

新编实用临床护理学

(下)

栾俊霞等◎编著

新编实用临床护理学

(下)

栾俊霞等◎编著

第十三章 泌尿外科疾病的护理

第九节 膀胱癌

一、病因

膀胱癌病因还不清楚,比较明确的因素为接触化学致癌物质与内源性色氨酸代谢异常。

(一)化学致癌物质

一些芳香胺类的化学物质,如 β -萘胺、4-氨基联苯、联苯胺和 α -萘胺,经皮肤、呼吸道或消化道吸收后,自尿液中排出其代谢产物如邻羟氨基酚作用于尿路上皮而引起肿瘤,因尿液在膀胱中停留时间最长,故膀胱发病率最高。这些致癌物质多见于染料工业、皮革业、金属加工及有机化学等相关工作,致癌力强度按前述顺序递减,人与该类物质接触后致发生癌的潜伏期为5~50年,多在20年左右。

(二)内源性色氨酸代谢异常

色氨酸正常的最终代谢产物为烟酸,当有代谢障碍时则出现中间代谢产物积聚,如3-羟犬尿氨酸原、3-羟邻氨基苯酸及3-羟-2-氨基-1-苯乙酮等,这些中间产物均属邻羟氨基酚类物质,已在动物实验中证实诱发小鼠膀胱肿瘤。

(三)其他

近年发现吸烟与膀胱肿瘤有明显关系,吸烟者比不吸烟者膀胱癌发病率高4倍;人工甜味品如糖精等可能有膀胱致癌作用,另外长期服用镇痛药非那西丁,或肾移植患者长期服用环孢素A等免疫抑制剂亦能增加发生膀胱肿瘤危险。

患埃及血吸虫病后,由于膀胱壁中血吸虫卵的刺激容易发生膀胱肿瘤。我国血吸虫病由日本血吸虫病所致,不引起这种病变。膀胱黏膜白斑病、腺性膀胱炎、结石、长期尿潴留、某些病毒感染以及药物环磷酰胺等也可能诱发膀胱肿瘤。

二、病理

(一)病理类型

尿路被覆的上皮统称为尿路上皮(urothelium)。传统上将尿路上皮称为移行上皮(transitional epithelium),但当前更多的文献主要采用尿路上皮的概念。

膀胱癌包括尿路上皮细胞癌、鳞状细胞癌和腺细胞癌,其次还有较少见的转移性癌、小细胞癌和癌肉瘤等。其中,膀胱尿路上皮癌最为常见,占膀胱癌的90%以上。膀胱鳞状细胞癌比较少见,占膀胱癌的3%~7%。膀胱腺癌更为少见,占膀胱癌的比例<2%。生长方式一种是向膀胱腔内生长成为乳头状瘤或乳头状癌;另一种在上皮内浸润性生长,形成原位癌、内翻性乳头状瘤和浸润性癌。

1. 上皮组织发生的肿瘤

主要包括尿路上皮性肿瘤,腺癌及鳞状上皮癌,98%的膀胱肿瘤来自上皮组织,其中尿路上皮性肿瘤占95%,故非特指情况下,膀胱肿瘤即为尿路上皮性肿瘤。

(1)尿路上皮性肿瘤:主要包括原位癌、乳头状瘤、乳头状癌及实体性癌。后两者可在一个肿瘤同时出现,称为乳头状实体性癌。

原位癌:是一个特殊的尿路上皮性肿瘤,开始时局限于尿路上皮内,形成稍突起的绒毛状红色片块,不侵犯基底膜,但细胞分化不良,细胞间的黏附性丧失,故细胞容易脱落而易于从尿中检查。原位癌的自然过程难以预测,有些长期无症状,不出现浸润,有些发展很快,从原位癌发展为浸润癌一般需1~5年,有长达20年的,因此有人认为原位癌存在两种形式,一种代表有浸润能力的实体性癌的前身,另一种却无浸润的能力,称为矛盾性癌,是良性的。

乳头状瘤:是一种良性肿瘤,组织学上可见肿瘤源起于正常膀胱黏膜,像水草样突入膀胱内,具有细长

的蒂,其中可见清楚的纤维组织及血管的中心束。乳头状瘤有复发的特点,5年内复发率为60%,其中48.6%复发两次以上。

乳头状癌:在移行上皮性肿瘤中最常见。病理特点是各乳头粗短融合,瘤表面不光洁,坏死或有钙盐沉着,瘤基底宽或蒂粗短。有时乳头状癌长如小拳,但仍保留一蒂,对其他部位无浸润。此情况虽不多见,但应注意,以免作不必要的全膀胱切除术。

实体性癌:在移行上皮性肿瘤中最为恶性,表面不平,无明显乳头形成,肿瘤表面有溃物,溃物边缘高起,表面呈结节状,早期向深处浸润,故又称为浸润性癌。

(2)腺癌:又称腺样癌、黏液腺癌,属较少见的膀胱肿瘤。腺癌多见于膀胱三角区、侧壁及顶部。膀胱三角区的腺癌常起源于腺性膀胱炎或囊性膀胱炎。位于膀胱顶部的腺癌多起源于脐尿管残余,位置隐蔽,出现症状时往往已到晚期。膀胱也可以出现转移性腺癌,可来自直肠、胃、子宫内膜、卵巢、乳腺或前列腺等原发腺癌,比较罕见,有报告5000例尸检中占0.26%。

(3)膀胱鳞状细胞癌:亦不多见,国内近年12篇膀胱肿瘤报告中占0.58%~5.55%。膀胱的尿路上皮在各种刺激下能化生为鳞状上皮。有报告指出局灶性鳞状上皮化生可达60%,但主要仍属尿路细胞癌,只有在肿瘤各部出现一致的病理改变时,才能诊断为鳞状细胞癌。国内有不少膀胱结石伴发膀胱癌的报道。一般说来,膀胱鳞状细胞癌比尿路上皮性癌恶性度高,发展快,浸润深,预后不良。

2. 非上皮性膀胱肿瘤

为来自间叶组织的肿瘤,占全部膀胱肿瘤2%以下,包括血管瘤、淋巴管瘤、恶性淋巴瘤、平滑肌瘤或肉瘤、肌母细胞瘤、横纹肌肉瘤、嗜铬细胞瘤、恶性黑色素瘤、息肉、类癌、浆细胞瘤、纤维瘤、纤维肉瘤、黏液性脂肪肉瘤、癌肉瘤、组织细胞瘤、神经鞘瘤、软骨瘤、恶性畸胎瘤及皮样囊肿等。其中恶性淋巴瘤可能是全身性疾病;血管瘤可能与毗邻器官的血管瘤同时发生并有相连,使手术困难。横纹肌肉瘤起源于膀胱三角区或膀胱黏膜下组织,一方面向黏膜下层扩展,另一方面,肿瘤推顶着膀胱黏膜向膀胱内生长,形成小分叶状肿物,状如葡萄串,故又称为葡萄状肉瘤,但少数也可形成实块性肿瘤。显微镜下可见横纹肌样纤维及幼稚的胚样间叶细胞。

(二)分级

膀胱肿瘤的恶性程度以分级(grade)表示,目前普遍采用WHO分级法(WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO2004)。

1. WHO 1973 分级法

1973年WHO的膀胱癌组织学分级法是根据癌细胞的分化程度,将其分为高分化、中分化和低分化三级,分别用grade I、II、III表示。I级肿瘤的分化好,移行上皮层多于7层,其结构及核的异型与正常稍有差异,偶见核分裂。II级除上皮增厚外,细胞极性消失中等度核异型性出现,核分裂常见。III级为不分化形,与正常上皮毫无相似之处,核分裂多见。膀胱癌的分级与膀胱癌的复发、浸润性成正比, I、II、III级膀胱癌发展为浸润癌的可能性为10%、50%、80%。

2. WHO/ISUP 分级法

1998年WHO和国际泌尿病理协会(international society of urological pathology, ISUP)提出了非浸润性尿路上皮癌新分类法,2004年WHO正式公布了这一新的分级法。新分类法中肿瘤的分类主要基于光镜下的显微组织特征,相关形态特征的细胞类型和组织构型(详细描述可参见 www.pathology.jhu.edu/bladder)。此分级法将尿路上皮肿瘤分为低度恶性倾向尿路上皮乳头状肿瘤(papillary urothelial neo-plasms of low malignant potential, PUNLMP)、低分级和高分级尿路上皮癌。

低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤指乳头状尿路上皮损害,乳头状肿瘤细胞排列有序、结构轻度异常、细胞核轻度间变,可不考虑细胞层次的数目。低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤细胞层次明显多于乳头状瘤,和(或)细胞核轻微增大、染色质增多,有丝分裂像偶见,通常限于基底层。此种尿路上皮肿瘤虽然进展的风险很小,但不完全属于良性病变,仍有复发的可能。

