

·肿瘤介入 Tumor intervention·

介入联合手术治疗浸润性膀胱癌

许彪, 文斌, 刘惕生, 韦力谦

【摘要】 目的 探讨治疗浸润性膀胱癌的有效方法。方法 对 40 例确诊为浸润性膀胱癌的患者分为 A、B 两组, 每组 20 例, A 组行髂内动脉化疗栓塞和药泵植入联合手术治疗, B 组行单纯手术治疗。分析比较两组患者术后复发率、生存率的差异。了解介入联合手术治疗的效果。结果 A 组患者术前经介入治疗后大部分膀胱肿瘤缩小, 血尿缓解或消失, 术后切除标本病理检查光镜下可见大片癌细胞变性坏死, 间质见炎细胞浸润。A 组复发 4 例(20%), 死亡 2 例(10%)。B 组复发 9 例(45%), 死亡 4 例(20%)。结论 髂内动脉化疗栓塞和药泵植入联合手术治疗浸润性膀胱癌, 安全有效, 能显著提高膀胱癌的疗效。

【关键词】 膀胱肿瘤; 动脉灌注; 化疗; 药泵; 外科手术

中图分类号 R373.14 文献标识码 A 文章编号: 1008-794X(2007)01-0035-04

Curative effect analysis of invasive bladder cancer by joint surgical operation with interventional therapy XU Biao, WEN Bin, LIU Ti-sheng, WEI Li-qian. Department of Interventional Radiology, The Fifth Hospital Affiliated to Guang Xi Medical University, Liuzhou 545001, China

【Abstract】 Objective To explore the effective therapy for invasive bladder cancer. **Methods** Forty patients with invasive bladder cancer were divided into group A and group B. Intra-internal iliac-arterial chemotherapy and infusion pump chemotherapy combined with surgical operation were performed in group A and only surgical operation for group B. The differences of recurrence rates and survival rates between the two groups together with the effectiveness of intra-arterial chemotherapy combined surgical operation were evaluated at the same time. **Results** Reduction in volumes of cancer and hematuria were obvious and nearly disappeared in group A patients with pathomorphological features demonstrating large pachyareas of necrosis together with degeneration and inflammatory changes of carcinoma tissue; outcoming with five recurrent cases (20%) and 2 deaths (10%). In group B, 9 cases relapsed (45%) and 4 cases died (20%). **Conclusion** The combination of intra-internal iliac-arterial chemoembolization with infusion pump chemotherapy together with surgical operation is safe, effective for invasive bladder cancer, resulting in high raise of survival and life quality. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 35-38)

【Key words】 Bladder carcinoma; Intraarterial infusion; Chemotherapy; Infusion pump; Surgical operation

膀胱癌是较为常见的恶性肿瘤之一, 在男性泌尿生殖系统肿瘤中发病率占首位^[1]。本研究总结我院 2000 年 3 月至 2003 年 8 月分别应用介入联合手术治疗及单纯手术治疗浸润性膀胱癌 40 例, 对比观察两种方法的临床疗效, 旨在探讨治疗浸润性膀胱癌的有效方法。

1 材料与与方法

1.1 一般资料

基金项目: 广西卫生厅医药卫生科研课题(NO.22001080)
作者单位: 545001 柳州 广西医科大学第五附属医院放射科介入室

通讯作者: 许彪

40 例均经膀胱镜检查及活检病理确诊为浸润性膀胱移行细胞癌患者, 临床表现有持续性或反复发作的肉眼血尿。40 例患者分 A 组(介入联合手术治疗)及 B 组(单纯手术治疗)。A 组 20 例, 其中男 15 例, 女 5 例, 年龄 30 ~ 77 岁, 平均 58 岁。肿瘤初发 16 例, 复发 4 例。临床 T 分期为 T₂ 8 例, T₃ 10 例, T₄ 2 例。病理分期为 G₁ 7 例, G₂ 9 例, G₃ 4 例; B 组 20 例, 其中男 14 例, 女 6 例, 年龄 23 ~ 76 岁, 平均 56 岁。肿瘤初发 14 例, 复发 6 例, T₂ 9 例, T₃ 11 例, G₁ 3 例, G₂ 10 例, G₃ 7 例。

