

吡柔比星术后早期与常规膀胱灌注化疗治疗 浅表性膀胱癌的疗效分析

王建国¹ 张先觉¹ 陈士祥¹ 杨光华¹ 丁树平¹ 周家杰¹ 朱敏¹
陈忠军¹ 曾金敏¹ 廖义翔¹ 李又空¹ 严有纪¹ 胡圣国¹ 沈昊¹

[摘要] 目的:比较吡柔比星早期膀胱灌注与常规膀胱灌注对浅表性膀胱癌的术后疗效。方法:选用膀胱肿瘤患者 79 例,随机分为两组。早期组 36 例,术后 6 小时内开始膀胱灌注吡柔比星(THP)30 mg,以后 1 次/周,共 8 次,之后 1 次/月,连续 10 次,共 18 次。常规组 43 例,于术后 5~7 天开始第一次膀胱灌注化疗,其余方法与用量均与早期组相同。观察两组患者术后 2 年复发率和不良反应发生情况。结果:随访 2 年,早期组与常规组复发率分别为 19.44%、34.88%,总不良反应率分别为 63.89%、18.60%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:早期预防浅表性膀胱癌复发效果优于常规组,虽然总不良反应率高于常规组,但患者均可耐受,无严重的不良反应。

[关键词] 膀胱肿瘤;吡柔比星;早期膀胱灌注;复发

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)08-0588-03

A therapeutic effect analysis of the comparative early intravesical instillation of pirarubicin versus traditional intravesical instillation of pirarubicin for superficial bladder cancer

WANG Jianguo ZHANG Xianjue CHEN Shixiang YANG Guanghua DING Shuping
ZHOU Jiajie ZHU Min CHEN Zhongjun ZENG Jinmin LIAO Yixing
LI Youkong YAN Youji HU Shengguo SHEN Hao

(Department of Urology, Affiliated Jingzhou Central Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou, 434020, China)

Corresponding author: WANG Jianguo, E-mail: Wjg8498593@sina.com

Abstract Objective: To compare the therapeutic effect of the early intravesical instillation of pirarubicin and traditional intravesical instillation of pirarubicin for superficial bladder cancer. **Methods:** 79 patients suffered bladder cancer were randomly separated into the following groups; the early intravesical instillation group ($n=36$); in the early six hours after operation, we use 30 mg pirarubicin(THP) to instill the bladder once a week, sum to eight consecutive times. Then, the rate was changed to once a month, ten consecutive times. Traditional intravesical instillation group ($n=43$); from 5 to 7 days after operation, we conducted intravesical instillation first time, the methods and does were the same as the early intravesical instillation group. The research is to observe the the rate of recurrence and adverse effects after two years in two groups. **Results:** In two years follow up, the rate of recurrence between in the early intravesical instillation group and the traditional intravesical instillation group were 19.44% and 34.88%, and the rate of adverse effects were 63.89% and 18.60%. Statistical analysis showed that the differences have statistical significance($P<0.05$). **Conclusions:** The results of the therapeutic effect suggested that the early intravesical instillation showed significant superiority compared with the traditional intravesical instillation in the prevention of tumor recurrence. Although the rate of adverse effects in the early intravesical instillation group was higher than the traditional intravesical instillation group, all patients could well tolerated and there was no one occurred serious adverse reactions.

Key words bladder cancer; pirarubicin; early intravesical instillation; palindromia

我院自 2006 年 6 月~2009 年 12 月采用术后早期膀胱灌注吡柔比星治疗浅表性膀胱癌 36 例,并与常规灌注进行对照,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 79 例,均为初发膀胱肿瘤患者,男 52 例,女 27 例;年龄 32~85 岁,平均 57.6 岁。其中单发肿瘤 62 例,多发肿瘤 17 例。将其随机分为两组,其基本情况经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

1.2 治疗方法

两组患者均在连续硬膜外麻醉下行 TURBT,

¹华中科技大学同济医学院附属荆州中心医院泌尿外科(湖北荆州,434020)

通信作者:王建国, E-mail: Wjg8498593@sina.com

表 1 两组患者相关临床情况

组别	例数	分期		分级			数目		直径	
		T ₀	T ₁	G ₁	G ₂	G ₃	单发	多发	<3 cm	≥3 cm
早期组	36	14	22	15	17	4	28	8	32	4
常规组	43	18	25	20	18	5	34	9	38	5

