

肌层浸润性膀胱癌保留膀胱的治疗进展

郭长刚 任明华

摘要 目前,肌层浸润性膀胱癌治疗的金标准是膀胱根治性切除,根治性膀胱切除术后生活质量较差,可能出现各种并发症且手术创伤大,保留膀胱治疗方案的文献报道较多,包括单模式和多模式治疗方案。保留膀胱治疗时选择合适的肌层浸润性膀胱癌患者,严格掌握适应证非常重要,单模式治疗效果差,生存率低,多模式治疗方案受到多数学者的欢迎。

关键词 浸润性 膀胱癌 保留膀胱 三联治疗

[中图分类号] R6 [文献标识码] A

最常见泌尿系恶性肿瘤为膀胱癌,非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)约占 70%,肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)约占 30%^[1]。根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)同时行盆腔淋巴结清扫术(pelvic lymph node dissection, PLND)是 MIBC 治疗的金标准,是提高生存率、避免局部复发和远处转移的有效治疗措施。RC 患者术后生活质量差,各种并发症发生率高且手术创伤大,严格掌握 MIBC 保留膀胱治疗的适应证,选择合适的 MIBC 患者保留膀胱治疗的效果逐渐得到认同。

一、MIBC 患者保留膀胱治疗的适应证

目前,根治性膀胱切除仍是浸润性膀胱癌患者治疗的金标准。合适的 MIBC 患者保留膀胱治疗的适应证是肿瘤单发且肿瘤体积较小($\leq 2\text{cm}$)、较早肿瘤分期($T_2 \sim T_3$ 期)、肾及膀胱功能良好、TUR-Bt 手术治疗后切除较彻底、无肾积水、无淋巴结转移、除外 Tis 和浅表肿瘤病史,根据这些标准,只有 6%~19% MIBC 患者适合这种治疗方法,所以仔细选择合适的患者非常重要^[2]。

二、单模式治疗方法

1. 最大化经尿道膀胱肿瘤切除术(trans urethral resection of bladder tumor, TUR-Bt): 单一最大化 TUR-Bt 包括切除全部所见肿瘤及全层膀胱壁和切除膀胱周围结缔组织或脂肪组织,存在膀胱穿孔同时也存在膀胱外种植肿瘤和出血的风险。多数研究者认为, MIBC 患者行最大化 TUR-Bt 单一治疗后肿瘤控制不佳,即使再次手术后病理阴性,隐匿侵袭的可

能持续存在。到目前为止,最大化经尿道膀胱肿瘤切除的临床应用并不广泛,仍具有较大的争议性,较多临床试验表明最大化经尿道膀胱肿瘤切除治疗 MIBC 的复发率较高,同时还有一定的限制性^[3]。因此,单一 TUR-Bt 治疗仅适用于不愿意接受或不适合侵袭性治疗方案的患者。再次 TUR 切除后病理阴性或原切除部位活检阴性的患者更加适合这种方法治疗,但 MIBC 患者接受最大化 TUR-Bt 单一治疗是否安全一直存在争议。

2. 膀胱部分切除术(partial cystectomy, PC): PC 使患者保留膀胱及性功能同时还可以完全切除膀胱肿瘤及肿瘤边缘。进行 PC 手术时能够进行 PLND 手术, PC 手术能够保证膀胱全层切除,无肿瘤残余。MIBC 患者 PC 治疗的最佳适应证是孤立的原发肿瘤、能够切除肿瘤边缘 2cm 及不需进行输尿管再植术。田军等^[4]报道 105 名 MIBC 患者以 PC 治疗为主, 5 年总体生存率为 53.5%, 选择理想的 MIBC 患者以 PC 治疗为主的疗效较为满意。Koga 等^[5]报道 83 名肿瘤体积小、边界清楚且未累及膀胱颈或膀胱三角区的 MIBC 患者可接受 PC 手术治疗,手术治疗前接受顺铂为基础的化疗和放射总剂量达 40Gy 放疗联合治疗, 65 名患者最终接受 PC 和 PLND 手术治疗且保留膀胱。单因素和多因素分析结果显示肿瘤的位置无法预测复发及进展^[6]。近年来,在单一 PC 治疗 MIBC 报道中,治疗效果得到很大改善。

