

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗
浸润性膀胱癌

孙 昊, 李晓光, 金征宇, 杨 宁, 刘 巍, 潘 杰,
张晓波, 石海峰, 周 慷, 王志伟

【摘要】 目的 评价经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗膀胱癌的疗效及安全性。**方法** 2008 年 6 月至 2009 年 12 月,对 23 例浸润性膀胱癌患者行 50 例次经导管双侧髂内动脉灌注化疗,化疗药物为吉西他滨和顺铂。**结果** 全部患者双侧髂内动脉插管均成功,术后不良反应包括发热 4 例次(8%),恶心、呕吐 15 例次(30%),厌食 5 例次(10%),穿刺点血肿 4 例次(8%),白细胞降低($< 3 \times 10^9/L$)1 例次(2%)。经导管灌注化疗后,完全缓解(CR)2 例(8.7%),部分缓解(PR)20 例(87.0%),病情稳定(SD)1 例(4.3%)。PR 患者瘤体明显缩小,接受经尿道膀胱肿瘤电切术。全部病例随访 3~12 个月,平均 5 个月。肿瘤复发 3 例(13.0%),再次行经尿道膀胱肿瘤电切术。**结论** 经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌有效、安全。

【关键词】 浸润性膀胱癌;经导管,灌注化疗;经尿道切除

中图分类号:R737.14 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-06-0454-04

Transcatheter bilateral iliac arterial perfusion chemotherapy for the treatment of invasive bladder cancer SUN Hao, LI Xiao-guang, JIN Zheng-yu, YANG Ning, LIU Wei, PAN Jie, ZHANG Xiao-bo, SHI Hai-feng, ZHOU Kang, WANG Zhi-wei. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: JIN Zheng-yu

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic efficacy and safety of transcatheter bilateral iliac arterial perfusion chemotherapy for invasive bladder cancer. **Methods** From June 2008 to December 2009, 23 patients with invasive bladder cancer were treated with a total of 50 therapeutic courses of bilateral iliac arterial perfusion chemotherapy. The chemotherapeutic agents used were gemcitabine and cisplatin. **Results** The bilateral iliac arterial catheterization succeeded in all patients. Side-effects included fever ($n = 4$, 8%), nausea and vomiting ($n = 15$, 30%), anorexia ($n = 5$, 10%), hematoma at puncture site ($n = 4$, 8%) and decreased WBC count ($< 3 \times 10^9/L$, $n = 1$, 2%). After bilateral iliac arterial perfusion chemotherapy, complete remission (CR), partial remission (PR) and stabilization of disease (SD) was obtained in 2 cases (8.7%), 20 cases (87%) and 1 case (4.3%), respectively. The tumor size in partial remission patients showed an obvious reduction and additional transurethral electro-resection of the residual bladder cancer was carried out. All cases were followed up for 3 to 12 months (mean 5 months). Three cases (13.0%) had local recurrence and transurethral electro-resection had to be employed again. **Conclusion** Transcatheter bilateral iliac arterial perfusion chemotherapy is an effective and safe treatment for invasive bladder cancer. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 454-457)

【Key words】 invasive bladder cancer; transcatheter infusion chemotherapy; transurethral resection

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,在我国人群中发病率较高。病理形态以上皮性肿瘤为主,其中绝大多数为移行细胞乳头状肿瘤^[1]。浸润性膀

胱癌是指临床分期为 T₂、T₃ 及 T₄ 期的肿瘤,其治疗首选根治性膀胱切除术,但此手术创伤大,术后患者生活质量下降,许多患者难以接受。膀胱癌患者多数年龄较大,基础疾病较多,部分患者不能耐受手术。随着经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)、化疗

和介入放射技术的不断进步,已有一些研究报道在保留膀胱前提下综合治疗浸润性膀胱癌^[2-8]。本研究总结我院自 2008 年 6 月至 2009 年 12 月共 23 例浸润性膀胱癌患者行 50 程经导管双侧髂内动脉灌注化疗情况,旨在评价这一疗法的疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2008 年 6 月至 2009 年 12 月 23 例浸润性膀胱癌患者纳入本研究,年龄 41 ~ 88 岁,平均 71 岁。其中男 17 例,女 6 例。16 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,7 例患者拒绝行根治性膀胱切除术,要求保留膀胱。临床症状均为肉眼血尿,确诊前症状持续时间为 0.5 至 6 个月,平均为 2 个月。全部患者经膀胱镜检查并行病理活检,病理结果均为尿路上皮肿瘤,包括移行细胞癌 20 例,鳞癌 3 例。根据 B 超、CT 及膀胱镜检查结果进行肿瘤 TNM 临床分期,其中 T₂ 期 15 例, T₃ 期 8 例。23 例患者中,19 例为新发病例,4 例曾因浅表性膀胱癌行 TURBT 术,为术后复发,全部患者首次灌注化疗前均无全身化疗、盆腔放疗或中药治疗史。