我国《膀胱肿瘤诊疗指南2007年版》建议使用WHO2004分级法,以便采用统一的标准诊断膀胱肿

瘤,更好地反映肿瘤的危险倾向。

(三)分期

膀胱癌的分期指肿瘤浸润深度及转移情况。病理分期同临床分期,是判断膀胱肿瘤预后的最有价值的参数。

目前主要有两种分期方法,一种是美国的 Jewett-Strong-Marshall 分期法,另一种为国际抗癌联盟(UICC)的 TNM 分期法。目前普遍采用国际抗癌联盟的 2002 年第 6 版 TNM 分期法。膀胱乳头状瘤限于其细胞和正常移行细胞无区别者,较少见,未列入临床和病理分期。

膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌(T_{is} , T_a , T_1)和肌层浸润性膀胱癌(T_2 以上)。局限于黏膜($T_a \sim T_{is}$)和黏膜下(T_1)的非肌层浸润性膀胱癌(以往称为表浅性膀胱癌)占 75%~85%,肌层浸润性膀胱癌占 15%~25%。而非肌层浸润性膀胱癌中,大约 70%为 T_a 期病变,20%为 T_1 期病变,10%为膀胱原位癌。原位癌虽然也属于非肌层浸润性膀胱癌,但一般分化差,属于高度恶性的肿瘤,向肌层浸润性进展的概率要高得多。因此,应将原位癌与 T_a 、 T_1 期膀胱癌加以区别。

肿瘤分布在膀胱侧壁及后壁多见,三角区和顶部次之。膀胱肿瘤的转移途径包括经淋巴道、经血行、经直接扩散及瘤细胞直接种植等。

淋巴道转移是最常见的一种途径,膀胱癌可转移到髂内、髂外、闭孔淋巴结群,或可到髂总淋巴结。髂内及闭孔淋巴结或许是膀胱癌转移的第一站淋巴结。

经血行转移常见于晚期病例,最多见于肝脏,其次为肺及骨骼,皮肤、肾上腺、肾、胰腺、心脏、睾丸、涎腺、卵巢、肌肉及胃肠均曾有报道,但均占少数。

直接扩散常出现于前列腺或后尿道。膀胱癌可延伸至膀胱外与盆腔粘连形成固定块,或蔓延至膀胱顶部的黏膜。

肿瘤细胞直接种植可以出现于手术过程中,术后在膀胱切口处或皮肤切口下发生肿块。膀胱内肿瘤的复发或出现多发性的肿瘤,有一部分也是由于肿瘤细胞种植所致。膀胱全切除术后尿道残端出现肿瘤也可能是手术种植的结果。

三、临床表现

(一)血尿

绝大多数膀胱肿瘤患者的首发症状是无痛性血尿,如肿瘤位于三角区或其附近,血尿常为终末出现。如肿瘤出血较多时,亦可出现全程血尿。血尿可间歇性出现,常能自行停止或减轻,容易造成“治愈”或“好转”的错觉。血尿严重者因血块阻塞尿道内口可引起尿潴留。血尿程度与肿瘤大小、数目、恶性程度可不完全一致,非上皮肿瘤血尿情况一般不很明显。

(二)膀胱刺激症状

肿瘤坏死、溃疡、合并炎症以及形成感染时,患者可出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状。

(三)其他

当肿瘤浸润达肌层时,可出现疼痛症状,肿瘤较大影响膀胱容量或肿瘤发生在膀胱颈部,或出血严重形成血凝块等影响尿流排出时,可引起排尿困难甚至尿潴留。膀胱肿瘤位于输尿管口附近影响上尿路尿液排空时,可造成患侧肾积水。晚期膀胱肿瘤患者有贫血、水肿、下腹部肿块等症状,盆腔淋巴结转移可引起腰骶部疼痛和下肢水肿。

四、诊断

成年人尤其年龄在 40 岁以上,出现无痛性血尿,特别是全程血尿者,都应想到泌尿系肿瘤,而首先应考虑膀胱肿瘤的可能。查体时注意膀胱区有无压痛,直肠指诊检查双手合诊注意有无触及膀胱区硬块及活动情况。膀胱肿瘤未侵及肌层时,此项检查常阴性,如能触及肿块,即提示癌肿浸润已深,病变已属晚期。

下列检查有助于筛选或明确诊断。

(一)尿常规

有较长时间镜下血尿,相差显微镜分析提示血尿来源于下尿路者,应该警惕有无膀胱肿瘤的发生。由于膀胱肿瘤导致的血尿可为间歇性,故 1~2 次尿常规正常不能除外膀胱癌。

(二)尿液脱落细胞检查

尿细胞学(UC)检查是膀胱癌的重要检测手段,特别是检出高级别肿瘤(包括原位癌[Cis])。细胞体积增大、胞核-胞质比例增高、核多形性、核深染和不规则以及核仁突起等是高级别膀胱癌的特征性所见。为了防止肿瘤细胞的自溶漏诊及增加阳性率,一般连续检查 3 天的尿液,留取尿液标本后应及时送检。

尿标本可取自患者自解尿液或膀胱冲洗液,多数资料证明自解尿液的阳性率要比膀胱冲洗液的阳性率低 20%,但前者无创,取材方便;后者有创,但可获取更多的肿瘤细胞,细胞的保存亦较完好。尿细胞学检查对高级别肿瘤的敏感度为 60%~90%,特异度为 90%~100%。对低级别肿瘤敏感度仅为 30%~60%,但特异度仍在 85%以上。

总的说来,尿细胞学检查的敏感性随膀胱癌细胞分级、临床分期的增高而增高。尿细胞学检查对诊断 Cis 尤为重要,因 Cis 癌细胞黏附力差,易于脱落,膀胱镜检查不易发现。

(三)瘤标检测

虽然有许多文献报道尿液中的瘤标可用于诊断膀胱癌,但目前尚无足够的临床资料证明这些标记物可取代膀胱镜检在膀胱肿瘤诊断中的作用。尽管如此,它们以快速、简便、非侵袭性及较敏感等优点在临床上仍有广阔的应用空间。

1. 以尿液中物质为检测对象的肿瘤标记物

(1)膀胱肿瘤抗原:膀胱肿瘤抗原(bladder tumor antigen,BTA)是膀胱肿瘤在生长过程中释放的蛋白水解酶降解基底膜的各种成分形成的胶原片段、糖蛋白和蛋白多糖等释放进入膀胱腔内形成的复合物。

有两种检测 BTA 方法:BTA stat 和 BTA-TRAK,前者为定性试验,后者为定量试验,均检测患者尿中补体因子 H-相关蛋白。由于所定阈值不一,其敏感度和特异度文献报道分别为 50%~80%和 50%~75%,随肿瘤级、期的增高而升高。膀胱有炎症和血尿时可出现假阳性。

(2)核基质蛋白:核基质是充盈于细胞核内,除了核膜、染色质和核仁以外的三维网状结构,是细胞内部的结构支架,其主要成分为 RNA 和蛋白质。核基质蛋白(nuclear matrix proteins,NMP)是核基质的主要组成部分,NMP22 属于 NMP 的一种,又称有丝分裂器蛋白,在细胞死亡后被释放,以可溶性复合物或片段的形式存在于人尿液中。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定其浓度,敏感度为 60%~70%,特异度为 60%~80%。由于 NMP22 由已死亡和濒死尿路上皮细胞释放而来,故在尿路结石、炎症、血尿时可出现假阳性。

(3)存活素:存活素(survivin,SV)也称尿液凋亡抑制蛋白,是一个具有潜在价值的肿瘤标志物。SV 在成人健康组织中不能被检测到,但在许多人类肿瘤中却表达丰富。据报道采用斑点印迹试验检测尿中存活素,敏感度为 64%~100%,特异度为 78%~93%,可用于膀胱癌的辅助诊断。

2. 以尿脱落细胞为检测目标的肿瘤标记物

(1)端粒酶:端粒酶(telomerase)是真核细胞染色体末端的一段特殊的 DNA 结构,在细胞分裂时,该区的端粒酶能复制 40~200 个碱基对的 DNA 序列,随着每个细胞的分裂,体细胞的端粒进行性缩短,停止分化并衰老,端粒酶失活。许多恶性肿瘤细胞的无限增殖中端粒酶被激活以维持肿瘤细胞不断合成 DNA,其端粒酶活性远高于那些高度增殖的正常细胞的酶活性,正常体细胞内端粒酶无活性可测及。

