

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 超选择膀胱动脉化疗栓塞治疗晚期膀胱癌伴出血的疗效分析

游建雄, 王精兵, 赵 庆, 郑连洲, 范新东, 苏立新, 温明哲, 杨西涛

**【摘要】 目的** 探讨经导管膀胱动脉化疗栓塞治疗晚期膀胱癌伴出血的临床疗效及安全性。**方法** 2005 年 6 月至 2018 年 3 月共收治 32 例晚期膀胱癌伴出血患者, 其中移行细胞癌(TCC)30 例, 鳞状细胞癌(SCC)2 例。所有患者均行超选择膀胱动脉插管, 先行顺铂+吡柔比星灌注化疗, 再以碘化油-吡柔比星乳剂以及明胶海绵颗粒栓塞肿瘤血管, 疗程间隔时间 1~3 个月。**结果** 32 例患者共行 98 次栓塞治疗(平均每例 3.1 次), 其中 29 例(90.6%)首次术后 48 h 内完全止血, 另外 3 例再次介入治疗后完全止血。平均随访 20.2(6~72)个月, 半年生存率为 93.8%(30/32); 22 例(68.8%)患者血尿未复发。10 例患者随访期间血尿复发, 其中 8 例再次栓塞, 另外 2 例保守治疗; 16 例患者(50.0%)在 TACE 之前需要输血平均 3.5(1~8)单位, TACE 后仅 3 例(9.4%)需再次输血。术后 2 周血红蛋白水平由术前的(85.2±16.9) g/L 明显增高至(102.1±17.4) g/L( $P<0.001$ )。随访期间无与介入相关的严重并发症, 轻度不良反应如发热、恶心和尿路刺激征, 均在 3~7 d 后消失。本组患者末次治疗后 1 个月 CT 或 MRI 影像资料显示, 病灶完全缓解(CR)9 例, 部分缓解(PR)18 例, 稳定(NC)3 例, 疾病进展(PD)2 例, 总有效率(CR+PR)为 84.4%, 疾病获益率(CR+PR+NC)为 93.8%。**结论** 对于晚期膀胱癌伴出血患者, 采用碘化油-化疗药乳剂超选择性栓塞膀胱动脉是一种安全有效的方法。

**【关键词】** 超选择性膀胱动脉栓塞; 晚期膀胱癌; 顽固性血尿; 碘化油乳剂

中图分类号: R737.14 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-07-0647-05

**Efficacy of superselective bladder arterial chemoembolization for the treatment of advanced bladder cancer with bleeding** YOU Jianxiong, WANG Jingbing, ZHAO Qing, ZHENG Lianzhou, FAN Xindong, SU Lixin, WEN Minzhe, YANG Xitao. Department of Interventional Therapy, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China

Corresponding author: WANG Jingbing, E-mail: wangjingbing1@sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) via bladder artery in treating advanced bladder cancer with hemorrhage. **Methods** From June 2005 to March 2018, a total of 32 patients with advanced bladder cancer complicated by hemorrhage were admitted to authors' hospital. Pathological types included transitional cell carcinoma (TCC,  $n=30$ ) and squamous cell carcinoma (SCC,  $n=2$ ). Superselective catheterization of bladder artery was performed in all patients. Infusion chemotherapy with cisplatin plus pirarubicin was carried out, which was followed by embolization of tumor-feeding vessels with lipiodol-pirarubicin emulsion. The interval of treatment course was 1–3 months. **Results** A total of 98 embolization procedures were performed in 32 patients (mean of 3.1 times per case). In 29 patients (90.6%) complete hemostasis was achieved within 48 hours after initial embolization, in the other 3 patients complete hemostasis was obtained after the second embolization. The mean follow-up period was 20.2 months (6–72 months), the 6-month survival rate was 93.8%(30/32), and no recurrence of hematuria was observed in 22 patients. During the follow-up period 10 patients had recurrence of hematuria, 8 of them received re-embolization and 2 were treated conservatively. Before TACE

