

体部伽玛刀治疗膀胱癌临床疗效观察

肖振中¹ 冯燕国¹ 王千¹ 吴铁鹰¹ 曹婧¹

【摘要】 目的:探讨体部伽玛刀治疗膀胱癌的临床疗效及毒副反应。**方法:**采用 OUR-QGD 体部伽玛刀治疗膀胱癌患者 40 例,根据病灶的三维形状及患者身体状况确定靶点数目、治疗次数及分次剂量。单次治疗剂量为 3.0~4.0 Gy,等剂量曲线为 50.0%~65.0%,计划靶体积(PTV)覆盖>95.0%临床靶体积(CTV),共计 10~12 次。根据患者年龄、KPS 评分、肿瘤侵犯范围、CTV、治疗毒副反应调整治疗剂量。随访 6~36 个月,平均 18 个月。**结果:**所有患者治疗后 3 个月复查,并进行疗效评价,其中完全缓解 13 例,部分缓解 24 例,稳定 3 例,近期有效率为 92.5%(37/40),1 年生存率 90.0%(36/40)。治疗中与治疗后发生的副反应及放射性损伤均较小。**结论:**体部伽玛刀是对膀胱癌比较有效的治疗方法,毒副反应较轻,临床应用安全。

【关键词】 膀胱癌;伽玛刀治疗;立体定位技术

【中图分类号】 R737.14 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2012)12-0907-03

Clinical observation of therapeutic effectiveness of body-gamma knife in treating the bladder cancer

XIAO Zhenzhong FENG Yanguo WANG Qian WU Tieying CAO Jing

(Gamma Knife Treatment Center, The People's Liberation Army 264 Hospital, Taiyuan, 030001, China)

Corresponding author: XIAO Zhenzhong, E-mail: 379563480@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical therapeutic effectiveness and side effects of body-gamma knife in treating the bladder cancer. **Method:** Total of 40 patients with bladder cancer were treated by OUR-QGD body gamma knife. The dosage distribution and other radiotherapeutic plans were established on the basis of the carcinoma position and patient health condition. The dosage was 3.0-4.0 Gy. The isodose curve was 50.0%-65.0%. The target volume(PTV) covered about 95.0% of the clinical target volume(CTV). The radiation was performed 10-12 times for one patients. Adjusting the treating dose based on the age, Karnofsky score, the scope of tumor invasion, CTV and side effect. All the cases were followed-up ranged from 6 to 36 months(averaged 18 months). **Result:** All patients were reexamined 3 months after the treatment. There was 13 cases with complete response, 24 cases partial response, 3 cases stable disease. The short-term effective rate was 92.5%(37/40). The 1-year survival rate was 90.0%(36/40). The side effect and irradiation injury were found during and after therapy, but could continue having therapy and recover. **Conclusion:** Body-gamma knife is effective in the treatment of bladder cancer, with mild to moderate side effect and safety in clinical practice.

Key words bladder cancer; body-gamma knife; stereotaxic technique

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤,在我国人群中发病率较高。其治疗首选根治性膀胱切除术,但此手术创伤大,术后并发症多,且尿流改道使患者生活质量明显下降,许多患者难以接受。同时膀胱癌患者多数年龄较大,基础疾病多,部分患者不能耐受手术^[1]。近年来国内外以保留膀胱、提高生活质量为目的,进行了一些膀胱癌治疗新的探索^[2~4]。我院自 2004 年 1 月~2011 年 3 月采用体部伽玛刀立体定向放射治疗膀胱癌患者 40 例,现报告如下,旨在评价这一疗法的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组膀胱癌患者 40 例,年龄 42~84 岁,中位

年龄 73 岁。其中男 32 例,女 8 例。26 例患者伴有较严重的基础病,包括心脑血管疾病、呼吸系统疾病、肝肾功能不全和糖尿病等,不能耐受全身麻醉;14 例患者拒绝行根治性膀胱切除术,要求保留膀胱。29 例患者临床症状为肉眼血尿,确诊前症状持续时间为 0.5~6 个月,平均 2 个月,3 例为查体彩超发现。全部患者经膀胱镜检查并行病理活检,结果均为尿路上皮肿瘤,包括移行细胞癌 35 例,鳞癌 5 例。肿瘤体积最大者 8 cm×7 cm×7 cm,最小者 2.0 cm×2.4 cm×2.2 cm;肿瘤最长内径≥4 cm 者 15 例,<4 cm 者 25 例。全部患者首次体部伽玛刀立体定向放射治疗前均无全身化疗及盆腔放疗史。所有患者均对治疗方案知情同意。