各级膀胱上皮细胞癌患者尿中均有端粒酶活性表现,故检测端粒酶的 RNA 水平有助于诊断膀胱癌,但端粒酶活性与肿瘤的分期分级无关。本试验特异度较高,但敏感度和重复性差,结合细胞学检查,可以提高膀胱肿瘤的诊断准确率。

(2)流式细胞光度术:流式细胞光度术(FCM)是测量细胞 DNA 含量异常的检查膀胱肿瘤细胞学方法。正常尿液内应没有非整倍体干细胞系,超二倍体细胞应少于 10%,非整倍体细胞超过 15%则可诊断

为肿瘤。非整倍体细胞增多与肿瘤恶性度成正比,采用 FCM 方法,能比较早期的诊断膀胱肿瘤。

(3)UroVysion 试验:采用多色荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)探针,检测尿脱落细胞染色体异常,又称 FISH 试验。本试验可与尿细胞学检查相结合,除了保持很高的特异度之外,还大大提高了敏感度,用于诊断膀胱癌具有很好的前景,但费用昂贵,目前仅用于少数大的研究单位。

(四)膀胱镜检查

膀胱镜检查对诊断具有决定性意义。膀胱镜检查应包括全程尿道和膀胱,检查膀胱时应边观察边慢慢充盈,对膀胱壁突起要区分真正病变还是黏膜皱褶。应避免过度充盈以免掩盖微小病变,如 Cis。绝大多数病例可直接看到肿瘤生长的部位、大小、数目,以及与输尿管开口和尿道内口的关系,并可在肿瘤附近及远离之处取材,以了解有无上皮变异或原位癌,对决定治疗方案及预后很重要。取活检时须注意同时从肿瘤根部和顶部取材,分开送病检,因为顶部组织的恶性度一般比根部的高。若未见肿瘤,最后做膀胱反复冲洗,收集冲洗液连同检查前自解尿液送细胞学检查。

1. 移行上皮细胞肿瘤

(1)乳头状瘤:乳头状瘤生长于膀胱黏膜上,初期可能仅仅表现为一红色小点,或有轻微隆起。逐渐长大后成为带有长蒂的肿瘤,顶端有数目不等的细长绒毛,像水草一样在膀胱冲洗液中飘动,呈橘黄色外观,可清晰地看到乳头内的血管分布。

(2)乳头状癌:表浅乳头状癌呈深红色或灰色,蒂粗而短,限于固有膜或浅肌层,表面的乳头短而粗,充水时活动性差。浸润性乳头状癌呈团块状或结节状,暗红或褐色,表面无乳头或乳头融合,中间有坏死组织,基底部宽广,不活动,周围黏膜呈充血水肿、增厚等浸润表现(图 13-10)。少数肿瘤表面可有钙盐沉着,是恶性度高的表现。在膀胱镜下分化较好的乳头状癌与乳头状瘤不易鉴别,确诊需靠病理检查。

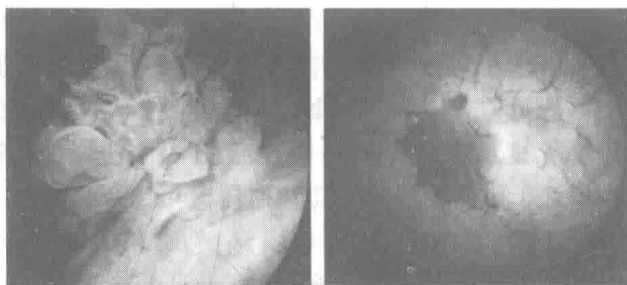


图 13-10 乳头状癌

(3)浸润癌:呈褐色或灰白色,可覆盖有灰绿色脓苔或磷酸盐沉淀,表面有坏死、凹陷、溃疡、周边隆起、边缘不清、周围膀胱壁增厚、僵硬、或有卫星灶。

(4)原位癌:表现为局部黏膜发红,与黏膜充血和增生相似。

2. 腺癌

腺癌常位于膀胱的顶部,与其起源于脐尿管的残端有关。腺癌一般倾向于向膀胱外生长,故早期较难发现。进展期腺癌穿破膀胱黏膜后,特别是形成溃疡后才可被膀胱镜检发现。癌性溃疡边缘隆起,中心凹陷,周围有肿瘤浸润和炎性水肿,并伴有出血坏死,腺癌含有分泌黏液的细胞,故癌性溃疡底部常有黏液和炎性分泌物覆盖。

3. 鳞状细胞癌

鳞状细胞癌可呈现团块状、溃疡型、菜花状或广基乳头状肿块,表面不光滑,可有出血坏死。周围有充血水肿等炎症表现。伴有结石时可见结石区膀胱壁片状隆起或溃疡。

4. 非上皮细胞性肿瘤

这些肿瘤在临床上均少见,且表现各异。如畸胎瘤可表现为隆起的膀胱内肿块上长有毛发;血管瘤表现为膀胱壁上深红色或紫蓝色的肿块。

(五)超声检查

超声检查能在膀胱适度充盈下清晰显示肿瘤的部位、数目、大小、形态及基底宽窄等情况,能分辨出

0.5 cm以上的膀胱肿瘤,同时还能检测上尿路是否有积水扩张,是目前诊断膀胱癌最为简便、经济、具较高检出率的一种诊断方法。

超声检查有经腹(TABUS)、经直肠(TRUS)和经尿道(TUUS)三种路径,其中TABUS最为简便易行,检查迅速,患者无痛苦,短时间内可多次重复检查,是膀胱癌术前诊断和分期、术后复查的首选方法,但TRUS和TUUS能更清晰显示膀胱癌部位及浸润程度,可对膀胱癌进行更为准确的分期。

超声诊断术前分期主要根据肿瘤侵入膀胱壁的深度以及是否有盆腔转移而定。浸润与肿瘤生长方式或形态以及基底部宽窄有一定关系,如乳头状向腔内凸出、带细小的肿瘤浸润浅,多属于 T_1 期;广基状肿瘤浸润深,多为 T_3 或 T_4 期。

彩色多普勒超声检查还可显示肿瘤基底部血流信号,但膀胱肿瘤血流征象对术前肿瘤分期、分级帮助不大。

超声检查漏诊、误诊的原因,多与肿瘤大小和发生部位有关,如小的隆起性病灶以及直径小于0.5 cm的肿瘤,超声难以发现;位于膀胱顶部及前壁的肿瘤易受肠腔气体或腹壁多重反射等伪差干扰而遗漏,位于颈部的肿瘤不易与前列腺增生和前列腺癌相鉴别,故超声诊断多需与膀胱镜、CT等其他检查相结合。

(六)X线

尿路平片(KUB平片)不能用于膀胱肿瘤的诊断,但可以了解有无伴发的泌尿系结石。静脉肾盂造影(IVU)可以了解有无上尿路同时发生的肿瘤,较大的膀胱肿瘤可见膀胱内的充盈缺损。

(七)CT

CT检查能清晰地显示1 cm以上的膀胱肿瘤,肿块较小时,常为乳头状,密度多均匀,边缘较光整。较大肿块者密度不均,中央可出现液化坏死,边缘多不规则,呈菜花状。CT薄层扫描能增加肿瘤的检出率。CT平扫CT值24.6~46.4 Hu,增强后CT值为33.8~81.5 Hu,呈轻至中度强化,强化无显著特异性。

CT扫描可分辨出肌层、膀胱周围的浸润,用于膀胱癌的分期诊断。CT对壁内浸润程度的区分不够满意,即对癌肿早期($T_1 \sim T_{3a}$)分期的准确性受到一定限制,但当肿瘤突破膀胱向外侵犯时(T_{3b} 期以上),能清晰显示周围脂肪层中的软组织块影,进一步侵犯前列腺及精囊时,可使膀胱精囊角消失,前列腺增大密度不均。输尿管内口受累时可出现输尿管扩张积水。CT还可清晰显示肿大淋巴结,大于10 mm者被视为转移可能,但肿大淋巴结不能区分是转移还是炎症,有时需结合临床分析。采用多层螺旋CT容积扫描可进行三维重建从而可以多方位观察膀胱轮廓及肿块情况,对膀胱上下两极多方位观察膀胱轮廓及肿块情况,对膀胱上下两极的病变的分期具有明显的优越性。

CT对早期局限于膀胱壁内的 <1 cm的肿块不易显示,易漏诊,需结合膀胱镜检查。另外,CT平扫有时因尿液充盈不够,也易掩盖病灶的检出,故若临床有血尿病史而平扫未发现问题者,需作增强扫描。在检查前必须让膀胱充盈完全并清洁肠道,若膀胱未完全充盈则很难判断膀胱壁是否有增厚。

