

吡柔比星与羟基喜树碱膀胱灌注预防表浅性膀胱癌术后复发的疗效对比

关翰 李庆文

【摘要】 目的 对比分析吡柔比星(THP)与羟基喜树碱(HCPT)膀胱灌注预防表浅性膀胱癌术后复发的效果。**方法** 选择 2010 年 12 月—2011 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 80 例表浅性膀胱癌术后患者,按数字表法随机分为两组,各 40 例,分别采用 THP(THP 组)和 HCPT(HCPT 组)予以膀胱灌注治疗。观察并比较两组治疗后 3、6、12、24 个月膀胱癌的复发情况以及不良反应发生情况。**结果** 所有患者均随访 24 个月。THP 组复发率 15.0%(6/40),HCPT 组复发率 17.5%(7/40),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.092, P > 0.05$)。THP 组不良反应发生率 27.5%(11/40),HCPT 组不良反应发生率 17.5%(7/40),两组差异无统计学意义($\chi^2 = 1.147, P > 0.05$)。**结论** THP 与 HCPT 膀胱灌注用于预防表浅性膀胱癌术后复发的疗效相似且不良反应较轻,耐受性好,均可作为一线药物用于临床膀胱灌注治疗。

【关键词】 膀胱肿瘤; 投药,膀胱内; 吡柔比星; 羟基喜树碱

Therapeutic comparison of bladder instillation with hydroxycamptothecine and pirarubicin on preventing the postoperative recurrence of superficial bladder cancer Guan Han*, Li Qingwen.

* Master of Grade of 2011 of Surgery, Benbu Medical College, Anhui 233030, China

Corresponding author: Li Qingwen, Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui 233004, China, Email: bblqw537@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of bladder instillation with hydroxycamptothecine and pirarubicin on preventing the postoperative recurrence of superficial bladder cancer. **Methods** From December 2010 to December 2011, 80 patients of postoperative superficial bladder cancer were selected in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College. According to random number table, to patients were divided into two groups: pirarubicin group(40) and hydroxycamptothecine group(40), different drugs were used, the occurrence and adverse reactions at 3, 6, 12, 24 months after treatment were closely observed. **Results** All patients were followed up for 24 months, the recurrence rate of hydroxycamptothecine and pirarubicin group were 15.0%(6/40) and 17.5%(7/40), the difference was not statistically significant($\chi^2 = 0.092, P > 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in hydroxycamptothecine and pirarubicin group were 27.5%(11/40) and 17.5%(7/40), the difference was not statistically significant($\chi^2 = 1.147, P > 0.05$). **Conclusions** The effects of bladder instillation with hydroxycamptothecine and pirarubicin on preventing the postoperative recurrence of superficial bladder cancer are similar. These two drugs can be used as the promising drug for bladder instillation.

【Key words】 Urinary bladder neoplasms; Administration, intravesical; Pirarubicin; Hydroxycamptothecine

膀胱癌是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤之一,也是泌尿系统高发的恶性肿瘤。表浅性膀胱癌占膀胱肿瘤 70%~80%,而其中 60% 以上的表浅性膀胱癌均为分化较好的乳头状癌,目前均可通过经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TUR-BT)治愈;但其手术后有较高的复发率,约 50% 的患者出现复发^[1]。因此,在电切

术后定期对膀胱进行有效可靠的灌注化疗,对于防止膀胱癌的术后复发具有十分重要的作用。笔者对 2010 年 12 月—2011 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 80 例表浅性膀胱癌 TUR-BT 术后患者进行前瞻性研究,分别选用吡柔比星(THP)和羟基喜树碱(HCPT)进行膀胱灌注治疗,并且随访 24 个月,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

80 例患者中,男 70 例,女 10 例,年龄 40~

65 岁。纳入标准:(1)术后病理证实为表浅性膀胱癌的患者;(2)所有患者均为首次发病,无远处转移以及其他全身合并症。排除标准:(1)术后病理分期为 T2 期及以上的浸润性膀胱癌,或者分期不明确的肿瘤患者;(2)全身情况差,不能耐受化疗药物的患者。临床表现:无痛性肉眼血尿 66 例,体检时发现 8 例,尿痛 8 例,排尿中断 2 例。单发肿瘤 65 例,多发肿瘤 15 例。临床分期:Tis 期 3 例,Ta 期 66 例,T1 期 11 例。病理分级:乳头状瘤 9 例,低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤 64 例,乳头状尿路上皮癌低级别 6 例,乳头状尿路上皮癌高级别 1 例。所有患者均经 TUR-BT 手术治疗,然后进行化疗药物灌注治疗。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者灌注前均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法