16 patients (50%) needed a blood transfusion with a mean amount of 3.5 units (1–8 units), and after TACE only 3 patients (9.4%) needed another blood transfusion. The 2-week postoperative hemoglobin level was significantly increased from preoperative ( $8.52 \pm 1.69$ ) g/dL to ( $10.21 \pm 1.74$ ) g/dL ( $P < 0.001$ ). During the follow-up period no intervention-related complications occurred, mild adverse reactions such as fever, nausea and urinary tract irritation could disappear after 3–7 days. In this group of patients CT or MRI performed one month after embolization treatment showed that complete remission (CR) of lesion was observed in 9 patients, partial remission (PR) in 18 patients, stable disease (SD) in 3 patients, and progression disease (PD) in 2 patients. The total effective rate (CR+PR) was 84.4%, and the disease benefit rate (CR+PR+SD) was 93.8%. **Conclusion** For patients with advanced bladder cancer complicated by bleeding, superselective TACE via bladder artery by using emulsion of lipiodol and chemotherapeutic drug is a safe and effective treatment. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 647-651)

**【Key words】** superselective bladder artery embolization; advanced bladder cancer; intractable hematuria; lipiodol emulsion

晚期膀胱癌(T2~T4期)常导致反复且难治性血尿,以往首选膀胱癌根治术,但手术创伤大、并发症多、易复发、术后生活质量明显下降,且患者常为高龄及伴有全身严重疾病而不能耐受手术。自1974年Hald等<sup>[1]</sup>首次采用经导管髂内动脉栓塞治疗膀胱出血以来,介入治疗已成为晚期膀胱癌控制出血最有效的方法之一。虽然文献报道单纯的超选择性动脉栓塞近期的止血成功率达75%~100%<sup>[2]</sup>,但针对肿瘤进展及血尿复发的长期随访的研究报道尚少。鉴于碘化油-化疗药乳剂在实体瘤栓塞中的广泛应用及良好效果,自2005年6月以来,应用碘化油-化疗药乳剂栓塞膀胱动脉治疗晚期膀胱癌伴出血,并进行长期随访,以探讨其疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

自2005年6月至2018年3月,32例临床资料完整的晚期膀胱癌合并血尿患者,成功超选择膀胱动脉行化疗栓塞术纳入本研究。32例中男28例,女4例,年龄51~95岁,平均73.5岁。所有患者均因持续性肉眼血尿就诊,出血时间7d~3个月,术前均经膀胱镜或经尿道膀胱肿瘤电切术明确病理诊断,其中移行细胞癌(TCC)30例,鳞状细胞癌(SSC)2例,均为肌层浸润型;分期为T2b 6例, T3a 8例, T3b 12例, T4a 4例, T4b 2例。32例中,有高血压史16例,脑梗死史8例,糖尿病史12例,心肌梗死史2例,慢性阻塞性肺疾病2例。术前均行膀胱CT尿路成像(CTU)+髂动脉CTA或MR增强检查,并完善体能评分记录及常规实验室检查。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 常规经股动脉穿刺插管,先行腹主动脉造影,再行双侧髂内动脉正斜位造影,仔细观察肿瘤染色及供血情况。根据患者一般情况及病变供血,先于双侧髂内动脉前干(避开臀上动脉)注入顺铂60~90 mg、吡柔比星10~30 mg的联合化疗方案,化疗后在路图引导下采用2.2~2.7 F微导管超选择肿瘤侧或双侧膀胱动脉,然后透视下缓慢注入2~10 mL碘化油+吡柔比星5~20 mg乳剂的1~5 mL,直至显示肿瘤的染色基本消失、血流的速度明显减慢时停止注射,最后用少许粒径150~360  $\mu\text{m}$ 的明胶海绵颗粒(杭州艾力康公司)行近端栓塞。1个月后随访复查,如果影像复查示肿瘤完全缓解或造影肿瘤无明显染色则单纯动脉灌注化疗,反之则行膀胱动脉化疗栓塞术。

**1.2.2 术后处理及随访** 术后观察血红蛋白变化、血尿情况及栓塞综合征(如膀胱刺激征、膀胱区胀痛、臀部疼痛),并予常规抗炎、支持及对症处理,如果血尿无改善或伴有血块则持续膀胱灌注。术后3d复查膀胱区CT平扫验证碘油沉积情况。术后1个月复查CTU或MRI增强评估肿瘤,决定是否再次介入治疗或继续定期随访。同时记录随访期间血尿复发情况。

**1.2.3 疗效评价** 评价TACE术后止血情况,当肉眼血尿消失则为完全止血,表明止血成功。以按WHO推荐的实体瘤mRECIST其可测量病灶的疗效评价标准进行评价:①完全缓解(CR):所有目标病灶动脉期增强显影均消失;②部分缓解(PR):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$ ;③疾病稳定(NC):缩小未达PR或增加未达疾病进展(PD);④PD:目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增

