 周为一个周期。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^[115,116]。多项研究显示此方案的 CR 为 15%~25%,有效率为 50%~70%,中位总生存时间为 14.8 个月^[112]。目前临床中更推荐采用改良的强化治疗方案,即 DD-MVAC 方案,甲氨蝶呤 30mg/m² 第 1 天静脉滴注,长春碱 3mg/m²,阿霉素 30mg/m²,顺铂 70mg/m² 第 2 天静脉滴注,每 2 周重复,化疗期间常规预防性应用粒细胞生长因子。采用该方案后,相同时间内化疗药物剂量提高而不良反应反而减少,并且在肿瘤的无进展生存及化疗的总体反应率都优于传统的 MVAC,故而在临床中已经基本取代 MVAC 方案^[114]。

(3) CMV 方案:甲氨蝶呤 30mg/m²、长春碱 4mg/m² 第 1、8 天静脉滴注,顺铂 100mg/m² 第 2 天静脉滴注,每 3 周为一个周期。在最近报道的一项三期临床实验中,CMV 新辅助化疗被证明可降低死亡风险 16%,提高 10 年生存率 6%,因而也被作为可用于新辅助化疗的一线方案^[117]。

(4) 其他药物:近年也有报道采用卡铂替代顺铂可以取得相似的疗效^[118-120],尤其适用于年老或肾功能受损的不能耐受顺铂治疗的肌层浸润性膀胱癌患者。而在一项采用卡铂/多西他赛联

用对照 MVAC 方案的三期临床实验中,由于卡铂组反应率仅 28.2% 而提前终止^[121]。由于目前缺少足够的临床实验数据支持,在不能明确获益的情况下,对于新辅助化疗,除了参加临床实验或患者在充分知情的情况仍有意愿,一般不推荐其他化疗药物或方案来替代上述方案。对于不能耐受顺铂的患者,一般建议直接行手术治疗^[122]。

(五) 膀胱癌的放疗

肌层浸润性膀胱癌患者在某些情况下,如不愿意接受根治性膀胱切除术、全身条件不能耐受根治性膀胱切除术,或肿瘤已无法根治性切除时,可选用放射治疗或化疗+放射治疗^[123]。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^[124]。膀胱癌的放疗可分为根治性放疗、辅助性放疗和姑息性放疗。

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。单纯放疗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^[125,126]。目前常用的放疗日程为:① 50~55Gy,分 25~28 次完成(>4 周);② 64~66Gy,分 32~33 次完成(>6.5 周)^[127]。放疗的局部控制率约为 30%~50%^[128],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%^[129]。最近有文献报道,对于肌层浸润性膀胱癌患者保留膀胱,放疗联合化疗不会增加副反应,但能有效的提高局部控制率^[130]。

欧洲文献报道,T1/T2 期小肿瘤患者可通过膀胱切开显露肿瘤后置入放射性碘、铈、钽或铈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%^[131]。

2. 辅助性放疗 通过术前 4~6 周的放疗,可使 40%~65% 的患者肿瘤降期,使 10%~42% 的患者提高局部肿瘤控制率,但根治性膀胱切除术前放疗对延长患者生存是否有益尚不明确^[132-135],因此不推荐术前放疗。根治性膀胱切除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^[136]。

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^[127,137]。

(六) 不能根治的膀胱癌的治疗

1. 姑息性膀胱切除 对于无法手术治愈的局部晚期膀胱癌患者(T4b),常伴有出血、疼痛、排尿困难和尿路梗阻,而这些症状会导致患者一般状态进一步恶化。对于顽固性血尿的晚期膀胱癌的患者,姑息性膀胱切除及尿流改道是有效治疗方法。但由于手术风险较高,一般仅在没有其他选择的情况下采用^[138,139]。

局部晚期肌层浸润性膀胱癌可以导致输尿管梗阻。双侧输尿管梗阻或孤立肾伴输尿管梗阻会导致尿毒症。可选择姑息性膀胱切除及输尿管造口或永久性肾造瘘术以解除梗阻。

2. 对症治疗 不能根治的膀胱癌患者往往面临以下几个问题:疼痛、出血、排尿困难和上尿路梗阻。支持治疗在这些患者中有重要的意义。

(1) 上尿路梗阻:肾造瘘可以有效解决上尿路梗阻,但是多数患者更愿意选择输尿管内支架,因为输尿管内支架管比肾造瘘管对生活带来的不便更少。但是输尿管支架管有时难以顺利置入并且需要定期更换,而且输尿管支架管也会出现堵塞及移位等意外情况。尿流改道(加或不加姑息性膀胱切除)也是解除上尿路梗阻的有效措施之一。

(2) 出血和疼痛:对于无法根治的膀胱癌患者出现血尿,首先要明确患者是否存在凝血功能障碍或是否有使用抗凝药物。对于肿瘤填满膀胱腔的患者,难以进行经尿道电凝或激光凝固止血,予膀胱内灌注 1% 硝酸银或 1%~2% 的明矾可以达到较好的止血效果,且无需麻醉^[140]。另一种可选择的止血方法为膀胱内注入福尔马林,福尔马林浓度一般为 2.5%~4%,保留 30 分钟。由于此法会导致疼痛,一般需要局部或全身麻醉。福尔马林灌注出现副作用的风险高,如膀胱纤维化等^[141]。膀胱输尿管返流的患者应避免膀胱内灌注福尔马林,以免造成肾脏损伤。放疗也具有一定的止血作用,同时也有止痛作用。有报道显示,放疗对出血和疼痛的控制率分别为 59% 和 73%^[142]。如果上述各种方法均无法控制出血,膀胱切除尿流改道是最后的选择。

(七) 随访

膀胱癌患者接受根治性膀胱切除术和尿流改

肿瘤 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^[143]。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^[144]。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^[145]。

根治性膀胱切除术后尿流改道患者的随访应包括手术相关并发症:输尿管狭窄或反流、贮尿囊尿潴留、泌尿系感染、结石、尿失禁、相关代谢问题(如维生素 B₁₂ 缺乏所致贫血和外周神经病变、水电解质、酸碱平衡紊乱)以及有无肿瘤复发及转移等。

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,并同时行标准盆腔淋巴结清扫,必要时行扩大盆腔淋巴结清扫。

2. 如肿瘤侵犯男性尿道前列腺部及(或)其远端、女性膀胱颈部及(或)其远端尿道,或手术尿道切缘阳性时,应行全尿道切除术。

3. 特殊情况下需选择保留膀胱的治疗方法时,须与患者充分沟通并告知风险,应辅以放、化疗,并密切随访。

4. 尿流改道方式的选择应与患者充分沟通,告知尿流改道的各种手术方式及其优缺点。应重视保护肾功能、提高患者生活质量。原位新膀胱术生活质量较高,在有条件的医疗中心,对有适应证的患者可推荐使用。回肠通道术并发症相对较少,是首选的尿流改道方式之一。输尿管皮肤造口术适用于高龄、一般情况差、不能根治肿瘤、不能使用肠道的患者。

5. 对于 cT2~cT4a 期肌层浸润性膀胱癌围手术期化疗推荐 GC/DD-MVAC/CMV 方案。拟行

根治性膀胱切除术治疗的患者,术前可选择新辅助化疗。对于 pT3~4/N+ 患者,术后推荐辅助化疗。

6. 对于肌层浸润性膀胱癌,化疗和放疗可作为辅助性治疗。

7. 对于有远处转移或局部浸润明显不能根治性切除的患者,为了提高生活质量,可以选择姑息性放疗或膀胱切除。如有上尿路梗阻,可选用肾造瘘、输尿管内支架、输尿管造口等方法解除。

8. 根治性膀胱切除术后患者应该根据肿瘤分期确定随访方案并进行终身随访,随访项目应包括肿瘤是否复发或转移,手术及尿流改道相关并发症等等。

参考文献

- Stein JP, L. 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
- Gschwend JE, V. J., Fair WR, et al. Early versus delayed cystectomy for invasive bladder cancer: impact of disease specific survival? *J Urol*, 1997, 157: 1507
- Stein JP, Q. M., Skinner DG. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer: historical perspective and contemporary rationale. *BJU Int*, 2006, 97: 227-231
- World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan; 69 (1 Suppl): 17-49
- Ghoneim MA, E. -M. M., 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
- Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic, ed. European Association of Urology, 2013
- 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
- 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
- Stenzl A, Nagele U., Kuczyk M, et al. Cystectomy-Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*, 2005, 3: 138-146
- Van Poppel H, Soregeloose T. Radical cystectomy with or without urethrectomy? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 47: 141-145

11. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 2004; 172: 1323-1327
12. Bhatta Dhar N, Kessler TM, Mills RD, et al. Nerve-Sparing Radical Cystectomy and Orthotopic Bladder Replacement in Female Patients. *Eur Urol*, 2007; 52 (4): 1006-1014
13. Chang SS, Cole E, Smith JA Jr, et al. Pathological findings of gynecologic organs obtained at female radical cystectomy. *J Urol* 2002; 168 (1): 147-149
14. Salem H, El-Mazny A. Primary and secondary malignant involvement of gynaecological organs at radical cystectomy for bladder cancer: review of literature and retrospective analysis of 360 cases. *J ObstetGynaecol* 2012; 32 (6): 590-593
15. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005; 32 (2): 165-75
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. 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
19. Abol-Enein H, El-Baz M., Abd El-Hameed MA, et al, Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a pathoanatomical study-a single center experience. *J Urol*, 2004; 172: 1818
20. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*. 2006; 24: 296-304
21. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2005; 32: 187-197
22. Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*. 2013 Jan; 63 (1): 45-57
23. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*. 2010 Feb; 57 (2): 205-11
24. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008 Mar; 179 (3): 873-78
25. Huang J, Lin T, Liu H, et al. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder for bladder cancer: oncologic results of 171 cases with a median 3-year follow-up. *Eur Urol* 2010; 58 (3): 442-449
26. Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol* 2008; 54 (1): 54-62
27. Hellenthal NJ, Hussain A, Andrews PE, et al. Surgical margin status after robot assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol* 2010; 184 (1): 87-91
28. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, et al. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010 Mar; 183 (3): 862-69
29. Cathelineau X, A. C., Rozet F, et al. Laparoscopic assisted radical cystectomy: the montsouris experience after 84 cases. *Eur Urol*, 2005; 47: 780-784
30. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010 Feb; 57 (2): 274-81
31. 陈光富, 张旭, 史立新, 等. 机器人辅助腹腔镜下根治性膀胱切除加尿流改道术的临床分析. *中华泌尿外科杂志*, 2012; 33 (10): 744-748
32. 沈周俊, 钟山, 何威, 等. 机器人外科手术系统辅助腹腔镜在膀胱及前列腺手术中的优势(附 4 例报道). *上海医学* 2011; 34 (1): 30-34
33. Li K, Lin T, Fan X, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev*. 2013 39 (6): 551-60
34. Lin T, Huang J, Han J, et al. Hybrid laparoscopic endoscopic single-site surgery for radical cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder: an initial experience of 12 cases. *J Endourol* 2011; 25 (1): 57-63
35. Kaouk JH, Goel RK, White MA, et al. Laparoendoscopic single-site radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience and 2-year follow-up. *Urology* 2010; 76 (4): 857-861
36. 刘春晓, 徐啊白, 郑少波, 等. 单孔腹腔镜下根治性膀胱切除术 10 例报告. *中华泌尿外科杂志*, 2011; 32 (2): 90-93
37. Ma LL, Bi H, Hou XF, et al. Laparoendoscopic single-site radical cystectomy and urinary diversion: initial experience in China using a homemade single-port device. *J Endourol* 2012; 26 (4): 355-359

38. Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55 (1): 164-174
39. Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol*. 2006 Mar; 175 (3 Pt 1): 886-9
40. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2002; 41 (4): 440-8
41. 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
42. Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Kock pouch bladder replacement. *Urol Clin North Am*, 1991, 18: 641-648
43. Witjes JA, Comp  rat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic, ed. European Association of Urology, 2013
44. 黄健, 黄海, 郭正辉, 等. 腹腔镜下膀胱全切除 - 乙状结肠新膀胱术初步报告. *中华泌尿外科杂志* 2006. 27 (9): 584-586
45. Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol* 2008; 54 (1): 54-62
46. Jonsson MN, Adding LC, Hosseini A, et al. Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion in Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2011; 60 (5): 1066-1073
47. Hautmann RE, Botto H, Studer UE. How to Obtain Good Results with Orthotopic Bladder Substitution: The 10 Commandments. *Eur Urol*. 2009; 8 (9): 712-717
48. Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* 2003; 169: 834-42
49. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol* 2006; 176: 161-6
50. Xu K, Liu CX, Zheng SB, et al. Orthotopic detoanal sigmoid neobladder after radical cystectomy. *J Urol*. 2013 Mar 26. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.072
51. 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: 422-7
52. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001; 165: 1427-32
53. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004; 172: 584-7
54. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 1323-1327
55. Bhatta Dhar N, Kessler TM, Mills RD, et al. Nerve-Sparing Radical Cystectomy and Orthotopic Bladder Replacement in Female Patients. *Eur Urol*, 2007. 52 (4): 1006-1014
56. 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. 3162-3245
57. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner D. G. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol*, 2005, 173 (4): 1163-1168
58. Burkhard FC, Studer UE. Orthotopic bladder substitution. *Urology*, 2000, 10: 343-392
59. Pycha A, Comploj E, Martini T, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol*. 2008; 54 (4): 825-32
60. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008; 53 (4): 834-844
61. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*, 2003, 169 (3): 985-990
62. Wood DN, Allen SE, Hussain M, et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol*, 2004, 172 (6 Pt1): 2300-2303
63. Frank Hinman Jr 著. 泌尿外科手术图谱. 李龙承, 张旭, 主译. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 410-430
64. 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
65. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in highrisk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*, 2005, 66 (2): 299-304
66. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). *World J Urol*, 1996, 14: 68-72
67. 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

68. 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
69. 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
70. Geavlete P, Georgescu D, Florea I. Second transurethral resection and adjuvant radiotherapy in conservative treatment of pT2N0M0 bladder tumors. *Eur Urol*. 2003 May;43(5):499-504
71. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol*. 1987;138(5):1162-3
72. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol*. 1995, 36(3):183-188
73. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol*, 1996, 14(2):86-95
74. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(2):247-254
75. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1992, 326(24):1593-1598
76. Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol*, 1994, 33(4):397-402
77. Scattoni V, Da Pozzo L, Nava L, et al. Five-year results of neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol*, 1995, 28(2):102-107
78. Igawa M, Ohkuchi T, Ueki T, et al. Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. *J Urol*, 1990, 144(3):662-665
79. Angulo JC, Sanchez-Chapado M, Lopez JI, et al. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine aiming at bladder preservation in invasive bladder cancer: multivariate analysis on prognostic factors. *J Urol*, 1996, 155(6):1897-1902
80. Roberts JT, Fossa SD, Richards B, et al. Results of Medical Research Council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1991, 68(2):162-168
81. Martinez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995, 153(3 Pt 2):964-973
82. Montie JE, Clark PE, Eisenberger MA, et al. Bladder cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2009
83. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol*, 1991, 21:163-170
84. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology*, 2001, 58(3):380-385
85. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*, 2002, 60(1):62-67; discussion 67-68
86. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am*, 1992, 19:701-711
87. Merseburger AS, Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol*. 2007 Sep; 17(5):358-62
88. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 1993 Nov 4;329(19):1377-82
89. 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
90. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2318-24
91. Perdonà S, Autorino R, Damiano R, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. *Cancer*, 2008, 112(1):75-83
92. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40:121-127
93. Blank LE, Koedooder K, van Os R, et al. Results of

- 膀胱癌
- bladder-conserving treatment, consisting of brachytherapy combined with limited surgery and external beam radiotherapy, for patients with solitary T1-T3 bladder tumors less than 5cm in diameter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69:454-458
94. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European Journal of Cancer*. 2006; 42:50-54
 95. Von der Maase H, Senegelo L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23:4602-4608
 96. Peter EC, Neeraj A, Matthew CB, et al. NCCN guidelines version 1. 2013 for bladder cancer. cT2 cT3 cT4a primary and adjuvant treatment
 97. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:859-866
 98. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361: 1927-1934
 99. Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004; 171: 561-569
 100. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005; 48: 202-205
 101. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004; 45: 297-303
 102. Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4005-4012
 103. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 1994; 152: 81-84
 104. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*. 1990; 8: 279-284
 105. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*. 2005; 48: 189-199
 106. Loehrer PJ Sr, 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
 107. Bellmunt J, Albanell J, Gallego OS, et al. Carboplatin, methotrexate, and vinblastine in patients with bladder cancer who were ineligible for cisplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 1992; 70: 1974-1979
 108. Yagoda A. Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer*. 1987; 60: 5745-85
 109. Roth BJ, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: the need to identify new agents in the post-M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) world. *J Urol*. 1995; 153: 894-900
 110. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003; 3: 11-19
 111. de Wit R, Kruit WH, Stoter G, et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer*. 1998; 78: 1342-1345
 112. 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
 113. Soto PH, Cavina R, Latteri F, et al. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1080-1086
 114. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

- (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol No. 30924, *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2638-2646
115. 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
 116. Loehrer PJ Sr, 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
 117. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2171-2177
 118. Hudson E, Lester JF. Gemcitabine and carboplatin in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelium: a single centre experience and review of the literature. *Eur J Cancer Care*. 2010; 19: 324-328
 119. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2012; 23: 406-410
 120. Iwasaki K, Obara W, Kato Y, et al. Neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin for locally advanced bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43: 193-199
 121. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer*. 2004; 100: 1639-1645
 122. Pouessel D, Mongiat-Artus P, Culine S. Neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Ready for prime time? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 85: 288-294
 123. Stenzl A, Witjes JA, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic, ed. European Association of Urology, 2011, 24-27
 124. 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
 125. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol*, 1991, 21: 163-170
 126. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995; 36(3): 183-188
 127. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of transitional cell carcinoma of the bladder: a national clinical guideline. 2005: 21-23
 128. Mark Schoenberg, Mark Gonzalgo: Management of invasive and metastatic bladder cancer. In: Campbell's Urology, 9th ed. Walsh PC, eds. Philadelphia (PA): W. B. Saunders, 2007
 129. 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
 130. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19; 366(16): 1477-88
 131. 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
 132. 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
 133. 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
 134. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 567-81
 135. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 293-9
 136. 钱国南. 膀胱癌. 见: 殷蔚伯, 谷铁之. 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
 137. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths OG, 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
 138. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical

- 肿 palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005;174(4 Pt 1):1177-82
- 瘤 139. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005;95(9):1211-4
140. Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG, et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. J Urol 1985;133(6):956-7
141. Donahue LA, Frank IN. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy. J Urol 1989;141(4):809-12
142. Srinivasan V, Brown CH, Turner AG. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1994;6(1):11-3
143. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: a randomized trial. Scand J Urol Nephrol, 1995, 172:33-46
144. 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, 163:710-714
145. Balaj 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

六、膀胱非尿路上皮肿瘤

(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^[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% 膀胱 SCC 发

生转移^[2]。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^[2]。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^[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,超声、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,膀胱镜检查可无异常发现。

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、粘液尿。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^[17]。

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^[18-20]。术后辅以放射治疗,可以提高肿瘤无复发生存率^[21]。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^[22]。

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^[23,24], 约占膀胱腺癌的 1/3^[25]。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^[26]。脐尿管腺癌可浸润到膀胱壁深层、脐、Retzius 间隙及前腹壁。脐尿管腺癌分期一直沿用 Sheldon 提出的分期: I 期, 肿瘤局限于脐尿管黏膜; II 期, 局部侵袭突破黏膜但局限在脐尿管; III 期, 局部累及膀胱(A), 腹壁(B), 腹膜(C), 其他临近脏器(D); IV 期, 局部淋巴结转移(A), 远处转移(B)。而 Mayo Clinic 的分期相对简单: I 期, 肿瘤局限于脐尿管黏膜; II 期, 局部累及脐尿管或膀胱肌层; III 期, 局部淋巴结转移; IV 期, 远处淋巴结或脏器转移^[27]。

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^[28]。近年来脐尿管腺癌采用扩大性膀胱部分切除术受到重视^[29], 手术应尽可能的整块切除膀胱顶、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^[30]。常见的转移部位是骨、肺、肝和盆腔淋巴结^[29]。脐尿管腺癌诊断时往往分期较高, 有较高的远处转移风险。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 5cm^[31]。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^[32]。就诊时患者往往已有深肌层浸润^[33]。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^[34]。

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^[33]。

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^[35]。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甙^[31]。

(四) 混合细胞癌(尿路上皮肿瘤的变异)

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, 与尿路上皮癌共生^[36]。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^[37]。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^[38]。最近的临床研究试验数据(SOG8710, Level1b)表明在含有鳞状上皮分化或腺样分化成分的尿路上皮膀胱混合性细胞癌, 局部进展性肿瘤能从铂类联合新辅助化疗(MVAC 方案)中获益^[39]。

(五) 肉瘤

膀胱原发性肉瘤较罕见, 膀胱肉瘤是指膀胱恶性软组织非上皮肿瘤, 50% 为平滑肌肉瘤(发生率在膀胱癌恶性肿瘤低于 1%), 好发于中老年人, 部分患者有全身化疗(环磷酰胺)和局部放疗史, 临床主要表现为肉眼血尿, 少数患者表现为尿频, 尿痛, 排尿困难, 或下腹包块来就诊。肿瘤可以发生在膀胱任何部位, 但以膀胱顶部或两侧壁为多见。肿瘤较大, 无包膜, 多数侵及膀胱深层或全层, 质硬, 伴粘液, 出血, 局部坏死或溃疡。20% 为横纹肌肉瘤, 好发于儿童和青少年^[40]。其余的为血管肉瘤, 骨源性肉瘤, 粘液脂肪肉瘤, 纤维肉瘤, 和未分型的肉瘤等均较罕见^[41,42]。还有两种较特殊罕见的类型为肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma,

肿瘤

SaC)和癌肉瘤(Carcinosarcoma,CS)。在膀胱恶性肿瘤中分别占0.07%和0.09%^[43]。肉瘤样癌具有间充质梭状细胞结构中存在上皮样分化,为上皮间质转化,表现为上皮细胞阳性分子标记;而癌肉瘤具有恶性上皮与典型肉瘤组织学结构。均具有肉瘤的生物学行为特征。膀胱肉瘤具有高侵袭生物行为,就诊时多数已侵及肌层或膀胱外,一旦确诊需行根治性膀胱切除术。

(六) 其他

恶性纤维组织细胞瘤:罕见肿瘤,以肉眼血尿就诊,发现时体积较大,侵及膀胱全层。确诊后行根治性膀胱切除术,但极易发生局部复发和远处转移。术后生存期短,多数死于广泛转移。放化疗作用不明显^[44]。

原发神经外胚层瘤:极罕见,临床表现为尿频,尿痛,血尿,急迫性尿失禁,严重时出现下肢淋巴水肿,该肿瘤高度恶性,生长极快,就诊时肿瘤往往侵犯到膀胱外。因而预后极差^[45]。

恶性外周神经鞘瘤:极罕见,可能起源于膀胱自主神经丛神经鞘。高度恶性,生长极快,在初次手术后2个月后复发或转移,预后极差^[46]。

血管外皮细胞瘤:极罕见,临床表现为慢性增大的无痛性肿块,肿瘤有假性包膜,瘤中常伴出血和坏死区,可发生进行性排尿梗阻症状,伴腹股沟疼痛,已发生急性尿潴留。尽管表现为良性肿瘤发展过程,但50%患者最终发生转移^[47]。

黑色素瘤:原发性膀胱黑色素瘤极其罕见,细胞起源难以确定,尿道发生率高于膀胱。多数继发于皮肤黑色素瘤转移。原发性黑色素瘤的治疗手段为根治性膀胱切除,但预后较差^[48]。

淋巴瘤:膀胱淋巴瘤是系统性淋巴瘤的一部分转移灶。原发性膀胱淋巴瘤极其罕见,病理以弥漫大B细胞淋巴瘤和黏膜相关淋巴组织结外周淋巴瘤为常见类型。以女性患者多见。多数原发性肿瘤较局限,分级较低,局部放疗作为推荐的治疗,预后较好。系统性淋巴瘤依赖于全身系统性的治疗^[49,50]。

副节瘤和嗜铬细胞瘤:膀胱嗜铬细胞瘤占膀胱肿瘤的0.05%,可能起源于膀胱逼尿肌的交感神经丛,与肾上腺嗜铬细胞瘤一样,恶性嗜铬细胞瘤仅为10%。临床症状与肾上腺嗜铬细胞瘤类似。表现为排尿时阵发性高血压,头晕,视物模糊,大汗。如考虑该病,行膀胱镜检查前应给予 α 受体

阻滞剂。同位素间位碘苄胍扫描特异性为95%。标准的治疗是膀胱部分切除合并盆腔淋巴结切除。围手术期处理同肾上腺嗜铬细胞瘤。由于该肿瘤在病理上难以判断良性与恶性,术后随访很重要^[51]。

膀胱假性瘤:极罕见,低度恶性,组织学起源不明,有些病理表现梭形细胞,和平滑肌肉瘤难以区分。肿瘤局部切除后复发和转移极罕见。如果诊断明确,根据肿瘤大小行经尿道膀胱肿瘤电切术或膀胱部分切除术即可;但如果诊断不能与肉瘤区分,建议行根治性膀胱切除术^[52,53]。

其他明确为良性膀胱肿瘤如膀胱海绵状血管瘤、膀胱壁纤维瘤、膀胱平滑肌瘤,进行局部切除或膀胱部分切除^[54]。

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。
5. 对于尿路上皮混合细胞癌,除了根治性手术外,新辅助或辅助化疗有可能提高生存。

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, 58: 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. *EurUrol*, 2002, 42: 469-474
9. Philipp D, Jurgen E, Gschwend. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *EurUrol*, 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. El-Bilkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*, 1981, 48: 2643-2648
17. 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
18. 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
19. Malek RS, Rosen JS, O'Dea MJ. Adenocarcinoma of the bladder. *Urology*, 1983, 21: 357-359
20. Abenoza P, Monivel C, Fraley E. Primary adenocarcinoma of the bladder: a clinico-pathologic study of 16 cases. *Urology*, 1987, 31: 9-14
21. 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
22. Montie JE, Lange PH, Richie JP, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology™ bladder cancer including upper tract tumors and urothelial carcinoma of the prostate. V. 2. 2008
23. Anderstrom C, Johansson SL, Von Schultz, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological and prognostic study. *Cancer*, 1983, 52: 1273-1280
24. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol*, 1984, 131: 1-8
25. Wilson TG, Pritchatt RR, Lieskovsky G, et al. Primary adenocarcinoma of the bladder. *Urology*, 1991, 38: 223-226
26. 何祖根, 林冬梅. 膀胱肿瘤. 见: 夏同礼, 主编. 现代泌尿病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 292
27. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, Leibovich BC, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer*, 2006, 107: 712-720
28. Vergos M, Messina MH, Lhomme DB, et al. Le cancer de l'ouraque - une forme rare des tumeurs de vessie. *J Urol (Paris)*, 1992, 98: 56-59
29. Henly DR, Farrow GM, Zincke H. Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology*, 1993, 42: 635-639
30. 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
31. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of urinary bladder: the Mayo Clinic experience. *Cancer*, 2005, 103: 1172-1178
32. 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. *EurUrol*, 2001, 39: 85-90
33. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer*, 1997, 79: 356-361
34. 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
35. 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
36. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, et al. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: Impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2013, online, in press
37. 吴大鹏, 贺大林, 南勋义, 等. 膀胱碰撞癌(附9例报道).

肿
瘤

- 中国肿瘤临床, 2006, 33: 38-40
38. 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
 39. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int*, 2010, 108: 693-699
 40. Parekh DJ, Jung C, O'Conner J, et al. Leiomyosarcoma in urinary bladder after cyclophosphamide therapy for retinoblastoma and review of bladder sarcomas. *Urology*, 2002, 60: 164-166
 41. Lott S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Soft tissue tumors of the urinary bladder Part II: malignant neoplasms *Human Pathology*, 2007, 38: 963-977
 42. Soloway M, Khoury S. Bladder cancer. 2th International Consultation on bladder cancer. Second Edition 2012, 425-427
 43. Wright JL, Black PC, Brown GA, et al. Differences in Survival Among Patients With Sarcomatoid Carcinoma, Carcinosarcoma and Urothelial Carcinoma of the Bladder. *J Urol*, 2007, 178: 2302-2307
 44. Egawa S, Uchida T, Koshihara K, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the bladder with focal rhabdoid tumor differentiation. *J Urol*, 1994, 151: 154-156
 45. Lopez-Beltran A, Perez-Seoane C, Montironi R, et al. Primary primitive neuroectodermal tumour of the urinary bladder: a clinicopathological study emphasising immunohistochemical, ultrastructural and molecular analyses. *J Clin Pathol* 2006; 59: 775-778
 46. Rober PE, Smith JB, Sakr W, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant schwannoma) of urinary bladder in von Recklinghausen. *Urology*, 1991, 38: 473-476
 47. Kibar Y, Uzar AI, Erdemir F, et al. Hemangiopericytoma arising from the wall of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol*, 2006, 38: 243-245
 48. Arapantoni-Dadioti P, Panayiotides J, Kalkandi P, et al. Metastasis of malignant melanoma to a transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur J Surg Oncol*, 1995, 21: 92-93
 49. Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, et al. Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21: 1324-1333
 50. Bates AW, Norton AJ, Baithun SI. Malignant lymphoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 11 cases. *J Clin Pathol*, 2000, 53: 458-461
 51. Safwat AS, Bissada NK. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Can J Urol*, 2007, 14: 3757-60
 52. Jones EC, Clement PB, Young RH. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. A clinicopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*, 1993, 17: 264-274
 53. Harik LR, Merino C, Coindre JM, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 787-794
 54. 徐阿祥, 王晓雄, 洪宝发等. 膀胱非上皮性肿瘤的诊治. *中华外科杂志*, 2003, 41: 530-533

七、膀胱癌患者的生活质量与预后

(一) 膀胱癌患者的生活质量

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。但是由于大规模的多中心随机对照数据的缺失, 国内外对于膀胱癌患者生活质量的研究较少, 国内的高质量研究更加不足, 这应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]、SF (short form)-36^[3]、FACT-BL^[4] 和 FACT- Vanderbilt cystectomy index (FACT-VCI)^[5]。

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 BCG 的患者。随访中发现, 非肌层浸润性膀胱癌患者的总体健康严重受损。患者接受第一次 TURBT 时心理健康受损最严重, 而躯体功能、躯体角色、情感角色和社会功能在第二次或第三次 TURBT 时受损最严重。如果患者接受第四次或更多次 TURBT, 则除了总体健康外, 其他几方面都将回到正常水平。此外, 排尿问题 (如血尿和尿频、尿急、尿痛等) 是术后治疗过程中最为常见的症状, 严重影响患者的生活质量, 尤其是在治疗早期, 但

随着治疗的持续尤其是当治疗间期延长后将逐步减轻^[6-7]。

肌层浸润性膀胱癌患者生活质量研究的焦点是全膀胱切除术后接受不同尿流改道术式者相互之间的比较以及与正常人群之间的比较。总体来讲,接受可控膀胱或原位新膀胱手术患者的生活质量优于接受非可控性尿流改道手术的患者^[8-13],但是也有文献报道指出前者并不优于后者^[14-16]。对患者术后生活质量的评价应充分考虑患病时间、患者年龄、性格、相处能力、文化背景、对手术方案及其术后可能面临处境的了解以及患者完成问卷的方式、地点等各种因素的影响。

(二) 膀胱癌的预后因素

非肌层浸润性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^[17-20]。对于晚期膀胱癌的患者,身体状态与内脏转移是影响预后的重要因素。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%^[21]。非肌层浸润性膀胱癌复发及进展的概率可以通过表2-5获得。

表 2-5 非肌层浸润膀胱癌肿瘤分期与
分级与预后及进展的关系^[22]

临床分期及病理 分级	五年复发可能性	进展至肌层浸 润可能性
T _a ,低级别	50%	低
T _a ,高级别	60%	中
T ₁ ,低级别(少见)	50%	中
T ₁ ,高级别	50%~70%	中-高
Tis	50%~90%	高

晚期及转移性膀胱癌患者的中位存活时间约14个月,而能够获得无肿瘤进展生存的患者仅占15%,这其中包括20.9%的单纯局部淋巴结转移者及6.8%的内脏远处转移者。体力状态较差(Karnofsky PS评分小于80分)及内脏转移的患者预后明显变差。^[23]

对铂类耐药的晚期膀胱癌患者的总体无进展生存时间非常短,预后差的相关因素包括以下三个:1. 血红蛋白小于10g/dL;2. 肝脏转移;3. ECOG-

PS评分大于等于1。随着危险因素增多,患者的无进展生存时间明显缩短。^[24]

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(telomerase)、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^[25-30]。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。

推荐意见

1. 泌尿外科医师应该充分重视膀胱癌患者治疗后的健康相关生活质量。

2. 治疗前,泌尿外科医师应该与膀胱癌患者就治疗方法选择及其并发症进行充分讨论,以使患者治疗后获得最佳的生活质量。

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 Oncol*, 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. Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, et al. Assessment of long-term quality of life using the FACT-BL questionnaire in patients with an ileal conduit, continent reservoir, or orthotopic neobladder. 2006; 36(11): 712-716
5. Anderson CB, Feurer ID, Large MC, et al. Psychometric characteristics of a condition-specific, health-related quality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index. *Urology*. 2012; 80(1): 77-83
6. 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
7. 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*,

- 肿 2005,65:290-294
- 瘤 8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Mansson A, Colleen S, Hermeren G, et al. Which patients will benefit from psychosocial intervention after cystectomy for bladder cancer? *Br J Urol*, 1997, 80: 50-57
16. 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
17. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer*, 1995, 31A: 1840-1846
18. 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
19. 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
20. Millan-Rodriguez 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
21. 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
22. Clark PE, et al. Bladder cancer. In: *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, Version 1. 2013
23. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173-3181
24. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1850-1855
25. 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
26. 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
27. 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
28. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Selzer 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
29. 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
30. Rodriguez AA, Pita FS, 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: 1677-168

前列腺癌诊断治疗指南

一、前列腺癌流行病学

前列腺癌发病率有明显的地理和种族差异,澳大利亚/新西兰、加勒比海及斯堪的纳维亚地区最高,亚洲及北非地区较低^[1-7]。世界范围内,前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二^[1]。在美国前列腺癌的发病率已经超过肺癌,成为第一位危害男性健康的肿瘤,据美国癌症协会估计,美国 2013 年前列腺癌发患者数将达到 238 590 人,占男性中所有恶性肿瘤的 28%,但死亡人数有轻微下降,从 2010 年的 32 050 人降低到 2013 年的 29 720 人^[2]。在欧洲,2008 年的新发前列腺癌病例大约有 382 000 人,2008 年造成 90 000 余名患者死亡^[3]。

亚洲前列腺癌的发病率远远低于欧美国家,但近年来呈现上升趋势,且增长比欧美发达国家更为迅速。来自全国肿瘤防治研究办公室/全国肿瘤登记中心收集全国 30 个登记处的数据显示,1988-1992 年的前列腺癌发生率为 1.96/10 万人口,1993-1997 年为 3.09/10 万人口,1998-2002 年为 4.36/10 万人口^[5]。根据国家癌症中心的最新数据,前列腺癌自 2008 年起成为泌尿系统中发病率最高的肿瘤,2009 年的发病率达到 9.92/10 万,在男性恶性肿瘤发病率排名中排第 6 位;死亡率达到 4.19/10 万,在所有男性恶性肿瘤中排第 9 位^[6,7]。根据 2012 年世界范围的调查结果,也可看出前列腺癌在中国的发病率出现了显著上升,1988-1994 年期间中国每年前列腺癌发病率的增长率为 2.1%,而到了 1994-2002 年间,前列腺癌发病率每年增长 13.4%^[1]。

值得注意的是我国前列腺癌发病率在城乡

目 录

一、前列腺癌流行病学·····	61
二、前列腺癌的诊断·····	62
三、前列腺癌的治疗·····	67
四、前列腺癌的随访·····	75
五、前列腺癌治愈性治疗后 复发的诊治·····	78
六、去势抵抗性前列腺癌的 治疗·····	80
七、前列腺癌骨转移的诊断和 治疗·····	81

