

非肌层浸润性膀胱癌的治疗

张 惟 罗志刚[△] 丁 卓

(南华大学第二附属医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 膀胱癌是一种全球性疾病。在我国泌尿外科肿瘤中的发病率和死亡率均占首位,非肌层浸润性膀胱癌占初发膀胱肿瘤的70%。对膀胱癌的研究已成为目前学术界的热点话题。目前学界对于非肌层浸润性膀胱癌主要采用以外科手术为主的综合治疗方案。为探讨该类肿瘤的治疗方法,本文就近年来对非肌层浸润性膀胱癌的各种治疗措施进行了比较系统的阐述。我们希望能尽可能的找到高效低风险并且经济的方法,为膀胱癌的诊断和治疗提供新途径。

关键词 非肌层浸润性膀胱癌 表浅性膀胱癌 治疗

中图分类号 R737.14 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)07-1369-04

Treatment of Non-muscle invasive bladder cancer

ZHANG Wei, LUO Zhi-gang[△], DING Zhuo

(The Second Affiliated Hospital, nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China)

ABSTRACT: Bladder tumor is a kind of globe disease. It is the first both morbidity and mortality in our urological. Non-muscle invasive bladder cancer is accounted for 70% in primary bladder tumors. Reserching the bladder cancer has become a hot topic. The academic world for non-muscle invasive bladder cancer is mainly based in the comprehensive surgical treatment. To explore the treatment of the bladder carcinoma, in this paper, non-muscle invasive bladder cancer is described which compared various treatment systems in recent years. We hope to find some methods because of effectiveness, low risk of complication, and economical saving possiblility, which can provide an approach for the diagnosis and treatment of the tumor.

Key words: Non-muscle invasive bladder cancer(NBC); Superficial bladder cancer; treatment

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)07-1369-04

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,也是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤之一。以移行上皮细胞癌最为常见。世界范围内,膀胱癌的发病率居恶性肿瘤的第九位,在男性排名第六位,女性排在第十位之后^[1]。

临床上把膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌(NBC)(Ta~Tis)和肌层浸润性膀胱癌(IBC)(T2~T4),其中非肌层浸润性膀胱癌占膀胱肿瘤2/3,占初发膀胱肿瘤的70%。如果治疗不当或者延迟,将对人民群众的健康及生活质量造成较大的危害。

1 膀胱癌的病因学

膀胱癌的病因学目前为止仍不是十分明确,内在的遗传因素和外在的环境因素都在发病过程中起作用。吸烟和长期接触工业化学产品是较为明确的两大致病危险因素。而吸烟是目前最为肯定的膀胱癌致病危险因素。烟草含邻甲苯胺、4-氨基联苯芳香胺化合物和2-萘胺,患上膀胱癌的几率高于非吸烟者。其他可能的致病因素还包括(1)遗传学因素,流行病学显示膀胱

癌患者直系亲属患病率较高。(2)某些相关疾病(如慢性膀胱炎、膀胱结石、巴尔干肾病)、血吸虫病患者膀胱癌的发生率比一般人高。膀胱粘膜的慢性长期刺激有可能导致癌变。(3)应用化疗药物环磷酰胺、滥用含非那西丁的止痛药、盆腔化疗、长期饮用重金属含量高的水和氯消毒水、咖啡等。有文献报道喝茶可提高膀胱癌的风险。(4)膀胱癌也有许多抑癌基因的突变和致癌基因,如抑癌基因P53或RB1的缺失,致癌基因ras、c-myc的激活。

2 临床表现

膀胱肿瘤临床表现有很大的差异,因此有人认为不是一个单独的疾病,而是由各种不同类型组成,也许是代表疾病发展过程中的一个阶段。间歇出现无痛性血尿是膀胱癌的最早和最常见症状。膀胱癌多见于男性,起始症状可以是膀胱刺激症状,晚期多出现下腹部肿块、肾功能不全、尿潴留、严重贫血、恶病质等症状。对于非肌层浸润性膀胱癌来讲,这些晚期的症状较少出现。分化良好的乳头状肿瘤有可能血尿比较严重,而分化不良的浸润性癌却大多血尿不严重。早期膀胱癌较少出现尿路刺激症状,除非伴有感染或肿瘤位于膀胱三角区。

