

不同浓度吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌复发的有效性及安全性比较

邓新军¹ 李正明¹ 李颂¹ 李刚¹ 黄文胜¹ 施国强¹

[摘要] 目的:探讨不同剂量吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌的有效性和安全性。方法:将 216 例非肌层浸润性膀胱癌患者随机分成三组,行经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt 术)后分别应用吡柔比星 30 mg (90 例)、40 mg(64 例)、50 mg(62 例)加入 0.9%氯化钠溶液 30 ml 中膀胱灌注化疗,比较各组患者 2 年内膀胱肿瘤复发情况及灌注后不良反应发生情况。结果:50 mg 组(14.5%)的 2 年复发率较 30 mg 组(41.1%)和 40 mg 组(32.8%)明显降低($P<0.05$),且 50 mg 组平均复发时间为(14.30±3.10)个月,较 30 mg 组(8.30±2.80)个月和 40 mg 组(7.50±2.60)个月明显延长($P<0.01$);各组均有发生膀胱刺激征患者,50 mg 组发生率(40.3%)明显高于 30 mg 组(21.1%)和 40 mg 组(18.8%)($P<0.01$),但对症处理后症状均可缓解。结论:非肌层浸润性膀胱癌患者行 TURBt 术后使用吡柔比星 50 mg 膀胱灌注治疗更能有效抑制膀胱肿瘤复发,且不良反应可控。

[关键词] 非肌层浸润性膀胱癌;吡柔比星;复发;膀胱灌注

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.03.016

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Effectiveness and safety of different doses of pirarubicin on preventing non-muscle invasive bladder cancer recurrence by intravesical instillation

DENG Xinjun LI Zhengming LI Song LI Gang HUANG Wensheng SHI Guoqiang
(Department of Urology, Guangzhou Red Cross Hospital, Medical College of Jinan University, Guangzhou, 510220, China)

Corresponding author: DENG Xinjun, E-mail: dengxinjun30@163.com

Abstract Objective: To evaluate the effectiveness and safety of different doses of pirarubicin on preventing non-muscle invasive bladder cancer recurrence by intravesical instillation. **Method:** Two hundred and sixteen patients with non-muscle invasive bladder cancer were randomly divided into three groups. They were treated with different doses of pirarubicin by intravesical instillation after TURBt: 30 mg ($n=90$), 40 mg ($n=64$) and 50 mg ($n=62$) dissolved in 30 ml of physiological saline. Then two-year recurrence rate and the adverse reaction after bladder perfusion therapy were compared. **Result:** The two-year recurrence rate in 50 mg group (14.5%) was lower than those in 30 mg group (41.1%) and 40 mg group (32.8%) ($P<0.05$), and the mean recurrence time of 50 mg group (14.30±3.10) months was longer than those of 30 mg group (8.30±2.80) months and 40 mg group (7.50±2.60) months ($P<0.01$). The irritative symptoms were found in every group, but a higher rate in 50 mg group (40.3%) than those in 30 mg group (21.1%) and 40 mg group (18.8%) ($P<0.01$) was found. All of these adverse reactions were alleviated after heteropathy. **Conclusion:** We recommend using pirarubicin at the dose of 50 mg for preventing non-muscle invasive bladder cancer recurrence by intravesical instillation.

Key words non-muscle invasive bladder cancer; pirarubicin; recurrence; intravesical instillation

膀胱癌是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤之一^[1],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)。经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)是非肌层浸润性膀胱癌的主要治疗手段,但术后有很高的复发率,因此推荐所有非肌层浸润性膀胱癌患者进行术后辅助性膀胱灌注治疗^[1]。吡柔比星作为一种广谱抗肿瘤药,具有很强的抗肿瘤活性,目前广泛用于膀胱肿瘤灌注治疗^[2]。有研究表明膀胱灌注化疗的效果与化疗药物的浓度相关^[4]。收集我院 2010 年 1 月~2013