之间存在较大差异,特别是大城市的发病率更高。2008年、2009年城市人口与农村人口前列腺癌发病率之比分别为3.7:1和4.4:1,而2009年北京、上海、广州的前列腺癌发病率更是分别达到19.30/10万、32.23/10万和17.57/10万^[6,7]。

前列腺癌患者主要是老年男性,新诊断患者中位年龄为72岁,高峰年龄为75~79岁。在我国,小于60岁的男性前列腺癌发病率较低,超过60岁发病率明显增长^[4]。在美国,大于70%的前列腺癌患者年龄都超过65岁,50岁以下的患者很少见,但是在大于50岁的患者中,发病率和死亡率就呈指数增长。年龄小于39岁的个体,患前列腺癌的可能性为0.005%,40~59岁年龄段增至2.2%(1/45),60~79岁年龄段增至13.7%(1/7)。

引起前列腺癌的危险因素尚未明确,已经被确认的包括年龄,种族和遗传性。如果一个一级亲属(兄弟或父亲)患有前列腺癌,其本人患前列腺癌的危险性会增加1倍以上。2个或2个以上一级亲属患前列腺癌,相对危险性会增至5~11倍。有前列腺癌阳性家族史的患者比那些无家族史患者的确诊年龄大约早6~7年。前列腺癌患者群中一部分亚人群(大约9%)为真正的遗传性前列腺癌,指的是3个或3个以上亲属患病或至少2个为早期发病(55岁以前)。

前列腺癌的发病风险与单核苷酸多态性(SNP)相关,通过全基因组关联研究(GWAS)现在已发现50余个与前列腺癌风险相关的SNP,并且这一数量将随着基因测序技术的普及而进一步增加^[8]。有研究指出,在之前发现的SNP中,存在任意5个或以上的SNP的男性与不含任何SNP的男性相比,患前列腺癌的优势比为9.46^[9]。针对中国人群前列腺癌患者进行的全基因组关联研究发现9q31.2(rs817826)和19q13.4(rs103294)两个SNP与中国人群前列腺癌相关,证实了中国人群与欧美人群前列腺癌遗传易感性的差异^[10],这两个SNP有望未来用于中国人前列腺癌风险预测。

外源性因素会影响从潜伏型前列腺癌到临床型前列腺癌的进程。这些因素的确认仍然在讨论中,但高动物脂肪饮食是一个重要的危险因素^[11,12]。其他危险因素包括维生素E、硒、木脂素类、异黄酮的摄入不足。番茄中含有的番茄红素是很强的抗氧化剂,是前列腺癌潜在的保护因

素。阳光暴露与前列腺癌发病率呈负相关,阳光可增加活性维生素D的含量,因此可能成为前列腺癌的保护因子。此外,在前列腺癌低发的亚洲地区,绿茶的饮用量相对较高,绿茶可能为前列腺癌的预防因子。

总之,遗传是前列腺癌发展成临床型的重要因素,而外源性因素对这种危险可能有重要的影响。但是现在仍尚无足够的证据证实生活方式的改变(降低动物脂肪摄入及增加水果、谷类、蔬菜、红酒的摄入量)会降低发病风险。

二、前列腺癌的诊断

(一) 前列腺癌的症状

早期前列腺癌通常没有症状,但肿瘤阻塞尿道或侵犯膀胱颈时,则会发生下尿路症状,严重者可能出现急性尿潴留、血尿、尿失禁。骨转移时会引起骨骼疼痛、病理性骨折、贫血、脊髓压迫等症状,甚至导致下肢瘫痪。

(二) 前列腺癌的诊断

直肠指检联合PSA检查是目前公认的早期疑似前列腺癌最佳方法。临床上通过前列腺系统性穿刺活检取得组织病理学诊断方能得以确诊。少数患者是在前列腺增生手术后病理中偶然发现前列腺癌。以下是推荐的前列腺癌诊断方法:

1. 直肠指检(digital rectal examination, DRE) 大多数前列腺癌起源于前列腺的外周带,DRE对前列腺癌的早期诊断和分期都有重要价值。考虑到DRE可能影响PSA值,应在抽血检查PSA后进行DRE。

2. 前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA) 检查 PSA作为单一检测指标,与DRE、经直肠前列腺超声(transrectal ultrasonography, TRUS)比较,具有更高的前列腺癌阳性诊断预测率。

(1) PSA检查时机:美国泌尿外科学会(AUA)和美国临床肿瘤学会(ASCO)建议50岁以上男性每年应接受例行DRE和PSA检查。对于有前列腺癌家族史的男性人群,应该从45岁开始进行每年一次的检查。

国内专家共识是对50岁以上有下尿路症状的男性常规进行PSA和DRE检查,对于有前列

腺癌家族史的男性人群,应该从 45 岁开始定期检查。对 DRE 异常、影像学异常或有临床征象(如骨痛、骨折等)等的男性应进行 PSA 检查。

有一些因素会影响到血清 PSA 的水平,有报道称直肠或尿道内检查可导致血清 PSA 的升高,因此 PSA 检查应在射精 24 小时后,膀胱镜检查、导尿等操作后 48 小时,前列腺的直肠指诊后 1 周,前列腺穿刺后 1 个月进行,PSA 检测时应无急性前列腺炎、尿潴留等疾病。

(2) PSA 结果的判定:目前国内外比较一致的观点是血清总 PSA (tPSA) $>4.0\text{ng/ml}$ 为异常。对初次 PSA 异常者建议复查。当 tPSA 介于 $4\sim 10\text{ng/ml}$ 时,发生前列腺癌的可能性大约 25% 左右(欧美国家资料),中国人前列腺癌发病率低,国内一组数据显示血清总 PSA $4\sim 10\text{ng/ml}$ 的前列腺穿刺阳性率为 15.9%。血清 PSA 受年龄和前列腺大小等因素的影响,有数据显示我国人口血清 PSA 平均值范围均低于西方国家人口,甚至也低于亚洲其他国家人群^[13]。数据显示,年龄特异性 tPSA 值分别为:40~49 岁为 $0\sim 2.15\text{ng/ml}$,50~59 岁为 $0\sim 3.20\text{ng/ml}$,60~69 岁为 $0\sim 4.1\text{ng/ml}$,70~79 岁为 $0\sim 5.37\text{ng/ml}$ ^[14]。我国前列腺增生(BPH)患者年龄特异性 tPSA 值各年龄段分别为:40~49 岁为 $0\sim 1.5\text{ng/ml}$,50~59 岁为 $0\sim 3.0\text{ng/ml}$,60~69 岁为 $0\sim 4.5\text{ng/ml}$,70~79 岁为 $0\sim 5.5\text{ng/ml}$, ≥ 80 岁为 $0\sim 8.0\text{ng/ml}$ 。这构成了进行前列腺癌判定的灰区(PSA $4\sim 10\text{ng/ml}$),在这一灰区内推荐参考以下 PSA 相关变数:

1) 游离 PSA (free PSA, fPSA):fPSA 和 tPSA 作为常规同时检测。多数研究表明 fPSA 是提高 tPSA 水平处于灰区的前列腺癌检出率的有效方法。当血清 tPSA 介于 $4\sim 10\text{ng/ml}$ 时,fPSA 水平与前列腺癌的发生率呈负相关。研究表明如患者 tPSA 在上述范围,fPSA/tPSA <0.1 ,则该患者发生前列腺癌的可能性高达 56%;相反,fPSA/tPSA >0.25 ,发生前列腺癌的可能性只有 8%,f/tPSA >0.16 时前列腺穿刺阳性率为 11.6%,如果 f/tPSA <0.16 时前列腺穿刺阳性率为 17.4%^[13]。因此国内推荐 fPSA/tPSA >0.16 为正常参考值(或临界值)。

2) PSA 密度 (PSA density, PSAD):即血清总 PSA 值与前列腺体积的比值。前列腺体积是经直肠超声测定计算得出,PSAD 正常值 <0.15 。PSAD 有助于区分前列腺增生症和前列腺癌造成的 PSA

升高。当患者 PSA 在正常值高限或轻度增高时,用 PSAD 可指导医师决定是否进行活检或随访^[15]。

3) PSA 速率 (PSA velocity, 简称 PSAV):即连续观察血清 PSA 水平的变化,前列腺癌的 PSAV 显著高于前列腺增生和正常人。其正常值为 $<0.75\text{ng/ml/年}$ 。如果 PSAV $>0.75\text{ng/ml/年}$,应怀疑前列腺癌的可能。PSAV 比较适用于 PSA 值较低的年轻患者。在 2 年内至少检测 3 次 PSA:PSAV 计算公式: $[(\text{PSA}_2 - \text{PSA}_1) + (\text{PSA}_3 - \text{PSA}_2)]/2$ 。

3. 经直肠超声检查 (transrectal ultrasonography, TRUS) TRUS 典型的前列腺癌的征象是在外周带的低回声结节,而且通过超声可以初步判断肿瘤的体积大小。但 TRUS 对前列腺癌诊断特异性较低,发现一个前列腺低回声病灶要与正常前列腺、BPH、PIN、急性或慢性前列腺炎、前列腺梗死等鉴别。而且很多前列腺肿瘤表现为等回声,在超声上不能发现。

4. 前列腺穿刺活检 前列腺系统性穿刺活检是诊断前列腺癌最可靠的检查。因此,推荐经直肠 B 超引导下的前列腺系统穿刺。前列腺穿刺是一种有创的检查方法,为了提高诊断率,减少合并症建议使用冠状、矢状面实时双画面成像的 B 超设备,使用带有双穿刺通道的探头。

(1) 前列腺穿刺时机:前列腺穿刺出血可能影响影像学临床分期,因此,前列腺穿刺活检应在 MRI 之后进行。

(2) 前列腺穿刺指征

- 1) 直肠指检发现前列腺结节,任何 PSA 值。
- 2) B 超,CT 或 MRI 发现异常影像,任何 PSA 值。
- 3) PSA $>10\text{ng/ml}$,任何 f/t PSA 和 PSAD 值。
- 4) PSA $4\sim 10\text{ng/ml}$,f/t PSA 异常或 PSAD 值异常。

注:PSA $4\sim 10\text{ng/ml}$,如 f/t PSA、PSAD 值、影像学正常,应严密随访。

(3) 经直肠前列腺穿刺术前准备:穿刺前通常需要预防性口服抗生素 3 天,并进行肠道准备^[53]。

(4) 前列腺穿刺针数:研究结果表明,10 针以上穿刺的诊断阳性率明显高于 10 针以下,并不明显增加并发症。有人建议根据 PSA 水平和患者具体情况采取不同穿刺针数的个体化穿刺方案可能提高阳性率^[16]。通过对目前已发表数据的总结显示,初始的饱和穿刺检测前列腺癌的效果比逐步穿刺的效果好,同时也并未增加相关并发症

肿 的出现率^[17]。

瘤

(5) 重复穿刺:第一次前列腺穿刺阴性结果,在以下 1)~4) 情况需要重复穿刺:

1) 第一次穿刺病理发现非典型性增生或高级别 PIN。

2) PSA>10ng/ml,任何 f/t PSA 或 PSAD。

3) PSA 4~10ng/ml,复查 f/t PSA 或 PSAD 值异常或直肠指检或影像学异常。

4) PSA 4~10ng/ml,复查 f/t PSA、PSAD、直肠指检、影像学均正常。严密随访,每 3 个月复查 PSA。如 PSA 连续 2 次 >10ng/ml 或 PSAV>0.75/ml/年,应再穿刺。

5) 重复穿刺的时机:2 次穿刺间隔时间尚有争议,目前多为 1~3 个月。

6) 重复穿刺次数:对 2 次穿刺阴性结果,属上述 1)~4) 情况者,推荐进行 2 次以上穿刺。有研究显示 3 次、4 次穿刺阳性率仅 5%、3%,而且近一半是非临床意义的前列腺癌,因此,3 次以上穿刺应慎重。

7) 如果 2 次穿刺阴性,并存在前列腺增生导致的严重排尿症状,可行经尿道前列腺切除术,将标本送病理进行系统切片检查。

(6) 前列腺穿刺并发症:感染是经直肠途径穿刺最严重的并发症,甚至可能导致死亡。其他常见并发症包括血尿、血精以及迷走神经反射等。

5. 前列腺癌的其他影像学检查

(1) 计算机断层(CT)检查:CT 对早期前列腺癌诊断的敏感性低于磁共振(MRI),前列腺癌患者进行 CT 检查的目的主要是协助临床医师进行肿瘤的临床分期。了解前列腺邻近组织和器官有无肿瘤侵犯及盆腔内有无肿大淋巴结。

(2) 磁共振(MRI/MRS)扫描:MRI 检查可以显示前列腺包膜的完整性、肿瘤是否侵犯前列腺周围组织及器官,MRI 也可以显示盆腔淋巴结受侵犯的情况及骨转移的病灶。在临床分期上有较重要的作用。磁共振波谱学检查(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是根据前列腺癌组织中枸橼酸盐、胆碱和肌酐的代谢与前列腺增生和正常组织中的差异呈现出不同的波谱线,在前列腺癌诊断中有一定价值。

(3) 全身核素骨显像检查(ECT):前列腺癌的最常见远处转移部位是骨骼。ECT 可比常规 X 线片提前 3~6 个月发现骨转移灶,敏感性较高但特异性较差。

一旦前列腺癌诊断成立,建议进行全身核素骨显像检查(特别是在 PSA>20,GS 评分>7 的病例),有助于判断前列腺癌准确的临床分期。

6. 关于应用 PSA 进行前列腺癌筛查 筛查是指在无症状的健康男性中进行 PSA 的检查,目的是发现前列腺癌。筛查一般是由医疗工作者提出,并通常是一项研究或者临床试验的一部分。筛查的两个主要研究目的是减少前列腺癌死亡率以及提高生存期的生活质量,可采用生存期生活质量收益 quality-of-life adjusted gain in life years (QUALYs)进行评价。

目前在欧美国家,广大临床医师对前列腺癌筛查的利弊展开了激烈的讨论,目前仍没有确定性的结论^[18,19],但可以确定的是,未来施行 PSA 筛查的标准和执行流程必将进行优化,以提高目前的诊断率,减少过度诊断和治疗。

目前美国泌尿外科学会(AUA)指南中指出进行筛查的标准如下^[20]:

(1) 不建议在 40 岁以下患者中进行筛查。

(2) 在没有明显危险因素的情况下,不建议在 40~54 岁的患者中进行筛查。

(3) 对于 55~69 岁的男性中,开展 PSA 筛查可平均在 1000 名患者中避免 1 名前前列腺癌而导致的死亡。目前欧洲泌尿外科学会(EAU)强烈建议在这一年龄段的男性进行 PSA 筛查。PSA 筛查对于这一阶段的男性科获得最佳收益。

(4) 目前主张的 PSA 筛查间期为两年或以上,这主要是为了减少由于筛查而导致的问题。与更为广泛采用的一年间期相比,这样的方法可减少因筛查而导致的过度诊断和过度治疗。

(5) 不建议在大于 70 岁或者预期寿命少于 10~15 年的患者中进行穿刺。

目前在国内人群进行 PSA 筛查的系统性研究资料还欠缺,因而 PSA 筛查的必要性和患者获益状况还有待进一步确认。长春市的一项筛查研究显示 50 岁以上男性的前列腺癌发病率为 0.57%,提示国内潜伏期前列腺癌发病率并不低,PSA 筛查能够发现一部分无临床症状的前列腺癌。

总体来讲,我国进行前列腺癌筛查的基础与欧美发达国家存在较大差异。基于 PSA 的前列腺癌筛查在欧美发达国家的虽提高了前列腺癌的早期诊断比例,但也带来了较严重的过度诊断和过度治疗;而在我国尚未开展大规模基于 PSA 的前列腺癌筛查之前就否定 PSA 用于筛查的意义

还为时尚早,我国未来开展基于 PSA 的前列腺癌筛查时,应提出更加合理的筛查标准,努力减少过度诊断。

7. 潜在前列腺癌诊断标记物 近年来,PSA 以外的其他肿瘤标记物也逐渐被认为具有潜在的诊断价值,如尿液沉渣中的一种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) PCA3 已被美国 FDA 批准作为诊断前列腺癌标记物。在 PSA 升高的患者中,使用 PCA3 作为诊断标记物比使用总 PSA, fPSA 比值等更能提高前列腺癌的诊断准确率。目前在已经有商业化的 PCA3 试剂盒可供选择,但还没有达到广泛开展阶段。融合基因 TMPRSS2-ERG 被发现于欧美前列腺癌人群中较为广泛的存在,同样可提高前列腺癌的诊断准确率。PSA 异构体 ($[-2]$ proPSA) 也有作为前列腺癌标记物的潜力,基于 PSA 异构体的前列腺健康指数 (Prostate Health Index) Phi 可由公式 ($[-2]$ proPSA/fPSA $\times \sqrt{\text{PSA}}$) 计算。在目前开展的研究中,无论是基于 PCA3 的 PCA3 评分还是 Phi 都能够在一定程度上提高前列腺癌诊断准确率^[21,22]。与此同时,我国学者也发现了一些具有潜在临床应用价值的前列腺癌早期诊断指标包括中国人特异融合基因 (USP9Y-TTTY15 等), PSA 异构体等^[23]。新发现的长链非编码 RNA MALAT-1 片段 (MALAT-1 derived (MD) miniRNA) 可在血浆中稳定存在并可作为前列腺癌的诊断指标,其特异性和敏感性均较好,同时也为其他血浆中的长链非编码 RNA 作为诊断指标提供了可能^[24]。

8. 前列腺癌的病理诊断 前列腺癌的病理分级推荐使用 Gleason 评分系统。前列腺癌组织分为主要分级区和次要分级区,每区的 Gleason 分值为 1~5, Gleason 评分是把主要分级区和次要分级区的 Gleason 分值相加,形成癌组织分级常数。

分级标准(表 3-1):

表 3-1 前列腺癌的 Gleason 分级的病理形态

Gleason 分级	病理形态
1	单个的腺体大小相对一致,形成边界清楚的结节。这个级别罕见
2	单个的腺体大小相对一致,但是形成的结节周围稍微不规则,肿瘤性的腺体轻度的浸润到周围的非肿瘤性前列腺组织。这个级别少见,主要见于移行区的腺癌

续表

Gleason 分级	病理形态
3	肿瘤细胞形成单个腺体,肿瘤性腺体浸润和穿插在正常的腺体之间。腺体的大小和形状变化大,一般腺体大小比 Gleason 1 级和 2 级的要小
4	小的腺体融合 腺腔形成差的腺体 筛状结构的腺体 肾脏小球样的腺体 肿瘤细胞超肾样结构 前列腺导管腺癌
5	单个的肿瘤细胞或形成肿瘤细胞呈条索状生长 不形成腺腔而是成片生长的肿瘤细胞 筛状结构伴有粉刺样坏死

前列腺癌的一些亚型和特殊形态的腺癌的 Gleason 评分

- (1) 前列腺导管腺癌的 Gleason 分级为 4 级。
- (2) 前列腺黏液腺癌:依黏液中的腺体结构而定,即忽视黏液而根据腺体的结构给予 Gleason 分级和评分。
- (3) 前列腺腺癌的细胞含有细胞浆内空泡(印戒样细胞):应该忽略这些空泡,根据腺体本身的结构来给出 Gleason 分级和评分。
- (4) 前列腺腺癌含有胶原性微结节(黏液性纤维增生):忽略胶原性微结节,根据腺体的结构来给出 Gleason 分级和评分。
- (5) 泡沫样腺体前列腺癌:忽略泡沫样细胞质,根据腺体本身的结构来给出 Gleason 分级和评分。
- (6) 假增生性前列腺腺癌:Gleason 分级为 3 级。
- (7) 前列腺小细胞癌:不给 Gleason 分级和评分。

(三) 前列腺癌分期

前列腺癌分期可以指导选择治疗方法和评价预后。通过 DRE、CT、MRI、骨扫描以及淋巴结切除来明确分期,推荐 2002 年 AJCC 的 TNM 分期系统(表 3-2)。

1. T 分期表示原发肿瘤的局部情况,主要通过 DRE、MRI 和前列腺穿刺阳性活检数目和部位来确定,肿瘤病理分级和 PSA 可协助分期。

肿
瘤

2. N 分期表示淋巴结情况,只有通过淋巴结切除才能准确的了解淋巴结转移情况。CT、MRI 和 B 超可协助 N 分期。N 分期对准备采用治愈性疗法的患者是重要的。分期低于 T₂、PSA<20ng/ml 和 Gleason 评分≤6 的患者淋巴结转移的机会小于 10%。N 分期的金标准是开放或腹腔镜淋巴

结切除术。

3. M 分期主要针对骨骼转移,全身核素骨显像,MRI、X 线检查是主要的检查方法。一旦前列腺癌诊断确立,建议进行全身核素骨显像检查。如果核素骨显像发现可疑病灶又不能明确诊断者,可选择 MRI 等检查明确诊断。

表 3-2 前列腺癌 TNM 分期 (AJCC,2002 年)

原发肿瘤(T)

	临床		病理(pT)*
T _x	原发肿瘤不能评价	pT ₂ *	局限于前列腺
T ₀	无原发肿瘤证据	pT _{2a}	肿瘤限于单叶的 1/2
T ₁	不能被扪及和影像学难以发现的临床隐匿肿瘤	pT _{2b}	肿瘤超过单叶的 1/2 但限于该单叶
T _{1a}	偶发肿瘤,体积<所切除组织体积的 5%	pT _{2c}	肿瘤侵犯两叶
T _{1b}	偶发肿瘤,体积>所切除组织体积的 5%	pT ₃	突破前列腺
T _{1c}	穿刺活检发现的肿瘤(如由于 PSA 升高)	pT _{3a}	突破前列腺
T ₂	局限于前列腺内的肿瘤	pT _{3b}	侵犯精囊
T _{2a}	肿瘤限于单叶的 1/2 (≤1/2)	pT ₄	侵犯膀胱和直肠
T _{2b}	肿瘤超过单叶的 1/2 但限于该单叶		
T _{2c}	肿瘤侵犯两叶		
T ₃	肿瘤突破前列腺包膜 **		
T _{3a}	肿瘤侵犯包膜外(单侧或双侧)		
T _{3b}	肿瘤侵犯精囊		
T ₄	肿瘤固定或侵犯除精囊外的其它临近组织结构,如膀胱颈、尿道外括约肌、直肠、肛提肌和(或)盆壁		

区域淋巴结(N)***

	临床		病理
N _x	区域淋巴结不能评价	PN _x	无区域淋巴结取材标本
N ₀	无区域淋巴结转移	pN ₀	无区域淋巴结转移
N ₁	区域淋巴结转移	pN ₁	区域淋巴结转移

远处转移(M)****

M _x	远处转移无法评估
M ₀	无远处转移
M ₁	
M _{1a}	有区域淋巴结以外的淋巴结转移
M _{1b}	骨转移
M _{1c}	其它器官组织转移

* 注:穿刺活检发现的单叶或两叶肿瘤、但临床无法扪及或影像学不能发现的定为 T_{1c}

** 注:侵犯前列腺尖部或前列腺包膜但未突破包膜的定为 T₂,非 T₃

*** 注:不超过 0.2cm 的转移定为 pN_{1mi}

**** 注:当转移多于一处,为最晚的分期

分期编组				
I期	T1a	N0	M0	G1
II期	T1a	N0	M0	G2,3~4
	T1b	N0	M0	任何 G
	T1c	N0	M0	任何 G
	T1	N0	M0	任何 G
	T2	N0	M0	任何 G
III期	T3	N0	M0	任何 G
IV期	T4	N0	M0	任何 G
	任何 T	N1	M0	任何 G
	任何 T	任何 N	M1	任何 G
病理分级				
GX	病理分级不能评价			
G1	分化良好(轻度异形)(Gleason 2~4)			
G2	分化中等(中度异形)(Gleason 5~6)			
G3~4	分化差或未分化(重度异形)(Gleason 7~10)			

(四) 前列腺癌危险因素分析

根据血清 PSA、Gleason 评分和临床分期将前列腺癌分为低、中、高危三个等级,以便指导治疗和判断预后^[24]。

表 3-3 前列腺癌危险因素等级

	低危	中危	高危
PSA (ng/ml)	<10	10~20	>20
Gleason 评分	≤6	7	≥8
临床分期	≤T _{2a}	T _{2b}	≥T _{2c}

三、前列腺癌的治疗

(一) 等待观察(watchful waiting, WW)和主动监测(active surveillance, AS)

前列腺癌的发病率和死亡率之间有很大的差异。2011 年在美国有 240 000 以上的新发病例,而只有约 33 000 患者死亡^[25,26]。一些常规的尸检报告也提示 60%~70% 老年男性有组织学 PCa,绝大部分是无进展的^[27]。在男性一生中只有 15%~20% 被诊断出 PCA,而仅仅有 3% 危及生命。由于 PSA 筛查和系统前列腺穿刺活检的运用,小体积或分化较好的局限性前列腺癌被临床发现的机会大幅度上升^[28]。即刻的根治性治疗对患者生存率有一定帮助,但同时也带来一些影响患者

生活质量和增加治疗产生并发症的可能,为了防止前列腺癌的过度治疗,在充分尊重患者意愿的基础上,学术界提出针对前列腺癌的“观察等待”和“主动监测”两种处理方法^[29-36]。

1. 观察等待 对于已明确前列腺癌诊断的患者,通过密切观察、随诊,直到出现局部或系统症状(下尿路梗阻、疼痛、骨相关事件等),才对其采取一些姑息性治疗如下尿路梗阻的微创手术,内分泌治疗,放疗来缓解转移病灶症状的一种保守治疗前列腺癌的方法。适用于不愿意或体弱不适合接受主动治疗的前列腺癌患者。

观察等待的指征:

(1) 晚期(M₁)前列腺癌患者,仅限于个人强烈要求避免治疗伴随的不良反应,对于治疗伴随的危险和并发症的顾虑大于延长生存和改善生活质量的预期。

(2) 预期寿命小于 5 年的患者,充分告知但拒绝接受积极治疗引起的不良反应。

(3) 临床 T1b~T2b,分化良好(Gleason 2~4)的前列腺癌,患者预期寿命 >10 年、经充分告知但拒绝接受积极治疗。

2. 主动监测 对已明确前列腺癌诊断,有治愈性治疗适应证的患者,因担心生活质量、手术风险等因素,不即刻进行主动治疗而选择严密随访,积极监测疾病发展进程,在出现肿瘤进展达到预先设定的疾病进展阈值时再给予治疗。主要针对临床低度风险有根治性治疗(根治性手术和根治

肿 瘤 性放疗)机会的前列腺癌患者,选择主动监测的患者必须充分知情,了解并接受肿瘤局部进展和转移的危险性。

(1) 主动监测的指征

1) 极低危患者,PSA<10ng/ml,Gleason 评分≤6,阳性活检数≤3,每条穿刺标本的肿瘤≤50%的临床 T_{1c-2a} 前列腺癌。

2) 临床 T_{1a},分化良好或中等的前列腺癌,预期寿命>10 年的较年轻患者,此类患者要密切随访 PSA,TRUS 和前列腺活检。

3) 临床 T_{1b}~T_{2b},分化良好或中等的前列腺癌,预期寿命<10 年的无症状患者。

(2) 主动监测内容:

1 前 2 年每 3 个月复查 PSA 和 DRE,2 年后可每 6 个月复查一次。

2) 主动监测过程中的第一次前列腺穿刺应在诊断性穿刺后的 12 个月以内完成,因为初次穿刺可能漏检一些高级别的肿瘤,如果穿刺阴性或者较诊断时的穿刺病理没有变化,则可根据 PSA 倍增时间、PSA 速率、患者焦虑状况、年龄以及影像学(MRI)情况,每 3~5 年重复穿刺检查。

3) REDEEM 研究显示度他雄胺可降低低危前列腺癌进展的风险,主动监测的患者可以从中获益^[37]。

(3) 主动监测转积极治疗指征

1) 前列腺穿刺活检的病理是最客观的证据,Gleason 评分超过 4+3,或者穿刺组织中发现的肿瘤组织明显增多时,需要积极治疗。

2) 患者的意愿也是转入积极治疗的一个重要因素。

3) PSA 倍增时间小于 3 年或 PSA 速率大于每年 2.0ng/ml 可能提示疾病进展。但是,由于缺乏特异性,目前不主张作为治疗的阈值,可以作为进一步评估的参考,如需要穿刺或多参数的 MRI 检查。

4) 当 Gleason 评分小于 6 而 PSA 上升很快时,多参数的 MRI 检查有重要的参考意义,阴性的 MRI 检查可排除 94%~97% 的高级别前列腺癌,如有阳性发现,则需要穿刺检查或积极治疗。

(4) 推荐程序:对于预期寿命大于 10 年的低危局限性前列腺癌。

- 1) 根治性前列腺切除术。
- 2) 根治性放射治疗。
- 3) 主动监测。

(二) 前列腺癌根治性手术治疗

根治性前列腺切除术(简称根治术)是治愈局限性前列腺癌最有效的方法之一。主要术式有传统的开放性经会阴、经耻骨后前列腺癌根治术及近年发展的腹腔镜前列腺癌根治术和机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术。

1. 适应证 根治术用于可能治愈的前列腺癌。手术适应证要考虑肿瘤的临床分期、患者预期寿命和总体健康状况。尽管手术没有硬性的年龄界限,但应告知患者,70 岁以后伴随年龄增长,手术并发症及死亡率将会增加^[38]。

(1) 临床分期

1) T₁~T_{2c} 期:推荐行根治术。

2) T_{3a} 期:目前认为根治术在 T_{3a} 期前列腺癌治疗中占据重要地位。部分患者术后证实为 pT₂ 期而获得治愈机会;对于术后证实为 pT_{3a} 期的患者可根据情况行辅助内分泌治疗或辅助放疗,亦可取得良好的治疗效果。

3) T_{3b}~T₄ 期:严格筛选后(如肿瘤未侵犯尿道括约肌或未与盆壁固定,肿瘤体积相对较小)可行根治术并辅以综合治疗。

4) N₁ 期:目前有学者主张对淋巴结阳性患者行根治术,术后给予辅助治疗,可使患者生存受益^[39,40]。

(2) 预期寿命:预期寿命≥10 年者可选择根治术。

(3) 健康状况:前列腺癌患者多为高龄男性,手术并发症的发生率与身体状况密切相关。因此,只有身体状况良好,没有严重的心肺疾病的患者适合根治术。

(4) PSA 或 Gleason 评分高危患者的处理:对于 PSA>20 或 Gleason 评分≥8 的局限性前列腺癌患者符合上述分期和预期寿命条件的,根治术后可给予其他辅助治疗。

2. 手术禁忌证

(1) 患有显著增加手术危险性的疾病,如严重的心血管疾病、肺功能不良等。

(2) 患有严重出血倾向或血液凝固性疾病。

(3) 骨转移或其他远处转移。

(4) 预期寿命不足 10 年。

3. 手术方法和标准 国内推荐开放式耻骨后前列腺癌根治术和腹腔镜前列腺癌根治术,有条件的可开展机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治

手术。

(1) 耻骨后前列腺癌根治术:术野开阔,操作简便易行,可经同一入路完成盆腔淋巴结切除和前列腺癌根治术。

1) 盆腔淋巴结切除术:目前大多主张对中高危前列腺癌行扩大盆腔淋巴结切除术,包括髂外、髂内、闭孔淋巴结,有人提出还应向上清扫至髂总与输尿管交叉处以及包括骶前淋巴结。一方面可获得更为精确的分期信息,另一方面可去除微小的转移灶,有益于前列腺癌的治疗^[41]。但该术式对术者要求较高,且并发症相对较多。对于低危局限性前列腺癌不建议行盆腔淋巴结切除术^[42]。

2) 根治性前列腺切除术:手术切除范围包括完整的前列腺、双侧精囊和双侧输精管壶腹段、膀胱颈部。

保留神经的适应证:对于术前有勃起功能的低危早期前列腺癌患者可尝试行保留勃起神经手术。对于 T2a-T3a 期部分患者术中可选择保留单侧神经^[38]。保留神经的禁忌证:术中发现肿瘤可能侵及神经血管束。术中冰冻检查有助于手术决策。

(2) 腹腔镜前列腺癌根治术:腹腔镜前列腺癌根治术是近年发展起来的新技术,其疗效与开放性手术类似。优点是损伤小、术野及解剖结构清晰,术中和术后并发症少,缺点是技术操作比较复杂。腹腔镜手术切除步骤和范围同开放性手术。

(3) 机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术(robot-assisted laparoscopic prostatectomy, RALP) 正在逐步取代耻骨后前列腺癌根治术(radical retropubic prostatectomy, RRP) 成为临床局限性前列腺癌治疗的金标准手术方案,但是目前尚缺乏高质量、前瞻性、多中心的对照研究,以证明 RALP 在提高尿控率、保留勃起功能和降低切缘阳性率等方面较传统手术方式存在显著优势。同 RRP 相比, RALP 能够减少术中失血及降低输血率;在术后并发症总体发生率及手术切缘阳性率方面,两者并无显著差异^[43-46];RALP 术后 1 年、3 年、5 年、7 年无生化复发生存率分别为 95.1%、90.6%、86.6% 及 81.0%^[47],但是由于缺乏随访时间足够的预后研究证据,目前尚不能就 RALP 与 RRP 在术后生化复发率及生存率等方面的差异得出结论。

4. 手术时机 一旦确诊为前列腺癌并符合上述根治性手术条件者应采取根治术。有报道认为接受经直肠穿刺活检者应等待 6~8 周,可能降低手术难度和减少并发症。接受经尿道前列腺切

除术者应等待 12 周再行手术。

5. 手术并发症 目前围手术期死亡率为 0~2.1%,主要并发症有术中严重出血、直肠损伤、术后阴茎勃起功能障碍、尿失禁、膀胱尿道吻合口狭窄、尿道狭窄、深部静脉血栓、淋巴囊肿、尿瘘、肺栓塞。腹腔镜前列腺癌根治术还可能出现沿切口种植转移、转行开腹手术、气体栓塞、高碳酸血症、继发出血等并发症。

(三) 前列腺癌的外放射治疗

1. 概述 外放射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)和手术治疗一样,是前列腺癌的根治性治疗手段。它具有疗效好、适应证广、并发症少等优点,适用于各期前列腺癌患者。美国国立综合癌症网络(NCCN)达成共识,对于低危患者,现代放疗技术能达到与手术治疗相似的效果。

外放射治疗的特点是安全有效,毒副作用如性功能障碍、尿路狭窄、尿失禁的发生率较手术低。缺点是掌握不好会造成直肠的放射损伤。近年来,随着计算机技术的飞速发展,放射治疗设备的精度不断提高,特别是随着调强适形放疗技术(IMRT)和图像引导放疗技术(IGRT)的逐步开展,放疗引起的毒副作用明显降低,治疗效果不断提高^[48]。

外放射治疗根据治疗目的可分为三大类:①根治性放疗,是局限期和局部进展期前列腺癌患者的根治性治疗手段;②术后放疗,分为术后辅助放疗和术后挽救放疗;③转移性前列腺癌的姑息性放疗,延长生存时间,提高生活质量。

与前列腺癌放射治疗预后密切相关的因素有:肿瘤大小和侵犯程度(T分期)、有淋巴结转移(N分期)、有无远处转移(M分期)、PSA、Gleason 分级。应综合考虑以上因素,决定治疗方案。见表 3-4。

2. 外放射治疗常见并发症 外放疗的急性期常见毒副作用包括尿频、尿急、夜尿增多、血尿、腹泻、下坠感、里急后重、便血、肛周皮肤糜烂等,一般放疗结束数周后上述症状基本消失,是可逆的病理变化。

晚期毒副作用最明显的是直肠出血,但严重影响生活、需外科治疗的便血的发病率不足 1%^[49,50]。其他可能出现的并发症如出血性膀胱炎也会发生,一般经保守治疗得到改善。

