论著

文章编号:1000-5404(2007)01-0084-03

膀胱肿瘤保留膀胱的策略

尹志康[1],吴小侯[1],苟 欣[1],唐 伟[1],梁思敏[1],蒲 军[1],刘 通[2] ([1]重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016;[2]重庆市潼南县人民医院,重庆 402660)

提 要:目的 探讨膀胱肿瘤保留膀胱的策略。**方法** 分析249例保留膀胱的膀胱肿瘤患者的复发率、复发时间和近远期存活率与手术方式、灌注药物和临床分期的关系。**结果** 手术方式和灌注药物种类对膀胱肿瘤首次复发时间的影响不明显,但随临床分期的增高首次复发时间明显缩短。3种手术方式后膀胱肿瘤的总复发率、3年和5年生存率无显著性差异,而10年生存率以经尿道膀胱肿瘤电切术为最高(77.3%)。4种药物灌注后总复发率、3、5年及10年生存率有显著差异,以卡介苗灌注后的复发率最低(28.2%)、近远期存活率最高(3年为100%,10年为81.7%)。4个临床分期组的3、5和10年生存率组间两两比较,T_{is}、T_a、T_1 3组间无显著性差异,而T_{2-4}组与其他3组间有显著性差异;总复发率在T_{is}、T_a、T_{2-4} 3组间无显著差异(52.5%~60.4%)。**结论** 对于未侵及膀胱壁肌层的膀胱肿瘤,采用经尿道膀胱肿瘤电切手术,结合卡介苗灌注治疗可取得良好的预后,而对于已侵及膀胱壁肌层者,不适宜采用保留膀胱手术。

关键词:膀胱肿瘤;保留膀胱手术;膀胱灌注;临床分期;生存率;复发率

中图法分类号:R605;R730.56;R737.14 **文献标识码**:A

Bladder-preserving strategy for bladder tumor

YIN Zhi-kang[1], WU Xiao-hou[1], GOU Xin[1], TANG Wei[1], LIANG Si-min[1], PU Jun[1], LIU Tong[2] ([1]Department of Urology, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, [2]The People's Hospital of Tongnan County, Chongqing 402660, China)

Abstract: Objective To discuss the bladder-preserving strategy for bladder tumor. **Methods** Totally 249 cases of bladder tumor were studied retrospectively. The analysis of overall recurrence rate, survival rate and the first recurrence-free duration according to operative methods, drugs for therapeutic bladder perfusion, and clinical stages was carried out. **Results** The first recurrence-free duration was not influenced by operative methods and perfusion drugs significantly. Although the overall recurrence rate and short-term survival rate were not influenced by operative methods, but the highest 10-year survival rate (77.3%) occurred in the patients received transurethral resection of bladder tumor (TURB). The recurrence rate, 3-year, 5-year and 10-year survival rate of the patients applied to different perfusion drug were statistically different, with the lowest recurrence rate (28.2%) in patients applied Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and the highest survival rate was in patients applied BCG (3-year: 100%, 10-year: 81.7%). According to clinical stage, the survival rate was of no statistical difference among patients belonging to T_{is}, T_a, T_1 stages, and of significant difference between T_{2-4} and the other three stages. The overall recurrence rate were not significantly different among T_{is}, T_a and T_{2-4} stages. **Conclusion** TURB combined with BCG perfusion produces favorable prognosis for bladder tumor patients without muscle-involved, while bladder-preserving operation is not beneficial for patients with muscle-involved bladder tumor.

Key words: bladder tumor; bladder-preserving operations; perfusion of bladder; clinical stage; survival rate; recurrence rate

膀胱肿瘤是泌尿系统恶性肿瘤中的一种重要的肿瘤。近年膀胱肿瘤患者术后生存时间明显延长,患者对术后生活质量的要求也越来越高。各种去膀胱手术的众多术后并发症明显降低了患者生活质量。然而肿瘤复发是保留膀胱手术的关键性难题。对一具体膀胱肿瘤患者,手术方式、术后膀胱灌注药物、灌注方案的选择是泌尿科医师制定保留膀胱策略的主要组成部分。我们收集整理我院1991-2005年膀胱肿瘤患者资料,并进行随访,回顾性分析了膀胱肿瘤的临床分期、手术方式、膀胱灌注药物与患者的复发情况、生存率间的相互关系,为正确制定保留膀胱的策略提供依据。

1 材料与方法

1.1 病历资料

我院1991-2005年间共收治膀胱肿瘤患者832例,其中行全膀胱切除者145例,保留膀胱手术者687例。排除在灌注过

作者简介:尹志康(1969-),男,四川省武胜县人,博士研究生,主治医师,主要从事肾移植、泌尿系肿瘤及男性生殖方面的研究。电话:(023)89011009, E-mail: yinzhikang2005@sina.com

