

吡柔比星膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床观察

汪 坚

(江西省南昌市第一医院 南昌 330006)

摘要:目的:探讨吡柔比星(THP)膀胱内灌注化疗预防浅表性膀胱癌经尿道膀胱肿瘤电切术(TuR-Bt)术后复发的效果和安全性。方法:选择 31 例 TuR-Bt 术后并有随访的病例。术后定期应用 THP30mg/30mL1 次/周,连续 8 周后 1 次/月。连续 8 个月,膀胱内灌注化疗,每次膀胱内保留 30min。根据随访结果对其疗效进行评价。结果:31 例 TuR-Bt 术后患者定期随访 9~12 个月,无肿瘤复发。结论:吡柔比星对浅表性膀胱癌有明显的治疗和预防作用,疗效确切,副作用较小。

关键词:膀胱癌;经尿道膀胱肿瘤切除术;术后预防;吡柔比星;膀胱内灌注

中图分类号: R 737.14

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)05-0023-02

膀胱癌是泌尿系统最常见且容易复发的恶性肿瘤,大多数膀胱肿瘤可经手术切除而治愈。但是 50%~70%的浅表性膀胱肿瘤术后容易出现复发。因此,手术治疗后预防肿瘤复发在膀胱癌治疗中具有重要意义。吡柔比星(THP)是新一代蒽环类的抗癌药。我院自 2002 年 8 月~2004 年 12 月对 31 例浅表性膀胱癌患者应用 THP 行 TuR-Bt 术后膀胱内灌注化疗预防肿瘤复发,疗效满意。报告如下:

1 临床资料

1.1 一般材料 本组 31 例,Ta 期 10 例,其中男性 8 例,女性 2 例;年龄 50~72 岁,平均 59 岁。T₁ 期 17 例,其中男性 13 例,女性 4 例;年龄 51~75 岁,平均 64 岁。T₂ 期 4 例均为男性;年龄 55~75 岁,平均 68 岁。

1.2 膀胱镜检查 位于三角区 16 例,侧壁 13 例,底部 2 例;单发 26 例,多发 5 例。全部病例的病理结果均为膀胱移行细胞癌 I-II 级。

1.3 灌注方法 术后 1~2 周开始灌注。药液配制:30mgTHP+30mL 蒸馏水,充分混匀溶解。常规消毒后,置导尿管入膀胱,排净尿液后注入灌注液,患者每 5 分钟更换体位 1 次,30min 后排出。疗程:每周 1 次,共 8 次,以后每月 1 次,共 1 年。所有患者 1 年内每 3 月行 1 次膀胱镜检查,定期作血、尿常规及肝肾功能检查。

2 结果

本组 31 例随访 9~12 个月,无肿瘤复发,所有病例均能耐受膀胱灌注,无全身性不良反应。但 3 例患者 THP 膀胱灌注后出现轻度膀胱刺激症状,3~5d 后症状消失。

3 讨论

膀胱癌为最常见的泌尿系恶性肿瘤,70%~80%为浅表性。TuR-Bt 代表着最先成功进行的、损伤性最小的泌尿外科手术之一,是浅表性膀胱肿瘤病人的首选治疗手段,大多数病人患有的浅表性膀胱肿瘤都可以通过完全的经尿道切除术来治疗。但肿瘤术后复发率高(50%~70%),且复发者 30%~40%伴有恶性程度增加或向浸润型发展。术后膀胱内灌注药物治疗可降低和延缓肿瘤复发,防止肿瘤发生浸润,提高患者生存率和生活质量。

理想的膀胱内灌注药物应具有对肿瘤细胞敏感性高、能在膀胱上皮内迅速达到有效药物浓度、全身吸收少、副作用小的特点。目前预防膀胱肿瘤复发的灌注药物很多,如抗癌化疗药物和免疫增强剂,但由于存在较高的毒副反应,患者

往往难以耐受。化疗药物还可产生多药耐药性,使肿瘤细胞对药物不敏感,术后复发率增高,如噻替派为 44%,阿霉素为 33%,丝裂霉素 C 为 42%^[1]。蒽环类抗癌药物用于膀胱癌膀胱灌注效果良好,尤其是对浅表性膀胱癌的治疗,已得到广泛的临床应用,但是副作用也较明显,除常见的膀胱刺激症状之外,有的病例甚至引发难治性膀胱炎或膀胱萎缩,从而限制了部分患者的使用。

