

高级别T₁期膀胱尿路上皮癌保留膀胱术后转归分析

潘东亮 李宁忱 晋连超 张祥华 那彦群

北京大学吴阶平泌尿外科医学中心, 北京大学首钢医院泌尿外科, 北京 100144

【摘要】 背景与目的: 对于经膀胱内治疗失败的高级别T₁膀胱尿路上皮癌应积极采取膀胱全切术, 但是部分患者由于某种原因接受了膀胱保留术式, 其转归历程如何, 到目前为止尚缺乏系统报道。本研究旨在分析高级别T₁膀胱尿路上皮癌保留膀胱术后转归特点。**方法:** 收集2005年1月—2006年2月首次在北京大学首钢医院行经尿道膀胱肿瘤切除或膀胱部分切除术的7例T₁膀胱尿路上皮癌患者, 术后膀胱肿瘤复发但未行膀胱全切术直至死亡全过程的临床资料。7例均采用入院诊治的方法随访。**结果:** 7例T₁膀胱癌患者均具有多发、高级别等高危因素, 未行膀胱全切术原因分别是3例患者年龄过高(81、83和86岁)及4例严重心脏病。患者存活6~65个月(中位44.5个月), 发生严重血尿7例、骨转移6例、肺转移5例、肝转移5例、肾上腺转移3例、胸壁转移1例, 均死于膀胱癌相关事件。**结论:** 高级别T₁膀胱尿路上皮癌保留膀胱术后存活时间较短; 易发生多处、远处转移, 以骨、肺、肝最常见; 血尿严重, 无持续有效的治疗方法。

【关键词】 癌; 尿路上皮; 膀胱; 高级别; T₁期; 保留膀胱

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2012.01.012

中图分类号: R737.14 文献标志码: A 文章编号: 1007-3969(2012)01-0056-04

Analysis of the outcomes and progress of patients with high-grade T₁ stage urothelial carcinoma of bladder after bladder-sparing operation PAN Dong-liang, LI Ning-chen, JIN Lian-chao, ZHANG Xiang-hua, NA Yan-qun (Wujiaping Urology Medical Center of Peking University, Department of Urology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China)

Correspondence to: NA Yan-qun E-mail: nayanqun@cuan.com

【Abstract】 Background and purpose: Patients with high-grade T₁ urothelial carcinoma of bladder should undergo radical cystectomy when intravesical treatments failed. Nevertheless, some patients finally accepted bladder-sparing operations because of some reasons. Until now, no systemic and intact report about the progress and outcomes of these patients has occurred. So the aim of our research was to analyze the characteristics about the outcomes and progress of patients with high-grade T₁ urothelial carcinoma of bladder after bladder-sparing operation. **Methods:** Seven patients with high-grade T₁ urothelial carcinoma of bladder underwent transurethral resection of tumor or partial cystectomy from Jan. 2005 to Feb. 2006. The whole process and data of their postoperative follow-up and treatment were recorded by means of in-patient until to the end of their lives. **Results:** The high-risk characteristics of these patients with T₁ urothelial carcinoma of bladder were multi-focus and high-grade of cancer. They could not suffer radical cystectomy because of contraindications of severe cardiac disease for 4 patients and old age of 81-86 years for 3 patients. They all died of bladder carcinoma-correlative disease and their cancer specific survival time was 6-65 months (median 44.5 months). Severe hematuria happened to 7 patients and metastasis to bone, lung, liver, adrenal and thoracic cavity wall did to 6, 5, 5, 3 and 1 patient, respectively. **Conclusion:** The cancer specific survival time is short for patients with high-grade T₁ urothelial carcinoma of bladder after bladder-sparing operation. Metastasis to multiple far-distance organs occurred frequently, such as bone, lung and liver. There is no persistently effective therapy for severe hematuria.