收稿日期:2006-07-17;修回日期:2006-09-28

程中使用多种药物及不规则灌注的病例、因各种原因在术中先行了经尿道膀胱肿瘤电切又改开放性手术者、非膀胱肿瘤特异性死亡病例及临床分期不明或缺乏相关资料者。资料有效者249例，全部为膀胱移行细胞癌，男性151例，女性98例，年龄25～72岁，平均49岁，随访时间0.5～15年，平均7.9年。

1.2　手术方法

在我院保留膀胱手术方式有3种：经尿道膀胱肿瘤电切术、膀胱肿瘤单纯切除术、膀胱部分切除术。经尿道膀胱肿瘤电切术采用电切镜从肿瘤基底部切除，深达膀胱浅肌层，宽及膀胱基底周围2 cm，切除全部肿瘤后在其基底部取一块组织检查有无肌肉浸润。膀胱肿瘤单纯切除术为切开膀胱后，在肿瘤基底部注入生理盐水，切开距肿瘤基底2 cm宽的黏膜，深达膀胱浅肌层，切除全部肿瘤，并于基底部取组织检查有无肌肉浸润。膀胱部分切除术为环形切开距肿瘤2 cm外的膀胱壁全层，将肿瘤连同膀胱周围脂肪整块切除，必要时连同其上的腹膜一并切除，在切除的边缘取组织单独送病检，了解有无肿瘤残留。如肿瘤距输尿管口不足2 cm，可切除输尿管口后行输尿管膀胱再植术。

1.3　术后治疗

术后行膀胱灌注治疗，用以灌注的药物有4种：噻替哌、卡介苗(BCG)、丝裂霉素、羟基喜树碱。膀胱灌注方法：噻替哌30 mg、BCG 120 mg、丝裂霉素10～20 mg、羟基喜树碱10～15 mg，加入20～60 ml生理盐水注入膀胱，并向左、右、前、后4个方向转动卧位，每次共保留2 h，每周1次，共8～10次后，改每2周1次，共8～10周后，改每月1次，至术后2年。

1.4　随访

采用电话、信函及走访进行随访。随访内容包括灌注药物、灌注方案、膀胱镜检情况、首次复发时间和复发次数、术后生存时间，病历资料收集内容包括临床分期、病理诊断、手术方式、手术时间及患者年龄性别。对再次入院患者的病历资料归入随访资料。

1.5　观察指标

1.5.1　临床分期　　结合术前B超检查、CT检查、膀胱镜检描述和术后病理结果。

1.5.2　首次复发时间　　从手术时间至膀胱镜检再次发现肿瘤时止。随访截止时未复发者不纳入该指标的计算。

1.5.3　生存率　　采用寿命表法计算。

1.6　统计学方法

使用SPSS 10.0统计软件，首次复发时间采用q检验(Newman-Keuls法)，总复发率及3、5年和10年生存率采用χ^2检验(chi-square test)。

2　结果

2.1　手术方式疗效比较

随访资料有效的249例中有53例行了膀胱肿瘤电切术，84例行了膀胱肿瘤单纯切除术，112例行了膀胱部分切除术。3种手术方式后膀胱肿瘤的总复发率、首次复发时间、3年和5年生存率无明显差异($P>0.05$)，而10年生存率有明显差异($P<0.05$)，以经尿道膀胱肿瘤电切术为最高，膀胱部分切除术最低(表1)。

表1　膀胱移行细胞癌保留膀胱后手术方式疗效的比较

手术方式	病例(例)	首次复发时间(月，$\bar{x}\pm s$)	总复发率(%)	生存率(%) 3年	5年	10年
经尿道膀胱肿瘤电切术	53	29.6±18.6	49.1	96.2	84.9	77.3
膀胱肿瘤单纯切除术	84	21.6±9.3	41.6	89.3	84.5	73.8
膀胱部分切除术	112	26.1±14.7	50.0	90.2	72.3	65.2
χ^2			0.130 5	2.189 3	5.691 5	7.167 1
P		(q检验 $P>0.05$)	0.936 8	0.334 7	0.058 1	0.027 8

