

新辅助化疗联合经尿道绿激光汽化术治疗 肌层浸润性膀胱癌的临床疗效观察

张志华¹ 李健¹ 王亚申¹

[摘要] 目的:观察应用新辅助化疗(NAC)联合根治性经尿道膀胱肿瘤绿激光汽化术(RPVBT)治疗肌层浸润性膀胱癌(MIBC)的疗效和安全性。方法:2012年10月~2014年10月收治因无法耐受或不愿接受根治性膀胱切除术的 MIBC 患者,排除不适合化疗者,共 41 例接受 NAC 联合 RPVBT 治疗。年龄 46~82 岁,平均 61 岁;肿瘤最大径线 1.5~4.5 cm,平均 3.2 cm。术前病理诊断为尿路上皮癌,临床分期为 T₂~T_{3a}。采用吉西他滨+顺铂(GC 方案)全身化疗 2~3 个疗程后行 RPVBT,切除深度至膀胱外脂肪层,范围至肿瘤周围 2 cm。术后定期随访。结果:41 例患者共接受 116 个疗程 NAC,平均 2.83 个疗程。化疗后肿瘤最大径线 1.5~4.0 cm,平均 2.4 cm,较化疗前缩小($P<0.05$);肿瘤临床分期降期者 26 例(63.41%);肿瘤数目较前减少者 11 例(26.83%);28 例(68.29%)出现不同程度药物毒性反应。41 例手术均顺利完成,手术时间 12~75 min,平均 42.2 min,无严重并发症。术后随访 12~36 个月,平均 21 个月。复发 10 例(24.39%),死亡 1 例。结论:NAC 联合 RPVBT 治疗 MIBC 具有一定疗效,是不能耐受或不愿意接受根治性膀胱切除术患者可以选择的治疗策略。

[关键词] 肌层浸润性膀胱癌;新辅助化疗;绿激光

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.06.012

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Clinical observation of neoadjuvant chemotherapy combined with radical transurethral photoselective vaporization of bladder tumours in treating muscle invasive bladder cancer

ZHANG Zhihua LI Jian WANG Yashen

(Department of Urology, Tianjin People's Hospital, Tianjin, 300121, China)

Corresponding author: LI Jian, E-mail: lijian_umc@sina.com

Abstract Objective: To observe the safety and clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy(NAC)combined with radical transurethral photoselective vaporization of bladder tumours(RPVBT)in the treatment of muscle invasive bladder cancer(MIBC). **Method:** During Oct. 2012 to Oct. 2014, there were 41 patients with MIBC(T₂~T_{3a}), with a mean age of 61(range, 46-82)years old. They were unable to tolerate or unwilling to receive radical cystectomy. The maximum diameter of tumor ranged from 1.5 to 4.5 cm, 3.2 cm on the average. These patients were treated by RPVBT after 2-3 cycles of NAC(gemcitabine/cisplatin). The operative procedure, the first recurrence duration, the recurrence rate and the survival rate were measured. **Result:** A total of 116 cycles of chemotherapy had been done. After NAC, the maximum diameter of 1.5-4.0(average, 2.4)cm reduced compared to that before NAC($P<0.05$). There was tumor down-staging in 26 of the total patients(63.41%). The number of tumors decreased in 11 cases(26.83%). The toxicity of drug was seen in 28 cases(68.29%). The operative procedure ranged from 12-75(average, 42.2)min, and no postoperative complication was found. Over 12-36(average, 21)months of follow-up period, 10 cases(24.39%)recurred. The first recurrence duration ranged from 6 to 24 months after operation and one patient died. **Conclusion:** The treatment of NAC combined with RPVBT in MIBC has certain curative effect. It could be an effective treatment for patients who are unable or unwilling to accept radical cystectomy.

