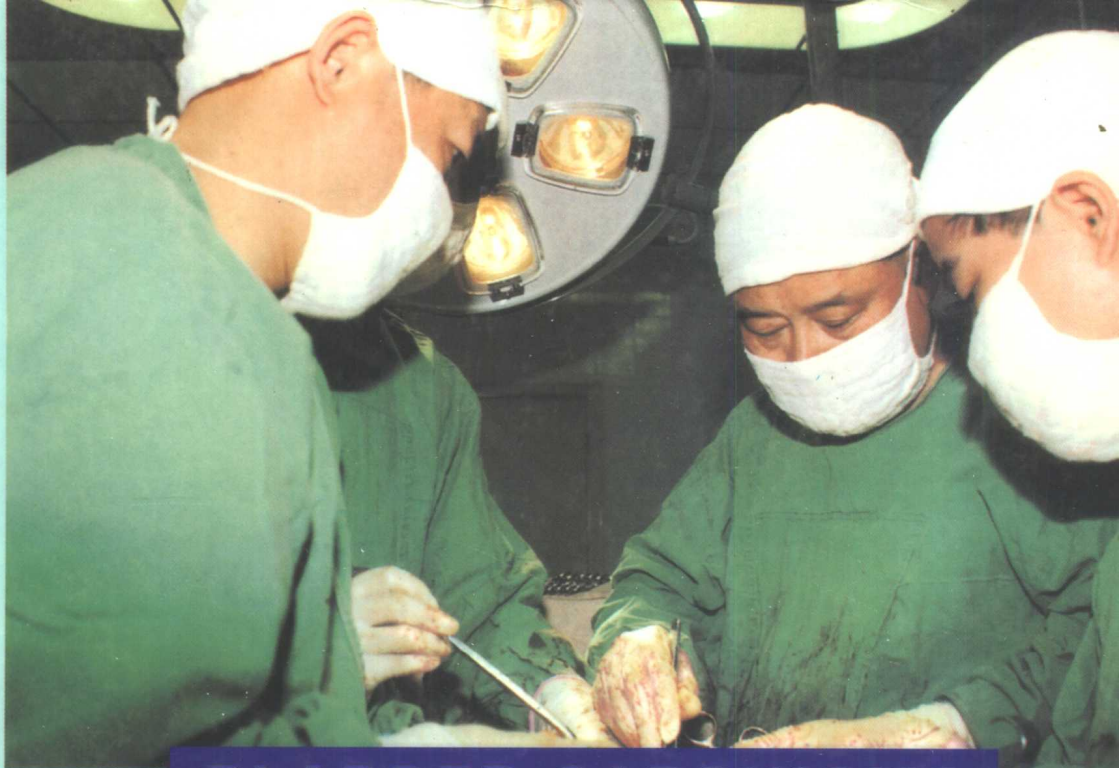


TONGJI UNIVERSITY PRESS



BLADDER CARCINOMA

膀胱肿瘤

黄国华 孔宪国 主编

同济大学出版社

膀胱肿瘤

BLADDER CARCINOMA

黄国华 孔宪国 主编

同济大学出版社

内 容 提 要

本书系统全面地介绍了膀胱肿瘤的基础理论和临床知识。基础部分概要介绍了有关解剖、生理、病理、免疫、分子生物学等理论,以及影像诊断等技术;临床部分详细论述了膀胱肿瘤的临床表现、诊断、手术治疗、放射治疗、化学治疗、免疫治疗及基因治疗。

全书约40万字,共31章,插图50余幅。各种治疗翔实具体,将基本知识、基本技能和最新进展相结合,融科学性、先进性与实用性为一体。本书不仅是各级泌尿外科医师的必备参考书,也是相关学科医师的重点参考书。

图书在版编目(CIP)数据

膀胱肿瘤/黄国华等主编. —上海:同济大学出版社,
2002.11
ISBN 7-5608-2468-4

I. 膀… II. 黄… III. 膀胱疾病:肿瘤—诊疗
IV. R737.14

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 051299 号

膀胱肿瘤

黄国华 孔宪国 主编

责任编辑 徐国强 责任校对 徐 栩 封面设计 潘向葵

出 版 同济大学出版社
发 行

(上海四平路 1239 号 邮编 200092 电话 021-65985622)

经 销 全国各地新华书店

印 刷 苏州望电印刷厂印刷

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 14.75

字 数 377 600

印 数 1—3 000

版 次 2002 年 11 月第一版 2002 年 11 月第一次印刷

书 号 ISBN 7-5608-2468-4/R·73

定 价 32.00 元(精)

本书若有印装质量问题,请向本社发行部调换

《膀胱肿瘤》编委会

主 编 黄国华 孔宪国

副主编 巢月根 钟 山

编 者 (以章节先后为序)

吴 勇	文 进	周爱云	李 伟	崔玉芬	叶 强
刘 勇	钟 山	李爱华	王共先	习海波	巢月根
李铁琪	杨茂盛	黄国华	潘正跃	许云飞	顾小萍
孔宪国	王海东	顾 晓	黄红卫	李志华	吴登龙
张仕文	孙 庭	吴思源	张海民	邹高德	蒋叔凯
谭江平	房 林	习小庆	曹承华	袁 涛	白永瑞
吴高亮	汤仁贵	段建敏	袁建辉	徐维钰	傅舒昆