2.2　药物灌注疗效比较

随访资料有效的249例中，44例采用噻替哌行膀胱灌注，71例采用了卡介苗(BCG)灌注，76例采用了丝裂霉素灌注，58例采用了羟基喜树碱灌注。4个灌注组的总复发率、首次复发时间、3、5年和10年生存率结果详见表2。4种药物灌注后膀胱肿瘤总复发率、3、5年及10年生存率经χ^2检验有显著差异($P<0.01$)，以卡介苗灌注后的复发率最低，而羟基喜树碱的复发率最高；噻替哌的近期和远期存活率均较低，近期存活率以卡介苗和羟基喜树碱灌注者较高，远期存活率以卡介苗和丝裂霉素组较高。4种药物灌注组两两间的首次复发时间均数经q检验后仅卡介苗组与噻替哌和丝裂霉素组间有显著性差异($P<0.01$)，羟基喜树碱组中39例复发病例的首次复发时间经方差齐性检验不服从正态分布，资料无价值。

表2　膀胱移行细胞癌保留膀胱后药物灌注疗效的比较

灌注药物	病例(例)	首次复发时间($\bar{x}\pm s$ 月)	总复发率(%)	生存率(%) 3年	5年	10年
噻替哌	44	24.3±4.8	56.8	63.6	38.6	36.3
卡介苗(BCG)	71	21.6±9.3[a]	28.2	100	87.3	81.7
丝裂霉素	76	36.1±20.2	43.4	93.4	89.5	78.9
羟基喜树碱	58	19.4±9.8	67.2	98.3	86.2	72.4
χ^2			21.741 0	38.543 8	53.231 9	31.748 8
P			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3　临床分期预后比较

根据WHO的TNM分期，将249例患者归入原位癌(T_{is})、T_a、T_1、$T_{2\sim4}$ 4个组进行统计，其中T_{is}期40例，T_a期74例，T_1期82例，$T_{2\sim4}$期53例。4个临床分期组的总复发率、首次复发时间，3、5年和10年生存率结果详见表3；4个临床分期组的复发率、3、5年、10年生存率经χ^2检验有显著性差异($P<0.01$)。但4个组的3、5年和10年生存率组间两两比较，T_{is}、T_a、T_1 3组间无显著性差异($P>0.05$)，而$T_{2\sim4}$组与其他3组间有显著性差异($P<0.05$)。在T_{is}、T_a、$T_{2\sim4}$ 3组间的总复发率无显著差异，而T_1期组的复发率却远远低于T_a和$T_{2\sim4}$组，差异显著，我们分析了它们灌注药物的构成比，结果显示在T_1组能明显降低复发的卡介苗和丝裂霉素比重显著高于其他2种药物($P<0.01$)，提示膀胱灌注药物的种类是独立于临床分期之外的一种影响复发的因素(表4)。

表3　膀胱移行细胞癌保留膀胱后肿瘤临床分期预后的比较

病理分期	病例(例)	首次复发时间(月)	总复发率(%)	生存率(%) 3年	5年	10年
T_{is}	40	15.7±2.55	52.5	97.5	97.5	90.0
T_a	74	37.1±16.7	52.7	100	90.5	78.4
T_1	82	25.3±11.1	30.5	93.9	80.5	76.8
$T_{2\sim4}$	53	18.1±7.5	60.4	69.8	47.2	35.8
χ^2			14.235 1	39.930 6	46.858 6	41.846 9
P			0.002 6	<0.01	<0.01	<0.01

表4 膀胱移行细胞癌保留膀胱后肿瘤临床分期各组不同药物灌注膀胱的病例[例数]

病理分期	噻替哌	丝裂霉素	卡介苗	羟基喜树碱
T_{is}	7	11	7	15
T_a	7	25	25	17
T_1	12	24	29	17
$T_{2\sim4}$	18	11	15	9

4种临床分期组两两间的首次复发时间均数经 q 检验后 T_{is}、T_a、T_1 3个组两两间均有显著性差异($P<0.01$),仅 T_{is} 与 $T_{2\sim4}$ 无显著性差异。

3 讨论

由于膀胱全切术影响患者的生活质量且有2%~3%的手术死亡率[1],近年一些医师和患者偏向采用保留膀胱的治疗方法。Shipley 等[2] 和 Matos 等[3] 报道对浸润性膀胱癌患者采用 TURBT 并结合放疗、化疗的结果表明,在肿瘤分期相似的情况下,保留膀胱的手术其5年生存率与膀胱全切术相似。而对于浅表性膀胱肿瘤,均采用保留膀胱的治疗方法。目前保留膀胱的手术方式主要是经尿道膀胱肿瘤电(汽化)切术、膀胱肿瘤单纯切除术、膀胱部分切除术,后两者属于开放性手术,对患者打击大,出血多,有切口种植的危险,复发率高,国外已很少采用。本组病例统计结果也显示经尿道膀胱肿瘤电切术可获得与开放性手术同样的近期疗效,并有较高的远期存活率。其原因可能与该术式打击小,并可在成像系统的放大作用下,发现更多的多中心病灶并进行及时切除有关。但本组病例在复发率上3种术式间未发现有差异。

