

非肌层浸润性膀胱癌灌注治疗现状

李 建 综述,李庆文 审校

[关键词] 膀胱肿瘤;非肌层浸润性;膀胱灌注;综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.14 [文献标识码] A

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤^[1],可分为非肌层浸润性膀胱癌(non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌。局限于黏膜(Ta Tis)和黏膜下(T1)的 NMIBC(又称为表浅性膀胱癌)占 75%~85%。根据复发风险及预后的不同,可分为低、中、高非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌 3 组。NMIBC 常用外科治疗方法是经尿道膀胱肿瘤切除术(TUR-BT),尽管 TUR-BT 术可以完全切除肿瘤,然而在临床治疗中仍有很高的复发率, TUR-BT 术后有 15%~61% 的患者在 1 年内复发, 31%~78% 的患者在 5 年内复发,并且有些病例会发展为肌层浸润性膀胱癌^[2]。单纯 TUR-BT 术并不能解决术后肿瘤高复发及进展问题^[3]。近几年发展较快的经尿道激光手术可以凝固或汽化肿瘤,然而其疗效及复发率与 TUR-BT 手术相近^[4]。虽然 NMIBC 易复发和进展,但是术后辅以膀胱灌注治疗可以有效地降低和延缓肿瘤的复发、进展,明显提高患者的生存率。因此,术后进行膀胱内药物灌注治疗是必须的。本文对 NMIBC 药物灌注治疗现状作一综述。

1 膀胱灌注药物分类

1.1 膀胱灌注免疫药物

1.1.1 卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)

BCG 是牛型结核杆菌的减毒株,其作用机制主要是通过免疫反应介导的炎症反应。BCG 是目前膀胱内灌注治疗 NMIBC 的首选药物,已成为免疫治疗的金标准。Uchida 等^[5]对 138 例 NMIBC 患者平均随访 86 个月,通过单元及多元化统计分析后认为腔内灌注 BCG 是最有效的预防膀胱癌复发的因素。用 BCG 腔内灌注与不用 BCG 腔内灌注,肿瘤 5 年无复发生存率各自为 78% 和 28%。Bohle 等^[6]总结分析 BCG 治疗组 1 277 例患者及 MMC 治疗组 1 133 例患者,平均随访 26 个月,肿瘤进展率分别为 7.67%

和 9.44%,与 MMC 相比 BCG 降低肿瘤进展率方面有显著优势。但是前提是需要维持灌注治疗。

BCG 灌注分为术后诱导灌注与维持灌注两种方式。诱导灌注一般于 TUR-BT 术后 2 周开始,1 周 1 次,共 6 周;而维持灌注则是在诱导灌注治疗结束后第 3、6、12、18、24、30、36 个月分别进行 1 周 1 次,共 3 周的免疫强化治疗。然而 BCG 使用剂量和方案仍存在争议。一般 BCG 灌注用于治疗高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌时,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,采用低剂量(60~75 mg)。然而 Ojea 等^[7]对 430 例中危 NMIBC 的患者随机分为 3 组研究发现,用 BCG 常规剂量的 1/3(27 mg)膀胱灌注,其疗效较 30 mg 丝裂霉素 C(mitomycin, MMC)灌注疗效高,并且副作用明显减少,而常规剂量的 1/6(13.5 mg),其疗效与 30 mg MMC 灌注疗效相同。他认为 BCG 最小有效灌注剂量为 27 mg。Okamura 等^[8]对 213 例应用不同剂量 BCG 灌注治疗的 NMIBC 患者,长期随访 1~15 年,结果显示该药的有效性并不依赖于剂量,肿瘤的高分期、高分级才是复发率高及进展率高的因素。

