

非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 术后黏膜下注射 吡柔比星联合丝裂霉素灌注的疗效观察

王磊¹ 刘致中¹ 赵海涛¹ 岳长久¹ 李建新¹ 韩利忠¹

[摘要] 目的:评价经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)后即刻黏膜下注射吡柔比星(THP)联合丝裂霉素(MMC)灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌患者的疗效和安全性。方法:63例膀胱尿路上皮细胞癌患者 TURBT 术中行 THP 注射后 1 年内规律 MMC 膀胱灌注,每周 1 次连续 8 周,每 2 周 1 次连续 8 次,每个月 1 次连续 6 次,术后每 3 个月复查膀胱镜。结果:术后随访 2 个月~3 年,复发率 15.9%;灌注期间 6 例出现不同程度副反应,1 例术后 8 个月发生全身性骨转移,1 例术后 3 年死亡。结论:THP 膀胱内注射联合 MMC 定期灌注用于膀胱癌术后预防肿瘤复发效果明显、安全、可靠。

[关键词] 膀胱癌;丝裂霉素;吡柔比星;术后灌注

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.02.010

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Clinical study on submucosal injection of pirarubicin combined with instillation of mitomycin after TURBT in patients with non-muscle invasive bladder cancer

WANG Lei LIU Zhizhong ZHAO Haitao YUE Changjiu LI Jianxin HAN Lizhong
(Department of Urology, Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou, 014010, China)

Corresponding author: LIU Zhizhong, E-mail: btliuzz@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of immediate submucosal injection of pirarubicin (THP) combined with intravesical instillation of mitomycin (MMC) after TURBT in patients with non-muscle invasive bladder cancer. **Method:** The data of 63 patients with bladder urothelial cell carcinoma underwent TURBT were retrospectively analyzed. After immediate injected of THP after TURBT, the patients were received postoperative intravesical instillation of MMC once a week for eight weeks, later once every two weeks for four months, and at last once a month for six months. Cystoscopy was taken once every three months postoperatively. **Result:** The recurrence rate was 15.9% after follow-up period of 2 months-3 years. Six cases of side effects, one case of systemic bone metastasis and one case of death took place during intravesical instillation of MMC within three years postoperatively. **Conclusion:** Postoperative prophylactic submucosal injection of THP combined with regular intravesical instillation of MMC is effective and safe for prevention of recurrence of bladder carcinoma after the operation.

Key words bladder cancer; mitomycin; pirarubicin; postoperative instillation

膀胱癌是泌尿系常见的恶性肿瘤之一,75%~85%为非肌层浸润性膀胱癌,术后复发率高。学者统计经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)后不进行后续治疗约有 70%会复发,30%复发肿瘤的分期、分级进展^[1]。我院自 2007 年 10 月~2012 年 10 月采用 TURBT 治疗非肌层浸润性膀胱癌患者 63 例,术中采用 20 mg 吡柔比星(THP)黏膜下注射加 30 mg THP 膀胱灌注联合术后丝裂霉素(MMC)20 mg 规律膀胱灌注,效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

¹内蒙古医科大学第三附属医院,包钢医院泌尿外科(内蒙古包头,014010)

通信作者:刘致中, E-mail: btliuzz@163.com

本组 63 例,男 46 例,女 17 例;年龄 34~82 岁,平均 65.9 岁;肿瘤单发 42 例,多发 21 例。行 TURBT 且术中黏膜下注射 THP,术后 1 周开始行 MMC 灌注,持续 1 年,术后病理回报为移行细胞癌。肿瘤大小:19 个大于 3 cm,78 个小于 3 cm;临床分期:T_{is} 3 例,T_a 28 例,T₁ 32 例;病理分级 G₁ 19 例,G₂ 42 例,G₃ 2 例;肿瘤个数:颈部 11 个,三角区 18 个,侧壁 67 个,后壁 2 个,顶部 2 个,其中带蒂 18 个。

1.2 手术方法

患者在连续硬膜外麻醉下取截石位,先置入膀胱镜观察肿瘤位置、大小、个数、形状,且注意肿瘤与两侧输尿管的位置关系。小肿瘤可由基底部周围 0.5~1.0 cm 正常膀胱黏膜处采用顺行或逆行