膀胱内药物灌注可明显降低肿瘤的复发,已得到公认。但各种药物的疗效优劣目前尚无定论。常用于膀胱灌注的药物有两大类:化疗药和免疫制剂。

BCG 是一种活的生物菌,良好的免疫增强剂,具有一定的抗原性、致敏性和残余毒性,对表浅、无肌层浸润的膀胱肿瘤和原位癌效果较好[4]。BCG 与膀胱黏膜接触后引起膀胱黏膜的局部非特异性炎症反应,从而激发局部的细胞免疫反应,形成有胶原纤维包绕的成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞团,干扰肿瘤细胞生长,可能是其主要的抗肿瘤机制。丝裂霉素是烷化类细胞抑制剂,作用机制是抑制 DNA 分裂,具有直接抗肿瘤作用,能减少肿瘤复发并延长复发间期,延缓肿瘤进展[5]。羟基喜树碱是一种 DNA 拓扑异构酶(TOPO)抑制剂,可阻断 DNA 在切口部位的重新结合,导致双链 DNA 断裂,从而干扰细胞分裂周期,延迟 G_2 期,使染色体 DNA 产生断裂及降解等,可最终导致癌细胞死亡[6]。噻替哌是最早使用的膀胱灌注的化疗药物,对降低膀胱肿瘤的复发有明显的作用。在我们的资料中,卡介苗有最明显的降低膀胱移行细胞癌复发的疗效,它不仅明显地降低了复发率,而且有较高的近远期存活率。在卡介苗灌注的病例中若发生复发,其首次复发时间较噻替哌和丝裂霉素短,其原因有待进一步研究,可能与膀胱移行细胞癌的亚类有关,这种亚类可能复发快又对卡介苗不敏感。值得注意的是4种药物中,羟基喜树碱的复发率最高,但近远期存活率却不低,而噻替哌的复发率较低但其近远期存活率却不高,提示膀胱肿瘤的复发和浸润转移可能是两种独立的生物学行为。

董胜国等[7] 分析了膀胱癌的各种临床和病理因素与患者预后的关系,认为虽然膀胱癌的分级、类型和手术方法均与肿瘤的预后密切相关,但膀胱癌的浸润程度仍然是预测膀胱癌预后最重要的单因素。我们的资料显示,对于保留膀胱的患者,肿瘤未侵及膀胱壁肌层者(T_{is}、T_a、T_1 3组)近远期存活率无显著差异,而侵及肌层的 $T_{2\sim4}$ 组的近远期存活率均明显降低。这符合文献报道的膀胱肿瘤发生发展的规律。但这种以浸润深度为主要依据的临床分期对复发率的影响却不明显,我们发现在 T_{is}、T_a、$T_{2\sim4}$ 3组间的总复发率无显著差异,这也再次提示膀胱肿瘤的复发和浸润转移可能是两种独立的生物学行为。临床分期对复发者的首次复发时间有较明显的影响,随着临床分期的增高首次复发时间明显缩短,T_{is} 期的首次复发时间短可能与 T_{is} 的特殊生物学行为有关。

综上所述,可得出以下结论:①经尿道膀胱肿瘤电切术可获得与开放性保留膀胱手术同样的近期疗效,并有较高的远期存活率。②卡介苗有最明显的降低膀胱移行细胞癌复发的疗效,它明显地降低了复发率,且有较高的近远期存活率。③在保留膀胱手术的膀胱肿瘤患者中,临床分期是影响患者近远期存活率的重要因素,当肿瘤侵及膀胱壁肌层后,近远期存活率明显下降,但对复发率无明显影响。

参考文献:

[1] Hurle R, Losa A, Manzetti A, *et al*. Intravesical bacille Calmette-Guerin in Stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up [J]. Urology, 1999, 54 (2): 258-263.

[2] Shipley W U, Kaufman D S, Heney N M, *et al*. An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy [J]. J Urol, 1999, 162(2): 445-451.

[3] Matos T, Cufer T, Cervek J, *et al*. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(2): 403-409.

[4] 李家贵,陈 忠. 浅表性膀胱肿瘤术后膀胱灌注治疗方案的选择[J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16 (6): 243-244.

[5] 赵 勇,康红梅,卢丽英. 三种灌注药物预防膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2000, 15 (6): 251-252.

[6] 夏 溟,臧美孚. 10-羟基喜树碱对人膀胱癌细胞系杀伤作用的机理研究[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(2): 154-155.

[7] 董胜国,纪祥瑞,侯四川,等. 影响膀胱癌患者长期生存的因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 1999, 14(6): 256-259.

(编辑 陈聪连)