外放疗引起的不良反应与单次剂量、总剂量、

表 3-4 前列腺癌放射治疗的适应证和推荐意见

危险度分级	方案选择	外放疗联合 ADT 原则
低危	放疗和手术均是首选方法。老年患者建议首选放疗	IMRT/3D-CRT。建议有条件的医院每日使用 IGRT
中危	放疗和手术均是首选方法。老年患者建议首选放疗	IMRT/3D-CRT ± 短程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (4~6 个月)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
高危	放疗是首选方法	IMRT/3D-CRT+ 长程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (2~3 年)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
局部进展	放疗是首选方法。前列腺无固定的患者也可选择手术	IMRT/3D-CRT+ 长程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (2~3 年)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
淋巴结转移	放疗联合内分泌治疗。一般状况差、不能耐受者可选择单纯 ADT	IMRT/3D-CRT+ 长程新辅助 / 同期 / 辅助 ADT (2~3 年)。建议有条件的医院每日使用 IGRT
远处转移	首选 ADT。放疗可作为减症治疗手段	IMRT/3D-CRT。四肢或远离重要器官的骨转移可使用传统的二维放疗
术后放疗	辅助放疗: 适用于术后 pT ₃₋₄ , 或切缘阳性, 或 GS8-10 者 挽救放疗: 适用于术后 PSA 未降至测不出水平, 或生化复发	术后症状如尿失禁缓解后开始, 原则上不超过 1 年 尽早开始。原则上在 PSA<1ng/ml 且 PSA 倍增时间短的时候开始

注: 三维适形放射治疗 (3D-CRT)、调强放射治疗 (IMRT)、图像引导下的放射治疗 (IGRT)、内分泌治疗 (ADT)

放疗方案和照射体积有关。自开展适形放疗及调强适形放疗, 不良反应发生率明显降低, 特别是应用图像引导的放疗后, 严重的不良反应极少出现。

与手术治疗相比, 放疗很少会引起尿失禁、尿道狭窄, 对性功能的影响也小于手术治疗。放射线有二次致癌的风险, 有回顾性研究显示, 前列腺癌放疗能增加患者患直肠癌和膀胱癌的风险。直肠癌发病风险较未行放疗的人提高 1.7 倍; 与健康人相比膀胱癌患病风险提高 2.34, 但对于小概率的不良事件并不影响对该方法的选择。

(四) 前列腺癌近距离照射治疗

1. 概述 近距离照射治疗 (brachytherapy) 包括腔内照射、组织间照射等, 是将放射源密封后直接放入人体的天然腔内或放入被治疗的组织内进行照射。前列腺癌近距离照射治疗包括短暂插植治疗和永久粒子种植治疗。后者也即放射性粒子的组织间种植治疗, 相对比较常用。一般应用经直肠双平面双实时三维治疗计划系统定位, 通过冠状和矢状位交叉定位将放射性粒子植入前列腺内, 提高前列腺的局部剂量, 而减少直肠和膀胱的放射剂量^[51-53]。

永久粒子种植治疗常用 ¹²⁵ 碘 (¹²⁵I) 和 ¹⁰³ 钷 (¹⁰³Pd), 半衰期分别为 60 天和 17 天。短暂插植治

疗常用 ¹⁹² 铱 (¹⁹²Ir)。

2. 适应证 推荐参考美国近距离照射治疗协会 (american brachytherapy society, ABS) 标准。

(1) 同时符合以下 3 个条件为单纯近距离照射治疗的适应证: ①临床分期为 T1~T2a 期; ② Gleason 分级为 2~6; ③ PSA<10ng/ml。

(2) 符合以下任一条件为近距离照射治疗联合外放疗的适应证: ①临床分期为 T2b、T2c; ② Gleason 分级 8~10; ③ PSA>20ng/ml; ④周围神经受侵; ⑤多点活检病理结果阳性; 双侧活检病理结果阳性; ⑥ MRI 检查明确有前列腺包膜外侵犯。多数学者建议先行外放疗再行近距离照射治疗以减少放疗并发症。

(3) Gleason 评分为 7 或 PSA 为 10~20ng/ml 者则要根据具体情况决定是否联合外放疗。

(4) 近距离照射治疗 (或联合外放疗) 联合内分泌治疗的适应证: 前列腺体积 >60ml, 可行新辅助内分泌治疗使前列腺缩小。

3. 禁忌证

(1) 绝对禁忌证: ①预计生存期少于 5 年; ② TURP 后缺损较大或预后不佳; ③一般情况差; ④有远处转移。

(2) 相对禁忌证: ①腺体大于 60ml; ②既往有 TURP 史; ③中叶突出; ④严重糖尿病; ⑤多次盆

腔放疗及手术史。

每个患者行粒子种植后都应进行剂量学评估,通常用CT进行评估。粒子种植后过早进行CT检查会由于前列腺水肿和出血而显示前列腺体积增大,此时做出的剂量评估会低估前列腺所受剂量。因此,建议种植后4周行剂量评估最合适。如果发现有低剂量区,则应及时作粒子的补充再植;如果发现大范围的低剂量区,则可以考虑行外放疗。

4. 技术和标准 对单纯近距离照射治疗的患者, ^{125}I 的处方剂量为144Gy, ^{103}Pd 为115~120Gy;联合外放疗者,外放疗的剂量为40~50Gy,而 ^{125}I 和 ^{103}Pd 的照射剂量分别调整为100~110Gy和80~90Gy。

行粒子种植治疗的所有患者在种植前均应制定治疗计划,根据三维治疗计划系统给出预期的剂量分布。通常先用经直肠超声(TRUS)确定前列腺体积,再根据TRUS所描绘的前列腺轮廓和横断面来制定治疗计划,包括种植针的位置、粒子的数量和活度。术中应再次利用TRUS作计划,根据剂量分布曲线图放置粒子,同时在粒子种植过程中也应利用经直肠实时超声来指导操作,随时调整因植入针的偏差而带来的剂量分布的改变^[54]。需要指出的是,前列腺靶区处方剂量所覆盖的范围应包括前列腺及其周边3~8mm的范围。因此,前列腺靶区大约是实际前列腺体积的1.75倍^[55]。

5. 并发症 并发症包括短期并发症和长期并发症。通常将1年内发生的并发症定义为短期并发症,而将1年以后发生的并发症定义为长期并发症^[56]。这些并发症主要涉及尿路、直肠和性功能等方面。

短期并发症:尿频、尿急及尿痛等尿路刺激症状,排尿困难和夜尿增多^[56]。大便次数增多及里急后重等直肠刺激症状、直肠炎(轻度便血、肠溃疡甚至前列腺直肠瘘)等^[57]。

长期并发症以慢性尿潴留、尿道狭窄、尿失禁为常见。

总之,前列腺癌近距离照射治疗是继前列腺癌根治术及外放疗外的又一种有望根治局限性前列腺癌的方法,疗效肯定、创伤小,尤其适合于不能耐受前列腺癌根治术的高龄前列腺癌患者。

(五) 试验性前列腺癌局部治疗

前列腺癌的局部治疗,除根治性前列腺癌

手术、放射线外照射以及近距离照射治疗等成熟的方法外,还包括前列腺癌的冷冻治疗(cryosurgical ablation of the prostate, CSAP)、高能聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)和组织内肿瘤射频消融(radiofrequency interstitial tumour ablation, RITA)等试验性局部治疗(experimental local treatment)。和前列腺根治性切除术和根治性放疗治疗相比较,这些试验性局部治疗方式对临床局限性前列腺癌的治疗效果还需要更多的长期临床研究加以评估和提高。

1. 前列腺癌的冷冻治疗(CSAP) CSAP被认为是治疗临床局限性前列腺癌可以考虑的选择。与放疗相比较,其优点是无放射性危险、直肠损伤率较低。尽管早期文献报道治疗后排尿功能障碍和阳痿的发生率较高,但随着技术和经验的不断改进,CSAP并发症发生率明显降低。

目前冷冻治疗由于临床随访时间较短而无法获得足够的数据来评估其远期疗效,初步的数据显示其对前列腺癌有治疗效果。

(1) CSAP 适应证

1) 局限性前列腺癌:①预期寿命<10年的局限性前列腺癌患者,或由于其他原因不适合行外科手术治疗的局限性前列腺癌患者。②血清PSA<20ng/ml。③Gleason评分<7。④前列腺体积≤40ml(以保证有效的冷冻范围)。如前列腺体积>40ml,先行新辅助内分泌治疗使腺体缩小。⑤对于预期寿命大于10年的患者,须告知目前此术式尚缺乏远期疗效相关数据。

2) 姑息性局部治疗及挽救性局部治疗:CSAP可用于已发生转移的前列腺癌患者的姑息性局部治疗,以控制局部肿瘤的发展,缓解由其引起的症状^[8]。也可用于前列腺癌放疗后局部复发的挽救性治疗。

(2) CSAP的并发症:勃起功能障碍的发生率可高达80%,冷冻技术的改进并没有使其明显下降,但使痿形成的发生降至0.2%以下,有5%的患者出现的下尿路梗阻可行前列腺电切来治疗。其他的并发症有组织脱落、尿失禁、盆腔疼痛、尿潴留等。

2. 前列腺癌的高能聚焦超声(HIFU)治疗 是利用超声发生器发射高能超声波,将能量聚焦在病变组织区域,使温度高于65℃以达到肿瘤组织发生凝固性坏死的目的。近年来有文献报道关于HIFU治疗局限性前列腺癌的疗效显示:

肿
瘤

低、中、高危组 HIFU 术后的 5 年生化无疾病生存率分别为 84%~91%、64%~81%、45%~62%，联合新辅助治疗和不使用新辅助治疗的 7 年生化无疾病生存率分别为 73%、53%^[58,59]。

HIFU 的并发症：在术后患者发展的不同阶段，尿潴留均为最常见的并发症之一。I、II 级压力性尿失禁的发生率约为 12%。术后下尿路梗阻可行前列腺电切或膀胱颈切开来进行治疗。术后 ED 的发生率为 55%~70%。其他并发症有泌尿系感染、直肠穿孔、出血等。

3. 组织内肿瘤射频消融(RITA) RITA 是将针状电极直接刺入肿瘤部位，通过射频消融仪测控单元和计算机控制，将大功率射频能量通过消融电极传送到肿瘤组织内，利用肿瘤组织中的导电离子和极化分子按射频交变电流的方向作快速变化，使肿瘤组织本身产生摩擦热。当温度达到 60℃ 以上时，肿瘤组织产生不可逆的凝固性坏死，以达到治疗目的。

RITA 适应证：预期寿命大于 10 年的局限性前列腺癌患者；临床分期在 T3 期或 T3 期以上，已无前列腺癌根治性切除手术指针或不能耐受放疗毒副作用的患者，射频消融可作为一种姑息性、补救性局部治疗措施。

禁忌证：骨扫描已出现转移的前列腺癌患者；严重的凝血功能异常或长期服用抗凝药物者；严重泌尿系感染者。

到目前为止，仅有小样本的 I/II 期临床试验探讨了 RITA 治疗前列腺癌的可行性和安全性，初步的结果显示对前列腺癌有治疗作用。RITA 的早期并发症有：发热、血尿、局部血肿、尿路刺激征。远期并发症有：尿失禁、直肠损伤、性功能障碍等^[60]。

(六) 前列腺癌内分泌治疗

早在 1941 年，Huggins 和 Hodges 发现了手术去势可延缓转移性前列腺癌的进展，首次证实了前列腺癌对雄激素去除的反应性，奠定了前列腺癌内分泌治疗的基础。任何去除雄激素和抑制雄激素活性的治疗均可称为内分泌治疗。既往内分泌治疗途径有：①去势：去除产生睾酮器官或抑制产生睾酮器官的功能，包括手术或药物去势（黄体生成素释放激素类似物，LHRH-A）；②阻断雄激素与受体结合：应用抗雄激素药物竞争性阻断雄激素与前列腺细胞上雄激素受体的结合。其他策

略包括抑制肾上腺来源雄激素的合成，以及抑制睾酮转化为双氢睾酮等。

最近新开发和应用的雄激素生物合成抑制剂醋酸阿比特龙又为内分泌治疗增添了新的药物和治疗方法。

目前临床内分泌治疗的方案包括：

- (1) 单纯去势（手术或药物去势）（Castration）。
- (2) 单一抗雄激素治疗（AAM）。
- (3) 雄激素生物合成抑制剂。
- (4) 最大限度雄激素阻断（MAB）。
- (5) 根治性治疗前新辅助内分泌治疗（NHT）。
- (6) 间歇内分泌治疗（IHT 或 IAD）。
- (7) 根治性治疗后辅助内分泌治疗（AHT）。

1. 内分泌治疗适应证^[61]

(1) 转移前列腺癌，包括 N1 和 M1 期（去势、最大限度雄激素阻断）。

(2) 局限早期前列腺癌或局部进展前列腺癌，无法行根治性前列腺切除术或放射治疗（去势或最大限度雄激素阻断、间歇内分泌治疗）。

(3) 根治性前列腺切除术或根治性放疗前的新辅助内分泌治疗（去势或最大限度雄激素阻断）。

(4) 配合放射治疗的辅助内分泌治疗（去势或最大限度雄激素阻断）。

(5) 治愈性治疗后局部复发，但无法再行局部治疗（去势或最大限度雄激素阻断、间歇内分泌治疗）。

(6) 治愈性治疗后远处转移（去势或最大限度雄激素阻断、间歇内分泌治疗）。

(7) 去势抵抗期的雄激素持续抑制（去势，雄激素生物合成抑制剂）。

2. 内分泌治疗方法

(1) 去势治疗（castration）

1) 手术去势：手术去势可使睾酮迅速且持续下降至极低水平（去势水平）。主要的不良反应是对患者的心理影响和治疗中无法灵活调节方案等问题，且有少数患者对内分泌治疗无效，因此一般应该首先考虑药物去势。

2) 药物去势：自首个人工合成的黄体生成素释放激素类似物（LHRH-α）长效的亮丙瑞林（leuporelin）上市以来，亮丙瑞林，戈舍瑞林（goserelin）、曲普瑞林（triptorelin）等药物在临床应用已经超过 15 年，是目前雄激素剥夺治疗的主要方法。在注射 LHRH-α 后，睾酮水平逐渐升高，1

周时达到最高点(睾酮一过性升高),然后逐渐下降,至3~4周时可达到去势水平,有极少数对激素治疗不敏感患者的睾酮不能达到去势水平。

由于初次注射LHRH- α 时有睾酮一过性升高,故应在注射前2周或当日开始,给予抗雄激素药物至注射后2周,以对抗睾酮一过性升高所导致的病情加剧(flare-up)。对于已有骨转移脊髓压迫的患者,应慎用LHRH- α ,可选择迅速降低睾酮水平的手术去势。

与1个月的剂型相比3个月的剂型使用更方便。针对不同的LHRH- α 制剂,可考虑不同产品在使用、保存和患者的接受程度方面的差异。

3) 雌激素:雌激素作用于前列腺的机制包括:抑制LHRH的分泌,抑制雄激素活性,直接抑制睾丸Leydig细胞功能,以及对前列腺细胞的直接毒性^[62]。最常见的雌激素是己烯雌酚,可以达到与去势相同的效果,但心血管方面的不良反应发生率较高,目前已经很少使用。

(2) 单一抗雄激素治疗(AAM)

1) 目的:单一应用较高剂量的雄激素受体拮抗剂,抑制雄激素对前列腺癌的刺激作用及雄激素依赖前列腺癌的生长,而且几乎不影响患者血清睾酮和黄体生成素的水平。

2) 适应证:适用于治疗局部晚期,无远处转移前列腺癌,即T3~4NxM0。

3) 方法:推荐应用非类固醇类抗雄激素类药物,如比卡鲁胺150mgQd。

4) 结果:与药物或手术去势相比,总生存期无显著差异;服药期间,患者性能力和体能均明显提高,心血管和骨质疏松发生率降低。

3. 雄激素生物合成抑制剂治疗 前列腺癌接受去势治疗后,体内仍存在低水平雄激素,前列腺也可产生雄激素,醋酸阿比特龙通过抑制雄激素合成途径的关键酶CYP17,从而抑制睾丸、肾上腺和前列腺癌细胞的雄激素合成。目前用于无症状或轻微症状的mCRPC患者,或不适合化疗的症状性mCRPC患者的一线治疗,以及化疗后有病情进展的mCRPC患者的一线治疗。

国际COU-AA-301注册研究证明,对于多西他赛化疗后病情进展的mCRPC患者,醋酸阿比特龙联合泼尼松组中位生存期为15.8个月,相比对照组生存期延长了4.6个月,降低死亡风险26%。国际COA-AA-302注册研究证明对于无症

状或轻度症状的mCRPC患者,醋酸阿比特龙联合泼尼松组中位生存期,35.3个月(迄今为止所报道的最长CRPC患者生存期),相比对照组生存期延长了5.2个月,降低死亡风险21%,影像学疾病进展风险降低47%。

4. 最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)

1) 目的:同时去除或阻断睾丸来源和肾上腺来源的雄激素。

2) 方法:常用的方法为去势加抗雄激素药物。抗雄激素药物主要是非类固醇类药物,如比卡鲁胺(bicalutamide)。

3) 结果:合用非类固醇类抗雄激素药物的MAB与单纯去势相比可延长总生存期3~6个月,平均5年生存率提高2.9%,对于局限性前列腺癌,应用MAB治疗时间越长,PSA复发率越低。而合用比卡鲁胺的MAB治疗相对于单独去势可使死亡风险降低20%,并可相应延长无进展生存期^[63]。

5. 根治术前新辅助内分泌治疗(neoadjuvant hormonal therapy, NHT)

1) 目的:在根治性前列腺切除术,对前列腺癌患者进行一定时间的内分泌治疗,以期缩小肿瘤体积、降低临床分期、降低前列腺切缘肿瘤阳性率。

2) 适应证:适合于T2、T3a期。

3) 方法:采用LHRH- α 联合抗雄激素药物的MAB方法,也可单用LHRH- α 或抗雄激素药物,但MAB方法疗效更为可靠。新辅助治疗时间为3~9个月。

4) 结果:新辅助治疗可能降低肿瘤临床分期,可以降低手术切缘阳性率和淋巴结浸润率,降低局部复发率,长于3个月的治疗可以延长无PSA复发的存活期,而对总存活期无明显改善^[64]。

6. 间歇内分泌治疗(intermittent hormonal therapy, IHT) 在雄激素缺乏或低水平状态下,能够存活的前列腺癌细胞通过补充的雄激素获得抗凋亡潜能而继续生长,从而延长肿瘤进展到激素非依赖期的时间。IHT的优点包括提高患者生活质量,降低治疗成本,可能延长肿瘤对雄激素依赖的时间,与传统内分泌治疗相比可能有生存优势。IHT的临床研究表明在治疗间歇期患者生活质量明显提高(如:性欲恢复等)。可使肿瘤细胞对雄激素依赖时间延长,而对病变进展或生存时

肿
瘤

间无大的负面影响。IHT 更适于局限性病灶及经过治疗后局部复发者。

(1) IHT 的治疗模式:多采用 MAB 方法,也可用药物去势(LHRH- α)。

(2) IHT 的停止治疗标准:各家报道不一,国内推荐停药标准为 PSA $\leq$ 0.2ng/ml 后,持续 3~6 个月。

(3) 间歇治疗后重新开始治疗的标准:报道不一,仍未能达成统一标准。不同文献报道的重新开始治疗的标准如下:PSA $>$ 4ng/ml 后;PSA 升至 10~20ng/ml 时;PSA $>$ 20ng/ml;PSA 升至治疗前水平的 1/2;目前国内推荐当 PSA $>$ 4ng/ml 后开始新一轮治疗。

(4) IHT 适应证:局限前列腺癌,无法行根治性手术或放疗;局部晚期患者(T3~T4 期);转移前列腺癌;根治术后病理切缘阳性;根治术或局部放疗后复发。对内分泌治疗敏感的,内分泌治疗一定时间后 PSA 降低能达停药标准者。

(5) IHT 的注意事项

1) IHT 的基础是间歇去势,因而只有可以取得去势效果的药物才能被考虑。

2) 诱导期至少持续 6~9 个月。

3) 只有在患者有明确的 PSA 反应后才能停止治疗。

4) 当有临床进展或 PSA 上升超过经验性阈值时重新开始治疗。依据取得 PSA 最低点需要的时间,与诱导期相同,治疗至少持续 6~9 个月。

5) 必须严密随访,每 3~6 个月检测 PSA。

6) 潜在的风险:应该注意间歇期肿瘤是否会发生快速进展。

7. 前列腺癌的辅助内分泌治疗(adjunct hormonal therapy, AHT) AHT 是指前列腺癌根治性切除术后或根治性放疗后,辅以内分泌治疗。目的是治疗切缘残余病灶、残余的阳性淋巴结、微小转移病灶,提高长期存活率。

1) 适应证:①根治术后病理切缘阳性;②术后病理淋巴结阳性(pN+);③术后病理证实为 T3 期(pT3)或 $\leq$ T2 期但伴高危因素(Gleason $>$ 7, PSA $>$ 20ng/ml)^[65];④局限性前列腺癌若伴有以下高危因素(Gleason $>$ 7, PSA $>$ 20ng/ml),在根治性放疗后可进行 AHT;⑤局部晚期的前列腺癌放疗后可进行 AHT。

2) 方式:①最大限度雄激素阻断(MAB);②药物或手术去势;③抗雄激素治疗(anti-androgens):

包括甾体类和非甾体类。

3) 时机:多数主张术后或放疗后即刻开始。根据国外已有的临床研究提示,前列腺癌辅助内分泌治疗的时间最少应为 18 个月。

(七) 前列腺癌的化疗

化疗是去势抵抗前列腺癌的重要治疗手段。转移性前列腺癌往往在内分泌治疗中位缓解时间 18~24 个月后逐渐对激素产生非依赖而发展为去势抵抗前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)。CRPC 的全身治疗原则包括继续应用内分泌药物确保血睾酮维持于去势水平,采用化疗改善症状和延长生存时间,对骨转移应用双磷酸盐预防骨相关事件。化疗可以延长 CRPC 患者的生存时间,控制疼痛,减轻乏力,提高生活质量。

只有 10%~20% 的 CRPC 患者有可测量病灶,这类患者的肿瘤疗效评估可参照 RECIST 标准。大多数转移性前列腺患者只有骨转移和(或)PSA 升高,对这类患者 PSA 反应率是广为认可的临床疗效评价指标。PSA 有效指 PSA 下降 $\geq$ 50%,维持 4 周以上,且无临床和影像学进展的证据。PSA 进展指 PSA 升高超过 25%,且绝对值 $\geq$ 5ng/ml。骨痛是晚期前列腺癌患者最常见和严重影响生活质量的症状,因此,骨痛缓解率是另一重要的临床疗效观察指标。

1. 常用化疗药物和方案 转移性前列腺癌常用的化疗药物包括紫杉类、米托蒽醌、阿霉素、表阿霉素、雌二醇氮芥、环磷酰胺、去甲长春花碱酰胺、顺铂和氟尿嘧啶等。

米托蒽醌曾是激素抵抗前列腺癌的标准一线化疗药物,对有症状的 CRPC,不仅蒽醌可显著缓解骨痛,但不延长总生存。近年来,紫杉类药物已成为 CRPC 的标准化疗,不仅较米托蒽醌方案进一步增加了骨痛控制率,且延长了总生存。

(1) 多西紫杉醇:多西紫杉醇是一种作用于 M 期的细胞周期特异性抗癌药物,其作用机理为通过与微管蛋白结合,抑制微管的解聚而抑制有丝分裂。两项 III 期临床研究证实了多西紫杉醇对激素抗拒前列腺癌的疗效优于传统的米托蒽醌。

TAX327 研究中,1006 例激素抵抗性前列腺癌随机分为 3 组:多西紫杉醇 75mg/m²,每 3 周 1 次;或多西紫杉醇 30mg/m²,每周 1 次,连用 5 周,休息 1 周后重复;或米托蒽醌 12mg/m²,每 3 周重

复。各组同时口服强地松 10mg/日。结果:3 周方案的多西紫杉醇与米托蒽醌比较,中位生存期显著延长(18.9 vs 16.5 个月, $P=0.009$),PSA 反应率(45% vs 32%, $P<0.001$)和骨痛缓解率(35% vs 22%, $P=0.02$)显著提高,生活质量改善。3 周方案多西紫杉醇的心脏毒性发生率低于米托蒽醌组,分别为 10% 和 22%,但一些其他不良反应的发生率高于后者,包括 3/4 度中性粒细胞减少、脱发、腹泻、周围水肿、黏膜炎、指甲改变和周围神经毒性。这些不良反应的增加值得关注,尤其是多数前列腺癌患者属于高龄,在治疗过程中应密切监测毒性反应。每周方案的多西紫杉醇虽然在控制骨痛和 PSA 反应率上优于米托蒽醌,且不良反应减轻,但未能延长总生存。

SWOG 99-16 的研究证实了多西紫杉醇联合雌二醇氮芥治疗 CRPC 的疗效优于米托蒽醌联合泼尼松。但这一方案的毒副反应明显,尤其是 3/4 度心血管不良事件、度消化道反应和神经毒性。这一联合方案的安全性和疗效尚未在我国广泛验证。

(2) 米托蒽醌:米托蒽醌是一种半合成的蒽环类抗肿瘤抗生素,其主要作用机理为嵌入 DNA,引起 DNA 的链间和链内交联,导致 DNA 单链和双链的断裂。对有症状的激素抗拒的前列腺癌,米托蒽醌可显著缓解骨痛,但对总生存期无明显延长。

早年加拿大开展的一项随机对照研究中,161 例激素抗拒的有症状的前列腺癌患者被随机分组接受米托蒽醌联合泼尼松或泼尼松单药治疗。结果两组疼痛的缓解率分别为 29% 和 12%($p=0.01$),疼痛缓解时间分别为 43 和 18 周($P<0.0001$)。两组的中位生存时间无差别。

对无临床症状的激素抗拒前列腺癌,以米托蒽醌为主的化疗价值不明确,化疗有效率可达 25%~50%,中位进展时间 5~8 个月,但对总生存和生活质量的改善无明显帮助。

(3) 雌二醇氮芥:雌二醇氮芥(Estramustine, EMP, 癌腺治)是一种以雌二醇 17 磷酸酯为载体的氮芥类化合物,具有烷化剂和雌激素的双重作用,其主要代谢产物雌二醇氮芥和雌酮氮芥对前列腺癌细胞有特殊亲和力,既能通过下丘脑抑制促黄体生成素的释放,降低睾酮的分泌,又有直接细胞毒作用。单药用法:每日 600mg/m²,分两次口服。如连服 3~4 周无效,则停药。有效率 30%,不良反应为恶心、呕吐,血栓形成,轻微女性化,骨

髓抑制较轻,少数人有转氨酶和胆红素升高。

雌二醇氮芥可与紫杉类、米托蒽醌、去甲长春花碱酰胺、足叶乙苷等组成联合方案。

(4) 卡巴他赛:卡巴他赛(Cabazitaxel, Jevtana)是一种新颖的紫杉烷类药物,对多西紫杉醇失败的 CRPC 有效,其疗效优于米托蒽醌。Ⅲ期研究中,卡巴他赛(25mg/m²,静脉输注,每 3 周重复)联合泼尼松治疗多西紫杉醇失败的 CRPC 的 PSA 缓解率为 39.2%,中位 PFS 2.8 个月,OS 为 15.1 个月。主要不良反应有:骨髓抑制、腹泻、疲劳、恶心呕吐、水钠储留、疲乏和关节疼痛等。

2. 常用的化疗方案(表 3-5)

表 3-5

DP 方案	多西紫杉醇 60~75mg/m ² , 静注, 第 1 日 泼尼松 5mg, 口服, 每日 2 次, 第 1~21 天 21 天为 1 周期
MP 方案	米托蒽醌 10~12mg/m ² , 静注, 第 1 日 泼尼松 5mg, 口服, 每日 2 次, 第 1~21 天 21 天为 1 周期
EMP 方案	雌二醇氮芥 600mg/(m ² ·d), 分两次口服 共 3~4 个月
CFP 方案	顺铂 50mg/m ² , 静滴, 第 1 日 环磷酰胺 500mg/m ² , 静注, 第 1 日 氟尿嘧啶 500mg/m ² , 静滴, 第 1 日 21 天为 1 周期
FAM 方案	阿霉素 50mg/m ² , 静注, 第 1 日 丝裂霉素 5mg/m ² , 静注, 第 1, 2 日 氟尿嘧啶 750mg/m ² , 静滴, 第 1, 2 日 21 天为 1 周期

四、前列腺癌的随访

(一) 前列腺癌治愈性治疗后的随访

前列腺癌的治愈性治疗(curative treatment)指根治性的前列腺切除术和根治性放射治疗(包括外照射或近距离照射)或者这些治疗方法的联合应用。

1. 治愈性治疗后随访的指标

(1) 血清 PSA 水平的变化:监测血清 PSA 水平的变化是前列腺癌随访的基本内容。

1) 根治性前列腺切除术后 PSA 的监测:成功的根治性前列腺切除术 6 周后应该不能检测到

肿
瘤

PSA。PSA 仍然升高说明体内有产生 PSA 的组织,也即残留的前列腺癌病灶。在根治性前列腺切除术后,因为 PSA 存在清除期,根治性前列腺切除术后第一次 PSA 检查应该在术后 6 周至 3 个月之间,发现 PSA 升高时应该再次检查以排除实验室检查的误差,血清 PSA 值低于 0.2ng/ml 时可认为无临床或生化进展,0.2~0.4ng/ml 之间的某个数值可能是最合适的生化复发标准,选择较低的数值可以提高发现临床复发的敏感度,但是较高的数值可以提高特异度。目前认为连续两次血清 PSA 水平超过 0.2ng/ml 提示前列腺癌生化复发。

血清 PSA 值快速升高(PSA 速率快,PSA 倍增时间短)提示可能存在远处转移,而较慢升高时很可能是有局部复发。局部复发或远处转移极少出现检测不出血清 PSA,这种情况可见于低分化肿瘤。相对低危前列腺癌患者($pT3, pN0$, Gleason score < 8),血清 PSA 值可作为前列腺根治术后预后的检测指标。

2) 放射治疗后 PSA 的监测:放疗后腺体仍然存在,PSA 水平下降缓慢,可能在放疗后超过 3 年后达到最低值。放疗后 PSA 最低值是生化治愈的标志,也是一个重要的预后判断因素。总的来说这个值越低治愈率越高,一般认为在 3~5 年之内 PSA 水平最低值达到 0.5ng/ml 者的预后较好,放疗后 10 年生存者中 80% 的 PSA 水平最低值低于 1ng/ml^[66,67]。不论是否同时应用了内分泌治疗,放疗后至 PSA 水平升高超过 PSA 最低值 2ng/mL 或 2ng/mL 以上时被认为有生化复发,这个标准对于临床复发的预测具有更高的敏感度和特异度,而且是远处转移、癌症特异性死亡率和总体生存率的良好预测指标^[68-70]。

以往放疗后生化复发标准需要追溯生化复发时间,造成 Kaplan-Meier 曲线出现早期下降和后期变平的伪象,而且它和临床预后没有密切联系。由于在雄激素分泌恢复后有 PSA 水平的自然升高,放疗后部分前列腺癌患者的 PSA 会暂时升高,但并不表示复发,将这种现象称为 PSA 反跳,以往的标准会造成在上述患者中假性生化复发的增多。生化复发只是一个定义,并不意味着需要开始补救性治疗,辅助性或补救性治疗的应用应该根据患者的总体风险因素个体化,需要根据治疗的益处和风险综合判断。

研究提示 PSA 动力学可能是重要的预后判断指标。血清 PSA 倍增时间(PSA doubling time,

PSADT)较短被认为与前列腺癌放疗后局部复发和远处转移有关。在根治性前列腺切除术和放射治疗后,PSADT 短于 3 个月与前列腺癌特异性死亡率密切相关,对于这样的患者可以考虑行补救性内分泌治疗。对于内照射的患者,PSAT 短于 12 个月的患者可能需要积极的补救性治疗^[71]。

(2) 直肠指检(DRE):DRE 被用于判断是否存在前列腺癌局部复发,在治愈性治疗后如果前列腺区有新出现的结节时应该怀疑局部复发。在根治性前列腺切除术和根治性放射治疗后不必进行常规 DRE,只需规律检测血清 PSA 判断有无复发。如血清 PSA 升高需要进一步检查,包括 DRE。对于不分泌 PSA 的肿瘤患者如 Gleason 评分 8~10 分恶性程度较高的肿瘤有时不分泌 PSA,这样的患者应该常规进行 DRE。

(3) 经直肠超声和活检:检查的目的是发现局部复发的组织学证据,前列腺活检不作为常规的随访手段。放射治疗后,如果不考虑补救性前列腺切除术和其他治疗方法时不推荐进行前列腺活检。如需活检,应该在放射治疗 18 个月以后进行^[72]。生化复发者前列腺活检阳性率为 54%,DRE 异常者前列腺活检阳性率为 78%。根治术后如果 PSA 大于 0.5ng/ml、DRE 发现局部结节或经直肠超声检查发现局部低回声病变时建议进行前列腺窝活检。

(4) 骨扫描与腹部 CT/MRI 及 PET/CT 扫描:生化复发并不意味着局部复发,一些患者可能存在远处转移,为进一步进行挽救性局部治疗,需要敏感的影像学方法检测局部和远处病灶。活检阴性不能排除局部复发,阳性活检也不能排除转移,活检的意义仍不能确定。这些检查的目的是发现前列腺癌的转移灶,对于没有症状和无生化复发证据的患者不推荐作为常规的随访手段。MRI 和 PET/CT 扫描在前列腺癌复发病灶的检测中的作用越来越受到重视^[73-75]。MRI,尤其是动态增强 MRI,在 PSA < 2 ng/ml 的患者中能够早期发现局部复发病灶,有助于选择前列腺活检的患者并提高敏感度、缩小放疗的范围,提高治疗的耐受性。PET/CT 扫描能够发现局部和远隔转移,¹¹C-胆碱 PET/CT 扫描敏感度最好。有骨骼症状的患者可以进行骨扫描检查,不必考虑血清 PSA 水平。骨扫描可以用于 PSA 水平大于 20ng/ml、PSADT 小于 6 个月或 PSA 速率大于 0.5ng/ml/月者。

2. 随访方案

(1) 第一次随访主要检查与治疗相关的并发症,如有尿失禁、肠道症状以及性功能状态等。可以根据肿瘤或患者的特点对随访方法做出相应修改,例如与肿瘤高分化和局限在包膜内的患者相比,低分化、局部进展的肿瘤或手术切缘阳性的患者应该随访更加严密。

(2) 对于无症状的患者监测:前列腺癌有关的临床表现、血清 PSA 水平的检测或 DRE 为常规随访方法,在治疗后前 2 年之内随访应该每 3 个月进行一次,2 年后每 6 个月随访一次,5 年后每年随访一次。必要时缩短随访间隔时间。

治愈性治疗后随访指南见下表 3-6:

表 3-6 治愈性治疗后随访

治疗后每 3 个月进行 PSA 或 DRE 检查,2 年后每 6 个月检测,5 年后每年进行检测;无特殊症状的患者骨扫描	→	如 DRE 阳性,血清 PSA 持续升高,行骨盆 CT/MRI 以及骨扫描;存在骨痛,不论 PSA 水平如何,应行骨扫描。放疗后如行补救性根治术者应用经直肠超声和活检
与其他影像学检查不推荐作为常规的随访手段		

(二) 前列腺癌内分泌治疗后的随访

1. 内分泌治疗后随访项目

(1) PSA 检查:根据治疗前 PSA 水平和治疗初期 3~6 个月 PSA 水平下降情况,判断内分泌治疗的敏感性和反应的持续时间。文献中对治疗前 PSA 水平的预后判断价值尚有争议,因此不可以用于预测内分泌治疗反应的持续时间。

内分泌治疗后 3 个月和 6 个月的 PSA 水平与预后相关。治疗后 3 个月和 6 个月的 PSA 水平越低,可能对治疗反应性持续时间更长。然而患病个体不同,这个标准并没有绝对价值。

内分泌治疗的早期阶段,应对患者进行有规律监测。对于无症状患者进行规律的 PSA 监控可以更早发现生化复发,如 PSA 水平升高通常早于临床症状数月。然而必须强调 PSA 水平并非一个可靠的逃逸标记物,不可以单独作为随访检查。约 15%~34% 的患者发生临床进展,其 PSA 水平可正常。

(2) 肌酐、血红蛋白、肝功的监测:在进展肿瘤中监测肌酐是有价值的,因为可以发现上尿路梗阻。血红蛋白、肝功的监测也可以显示疾病进

展和内分泌治疗的毒性。后者常导致治疗的中断(如非类固醇类抗雄激素药物的肝毒性)。

碱性磷酸酶及其骨特异性同工异构酶可以用于监测 M_{1b} 期患者。同 PSA 相比,这些标记物有不受内分泌治疗的直接影响的优点。内分泌治疗可使血清碱性磷酸酶升高,这种情况下骨特异性碱性磷酸酶可能有帮助。