CT仿真膀胱镜可获取与膀胱镜相似的视觉信息,是膀胱镜较好的替代和补充方法。施行CT仿真膀胱镜时,一种方法是将尿液引出,用气体充盈膀胱,然后进行扫描,将所获数据进行三维重建。采用CT仿真膀胱镜检查准确率为88%,CT仿真膀胱镜对 >5 mm的肿块能准确识别,并可以显示小至2 mm的黏膜异常。CT仿真膀胱镜检查还可经静脉或经膀胱注入造影剂进行对比。

(八)MRI

MRI诊断原则与CT相同。凸入膀胱的肿块和膀胱壁的局限性增厚在 T_1 WI上呈等或略高信号, T_2 WI上呈低于尿液的略高信号,但小肿瘤有时被尿液高信号掩盖显示不满意。

MRI对肿瘤的分期略优于CT,判断膀胱肌壁受侵程度较CT准确。MRI虽不能区分 T_1 期和 T_2 期,但可区分 T_2 期与 T_{3a} 期,即可较好显示肌层的受累情况,对膀胱壁外受累及邻近器官受累情况亦优于CT。若 T_2 WI表现为肿瘤附着处膀胱壁正常低信号带连续性中断,表示肿瘤侵犯深肌层。若膀胱周围脂肪受侵,则 T_1 或 T_2 像上可见脂肪信号区内有低信号区,并可见膀胱壁低信号带已经断裂。但MRI显示淋巴结转移情况并不优于CT。

应用造影剂行 MRI 检查进行检查,可更好区分非肌层浸润性肿瘤与肌层浸润性肿瘤以及浸润深度,也可发现正常大小淋巴结有无转移征象。例如,应用铁剂作为增强剂可鉴别淋巴结有无转移:良性增大的淋巴结可吞噬铁剂,在 T_2 加权像上信号强度降低,而淋巴结转移则无此征象。最近有人评价钆增强 MRI 对膀胱癌分期的准确程度,MRI 分期准确率为 62%,32% 出现分期过高,但在区分非肌层浸润性肿瘤与肌层浸润性肿瘤或区分肿瘤局限于膀胱与否方面,MRI 分期准确率则分别提高到 85% 和 82%。

(九)5-氨基乙酰丙酸荧光膀胱镜检查(PDD)

5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)荧光膀胱镜检查是通过向膀胱内灌注 5-ALA 产生荧光物质特异性地积聚于肿瘤细胞中,在激光激发下产生强烈的红色荧光,与正常膀胱黏膜的蓝色荧光形成鲜明对比,能够发现普通膀胱镜难以发现的小肿瘤、不典型增生或原位癌,检出率可以增加 20%~25%。损伤、感染、化学或放射性膀胱炎、瘢痕组织等可以导致此项检查出现假阳性结果。

(十)诊断性经尿道电切术

诊断性经尿道电切术(TUR)作为诊断膀胱癌的首选方法,已逐渐被采纳。如果影像学检查发现膀胱内有肿瘤病变,并且没有明显的膀胱肌层浸润征象,可以酌情省略膀胱镜检查,在麻醉下直接行诊断性 TUR,这样可以达到两个目的,一是切除肿瘤,二是对肿瘤标本进行组织学检查以明确病理诊断、肿瘤分级和分期,为进一步治疗以及判断预后提供依据。

如果肿瘤较小,可以将肿瘤连带其基底的膀胱壁一起切除送病理检查;如果肿瘤较大,先将肿瘤的表面部分切除,然后切除肿瘤的基底部分,分别送病理检查,基底部分应达到膀胱壁肌层。肿瘤较大时,建议切取肿瘤周边的膀胱黏膜送病理检查,因为该区域有原位癌的可能。为了获得准确的病理结果,建议 TUR 时尽量避免对组织烧灼,以减少对标本组织结构的破坏,也可以使用活检钳对肿瘤基底部以及周围黏膜进行活检,这样能够有效地保护标本组织不受损伤。

五、治疗

膀胱癌复发或进展的倾向与分期、分级、肿瘤多发病灶、肿瘤大小和早期复发率有关。肿瘤分期分级高、多发、体积大和术后早期复发的患者,肿瘤复发和浸润进展的可能性大,因此需要根据肿瘤复发或进展的风险制订治疗方案。一般将膀胱肿瘤按肿瘤浸润深度分为非肌层浸润性膀胱癌(T_{is} , T_a , T_1)和肌层浸润性膀胱癌(T_2 以上),不同肿瘤的生物行为有较大差异,因此治疗上应该区别对待。

(一)非肌层浸润性膀胱癌的治疗

非肌层浸润性膀胱癌(non muscle-invasive bladder cancer)又称之为表浅性膀胱癌(superficial bladder cancer),占全部膀胱肿瘤的 75%~85%,其中 T_a 占 70%、 T_1 占 20%、 T_{is} 占 10%。 T_a 和 T_1 虽然都属于非肌层浸润性膀胱癌,但两者的生物学特性有显著不同,由于固有层内血管和淋巴管丰富,因此 T_1 容易发生肿瘤扩散。

1. 手术治疗

1)经尿道膀胱肿瘤切除术:经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)既是非肌层浸润性膀胱癌的重要诊断方法,同时也是主要的治疗手段。经尿道膀胱肿瘤切除术有两个目的:一是切除肉眼可见的全部肿瘤,二是切除组织进行病理分级和分期。TURBT 术应将肿瘤完全切除直至露出正常的膀胱壁肌层。在肿瘤切除后,最好进行基底部组织活检,以便于病理分期和下一步治疗方案的确定。

TURBT 手术应注意以下几个问题。

(1)闭孔神经反射及处理:膀胱肿瘤好发于膀胱侧壁。闭孔神经通过盆腔时与膀胱侧壁相连,支配着骨盆、膀胱、大腿内侧区域,电切时电流刺激闭孔神经,常出现突发性大腿内侧内收肌群收缩的神经反射,是膀胱穿孔的主要原因。一般 TURBT 手术中采用的腰麻或硬膜外麻醉不能防止闭孔神经反射的发生,若将手术区受刺激部位的闭孔神经远端加以阻滞,可以有效阻滞其受到刺激后引起的兴奋传导,减弱或避免闭孔神经反射的发生。

在切除膀胱侧壁肿瘤时,应警惕闭孔反射的发生,膀胱不要充盈过多,采用最小有效的切割电流进行

切割。肿瘤较小时,改用电凝摧毁肿瘤。手术时电切环稍伸出电切镜鞘,进行短促电切,以便发生闭孔反射时及时回收电切环。

必要时可行闭孔神经封闭,具体方法为:①经闭孔法:于患侧耻骨水平支下缘,耻骨结节外侧 2 cm 处进针,针尖斜向患侧盆壁,缓慢进针,待针尖碰到盆壁后回抽无血即可注入局麻药。②耻骨上法(经腹壁法):在耻骨结节外上方 2~2.5 cm 处、耻骨水平支上缘进针,针尖亦斜向骨盆壁,碰到盆壁回抽无血即可注射局麻药。③膀胱内直接注射法:该方法需有专用的注射针头,或自制一个能在膀胱镜下使用的注射针头。麻醉后置入膀胱镜,经膀胱镜置入膀胱注射针头,在肿瘤附近或在膀胱侧壁刺入针头 0.5~0.8 cm,或碰到骨头感,回抽无血即可注入麻醉药。前两种方法患者取膀胱截石位,患侧小腿轻度外展,导尿排空膀胱。选用采用 7 号 10 cm 注射针头或腰麻针头穿刺,其中耻骨上法因进针方向与闭孔神经行走方向垂直不易准确定位,效果较差,临床上少用;经闭孔法进针方向与神经走行方向一致,阻滞效果相对较好。若有脉冲针麻仪则可刺入针头后接通电流,同侧下肢有抽动,则表明针刺点准确;若无下肢抽动,需重新调整穿刺方向,直至下肢有抽动。麻醉药一般可选用 0.5%~1% 的利多卡因溶液,或 0.5% 罗哌卡因 10 mL。

(2)膀胱肿瘤的再次电切:有些学者认为首次 TURBT 时往往有 9%~49% 的肿瘤分期被低估,而再次电切可以纠正分期错误,亦可发现残存肿瘤,尤其是对于高复发和进展风险的肿瘤,如 T₁ 肿瘤。

再次电切与首次电切的理想间隔时限尚未明确。大多数作者认为最好在首次电切后 2~6 周行再次电切,主要是经此间隔时间后,首次电切导致的炎症已消退。但也有少数作者认为不必等待 2 周以上。对于再次电切的手术部位并无一致意见。但大家公认应在首次电切部位进行,而且切除标本中应包含膀胱肌层组织。外观正常的膀胱黏膜不常规活检,仅当存在可疑的病变区域或尿细胞学检查为阳性时需行随机活检。

