

吡柔比星不同膀胱灌注方法预防膀胱癌术后复发及不良反应的临床研究

赵晓利, 张士更, 朱红卫(浙江中医药大学附属第二医院, 杭州 310005)

摘要: **目的** 比较吡柔比星(THP)两种膀胱内灌注方法预防浅表性膀胱癌术后复发的有效性及安全性。**方法** 将 80 例经尿道膀胱癌电切术后浅表性膀胱癌患者随机分为 2 组, 均于术后 1 周开始灌注, 每次 THP 灌注剂量 40 mg, 每周灌注 1 次, 连续 8 周, 再改为每月灌注 1 次, 至术后 1 年。灌注前实验组 THP 用蒸馏水 80 mL 稀释, 对照组 THP 用蒸馏水 40 mL 稀释。**结果** 全部病例均获随访, 时间为 2 年, 2 组复发率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 不良反应发生率实验组显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** THP 40 mg+蒸馏水 80 mL 膀胱灌注方法可以明显降低肿瘤患者术后吡柔比星膀胱灌注的不良反应, 值得推荐。

关键词: 浅表性膀胱癌; 膀胱灌注; 吡柔比星

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)06-0557-03

Clinical Study of Intravesical Instillation of Pirarubicin by Two Methods on Preventing Recurrence of Bladder Cancer and Adverse Reaction

ZHAO Xiaoli, ZHANG Shigeng, ZHU Hongwei(Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the effect and safety of intravesical instillation of pirarubicin by two methods on preventing recurrence of superficial bladder cancer. **METHODS** All of 80 cases with bladder cancer after transurethral bladder tumor resection (TUR-BT) were divided into two groups in random. All cases accepted intravesical instillation of pirarubicin 40 mg in one week after operation, once a week for 8 weeks, then once a month for 1 year. The test group used THP 40 mg+distilled water 80 mL, the control group used THP 40 mg+distilled water 40 mL. **RESULTS** All cases were followed-up 2 years after operation, the recurrence rate was no statistical significance between two groups($P>0.05$), but the incidence rates of the adverse reaction in test group was significantly lower than control group($P<0.05$). **CONCLUSION** Intravesical instillation of THP 40 mg+distilled water 80 mL can obviously reduce the adverse reaction, and it is worth recommending.

KEY WORDS: superficial bladder cancer; intravesical; pirarubicin

作者简介: 赵晓利, 女, 副主任护师 Tel: 13957103375
Tel: (0571)85288273 E-mail: zhangsg_zj@tom.com

E-mail: caimin91@sina.com

*通信作者: 张士更, 男, 硕士, 副主任医师

膀胱癌是泌尿系统较常见的恶性肿瘤,80%为浅表性膀胱肿瘤,其术后2年内复发率高,可达60%~90%^[1]。术后膀胱腔内灌注局部化疗药物是预防膀胱癌术后复发的一个重要手段,吡柔比星(pirarubicin, THP)为新一代蒽环类抗癌药,对预防膀胱癌术后复发有良好的疗效,是目前公认的膀胱灌注化疗的理想药物^[2],但其有较强的膀胱刺激症状(42.5%~55%)^[3-4],导致部分患者放弃治疗。膀胱灌注方法目前尚无统一的标准^[5],且目前尚无权威报道认为某一种灌注方法对患者更科学,文献报道不多。目前研究认为尿液的pH值、化疗药的浓度与膀胱灌注化疗效果有关,同时膀胱灌注化疗的主要不良反应是化学性膀胱炎,程度与灌注剂量和频率相关^[6]。一般认为,膀胱癌术后灌注的药物浓度愈高,抗肿瘤效果愈好,但不良反应也愈大。为研究吡柔比星药物剂量不变的前提下,药物浓度对预防膀胱癌术后复发及不良反应的影响,本研究对笔者所在医院2008—2010年经尿道膀胱肿瘤电切除术(TURBT)治疗后的浅表性膀胱癌患者80例采用两种方法进行THP膀胱内灌注治疗,观察了2年复发率及不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组80例浅表性膀胱癌患者均行TURBT,男58例,女22例,年龄34~78岁,平均60.1岁。随机分为实验组、对照组,每组40例,所有患者均为初发,术后病理报告为浅表性膀胱尿路上皮癌(包括T_a, T₁和T_{is}),肿瘤单发54例,多发26例。肿瘤分级:G₁23例, G₂46例, G₃11例。肿瘤分期:T_a53例, T₁22例, T_{is}5例。病例中排除合并泌尿系统感染者,严重的心、肝、肾等脏器功能不全者,合并除膀胱癌以外的其他原发性恶性肿瘤者以及需同时使用其它抗肿瘤药物、免疫调节剂和细胞因子的患者,1年内曾行全身化疗患者,妊娠患者。