1.2 治疗方法

全部患者均经泌尿外科、放射科介入治疗中心及相关临床科室会诊,与患者家属讨论后决定采用经导管双侧髂内动脉灌注化疗,根据患者体表面积及既往灌注化疗后反应,确定化疗用药及剂量,术前行常规准备并签署手术知情同意书。

行双侧腹股沟消毒铺巾,股动脉鞘 2%利多卡因局麻后,采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,置入 5 F 动脉鞘,DSA 机透视下,由导丝引入 5 F 猪尾导管行盆腔动脉造影,然后使用 5 F Cobra 导管

成祥或 5 F Robert 子宫动脉导管分别超选择插入双侧髂内动脉前干,给予吉西他滨 800 ~ 1 600 mg、顺铂 40 ~ 100 mg 生理盐水溶化液。若造影显示肿瘤染色明显,于患侧灌注全量 2/3,另一侧灌注全量 1/3,否则双侧各灌注 1/2,灌注方法为缓慢手推。动脉灌注化疗前静注盐酸昂丹司琼 8 mg 并予生理盐水 1 000 ml 水化,灌注化疗后立即常规行静脉滴注生理盐水 2 000 ~ 3 000 ml 水化。术后给予保肝药并预防性静脉使用广谱抗生素,监测生命体征及不良反应并对症处理。术后 3 周门诊行 BUS、CT 等影像学检查或复查膀胱镜评价疗效并决定后续治疗。

2 结果

23 例患者分别行 1 至 6 程经导管双侧髂内动脉灌注化疗,平均为 2 程,共计 50 程。

2.1 血管造影检查

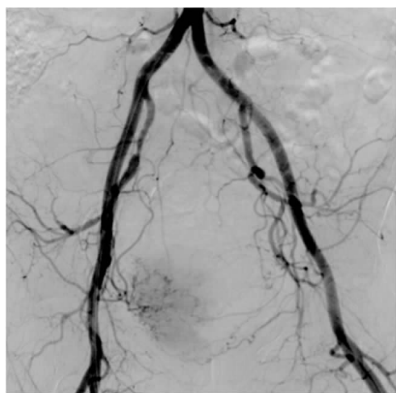
全部患者双侧髂内动脉插管均成功。7 例 (30.4%)造影显示肿瘤染色(图 1),余造影结果未见明显异常。

2.2 疗效

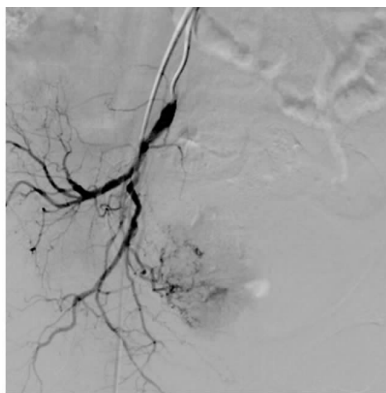
第 1 疗程介入治疗术后 3 d 内,15 例 (65.2%)患者血尿消失,8 例 (34.8%)转为镜下血尿。根据实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST, 2000 年),经导管灌注化疗后,完全缓解 (CR)2 例 (8.7%)(图 2),部分缓解 (PR)20 例 (87.0%)(图 3、4),病情稳定 (SD)1 例 (4.3%)。PR 患者接受经尿道膀胱肿瘤电切术。

随访 3 ~ 12 个月,平均 5 个月。随访期间肿瘤复发 3 例 (13.0%),全部为 PR 患者,分别在 TURBT 术后 3、7、10 个月发现,均为浅表性肿瘤,再次行 TURBT。