(3) 骨扫描、超声和胸片:PSA 正常的无症状患者不需要行骨扫描。对内分泌治疗过程中出现 PSA 升高,骨痛等症状者应行骨扫描检查。前列腺癌临床试验工作组(The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group, PCWG2)定义骨转移进展为出现两处或两处以上骨转移新发病灶^[76]。有临床症状或实验室检查怀疑进展的患者可行胸片或腹部 B 超检查,无症状的患者不推荐例行检查。在长时间雄激素剥夺治疗中,根据初始 T 值选择常规骨密度检测方案,初始 T 值 <1,每两年检测一次骨密度;初始 1<T 值 <2.5,每年检测一次骨密度。

(4) 血清睾酮水平监测:有文献报道,少数患者应用 LHRH 类似物不能使血中睾酮降至手术趋势水平(<50ng/dL)^[77]。因此,接受药物去势的患者,有必要进行定期的血液睾酮水平监测。目前尚无规范化的睾酮监测方案,建议使用 LHRH 药物去势后 1 个月复查睾酮,6 个月后复查睾酮可进一步明确药物去势有效性,若不能维持去势状态可换用其他 LHRH 药物或手术去势。血清 PSA 升高和(或)出现疾病进展症状时必须复查睾酮明确去势状态。

(5) 代谢并发症监测:去雄激素治疗可以因为血中睾酮水平的显著降低而引发一系列相应并发症,包括:潮热、性欲减退、勃起功能障碍、男性乳房发育和骨骼矿物质密度丢失^[78]。除此之外,血中睾酮水平降低还可以引起胰岛素抵抗、动脉僵硬(Arterial stiffness)、糖尿病和代谢综合征等发生率升高,成为前列腺癌最主要的致死原因,超过前列腺癌特异性死亡率。

因此,建议对既往有心血管病史的年龄大于 65 岁的患者接受去雄激素治疗前请心血管内科医生给予评估;所有患者都应该在接受去雄激素治疗开始、治疗后每三个月进行糖尿病筛查和糖化血红蛋白(HbA1c)检测,可疑患者应进行糖耐量试验,必要时请内分泌科医师会诊;对所有接受去雄激素治疗的患者都应该进行生活及行为方式

肿
瘤

指导,比如:饮食、锻炼、戒烟等。骨骼检测也很重要,特别是血清维生素 D 和钙浓度,必要时可每天摄取 1200mg 钙和 1000UI 维生素 D。

2. 随访时机 推荐在内分泌治疗开始后每第 3 个月和第 6 个月进行初步随访评估。对于 M₀ 期患者中治疗反应良好者,如症状改善,心理状况良好,治疗依从性好,PSA 水平小于 4ng/ml,可每 6 个月随访一次。对于 M₁ 期患者中治疗反应良好者,如症状改善,心理状况良好,治疗依从性好,PSA 水平小于 4ng/ml,可每 3~6 个月随访一次。疾病进展时,随访问期应缩短,因为此时停止抗雄激素治疗对患者有益。对于内分泌治疗抵抗的患者,发生疾病进展、按标准治疗无反应,可行个体化随访方案。

内分泌治疗后随访指南见表 3-7。

表 3-7 内分泌治疗随访指南

前列腺癌内分泌治疗随访指南	
治疗后每 3 个月进行 PSA 检测,抗雄激素治疗应注意肝功能情况,治疗开始后前 3 个月应每月检查肝功能,以后每 3~6 个月检查一次。病情稳定者不推荐行常规影像学检查。	血清 PSA 持续升高,或者出现骨痛,需要行骨扫描。疾病进展时随访问期应更短。

五、前列腺癌治愈性治疗后复发的诊治

对于局限性前列腺癌来讲,根治性前列腺切除术(RP)和根治性放疗(RT)是成熟的治疗选择,但依然存在一定的治疗后复发风险。RP 和 RT 后,分别有 27% 和 53% 的患者 10 年内发生前列腺癌局部复发或远处转移,有 16~35% 的患者在初始治疗后 5 年内需要二线治疗^[79]。

(一) 根治性前列腺切除术后复发的诊治

1. 根治性前列腺切除术(RP)后生化复发(BCR)的定义 国际上一致认可的标准是 RP 后连续 2 次 PSA $\geq 0.2\text{ng/ml}$ ^[80]。

2. 根治性前列腺切除术后临床复发的评估方法 对 BCR 患者进行全面评估的目的是确认是否已经发生临床复发,以及是局部复发、区域淋巴结转移还是有远处转移。50% 的 BCR 患者发

生了局部复发,剩余的要么有远处转移,要么同时合并有局部复发和远处转移。

有助于鉴别局部复发和远处转移的因素有:术后 PSA 升高的时间、PSA 倍增时间(PSADT)、组织病理分期和切除标本的 Gleason 评分。

以下情况 RP 后仅为局部复发的可能性大于 80%:RP 3 年后出现 PSA 上升;PSADT >11 个月;Gleason 评分 ≤ 6 ;分期低于 pT3a pN0, pTx R1(R1:外科切缘阳性)。

以下情况 RP 后发生远处转移的可能性大于 80%:RP 后 1 年内出现 PSA 上升;PSADT 为 4~6 个月;Gleason 评分为 8~10 分;病理分期为 pT_{3b}, pTxpN₁。

(1) 直肠指检(DRE):在 PSA 无法检测到或处于低水平时,DRE 的意义不大。只有 5.5% 发生 BCR 的患者 DRE 发现异常。

(2) 影像学检查:用来区别局部复发还是系统性复发并协助选择合适的治疗方案。但在 PSA < 0.5~1.0ng/ml 时,大多数影像学检查的敏感性不足以探测到复发的解剖位置。除非 PSA > 20ng/ml 或 PSA 速率 > 20ng/(ml·y),否则应用影像学检查如骨扫描或 CT 以确认复发的解剖位置并不增加诊断价值。直肠线圈 MRI 探测局部复发的准确性在 PSA > 2ng/ml 时达到最高^[81]。目前没有足够的证据支持在 PSA < 1.0ng/ml 时为了解局部淋巴结转移的状况而进行 ¹¹C-胆碱 PET/CT^[82]。

(3) 穿刺活检:在应用 PSA 和 PSADT 的情况下,对膀胱尿道吻合口部位进行穿刺活检目前无适应证^[83-85]。

3. 根治性前列腺切除术后生化复发的治疗 RP 后生化复发的治疗时机和方式依然存在许多争议。通常的治疗选择有前列腺床放疗、CAB、IAD,抗雄激素药物与 5 α 还原酶抑制剂联合、早期化疗和观察等待。

对有生化复发,无法明确临床复发者,通过上述预测肿瘤是局部复发还是广泛转移的方法进行综合分析。局部复发可能性大者可选择观察或挽救性放疗,广泛转移可能性大者可以选择内分泌治疗。已明确局部复发者应选用挽救性放疗或其他局部治疗,如已广泛转移者则应采用内分泌治疗。

(1) 挽救性放疗:见放射治疗章。

(2) 内分泌治疗:RP 后淋巴结阳性的患者接受即刻 ADT,显著改善总生存率、CSS 和无疾病

进展存活。局部进展患者 RP 后接受比卡鲁胺 150mg/d 显著降低客观疾病进展风险。

提示有系统性复发患者的最好治疗是尽早开始 ADT,可以降低临床转移的发生率。尽管对癌特异性死亡无显著影响,高危患者[Gleason 评分 >7 和(或) PSADT<12 个月]发生生化复发后,出现临床转移前接受 ADT 可以延迟发展到临床转移时间^[86]。在严密监测的状况下,IAD 是 RP 后生化复发患者的内分泌治疗选择之一^[87]。

ARTS 研究显示,根治性前列腺切除术后生化复发的患者服用度他雄胺显著延后了发生 PSA 倍增的时间并延缓了疾病进展^[88]。也有研究显示非那雄胺(10mg/日)联合低剂量比卡鲁胺(250mg/日)可以延缓需要 ADT 的时间。这些证据均支持 5 α 还原酶抑制剂应用于 RP 后生化复发患者治疗中。

有关 CAB 和 IAD 的具体实施方法请参照内分泌治疗。

如有内分泌治疗适应证,可给予患者 LHRH 类似物/睾丸切除术或比卡鲁胺 150mg/d^[80]。

(3) 化疗:目前只有 PSA 复发不是化疗的适应证。

(4) 观察等待:对于 Gleason 评分 <7,PSA 复发在术后 2 年以上,PSADT>10 个月的患者,观察到患者出现明确转移灶再治疗也是一个可行的治疗选择。此类患者疾病发展较慢,从生化复发到发生临床转移的中位时间为 8 年,从发生转移到死亡的中位时间为 5 年。

(二) 前列腺癌放射治疗后复发的诊治

1. 前列腺癌放射治疗后复发的定义 前列腺癌放射治疗后复发包括生化复发、局部复发和远处转移。生化复发是前列腺癌发生局部复发和远处转移的前兆。

(1) 放疗后生化复发的定义:PSA 值高于放疗后最低点 2ng/ml 时为放疗后生化复发。

(2) 放疗后局部复发的定义:放疗后 18 个月以上前列腺穿刺发现有癌细胞,有 PSA 上升,CT 或 MRI 和骨扫描未发现转移证据。此类患者行前列腺穿刺的适应证为计划进行二次局部挽救性治愈性治疗。

(3) 放疗后 PSA 复发的诊断程序:对只有 PSA 上升患者,前列腺穿刺不应该常规进行。放疗后 2 年,前列腺穿刺依然发现有前列腺癌细胞

并有 PSA 上升,提示为局部复发并应考虑局部挽救性治愈性治疗^[80]。

2. 前列腺癌放射治疗后复发的治疗 有证据显示,92% 接受 RT 的患者因发生 PSA 进展而接受 ADT。如果没有挽救性措施,从生化复发到临床进展的中位时间为 3 年。

放疗后生化复发的患者通过恰当的诊断评估后,针对不同的患者选择挽救性治疗、内分泌治疗或观察等待。

(1) 挽救性治疗

1) 挽救性根治性前列腺切除术:挽救性根治性前列腺切除术(SRP)适应于无严重并发症、预期寿命 >10 年、复发时临床分期 <T₂、活检 Gleason 评分 <7 分、术前 PSA<10ng/ml 的患者。10 年总体存活和肿瘤特异性存活分别为 54%~89% 到 70%~83%^[89]。与局部进展前列腺癌相比,局限性、外科切缘阴性、无精囊侵犯和无淋巴结转移患者取得较好的无疾病存活(40%~60% 比 70%~80%)。SRP 的疗效与外科切缘阳性率密切相关。有一项研究发现切缘阴性和阳性患者的 5 年生存率分别为 95% 和 44%^[90]。另外,包膜外浸润、淋巴结转移和精囊受侵者预后较差。

RT 后生化复发,局限性前列腺癌患者外科切缘阴性预测因素包括:SRP 前活检 Gleason 评分 <7 分、<50% 穿刺针阳性、PSADT>12 个月、低剂量近距离放疗史^[91]。目前主张同时行扩大盆腔淋巴结清扫,尽管与预后的关系尚无法确定,但起码可以获得更准确的分期。

由于放疗引起的组织纤维化、粘连及外科解剖层面的闭锁,使得 SRP 难度较大,发生并发症,如尿失禁和勃起功能障碍的风险增大。从技术方面讲,SRP 面临较大的挑战,但对 RT 后生化复发的患者来讲是获得治愈机会的有效方法。

2) 挽救性冷冻消融治疗(CSAP):对放疗后的局部复发,CSAP 后常伴有严重的并发症如尿失禁、会阴部痛等,而且取得无法监测到 PSA 率只有 31%,5 年活检阳性率为 14%~37%^[91]。SRP 与 CSAP 比较的研究结果显示,无论在无生化复发存活(61%vs21%)还是 5 年总体存活(95%vs85%),SRP 均优于 CSAP^[92]。目前无充足证据支持将 CSAP 作为常规推荐。

3) 挽救性近距离放疗:对于外放疗后的局部复发,挽救性近距离放疗的经验不多。10 年无生

肿瘤 复发率为 54%，癌特异生存率 96%，3 级和 4 级毒性率为 10.8%^[93]。总体来讲，如果选择合适患者，挽救性近距离放疗是不适合接受 SRP 患者的选择。

4) 挽救性高能超声聚焦(HIFU)治疗:接受挽救性 HIFU 后 30% 患者出现不同类型的尿失禁,需要人工括约肌治疗的患者约 10%。2 年时肿瘤控制率在 30%~40%。一组研究包括 167 名患者,平均随访 18 个月,5 年总存活率为 84%。未观察到直肠并发症^[94]。

(2) 内分泌治疗:可以延缓疾病进展,甚至取得生存获益^[80]。

1) 适应证:放疗后远处转移,放疗后临床局部复发,但不适合或不愿意接受挽救性治疗的患者。

2) 内分泌治疗时机:有证据表明,早期内分泌治疗的效果优于延迟内分泌治疗。

3) 内分泌治疗方式:去势治疗、抗雄治疗;最大雄激素阻断治疗和间歇性内分泌治疗等。

(3) 观察等待:对于 PSADT 大于 12 个月,放射治疗后复发的患者,接受 ADT 不比观察等待在 PSA 失败方面有优势^[94]。对于只有局部复发患者(低危患者,复发较晚,PSA 上升较慢者),不适合接受二线治愈性治疗,适合接受观察等待。

六、去势抵抗性前列腺癌的治疗

(一) 去势抵抗性前列腺癌的定义

1. 背景 “去势抵抗性前列腺癌”(castrate-resistant prostate cancer, CRPC 已取代“雄激素非依赖性前列腺癌”(androgen-independent prostate cancer, AIPC)和“激素难治性前列腺癌”(hormone-refractory prostate cancer, HRPC)等概念。这主要是基于近期的研究发现^[95]:进展性前列腺癌并不都是对进一步的激素治疗无效,疾病的进展经常依赖雄激素和雄激素受体(AR)的相互作用。去势抵抗但仍对激素敏感前列腺癌的特点已经明确,并且研发了针对雄激素的合成药物(通过抑制 CYP17),如醋酸阿比特龙(abiraterone),针对 AR 药物,如 MDV3100(Enzalutamide)和 TAK700。

2. CRPC 定义 经过初次持续雄激素剥夺

治疗(ADT)后疾病依然进展的前列腺癌。应同时具备以下条件:

(1) 血清睾酮达去势水平(<50ng/dl 或 <1.7 nmol/L)。

(2) 间隔 1 周,连续 3 次 PSA 上升,较最低值升高 50% 以上。

(二) CRPC 的治疗

对于去势抵抗性前列腺癌,雄激素受体仍有活性,因此必须继续雄激素抑制治疗。采用药物去势的患者若血清睾酮未达去势水平,则应行手术去势或雌激素治疗,使睾酮达去势水平^[96,97]。醋酸阿比特龙可阻断包括睾丸、肾上腺和前列腺癌细胞来源的雄激素生物合成,从而最大程度的降低体内乃至肿瘤细胞内的雄激素水平。

1. 非转移性 CRPC 患者治疗 不推荐使用化疗及免疫治疗方法,可观察或选择二线内分泌治疗,包括加用抗雄激素药物、抗雄激素药物替换、停用抗雄激素药物、加用肾上腺雄激素抑制剂、雌激素化合物以及新的治疗方法。

(1) 加用抗雄激素药物:在单一去势(手术或药物)治疗的基础上联合抗雄激素药物,约 25%~40% 的患者 PSA 下降 >50%,平均有效时间为 4~6 个月。

(2) 抗雄激素撤退治疗:对于采用联合雄激素阻断治疗的患者,推荐抗雄激素撤退治疗。一般停药 4~6 周后,约 1/3 的患者出现“抗雄激素撤除综合征”,PSA 下降 >50%,平均有效时间 4 个月。

(3) 抗雄激素药物互换:对于初次内分泌治疗后恶化的前列腺癌患者,交替使用抗雄激素药物治疗,25%~40% 患者仍能获益,平均有效时间为 4~6 个月。

(4) 肾上腺雄激素合成抑制剂:如酮康唑,氨基苯乙哌啶酮,皮质激素(氢化可的松、强的松、地塞米松)。人体中肾上腺分泌约 10% 循环雄激素。某些 CRPC 患者的肿瘤细胞仍然保留雄激素敏感性,双侧肾上腺切除或肾上腺皮质类固醇合成抑制剂的使用可导致循环雄激素水平进一步降低从而诱导临床反应。氨鲁米特,酮康唑,皮质类固醇激素主要是通过这种机制在约 25% 的患者中产生一个持续约 4 个月的 PSA 反应。

(5) 低剂量雌激素药物 如雌二醇,甲地孕酮等可实现介于 24% 和 80% 之间 PSA 治疗反应,持续时间 4~8 个月,需警惕血栓栓塞事件的风险

增加。

2. 未经化疗无症状或轻微症状但身体状况良好的转移性 CRPC (metastatic CRPC, mCRPC) 患者治疗 选择二线内分泌治疗及醋酸阿比特龙 (abiraterone acetate) 联合泼尼松、多西他赛 (docetaxel) 及 sipuleucel-T 治疗。

(1) 醋酸阿比特龙^[98-100]: 为 CYP17 抑制剂, 对于大多数的未经化疗 mCRPC 患者, 这种药物可使 PSA 下降 > 50%。

(2) 以多西他赛为基础的化疗方案^[101,102]: 多西他赛 75mg/m², 每 3 周 1 次, 静脉给药, 加用泼尼松 5mg, 2 次 / 日, 口服, 共 10 个周期。

(3) Sipuleucel-T: 是第一种有效的治疗 CRPC 的肿瘤疫苗, 用于无症状或轻微症状的 mCRPC 的治疗, 中位生存期可延长 4.1 个月。

3. 未经化疗有症状但身体状况良好的 mCRPC 患者治疗 不给予雌莫司汀 (estramustine) 或 sipuleucel-T 治疗, 可采用多西他赛、醋酸阿比特龙联合泼尼松、酮康唑联合皮质激素、米托蒽醌 (mitoxantrone) 或放射性核素治疗 (radionuclide therapy)。

以米托蒽醌为基础的化疗方案: 米托蒽醌 12mg/m², 每 3 周 1 次, 静脉给药, 联合泼尼松可在一定程度控制疾病进展, 提高生活质量, 特别是减轻疼痛。

4. 未经化疗有症状且身体状况差的 mCRPC 患者治疗 建议采用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗。不能或不愿意接受者可给予酮康唑联合皮质激素或放射性核素治疗。有选择地使用多西他赛或米托蒽醌化疗。不建议进行免疫治疗。

5. 既往接受过多西他赛化疗但身体状况良好的 mCRPC 患者治疗 采用醋酸阿比特龙联合泼尼松、卡巴他赛 (cabazitaxel)^[103] 或 MDV3100 (enzalutamide)^[104,105] 治疗。如果上述三种不能提供, 可采用酮康唑联合皮质激素。对于之前对多西他赛化疗有反应的患者可以重试多西他赛治疗。

(1) 由于所有接受多西他赛为基础化疗的 CRPC 患者都会进展, 卡巴他赛可作为多西他赛治疗失败后有效的二线化疗药物^[106], 方案为: 卡巴他赛 25mg/m², 每 3 周 1 次, 静脉给药, 加用泼尼松 5mg, 2 次 / 日, 口服。

(2) MDV3100 是一种新型的抗雄激素药物, 它可以阻断雄激素受体转移到细胞核中, 竞争性

抑制雄激素与 AR 的结合。有研究结果证实了 MDV3100 治疗较安慰剂具有 4.8 个月的明显的生存收益。

6. 既往接受过多西他赛化疗但身体状况差的 mCRPC 患者治疗 主要采用姑息性治疗。可以对一些患者有选择性给予醋酸阿比特龙联合皮质激素、MDV3100、酮康唑联合皮质激素或放射性核素治疗。

7. CRPC 骨转移治疗 见骨转移治疗。

七、前列腺癌骨转移的诊断和治疗

(一) 前列腺癌骨转移的诊断

1. 临床表现 大多数患者病程较隐匿, 当转移灶引发症状时, 最常见的表现是疼痛, 通常局限、间断发作, 进行性加重数周以至数月, 进展为剧烈疼痛, 夜间疼痛较重。疼痛可能是由于骨骼破坏造成的机械原因或肿瘤释放化学物质所致。少数患者以病理骨折为首发症状, 多发生于下肢, 病理骨折所致的功能障碍和长期卧床可引起其他严重并发症^[107]。脊柱部位的骨转移常压迫脊髓、神经根或马尾, 引起神经系统的症状, 椎体的破坏还会导致脊柱不稳定。

2. 体格检查 虽然有多种先进的诊断技术, 但体格检查仍然是最传统的检查方法, 也是临床医师接诊患者后要做的第一项检查。体格检查的目的主要在于初步鉴别骨与关节疼痛的其他疾病。转移灶常有明显的压痛, 叩击痛, 并引起肢体活动障碍, 或脊柱稳定性降低, 较难与原发骨肿瘤鉴别, 但转移部位软组织肿块较少见, 且皮肤没有静脉曲张等表现, 而查体的目的不在于做出明确诊断或鉴别诊断, 而是尽可能的发现更多的有助于诊断的信息, 务求不要遗漏。需要特别注意的是, 体格检查应力求动作轻柔, 避免病理骨折等骨相关事件的发生。

3. 影像学检查 X 线表现可能与各种良恶性病灶相似, 缺乏特异的影像学表现, 但 X 线片是诊断骨关节疾病最常用的检查方法之一, 也是诊断骨转移癌的常规影像学检查方法。CT 成像的敏感性明显优于 X 线片, 可着重观察受累组织被肿瘤破坏的细微结构和范围。X 线和 CT 检查一般表现为多发类圆形或片状的“棉絮样”高密度影, 部分融合成片, 以致累及大部分骨或整个

肿
瘤

骨,混合型病灶表现为高密度区内夹杂多个类圆形低密度区,边界毛糙不清。MRI 有助于确定骨转移瘤的累及范围,并用于评估可疑的骨转移灶,帮助诊断骨扫描和 X 线均无阳性发现,但有持续症状的患者。

骨扫描是目前临床最广泛应用于发现骨转移灶的检查方法,是发现早期骨转移的最佳影像学检查,能较早探测到病灶,可比 X 线片提前 3~6 个月甚至更长时间^[108]。骨扫描也是发现脊柱转移灶的最敏感的辅助方法。在很多病例中,脊柱转移灶在可被 X 线发现的很早以前即可显见于骨扫描,而且在很多病例中先于症状出现。但是,骨扫描具有特殊敏感性的同时,也存在一定的假阳性表现,中老年患者因骨质疏松而引起的病理骨折,在骨扫描中的表现,往往和转移瘤的表现相似。因此,骨扫描发现异常只是提示有骨转移发生的可能,需要结合临床表现,影像学检查,必要时还要行病变区域的活检,取得病理结果以确诊。骨扫描因其高敏感性,已成为目前最常用的确认或排除恶性肿瘤骨转移的影像学检查手段,除 PSA 水平很低,且没有转移症状的患者外,建议常规行骨扫描检查。

PET-CT 也可用于前列腺癌骨转移灶的检测,但有可能出现假阴性的结果,因此需要结合骨扫描显像结果,以免误诊。

4. 实验室检查 实验室检查常提示恶性肿瘤的征象,如贫血,血沉升高等。前列腺癌骨转移患者较有特征性的化验检查是 PSA 升高,另外,碱性磷酸酶和血钙通常也会升高,应监测患者血清钙、磷水平以评估恶性高血钙的发生情况^[109]。

5. 活检和病理学检查 患者具有明确的前列腺癌病史,并且已发现全身多处骨破坏灶,骨转移瘤的诊断较明确时,可以不进行术前活检。当患者前列腺癌病史明确,而骨破坏灶为单发,诊断不明确时,可行活检以确定诊断,因为有时新发的骨病灶并不来源于已知的原发肿瘤,而是来源于其他肿瘤或是骨的原发肿瘤,如果盲目进行治疗,会造成不良后果。无前列腺癌病史而存在骨转移瘤可能的患者也应行活检。

病理诊断是诊断骨转移瘤的金标准。活检有助于诊断已知前列腺癌患者的可疑转移灶,但有时仅能在髓腔内发现纤维硬化性反应,需要仔细鉴别,转移灶经常能明显表现前列腺癌的特

征。前列腺癌能产生酶或抗原,可作为标记物,通过免疫组化检查前列腺特异性抗原或特异性磷酸酶等,帮助诊断前列腺癌骨转移。前列腺癌骨转移有时与原发骨肉瘤很相似,在肿瘤细胞周围有快速增生形成的骨样结构,但是,上皮肿瘤标记物染色能帮助区分反应性成骨或上皮样骨肉瘤,因此,免疫组化染色在这种情况下显得更加重要。

(二) 前列腺癌骨转移的治疗

对于前列腺癌骨转移的治疗,目的主要是缓解疼痛,预防和降低骨相关事件的发生,提高生活质量,提高生存率。其中骨相关事件(SREs)主要包括病理性骨折,脊髓压迫,为了缓解疼痛、预防或治疗病理性骨折或脊髓压迫而进行的放疗,骨科手术,改变抗癌方案以治疗骨痛,高钙血症。对于前列腺癌骨转移的治疗强调多学科协作、综合性治疗,治疗方法主要包括:针对原前列腺癌的系统内科治疗(又分为内分泌治疗、化疗、分子靶向和免疫治疗),双膦酸盐类药物治疗,放疗,外科治疗,疼痛治疗^[110]。

1. 内分泌治疗是激素依赖型前列腺癌骨转移患者主要的治疗手段^[111,112] (见内分泌治疗)。

2. 化疗 化疗是激素抵抗前列腺癌的主要手段之一(见化学治疗)。

3. 分子靶向和免疫治疗 分子靶向和免疫治疗在诸多肿瘤的治疗中取得了突破性的进展,代表了肿瘤生物治疗的最新发展方向。

靶向治疗的代表药物是地诺单抗(Denosumab)^[113-115],这一种抗核因子 KB 配体受体活化因子(RANKL)的人源性单克隆抗体,在一项多中心Ⅲ期临床随机对照试验中,地诺单抗组和对照组的首次发生骨相关事件的中位时间分别是 20.7 个月和 17.1 个月。PROVENGE(sipuleucel T)^[116,117]是首个被美国 FDA 批准用于晚期前列腺癌的治疗的疫苗,在临床试验中,那些得到 Provenge 治疗的患者,平均存活时间为 25.8 个月,而那些对照组的患者平均存活时间为 21.7 个月。

4. 双膦酸盐治疗 双膦酸盐作为多种骨转移瘤的一线用药,能有效治疗骨破坏,缓解骨痛,预防和推迟骨相关事件的发生,推荐在诊断前列腺癌骨转移瘤的同时开始使用。双膦酸盐适合与化疗、放疗、手术、内分泌治疗等常规抗癌治疗联合应用,也可与阿片类止痛药联合用

药。因此,双膦酸盐虽然不能取代常规抗肿瘤治疗及止痛治疗,但可作为前列腺癌骨转移综合治疗的基础用药。双膦酸盐治疗可能导致低钙血症和低磷血症等代谢异常。为防止此类不良反应的发生,可在治疗时佐以钙剂和维生素 D,并给予监测。

5. 放疗 放射治疗包括外放射和内放射两种,对缓解骨转移瘤引起的疼痛,减少病理性骨折的发生及减轻肿瘤对脊髓的压迫等有明显的疗效(见放射治疗)。

6. 外科治疗 外科治疗是前列腺癌骨转移主要治疗手段之一,其主要目标包括^[118,119]:

(1) 获得骨转移病灶的组织学诊断,便于肿瘤的进一步内科治疗。

(2) 缓解疼痛。

(3) 防止或固定骨折。

(4) 恢复或维持肢体的运动。

(5) 便于综合治疗。

(6) 便于护理。

(7) 提高生存质量。

(8) 减少或避免运动系统功能受损所引发的并发症,间接延长生存期。

7. 癌痛治疗 骨转移癌疼痛常见的的治疗包括:放疗、化疗、核素治疗、生物治疗、双膦酸盐类药物治疗、经皮椎体成形术、微创介入治疗、手术治疗、阿片类镇痛药物、非甾体抗炎药物、抗抑郁药物和抗惊厥药物等。尽管缓解骨疼痛的治疗方法多种多样,但止痛药治疗在骨疼痛治疗中,具有不可替代的作用,是疼痛治疗的关键及基础性治疗用药。

骨转移的止痛药治疗应遵循 WHO 癌症疼痛治疗基本原则,针对患者的疼痛程度选择不同“阶梯”的镇痛药物。WHO 的癌症三阶梯止痛治疗的五项基本原则:口服及无创途径给药;按阶梯给药;按时给药;个体化给药;注意具体细节。常用止痛药物包括非甾体类抗炎镇痛药、阿片类止痛药及辅助用药三大类。非甾体类抗炎镇痛药及阿片类止痛药是缓解骨转移疼痛的主要药物。辅助用药包括:抗抑郁药、抗惊厥药、NMDA 受体拮抗剂、糖皮质激素类、 α_2 肾上腺素能受体激动药等药物。辅助用药适于与非甾体类抗炎镇痛药或 / 和阿片类止痛药联合应用,用于进一步增强缓解神经病理性疼痛等特殊类型的疼痛。

应根据疼痛程度选择用药:

(1) 轻度疼痛:选择非甾体类抗炎药,或含有阿片镇痛药非甾体类抗炎镇痛药复方制剂。

(2) 中度疼痛:选择阿片类镇痛药,如可待因,双氢可待因,同时给予非甾体类抗炎镇痛药,或阿片及非甾体类抗炎镇痛药复方制剂。酌情联合应用辅助药物。

(3) 重度疼痛:选择强阿片类镇痛药,如吗啡缓释片,羟可酮缓释片,芬太尼透皮贴剂。同时给予非甾体类抗炎镇痛药,或阿片及非甾体类抗炎镇痛药复方制剂。住院患者多有中重度骨痛,需根据病情将阿片类止痛药剂量调整至最佳止痛的安全用药剂量。

癌痛控制强调个体化的综合治疗,针对处于不同病程和疼痛程度的患者,制定和实施个体化治疗方案是决定预后的重要因素。治疗骨转移癌痛,应采取多学科会诊制度,给予序贯治疗,并及时评估疗效和安全性,调整治疗方式和剂量,以期达到最佳治疗效果。

8. 随访 前列腺癌骨转移开始治疗后,推荐每 3 个月对患者进行随访 1 次,随访学科应包括内科肿瘤医生、外科肿瘤医生、放疗科医生。随访项目包括体格检查、血 PSA、血常规、肝肾功能、碱性磷酸酶等,推荐进行常规 X 线检查,必要时可考虑 CT 或 MRI 检查。对治疗过程中出现 PSA 升高及其他症状者,建议行骨扫描、B 超和胸部 CT 等检查。但当患者为激素非依赖型时,随访间期应更密切,建议个体化随访方案。

(三) 骨转移的分类和总体治疗原则

前列腺癌骨转移可分为四类。I 类:经评估后原发前列腺癌预后较好,单发骨转移,发现原发灶至出现骨转移灶之间的时间超过 3 年;II 类:主要长骨发生病理性骨折;III 类:主要长骨或髌臼周围有即将发生病理骨折的影像和(或)临床征象。IV 类:多处成骨性转移灶,非负重骨(如腓骨、肋骨、胸骨、锁骨等)上的溶骨性或混合性转移灶,主要长骨上的溶骨性病变而暂无骨折风险者,位于髂骨翼、骨盆前部或肩胛骨的病灶(不包括 I 类中的患者)。

所有的 I、II、III 类患者都应进行手术治疗。术后再转回肿瘤内科医师和(或)放疗科医师处接受适当的辅助治疗。第 IV 类患者应采用保守的治疗方法,多学科协作,采用内分泌治疗、化

肿 瘤 疗、双磷酸盐治疗、靶向和免疫治疗、放疗及癌痛治疗,随访时应仔细评价对治疗的反应及对疼痛的控制。保守治疗结束后疼痛仍持续达2个月或影像学显示病变继续进展者,应再次评估手术适应证。

参 考 文 献

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F: International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*, 2012, 61: 1079-1092
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013; 63: 11-30
- Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A: Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 european countries: An overview. *European journal of cancer*, 2010, 46: 3040-3052
- 鲍萍萍, 彭龚. 中国2008年前列腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测. *中华流行病学杂志*, 2012, 33: 1056-1059
- 李鸣, 张思维, 马建辉等. 中国部分市县前列腺癌发病趋势比较研究. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30: 568-570
- 韩苏军, 张思维, 陈万青等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析, *临床肿瘤杂志*, 2013, 18: 330-334
- 赫捷, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012
- Ishak MB, Giri VN. A systematic review of replication studies of prostate cancer susceptibility genetic variants in high-risk men originally identified from genome-wide association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20: 1599-1610
- Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med*. 2008, 358: 910-9
- Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. *Nat Genet*, 2012, 44: 1231-1235
- Antonelli JA, Jones LW, Banez LL, et al. Exercise and prostate cancer risk in a cohort of veterans undergoing prostate needle biopsy. *J Urol*, 2009, 182 (5): 2226-2231
- Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet*, 2009, 22 (3): 187-199
- 李鸣, 那彦群. 不同水平前列腺特异抗原的前列腺癌诊断率. *中华医学杂志*, 2008, 88: 16-18
- Liu ZY, Sun YH, Xu CL, et al. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*, 2009, 11 (1): 100-103
- Zheng XY, Zhang P, Xie LP et al. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) and PSAV per initial volume (PSAVD) for early detection of prostate cancer in Chinese men. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 5529-33
- Bokhorst LP, Zhu X, Bul M, et al. Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial. *BJU Int*, 2012, 110: 1654-1660
- Jiang X, Zhu S, Feng G, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2013, 63: 1031-1039
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1320-1328
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1310-1319
- Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 May 6. pii: S0022-5347 (13) 04308-5
- Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol*, 2013, 63: 986-994
- Stephan C, Jung K, Semjonow A, et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2] proprostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem*, 2013, 59: 280-288
- Ren S, Peng Z, Mao JH, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings. *Cell Res*, 2012, 22: 806-821
- Ren S, Wang F, Shen J, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 derived miniRNA as a novel plasma-based biomarker for diagnosing prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2013 May 28. pii: S0959-8049 (13) 00360-2
- Patricia A. Ganz, MD; John M. Barry, MD; Wylie Burke, MD, PhD; et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: Role of Active Surveillance in the

- Management of Men With Localized Prostate Cancer *Ann Intern Med*, 2012, 156:591-595
26. Dahabreh, M. D., M. S. Mei Chung, Ph. D., M. P. H. et al. An Evidence Review of Active Surveillance in Men With Localized Prostate Cancer. AHRQ Publication No. 12-E003-EF December 2011
27. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies, *Can J Urol* 2008, 15 (1):3866-3871
28. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1320
29. Laurence Klotz. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *F1000 Medicine Reports*, 2012, 4: 16 (doi: 10.3410/M4-16)
30. Laurence Klotz, MD, FRCSC. Active Surveillance for Prostate Cancer: Overview and Update. *Current Treatment Options in Oncology* (2013) 14:97-108
31. Julie L. Kasperzyk, William V. Shappley III, Stacey A. Kenfield, et al. Watchful waiting and quality of life among prostate cancer survivors in the Physicians' Health Study. *J Urol*, 2011, 186 (5): 1862-1867
32. Jinping Xu, MD, MS, Anne Victoria Neale, PhD, MPH, Rhonda K. Dailey, MD, et al. Patient Perspective on Watchful Waiting/Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *J Am Board Fam Med*, 2012, 25: 763-770
33. Roderick C. N. van den Bergh, Peter C. Albertsen, Chris H. Bangma, et al. Timing of Curative Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.024>
34. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G, et al. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2012, 2012 (45): 230-233
35. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008, 102 (1): 10-14
36. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials*, 2009, 30: 81-87
37. Neil E Fleshner, M Scott Lucia, Blair Egerdie, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Articles*, Published online January 24, 2012 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61619-X
38. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 2011, 59 (1): 61-71
39. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*, 2010, 57 (5): 754-761
40. Steuber T, Budaus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*, 2011, 107 (11): 1755-1761
41. Ji J, Yuan H, Wang L, et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res*, 2012, 178 (2): 779-84
42. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012, 61 (3): 480-487
43. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 431-52
44. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 405-17
45. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 382-404
46. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012, 62 (3): 418-430
47. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 2011, 59: 61-71
48. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2008, 70 (4): 1124-1129
49. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer.