序 言

近 20 年来,膀胱肿瘤的诊断与治疗取得了很大的进展。膀胱肿瘤的治疗不再是单一的手术治疗,而是手术治疗、放射治疗、化学治疗、免疫治疗及基因治疗同时并举。随着人们对膀胱肿瘤生物行为的不断深入了解,膀胱肿瘤的诊断(包括基因诊断、影像学诊断),以及膀胱肿瘤的治疗(包括手术治疗及非手术治疗),都将继续有所发现、有所创新、有所进步,最终到达战胜膀胱肿瘤的彼岸。

今天的泌尿外科医师不再是单纯的“开刀匠”。他们不仅要注重了解膀胱肿瘤的临床工作,还要注重了解其基础研究进展;他们不但要掌握高难度的手术操作,还要学会与放疗医师、化疗医师的协同作战;他们不仅仅是临床外科医师,也是掌握各有关专科技术的多面手;他们像一块海绵永无休止地不断汲取本科及其他学科的知识信息。这样,他们才能真正做到胸有成竹,稳操胜券,全面出击,战胜疾病。

黄国华教授早在 1988 年就在国内开展了回肠新膀胱治疗膀胱肿瘤的新方法,在治疗膀胱肿瘤方面作了一些探讨,并先后出访日本和美国进修泌尿外科肿瘤的诊治,特别是 1997 年前往美国南加州大学医学院诺里斯肿瘤医院从师国际著名泌尿肿瘤外科专家、尿流改道的开拓者 Skinner 教授,他刻苦学习,潜心钻研,在膀胱肿瘤诊治方面有了较大进步。近两年来,经上海市卫生局、卫生部批准,同济大学先后主办市级继续医学教育项目“膀胱肿瘤诊治新进展”学习班和国家级继续医学教育项目“尿流改道术新进展”学习班,取得了很好的教学效果。他和孔宪国医学博士邀请了一些年轻学者,在很短的时间内编写出这本《膀胱肿瘤》,实在是可喜可贺,特作序一篇,希望这本书的出版能为中国泌尿外科膀胱肿瘤诊治的发展起到促进作用。

张元芳

前 言

在泌尿生殖系肿瘤发病率中,膀胱肿瘤占第一位,约为总数的75%,因此,治疗膀胱肿瘤已经成为治疗人类肿瘤疾病的一项极其重要的工作。

早在20世纪50年代初,人们为了对付膀胱肿瘤,提出了许多重要的手术方法,其中,回肠膀胱术(Bricker手术),将成千上万的膀胱肿瘤病人从病魔中解救出来,至今这种手术仍经久不衰,继续发挥其独特的作用。但是,人们又不能不遗憾地看到,由于腹壁造口而佩戴人工尿袋,病人不得不忍受巨大的生理困难和心理痛苦,甚至有人由于害怕腹壁造瘘而拒绝治疗或一味躲避尿流改道而痛失膀胱全切的治疗良机!

20世纪80年代是泌尿外科一个崭新的技术革命年代。腔内泌尿外科、体外震波碎石、显微泌尿外科、尿流动力学、男科学以及肾脏移植,都取得了突破性进展。其间,膀胱肿瘤的诊断与治疗同样获得了巨大的进步,膀胱肿瘤的放疗、化疗、基因治疗,特别是手术治疗,如Skinner的标准化膀胱癌根治术、Kock袋的可控性回肠膀胱,将膀胱肿瘤手术水平推向了巅峰。人们不断地探索、前进,膀胱肿瘤的治疗,进入了一个前所未有的历史阶段。作为这个时代的见证者和参与者,我们倍感自豪,决心为膀胱肿瘤的诊治作出自己的贡献。

经上海市卫生局、卫生部批准,同济大学近年来先后主办市级继续医学教育项目“膀胱肿瘤诊治新进展”学习班和国家级继续医学教育项目“尿流改道术新进展”学习班。为此,我们邀请了一些年轻学者,编写出这本《膀胱肿瘤》以供参考,由于才疏学浅,不当、谬误之处在所难免,敬请同道们不吝赐教。

感谢中华医学会泌尿外科学会副主任委员、泌尿外科博士生导师张元芳教授在百忙之中为本书作序,感谢中华医学会泌尿外科学会副主任委员、泌尿外科博士生导师梅骅教授允许本书引用他主编的《泌尿外科手术学》(第二版)和《泌尿外科临床解剖学》书中的有关图谱,感谢同济大学校长吴启迪教授对本书出版的支持和关注,同时,也感谢同济大学出版社总编周克荣教授及责任编辑徐国强博士为本书出版付出的努力。

