

[文章编号] 1000-2200(2008)03-0282-02

· 临床医学 ·

## 术中黏膜下注射羟基喜树碱预防浅表性膀胱癌术后复发

韩 锋, 张家俊, 陈志军

**[摘要]** **目的:** 观察术中黏膜下注射羟基喜树碱对浅表性膀胱癌术后的疗效。 **方法:** 65例浅表性膀胱癌, 33例为观察组, 接受羟基喜树碱术中膀胱黏膜下注射, 术后喜树碱膀胱灌注。 32例为对照组, 单纯行术后常规膀胱内羟基喜树碱灌注治疗。 **结果:** 65例均获随访, 随访时间2~6年。 观察组在4年6个月时仅有1例复发, 复发率为3.0%; 对照组在随访期间共有6例复发, 复发率18.8%, 高于观察组 ( $P < 0.05$ )。 观察组无瘤生存率高于对照组。 **结论:** 羟基喜树碱术中黏膜下注射能有效降低浅表性膀胱癌术后复发率, 提高患者无瘤生存率。

**[关键词]** 膀胱肿瘤; 癌, 移行细胞; 羟基喜树碱; 复发

**[中国图书资料分类法分类号]** R 737.14 **[文献标识码]** A

### Efficacy of injection in submucosa of hydroxycamptothecin for prevention of postoperative recurrence of superficial bladder cancer

HAN Feng, ZHANG Jia-jun, CHEN Zhi-jun

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the efficacy of injection in mucosa of hydroxycamptothecin (HCPT) for prevention of postoperative recurrence of superficial bladder cancer. **Methods:** Sixty-five cases superficial bladder cancer in our hospital were divided into observation (A) group including 33 cases and control (B) group including 32 cases. The cases of A group were injected in submucosa then instilled. The B group only were treated with intravesical instillation. **Results:** Sixty-five cases had been followed up for 2 to 6 years. There was only 1 case of recurrence within 54 months, recurrence rate of 3.0%, in A group. There were 6 cases of recurrence, recurrence rate of 18.7%, in B group. Compared with B group the recurrence rate of A group is low ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Injection in submucosa of HCPT can effectively prevent postoperative recurrence of superficial bladder cancer with less side effects.

**[Key words]** bladder neoplasms; carcinoma, transitional cell; hydroxycamptothecin; recurrence

膀胱癌是我国泌尿男性生殖系统最常见的恶性肿瘤,具有多中心性和术后易复发的特点,单纯保留膀胱的手术治疗术后3~5年内复发率高达60%~90%。2000年7月~2004年7月,我院共行保留膀胱术65例,其中33例术中行黏膜下广泛注射羟基喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)+常规术后膀胱内喜树碱灌注(观察组);另32例单纯行术后膀胱内羟基喜树碱灌注(对照组)。现就二者疗效比较作一报道。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 65例随机分为两组。观察组33例,男27例,女6例,男女之比为9:2;年龄32~65岁。肿瘤单发者18例,多发者15例。对照组32例,男28例,女4例,男女之比7:1;年龄35~67岁。肿瘤单发者20例,多发者12例。两组患者的临床表现均以无痛性肉眼血尿为主,少数患者伴有尿频、尿痛或排尿困难症状。65例术前均行B超及

排泄性尿路造影,排除上尿路疾患,术前常规膀胱镜检查及活检确诊。65例均行膀胱部分切除术,术后病理证实均为膀胱移行细胞癌。病理分级:I级20例,II级33例,III级12例。临床分期:T0期19例,T1期34例,T2期12例。两组患者年龄、性别、发病情况及临床表现等具有可比性。

#### 1.2 方法

**1.2.1 观察组** 术前留置导尿管,注入蒸馏水200 ml加HCPT 10 mg保留于膀胱内,切开膀胱后,在自然状态下距肿瘤周围2 cm以电刀作全层环形切除。其中17例行单纯肿瘤切除术,10例行膀胱部分切除+输尿管移植术,6例行膀胱部分切除+前列腺摘除术,膀胱切缘缝合后用10 mg HCPT+40 ml生理盐水,用5号长针头作膀胱黏膜下广泛浸润注射,重点以膀胱肿瘤基底周围、两侧壁及三角区,注射后可见膀胱黏膜水肿隆起发白,呈水肿状。另取HCPT 10 mg加生理盐水40 ml,稀释后置于膀胱腔内。然后用蒸馏水浸泡膀胱周围及切口10 min。术后第4周开始行膀胱灌注HCPT。灌注前排空膀胱内尿液,将HCPT 15 mg溶于40 ml生理盐水中自导尿管注入膀胱,保留2 h以上。采取4种

[收稿日期] 2007-04-13

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 韩 锋(1975-),男,硕士研究生,主治医师。

体位,即仰、俯、左侧和右侧卧位,每种体位保持 15 min,交替变换,让药液均匀分布在整個膀胱黏膜上。疗程:开始每周 1 次,连续 8 次;继为每 2 周 1 次,连续 8 次;后每月 1 次,维持 2~3 年。灌注期间要求每 3 个月作一次膀胱镜检查,1 年后每 6 个月 1 次。定期行血、尿常规及肝肾功能检查。