将 80 例入选病例按数字表法随机分为 THP 组和 HCPT 组,各 40 例。所有患者术后予以即刻膀胱灌注药物,然后从术后第 1 周开始进行规律的膀胱内灌注。灌注前嘱患者排空尿液,常规消毒后用一次性硅胶导尿管将药物注入膀胱后拔除导尿管。THP 组:THP 30 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 30 mL 中,配置成灌注液体注入膀胱,嘱患者每 5 min 变换 1 次体位,分别为仰卧位、左侧卧位、右侧卧位以及俯卧位,膀胱内保留液体 30 min 后排出,每周 1 次,8 次以后再按每个月 1 次,直至术后 24 个月。HCPT 组:HCPT 20 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 40 mL 中,配置成灌注液注入膀胱,嘱患者每 15 min 变换 1 次体位,分别为仰卧位、左侧卧位、右侧卧位以及俯卧位,膀胱内保留液体 1 h 后排出,每周 1 次,8 次以后再按每个月 1 次,直至术后 24 个月。

1.3 疗效观察

所有患者均随访 24 个月。灌注治疗后,定期予以泌尿系彩超、血常规、尿常规等检查,观察并记录每次治疗后患者不良反应,包括尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,以及肝功能、肾功能、白细胞计数等的变化。所有随访患者第 1 年每隔 3 个月进行 1 次膀胱镜检查,第 2 年每 6 个月进行 1 次膀胱镜检查,当发现可疑病变则立即予以活检以明确是否复发。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计分析,组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发率

全部 80 例患者分别于术后 3、6、12、24 个月统

计复发率并予以分组对比,结果表明,THP 组与 HCPT 组比较,各观察时间点膀胱癌复发率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 1。

表 1 两组患者术后不同时间膀胱癌复发率比较(例,%)

组别	例数	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月
THP 组	40	3(7.5)	4(10.0)	5(12.5)	6(15.0)
HCPT 组	40	2(5.0)	3(7.5)	4(10.0)	7(17.5)
χ^2 值	-	0.213	0.157	0.215	0.092
P 值	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:THP:吡柔比星;HCPT:羟基喜树碱

2.2 不良反应

灌注治疗期间两组患者有不同程度的尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,THP 组和 HCPT 组的发生率分别是 20.0% (8/40) 和 12.5% (5/40),肉眼血尿发生率分别为 7.5% (3/40) 和 5.0% (2/40),THP 组不良反应发生率 27.5% (11/40),HCPT 组不良反应发生率 17.5% (7/40),两组差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 2。所有患者均可耐受上述不良反应,未影响继续膀胱灌注治疗。灌注期间两组患者均无肝肾功能损害以及白细胞计数下降等全身不良反应发生。

表 2 两组患者药物灌注期间不良反应发生率比较(例,%)

组别	例数	血尿	膀胱刺激症状	合计
THP 组	40	3(7.5)	8(20.0)	11(27.5)
HCPT 组	40	2(5.0)	5(12.5)	7(17.5)
χ^2 值	-	0.827	0.213	1.147
P 值	-	>0.05	>0.05	>0.05

注:THP:吡柔比星;HCPT:羟基喜树碱

3 讨论

膀胱癌是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤之一,是一种直接威胁患者生存的疾病^[2]。表浅性膀胱癌占初发膀胱肿瘤的 70%,其中 Ta 期占 70%、T1 期占 20%、Tis 期占 10%^[3]。对于表浅性膀胱癌患者可采用 TUR-BT 术或膀胱部分切除术治疗,但据相关文献报道,任何保留膀胱的手术术后 50% ~ 70% 的患者于 1 ~ 2 年内复发,其中 30% ~ 40% 的复发病例伴有浸润能力增强或恶性程度增加^[4]。表浅性膀胱癌可分为以下 3 组:(1)低危非肌层浸润性尿路上皮癌,单发、Ta 期、乳头状尿路上皮癌低级别、直径 <3 cm;(2)高危非肌层浸润性尿路上皮癌,多发或高复发、T1、乳头状尿路上皮癌高级别、Tis;(3)中危非肌层浸润性尿路上皮癌,除以上两类的其他情况。

目前,治疗表浅性膀胱肿瘤多主张采用的方法

是 TUR-BT 术,然后辅以膀胱腔内灌注化疗,这非常符合目前国际上“保留器官的局部手术加化疗”的肿瘤治疗的新趋势^[5];并且术后立即膀胱腔内灌注化疗可有效地减少或延缓肿瘤的复发,使肿瘤分期无进展,提高患者的生存率^[6-7]。然而化疗药物对患者均产生一定的不良反应,如尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状以及肝肾功能损害和白细胞下降等。因此,寻找一些不良反应小并且行之有效的化疗药物成为目前研究的热点、重点、难点,也是临床医生们不懈追求的目标。较理想的膀胱灌注药物应具备以下特点:能在膀胱内迅速达到有效的药物浓度并且对肿瘤细胞敏感性高,同时对膀胱局部及全身的不良不良反应小,患者的耐受程度高。目前,临床上常用的膀胱内灌注的化疗药物主要为 THP 以及 HCPT。