目前认为 BCG 是最有效的膀胱灌注药,但因其不良反应大,疗程长而饱受争议。最主要的副作用是膀胱刺激征和全身流感样症状,其中膀胱刺激征约占 91%,少见的为血尿和结核菌感染、前列腺炎、附睾炎、肝炎等。研究表明,副作用的发生率与 BCG 的应用剂量之间存在明显的相关性。van der Meijden 等^[9]报道副作用使 20.3% 患者终止 BCG 治疗。而 Agrawal 等^[10]采用 BCG 的 1/3 常规剂量治疗 NMIBC,副作用明显减低,而不影响其治疗效果。Colombel 等^[11]研究显示,BCG 灌注治疗时加用氧氟沙星,能够有效降低 BCG 的严重副作用,增加诱导期及维持期患者对 BCG 的适应性,不影响其疗效。法国泌尿外科协会的一项调查显示,用 BCG 维持治疗时,88% 的医生加用氧氟沙星,以预防其副作用^[12]。Pan 等^[13]研究显示,在膀胱灌注治疗时加用

[收稿日期] 2010-01-22

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 李 建(1980-),男,硕士研究生。

氨基甲酸或氨基己酸能提高 BCG 的抗肿瘤作用,降低其用量,而疗效与全剂量相同。

虽然一些研究结果显示能降低 BCG 副反应且加强抗肿瘤作用、提高其治疗效果,然而缺乏大规模的临床试验,有必要进行更进一步的研究。

1.1.2 干扰素(interferon, IFN) IFN 是一种糖蛋白,具有抗病毒、抗肿瘤、抗增殖及免疫调节的功能,在人类目前发现有 A、B、C 三种类型,分别来自不同的细胞。IFN α -2b 的研究已经应用于临床。Kostakopoulos 等^[14]对 30 例 NMIBL 患者用 IFN α -2b 进行灌注治疗,随访 12~28 个月,结果无瘤生存率为 63.33%,初步显示出有效性。然而 Rajala 等^[15]对行 TUR 术后早期灌注表柔比星与 IFN α -2b 的 NMIBL 患者,平均随访 72 个月,发现灌注表柔比星组能够有效降低肿瘤的复发率(46%),而灌注 IFN α -2b 组复发率(73%)与单纯 TUR 术者复发率(68%)相近,认为单一应用 IFN α -2b 预防 NMIBL 复发疗效不明显。

目前国内外主要研究其与 BCG 联合灌注治疗,尤其是 BCG 治疗失败的患者。Joudi 等^[16]报道了 1 007 例以 BCG 联合 IFN α -2b 治疗 NMIBL 患者的 II 期临床研究结果,平均随访 24 个月,发现 BCG 治疗失败组患者无瘤生存率 45%,首次联合治疗组无瘤生存率 59%,认为 BCG 联合 IFN α -2b 对 BCG 治疗失败患者效果明显。

1.2 膀胱灌注化疗药物

1.2.1 噻替哌(thiotepa, THT) THT 是最早使用的膀胱内灌注治疗的化疗药物,属烷化剂的一种,对增殖细胞的各个时期均有影响。但研究发现,其对 NMIBL 的治疗预防效果欠理想,且易被膀胱吸收、副作用较大。主要副作用有骨髓抑制、白细胞减少、血小板减少、排尿刺激症状等。随着新药的出现,现已少用。

1.2.2 阿霉素类 包括阿霉素(adriamycin, ADM)表柔比星(epirubicin, EPI)和吡柔比星(Pirarubicin, THP)等,属于蒽环类抗生素抗癌药,目前临床上多使用 EPI 与 THP。EPI 的骨髓毒性和心脏毒性较 ADM 明显降低,两者副作用主要是化学性膀胱炎,发生率约 50%,还有发热、胃肠道反应、过敏反应等。EPI 的常用灌注剂量为 50~80 mg。THP 是新一代半合成蒽环类抗肿瘤药物,主要是能快速进入癌细胞,在肿瘤细胞中保持高浓度,灌注保留时间及减少对正常组织的毒性。肖振东等^[17]对 192 例应用 THP 膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的患者,随访