1.2 治疗方法

采用设备为深圳奥沃国际公司生产的 OUR-

¹解放军 264 医院伽玛刀治疗中心(太原,030001)
通信作者:肖振中,E-mail:379563480@qq.com

QGD 型立体定向体部伽玛刀射线放射治疗系统。CT 定位及每次治疗前患者均予以导尿排空膀胱后注入生理盐水 200 ml, 以保证每次治疗时膀胱保持同一位置。患者平卧于三维坐标的立体定向体架中, 体架内置负压袋, 抽真空成型固定躯体。全组均经螺旋 CT 薄层(3~5 mm)扫描并增强, 获得定位图像, 根据三维治疗计划系统上输入带有定位标记的 CT 图像并依次画出体表轮廓、靶区及周围敏感组织。根据肿瘤大小用不同准直器的焦点在靶区内填充, 形成和靶区形状相似的三维适形高剂量区域, 周围正常器官受量均控制在最小耐受剂量范围之内。计划靶体积(planning target volume, PTV)根据肿瘤所在位置、临床靶体积(clinical target volume, CTV)、患者身体状况与治疗目的制定。计划要求: 使 50% 等剂量线覆盖 100% PTV, 60% 等剂量线覆盖 90% CTV, 70% 等剂量线覆盖 80% 以上的 CTV, PTV 覆盖 95% 以上 CTV。处方剂量 3.0~4.0 Gy/次, 治疗 10~12 次, 治疗总剂量 30~48 Gy。治疗剂量根据患者年龄、临床卡氏评分、肿瘤侵犯范围、CTV、治疗中副反应进行相应调整^[5]。伽玛刀治疗同时均予以对症支持治疗。

1.3 疗效及毒副反应评价

治疗结束后复查盆腔 CT, 根据 WHO 确定的实体瘤近期疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), 以 CR+PR 计算有效率。毒副反应评价参考 WHO 通用标准。

1.4 随访

通过门诊或住院复查血常规、盆腔 CT、膀胱镜以及肝肾功能等, 有相应临床症状时作腹部彩超、胸部 CT 或 ECT 等检查排除转移。对患者放疗后毒副反应、有无复发、复发时间以及复发后肿瘤分期、分级、转移等情况和复发后的治疗方案进行随访。随访资料完整。随访时间 6~36 个月, 平均 18 个月。

2 结果

2.1 治疗效果

所有患者均完成整个治疗。治疗后, 血尿、尿频、尿急症状均有不同程度的改善, 临床症状缓解率为 100%。治疗结束后 3~6 个月复查盆腔 CT 等, 并跟踪随访。其中 CR13 例, PR24 例, SD3 例。近期总有效率(CR+PR)92.5% (37/40)。1 年生存率为 90.0% (36/40), 2 年生存率为 72.5% (29/40)。

2.2 毒副反应

急性放射性膀胱反应 0 级 25 例, I 级 14 例, II 级 1 例, 各系统无 IV 级急性毒性反应发生。晚期放射损伤主要为膀胱和肠道损伤, 膀胱损伤 I 级 8 例, II 级 1 例, III 级 1 例; 肠道损伤 I 级 5 例, II 级 1

例, 无 III 级以上放射性肠道损伤。

3 讨论

膀胱癌在欧美国家中占泌尿生殖系肿瘤的第 2 位, 仅次于前列腺癌, 在我国占泌尿生殖系肿瘤发病率的第 1 位^[6]。传统的手术切除是治疗膀胱癌最有效的治疗手段, 而晚期膀胱癌和高龄患者, 尤其是伴有严重心、肺、脑并发症而不宜承受较大手术创伤或拒绝手术者, 目前临床上开始尝试采用保留膀胱的综合治疗方法, 以改善患者的生活质量和延长其生命。我们尝试给予患者体部伽玛刀立体定向放射治疗, 取得较好疗效, 明显改善了患者的血尿、尿频、尿急、尿痛症状, 3 个月后复查 CT, 肿瘤显著缩小。