THP 是半合成的蒽环类抗肿瘤药物^[8],它能快速进入癌细胞,分布于细胞核并抑制 DNA 聚合酶及 DNA 拓扑异构酶 II 活性,阻断细胞增殖于 G 期,使肿瘤细胞不能进行细胞分裂而导致细胞死亡,具有很强的抗肿瘤活性^[9]。HCPT 是珙桐科旱莲属植物喜树中提取分离的左旋生物碱,是细胞毒类抗肿瘤药,结构与喜树碱相似,仅在 11 位碳原子上的氢原子由羟基取代。HCPT 主要作用于肿瘤细胞 DNA 合成期,通过抑制 DNA 拓扑构型异构酶而阻碍 DNA 合成,使 DNA 链断裂,干扰细胞分裂周期,最终导致细胞死亡^[11]。

Kawamura 等^[10] 研究显示,THP 膀胱内灌注 5 min 后即可被肿瘤细胞摄取并达到有效浓度,30 min 后达到峰值,1 h 后浓度未继续增加,表明延长留置时间并不能增加其抗肿瘤效果,反而有可能增加正常膀胱组织对药物的吸收从而增加不良反应。目前,THP 膀胱灌注的推荐方案为 30 mg 加入 30 mL 5% 葡萄糖溶液。THP 膀胱灌注给药途径由一次性硅胶导尿管注入,是因为 THP 对尿道黏膜刺激性大且更容易渗入到尿道黏膜,引起尿道黏膜的进一步损伤。因此,应避免直接经尿道灌注 THP。HCPT 相对分子质量较大,不易被膀胱黏膜吸收,故作为膀胱化疗灌注药物不良反应小,一般很少会引起膀胱刺激症状、急性化学性出血性膀胱炎、肝肾功能损害以及白细胞降低等严重的全身不良反应。本研究中,THP 组的复发率为 15.0% (6/40),HCPT 组的复发率为 17.5% (7/40),两组复发率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。THP 组的不良反应率为 27.5% (11/40),HCPT 组的不良反应率为 17.5%

(7/40),两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这与国内学者的报道^[12] 相一致。

综上所述,应用 THP 与 HCPT 膀胱灌注预防表浅性膀胱癌术后复发的疗效相当,且均无明显的全身不良反应,耐受性良好。THP 的药物体内保留时间短相对较短,而 HCPT 的不良不良反应发生率相对较低,二者均可作为理想的临床一线药物用于表浅性膀胱癌患者术后膀胱灌注。

参 考 文 献

- [1] Vicente-Rodriguez J, Chéchile G, Algaba F, et al. Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ[J]. Eur Urol, 1987, 13(3): 150-152.
- [2] 那彦群. 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: 29-47.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(5): 283-298.
- [4] 朱圣亮,杨芳. 丝裂霉素 C 或吡柔比星膀胱灌注预防浅表膀胱癌术后复发的疗效对比[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(6): 729-732.
- [5] Grob BM, Macchia RJ. Radical transurethral resection in the management of muscle invasive bladder cancer[J]. J Endourol, 2001, 15(4): 419-423.
- [6] Falke J, Witjes JA. Contemporary management of low-risk bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(1): 42-49.
- [7] 赵伟,夏木楠,敖金,等. 浅表性膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星/羟喜树碱的临床观察[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2011, 3(3): 154-156.
- [8] 苏静,李孟圜,许瀚,等. 多西紫杉醇与紫杉醇联合吡柔比星和环磷酰胺在局部进展期乳腺癌化疗中的对比观察[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(26): 1837-1839.
- [9] Takahashi T, Kushiro A, Nomoto K, et al. Antitumor effects of the intravesical instillation of heat killed cells of the Lactobacillus casei strain Shirota on the murine orthotopic bladder tumor MBT-2[J]. J Urol, 2001, 166(6): 2506-2511.
- [10] Kawamura S, Fujioka T, Kubo T, et al. A course of pirarubicin vesical irrigation at thirty mg effectively prevents post-TUR recurrence of superficial bladder cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1996, 23(4): 465-470.
- [11] 陈学建,夏振和,陈茂章,等. 四种化疗药物膀胱灌注预防浅表性膀胱癌经尿道膀胱肿瘤切除术复发的成本效果研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(7A): 2188-2190.
- [12] 沈建强,杨荣华. 吡柔比星与羟喜树碱预防膀胱癌的疗效对比[J]. 中国现代医生杂志, 2012, 5(14): 145-146.

(收稿日期:2014-03-04)

(本文编辑:张萍)