60~120 个月,平均 90 个月,2、5 年复发率分别为 19.7% 及 23.9%。长期随访结果证实了 THP 预防膀胱癌术后复发的疗效,而 80.2% 膀胱癌患者灌注治疗后无明显副反应或出现轻度膀胱局部症状,全身副反应率仅为 3.1%。THP 的毒副作用主要是膀胱刺激征及血尿,全身症状少见。常用灌注剂量为 30 mg 加入 30 ml 水中,灌注保留时间 30 min。

1.2.3 MMC MMC 也为抗生素类抗癌药物,属于烷化剂的一种,具有广谱抗肿瘤作用。Clarke 等^[18]对英国 527 位泌尿外科医生进行关于在切除术后腔内化疗药物选择的问卷调查显示,有效答卷为 59%(313/527),其中 95% 应用 MMC 腔内化疗,69% 的医生评价患者对 MMC 耐受良好,副作用相对较轻,但灌注治疗方案仍分歧较大。Friedrich 等^[19]对比长期(3 年)MMC、短期(6 周)MMC 和短期(6 周)BCG 膀胱灌注治疗效果,3 年无复发率分别为 86.1%、68.6%、65.5%,认为长期 MMC 灌注相对与后两者能显著降低膀胱癌复发且不增加毒性,也提示短期 BCG 预防膀胱癌复发效果欠佳。MMC 副作用主要是膀胱局部反应,为膀胱刺激征、血尿等,有部分患者会阴部及手掌出现皮疹,但全身反应少见。常用腔内灌注剂量为 20~60 mg。

1.2.4 羟喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)是从喜树提取的抗肿瘤药物,从 20 世纪 80 年代起用于膀胱化疗,对膀胱肿瘤具有较强的杀伤和抑制作用,HCPT 不易被膀胱黏膜吸收,灌注不良反应小,一般不会引起白细胞减少、贫血、肝及肾功能损害等全身性反应。临床研究表明^[20],HCPT 用于膀胱癌治疗和预防效果良好。常用剂量为 10~20 mg。目前认为膀胱灌注化疗能够有效降低 NMIBL 的复发率,但是否能有效地控制肿瘤进展仍有争议。

2 膀胱灌注新药物

随着研究的进展,一些新的灌注药物已经在动物模型上实验成功,各期临床试验也在有序进行中。

吉西他滨(gemcitabine, GEM)是一种新型的脱氧胞苷类似物,是一种药物前体,在细胞内转变成磷酸化代谢物后发挥细胞毒作用。Dalbagni 等^[21]对 30 例 BCG 治疗失败并拒绝行膀胱切除术的 NMIBL 患者,使用 GEM 膀胱灌注治疗,平均随访 19 个月,完全反应率达到 50%,1 年内无瘤生存率为 21%。认为 GEM 是有效的,可以作为拒绝行膀胱切除术患者的一种治疗选择。Gunelli 等^[22]对在 TUR-BT 手术后,BCG 耐药的 40 例患者行 GEM 灌注治疗,6 个

术后 95% 的患者膀胱镜、细胞学检查均阴性。

Apaziquone (EO9) 是 MMC 衍生物, 为无活性的前体药, 通过细胞内的还原酶才能激活。其低浓度时即可产生细胞毒效应。Hendricksen 等^[23] 对 46 例 NMIBL 患者膀胱内灌注 Apaziquone 的 2 年随访研究, 7.0% 的完全性反应患者 1 年随访无复发率为 56.7%, 2 年随访无复发率为 49.5%。而且患者更容易耐受, 灌注后 3 个月膀胱黏膜无损伤^[24], 显示了 Apaziquone 在膀胱灌注治疗方面的潜力。

多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药, 通过干扰有丝分裂和分裂间期的细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。McKiernan 等^[25] 使用多西他赛膀胱灌注的一项 I 期临床研究显示, 对 18 位复发的 NMIBL 患者进行为期 6 周的多西他赛膀胱灌注治疗后, 56% 患者治疗后复查膀胱镜及活检证实完全缓解, 并且其副作用较低, 认为多西他赛灌注治疗是安全有效的。苏拉明 (抗寄生虫药)、 γ -亚麻酸、依氟鸟氨酸及抗关节炎药物等均有抗膀胱肿瘤的活性, 但长期抗肿瘤效果还需进一步研究^[26]。虽然目前膀胱灌注治疗的新药很多, 有必要进行规范的多中心随机临床对照试验, 更进一步明确其疗效。