黄国华 孔宪国

目 录

第一章	膀胱肿瘤概论	(1)
第一节	导言	(1)
第二节	流行病学和病因学	(1)
第三节	分子生物学改变	(3)
第四节	膀胱癌的临床预后因子	(4)
第五节	诊断和手术前的分期	(5)
第六节	治疗	(7)
第七节	结论	(9)
第二章	盆腔解剖径路	(11)
第一节	盆腔骨骼、韧带、肌肉组织	(12)
第二节	盆筋膜	(14)
第三节	盆部的血管、神经和淋巴组织	(14)
第四节	盆部脏器	(15)
第五节	尿道控制排尿的有关解剖	(16)
第六节	盆腔手术切口	(17)
第三章	膀胱肿瘤的超声诊断	(19)
第一节	超声成像原理	(19)
第二节	探测方法	(19)
第三节	正常膀胱声像图	(20)
第四节	膀胱内伪像	(20)
第五节	膀胱肿瘤的声像图表现	(21)
第六节	盆腔淋巴结探测方法及超声表现	(22)
第七节	超声与膀胱镜检查的优缺点	(22)
第四章	膀胱肿瘤的 X 线诊断	(24)
第一节	X 线检查方法	(24)
第二节	X 线表现	(25)
第五章	膀胱肿瘤的 CT 诊断	(27)
第一节	基本原理	(27)
第二节	检查技术	(27)
第三节	膀胱肿瘤的 CT 表现	(27)
第六章	核磁共振(MRI)诊断	(31)
第一节	基本成像原理	(31)
第二节	膀胱常用检查技术	(31)

第三节	膀胱的正常 MRI 表现	(32)
第四节	膀胱肿瘤的 MRI 表现	(32)
第七章	膀胱肿瘤的血管造影和介入治疗	(34)
第一节	盆腔血管的正常解剖	(34)
第二节	动脉插管技术和 DSA 检查方法	(34)
第三节	膀胱肿瘤的血管造影表现	(35)
第四节	膀胱癌的介入治疗	(35)
第八章	放射性核素诊断与治疗	(38)
第一节	概述	(38)
第二节	膀胱肿瘤的放射免疫分析法	(38)
第三节	膀胱肿瘤的放射免疫显像	(40)
第四节	PET 显像	(41)
第五节	放射性核素对膀胱肿瘤的治疗	(42)
第九章	经尿道膀胱肿瘤切除术	(45)
第一节	概 述	(45)
第二节	手术方法	(47)
第三节	并发症与术后护理	(50)
第四节	膀胱内的化疗	(51)
第五节	激光切除术和汽化电切术	(52)
第六节	结 论	(52)
第十章	激光在膀胱肿瘤治疗中的应用	(54)
第一节	基本知识及原理	(54)
第二节	激光器的选择	(56)
第三节	激光治疗膀胱肿瘤	(58)
第十一章	膀胱部分切除术	(62)
第一节	患者选择	(62)
第二节	术前检查与准备	(62)
第三节	手术方法	(63)
第四节	术后处理	(64)
第五节	患者生存率	(65)
第六节	腹腔镜膀胱部分切除术	(66)
第十二章	单纯膀胱切除术	(67)
第一节	概述	(67)
第二节	手术适应证	(67)
第三节	手术步骤	(67)
第四节	术后处理和并发症	(69)
第十三章	盆腔淋巴结切除术	(70)
第一节	概述	(70)

第二节	盆腔淋巴结局部解剖	(70)
第三节	开放性盆腔淋巴结切除术	(71)
第四节	腹腔镜盆腔淋巴结切除术	(72)
第十四章	男性根治性膀胱切除术	(75)
第一节	概述	(75)
第二节	术前准备	(75)
第三节	手术方法	(75)
第四节	总结	(78)
第十五章	女性根治性膀胱切除术	(79)
第一节	手术适应证	(79)
第二节	术前准备	(79)
第三节	手术方法	(80)
第四节	术后护理	(82)
第五节	并发症	(82)
第十六章	尿道切除术	(83)
第一节	手术适应证	(83)
第二节	手术方法	(83)
第三节	术后处理	(85)
第十七章	尿流改道概论	(86)
第一节	非可控性尿流改道	(86)
第二节	可控性尿流改道	(87)
第三节	尿流改道术式的选择	(89)
第十八章	回肠膀胱术和结肠膀胱术	(91)
第一节	概述	(91)
第二节	回肠膀胱术	(93)
第三节	结肠膀胱术	(97)
第十九章	可控回肠膀胱术	(99)
第一节	设计原理	(99)
第二节	手术适应证	(100)
第三节	术前准备	(100)
第四节	手术方法	(101)
第五节	术后护理	(104)
第二十章	可控回结肠膀胱术	(105)
第一节	设计原理	(105)
第二节	手术方法	(106)
第三节	术后并发症及处理	(108)
第二十一章	回肠新膀胱术	(110)
第一节	概述	(110)

