

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

田军 李长岭 马建辉 肖振东 寿建忠 肖泽均 王栋 毕新刚
管考鹏 鲁力 韩苏军 石泓哲 关有彦 温力

摘要 目的:总结大剂量羟基喜树碱即刻灌注联合维持灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效。**方法:**回顾性分析了167例中、高危非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌患者的临床资料,男性116例,女性51例,平均年龄51岁。所有患者均经病理诊断证实,分期为Ta71例、T₁96例,分级为G₁66例、G₂50例、G₃51例。患者行经尿道膀胱肿瘤电切术后即刻膀胱内灌注羟基喜树碱40 mg,保留20~30 min,术后1w开始羟基喜树碱维持灌注,40 mg/次,1次/w×8次,以后1次/月×10次,每次维持2 h。**结果:**155例患者获得随访,平均随访期92(72~112)个月。患者1、2和5年肿瘤复发率分别为23.2%、31.6%和41.3%。治疗的长期预后因素包括肿瘤的分级、分期、数目和大小。本组中膀胱I、II和III度不良反应的发生率为13.5%、3.2%和1.9%,未见IV度不良反应。全身不良反应仅见I度不良反应,发生率为1.3%。**结论:**大剂量羟基喜树碱即刻灌注联合维持灌注预防膀胱癌术后复发的长期疗效较为满意,不良反应发生率低,患者多能良好耐受治疗。

关键词 膀胱癌 羟基喜树碱 膀胱灌注

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.02.012

Long-term Outcomes of Immediate Instillation Combined with Conventional Instillations of high-dose Hydroxycamptothecin for Prevention of Postoperative Recurrence of Non-invasive Bladder Cancer

Jun TIAN, Changling LI, Jianhui MA, Zhendong XIAO, Jianzhong SHOU, Zejun XIAO, Dong WANG, Xingang BI, Kaopeng GUAN, Li LU, Sujun HAN, Hongzhe SHI, Youyan GUAN, Li WEN

Correspondence to: Changling LI, E-mail: changllss@yahoo.com.cn

Department of Urological Surgery, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective: To analyze the long-term results of high-dose hydroxycamptothecin (HCPT) immediate intravesical instillation combined with conventional intravesical instillations for preventing postoperative recurrence of non-muscle invasive bladder cancer. **Methods:** The clinical data of 167 patients with intermediate and high-risk urothelial tumor of the bladder treated with transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) were reviewed. A total of 116 males and 51 females were identified, with a median age of 51 years, and diagnosed pathologically. Seventy-one patients had pathological stage of T_a and 96 had T₁. Sixty-six had grade 1, 50 had grade 2, and 51 had grade 3. Intravesical instillation of 40 mg HCPT was immediately administered postoperatively and retained in the bladder for 20 to 30 min. Conventional intravesical instillations were performed 1 wk post-TUR-Bt. HCPT (40 mg) were given once a wk for 8 wk, then monthly for 10 months, and retained for 2 h at each instance. **Results:** One hundred and fifty-five patients were followed up. The mean follow-up time was 92 months (72 months to 112 months). The 1-, 2-, and 5-year recurrence rates were 23.2%, 31.6%, and 41.3%, respectively. The long-term prognostic factors of recurrence were grades, stages, numbers, and diameters of tumors. The incidence rates of grades I, II, and III local toxic effects were 13.5%, 3.2%, and 1.9%, respectively. No grade IV local toxic effects were observed. Only grade I systemic toxic effects were seen in our series, with an incidence rate of 1.3%. **Conclusion:** Immediate instillation combined with conventional instillations of high-dose HCPT is effective for long-term prevention of post-operative recurrence of non-muscle invasive bladder cancer. This procedure could be tolerated by most patients, with few side effects.

Keywords Bladder cancer; Hydroxycamptothecin; Intravesical instillation

非肌层浸润膀胱癌术后复发率可达50%~70%,膀胱内灌注化疗可以显著降低肿瘤的复发率^[1]。喜树碱是从我国特有的珙桐科植物喜树中分离出的生物

碱,郭喻等^[2]发表的Meta分析纳入了16项羟基喜树碱预防膀胱癌复发的临床研究,包括1671例患者,分析显示羟基喜树碱膀胱内灌注可有效降低膀胱癌的

作者单位:中国医学科学院,北京协和医学院肿瘤医院泌尿外科(北京市100021)