1.2 治疗方法

A 组为介入联合手术治疗, 介入治疗为髂内动脉化疗栓塞及药泵置入。具体操作: 在大 C 臂数字

减影机下,局麻以 Seldinger 法经肿瘤侧股动脉穿刺,用 5 F Cobra 或 Yashiro 导管分别行对侧及同侧髂内动脉 DSA 造影,充分了解肿瘤的血供情况。首先选插肿瘤对侧髂内动脉,用金属弹簧圈永久性栓塞该动脉,然后再选插肿瘤侧髂内动脉,超滑导丝引导下超选择插管到达肿瘤供血动脉,导管尖端力求达到靶血管,进行化疗灌注,方案为顺铂 100 mg,阿霉素 30 mg,灌注完成后电视透视监控下用明胶海绵颗粒适量立即栓塞肿瘤供血动脉,完毕后,引入交换导丝撤下导管,顺交换导丝引入药泵留置导管到达肿瘤侧髂内动脉内,于穿刺点下方 2~4 cm 的大腿内侧,作一长约 3.0 cm 的皮肤切口,钝性分离皮下组织,作一与药泵相宜的皮下囊袋,用隧道针引过留置导管将留置管与药泵连接,固定药泵于皮下囊腔内,缝合皮下组织及皮肤切口,完成抗癌药泵的置入,术后用乙醇纱布覆盖切口,加压包扎,平卧 24 h,2 周用肝素盐水冲洗一次药泵导管。术后给予充分水化、利尿及保肝药,2~4 周后在硬膜外麻醉下行经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)或膀胱部分切除术,术后 2 周左右,经大腿内侧留置药泵进行化疗灌注,方案为顺铂 50~100 mg,阿霉素 20~30 mg,每月 1 次,持续 1~2 年。

B 组为单纯手术治疗,方法为在硬膜外麻醉下,单纯行膀胱部分切除术或 TURBT 术,术后 1 周开始经尿道至膀胱腔内化疗灌注丝裂霉素 40 mg,每周 1 次,8 次后改为每月 1 次,持续 1~2 年。

1.3 统计学分析

采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 A 组 DSA 动脉造影表现

A 组 20 例全部成功进行髂内动脉造影,11 例显示癌灶富血供,供血动脉增粗、增多、扭曲,包绕成团状。实质期可见明显肿瘤染色。明胶海绵颗粒栓塞后供血动脉中断,肿瘤血管消失。

2.2 疗效观察

A 组患者均有明显近期疗效,表现为术后 2~4 周行 B 超、膀胱镜或 CT 检查,肿块缩小 12 例(60%),其中 2 例患者介入前肿瘤大小分别为 14 mm × 13 mm 和 15 mm × 12 mm,活检病理报告均为移行细胞癌 I 级,介入 2 周后手术,术中可见肿瘤明显缩小,大小分别为 3 mm × 2 mm,肿瘤颜色呈灰白状及 2 mm × 1 mm,肿瘤表面苍白,棉絮状。本组患者介入治疗后均局部疼痛减轻,血尿缓解或消失,

其中 9 例血尿明显的患者术前介入治疗后 48 h 内血尿消失。介入术后 A 组有 15 例行经尿道膀胱肿瘤电切术,5 例行膀胱部分切除术。B 组 9 例行 TURBT 术,11 例行膀胱部分切除术。

术后随访 21~62 个月,A 组复发 4 例(20%),死亡 2 例(10%)。B 组复发 9 例(45%),死亡 4 例(20%)。两组间复发率、病死率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 组织学疗效