3 诊断

首选诊断方法为尿液细胞学检查,可作为膀胱癌的筛选^[2]。是膀胱癌诊断和术后随诊的主要方法之一。尿细胞学检查能快

作者简介 张惟(1977-)男,硕士研究生,主要研究方向 泌尿系肿瘤及泌尿系结石

[△]通讯作者 罗志刚,男,博士,主任医师,

电话 0734-8899691 E-mail: 706885399@qq.com

(收稿日期 2010-12-07 接受日期 2010-12-31)

速定量分析细胞核酸含量和 DNF 倍体与肿瘤生物行为的关系,对估计肿瘤的恶性风险较有价值。体检可触及盆腔包块,还可以经直肠、阴道指检和麻醉下腹部双合诊。但体检在非肌层浸润性膀胱癌中的诊断有限。传统 CT 检查可发现较大肿瘤,对于小于 1CM 的肿瘤较困难,对肿瘤性质也有较大的局限性,但可以发现肿瘤膀胱外侵犯范围以及是否有淋巴结转移,也可以鉴别血块、阴性结石等。现在多排螺旋 CT 可发现较小肿瘤(1-5mm),但不能了解输尿管情况,分期价值有限,原位癌也不易发现,不能确切了解肿大淋巴结情况,不能确切区分肿瘤是否侵犯到膀胱以外。超声检查可以通过经腹、经直肠、经尿道进行,对于分期有帮助。MRI 也有助于分期,但是对于膀胱癌检查无明显优势。已发现多种与膀胱癌相关的分子生物标记^[3-7],如尿液 DNA 定量甲基化特异性基因扩增检验,利用基因芯片发现硫酸软骨蛋白多聚糖 6、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、组织蛋白酶 D、sortingnexin 16、染色质域解螺旋酶 DNA 结合蛋白 2、nell-like 2 和肿瘤坏死因子受体家族成员 7 等 7 个基因转录体。虽然目前膀胱癌标记物的研究较多,但是其特异性却不令人满意。经尿道膀胱镜检查能直接观察膀胱内部结构,并可取活组织以明确诊断,是最可靠的诊断膀胱癌的方法。近年来,ReTUR 也被认为可以获得更准确的肿瘤病理分期。而荧光膀胱镜能发现更小的肿瘤。

4 治疗方法

4.1 手术治疗

4.1.1 开放手术 浅表性膀胱肿瘤目前基本不采用膀胱部分切除术,但对于一些缺乏设备和技术训练的基层医院,部分切除手术仍在广泛使用。膀胱全切术很少用于治疗浅表膀胱癌,但对于肿瘤范围较大,难以切除的乳头状肿瘤或原位癌。而且膀胱灌注治疗无效时,膀胱全切术可达到良好疗效,Ta 或 T1 期手术后生存同正常同龄人群。对高级的表浅膀胱癌,一般保守的手术很难治愈,全切手术时常发现已有肌肉浸润或转移灶,早做根治性膀胱全切术方有可能治愈。

4.1.2 经尿道膀胱肿瘤切除术(TUR-BT) 过去由于条件所限,膀胱部分切除术是治疗浅表性膀胱的主要手术方式,随着微创技术的发展,TUR-BT 已逐步取代之。行 TUR-BT 必须全面检查尿道、前列腺和膀胱。手术除了要切除肉眼可见的全部肿瘤,还要对切除组织进行病理分级和分期。TUR-BT 术应将肿瘤完全切除直至露出正常肌层。如肿瘤部位不宜接近,可行腹部按压以利于切除。对于肿瘤切除不完全、标本内无肌层、高级别肿瘤和 T1 期肿瘤,建议术后 2-6 周再次行 TUR-BT,可以降低术后复发概率^[8]。虽然 TUR-BT 与传统手术相比具有极大的优势,但是如何防止电切综合症以及闭孔神经损伤仍是困扰临床医生的难题之一。

4.1.3 经尿道激光手术 激光对于活体组织的作用比较复杂,有光切除、光化学、光热以及光机械作用等。激光手术可以凝固,也可以汽化,其疗效及复发率与经尿道手术相近^[9]。主要治疗表浅 2.0-2.5cm 肿瘤。激光治疗出血很少,无电切时可能出现的闭孔反射,适应症比较广。无术后碳化组织脱落,并发症也比较

