

TURBT 联合放化疗的三联疗法对局限性肌层浸润性膀胱癌患者保留器官的可行性分析

韩志兴¹, 赵玉千², 刘庆军², 纪世琪², 程文龙², 张海建², 薛 芃²

(1. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 2. 首都医科大学附属天坛医院, 北京 100050)

摘要: [目的] 探讨经尿道膀胱肿瘤切除 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 联合放疗、化疗的三联疗法治疗局限性肌层浸润性膀胱癌患者的效果及生存情况。 [方法] 回顾性分析 2008 年 3 月至 2013 年 9 月接受治疗的 87 例局限性肌层浸润性膀胱癌患者, 其中 45 例实施 TURBT 手术进行部分膀胱切除, 术后实施化疗及放疗(保留组), 42 例患者选择实施膀胱切除根治性手术(根治组), 对比两组术前术后的生存质量、3 年生存率、复发率及转移率。 [结果] 根治组化疗 4.0±1.7 次, 保留组化疗 4.2±1.5 次, 均行 3 周的放疗。术前, 两组的生存质量相当 ($P>0.05$), 术后 1 年两组的生存质量均有不同程度提高 ($P<0.05$), 且保留组的生理、心理、独立性和精神支柱评分均高于根治组 ($P<0.05$), 两组社会关系和环境评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。保留组 1、2 和 3 年生存率、3 年复发率及 3 年转移率分别为 93.33%、77.10%、62.22%、53.33% 和 22.22%, 根治组分别为 97.62%、80.95%、69.05%、40.48% 和 19.05%, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 保留组和根治组的中位生存时间分别为 31.0 和 33.0 个月 ($P>0.05$)。 [结论] TURBT 联合放疗化疗的三联疗法治疗局限性肌层浸润性膀胱癌患者手术效果与根治性手术相当, 但保留了膀胱功能, 提高了患者的生存质量。

关键词: 膀胱肿瘤; 经尿道膀胱肿瘤切除术; 放射疗法; 药物疗法

中图分类号: R737.14 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2019)04-0340-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B011

The Feasibility of Triple Therapy of TURBT Combined with Chemotherapy and Radiotherapy in Treatment of Localized Muscle Invasive Bladder Cancer

HAN Zhi-xing¹, ZHAO Yu-qian², LIU Qing-jun², JI Shi-qi², CHENG Wen-long², ZHANG Hai-jiang², XUE Peng²

(1. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: [Objective] To investigate the feasibility of triple therapy of transurethral resection of bladder tumor (TURBT) combined with chemotherapy and radiotherapy in treatment of localized muscle invasive bladder cancer. [Methods] From March 2008 to September 2013, 87 cases localized muscle invasive bladder cancer were analyzed retrospectively, 45 cases as the reserved resection group underwent TURBT surgery for partial bladder resection, postoperative chemotherapy and radiotherapy. 42 cases as the radical resection group accepted implement radical surgery. The survival quality of life before and after operation, survival rate, the recurrence rate and transfer rate of 3 years of the 2 groups were recorded and compared. [Results] The chemotherapy times of the reserved resection group and the radical resection group were 4.2±1.5 times and 4.0±1.7 times respectively. In the reserved resection group, all patients underwent radiotherapy were 3 weeks. Before operation, the survival quality of life of the 2 groups had no differences ($P>0.05$). After operation, the physiological and psychological, independence and spiritual support in the reserved resection group were higher than that of the radical resection group ($P<0.05$). The survival rate after 1 year, 2 years and 3 years, the recurrence rate and the transfer rate of the reserved resection group were 93.33%, 77.10%, 62.22%, 53.33% and 22.22%, in the radical group were 97.62%, 80.95%, 69.05%, 40.48% and 19.05%, there were no significant differences of the indexes between 2 groups ($P>0.05$). The median survival time was 31 months and 33 months in the reserved resection group and the radical group ($P>0.05$). [Conclusion] The effect of triple therapy of TURBT combined with chemotherapy and radiotherapy in treatment of localized muscle invasive bladder cancer patients is basic equivalent with radical surgery combined with chemotherapy, but triple therapy has retained bladder function, which has better quality of life.