A 组 20 例手术切除标本术后病理检查光镜下可见癌细胞肿胀,胞质空泡形成,大片状癌细胞变性坏死,癌巢退变,间质见炎细胞浸润。术中肿瘤切除时出血较少,A 组中两例肿块明显缩小的患者术后病理所见,均为变性坏死组织,未发现癌细胞。

2.4 不良反应及并发症

A 组介入治疗后 18 例出现化疗栓塞后综合征,表现为发热、恶心、呕吐、腹痛、厌食等症状。经对症处理后好转。6 例出现白细胞下降,4 例白细胞 $< 3 \times 10^9/L$ 。A 组所有患者介入治疗后均未出现与药泵植入有关的严重并发症,伤口愈合良好。B 组膀胱灌注 MMC 后发生血尿 4 例,膀胱刺激症 6 例,经对症治疗后好转。

3 讨论

膀胱癌生物学特性差异很大,具有多灶性、复发性和浸润性,膀胱癌术后复发的主要原因是肉眼未发现的原位癌和不典型增生活跃的上皮细胞发展恶变。浸润性膀胱癌是指 T2~T4 肿瘤,伴有或无盆腔淋巴结转移。浸润性膀胱癌的传统治疗手段为全膀胱根治性切除术,由于该手术创伤较大、并发症多,且术后尿流改道严重影响患者的生活质量,同时又有尿道癌复发的问題,生存率较低。因此,近年来对浸润性膀胱癌的治疗有了新的进展,趋向于尽量保存膀胱及其生理功能,由单一的手术治疗发展成为手术结合术前、术后介入化疗的综合治疗方法。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,而手术前后的髂内动脉灌注化疗可降低肿瘤的复发率、提高生存率,改善预后。Mokarim 等^[2]报道 45 例浸润性膀胱癌术前经髂内动脉化疗,肿瘤完全缓解率(CR)+部分缓解率(PR)可达到 82%。Startsev^[3]对浸润性膀胱癌行 TURBT 术后加用局部化疗,3 年无瘤生存率 61.2%(T₂)和 49.1%(T₃)。王绍勇等^[4]在膀胱部分切除术后应用化疗药泵治疗 32 例,随访 2 年有效率为 81%。

周俊等^[5]报道证实术前经导管髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌,可以明显减少术后肿瘤的复发。陈忠新等^[6]应用髂内动脉灌注化疗 26 例浸润性膀胱癌,有效率为 92%。我们应用髂内动脉化疗栓塞及药泵置入联合 TURBT 或膀胱部分切除术治疗 20 例浸润性膀胱癌患者,术后创伤性小,无需尿流改道,保留性功能,术后复发率、病死率明显低于单纯手术对照组,证实术前、术后化疗确能改善浸润性膀胱癌患者的预后。

膀胱癌的主要血供来自髂内动脉,髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌早在 20 世纪 70 年代已应用于临床^[7],由于肿瘤局部血药浓度较高,不良反应相对较小,治疗效果明显优于静脉全身化疗,其疗效是静脉化疗的 2~10 倍^[8,9]。本研究 A 组中 12 例髂内动脉 DSA 造影显示癌灶富血,供血动脉增粗、增多、扭曲,包绕成抱团状。实质期可见明显肿瘤染色。化疗栓塞后减少或切断了肿瘤的血供,加快坏死,抑制肿瘤新生血管生成及癌细胞进一步分化,从而使肿瘤体积缩小或肿瘤降期,有利于外科手术的进行。有鉴于此,本研究术前首先用金属弹簧圈栓塞肿瘤对侧髂内动脉主干,通过这一途径,改变了盆腔内动脉的血流分布,使经肿瘤侧灌注的化疗药物最大程度的聚集在肿瘤区,提高局部药物浓度。同时由于肿瘤对侧髂内动脉主干被栓塞,膀胱肿瘤血供有所减少,对肿瘤侧髂内动脉灌注抗癌药的疗效能起到协同作用,这样单侧灌注达到对肿瘤整体治疗的目的。再行肿瘤侧超选择性髂内动脉插管,化疗灌注顺铂和阿霉素溶液,后用明胶海绵颗粒栓塞,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。对膀胱黏膜下肌层及膀胱周围组织、盆腔内浸润的癌细胞和淋巴结、血管内癌细胞均有明显的杀伤作用。A 组 20 例术中切开膀胱,大部分可见肿瘤不同程度坏死、脱落、血管萎缩。术中肿瘤切除时出血较少,手术切除标本术后病理检查光镜下可见癌细胞肿胀,胞质空泡形成,大片癌细胞变性坏死,癌巢退变,间质见炎细胞浸润。其中 2 例术后病理所见均为变性坏死组织,未发现癌细胞。最后将化疗药泵的导管植入肿瘤侧的髂内动脉,药泵盒埋于大腿内侧皮下。2~4 周后行膀胱部分切除术或 TURBT,术后 2 周开始定期经皮穿刺药泵注入顺铂和阿霉素化疗。化疗药泵具有良好的组织相容性,可以长期埋于皮下,可以多次穿刺而不会损伤药泵的封闭系统。陈文忠等^[10]研究 28 例盆腔恶性肿瘤,其中膀胱