少。主要风险是有可能穿透组织到邻近器官造成损害。不能进行活检以确定分期也是激光手术的一大局限性。常用的有钕激光和绿激光。

4.1.4 光动力学治疗 光动力学治疗(PDT)是近年来治疗膀胱癌的新方法,目前大多数医院都没有开展。这种治疗是利用膀胱镜将激光与光敏剂相结合的治疗办法。对于膀胱原位癌、控制膀胱肿瘤出血、肿瘤多次复发、不能耐受手术治疗等情况可以选择此疗法。

4.2 膀胱灌注化疗和免疫治疗

4.2.1 膀胱灌注化疗 非肌层浸润性膀胱癌 TUR-BT 术后的 100-200 天和 600 天是两个复发高峰期。一般术后第一年复发的最多。单纯 TUR-BT 术不能解决术后高复发和进展问题^[10],因此所有的非肌层浸润性膀胱癌患者术后进行辅助性膀胱灌注治疗应成为常规治疗方案。TUR-BT 术后 24 小时内完成丝裂霉素等膀胱灌注化疗可以使肿瘤复发率降低 39%^[11],推荐所有的非肌层浸润性膀胱癌患者 TUR-BT 术后 24 小时内均进行膀胱灌注化疗,但对于术中有膀胱穿孔或术后明显血尿的病人不应采用。低危非肌层浸润性膀胱癌术后即刻灌注后,肿瘤复发的概率很低,因此即刻灌注后可以不再进行膀胱灌注治疗^[12]。对于中危和高危的非肌层浸润性膀胱癌,术后 24 小时内即刻膀胱灌注治疗后,建议继续膀胱灌注化疗,每周一次,共 4-8 周,随后进行膀胱维持灌注化疗,每月一次,共 6-12 个月^[13]。灌注前尽量减少摄入量,以减少尿液对药物的稀释。常用药物包括丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、阿霉素、表阿霉素、羟基喜树碱等。尿液的 PH 值、化疗药的浓度与膀胱灌注疗效有关,并且药物浓度比药量更重要^[14]。膀胱灌注化疗的主要副作用是化学性膀胱炎,多数副作用在停止灌注后可以自行改善。膀胱灌注一般反应小,但由于需要插尿管,有些病人产生膀胱及尿道内刺激症状有时候比较严重。

4.2.2 膀胱灌注免疫治疗 卡介苗(BCG)的确切作用机制尚不清楚,多数研究认为是通过免疫反应介导的。是治疗表浅膀胱癌首选免疫治疗药物。BCG 适合于高危非肌层浸润性膀胱癌的治疗,可以预防膀胱肿瘤的进展^[15,16]。BCG 不能改变低危非肌层浸润性膀胱癌的进程,而且由于 BCG 灌注的副作用发生率较高,对于低危非肌层浸润性膀胱癌不建议行 BCG 灌注治疗。对于中危非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌而言,其术后 5 年肿瘤复发率为 42%-65%,而进展概率为 5%-8%^[17,18]。因此,中危非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注的主要是防止肿瘤复发,一般建议采用膀胱灌注化疗,某些情况也可以采用 BCG 灌注治疗。由于术后膀胱有创面,因此术后即刻灌注治疗应避免采用 BCG,以免引起严重的副作用。BCG 治疗方案很多,但学界目前一般认为应该在 TUR-BT 两周以后进行。2009 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南推荐方案如下:BCG 治疗一般采用 6 周灌注诱导免疫应答,再加 3 周的灌注强化以维持良好的免疫反应。BCG 灌注用于治疗高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌时,一般采用常规剂量(120-150mg);BCG 用于预防非肌层浸润膀胱尿路上皮癌复发时,一般采用低剂量(60-75mg)。一些免疫调节剂如干扰素、钥孔戚血蓝素等与化疗药物一样可以预防膀胱肿瘤

的复发。

4.2.3 膀胱原位癌的治疗 对于膀胱原位癌, 应行彻底的TUR-BT术, 术后进行BCG膀胱灌注。有学者认为膀胱灌注BCG治疗原位癌是一次革命性的变化。若治疗9个月时未完全缓解或肿瘤复发, 则建议行根治性膀胱切除术^[19-21]。

4.2.4 T1G3膀胱癌的治疗 T1G3膀胱癌作为浅表性膀胱癌中危险性比较高的类型, 可以进行膀胱灌注化疗或BCG灌注, 有50%可以保留膀胱。建议行TUR-BT及RETUR。无肌层浸润者, 术后行BCG灌注治疗或膀胱灌注化疗^[22,23]。对于2周期BCG灌注治疗或6个月膀胱灌注化疗无效或复发的病例, 建议行根治性膀胱切除术^[24-25]。