体部伽玛刀是利用能产生 γ 射线的 ^{60}Co 作为放射源, 根据几何聚焦原理, 将 30 束 γ 射线从不同方向和位置通过三种型号(10、30、50 mm)准直器做非共面椎体旋转聚焦照射。其剂量分布的最大特征是高剂量集中在靶区, 靶外剂量递减十分陡峭, 半影区范围小(20%~80% 等剂量线范围在 5~10 mm), 具有“刀”的特性, 尤其适用于病灶周围有不能受高剂量照射的重要且不敏感的组织 and 器官。体部伽玛刀作为一种填充式三维适形放疗, 可以产生类似于粒子植入的剂量分布特点既填充式三维适形, 使放射高剂量区的立体分布和肿瘤的立体形态基本一致, 从而有利于靶区高剂量的提升及靶区外正常组织的保护。由于中心剂量高且具有适形的特点, 因而显著提高了肿瘤治疗的疗效, 降低了放射反应的发生率和损伤程度^[7,8]。本研究中, 体部伽玛刀治疗膀胱癌可使局部肿瘤短期内受到大剂量照射, 致大量肿瘤细胞能在较短时间内坏死, 瘤体迅速缩小, 从而改善血尿等临床症状, 延长生存期。

体部伽玛刀治疗最大的优势在于更好的保护周围正常组织, 降低放疗引起的毒副反应。膀胱是中空含液器官, 放射治疗较严重的并发症为放射性膀胱炎、膀胱纤维化及挛缩性膀胱, 个别超量者可出现膀胱直肠瘘或膀胱阴道瘘。本组患者治疗过程中无严重并发症, 部分患者有轻度下腹不适、稀便、排便次数增多及尿频、尿急、尿痛等, 经对症处理后均能耐受并完成治疗。

体部伽玛刀治疗膀胱癌的关键是每次治疗膀胱位置的重复性。因膀胱随充盈尿量的多少发生变化, 膀胱肿瘤的位置亦随之变化, 故每次治疗时尿量保持相对一致才能保证治疗的准确性。故本研究采取定位前及每次放疗前予以患者导尿排空膀胱后注入等量盐水的方法, 保证了膀胱位置的重复性。

综上所述, 对于不愿意或不能耐受手术、失去

(下转第 912 页)

于表浅性肿瘤或 T_1 、 T_2 期肿瘤。结果提示尿 NMP22 含量可反映肿瘤的浸润深度和恶性程度,对膀胱癌的预后具有评估作用;未发现肿瘤大小与尿 NMP22 之间存在相关性^[16]。本研究发现膀胱癌术后 2 周尿 NMP22 含量与肿瘤术前的浸润程度、体积大小和数目多少呈正相关,且差异有统计学意义($P < 0.05$),但 G_1 和 G_2 肿瘤与 G_3 肿瘤之间尿 NMP22 含量的均值比较,差异无统计学意义($P = 0.2452$),与文献报道的结果有差异。

膀胱镜下的组织活检仍然是诊断膀胱癌术后复发的临床金标准。本研究结果表明,尿 HGF 和 NMP22 是诊断膀胱癌术后复发的良好标志物,与尿脱落细胞学和膀胱镜检查相比,前者有更高的敏感性和预测性,且具有定量和无创伤的特点。尿 HGF 和 NMP22 含量与肿瘤的浸润深度、分化程度及体积大小等生物学特性密切相关。由此认为,检测两种标志物虽然不能完全取代 VUC 和膀胱镜检查,却能够提高临床上膀胱癌的早期诊断和术后复发监测及预后评估的能力。因此,进行更大样本的深入研究很有必要。

参考文献

- [1] KAUFMAN D S, SHIPLEY W U, FELDMAN A S. Bladder cancer[J]. Lancet, 2009, 374(9685):239—249.
- [2] 杨为民,卢童. 常用激光技术治疗表浅性膀胱肿瘤的现况[J]. 临床泌尿外科杂志,2008,23(7):485—488.
- [3] 朴永锋,刘鹏,朴春南. NMP22 在膀胱癌诊断中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2008,14(2):154.
- [4] ABEL P D. Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Brit J Urol, 1998,62:103.
- [5] 高建国,田涛,宋亚林等. 围手术期大剂量吡柔比星膀胱灌注预防膀胱癌复发的临床观察[J]. 中华外科杂志,2010,48(21):1650—1652.
- [6] 罗金荣. 膀胱内灌注吡柔比星防治膀胱癌切除术后复发 48 例疗效分析[J]. 中国临床研究,2011,20(7):

593—594.