术后行膀胱灌注。早期组术后 6 小时内应用吡柔比星(THP)30 mg,稀释于无菌蒸馏水 50 ml,注入膀胱,每 6~8 分钟转换体位(依次为平卧、俯卧、左侧卧位、右侧卧位),保留 30 分钟后排出,之后每周 1 次共 8 次,每月 1 次连续 10 次,总共 18 次。常规组于术后 5~7 天开始第一次膀胱灌注化疗,其余方法与用量均与早期组相同。

1.3 随访方法

所有患者每 3 个月复查 1 次,1 年后改为每半年复查 1 次。复查项目包括血尿常规、肝肾功能、膀胱镜检查,如发现可疑病变,即行活检以明确有

无肿瘤复发。随访期间记录患者治疗后的不良反应情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS12.0 统计学软件包进行统计学处理,各组复发率的比较均采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组复发率的比较

早期组和常规组随访 2 年后复发率分别为 19.44%、34.88%,早期组明显低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者随访不同时间段复发率比较

组别	例数	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月
早期组	36	1(2.78)	4(11.11)	6(16.67)	7(19.44)
常规组	43	5(11.63)	10(23.26)	13(30.23)	15(34.88)

2.2 两组不良反应的比较

两组均有下尿路刺激症状、血尿,但早期组明显高于常规组,其差异有统计学意义($P<0.05$)。3 个月后进行膀胱镜检查,早期组有 6 例伤口延期愈合情况,膀胱镜检查报告:创面黏膜不光滑,有假膜状

坏死物附着,表面有淡黄色结晶。活检报告:病变组织见炎性细胞浸润,未见癌复发。后期复查膀胱镜创面均愈合。两组患者均无严重的或无法耐受的不良反应情况发生(表 3)。

表 3 两组患者不良反应比较

组别	例数	下尿路刺激症状	血尿	伤口延期愈合	肝肾损害	总计
早期组	36	12(33.33)	6(16.67)	5(13.89)	0	23(63.89)
常规组	43	7(16.27)	1(2.33)	0	0	8(18.60)

3 讨论

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其中大部分为浅表性膀胱癌。浅表性膀胱癌术后复发率高达 50%~70%,且多在术后 2 年内复发,其中 30%~40% 患者肿瘤复发后恶性程度增加或浸润能力增强^[1]。术后辅助膀胱灌注治疗有助于预防或延长肿瘤复发以及肿瘤的进展,是泌尿外科医师的共识,但至今没有一个统一的方案。国内大多数医院在术后 1~2 周开始膀胱灌注化疗,有没有更好的灌注化疗方案值得探寻。浅表性膀胱癌术后复发与膀胱黏膜上皮仍持续接触致癌物质、膀胱肿瘤多源性生长的特点、术中肿瘤细胞脱落种植、原发肿瘤切除不完全有关。术后复发有两个高峰期,分别为术后 100~200 天和术后 600 天^[2]。术后复发的第一个高峰期与术中肿瘤细胞的残留、脱落种

植密切相关。第二个高峰期多为新生肿瘤,与患者体内或环境中的致癌物质再次诱发新生肿瘤有关。针对第一个复发高峰期,我院采用术后早期膀胱灌注 THP 治疗,与常规 1 周后膀胱灌注 THP 治疗进行对照,试验显示早期膀胱灌注 THP 可显著降低肿瘤复发率。我们认为早期膀胱灌注 THP 在预防浅表性膀胱癌术后复发存在以下两个方面的作用:①THP 膀胱灌注后被肿瘤组织选择性摄取,肿瘤细胞摄取快,细胞内浓度高,故治疗敏感迅速,可大大降低脱落细胞种植、破坏残留的肿瘤细胞^[3]。②有报道称^[4] THP 膀胱灌注可产生化学性膀胱炎,促进纤维连接蛋白表达,可增强免疫制剂抗癌效果。本组病例显示有下尿路刺激症状者早期组远高于常规组,早期膀胱灌注 THP 可引起部分患者创面延期愈合,病理检查报告创面组织有炎

性细胞浸润,因而早期膀胱灌注 THP 可能存在诱导多种免疫因素的参与,增强局部免疫力,在预防膀胱癌的复发起到一定的作用。

一个理想方案的选择不仅要考虑药物的疗效,而且还要考虑患者对此药物的不良反应的承受程度。卡介苗是公认的预防膀胱癌术后复发与进展最有效的生物制剂之一,但早期使用卡介苗易渗入血管而引起脓毒血症致死^[5],因而临床上很少应用卡介苗来预防膀胱癌术后复发。膀胱灌注 THP 在临床上已经广泛应用于预防膀胱癌术后复发,其安全性得到了临床医师的认可。本组病例显示早期膀胱灌注 THP 其总不良反应率(63.89%)远高于常规组(18.60%),但其不良反应均较轻,无严重的或患者无法耐受的不良反应,不影响患者后期的治疗。我们认为术后早期膀胱灌注 THP 预防浅表性膀胱癌复发效果可靠,不良反应轻,是一种疗效好安全可行的方法。