加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。CR+PR 为有效,CR+PR+NC 认为疾病获益。同时比较患者术前及术后 2 周的血红蛋白及红细胞比积的变化。

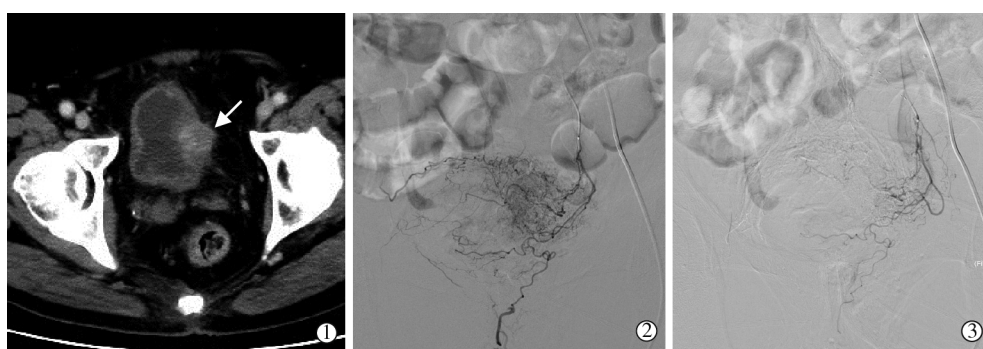
### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,均数间的比较采用  $t$  检验,取  $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

32 例膀胱癌患者共行 98 次 TACE 治疗(每例平均 3.1 次),其中双侧膀胱动脉化疗栓塞 25 例,单

侧膀胱动脉化疗栓塞 7 例(图 1)。29 例(90.6%)在术后 48 h 内成功止血,表现为肉眼血尿消失;3 例首次介入治疗未能成功超选择性膀胱动脉插管术,仅行髂内动脉前干化疗而血尿控制欠佳,于术后 4~7 d 再次行膀胱动脉化疗栓塞术,术后 48 h 内成功止血。32 例患者中,首次膀胱动脉 TACE 后,止血成功率为 100%。16 例患者(50.0%)在 TACE 之前需要输血 3.5(1~8)单位,TACE 术后只有 3 例(9.4%)需要再次输血 0.8(1~2)单位。术前与术后 2 周平均红细胞比积及血红蛋白差异有统计学意义( $P<0.001$ )(表 1)。



①肿瘤位于左侧壁,结节状强化明显(箭头);②左膀胱动脉造影显示膀胱左侧壁肿瘤染色丰富,同时可见对侧膀胱动脉末梢显影;③栓塞后肿瘤染色基本消失

图 1 膀胱动脉栓塞前后图像

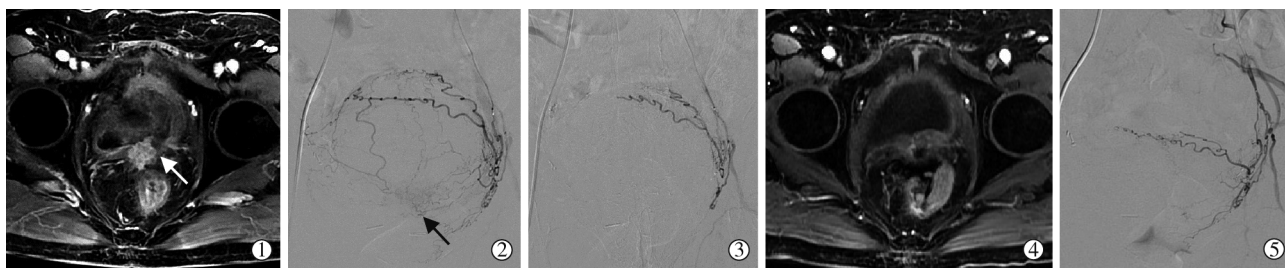
表 1 术前与术后相关临床指标对比			$n=32, \bar{x}\pm s$
参数	治疗前	治疗后	$P$ 值
红细胞比积/%	$25.76\pm 5.01$	$31.00\pm 4.97$	$<0.001$
血红蛋白/g/L	$85.2\pm 16.9$	$102.1\pm 17.4$	$<0.001$