3. 放疗(radiotherapy, RT): 接受单一 RT 治疗的患者与接受手术患者相比,具有不良预后特点、较多并发症。单一 RT 治疗的局部肿瘤控制率低于保留膀胱联合疗法。研究显示放射总剂量由 60Gy 增加到 70Gy 时, 5 年局部控制率从 40% 上升到 60%, 放射总剂量每增加 10Gy 时,局部控制率增加 1.5 倍,应

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科

通讯作者:任明华,电子邮箱:renminghua1972@163.com

用较高的放疗剂量可改善肿瘤局部控制率^[7]。近年来,近距离放射疗法在 MIBC 患者中被应用。放疗是不愿意和不能进行手术的肌层浸润性膀胱癌患者最佳选择之一,但单纯放疗患者的总体生存时间比根治性膀胱切除患者的时间短^[8]。James 等^[9]证实单一 RT 治疗有一定的疗效潜能,2 年的局部无病生存率和 5 年总体生存率分别为 54%、35%。

4. 化疗:早期研究表明在 MIBC 患者保留膀胱的情况下,普遍认为单一化疗方案较放化疗方案效果差,但单一化疗治疗时有一定效果。MIBC 患者行 RC 治疗后,化疗的主要作用是作为新辅助和辅助治疗手段,数据证实 MIBC 较有效的治疗方案是 RC 手术治疗联合新辅助或辅助化疗^[10]。CMV 方案(顺铂、甲氨蝶呤和长春新碱)和 MVAC 方案(甲氨蝶呤+长春花碱+阿霉素+顺铂)的新辅助化疗能改善浸润性膀胱癌的预后^[11]。值得注意的是,所有以顺铂为基础新辅助化疗方案应用时需要具有良好的肾功能,通常肾小球滤过率不低于 60ml/min^[12]。在保留膀胱领域,分子靶向疗法作为手术或 RT 辅助治疗手段的研究较少。

三、多模式治疗方法

一半肌层浸润性膀胱癌患者在手术前已经存在潜在转移灶,所以单独手术或放疗往往失败于远处转移,而化疗难以达到局部的彻底控制。手术、化疗和放疗结合在一起的多模式治疗可提高治疗的有效率和生存率。MIBC 患者保留膀胱多模式治疗包括最大化 TUR-Bt 或 PC、放疗、化疗联合治疗,即保留膀胱三联治疗。适合保留膀胱 MIBC 的三联治疗与 RC 和 PLND 治疗的癌症控制结果类似^[2]。

1. 非连续保留膀胱三联治疗:非连续保留膀胱三联治疗包括最大化 TUR-Rt、诱导放化疗,放疗的放射总剂量达到 40Gy 时进行膀胱镜活检评估,活检阴性则继续进行放化疗治疗,放射总剂量达到 64Gy,如活检阳性则行 RC 治疗。肿瘤治疗学组(RTOG)对 MIBC 患者保留膀胱三联治疗进行了放化疗的 I~II 期临床试验和 CMV 方案新辅助化疗的 III 期试验,415 名 MIBC 患者 5 年总体生存率约为 50%,75% 的患者实现治愈且膀胱功能良好^[13]。

RTOG 0233 研究表明,93 名 cT₂~cT₄,N₀ 期疾病患者接受最大化 TUR-Bt 治疗后,患者被随机进行顺铂/紫杉醇或顺铂/FU(氟尿嘧啶)诱导治疗,两组都合并诱导放疗总剂量达 40.3Gy,再巩固 24Gy,共计 64.3Gy,随后辅助吉西他滨/紫杉醇/顺铂化