Subject words: bladder cancer; transurethral resection of bladder tumor; radiotherapy; chemotherapy

通信作者: 韩志兴, 副主任医师, 硕士; 首都医科大学附属北京地坛医院
泌尿外科, 北京市朝阳区京顺东街 8 号 (100015); E-mail:
doctorhzx@126.com

收稿日期: 2017-11-24; 修回日期: 2018-02-23

膀胱癌(bladder cancer,BC)属于临床常见的泌尿系统恶性肿瘤,也是临床复发率最高的恶性肿瘤之一。临床将膀胱癌大致分为表浅性膀胱癌和浸润性膀胱癌两大类,其中浸润性膀胱癌具有发病早、症状不典型、进展快、恶性程度高和预后不佳等特点,属于膀胱癌中较为难治的类别。浸润性膀胱癌治疗的金标准是采取根治性膀胱全切手术,可降低盆腔复发率,延长患者生存期,但该术式严重影响了患者的膀胱功能,降低了患者的生理功能,同时也影响患者的心理状态^[1]。近年随着医学的发展经尿道膀胱肿瘤切除(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)和膀胱部分切除等手术方法取得了突破性进展,既可以保留膀胱功能,又可提升患者生活质量,目前研究认为采取保留膀胱手术联合放化疗的综合治疗方案能够合理替代膀胱切除根治性手术,获得同样的临床治疗效果^[2]。为观察TURBT手术联合放疗化疗综合治疗方案在肌层浸润性膀胱癌患者治疗的可行性,本研究进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年3月至2013年9月在北京地坛医院泌尿外科实施手术治疗的87例局限性肌层浸润性膀胱癌患者进行回顾性分析,其中保留组45例患者,根治组42例患者。保留组中男性33例、女性12例,年龄49~76岁,平均年龄67.9±8.5岁,肿瘤(AJCC)临床分期:T_{2a}N₀M₀ 22例、T_{2b}N₀M₀ 16例、T₃N₀M₀ 7例。根治组中男性32例、女性10例,年龄51~79岁,平均年龄66.4±11.0岁,临床分期:T_{2a}N₀M₀ 20例、T_{2b}N₀M₀ 19例、T₃N₀M₀ 3例。两组患者的一般资料具有可比性(P>0.05),见Table 1。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会泌尿外科学分会制定的局限性肌层浸润性膀胱癌诊断标准;(2)经CT、MRI及膀胱镜检查确诊;(3)初发膀胱癌患者,肿瘤未累及膀胱颈及后尿道黏膜;(4)同意接受手术治疗并接受术后随访。排除标准:(1)合并心肺功能障碍、凝血功能障碍或难以耐受手术的患者;(2)泌尿系统感染、肾结石及肾功能障碍;(3)既往具有腹

部手术病史;(4)随访资料不完整的患者。

1.3 治疗方案

根治组:给予患者根治性膀胱切除+尿路改造手术治疗,同时术中对周围淋巴结进行清扫,术后根据患者情况给予吉西他滨+顺铂化疗,吉西他滨1000mg/m²,化疗第1、8、15d静脉滴注,顺铂70mg/m²静脉滴注,第2d;28d为1个化疗周期,共行2~6个周期化疗。保留组:术后给予膀胱灌注和静脉化疗,首次膀胱灌注在术后24h内进行,10mg羟基喜树碱+10ml 0.9%氯化钠注射液,1次/周,8周后,1次/月,灌注时间维持≥6个月。化疗方案:吉西他滨+顺铂化疗同根治组。手术采取保留膀胱手术,经尿道膀胱肿瘤电切手术,切除范围包含肿瘤基底部位达到深肌层和肿瘤周围组织1~2cm范围的黏膜,部分浸润较深患者采取膀胱部分切除手术。局部放疗方法:术后采取6 MVX线照射盆腔,5 Gy/次,5次/周,连续放疗3周。

1.4 观察指标

1.4.1 随访

采用复诊、电话、微信和短信等方式进行随访,随访时间为术后3年,随访截止为术后3年、患者失访或全因死亡。

1.4.2 生存质量

术前和术后1年分别采用世界卫生组织生存质量评定量表(WHOQOL-100)对所有患者进行生存质量评价,该量表为自评量表,共计100个条目,主要包括:生理、心理、社会关系、环境、独立性和精神支柱6个领域,每个领域均用百分制表示,评分越高表示患者的生存质量越高。患者在接受过统一培训的主治医师的指导下进行自评,对于无法自评的患者,