第二节 手术设计原理·····	(110)
第三节 术前准备·····	(111)
第四节 手术步骤·····	(112)
第五节 术后处理·····	(113)
第六节 并发症·····	(113)
第二十二章 去带盲结肠可控膀胱术和新膀胱术 ·····	(116)
第一节 去带盲结肠可控膀胱术·····	(116)
第二节 去带盲结肠新膀胱术·····	(119)
第二十三章 肠道外科在尿流改道中的应用 ·····	(121)
第一节 肠道解剖·····	(121)
第二节 肠道生理·····	(123)
第三节 肠道准备·····	(124)
第四节 手术操作·····	(124)
第五节 围手术期并发症处理·····	(126)
第二十四章 膀胱肿瘤免疫学 ·····	(128)
第一节 肿瘤免疫学基础·····	(128)
第二节 膀胱癌免疫学治疗·····	(130)
第三节 膀胱癌几种常用免疫治疗药物·····	(132)
第二十五章 膀胱肿瘤化学治疗 ·····	(136)
第一节 概述·····	(136)
第二节 转移性肿瘤的化疗·····	(145)
第三节 辅助治疗·····	(153)
第四节 非转移性肿瘤的化疗·····	(157)
第二十六章 膀胱癌放射治疗 ·····	(160)
第一节 放射治疗概述·····	(160)
第二节 膀胱癌的体外放射治疗技术·····	(163)
第三节 浸润性膀胱癌放射治疗·····	(164)
第四节 膀胱肿瘤的姑息放射治疗·····	(168)
第二十七章 膀胱肿瘤基因诊断与治疗 ·····	(172)
第一节 恶性肿瘤的基因基础·····	(172)
第二节 膀胱移行细胞癌的细胞遗传学研究·····	(175)
第三节 膀胱肿瘤分子生物学诊断·····	(176)
第四节 肿瘤基因治疗原理与方法·····	(177)
第五节 膀胱癌基因治疗可行性及研究现况·····	(178)
第二十八章 膀胱肿瘤病人的营养治疗 ·····	(180)
第一节 人体的营养代谢·····	(180)
第二节 营养评估·····	(182)
第三节 肠外营养·····	(184)

第四节 肠内营养·····	(188)
第二十九章 膀胱肿瘤患者的性心理治疗·····	(191)
第一节 综合考虑·····	(191)
第二节 年龄考虑·····	(193)
第三节 性的影响·····	(194)
第四节 肿瘤手术位置因素·····	(196)
第三十章 终末期膀胱肿瘤病人的支持治疗·····	(199)
第一节 姑息治疗·····	(199)
第二节 躯体症状治疗·····	(200)
第三节 阿片类止痛剂·····	(202)
第四节 其他症状·····	(207)
第五节 满足患者的社会的、心理的和精神需要 ·····	(209)
第六节 家庭护理·····	(210)
第三十一章 膀胱肿瘤手术麻醉·····	(212)
第一节 术前准备·····	(212)
第二节 术中监测·····	(214)
第三节 血液成分治疗·····	(215)
第四节 围手术期水电解质失衡·····	(217)
第五节 围手术期酸碱平衡失调·····	(219)
第六节 麻醉方法·····	(221)

第一章 膀胱肿瘤概论

(An Overview of Bladder Cancer)

第一节 导言

近二十年来,随着在肿瘤生物学分子水平和基因方面研究所取得的突破性进展,医学界对异常细胞的增殖、肿瘤侵袭和转移机制有了更清楚的了解。通过分析基因水平改变及随之而来的一系列生理、病理变化,直至临床表现所包含的许多信息,使我们对膀胱癌有了更进一步的认识。

现在认为膀胱癌在临床上有许多预后因子,新发现的分子瘤标指出了新的研究途径。尽管目前对膀胱癌分子生物学研究还不够成熟,但有理由相信在不久的将来,对这方面的深入研究必有惊人的发现。

本章及随后几章将一一探讨膀胱癌各个方面以及分子生物学方面的最新研究成果。本章将就以下内容:膀胱癌流行病学和病因学,分子生物学相关发现,膀胱癌的分子学、组织学及临床预后因子,膀胱癌诊断、分期以及目前对治疗方案的选择逐一扼要探讨。

第二节 流行病学和病因学

目前,膀胱癌仍是我国泌尿生殖系统最常见肿瘤,其发病率及死亡率均占泌尿生殖系肿瘤首位。文献报道 90% 以上的膀胱癌来自移行上皮,鳞状上皮癌约占 5%,其余为腺癌或其他肿瘤。

而在美国,膀胱移行细胞癌是泌尿生殖系统第二位最常见恶性肿瘤,75 岁以上男子因患此癌致死的各类癌症中列第五位。据统计,尽管随着年龄的增加,膀胱移行细胞癌发病率每年增加 0.9%,但因癌症死亡人数仍保持相对稳定。因此,在过去三十年中,白人和黑人患膀胱癌的 5 年生存率,已分别从 53% 和 24% 提高到 80% 和 61%。这种生存率随着发病率上升而上升的现象,很可能是由于早期诊断、病人治疗方案的改进、外科手术技术的提高以及术前治疗不断完善的结果。膀胱癌主要发生于白人男子,白人男女发病之比为 3 比 1 到 4 比 1。白人男性发病率为 10 万分之 31.5,黑人为 10 万分之 16.2,在所有年龄段中白人发病率均高于黑人。亚裔及西班牙裔发病率比黑人更低,美洲土著为最低。另外,在三分之二 65 岁或以上的病例中,其发病率及死亡率随年龄增加而升高。