年 12 月非肌层浸润性膀胱癌(T_a 、 T_1)患者 216 例,TURBt 术后以不同浓度吡柔比星溶液膀胱灌注化疗,观察其对预防肿瘤复发的有效性和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者 216 例,男 104 例,女 112 例,年龄 57~81 岁。术前静脉肾盂造影及 CT 检查除外上尿路病变,且 CT 检查排除盆腔淋巴结转移,术前行膀胱镜检查发现单发肿瘤 94 例,多发肿瘤 122 例,肿瘤直径 1.0~3.5 cm,活检均确诊为低级别尿路上皮癌(G_1 ,术后病理与术前活检病理不一致者已排除),由于 T_{is} 病例较少,且其危险分级较低,不一

¹广州市红十字会医院,暨南大学医学院附属广州红十字会医院泌尿外科(广州,510220)
通信作者:邓新军,E-mail:dengxinjun30@163.com

定需要维持膀胱灌注化疗,故本研究中未纳入。所有患者术前均签署 TURBt 手术同意书及膀胱灌注化疗同意书,术后病理分级 T_a期 146 例, T₁期 70 例(肿瘤分级按 WHO 2004 分级法,临床病理分期采用国际抗癌联盟 2009 TNM 分期法)。应用随机数字表法将所有患者分为三组:30 mg 组 90 例、40 mg 组 64 例、50 mg 组 62 例,分别应用吡柔比

星 30 mg、40 mg、50 mg 加入 0.9%氯化钠溶液 30 ml 中,于 TURBt 术后即刻及术后 1 年内维持膀胱灌注化疗,观察各组患者膀胱肿瘤复发情况及灌注后膀胱刺激症状发生程度。本研究经过医院伦理委员会审查通过。各组患者年龄、性别、肿瘤数量、肿瘤分级差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 各组病例分布特征

组别	平均年龄/岁	性别(男/女)	肿瘤数量(单/多)	肿瘤分级(T _a /T ₁)
30 mg 组(n=90)	69.50±11.30	50/40	38/52	60/30
40 mg 组(n=64)	73.10±8.80	28/36	26/38	42/22
50 mg 组(n=62)	73.70±8.70	26/36	30/32	44/18
F/χ ²	2.84	3.43	0.88	0.47
P 值	0.06	0.18	0.65	0.79

1.2 方法

采用奥林巴斯等离子电切系统,距肿瘤边缘 2 cm 处开始切除肿瘤深达肌层,对肿瘤基底及肿瘤周围 2 cm 黏膜随机钳取组织送检,术后即刻采用吡柔比星(按分组设定浓度)行膀胱灌注,保留 30 min,留置导尿 7 天后拔除尿管,维持膀胱灌注为术后 8 周,每周 1 次,之后每月 1 次,至术后 1 年。

1.3 随访

所有患者均随访 2 年,随访内容包括膀胱灌注后患者膀胱刺激征发生程度,定期复查尿脱落细胞、泌尿系彩超及膀胱镜检查。术后第 1 年每 3 个月复查 1 次,术后第 2 年每 6 个月复查 1 次,发现可疑病变即行活检,确认是否复发。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组比较采用单因素方差分析,进一步两组间的比较采用 LSD-t 检测;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ² 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组膀胱肿瘤复发情况

三组患者行 TURBt 术后采用不同浓度吡柔比星膀胱灌注治疗后,其复发率比较差异有统计学意义(χ²=12.26, P<0.05),其中 50 mg 组患者膀胱肿瘤复发率明显低于 30 mg 组(χ²=12.30, P<0.05)和 40 mg 组(χ²=5.80, P<0.05),而 30 mg 组与 40 mg 组间比较差异无统计学意义(χ²=1.10, P>0.05)。三组平均复发时间差异有统计学意义(F=111.89, P<0.01),其中 50 mg 组的平均复发时间较其他两组明显延长(P<0.05)。见表 2。