法开始切割,深达浅肌层将肿瘤切除。多发则先切小的或切除不易到达部位的肿瘤,再切除大的,而后切除容易切除部位的肿瘤,最后切两侧壁的肿瘤。当肿瘤位于前壁时,可用手在耻骨联合上方腹部向下压膀胱前壁,使该部位肿瘤下移以便于切除,仅单纯电切勿电凝,切除肿瘤组织至深肌层,并且肿瘤周围 2 cm 内及可疑病灶电切环电灼。输尿管口处肿瘤切除采用只切不凝的原则,肿瘤可与输尿管口黏膜及肌肉组织一起切除,输尿管口切除长度要小于 1 cm,否则可能会引起膀胱输尿管反流,切割肿瘤基底及周围正常膀胱黏膜组织 1.5 cm 左右,至深肌层。合并 BPH 或膀胱颈狭窄影响膀胱颈部肿瘤切除时,切除部分前列腺或切开膀胱颈,术中保持膀胱充盈量 150~200 ml。肿瘤切除后于基底部取活检,明确分期。手术结束后留置三腔尿管,生理盐水冲洗,以防止术中出血凝成血块及肿瘤细胞残留。

1.3 灌注方法

电切结束即应用膀胱注射针头于肿瘤基地周围黏膜下注射 20 ml 糖水稀释的 20 mg THP, 2 ml/针药物黏膜下注射,注射后即刻再灌注 30 mg 稀释为 30 ml 的 THP,药物灌注膀胱内保留 1 h,注射采用多点注入,使之浸润到膀胱黏膜下及肿瘤周围。三角区及颈部肿瘤术后因此两位置敏感性高,术后仅立即行 THP 灌注而不采用黏膜下注射。注药后见膀胱黏膜隆起,呈水肿状,勿将药液注入肌层。所有患者于 TURBT 术后 1 周开始规律灌注,将 20 mg MMC 加入 20 ml 0.9% 生理盐水中,灌注后药液在膀胱内保留 30~40 min,期间体位变换仰卧左右侧位均 10 min。灌注时间:1 周 1 次连续 8 次,2 周 1 次连续 8 次,1 个月 1 次连续 6 次,共持续 1 年。从第 1 次灌注开始每 3 个月复查膀胱镜,发现可疑病变即行病理活检确诊,灌注前后查生化及血常规,术后每 6 个月复查 B 超和胸片 2 年。

2 结果

所有患者顺利完成 TURBT 术,术中无膀胱穿孔,偶有少量出血。术后留置 F₂₀ 三腔气囊导尿管 1~2 d,根据患者术后情况进行膀胱冲洗,术中 THP 即刻注射或灌注后 1 周内均未发生不良反应,术后 1 年灌注前后肝肾功能、心电图无明显变化。术后随访最短时间 2 个月,最长 3 年,灌注期间 4 例发生尿路刺激症状;1 例灌注后出现腹部不适;1 例患者术后 8 个月因 BPH 用尿道探子扩尿道后灌注出现全身症状大汗、头昏、恶心等,对症处理住院 3 天后症状消失出院;1 例术后 8 个月发生骨转移,1 例术后 3 年发生肺部转移死亡,术后 3 年发生轻度副反应 7.9%,严重副反应 1.6%;10 例复发,3 年复发率为 15.9%,除 1 例 G₁ 期外其余

均为 G₂ 期;2 例复发病理分级增加,7 例未进展中 2 例二次复发,1 例原位复发(复发时间间隔 1 个月),2 例其他部位新发肿瘤。

3 讨论

膀胱癌术后复发与肿瘤细胞种植及肿瘤细胞多源性生长特点有关,术后早期是肿瘤细胞生长最活跃也是对化疗药物最敏感的时期,因此术中即给予大剂量化疗药物对预防肿瘤复发起着关键作用,因抗肿瘤药物对癌细胞的杀伤程度与初始剂量有紧密的关系,且术后反复小剂量药物不仅作用不明显,更易诱发肿瘤耐药基因的表达^[2]。肿瘤术后复发可能原因^[3]:①已存在移行上皮增殖或非典型病变,膀胱上皮继续被尿内致癌物质的刺激。②肿瘤细胞种植。③肿瘤术中切除不完全。非肌层膀胱癌虽然分期早,但是癌细胞仍有机会随着淋巴或血行进行转移。大量国内外研究表明,膀胱内灌注化疗药物可使膀胱内肿瘤近期复发率下降约 20%,远期复发率约 6%^[4]。

