

羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的临床观察

杨嗣星 张孝斌 王玲珑 吴荣扬
张杰 刘运初 刘修恒 钱辉军

摘要 羟基喜树碱是一种有效的抗肿瘤药物。我们自1992年1月~1997年12月应用羟基喜树碱膀胱腔内灌注预防膀胱肿瘤复发68例,经6年的随访结果显示羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的效果明显优于既往所采用的噻唑哌、丝裂霉素和卡介苗,并且副作用小,不失为一种有效的预防膀胱肿瘤复发的药物。

关键词 羟基喜树碱;膀胱肿瘤;腔内灌注

羟基喜树碱是从中国植物喜树中提取得到的微量生物碱,它具有在肿瘤细胞中含量高、维持时间长、抗肿瘤作用强、毒性小等特点^[1]。我院自1992年1月起应用羟基喜树碱腔内灌注预防膀胱肿瘤复发,取得较好疗效,与1980年1月~1991年12月间采用噻唑哌、丝裂霉素和卡介苗相比,羟基喜树碱灌注的疗效更好,且副作用小。现将其治疗及随访结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 病人及肿瘤情况

1992年1月~1997年12月采用羟基喜树碱膀

表1 病人及肿瘤情况表

| | 例数 | 男 | 女 | 平均年龄 | 移行细胞癌 | | | |
|--------|----|----|----|------|-------|-------|---------|------|
| | | | | | I级 | I~II级 | II~III级 | III级 |
| 羟基喜树碱组 | 68 | 46 | 22 | 57.6 | 15 | 39 | 10 | 4 |
| 噻唑哌组 | 42 | 35 | 7 | 59.9 | 7 | 28 | 5 | 2 |
| 丝裂霉素组 | 36 | 28 | 8 | 60.5 | 6 | 19 | 8 | 3 |
| 卡介苗组 | 22 | 19 | 3 | 63.1 | 4 | 13 | 4 | 1 |

1.2 灌注方法

灌注药物前嘱病人排尽尿液并不饮水。羟基喜树碱12mg溶于生理盐水50ml,经尿道用注射器直接推注或经导尿管注入膀胱。若用注射器直接推入则继续灌注10ml生理盐水或注入10ml空气,以将尿道内的羟基喜树碱液冲入膀胱。患者于灌注后分俯卧,仰卧,左、右侧卧各15分钟,且使药液在膀胱内保留2小时。

噻唑哌60mg加生理盐水60ml灌注,膀胱内保留2小时。丝裂霉素20mg加生理盐水60ml灌注,

膀胱内灌注共68例,其中男46例,女22例,年龄22~76岁,膀胱单发肿瘤49例,多发肿瘤19例。所有患者被切除的肿瘤均行病理切片检查,病检报告为移行细胞癌I级15例,I~II级39例,II~III级10例,III级4例。

1980年1月~1991年12月,膀胱肿瘤术后采用灌注噻唑哌、丝裂霉素、卡介苗腔内灌注,预防肿瘤复发,其中灌注噻唑哌42例,丝裂霉素36例,卡介苗22例。将此期间的病例作为羟基喜树碱疗效对照组。病人及肿瘤情况见表1。

膀胱内保留2小时。卡介苗120mg加生理盐水50ml膀胱内灌注保留2小时。

1.3 疗程

所有患者均自术后第2周开始膀胱灌注。术后第1个月每周灌注1次,以后每月灌注1次,坚持2年。灌注期间每3个月复查1次膀胱镜,对中途不愿接受膀胱镜检查者可间或采用B超检查。

2 结果

2.1 疗效

羟基喜树碱组68例全部随访,随访时间0.5~6年,平均随访3.2年。51例无肿瘤复发,占75.0%,一年无病率86.7%(59/68);17例于不同时

间内复发, 占 25.0%。对照组(噻唑哌组、丝裂霉素组、卡介苗组)病例亦全部随访, 随访时间 1~11 年, 平均随访 5.6 年。其疗效结果如表 2。

表 2 各组随访结果(百分比%)

| | 无肿瘤复发率 | 一年无病率 | 复发率 |
|--------|--------|-------|--------|
| 羟基喜树碱组 | 75.0 | 86.7 | 25.0 |
| 噻唑哌组 | 60.8* | 63.2△ | 39.2** |
| 丝裂霉素组 | 61.6* | 67.3△ | 38.4** |
| 卡介苗组 | 49.8* | 53.2△ | 50.2** |

