

# 浸润性膀胱癌的保留膀胱综合治疗方法的临床观察

张国辉<sup>1</sup> 李志辉<sup>1</sup> 关亚伟<sup>1</sup> 廖秀梅<sup>1</sup> 狄桂萍<sup>1</sup> 郑清友<sup>1</sup> 张水文<sup>1</sup> 郭岩杰<sup>1</sup>  
张勇<sup>1</sup> 贾卓敏<sup>1</sup> 艾星<sup>1</sup> 臧桐<sup>1</sup> 孙凤玲<sup>1</sup> 高峰<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探索保留膀胱手术+膀胱内灌注化疗+动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌的临床疗效。方法:2003年5月~2012年2月,对经尿道膀胱肿瘤电切或膀胱部分切除后确诊为浸润性膀胱癌(T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)的56例保留膀胱的患者,给予动脉灌注化疗加膀胱灌注化疗。结果:56例患者均获得随访,随访6~98个月,平均36个月,53例(94.6%)患者无复发及转移,3例(5.4%)分别在术后6、8、12复发,复发患者均给予全膀胱切除术,无死亡病例,没有明显并发症。结论:保留膀胱手术后确诊的局限性浸润性膀胱癌的患者,采用经髂内动脉灌注化疗+膀胱内灌注化疗的联合治疗方法,能明显的提高疗效,有效地减少肿瘤的复发,显著的降低了静脉化疗的副作用,提高了患者的生活质量,患者易于接受,值得进一步探讨。

**[关键词]** 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(2012)10-0756-03

## Observation on the combining therapy with retaining bladder for invasive bladder cancer patients

ZHANG Guohui LI Zhihui GUAN Yawei LIAO Xiumei DI Guiping  
ZHEN Qingyou ZHANG Shuiwen GUO Yanjie ZHANG Yong JIA Zhuomin  
AI Xing ZANG Tong SUN Fengling GAO Feng

(Department of Urology, General Hospital of Beijing Command, Beijing, 100700, China)

Corresponding author: ZHANG Guohui, E-mail: ghz1188@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy of combinations of operation and infusion chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for bladder cancer with muscle invasion. **Method:** Fifty-six patients diagnosed of invasive bladder cancer(T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) using TURBT or partial resection of the bladder + the iliac artery chemotherapy + bladder infusion chemotherapy. **Result:** Fifty-six patients were followed up from 6 to 52 months, 53 cases survived without relapse or metastasis. 3 cases relapse occurred, at 6, 8, 12 months after bladder-sparing surgery. Cystectomy were performed for local failure in 3 patients. Intra-arterial chemotherapy was well tolerated without severe systemic or local toxicities. **Conclusion:** Preliminary results showed that, confirmed the limitations of invasive bladder cancer patients, after the operation, using the intra-arterial chemotherapy + bladder infusion chemotherapy in the treatment method, could significantly improve the efficacy and effective in reducing tumor recurrence, significantly reduce the side effects of intravenous chemotherapy and improve the quality of life of patients. It is worth further exploration.

**Key words** invasive bladder cancer; Retain bladder surgery; intra-arterial chemotherapy; bladder infusion chemotherapy

膀胱癌是最常见的泌尿系肿瘤,临床上将肿瘤侵犯达到或超过膀胱肌层称为浸润性膀胱癌,复发转移率高、预后差。目前浸润性膀胱癌的首选治疗术式是根治性膀胱切除术,但由于手术创伤大,术后排尿方式发生改变患者的生活质量下降,导致许多患者不愿接受该手术方式。近年来,经尿道膀胱肿瘤电切(TURBT)的技术和设备、化疗及放疗技术均有了较大的进步,国内外的学者均在探索各种在不降低疗效、保留膀胱功能的前提下综合治疗浸润性膀胱癌的方法,并且取得了一定的经验。本文通过收集整理2003年5月~2012年2月我院

经保留膀胱手术后确诊为浸润性膀胱癌(T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)的56例患者,给予动脉灌注化疗加膀胱灌注化疗的病例资料,借以分析探讨浸润性膀胱癌的保留膀胱综合治疗方法的可行性及安全性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