4.3 其他治疗

4.3.1 复发肿瘤的治疗 膀胱肿瘤复发后, 一般建议再次TUR-BT治疗。依照TUR-BT术后分级及分期, 按常规方案重新进行膀胱灌注治疗。对于反复发作的患者建议加用卡介苗治疗。

4.3.2 放射治疗 膀胱癌对放疗不敏感, 不能阻止新的肿瘤发生, 而且副作用多, 故一般不用于浅表性膀胱癌。一般认为如不是浸润性癌不进行放疗。放疗主要作为晚期膀胱癌的姑息治疗或手术以及化疗的辅助治疗。

4.3.3 加热疗法 用导管插入膀胱灌注预热45℃的生理盐水, 利用肿瘤组织受热力和水压的双重作用, 使部分癌细胞消灭, 本法配合手术切除或化学治疗, 可明显提高疗效。

4.3.4 中医治疗 膀胱癌在中医范畴中属于溺血、溲血、尿血、癃闭、血淋。根据中医辨证论治理论, 肾气虚弱者, 药用《普济方》参蛤散加减或六味地黄丸加减。脾气虚弱者, 药用补中益气汤加减。脾肾两虚者, 药用四物汤合左归饮加减或十全大补汤化裁。目前有实验表明, 金钱草和石韦对膀胱肿瘤有抑制作用。萆薢对小鼠肉瘤S180有一定抑制作用。乌檀对人体膀胱癌T224细胞系列呈显著生长抑制作用。此外, 一些中药对癌症的并发症有治疗作用, 如落花生能治疗恶性肿瘤贫血症; 仙鹤草能治疗癌性疼痛^[26]。针灸治疗也有一定的疗效。实证尿血者, 可选小肠俞、中极、太冲、膀胱俞; 虚证尿血者, 可选肾俞、气海、大钟、三阴交。术后尿潴留者, 可选关元、三阴交、阴谷、委阳、三焦俞等。术后尿频尿痛者, 可选膀胱俞、血海、关元、三阴交等。中医讲究饮食调养, 湿热浊毒下注者, 可用白英猪苓瘦肉汤。热毒内侵者, 可用白花蛇舌草小蓟兔肉汤。血瘀内结者, 可用莪术三七羊肉汤。溺血尿痛者, 可用车前草土茯苓乌龟汤、马齿苋猪小肚汤或赤小豆兔肉糯米粥。手术或放化疗后下焦湿热、瘀毒内结者, 可用车前草马齿苋兔肉汤。

4.3.5 生物放化疗 以单克隆抗体或纳米颗粒为载体, 化疗药物和 α 、 β 等放射性同位素为弹头, 通过抗体特异性结合抗原表达阳性的肿瘤细胞, 将放射性同位素或化疗药物靶向到癌细胞, 实现近距离照射或化疗, 以减少对周围正常细胞的伤害^[27]。BcL22和生存素的高表达与化疗耐药有关, RNAi能下调膀胱癌细胞内BcL22和生存素的表达, 或能成为逆转化疗抗药性的有力武器。或应用shRNAs靶向hTERT干扰膀胱癌T24细胞, 利用SiRNA抑制膀胱癌细胞内PLK21、Id21和EphB4的

表达, 均可抑制癌细胞。目前此类治疗方法基本处于试验阶段, 相关报道较少, 还需要大规模临床试验验证以及循证医学的支持。

5 结语

目前对于浅表性膀胱癌的治疗同其他疾病一样, 倾向于微创手术、放化疗和免疫治疗, 辅之以中医治疗的综合治疗原则。减少创伤及并发症, 缩短手术时间, 提高病人生活质量是临床医生的努力方向。另一方面, 分子治疗、靶向治疗、肿瘤疫苗等新的治疗方式虽然大多数都处于探索阶段, 没有进入临床, 但是也为浅表性膀胱癌的治疗提出了新的方向, 受到越来越多学者的重视, 为攻克癌症这一世界难题做出有益的探索。

参考文献(References)