本组患者末次治疗后 1 个月 CT 或 MRI 影像资料显示,病灶 CR 9 例(图 2),PR 18 例,NC 3 例,疾病进展 2 例,总有效率(CR+PR)为 84.4%,疾病获益率(CR+PR+NC)为 93.8%。

术后随访 6~72 个月(平均 20.2 个月),22 例(68.8%)患者肉眼血尿未复发。10 例患者于首次栓塞后 4~6 个月因肿瘤进展再次血尿复发,其中

8 例再次行膀胱动脉化疗栓塞术,2 例要求保守治疗;在后续随访期内,8 例血尿未复发,2 例保守治疗患者因出血无法控制而死亡。半年生存率为 93.8%(30/32),其中生存超过 36 个月者 9 例,12~36 个月者 19 例,6~12 个月者 2 例,存活低于 6 个月者 2 例。

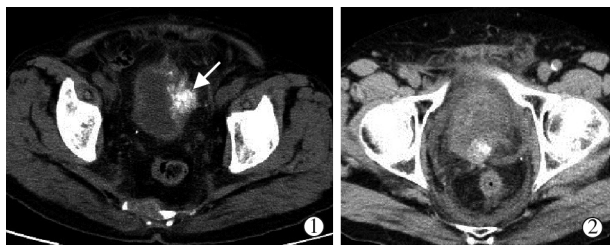
本组治疗中未出现与 TACE 相关的严重并发症,术后第 3 天常规 CT 平扫示膀胱肿瘤碘油沉积,周围渗出改变(图 3)。轻度不良反应主要为栓塞后综合征:如发热(11%)、恶心(2%)和膀胱刺激征(45%),均在 3~7 d 后消失。



①术前 MRI 增强示膀胱后壁肿瘤明显强化(箭头);②左侧膀胱动脉栓塞前造影示膀胱颈部肿瘤染色(箭头);③左侧膀胱动脉栓塞后造影示肿瘤染色消失;④术后 2 个月 MRI 复查示病变缩小且无明显强化;⑤2 个月后左侧膀胱动脉造影未见明显肿瘤染色

图 2 膀胱癌病灶完全缓解患者治疗前后影像





①②病灶内碘油沉积较密实,膀胱壁周围渗出

图 3 两侧膀胱动脉 TACE 术后第 3 天 CT 平扫

### 3 讨论

晚期膀胱癌伴难治性血尿临床处理十分棘手,手术切除是最有效的方法,但大多数患者由于高龄且高危不能耐受这一治疗方法,而且术后存在较高的肿瘤复发和转移率<sup>[3-4]</sup>。保守治疗方法如膀胱冲洗、膀胱镜下凝血块清除术、膀胱腔内球囊压迫、膀胱灌注和尿流改道等,只能缓解症状、暂时止血,或根本无法控制出血直至危及患者生命。经导管髂内动脉栓塞术是控制严重血尿的有效治疗方法,近年来已较广泛而成功地应用于治疗盆腔恶性肿瘤继发膀胱出血<sup>[5-6]</sup>。

介入栓塞术是一种非常有效的方法,其优点是无需麻醉、止血迅速,McIvor 等<sup>[7]</sup>在 1982 年回顾性分析了 35 例血尿患者栓塞术后,无论复发时间长短,其总有效率为 92%。Liguori<sup>[8]</sup>报道 44 例中 36 例成功止血,有效率为 82%,长期随访中 19 例(43%)无出血时间达到 10.5 个月。虽然早期有文献报道骨盆外伤髂内动脉栓塞后出现严重的并发症,如膀胱坏死、臀部肌肉坏死等,这主要与导管未能进一步超选择插管有关<sup>[9-10]</sup>。随着介入器材的改进与术者操作水平的提高,超选择性插管髂内动脉前干栓塞术可以进一步降低生臀部坏死的概率<sup>[11-13]</sup>,但仍有患者因术中非靶动脉如臀下动脉、闭孔动脉、阴部内动脉栓塞后出现难以忍受的臀部疼痛等症状,因此超选择性插管是减少栓塞后不良反应的关键。

膀胱血供主要来源于膀胱上、下动脉,膀胱上动脉发自脐动脉的近侧段,分布于膀胱的上、中部,而膀胱下动脉发自髂内动脉,分布于膀胱底、精囊及输尿管盆部等处,且两者存在丰富的侧支循环和动脉吻合。由于膀胱癌患者通常年龄较高,合并高血压、糖尿病等,存在不同程度动脉硬化,膀胱动脉较纤细且开口存在狭窄,因此超选择性膀胱动脉仍是医师面临的挑战。患者术前 CTA 检查、术中多角度造影及采用头端成型的微导管,如 1.7~2.4 F 微导管,可以提高超选择性膀胱动脉插管成功率,本研究中 41 例患者中最终 32 例插管成功,成功病例