(3)膀胱肿瘤合并良性前列腺增生症的同期手术:对于膀胱肿瘤合并良性前列腺增生症患者是否能同时开展电切手术,临床医师主要有两个方面的顾虑:一是患者能否耐受手术,这个问题需结合患者的内科情况及膀胱肿瘤大小、前列腺大小等综合考虑,大多数患者能够耐受同期施行手术。另一个更为关注的顾虑为同期手术是否会导致前列腺窝的肿瘤种植。国外曾有人报道同期开放手术导致前列腺手术创面肿瘤种植,前列腺窝的复发占复发的 34.8%,建议分期手术。但多数学者认为同期的 TUR 是安全的,前列腺电切创面表面覆有 1~4 mm 厚的凝固层,无血液循环,肿瘤细胞不易种植。

但同期手术应由腔内操作技术熟练、经验丰富的医师施行。因同期手术风险大,高压下施行 TURP 手术时间不宜过长;切除膀胱肿瘤时谨慎操作,尽量避免膀胱穿孔,过早的膀胱穿孔会影响下一步的手术操作;术中密切观察下腹部变化,及时放液,避免压力过高导致膀胱内电切创面穿孔;中叶突入膀胱影响操作时,先切除部分中叶腺体,再切除肿瘤,这有利于膀胱肿瘤的彻底切除;TURP 结束后应常规再次检查膀胱肿瘤创面及膀胱颈部,警惕肿瘤被遗漏。施行 TURBT 时采用蒸馏水灌洗,肿瘤切除完成后反复冲洗,吸净组织块,尽可能减少肿瘤种植。

2)经尿道激光手术:激光手术可以凝固,也可以气化,其疗效及复发率与经尿道手术相近。但术前需进行肿瘤活检以便进行病理诊断。激光手术对于肿瘤分期有困难,一般适合于乳头状低级别尿路上皮癌,以及病史为低级别、低分期的尿路上皮癌。目前临床上常用的激光有钬激光和绿激光等。

钬激光的脉冲时间极短(0.25 ms),组织穿透深度限制在 0.5~1.0 mm,热弥散少,对周围组织的热损伤范围小,气化切割效应较好,止血效果明显,使手术操作几乎在无血视野下进行。其切割、气化肿瘤过程中无电流产生,释放热量少,其手术过程中可达到较精确解剖层次,其止血及电凝效果被认为优于电切。切除肿瘤时,应先将肿瘤周围 1cm 范围黏膜及基底封闭,以减少术中肿瘤转移机会。

绿激光渗透组织深度仅 800 μm,使热能被限制在表浅组织中很小的范围内,组织气化效果确切(组织温度达 100℃ 时,其内部会形成小气泡,气泡膨胀使组织基质分裂)。除气化作用,激光束在留下的组织上产生一条很薄的凝固带,深 1~2 mm,可限制热能向深层组织扩散,防止损伤深层组织。绿激光对组织的气化切割、切开、止血同时完成,可达到非常精确的解剖层次。因为绿激光光束是侧向发射的,只要旋转光纤就可以做到使激光从组织上扫过,因此创面或周围无焦灼样外观,创面新鲜,无意外损伤。

3) 光动力学治疗: 光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)的机制是光照射后, 光敏剂与分子氧反应, 生成具有细胞毒性的自由基和活性单态氧, 破坏细胞, 并引起局部非特异性免疫反应和强烈的炎症反应, 从而破坏肿瘤组织。PDT 主要适用于肿瘤多次复发, 对化疗及免疫治疗无效的难治性膀胱癌及原位癌, 或不能耐受手术行姑息治疗者。

最初用于膀胱癌光动力学治疗的光敏剂是 HPD, 需做皮肤划痕试验, 排泄较慢, 易发生光毒反应, 用药后须避光 1 个月以上。后来又有了 Porphines 等光敏剂, 这些光敏剂均须经静脉或口服给药, 无法克服皮肤光毒反应。新一代光敏剂 5-ALA 可膀胱局部灌注给药, 避免皮肤光敏反应等不良反应的出现。

5-ALA 膀胱灌注的肿瘤光动力学治疗方法: 将浓度为 3% 的 5-ALA 溶液 50 mL 经尿管注入膀胱, 尽量保留较长时间(4 小时以上), 经尿道置入球形激光散射装置, 激光功率设置为 3.9 W, 以波长为 633 nm 激光行膀胱内照射 20 分钟左右。照射时一般采取全膀胱照射, 以达到根治效果, 必要时需辅助以 B 超来定位。为防止照射不均匀, 还可用导光介质来充盈膀胱以使膀胱各区获得较一致的光量达到更好的治疗效果。照射过程中须保持膀胱容量的恒定及避免膀胱出血, 否则容量改变及血液吸收激光均对照射量产生影响。在照射时可用激光测量器测量光的强度, 总光量应为直射光量的 5 倍。膀胱照射后通常留置 Foley 导尿管, 使膀胱松弛, 有膀胱痉挛者可使用解痉药物。患者术后不需避光。

2. 术后辅助治疗

(1) 术后膀胱灌注化疗: TURBT 术后有 10%~67% 的患者会在 12 个月内复发, 术后 5 年内有 24%~84% 的患者复发, 以异位复发为主。复发的主要原因有: ①原发肿瘤未切净。②术中肿瘤细胞脱落种植。③来源于原已存在的移行上皮增殖或非典型病变。④膀胱上皮继续受到尿内致癌物质的刺激。

非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 术后复发有两个高峰期, 分别为术后的 100~200 天和术后的 600 天。术后复发的第一个高峰期同术中肿瘤细胞播散有关, 而术后膀胱灌注治疗可以大大降低由于肿瘤细胞播散而引起的复发。尽管在理论上 TURBT 术可以完全切除非肌层浸润的膀胱癌, 但在临床治疗中仍有很高的复发概率, 而且有些病例会发展为肌层浸润性膀胱癌。单纯 TURBT 术不能解决术后高复发和进展问题, 因此建议所有的非肌层浸润性膀胱癌患者术后均进行辅助性膀胱灌注治疗。

TURBT 术后即刻膀胱灌注化疗: 即 TURBT 术后 24 小时内完成化疗药物膀胱腔内灌注。对于低危非肌层浸润性膀胱癌患者可以术后行即刻灌注表柔比星(epirubicin)或丝裂霉素(mitomycin)等化疗药物, 肿瘤复发的概率很低, 因此即刻灌注后可以不再继续进行膀胱灌注治疗。但化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用都遵循一级动力学原理, 即只能杀死(伤)大部分肿瘤细胞, 而不是全部, 故对相对高危的膀胱肿瘤患者, 仍推荐采用维持膀胱灌注化疗的方案。另外, 对于术中有膀胱穿孔, 或多发膀胱肿瘤手术创面大的患者, 为避免化疗药物吸收带来的不良反应, 也不主张行即刻膀胱灌注化疗。

术后早期膀胱灌注化疗及维持膀胱灌注化疗: 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 1 次, 共 4~8 周, 随后进行膀胱维持灌注化疗, 每月 1 次, 共 6~12 个月。研究显示, 非肌层浸润性膀胱癌维持灌注治疗 6 个月以上时不能继续降低肿瘤的复发概率, 因此建议术后维持膀胱灌注治疗 6 个月。但也有研究发现表柔比星维持灌注 1 年可以降低膀胱肿瘤的复发概率。灌注期间出现严重的膀胱刺激症状时, 应延迟或停止灌注治疗, 以免继发膀胱挛缩。

膀胱灌注化疗的药物: 20 世纪 60 年代即有膀胱内灌注塞替派可降低非肌层浸润性膀胱癌术后复发率的报道。此后新药不断出现, 常用的包括: 羟喜树碱(HCPT)、表柔比星(EPI)、阿霉素(ADM)、丝裂霉素(MMC)等, 均有大量的文献报道。但这些药物临床应用的最佳剂量、灌注的频率、维持治疗的时间目前仍无最佳方案。化学药物灌注能降低肿瘤的复发率, 但尚无研究表明其能阻止肿瘤的进展。不同于系统化疗, 膀胱内灌注化疗药物的疗效与局部药物浓度成正比而不是与药物剂量, 同时还依赖于药物与膀胱壁的接触时间, 灌注药物的最佳 pH、局部的浓度也尤为重要。

非肌层浸润性膀胱癌术后膀胱灌注方案的选择应根据具体情况而定。这些用药依据包括药物作用特点、细胞对化疗药物耐药性的特点及膀胱肿瘤的生物学性状等, 如 ADM、MMC 等属于细胞周期非特异性(CCNSA)药物, 其疗效呈剂量依赖性, 因此, 要求在患者能够耐受的前提下, 药物浓度应足量。而 HCPT、