疗^[14]。诱导治疗后膀胱镜活检进行评估,如果病理是 T₁ 期或分期更高,行 RC 和辅助化疗,镜检阴性则继续放化疗。中位随访时间 3 年,顺铂/紫杉醇和顺铂/FU 两组患者完全缓解率分别为 72% 和 62%,4 年保留膀胱生存率分别为 73% 和 69%,放疗毒性发生率分别为 9% 和 4%。相关研究表明,在长期随访 348 例 MIBC 患者行非连续保留膀胱三联治疗,5 年、10 年和 15 年总体生存率分别为 52%、35% 和 22%,T₂ 期患者分别为 61%、43% 和 28%,T₃/T₄ 期患者分别为 41%、27% 和 16%,5 年、10 年和 15 年 DSS 分别为 64%、59% 和 57%^[15]。

2. 连续保留膀胱三联治疗:连续保留膀胱三联治疗包括最大化 TUR-Bt,随后进行连续的放化疗治疗。治疗结束后膀胱镜活检评估被推迟 6 个月,为化疗充分反应提供时间^[9,15,16]。德国 Erlangen 大学在长期随访的 331 名 MIBC 患者中,5 年、10 年和 15 年总体生存率分别为 54%、36% 和 24%(包括高级别 T₁ 期患者),T₂/T₃ 期患者 5 年、10 年和 15 年总体生存率分别为 45%、26% 和 16%,然而 T₄ 期患者总体生存率分别为 15%、7% 和 0%。虽然化疗方案很多,但几乎所有患者均接受铂类为基础的化疗,5 年保留膀胱总体生存率为 40%~54%^[16]。

多项前瞻性研究表明保留膀胱联合治疗 5 年总体生存率为 45%~60%,75% 患者保留膀胱,与文献报道的 RC 远期预后结果相似^[17]。MIBC 患者保留膀胱三联治疗时,TUR 手术程度与结果密切相关。Efsthathiou 等^[15]报道,彻底 TUR-Bt 手术治疗的患者 5 年、10 年总体生存率为 57% 和 39%,而不彻底 TUR-Bt 手术治疗的患者 5 年、10 年总体生存率为 43% 和 29%,此外,彻底与不彻底 TUR-Bt 手术治疗的患者进行 RC 的发生率分别为 22% 和 42%。

综上所述,适当选择 MIBC 患者保留膀胱是可行的,与所有其他保留膀胱治疗方法相比,保留膀胱三联治疗需要密切的膀胱镜复查,需要严格的终生随访。

四、保留膀胱治疗方案的优缺点

保留膀胱治疗的患者,膀胱功能保留和性生活满意程度明显提高,日常生活质量的提高。MIBC 患者保留膀胱治疗同样存在较多并发症,短期和长期并发症包括腹泻、血小板减少症、胃肠道症状、膀胱癌复发以及其他血液方面等并发症。在 III 期临床试验中,James 等^[9]报道了泌尿系生殖系统和消化系统并发症的发生率分别为 21.3% 和 9.6%,随访时间越长并

发症发生率越高。最近一项 Meta 分析报道以顺铂为基础化疗的患者动脉血栓栓塞的发生率略有上升^[18]。

保留膀胱三联治疗存在治疗失败和后续需行 RC 治疗的风险。Efstathiou 等^[15]发现保留膀胱三联治疗后需行 RC 治疗的发生率为 29%, 不完全缓解率为 17%, 复发率为 12%。上述研究表明, 保留膀胱三联治疗需行 RC 治疗与起初行 RC 治疗相比, 结果并无统计学差异。保留膀胱三联治疗时盆腔不同时间间隔照射出现的并发症包括出血性膀胱炎、尿道狭窄症、放射性肠炎和膀胱功能紊乱等, 上述并发症不会在 RC 治疗后出现。

