

综合治疗膀胱癌远期疗效分析

周桂霞 张 磊^① 曾狄闻 王晓雄^①
解放军总医院放疗科 (北京市 100853)

摘要 目的:探讨术后膀胱灌注、加温和放射治疗膀胱癌的综合治疗方案。方法:术后灌注(A)组 134 例;术后灌注加温(B)组 106 例;术后灌注放疗(C)组 176 例。术后 3 周膀胱内灌注噻替哌 50~60mg/次,1~2 次/w,共 10~12 次或丝裂霉素 20mg,1 次/w,连用 6~8 次。使用 8、10 或 18MV 高能 X 射线,照射剂量 30~60Gy;加温在灌注后 1 小时内进行,每次 30~40 分钟。结果:A、B、C 组 5、10 和 15 年生存率分别为 58.2%、58.5%、72.7%;26.9%、27.4%、44.9%和 5.9%、8.2%、18.4%;各组 T₁ 期与 T₂ 和 T₃ 期生存率均有显著性差异, $\chi^2=6.27, P<0.05$ 。A、B 和 C 组 5、10 和 15 年生存者膀胱保留率分别为 53.8%、69.4%、81.3%;19.4%、24.1%、51.9%;0、0 和 37.5%。结论:术后膀胱灌注加放疗治疗膀胱癌在提高肿瘤局控率、降低盆腔复发率、提高膀胱保存率和远期疗效均明显高于膀胱灌注和灌注加温组。

关键词 膀胱癌 放射治疗 膀胱灌注 综合治疗

中图分类号:R737.14 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2004)20-1157-04

The Long-term Effect in the Synthesizing Treatment of Bladder Cancer

Zhou Guixia Zhang Lei Zeng Diwen et al

Dept of Radiotherapy and Urology, General Hospital of PLA, Beijing

Abstract Objective: To evaluate and optimize synthesizing regimen for postoperative bladder cancer. **Methods:** One hundred and thirty-four patients were treated with intravesical chemotherapy alone, 106 with intravesical chemotherapy plus hyperthermia, 176 with intravesical chemotherapy and radiotherapy post-operatively. The intravesical chemotherapy was given 3 weeks after operation, with thio-TEPA 50~60mg/fraction, using 6 to 8 fractions. For radiotherapy, 8, 10 or 18 MV X-ray was given with total dose of 30~60Gy. Hyperthermia was performed in 1 hour, with intravesical chemotherapy, and each fraction costed about 30 or 40 min. **Results:** The 5, 10 and 15-year survival rate for group A, B and C were 58.2%, 58.5% and 72.7%(A), 26.9%, 27.4% and 44.9% (B), and 5.9%, 8.2% and 18.4% (C), respectively. There was significant difference between T₁ and T₂/T₃ stages at each group, $P<0.05$. The rate of preserving bladder in group A, B and C for 5, 10 and 15 years were 53.8%, 69.4%, and 81.3%(A), 19.4%, 24.1% and 51.9%(B), 0, 0 and 37.5%(C), respectively. **Conclusion:** The intravesical chemotherapy and radiotherapy for postoperative bladder cancer patients can enhance local control rate, decrease recurrent rate in pelvic, raise the rate of preversing bladder and improve the long-term survival.

Key words Bladder cancer Radiotherapy Intravesical chemotherapy
Synthesizing treatment

本文通过回顾性总结和分析膀胱癌几种治疗方法的不同组合,以挑选出治疗的最佳方案,为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1980 年 3 月~1990 年 12 月,综合治疗膀胱癌

^① 泌尿外科

患者 478 例, 其中对资料完整的 416 例进行临床回顾性分析。术后灌注(A)组 134 例; 术后灌注加温(B)组 106 例; 术后灌注放疗(C)组 176 例。男 359 例, 女 57 例; 年龄 21~90 岁, 中位 57 岁; 全部患者治疗后均满 10 年, 其中有 204 例满 15 年, A、B、C 组各为 68、49 和 87 例; 临床分期(1997 年 UICC)和组织学分类见表 1。

1.2 治疗方法

经尿道肿瘤单纯切除(TURB)279 例(A、B、C 组分别为 96、64 和 119 例); 膀胱部分切除 137 例(A、B、C 组分别为 38、42 和 57 例)。术后 3 周膀胱内灌注噻替哌 50~60mg/次, 1~2 次/w, 共 10~12 次; 1992

年后用卡介苗灌注, 1 次/w, 80mg/次, 共 6 次或丝裂霉素 20mg/次, 1 次/w, 连用 6~8 次。术后放疗与灌注同时进行, 使用 8、10 或 18MV 高能 X 射线, 照射剂量 30~60Gy, 中位剂量 48Gy, 照射 50Gy 以上 142 例(80.7%), ≤40Gy 34 例(19.3%)。