世界各国膀胱癌发病率可相差达 10 倍,从地理分布上看,西欧和北美发病率高,而东欧和亚洲相对较低。无论在国内还是国外,城市发病率均高于乡村。

膀胱肿瘤发病与性别及年龄关系密切:除埃及外,全球发病率中,男性比女性高 2 到 10 倍,产生这种差异的部分原因是由于吸烟和职业的不同;由于环境的致癌因素要较长时间后才起作用,所以,往往在 60 岁后才发病。

现在认为肿瘤的发病原因复杂多样,内在的遗传因素及外在的环境因素都在起作用,而环境因素在膀胱肿瘤发病中则显得更为重要。自从 1895 年德国的 Rehn 首先提出某些化学物质在膀胱癌病因学中所起的作用后,膀胱癌成为因接触化学物质而致病的、与职业和环境关系最密切的肿瘤。早有学者认为,某些化学物质和致癌物质需经历激发阶段和促发阶段两个过程后,才具有致癌作用。在激发阶段,干细胞暴露于化学的或物理的因素下,发生不可逆的遗传学改变(DNA 突变)。这种遗传改变可发生于一个基因碱基对突变、控制细胞生长的成分缺失或者基因扩增,随后其活性增高。这一结果所产生的突变信息必定会被复制并固定于已改变的染色体组上。之后的促发阶段中,促发因素可能抑制免疫机制,促进细胞分裂,改变 DNA 的正常修复功能及各种生长因子的活动,从而使潜在的癌细胞核型发生改变。与激发阶段不同,促发阶段是个可逆的过程,而若没有激发阶段就不会导致癌变。

膀胱癌病因中涉及多种致癌因子。吸烟是膀胱癌发生中突出的危险因子,有研究报道,膀胱癌在吸烟人群的发生率比不吸烟者高四倍。多达 40% 的膀胱癌(男性患者的 1/2 和女性患者的 1/3)与吸烟有关,吸烟的致癌危险度随着吸烟的数量、吸烟史长短及吸入程度的增加而增加。在香烟中发现的许多芳香胺(萘胺、甲苯胺、4-氨基联苯)很可能就是化学致癌因子,现已知这些化合物是通过诱导尿路上皮 DNA 突变而具有致癌作用的。

现已公认某些职业由于和化学物质密切接触而易于发生膀胱癌。最近的研究显示,白人膀胱癌患者中的 21% 到 25%、非白人中的 27% 与职业有关。研究显示从事某些职业者,特别是染料行业工人,还有以下行业的作业人员:香料、橡胶、皮革、纺织品印染、电缆、油漆、燃料、焦油、农药、印刷、司炉、电料、产煤、裁缝以及画家、卡车司机、铝业工人以及机械工人为膀胱癌高危人群。这些职业所涉及的化学致癌物质通常是芳香胺类,如萘胺和二氨基联苯,现已知这两种化合物是特别强的人类膀胱癌致癌物质。与之接触后,发生癌肿的潜伏期可长达 50 年,平均为 18 年。

与这些研究结果类似,某些药物也被认为是膀胱癌的致病因子。过多摄取止痛药非那西汀会增加患尿路上皮癌的危险性。非那西汀在体内代谢为对乙酰胺基酚,其化学结构与苯胺相似,从而具有致癌物质的作用。

与此相似,广泛使用的一种化疗药——环磷酰胺,在体内代谢为四种分解产物,已发现其中两种代谢产物:丙烯醛和磷酸氮芥可使 DNA 凝固,随后又发现丙烯醛有膀胱毒性作用,并确信可引起尿路上皮肿瘤以及膀胱癌。2-巯基乙醇磺酸钠是一种化合物,可通过凝固丙烯醛分子并解除代谢毒素来减少环磷酰胺引起的出血性膀胱炎,已发现它可减少因接触环磷酰胺的患者得膀胱癌的机会。这一现象更进一步证实了丙烯醛与膀胱癌之间有密切关系。

现已确信膀胱感染性疾病与膀胱癌发生有关。大部分化学物质引起的膀胱癌是移行细胞癌,而泌尿系慢性感染通常引起的是鳞状细胞癌。尽管实验室证据提示大鼠泌尿道的细菌性感染会促使膀胱癌的发生,但确切的机理还不清楚。有可能是细菌酶解形成的亚硝基化合物在癌肿形成过程中起了一定的作用。现已证实一种寄生虫病——埃及血吸虫病与膀胱癌的发生有关,常为鳞癌。虽然这些病人血吸虫卵植入膀胱壁形成刺激性巢,但继发的细菌性感染使尿路上皮暴露在亚硝酸盐和亚硝胺中,则是这些病人引发癌肿的主要原因。

另外还有三种潜在的膀胱癌致癌物质——色氨酸、糖精和咖啡,目前对其致膀胱癌作用

仍有争论。色氨酸代谢与膀胱癌的病因关系仍未有强有力的证据,支持和反对的研究结果都存在,故还需进一步的研究。与此类似,流行病学研究未能最后证明吸入大量甜味剂与发生膀胱癌必然相关。事实上,最近的流行病学研究以及对已积累的有关糖精资料的回顾性研究显示,糖精不是诱导有机体突变的物质,也可能不会增加患膀胱癌的危险性。一项相似的对饮用咖啡的观察报告表明,定期饮用咖啡,不论男女与临床上发生下尿路癌症都没有显著相关性。

