

保留膀胱手术后不同辅助治疗方法治疗肌层浸润性膀胱癌的疗效评价

张国辉¹ 王金萍² 郑清友¹ 李志辉¹ 关亚伟¹ 贾卓敏¹ 朱立夏¹

[摘要] 目的:探索保留膀胱手术+动脉灌注化疗+膀胱内灌注化疗治疗肌层浸润性膀胱癌的临床疗效。方法:对经尿道膀胱肿瘤电切或膀胱部分切除术后确诊为肌层浸润性膀胱癌(T₂N₀M₀)的 168 例患者均采用保留膀胱治疗方法,分为三个治疗组:综合治疗组 68 例,术后采用动脉灌注化疗+膀胱灌注化疗;动脉灌注化疗组 48 例,术后仅采用动脉灌注化疗;膀胱灌注化疗组 52 例,术后仅采用膀胱灌注化疗。结果:观察期内,综合治疗组患者中 92.6%(63/68)无复发及转移,2.9%(2/68)在术后 6、13 个月出现全身多处转移死亡。动脉灌注化疗组患者中 79.2%(38/48)无复发及转移,4.2%(2/48)在术后 9、18 个月出现全身多处转移死亡。膀胱灌注化疗组患者中 44.2%(23/52)无复发及转移,15.4%(8/52)在术后 10~96 个月转移而死亡。三组疗效按复发率任何两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。按癌性死亡率比较,综合治疗组、动脉灌注化疗组分别与膀胱灌注化疗组的差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:肌层浸润性膀胱癌(T₂N₀M₀)患者,采用保留膀胱手术+髂内动脉灌注化疗+膀胱内灌注化疗的综合治疗方法,能有效减少肿瘤复发、预防转移、提高患者的生活质量,患者易于接受,值得进一步探讨。

[关键词] 肌层浸润性膀胱癌;保留膀胱手术;动脉内灌注化疗;膀胱内灌注化疗

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)11-0806-04

Evaluation of different adjunctive therapies after bladder-sparing surgery for muscle-invasive bladder cancer

ZHANG Guohui¹ WANG Jinping² ZHENG Qingyou¹ LI Zhihui¹
GUAN Yawei¹ JIA Zhuomin¹ ZHULixia¹

(¹Department of Urology, Beijing Military Command General Hospital, Beijing, 100700, China; ²Department of Pharmacology, Beijing Military Command General Hospital)

Corresponding author: WANG Jinping, E-mail: zhywwjp@sina.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy of adjunctive therapies after bladder-sparing surgery for muscle-invasive bladder cancer. **Method:** One hundred and sixty-eight cases diagnosed as muscle-invasive bladder cancer (T₂N₀M₀) after TUR-BT or partial resection of the bladder. They were divided into three groups. The first was combined therapy group which 68 cases received intra-arterial infusion and intravesical infusion chemotherapy after surgery. The second was intra-arterial infusion group which 48 cases underwent intra-arterial infusion after surgery. The third was intravesical infusion chemotherapy group which 52 cases who only use intravesical infusion chemotherapy after surgery. **Result:** During the observation period 92.6% (63/68) patients of the combined therapy group had no recurrence and metastasis, 2.9% (2/68) patients died of metastasis in six and 13 months after surgery respectively. 79.2% (38/48) patients of intra-arterial infusion chemotherapy group had no recurrence and metastasis, 4.2% (2/48) patients died of systemic metastases in the postoperative nine and 18 months respectively. 44.2% (23/52) patients of intravesical infusion chemotherapy had no recurrence and metastasis, 15.4% (8/52) patients died of metastasis from ten to 96 months after surgery. Relapse rate between any two groups was a statistical different ($P<0.05$). The data of cancer mortality showed that there was a statistical different ($P<0.05$) between combined therapy group and intravesical infusion chemotherapy group. The same result could be seen between intra-arterial infusion chemotherapy and intravesical infusion chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusion:** The combined therapy consisting of bladder-sparing surgery, intra-arterial infusion chemotherapy and intravesical infusion chemotherapy can reduce tumor recurrence, prevent metastases and improve the quality of life for patients with muscle-invasive bladder cancer (T₂N₀M₀). Patients can be easily accepted, so it is worth further investigating.

