

术后膀胱灌注联合生物制剂预防膀胱癌复发的临床观察

冯振华¹ 黄强¹ 杜坤俊¹ 邱光进¹ 彭业平¹ 陈先国¹ 吴富广¹

[摘要] 目的:总结吡柔比星(THP)膀胱灌注联合乌苯美司片预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效及安全性。方法:2008年10月~2011年10月对103例浅表性膀胱尿路上皮癌患者行经尿道膀胱肿瘤切除(TURBT)术,术后分成两组,其中THP膀胱灌注联合乌苯美司片组56例,单纯THP膀胱灌注组47例。THP灌注方法为30 mg/次,每次膀胱内保留30 min,每周1次共8次,然后每月1次共8次;乌苯美司片服法30 mg/d,早晨顿服,连用10个月。定期行膀胱镜检查。结果:103例患者获得随访,平均随访(12.5±6.28)个月,THP联合乌苯美司组1年和2年复发率分别为8.9%和10.7%;单纯THP组1年和2年复发率分别为12.8%和19.1%,差异有统计学意义。THP联合乌苯美司组副作用主要为膀胱刺激征及轻微血尿,全身副作用少,症状轻,较单纯THP组无明显差异。结论:THP膀胱灌注联合乌苯美司片预防浅表性膀胱癌术后复发疗效满意,副作用以下尿路局部症状为主,安全性好。

[关键词] 膀胱癌;吡柔比星;乌苯美司;膀胱灌注

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)03-0204-03

Application of intravesical instillation of pirarubicin combined with ubenimex for prevention from recurrences in patients with superficial bladder cancer

FENG Zhenhua HUANGQiang DU Kunjun QIU Guangjin

PENG Yeping CHEN Xianguo WUFuguang

(Department of Urology, the Municipal Hospital of Gaozhou, Guangdong Province, 525200, China)

Corresponding author: FENG Zhenhua, E-mail: fzhdoctor@21cn.com

Abstract Objective: To evaluate the effect and safety of the application of intravesical instillation of pirarubicin(THP) combined with ubenimex for prevention from recurrences in patients with superficial bladder cancer. **Methods:** After TURBT 103 patients with superficial bladder carcinoma were divided into two groups. The first group of 56 patients were performed by THP intravesical instillation combined with ubenimex while the second group of 47 patients were performed by THP intravesical instillation. Intravesical instillation of THP was given at a dose of 30 mg every week for 8 consecutive weeks then every month for 8 months, the retention time in bladder was 30 min. Ubenimex was administered at a dose of 30 mg every morning for 10 consecutive weeks. Cystoscope was performed regularly. **Results:** All the patients were followed up for an average time of (12.5+6.28)months. The 2 and 5-year recurrence was 8.9% and 10.7% in the first group, but 12.8% and 19.1% in the second group. The difference is of statistical significance. The patients of first group had irritation sign of bladder as well as slight blood urine, with few general side effects and slight symptoms. There was no significant difference of side effects between two groups. **Conclusions:** The administration of intravesical instillation of THP combined with ubenimex for prevention from postoperative recurrences was satisfactory, effective and safe, the side effects of treatment are mainly local bladder symptoms.

Key words bladder cancer; pirarubicin; ubenimex; intravesical instillation

膀胱癌是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤,组织学类型90%以上为尿路上皮癌^[1]。根据肿瘤浸润深度可分为非肌层浸润性膀胱癌及肌层浸润性膀胱癌。经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)是浅表性膀胱癌的主要治疗手段,但术后有较高的复发

率,目前多通过术后膀胱灌注药物以降低复发率。2008年10月~2011年10月,我院对56例浅表性膀胱癌患者行TURBT后给予THP膀胱灌注联合乌苯美司口服预防肿瘤复发,并与同时期47例术后仅膀胱灌注THP的患者进行比较,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

¹广东省高州市人民医院泌尿外科(广东高州,525200)
通信作者:冯振华,E-mail:fzhdoctor@21cn.com

本组 103 例,男 82 例,女 21 例,年龄 38~86 岁,平均 65.2 岁。初发 87 例,复发 16 例。肿瘤单发 68 例,多发 35 例。所有患者均先行膀胱镜检查,测量肿瘤直径为 0.5~4.5 cm。钳取肿瘤标本行病理检查,诊断为 T_a、T₁ 或 T_{2a} 期尿路上皮癌。TURBT 术后病理检查均证实为尿路上皮癌,根据 UICC 及 WHO 分期和分级标准,其中 T_a 31 例,T₁ 58 例,T_{2a} 14 例;G₁ 28 例,G₂ 60 例,G₃ 15 例。将术后患者随机分为 THP(深圳万乐药业有限公司生产)治疗组 47 例及 THP 联合乌苯美司片(国药集团川抗制药有限公司生产)治疗组 56 例,分别进行术后辅助治疗。