56例患者临床表现多为无痛性全程血尿,其中男48,女8例;年龄42~80岁,平均65.6岁。60岁以下29例,60~80岁27例。肿瘤单发病例41例,多发病例15例。初发癌50例,复发癌6例,复发者均为浅表性膀胱癌经多次TURBT后,转为浸润性膀胱癌,其中1例原为浅表性膀胱癌复发6次。

<sup>1</sup>北京军区总医院泌尿外科(北京,100700)

通信作者:张国辉, E-mail: ghz1188@163.com

肿瘤临床分期(2002年WHO TNM分期):56例均为 $T_2N_0M_0$ 。病理分级:膀胱移行上皮50例(I级9例,II级16例,III级22例,III、IV级3例),移行上皮、鳞状上皮癌混合癌6例。病理分级 $G_1$  15例, $G_2$  36例, $G_3$  5例。

手术治疗前患者情况:脑梗死、偏瘫3例;室性早搏11例;ST-T段改变18例;心肌梗死6例;安装心脏起搏器5例;间质性肺炎1例;肾功能轻度异常6例;肝功能轻度异常5例。

## 1.2 治疗方法

**1.2.1 手术治疗方法** 56例患者在连续硬膜外或全麻下,采用TURBT 48例,TURBT术中转为膀胱部分切除3例,膀胱部分切除5例。经尿道电切时深达膀胱肌层,切缘致距肿瘤边缘1 cm,基底部电灼创面止血。膀胱部分切除时行膀胱全层切除,切缘致距肿瘤边缘1.5 cm。

**1.2.2 膀胱灌注化疗方法** 手术结束24小时内灌注23例,手术结束1周内灌注28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,保留30 min,周1次,8周后改为每个月1次至1年或1年半。

**1.2.3 动脉灌注化疗方法** 手术后确诊肿瘤临床分期 $T_2N_0M_0$ 后,充分向患者及其家属介绍病情和治疗建议,并征得其同意选用动脉灌注化疗方法。术后1周内开始行动脉灌注化疗,每月1次连续3次,改为3个月1次连续3次。选用由吡柔比星40 mg/ $m^2$ 、5-Fu 1.0 g/ $m^2$ 、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F<sub>5</sub>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 d。

**1.2.4 临床复查及监测方法** 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。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。

## 2 结果

患者术后随访6~98个月,平均36个月,53例(94.6%)患者无复发及转移,3例(5.4%)分别在术后6、8、12复发,复发患者均给予全膀胱切除术,无死亡病例。经动脉灌注化疗局部不良反应和全身副作用很轻,56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。3例(5.4%)患者出现发热(38~38.53℃),对症处理后好转。13例(23.2%)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,2例(3.6%)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

临床上对于浸润性膀胱癌的治疗首选根治性全膀胱切除术,但由于手术创伤大,术后的并发症发生率较高,患者的生活质量下降,很多患者不愿接受。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。

膀胱癌的主要血供来自髂内动脉,髂内动脉灌注化疗可提高肿瘤血管药物浓度,全身反应少,其疗效是静脉给药的2~4倍<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。膀胱部分切除和TURBT是目前治疗膀胱癌保留膀胱最常用的两种术式,而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。董超雄等<sup>[2]</sup>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%。本研究应用TURBT或膀胱部分切除术后给予髂内动脉灌注化疗栓塞和膀胱灌注化疗治疗的56例肌层浸润性膀胱癌患者,术后随访6~98个月,平均36个月,53例(94.6%)患者无复发及转移,3例(5.4%)分别在术后6、8、12复发,无死亡病例,复发率明显低于文献报告水平。证实了手术、髂内动脉化疗栓塞、膀胱灌注化疗联合治疗肌层浸润性膀胱癌,创伤性小,无需尿流改道,复发率、病死率低,能明显改善肌层浸润性膀胱癌患者的预后。