五、监测和随访

接受任何形式保留膀胱治疗的患者持续存在或反复复发肌层浸润性膀胱癌的风险, 需行 RC 手术治疗, 对于 NMIBC 患者反复复发是否行 RC 手术治疗尚不明确。长期监测方法包括膀胱镜检查、影像学检查、尿液细胞学检查和膀胱双合诊检查。患者在术后 3 个月和 6 个月时必须行膀胱镜检查, 在两年内每 3 个月检查 1 次膀胱镜, 以后每 6 个月检查 1 次膀胱镜, 对保留膀胱的 MIBC 患者必须严格进行随访。

六、展 望

如上所示, MIBC 患者有多种保留膀胱治疗方案, 保留膀胱三联治疗方案最受欢迎。目前, 根治性膀胱切除仍是治疗浸润性膀胱癌的首选治疗方法, 但近年来保留膀胱三联治疗有了较大的发展, 治疗效果满意, 不会降低患者的生存率, 肿瘤单发且肿瘤体积较小 ($\leq 2\text{cm}$)、较早肿瘤分期 ($T_2 \sim T_3$ 期)、肾及膀胱功能良好、TUR-Bt 手术治疗后切除较彻底、无肾积水、无淋巴结转移、除外 Tis 和浅表肿瘤病史的患者, 在身体条件不能耐受 RC 或不愿意接受 RC 时可以考虑行保留膀胱三联治疗。MIBC 患者保留膀胱三联治疗需要更多科室的密切合作, 使治疗效果进一步提高。随着医学技术的深入研究, 保留膀胱三联治疗必将造福于广大肌层浸润性膀胱癌患者。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29
- 2 Parham KS, Luis CG. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature [J]. Surg Oncol, 2012, 21(1): e17-22
- 3 陈毅章. 根治性经尿道膀胱肿瘤电切术加化疗治疗肌层浸润性膀

- 胱癌的疗效分析 [J]. 临床医学, 2013, 33(9): 50-51
- 4 田军, 李长岭, 马建辉, 等. 膀胱部分切除术在肌层浸润性膀胱癌治疗中的价值 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(4): 53-56
- 5 Koga F, Kihara K, Yoshida S, *et al.* Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients [J]. BJU Int, 2012, 109(6): 860-866
- 6 Aghazadeh MA, Barocas DA, Salem S, *et al.* Determining factors for hospital discharge status after radical cystectomy in a large contemporary cohort [J]. J Urol, 2011, 185(1): 85-89
- 7 Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, *et al.* Radiation dose-volume effects of the urinary bladder [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(Suppl 3): S116-122
- 8 毛健伟, 李庆文. 肌层浸润性膀胱癌的治疗进展 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(5): 778-780
- 9 James ND, Hussain SA, Hall E, *et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(16): 1477-1488
- 10 Koga F, Kihara K. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: a contemporary review [J]. Int J Urol, 2012, 19(5): 388-401
- 11 范博, 张亮, 李先承, 等. 新辅助化疗对肌层浸润性膀胱癌死亡预后风险的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(22): 1705-1710
- 12 Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, *et al.* ICUD-EAU International consultation on bladder cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder [J]. Eur Urol, 2013, 63(1): 45-57
- 13 Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, *et al.* Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group [J]. Cancer, 2003, 97(Suppl 8): 2115-2119
- 14 Zietman AL, Hunt D, Kaufman DS, *et al.* Preliminary results of RTOG 0233: a phase II randomized trial for muscle-invasive bladder cancer treated by transurethral resection and radiotherapy comparing two forms of concurrent induction chemotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(Suppl 3): S31-S32
- 15 Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, *et al.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience [J]. Eur Urol, 2012, 61(4): 705-711
- 16 Krause FS, Walter B, Ott OJ, *et al.* 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment [J]. Anticancer Res, 2011, 31(3): 985-990
- 17 李炫昊, 杜林栋. 保留膀胱的综合治疗在浸润性膀胱癌中的应用现状 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(3): 920-923
- 18 Proverbs-Singh T, Chiu SK, Liu Z, *et al.* Arterial thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(23): 1837-1840

(收稿日期: 2014-02-19)

(修回日期: 2014-03-07)