【Key words】 Carcinoma; Urothelial; Bladder; High-grade; T₁ stage; Bladder-sparing

对于经膀胱内治疗失败的高级别T₁膀胱尿路上皮癌应积极采取膀胱全切术,可获得较好的预后^[1]。但是部分此类患者由于个人意愿或手术耐受力等原因接受了膀胱保留术式,其转归历程如何,尚缺乏系统报道。本研究收集2005年1月—2006年2月首次在北京大学首钢医院行经尿道膀胱肿瘤切除或膀胱部分切除术的7例T₁膀胱尿路上皮癌患者,分析术后膀胱肿瘤复发但未行膀胱全切术直至死亡的临床资料。

1 资料和方法

1.1 研究对象

T₁膀胱尿路上皮癌患者7例,男性6例,女性1例。年龄72~86岁,平均77.3±8.2岁。

1.2 研究方法

查阅本组患者病历,记录首次住院时病史、体征、辅助检查、诊治经过及以后历次住院复查、治疗的主要信息。

2 结果

2.1 病史和体征

7例患者均因间断无痛性肉眼血尿先后于2005年1月—2006年2月首次就诊。伴尿频者6例,3例患糖尿病6~17年,4例患严重冠心病3~8年。体检无阳性体征。

2.2 实验室诊断结果

对所有患者行血常规、血生化、尿常规、尿肿瘤细胞学诊断。6例患者血常规诊断结果正常,1例异常(红细胞为 $3.49 \times 10^{12}/L$,血红蛋白为113 g/L)。4例尿常规中红细胞满视野,3例尿常规中红细胞为++++,均无白细胞。7例血生化诊断结果均正常。5例尿肿瘤细胞学诊断发现尿路上皮癌细胞,2例阴性。

2.3 影像学诊断结果

2.3.1 B超诊断

7例患者均行泌尿系B超诊断,发现双侧肾脏形态大小正常,集合系统无扩张和充盈缺损;输尿管无异常;膀胱充盈良好,膀胱左、右、顶或后壁结节2~3枚,结节最大径均<2 cm,结节内见少许血流信号或无血流。

2.3.2 静脉肾盂造影

7例患者均行静脉肾盂造影,平片未见异常,常规造影显示双侧肾盏杯口锐利,肾盂

形态正常,输尿管无扩张,膀胱内单发充盈缺损。

2.3.3 腹部CT诊断

7例患者均行腹部CT诊断,显示膀胱内壁多处局部增厚或呈不规整软组织团块影突向膀胱内,最大径0.9~2.2 cm,平扫CT值21~36 Hu,可强化;膀胱外壁光滑。所见肝层面、双肾及肾上腺、输尿管未见异常;腹膜后区域及盆腔未见肿大淋巴结影。

2.3.4 肾血流图诊断

7例患者均行肾血流图诊断,结果显示血流相时双肾同时显影,肾血流灌注无降低;功能相时双肾分泌排泄功能正常。右肾GFR: 22.05~36.42 mL/min,左肾GFR: 21.60~35.17 mL/min。

2.3.5 全身骨显像诊断

7例患者均行全身骨显像诊断,结果为静脉注射骨代谢显像剂^{99m}Tc-MDP后3~4 h内取前位、后位骨显像,全身诸骨均显影,放射性分布未见明显异常。

2.3.6 胸部X线诊断

7例患者胸部X线诊断结果均显示双肺纹理紊乱,未见肿瘤征象。

2.4 内窥镜诊断

7例患者均行膀胱镜检查。膀胱镜检见膀胱左、右、顶或后壁2~4枚大小不等、蒂细的肿物,最大径均<2 cm;三角区、膀胱颈和尿道未见肿瘤。膀胱肿瘤活检并其他各壁随机活检。肿瘤活检病理诊断为膀胱尿路上皮癌1~2级,随机活检病理为慢性炎症。

2.5 治疗

2.5.1 首次治疗

6例患者行经尿道膀胱肿瘤切除术,1例行膀胱部分切除术。术后每周均行膀胱灌注羟基喜树碱,每次30 mg,共8次,随后每月1次,共10次。

首次术后肿瘤病理诊断为膀胱尿路上皮癌(高级别),未侵及浅肌层。临床分期为T₁N₀M₀。

术后均未按照出院医嘱进行复查。

2.5.2 复发后治疗

首次术后2~17个月(中位8个月)均因血尿发现膀胱癌复发,膀胱CT和膀胱镜检均显示膀胱各壁多发菜花样肿物,基底宽。其中5例发现膀胱后壁及左右侧壁、三角区或膀胱颈菜花样