1.3 加温治疗

采用高频透热治疗机, 频率 13.56 兆赫, 最大功率 2 000 瓦, 治疗时电极置于下腹部膀胱区和骶尾部(对置法); 每次治疗时间 30~40 分钟, 2 次/w, 加温在灌注后 1 小时内进行, 1~2 次/w, 8~12 次为一疗程, 透热后以热电偶温度计测量膀胱内温度 41.5℃~42.5℃。

表 1 临床分期和组织学分类 例

分组	例数	临床分期			组织学类型			
		T ₁	T ₂	T ₃	移行细胞癌	混合细胞癌	鳞癌	腺癌
A	134	86	39	9	116	6	8	4
B	106	35	41	30	96	3	5	2
C	176	74	87	15	149	9	12	6
合计	416	195	167	54	361	18	25	12

1.4 观察指标

治疗前常规行腹部和盆腔 B 超及膀胱镜检查, 有条件者行盆腔 CT 或 MRI 检查。治疗期间常规每周检查血常规、定期复查肝肾功能; 1 个月左右复查 1 次膀胱镜。治疗结束后每 2~3 个月复查 1 次膀胱镜; 1 年后每隔半年复查 1 次膀胱镜。

1.5 疗效评价

根据临床观察指标来评价疗效, 包括腹部和盆腔淋巴结转移、膀胱内肿瘤复发或失控、盆腔有否出现新病灶及膀胱周围组织有无浸润和远处淋巴结及血行转移。

1.6 统计学分析

生存率采用 Kaplan-Meier 法, Log-rank 检验,

其它数据资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 随访情况

随访至 2002 年 12 月, 失访 42 例按死亡计算, 随访率为 89.9%。全组病例生存时间从手术之日算起, 随诊时间 5 至 20 年, 中位随访时间 14 年。

2.2 盆腔复发、肿瘤局部控制和远处转移率

见表 2。A 组肿瘤局部术后 7 个月出现复发, 1 年内复发 36 例(26.9%), 2 年内复发 54 例(40.3%), 其中 26 例为肿瘤多处复发, 并有 9 例发生了肌层浸润。5 年盆腔复发率和肿瘤局控率 C 组和 A、B 两组差异均有显著性, $\chi^2=4.81$ 和 $\chi^2=5.13$, $P<0.05$; 三组远处转移率差异无显著性, $\chi^2=0.76$ 。

表 2 盆腔复发、肿瘤局部控制、远处转移和膀胱保留的比较 例(%)

分组	例数	5 年			膀胱保留		
		盆腔复发	肿瘤局控	远处转移	5 年	10 年	15 年
A	134	65(48.5)	66(49.3)	39(29.1)	42/78(53.8)	7/36(19.4)	0/4(0)
B	106	44(41.5)	61(57.5)	30(28.3)	43/62(69.4)	7/29(24.1)	0/4(0)
C	176	36(20.5)	135(76.7)	42(23.9)	104/128(81.3)	41/79(51.9)	6/16(37.5)

2.3 远期疗效

从肿瘤临床分期、病理分类、肿瘤大小和照射剂量来分析 5、10 和 15 年生存率, 见表 3、4。各组 T₁ 期与 T₂ 和 T₃ 期生存率差异有显著性, $\chi^2=6.27$, $P<0.05$; C 组与 A、B 两组 5、10 和 15 年生存率差异均有显著性, $\chi^2=4.89$, $P<0.05$ 。移行上皮癌的远期生存

率最高, 并与其它各病理类型差异有显著性, $\chi^2=6.94$, $P<0.01$ 。直径 2.9cm 以下与 3cm 以上的肿瘤相比差异均有显著性, $\chi^2=9.15$, $P<0.01$ 。C 组照射 50Gy 以上者生存率高于 50Gy 以下者, 差异有显著性, $\chi^2=5.26$, $P<0.05$ 。

2.4 不良反应

表 3 临床分期与生存率的关系 例(%)

分组	例数	5 年				10 年				15 年			
		T ₁	T ₂	T ₃	总	T ₁	T ₂	T ₃	总	T ₁	T ₂	T ₃	总
A	134	63(73.3)	14(35.9)	1(11.1)	78(58.2)	30(34.9)	6(15.4)	0	6(26.9)	4(9.3)	0	0	4(5.9)
B	106	31(88.6)	24(58.5)	7(23.3)	62(58.5)	17(48.6)	11(26.8)	1(3.3)	29(27.4)	3(15.8)	1(5.9)	0	4(8.2)
C	176	68(91.9)	55(63.2)	5(33.3)	128(72.7)	50(67.6)	28(32.2)	9(6.7)	79(44.9)	10(27.8)	6(14.3)	0	16(18.4)

