

#肿瘤介入#

经导管动脉灌注化疗治疗膀胱癌的研究

王健 邹英华 蒋学祥 张晓锦 吕永兴 彭勃

=摘要> 目的 总结大剂量顺铂+ 阿霉素方案经导管髂内动脉灌注治疗膀胱癌的近期疗效。**方法** 对 76 例经病理证实且肾功能正常的膀胱癌患者行大剂量顺铂+ 阿霉素髂内动脉灌注化疗。对比观察治疗前后肿瘤组织病理及超微结构的变化。**结果** 76 例患者中, 完全缓解(CR) 11 例(14. 47%), 部分缓解(PR) 45 例(59. 21%), 无效者 20 例(26. 32%), 总反应率 73. 68%。有病理学资料的 42 例患者中, 化疗后, 8 例(19. 05%) 移行细胞癌肿瘤分级有所降低, 6 例(14. 29%) 病理学检查肿瘤细胞消失。肿瘤细胞超微结构的改变明显。**结论** 大剂量顺铂+ 阿霉素方案对于膀胱癌疗效明显, 值得推广, 但肾功能异常者应慎用该方案。

=关键词> 膀胱癌 介入放射学 治疗

A study on transcatheter intra2arterial chemotherapy for bladder cancer WANG Jian, ZOU Yinghua, JIANG Xuexiang, et al. Department of Radiology, The First Hospital of Beijing Medical University, Beijing 100034

=Abstract> Objective To evaluate the short2term effects of transcatheter intra2arterial chemotherapy with high2dose CDDP and ADM on bladder cancer. **Materials and Methods** 76 patients with pathologically confirmed bladder cancer were treated with high2dose CDDP and ADM by transcatheter intra2arterial perfusion chemotherapy. The doses were CDDP: 100mg/ m², ADM: 30mg/ m². With 2 cycles by an interval of 3~ 4 weeks, pathological changes before and after the therapy under optical microscope and electron microscope were compared. The short2term effects and side effects of this method were analyzed. **Results** Complete re2sponse in 11(14. 47%) and a partial response in 45(59. 21%) of the patients were achieved after the therapy. 20(26. 32%) had no response. The total anticancer effective rate was 73. 68%. Pathological findings of 42 patients indicated downstaging in 8(19. 05%) patients, no tumor cell found in 6(14. 29%) patients. Distinct supermicro2structural changes were observed under electron microscope. Side effects were tolerable. **Conclu2sion** Intra2arterial chemotherapy for bladder cancer with high dose of CDDP and ADM is effective, but the patients with a decreased renal function should not be recommended.

=Key words> Bladder cancer Interventional Radiology Therapy

近年来国外研究表明^[1], 对于膀胱癌患者应用顺铂+ 阿霉素经导管髂内动脉灌注化疗疗效肯定, 我们也已报道过自己的初步经验^[2]到 1997 年 9 月, 我们已对 76 例膀胱癌患者实施这一疗法(以下简称动脉化疗), 疗效满意, 现总结如下。

材料和方法

一、一般资料

76 例均为经膀胱镜活检病理证实且肾功能正常的膀胱癌患者。其中男 67 例, 女 9 例, 年龄: 29~ 77 岁。肿瘤组织类型为: 移行上皮癌 72 例, 腺癌 2

例, 混合细胞癌 2 例。肿瘤 TNM 分期为: T₁ 期 10 例, T₂ 期 23 例, T₃ 期 35 例, T₄ 期 8 例。所有病例在进行本疗法前均未接受过其他任何治疗。

二、治疗方法

治疗前一天对患者予以充分水化。化疗药物的用量按体表面积计算, 顺铂为 100mg/ m², 本组中用量为 100~ 190mg; 阿霉素按 30mg/ m² 计算, 本组中用量为 30~ 50mg。化疗时全部病例均采用 Seldinger 技术, 根据膀胱镜检查结果, 选择一侧股动脉插管, 先行双侧髂内动脉造影。然后根据造影所示肿瘤血管范围结合膀胱镜检查肿瘤部位确定两侧髂内动脉给药量比率。化疗药物灌注时间为 40 分钟。灌注同时, 经静脉快速滴注顺铂的解毒药物硫代硫酸钠, 并给予水化、利尿及保肝药物, 以后连续

作者单位: 100034 北京医科大学第一医院医学影像科(王健、邹英华、蒋学祥、吕永兴、彭勃), 航天部中心医院(张晓锦)