Sylvester 等^[5]对膀胱内灌注化疗进行 7 个随机试验,中位随访 3~4 年,术后立即灌注与一般术后化疗相比复发率分别为 37% 和 48%。Usama 等^[6]采用术后即刻灌注早期治疗,早期灌注组有着明显抑制复发效果,在 24 个月随访期间无复发率与对照组相比显著增加(84.7% vs. 54.2%),差异有统计学意义($P=0.012$),而不良反应无明显差异。另一项研究随即调研证实术后即刻灌注和普通灌注的复发率为 11.3.0% 和 29.0%,证实术后即刻灌注近期效果理想^[7]。国内王建国等^[8]发现早期组与常规组复发率分别为 19.44% 和 34.88%;肖振东等^[9]术后立即灌注羟基喜树碱(HCPT)40 mg 的 2 年复发率为 31.0%。术后即刻灌注复发率相对低于普通灌注,已为多数临床工作者接受的灌注方式之一,但是部分报道仍有较高的复发率。

常用化疗药物包括:卡介苗(BCG)、噻替哌(TSPA)、阿霉素(ADM)、THP、MMC、HCPT 等。虽然药物的选择目前并没有统一标准,但是化疗药物在肿瘤组织内迅速达到有效药物浓度,全身吸收量少,毒副作用小应是膀胱癌术后灌注的指导思想。THP 是半合成蒽环类抗肿瘤抗生素,通过抑制 DNA 聚合酶,使细胞周期终止在 G₂ 期,最终导致肿瘤细胞死亡。THP 能选择性的作用于肿瘤细胞^[10],对正常组织损伤小,半衰期短,并且心脏毒性、胃肠道反应及骨髓抑制等副作用比其他蒽环类化疗药轻;术中膀胱黏膜下注射使药物滞留时间延长,能直接作用于脱落的肿瘤细胞和可能存在的微小癌灶,减少肿瘤的再发机会^[11]。药液沿膀胱周围,髂总及内外和腰淋巴引流区呈线性分布,不但能杀灭膀胱黏膜上皮中残存和再生的肿瘤细

细胞,并对已转移至膀胱周围淋巴引流区域内的癌细胞有肯定的杀伤和抑制作用^[12]。本组患者术中3年复发率15.9%,相对姚剑^[13]报道表阿霉素30 mg 黏膜注射加120 mg 术中灌注的11.1%复发率稍高,但是术后副反应发生率明显低于其报道的27.8%和8.3%,与宋兆录等^[14]术中黏膜下注射MMC随访3年复发率14.8%相近。我们术中黏膜下注射加灌注总共50 mg THP,符合早期大剂量应用化疗药物,在患者耐受情况下术后膀胱内保留1 h,可最大程度发挥药效,药物注射后黏膜下层可变成抗癌屏障,起到区域性化疗作用。这样可以有效地杀灭残余癌细胞,而且药物吸收入血还可起到类似静脉化疗的作用,进一步增强抗癌效果。膀胱灌注时因MMC分子量不易透过黏膜,被机体吸收少,全身毒副作用小,局部药物浓度与THP相似,可有效杀灭膀胱内黏膜表面的癌组织;且价格相对低廉。术后膀胱内长期灌注抗肿瘤药物,应该既有较好的疗效,又有较轻的毒副作用,使患者能耐受并完成整个疗程,THP、MMC和HCPT均能达到此标准,但是MMC价格最低,我们选择MMC作为术后长期灌注药物。MMC能够降低肿瘤复发和进展^[15],本组59例中低危患者术后均行规律灌注,复发中1例为低危,其余9例为中危,4例高危患者3年随访期间无异常,效果显著。