足叶乙苷(VP-16)等属细胞周期特异性药物(CCSA),其疗效呈时机依赖性,单次用药只能杀灭对药物较敏感的生长期细胞,不可能杀死全部肿瘤群细胞,因此,要求多次用药,而单次药物剂量不一定需要达到患者所能耐受的最大剂量,但要注意保证一定的用药时间,最好是与 CCNSA 药物联合应用。

关于化疗次数,多次灌注优于单次灌注。因为无论是 CCNSA 还是 CCSA,对癌细胞的杀伤都服从于一级动力学原理,即只能按一定比例而不能全部杀死恶性肿瘤细胞。此外,还可能存在药物耐药性问题。单次灌注不可能达到消灭全部残留细胞的目的,虽然机体自身免疫能消除部分化疗后残留肿瘤细胞,但多一份残留细胞毕竟多一分复发的几率。所以,采用联合用药和重复用药,可以消灭不同生长周期的肿瘤细胞,也可逐次杀灭增殖不活跃的肿瘤细胞,提高化疗效果。

膀胱灌注化疗常用药物包括阿霉素、表柔比星、丝裂霉素、吡柔比星、羟喜树碱等。尿液的 pH、化疗药的浓度与膀胱灌注化疗效果有关,并且药物浓度比药量更重要。化疗药物应通过导尿管灌入膀胱,膀胱内保留时间需依据药物说明书可选择 0.5~2 小时。灌注前不要大量饮水,避免尿液将药物稀释。表柔比星的常用剂量为 50~80 mg,丝裂霉素为 20~60 mg,吡柔比星为 30 mg,羟喜树碱为 10~20 mg。其他的化疗药物还包括吉西他滨等。膀胱灌注化疗的主要不良反应是化学性膀胱炎,程度与灌注剂量和频率相关,TURBT 术后即刻膀胱灌注更应注意药物的不良反应。多数不良反应在停止灌注后可以自行改善。

化疗药物的耐药性:虽然可供选择的膀胱腔内化疗药物较多,但并非每一患者都对这些药物敏感。那彦群使用肿瘤细胞原代培养技术和 MTT 比色法测定了 24 例膀胱癌组织对灌注化疗药物的敏感性,结果显示不同个体对化疗药物的敏感性存在明显差异,如 ADM、MMC、HCPT 和顺铂对不同个体膀胱癌细胞的抑制率分别为 0~95.1%、0~85.7%、0~99.0% 和 0~56.8%,相同的组织学类型和分化程度的膀胱癌对同一药物的敏感性差别也很大。

肿瘤细胞对化疗药物的耐受性有可能是固有的,亦有可能是在治疗过程中获得的,后者往往为多药耐药性(MDR)。MDR 是指肿瘤细胞接触一种抗肿瘤药物后,不仅对该药产生耐药性,而且对其他结构及作用机制不同的药物也产生交叉耐药性。

因而对不同个体应用同一种药物治疗具有一定的盲目性,为提高膀胱肿瘤的化疗效果,对不同患者应用采取个体化疗方案。有条件的单位可以直接用从患者机体取材的肿瘤细胞做原代培养,这种方法最大优点是肿瘤细胞刚刚离体,生物学性状尚未发生很大变化,能较真实地反映整个肿瘤细胞群体的特性及不同供体的个体差异,在一定程度上能代表体内状态,检测结果能用于指导临床。在选择灌注药物时,选择肿瘤细胞最敏感的药物如同采用细菌学培养加药物敏感实验指导抗生素应用一样。有作者报道用 MTT 法测定膀胱癌对 4 种化疗药物的敏感性,并对据此进行的化疗效果进行随访,结果药敏组的单位时间复发率显著低于使用 MMC 的对照组($P<0.05$)。

肿瘤细胞对不同的化疗药物的耐受机制也是不一样的,可以充分利用这个特点选择合理的化疗药物。如 ADM 属抗生素类抗癌剂,对原位癌效果较好,但反复使用易诱导 P-gp、MRP 等表达,并产生经典的 MDR,许多原发性耐药现象也包括对 ADM 耐药。因此,治疗时要充分考虑耐药性问题,有条件者可通过免疫组织化学方法检测 P-gp 和 MRP 的表达情况,阳性者避免使用 ADM。治疗后复发者不宜再采用该药及经典耐药机制中耐药谱中的药物,如表阿霉素、长春新碱、VP-16 等。而 MMC 为烷化剂,对高分级和有肌层浸润的膀胱癌效果较好。膀胱肿瘤细胞对 MMC 亦可产生耐药性,其耐药机制多与谷胱甘肽 S-转移酶 π 活性增强、DT 黄递酶和 P450 还原酶减少等有关,不同于 P-gp 等介导的经典耐药机制。因此,对 MMC 治疗失败的病例,再次治疗必须更换治疗方案。但在经典的 MDR 现象中,MMC 仍敏感,故用 ADM 等治疗失败的患者亦可考虑选用 MMC 治疗。

由于肿瘤细胞对药物耐药具有不确定性,因此,为提高治疗效果,许多学者提倡采用联合用药行膀胱腔内灌注。联合用药的依据可根据肿瘤细胞增殖周期动力学特点、药物作用机制及常见的耐药谱特点等建立。Sekine(1994)经临床观察,认为序贯采用 MMC 和 ADM 行膀胱腔内灌注是治疗膀胱原位癌的首选方案。对反复化疗失败的患者,可以采用 BCG 治疗。笔者单位采用 MMC 和 HCPT 联合序贯膀胱灌注治疗,也取得了较好的疗效。

(2)术后膀胱灌注免疫治疗:卡介苗(BCG):BCG为膀胱腔内灌注的常用生物制剂,为一种活的生物菌,具有一定的抗原性、致敏性和残余毒性,对表浅、无肌层浸润的膀胱肿瘤和原位癌效果较好。其抗肿瘤的机制仍不十分清楚,目前比较明确的有两点:①BCG与膀胱黏膜接触后引起膀胱黏膜的炎症反应,从而激发局部的细胞免疫反应,形成有胶原纤维包绕的成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞团,干扰肿瘤细胞生长。②BCG对黏膜上皮细胞及肿瘤细胞具有直接细胞毒作用。Michael等(1991)通过体内外实验研究发现BCG黏附于移行上皮肿瘤细胞及体外培养的膀胱癌细胞株T24、MBT22,并被这些细胞摄入,随后通过细菌增殖使细胞溶解,或生成某些有毒产物对细胞产生毒性作用。

BCG膀胱灌注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。但BCG不能改变低危非肌层浸润性膀胱癌的病程,而且由于BCG灌注的不良反应发生率较高,对于低危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌不建议行BCG灌注治疗。对于中危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌而言,其术后肿瘤复发概率为45%,而进展概率为1.8%,因此,中危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌膀胱灌注的主要目的是防止肿瘤复发,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。

BCG膀胱灌注的剂量: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(120~150 mg);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(60~75 mg)。研究发现采用1/4剂量(30~40 mg)BCG灌注治疗中危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌时,其疗效与全剂量疗效相同,不良反应却明显降低。不同BCG菌株之间的疗效没有差别。BCG灌注一般在TURBT术后2周开始。BCG维持灌注可以使膀胱肿瘤进展概率降低37%。需维持BCG灌注1~3年(至少维持灌注1年),因此有文献建议在3、6、12、18、24、36个月时重复BCG灌注,以保持和强化疗效。

BCG膀胱灌注的主要不良反应为膀胱刺激症状和全身流感样症状,少见的不良反应包括结核败血症、前列腺炎、附睾炎、肝炎等。因此,TURBT术后膀胱有开放创面或有肉眼血尿等情况下,不能进行BCG膀胱灌注,以免引起严重的不良反应。有免疫缺陷的患者,如先天性或获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、器官移植患者或其他免疫力低下的患者,均不宜行BCG的治疗,因为不会产生疗效。活动性结核患者也不宜应用BCG灌注治疗,以免引起病情恶化。

免疫调节剂:一些免疫调节剂与化疗药物一样可以预防膀胱肿瘤的复发,包括干扰素(IFN)、白细胞介素-2(IL-2)、钥孔戚血蓝素(key-hole limpet hemocyanin, KLH)等。