总之,膀胱癌的发生存在多种致病因子,对这些因子所引起的分子生物学改变的研究,刚刚在最近得到初步阐明。

第三节 分子生物学改变

到了 20 世纪 70 年代末,有研究发现前文所述这些化学致癌物质显然必会产生遗传损害,而后导致癌细胞携带突变的基因。这一结果表明,在正常细胞 DNA 表达的基因可以成为能诱导基因发生突变的化学物质作用的靶基因,这些原癌基因可能随后转化成致癌基因,从而开始无限制生长并形成癌肿。

随着我们在遗传学研究方面的能力不断提高,在致癌基因和原癌基因理论的研究成果也是日新月异。对人类肿瘤的研究揭示了发生于原癌基因的突变,现认为这一突变是它们转化为更有活性的致癌基因的原因。迄今为止,在人类肿瘤中已确认近 20 种转化的或变异的原癌基因(致癌基因)。

然而,致癌基因在细胞突然产生变异并无节制生长的诸多原因之中,只是起很小的作用。细胞对邻近细胞的表面信息会有正常反应,导致细胞增殖,但正常细胞不会自身发生普遍增殖。这些信息可以是抑制生长或刺激生长的,大部分由生长因子来转达。这些生长因子撞击细胞表面,并向细胞内部传递信息,导致蛋白质合成。由原癌基因编码的许多蛋白质在这一内部途径中,能使一个正常细胞对这些外部生长因子产生反应。但即使缺乏生长因子的刺激,致癌基因也能产生蛋白质信号,从而激活启动此途径。

这一过程的另一个不可缺少的部分却是抑制正常细胞生长。一个正常细胞也包含抑制生长的某些基因。事实上已有证据显示,在促进生长的原癌基因和抑制生长基因之间达到微妙的平衡,可以调节正常细胞的生长。所以说,如果称为“抗癌基因”或“肿瘤抑制基因”的后者变异或丧失功能,细胞生长就会进入失控状态。

许多这些致癌基因和膀胱癌相互联系的重要性还需进一步深入研究。然而,经分析大量积累的信息资料,许多膀胱肿瘤某些染色体改变(许多导致肿瘤抑制基因缺失)对判断预后具有重要意义。每个染色体有两条臂,各分为两支,分别以字母 p 和 q 分别表示短臂和长臂。现已证实染色体 9q, 11p 和 17p 位点的等位基因缺失是很重要的遗传学改变,会导致膀胱癌的形成。数据显示膀胱癌早期阶段,染色体 9q 缺失提示此区域有一个肿瘤抑制基因,其失活在肿瘤形成早期起重要作用。另外,在近 30%~40% 的膀胱癌病人其染色体 11p 已被确定与病变级别相关。

然而,对膀胱癌遗传学改变最广泛的研究,是肿瘤抑制基因 p53 所在的 17p 位点的杂合型的缺失。Sidransky 等分析了 18 例原发膀胱肿瘤病例,发现 61% 的膀胱癌病人有 p53 基

因突变,而且这些突变常见于高分期及级别肿瘤,在浅表性肿瘤中就少见。p53 基因点突变导致在 p53 蛋白内部发生变异,使正常蛋白质失去活性。另外,在携带一个正常 p53 基因副本和一个突变副本的那些细胞中,由于“显性阴性”行为模式使生长仍不正常。事实上,突变的 p53 蛋白对细胞中其正常的配对的功能有致命影响。现在看来,p53 野生型的正常功能是当正常 p53 缺失导致细胞周期改变和基因扩增时,确保 DNA 修复和复制的保真度。

现在已有证据显示,在多种人类肿瘤中肿瘤抑制基因的变异有多种形式。迄今为止,在 50% 以上人类肿瘤中已检测到有 P53 基因突变,从而使之成为人类癌肿最为常见的遗传学改变。因此,p53 失活可能是癌肿形成早期的临界步骤。

上述遗传学改变显示与临床上所见的膀胱癌密切相关。某些染色体改变(如 9q 缺失)可能使细胞无限制增殖,但未使其获得浸润和转移的能力。其他染色体改变(如 17p 缺失)不仅可能促进细胞增殖,还改变酶的活性使转化的细胞有侵袭性并最终发生转移。对其间关系的进一步研究,使我们能根据临床上表现出的遗传学改变,更恰当地确定膀胱肿瘤的治疗方案。