中有 3 例首次未成功,考虑主要为严重出血膀胱动脉痉挛有关。

对于膀胱癌出血理想的栓塞剂是永久性栓塞控制出血、抑制肿瘤生长,由于明胶海绵颗粒可能 2~3 周后重吸收而致血尿复发<sup>[5]</sup>。直径为 150~500  $\mu\text{m}$  聚乙烯醇(PVA)颗粒已用于末梢血管栓塞,而 500~700  $\mu\text{m}$  直径的颗粒栓塞的是较近侧的异常血管,Liguori 等<sup>[8]</sup>报道髂内动脉栓塞治疗膀胱癌出血近期止血率 82%,术后臀部疼痛发生率达 14%,平均随访 10 个月血尿复发率约 50%。而弹簧圈很少单独作为栓塞材料。一直以来,对于液体栓塞剂用于空腔脏器存在争议,甚至有的学者认为液体栓塞剂为禁忌<sup>[14]</sup>。但近年来随着研究者认识转变和应用经验的积累,在空腔脏器应用液体栓塞剂的报道逐渐增多<sup>[15-18]</sup>,比如 Delgal 等<sup>[15]</sup>认为造影发现活动性出血征象时,超选膀胱动脉采用 NBCA 栓塞也具有良好效果,在作为实体肿瘤最常采用的栓塞剂,碘化油由于其具有良好的流动性,不但能达到肿瘤血管末梢甚至通过细胞吞噬进入肿瘤细胞浆内,而且可作为化疗药载体,对肿瘤达到化疗与栓塞的双重效果。同时观察到在单侧膀胱动脉栓塞时,碘油能通过膀胱动脉丰富的吻合达到双侧栓塞的效果(图 1)。本组随访的结果显示总有效率(CR+PR)为 84.4%,疾病获益率(CR+PR+NC)为 93.8%,这与本课题组研究运用微球联合碘油栓塞治疗肝癌的结果相仿<sup>[19]</sup>,表明碘化油-化疗药乳剂作为栓塞剂治疗供血丰富的膀胱癌值得更深入研究。

本研究严格掌握栓塞程度,严密透视监视下低压、缓慢注射,根据肿瘤大小的血供情况控制碘油用量不能过大(以 1~5 mL 为宜),避免碘化油返流或局部高压后交通支开放对邻近器官及组织的末梢栓塞造成其缺血坏死等严重并发症。本组 32 例患者中,栓塞术后给予消炎等其他对症处理,严密观察下腹部体征,术后第 3 天常规 CT 平扫显示膀胱肿瘤碘油沉积,周围渗出改变(图 3),但所有患者未出现膀胱及邻近脏器溃疡、穿孔等严重并发症,术后反应主要是轻度尿路刺激征及栓塞后综合征,且均在 3~7 d 后缓解,而臀部疼痛发生率较文献报道明显减少,说明对于晚期膀胱癌伴出血,选择性膀胱动脉化疗栓塞术是安全、高效的,本组病例中 29 例首次膀胱动脉成功栓塞的患者术后 48 h 内血尿得到完全控制,对比术前显著降低输血量,并发症发生率低。

Ozono 等<sup>[17]</sup>报道 70 例膀胱癌伴出血患者应用

碘化油联合丝裂霉素及明胶海绵化疗栓塞术,肿瘤病灶缩小 56.7%、肿瘤降期 72.7%、止血率 76.5%,术后栓塞综合征主要是发热、白细胞增多、尿频和尿痛。Liu 等报道<sup>[20]</sup>与膀胱癌根治术对照比较,吉西他滨联合顺铂经动脉灌注化疗对 T1 期膀胱癌是一种有效的保膀胱替代性治疗。这些研究证实了经导管动脉灌注化疗对肿瘤的显著疗效<sup>[21]</sup>。本研究采用膀胱动脉灌注化疗联合碘化油-化疗药乳剂及粒径 150~360  $\mu\text{m}$  明胶海绵颗粒栓塞术,84.4%肿瘤病灶缩小,随访 6~72 个月(平均 20.2 个月),22 例(68.8%)患者血尿未复发,且半年存活率 93.8%(30/32)明显高于文献报道<sup>[22]</sup>,考虑文献所采用 300~700  $\mu\text{m}$  PVA 行单纯 TAE 术,不但栓塞颗粒直径大且未运用碘化油-化疗药乳剂,造成肿瘤栓塞不彻底。但由于本组样本量有限,是否较单纯颗粒栓塞有更持久的疗效,有待今后进一步对照研究。