IFN是一种糖蛋白,为膀胱内灌注最常采用的生物制剂,能够上调宿主的免疫反应,具有抗病毒、抗增生及免疫调节等作用。膀胱内应用重组IFN可以通过增加免疫细胞在膀胱壁内的浸润而增加NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞的细胞毒性作用,即既有增强全身免疫系统的功能,又有增强膀胱内局部免疫的功能。目前国外多采用IFN- α 进行膀胱内灌注,推荐使用剂量为 $10^7 \sim 10^8$ U/次。膀胱内应用IFN- α 的毒副作用相对轻微,发生率为27%,主要是类似流感症状的发热、寒战、疲乏和肌肉疼痛等。

IL-2是另一种常用的免疫调节剂。通常采用腔内灌注或肿瘤部位注射的方式亦取得了较好的疗效,但是使用的剂量及方案还有待于规范。

(3)复发肿瘤的灌注治疗:膀胱肿瘤复发后,一般建议再次TURBT治疗。依照TURBT术后分级及分期,按上述方案重新进行膀胱灌注治疗。对频繁复发和多发者,建议行BCG灌注治疗。

(4) T_1G_3 膀胱癌的治疗: T_1G_3 膀胱癌通过BCG灌注治疗或膀胱灌注化疗,有50%可以保留膀胱。建议先行TURBT术,对术后病理诊断分级为 G_3 而标本未见肌层组织的病例,建议2~6周后再次行TURBT术获取肌层组织标本。无肌层浸润者,术后行BCG灌注治疗或膀胱灌注化疗药物。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,建议行膀胱根治性切除术。

(二)肌层浸润性膀胱癌的治疗

1. 根治性膀胱切除术

根治性膀胱切除术同时行盆腔淋巴结清扫术,是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗,可以提高浸润性膀胱癌患者生存率,避免局部复发和远处转移。该手术需要根据肿瘤的病理类型、分期、分级、肿瘤发生部位、

有无累及邻近器官等情况,结合患者的全身状况进行选择。文献报道浸润性膀胱癌患者盆腔淋巴结转移的可能性为 30%~40%,淋巴结清扫范围应根据肿瘤范围、病理类型、浸润深度和患者情况决定。

(1)根治性膀胱切除术的指征:根治性膀胱切除术的基本手术指征为 $T_2 \sim T_{4a}$, $N_{0 \sim x}$, M_0 浸润性膀胱癌,其他指征还包括高危非肌层浸润性膀胱癌 T_1G_3 肿瘤,BCG 治疗无效的 T_{is} ,反复复发的非肌层浸润性膀胱癌,保守治疗无法控制的广泛乳头状病变等,以及保留膀胱手术后非手术治疗无效或肿瘤复发者和膀胱非尿路上皮癌。

(2)根治性膀胱切除术的手术方法及范围:根治性膀胱切除术的手术范围包括膀胱及周围脂肪组织、输尿管远端,并行盆腔淋巴结清扫术;男性应包括前列腺、精囊,女性应包括子宫、附件和阴道前壁。如果肿瘤累及男性前列腺部尿道或女性膀胱颈部,则需考虑施行全尿道切除。对于性功能正常的年龄较轻男性患者,术中对周围神经血管的保护可以使半数以上患者的性功能不受影响,但术后需严密随访肿瘤复发情况及 PSA 变化情况。

手术过程中的淋巴结清扫为预后判断提供重要的信息。目前主要有局部淋巴结清扫、常规淋巴结清扫和扩大淋巴结清扫三种。局部淋巴结清扫仅切除闭孔内淋巴结及脂肪组织;扩大淋巴结清扫的范围包括主动脉分叉和髂总血管(近端)、股生殖神经(外侧)、旋髂静脉和 Cloquet 淋巴结(远端)、髂内血管(后侧),包括闭孔、两侧坐骨前、骶骨前淋巴结,清扫范围向上达到肠系膜下动脉水平;常规淋巴结清扫的范围达髂总血管分叉水平,其余与扩大清扫范围相同。有学者认为扩大淋巴结清扫对患者有益,可以提高术后的 5 年生存率,但该方法仍存在争议。阳性淋巴结占术中切除淋巴结的比例(淋巴结密度)可能是淋巴结阳性高危患者的重要预后指标之一。

目前根治性膀胱切除术的方式可以分为开放手术和腹腔镜手术两种。与开放手术相比,腹腔镜手术具有失血量少、术后疼痛较轻、恢复较快的特点,但手术时间并不明显优于开放性手术,而且腹腔镜手术对术者的操作技巧要求较高。近来机器人辅助的腹腔镜根治性膀胱切除术可以使手术更精确和迅速,并减少出血量。

(3)根治性膀胱切除术的生存率:随着手术技术和随访方式的改进,浸润性膀胱癌患者的生存率有了较大的提高。根治性膀胱切除术围术期的死亡率为 1.8%~2.5%,主要死亡原因有心血管并发症、败血症、肺栓塞、肝功能衰竭和大出血等。患者的总体 5 年生存率为 54.5%~68%,10 年生存率为 66%。若淋巴结阴性, T_2 期的 5 年和 10 年生存率分别为 89%和 78%, T_{3a} 期为 87%和 76%, T_{3b} 期为 62%和 61%, T_4 期为 50%和 45%。而淋巴结阳性患者的 5 年和 10 年生存率只有 35%和 34%。

2. 保留膀胱的手术

对于身体条件不能耐受根治性膀胱切除术,或不愿接受根治性膀胱切除术的浸润性膀胱癌患者,可以考虑行保留膀胱的手术。施行保留膀胱手术的患者需经过细致选择,对肿瘤性质、浸润深度进行评估,正确选择保留膀胱的手术方式,并辅以术后放射治疗和化学治疗,且术后需进行密切随访。

浸润性膀胱癌保留膀胱的手术方式有两种:经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)和膀胱部分切除术。对于多数保留膀胱的浸润性膀胱癌患者,可通过经尿道途径切除肿瘤。但对于部分患者应考虑行膀胱部分切除术:肿瘤位于膀胱憩室内、输尿管开口周围或肿瘤位于经尿道手术操作盲区的患者,有严重尿道狭窄和无法承受截石位的患者。近来有学者认为对于 T_2 期患者,初次 TURBT 术后 4~6 周内再次行 TURBT 并结合化疗与放疗有助于保全膀胱。

浸润性膀胱癌患者施行保留膀胱手术的 5 年生存率为 58.5%~69%, T_2 期的 3 年生存率为 61.2%, T_3 期的 3 年生存率为 49.1%。

3. 尿流改道术

浸润性膀胱肿瘤患者行膀胱全切术后常需行永久性尿流改道术。目前尿流改道术尚无标准治疗方案,有多种尿流改道的手术方法在临床上应用,包括不可控尿流改道(non-continent diversion)、可控尿流改道(continent diversion)、膀胱重建(bladder reconstruction)等。手术方式的选择需要根据患者的具体情况,如年龄、伴发病、预期寿命、盆腔手术及放疗史等,并结合患者的要求及术者经验认真选择。保护肾

功能、提高患者生活质量是治疗的最终目标。神经衰弱、精神病、预期寿命短、肝或肾功能受损的患者对于有复杂操作的尿流改道术属于禁忌证。

(1)不可控尿流改道:即采取最直接的路径,将尿液引流至体外。常用的方法为回肠膀胱术(Bricker operation),手术方式简单、安全、有效,主要缺点是需腹壁造口、终身佩戴集尿袋。经过长期随访,患者出现肾功能损害约为27%,造瘘口并发症发生率约为24%,输尿管回肠吻合口并发症发生率约为14%,死亡率约为1.0%。伴有短肠综合征、小肠炎性疾病、回肠受到广泛射线照射的患者不适于此术式。对预期寿命短、有远处转移、姑息性膀胱全切、肠道疾患无法利用肠管进行尿流改道或全身状态不能耐受其他手术者可采取输尿管皮肤造口术(cutaneous ureterostomy)。

(2)可控尿流改道如下。可控贮尿囊(continent reservoir):该术式繁多,但主要由相互关系密切的三部分组成。首先利用末段回肠及盲升结肠等,切开重组成大容量、低压力、顺应性及调节性强的贮尿囊;将输尿管与贮尿囊行抗逆流的吻合,形成输入道,这是防止上行性输尿管肾积水,上尿路感染以及保护肾功能的重要步骤;最后是利用末端回肠或阑尾形成有足够长度和阻力的抗失禁输出道。除了需建成单向活瓣结构外,保持贮尿囊内低压是防止逆流的重要因素。在多种术式中值得推荐的是使用缩窄的末段回肠作输出道的回结肠贮尿囊(Indiana pouch),使用原位阑尾作输出道的回结肠贮尿囊(Riedmiller technique)以及去带盲升结肠贮尿囊。