第四节 膀胱癌的临床预后因子

尽管前文所述的分子生物学发现今后很可能在确定膀胱癌治疗方向起重要作用,然而,在这些方法被证明在实践中可为医生所用之前,仍需进一步的研究。同样地,其他可检测到的分子水平预后因子,像染色体的异常(用细胞遗传学和流式细胞仪方法检测)以及肿瘤细胞抗原表达缺失,已经显示可传递出与复发及进展相关的预后信息。流式细胞仪可能是目前用于测量 DNA 变异结果最客观的方法。这一技术使用一个自动装置,让每一个细胞通过一个激光束,然后记录下光束分散的数量。这个装置测量细胞核大小并直接反映每个细胞的 DNA 含量。然后以二维或三维图表表达测量结果,从而评估细胞的倍数。膀胱 DNA 变化的标准如下:① 正常——非整倍数的超二倍体少于 11%;② 可疑——大于 11%,但少于 15.9%;③ 癌——超二倍体或非整倍数大于 16%。这些标准已被证明具有高度预后性,对确定早期肿瘤可比细胞遗传学或膀胱镜检查早一年。同样,也已发现非整倍体具有预后性,这些病人中 50% 病变会进一步发展,与此相对,超二倍体肿瘤仅为 10%。然而,这些检测方法中还没有一种已被证明有足够的敏感性、特异性或实用性,并可在临床常规使用。

与此相反,临床和组织学检测结果仍然是主要的预后因子,被医生用于确定一次治疗的疗程长短。现已发现有些临床表现,如初始肿瘤的大小、初发肿瘤的数量以及距复发的时间与复发和进展的危险有关。Heney 等注意到,瘤体大于 5cm 者仅有 25% 在 2 年内无瘤,同时有 35% 会进一步进展,而瘤体小于 5cm 者仅 9% 会进一步进展。这些学者还注意到,那些有 4 个或更多肿瘤的病人,有很高的复发危险,而肿瘤数量少于 4 个者,复发危险就小多了。Fitzpatrick 等报道了多发肿瘤的病人复发率为 69%,而整组病人复发率为 46%,从而证实了这些发现。Fitzpatrick 等还发现那些第一次手术切除后三个月内复发的病人,有 90% 可能再度复发;而那些三个月内未复发者,复发的危险只有 21%。

组织学检测对提供预后信息同样重要,已证明肿瘤分期、分级以及周围尿路上皮细胞的

状态是实用的预后指标。长期以来一直认为膀胱移行细胞癌的组织学分期可用于预计复发、进展和生存状况。大多数泌尿科医生和肿瘤科医生目前开始使用 TNM 分期系统,而在确定过程中,就能够显示限制于粘膜层(Ta 期)肿瘤与侵及粘膜固有层(T1 期)或肌层(T2 期和 T3a 期)肿瘤有很不同的生物学潜能。也许微侵袭是对 T1 期肿瘤最好的描述,因为其进展危险与 Ta 期肿瘤相比更接近于 T2 期肿瘤。Heney 等注意到,4%最初为 Ta 期肿瘤的病人会继续进展,而 T1 期肿瘤患者中有 30%会继续进展。同一研究还显示,Ta 期肿瘤中有 45%会复发,而 T1 期肿瘤者此比率为 67%。T1 期肿瘤有潜在进一步恶变能力的证据是有报告显示,T1 期肿瘤中的 40%~50%复发会侵及肌层,而那些最终行膀胱切除术者中有 17%累及淋巴结。

侵及肌层的癌肿(T2 期和 T3a 期)预后更差,50%的病人会有远处复发并通常在 2 年内死于转移。最近的研究显示,在对 T2 期肿瘤患者膀胱切除标本进行病理检查时,未发现肿瘤者的生存情况与那些膀胱切除标本发现侵及肌层者无明显差异,说明这些病人是死于手术时未能发现的微转移。这一现象提示,这些侵袭性肿瘤病人其转移的过程在很早就已经发生了,暗示大多数 Ta 期或 T1 期肿瘤有很不同的生物学潜能。

肿瘤分级常常与肿瘤分期密切相关。通常情况下,Ⅲ级细胞罕见于限于粘膜的肿瘤。绝大多数Ⅲ级肿瘤至少表现为浅层浸润。相反,至少 10%Ⅰ级肿瘤和近 40%~50%Ⅱ级肿瘤表现为浸润性。另外,Ⅰ级肿瘤病人中 80%~95%可生存 5 年,而Ⅲ级肿瘤病人的 5 年生存率仅为 40%~50%。

膀胱肿瘤病人病变附近的尿路上皮细胞状况是重要的预后指标。近 85%的有原位癌的乳头状肿瘤将在 2 年内复发并呈浸润性。另外,如果附近有中到重度增生异常者,其复发率比附近为正常粘膜者显著要高。除此之外,中到重度增生异常者中病变继续进展的比率增高到 8%~33%。

这些数据提示,这些临床参数是晚期的临床表现,而也许早期的基因改变早就注定了一些肿瘤的浸润性和转移性了,而另一些肿瘤则只限于侵及膀胱尿路上皮细胞。本文前部分所述的分子学参数描述更为敏感,因为临床和组织学参数只不过是预先发生的分子水平改变的反映而已。然而,遗憾的是,这些分子学参数目前还不能用于临床,但在不久的将来会成为我们诊断和治疗方法中的一个部分。