本研究的初步研究表明,经导管膀胱动脉化疗栓塞术治疗晚期膀胱癌合并出血,不但能保留膀胱功能,有效控制出血,而且安全性、耐受性高,能显著延长患者的生存期,术中超选择插管膀胱动脉是手术成功的关键,术前 CTA、多角度造影及采用头端成型较小的微导管可以提高插管成功率。

#### [参考文献]

- [1] Hald T, Mygind T. Control of life-threatening vesical hemorrhage by unilateral hypogastric artery muscle embolization[J]. J Urol, 1974, 112: 60-63.
- [2] Abt D, Bywater M, Engeler DS, et al. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer[J]. Int J Urol, 2013, 20: 651-660.
- [3] Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis[J]. J Urol, 2012, 188: 1115-1119.
- [4] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2014, 66: 120-137.
- [5] Loffroy R, Pottecher P, Cherblanc V, et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage[J]. Diagn Interv Imaging, 2014, 95: 1027-1034.
- [6] Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with

- advanced cancer[J]. Oncologist, 2004, 9: 561-570.
- [7] McIvor J, Williams G, Southcott RD. Control of severe vesical haemorrhage by therapeutic embolisation[J]. Clin Radiol, 1982, 33: 561-567.
- [8] Liguori G, Amodeo A, Mucelli FP, et al. Intractable haematuria: long-term results after selective embolization of the internal iliac arteries[J]. BJU Int, 2010, 106: 500-503.
- [9] Hietala SO. Urinary bladder necrosis following selective embolization of the internal iliac artery[J]. Acta Radiol Diagn, 1978, 19: 316-320.
- [10] Sieber PR. Bladder necrosis secondary to pelvic artery embolization: case report and literature review[J]. J Urol, 1994, 151: 422.
- [11] Hayes MC, Wilson NM, Page A, et al. Selective embolization of bladder tumours[J]. Br J Urol, 1996, 78: 311-312.
- [12] Anand AK, Gupta SK, Ravi K, et al. Selective embolization of internal iliac artery for massive haemorrhage from bladder secondary to carcinoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1991, 3: 348-350.
- [13] Olliff S, Thomas S, Karani J, et al. Superselective embolization using a coaxial catheter technique[J]. Br J Radiol, 1990, 63: 197-201.
- [14] 岳振东, 刘福全, 赵洪伟, 等. 高龄膀胱癌患者急性大出血的介入栓塞治疗[J]. 临床泌尿外科杂志, 2011, 26: 155-156.
- [15] Delgal A, Cercueil JP, Koutlidis N, et al. Outcome of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage[J]. J Urol, 2010, 183: 1947-1953.
- [16] 朱明德, 张子敬, 季洪胜, 等. 进展期胃癌介入治疗疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 136-139.
- [17] Ozono S, Okajima E, Hirao Y, et al. Transcatheter arterial embolization of vesical artery in the treatment of invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 1988, 15: 176-179.
- [18] 童强, 姚立欣, 黄金明, 等. 髂内动脉化疗栓塞联合经尿道膀胱肿瘤电切术治疗晚期膀胱癌 17 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 148-151.
- [19] 游建雄, 王精兵, 艾松涛, 等. 微球联合碘油栓塞治疗肝癌的近期疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 531-534.
- [20] Liu ZF, Ye YL, Li XD, et al. The effects of intra-arterial chemotherapy on bladder preservation in patients with T1 stage bladder cancer[J]. World J Urol, 2018, 36: 1191-1200.
- [21] Yoshioka H, Shimbo T, Yoshida K, et al. Treatment results of radiotherapy combined with balloon-occluded arterial infusion chemotherapy for invasive bladder cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36: 731-736.
- [22] 王玉林, 胡荣奎, 贾中芝, 等. 动脉内栓塞治疗晚期膀胱癌 22 例临床总结[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 311-313.

(收稿日期:2018-11-07)

(本文编辑:俞瑞纲)