1.2 治疗方法

患者 TURBT 术后如果无膀胱穿孔及明显血尿,24 h 内即行 THP 膀胱灌注,THP 膀胱灌注疗程为每周 1 次共 8 次,然后每月 1 次共 8 次,术后 7 天拔除尿管前的灌注为第 1 次灌注。灌注方法:THP30 mg 充分溶于 20 ml 注射用水,然后再加入 30 ml 生理盐水,按常规导尿方法,经尿道置入 F₈ 一次性硅胶导尿管至膀胱内,排尽尿液后将药液完全注入膀胱内,每 8 分钟变换体位,30 分钟后排尿。乌苯美司治疗方案为每天 30 mg,早晨空腹顿服,10 个月为一个疗程。

1.3 随访方法

第 1 年内每个月行血、尿常规及肝、肾功能检查,每 3 个月行膀胱镜检查,第 2 年内每 6 个月行膀胱镜检查,必要时行 B 超或 MRI 等检查。治疗期间如出现非灌注导尿损伤的不明原因肉眼血尿,即应回院复查。每次灌注后均应观察患者下尿路及全身毒副作用。局部及全身毒副作用根据 WHO 标准可分为 0~Ⅳ度,0 度为无毒副作用;Ⅰ度为镜下血尿或不需治疗的尿路刺激征;Ⅱ度为肉眼血尿或需治疗的尿路刺激征;Ⅲ度为严重肉眼血尿伴血块或膀胱刺激征超过 1 周;Ⅳ度为血尿引起贫血或顽固性膀胱痉挛或尿路梗阻等。

1.4 统计学处理

结果数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。应用 SPSS13.0 统计学软件对数据进行分析,两组间数据差异性比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

103 例患者均获得随访,随访时间为 3~39 个月,平均(12.5±6.28)个月,无患者因副作用而中途退出。THP 治疗组 47 例患者中,肿瘤复发 9 例,总复发率 19.1%,其中半年、1 年和 2 年复发率分别为 6.4%、12.8%和 19.1%;THP 联合乌苯美司治疗组 56 例患者中,肿瘤复发 6 例,总复发率

无统计学意义($P > 0.05$),1 年及 2 年复发率差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 两组治疗后膀胱癌复发例数及复发率					%
复查时间	THP 治疗组		THP 联合乌苯美司组		P 值
	复发例数	复发率	复发例数	复发率	
半年	3	6.4	3	5.4	>0.05
1 年	6	12.8	5	8.9	<0.05
2 年	9	19.1	6	10.7	<0.05

THP 膀胱灌注副作用主要为尿频、尿急、尿痛、血尿等局部下尿路症状。本组 103 例中共有 38 例出现不同程度血尿或膀胱刺激征,发生率为 36.9%,经对症治疗后均未影响治疗方案。全身副作用主要为发热、皮疹、消化道症状等,发生率为 8.7%(9/103)。THP 联合乌苯美司组 2 例发生皮疹,3 例发生恶心、呕吐、腹泻,1 例发生轻度 AST 升高,经对症、护肝等治疗后缓解。两组局部及全身副作用发生率相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 两组局部及全身副作用 %				
分级	THP 治疗组		THP 联合乌苯美司组	
	局部副作用	全身副作用	局部副作用	全身副作用
0 度	63.8	93.6	62.5(35)	89.5
Ⅰ 度	27.7	4.3	30.3	5.4
Ⅱ 度	6.4	2.1	3.6	5.4
Ⅲ 度	2.1	0	3.6	0
Ⅳ 度	0	0		0

3 讨论

非肌层浸润性膀胱癌患者及部分 T_{2a} 无高危因素患者均可行 TURBT,但术后有 10%~67% 患者会在 12 个月内复发,术后 5 年有 24%~84% 患者会复发,这可能与新发肿瘤、肿瘤细胞种植或原发肿瘤切除不完全有关^[2,3]。复发性肿瘤对复发率的影响较初发肿瘤有显著性,而不同肿瘤分期、分级及单发、多发肿瘤等因素对肿瘤复发率影响无显著性^[4]。而 TURBT 术后膀胱灌注药物能显著延长患者生存期,提高生活质量。目前定期膀胱灌注药物已成为预防术后肿瘤复发的常规治疗方案。

膀胱灌注药物可分为化疗药物和生物制剂两大类。化疗药物包括丝裂霉素 C(MMC)、阿霉素、噻替派、THP 等;生物制剂包括卡介苗(BCG)、A 群链球菌制剂等。研究表明,BCG 膀胱灌注预防肿瘤复发的疗效优于包括 MMC 在内的多数灌注化疗药物^[5,6],尤其是高危浅表性膀胱癌,首选 BCG 膀胱灌注。但是 BCG 膀胱灌注有较高的严

目前国内应用 BCG 膀胱灌注尚未广泛开展。THP 是新一代半合成蒽环类化疗药物,抑制肿瘤细胞生长和诱导细胞凋亡是其作用机制之一^[7],已在临床上广泛应用。据国内多家单位报道,THP 膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的效果良好,复发率为 10.1%~23.7%^[8,9]。本文 THP 治疗组复发率为 6.4%~19.1%,以之相近。经检索文献发现两项 THP 与 BCG 比较的研究报告^[10,11]。分析显示 THP 疗效与 BCG 相比差异无统计学意义,提示 THP 能取得与 BCG 相似的预防膀胱癌复发的良好疗效。