Key words muscle-invasive bladder cancer; bladder-sparing surgery; intra-arterial infusion chemotherapy; intravesical infusion chemotherapy

¹北京军区总医院泌尿外科(北京,100700)

²北京军区总医院药理科

通信作者:王金萍, E-mail: zhywwjp@sina.com

肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方式为根治性膀胱切除术,但由于手术创伤大,术后并发症发生

率高,患者生活质量下降,很多患者不愿接受^[1]。因此,很多学者不断探讨在保证疗效的基础上保留膀胱正常功能的治疗方法,并且取得一定的经验,但仍未形成一致治疗意见^[2]。为探讨肌层浸润性膀胱癌保留膀胱综合治疗方法的临床疗效,我们对 2003 年 5 月~2012 年 8 月经保留膀胱手术后确诊为肌层浸润性膀胱癌($T_2N_0M_0$)的 168 例患者(患者及其家属拒绝或不适合根治性手术)分为三组,给予动脉灌注化疗+膀胱灌注化疗(综合治疗组)68 例、动脉灌注化疗(动脉灌注化疗组)48 例、膀胱灌注化疗(膀胱灌注化疗组)52 例,通过临床随访观察,对三组病例资料收集整理,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

综合治疗组 68 例,男 55 例,女 13 例;年龄 41~80 岁,60 岁以下 24 例,60~80 岁 44 例,平均(64.6 ± 12.7)岁。肿瘤单发 50 例,多发 18 例,其中直径 <1 cm 者 25 例,1~5 cm 者 27 例, >5 cm 者 16 例。初发癌 56 例,复发癌 12 例。合并脑血管疾病 5 例;冠心病 30 例;慢性肺部疾病 6 例;肾功能轻度异常 12 例;肝功能轻度异常 8 例。

动脉灌注化疗组 48 例,男 38 例,女 10 例,年龄 39~80 岁,60 岁以下 17 例,60~80 岁 31 例,平均(62.9 ± 13.1)岁。肿瘤单发 35 例,多发 13 例,其中直径 <1 cm 者 17 例,1~5 cm 者 19 例, >5 cm 者 12 例。初发癌 39 例,复发癌 9 例。合并脑血管疾病 3 例;冠心病 21 例;慢性肺部疾病 4 例;肾功能轻度异常 8 例;肝功能轻度异常 5 例。

膀胱灌注化疗组:本组 52 例,男 42 例,女 10 例;年龄 48~83 岁,60 岁以下 18 例,60~83 岁 34 例,平均(63.4 ± 13.7)岁。肿瘤单发 38 例,多发 14 例,其中直径 <1 cm 者 19 例,1~5 cm 者 20 例, >5 cm 者 13 例。初发癌 42 例,复发癌 10 例。合并脑血管疾病 4 例;冠心病 23 例;慢性肺部疾病 5 例;肾功能轻度异常 9 例;肝功能轻度异常 6 例。

患者临床表现多为无痛性全程血尿,复发者均为浅表性膀胱癌经多次经尿道膀胱肿瘤电切(TUR-BT)后,转为肌层浸润性膀胱癌。患者在性别、年龄、发病部位、肿瘤大小及数量、合并疾病等方面,经统计分析处理,任何两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 肿瘤分期

据 2002 年 WHO TNM 分期,三组均为 $T_2N_0M_0$ 。综合治疗组膀胱尿路上皮 60 例(I 级 10 例,II 级 23 例,III 级 24 例,VI 级 3 例),尿路上皮、鳞状上皮癌混合癌 8 例。病理分级 G_1 18 例, G_2 43 例, G_3 7 例。动脉灌注化疗组膀胱尿路上皮 42 例(I 级 7 例,II 级 16 例,III 级 17 例,VI 级 2 例),尿路上皮、鳞状上皮癌混合癌 6 例。病理分级

G_1 12 例, G_2 30 例, G_3 6 例。膀胱灌注化疗组膀胱尿路上皮 46 例(I 级 8 例,II 级 19 例,III 级 17 例,VI 级 2 例),尿路上皮、鳞状上皮癌混合癌 6 例。病理分级 G_1 13 例, G_2 32 例, G_3 7 例。患者在临床分期及肿瘤分级等方面,经统计分析处理,任何两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

168 例患者在连续硬膜外或全麻下,采用 TUR-BT 145 例,TUR-BT 术中转为膀胱部分切除 8 例,膀胱部分切除 15 例。经尿道电切时切除深度以完全切除肿瘤基底为标准,根据需要切至浅、深肌层甚至膀胱壁全层,切缘至距肿瘤边缘 1 cm,基底部电灼创面止血,手术结束后蒸馏水 500 ml 膀胱冲洗。膀胱部分切除时行膀胱全层切除,切缘至距肿瘤边缘 1.5 cm,关闭创面前蒸馏水浸泡膀胱 10~15 min。