可控贮尿囊适用于:①预期寿命较长、能耐受复杂手术。②双侧肾脏功能良好可保证电解质平衡及废物排泄。③无上尿路感染。④肠道未发现病变。⑤能自行导尿。此术式适于男女患者,能自行插管导尿,不需佩戴腹壁集尿器,因此患者有较高的生活质量。

随访发现该术式早、晚期并发症发生率分别为12%和37%。晚期并发症主要有输尿管狭窄或梗阻、尿失禁、导尿困难和尿路结石,代谢并发症也比较常见。正确的病例选择、术前指导以及选用合适的肠段和早期治疗,可以减少大多数患者的这些并发症。主要缺点是需要腹壁造口。

利用肛门控制尿液术式:利用肛门括约肌控制尿液的术式包括:尿粪合流术,如输尿管乙状结肠吻合术、结肠直肠吻合术,由于这种术式易出现逆行感染、高氯性酸中毒、肾功能受损和恶变等并发症,现已很少用;尿粪分流术,比较常用的方法为直肠膀胱、结肠腹壁造口术,该方法简单,能建立一个相对低压、可控的直肠储尿囊,现在仍为许多医院所采用。采用肛门括约肌控制尿液的术式患者肛门括约肌功能必须良好。

(3)膀胱重建(bladder reconstruction)或原位新膀胱(orthotopic neobladder):原位新膀胱术由于患者术后生活质量高,近10年内已被很多的治疗中心作为尿流改道的首选术式。此术式主要优点是不需要腹壁造口,患者可以通过腹压或间歇清洁导尿排空尿液。缺点是夜间尿失禁和需要间歇性的自我导尿。早、晚期并发症发生率分别为20%~30%和30%,主要由输尿管与肠道或新膀胱与尿道吻合口引起。另一缺点是尿道肿瘤复发,约为4%~5%,如膀胱内存在多发原位癌或侵犯前列腺尿道则复发率高达35%,因此术前男性患者须常规行前列腺尿道组织活检,女性行膀胱颈活检,或者术中行冷冻切片检查,术后应定期进行尿道镜检和尿脱落细胞学检查。

原位新膀胱主要包括回肠原位新膀胱术(ileal neobladder)、回结肠原位新膀胱术(ilealcolon neobladder)、去带回盲升结肠原位新膀胱术(detina ceacal-rescending colon neobladder)。一些学者认为回肠收缩性少、顺应性高,可达到好的控尿率,黏膜萎缩使尿液成分重吸收减少,手术操作不甚复杂,比利用其他肠道行原位新膀胱术更为优越。乙状结肠原位新膀胱易形成憩室和有癌变的危险,因此不适合作为长期的尿流改道,在其他改道术失败时可选用。胃原位新膀胱仅见个案报道和小样本病例报道,远期疗效需要进一步观察,一般主张在肠道严重缺损、骨盆接受过放疗或其他疾病无法利用肠道时可选用。

原位新膀胱的先决条件是完整无损的尿道和外括约肌功能良好,术中尿道切缘阴性。一般来说,任何形式的可控性尿流改道,都要求患者有正常的肾功能。因为肾功能差的患者在无论使用小肠或结肠行可控性尿流改道术后均会出现严重的代谢紊乱。而回肠膀胱术,则是在患者肾功能较差的情况下唯一可以考虑的尿流改道手术。前列腺尿道有侵犯、膀胱多发原位癌、骨盆淋巴结转移、高剂量术前放疗、复杂的尿

道狭窄以及不能忍受长期尿失禁的患者为原位新膀胱术的禁忌证。

4. 膀胱癌化疗

尽管在确诊时只有 20% 的患者属晚期,但大多数早期或浸润性膀胱癌患者最终都会复发或发生转移,其中 50% 左右的浸润性膀胱癌患者在 2 年内将发生远处转移,5 年生存率为 36%~54%。对于 $T_3 \sim T_4$ 和(或)N+M₀ 膀胱癌高危患者,5 年生存率仅为 25%~35%。化疗是唯一能延长这些晚期患者的生存时间并改善其生活质量的治疗方法,可使多数患者的预计生存时间由 3~6 个月延长至 1 年左右,少数患者可获得长期生存。

(1)新辅助化疗:对于可手术的 $T_2 \sim T_{4a}$ 期患者,术前可行新辅助化疗。新辅助化疗的主要目的是控制局部病变,使肿瘤降期,降低手术难度和消除微转移灶,提高术后远期生存率,其优点体现在:①在新辅助化疗期间如治疗有效可连续应用,而化疗无效或有进展的情况下可中断治疗或行膀胱切除术。②手术前的化学治疗可能降低肿瘤分期,从而降低手术的难度。③新的辅助化疗在应用系统的、足量的化学治疗而不需考虑影响膀胱切除术的术后恢复的困难,患者在术前经常能耐受较大剂量强度的和更多周期的化学治疗。④新辅助化疗对较早的微小转移有疗效,有可能减少后继的转移癌的发生率。

新辅助化疗后,患者死亡率可下降 12%~14%,5 年生存率提高 5%~7%,远处转移率降低 5%,对于 $T_3 \sim T_{4a}$ 患者,其生存率提高可能更明显。新辅助化疗还被用做保留膀胱的手段,但这一方法备受争议。新辅助化疗的疗程尚无明确界定,但至少要用 2~3 个周期基于顺铂的联合化疗。

(2)辅助化疗:辅助化疗是在手术后选择性给予化疗的策略,包括较早期的膀胱切除术及后继的化疗。通过病理检查膀胱切除术后标本而给患者危险度分层指导后继的辅助化疗,对于临床 T_2 或 T_3 期患者,根治性膀胱切除术后病理若显示淋巴结阳性或为 pT_3 ,术前未行新辅助化疗者术后可采用辅助化疗。膀胱部分切除患者术后病理若显示淋巴结阳性或切缘阳性或为 pT_3 ,术后亦可采用辅助化疗。对的低危患者(T_a 和 $T_1 \sim T_2$)不必行辅助化疗。辅助化疗可以推迟疾病进展,预防复发,但各项对于辅助化疗的研究由于样本量小、统计及方法学混乱,因此结果备受争议。

(3)对于临床 T_{4a} 及 T_{4b} 患者,若 CT 显示淋巴结阴性或发现不正常淋巴结经活检阴性,可行化疗或化疗+放疗,或手术+化疗(仅限于选择性 cT_{4a} 患者)。CT 显示有肿大淋巴结经活检阳性的,则行化疗或化疗+放疗。

(4)转移性膀胱癌应常规行全身系统化疗,尤其是无法切除、弥漫性转移、可测量的转移病灶。身体状况不宜或不愿意接受根治性膀胱切除术者也可行全身系统化疗+放疗。

(5)动脉导管化疗(intra-arterial chemotherapy):通过对双侧髂内动脉灌注化疗药物达到对局部肿瘤病灶的治疗作用,对局部肿瘤效果较全身化疗好,常用于新辅助化疗。文献报道,动脉导管化疗+全剂量放疗的完全缓解率可达 78%~91%,动脉导管化疗作为辅助化疗效果不佳。化疗药物可选用 MTX/CDDP 或单用 CDDP 或 5-FU+ADM+CDDP+MMC 等。

(6)化疗方案:晚期膀胱癌的化疗始于 20 世纪 60~70 年代,早期多为单药化疗,其中以顺铂(DDP)和甲氨蝶呤(MTX)应用最多,有效率相对较高。DDP 单药治疗晚期膀胱癌的 II 期临床研究显示有效率(RR)为 35%左右,但是大部分病例为部分缓解(PR),完全缓解(CR)只有 5%~16%。单药还包括长春碱(VLB)、阿霉素(ADM)、长春新碱(VCR)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(CTX)以及丝裂霉素(MMC)等,有效率一般在 10%~20%左右,CR 均小于 10%,但肿瘤缓解时间很少超过 3~4 个月。在过去几年中涌现出一些新的化疗药物,其中一些对尿路上皮细胞癌较敏感,如紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨以及异环磷酰胺等,但临床资料表明,其疗效仍不及联合化疗方案。

由于单药化疗的有效率并不高,而且肿瘤缓解时间、生存时间均较短,从 20 世纪 80 年代开始多已采用联合化疗方案来治疗晚期膀胱癌,一些新开发出的化疗药物亦用于联合化疗方案。

M-VAC(甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素、顺铂)方案:是传统上膀胱尿路上皮癌标准一线治疗方案。甲氨蝶呤 30 mg/m² 第 1、15、22 天静脉滴注,长春碱 3 mg/m² 第 2、15、22 天静脉滴注,阿霉素 30mg/m² 第 2 天静脉滴注,顺铂 70 mg/m² 第 2 天静脉滴注,每 4 周重复,共 2~6 个周期。两项随机前瞻性研究已经