Key words muscle invasive bladder cancer; neoadjuvant chemotherapy; green laser

根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)是局限性肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)的主要治疗手段^[1],但因其手术创伤大,近期并发症及尿流改道后的远期并发症发生率高,且严重影响患者的生活质量^[2],许多患者无法耐受或不愿接受 RC。近年来一些临床研

究表明,TURBT 联合放、化疗的多模式疗法(combined-modality therapy, CMT)治疗 MIBC,可有效保留膀胱,且总体生存率已经接近 RC^[3-5],因此,保留膀胱的综合治疗成为无法耐受或不愿接受 RC 患者的一种选择。我院前期开展新辅助化疗联合根治性经尿道膀胱肿瘤绿激光汽化术(radical transurethral photoselective vaporization of bladder tumours, RPVBT)联合化疗治疗 MIBC,取得

¹天津市人民医院泌尿外科(天津,300121)

通信作者:李健, E-mail: lijian_umc@sina.com

了一定的疗效^[6]。鉴于新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)对比辅助化疗具有一些优点^[7],2012 年 10 月~2014 年 10 月我院采用 NAC 联合 RPVBt 治疗的 MIBC 患者 41 例,现回顾性分析其临床资料,探讨该方法的疗效及安全性,报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本组 41 例,男 35 例,女 6 例,年龄 46~82 岁,平均 61 岁。肿瘤单发 20 例,多发 21 例;肿瘤(单发或多发中最大者)最大径线 1.5~4.5 cm,平均 3.2 cm;肿瘤位于膀胱三角区 2 例、两侧壁 30 例、后壁 7 例、顶部 4 例、前壁 5 例、膀胱颈部 5 例、输尿管开口周围 2 cm 内 5 例。肿瘤初发 31 例,复发 10 例。术前经膀胱镜检查取活检,病理诊断为尿路上皮癌,其中低级别 11 例,高级别 30 例;经盆腔 MR 或强化 CT 检查,临床分期为 T₂~T_{3a};经 IVP 或 MRU 检查排除上尿路肿瘤。28 例拒绝接受 RC,13 例因高龄或合并较重内科疾病无法耐受 RC。

全部患者经体力状态评分均为可接受化疗,向患者及家属告知全身化疗的不良反应和预期效果,征得患者及家属同意,并签署化疗知情同意书。全部患者经我院伦理委员会讨论批准。

1.2 治疗方法

常规采用吉西他滨+顺铂(GC)方案静脉化疗:吉西他滨 800~1 000 mg/m²,第 1、8、15 天静脉滴注;顺铂 70 mg/m²,第 2 天静脉滴注。每 28 天为一疗程,根据患者耐受情况,行 2~3 个疗程。

蛛网膜下腔麻醉或全麻,截石位。应用 Storz 连续冲洗膀胱镜鞘及膀胱镜(F₂₃,30°)直视下进镜,冲洗液为无菌生理盐水,压力 40 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),观察膀胱内肿瘤数目、大小、位置。采用 Laserscope 公司生产的 Green-Light HPS 型非接触式绿激光治疗系统,侧输出光纤,功率 60 W,指示光定位,光纤距组织 0.5~1 mm,于肿瘤基底部分行于膀胱壁汽化切割大块瘤体送病理,调整功率 80~120 W,光纤距组织 1~2 mm,垂直于膀胱壁对肿瘤基底往返扫描样照射至膀胱外脂肪层,汽化范围至距肿瘤基底部分 2 cm,浅层汽化封闭肿瘤周围黏膜下血管网。位于膀胱颈部或前列腺部尿道黏膜的肿瘤,直接汽化切除肿瘤及部分前列腺腺体。术中膀胱充盈 200~300 ml,术毕留置 F₂₀ 三腔气囊导尿管。

术后 1 周常规行表柔比星膀胱灌注,50 mg/次,1 次/周,连续 8 周,后 1 次/月,连续 10 个月。T₃ 期肿瘤患者术后行辅助放疗或化疗。对 NAC 敏感且耐受性好者,于术后 2 周开始 GC 方案全身化疗 2~4 个疗程;对 NAC 不敏感或耐受