肿物,肿物直径2.4~7 cm;其中1例合并前列腺尿道肿物2枚,直径约1 cm;活检病理为浸润性尿路上皮癌(高级别);拟行全膀胱切除,但是由于1例患者81岁、4例有严重心脏病,患者家属拒绝手术而选择双侧髂内动脉分别灌注化疗(单侧药量:盐酸吡柔比星35 mg+顺铂60 mg)后栓塞。其他2例肿瘤直径0.4~2 cm,分布于膀胱后壁和左右侧壁,行经尿道膀胱肿瘤切除术,术后每周行膀胱灌注盐酸吡柔比星每次30 mg,共8次,随后每月1次,共10次;分别在2次术后4、11个月肿瘤复发且多发,活检均为高级别尿路上皮癌,具有全膀胱切除的指征;患者家属以83、86岁高龄为由采取了双侧髂内动脉分别灌注化疗(药物同上)并栓塞。

2.6 预后

7例患者行髂内动脉灌注化疗并栓塞。治疗后血尿减轻,以后每隔3个月入院复查1次(包括泌尿系超声或CT、肝胆胰脾超声、胸片、骨扫描等影像学检查和常规化验),间隔期内发生严重血尿或合并泌尿系感染时随时入院。首次术后存活6~65个月(中位44.5个月);髂内动脉灌注化疗并栓塞后存活4~37个月(中位21.5个月);期间发生严重血尿7例;术后4~41个月(中位30个月)开始出现转移灶,其中骨转移6例、肺转移5例、肝转移5例、肾上腺转移3例、胸壁转移1例,均死于贫血、恶液质等膀胱癌相关事件。

3 讨 论

高级别T₁膀胱尿路上皮癌保留膀胱术后存活时间较短。本组7例患者首次行保留膀胱术后中位存活44.5个月(6~65个月),仅1例生存5年,远低于文献报道的cT₁G₃患者行全膀胱切除术后5年79%的存活率^[2]。本组患者首次术后均复发且最终均进展为肌层浸润性膀胱癌,远高于文献报道的1%~45%^[3-4]。膀胱内灌注卡介苗能降低高危非肌层浸润性膀胱癌的进展风险,依然是此类膀胱癌膀胱内辅助治疗方法中的金标准^[5-9],然而本组患者均未应用卡介苗。因此,未实施根治性全膀胱切除和未应用卡介苗膀胱内灌注治疗可能是本组患者肿瘤特异性存活时间较短的主要原因。另外,未行盆腔淋巴结活检或清扫以及未行二次电切,也可能导致本组患者临床分期低,影响患者预后。

Chalasani等^[10]报道2 287例高危临床T₁膀胱尿路上皮癌患者因膀胱内治疗无效后行膀胱切除的结果,术后发现26.4%仍为T₁期,16.2%降为pT_a或pT₀期,48%升为pT₂₋₄期;20%患者盆腔淋巴结阳性。

高级别T₁膀胱尿路上皮癌保留膀胱术后易出现多处远处转移,以骨、肺、肝转移最常见。本组根据转移器官统计,发生骨转移的患者6例、肺转移5例、肝转移5例、肾上腺转移3例、胸壁转移1例,也有胰腺转移的报道^[11],提示高级别T₁膀胱尿路上皮癌远处转移器官多样化,与文献报道的常见远处转移器官(肝、肺、纵隔、骨)相似^[12],但是顺序不同。本组首次术后中位30个月开始发现转移灶,首发转移器官以腰椎居多,达4例,说明高级别膀胱尿路上皮癌转移较早,倾向于血运丰富的椎体;尽管膀胱癌新标志物、分子途径和基因表达研究成果丰硕,已证实最初通过局部淋巴系统扩散,但是其远处转移途径仍不明确^[12-13]。