*P<0.01 △P<0.01 **P<0.01

统计结果表明(χ^2 检验), 羟基喜树碱组的无肿瘤复发率和一年无病率明显高于其对照组($P<0.01$); 而复发率则明显低于其对照组($P<0.01$)。

2.2 副作用

羟基喜树碱组所有病例均无严重并发症发生, 68 例中仅 13 例(19.1%)发生轻度恶心、呕吐, 均在灌注后 6~12 小时消失, 无 1 例因灌注发生副作用而中止灌注者。而卡介苗组 22 例中发生副作用者计 16 例(72.7%), 此 16 例中 5 例发生高烧 39°C 以上, 结核性尿道炎、副睾结核、膀胱大出血、后尿道肉芽肿, 其余各例均有不同程度的尿频、尿痛、发烧和不适感等; 丝裂霉素组(36 例)发生副作用者 19 例(52.8%), 其中白细胞和血小板减少 10 例, 出现下腹痛及轻度膀胱刺激症状者 5 例, 严重膀胱刺激症者 4 例; 噻唑哌组(42 例)发生副作用者 23 例(54.8%), 包括白细胞和血小板减少、膀胱刺激症等。

3 讨论

羟基喜树碱的抗癌作用与抗代谢药及烷化剂不

同, 动物试验证明, 羟基喜树碱主要作用于细胞分裂 S 期, 为细胞周期特异性药物, 在较高浓度时对核分裂有抑制作用, 从而阻止细胞进入分裂期。另外, 羟基喜树碱可选择性地抑制拓朴异构酶, 因而干扰 DNA 的复制^[1]。本组随访结果表明, 羟基喜树碱具有显著地抑制膀胱肿瘤复发的作用, 其无肿瘤复发率, 一年无病率均明显高于其对照组, 复发率明显低于其对照组, 因其分子量大于 200, 不能经膀胱基质吸收入血, 故灌注后的副作用极少, 即使发生亦较轻微。卡介苗、丝裂霉素、噻唑哌各组行腔内灌注后发生副作用的比例则较高, 且副作用较严重, 如严重的尿道膀胱结核、骨髓抑制等, 这些观察结果与文献报道亦相一致^[2~4]。据此临床观察结果, 我们认为, 羟基喜树碱为腔内灌注预防膀胱肿瘤复发的良好药物, 其疗效肯定, 副作用少, 明显优于卡介苗、噻唑哌和丝裂霉素, 值得推广应用。当然, 该药是否为预防膀胱肿瘤复发的最佳药物尚待进一步比较研究。

参 考 文 献

- 中国科学院上海药物所. 10—羟基喜树碱抗癌作用研究. 中华医学杂志, 1978, 10: 598
- 颜纯海, 殷福兴, 崔勇, 等. BCG 膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发远期效果观察(附 12 例报告). 中华泌尿外科杂志, 1994, 15: 128
- 刘国栋, 白淑芳, 秦大山. 卡介苗灌注治疗膀胱癌的合并症. 中华泌尿外科杂志, 1987, 8: 285
- Soloway M S, Jr. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical mitomycin analysis of immediate and long-term response in 70 patients. J Urol 1985, 134: 1107

Clinical Research of Hydroxycamptothecine Instillation to Prevent Bladder Tumors Recurrence

Yang Sixing, Zhang Xiaobin, Wang Linlong, et al

Department of Urology, First Affiliated Hospital, Hubei Medical University, Wuhan 430060

Hydroxycamptothecine is an effective antineoplastic compound. From Jan 1992 to Dec 1997, hydroxycamptothecine had been used for intra-bladder instillation to prevent bladder tumors in 68 cases. The results of long-term follow-up suggested that the effectiveness of hydroxycamptothecine intra-bladder instillation was better than other agents (BCG, Mitomycin C and thioteapa) in the prevention recurrence of bladder tumors. The side effect was slight and subsided quickly.

Key words: Hydroxycamptothecine; Intra-bladder instillation; Bladder tumors