1.2 灌注方法

2组患者均于术后1周开始灌注,灌注前嘱少饮水,实验组用THP 40 mg+蒸馏水80 mL,常规消毒后,在无菌操作条件下,将导尿管经尿道口插入膀胱内,导尿管插入时,涂上润滑止痛胶,插入膀胱后,排空尿液。将THP 40 mg+蒸馏水80

mL用注射器经导尿管注入膀胱内,再注入5 mL蒸馏水,防止尿管中药液残留滴沥于尿道粘膜引起刺激,然后拔出尿管,指导患者变换不同体位(即左侧、右侧、仰卧、俯卧各8 min),药液留置共30 min后,排出体外,药液排出后嘱患者多饮水、勤排尿。后每周灌注1次,连续8周,再改为每月灌注1次,至术后1年。对照组膀胱灌注方法用THP 40 mg+蒸馏水40 mL,步骤同实验组。

1.3 观察指标与随访方法

术后定期做血尿常规、肝肾功能检查及膀胱镜检查,所有患者1年内每3个月检查1次膀胱镜及泌尿系B超,以后每半年复查1次,膀胱镜检查由固定人员进行。膀胱镜检查发现可疑病变,取活检病理证实是否为膀胱癌术后复发。详细记录每次灌注后全身及局部反应情况。全部病例均随访2年。

1.4 统计学方法

2组间不良反应发生率与肿瘤复发率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 术后复发率比较

2组病例1年内均无肿瘤复发,1年后实验组肿瘤复发6例,复发率15%;对照组肿瘤复发7例,对照组2例患者在灌注6次时出现不能耐受的膀胱刺激症状,停止灌注,随访18个月,1例未复发,纳入统计分析;另1例肿瘤复发,未纳入统计分析,复发率17.9%,与文献报道相符^[7-8]。2组术后复发率比较无显著性差异,结果见表1。

表1 2组复发情况比较

Tab 1 Comparison of recurrence results of two groups

组别	n	复发/例	复发率/%
实验组	40	6	15.0
对照组	39	7	17.9

2.2 不良反应发生率比较

2组均无严重的不良反应,实验组8例(20.00%)出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,均为轻度,尿中红细胞和(或)白细胞增高等尿常规异常;4例(10.00%)灌注后出现尿中红细胞和(或)白细胞增高等尿常规异常,有1例(2.50%)出现短时间的血尿,于2 d后消失,未影响治疗。对照组有24例(53.33%)出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,

均为轻度至中度，对症治疗后缓解，6例(15.00%)灌注后出现尿中红细胞和(或)白细胞增高等尿常规异常；其他不良反应包括肉眼血尿4例(10.00%)、发热2例(5.00%)，未见其他全身不良反应；所有灌注病例中有3例在治疗过程中因尿道刺激症状或尿常规异常暂停灌注1~2次，但均未影响治疗；2例患者在灌注6次时出现不能耐受的膀胱刺激症状，停止灌注。2组不良反应发生率结果见表2。