3 联合灌注治疗

利用各类抗肿瘤药物的作用机制不同, 联合应用增加其抗肿瘤的协同作用。然而联合灌注治疗争议较大。研究表明, BCG 联合 IFN α -2b 灌注治疗有协同抗肿瘤作用, 在欧美 BCG 和 IFN α -2b 联合灌注已作为高风险 NMIBL 患者初次灌注治疗失败后的补救治疗方案。然而不同种类的化疗药物联合灌注疗效不确定, 其副作用明显增加。化疗药物联合 BCG 灌注, 相比单独化疗药物灌注或者 BCG 灌注, 其疗效没有优势。而周天贵等^[27] 对 106 例 NMIBL 联合使用 HCPT 和顺铂 (DDP) 进行膀胱灌注与单用 HCPT 或 DDP 膀胱灌注预防膀胱癌复发疗效的差异及其安全性进行研究。结果显示, 联合灌注组复发率为 13.2% (5/38), 单用 HCPT 或 DDP 组复发率高于联合灌注组。而各组之间不良反应的发生率差异无统计学意义。但由于缺乏更多的临床数据, 其效果尚不能完全肯定。灌注药物联合热化学灌注治疗、电化学灌注治疗、光动力学治疗等已经显示出良好的应用前景^[28-30]。然而不同方案的联合灌注治疗缺乏长期的随访结果, 需要进一步研究。

4 灌注治疗注意事项

如何选择适当的药物、剂量及用药方案, 既达到

预防、治疗的目的, 又能减少不良反应, 是目前临床仍然存在的问题。

4.1 膀胱灌注时机 现在认为所有 NMIBL 在 TUR-BT 术后都需辅以灌注治疗。膀胱灌注分为术后早期灌注与维持灌注两种。早期灌注是指在 TUR 术后 24 h 内进行 1 次化疗灌注。但是如果术中发生膀胱穿孔或者可能穿孔者, 为防止严重的并发症则术后早期灌注则应取消^[31]。BCG 是减毒活疫苗, 但理论上仍有一定致病力, 并且 BCG 毒性较大, TUR-BT 术后膀胱有开放创面未愈合或有肉眼血尿等情况下, 亦不能进行 BCG 膀胱灌注。欧洲泌尿外科学会推荐 NMIBL 在 TUR 术后 6 h 内进行灌注化疗。

4.2 膀胱内药物保留时间 膀胱内药物浓度与其抗肿瘤疗效正相关, 但是膀胱内药物保留时间越长, 对正常膀胱黏膜的损伤就越大, 引起的副作用也越严重, 因此我们需要权衡利弊。膀胱内灌注的药物保留时间要根据药物说明。一般 0.5~2 h。保留药物的同时, 通过各种方法争取达到最好治疗效果。Au 等^[32] 在临床试验中, 通过双倍剂量 MMC、减少尿量和碱化尿液等措施, 使 5 年无复发率较标准组增加近 1 倍, 平均复发时间较标准组延长了 17 个月余。

4.3 维持治疗时间 维持治疗究竟应持续多长时间、频率如何, 目前仍然存在争议。一般认为 BCG 需维持灌注 1~3 年 (至少维持灌注 1 年), 方能达到最佳疗效。Bouffoux 等^[33] 认为 NMIBL 维持灌注化疗 6 个月以上时不能继续降低肿瘤的复发概率, 建议术后维持膀胱灌注化疗 6 个月。然而 Koga 等^[34] 通过随机对照研究长期 (1 年) 及短期 (3 个月) 膀胱内灌注 EPI, 随访中发现长期灌注与短期灌注复发率分别为 31.5%、13.0%, 3 年无复发率分别为 85.2%、63.9%。认为 EPI 维持灌注 1 年以上可以降低膀胱肿瘤的复发概率。