血尿严重,但无持续有效治疗方法。本组患者均因膀胱肿瘤出血导致严重血尿反复出现以及难以纠正的贫血,均采取双侧髂内动脉灌注化疗后栓塞以及静脉用止血药的方法,但止血不彻底。Liguori等^[14]研究的包括12例膀胱癌在内的44例盆腔恶性肿瘤引起的血尿,通过双侧髂内动脉栓塞后,82%患者血尿即刻缓解,43%血尿控制维持10.5个月。推测可能膀胱肿瘤存在侧支血供,也可能本组病例较少,导致双侧髂内动脉栓塞的止血效果不理想。另外,有高压氧治疗纠正膀胱出血^[15]、老年人应用吉西他滨和多西他赛方案使瘤灶完全消失和应用低剂量5-FU^[16]和5-氯-2,4-二羟基吡啶使病灶得到控制^[17]的个例报道,但是否采取这些措施也要考虑患者的意愿和身体承受能力。正是由于本组患者及家属均不同意尝试静脉化疗,放弃了可能控制膀胱肿瘤出血的机会。

〔参 考 文 献〕

- [1] ALDOUSARI S, KASSOUF W. Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer [J]. Can Urol Assoc J, 2010, 4(1): 56-64.
- [2] GUPTA A, LOTAN Y, BASTIAN P J, et al. Bladder cancer research consortium. Outcomes of patients with clinical T₁ grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy [J]. Urology, 2008, 71(2): 302-307.
- [3] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P M,

- OOSTERLINCK W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage T_a T₁ bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials [J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3): 466–477.
- [4] SYLVESTER R J. Natural history, recurrence and progression in superficial bladder cancer [J]. *Sci World J*, 2006, 6: 2617–2625.
- [5] MALMSTRÖM P U, SYLVESTER R J, CRAWFORD D E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2009, 56(5): 247–256.
- [6] SYLVESTER R J, OOSTERLINCK W, WITJES J A, et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(9): 709–719.
- [7] HENDRICKSEN K, WITJES W P J, KLEMA J G, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(6): 984–991.
- [8] HERR H W. Is maintenance bacillus Calmette–Guérin really necessary [J]. *Eur Urol*, 2008, 54(3): 971–973.
- [9] SYLVESTER R J. Bacillus Calmette–Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Int J Urol*, 2011, 18(2): 113–120.
- [10] CHALASANI V, KASSOUF W, CHIN J L, et al. Radical cystectomy for the treatment of T₁ bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience [J]. *Can Urol Assoc J*, 2011, 5(2): 83–87.
- [11] CANTER D, SIMHAN J, SMALDONE M C, et al. Clinical stage T₁ micropapillary urothelial carcinoma presenting with metastasis to the pancreas [J]. *Urology*, 2011, 1. [Epub ahead of print].
- [12] KURIAN A, LEE J, BORN A. Urothelial bladder cancer with cavitory lung metastases [J]. *Can Respir J*, 2011, 18(3): 46–47.
- [13] VISHNU P, MATHEW J, TAN W W. Current therapeutic strategies for invasive and metastatic bladder cancer [J]. *Oncol Targets Ther*, 2011, 4: 97–113.
- [14] LIGUORI G, AMODEO A, MUCELLI F P, et al. Intractable haematuria: long-term results after selective embolization of the internal iliac arteries [J]. *BJU Int*, 2010, 106(4): 500–503.
- [15] PARRA C, GÓMEZ R, MARCHETTI P, et al. Management of hemorrhagic radiation cystitis with hyperbaric oxygen therapy [J]. *Actas Urol Esp*, 2011, 35(3): 175–179.
- [16] IDE H, SATOU A, HOSHINO K, et al. Successful management of metastatic urothelial carcinoma with gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in a hemodialysis patient [J]. *Urol Int*, 2011, 28. [Epub ahead of print].
- [17] SATOH M, NAKANO O, KUWAHARA M, et al. A case of marked efficacy of low-dose UFT against metastatic bladder cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(6): 1029–1033.

(收稿日期: 2011-09-05 修回日期: 2012-01-05)