一般灌注药物浓度愈高,抗癌活性愈强,但相应的副反应愈明显;在一定的药物浓度下,药物保留时间愈久,抗癌疗效愈明显,但引发的膀胱局部刺激症状亦愈重。我们采用THP 50 mg 即刻黏膜下注射加灌注膀胱内保留1 h,术后1周内所有患者均未发生不良反应。一周后开始规律灌注MMC 20 mg 膀胱内保留30~40 min,灌注结束后随即拔出导尿管,这样可使化疗药物不沿着尿管向尿道引流,避免尿道刺激症状的发生,而灌注结束后药物被吸收及尿液稀释对尿道的刺激已很微弱。灌注期间4例发生膀胱刺激症状,复查膀胱镜时发现局部膀胱黏膜充血水肿,并伴有不同程度的滤泡样,活检证实为膀胱黏膜炎性增生,考虑为MMC刺激所致化学性膀胱炎,对症治疗后症状消失并继续灌注;1例灌注后出现腹部不适;1例患者术后8个月时因BPH致尿道狭窄无法插入尿管,使用尿道探子扩尿道后随即灌注出现全身症状大汗、头昏、恶心等,对症处理住院3天后症状消失出院,考虑尿道探子扩张尿道时损伤血管药物进入血液循环出现上述症状,之后灌注再未发生上述状况;对症处理后后续治疗无二次不良反应发生。灌注期间所有患者复查血常规,肝、肾功能及心电图均无特殊改变。

综上所述,本组报道复发率相似于文献报道,且术后副反应低,这与正确掌握TURBT适应证、

手术技巧和术后有效灌注治疗有关。我们认为,TURBT术后即刻黏膜下注射THP联合MMC灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌患者是预防非肌层浸润性膀胱肿瘤复发的有效方法。

[参考文献]

- 1 陈梓甫. 表浅膀胱癌的诊断与治疗[J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18(5): 257-258.
- 2 Yamamoto Y, Nasu Y, Saika T, et al. The absorption of pirarubicin instilled intravesically immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer[J]. BJU Int, 2000, 86(7): 802-804.
- 3 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 974.
- 4 Lamm D L. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: slow but steady progress[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(23): 4259-4260.
- 5 Sylvester R J, Oosterlinck W, van der Meijden A P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials[J]. J Urol, 2004, 171(6 Pt 1): 2186-2190, quiz 2435.
- 6 Usama Sulaiman Al-Nasiri, Wisam Ali Kareem. Effectiveness of immediate mitomycin C instillation in patients with low risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. The Iraqi Postgraduate Medical Journal, 2009, 8(4): 387-392.
- 7 Seok Jin Jung, Hyuk Soo Chang, Choal Hee Park. Effectiveness of an immediate mitomycin C instillation in patients with superficial bladder cancer receiving periodic mitomycin C instillation[J]. Korean J Urol, 2011, 52(5): 323-326.
- 8 王建国, 张先觉, 陈士祥, 等. 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[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(8): 588-590.
- 9 田军, 李长岭, 马建辉, 等. 羟基喜树碱术后即刻灌注联合维持灌注预防非浸润性膀胱癌复发的长期疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(2): 105-106, 109.
- 10 赵铁军. 白介素-2联合应用吡柔比星预防膀胱肿瘤术后复发[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(11): F0003-F0003.
- 11 Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, et al. Transurethral resection with perioperative instillation of interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study-Finnbladder III[J]. J Urol, 1999, 161(4): 1133-1135; discussion 1135-1136.
- 12 陈晓, 王颢, 田惠忠. 经尿道膀胱肿瘤电切术后膀胱黏膜下注射抗肿瘤药物防治肿瘤复发. 中华外科杂志, 2004, 42(10): 580-582.
- 13 姚剑. 表阿霉素黏膜下浸润注射加单次灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(10): 679-681.
- 14 宋兆录, 刘镇, 彭传真, 等. 术中黏膜下注射与术后即刻灌注吡柔比星预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效比较[J]. 现代泌尿外科杂志, 2011, 16(1): 45-46.
- 15 Peter Whelan. The treatment of non-muscle-invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy[J]. Eur Urol, 2007, Suppl 6: 568-571.

(收稿日期: 2013-05-31)