总之膀胱灌注的最佳方案一直是争论的热点。2009 欧洲 NMIBL 诊疗指南推荐^[35]: TUR-BT 术后, 对于低危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌, 推荐术后进行单剂即刻膀胱灌注化疗, 而无须进一步治疗; 对中高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌, 术后单剂即刻膀胱灌注化疗后, 还应进行后续化疗药物或 BCG 维持灌注治疗 (6~12 月); 对高危非肌层浸润膀胱尿路上皮癌, 首选 BCG 膀胱灌注治疗 (至少维持 1 年), 而当 BCG 治疗失败时, 须及时性膀胱切除术。

5 展望

微创手术为主辅以膀胱灌注治疗 NMIBL, 显著地提高膀胱癌治疗的效果, 降低 NMIBL 的复发, 延长患者寿命和提高患者生活质量。但是同时我们必须意识到目前没有特效的灌注药物, 膀胱肿瘤的复发率仍然很高, 相信随着细胞分子生物学技术的进步, 如基因灌注治疗药物、靶向灌注治疗药物、肿瘤疫苗、新的膀胱内灌注器械或装置等在 NMIBL 的应用, 我们有理由相信未来 NMIBL 的治疗会带来令人鼓舞的效果。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2009 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225 - 249.
- [2] 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(3): 466 - 477.
- [3] Brausi M, Collette L, Kurth K, *et al.* 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(5): 523 - 531.
- [4] 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.
- [5] Uchida A, Yonou H, Hayashi E, *et al.* Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis [J]. *Urology*, 2007, 69(2): 275 - 279.
- [6] Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression [J]. *Urology*, 2004, 63(4): 682 - 686.
- [7] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, *et al.* A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C [J]. *Eur Urol*, 2007, 52(5): 1398 - 1406.
- [8] Okamura T, Akita H, Imura M, *et al.* Efficacy of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer: the impact of previous intravesical treatment [J]. *Int J Urol*, 2008, 15(11): 976 - 980.
- [9] van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, *et al.* Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial [J]. *Eur Urol*, 2003, 44(4): 429 - 434.
- [10] Agrawal MS, Agrawal M, Bansal S, *et al.* The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette Guérin in superficial bladder transitional cell carcinoma [J]. *Urology*, 2007, 70(6): 1075 - 1078.
- [11] Colombel M, Saint F, Chopin D, *et al.* The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study [J]. *J Urol*, 2006, 176(3): 935 - 939.
- [12] Descazeaud A, Mignard JP, Davin JL, *et al.* Treatment of non-muscle invasive bladder tumours by instillations of mitomycin C and BCG: a survey on French urologists by the French Urological Association [J]. *Prog Urol*, 2009, 19(9): 624 - 631.
- [13] Pan CW, Shen ZJ, Ding GQ. The effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents on bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer: a pilot study [J]. *J Urol*, 2008, 179(4): 1307 - 1311.
- [14] Kostakopoulos A, Deliveliotis C, Mavromanolakis E, *et al.* Intravesical interferon alfa-2b administration in the treatment of superficial bladder tumors [J]. *Eur Urol*, 1990, 18(3): 201 - 203.
- [15] Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, *et al.* Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study-FinnBladder III long-term results [J]. *J Urol*, 2002, 168(3): 981 - 985.
- [16] Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, *et al.* Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer [J]. *Urol Oncol*, 2006, 24(4): 344 - 348.
- [17] 肖振东, 李长岭, 马建辉, 等. 吡柔比星膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的长期疗效观察 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2009, 24(4): 271 - 273.
- [18] Clarke NS, Basu S, Prescott S, *et al.* Chemo-prevention in superficial bladder cancer using mitomycin C: a survey of the practice patterns of British urologists [J]. *BJU Int*, 2006, 97(4): 716 - 719.
- [19] Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, *et al.* Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2007, 52(4): 1123 - 1129.
- [20] 荆孝东, 赵积晔, 李猛, 等. 羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效分析 [J]. *临床外科杂志*, 2010, 18(2): 131 - 132.
- [21] Dalbagni G, Russo P, Bochner B, *et al.* Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2729 - 2734.