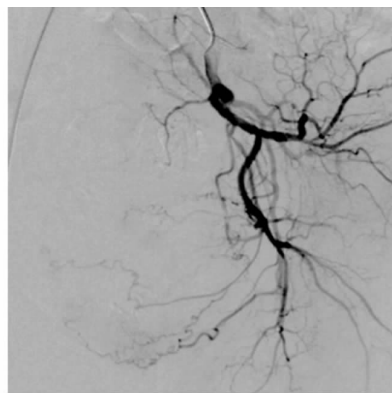
2.3 术后不良反应



a 盆腔动脉造影显示膀胱异常片状肿瘤染色,右侧明显



b 超选择双侧髂内动脉前干造影显示右侧髂内动脉前干分支为肿瘤主要供血动脉



c 左侧髂内动脉前干分支也参与肿瘤供血

图 1 膀胱移行细胞癌 T₃ 期 DSA 血管造影



图 2 膀胱移行细胞癌 T₃ 期灌注化疗前后图像
a 介入化疗前盆腔增强 CT 显示膀胱壁毛糙增厚,底部左侧可见软组织占位,侵及浆膜面
b 1 次介入化疗后盆腔增强 CT 显示病灶缩小,膀胱壁较前光整
c 3 次介入化疗后盆腔平扫 CT 显示原病灶消失

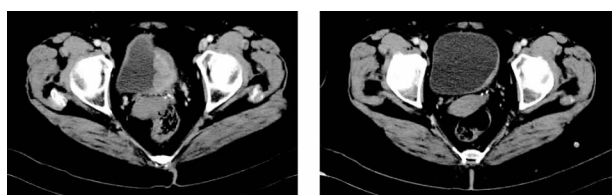


图 3 膀胱移行细胞癌 T₃ 期介入术后
a 介入化疗前盆腔增强 CT 显示膀胱左侧壁软组织占位,侵及浆膜面
b 2 次介入化疗后盆腔平扫 CT 显示膀胱左侧壁增厚

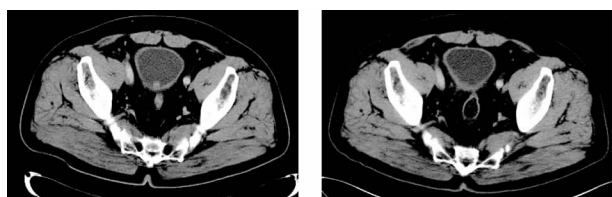


图 4 膀胱鳞状细胞癌 T₂ 期术后部分缓解
a 介入化疗前盆腔平扫 CT 显示膀胱底部软组织结节
b 3 次介入化疗后盆腔平扫 CT 显示膀胱底部增厚,膀胱镜检查示膀胱底部增厚,可见点状突起

图 4 膀胱鳞状细胞癌 T₂ 期术后部分缓解

发热 4 例次(8%),体温为 38.0 至 39.0℃,对症治疗后 1~4 d 体温恢复正常;恶心、呕吐 15 例次(30%),厌食 5 例次(10%),穿刺点血肿 4 例次(8%),对症治疗后 1~4 d 好转;白细胞降低($< 3 \times 10^9/L$)1 例次(2%),予重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射 900 μg 后,白细胞升至正常范围。无严重不良反应发生。

3 讨论

膀胱癌具有多灶性、浸润性和易复发等特点,以往首选全膀胱根治性切除术,但该手术创伤大,并发症多,对患者全身状况要求较高,术后尿流改道使患者自主排尿功能丧失,同时尚存在尿道肿瘤复发等问题,患者术后生活质量明显下降,远期生存率较低。传统的甲氨蝶呤 + 长春新碱 + 阿霉素 + 顺铂(MVAC)方案全身化疗对浸润性膀胱癌总有效率达到 70%,但因为骨髓抑制等不良反应较大使临床应用受到很大限制^[9]。近年来随着诊疗技术的不断提高,浸润性膀胱癌的治疗逐渐发展为术前、

术后化疗、放疗配合保留膀胱手术,包括膀胱部分切除术和 TURBT 术的综合治疗方法。Sternberg 等^[2]报道对 104 例浸润性膀胱癌患者行术前新辅助化疗 3 个疗程,77 例(74.0%)临床分期降低,5 年生存率为 69%,其中 65 例(65/77,84.4%)行保留膀胱手术。Rodel 等^[3]报道 415 例局部浸润性膀胱癌患者行 TURBT 术后采用化疗或局部放疗,有效率为 72.0%,10 年生存率为 42.0%,生存者中 80.0%保留膀胱,功能完整。Shipley 等^[4]报道 124 例浸润性膀胱癌患者行新辅助化疗或放疗后接受保留膀胱手术,5 年及 10 年生存率分别为 46%和 45%,与同期行膀胱根治性切除的病例差异无统计学意义。