动脉灌注化疗方法:保留膀胱手术后 1 周内开始行动脉灌注化疗,每个月 1 次连续 3 次,后改为 3 个月 1 次连续 3 次。选用由吡柔比星 40 mg/ m^2 、5-Fu 1 000 mg/ m^2 、羟基喜树碱 30 mg/ m^2 组成的化疗方案。采用 Seldinger 技术,均经右侧股动脉插管,先将多侧孔导管置于腹主动脉分叉处造影,了解双髂内动脉开口处,换用 F₅ 导管行双侧髂内动脉造影,了解肿瘤的供血情况。先向肿瘤对侧髂内动脉注入半量化疗药物,然后再在超滑导丝引导下将导管引至患侧膀胱动脉,注入半量化疗药物后,该侧膀胱动脉远端采用明胶海绵碎屑作非永久性栓塞。动脉灌注化疗后给予充分水化、碱化、利尿及护肝对症处理 3 天。

膀胱灌注化疗方法:手术结束 24 小时内灌注 48 例,手术结束 1 周内灌注 67 例,手术结束 2 周内灌注 5 例。膀胱灌注化疗采用吡柔比星 40 mg 溶于 50 ml 5%葡萄糖注射液中,保留 30 min,每周 1 次,8 周后改为每个月 1 次至 1 年或 1 年半。

1.4 复查及监测方法

经术前 CT、超声、X 光、骨扫描检查选择手术患者。动脉灌注化疗后 3 天、1 周时复查血、尿常规、肝肾功能,评估动脉灌注化疗是否引起肝肾功能损害、骨髓抑制等并发症。术后 2 年内每 3~4 周复查泌尿系 B 超,每 3 个月复查盆腔 CT、消化系 B 超、胸片及膀胱镜检查。术后 2~5 年内每 3 个月复查泌尿系 B 超,每 6 个月复查盆腔 CT、消化系 B 超、胸片及膀胱镜检查。术后 5 年每 6 个月复查泌尿系 B 超,每年复查消化系 B 超、胸片及膀胱镜检查。了解是否出现局部复发、远处转移,制定进一步检查及治疗方案。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,计

量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,等级频数采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后随访情况

168 例患者均获得随访,随访 1~102 个月,平均 (38 ± 2.8) 个月。综合治疗组患者中 92.6% (63/68) 无复发及转移,7.4% (5/68) 分别在术后 6、8、12、18、20 个月复发,2.9% (2/68) 在术后 6、13 个月出现全身多处转移死亡,11.8% (8/68) 非膀胱癌导致死亡。动脉灌注化疗组患者中 79.2% (38/48) 无复发及转移,20.8% (10/48) 在术后 1~28 个月复发,4.2% (2/48) 在术后 9、18 个月出现全身多处转移死亡,12.5% (6/48) 非膀胱癌导致死亡。膀胱灌注化疗组患者中 44.2% (23/52) 无复发及转移,55.8% (29/52) 在术后 1~24 个月复发,15.4% (8/52) 在术后 10~96 个月转移而死亡,13.5% (7/52) 非膀胱癌导致死亡。

按复发率两两相比,综合治疗组复发率 7.4% (5/68) 最低,明显低于动脉灌注化疗组 20.8% (10/48) ($\chi^2 = 4.5415, P = 0.0331$) 和膀胱灌注化疗组 55.8% (29/52) ($\chi^2 = 31.6746, P = 0.0000$),差异有统计学意义;动脉灌注化疗组明显低于膀胱灌注化疗组 ($\chi^2 = 12.8054, P = 0.0003$),差异有统计学意义。

按癌性死亡率两两相比,综合治疗组 2.9% (2/68) 与动脉灌注化疗组 4.2% (2/48) 相比,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.1269, P = 0.7216$);综合治疗组与膀胱灌注化疗组 15.4% (8/52) 相比,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.4550, P = 0.0348$);动脉灌注化疗组与膀胱灌注化疗组相比,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.4990, P = 0.0437$)。

按非癌性死亡率两两相比,综合治疗组 11.8% (8/68) 与动脉灌注化疗组 12.5% (6/48) 相比,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.01434, P = 0.9047$);综合治疗组与膀胱灌注化疗组 13.5% (7/52) 相比,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.07757, P = 0.7806$);动脉灌注化疗组与膀胱灌注化疗组相比,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.0204, P = 0.8864$)。