- [7] HADDAD R, LIPSON K, WEBB C P. Hepatocyte growth factor expression in human cancer and therapy with specific inhibitors[J]. Anticancer research, 2001, 21:4243—4252.
- [8] ROSEN E M, JOSEPH A, JIN L, et al. Regulation of scatter factor production via a soluble inducing factor[J]. J Cell Biol, 1994, 127(1):225—259.
- [9] JOSEPH A, WEISS G H, JIN L, et al. Expression of scatter factor in human bladder carcinoma[J]. J. Natl. Cancer Inst, 1995, 87(5):372—379.
- [10] LI B, KANAMARU H, NORIKI S, et al. Differential expression of hepatocyte growth factor in papillary and nodular tumors of the bladder[J]. Int J Urol, 1998, 5(5):436—476.
- [11] GHOUSSOUB R A, DILKON D A, AQUILA T, et al. Expression of c-met is a strong independent prognostic factor in breast carcinoma[J]. Cancer, 1998, 82:1513—1520.
- [12] BEREZNEY R, COFFEY D S. Identification of a unclear protein matrix[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1974, 60:1410—1417.
- [13] KEESEE S K, BRIGGMAN J V, THILL C, et al. Utilization of unclear matrix protein for cancer diagnosis[J]. Crit Rev Eukaryot gene Ext, 1996, 6(2):189—214.
- [14] GROSSMAN H B, SOLOWAY M, MESSING E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point of care proteinomic assay[J]. JAMA, 2006, 295:299—305.
- [15] 苏大军,宋力. 尿核基质蛋白 22 在膀胱移行细胞癌诊断和术后复发监测中的应用[J]. 第四军医大学学报, 2007,28(8):706—708.
- [16] 马利民,张跃平,张芹等. 尿核基质蛋白检测在膀胱癌诊断中的应用价值评定[J]. 临床泌尿外科杂志, 2005,20(3):175—177.

(收稿日期:2011-10-13)

(上接第 908 页)

手术指征及年老体弱等膀胱癌患者,可应用体部伽玛刀治疗。其临床疗效较好,毒副作用小,且保留了排尿功能,是一种较好的局部治疗手段。本研究的局限在于病例数较少,需要大样本前瞻性随机对照研究进一步证实本研究结果。

参考文献

- [1] 张建军,苟欣. 腹腔镜下根治性全膀胱切除术应用进展[J]. 实用癌症杂志,2009,24(06):680—682.
- [2] 刘智慧,姜涛,钟守斌,等. 三维适形放射治疗膀胱癌的效果[J]. 实用医药杂志,2006,23(08):923—924.
- [3] 黄金明. TURBT 治疗高龄浸润性膀胱癌的临床观察[J]. 中外医疗,2010,(09):57—58.
- [4] 郭子倩,牛立志,贺铁松,等. ¹²⁵I 粒子永久置入近距离

内放射治疗进展期膀胱癌[J]. 交通医学,2007,21(03):262—263.

- [5] 夏廷毅. 全身 γ -刀临床诊疗指南及技术操作规范讨论稿[J]. 中国肿瘤杂志,2006,15(8):500—502.
- [6] 王月生,钟惟德. 现代膀胱癌发病因素的流行病学分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2010,2960:363—366.
- [7] 张丽萍,聂青,康静波,等. 伽玛刀联合热疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效[J]. 癌症,2008,27(11):1204—1207.
- [8] 齐文杰,聂青,康静波,等. 体部伽玛刀治疗局部晚期小细胞癌临床疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(15):1187—1189.

(收稿日期:2011-09-03)