乌苯美司是 1976 年由日本学者梅泽滨夫从橄榄网状链霉菌培养液中分离而得到的一种低分子二肽化合物,具有抑制肿瘤细胞表面氨基肽酶 B、N 和亮氨酸氨基肽酶作用,诱导肿瘤细胞凋亡,刺激机体产生抗癌因子,促进宿主细胞免疫功能,与化疗药物联合应用于膀胱癌、肺癌、胃癌、肝癌等实体肿瘤,能取得较好的疗效。据报告,乌苯美司加基础化疗治疗 54 例泌尿生殖系肿瘤,与单纯基础化疗进行比较,乌苯美司组在 CD4/CD8 和 PPD 反映的检测中与对照组相比,差异有统计学意义,认为乌苯美司可以促进肿瘤患者细胞免疫功能^[12]。本院 THP 膀胱灌注联合乌苯美司组与单纯 THP 膀胱灌注组相比,术后半年复发率差异无统计学意义,而术后 1、2 年复发率明显降低,差异有统计学意义,提示乌苯美司能够协同膀胱灌注化疗药物 THP,有效降低浅表性膀胱癌术后长期复发率。

THP 膀胱灌注副作用主要为膀胱刺激征,全身反应较少。而乌苯美司最常见的副作用是皮疹及消化道不适症状,偶见转氨酶轻度升高,多可自行缓解或对症处理后消失。本组副作用对比分析提示,THP 膀胱灌注联合乌苯美司组与单纯 THP 膀胱灌注组相比,其副作用发生率差异无统计学意义。本组研究表明,THP 膀胱灌注联合乌苯美司预防膀胱癌术后复发具有疗效满意、安全性好、用药方便的优点。

[参考文献]

- 1 李宁忱. 膀胱癌诊断治疗指南. 见:那彦群主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:21.
- 2 TOLLEY D A, PARMA M K, GRIGOR K M, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer : a further report with 7 years of follow up[J]. J Urol,1996,155: 1233—1238.
- 3 SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P, OOST-ERLINCK W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage T_a T₁ bladder cancer using EORTC risk tables:a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials[J]. Eur Urol, 2006, 49:466—477.
- 4 李宁忱,肖云翔,宋毅,等. 132 例膀胱内灌注吡柔比星预防浅表性膀胱癌术后复发[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(21):1245—1247.
- 5 MALMSTROM P U. Intravesical therapy of superficial bladder cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 47: 109—126.
- 6 兰卫华,靳风烁,王洛夫,等. 卡介苗与丝裂霉素 C 膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发疗效及毒性比较的 Meta 分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27:29—32.
- 7 叶敏,舒畅,马邦一,等. 吡柔比星诱导膀胱癌细胞凋亡的实验研究及预防膀胱癌术后复发的效果[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(1):16—18.
- 8 吴天麟,张俊杰,王浦剑,等. 吡柔比星膀胱内灌注防止浅表性膀胱癌术后复发(附 109 例报告) [J]. 东南大学学报(医学版), 2006, 25:113—115.
- 9 王建伯,宋希双,车翔宇,等. TURBT 术后吡柔比星膀胱灌注预防肿瘤复发的疗效分析[J]. 大连医科大学学报, 2008, 30:138—140.
- 10 陈捷游,朱军华,钱勇,等. 53 例膀胱肿瘤术后灌注化疗药物的观察[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11:379—380.
- 11 伍秀东,杨小珍,王坚,等. 吡柔比星及卡介苗膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12:67—78.
- 12 余绍鑫,马鸿飞. 乌苯美司在实体肿瘤的应用研究进展[J]. 国外医学肿瘤学分册,2002, 29(2):153—155.

(收稿日期:2012-09-24)

(上接第 203 页)

- 4 Fleischmann J D, Catalona W J. Endocrine therapy for bladder outlet obstruction from carcinoma of the prostate[J]. J Urol,1985, 134(3):498—500.
- 5 Botto H, Leuret T, Barre P, et al. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device[J]. J Endourol, 2001, 15(3):313—316.
- 6 Mansfield J T, Stephenson R A. Does transurethral resection of prostate compromise the radical treatment of prostate cancer[J]? Semin Urol Oncol, 1996,14:174—177.
- 7 Trygg G, Ekengren J, Farahmand B Y, et al. Opera-

tive course of transurethral resection of the prostate and progression of prostate cancer[J]. Urol Int, 1998, 60 (3):169—171.

- 8 叶敏,朱英坚,王伟明,等. 经尿道汽化切除治疗伴膀胱出口梗阻的晚期前列腺癌[J]. 中华泌尿外科杂志, 2007, 28:544—547.
- 9 孙颖浩,许传亮,钱松溪,等. 经尿道前列腺电切治疗前列腺癌(附 47 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19:534—536.

(收稿日期:2012-02-12)