2.2 化疗的不良反应

经动脉灌注化疗局部和全身不良反应较轻,综合治疗组和动脉灌注治疗组共 116 例患者在动脉灌注化疗术后均有轻度的消化道反应,如纳差、恶心、呕吐、上腹部不适等,对症处理 1~2 天后均消失。6 例 (5.2%) 患者出现一过性发热 (37.5~38.8℃),对症处理后好转。26 例 (22.4%) 患者 1 周后出现轻度骨髓抑制,未行特殊处理 2 周内恢复正常,4 例 (3.4%) 患者出现重度白细胞、血小板下

降等明显骨髓抑制,给予集落刺激因子等治疗后 2 周内升至正常。无明显肝、肾功能损害者出现。

3 讨论

对于肌层浸润性膀胱癌临床的基本治疗方法为根治性膀胱切除术,选用保留膀胱及其生理功能的手术,除严格掌握适应证外,还应根据具体情况辅以其他治疗。常用方法有动脉灌注化疗、静脉化疗及膀胱灌注化疗^[8]。

肌层浸润性膀胱癌保留膀胱手术后的髂内动脉灌注化疗和膀胱灌注化疗,可降低肿瘤的复发率、提高生存率,改善预后。欧洲的一些研究提出,作为全膀胱切除术的合理替代,放化疗应用于综合治疗保留膀胱可取得较为满意的结果,同时也提出了对病例选择的重要性^[1]。国内外有研究^[4]表明,综合治疗较传统的单种治疗能提高肌层浸润性膀胱癌的局部控制率及生存率,但此类相关研究文献报道较少。美国肿瘤放射治疗协作组 (radiation therapy oncology group, RTOG) 自 1985 年起连续对肌层浸润性膀胱癌患者保留膀胱的综合治疗进行了多次前瞻性的临床试验研究^[5],最后结论显示 5 年总体生存率为 49%~52%,约 50% 的患者保留了膀胱,大部分患者的肿瘤局部控制率满意。董超雄等^[6]应用栓塞治疗配合动脉灌注化疗治疗 36 例肌层浸润性膀胱癌,有效率为 89%。

经动脉给药的区域化疗 (intra-arterial chemotherapy, IAC) 用于肌层浸润性膀胱癌的局部区域治疗,正成为肌层浸润性膀胱癌的主要治疗方法之一^[7]。动脉灌注化疗常用的技术方法为经股动脉穿刺皮下埋置 PCS 药泵、超选择性膀胱动脉、单纯经髂动脉介入化疗三种介入技术方法^[8],经单侧或双侧髂动脉 IAC 法应用最广。本研究动脉灌注化疗采用经双侧髂动脉 IAC 法,在肿瘤对侧髂内动脉给予半量化疗药物,再在患侧超选择性髂内动脉插管到膀胱动脉给予半量化疗药物后,该侧膀胱动脉远端采用明胶海绵碎屑作非永久性栓塞,使肿瘤区域长时间维持高浓度化疗药物。由于膀胱癌的主要血供来自髂内动脉,膀胱癌的转移途径主要是淋巴结转移,而且多从盆腔淋巴结开始,髂内动脉灌注化疗可以对盆腔局部给予高剂量化疗药物,作用于全盆腔内淋巴结,提高肿瘤血管药物浓度,对膀胱黏膜下肌层及膀胱周围组织、盆腔和淋巴结、血管内可能残留的癌细胞病灶均有明显的杀伤作用,促使原位癌或残存的癌细胞消亡,广泛杀灭肿瘤转移、潜在微转移及残存病灶,可以弥补手术不足,从而减少复发率,降低病死率,全身反应少,其疗效是静脉给药的 2~4 倍^[8]。动脉灌注化疗后膀胱、肿瘤供血动脉水肿、狭窄甚至闭塞,可减少肿瘤供血、供氧,限制其生长,减少血尿,上述观点亦得到国内外其它学者的支持^[1]。在膀胱癌的诸多化