应用 5 天。间隔 4 周左右重复治疗一次。

三、疗效判定

第一次动脉化疗前全部患者行膀胱镜、超声检查, 观察肿瘤形态、大小、范围等。第二次动脉化疗后 4 周复查超声及膀胱镜, 并与治疗前对比观察。根据全国肿瘤化疗会议制定的统一标准^[3], 判断疗效。

四、病理学研究

对 42 例有动脉化疗前后病理标本的患者, 行肿瘤病理及超微结构的对比观察, 研究治疗所致的病理变化。

结 果

一、膀胱癌动脉造影表现

本组 76 名患者全部成功行双侧髂内动脉造影。膀胱癌血供丰富, 髂内动脉造影可以清晰显示肿瘤供血动脉。表现为: 供血动脉增粗、血管增多、扭曲、不规则成团状, 实质期有明显的肿瘤染色, 经过一次动脉化疗后, 疗效明显者肿瘤血管减少、染色范围较治疗前明显缩小。

二、近期临床疗效

本组 76 例患者经 2 次动脉化疗后, 肿瘤完全缓解(CR)11 例, 部分缓解(PR)45 例, 总有效率(CR+PR)为 73. 7%, 无效(NC)20 例。26 例(34. 2%)患者临床分期降低。动脉化疗后, 76 例患者中有 41 例(54. 0%)行膀胱全切、回肠代膀胱术, 8 例(10. 5%)行膀胱部分切除术, 15 例(19. 7%)行经尿道膀胱肿瘤切除术, 3 例(4. 0%)行膀胱内药物灌注治疗, 5 例(6. 6%)行局部放射治疗, 4 例(5. 3%)由于肿瘤完全消失未再接受其他治疗。分期及疗效详见表 1。

表 1 76 例膀胱癌肿瘤分期及疗效

分期	例数	肿瘤效应			CR+ PR
		CR	PR	NC	
T ₁	10	6	4	-	10
T ₂	23	5	16	2	21
T ₃	35	-	22	13	22
T ₄	8	-	3	5	3
总计	76	11	45	20	56

三、动脉化疗后肿瘤病理及超微结构的变化

经两次动脉化疗, 42 例有病理学资料的患者中, 8 例(19. 1%)患者移行细胞癌肿瘤分级降低, 6 例(14. 3%)肿瘤细胞消失。

化疗后膀胱癌细胞超微结构的改变有: 细胞间隙明显增大, 间隙中有断裂的指状凸起、多泡状小体及胞浆碎片, 甚至细胞分离。线粒体肿胀嵴消失, 内容空虚, 核糖体散落弥散于各处, 有髓样体形成。溶酶体明显增多。内质网破碎, 核糖体颗粒脱失。细胞核内出现假包含物, 核溶解。胞浆中形成多量空泡, 细胞膜消失, 细胞崩解。

四、化疗药物的毒副作用

治疗过程中最常见的副作用为胃肠道反应, 本组有 56 例(73. 7%)出现恶心呕吐, 6 例(7. 9%)肝功能异常, 23 例(30. 3%)心肌酶 CPK 升高, 肾功能异常者 7 例(9. 2%)。白细胞计数降至 $3 \times 10^9/L$ 以下者 17 例(22. 4%)。其他副作用还有乏力、头痛、头晕、臀部疼痛等。上述副作用经对症治疗于 1 ~ 6 周内缓解或好转。

讨 论

通过对动脉化疗前后肿瘤细胞超微结构的对比观察, 发现顺铂+ 阿霉素方案动脉化疗对于肿瘤细胞的细胞间连接、细胞器结构、细胞核、细胞膜产生广泛而不可逆的破坏, 从而引起肿瘤组织不同程度的坏死。本组 76 例患者中, 对于该方案总的反应率(CR+ PR)为 73. 68%, 11 例(14. 5%)患者获得完全缓解, 34 例(44. 7%)患者得以降期降级, 8 例(10. 5%)行膀胱部分切除术, 从而保留了膀胱功能, 4 例(5. 3%)因肿瘤完全消失而未再接受其他治疗, 取得了较好的近期疗效。