2.2 各组不良反应发生情况

三组患者行膀胱灌注治疗后均未出现明显发热、恶心、呕吐、心前区不适等全身化疗反应。膀胱灌注后主要不良反应为尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征症状,三组发生率差异有统计学意义(χ²=9.49, P<0.01),其中 50 mg 组患者膀胱刺激征发生率明显高于 30 mg 组(χ²=6.59, P<0.01)和 40 mg 组(χ²=7.06, P<0.01),而 30 mg 组与 40 mg 组间比较差异无统计学意义(χ²=0.08, P>0.05)。所有出现膀胱刺激征的患者给予口服 M-受体阻滞剂,并嘱大量饮水以增加尿量冲洗膀胱,于接受膀胱灌注治疗后 2~3 d 症状均可缓解,未出现因严重膀胱刺激征无法耐受而中断膀胱灌注治疗的患者。见表 2。

表 2 各组术后 2 年内复发及膀胱灌注后膀胱刺激征发生情况比较

组别	复发情况 (复发/未复发)	复发时间 /月	膀胱刺激征 (有/无)
30 mg 组 (n=90)	37/53 (41.1%) ¹⁾	8.30± 2.80 ¹⁾	19/71 (21.1%) ¹⁾
40 mg 组 (n=64)	21/43 (32.8%) ¹⁾	7.50± 2.60 ¹⁾	12/52 (18.8%) ¹⁾
50 mg 组 (n=62)	9/53 (14.5%)	14.30± 3.10	25/37 (40.3%)
χ ² /F	12.26	111.89	9.49
P 值	0.02	0.00	0.00

与 50 mg 组比较,¹⁾P<0.01。

3 讨论

非肌层浸润膀胱肿瘤在手术后有较高的复发率,小部分患者还可能进展为肌层浸润膀胱肿瘤,甚至发生膀胱外转移^[1]。复发的主要因素包括:原发肿瘤未切净、术中肿瘤细胞脱落种植、来源于存

在的移行上皮增殖或非典型病变、膀胱上皮继续受尿内致癌物质的刺激等^[4]。因此,术后辅助性膀胱灌注治疗是此类肿瘤治疗中的重要组成部分^[5]。

根据 WHO 2004 分级标准,将非肌层浸润膀胱癌分为低、中、高危三类,低危患者要满足原发、单发、T_a、G₁,直径<3 cm,没有 CIS 等所有条件;高危患者需符合以下任意一项条件:T₁期肿瘤、G₃、CIS,且同时符合:多发、复发和直径>3 cm 的 T_a低级别肿瘤;不符合低危和高危的则为中危。本研究中纳入的 T_a、T₁期患者为多发、直径较大肿瘤,基本为中、高危患者,对于中、高危患者在治疗方案上宜选择术后即刻灌注+维持灌注治疗。本研究亦发现该类患者术后总体复发时间较短,与其危险分级相符。

目前可用于膀胱灌注治疗的药物较多,其中吡柔比星是新一代半合成蒽环类化疗药物,是在阿霉素氨基糖的第 4 位加了一个吡喃环,从而使其抗癌活性大大增强,其作用机理为药物进入细胞核内迅速嵌入 DNA 核酸碱基对间,干扰转录过程,阻止 mRNA 合成,抑制 DNA 聚合酶及 DNA 拓扑异构酶 II 活性,干扰 DNA 合成。该药物可同时干扰 DNA、mRNA 合成,在细胞分裂的 G₂期阻断细胞周期、抑制肿瘤生长^[6,7]。