疗药物中,顺铂、甲氨蝶呤、阿霉素、长春新碱四者联合组成的 MVAC 方案目前仍为经静脉化疗的经典方案^[6]。由于阿霉素的衍生物吡柔比星疗效好、毒副作用小,在 IAC 中应用广泛^[7]。故本研究中,我们动脉灌注选用周期非特异性药物(吡柔比星)为主、周期特异性药物(5-Fu、羟基喜树碱)为辅的化疗方案,避免了选用肾毒、致呕吐性大的顺铂以及骨髓抑制、肝肾功能损害明显的甲氨蝶呤。20%~30%已经治愈的肌层浸润性膀胱癌患者,可以再次出现浅表性膀胱癌,膀胱灌注化疗药物已被证实可以在一定程度上防治膀胱癌的局部复发^[9]。患者动脉灌注化疗后皆未出现心功能损害加重,尤其神经损伤远较国内外部分介入化疗报道^[10]要低。同时本研究结果显示综合治疗组、动脉灌注化疗组、膀胱灌注化疗组均不增加非膀胱癌导致死亡风险。提示保留膀胱手术+动脉灌注化疗+膀胱灌注化疗对膀胱癌患者打击小,是安全的治疗方法。

本研究表明,动脉灌注化疗及膀胱灌注化疗在肌层浸润性膀胱癌(T₂N₀M₀)保留膀胱手术后的综合治疗中,均起到有益的作用,但动脉灌注化疗的作用更关键。通过研究,我们认为采用保留膀胱手术+动脉灌注化疗(采用吡柔比星 40 mg/m²、5-Fu 1 000 mg/m²、羟基喜树碱 30 mg/m² 方案)+膀胱灌注化疗的综合治疗方法对 T₂ 期肌层浸润性膀胱癌治疗,近期和远期不良反应轻、患者耐受良好,它不但可以避免尿流改道,保持了患者较好的生存质量,维持正常的膀胱功能,而且不会明显降低患者的生存率及增加非癌性死亡风险,是除膀胱癌根治术外又一项可行的治疗方式。目前保留膀胱的治疗还无统一的方案,治疗效果与肿瘤分期密切相关,患者要经严格选择,并且治疗后需密切随访。此次研究结果为今后进一步开展此项工作提供了参考数据,但需要继续增加临床病例和长期随

访,以探索出更为合理有效的治疗模式及适应证,提高肌层浸润性膀胱癌的治疗水平。

[参考文献]

- 1 Stenzl A, Cowan N C, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines[J]. Eur Urol, 2011, 59(6): 1009-1018.
- 2 王平,沈思瑶,薄隽杰,等.膀胱部分切除术联合化疗治疗肌层浸润性膀胱癌的临床疗效分析[J].中国癌症杂志,2012,22(10):766-768.
- 3 李长福,陈永胜,杨巍,等.动脉化疗配合手术治疗浸润性膀胱癌远期疗效的临床观察[J].实用肿瘤学杂志,2009,23(1):1-3.
- 4 褚校涵,郝斌,许长宝,等.浸润性膀胱癌采用保留膀胱综合治疗的疗效评价[J].实用医学杂志,2011,27(24):4437-4439.
- 5 Smaldone M C, Jacobs B L, Smaldone A M, et al. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma[J]. Urology, 2008, 72(3):613-616.
- 6 董超雄,汤日杰.栓塞治疗配合动脉灌注化疗对浸润性膀胱癌的疗效评价[J].河北医学,2011,17(8):1021-1023.
- 7 那彦群,叶章群,孙光主编.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2011 版[M].北京:人民卫生出版社,2011:16-46.
- 8 Fahmy N, Aprikian A, Tanguay S, et al. Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer[J]. World J Urol, 2010, 28(4):419-423.
- 9 Ryan C W, Vogelzang N J. Gemcitabine in the treatment of bladder cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2000, 1(3):547-553.
- 10 孙昊,李晓光,金征宇,等.经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌[J].介入放射学杂志,2010,19(6):454-457.

(收稿日期:2013-04-15)

欢迎订阅 2014 年《临床泌尿外科杂志》

(邮发代号 38-124)

《临床泌尿外科杂志》(邮发代号 38-124)是中华人民共和国教育部主管,华中科技大学附属协和医院和同济医院联合主办的泌尿外科学专业学术期刊。主要刊登泌尿外科学及男科学的相关科技论文,辟有专家论坛、临床研究、实验研究、流行病学调查、综述、研究报告、病例报告、国外医学新进展等栏目。现为大 16 开本(208 mm×295 mm)80 页(2014 年将增加至 92 页),封面为 157 g 铜版纸四彩封塑,内芯为 105 g 铜版纸彩图精印。每期订价 13.00 元,半年价 78.00 元,全年价 156.00 元。

订阅《临床泌尿外科杂志》可以在第一时间掌握国内泌尿外科学的最新研究动态,了解最新专业信息。欢迎全国泌尿外科医生及相关人员订阅!

《临床泌尿外科杂志》编辑部