Table 1 The general information of patients in the 2 groups

Index	Reserved resection group	Radical resection group	t/χ ²	P
Gender			0.094	0.759
Male	33	32		
Female	12	10		
Age(years)	67.9±8.5	66.4±11.0	0.714	0.479
BMI(kg/m ²)	21.6±1.2	21.1±1.5	1.722	0.093
Tumor diameter(cm)	2.3±1.2	2.4±1.3	0.373	0.711
AJCC clinical stages			1.851	0.396
T _{2a} N ₀ M ₀	22	20		
T _{2b} N ₀ M ₀	16	19		
T ₃ N ₀ M ₀	7	3		

可由陪护亲属代为填写，每次的评估时间控制在45min内，且由同一个团队进行评定。WHOQOL-100具有较好的效度和信度。

1.4.3 生存率、复发率和转移率

分析两组患者术后1、2和3年的生存率及3年复发率和转移率。

1.5 统计学处理

数据统计分析采用SAS10.0进行处理，生存质量评分采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述，组间比较采用两独立样本t检验；生存率、复发率和转移率分别采用百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；生存分析采用Kaplan-Meier法，中位生存时间比较采用Log-rank秩和检验； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放化疗情况及术后1年生存质量比较

根治组化疗4.0±1.7次，保留组化疗4.2±1.5次，均接受了3周的放疗。所有患者均分别接受治疗前和治疗后2次生存质量评价，无1例发生无效评价。术前两组的生存质量相当($P>0.05$)，术后1年两组的生存质量均有不同程度提高($P<0.05$)，且保留组的生理、心理、独立性和精神支柱评分均高于根治组($P<0.05$)，两组间社会关系和环境评分差异均无统计

学意义($P>0.05$)，见Table 2。

2.2 生存率、转移率和复发率比较

两组患者均无失访病例。保留组1年生存率93.33%(42/45)、2年生存率77.10%(34/45)、3年生存率62.22%(28/45)、3年复发率53.33%(24/45)、3年转移率22.22%(10/45)；根治组的1年生存率97.62%(41/42)、2年生存率80.95%(34/42)、3年生存率69.05%(29/42)、3年复发率40.48%(17/42)、3年转移率19.05%(8/42)；上述指标两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 3)。保留组的中位生存时间为31.0个月，根治组为33.0个月，两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(Figure 1)。

3 讨论

膀胱癌属于临床常见的泌尿系统恶性肿瘤，临床以根治性手术作为浸润性膀胱癌治疗的金标准，但手术创伤大，患者正常的生理功能会受到抑制，术后并发症较多，部分患者难以耐受，心理接受度较低^[3,4]。近临床采取保留器官的手术已成为恶性肿瘤治疗的新方向，在乳腺癌和食管癌等恶性肿瘤领域取得了较好的效果，也积累了丰富的临床经验。保留膀胱手术的目的是保存患者机体器官结构完整，让残留的膀胱维持基本的生理功能，但是浸润性膀胱癌患

Table 2 Comparison of the survival quality between 2 groups after operation

Groups	n	Physiology	Psychology	Social relation	Environment	Independence	Emotional support
Reserved resection group							
Before surgery	45	10.3±3.9	11.2±3.2	14.2±3.9	13.0±2.7	11.3±2.4	10.2±2.4
After surgery	42	17.3±5.1	18.4±4.9	17.5±4.2	15.5±3.9	15.5±3.7	15.1±4.1
t	-	7.314	8.253	3.862	3.536	6.388	6.919
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
Radical resection group							
Before surgery	42	10.4±4.1	11.6±3.5	14.1±3.4	13.1±2.6	11.2±2.6	10.0±2.6
After surgery	41	12.9±4.6*	13.6±3.8*	16.1±4.8	14.8±4.2	12.9±4.0*	11.9±4.3*
t	-	2.629	2.509	2.314	2.230	2.309	2.450
P	-	0.012	0.016	0.026	0.031	0.026	0.019

Note: Compared with reserved resection group, * $P<0.05$.