癌 15 例,直肠癌 6 例,宫颈癌、卵巢癌及前列腺癌各 2 例,子宫内膜癌 1 例,均采用经皮股动脉途径植入化疗药泵的方法治疗,效果满意,总有效率达到 85.7%,其中膀胱癌有效率达 93%。显示出药泵植入治疗盆腔肿瘤的优势。本组化疗药泵植入 20 例,均能顺利使用。解决了浸润性膀胱癌保留膀胱术后继续化疗的问题,术后患者可以定期直接经皮从药泵化疗,操作十分方便。既可以达到动脉给药化疗的目的,又避免了多次股动脉穿刺给患者带来的痛苦和麻烦,使术后序贯化疗成为可能。同时又可根据肿瘤化疗规律设计最佳治疗方案,提高动脉内化疗灌注的可控性,为患者术后建立了一条长期药物治疗的途径。通过药泵给药,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。

本研究中,术前导管灌注及术后药泵给药所用药物均为顺铂及阿霉素溶液,顺铂及阿霉素被认为是当前治疗膀胱癌最经济有效的两种药物,它们属于周期性非特异性药物。非特异性药物浓度是决定效用的主因,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抗癌作用中最重要的因素,适用于一次推注。为了降低应用大剂量顺铂产生的肾脏毒性,本组中于动脉灌注化疗的同时及介入治疗后给予充分水化、利尿及护肝药物,本组所有患者均未发生严重的心、肾及肝脏毒性反应。对于术前介入治疗后手术时机问题,国内外有学者提出单纯介入化疗疗效维持期较短,应该选择介入化疗栓塞后 1~2 周内肿瘤坏死缩小、侧支循环血供尚未恢复时及时手术,以获得较好的协同效果。本研究中 A 组 20 例患者分别于介入化疗栓塞后 2~4 周行 TURBT 或膀胱部分切除术,手术切开证实,大部分可见肿瘤不同程度坏死、脱落、血管萎缩,术后病理表明大片癌细胞变性坏死,癌巢退变,其中 2 例均为变性坏死组织,未发现癌细胞。由此表明手术时机掌握适宜。

本研究介入治疗后的不良反应主要为化疗栓塞后一些综合症状,程度较轻,通过对症处理后可明显改善,本组未出现臀部坏死、肝肾功能损害等严重并发症。介入治疗过程中应严格无菌操作,操作时注意尽量超选择插入导管和药泵管,化疗灌注时应减低药物的注射浓度,减慢注射速度以减少对血管壁的刺激和损伤。栓塞过程应在透视监控下进行,避免栓塞剂发生逆流引起异位栓塞及其他并发症。对于化疗药泵的使用,血栓形成和导管阻塞是

