

丝裂霉素 C与卡介苗膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察

包国建 (浙江东阳市中医院, 浙江 东阳 322100)

摘要:目的 探讨丝裂霉素 C(MMC)和卡介苗(BCG)膀胱腔内序贯组合灌注对预防膀胱癌术后复发的疗效。方法 38例膀胱癌患者经尿道电切术(TURBT)或膀胱部分切除术后分两组:①MMC和BCG组合(20例):术后1周内先用MMC膀胱腔内灌注,第2周后用BCG膀胱腔内灌注。以后二药交替使用,每周1次。②单用BCG组(18例):术后随访24个月,单用BCG组3例分别于术后6,8,11个月复发,复发率16%(3/18),MMC和BCG组合无复发。两组均无严重并发症和不良反应。结论 MMC和BCG组合定期膀胱内灌注的化学免疫疗法对预防膀胱癌术后复发疗效肯定。

关键词:膀胱癌;丝裂霉素C;卡介苗;灌注法

中图分类号:R916.695

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2007)07-0650-03

Effect of Mitomycin C Instilled after Operation Added with Bacillus Calmette-guerin Maintenance Therapy to Prevent Recurrence of Bladder Cancer

BAO Guo-jian (Traditional Chinese Medical Hospital of Dongyang City, Dongyang 322100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of bladder filling with Mitomycin C (MMC) and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in preventing recurrence of bladder cancer. **METHODS** Thirty eight patients with bladder cancer after TURBT or partial cystectomy were divided into two groups; ① Group1 received intravesical instillation of MMC combined with BCG (20 cases): bladder filling with MMC in the first week, bladder filling with BCG in the second week, and alternate MMC and BCG Every week only once. ②

作者简介:包国建,男,主治医师

Tel: (0579) 83065290

E-mail: yaoyao_6625629@sina.com

BCG alone (18 cases). **RESULTS** All these patients were following up 24 months. In group of BCG alone 3 cases had recurrence in the sixth, eighth, eleventh months after operation, the incidence rate being 16% (3/18). In group of MMC combined with BCG had no recurrence. The two groups had no serious complication and side-effect. **CONCLUSION** Intravesical instillation with MMC combination with BCG may be the more effective therapy to prevent recurrence of bladder cancer after operation.

KEY WORDS: bladder tumor; mitomycin C; bacillus calmette-guerin; perfusion

1999年10月至2006年10月我们对20例膀胱癌术后患者丝裂霉素C(MMC)和卡介苗(BCG)组合膀胱腔内定期灌注的化学免疫疗法,预防膀胱癌术后复发,疗效满意,现总结如下。

1 材料与方法

本组38例,分为两组:①MMC和BCG组合20例,男性15例,女性5例。年龄49~85岁,平均70岁,单发肿瘤14例,多发肿瘤6例。肿瘤直径0.8~4.5 cm,平均3.1 cm。②BCG组18例:男性13例,女性5例,年龄51~87岁,平均72岁,单发肿瘤12例,多发肿瘤6例。肿瘤直径0.9~5.0 cm,平均3.0 cm。两组均为首发病例,术前B超、膀胱镜活检和CT检查诊断为膀胱乳头状移行细胞癌,手术采用电切术(TURBT)24例,膀胱部分切除14例。术后病理诊断均为膀胱乳头状移行细胞癌。WHO分级,MMC和BCG组合:T_a6例,T_{is}1例,T₁13例,G₁12例,G₂5例,G₃3例;BCG组:T_{is}1例,T_a5例,T₁12例,G₁12例,G₂4例,G₃4例。

MMC和BCG序贯组合术后1周内,尿液清3 d后首次MMC灌注,20 mg稀释于50 mL生理盐水中,经留置导尿管注入膀胱内,每5~10 min转换体位1次(左右侧位、仰俯位),夹管保留2 h后排出。BCG于MMC灌注后1周使用,每次120 mg,稀释生理盐水50 mL,经导尿管注入膀胱,每周1次,共6次。以后每2周1次,共6 d;再每月1次,共2年。BCG组于术后1周内,尿液清,3 d后开始第1次灌注,疗程、用法同上。出院后每3个月复查B超、膀胱镜和尿脱落细胞学检查各1次,1年后改为6个月1次,共2年。复发病例仍为乳头状移行细胞癌,肿瘤分期、分级未增高者,再次切除肿瘤膀胱灌注按原方案进行化疗。若肿瘤分期、分级增高,则行根治性膀胱切除加尿流改道术。