Table 3 Comparison of the survival rate, transfer rate and recurrence rate between 2 groups

Groups	n	Survival rate(%)			Transfer rate within 3 years(%)	Recurrence rate within 3 years(%)
		The first year	The second year	The third year		
Reserved resection group	45	42(93.33)	34(77.10)	28(62.22)	24(53.33)	10(22.22)
Radical resection group	42	41(97.62)	34(80.95)	29(69.05)	17(40.48)	8(19.05)
χ^2	-	0.910	0.371	0.448	1.441	0.133
P	-	0.340	0.543	0.503	0.230	0.715

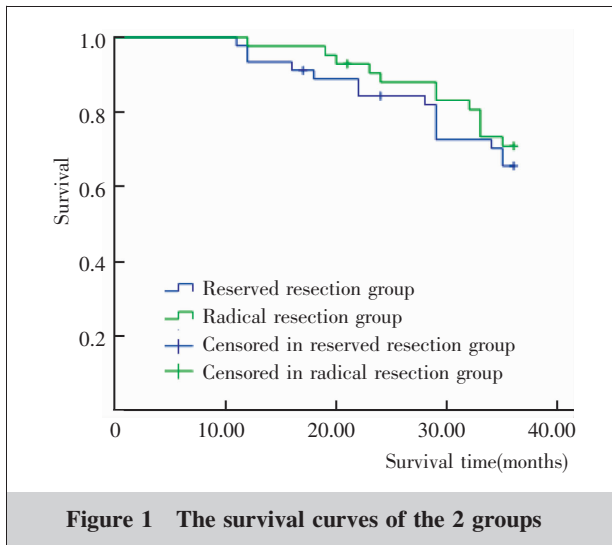


Figure 1 The survival curves of the 2 groups

者大部分存在血行转移或者远处淋巴结转移,在手术过程中可能未发现,进行保留膀胱手术时医师只能对肉眼可见的肿瘤和周围组织 1~2cm 范围的黏膜进行切除,周围未切除组织或者淋巴仍可能存在癌细胞残存,肿瘤细胞可能发生远处转移,因此手术后任何单一的治疗方法均无法有效控制肿瘤复发与转移^[5,6]。研究发现肌层浸润性膀胱癌患者多为老年人,心肺功能衰退,机体免疫功能低下,对手术耐受能力较差,容易发生术后切口感染,膀胱根治手术切除范围较广泛,手术时间较长,而且全身麻醉也会增加术后呼吸道感染的几率,我院通过 TURBT 手术可以经自然腔道进行手术,对患者损伤较小,不存在根治性手术中需要涉及的肠道及输尿管吻合导致术后吻合口狭窄、肠梗阻等情况,最大程度地避免或减少并发症发生^[7,8]。

我院在行膀胱保留手术过程中结合了综合性治疗,通过配合灌注化疗、静脉化疗和放疗等综合手段应用,既可以减少局部复发,同时也控制了肿瘤细胞的远处转移。灌注化疗,首先可以评价肿瘤对药物的反应性,对后期的化疗方案具有一定指导性^[9],让肿瘤血管发生萎缩与纤维化直到肿瘤血管闭塞^[10];其次,灌注化疗能够降低手术操作致使肿瘤破碎进入到血液和淋巴系统的风险,防止肿瘤细胞发生扩散和远处转移^[11];另外,灌注化疗作用在全盆腔内的淋巴结,提升了肿瘤血管药物浓度,对膀胱黏膜下肌层和膀胱周围组织、盆腔淋巴结、血管内可能残留肿瘤细胞病灶均起到了明显的杀伤作用,广泛的杀灭转