- 肿 瘤 International journal of radiation oncology, biology, physics, 2013, 85 (3): 686-692
50. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75. 6gy to 81. 0gy in prostate cancer. American journal of clinical oncology, 2011; 34 (1): 11-15
 51. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66 (3): 669-673
 52. Norderhaug I, Dahl O, Heikkila Reino, et al. Brachytherapy for prostate cancer: A systematic review of clinical and cost effectiveness. Euro Urol, 2003, 44: 40-46
 53. Hall JD, Boyd JC, Lippert MC, et al. Why patients choose prostatectomy or brachytherapy for localized prostate cancer: results of a descriptive survey. Urology, 2003, 61: 402-407
 54. 李汉忠, 严维刚. 前列腺癌近距离治疗的研究进展. 中华外科杂志, 2005, 43: 52-54
 55. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. J Urol, 2003, 169: 1643-1652
 56. Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker JC, et al. Effect of anatomic, procedural, and dosimetric variables on urinary retention after permanent iodine-125 prostate brachytherapy. Urology, 2003, 61: 152-155
 57. Celebrezze JP, Medich DS. Rectal ulceration as a result of prostatic brachytherapy: A new clinical problem. Dis Colon Rectum, 2003, 46: 1277-1279
 58. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. Int J Urol, 2009, 16 (11): 881-886
 59. Chaussy C G, Thuroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer: current role [J]. Arch Esp Urol, 2011, 64 (6): 493-506
 60. Patriarca C, Bergamaschi F, Gazzano G, et al. Histopathological findings after radiofrequency (RITA) treatment for prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006, 9 (3): 266-269
 61. American Society of Clinical Oncology Recommendations for Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2004, 22: 2927-2941
 62. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. Clin Prostate Cancer, 2002, 1: 81-89
 63. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int, 2004, 93: 1177-1182
 64. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 18 (4): CD006019
 65. See, WA, Wirth, MP, McLeod DG, et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. J Urol, 2002, 168: 429-435
 66. Ray M E, Thames H D, Levy L B, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64 (4): 1140-1150
 67. Roach M R, Hanks G, Thames H J, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65 (4): 965-974
 68. Ramalingam M, Lau W, Tan T, et al. Asians with localized prostate cancer treated with 3-dimensional conformal radiation therapy and adjuvant hormonal therapy: comparing Phoenix and American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) definitions in an Asian population [J]. Urology, 2008, 71 (3): 506-510
 69. Abramowitz M C, Li T, Buyyounouski M K, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. Cancer, 2008, 112 (1): 55-60
 70. Horwitz E M, Levy L B, Thames H D, et al. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis. Cancer, 2006, 107 (7): 1496-1502
 71. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2008, 179 (5 Suppl): S20-S24
 72. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol, 2008, 53 (1): 68-80
 73. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol, 2010, 20 (5): 1254-1266
 74. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. [¹¹¹C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on

- conventional imaging. *J Urol*, 2010, 184 (3): 938-943
75. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for (1) C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38 (1): 55-63
76. Scher H I, Halabi S, Tannock I, et al. Design and endpoints of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (7): 1148-1159
77. Yri O E, Bjoro T, Fossa S D. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 2006, 49 (1): 54-58
78. Saylor P J, Smith M R. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Urol*, 2009, 181 (5): 1998-2006, 2007-2008
79. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004, 7 (3): 211-216
80. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guideline on prostate cancer. European Association of Urology 2013
81. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*, 2009, 19 (3): 761-769
82. Graute V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39 (2): 271-282
83. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37 (2): 301-309
84. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol*, 2011, 59 (1): 51-60
85. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, et al. Prostate cancer: 1HMRs-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*, 2012, 81 (4): 700-708
86. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*, 2008, 179: 156-61
87. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 2008, 53: 68-80
88. Schröder F, Bangma C, Angulo JC, Alcaraz A, Colombel M, McNicholas T, Tammela TL, Nandy I, Castro R. Dutasteride treatment over 2 years delays prostate-specific antigen progression in patients with biochemical failure after radical therapy for prostate cancer: results from the randomised, placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS). *Eur Urol*, 2013, 63 (5): 779-787
89. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2012, 61 (5): 961-971
90. Rocco B, Cozzi G, Spinelli MG, et al. Current status of salvage robot-assisted laparoscopic prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer. *Curr Urol Rep*, 2012, 13 (3): 195-201
91. Jo Y, Fujii T, Hara R, Yokoyama T, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy-preliminary results. *BJU Int*, 2012, 109 (6): 835-839
92. Gomez-Veiga F, Mariño A, Alvarez L, et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *BJU Int*, 2012, 109 Suppl 1: 17-21
93. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008; 102 (7): 786-792
94. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, et al. Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int*, 2009, 103 (3): 321-323
95. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol*, 2009, 56 (4): 594-605
96. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (1): 203-211

肿
瘤

97. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (3): 233-239
98. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet*, 2010, 375 (9724): 1437-1446
99. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) February, 2012 vol. 30 no. 5_suppl LBA1
100. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (9): 1481-1488
101. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011, 364 (21): 1995-2005
102. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med*, 2004, 351 (15): 1502-1512
103. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010, 376 (9747): 1147-1154
104. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 2011, 377 (9768): 813-822
105. Sartor O, Michels RM, Massard C, et al. Novel therapeutic strategies for metastatic prostate cancer in the post-docetaxel setting. *Oncologist*, 2011, 16 (11): 1487-1497
106. Smith MR, Saad F, Coleman RLancet, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379 (9810): 39-46
107. RE C. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 6243-6249
108. Shinji Ito KK, Mitsuru Ikeda, Shingo Iwano. Comparison of 18F-FDG PET and Bone
109. Scintigraphy in Detection of Bone Metastases of Thyroid Cancer. *J Nucl Med*, 2007, 48: 889-895 Virk MS LJ. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res*, 2007, Ther 9: 5
110. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, Version 3. 2012: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2012, 10 (9): 1081-1087
111. Chin JL, Srigley J, Mayhew LA, et al. Guideline for optimization of surgical and pathological quality performance for radical prostatectomy in prostate cancer management: evidentiary base. *Canadian Urological Association journal=Journal de l'Association des urologues du Canada*, 2010, 4 (1): 13-25
112. Mitka M. Guideline supports long-term use of medication to lower prostate cancer risk. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2009, 301 (17): 1753-1754
113. Trump DL. Commentary on "denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial." M. R. Smith, F. Saad, R. Coleman, N. Shore, K. Fizazi, B. Tombal, K. Miller, P. Sieber, L. Karsh, R. Damiao, T. L. Tammela, B. Egerdie, H. Van Poppel, J. Chin, J. Morote, F. Gomez-Veiga, T. Borkowski, Z. Ye, A. Kupic, R. Dansey, C. Goessl, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA 02114, USA. : *Lancet* 2012; 379: 39-46 [Epub; 2011, November 15]. *Urologic oncology*, 2012; 30 (5): 747
114. Walsh PC. Re: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Journal of urology*, 2012, 187 (6): 2098
115. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379 (9810): 39-46
116. Di Lorenzo G, Ferro M, Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge (R)) for castration-resistant prostate cancer. *BJU international*, 2012, 110 (2 Pt 2): E99-104
117. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2011, 17 (11): 3520-3526
118. Tavlarides AM, Ames SC, Diehl NN, et al. Evaluation of the association of prostate cancer-specific anxiety with

- sexual function, depression and cancer aggressiveness in men 1 year following surgical treatment for localized prostate cancer. *Psycho-oncology*, 2012
119. Simmons L, Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU international*, 2011; 107(2):338

4 睾丸肿瘤诊断治疗指南

目 录

一、流行病学与病因学·····	90
二、睾丸肿瘤的分类·····	91
三、睾丸肿瘤的分期·····	91
四、诊断·····	92
五、I期生殖细胞肿瘤的治疗·····	94
六、转移性睾丸生殖细胞肿瘤的 治疗·····	97
七、睾丸生殖细胞肿瘤随访·····	100
八、睾丸非生殖细胞肿瘤·····	102
九、其他问题·····	105

一、流行病学与病因学

睾丸肿瘤较少见,仅占男性肿瘤的1%~1.5%,占泌尿系统肿瘤的5%。然而在15~34岁的年轻男性中其发病率列所有肿瘤之首。其发病率在不同地区具有明显的差异,睾丸癌的标准年龄发病率最高的分别是西欧(7.8%)、北欧(6.7%)和澳大利亚(6.5%)。亚洲和非洲的发生率最低(<1.0%)。不同种族之间发病率也具有明显的差异,美国黑人是美国白人的三分之一,是非洲黑人的10倍。在以色列,犹太人比非犹太人的发病率至少高8倍。20世纪以来,全球发病率有逐渐增加的趋势。在西方,每年每10万男性中有3~7个新发病例。2010年,美国有8480例新发病例,其中95%为精原细胞癌,偶见原发于性腺外。我国发病率为1/10万左右,占男性全部恶性肿瘤的1%~2%,占泌尿生殖系统恶性肿瘤的3%~9%。睾丸癌多为一侧发病,双侧睾丸癌仅占1%~2%。睾丸癌病理分型多样,但大部分(90%~95%)生殖细胞肿瘤。非精原细胞癌高发年龄为21~30岁,精原细胞好发于31~40岁男性。

睾丸肿瘤的发病原因目前尚不清楚,其危险因素包括:隐睾或睾丸未降(睾丸发育不全综合征),Klinefelter综合征等,家族遗传因素,对侧睾丸肿瘤,和不孕不育。有报道身高与肿瘤相关,但需要进一步的确认。

基因研究表明各种病理类型的睾丸肿瘤与12号染色体短臂异位特异性相关,P53基因的改变也与睾丸肿瘤的发生具有相关性。进一步的基因筛查提示睾丸癌相关的基因突变还包括了4,

5,6 和 12 号染色体。

近年来,睾丸肿瘤的生存率发生很大的变化,从 20 世纪 60 年代的 60%~65% 到 90 年代的 90% 以上。睾丸肿瘤治愈率的提高依赖于早期诊断,正确判断临床和病理分期;早期治疗,包括化疗结合手术及放疗的综合治疗;以及严格的随访及挽救治疗。

二、睾丸肿瘤的分类

有关睾丸肿瘤的分类标准很多,根据目前临床应用情况,推荐使用改良的 2004 年国际卫生组织(WHO)指定的分类标准(表 4-1)。

表 4-1 2004 年国际卫生组织(WHO)指定的分类标准

1. 生殖细胞肿瘤
曲细精管内生殖细胞肿瘤
精原细胞瘤(包括伴有合体滋养细胞层细胞者)
精母细胞型精原细胞瘤(注意精母细胞型精原细胞瘤伴有肉瘤样成分)
胚胎瘤
卵黄囊瘤(内胚窦瘤)
绒毛膜上皮瘤
畸胎瘤(成熟畸胎瘤、不成熟畸胎瘤以及畸胎瘤伴有恶性成分)
一种以上组织类型肿瘤(混合型)——说明各种成分百分比
2. 性索/性腺间质肿瘤
间质细胞瘤
恶性间质细胞瘤
支持细胞瘤
——富含脂质型(lipid-rich variant)
——硬化型
——大细胞钙化型
恶性支持细胞肿瘤
颗粒细胞瘤
——成人型
——幼年型
泡膜细胞瘤/纤维细胞瘤
其他性索/性腺间质肿瘤
——未完全分化型
——混合型
包含生殖细胞和性索/性腺间质的肿瘤(性腺母细胞瘤)
3. 其他非特异性间质肿瘤
卵巢上皮类型肿瘤
集合管和睾丸网肿瘤
非特异间质肿瘤(良性和恶性)

三、睾丸肿瘤的分期

为明确是否存在转移灶,评价血清肿瘤标记物的半衰期、检查回流路径的淋巴结、排除内脏转移的存在是必要的。因此,为准确分期推荐以下检查:肿瘤标记物(AFP、HCG、LDH)、腹盆部 CT、胸部 CT、双侧睾丸超声、骨扫描(患者伴有相关症状)、脑部 CT(患者伴有症状或多发肺转移或血 HCG 明显升高)。

推荐国际抗癌联盟(UICC)2009 年公布的分期标准(表 4-2)。包括:明确肿瘤的解剖学范围、评价肿瘤的标记物水平(HCG、AFP、LDH 睾丸切除后的最低值)、明确区域淋巴结意义和对区域淋巴结的评估作了一些修改。

表 4-2 TNM 分期(UICC,2002 年,第 6 版)

PT 原发肿瘤:	
pTx	原发肿瘤无法评估(未行睾丸切除则用 Tx)
pT0	无原发肿瘤的证据(如睾丸内组织学上的瘢痕)
pTis	曲细精管内生殖细胞肿瘤(原位癌)
pT1	肿瘤局限于睾丸和附睾,不伴有血管/淋巴管浸润,可以浸润睾丸白膜但是无鞘膜侵犯
pT2	肿瘤局限于睾丸和附睾,伴有血管/淋巴管浸润,或者肿瘤通过睾丸白膜侵犯鞘膜
pT3	肿瘤侵犯精索,有或没有血管/淋巴管浸润
pT4	肿瘤侵犯阴囊,有或没有血管/淋巴管浸润
N 区域淋巴结临床评估:	
Nx	区域淋巴结转移情况无法评估
N0	没有区域淋巴结转移
N1	单个转移淋巴结最大径线 $\leq 2\text{cm}$;或多发淋巴结转移,任何一个淋巴结最大径线不超过 2cm
N2	单个转移淋巴结最大径线 $>2\text{cm}$,但 $\leq 5\text{cm}$;或多发淋巴结转移,任何一个淋巴结最大径线超过 2cm 但不超过 5cm
N3	转移淋巴结 $>5\text{cm}$
PN 区域淋巴结病理评估:	
pNx	区域淋巴结转移情况无法评估
pN0	没有区域淋巴结转移
pN1	单个转移淋巴结最大径线 $\leq 2\text{cm}$;或转移淋巴结数 ≤ 5 个,且任何一个的最大径线 $\leq 2\text{cm}$
pN2	单个转移淋巴结最大径线 $>2\text{cm}$,但 $\leq 5\text{cm}$;或者 5 个以上 $\leq 5\text{cm}$ 的阳性淋巴结;或者存在扩散到淋巴结外的证据

肿
瘤

续表

pN3	转移淋巴结最大径线 >5cm
M	远处转移:
Mx	远处转移情况无法评估
M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	区域外淋巴结或者肺转移
M1b	其他部位转移
血清肿瘤标志物(S):	
Sx	无法评估标志物(无法检测或没有检测)
S0	标志物水平正常范围
S1	AFP<1000ng/ml, 且 HCG<5000IU/L, 且 LDH<正常值上限的 1.5 倍
S2	AFP1000~10 000ng/ml, 或 HCG 5000~50 000 IU/L, 或 LDH 正常值上限的 1.5~10 倍
S3	AFP>10 000ng/ml, 或 HCG>50 000 IU/L, 或 LDH>正常值上限的 10 倍

AFP= 甲胎蛋白, HCG= 人绒毛膜促性腺激素, LDH= 乳酸脱氢酶

为了临床应用方便, AJCC 根据以上标准制定了简化分期(表 4-3)。

表 4-3 睾丸肿瘤的简化分期

分期	标准			
0	pTis	N0	M0	S0, Sx
I	任何 pT	N0	M0	Sx
Ia	pT1	N0	M0	S0
Ib	pT2-4	N0	M0	S0
Is	任何 pT	N0	M0	S1-3
II	任何 pT	N1-3	M0	Sx
IIa	任何 pT	N1	M0	S0-1
IIb	任何 pT	N2	M0	S0-1
IIc	任何 pT	N3	M0	S0-1
III	任何 pT	任何 N	M1	Sx
IIIa	任何 pT	任何 N	M1a	S0-1
IIIb	任何 pT	N1-3	M0	S2
	任何 pT	任何 N	M1a	S2
IIIc	任何 pT	N1-3	M0	S3
	任何 pT	任何 N	M1a	S3
	任何 pT	任何 N	M1b	任何 S

睾丸肿瘤预后与肿瘤本身的组织学类型、细胞分化程度、临床及病理分期、肿瘤标志物的水平等有关, 同时与所采用的治疗方法密切相关。

1997 年, 国际生殖细胞癌协作组(IGCCCG)根据肿瘤的组织类型, 病理分期以及肿瘤标志物的情况, 制定出了睾丸肿瘤的预后分期系统, 分为预后良好、预后中等以及预后差三个等级。推荐参考此标准进行预后的判断(表 4-4)。

四、诊 断

(一) 症状和体征

睾丸肿瘤好发于 30~40 岁, 一般表现为患侧阴囊内单发无痛性肿块, 也有 20%~27% 患者出现阴囊钝痛或者下腹坠胀不适。11% 左右患者出现背痛或腹部疼痛。10% 左右患者出现远处转移的相关表现, 如颈部肿块, 咳嗽或呼吸困难等呼吸系统症状, 食欲减退、恶心、呕吐和消化道出血等胃肠功能异常, 腰背痛和骨痛, 外周神经系统异常以及单侧或双侧的下肢水肿等。7% 的睾丸肿瘤患者还会出现男性女乳症(gynaecomastia), 尤其是非精原细胞瘤。少数患者以男性不育就诊或因外伤后随访而意外发现。

有些睾丸肿瘤患者为偶然发现, 但是又有 10% 患者由于表现为睾丸附睾炎症状而延误诊断。因此, 对于可疑病例应进行 B 超检查。体格检查方面除检查双侧阴囊了解肿块特点以及对侧睾丸外, 还要进行全身情况检查, 以便发现可能存在的远处转移。

(二) 影像学检查

超声检查是睾丸肿瘤首选检查, 作为一项相对经济的检查手段, 即使临床较明确的睾丸肿瘤也推荐行超声检查。超声检查不仅可以确定肿块位于睾丸内还是睾丸外, 明确睾丸肿块特点, 还可以了解对侧睾丸情况, 敏感性几乎为 100%。

对于睾丸内不能触及肿块, 而出现如下情况: 腹膜后或脏器上有肿块、AFP/HCG 升高、因不育来就诊的年轻患者更应进行超声检查。

B 超不仅可以了解睾丸的情况, 还可探测腹膜后有无转移肿块、肾蒂有无淋巴结转移或者腹腔脏器有无肿块等。对于高危患者如睾丸萎缩(体积小于 12ml) 或睾丸内质地不均匀等, 可以推荐采用 B 超进行随访。而单纯的睾丸微石症并不作为睾丸肿瘤的高危因素, 不推荐常规阴囊 B 超

表 4-4 国际生殖细胞癌协作组预后因素分期系统

分组	非精原细胞瘤	精原细胞瘤
预后良好	睾丸或腹膜后原发; 且无肺外器官转移; 且 AFP<1000ng/ml, HCG<5000IU/L, LDH< 正常值上限的 1.5 倍; 5 年无进展生存率 89%; 5 年生存率 92%	任何部位原发; 且无肺外器官转移; 且 AFP 正常; HCG 和 LDH 可以为任意值; 5 年无进展生存率 82%; 5 年生存率 86%
预后中等	睾丸或腹膜后原发; 且无肺外器官转移; 且有下列之一者: AFP 1000~10 000ng/ml, 或 HCG 5000~50 000IU/L, 或 LDH 高于正常值上限的 1.5~10 倍; 5 年无进展生存率 75%; 5 年生存率 80%	任何部位原发; 且肺外器官转移; 且 AFP 正常; HCG 和 LDH 可以为任意值; 5 年无进展生存率 67%; 5 年生存率 72%
预后不良	纵隔原发; 或肺外器官转移; 或 AFP>10 000ng/ml; 或 HCG>50 000IU/L; 或 LDH> 正常值上限的 10 倍; 5 年无进展生存率 41%; 5 年生存率 48%	无

注:该分期系统用于转移性睾丸肿瘤,包括非精原细胞瘤和部分精原细胞瘤

随诊。

胸部 X 线检查是最基本的放射学检查,也是睾丸肿瘤的常规检查之一,可以发现 1cm 以上的肺部转移灶。因此,对睾丸肿瘤肺部转移的诊断有很大价值。

腹部和盆腔 CT 目前被认为是腹膜后淋巴结转移的最佳检查方法,可以检测到小于 2cm 的淋巴结。

正常睾丸组织的 MRI 影像在 T1 和 T2 加权上为均质信号,肿瘤组织在 T2 加权上表现为低信号。也有报道 MRI 对区分精原细胞瘤和非精原细胞瘤有一定作用,但还没有得到广泛认可。MRI 在诊断的敏感性(100%)和特异性(95%~100%)方面,要显著优于超声检查,而 MRI 对腹膜后淋巴结转移的检测总体上来讲并不优于 CT 而且费用贵,所以在很大程度上限制了其在睾丸肿瘤诊断方面的常规应用。

PET(positron emission tomography)作为一种高新检查手段在睾丸肿瘤腹膜后淋巴结转移方面也有应用,但是其与 CT 相比并没有显示出优势所在,二者均不能检测到微小的转移病灶。

(三) 血清肿瘤标志物检查

血清肿瘤标志物对诊断、分期和预后有重要作用。主要包括:甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)和乳酸脱氢酶(lactic acid dehydrogenase, LDH),其中 LDH 主要用于转移性睾丸肿瘤患者的检查。在所有确诊的睾丸肿瘤中,51%的病例中发现了血清肿瘤标志物的升高。

AFP 是一种单链糖蛋白,分子量 7 万左右,半衰期 5~7 天,胚胎时期由卵黄囊细胞和肝脏产生。通常 50%~70% 的睾丸非精原细胞瘤患者血清 AFP 升高,其中卵黄囊瘤患者血清 AFP 几乎 100% 升高,70% 胚胎癌和 50% 畸胎瘤患者血清 AFP 也会升高,而绒毛癌和纯精原细胞瘤的血清 AFP 一般是正常的。因此,一旦纯精原细胞瘤 AFP 升高,则意味着极有可能该肿瘤中含有胚胎癌等非精原细胞成分。

HCG 是一种多肽链糖蛋白,分子量 3.8 万,半衰期 24~36 小时。正常胚胎发育中 HCG 由胚胎滋养层组织分泌,睾丸发生肿瘤时 HCG 由肿瘤

肿
瘤

合体滋养层细胞产生。因此,睾丸肿瘤患者 HCG 浓度明显升高时应高度怀疑有绒癌或含有绒癌成分的可能。非精原细胞瘤 HCG 升高者一般占 40%~60%,绒癌患者几乎 100% 升高。40%~60% 的胚胎癌和 10%~30% 的精原细胞瘤也因含有合体滋养层细胞而导致 HCG 升高。

LDH 是一种特异性不高的血清肿瘤标志物,与肿瘤体积相关,在 80% 进展性睾丸肿瘤中升高。也有人认为纯精原细胞瘤能够分泌胎盘碱性磷酸酶(placental alkaline phosphatase, PALP),在进展性精原细胞瘤 PALP 升高者可达 36%~100%,而非精原细胞瘤仅为 10%~60%。PALP 对精原细胞瘤的分期也有一定参考价值,Ⅰ期精原细胞瘤升高者只有 30%,而Ⅱ期患者可达 59%。此外,还有人发现 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl-transpeptidase, GGTP)在睾丸肿瘤检测中也有一定作用,其他一些细胞遗传学和分子水平的肿瘤标志物目前仍处在实验研究阶段。

总体来讲,非精原细胞瘤出现一种或两种瘤标升高者可达 90%,AFP 升高者占 50%~70%,HCG 升高者占 40%~60%。精原细胞瘤出现血清肿瘤标志物升高者为 30% 左右。因此,血清肿瘤标志物在睾丸肿瘤诊断中具有重要价值,但是肿瘤标志物不升高的患者也不能完全除外存在睾丸肿瘤的可能。在诊断睾丸肿瘤时,AFP、HCG 及 LDH 推荐为必查指标, PALP 可选择性检查。

(四) 经腹股沟探查(inguinal exploration)和根治性睾丸切除术(radical orchiectomy)

任何患者如果怀疑睾丸肿瘤均应进行经腹股沟途径探查,将睾丸及其周围筋膜完整拉出,确诊者在内环口处分离精索切除睾丸。如果诊断不能明确,可切取可疑部位睾丸组织冰冻活检。对于转移患者也可以在新辅助化疗病情稳定后进行上述根治性睾丸切除术。

(五) 保留睾丸组织手术(organ-sparing surgery)

目前也有一些保留睾丸组织手术的报道,他们认为对于双侧睾丸肿瘤患者或者孤立睾丸的肿瘤患者,如果睾酮水平正常并且肿瘤体积小于睾丸的 30% 可考虑行保留睾丸组织手术,但是该种情况出现睾丸原位癌(testicular intraepithelial

neoplasia, TIN, 又称 carcinoma in situ of the testis) 比率可高达 82%。因此,这些患者术后都要进行辅助放射治疗(16~20Gy)。放疗后会导致不育症,孤立睾丸在放疗后出现间质细胞功能不足的危险性也会升高,对于有生育要求的患者可考虑延缓放射治疗。总之,选择保留睾丸组织的手术一定要与患者和家属充分沟通,而且该种治疗方案尚未有大规模病例报道。

(六) 筛查

尽管当前还没有证据证实早期筛查的益处,但是睾丸肿瘤的分期和预后与早期诊断有着密切的联系。对于有临床高危因素的人群,我们推荐进行日常的自我体检。虽然经阴囊睾丸穿刺活检在远处转移和生存率方面和根治性睾丸切除术相比没有显著性差异,但是局部复发率明显升高。因此,经阴囊的睾丸穿刺活检一直不被大家所认可。

推荐意见

1. 症状与体征 对于伴有和不伴有局部和全身症状的睾丸肿瘤患者均应进行局部和全身相关部位体格检查。

2. 影像学检查 睾丸肿瘤患者常规行 B 超、胸部 X 线、腹部/盆腔 CT 检查,怀疑有转移患者进行相应部位的 CT 检查。有条件地区必要时也可采用 MRI 和 PET 检查。

3. 血清肿瘤标志物 睾丸肿瘤患者常规行血清 AFP、HCG、LDH 检查。PALP 可以作为精原细胞瘤检测的一个参考指标。

4. 根治性睾丸切除术 睾丸生殖细胞肿瘤患者均应行根治性睾丸切除术,可疑患者在行根治性睾丸切除术时可进行术中冰冻活检。保留睾丸组织手术必须与患者及家属充分沟通后在严格适应证下进行,且目前尚处于探索阶段。经阴囊活检一般不予以推荐。

5. 自我检查 对于有罹患睾丸肿瘤高危因素的人群,推荐进行日常自检。

五、I 期生殖细胞肿瘤的治疗

(一) I 期精原细胞瘤的治疗

1. Ia 及 Ib 期精原细胞瘤的治疗 Ia 及 Ib

期精原细胞瘤在睾丸根治术后标准的处置方式包括:严密监测、辅助性放疗或一到二个周期单纯卡铂方案的辅助性化疗。基于以上的治疗方案, Ia 及 Ib 期精原细胞瘤疾病特异性生存率达到了 99%。

(1) 严密监测:虽然对 I 期精原细胞瘤患者在行根治性睾丸切除术后进行严密监测是合理的,但要求患者有良好的长期随访依从性。监测方案见睾丸精原细胞瘤随访部分。经严密监测的患者多于睾丸根治术后的前两年内复发,5 年内复发率约为 15%~20%,常见的复发部位为膈下腹主动脉旁。建议对于 pT1 及 pT2 的精原细胞瘤患者进行严密监测(I 类证据)。

(2) 辅助性放疗:由于精原细胞瘤对放射线高度敏感,临床上推荐总剂量 20Gy(10 天,每天 2Gy)的主动脉旁放疗作为 I 期精原细胞瘤的标准治疗方案(I 类证据)。同侧盆腔手术(股疝手术、隐睾下降固定术等)会改变睾丸的淋巴回流,因此建议此类患者额外增加对同侧髂血管和腹股沟淋巴结区域及原手术瘢痕的放疗。不推荐预防性纵隔照射。

放疗常见的副作用有:消化不良、消化性溃疡、肠炎、慢性胃炎、生精抑制及不育、心血管毒性和放射野内继发恶性肿瘤(白血病或肺、膀胱、胃肠道等部位肿瘤)等,以上副作用和放疗剂量有关,照射量低于 25Gy 时副作用发生率明显减小。放疗时进行肾脏和阴囊保护具有积极意义。近年研究表明,单纯行主动脉旁区域照射和联合同侧髂腹股沟区域照射相比,同样可以取得理想无瘤生存率,但是毒性更小,同时也可以防止精子计数下降。

(3) 辅助化疗:近年来,化疗在睾丸肿瘤治疗中的地位已经得到广泛肯定。研究发现单周期卡铂辅助化疗(浓度-时间曲线下面积, AUC=7)与辅助性放疗相比,在肿瘤复发率、复发时间及平均随访 4 年后的生存率方面未见明显差异。也有研究发现双周期的辅助化疗可以减少复发率。因此,推荐对 Ia 及 Ib 期精原细胞瘤进行单或双周期 AUC×7 卡铂辅助化疗(I 类证据)。计算方法:单剂量卡铂剂量=7×(肾小球滤过率[GFR, ml/min]+25)mg。

2. I_s 期精原细胞瘤的治疗 IS 期精原细胞瘤较为少见,建议对此类患者行总剂量 20Gy(10 天,每天 2Gy)的辅助性放疗,方案同 Ia 及 Ib 期

精原细胞瘤的辅助性放疗。

推荐意见

1. 对于随访依从性好的 pT1 及 pT2 期精原细胞瘤患者,如果患者同意,可在根治性睾丸切除术后进行严密监测。

2. 无法进行严密监测的 I 期精原细胞瘤患者在行根治性睾丸切除术后可进行主动脉旁区域或联合同侧髂腹股沟区域总剂量为 20Gy(10 天,每天 2Gy)的辅助放疗。

3. 对于 Ia 及 Ib 期精原细胞瘤患者行单或双周期卡铂辅助化疗(AUC=7)相比辅助放疗亦是合理的选择。

(二) I 期非精原细胞瘤的治疗

临床 I 期非精原细胞瘤(non-seminoma germ cell tumor, NSGCT)的治疗主要是指对原发肿瘤行根治性睾丸切除术后根据患者具体情况进行腹膜后淋巴结清扫术、辅助化疗(adjuvant chemotherapy)或监测(surveillance)。

1. 原发肿瘤的治疗

(1) 根治性睾丸切除术:一般应尽早实施,手术前后应检测血清肿瘤标志物。根治性睾丸切除术应取腹股沟切口,游离精索至腹股沟管内环处离断,然后沿精索向阴囊方向剥离并切除睾丸。如阴囊壁有浸润,应连同浸润部位一并切除。禁忌行肿瘤活检或经阴囊途径手术。切除标本经病理检查后,根据其病理类型及临床分期决定下一步治疗方案。

(2) 保留器官手术(organ-preserving surgery):即睾丸部分切除术。双侧同时或先后发生的睾丸肿瘤和孤立睾丸的肿瘤,如睾酮分泌水平正常且肿瘤体积小于睾丸体积的 30%,可考虑该术式。但是曲细精管内生殖细胞肿瘤(TIN)发生率可高达 82%,因此术后需行辅助放射治疗。如患者有生育需求,应暂缓放疗。睾丸部分切除术亦应取腹股沟切口,沿肿瘤假包膜小心切除部分睾丸组织,完整切除睾丸肿瘤。

2. 腹膜后淋巴结清扫术 对临床 I 期的 NSGCT 患者行 RPLND 可以对肿瘤进行更加准确的病理分期。有研究表明临床 I 期的 NSGCT 患者中约 30% 存在腹膜后淋巴结转移(病理分期 II 期)。如术后证实存在腹膜后转移淋巴结,则应行辅助化疗。如无转移淋巴结(病理分期

I期),一般无需进一步治疗,但值得注意的是有资料显示大约 10% 的病理 I 期患者会出现远处转移。

RPLND 一般采用自剑突下向下绕脐达耻骨联合上方的腹正中切口,将患侧肾蒂上方 2cm 平面以下的腹膜后脂肪、结缔组织及淋巴结完全清扫干净,也有学者提倡双侧清扫的扩大根治术。虽然有多项研究表明,双侧保留神经的 RPLND 术后出现腹腔、盆腔肿瘤复发风险最低(<2%),但关于手术清扫的范围是单侧还是双侧目前仍没有统一意见。一般来说,左侧睾丸的主要淋巴引流不越过腹主动脉,肿瘤向右转移机会小,主张经左侧结肠旁沟进路行单侧腹膜后淋巴结清扫术。因右侧睾丸淋巴引流到对侧,肿瘤可累及对侧淋巴结,主张沿右侧结肠旁沟切开后腹膜至盲肠下方转向屈氏韧带,显露腹膜后组织并行双侧腹膜后淋巴结清扫术。

RPLND 是属于创伤性较大的手术,虽然手术死亡率较低,但术中、术后并发症较多。可发生肾蒂出血、乳糜腹、肺不张、肠粘连、肠梗阻、肠痿、胰腺炎、胰痿、应激性溃疡、切口感染或裂开等并发症。

传统的 RPLND 损伤了腹下神经及盆神经丛,几乎所有患者术后都会出现逆行射精、阳痿或不育等。为减少和避免这类并发症,推荐采用保留神经的腹膜后淋巴结清扫术(nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection, NS-RPLND),采用该术式肿瘤复发率与传统术式相仿,而逆行射精、阳痿或不育等并发症的发生率大大降低。

NS-RPLND 采用标准腹部正中切口,术中剥离并注意保护肠系膜下神经节周围和沿主动脉下行的主要内脏神经,在清扫淋巴组织的同时尽量保护交感神经支干,以保留勃起和射精功能。应用腹腔镜或机器人辅助腹腔镜技术进行保留神经的腹膜后淋巴结清扫术已日益普及,多篇报道表明其治疗效果正逐渐得到肯定。

3. 辅助化疗 目前多采用以顺铂(Cisplatin, DDP)为中心的联合化疗方案。DDP 能与 DNA 结合并破坏其功能,从而抑制肿瘤细胞内 DNA 合成,达到治疗目的。采用 DDP 联合化疗方案睾丸肿瘤的 3 年无瘤生存率可达 80% 以上。临床常用的化疗方案如下:

(1) BEP 方案:DDP20mg/m² 第 1~5 天静脉滴注,鬼臼乙叉甙(依托泊甙, Etoposide, VP-16)

100mg/m² 第 1~5 天静脉滴注, BLM30mg 第 2、9、16 天肌肉注射。每 3 周重复一次,一般 2~4 疗程。

(2) PVB 方案:DDP20mg/m² 第 1~5 天静脉滴注,长春花碱(Vincalukoblastine, VBL)10mg 或长春新碱(Vincristinum, VCR)2mg 第 2 天静脉滴注;博来霉素(Bleomycin, BLM)30mg 第 2、9、16 天静脉滴注(第 9、16 天可肌注)或平阳霉素(Peplomycin, PYM)16mg 第 2、9、16 天静脉滴注。每 3 周重复一次,一般 3~4 疗程。

(3) EP 方案:DDP20mg/m² 第 1~5 天静脉滴注, VP-16 100mg/m² 第 1~5 天静脉滴注。每 3 周重复一次,一般 2~4 疗程。

(4) VIP 方案(挽救性治疗方案):VP-16 75mg/m² 第 1~5 天静脉滴注或 VBL 0.11mg/kg 第 1、2 天静脉滴注,异环磷酰胺(Ifosfamide, IFO) 1.2g/m² 第 1~5 天静脉滴注, DDP 20mg/m² 第 1~5 天静脉滴注。每 3 周重复一次,一般 3~4 疗程。