选择性动脉化疗较全身静脉化疗有如下优势:

①经髂内动脉灌注化疗后局部组织药物浓度是全身给药的 200~400 倍,而肿瘤组织内药物浓度是正常组织的 5~20 倍,使肿瘤病灶处化疗药物浓度明显升高,作用时间延长,可以有效地达到杀灭肿瘤组织细胞、破坏肿瘤新生血管的目的,同时对盆腔内血管、淋巴结癌灶浸润也有肯定的作用^[5]。②肿瘤细胞对化疗药物的反应取决于初始剂量,反复小剂量给药易导致耐药,经动脉灌注化疗初始剂量较大可以明显降低耐药的发生率^[10]。③化疗药物的药过效应使膀胱肿瘤中药物浓聚,可有效降低其在全身的浓度分布,降低心、脑、肝、肾等重要器官的损伤。髂内动脉各中、小分支血管的起源、开口位置和走行有许多变异^[11],膀胱血供来自髂内动脉前干,所以经导管行膀胱癌灌注化疗时,将导管头避开臀上动脉开口,置于髂内动脉前干内即可,在保证疗效的同时降低了精细超选择操作的血管创伤,也减少了手术耗材,缩短手术时间。许彪等^[6]报道 20 例膀胱癌介入化疗前髂内动脉造影,11 例(55%)显示肿瘤染色,高于本研究中血管造影肿瘤染色的阳性率 30.4%(7/23),这可能与该研究组中 T₃、T₄ 期患者较多(12/20,60%),而本研究中以 T₂ 期患者为主(15/23,65.2%)有关。

本研究结果显示,经导管灌注化疗后,CR 2 例(8.7%),PR 20 例(87.0%),与高鹏等^[5]报道 CR 6.7% (1/15)和 PR 93.3%(14/15)结果相近,明显高于许彪等^[6]报道有效率 60%。这可能与本研究及高鹏等^[5]研究中采用吉西他滨作为主要化疗药物有关。吉西他滨为阿糖胞苷代谢产物,主要作用于 DNA 合成 S 期的肿瘤细胞,兼具细胞毒性作用,与细胞周期非特异性药物顺铂联合使用效果较好^[12]。本研究中 1 例 SD 患者,第 1 程治疗后白细胞明显降低,故未继续行介入化疗。

本组患者术后不良反应包括发热、恶心、呕吐,厌食,穿刺点血肿和白细胞降低,对症治疗后均恢复正常,无严重不良反应发生。既往研究中多为化疗栓塞和经内置药泵给药,易发生误栓臀上动脉、盆腔器官缺血和感染等较严重并发症^[6-8]。在保证疗效的前提下,经导管双侧髂内动脉前干灌注化疗是更安全的治疗方法。

本研究中经导管双侧髂内动脉灌注化疗后浸润性膀胱癌瘤体缩小甚至消失,为患者争取到 TURBT、保留膀胱正常功能的机会,术后无严重不良反应,随访结果满意。因此经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌有效、安全。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] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 900 - 909.

- [2] Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy?[J]. Cancer, 2003, 97: 1644 - 1652.
- [3] Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results[J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 3061 - 3071.
- [4] Shipley WU, Kaufman DS, Lane SC, et al. Selective bladder preservation by ombined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer [J]. Urology, 2002, 60: 62 - 67.
- [5] 高 鹏, 丁 强, 方祖军, 等. 新辅助介入化疗后经尿道切除治疗浸润性膀胱癌[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22: 664 - 665, 668.
- [6] 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, 16: 35 - 38.
- [7] 申东峰, 谢春明. 化疗栓塞与化疗灌注在中晚期膀胱癌治疗中的对照研究[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26: 1265 - 1268.
- [8] 周 俊, 袁建华, 杨文铎, 等. 浸润性膀胱癌术前动脉化疗的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24: 542 - 544.
- [9] Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer[J]. Lancet Oncol, 2002, 3: 738 - 747.
- [10] 黄埔处, 王良圣. 经动脉灌注区域化疗治疗浸润性膀胱癌[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2000, 20: 226 - 227.
- [11] 姚绍鑫, 崔慧先, 崔进国. 盆腔肿瘤介入治疗的应用解剖研究[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 29 - 31.
- [12] 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]. J Clin Oncol, 2000, 18: 3068 - 3077.

(收稿日期:2010-03-29)