移肿瘤和潜在的微转移病灶^[12]。我院灌注化疗使用的药物为羟基喜树碱,可抑制拓扑异构酶 I 而发挥细胞毒性作用,阻止 DNA 复制,造成不可逆的 DNA 链破坏,从而导致细胞死亡^[13]。常规静脉化疗采取吉西他滨联合顺铂化疗方案,其中吉西他滨属于一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药,是核糖核苷酸还原酶的一种抑制性酶替代物,该酶在 DNA 合成和修复过程中,对脱氧核苷酸的生成是至关重要^[14];顺铂主要对乏氧细胞产生作用,进入人体后可扩散通过带电荷的细胞膜,其作用部位在 DNA 的嘌呤和嘧啶碱基,抑制癌细胞的 DNA 复制过程,损伤癌细胞的细胞膜结构,有较强的广谱抗癌作用^[15]。放射治疗同样是补充治疗的重要方法,通过放射线将肿瘤细胞杀死进而提升临床治疗效果。本研究显示,保留组 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 93.33%、77.10% 和 62.22%,3 年复发率和转移率分别为 53.33% 和 22.22%,与根治组比较差异均无统计学意义,可见采取 TURBT 手术联合综合治疗方案能够获得和根治手术相同的效果。但术后 1 年的生存质量评估显示,保留组患者在生理、心理、独立性、精神支柱等评分均高于根治组,说明保留组通过对膀胱保留能够显著改善患者生存质量。同样临床需要进一步扩大研究样本量,为保留膀胱手术综合治疗方案得到进一步完善和进展。

综上所述,TURBT 联合放疗、化疗的三联疗法治疗局限性肌层浸润性膀胱癌患者手术效果与根治性手术基本相当,但三联疗法可保留膀胱功能,在提高生存质量方面具有一定优势。

参考文献:

- [1] Farber NJ, Faiena I, Dombrovskiy V, et al. disparities in the use of continent urinary diversions after radical cystectomy for bladder cancer [J]. *Bladder Cancer*, 2018, 4(1): 113-120.
- [2] Aghamohammadi D, Gargari RM, Fakhari S, et al. classic versus inguinal approach for obturator nerve block in transurethral resection of bladder cancer under spinal anesthesia: a randomized controlled trial [J]. *Iran J Med Sci*, 2018, 43(1): 75-80.
- [3] Zapala P, Dybowski B, Poletajew S. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive

- bladder cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1):6.
- [4] Heiner SM, Viers BR, Rivera ME. What is the fate of artificial urinary sphincters among men undergoing repetitive bladder cancer treatment? [J]. *Investig Clin Urol*, 2018, 59(1):44–48.
- [5] Kim BS, Tae BS, Ku JH. Rate and association of lower urinary tract infection with recurrence after transurethral resection of bladder tumor [J]. *Investig Clin Urol*, 2018, 59(1):10–17.
- [6] Xiaoqiang L, Xuerong Z, Juan L. Efficacy of pudendal nerve block for alleviation of catheter-related bladder discomfort in male patients undergoing lower urinary tract surgeries: A randomized, controlled, double-blind trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49):e8932.
- [7] Tae BS, Jeong CW, Kwak C. Pathology in repeated transurethral resection of a bladder tumor as a risk factor for prognosis of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0189354.
- [8] Ba M, Cui S, Wang B. Bladder intracavitary hyperthermic perfusion chemotherapy for the prevention of recurrence of non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):2761–2770.
- [9] Obayashi K, Miki J, Kasai K. A case of percutaneous BCG perfusion therapy for CIS of upper urinary tract CIS after radical cystectomy with ileal neobladder [J]. *Hinyokika Kyo*, 2014, 60(9):443–446.
- [10] Abt D, Bywater M, Engeler DS. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer [J]. *Int J Urol*, 2013, 20(7):651–660.
- [11] Bian X, Liu B, Yang Y. Pathological complete response following neoadjuvant radiotherapy and intraperitoneal perfusion chemotherapy for recurrent colon carcinoma: A case report and literature review [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(4):2747–2750.
- [12] Liu PF, Cao YW, Zhang SD, et al. A bladder cancer microenvironment simulation system based on a microfluidic co-culture model [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):37695–705.
- [13] Ren X, Zhang L, Zhang Y, et al. Mitochondria response to camptothecin and hydroxycamptothecin-induced apoptosis in *Spodoptera exigua* cells [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2017, 140(8):97–104.
- [14] Asai S, Miura N, Sawada Y, et al. Silencing of *ECHDC1* inhibits growth of gemcitabine-resistant bladder cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1):522–527.
- [15] Wu K, Tan MY, Jiang JT, et al. Cisplatin inhibits the progression of bladder cancer by selectively depleting G-MDSCs: A novel chemoimmunomodulating strategy [J]. *Clin Immunol*, 2018, pii:S1521-6616(17):30473–30474.