表 4 病理分类、肿瘤大小和照射剂量与生存率的关系
例(%)

项目	例数	5 年	10 年	15 年
病理分类				
移行上皮癌	361	260(72.0)	142(39.30)	24/179(13.4)
腺癌	12	3(25.0)	1(8.3)	0
鳞癌	25	1(4.0)	0	0
混合癌	18	4(22.2)	1(5.6)	0
肿瘤大小(cm)				
1~2.9	268	229(85.4)	133(49.6)	22/136(16.2)
3~4.9	96	37(38.5)	11(11.5)	2/43(4.7)
5~6.9	35	1(2.9)	0	0
≥7	17	0	0	0
照射剂量(Gy)				
≤40	34	10(29.4)	4(11.8)	0
41~50	83	62(74.7)	37(44.6)	7/42(16.7)
51~60	59	56(94.9)	38(64.4)	10/27(37.0)

常见的急性反应以尿频、尿急为主,A、B 两组患者症状轻于 C 组,A、B、C 组发生率分别为 28.4%、32.1%和 54.5%;其次是 C 组放射性直肠炎,发生率为 55.7%,多发生在放疗中后期,以大便次数增多为主,大多数患者经对症处理后症状减轻并继续治疗,有 34 例因直肠反应较大放疗在 40Gy 以下,所有患者均未发生严重并发症。

2.5 死亡原因

5 年共死亡 148 例,其中死于肿瘤局部复发 73 例(49.3%),远处转移 59 例(39.9%),其它原因 16 例(10.8%)。10 年死亡 272 例,其中死于肿瘤局部复发 129 例(47.4%),远处转移 110 例(40.4%),其它原因 33 例(12.1%)。满 15 年的 204 例中死亡 180 例,其中死于肿瘤局部复发 91 例(50.6%),远处转移 75 例(41.7%),其它原因 14 例(7.8%)。

3 讨论

膀胱癌 70%~80%为浅表型,而其中 30%为 T₁期,浸润肌层者仅占 15%~25%。浅表型膀胱癌以保守治疗为主,可经尿道切除,但单纯 TURB 治疗后 6~12 个月,约有 50%~70%的患者肿瘤局部复发,其中 30%~40%伴有恶性程度增加或向浸润型发展^[1]。术后膀胱内灌注化疗药物可降低肿瘤局部复发,防

止发生浸润癌,但仍有近 30%的患者肿瘤局部复发需要再次手术。术后膀胱内灌注加放疗不但可明显降低肿瘤复发、阻断肿瘤向浸润型发展,还可保留膀胱功能,提高患者生存质量和远期生存率^[2,3]。

对 T₂ 和 T₃ 期膀胱癌的治疗,80 年代初以手术切除为主,膀胱全切、尿路改道虽比较彻底,但患者生活质量下降。膀胱部分切除、术后辅以膀胱灌注化疗药物和放射治疗,不但能达到与根治手术相同治疗效果,还能保留膀胱功能、提高患者生活质量^[4-6]。本文 T₃ 期患者全部行膀胱部分切除术,T₂ 期 167 例中仅 83 例行膀胱部分切除,其余 84 例经尿道肿瘤切除,T₂ 和 T₃ 期患者肿瘤失控率明显高于 T₁ 期患者。结果显示术后膀胱内灌注加热疗或放疗能明显降低肿瘤局部复发,尤其是照射 50Gy 以上者,肿瘤局控率较高。作者认为术后膀胱内灌注加放疗是提高肿瘤局控率和远期生存率最有效的治疗方法。

Chen 报道^[7]了 23 例不能手术或不愿手术、有肌层浸润的膀胱癌患者,TURB 后同时进行化疗;全盆放疗 44~45Gy 后,缩小照射野至膀胱再照射至 60~61.2Gy。结果 3 年生存率为 69%,3 年无瘤生存率为 65%。周俊等^[8]报道对浸润性膀胱癌术前动脉化疗和单纯手术疗效对比,结果术前化疗组有 80%保留了膀胱,而单纯手术组仅有 43%;术后肿瘤复发化疗组为 25%,手术组 61%,*P*<0.05;5 年生存率为 48%和 35%,有显著意义。

加温疗法是目前第五大治疗肿瘤手段之一^[9],局部热疗又是临床配合放疗和化疗最常用的方法,对常规治疗手段不敏感的肿瘤可起到协同杀伤及增敏作用。本文在膀胱内灌注化疗药物的同时进行局部热疗,使其温度达 41.5℃以上,理论上可增加化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。结果加温组比单纯灌注组的肿瘤局控率和远期生存率虽有提高,但幅度不大,考虑其原因可能是加温对亚临床区域的作用明显小于对实体瘤的作用,因为加温主要是对实体瘤内放射抗拒的乏氧细胞起作用,亚临床区域不存在乏氧细胞,所以显示不出加温治疗的明显优势。