第五节 诊断和手术前的分期

膀胱肿瘤病人常常表现为肉眼或镜下血尿以及排尿刺激症状(或仅有此表现)。在排除了尿路感染之后,应先将排出的尿液进行细胞学检查。常用方法有脱落细胞荧光染色法和流式细胞学检查。脱落细胞荧光染色法方法简单,对膀胱癌阳性率为 85%以上,其临床意义为:① 治疗前后均为阳性,说明膀胱内或上尿路内仍有残余肿瘤或有并发的原位癌;② 治疗后转为阴性,说明治疗有效,随访也阴性,表明未复发;③ 治疗后转为阴性,一段时间后随访检查又转阳性,则说明有复发。目前认为,尿脱落细胞检查取材方便,简便易行,是较好的诊断方法,但也存在一定的局限性。由于细胞分化较好的肿瘤,形态上与正常细胞相近,且细胞间粘合较紧不易脱落,故对诊断早期Ⅰ级肿瘤,敏感度较差,而对Ⅱ、Ⅲ级肿瘤及原位

癌,则阳性率较高。但即使在高级别的肿瘤,假阴性率仍可达 20%,且感染、结石、放疗、化疗、异物等均可影响细胞的形态造成假阳性。

人类体细胞的增殖受到染色体端粒的长度及端粒酶的控制,端粒酶阳性者,细胞可无限增殖,而一般正常体细胞其端粒酶表达阴性,检测染色体端粒酶的活性可作为诊断肿瘤的重要标记。临床上现还采用膀胱肿瘤抗原(BTA)及核基质蛋白(NMP23),诊断膀胱癌的阳性率约为 70%。

疑有膀胱癌的患者均需做排泄性尿路造影,以了解上尿路有无相同的病变。膀胱内小肿瘤不易发现,大的膀胱肿瘤则可见到膀胱内有充盈缺损,如伴有输尿管梗阻者,表示有可能此处病变已浸润肌层,梗阻严重者可致肾积水,甚至无功能。做完这一检查后再行膀胱镜检查以检查下尿路情况。做膀胱镜之前行排泄性尿路造影的好处是,如果上尿路显影不佳,可在行膀胱镜时做逆行尿路造影。通过膀胱镜检查可从形态学上确定膀胱癌特征,在膀胱镜下可观察膀胱肿瘤的大小、数目、位置、形状(乳头状、突起、溃疡等)及基底部浸润情况,肿瘤区域外膀胱粘膜的状况(正常或不正常),有无其他合并病变,输尿管开口状况等,原位癌表现粘膜充血,呈苔藓状病变,但也可表现正常。

膀胱镜显示有膀胱癌或细胞学检查结果呈阳性,而放射学检查上尿路正常者提示应在麻醉下行经尿道膀胱肿瘤切除术和/或多点活检(应取肿瘤、肿瘤基底部、附近膀胱粘膜、其他“正常”膀胱粘膜等进行活检),但有少数学者认为取活检处易致肿瘤复发及易种植。术前检查包括心电图、胸片、血清肌酐和肝功能检测。碱性磷酸酶增高的病人需行 99m 骨扫描。

目前,对进一步的放射学检查以进行分期尚有分歧,B超、CT及MRI均可用作膀胱肿瘤的分期。经腹部超声探查,肿瘤小于 0.5cm 者,不易发现,大于 1cm 者 83%可经 B 超发现,大于 2cm 者 95%可被发现。最近已将膀胱内超声用于膀胱肿瘤分期。尽管已报道这种方法对侵及肌层的肿瘤确定分期的准确率大于 90%,它仍不能区分浅表性肿瘤(Ta 期及 T1 期),也不能准确诊断膀胱外病变及淋巴结转移情况。MRI 及 CT 则完全可对这些病人进行分期,近期对 MRI 和 CT 进行比较的研究显示,MRI 诊断最为精确。CT 对淋巴结小于 1.5cm 者,仍难以分辨。最近,加上钆标记的 DTPA,以最优化的脉冲顺序置于直肠内,MRI 在确定肿瘤局部扩散和骨髓转移方面要优于 CT 扫描。两种方法在确定淋巴结累及时结果相同。MRI 最大不足之处在于,经尿道切除术后或行放疗后就不够精确。CT 扫描也同样不够精确,需要在经尿道切除前进行扫描。MRI 和 CT 可确定膀胱壁的厚度以及周围组织受累情况。两种方法都可确定盆腔和腹腔的淋巴病变,并为稍后做的对比显像提供一个基础。两种方法在确定肿瘤分期时效果相近,但最近 MRI 方法的改进使对膀胱癌分期用此方法更为多见。

有时在病人麻醉后,对女病人行阴道腹部双合诊而对男病人行直肠腹部双合诊以确定膀胱的活动性及肿瘤的范围。触诊时发现包块提示可能有局部和/或远处转移病变。发现膀胱肿瘤后,行组织活检并尽可能多的安全切除肿瘤。在切除时须足够深,要包括肌层,才能精确分期。所有可疑病变均需行同样地活检,注意所有病变数目、位置和外形。我们采用的是对肿瘤边缘、顶部、后壁、左右两侧壁、三角区及前列腺部尿道行活检,来确定尿路上皮细胞状况。如前所述,这一信息在预计复发危险及进展状况时很重要,并可改变针对肿瘤的