2 结果

35例先后出现不同程度的尿频、尿急、尿道烧灼感及轻度血尿,症状随BCG灌注次的增加而增加,持续1~3 d后可自然消失,2例因膀胱部切后的容量小,不能保留药物2 h,MMC灌注后3例膀胱炎,2例尿路感染,5例膀胱刺激症状,单用BCG组2例首次用药后发生高热,体温38.6℃,予抗结核药及对症治疗3 d后缓解,出院前后血细胞及生化检查未见异常,随访24个月,35例B超和膀胱检查未见肿瘤复发。单用BCG组3例分别于6、8、11个月复发,复发率18%(3/18),复发者原发肿瘤为多发性,分期分级分别为T₁G₂、T₁G₂、T₂G₃;复发肿瘤分级未见增高,不在原部位,为单发。1例T₂G₃患者术后6个月再次复发并有远处转移,死于全身

衰竭。

3 讨论

化疗药物联合免疫制剂膀胱腔内序贯灌注防治膀胱癌术后复发的化学免疫疗法,是为了克服以往单用免疫药物或化疗药物疗效不佳,降低膀胱癌术后复发的一种新的治疗方法。Wang等^[1]与研究证实,化疗药物的作用机制对淋巴因子激活杀伤细胞的增殖和抗肿瘤活性的调解作用,达到发挥抗肿瘤活性的目的,早期应用能达到消灭局部残存肿瘤。BCG膀胱腔内灌注预防膀胱癌术后复发,效果良好,国外文献报道其疗效优于噻替啶和阿霉素^[2],其作用机制是:①通过激活体液免疫反应产生大量抗体直接导致肿瘤细胞凋亡。②通过激活的细胞免疫反应产生IL-2和INF等淋巴因子,这些淋巴因子再通过激活体内的免疫效应细胞,作用于肿瘤细胞,使肿瘤细胞坏死或发生凋亡。BCG定期膀胱腔内灌注可起到免疫增强作用,进一步提高抗肿瘤作用。

为了使膀胱腔内化疗药物,保持一定浓度,避免药物被过度稀释,灌注前必须排空尿液。灌注前3 h限制水份摄入灌注保留期间减少尿液的产生。

BCG膀胱灌注预防膀胱癌术及复发疗效肯定,但也存在一些不良反应,在单用BCG组中有2例发生发热达38.6℃,经抗结核治疗3 d后热退,这可能与膀胱黏膜创面未完全愈合,药物收吸入血有关。治疗期间35例出现不同程度的尿路刺激症状及轻度血尿。对MMC耐受性较好,仅3例有膀胱炎,2例尿道感染,5例膀胱刺激症状。常见局部不良反应为灌注时膀胱刺激,表现为耻骨上不适以及尿急、尿频症状发生,1~3 d后可消失,患者能耐受。严格正规操作及了解病情,可减少或避免并发症的发生^[3]。化疗免疫疗法的优点在于降低肿瘤复发率和延长无瘤生存率。MMC和BCG序贯的应用有协同作用。但为增强BCG疗效而增加BCG的用量和增加使用次数,可导致不良反应的增加^[4]。

本组结果表明,膀胱乳头状移行细胞癌术早期序贯应用MMC膀胱腔灌注和BCG膀胱腔灌注的免疫化疗方法对治疗和降低肿瘤复发明显优于单用BCG组,具有使用安全,减少化疗药物对全身和局部的不良反应。二者序贯组合应用可产生协同作用,从而提高治疗效果,但由于观察例数和随访时间有限,远期效果尚需进一步观察。

参考文献

- [1] WANG Z P, QIN D S, SHI B G, *et al.* Modulating effect of mitomycin or cisplatin on lymphokine-activated killer cell proliferation

and anti-tumor activity to bladder cancer lines *in vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1998, 19: 369-372.

- [2] LAMM D L, SLOGDILL V D, STOGDILL B J, *et al*. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol*, 1986, 135: 272.

- [3] 刘国栋,白淑芳,秦大山,等.卡介苗灌注治疗膀胱癌的合并症

(附 6例报告). *中华泌尿外科杂志*, 1987, 8: 285.

- [4] FERRARI P, CASTAGNETTI G, POLLASTRI C A, *et al*. Chemotherapy immunotherapy prophylaxis in superficial bladder cancer: interferon-alpha 2b versus interferon-alpha2b with epirubicin. *Anticancer Drugs*, 1992, 3 (Suppl) : 25-27.

收稿日期: 2006-04-14