Yavuz^[10]报道了加速超分割治疗 87 例 T₁~T₄ 期局部进展期膀胱癌患者,3 年局控率为 64%,远处控

活 AP-1 蛋白,而后者在细胞恶性转化中起重要作用。蔡元坤^[11]曾指出如能证明胆囊结石患者大肠上皮细胞存在以上基因突变,并与非胆囊结石人群比较,则可以得出胆囊结石和大肠癌相关性的可信性结论,这一想法值得提倡。

胆囊结石并不只是一个独立的疾病,长期存在可以增加大肠癌发生的危险性。所以对胆囊结石我们应给予足够的重视,预防其发生,以防止诱发大肠癌及其它相关疾病。尤其是高龄患者,应建议定期复查,提高患大肠癌的警惕性,以早期诊断及治疗。

参考文献

- 1 Qiao D, Gaitonde SV, Qi W, et al. Deoxycholic acid suppresses p53 by stimulating proteasome-mediated p53 protein degradation[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(6):957~964
- 2 Lechner S, Muller-Ladner U, Schlottmann K, et al. Bile acids mimic oxidative stress induced upregulation of thioredoxin reductase in colon cancer cell lines [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23 (8): 1281~1288
- 3 Milovic V, Stein J, Odera G, et al. Low-dose deoxycholic acid stimulates putrescine uptake in colon cancer cells (Caco-2) [J]. *Cancer Lett*, 2000, 154(2):195~200
- 4 Debruyne R, Bruyneel EA, Li X, et al. The role of bile acids in

carcinogenesis[J]. *Mutat Res*, 2001, 480-481:359~369

- 5 Zeng ZS, Zhang ZF. Cholecystectomy and colorectal cancer in China[J]. *Surg Oncol*, 1993, 2(6):311~319
- 6 Novell F, Moral A, Pascual S, et al. Is there a relationship between cholelithiasis and colorectal cancer[J]? *Rev Esp Enferm Dig*, 1995, 87(4):294~297
- 7 McFarlane MJ, Welch KE. Gallstones, cholecystectomy, and colorectal cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(12):1994~1999
- 8 Lin LW. *Practical Clinical Ultrasonic Diagnosis* [M]. Singapore, Newjersey, London, Hongkong: World scientific, 1997. 119~127
- 9 Mamianetti A, Garrido D, Carducci CN, et al. Fecal bile acid excretion profile in gallstone patients[J]. *Medicina(B Aires)*, 1999, 59 (3):269~273
- 10 Kanamoto R, Azuma N, Suda H, et al. Elimination of Na⁺-dependent bile acid transporter from small intestine by ileum resection increases [correction of increase] colonic tumorigenesis in the rat fed deoxycholic acid[J]. *Cancer Lett*, 1999, 145(1~2):115~120
- 11 蔡元坤,岳正学.大肠癌与胆囊结石相关性的回顾性分析[J].*实用肿瘤杂志*, 2002, 17(1):44~45

(2004-01-30 收稿)

(2004-05-17 修回)

(杨红欣校对)

(上接第 1159 页)

制率 78%,特定生存率 58%,总生存率 46%。多因素分析显示 T 期作为独立反应的因素。

综合治疗肿瘤是公认的最有效方法,如何优选出最佳组合是提高患者生存质量和远期生存率的关键,希望同道们的继续努力和循证医学帮助解决。

参考文献

- 1 Arias F, Duena M, Martinez F, et al. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle [J]. *Cancer*, 1997, 80(1):115~120
- 2 李慧灵,刘秀英,郭福榕. T₂ 和 T₃ 期膀胱癌术后放射治疗及膀胱内灌注化疗疗效分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002,11(2):118~120
- 3 Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(4):3061~3071
- 4 Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer [J]. *Urology*, 2002, 60(1):62~67
- 5 孙晓南,胡建斌,杨起初. 膀胱癌保存膀胱术后综合治疗预防复发

的疗效[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2001,10(3):145~147

- 6 Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ sparing program [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(2):373~378
- 7 Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, et al. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, Leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(3):726~733
- 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(8):542~544
- 9 罗京伟,殷蔚伯,徐国镇. 热疗. 见:殷蔚伯,谷铣之,主编. *肿瘤放射治疗学* [M]. 第三版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2002.437~449
- 10 Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(3):734~745

(2004-02-19 收稿)

(2004-05-24 修回)

(杨红欣校对)