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<sup>[4]</sup>,其中经股动脉穿刺皮下埋置PCS药泵(盒)IAC法,若多次化疗,既经济又可免去反复穿刺置管的痛苦。但化疗后局部血管收缩甚至闭塞、血栓形成、侧支循环建立、肿瘤供血再分布和多次用同种药物后致肿瘤耐药,可使后期化疗疗效降低。单侧或双侧超选择性膀胱动脉IAC,化疗、栓塞作用区域更准确,对肿瘤杀伤作用更强。但要求供血动脉较粗大、操作技术高,仅适于肿瘤局限或单发、供血动脉显影清晰者。经单侧或双侧髂动脉IAC法应用最广,作用于全

盆腔内淋巴结,广泛杀灭肿瘤转移及残存病灶,但必然有部分药物为非靶器官、组织摄取。本研究采用经双侧髂动脉 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,达到杀死肿瘤组织、破坏肿瘤新生血管的目的。通过这种方式给药后,对膀胱粘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,可以弥补手术不足,促使原位癌或残存的癌细胞消亡,清除转移灶,充分发挥化疗药的效率,从而减少复发率,降低病死率。

经动脉灌注化疗抗肿瘤作用最主要因用药后立即使药物直达并浓聚于膀胱组织,而肿瘤组织生长迅速、供血丰富、摄取药物多,局部形成了药物的高度浓聚,而周期非特异性药物(铂类、阿霉素类)对肿瘤细胞的作用强而快,剂量反应曲线接近直线,首次循环的高药物浓度是其抑癌作用中最重要的因素,适用于一次推注。部分药物如阿霉素类不经肝脏等器官的代谢就直接为肿瘤细胞摄入,杀伤作用亦远强于经静脉给药的治疗。化疗药物经肿瘤后进入静脉,再经心脏循环后回到肿瘤组织作用,强化了抗肿瘤效果。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<sup>[5]</sup>。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<sup>[6]</sup>。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<sup>[7]</sup>。故本研究中,笔者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。

经动脉灌注化疗局部不良反应和全身副作用很轻。研究中 56 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。3 例(5.4%)患者出现一过性发热(37.5~38.8℃),对症处理后好转。13 例(23.2%)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,2 例(3.6%)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。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<sup>[8]</sup>要低。本研究证实 IAC 对患者打击小,适应证宽,高龄、体质差及不能耐受手术、全身(经静脉)化疗患者亦能安全耐受介入化疗。

同手术、全身化疗等膀胱癌治疗方法一样,经动脉灌注化疗的疗效与肿瘤分期密切相关。国内外有学者提出肌层浸润性膀胱癌单纯采用保留膀胱的手术、膀胱灌注化疗不能解决术后复发的问題,为此本研究采用保留膀胱的手术、膀胱灌注化疗及动脉灌注化疗相结合的方法,使患者的治疗效果明显改善。

通过研究,我们认为保留膀胱的手术、膀胱灌注化疗及动脉灌注化疗(采用吡柔比星 40 mg/m<sup>2</sup>、5-Fu 1 000 mg/m<sup>2</sup>、羟基喜树碱 30 mg/m<sup>2</sup> 方案)相结合的方法,是肌层浸润性膀胱癌的高效、安全治疗方法之一,能有效地减少肿瘤的复发,提高患者的生活质量,患者易于接受,值得进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] 许彪,文斌,刘惕生,等.介入联合手术治疗浸润性膀胱癌[J].介入放射学杂志,2007,26:35-38.
- [2] 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):1021-2023.
- [3] 冯杰,徐克海,王成刚,等.保留膀胱综合治疗浸润性膀胱癌疗效评价[J].当代医学,2011,17(8):13-14.
- [4] 高鹏,丁强,方祖军,等.新辅助介入化疗后经尿道切除治疗治疗浸润性膀胱癌[J].临床泌尿外科杂志,2007,22(9):664-665.
- [5] 赵良运,丘少鹏,刘卓炜,等.经动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌的临床疗效观察[J].中国现代医学杂志,2005,15(19):2988-2991.
- [6] RYAN C,VOGELZANG N. Gemcitabine in the treatment of bladder cancer[J]. Expere Opin pharmacy other,2010,1:547-553.
- [7] 李长福,陈永胜,杨魏,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):2-3.
- [8] 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:2012-02-19)