- [22] Gunelli R, Bercovich E, Nanni O, *et al.* Activity of endovesical gemcitabine in BCG-refractory bladder cancer patients: a translational study[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(11):1499-1504.
- [23] Hendricksen K, van der Heijden AG, Cornel EB, *et al.* Two-year follow-up of the phase II marker lesion study of intravesical apaziquone for patients with non-muscle invasive bladder cancer [J]. *World J Urol*, 2009, 27(3):337-342.
- [24] Hendricksen K, Gleason D, Young JM, *et al.* Safety and side effects of immediate instillation of apaziquone following transurethral resection in patients with nonmuscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol*, 2008, 180(1):116-120.
- [25] McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, *et al.* Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy [J]. *J Clin Oncol*. 2006, 24(19):3075-3080.
- [26] Perabo FG, Muller SC. New agents in intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2005, 39(2):108-116.
- [27] 周天贵, 周承贵, 宋兴福, 等. 多种药物联合膀胱灌注预防膀胱癌复发的临床研究[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2009, 1(2):91-93.
- [28] Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(1):45-52.
- [29] Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurlioli A, *et al.* Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(1):43-51.
- [30] Skyrme RJ, French AJ, Datta SN, *et al.* A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma [J]. *BJU Int*, 2005, 95(9):1206-1210.
- [31] Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R, *et al.* One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe [J]. *Eur Urol*, 2004, 46(3):336-338.
- [32] Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, *et al.* Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(8):597-604.
- [33] Boufflioux CH, Kurth KH, Bono A, *et al.* Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment [J]. *J Urol*, 1995, 153(3 Pt 2):934-941.
- [34] Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, *et al.* A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemo-therapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *J Urol*, 2004, 171(1):153-157.
- [35] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, *et al.* EAU guidelines on non-muscle- carcinoma of the bladder [J]. *Actas Urol Esp*, 2009, 33(4):361-371.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2011)01-0103-04

· 综述 ·

影像引导下活组织检查在乳腺微小病变中的应用进展

王玲玲 综述, 顾素英 审校

[关键词] 乳腺肿瘤; 活组织检查; X 线摄影术; 磁共振成像; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 [文献标识码] A

近年来,我国乳腺癌发病率逐年上升并呈年轻化趋势,严重威胁着女性的生命和健康。随着乳腺普查工作的广泛开展和影像技术的进步,尤其是影像引导下活组织检查(活检)的应用,亚临床病变(non-palpable breast lesions, NPBL)的检出不断增多。据报道^[1],原发灶越小,治疗预后越好。乳腺癌 5 年生存率原位癌为 100%, I 期为 84% ~ 100%, II 期为 76% ~ 87%, III 期为 38% ~ 77%。影像引导下乳腺活检主要包括影像引导下穿刺活检

和导丝定位手术切除活检,它是在影像学基础上为进一步满足临床诊断和治疗的需要而发展起来的,是早期发现、早期诊断及早期治疗乳腺癌、降低病死率和提高生存质量的重要措施。本文就影像引导下乳腺活检在乳腺微小病变中的应用进展作一综述。

1 乳腺活检种类

1.1 细针穿刺活检 20 世纪 70 年代后期首次应用,患者一般取仰卧位,采用一次性注射器及针头,针径为 20 ~ 25 G,多采用 21 ~ 23 G,在 X 线或 B 超引导下将细针刺入病灶,可进行多次抽吸,直至材料足量供病理检查。唐睿等^[2]研究显示,定向引导下

[收稿日期] 2010-05-21

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 放射科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王玲玲(1985-),女,硕士研究生。