THP 是新一代半合成蒽环类抗肿瘤药物。其化学结构在阿霉素的氨基糖 4 位增加一个吡喃环。这一结构的改变,使其抗肿瘤活性明显提高,药物进入肿瘤靶细胞的浓度增高,对正常细胞的毒副作用减少,半衰期缩短,心脏毒性明显降低。根据药理研究结果推测,THP 可通过直接嵌入 DNA 双链间,抑制 DNA 聚合酶,阻碍 DNA 的复制与转录,在 G₂ 期终止细胞分裂,从而使癌细胞死亡,但 THP 确切的抗肿瘤机制、不同浓度 THP 对肿瘤生长的抑制作用、对肿瘤细胞周期的影响以及对肿瘤细胞超微结构的改变等目前尚不清楚。药理及实验研究显示:膀胱灌注后 THP 能迅速进入癌细胞,极少量通过膀胱为全身所吸收,与早期临床使用的阿霉素(ADM)和表阿霉素(EDR)相比,其抗肿瘤效果更强,而毒性反应进一步降低,因而被认为是目前膀胱癌膀胱灌注治疗的理想药物。临床验证:THP 用于浅表性膀胱癌治疗或预防术后肿瘤复发疗效良好,优于阿霉素,基本无全身性不良反应。但依然有一些患者出现有程度不一的尿频、尿急、尿痛、血尿等局部膀胱刺激症状。

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粘膜下层的血管进入到血液,并刺激该处的神经所致。一般认为,膀胱灌注的化疗药物浓度愈高,抗肿瘤效果愈好,但副作用也愈大。而在一定的药物浓度下,药物在膀胱内的留置时间愈久,抗癌效果愈好,但引起的膀胱刺激症状亦愈严重。因此,如何选择合适的剂量和用药方案,既达到治疗预防膀胱癌的目的,又尽可能减少副作用仍是临床面临解决的问题。目前临床应用 THP 膀胱灌注的药物浓度基本确定,多为 20~30mg/30~50mg,而灌注时间尚无一定论。较多作者采用 THP 膀胱灌注保留 1~2h,虽然疗效肯定,但副作用明显。为确定合理的膀胱灌注时间,首先需要了解药物在膀胱壁的药物动力学情况。Nakagawa 等^[2]利用蒽环类药物的荧光发色性,在荧光显微镜下研究观察了阿霉素在膀胱壁中的动力学情况,发现正常小鼠膀胱内注入阿霉素 5min

滋阴补肾清热凉血法治疗微小残留白血病 18 例观察

刘红 刘朝晖

(江西省南昌市三医院 南昌 330009)

摘要:目的:观察滋阴补肾清热凉血中药对微小残留白血病(MRL)免疫功能的影响。方法:用六味地黄汤及犀角地黄汤治疗完全缓解后的白血病患者,检测患者治疗前后的免疫功能变化(LgG、LgM、T 淋巴细胞)。结果和结论:滋阴补肾、清热凉血法可提高患者免疫功能,增进疗效。

关键词:微小残留白血病;滋阴补肾;清热凉血;犀角地黄汤;六味地黄丸;中西医结合疗法

中图分类号: R 733.73

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)05-0024-02

微小残留白血病(MRL)是指急性白血病经治疗获完全缓解后体内残留微量白血病细胞的状态。我们用滋阴补肾、清热凉血法治疗 MRL 前后免疫球蛋白、T 淋巴细胞(CD₄、CD₈)的变化。现报道如下:

1 一般资料

共收治各类急性白血病患者 29 例, M₁1 例, M₂4 例, M₃6 例, M₄2 例, M₅2 例, ALL10 例, 急性混合性白血病 1 例, 慢粒急变 3 例。诊断标准参照文献标准^[1]。

以上病例经治疗, 进入 MRL 期。各型完全缓解, 并经强化治疗后的白血病患者 18 例(经 PCR 检测达到微小残留白血病的标准), 其中: M₁1 例, M₂2 例, M₃5 例, M₄1 例, M₅1 例, ALL8 例。

2 方法

2.1 M₃ 一般每 3~6 个月用氧化砷注射液 10mL 加入 5%葡萄糖注射液 500mL 静脉滴注, 每日 1 次, 14d 为 1 个疗程, M₃ 以外的 ANLL 患者强化和巩固治疗用 DA 方案(DNA+Ara-C)或 NA(NVT+Ara-C)方案至少用 6 个疗程。9 例 ALL 患者用 VDLp、VDAP、HD-MTX 交替应用至少 6 个疗程, 其中 1 例做了骨髓移植。