关于动脉化疗过程中一些具体技术问题, 我们的经验是: 在进行膀胱癌动脉化疗过程中, 2 次药物分配是非常重要的。第一次药物分配是根据体表面积确定灌注总药量后, 计算两侧髂内动脉各自应得给药量。在这里应该强调灌注前行双侧髂内动脉造影是十分必要的, 以便根据造影结果分析两侧髂内动脉对于肿瘤血供的贡献, 按比例分配每一侧髂内动脉灌注药量。如仅根据膀胱镜上肿瘤的位置或单侧髂内动脉造影的结果来确定是否行单侧动脉灌注是不可靠的。本组 76 例, 51 例(67. 1%)行双侧髂内动脉灌注, 25 例(32. 9%)行单侧髂内动脉灌注。第二次药物分配是: 在每一侧髂内动脉给药量确定以后, 以臀上动脉在髂内动脉上的开口为界, 确定其近端供血动脉与远端供血动脉灌注药量的分配。在这方面, 我们曾对膀胱癌血供来源与臀上动脉的位置关系进行观察, 将血供全部来自臀上动脉开口远端的肿瘤血供类型称为 N 型; 将臀上动脉远端、近端均

有血供的类型称为 ò 型。在本组观察中, Ñ 型占 51.3% (39/76), ò 型占 48.7% (37/76)。ò 型形成的主要原因为脐动脉开口位置偏上。对于 Ñ 型患者, 我们应将导管置于臀上动脉开口远端; 对于 ò 型, 应计算出臀上动脉开口远端、近端血管对肿瘤血供贡献的大小, 按比例分配药物分别灌注。第二次药物分配的主要目的是考虑到臀上动脉十分粗大, 若笼统地全部于髂内动脉总干灌注, 药物将大量分流至臀部, 降低了疗效。若全部于臀上动脉远端灌注, 则会因遗漏部分肿瘤血管也会降低疗效。

关于化疗药物顺铂的肾毒性: 动物实验及临床实践均表明顺铂具有较为严重的肾脏毒性^[4,5]。采用水化、利尿+ 解毒剂硫代硫酸钠方案后, 顺铂的肾毒性大幅度降低, 使得大剂量应用成为可能^[6]。本组 76 例患者中, 化疗后肾功能异常者 7 例(9.2%), 其中较严重者 1 例, 经治疗后, 均好转。由于对顺铂的肾毒性有所顾忌, 因此对那些肾功能异常的膀胱癌患者均未采纳本治疗方案, 对于这部分患者, 找到一个适当的经导管动脉灌注化疗方案是急待解决的课题。

总之, 对于肾功能正常的膀胱癌患者, 大剂量顺铂+ 阿霉素方案经髂内动脉灌注近期疗效明显、副作用小、操作简单, 值得推广。对于肾功能受损的膀胱癌患者, 该方案应慎用。

参 考 文 献

1. Mokarim A, Uetani M, Sakamoto I, et al. Transarterial infusion of cisplatin and doxorubicin in bladder cancer. Acta Oncol, 1997, 36: 175-181.

2. 吕永兴, 蒋学祥, 张晓锦, 等. 大剂量顺铂经导管髂内动脉灌注治疗膀胱癌. 中华放射学杂志, 1995, 29: 402-407.

3. 韩锐主编. 肿瘤化学预防及药物治疗. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 433.

4. Kociba RJ, Sleight SD. Acute toxicologic and pathologic effects of cis2diamminedichlorophlatinum(NSC2119875) in the male rat. Cancer Chemother Rep, 1971, 55: 1.

5. Hill J, Loeb E, MacLellan A, et al. Clinical studies of platinum co2 ordination compounds in the treatment of various malignant diseases. Cancer Chemother Rep, 1975, 59: 647.

6. Stewart DJ, Eapen L, Hirte WE, et al. Intra2arterial cisplatin for bladder cancer. J Urol, 1987, 138: 302.

#消息#

腰椎间盘突出旋切术研讨会在沪召开

由南京军区介入放射中心主办的腰椎间盘突出症经皮穿刺旋切术研讨会, 于 1999 年 1 月 5 日在上海解放军第八五医院放射科举行, 来自全国各地的 20 多家医院 30 多名代表参加了会议。会议由南京军区介入放射中心主任程永德主任医师主持, 由军区中心顾问张福琛教授作了/ 腰腿痛影像诊断0的报告, 南京铁道医学院附属医院滕皋军教授作了/ 腰椎间盘突出症经皮穿刺旋切术0的报告, 并由滕教授与

詹迎江医师作了操作示范表演。最后由程主任主持了讨论会, 对腰椎间盘突出症的介入性治疗作了充分的讨论, 肯定了优点, 研究了缺点, 认为当临床症状与 CT 影像不符合时效果较差。并对激光治疗与旋切术作了比较, 认为激光治疗损伤更小, 但如果椎间盘突出较多时还是旋切术的效果较好。

吉美玲