性差者,于术后 2 周开始盆腔外照射放疗,2 Gy/次,5 次/周,共 4~5 周,总剂量 40~50 Gy。

全部患者术后 1 个月开始随访,复查泌尿系彩超、盆腔 MR 或膀胱镜检查,对可疑病灶进行活检,复查间隔不超过 3 个月。本研究随访资料截止至最后 1 例手术后 12 个月。

2 结果

2.1 治疗结果

41 例患者共完成 116 个疗程化疗,平均 2.83 个疗程。肿瘤最大径线 1.5~4.0 cm,平均 2.4 cm,较 NAC 前缩小($P<0.05$),1 例出现盆腔淋巴结转移,28 例(68.29%)出现不同程度药物毒性反应(表 1)。手术均顺利完成,手术时间 12~75 min,平均 42.2 min,术中出血 1~50 ml,平均 22.1 ml,无手术相关并发症。41 例患者术后 1 周开始膀胱灌注化疗,2 例出现轻微膀胱刺激症状。11 例患者术后 2 周开始全身化疗,无严重化疗药物毒性反应。8 例患者术后 2 周开始行盆腔外照射放疗,2 例出现膀胱或直肠刺激症状,于放疗结束后好转。

表 1 化疗效果及不良反应

效果及不良反应	例数	发生率/%
临床分期下降	26	63.41
肿瘤数目减少	11	26.83
白细胞计数减低	21	51.22
贫血	12	29.27
血小板计数减低	14	34.15
肾功能损害	2	12.20
消化道反应	5	4.88

2.2 随访结果

41 例患者均获得完整随访 12~36 个月,平均 21 个月。复发 10 例(24.39%),肿瘤首次复发于术后 6~24 个月,中位复发时间为 12 个月,9 例再次行 RPVBt;1 例合并广泛淋巴结转移,仅行姑息性放疗,于术后 15 个月死亡(表 2)。

表 2 随访结果

随访情况	例数	比例/%
复发时间		
6 个月内复发	0	0
6~12 个月复发	6	14.63
12~24 个月复发	4	9.76
24 个月以上复发	0	0
复发部位		
仅膀胱内复发	9	21.95
膀胱外转移	1	2.44
复发后治疗		
再次 RPVBt	9	21.95
放疗	1	2.44
带膀胱生存	40	97.56
死亡	1	2.44

3 讨论

RC是治疗MIBC的标准治疗手段,适用于 $T_2 \sim T_4$ 患者。但由于该术式创伤大、出血多、术后并发症多,以及由于尿流改道而造成的生活质量下降^[2],很多患者难以接受,高龄并伴有严重的内科合并症的患者,更被视为禁忌证。本组患者中担心生活质量下降而拒绝接受RC者28例,高龄或合并较重内科疾病无法耐受RC者13例,故保留膀胱的综合治疗策略成为首选。

经尿道手术联合辅助化疗(adjuvant chemotherapy, AC)治疗MIBC已经成为一种有效的保留膀胱的治疗方法^[6,8]。相对于AC, NAC具有一些优点^[7]:①能够预判患者对化疗药物的敏感性和耐受性,且术前化疗患者耐受度高;②可以消除微小或潜在的转移灶;③减小局部肿瘤浸润深度,可以使肿瘤降期,使保留膀胱的治疗策略成为可能。本组患者NAC后肿瘤最大径线、肿瘤临床分期、肿瘤数目均较NAC前明显变化, NAC取得了相应的疗效,这些结果亦与文献报道一致^[9-11];而对NAC不敏感或耐受性差的 T_3 期肿瘤患者,术后改行放疗,避免了无效化疗或严重化疗药物毒性反应。另外, GC方案的全身化疗毒副作用小,患者耐受性好^[12]。本组41例患者均顺利完成NAC及RPVBT,无明显并发症,也说明GC方案NAC安全性较高。