- [1] Parkin MD, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005,55:74-108
- [2] Brown FM, Urine cytology. It is still the gold standard for screening? [J]. Urol Clin North Am, 2000,27(1):25-37
- [3] Celis JE, Gromova I, Moreira JM, et al. Impact of proteomics on bladder cancer research [J]. Pharmacogenomics, 2004,5(4):381-394
- [4] 曹志成, 余坚文, 梁荣能. 蛋白质组学 --- 引领后基因组时代[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(1):33-38
Cao zhi-cheng, Yu jian-wen, Liang rong-neng. Proteomics-Leading the Postgenome Era [J]. Zhongguo Sheng Wu Gong Cheng Za Zhi, 2005,25(1) 33-38
- [5] Riordan E, Goligorsky M S. Emerging studies of the urinary proteome: the end of the beginning? [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005,14(6):579-585
- [6] Konety BR. Molecular markers in bladder cancer: A critical appraisal [J]. Urol Oncol, 2006,24(4):326-337
- [7] Pisitkun T, Johnstone R, Knepper MA. Discovery of urinary biomarkers[J]. Mol Cell Proteomics, 2006,5(10): 1760-1771
- [8] Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial[J]. J Urol, 2006,175:1641-1644
- [9] Muraro GB, Grifoni R, Spazzafumo L. Endoscopic therapy of superficial bladder cancer in high-risk patients: holmium laser versus transurethral resection[J]. Surg Technol Int, 2005,14:222-226
- [10] Brausi M, Collette L, Kurth K. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies[J]. Eur Urol, 2002,41:523-531
- [11] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials [J]. J Urol, 2004,171(6 Pt 1):2186-2190
- [12] Oosterlinck W, Van der Meijden AP, Sylvester R, et al. EAU guideline on Ta/T1(non-muscle-invasive) bladder cancer[M]. 2006
- [13] Kopa H, Kuoiwa K, Yamaguchi A, et al. A randomized controlled trial of

- short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 2004, 171: 153-157
- [14] Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer. The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml [J]. Eur Urol, 2004, 45: 600-605
- [15] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study [J]. J Urol, 2000, 163: 1124-1129
- [16] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials [J]. J Urol, 2002, 168: 1964-1970
- [17] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials [J]. Eur Urol, 2006, 49: 466-477
- [18] Millan RF, Chechile TG, Salvador BJ, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer [J]. J Urol, 2000, 163: 73-78
- [19] Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase protocol 30861 [J]. Eur Urol, 2001, Aug; 40(2): 144-150
- [20] Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results [J]. J Urol, 2000, 163(1): 68-71; discussion 71-72
- [21] Hudson MA and Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder [J]. J Urol, 1995, 153(3 Pt 1): 564-572
- [22] Gunlusoy B, Degirmenci T, Arslan M, et al. Recurrence and progression of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin [J]. Urol Int, 2005, 75: 107-113
- [23] Gacci M, Bartolotti R, Cai T, et al. Intravesical gemcitabine in BCG-refractory T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: a pilot study [J]. Urol Int, 2006, 76: 106-111
- [24] Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? [J]. J Urol, 2004, 172: 70-75
- [25] Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer [J]. Urol Clin North Am, 2005, 32: 133-145
- [26] Zhang YH. Collection of anticancer traditional Chinese drugs [M]. Nanjing: Jiangsu Scientific and Technical Publishers, 2000, 34 425 Chinese
- [27] Lu Z, Yeh T K, Tsai M, et al. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(22): 7677-7684

(上接第 1387 页)

- [19] Xu M, Luo W, Elzi DJ, et al. NFX1 interacts with mSin3A /histone deacetylase to repress hTERT transcription in keratinocytes [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28 (15) : 4819-4828
- [20] Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, et al. The oncogenic potential of human papilloma virus: a review on the role of host genetics and environmental cofactors [J]. Br J Dermatol, 2007, 157(2): 228-41
- [21] Weruess B A, Levine A J, Howley P M. Association of human papilloma virus type 16 and 18 E6 proteins with P53 [J]. Science, 1990, 248: 76-79
- [22] Pett M, Coleman N. Integration of high risk human papilloma virus: a key event in cervical carcinogenesis [J]. J Pathol, 2007, 212 (4): 356-367
- [23] Tong X, Howley P M. The bovine papilloma virus E6 oncoprotein interacts with paxillin and disrupts the actin cytoskeleton [J]. PNAS, 1997, 94: 4412-4417
- [24] Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, et al. Human papilloma virus: E6 and E7 oncogenes [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39 (11): 2006-2011
- [25] Stanley M. Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination [J]. Gynecol Oncol, 2007, 107 (Supp 11): S19-S23