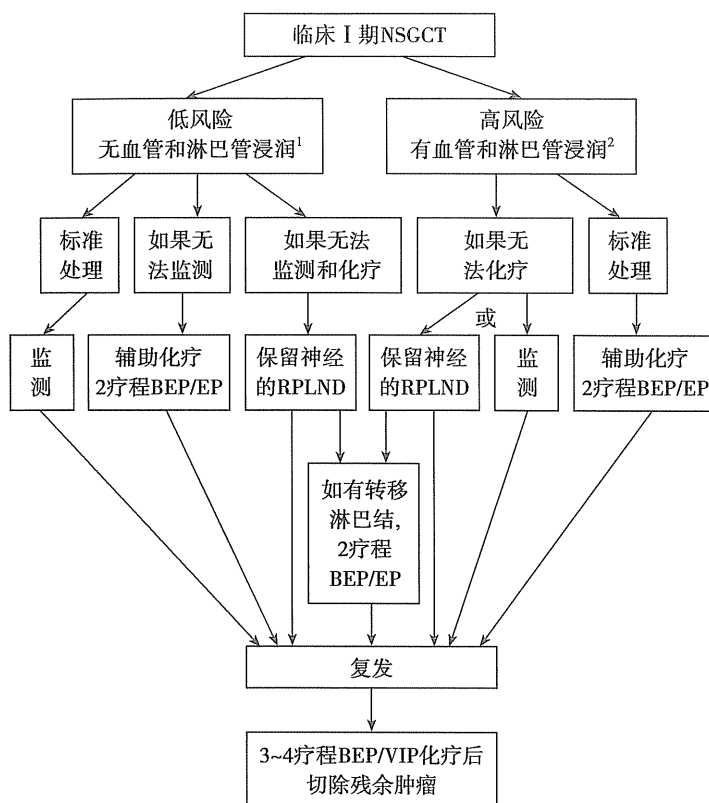
上述方案中 BEP 方案因对部分 PVB 治疗失败的病例也有效,并发症相对较少,现已成为一线化疗的首选方案。PVB 化疗方案是经典的睾丸肿瘤化疗方案,问世以来几经修改,目前仍被使用。EP 方案作为博来霉素禁忌而不宜采用 BEP 方案患者的替代化疗方案。含有 IFO 的 VIP 方案常用于初次治疗失败病例的挽救性治疗。其他化疗方案还包括 IC(卡铂 + 异环磷酰胺)、HOP(异环磷酰胺 + 长春新碱 + 顺铂)、COC(环磷酰胺 + 长春新碱 + 卡铂)方案等。

4. 监测 对根治性睾丸切除术后的 I 期 NSGCT 患者进行监测和密切观察亦属于治疗方案的范畴。监测内容包括定期体格检查、血清肿瘤标志物、胸部 X 线以及腹部、盆腔 CT 检查等。详细的监测方案见肿瘤随访部分。

临床 I 期 NSGCT 患者行根治性睾丸切除术后治疗方案的选择应遵循以下原则:既要避免治疗不充分导致复发率增高,又要尽量减少因过度治疗、过度检查而导致的毒副作用。对于临床 I 期 NSGCT 患者来说,只要选择适当治疗措施,长期存活率接近 100%。有无血管和淋巴管浸润是重要预测指标,有血管和淋巴管浸润的患者发生转移性肿瘤的风险是 48%,而没有血管和淋巴管浸润的患者其复发风险仅为 14%~22%。2011 年 EAU 和 NCCN 的睾丸肿瘤诊疗指南中均推荐根据有无血管和淋巴管浸润制定相应的风险适应性治疗方案(risk-adapted treatments, 图 4-1)。

图 4-1 I 期 NSGCT 患者根治性睾丸切除术后治疗方案

注:如血清肿瘤标志物持续升高,即 AJCC 分期中的 is 期,无论有无血管和淋巴管浸润,需行 3 疗程 BEP 或 4 疗程 EP 化疗,化疗后监测或行保留神经的 RPLND;1 即 AJCC 分期中的 Ia 期;2 即 AJCC 分期中的 Ib 期



六、转移性睾丸生殖细胞肿瘤的治疗

(一) IIa/IIb 期睾丸生殖细胞肿瘤的治疗

1. IIa/IIb 期精原细胞瘤的治疗 IIa/IIb 期精原细胞瘤的标准治疗到目前为止仍然是放射治疗。IIa 期和 IIb 期的放射剂量分别是 30Gy 和 36Gy。标准的放射野与 I 期相比,从主动脉旁扩展到同侧的髂血管旁区域。IIb 期放射边界应包括转移淋巴结周围 1.0~1.5cm 范围。IIa 和 IIb 期放疗后 6 年无瘤生存率可以达到 95% 和 89%。对于不愿意接受放疗的 IIb 期患者可以实施 3 个疗程 BEP 或 4 个疗程的 EP 化疗。

2. IIa/IIb 期非精原细胞瘤的治疗 瘤标不升高的 IIa/IIb 期非精原细胞瘤可以选择腹膜后淋巴结清扫术,但是瘤标不升高的非精原细胞瘤非常稀少,包括已分化畸胎瘤或纯胚胎瘤。瘤标升高的 IIa/IIb 期非精原细胞瘤治疗应在 3~4 疗程的 BEP 化疗后实施残留肿瘤切除,大约 30% 的病人在化疗后不能完全缓解,需要实施残留肿瘤切除;不愿实施基础化疗的患者也可以选择保留神经的

腹膜后淋巴结清扫术,术后实施 2 个疗程的 BEP 辅助化疗。尽管基础化疗和腹膜后淋巴结清扫术的副作用和毒性反应是有差别的,但治愈率都可以达到 98%。

(二) IIc/III 期睾丸生殖细胞肿瘤的治疗

IIc/III 期转移性生殖细胞肿瘤的基础治疗按照 IGCCCG 分类不同包括 3 或 4 个疗程的 BEP 联合化疗,该方案已经证实优于 PVB 方案。资料显示 3 天给药方案与 5 天给药方案疗效相同,但毒副反应有所增加。

对于预后好的患者,标准治疗包括 3 个疗程的 BEP 或 4 个疗程的 EP(针对禁用博来霉素患者)方案。化疗剂量应充足,仅在粒细胞 $<1000/\text{mm}^3$ 而且发热或血小板 $<100\ 000/\text{mm}^3$ 时考虑暂缓化疗。没有必要预防性给予 G-CSF 等造血生长因子,但如果化疗时出现感染则推荐在后续疗程中预防性应用。

对于预后中等的患者,5 年生存率大约是 80%,目前资料支持 4 个疗程 BEP 化疗方案为标准治疗方案。由于该组患者预后与预后好的患者相比普遍不够乐观,所以有的研究中心将这部分患者列为一些前瞻性的临床试验对象,例如 BEP 与 BEP+ 紫杉醇的对比研究(EORTC GU Group)。

预后好和预后中等的患者化疗后行胸部、腹部/盆腔 CT 扫描和瘤标检查,如未发现残余肿瘤且瘤标正常,后续随访即可;如瘤标正常,但影像学仍发现可疑肿瘤,进一步行 PET 检查,阴性者随访,阳性者则行活检或补救性化疗或放疗;如无条件行 PET 检查,以 CT 为标准,>3cm 可行随访或手术或放疗,≤3cm 可单纯随访即可。

对于预后差的患者,标准治疗为 4 个疗程的 BEP 方案。4 个疗程的 PEI(顺铂,鬼臼乙叉甙,异环磷酰胺)化疗也有同样的疗效,但毒性反应更大。5 年无进展生存率在 45%~50% 之间。瘤标下降缓慢往往提示预后不佳。一项随机试验表明提高化疗剂量对于该组患者无益,但是也有一项前瞻性配对资料又显示提高化疗剂量有可能改善患者预后。

(三) 转移性睾丸生殖细胞肿瘤再评估及后续治疗

1. 肿瘤再评估 转移性睾丸生殖细胞肿瘤经过 2 个疗程化疗后需再次评估,包括影像学检查和肿瘤标志物检测。当肿瘤标志物水平下降且肿瘤稳定或缓解,则继续完成化疗方案,通常为 3~4 个疗程。如果肿瘤标志物浓度降低,而转移灶进一步生长,除非有手术禁忌证,则推荐在诱导化疗结束后行肿瘤切除术。

如果 2 个疗程化疗结束后,肿瘤标志物水平仍持续增高,则采用新的化疗方案。治疗后肿瘤标志物水平稳定,无论是否达到完全缓解均需随访观察,若发现肿瘤标志物浓度明显增高,则需再进行补救性化疗(salvage chemotherapy)。

2. 残余肿瘤切除 残余的精原细胞瘤是否需要切除主要取决于影像学表现和肿瘤标志物水平。FDG-PET 检查对判断是否存在残留精原细胞瘤和病人的预后具有重要价值,肿瘤有进展者则需行补救性化疗,必要时可选择手术切除或放疗。

非精原细胞肿瘤有可见残余肿瘤时,即使肿瘤标志物正常,也推荐行外科手术切除,因为即使病灶 <1cm,残余癌或畸胎瘤的可能性也较高。主要转移灶应在化疗结束后 4~6 周内切除,如果技术允许尽可能选择保留神经的手术方式。到目前为止,尚无有效的影像学检查(包括 PET)和预后模型用于预测残余非精原细胞瘤的存在,而 BEP 诱导化疗后的残余肿块中仍有 10% 的组织为有活性的癌组织,因此必须切除残余肿瘤。

手术范围应该考虑病人的复发风险和对生活质量的要求,不同部位的病灶病理也可能会不完全相同。总之,手术对所有病灶的完整切除比术后化疗更重要。

3. 二次手术后的巩固化疗 如果二次手术切除的组织为坏死或成熟畸胎瘤则无需进一步治疗。对于未能完整切除有活性的肿瘤或切除组织中含有不成熟畸胎瘤的患者可考虑应用以顺铂为基础的 2 个疗程的辅助化疗。肿块中活性癌组织小于 10% 并且病灶已完整切除者也不必进行辅助化疗,进一步化疗并不能降低复发率。如果二线、三线化疗后切除的标本中仍存在活性肿瘤,则预后很差,也不再推荐化疗。

(四) 复发病灶的挽救性治疗

1. 非手术治疗

(1) 精原细胞瘤

1) 化学治疗: 睾丸肿瘤复发病灶的挽救性化学治疗常采用顺铂或卡铂加用一线方案中未用过的药物。目前主要化疗方案有:VIP(顺铂,依托泊甙,异环磷酰胺)×4 个疗程,TIP(紫杉醇,异环磷酰胺,顺铂)×4 个疗程,VeIP(长春碱,异环磷酰胺,顺铂)×4 个疗程。经一线化疗后复发的精原细胞瘤患者 50% 经上述联合挽救性化疗方案治疗可获得长期缓解。VIP 方案是目前最常用的挽救性化学治疗方案。在治愈率和毒副作用方面,TIP 方案略优于 VeIP 方案(表 5)。

对于上述挽救性化疗方案治疗无效或者治疗后复发的患者,可以选择进行高剂量联合化疗+自体造血干细胞移植(high-dose chemotherapy + autologous hematopoietic stem cell transplantation, HDC+AH SCT)治疗。HDC+AH SCT 能有效地克服肿瘤细胞的耐药性提高疗效。该方案具体步骤是:先用 BEP 方案(顺铂,依托泊甙,平阳霉素)作诱导化学治疗(顺铂 $50\text{mg}/\text{m}^2\cdot\text{d}$,第 1、2 天;依托泊甙 $75\text{mg}/\text{m}^2\cdot\text{d}$,第 1~5 天;平阳霉素 $10\text{mg}/\text{m}^2\cdot\text{d}$,第 3、5、10、12 天;每 3 周重复一个疗程,共 4 个疗程)。诱导化疗治疗中或结束后进行造血干细胞(autologous hematopoietic stem cell, AHSC)的采集。采集的造血干细胞原液经处理后与冷冻保护液(终浓度为:6% 羟乙基淀粉,5% 二甲基亚砷,4% 清蛋白)混合,置液氮中保存。解冻时将冷冻保存袋从液氮中取出,置 40℃ 水浴中解冻,融化后不作任何处理直接回输给患者。预处理方案

为:卡铂 600~750mg/m²,分三次于第 1~3 天给药;依托泊甙 700~1000mg/m²,分三次于第 1~3 天给药;环磷酰胺 3.0~3.5g/m²,分两次于第 4、5 天给药。在第 7、8 天回输浓度为 10⁸ 数量级的 AHSC,第 12 天开始输 G-CSF (250μg/d) 至白细胞连续大于 2×10⁹/L 为止。整个治疗期间给予必要的对症支持和抗感染治疗。

由于化疗药物均有一定的不良反应,应及时根据病人体质、化疗中的毒副反应等调整药物剂量,制定个性化的化疗和支持治疗方案。

2) 放射治疗:由于精原细胞瘤对放射线高度敏感,因此对于睾丸原位或者 <3cm 复发病灶直接予以 35Gy 照射 4~5 周,62.5%~85% 能获得长期缓解;而对于体积 >3cm 的复发病灶则以化学治疗为主,辅以放射治疗控制局部转移病灶。

(2) 非精原细胞瘤:一线化疗后,非精原细胞瘤复发病灶的标准挽救性化学治疗方案有:VIP (顺铂,依托泊甙,异环磷酰胺)×4 个疗程,TIP (紫杉醇,异环磷酰胺,顺铂)×4 个疗程,VeIP (长春碱,异环磷酰胺,顺铂)×4 个疗程。15%~40% 的非精原细胞瘤复发患者经上述联合挽救性化疗方案治疗可获得长期缓解。挽救性化疗疗效的影响因素主要包括:①原发肿瘤的位置和组织学类型;②一线化疗的疗效;③缓解持续时间;④复发时 AFP 和 HCG 水平。

大量临床实验研究表明 VIP 方案优于上述另外两种化疗方案,超过三种药物的联合化疗方案不但不增加疗效,反而增加了毒副作用。对于上述化疗方案无效、肿瘤标志物浓度高、肿瘤体积大的复发患者,可行高剂量联合化疗。一些 II 期临床实验和回顾性配对分析证实高剂量联合化疗能提高 10%~20% 的生存率。如果高剂量联合化疗仍无效,又无法行姑息性手术切除的复发病灶,可行放射治疗和 GEMOX 方案化疗 (2,2- 二氟脱氧胞嘧啶核苷,奥沙利铂)。紫杉醇和 2,2- 二氟脱氧胞嘧啶核苷已被证实复发、顺铂抵抗等难治性生殖细胞肿瘤中有积极的治疗作用,并且两种药物与顺铂有协同作用 (表 4-5)。

2. 手术治疗 挽救性手术主要包括 RPLND、保留神经的 RPLND 和远处残余灶切除术。根据睾丸淋巴引流途径,左侧睾丸的主要淋巴引流不越过腹主动脉,故左侧睾丸肿瘤从左向右转移的机会很小,左侧睾丸肿瘤可经左侧结肠旁沟入路行单侧 RPLND。右侧睾丸肿瘤常常有对侧淋巴结受累,需经右侧结肠旁区进路行双侧 RPLND。传统的 RPLND 损伤了腹下神经和盆神经丛,几乎所有的患者术后都会出现阳痿、射精障碍或者不育,而保留神经的 RPLND 引起的并发症少,尤其是阳痿、射精功能障碍会大大减少,两者在肿瘤复发率方面并无明显差异。对于远处复发病灶,可

表 4-5 标准 VIP、TIP 和 VeIP 化疗方案和 GEMOX 化疗方案

VIP	剂量和用法	时间周期
顺铂 / cisplatin	20mg/(m ² ·d),第 1~5 天	21 天
依托泊甙 / etoposide	75~100mg/(m ² ·d),第 1~5 天	
异环磷酰胺 / ifosfamide	1.2g/(m ² ·d),第 1~5 天	
TIP	剂量和用法	时间周期
紫杉醇 / paclitaxel	250mg/(m ² ·d)第 1 天持续 24 小时输注	28 天
异环磷酰胺 / ifosfamide	1.5g/(m ² ·d)第 2~5 天	
顺铂 / cisplatin	25mg/(m ² ·d)第 2~5 天	
VeIP	剂量和用法	时间周期
长春碱 / vinblastin	0.11mg/(m ² ·d),第 1、2 天	21 天
异环磷酰胺 / ifosfamide	1.2g/(m ² ·d),第 1~5 天	
顺铂 / cisplatin	20mg/(m ² ·d),第 1~5 天	
GEMOX	剂量和用法	时间周期
2,2- 二氟脱氧胞嘧啶核苷 / gemcitabine	1000~1250mg/(m ² ·d),第 1、8 天	21 天
奥沙利铂 / oxaliplatin	130mg/(m ² ·d),第 1 天	

肿
瘤

以直接行手术切除或者放化疗后再行手术切除。

精原细胞瘤患者经检查证实已有腹膜后淋巴结复发灶者,在放射治疗或化学治疗后仍有界限清楚的肿块时也可进行 RPLND。此手术目的在于进行准确的病理分期和治疗腹膜后转移淋巴结。非精原细胞瘤经以顺铂为基础的联合化疗后,1/3 的 $\leq 2\text{cm}$ 的腹膜后残余病灶仍有肿瘤组织存活。因此,完整切除复发病灶或者放化疗后的残余灶能有效降低再次复发率。如果肿瘤标志物进行性升高,上述各种化疗方案疗效不佳,并且能够完整切除影像学可见的肿瘤组织时,也可行手术切除残余肿瘤组织,术后约 25% 患者能获得长期生存。

(五) 睾丸肿瘤脑转移的治疗

睾丸肿瘤脑转移通常是全身转移的一部分,单纯脑转移者少见。初次诊断时已有脑转移者长期生存率较低,复发患者出现脑转移预后更差,5 年生存率仅 2%~5%。这类患者首选化疗,联合放疗对该类患者更有益,即使对化疗有完全反应的也推荐联合放疗。对持续存在的孤立性脑转移灶,综合全身情况、原发肿瘤的病理类型和转移灶的部位,也可考虑手术治疗。

七、睾丸生殖细胞肿瘤随访

有关睾丸生殖细胞肿瘤病人的随访国内尚无大规模的统计数据,参考欧美相关资料就随访相关因素归纳总结如下。

随访的目的:①发现复发的病灶:资料表明 50% 复发的睾丸生殖细胞肿瘤患者仍可治愈,主要取决于复发形式和分期。晚期复发(完全缓解 2 年后复发)的患者,对化疗耐药性较高,预后差。研究表明,通过监测血清肿瘤标志物以及影像学检查可以较好的监测睾丸生殖细胞肿瘤的复发。血清肿瘤标志物(AFP 和 / 或 HCG)在大约 2/3 的非精原细胞瘤复发患者以及约 1/3 的精原细胞瘤复发患者中会升高。LDH 是预测肿瘤转移的重要指标,但用于预测复发还有争议。由于一些复发患者的肿瘤标志物并不升高,因此临床体检和影像学的随访亦非常重要。②发现第二原发肿瘤病灶:目前关于对侧睾丸原发肿瘤的监测还缺乏特异性的监测指标。危险因素有:睾丸下降不全、不育症、睾丸萎缩、睾丸微小结石、发病年龄轻等。

一般不推荐做对侧睾丸活检,但由于睾丸萎缩是第二原发病灶的主要危险因素,所以建议当睾丸体积小于 12ml 时可作对侧睾丸活检(化疗前或化疗结束 2 年后)。③监测化疗或 / 和放疗的毒副作用。④监测远期心理健康:由于睾丸肿瘤的治疗可能会对性功能有影响,随访可帮助这些患者重建信心。⑤监测放射反应。

随访原则上包括临床体格检查、血清肿瘤标志物和影像学检查。胸部随访首先推荐胸 X 线片,而腹部、盆腔随访仍然推荐 CT 检查。PET-CT 虽然对肿块分类的准确性(约为 56%)高于 CT(约为 42%),然而灵敏度较低且费用高,一般不予推荐。由于大多数肿瘤在治疗后 2 年内复发,应密切监测。

(一) I 期精原细胞瘤的随访

大约 75% 的精原细胞瘤为 I 期病变,15%~20% 患者腹膜后有淋巴结影像表现,5% 患者有远处转移。复发率波动于 1%~20%,主要取决于根治性睾丸切除术后治疗的选择。睾丸网膜的侵犯、瘤体大于 4cm、年龄小于 30 岁以及病理分期 T₂ 以上等也是危险因素。资料显示,如无危险因素,则复发的危险概率为 12%;存在 1 个因素,复发危险概率为 15%;存在 2 个因素,复发危险概率为 30%。2 年内复发率为 15.2%~19.3%,2 年后复发较少,但也有报道 6 年后复发的。复发的部位依次为腹主动脉旁淋巴结、纵隔、锁骨上淋巴结以及肺。仅有 30% 的精原细胞瘤患者复发时有肿瘤标志物阳性反应。80% 的 I 期精原细胞瘤病人单纯行根治性睾丸切除术后即可达到治愈,而另外 20% 的患者将从术后辅助治疗中受益。根治性睾丸切除术后的治疗有监测、腹膜后放疗和辅助化疗,放疗和化疗均很敏感,生存率可达 99%,每种治疗的费用和副作用各异。大约只有 30% 的精原细胞瘤患者表现为 HCG 升高,所以随访时完全依靠血清肿瘤标志物并不可靠。

1. I 期精原细胞瘤放疗后随访 统计显示,术后配合辅助放疗的治愈率可达到 97%~100%,2~6 年的复发率为 0.25%~1%。虽然也有晚期复发的报道,但复发最常见于治疗后的 18 个月内。复发部位主要在横膈上淋巴结、纵隔、肺或骨。少数患者肿瘤会在腹股沟、髂外淋巴结复发。

放疗的副作用包括生精能力减弱、胃肠道症状(消化性溃疡)和继发性肿瘤。50% 患者可出

现中等度的毒性反应。腹主动脉旁淋巴结放疗后2年内应每3个月临床体检及肿瘤标志物监测,第3年每半年复查一次,以后每年一次直至5年随访结束。每年复查盆腔CT一次(如有临床指征,则根据需求检查),第5年结束随访前再复查。胸X线片复查3年内应每年二次,以后每年一次直至随访结束。

2. I期精原细胞瘤化疗后随访(表4-6) I期精原细胞瘤术后行辅助化疗的复发率较低,一组长期随访报告表明,复发率约为3%。另一组5年的随访报道显示复发率为6.1%,其中80%的复发发生在腹部,而腹主动脉旁淋巴结放疗的患者则很少有腹部复发。鉴于辅助化疗后,仍有发生腹膜后迟发缓慢生长的畸胎瘤的风险,故仍需行腹部CT检查。因此,推荐化疗后3年内每年复查胸X线片2次,5年随访结束前再检查。第一年腹部CT检查2次,以后每年检查一次,如有阴囊侵犯或盆腔手术史,需做盆腔CT检查。临床检查和肿瘤标志物的检查的时间为化疗后1个月,2年内每3个月复查一次,第3年每6个月复查一次,以后每年一次,直至5年随访结束。也有人认为随访应持续到10年。

表 4-6 I期精原细胞瘤术后随访

项目	1年	2年	3年	4~5年
体检	每3个月	每3个月	每6个月	每年
肿瘤标志物	每3个月	每3个月	每6个月	每年
胸X线片	每6个月	每6个月	每6个月	每年
腹部/盆腔CT	每6个月	每年	每年	每年

(二) I期非精原细胞瘤术后的随访(表4-7)

大量的研究显示根治性睾丸切除术临床I期NSGCT患者的复发率为30%,其中约80%在随访的12个月内复发,有12%的患者在第2年复发,在第3年复发的比例为6%,复发率在第4年和第5年降至1%,偶尔也有在更长时间后复发的报道。35%的患者在复发时血清肿瘤标志物正常,约20%的患者复发的病灶位于腹膜后,10%左右位于纵隔和肺。

治疗措施的选择:①密切监测;②保留神经的腹膜后淋巴清扫术;③辅助化疗。随访日程表因选择的治疗措施不同而不同。

表 4-7 I期非精原细胞瘤监测患者的随访

项目	1年	2年	3~4年	5年
体检	每3个月	每3个月	每6个月	每年
肿瘤标记物	每3个月	每3个月	每6个月	每年
胸X线片	每3个月	每3个月	每6个月	每年
腹部盆腔CT	每6个月	每年	必要时	必要时

(1) 术后监测患者的随访:如果患者愿意并且服从监测,可以进行长期随访(至少5年)。在密切监测的措施下,30%患者可能复发,复发大多发生在2年内,有报道19%的患者出现胸部复发灶,并且胸X线片呈阳性改变。因此,胸部CT扫描仅在有必要时检查,推荐进行胸X线片复查。随访推荐术后2年内尤其是第一年需密切监测。第一年每3个月进行临床体检、瘤标和胸X线片检查。有研究表明,一年2次CT检查和5次CT检查无明显统计学差异。因此,推荐第一年每6个月做腹部盆腔CT检查。

(2) 术后化疗患者的随访:研究显示辅助化疗效果较好,复发率约为3%~4%,大多数发生在2年内,且有发生腹膜后畸胎瘤的报道。因此,推荐化疗后2年内做腹部CT检查,2年后在有必要时检查。

(3) 腹膜后淋巴结清扫术后患者的随访(表4-8):RPLND后腹膜后复发的患者较少,如果复发,一般发生在胸部、颈部和手术切缘。无淋巴转移的病例,复发率在10%~13%,大多发生在第一年。因此,术后第一年需每3个月复查胸X线片。此外,RPLND后腹膜后复发率低的前提是精准而完全的腹膜后淋巴结清扫术,推荐术后2年内做腹部盆腔CT检查。

表 4-8 I期非精原细胞瘤 RPLND 或化疗后患者的随访

项目	1年	2年	3~5年	5~10年
体检	每3个月	每3个月	每6个月	每年
肿瘤标记物	每3个月	每3个月	每6个月	每年
胸X线片	每3个月	每6个月	每6个月	每年
腹部盆腔CT	每年	每年	必要时	必要时

(三) IIa/IIb期进展(转移)性生殖细胞肿瘤的随访

进展(转移)性生殖细胞肿瘤病灶的范围和对治疗的反应与生存率相关。通常情况下N分期越高,则越容易复发,原发肿瘤的体积也影响

肿
瘤

NSGCT 患者治疗的结果。在Ⅱ期 NSGCT 患者中, 不管采取什么治疗方法, 若复发能及早发现, 仍可以达到 97% 的存活率。化放疗在大多数病人中能达到较好的疗效。以顺铂为基础的联合化疗及手术可以达到 65%~85% 的治愈率, 主要取决于最初的病灶范围。化疗完全敏感的患者大约为 50%~60%, 另外 20%~30% 患者化疗后再经过手术治疗仍可以达到无疾病状态。进展性 NSGCT 患者治疗失败的原因主要有: 大体积病灶对化疗完全不敏感或是化疗后没有清除残余畸胎瘤, 另有约 8.2% 的患者发生了化疗耐药。

Ⅱa/Ⅱb 期进展性生殖细胞肿瘤化放疗后随访策略: 临床检查、肿瘤标志物和胸 X 线片的检查时间推荐治疗后 3 年内每 3 个月复查一次, 以后每半年复查一次, 直至 5 年, 以后每年一次。腹部盆腔 CT 扫描仍推荐每年 2 次检查。

(四) Ⅱc-Ⅲ期进展(转移)性生殖细胞肿瘤的随访(表 4-9)

患者在化放疗后常有肿瘤残留, 通过外科手术很难去除, 如果肿块大于 3cm, PET-CT 诊断价值较高。建议每半年作 CT 检查。

八、睾丸非生殖细胞肿瘤

睾丸非生殖细胞肿瘤较为少见, 仅为成人睾丸肿瘤的 2%~4%, 但种类较多, 性索/性腺间质肿瘤占该组肿瘤的大部分, 其中以睾丸间质细胞瘤和支持细胞瘤为主。具体分类参见睾丸肿瘤的分类部分。

(一) 睾丸间质细胞瘤

睾丸间质细胞瘤又称 Leydig 细胞瘤, 是来源

于睾丸间质细胞的一种罕见肿瘤, 由 Saechi 首先描述, 多为良性, 只有 10%~20% 可能出现恶变, 且多为成人型。目前睾丸间质细胞瘤的发生原因尚未清楚。

1. 流行病学 Leydig 细胞瘤占成人睾丸肿瘤的 1%~3%, 占婴幼儿和儿童睾丸肿瘤的 3%。成人发病年龄主要集中在 30~60 岁, 儿童高发年龄为 3~9 岁。约 3% 的 Leydig 细胞瘤为双侧性, 偶伴有 Klinefelter 综合征。

2. 病理学 Leydig 细胞瘤通常边界清楚, 直径超过 5cm, 实性, 黄色至褐色, 约 30% 伴有出血和/或坏死。Leydig 细胞瘤的细胞呈多角形, 胞质丰富且多为嗜酸性, 偶见 Reinke 结晶, 核排列整齐, 可见大量具有管状嵴的线粒体。细胞表达波形蛋白、抑制素、蛋白 S100、类固醇激素、钙视网膜蛋白和细胞角蛋白(局部)。

大约 10% 的 Leydig 细胞瘤为恶性肿瘤, 常伴有以下特征: ①肿瘤大于 5cm, ②细胞异型性明显, ③有丝分裂活性增加(每 10 个高倍视野大于 3 个), ④MIB-1 表达增加(恶性为 18.6%, 良性为 1.2%), ⑤组织坏死, ⑥血管侵袭, ⑦边缘浸润, ⑧病变蔓延至睾丸实质外, ⑨ DNA 非整倍体。

3. 诊断 常表现为无痛性睾丸肿大或偶然发现。由于 Leydig 细胞瘤的细胞可产生睾酮、雌激素、黄体酮和皮质类固醇等, 所以患者可能出现与肿瘤细胞分泌的激素相关的症状。近 80% 病人伴有激素水平紊乱, 雌二醇水平升高而睾酮水平下降, 也有报道黄体生成素(lutenizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平升高, 但是甲胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素、乳酸脱氢酶和血清胎盘碱性磷酸酶等睾丸生殖细胞肿瘤标志物常为阴性。30% 左右病人出现男性女乳症。3% 病人为双侧性。

表 4-9 进展性生殖细胞肿瘤的随访

项目	1 年	2 年	3 年	4~5 年	6~10 年
体检	每 3 个月	每 3 个月	每 3 个月	每 6 个月	每年
肿瘤标志物	每 3 个月	每 3 个月	每 3 个月	每 6 个月	每年
胸 X 线片	每 3 个月	每 3 个月	每 3 个月	每 6 个月	每年
腹部盆腔 CT*	每 6 个月	每 6 个月	每 6 个月	每年	每年
胸部 CT*	必要时	必要时	必要时	必要时	必要时
头颅 CT*	必要时	必要时	必要时	必要时	必要时

* 为可选择, 如果有腹膜后畸胎瘤存在, 应每年检查腹部盆腔 CT, 化疗后肿瘤仍超过 3cm, 应在 3 个月后复查相应部位 CT 以检查肿瘤的进展情况。必要时作 PET-CT 检查。如果胸 X 线片提示异常, 应做胸部 CT 检查。如出现头痛等脑部神经症状, 应做头颅 CT 检查。

临床诊断要点应包括肿瘤标志物、激素水平(至少睾酮、LH和FSH,此外还可包括雌二醇、孕酮和皮质醇等)、双侧睾丸的超声检查、胸部和腹部CT检查。当超声提示为界限清晰、血流丰富的低回声小结节时应考虑Leydig细胞瘤的可能,但是其形态也多种多样,也难与睾丸生殖细胞肿瘤相鉴别。在所有出版的资料数据中统计显示转移率只要10%,但是在三个大样本长期随访病例发现,83例中18例(21.7%)出现肿瘤转移,老年病人是恶性肿瘤的潜在人群。

4. 鉴别诊断 Leydig细胞瘤发病率低,肿瘤体积小,临床上不易与其他睾丸疾病相鉴别,主要通过病理确诊。肿瘤良恶性的鉴别也有一定困难,绝大多数为良性,10%~20%为恶性,且以成人型多见,恶性肿瘤患者多出现男性乳房发育等激素水平异常,但是鉴别点还是主要参考病理,Reinke晶体也不能作为良恶性肿瘤的鉴别。病理诊断时还要注意与睾丸间质细胞增生、睾丸肾上腺迷离瘤等鉴别,一般可以根据其发病部位、曲细精管生精现象正常与否及瘤细胞的结构形态得以区别。

5. 治疗 由于Leydig细胞瘤是一种很少见的肿瘤,很难确定其是否为良性肿瘤,所以对病人治疗和随访带来很大困难。对于睾丸实质内小体积肿瘤,尤其出现男性乳房发育或激素异常的病例,非生殖细胞肿瘤应当被考虑,应避免立刻行根治性睾丸切除术,而考虑行术中冰冻切片,争取术中明确肿瘤良恶性,确定行保留睾丸组织的肿瘤切除术还是睾丸根治性切除术。一般青春期前的Leydig细胞瘤病人常常表现为良性过程,尽量行保留睾丸组织的手术,仅行病灶切除术。保存患侧睾丸对于男性的外观、心理健康具有重要意义。对于青春期后发病的病人应当行根治性睾丸切除术,在间质肿瘤出现恶性病理特征时,尤其是老年患者,推荐行根治性睾丸切除术和腹膜后淋巴结清扫术以防止肿瘤转移。对于晚期恶性Leydig细胞瘤也只能采取手术、放疗和化疗的综合治疗。

6. 随访 对于良性Leydig细胞瘤应定期进行胸部和腹部CT,定期测定睾酮和雌激素的水平。目前大部分病例资料中都缺少随访资料,转移性肿瘤缺少致死性因素调查。

(二) 睾丸支持细胞瘤

1. 流行病学 睾丸支持细胞瘤又称Sertoli细胞瘤,仅占睾丸肿瘤的1%以下,平均诊断年龄

为45岁,20岁以下发病罕见。偶出现在雄激素不敏感综合征和Peutz-Jeghers综合征患者中。

2. 病理学 睾丸支持细胞瘤病灶局限,外观呈黄色、褐色或白色,平均直径3.5cm。镜下肿瘤细胞呈嗜酸性,胞浆含空泡;细胞核边界清楚,可有包涵体;细胞排列成管状或团状,也可呈索状或网状;细胞间质完整,成细管状;少数病例间质硬化明显。肿瘤细胞表达弹性蛋白、角蛋白、抑制素(40%)和S-100蛋白(30%)。恶性支持细胞瘤占10%~22%,目前仅不足50例报道。恶性支持细胞瘤的证据包括:①体积大于5cm,②细胞核核仁多型性,③有丝分裂活性增加(大于5/HP),④坏死和血管侵犯。

3. 诊断 睾丸支持细胞瘤通常表现为睾丸肿大或超声检查偶然发现,分为经典型、大细胞钙化型和硬化型三个亚型。大多数经典型支持细胞瘤为单侧、单发,有时可见男性乳房发育,但激素水平紊乱比较少见,AFP、HCG、LDH和PLAP等睾丸生殖细胞肿瘤标志物常为阴性。诊断性检查包括肿瘤标志物、激素水平(包括睾酮、LH、FSH,如果仍未确诊,还可进行雌二醇、孕酮、皮质醇等的检测)、双侧睾丸超声、胸腹部CT等;超声上通常呈低回声且具有多种图像表现,所以仅通过超声检查不能与生殖细胞肿瘤相鉴别。大细胞钙化型通常见于青年男性,可同时伴有遗传性综合征(Carney综合征和Peutz-Jeghers综合征),40%左右患者存在内分泌紊乱。44%的患者双侧发病,可同时发生,也可先后发生。28%的患者表现为多灶性。目前最大规模、最长时间的随访调查发现,7.5%患者初步诊断为“恶性”肿瘤,而11.7%患者在随访中出现了转移。出现转移的患者通常为高龄、肿瘤较大、同时含有一个以上恶性肿瘤的征象。大细胞钙化型因具有钙化灶,超声表现为强回声,具有特征性图像表现。20%左右的硬化型支持细胞瘤为恶性,但是出现转移很少见。

4. 治疗 体积小无症状的睾丸肿瘤很容易被诊断为生殖细胞肿瘤而行根治性睾丸切除术。目前一般推荐对于较小睾丸肿瘤可先行睾丸部分切除术,得到最终病理后再做进一步处理,尤其对于具有男性乳房发育、激素紊乱、钙化超声图像(具有钙化灶的小而局限的肿瘤)等明显支持细胞肿瘤征象的肿瘤患者。如果最终病理提示为非间质细胞肿瘤(如生殖细胞肿瘤)可二次行根治性睾丸切除术。当然睾丸部分切除术的前提是必须要

肿
瘤

保证保留的睾丸组织有足够的内分泌功能。对于既往有恶性肿瘤病史,尤其高龄的支持细胞瘤患者,为预防肿瘤转移可行根治性睾丸切除术和腹膜后淋巴结清扫术。没有恶性肿瘤征象者可进行个体化随访(由于没有特异的肿瘤标志物,最好选择CT检查),如果已有淋巴结、肺、骨等处转移,支持细胞瘤对放化疗不敏感,预后很差。

5. 随访 由于缺少大量病例随访资料,目前还没有有效的随访方案可供选择。

(三) 颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤(granulosa cell tumor, GCT)属于性索间质肿瘤的一种,有2种不同的类型:幼年型和成人型。发生在成人睾丸的颗粒细胞瘤均为成人型,是一种潜在恶性肿瘤;幼年型是一种良性肿瘤,其临床行为不同于成人型。