结合术中所见,我们体会:①NAC使肿瘤体积缩小,术中见肿瘤局部坏死或乏血运表现,提高汽化切除的效率;②肿瘤与正常组织的界限更清楚,提高RPVBT汽化切除的精准性;③瘤体缩小,膀胱内空间相对增大,利于术中操作;④ T_3 期肿瘤降期后,使局部切除更彻底, RPVBT可以达到局部根治的效果;⑤肿瘤 T_0 化,可以减少术中肿瘤的残留,特别是对镜下难以发现的微小肿瘤。

RPVBT也具有一定优势:①肿瘤组织被激光汽化,不存在活性肿瘤细胞脱落种植的危险。本组病例中首次复发时间为术后6~12个月,无3个月内膀胱复发者,也说明RPVBT无术中肿瘤播散的风险。②绿激光无闭孔神经反射,减少膀胱穿孔的风险;且术中先行汽化浸润较浅的肿瘤,最后汽化浸润较深的肿瘤至膀胱外脂肪层即终止手术,可以减少冲洗液外渗从而避免肿瘤膀胱外种植的风险。本组病例无冲洗液外渗、无膀胱外种植的病例,且未延迟术后膀胱灌注开始时间。③绿激光汽化深度0.8 mm,具有指示光斑,可精准控制汽化部位及深度,对于输尿管开口附近的肿瘤可以减少副损伤,减少术后输尿管开口狭窄的可能。本组5例患者输尿管开口周围肿瘤,术后无输尿管开口狭窄、返流等发生。④绿激光光纤为侧向 70° 出光,膀胱内操作无死角,对于膀胱前壁、颈部的肿瘤亦容易

处理。本组患者中5例肿瘤位于前壁,手术均顺利完成,无肿瘤残存。④术后无需膀胱持续冲洗,本组肿瘤位于膀胱颈部者5例,合并前列腺部尿道肿瘤者2例,均汽化切除部分前列腺,术后血尿轻微,均未膀胱持续冲。⑤绿激光止血效果确切,无术后创面脱痂再次出血的风险,对正在接受抗凝剂治疗的患者无需停用抗凝剂。

Arcangeli等^[13]对3315例采用TURBT+化疗+放疗治疗的MIBC患者进行荟萃分析,局部复发28%,5年总生存率56%,5年带膀胱生存率42%,表明这种保留膀胱的综合疗法可以达到接近RC的治疗效果。本组中19例 T_3 期肿瘤患者术后行放疗或化疗,均无明显毒副反应,顺利完成治疗。随访12~36个月,复发10例(24.39%),无3个月内原位复发,近期复发率与文献报道相似。尽管大多数国内外文献报道均采用TURBT切除肿瘤,但对于NAC后降期的肿瘤,特别是降至 T_1 者,绿激光更具优势^[14]。膀胱内灌注表柔比星一般用于NMIBC术后的治疗,可以有效降低术后肿瘤复发率^[15],本组41例患者均行膀胱内灌注治疗,无明显不良反应。对本组复发患者中9例为单纯膀胱内复发,均再次行RPVBT治疗,从而继续带膀胱生存。

综上所述,新辅助化疗联合经尿道绿激光汽化术治疗肌层浸润性膀胱癌具有安全、有效的优点,可作为肌层浸润性膀胱癌患者保留膀胱的一种有效治疗方法。

【参考文献】

- 1 Bolenz C, Ho R, Nuss G R, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival[J]. BJU Int, 2010, 106(9): 1324-1329.
- 2 Gilbert S M, Wood D P, Dunn R L, et al. Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI) [J]. Cancer, 2007, 109(9): 1756-1762.
- 3 Shipley W U, Kaufman D S, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer [J]. Urology, 2002, 60(1): 62-67, 67-68.
- 4 Efsthathiou J A, Spiegel D Y, Shipley W U, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience [J]. Eur Urol, 2012, 61(4): 705-711.
- 5 Mak R H, Hunt D, Shipley W U, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3801-3809.