表2 2组不良反应发生率比较

Tab 2 Incidence of adverse reactions in two groups

组别	n	不良反应 发生人数/例	不良反应 发生率/%
实验组	40	13	32.5
对照组	40	36	90.0 ¹⁾

注：与实验组比较，¹⁾ $P<0.001$

Note: Compare with the experimental group, ¹⁾ $P<0.001$

3 讨论

膀胱肿瘤单纯肿瘤切除术后复发率高，术后行肿瘤细胞毒性药物膀胱灌注是降低与延缓膀胱肿瘤复发的最有效方法^[6]，可以提高患者的生存率及生活质量。膀胱内灌注化疗药物具有局部药物浓度高、能在膀胱黏膜上皮迅速达到有效药物浓度，且全身吸收少、不良反应小等优点。THP是目前临床上膀胱肿瘤术后膀胱灌注的首选药物之一，是新一代半合成蒽环类抗癌药，其抗肿瘤活性明显提高，并对耐阿霉素的肿瘤有效，它的分子量为664.1，膀胱黏膜难以吸收，抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡是THP的作用机制之一^[3]。THP膀胱内灌注的不良反应主要表现在局部反应，其中主要的不良反应为膀胱刺激症状^[2]和尿常规异常，有的患者会因为膀胱灌注不良反应的发生而放弃治疗。本组2例患者在灌注6次时出现不能耐受的膀胱刺激症状而停止灌注。

研究发现，膀胱药物灌注引起的膀胱局部刺激症状主要是由于药物透过黏膜下层的血管进入到血液，并刺激该处的神经所致。因此，膀胱灌注化疗药物浓度和药量与治疗效果和不良反应密切相关^[9]，相同的留存时间内药物浓度越高刺激症状越重，因此，选择合适的剂量和用药方案，使

预防膀胱癌复发的效果好，又尽可能减少不良反应是研究的重点。本研究结果显示，实验组不良反应的发生率为32.50%，明显低于对照组的90.00%，而治疗效果2组无显著性差异。由此可见，THP 40 mg+蒸馏水 80 mL膀胱灌注是较为理想的膀胱灌注用药方案之一。

同时，因灌注治疗过程漫长，患者对恶性肿瘤的焦虑、恐惧心理，做好心理护理及提高患者治疗依从性是基础。护理人员操作技术的提高、健康宣教的加强和对患者心理的关爱，是保证治疗顺利完成，避免或减少不良反应或并发症发生的关键，也是提高治愈率，提高患者生存质量的重要保障。

REFERENCES

- [1] CHEN H. Clinical observation and the nursing of the complications of bladder irrigation after operation of the bladder cancer [J]. Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药杂志), 2009, 2(22): 112-113.
- [2] CHEN X, LI X Y, HAN Z Y, et al. Clinical observation of prophylactic intravesical iInstillation of pirarubicin THP to recurrence of superficial bladder cancer [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2001, 28(6): 447-449.
- [3] SU Y Z, HUANG Y B, ZHANG H T, et al. Pirarubicin bladder irrigation prevent recurrence of bladder tumor [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2010, 19(21): 2610-2611.
- [4] TENG D H, ZHANG Y G, WANG X F, et al. Clinical research on prevention of recurrence of superficial bladder cancer by intravesical instillation of pirarubicin or mitomycin C after transurethral resection of biadder tumor [J]. Shanxi Med Univ(山西医科大学学报), 2011, 42(4): 341-343.
- [5] WANG J W, JIANG Q, FAN X D, et al. A meta-analysis of the comparative immediately intravesical instillation of pirarubicin versus traditional intravesical instillation of pirarubicin for bladder cancer [J]. J Mod Urol(现代泌尿外科杂志), 2011, 16(2): 139-142.
- [6] WU J P. Wu Jianping Urology(吴阶平泌尿外科学) [M]. Shandong Science & Techology Press, 1993: 965-980.
- [7] HAN W Q. Intravesical instillation of pirarubicin for preventing postoperative recurrence of bladder cancer [J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2005, 15(3): 422-423.
- [8] OKAMURA K, ONO Y, KINUKAWA T, et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)-4-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma [J]. Cancer, 2002, 94(9): 2363-2368.
- [9] AIKAWA K, LFISAWA C, MWRAKI O, et al. Postoperative intravesical instillation of THP for superficial bladder tumor: clinical results of prophylactic effect on the recurrence [J]. Gan To Kagaku, 1992, 19(4): 509-513.

收稿日期：2011-12-26