膀胱灌注化疗的效果与化疗药物的浓度相关,且化疗药物浓度比药物剂量更为重要^[3]。研究发现吡柔比星能抑制膀胱癌细胞的增殖,诱导其凋亡,降低其侵袭能力,且随药物浓度升高,该作用越强^[2,3]。吡柔比星的常用剂量为每次 30~50 mg,本研究中非肌层浸润性膀胱癌患者在行 TURBt 术后分别使用不同浓度吡柔比星进行膀胱灌注治疗,结果发现相同灌注条件下,50 mg 组的膀胱肿瘤复发率明显低于 30 mg 组和 40 mg 组,且复发时间也较其他两组明显延长,表明非肌层浸润性膀胱癌患者行 TURBt 术后使用吡柔比星 50 mg 膀胱灌注治疗能更加有效地抑制膀胱肿瘤的复发。

本研究中未发现明显全身毒不良反应者,因为吡柔比星的分子量较大,半衰期较短,药物进入肿瘤细胞较快,肿瘤细胞浓度较高,对心脏的毒性作用较小,很少通过膀胱黏膜吸收入血液,因此毒副作用低,全身性化疗反应较少,并且无灌注后导致的类结核样改变^[8]。本研究中发现吡柔比星膀胱灌注的主要不良反应为尿急、尿频、尿痛等膀胱刺激症状,可能为药物透过了黏膜下层并刺激该处的神经所致^[9],且膀胱刺激征的发生率及严重程度与药物浓度密切相关,相同的留存时间内药物浓度越高刺激症状越重^[10],但经给予口服 M-受体阻滞剂治疗,并嘱患者大量饮水以增加尿量冲洗膀胱后,相关症状在灌注后 2~3 d 基本缓解,且未出现因

严重膀胱刺激征无法耐受而中断膀胱灌注治疗的患者,表明非肌层浸润性膀胱癌患者行 TURBt 术后使用吡柔比星 50 mg 膀胱灌注治疗的不良反应是可控的。

综上所述,非肌层浸润性膀胱癌患者术后使用吡柔比星膀胱灌注治疗可有效预防肿瘤复发,且随着药物浓度的升高,膀胱癌复发率降低,复发时间延长,而其导致的膀胱刺激征经给予 M-受体阻滞剂等对症处理后可缓解,故在药品说明书推荐的安全剂量(30~50 mg)下,建议对非肌层浸润性膀胱癌患者 TURBt 术后使用吡柔比星 50 mg 进行膀胱灌注治疗。

[参考文献]

- 1 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:20-60.
- 2 李鹏程,李飞,宋亚辉,等.吡柔比星对膀胱癌 EJ 细胞增殖及 Livin 和 Caspase-3 表达的影响[J].医学研究生学报,2015,28(3):255-259.
- 3 Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group(JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml[J]. Eur Urol, 2004, 45(5):600-605.
- 4 邵勇,祝青国.吡柔比星膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床观察[J].中国肿瘤杂志,2007,16(9):748-750.
- 5 孙晓文.非肌层浸润膀胱尿路上皮癌诊治中存在的问题及思考[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(2):185-187.
- 6 Zheng S E, Xiong S, Lin F, et al. Pirarubicin inhibits multidrugresistant osteosarcoma cell proliferation through induction of G2/M phase cell cycle arrest[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(6):832-838.
- 7 Bhattacharya A, Li Y, Shi Y, et al. Enhanced inhibition of urinary bladder cancer growth and muscle invasion by allyl isothiocyanate and celecoxib in combination[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(11):2593-2599.
- 8 冉俊武,吕军,王尉,等.荧光原位杂交和核基质蛋白 22 联合检测在膀胱癌诊断中的应用[J].实用医学杂志,2014,30(7):1073-1076.
- 9 袁红纲,龙兵,董自强,等.吡柔比星联合顺铂膀胱灌注预防膀胱癌复发的诊治体会[J].现代肿瘤医学,2015,23(6):835-836.
- 10 Wu P, Zhu G, Wei D, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy decreases bladder tumor recurrence after nephroureterectomy for primary upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. J BUON, 2015, 20(5):1229-1238.

(收稿日期:2016-03-11)