2.2 辨证治疗 临床上 MRL 患者表现为气阴两虚为主, 或兼阴虚内热, 或兼气血不足型。气阴两虚型: 表现为神疲乏

力、头晕目眩、自汗或盗汗、骨蒸潮热、舌红少苔、脉沉细而数。阴虚火旺型: 表现为五心烦热、咽干口燥、午后潮热、便秘、低热盗汗、舌红少苔或无苔、脉细数。气血不足型: 表现为面色㿔白或苍白, 头晕、心悸、舌淡苔白, 脉细。所有 MRL 患者均采用滋阴补肾、清热凉血法治疗, 方选用六味地黄汤合犀角地黄汤化裁口服治疗。

2.3 免疫测定 使用 EPICS—ELITE 流式细胞仪(美国 BECMAN—COULTER 公司)及其配套软件计数和分析。

2.4 统计学分析 使用 SPSS 软件进行 F 检验和 T 检验, 分析结果。

3 结果

白血病人 CR 后患者治疗前后免疫球蛋白有改变, 但无统计学意义。MRL 治疗后 CD₄ 变化: 治疗前 CD₄ 减少 7 例, 治疗后较治疗前 CD₄ 增加(P<0.05), 治疗前 CD₄ 在正常范围内 11 例治疗后无明显变化; 治疗前 CD₈<16.3%者 5 例治疗后较治疗前明显增加(P<0.05); 治疗前 CD₈>38.2%者 7 例, 治疗后较治疗前减少(P<0.05); 其余 6 例无明显变化。

4 讨论

白血病人经强化和巩固治疗后, 白血病细胞可更少, 一般可<10⁶/L, 此时经典的细胞学方法很难检测, 只有用更敏感的检测方法, 如聚合酶链反应(PCR)技术才能检出。MRL 是

后, 主要为膀胱粘膜所吸收, 10min 后药物进入粘膜固有层的深层。此外, 用 BBN 诱发的小鼠膀胱癌模型作药物的吸收实验, 结果表明阿霉素注入 5min 后, 在乳头状瘤的整个表层均可见物异荧光。Hiroshi 等的研究进一步证实上述结论, 他们将 MBT-2 细胞移植入膀胱内, 通过作分析膀胱灌注后膀胱组织内 THP 的药物浓度, 发现 THP 注入后 5min 即可在膀胱组织内达到有效作用, 药物浓度(26.7μg/g)。根据上述研究结果, 我们在保证治疗有效性的前提下, 根据膀胱灌注后药物与膀胱各壁接触的时间总和(嘱咐患者保持不同体位各 5min), 设计 30min 的短时间膀胱灌注方法。

本文认为 THP 有蒸馏水溶解比较合理: (1)理化性质所决定: 在水中易于溶解, 1mg/mL 浓度, pH=6 的水溶液中最稳定。(2)膀胱癌侵犯膀胱壁和周围组织的方式: 主要沿肌层内淋巴管扩散, 肿瘤细胞在淋巴管内, 垂直和平行于粘膜表面进行浸润。由于在肌层内扩散, 肿瘤实际侵犯膀胱壁远比临床所见更为宽广。因此, 蒸馏水溶解 THP, 便于药物充分进入粘膜及粘膜下的肌层、淋巴管以达到最大的药效作用。临床

观察证实, 由于粘膜灌注吸收进入血液的药量非常少, 因而未见全身用药的不良反应。

本组 31 例浅表性膀胱癌患者, 术后定期应用 THP 膀胱内灌注, 经 9~12 个月随访, 近期获得满意效果, 无肿瘤复发, 未见有全身性药物不良反应, 仅 3 例患者膀胱灌注后出现短时间轻度膀胱刺激症状。因此, 我们认为, 浅表性膀胱癌术后, THP (30mg/30mL) 短时间(30min)定期膀胱灌注, 不仅可有效达到预防肿瘤复发的目的, 而且还可明显减少副作用的发生, 可作为 THP 膀胱灌注预防肿瘤复发的一种合理而有效方案。

参考文献

[1]张广健, 吴长利, 韩端发, 等. 膀胱肿瘤抗药机制的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1996.17(3): 203~204
[2]Nakagawa S, Kajima M, Nakao M, et al. Fluorescence microscopic study on absorption of adriamycin through the rat bladder epithelium[J]. Tohoku J Exp Med, 1987, 153: 227~232

(收稿日期: 2005-03-29)