很容易发生的并发症。正确使用肝素盐水冲洗导管是防止并发症的关键。2 周用肝素盐水冲洗一次药泵导管，每次灌注化疗药物后均要用肝素盐水冲洗。冲洗和注药必须使用专用针头避免损伤药泵。

综上所述，手术前介入治疗能提高抗癌药的药效，使肿瘤病灶坏死、缩小甚至消失，降低肿瘤的分期分级，减少术中出血，防止术中术后肿瘤扩散。术前行髂内动脉药泵植入，使术后能方便、及时的进行介入化疗，同时建立了一条长期药物治疗的途径。髂内动脉化疗栓塞和药泵植入联合手术的方法为浸润性膀胱癌患者提供了一种新的、安全有效的综合治疗方法。

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

[3] Startsev VY. The role of combined method in organ-sparing treatment of muscle-invasive bladder cancer recurrences [J] Arch Ital Urol Androl, 2002, 74 : 54 - 56.

[4] 王绍勇, 徐祗顺, 葛来增, 等. 动脉导管化疗预防浸润性膀胱癌术后复发[J] 中华泌尿外科杂志, 2002, 23 : 538 - 539.

[5] 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.

[6] 陈忠新, 李选, 张传波, 等. 髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌[J] 中华泌尿外科杂志, 1999, 20 : 270 - 272.

[7] Kubota Y, Kakizaki H, Numasawa K, et al. Preoperative intra-arterial infusion chemotherapy for patients with bladder cancer [J] Eur Urol, 1989, 16 : 189 - 194.

[8] Belliveau JF, Posner MR, Ferrari L, et al. Cisplatin administered as a continuous 5-day infusion plasma platinum levels and urine platinum excretion [J] Cancer Treat Rep, 1986, 70 : 1215 - 1217.

[9] Hoshi S, Mao H, Takahashi T, et al. Internal iliac arterial infusion chemotherapy for rabbit invasive bladder cancer[J] Int J Urol, 1997, 4 : 493 - 499.

[10] 陈文忠, 钟粤明, 胡沁松, 等. 经皮股动脉植入药盒治疗盆腔中晚期恶性肿瘤[J] 介入放射学杂志, 2005, 14 : 197 - 199.

(收稿日期 2006-08-10)

· 消 息 ·

2007 年上海市放射学年会征文通知

由上海市放射学会主办、上海交通大学附属第六人民医院承办的 2007 年上海市放射学年会，将于 2007 年 8 月下旬在上海举行。

上海市放射学年会每 2 年举行一次，是目前上海市放射学领域最大规模的学术会议。这次会议，将秉承历年来上海市放射学年会学术内容、学术形式的优势，也发挥专题医学论坛的特色。将按照不同专题组聘请国内外权威专家作专题学术报告，充分展示本领域的前沿知识、最新技术动态和规范化诊疗经验；同时还将提供各种形式的学习交流渠道，包括大会学术交流、论文报告、论文展示(展板)、疑难病例讨论等，以适应不同层次学者的需要。会议期间将举办最新设备和最新器材展览，充分展示影像、介入器械及相关药品等现阶段的发展水平。

本次论坛将是名家荟萃的一次盛会，是一次高层次、高水平的国际会议，它将为国内外同行交流

提供了一个平台，欢迎国内同道踊跃参加。参会者可获得国家 I 类继续教育学会(10 分)。

征文要求：来稿按照“目的、方法、结果、结论”四要素的格式书写，论著类文章字数每篇限 3000 字以内，请采用 Word 格式打印，并写清楚作者姓名、单位、邮编、联系电话和 E-mail 地址，欢迎用 E-mail 投稿。征文内容包括传统 X 线、CT、MRA、DSA、超声、核医学的影像诊断、检查技术以及介入治疗。

来稿请寄：上海交通大学附属第六人民医院放射科 李文彬 收

邮编 200233

联系电话 021-64369181-8016, 8619

E-mail 地址：

网址 <http://www.liminghua.com>

2007 年上海市放射学年会
筹委会
2007-01-16