睾丸幼年型颗粒细胞瘤(juvenile granulosa cell tumor, JGCT)是最常见的良性先天性睾丸肿瘤之一,多发生在6个月以内的新生儿或婴幼儿(约50%),平均诊断年龄为1个月。睾丸幼年型颗粒细胞瘤约占12岁以下男性儿童原发睾丸肿瘤的3%,双侧发病者非常罕见。典型表现为较小(<2cm)的单侧阴囊内包块(左右两侧发病率相同),新生儿表现为腹腔内肿块。除偶伴有外生殖器畸形外,一般和性染色体异常无关,且无明显内分泌异常。AFP和HCG等瘤标检测在患者年龄的正常范围内。影像学表现为复杂的多房性囊性肿块。

睾丸幼年型颗粒细胞瘤直径通常小于2cm,但也有报道最大肿瘤为10.5cm。典型表现是黄褐色、实性和囊性相间的肿块,坏死和出血罕见。镜下观:睾丸幼年型颗粒细胞瘤为含有粘液样物质的囊肿,由单层或多层颗粒细胞形成间隔样结构,可见颗粒细胞的固性结节,但是缺乏成人型颗粒细胞瘤的Call-Exner小体或“咖啡豆”核的典型表现。睾丸幼年型颗粒细胞瘤可依靠其显微镜下病理特点与其他性索间质肿瘤相鉴别。虽然睾丸幼年型颗粒细胞瘤在组织学上可见相当数量的有丝分裂像,但其仍是一种良性病变,保留睾丸组织的手术治疗是推荐治疗方案,多数患者术后无复发和转移。

睾丸成年型颗粒细胞瘤非常罕见,占有睾丸颗粒细胞瘤的4%~6%,两侧睾丸发病率相同。常偶然发现,也有患者表现为缓慢的无痛性睾丸肿胀,部分患者合并有男子乳腺发育和阳痿。发

病年龄平均44岁,最年轻者16岁。肿瘤大小似乎和发病持续时间相关,从0.5~13cm不等。超声表现为具有不同内在回声的低回声团块。

大多数睾丸成年型颗粒细胞瘤为黄色、实性、边界清晰、分叶状团块,偶可见压迫周围纤维组织形成的假包膜,较大肿瘤可出现出血和坏死;转移瘤则表现为囊性、出血和坏死。镜下观为具有嗜酸性细胞质的圆细胞,含有特征性纵沟的卵圆核(咖啡豆样外观);生长模式包括实性、微滤泡状、回状、岛状、小梁状、假肉瘤样等;偶可见泡膜间质细胞;瘤体周边可见含Leydig细胞增生和Sertoli细胞结节的睾丸实质;肿瘤细胞可排列形成小囊性结构的卵巢滤泡(Call-Exner bodies,卡-埃二式小体);肿瘤为恶性的组织学特征包括:肿瘤体积>7cm、有丝分裂活性增加、坏死范围增大、淋巴管浸润。免疫组化(Vimentin阳性,上皮膜抗原阴性,细胞角蛋白+/-)在颗粒细胞瘤的诊断上作用有限,特别是在年龄较大的病例。

虽然成年型颗粒细胞瘤多数具有良性生物学行为,但有潜在远处转移的能力(20%),所以该类患者均推荐根治性睾丸切除术。淋巴结转移者也可有较长的生存时间,但远处转移者往往疾病进展迅速,常数月后死亡,总体生存率极低。对颗粒细胞瘤患者的治疗除根治性睾丸切除术外还要进行详细的临床和组织病理学检查以排除远处转移,评估其恶性潜能,进一步确定进展性肿瘤的治疗方案。目前为止,对于睾丸颗粒细胞瘤远处转移尚无标准的治疗方案。多种治疗方法的联合应用可能对进展性恶性睾丸成人型颗粒细胞瘤有一定效果。

(四) 睾丸泡膜细胞瘤/纤维瘤

发病年龄5~67岁,平均年龄31岁。常表现为单侧阴囊肿胀,有时伴有阴囊疼痛。没有激素相关的症状。目前尚没有睾丸纤维瘤转移和复发的报道。

肉眼观:睾丸纤维瘤直径从0.8~7cm,平均2.7cm。瘤体实性、界限清晰、黄灰相间团块,没有坏死和出血。重要特征是厚的纤维包膜,将瘤体与睾丸实质分离。囊性包裹比较罕见。

镜下观:瘤体含有短的交织状或席纹状排列的梭形细胞,细胞质中到大量不等,纤维胶原间质较少,血管丰富。有丝分裂像可见,没有颗粒细胞或Sertoli细胞。睾丸实质正常或轻度精子发生减少。

免疫组化:vimentin 阳性、平滑肌肌动蛋白阳性、细胞角蛋白阴性、S-100 蛋白阴性、结蛋白阴性、CD99/MIC2 阴性、CD34 阴性。

(五) 其他性索 / 性腺间质肿瘤

性索 / 性腺间质肿瘤可能以未完全分化型或混合型存在。对于未完全分化型的性索 / 性腺间质肿瘤尚无临床经验,未见有转移的报道。在混合型性索 / 性腺间质肿瘤中所有组织成分均应该报告,肿瘤的临床行为可能由肿瘤含量最多或最具侵袭性的成分来表现。

(六) 含有生殖细胞和性索 / 性腺间质的肿瘤(性腺母细胞瘤)

性腺母细胞瘤是一种罕见肿瘤,常伴有性腺发育不全。大多数(约 80%)患者合并有尿道下裂和隐睾。性腺母细胞瘤是一种良性肿瘤,但具有发展成精原细胞瘤和其他侵袭性生殖细胞肿瘤的潜能。组织病理学:生殖细胞呈巢式分布,瘤体其余部分由性索 / 性腺间质组成;80% 以上病例可见局限性钙化。瘤体内的玻璃样变和钙化可将其与其他罕见生殖腺肿瘤、混合生殖细胞 - 性索间质肿瘤区分。

性腺母细胞瘤的标准治疗方案是性腺切除术。根据瘤体内生殖细胞成分的多少可进一步行放疗和化疗。由于性腺母细胞瘤具有较高的双侧发生率(40%),所以当对侧性腺异常或未降时推荐双侧性腺切除。该肿瘤具有恶性肿瘤的生物学行为,术后应密切随访,定期阴囊超声检查以防对侧肿瘤的发生。

(七) 卵巢上皮细胞型肿瘤

睾丸卵巢上皮细胞型肿瘤与卵巢的上皮性肿瘤相似。肉眼为囊性、偶尔含有粘蛋白样物质;显微镜下与卵巢类似,肿瘤的进展取决于不同的卵巢上皮亚型,一些 Brenner 型可能表现为恶性。

(八) 睾丸网及集合系统肿瘤

睾丸网及集合系统肿瘤非常罕见。良性腺瘤和恶性腺癌均有报道。恶性腺癌局限性生长,但死亡率达 56%。

(九) 非特异性间质肿瘤(良性和恶性)

非特异性间质肿瘤非常罕见,其诊断、预后、

治疗和软组织肉瘤类似。

九、其他问题

(一) 睾丸原发肿瘤与转移瘤病理类型一致问题

临床上有 10% 左右的睾丸原发肿瘤与转移瘤的病理类型不一致,睾丸原发瘤可表现为单一病理类型,而其转移瘤可含有其他病理类型。病理取材时对切面不同颜色、质地处均应至少取 1 块组织染色做显微镜检查。在做病理诊断时还应结合 AFP、 β -HCG 的检测结果,以谋求病理诊断与临床特征相吻合。当睾丸肿瘤患者伴有转移,按睾丸原发肿瘤病理类型治疗疗效不佳时应考虑到原发肿瘤与转移瘤病理类型可能不同这一特点,必要时应切取转移部位肿瘤组织做病理检查,用于指导临床治疗。

(二) 睾丸肿瘤 S 分期标准

S 分期是以睾丸切除术后 HCG 和 AFP 最低值为依据。在睾丸切除术后应即刻进行血清肿瘤标志物检测,如果检测结果较术前升高,应根据 AFP(半衰期 5~7 天)和 β -HCG(半衰期 2~3 天)的半衰期进行系列的血清学检测来了解血清肿瘤标志物长的衰减曲线。血清 LDH 水平(但不是其半衰期水平)对于转移的患者具有预后价值,并且包括在分期中。

(三) 睾丸肿瘤患者的生育和性功能障碍问题

睾丸生殖细胞肿瘤的治疗是综合治疗成功的良好典范,根治性睾丸切除术联合放疗、化疗患者总 5 年生存率高于 95%,因此,保存患者生育能力和性功能是衡量治疗后生活质量的重要指标。

睾丸肿瘤影响局部睾丸微环境、性腺 - 垂体轴、全身等,其中任何一个因素的失常都能对精子发生产生损害。研究发现睾丸肿瘤患者中有 50%~60% 在治疗前的精液分析不正常,表现为精子缺乏或精子活力减低。确诊睾丸肿瘤后的心理因素也能影响性功能和生育,而盆腔放疗、化疗、腹膜后淋巴结清扫术等治疗方法更会对生育产生潜在的影响。在接受治疗后,患者生育能力下降 30%。因此,我们应该对睾丸肿瘤患者进行生育

肿瘤 能力方面的相关检查。

在抗肿瘤治疗前医生应与患者讨论关于精液的保存问题,对有生育要求的患者在接受治疗前应该保存精液。另外,虽然睾丸肿瘤患者治疗后的后代中没有出现罹患非遗传性肿瘤危险因素的提升(除视网膜母细胞瘤外),但其治疗后仍有出现染色体异常的可能性,应该在治疗后12~18个月再考虑生育问题,以尽可能减少潜在的胎儿畸形危险性。

睾丸肿瘤本身和各种治疗方法都可能会导致患者性功能障碍,尤其是腹膜后淋巴结清扫术和腹部放疗,在治疗前医生也应告知患者。

(四) 睾丸原位癌

睾丸原位癌属癌前病变,又称为曲细精管内生殖细胞肿瘤、睾丸上皮内肿瘤。主要见于男性不育患者睾丸穿刺活检标本、隐睾、异位睾丸的手术标本中。若不治疗5年后有50%可发展成为癌。确诊后可对原发病灶进行放射治疗(16~20Gy),对有生育要求的患者可考虑推迟治疗。对侧睾丸正常者也可行经腹股沟睾丸切除术,或密切观察待发生癌变后再进行治疗。对睾丸肿瘤患者是否进行对侧睾丸穿刺活检存有争议,但是对于睾丸体积小于12ml、既往有隐睾病史、40岁以下的高危患者可考虑进行睾丸穿刺活检。

参考文献

1. P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba, et al. Guidelines on Testicular Cancer European Association of Urology, 2008
2. Richie JP and Syeele GS, Neoplasms of the testis. In: Walsh PC et al., eds. Campbell's Urology. 8th edn. Philadelphia WB Saunders, 2002: 2876-2919
3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol, 2003, 170(1): 5-11
4. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Testicular Cancer, V. 2, 2008
5. 张宏艳. 睾丸肿瘤流行病学研究进展. 解放军医学杂志, 2007, 32: 274-275
6. 孙则禹, 孙光, 孙颖浩. 睾丸肿瘤外科及手术学. 上海: 第二军医大学出版社, 2006
7. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, et al. Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. Cancer, 1996, 78 (9): 1958-1966
8. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med, 1997, 337 (4): 242-253
9. 栾荣生, 罗艳, 吴德生, 等. Poisson 回归与 GM(1, N) 模型分析中国生殖内分泌相关肿瘤与环境污染的关系. 环境与职业医学, 2004, 21 (5): 357-359
10. 李湘鸣, Davaasambuu Ganmaa, 秦立强, 等. 牛奶中雌激素类化合物对前列腺和睾丸的影响. 中华男科学, 2003, 9 (3): 186-190
11. WHO histological classification of testis tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press, 2004. 218, 250-262
12. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Wiley-Liss, 2002
13. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol, 1997, 15 (2): 594-603
14. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol, 2002, 42 (6): 553-562
15. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, et al. The epidemiology of testicular cancer in young adults. Am J Epidemiol, 1980, 112 (2): 232-246
16. 孙冠浩, 方丹波, 沈周俊, 等. 睾丸肿瘤的诊断. 中华男科学, 2003, 9: 364-366
17. Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum. In: Raymond HW, et al, eds. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. New York: WB Saunders, 1991. 131-156
18. 汪维, 龚振华, 戴玉田. 超声检查在睾丸肿瘤诊断与鉴别诊断中的价值初探. 中华男科学杂志, 2007, 13: 424-427
19. 宫大鑫, 李振华, 李泽良, 等. 双侧睾丸肿瘤的诊疗策略. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27: 699-703
20. Friedrich M, Claussen CD, Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology. Radiology, 1981, 141 (1): 235-237
21. Glazer HS, Lee JKT, Melson GL, et al. Sonographic detection of occult testicular neoplasm. ARJ Am J Roentgenol, 1982, 138 (4): 673-675
22. Bockrath JM, Schaeffer AJ, Kiess MS, et al. Ultrasound Identification of impalpable testicle tumour. J Urol, 1983, 130 (2): 355-356
23. Shawker TH, Javadpour N, O'Leary T, et al. Ultrasonographic detection of "burnedout" primary testicular germ cell tumours in clinically normal testes. J Ultrasound Med, 1983, 2 (10): 477-479
24. Heidenreich A, Weissbach L, Holth W, et al. German

- Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. *J Urol*, 2001, 166 (6):2161-2165
25. 陈捷, 那彦群, 何志嵩, 等. 双侧睾丸肿瘤的选择性手术切除(附 1 例报告并文献复习). *临床泌尿外科杂志*, 2006, 21:245-248
26. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (6):1537-1543
27. Heidenreich A, Holth W, Albrecht W, et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol*, 1997, 79 (2):253-257
28. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumours. *J Urol*, 1995, 153 (1):90-93
29. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, et al. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol*, 1995, 153 (3):981-985
30. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am*, 1998 Aug, 25 (3):435-449
31. Alomary I, Samant R, Gallant V. Treatment of stage I seminoma: a 15-year review. *Urol Oncol*, 2006 May-Jun, 24 (3):180-183
32. Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am*, 1998, 25 (3):425-433
33. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sanchez M, Fernandez A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Guma J, Yuste AL, Germa JR, Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003, 14 (6):867-872
34. 吴阶平主编. *泌尿外科科学*. 济南: 山东科学技术出版社, 1993. 506
35. 汤钊猷主编. *现代肿瘤学*. 上海: 上海医科大学出版社, 1993. 924
36. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (4):1146
37. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Naylor S, Tenning SP. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer*, 2001, 37 (Suppl 6):S157, abstract 572
38. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res*, 2001, 21 (4B):2989-2993
39. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue PJ. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for followup. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2001, 13 (4):296-300
40. 钱国南, 李晔雄, 余子豪, 等. I 期睾丸精原细胞瘤放射治疗结果和远期并发症. *中华放射肿瘤学杂志*, 1995, 4 (2):91-93
41. 程志斌, 张九成, 李长青. 睾丸精原细胞瘤预后因素分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 1996, 5 (1):29-31
42. 崔念基, 周兰荪, 胡伟汉. 睾丸精原细胞瘤治疗的临床疗效分析. *癌症*, 1997, 16 (4):277-279
43. Van Leeuwen FE, Stiggelbout Am, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, van Kerkhoff EH, Delemarre JF, Somers R. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1909 patients. *Clin Oncol*, 1993, 11 (3):415-424
44. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89 (19):1429-1439
45. Horwich A, Bell J. Mortality and cancer incidence following treatment for seminoma of the testis. *Radiother Oncol*, 1994, 30 (3):193-198
46. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol*, 1999, 50 (3):349-353
47. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet*, 2005, 366 (9482):293-300
48. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (34):8717-8723
49. Schoffski P, Höhn N, Kowalski R, et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary

- 肿 Working Party on Testicular Cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. J Clin Oncol, 2007, 25(Suppl 18S):5050
- 瘤 50. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. Scan J Urol Nephrol, 1997, 31(4): 335-339
51. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol, 2002, 20(22):4448-4452
52. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol, 2003, 169(5): 1710-1714
53. Alan JW. Campbell's Urology. 9th ed. Philadelphia, Saunder Elsevier Co, 2007
54. Harding M, Paul J, Kaye SB. Does delayed diagnosis or scrotal incision affect outcome formen with nonseminomatous germcelltumors? Br J Urol, 1995, 76:491-494
55. Steiner H, Höltl L, Maneschg C, et al. Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. Urology, 2003, 62(3):508-5113
56. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. J Clin Oncol, 1996, 14:3126-3132
57. 梅骅. 腹膜后淋巴结清除术. 泌尿外科手术学. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 771
58. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumours. Urology, 2002, 59(6):923-929
59. Hendry WF, Norman A, Nicholls J, et al. Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. BJU Int, 2000, 86(1):89-93
60. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. Urol Clin North Am, 1998, 25(3):405-423
61. Chang SS, Roth B. Treatment of clinical stage I germ cell tumors. Urology, 2002, 59:173-179
62. 刘卓伟, 丘少鹏, 周芳坚等. 保留神经腹膜后淋巴结清除术治疗睾丸肿瘤. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(7): 4911-493
63. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. Semin Oncol, 1998, 25(2):145-153
64. Tokuhashi Y, Kikkawa F, Tamakoshi K, et al. A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus cyclophosphamide, aclacinomycin, and cisplatin in epithelial ovarian cancer. Oncology, 1997, 54(4):281-286
65. Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. J Clin Oncol, 1998, 16(2):702-706
66. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. J Clin Oncol, 1998, 16(2): 692-701
67. Blanke C, Loehrer PJ, Nichols CR, et al. A phase II trial of VP-16, ifosfamide, cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced germ-cell tumors. Am J Clin Oncol, 1996, 19(5):487-491
68. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumor: current concepts and controversies. Semin Urol Oncol, 2002, 20: 262
69. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie' M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol, 2004, 46:209-215
70. Stephenson AJ, Sheinfeld J. Management of patients with low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. Curr Treat Options Oncol, 2005, 6:367
71. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. J Natl Cancer Inst, 2005, 97:1580-1588
72. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al, German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol, 2003, 21(8):1505-1512
73. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer, 1997, 33:1038-1044
74. Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. Eur Urol, 1998, 33:562-566
75. EAU Guidelines on Testicular Cancer 2008
76. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. (1999b) Prognostic

- factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer*, 1999, 80: 1392-1399
77. Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, et al. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. *Cancer*, 2002, 95: 520-530
 78. Ackers C, Rustin GJ. Lactate dehydrogenase is not a useful marker for relapse in patients on surveillance for stage I germ cell tumours. *Br J Cancer*, 2006, 94: 1231-1232
 79. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol*, 1998, 160: 1353-1357
 80. Hoei-Hansen CE, Nielsen JE, Almstrup K, et al. Identification of genes differentially expressed in testes containing carcinoma in situ. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10: 423-431
 81. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1513-1523
 82. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second Cancers among 40 576 Testicular Cancer Patients Focus on long term survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(18): 1354-1365
 83. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3718-3725
 84. Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol*, 2002, 9: 1637-1640
 85. Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 5503-5511
 86. Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR, et al. Evidence based guidelines for following stage I seminoma. *Cancer*, 2007, 109: 2248-2256
 87. Sohaib SA, Husband J. Surveillance in testicular cancer: who, when, what and how? *Cancer Imaging*, 2007, 7: 145
 88. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol*, 1992, 10: 1762-1768
 89. Harvey ML, Geldart TR, Duell R, et al. Routine computerised tomographic scans of the thorax in surveillance of stage I testicular non-seminomatous germ-cell cancer - a necessary risk? *Ann Oncol*, 2002, 13: 237-242
 90. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Motzer RJ. Recommendations of follow-up after treatment of germ cell tumors. *Semin Oncol*, 2003, 30: 382-389
 91. Rustin GJS, Mead GM, Stenning SP, et al. A randomised trial of 2 versus 5 CT scans in the surveillance of patients with stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1310-1315
 92. Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*, 2004, 63: 556-561
 93. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*, 1993, 149: 237-243
 94. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages II A/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1101-1106
 95. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, et al. German Testicular Cancer Study Group. Radiotherapy with 16Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer*, 2003, 88(6): 828-831
 96. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*, 1987, 317(23): 1433-1438
 97. Krega S, Boergermann C, Baschek R, et al. German Testicular Cancer Study Group (GTCSC). Single agent carboplatin for CS II A/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular. Cancer Study Group (GTCSC). *Ann Oncol*, 2006, 17(2): 276-280
 98. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am*, 1998, 25(3): 451-459
 99. Baniel J, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) nonseminomatous testicular tumours. *AUA Update Series*, 1997, 26: 50-55
 100. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22(3): 464-467
 101. Steiner H, Müller T, Gozzi C, et al. Two cycles of cisplatin-

肿
瘤

- based chemotherapy for low-volume retroperitoneal stage II nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int*, 2006, 98 (2): 349-352
102. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage II A/B nonseminomatous germ cell tumours. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*, 2000, 37 (5): 582-594
103. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumours. *Urol Clin North Am*, 1993, 20 (1): 93-109
104. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *J Urol*, 1994, 151 (1): 72-77
105. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University Experience (1965 to 1989). *J Urol*, 1995, 153 (1): 85-89
106. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathological stage II germ cell tumours. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (11): 2700-2704
107. Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R. Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. *Int J Androl*, 1987, 10 (1): 277-284
108. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F, et al. Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumours of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol*, 1987, 5 (6): 906-911
109. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (5): 1837-1843
110. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/ European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (5): 1844-1852
111. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical research Council. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (6): 1629-1640
112. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. *Ann Hematol*, 1996, 72 (1): 1-9
113. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Longterm follow-up of patients with good-risk germ cell tumours treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (7): 2553-2558
114. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al, Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center (GETUG T93BP). Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*, 2007, 18 (5): 917-924
115. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgastrim during combination chemotherapy of patients with poor prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (2): 716-724
116. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of PEB vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*, 1998, 78 (6): 828-832
117. De Witt R, Louwerens M, de Mulder PH, et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-PEB. *Int J Cancer*, 1999, 83 (6): 831-833
118. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumours: and Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukaemia Group B Study. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (9): 1287-1293
119. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (3): 247-256
120. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. High-dose

- carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumours. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (7): 2546-2552
121. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumours: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (11): 3450-3456
122. Andre F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*, 2000, 36 (11): 1389-1394
123. De Wit R, Collette L, Sylvester R, et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has and adverse prognostic significance. *Br J Cancer*, 1998, 78 (10): 1350-1355
124. Hofmoeckel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int*, 1996, 57 (1): 38-42
125. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (6): 1034-1039
126. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, et al. Is the post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol*, 2002, 167: 172, abstract 692
127. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, et al. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumours (GCT). *Int J Cancer*, 1999, 83 (6): 852-855
128. Carver BS, Shayegan B, Serio A, et al. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (9): 1033-1037
129. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumour patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer*, 1998, 83 (7): 1409-1419
130. Vergouwe Y, Steyerbeg EW, De Wit R, et al. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer*, 2003, 88 (6): 843-847
131. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol*, 1997, 80 (4): 653-657
132. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumours: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (10): 2647-2657
133. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumours. *Cancer*, 1999, 85 (4): 988-997
134. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P, et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. *Proc Ann Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 400, abstract 1607
135. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (4): 1427-1431
136. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (27): 6549-6555
137. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2500-2504
138. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*, 2007, 357 (4): 340-348
139. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (19): 2778-2784
140. El-Helw LM, Naik JD, Chester JD, et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem-cell support in patients with poor prognosis, relapsed or refractory germ cell tumours. *BJU Int*, 2006, 98 (3): 519-525
141. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *Clin Oncol*, 2007, 25 (3): 239-240
142. 潘峰, 吴世凯, 李青, 等. 高剂量化疗合并自体造血干细胞移植治疗睾丸肿瘤. *中华小儿外科杂志*, 2000,

肿
瘤

- 21:336
143. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage II A and II B testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (33): 5416-5421
144. Sammler C, Beyer J, Bokemeyer C. Risk factors in germ cell tumour patients with relapse or progressive disease after first-line chemotherapy: evaluation of a prognostic score for survival after high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer*, 2008, 44 (2): 237-243
145. 何晓荣, 钟爱军, 臧爱华, 等. 晚期睾丸癌治疗效果分析. *肿瘤防治研究*, 2004, 31 (4): 236-237
146. Beyer J, Rick O, Siegert W, et al. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumours. *World J Urol*, 2001, 19(2): 90-93
147. Kollmannsberger C, Honecker F, Bokemeyer C. Pharmacotherapy of relapsed metastatic testicular cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9 (13): 2259-2272
148. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*, 2005, 16 (7): 1152-1159
149. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (6): 1173-1180
150. Motzer JR, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (12): 2413-2418
151. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapse or cisplatin refractory testicular cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (2): 512-516
152. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol*, 2004, 15: 493-497
153. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol*, 2006, 50: 1032-1038
154. Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy after failure of first-line chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2008, 2 (3): 167-172
155. Pettus JA, Carver BS, Masterson T, et al. Preservation of Ejaculation in Patients Undergoing Nerve-Sparing Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Metastatic Testicular Cancer. *Urology*. 2009, 73 (2): 328-31, discussion 331-332
156. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am*, 1998, 25 (3): 479-484
157. 叶定伟, 方银忠, 戴波, 等. 睾丸肿瘤腹膜后淋巴结清扫术 39 例报告. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 26 (4): 283-285
158. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (17): 3310-3317
159. Albers P, Ganz A, Hanning E, et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumours with elevated tumour markers. *J Urol*, 2000, 164 (2): 381-384
160. Takeshita H, Yonese J, Fujii Y, et al. Successful 2-year-long remission following repeated salvage surgery in a patient with chemotherapy-resistant metastatic nonseminomatous germ cell tumor. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12 (6): 485-487
161. Heidenreich A, Thüer D, Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol*, 2008, 53 (2): 260-272
162. Albers P. Resection of retroperitoneal residual tumor after chemotherapy for testicular cancer indication and surgical techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 50 (1): 79-85
163. Khouni H, Ghazzi S, Ramzi K, et al. Surgery for testicular cancer: indication, results and technical aspects. *Tunis Med*, 2005, 83 (Suppl 12): 78-83
164. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumours of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 1985, 9 (3): 177-192
165. Mati W, Lam G, Dahl C, et al. Leydig cell tumour--a rare testicular tumour. *International Urology and Nephrology*, 2002, 33 (1): 103-105
166. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Tumours of the testis, adnexia, spermatic cord and scrotum. *AFIP*, 1999
167. Mineur P, de Cooman S, Hustin J, et al. Feminizing testicular Leydig cell tumour: hormonal profile before and after unilateral orchidectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64 (4): 686-691

168. Reznik Y, Rieu M, Kuhn JM, et al. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38(5): 487-493
169. Bercovici JP, Nahoul K, Tater D, et al. Hormonal profile of Leydig cell tumours with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59(4): 625-630
170. Haas GP, Pittaluga S, Gomella L, et al. Clinical occult Leydig cell tumour presenting with gynecomastia. *J Urol*, 1989, 142(5): 1325-1327
171. Ruthgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular 'tumour' of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12(7): 503-513
172. Maizlin ZV, Belenky A, Kunichezky M, et al. Leydig cell tumours of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med*, 2004, 23(7): 959-964
173. Ponce de Leon Roca J, Algaba Arrea F, Bassas Arnau L, Villavicencio Mavrich H. [Leydig-cell tumours of the testis.] *Arch Esp Urol*, 2000, 53(6): 453-458
174. Elert A, Olbert P, Hegele A, et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin [J]. *Eur Urol*, 2002, 41(3): 290-293
175. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, et al. Leydig cell tumour of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumours. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(11): 1361-1367
176. Matveev BP, Gurarii LL. Leydig-cell tumours of the testis. *Urol Nefrol (Mosk)*, 1997, 4: 34-36
177. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, et al. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology*, 1998, 33(4): 361-368
178. Mosharafa AA, Foster RS, Bihrl R, et al. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumours? *Cancer*, 2003, 98(4): 753-757
179. Wegner HE, Dieckmann KP, Herbst H, et al. Leydig cell tumour-comparison of results of radical and testis sparing surgery in a single center. *Urol Int*, 1997, 59(3): 170-173
180. Lambert SM, Fisch H. Infertility and testis cancer. *Urol Clin North Am*, 2007, 34: 269-277
181. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*, 2005, 93: 200-207
182. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*, 2004, 100: 732-737
183. Paduch DA. Testicular cancer and male infertility. *Curr Opin Urol*, 2006, 16: 419-427
184. Orwig KE, Schlatt S. Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005: 51-56
185. Revel A, Revel-Vilk S. Pediatric fertility preservation: is it time to offer testicular tissue cryopreservation? *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 282: 143-149
186. Schmidt KL, Carlsen E, Andersen AN. Fertility treatment in male cancer survivors. *Int J Androl*, 2007, 30: 413-418
187. Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, Kiesewetter F, et al. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl*, 2006, 8: 515-533
188. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*, 2004, 81: 342-348
189. Nazareth I, Lewin J, King M. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer: a systematic review. *J Psychosom Res*, 2001, 51: 735-743
190. Jonker-Pool G, Van de Wiel HB, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Van Driel MF, et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer--review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975-2000. *Arch Sex Behav*, 2001, 30: 55-74
191. Nieto N, Torres-Valdivieso MJ, Aguado P, Mateos ME, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: case report and review of literature. *Tumori*, 2002, 88: 72-74
192. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol*, 2002, 168: 1675-1678
193. Alexiev BA, Alaish SM, Sun CC. Testicular juvenile granulosa cell tumor in a newborn: case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol*, 2007, 15: 321-325
194. Lin KH, Lin SE, Lee LM. Juvenile granulosa cell tumor of adult testis: a case report. *Urology*, 2008, 72: 230
195. Yikilmaz A, Lee EY. MRI findings of bilateral juvenile granulosa cell tumor of the testis in a newborn presenting as intraabdominal masses. *Pediatr Radiol*, 2007, 37: 1031-1034
196. Groisman GM, Dische MR, Fine EM, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: a comparative immunohistochemical study with normal infantile gonads. *Pediatr Pathol*, 1993, 13: 389-400

- 肿 197. Fagin R, Berbesu E, Landis S, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis. *Urology*, 2003, 62: 351
- 瘤 198. Moore W, Li S, Rifkin MD. Juvenile granulosa cell tumor of the testicle. *Ultrasound Q*, 2003, 19: 39-41
199. Dudani R, Giordano L, Sultania P, et al. Juvenile granulosa cell tumor of testis: case report and review of literature. *Am J Perinatol*, 2008, 25: 229-231
200. Hammerich KH, Hille S, Ayala GE, et al. Malignant advanced granulosa cell tumor of the adult testis: case report and review of the literature. *Hum Pathol*, 2008, 39: 701-709
201. Al-Bozom IA, El-Faqih SR, Hassan SH, et al. Granulosa cell tumor of the adult type: a case report and review of the literature of a very rare testicular tumor. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124: 1525-1528
202. Hisano M, Souza FM, Malheiros DM, et al. Granulosa cell tumor of the adult testis: report of a case and review of the literature. *Clinics*, 2006, 61: 77-78
203. Wang BY, Rabinowitz DS, Granato RC Sr, et al. Gonadal tumor with granulosa cell tumor features in an adult testis. *Ann Diagn Pathol*, 2002, 6: 56-60
204. Jimenez-Quintero LP, Ro JY, Zavala-Pompa A, et al. Granulosa cell tumor of the adult testis: a clinicopathologic study of seven cases and a review of the literature. *Hum Pathol*, 1993, 24: 1120-1125
205. Ditonno P, Lucarelli G, Battaglia M, et al. Testicular granulosa cell tumor of adult type: a new case and a review of the literature. *Urol Oncol*, 2007, 25: 322-325
206. Gaylis FD, August C, Yeldandi A, et al. Granulosa cell tumor of the adult testis: ultrastructural and ultrasonographic characteristics. *J Urol*, 1989, 141: 126-127
207. Deveci MS, Deveci G, Onguru O, et al. Testicular (gonadal stromal) fibroma: case report and review of the literature. *Pathol Int*, 2002, 52: 326-330
208. Perito PE, Ciancio G, Civantos F, et al. Sertoli-Leydig cell testicular tumor: case report and review of sex cord/gonadal stromal tumor histogenesis. *J Urol*, 1992, 148: 883-885
209. Hatano T, Yoshino Y, Kawashima Y, et al. Case of gonadoblastoma in a 9-year-old boy without physical abnormalities. *Int J Urol*, 1999, 6: 164-166
210. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer*, 1970, 25: 1340-1356
211. Kingsbury AC, Frost F, Cookson WO. Dysgerminoma, gonadoblastoma, and testicular germ cell neoplasia in phenotypically female and male siblings with 46 XY genotype. *Cancer*, 1987, 59: 288-291
212. Cancer Incidence in Five Continents. Vol IX. Curado MP, Edwards B, Shin R, et al. eds. IARC Scientific Publication, 2007. 160
213. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer Mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1995. *Ann Oncol*, 2010, 21 (6): 1323-1360
214. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59 (4): 225-249
215. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol*, 2008, 53 (3): 497-513

阴茎癌诊断治疗指南

一、阴茎癌的流行病学及病因

阴茎癌是一种比较少见的恶性肿瘤。由于国家、民族、宗教信仰以及卫生习惯的不同,阴茎癌的发病率有明显的差异。在欧洲其发病率为0.1~0.9/10万;在美国为0.7~0.9/10万;但是在亚洲、非洲和南美洲的部分经济欠发达地区,发病率则高达19/10万^[1]。20世纪50年代以前,阴茎癌曾是我国男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,建国后随着人民生活水平的提高以及卫生条件的改善,阴茎癌的发病率迅速下降。1983—1987年天津市阴茎癌发病率为0.5/10万;1982年上海市为1.09/10万,但1988年则下降至0.34/10万^[2]。

阴茎癌的病因目前仍不明确。阴茎癌多数发生于包茎或包皮过长的患者,新生儿行包皮环切术能有效防止此病^[3-5]。人类乳头瘤病毒(HPV)16型及18型与阴茎癌发病密切相关^[3,6,7]。除此之外,吸烟、外生殖器疣、阴茎皮疹、阴茎裂伤、性伙伴数量与阴茎癌的发病可能也有一定的关系^[3,5,8]。

二、阴茎癌的病理和分期

(一) 阴茎癌的病理

阴茎癌多从阴茎头、冠状沟和包皮内板发生,从肿瘤形态上可分为原位癌、乳头状癌和浸润癌三种。原位癌常位于阴茎头和冠状沟,罕见发生于阴茎体,病变呈边界清楚的红色斑块状突起,有脱屑糜烂,生长缓慢或数年不变。乳头状癌好发

目 录

一、阴茎癌的流行病学及病因·····	115
二、阴茎癌的病理和分期·····	115
三、阴茎癌的诊断·····	116
四、阴茎癌的治疗·····	118
五、阴茎癌的随访·····	121

肿 于包皮内板、冠状沟和阴茎头,呈乳头状或菜花状突起,伴有脓性分泌物和恶臭,质脆易出血,一般较局限,淋巴结转移较少。浸润癌以冠状沟多见,呈湿疹样,有硬块状基底,中央有溃疡,伴脓性或血性渗出液。由于阴茎筋膜(Buck's fascia)和白膜坚韧,除晚期病例外,阴茎癌很少侵犯尿道海绵体。

阴茎恶性肿瘤多数为鳞状细胞癌,占95%,其他如基底细胞癌、腺癌、恶性黑色素瘤、肉瘤等相对少见。阴茎转移癌罕见,但膀胱、前列腺、肾脏、直肠等部位的肿瘤偶然可以转移到阴茎。阴茎鳞状细胞癌包括 Broders 和 Maiche 两种分级系统,Broders 分级简单常用(表 5-1),Maiche 分级更为准确(表 5-2)^[9,10]。

表 5-1 阴茎鳞状细胞癌 Broders 分级

分级	组织学特征
1. 高分化	明显的细胞间桥 明显的角化珠形成 细胞核轻度异形 核分裂象少
2/3. 中分化	偶见细胞间桥 少数角化珠 细胞核中度异形 核分裂象增多
4. 低分化	细胞核明显多形性 大量核分裂象 肿瘤坏死 无角化珠