参考文献

- [1] NIEDER A M, SIMON M A, KIM S S, et al. Radical cystectomy after bacilli calmette Guerin for high risk T_a, T₁ and carcinoma in situ; defining the risk of initial bladder preservation[J]. Urology, 2006, 67(4):737-741.
- [2] 那彦群,孙光主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2009 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:16-46.
- [3] 夏绩朴,邓利华,徐小涵,等. 卡介苗联合吡柔比星膀胱灌注防治膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(3):448-449.
- [4] 郭剑明,张永康,孙宝荣,等. Fn 在膀胱癌组织中的分布及意义[J]. 中国临床医学, 2000, 7:34-35.
- [5] CAMPBELL MEREDITH F, WEIN ALAN J, KAVOUSSI LOUSI R 原著,郭应禄,周利群主译. 坎贝尔泌尿外科学[M]. 第 9 版. 北京:北京大学医学出版社, 2009:2539-2604.

(收稿日期:2012-02-27)

(上接第 587 页)

病例因脓苔遮挡不易找到 UPJ;术中集合系统出血者,因视野不清晰,往往在顺行置入双 J 管时难以找到 UPJ,需要花时间寻找确定 UPJ 的位置。④在灌注泵冲洗液换袋间隙,助手可从插入较深的输尿管导管内推注生理盐水,能够确保换袋期间肾镜下视野清晰,保证了碎石过程的连续性,节约了手术时间。⑤置入双 J 管前首先在两条输尿管导管在位的情况下向输尿管内置入斑马导丝,再缓慢退出一根输尿管导管,避免了输尿管走行迂曲导致的难以顺行留置双 J 管的困难。⑥留置双 J 管时,能够先退出一根输尿管导管,使得双 J 管放置过程更加顺畅。⑦术中输尿管在两根输尿管导管的作用下能够得到持续被动扩张,增大了管腔,有助于术后残余小结石颗粒的排出。

因此,逆行留置双输尿管导管法在 mPCNL 术中有一定的手术优势,值得推广。

参考文献

- [1] 那彦群,叶章群,孙光主编. 2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:209.
- [2] FERNSTROM L, JOHANSSON B. Percutaneous pyelolithotomy a new extraction technique[J]. Scand J Urol Nephrol, 1976, 10(3):257-260.
- [3] DI SILVERIO F, GALLUCCI M, ALPI G. Staghorn calculi of the kidney: classification and therapy[J]. Br J Urol, 1990, 65(5):449-452.
- [4] HÄCKER A, WENDT-NORDAHL G, HONECK

P, et al. A biological model to teach percutaneous nephrolithotomy technique with ultrasound and fluoroscopy-guided access[J]. J Endourol, 2007, 21(5):545-550.

- [5] BASIRI A, ZIAEE A M, KIANIAN H R, et al. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial[J]. J Endourol, 2008, 22(2):281-284.
- [6] HELLAWELL G O, MUTCH S J, THEVENDRAN G, et al. Radiation exposure and the urologist: what are the risks[J]? J Urol, 2005, 174(3):948-952.
- [7] KUMAR P. Radiation safety issues in fluoroscopy during percutaneous nephrolithotomy[J]. Urol J, 2008, 5(1):15-23.
- [8] 吴开俊,李逊,袁坚,等. 经皮肾微造瘘术后二期经皮输尿管镜取石治疗鹿角形结石[J]. 广州医学院学报, 1993, 2(21):13-14.
- [9] 李逊. 微创经皮肾穿刺取石术[J]. 中国现代手术学杂志, 2003, 7(5):338-344.
- [10] 徐立胜,蔡辉勇,任有才,等. 李逊肾镜在微造瘘经皮肾镜术中的应用[J]. 临床和试验医学杂志, 2007, 6(1):99.
- [11] EL-NAHAS A R, SHOKEIR A A, EL-ASSMY A M, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors[J]. J Urol, 2007, 177(2):576-579.

(收稿日期:2012-05-29)