通讯作者:李长岭 changllss@yahoo.com.cn

复发风险比值比(odds ratio, OR)=0.76, 95%CI=0.61~0.96, $P=0.02$ 。但目前国内尚缺乏有关大剂量羟基喜树碱预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发长期疗效的报道。本院2002年1月至2003年12月期间,对167例接受经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumors, TURBt)的中、高危非肌层浸润性膀胱癌患者,术后使用大剂量羟基喜树碱(40mg)即刻灌注联合维持灌注预防肿瘤复发,本研究对其长期疗效进行了总结和分析,报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本组167例,男性116例,女性51例。平均年龄51(21~81)岁。肿瘤初发131例、复发36例,单发98例、多发69例。所有患者均经病理证实为尿路上皮癌。肿瘤分期采用国际抗癌联盟2002年分期法^[3]:T_a期71例、T₁期96例;肿瘤分级采用世界卫生组织1973年分级法^[3]:G₁66例、G₂50例、G₃51例;肿瘤最大径<1.0 cm者39例、1.0~3.0 cm 91例、>3.0 cm 37例;按照膀胱癌复发风险低、中、高危分级法^[3]:中危患者89例、高危患者78例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者行TURBt后留置导尿管,将羟基喜树碱(拓僖,深圳万乐药业有限公司生产)40mg溶于生理盐水40 mL中,经导尿管灌入膀胱,保留20~30 min后排出。术后1w开始羟基喜树碱维持灌注,每次使用羟基喜树碱40 mg溶于生理盐水40 mL中膀胱内灌注,灌注后嘱患者每30 min改变体位1次(仰、俯、左右两侧),药物在膀胱内保留2 h后自主排出体外。每周1次×8次,以后每月1次×10次。每次灌注后观察患者的局部及全身不良反应。

1.2.2 随访方法 患者定期复查,术后第1年每3个月复查1次,第2年每3~6个月复查1次,以后每6个月~1年复查1次,复查时接受膀胱镜、B超、胸片、血常规和肝肾功能等检查。

1.3 统计学方法

使用SPSS 10.0统计软件,长期预后因素采用Cox回归分析,中危和高危患者间的差异使用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

本组155例获得随访,随访期72~112个月,平均92个月。患者1、2、5年的肿瘤复发率分别为23.2%(36例)、31.6%(49例)及41.3%(64例),复发时间为用药后2个月~8年。随访超过9年的65例患者肿瘤复发率为61.5%(40例),高危患者1、2及5年的

肿瘤复发率明显高于中危患者(分别为31.4%及16.5%, $P<0.01$; 41.4%及23.5%, $P<0.01$; 51.3%及32.9%, $P<0.01$)。本组患者的长期预后因素见表1,肿瘤的分级、分期、数目和大小与5年复发率显著相关,其中肿瘤分级为G₃是与复发风险关联最为密切的因素(OR=4.54, 95%CI=1.35~10.02, $P<0.01$)。

表1 大剂量羟基喜树碱膀胱内灌注治疗的长期预后因素

Table 1 Long-term prognostic factors of high dose hydroxycamptothecin intravesical instillation

项目	5年复发率/%	OR	95%CI	P
分级				
G ₁	23.8	1.00		*
G ₂	42.6	1.33	1.08~7.12	
G ₃	64.4	4.54	1.35~10.02	
分期				
T _a	30.3	1.00		*
T ₁	49.4	2.61	1.29~5.31	
肿瘤数目				
单发	32.3	1.00		**
多发	47.3	2.17	1.69~8.25	
肿瘤直径/cm				
<1.0	35.6	1.00		*
1.0~3.0	41.7	1.03	1.01~1.39	
>3.0	47.9	1.87	1.20~3.25	

*: $P<0.01$; **: $P<0.05$

2.2 不良反应

药物引起的全身及膀胱局部不良反应评估根据世界卫生组织制定的标准分为0~IV度。其中膀胱的不良反应分级标准为:0为无不良反应, I度为镜下血尿或不需治疗的尿路刺激症状, II度为严重的肉眼血尿或需治疗的尿路刺激症状, III度为严重的肉眼血尿伴血块或膀胱刺激症状超过1周, IV度为血尿引起贫血或顽固性膀胱痉挛或泌尿系统梗阻等。本组患者膀胱不良反应的总发生率为18.7%(29例),其中I度和II度不良反应的发生率为13.5%(21例)及3.2%(5例),症状多自行缓解或对症处理后3~7天缓解, III度不良反应发生率为1.9%(3例),均为膀胱刺激症状,延迟羟基喜树碱灌注治疗,对症处理2~4周后症状消失,未见IV度不良反应;全身不良反应发生率为1.3%(2例),均为I度胃肠道反应,其中恶心1例、肝功能异常1例,停止灌注并对症治疗症状消失,未见肾功能损害、骨髓抑制等不良反应。

3 讨论

多项研究已证实,对于中危和高危的非肌层浸润性膀胱癌, TURBt术后应采用即刻灌注化疗可有效

(下转第109页)