1.2.2 对照组 24 例行单纯肿瘤切除术,6 例行膀胱部分切除+输尿管移植术,2 例行膀胱部分切除+前列腺摘除术,术中不注射化疗药物,术后采用上述方法作常规膀胱灌注和复查。

1.3 统计学方法 采用秩和检验。

## 2 结果

65 例均获随访,随访时间为 2~6 年,观察组复发 1 例,复发时间为 4 年 6 个月,复发率 3.0%,该病例术前膀胱镜检查为多发病例,T2 期,后行全膀胱切除术。对照组复发 6 例,复发率 18.8%,复发时间为 1~2 年 2 例,3~4 年 2 例,5~6 年 2 例,其中 4 例原为多发性肿瘤,临床分期 T2 期,2 例原为单发肿瘤,临床分期 T3 期。两组复发率差异有统计学意义( $u_c = 2.01, P < 0.05$ )。

观察组中 2 例于术后第 2 天出现胃肠道反应,1 例术后复查血常规白细胞低于  $4.0 \times 10^9/L$ ,2 例于拔除尿管后出现轻度尿频、尿痛、尿急。对照组 2 例于灌注 8 次后白细胞低于  $4.0 \times 10^9/L$ 。上述病例对症处理后症状消失,常规口服利血生、小檗胺等药物后,白细胞恢复正常,不影响灌注化疗。治疗过程中,无肝肾功能损害及胃肠道反应,膀胱镜检查未发现药物性膀胱炎。

## 3 讨论

膀胱癌手术治疗方法主要有膀胱全切和保留膀胱的部分切除术,前者需行尿流改道,致患者生活不便,而后者术后 1 年内复发率约 50%,5 年内约 90%,即使术后行膀胱内灌注治疗,术后 3 年复发率仍在 30% 以上<sup>[1]</sup>。肿瘤复发的原因较多,但下列两点甚为重要:(1)膀胱肿瘤的多中心性,病灶数量越多,复发率越高。既往对膀胱肿瘤进行多部位黏膜随机活检的研究证明,膀胱黏膜异常的约 70% 以上,其中原位癌占 35.5%,非典型增生占 17.3%<sup>[2]</sup>,尤其是癌旁原位癌,多为浸润性癌的先兆,因此,膀胱癌术后不只是复发,而是新癌灶的形成。(2)病理检查发现,膀胱癌患者在黏膜下淋巴管及毛细血管内多有癌细胞浸润或形成微小癌栓,多发展为浸

润癌。针对上述原因,采用化疗药物在术中直接注射于膀胱黏膜下,药物不会立即被尿液或冲洗液带走,存留时间明显增加;其次,化疗药物可通过弥散作用进入细胞间隙、组织间隙及淋巴管浸润整个膀胱,从而达到膀胱周围及淋巴引流区域,对上述区域存在的癌细胞具有直接的杀伤作用。喜树碱是一种我国特有植物喜树的生物碱,作为天然中草药的有效成分,是迄今唯一的一类作用于拓扑异构酶 I (Topo I) 的抗癌药。多项研究表明,HCPT 膀胱灌注治疗具有与其它常用化疗药物,如 MMC、表阿霉素相似或更高的治疗效果,而毒副作用明显低于其它药物<sup>[3,4]</sup>。

本组资料表明,黏膜下注射 HCPT 治疗后的复发患者不但复发时间推迟,而且复发病变多为单发,或数目较少,从而大大减少了根治性全膀胱切除术的机会。尽管各种膀胱重建或替代方法的不断改进,无疑为患者提供诸多方便,但该手术创伤大,并发症多,降低了患者无瘤生存的生活质量,与保留膀胱术后患者的生活质量无法比拟。采用 HCPT 术中黏膜下注射可能避免部分患者过早接受不必要的膀胱全切,从而提高患者的生活质量<sup>[5]</sup>。

采用膀胱黏膜下注射需严格掌握膀胱部分切除或肿瘤切除的指征,才能有效地降低复发率<sup>[2,6]</sup>。本组方法的优点在于术中直接注射化疗药物于黏膜下,操作简单安全,副作用少,注射部位广泛,药液扩散均匀,可增强抗肿瘤作用,延长无瘤期,对预防肿瘤复发远期疗效可靠。本组随访 2~6 年,复发率仅 3.0%,明显低于对照组 18.8%,值得临床应用。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R, et al. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guérin therapy: preliminary results [J]. *BJU Int*, 2002, 89 (6): 620-622.
- [2] 尤东辉, 刘宗强, 倪向东, 等. 黏膜下注药预防膀胱癌术后复发的临床观察 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2000, 3(4): 379.
- [3] 李爱华, 周青, 叶华春, 等. 膀胱灌注 10-HCPT 预防肿瘤复发的临床观察 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2000, 15(2): 64-65.
- [4] 陈忠, 李家贵, 叶章群, 等. 联合灌注预防浅表性膀胱肿瘤术后复发的临床观察 [J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32(2): 108-109.
- [5] 付成, 付水, 黄森. 羟基喜树碱术中黏膜下注射对高危浅表性膀胱癌预后的影响 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2006, 20(5): 79-85.
- [6] 潘益时, 韩益东, 月明亮, 等. 羟基喜树碱切缘注射加术后灌注预防膀胱肿瘤复发 [J]. *江苏医药杂志*, 2001, 27(6): 466-467.