表 5-2 阴茎鳞状细胞癌 Maiche 分级

角化程度	0分:无角化珠。角化细胞 <25% 1分:无角化珠。角化细胞 25%~50% 2分:不完整的角化珠或角化细胞占 50%~75%。 3分:角化珠形成或角化细胞 >75%
核分裂象(每高倍视野)	0分:≥10个核分裂象 1分:6~9个核分裂象 2分:3~5个核分裂象 3分:0~2个核分裂象
细胞非典型增生	0分:所有细胞非典型增生 1分:多数非典型细胞 / 每高倍视野 2分:中等量非典型细胞 / 每高倍视野 3分:少数非典型细胞 / 每高倍视野

续表

炎细胞渗出	0分:无炎细胞出现 1分:炎细胞(淋巴细胞)出现
细胞分化 1 级	8~10 分
细胞分化 2 级	5~7 分
细胞分化 3 级	3~4 分
细胞分化 4 级	0~2 分

(二) 阴茎癌的分期

目前最为普遍使用的分期方法为 UICC TNM 分期,2009 年新的 TNM 分期,该分期较之 2002 年版在 T1 期有变化,将 T1 期分为 T1a 和 T1b^[11]。如表 5-3:

表 5-3 2009 年 UICC 阴茎癌 TNM 分期

原发肿瘤(T)
Tx 原发肿瘤不能评估
T0 未发现原发肿瘤
Tis 原位癌
Ta 非浸润性疣状癌,无相关的破坏性浸润
T1 肿瘤侵犯皮下结缔组织
T1a 没有淋巴管 / 血管的浸润以及高分化或中分化 (T1G1-2)
T1b 伴有淋巴管 / 血管的浸润以及低分化或未分化 (T1G3-4)
T2 肿瘤侵犯阴茎海绵体 / 尿道海绵体
T3 肿瘤侵犯尿道
T4 肿瘤侵犯其他相邻组织结构
区域淋巴结(N)
Nx 局部淋巴结不能评估
N0 无可触及或可见的增大的腹股沟淋巴结
N1 可触及活动的单侧腹股沟淋巴结
N2 可触及活动的多个或双侧表浅腹股沟淋巴结
N3 固定的腹股沟淋巴结肿块或盆腔淋巴结病变,单侧或双侧
远处转移(M)
Mx 不能评估远处转移
M0 无远处转移
M1 远处转移

三、阴茎癌的诊断

原发肿瘤和局部淋巴结必须进行准确分期以便进行正确的治疗(表 5-4,图 5-1)。

(一) 原发灶评估阴茎癌患者的查体建议应该包括

1. 病变或可疑病变的范围。
2. 肿瘤的位置。
3. 肿瘤的数目。
4. 病变形态: 乳头样, 结节样, 溃疡样或扁平样。
5. 病变侵犯的程度, 例如侵犯到粘膜下层, 白膜和尿道。
6. 病变与尿道海绵体和阴茎海绵体的关系。
7. 病变的颜色和边界。
8. 阴茎长度。

准确的了解病理诊断、原发肿瘤的分级以及区域淋巴结的情况对制订准确的治疗方案是必须的。在判断海绵体是否受到侵犯时, 要注重患者的查体情况, 因为有研究认为单纯的患者查体对判断阴茎肿瘤是否侵犯到阴茎海绵体比 B 超影像学检查甚至更准确, 此外前列腺素 E₁ (前列地尔) 诱导的人工勃起结合磁共振成像 (MRI) 的检查有利于判断肿瘤是否侵犯阴茎海绵体, 以决定是否行器官保留手术。

(二) 局部淋巴结

1. 阴茎的淋巴引流 阴茎癌的淋巴转移首先发生在腹股沟淋巴结, 近期的一个单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 的研究表明, 所有的“前哨淋巴结”均位于腹股沟淋巴结组的上群或中群, 其中又以内上群最为常见。而且, 已有的研究证明阴茎癌的淋巴结转移不会发生跳跃转移, 也没有发现直接转移至盆腔淋巴结。

2. 无法触及的淋巴结 必须仔细的检查双侧腹股沟淋巴结, 在未触及淋巴结的情况下, 可以进行腹股沟超声检查, 对发现的可疑淋巴结可以考虑进行细针抽吸活检 (FNAB)。需要说明的是, 10 年之前淋巴结的穿刺活检由于其过高的假阴性率而不被推荐使用, 然而近年来, 利用 isosulphan blue 和 (或) ^{99m}Tc-colloid sulphur 显像进行的动态前哨淋巴结活检与既往的“等待观察”策略相比, 既可以提高患者的生存率, 又可以避免腹股沟淋巴结清扫带来的并发症。前瞻性的研究表明, 动态前哨淋巴结活检可以达到 100% 的特异性和 95% 的敏感性, 尽管目前仅有少数几家中心常规进行动态前哨淋巴结活检, 但他们的

经验表明, 这应该是一种学习曲线比较短的技术。

由于阴茎癌不会出现跨过腹股沟淋巴结而直接转移至盆腔淋巴结的情况, 所以在未确定腹股沟淋巴结转移前盆腔 CT 是没有必要的。

风险预测:

T1G1 期的肿瘤只需要局部治疗即可, T1G2 期的肿瘤有 13%~29% 的可能出现局部淋巴结转移, 需要通过肿瘤的 T 和 G 的分期以及肿瘤特征来预估淋巴结转移的可能性。前瞻性的研究显示肿瘤病理的以下一些特征可能有助于评价淋巴结是否容易出现转移, 包括: 神经浸润与否, 淋巴管浸润与否, 肿瘤深度或厚度, 肿瘤的位置、大小和生长模式, 肿瘤是否呈浸润性生长, 切缘是否阳性以及侵犯尿道与否。此外, 几项大型研究认为: 淋巴管浸润、淋巴管浸润伴有中空细胞消失, 淋巴管浸润并伴有腹股沟淋巴结增大, 以及阴茎肿瘤的高分级并伴有神经浸润是淋巴结转移的最危险因素。总之, 最不利的病理预后因素似乎是肿瘤淋巴管浸润和高组织学分级。

3. 可触及的淋巴结 对于可以触及的淋巴结应该进行详细的描述, 包括:

- (1) 淋巴结是否光滑。
- (2) 淋巴结位置。
- (3) 淋巴结的大小或体积。
- (4) 单侧腹股沟还是双侧。
- (5) 淋巴结的数目。
- (6) 活动度。
- (7) 与腹股沟韧带或皮肤是否侵犯。
- (8) 下肢或阴囊是否水肿。

可触及的淋巴结可以采用经皮淋巴结穿刺抽吸活检进行组织学或病理学来确诊。阴茎癌初诊患者中 50% 的可触及淋巴结是炎症反应而非转移, 但是在随访过程中出现的增大淋巴结, 几乎 100% 是转移所致。所以对于初诊患者的区域淋巴结应该在原发灶治疗后几周, 炎症消退之后再进行评估。对于区域淋巴结的评估可以采用针刺抽吸或开放手术活检等方法, 对于临床怀疑转移但是活检是阴性的病理可以考虑多次活检。

当淋巴结大于 1cm 时, CT 或 MRI 才有助于进行诊断。到目前为止, 还没有影像学检查方法可以识别微侵犯, 18FDG-PET/CT 也仅能发现 0.5cm 以上的淋巴结, 至于利用分子生物技术诊断淋巴结是否转移尚在实验之中。

4. 远处转移 只有腹股沟淋巴结阳性的患

肿 瘤 者才需进行远处转移的评估。PET/CT 对于盆腔和远处淋巴结转移的诊断是可靠的,尽管作用有限,常规血液分析和胸部 X 线平片还是建议进行,事实上,肺部转移是比较罕见的。鳞状细胞癌抗原在诊断中的作用尚不明确,所以并不被推荐常规使用。

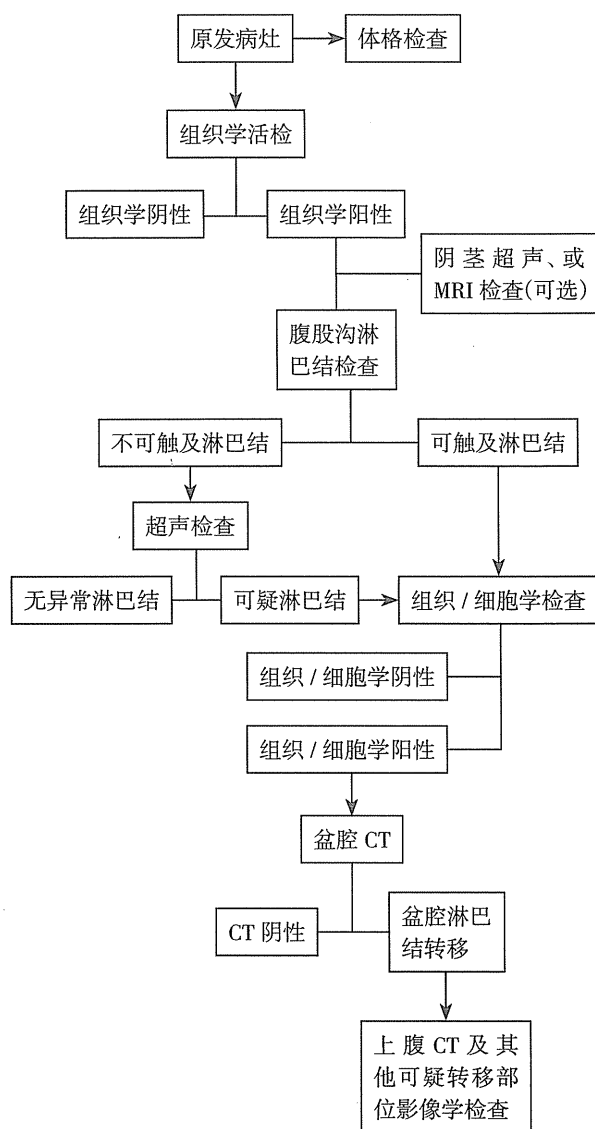


图 5-1 阴茎癌诊断流程

表 5-4 阴茎癌诊断指南

原发肿瘤

1. 体格检查是常规检查,需记录阴茎病变的形态特征等信息,包括病变大小、数目、形态、颜色等,及与邻近的尿道、冠状沟关系等
2. 组织学活检是必需的检查,亦可采用细针穿刺活检
3. 影像学:阴茎超声明确有无海绵体侵犯,必要时可选择 MRI 检查。影像检查非必需检查

续表

区域淋巴结

1. 常规触诊检查
2. 腹股沟触诊未及肿大淋巴结,也应常规行超声检查
3. 原发肿瘤累及阴茎海绵体,建议行动态前哨淋巴结活检
4. 如触及肿大淋巴结,应记录形态、大小和质地等组织特征;除常规腹股沟超声检查,应行盆腔影像学检查;必要时可行穿刺活检

远处转移

1. 腹股沟淋巴结转移时,必须行盆腔扫描;盆腔淋巴结转移(或可疑转移),应行腹腔淋巴结扫描
2. 对所有淋巴结转移患者,应行胸部影像检查
3. 对转移性阴茎癌患者,PET-CT 有助于了解转移范围,但不作为常规检查
4. 有转移症状者,如骨痛,可行相应的影像检查

四、阴茎癌的治疗

阴茎癌治疗前应进行准确的肿瘤分期和分级,明确肿瘤的浸润范围和所属淋巴结是否转移,然后针对原发病灶、区域淋巴结以及转移性疾病,选择适宜的治疗方法(表 5-5)。

(一) 原发病灶的治疗

原发病灶的治疗以手术切除为主,手术切除的范围取决于肿瘤大小、浸润深度及阴茎和周围组织受累的程度,原则上应做到切缘阴性。如能做到切缘阴性,不易发生局部复发。

1. 保留阴茎的治疗 原发灶为局限于包皮的早期小肿瘤,以及深部没有浸润、无淋巴结转移的 T1 期以前的肿瘤,可选择保留阴茎的治疗。分化良好且无淋巴血管侵犯的 T1 期肿瘤、患者能够做到密切随访的 T1G3 肿瘤,也可选择保留阴茎的治疗。治疗的方法包括包皮环切术、局部病变切除、激光治疗、放疗等^[12-14]。复发的肿瘤如果没有侵犯海绵体可以再次选择保留阴茎的治疗。如果侵犯海绵体则需行阴茎部分切除或全切除治疗。凡选择保留阴茎的治疗,应对可能发生的局部复发进行密切随访。

2. 阴茎部分切除术 分化差的 T1、T2 期肿瘤,推荐阴茎部分切除术。病灶局限于龟头时可切除部分和全部龟头。切缘距肿瘤 1cm 以上(G1、G2 级肿瘤切缘距肿瘤 1cm, G3 级肿瘤切缘距肿

瘤 1.5cm)^[15,16]。阴茎癌局部切除术后肿瘤局部复发率约 0~8%,5 年生存率在 90% 以上^[17,18]。

阴茎部分切除可采用莫氏显微外科切除技术(Mohs micrographic surgery),即在显微镜下对连续切除的新鲜组织做冰冻切片检查,在确保完全切除病变的基础上又能尽量多地保留正常组织。肿瘤病变直径 <1cm 者治愈率为 100%,直径 >3cm 治愈率仅为 50%,总体五年治愈率为 74%^[19,20]。

3. 阴茎全切除术 T2 期以上的阴茎癌推荐阴茎全切除术和会阴尿道造口术。T2 期阴茎癌行部分切除术后如阴茎残端不能完成站立排尿功能时也应行阴茎全切除和会阴尿道重建。当病灶未侵犯阴囊时,不建议切除阴囊和睾丸,保留阴囊和睾丸对维持男性化的特征和以后行阴茎重建有帮助。当阴囊受累及时(T4 期),阴囊、睾丸切除术和阴茎全切除术同时进行。

(二) 淋巴结的处理

区域淋巴结有无转移、转移程度、能否根治切除是影响生存率的决定因素。有研究显示无区域淋巴结转移的患者术后 5 年生存率可达到 95%~100%,当出现单个腹股沟淋巴结转移时,5 年生存率降低到 80%,出现多个腹股沟淋巴结转移时,5 年生存率降低到 50%,出现盆腔及周围淋巴结转移则为 0%^[19]。

阴茎癌根治性区域淋巴结清扫可以治愈 80% 的微转移病例。髂腹股沟淋巴结清扫术常见的手术并发症包括淋巴瘘、下肢及阴囊水肿、皮瓣坏死和伤口感染等,文献报道高达 30%~70% 的发生率。近期的研究显示在有经验的外科医生操作下,并发症有下降趋势。因此,阴茎癌原发灶切除后,确定区域淋巴结清除术的手术指征是关键性的问题^[21]。

50% 的阴茎癌患者就诊时可触及腹股沟区肿大的淋巴结。其中 25% 的患者肿大的淋巴结与原发病灶引起的溃疡和炎症有关,经过 4~6 周的抗生素治疗,肿大的淋巴结可消失。在腹股沟可触及肿大淋巴结的患者当中只有 50% 有淋巴结转移。此外在未触及区域淋巴结肿大的患者当中,有 20% 伴有淋巴结转移^[22]。

目前对于切除原发灶后经过 4~6 周抗生素治疗腹股沟区未触及肿大淋巴结的患者,是否进行预防性淋巴结清扫存有争议。有研究显示通过预

防性淋巴结清扫证实有淋巴结转移的患者 5 年生存率可达到 80%~90%,而经观察等待、出现淋巴结转移时再行淋巴结清扫的患者 5 年生存率只有 30%~40%^[23,24]。因此,推荐对于下列情况之一者①阴茎癌为低分化②阴茎癌 G3 级及以上③ T2 期及以上④肿瘤伴有血管及淋巴管浸润,需进行预防性腹股沟淋巴结清扫,并且由于阴茎淋巴交叉引流的特点,需行双侧清扫^[25]。

为明确有无淋巴结转移,可进行“前哨淋巴结”活检。Cabanais^[26]描绘了一个确切的前哨淋巴结所在区域:腹壁浅静脉前内侧,大隐静脉汇合点的上内侧。但是临床研究的结果证实前哨淋巴结不一定位于特定解剖区域。近年来通过术中在原发灶使用生物活性染料和示踪剂进行动态前哨淋巴结活检技术可发现隐蔽的淋巴结转移,可避免不必要的淋巴结清扫^[27,28]。McDougal 采用超微磁性铁氧化物(ultrasmall particles of iron oxide, USPIO)结合磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)也可提高对淋巴结转移的检出率,但存在一定的假阳性^[29]。

切除原发灶后经过 4~6 周的抗生素治疗后腹股沟区可触及肿大的淋巴结肿瘤为 N1~N2 期,需进行区域淋巴结清扫术。冰冻切片显示腹股沟单个淋巴结阳性且无转移播散,行双侧髂腹股沟淋巴结清扫。Ravi^[30]发现腹股沟淋巴结阴性时无盆腔淋巴结转移,有 1~3 个阳性淋巴结时盆腔转移可能性为 22%,大于 3 个时则高达 57%,如果有淋巴结外侵犯也会增加转移的可能性。因此髂淋巴结清扫可用于腹股沟淋巴结有转移但髂淋巴结临床或影像学阴性的患者,特别是腹股沟转移淋巴结大于 2 个或有淋巴结外累及。因此推荐合并 ≥2 个阳性腹股沟淋巴结的患者,还须加行盆腔淋巴结清扫^[31,32]。

术后放疗对有多个腹股沟淋巴结转移或囊膜破裂的患者可降低局部肿瘤复发。术前放疗适用于淋巴结 ≥4cm,或淋巴结固定患者。对有多个腹股沟淋巴结转移,盆腔淋巴结阳性或淋巴结固定患者术后进行辅助化疗。

在有腹股沟淋巴结肿大的患者中,20%~30% 伴有股深部淋巴结或盆腔淋巴结肿大转移^[33]。这些患者为 N3 期。本期患者的治疗以减轻症状为目的,姑息手术用于控制浸润性或溃疡性原发肿瘤所致的疼痛和出血。根据患者全身情况,年龄等因素进一步选择放疗及化疗。

(三) 远处转移灶的手术治疗

阴茎癌的远处转移并不常见,发生率在 1%~10% 之间。通常发生在疾病晚期,原发灶切除之后。通常转移的部位包括肺,肝,骨,脑,转移至纵隔也有报道^[34-38]。通常采用手术治疗远处转移灶,同时可结合放疗和化疗。

(四) 阴茎癌化疗

1. 辅助化疗 辅助化疗应用范围较广,常用的药物有:顺铂、氟尿嘧啶、长春新碱、甲氨蝶呤、博来霉素、平阳霉素、卡培他滨、卡铂、紫杉醇^[39,40]。有证据支持使用氟尿嘧啶(5-FU)和咪喹莫特局部治疗原位癌和浅表疣状癌,5 年应答率为 60%~70%。目前多强调联合用药,如顺铂+氟尿嘧啶,长春新碱+甲氨蝶呤+博来霉素^[41],顺铂+紫杉醇+异环磷酰胺^[42]。推荐对 pN2~3 的患者行辅助化疗,pN2~3 级患者接受三个疗程的顺铂+低毒性 5-FU 可获得很好疗效。pN1 级患者则不需要辅助化疗^[43]。并推荐针对不可切除的或复发淋巴结转移患者在根治手术后行辅助化疗^[44-46]。伴有区域淋巴结转移的根治性切除术后进行辅助化疗最高可以获得 82% 的 5 年生存率,而单纯行根治性切除术仅获得 31% 的 5 年生存率^[41]。有研究表明:伴有单个表浅腹股沟淋巴结转移的患者无论是否进行辅助化疗,均未发现复发。而伴有双侧腹股沟淋巴结转移和(或)盆腔淋巴结转移的患者在进行辅助化疗后仍有 50% 的复发率^[47-49]。

2. 伴有腹股沟淋巴结转移的新辅助化疗 以顺铂为基础的联合新辅助化疗方案可控制病情,缩小病灶,提高手术效果。如顺铂+博来霉素+甲氨蝶呤为主要方案的术前新辅助化疗疗效确切^[50]。联合应用顺铂和氟尿嘧啶 3~4 个疗程的化疗有效率达 68.5%,5 年生存率为 23%,化疗后有 42.8% 的患者可行根治性切除术^[51,52]。

3. 晚期阴茎癌的化疗 晚期阴茎癌的化疗多采用联合用药,常用顺铂+氟尿嘧啶^[49,53],顺铂+甲氨蝶呤+博来霉素^[50,54]。研究表明,对晚期阴茎癌患者采用联合化疗,有效率为 32%,但 12% 出现治疗相关性死亡^[50]。顺铂+甲氨蝶呤+博来霉素(BMP)方案获得肯定的疗效^[55],但是一项 Southwest Oncology Group 进行的验证性研究报道此治疗方法会带来剧烈的毒性并且药效一般^[56]。

(五) 阴茎癌放疗

阴茎癌的放射治疗是保存器官和功能的重要治疗途径,且疗效肯定。放疗的方法包括兆伏 X 线外照射,铱贴敷治疗,用铱进行的组织间插植治疗^[57],⁶⁰Co 外照射,加速器的 β 射线等。阴茎癌大多伴有局部感染,感染可使肿瘤对放射性的耐受性降低,因此需采取有效措施控制感染。

1. 原位肿瘤外放射治疗及近距离放射治疗 原位肿瘤外放射治疗及近距离放射治疗有效率分别达到 56% 及 70%^[58]。放疗后阴茎保存率大约 80%。虽然局部控制失败率分别为 40% 及 16%,但是挽救性手术可以恢复局部控制的目的^[59]。肿瘤体积较大(>4cm)不推荐行短距离放射治疗。最小剂量 ≥ 60 Gy 应用于体外放疗联合短距离放射治疗或单独短距离放射治疗^[60-62]。放疗后并发症多见报道:远期尿道狭窄(20%~35%),阴茎头坏死性溃疡(10%~20%),以及海绵体纤维化。

2. 根治性放射治疗 对于一般情况良好,局部病灶直径在 2cm 左右,表浅、外生型,无浸润或轻度浸润,无淋巴结转移或无远处转移者,可选择根治性放射治疗。放射治疗后需进行严格监测病情,因接受根治性放射治疗的患者约 40% 最终会因病情复发而需要手术治疗。

3. 姑息性放射治疗 原发灶直径大于 5cm,肿瘤已达阴茎根部,有深层浸润及邻近组织受累,双侧腹股沟淋巴结转移且已固定、皮肤红肿、但尚未溃烂,可行姑息性放射治疗^[63]。

4. 预防性放疗 对于没有淋巴结转移的阴茎癌患者不推荐预防性放疗,因为这并不能阻止淋巴结的转移^[64,65]。而且,患者会出现各种放疗并发症及随之而来的放疗相关性纤维质炎会使体检变得不可靠,预防性放疗并不能作为首选的治疗方法^[66,67]。

5. 术前放疗 术前放疗可以使一些肿块固定的阴茎癌患者能够实施手术。但并不清楚肿块固定是炎症反应还是肿瘤浸润生长^[65-67]。也有学者建议以化疗取而代之^[68]。

6. 术后辅助放疗 辅助放疗多用于有淋巴结转移的患者,以降低术后局部复发率^[69,70]。辅助放疗可能有助于广泛转移和(或)淋巴结外播散患者的局部控制,但可伴随严重的不良反应包括严重的水肿和疼痛。

表 5-5 阴茎癌治疗策略

原发肿瘤

Tis, Ta~1a (G1~2)

推荐保守治疗(包括 5% 咪喹莫特或 5-FU 软膏)

T1bG3, T2

推荐广泛性局部切除、龟头切除或部分阴茎切除,病变局限者可选择激光治疗或放疗

T3

推荐全阴茎切除术以及会阴尿道造口术

T4

推荐新辅助化疗后对有反应的患者行手术,无反应者可选择姑息性放、化疗保守治疗后复发者

若未侵犯海绵体,推荐行部分或全阴茎切除术,可选择保留阴茎

若已侵犯海绵体,推荐行部分或全阴茎切除术

淋巴结

未触及腹股沟淋巴结

Tis, Ta G1, T1G1

推荐主动监测

>T1G2

推荐动态前哨淋巴结活检,若组织学阳性则行腹股沟 LND

触及腹股沟淋巴结

推荐行超声引导下细针穿刺活检

若活检阴性,则推荐监测(重复活检)或行淋巴结切除活检。临床 N0 期患者不建议行预防性放疗

若活检阳性,则推荐阳性一侧行腹股沟 LND(改良 LND 必须包括中央区 and Daseler 区以上部分)

出现以下任一情况推荐行盆腔淋巴结清扫:侵犯至 Cloquet 淋巴结;>2 个以上腹股沟淋巴结转移;淋巴结以外转移

根治性 LND 后,若发现有 >1 个淋巴结转移,推荐使用辅助化疗(顺铂、氟尿嘧啶,共 3 个疗程)

淋巴结固定或复发

推荐有无法切除或复发性淋巴结转移的患者行新辅助化疗,反应良好者可手术强化

(一) 随访的意义

原发灶局部的复发率会因治疗手段的不同而有很大的变化。阴茎部分或全部切除可以使局部复发率降至 0~7%,而采用保留阴茎治疗,复发率可高达 50%。尽管如此,如果做出了早期诊断,局部复发并不会降低病因特异性生存率。保留阴茎治疗的患者存在局部复发和腹股沟淋巴结转移的可能,通过随访,可以早期发现复发并继续给予患者相应的治疗。

(二) 随访的方法

阴茎及腹股沟淋巴结位于人体表浅位置,阴茎癌的随访必须以视诊和查体为基础。在初诊时可触及肿大腹股沟淋巴结的患者中,相对于病理检查,查体的可信度在 47% 至 86%;在初诊时无肿大腹股沟淋巴结的患者中,如果随访过程中发现可触及的腹股沟淋巴结则 100% 意味着转移。

CT 扫描和胸部 X 线可作为鉴别是否有盆腔淋巴结转移和远处转移的常用手段,PET-CT 则是一种非常有意义的辅助手段^[72]。分期在 N2 以及 N2 以上的阴茎癌患者,肿瘤的播散主要在这些部位。对于有相关症状的患者,可应用一些诊断性检查(详见表 5-6,表 5-7)。

生活质量的评估应包括性活动、淋巴水肿及日常生活等情况。

(三) 随访的时机及时间

阴茎癌患者的随访时间和方法取决于原发灶和区域淋巴结的最初治疗情况。

1. 肿瘤原发灶 如果对原发灶采取保留阴茎治疗(病灶局部切除,激光治疗,近距离放射治疗,Mohs 手术等),推荐治疗后前 2 年每 2 个月随访一次,第 3 年每 3 个月随访一次,第 4、5 年每 6 个月一次。应使患者非常熟悉肿瘤复发和转移的危险信号,能够进行自我检查。对采用阴茎部分或全部切除的患者,推荐前 2 年每 4 个月随访一次,第 3 年每 6 个月随访一次,第 4、5 年每年进行一次随访。对于更长期的随访,尚没有确切的数据提示一个明确的时间。

2. 区域淋巴结情况 大部分腹股沟淋巴结转移发生于治疗后最初的 2 年,推荐治疗后前 2 年每 2 个月一次行腹股沟检查,第 3 年每 3 个月一次,第 4、5 年每 6 个月一次。不推荐常规行 CT

五、阴茎癌的随访

阴茎癌的随访非常重要,因为它可以及早发现局部和区域淋巴结的转移或复发,绝大多数患者仍有可能治愈,而且它也是评估治疗效果和预测近远期并发症的唯一方法^[71]。

肿
瘤

表 5-6 阴茎癌随访表

病情程度	治疗方法	随访时间			检查方法	
		第 1、2 年	第 3 年	第 4、5 年	必要检查	可选检查
肿瘤原发灶	保留阴茎治疗	每 2 个月	每 3 个月	每 6 个月	查体 / 自我检查 / QOL	
	阴茎部分 / 全部切除术	每 4 个月	每 6 个月	每年	查体 / 自我检查 / QOL	
区域淋巴结	无肿大淋巴结	每 2 个月	每 3 个月	每 6 个月	查体 / 自我检查 / QOL	随访中如发现淋巴结肿大可行细胞学或病理活检
	LND (pN0)	每 4 个月	每 6 个月	视具体情况	查体 / 自我检查 / QOL	
	LND (pN+)	每 2 个月	每 4 个月	每 6~12 个月	查体 / 自我检查 / QOL / CT / 胸部 X 线	骨扫描 (有相关症状时)

LND (lymphadenectomy) = 淋巴结清扫术; QOL (quality of life) = 生活质量 (包括身体和性两方面); CT = 计算机体层扫描; PET-CT = 正电子发射计算机断层显像

扫描和胸部 X 线检查。此外,一旦发生淋巴结转移,生长将非常迅速,预后与转移的淋巴结数量、大小及是否双侧发生有关,因此,密切的随访是必要的。

如果腹股沟淋巴结清扫术后病理未发现肿瘤细胞,推荐治疗后前 2 年每 4 个月检查一次,第 3 年每 6 个月一次。其后的随访并不是完全必要的,因为在这种情况下,如果已经给予了规范的治疗,局部复发和远处转移是罕见的,视患者具体情况而定。随访还应对这些患者的生活质量进行了解。

如果腹股沟淋巴结清扫术后病理发现了转移

淋巴结,推荐治疗后前 2 年每 2 个月检查一次,第 3 年每 4 个月一次,3 年以后建议每 6~12 个月检查一次。

参 考 文 献

1. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. Curr Opin Urol, 2001, 11: 299-304
2. 史沛清. 阴茎肿瘤 // 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1011-1024
3. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. Int J Cancer, 2005, 116: 606-616
4. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control, 2001, 12: 267-277
5. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000, 205: 189-193
6. Pascual A, Pariente M, Godinez JM, et al. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. Histol-Histopathol, 2007, 22: 177-183
7. Picconi MA, Eijan AM, Distefano AL, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinomas in Argentina: analysis of primary tumors and lymph nodes. J Med Virol, 2000, 61: 65-69
8. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and

表 5-7 阴茎癌随访指南

肿瘤原发灶

- 保留阴茎治疗患者: 随访每 2 个月 1 次至两年, 第 3 年每 3 个月 1 次, 推荐长期随访每 6 个月 1 次。随访方法应当采用身体检查 / 自我检查

- 阴茎部分 / 全部切除患者: 随访每 4 个月 1 次至两年, 第 3 年随访两次, 继而每年 1 次

区域淋巴结及远处转移

- 推荐腹股沟检查每 2 个月 1 次至两年, 第 3 年每 3 个月 1 次, 第 4~5 年每 6 个月 1 次

- 如果采用腹股沟淋巴结清扫术 (pN₀), 推荐治疗后前 2 年每 4 个月检查 1 次, 第 3 年每 6 个月 1 次, 此后, 视具体情况而定

- 如果采用腹股沟淋巴结清扫术 (pN₊), 推荐治疗后前 2 年每 2 个月检查 1 次, 第 3 年每 4 个月 1 次, 3 年以后建议每 6~12 个月检查 1 次

- 骨扫描和其他检查仅被推荐用于有相关症状的患者

- risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 19-24
9. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the skin. *Ann Surg*, 1921, 73: 141
10. Naiche AG, Pyrhonen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: a new score system. *Br J Urol*, 1991, 67: 522-526
11. Sobin LH, Gospodariwics M, Wittedind C, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer 7th edition. Willy-Blackwell, 2009
12. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Peniscopically controlled CO₂ laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol*, 2008, 54: 875-882
13. Schlenker B, Tilki D, Seitz M, et al. Organ-preserving neodymium-yttriumaluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int*, 2010, 106: 786-790
14. deCrevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long term results of brachytherapy for carcinoma of the glans (N- or N+). *Int J Radiol Biol Phys*, 2009, 74: 1150-1156
15. McDougal WS. Phallic preserving surgery in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 2005, 174: 2218-2220
16. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU Int*, 2000, 85: 299-301
17. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol*, 1986, 136: 38-41
18. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol*, 1992, 147: 1533-1538
19. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am*, 1992, 19: 291-304
20. Mohs FE, Snow SN, Messing EM, et al. Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. *J Urol*, 1985, 133: 961-966
21. 戴波、叶定伟、姚旭东、张海梁、沈益君、朱耀、朱一平、孔蕴毅, 阴茎鳞状细胞癌区域性淋巴结转移的预测因子, *中华泌尿外科杂志*, 2006, 27(3): 200-203
22. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am*, 1992, 19: 247-256
23. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol*, 2005, 173: 816-819
24. Johnson DE, Lo RK. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-year results following therapeutic groin dissections. *Urology*, 1984, 24: 308-311
25. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol*, 1995, 154: 1364-1366
26. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977, 39: 456-466
27. Kroon BK, Lont AP, Valdes Olmos RA, et al. Morbidity of dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma. *J Urol*, 2005, 173: 813-815
28. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int*, 2001, 88: 473-483
29. Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. *J Urol*, 2005, 174: 923-927
30. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1993, 72 (5 Pt 2): 817-819
31. Gopinath KS, Chandrashekhara M, Kumar MV, et al. Tensor fasciae lataemusculocutaneous flaps to reconstruct skin defects after radical inguinal lymphadenectomy. *Br J Plast Surg*, 1988, 41: 366-368
32. Misra NC, Misra S. Carcinoma of the penis. In: *Proc 11th Int Congress Anti-Cancer Treatment*; 2001, 2001. 78-79
33. Montie JE. Follow-up after penectomy for penile carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1994, 21: 725-727
34. Derrick FC Jr, Lynch KM Jr, Kretkowski RC, et al. Epidermoid carcinoma of the penis: computer analysis of 87 cases. *J Urol*, 1973, 110: 303-305
35. Johnson DE, Fuerst DE, Ayala AG. Carcinoma of the penis. Experience with 153 cases. *Urology*, 1973, 1: 404-408
36. Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer*, 2004, 101: 1357-1363
37. Kossow JH, Hotchkiss RS, Morales PA. Carcinoma of penis treated surgically. Analysis of 100 cases. *Urology*, 1973, 2: 169-172
38. Ornellas AA, Kinchin EW, Nobrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term

- 肿 瘤
- experience. *J Surg Oncol*, 2008, 97: 487-495
39. Pettaway CA, Pagliaro C, Haas G. Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. *Urology* 2010; 76: S58-65
 40. Shamma FV, Ous S, Fossa DS. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*, 1992, 147: 630-632
 41. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol*, 1988, 27: 823-824
 42. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3851-3857
 43. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 5-15
 44. Leijte JAP, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52: 488-94
 45. Barmejo C, Busby JK, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 1335-8
 46. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009; 55: 546-51
 47. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. *Arch Ital Urol Androl*, 1996, 68: 169-172
 48. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Improved management of nodal metastases of squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 1995, 153: 246
 49. Shamma FV, Ous S, Fossa DS. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*, 1992, 147: 630-632
 50. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 1999, 65: 433-438
 51. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol*, 2003, 170: 359-365
 52. Otto T, Suhur J, Krege S, et al. Die therapie des fortgeschrittenen peniskarzinoms. *Urologe A*, 2003, 42: 1466-1469
 53. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral-squamous cell carcinoma. *Cancer*, 1990, 65: 433-438
 54. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol*, 1991, 146: 1284-1287
 55. Dexeus F, Logothetis C, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991; 146: 1284-7
 56. Haas G, Blumenstein B, Gagliano R, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999; 161: 1823-5
 57. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学, 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007. 995-997
 58. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol*, 2009, 27: 189-196
 59. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001; 37: 198-203
 60. deCrevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long term results of brachytherapy for carcinoma of the glans (N- or N+). *Int J Radiat Biol Phys* 2009; 74: 1150-6
 61. Azrif M, Logue GP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 320-5
 62. Crook J, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Brachytherapy* 2007; 6: 82-92
 63. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1993, 936-937
 64. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1994, 26: 123-128
 65. Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1994, 74: 646-651
 66. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int*, 2001, 88: 473-483
 67. Saint F, Lefeais D, Leroy X, et al. Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: an anatomical discussion and review of the literature. *Prog Urol*, 2000, 10: 128-133
 68. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1997,

- 32:5-15
69. Banon Perez VJ, Nicolas Torralba JA, ValdeviraNadalP, et al. Squamous carcinoma of the penis. Arch EspUrol, 2000,53:693-699
 70. Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T. Radiochemotherapy penis carcinoma. Urologie A, 2001,40:308-312
 71. G. Pizzocaro (past Chairman), F. Algaba, E. Solsona, S. Tana, H. Van Der Poel, N. Watkin, S. Horenblas (chairman). Guidelines on Penile Cancer. European Association of Urology 2010
 72. Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, et al. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. J Urol 2006Aug;176 (2):575-80; discussion 580