

联合灌注预防浅表性膀胱肿瘤术后复发的临床观察

陈 忠,李家贵,叶章群,杨为民,张 旭,曾晓勇

Clinical Study of Sequential Intravesical Instillations for the Prevention of Bladder Cancer Recurrence after Surgical Management

CHEN Zhong, LI Jia-gui, YE Zhang-qun, YANG Wei-min, ZHANG Xu, ZENG Xiao-yong

Department of Urology, Tongji Hospital, Tongji medical college, Huazhong University of science and technology, Wuhan 430030, China

Abstract: **Objective** To determine the effect of sequential intravesical instillation to prevent superficial bladder cancer recurrence and seek ideal methods of intravesical instillation. **Methods** Four-five patients (34 men, 11 women) with superficial bladder cancer, mean age of 56.1 years (range 31 ~ 80), were randomly divided into three groups. A group received a single intravesical instillation of epirubicin as control, B group and C group received different sequential intravesical instillation of hydroxycamptothecine (HCPT) and mitomycin C (MMC) individually. **Results** The mean follow-up are 26.36 months, 36.73 months and 24.31 months for A, B, C groups. The recur rates are 54.5 % (6/11), 27.7 % (5/18), 6.25 % (1/16) individually. **Conclusion** The results showed that sequential intravesical with HCPT and MMC in reason maybe have better effects than a single intravesical instillation of epirubicin.

Key words: Superficial bladder neoplasms; Antineoplastic agents; Combined; Multidrug resistance

摘 要: **目的** 了解联合膀胱腔内灌注化疗方案对预防浅表性膀胱癌复发的疗效,探讨一种理想的膀胱腔内灌注方法。**方法** 将 45 例(男性 34 例,女性 11 例)年龄在 31 ~ 80 岁(平均 56.1 岁)浅表性膀胱癌患者随机分为 A、B 和 C 3 组。A 组接受单次表阿霉素灌注作为对照, B、C 组接受不同的羟基喜树碱和丝裂霉素 C 序贯膀胱腔内灌注联合用药方案。**结果** A、B、C 组平均随访时间分别为 26.6 月、36.73 月、24.31 月,复发率分别为 54.5 % (6/11)、27.7 % (5/18)、6.25 % (1/16)。**结论** 羟基喜树碱和丝裂霉素 C 合理地联合应用能取得较好疗效。

关键词: 膀胱肿瘤;抗肿瘤药;多剂联用;多药耐药性

中图分类号: R737.14; R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2005)02-0108-02

0 引言

浅表性膀胱肿瘤手术治疗后复发率较高,在生存 15 年的患者中,平均复发率可达 88 %。术后膀胱腔内灌注能明显减少复发,改善预后^[1]。为提高治疗效果,我们前瞻性随机取样研究 45 例浅表性膀胱癌患者,术后膀胱腔内灌注表阿霉素(EPT),或联合应用羟基喜树碱(HCPT)和丝裂霉素 C(MMC),对肿瘤复发率等指标进行比较。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 45 例,男 34 例、女 11 例,年龄 31 ~ 80 岁,平均 56.1 岁。单发 21 例,多发 24 例。初发 24 例,

复发 21 例。开放手术 6 例,经尿道手术 39 例。均为移行细胞癌,其中 Ⅱ级 23 例, Ⅲ级 16 例, Ⅳ级 6 例。肿瘤临床分期均为 Ta ~ T1 期。

1.2 方法

全部病人分为 3 组。A 组,11 例,采用 EPT 单次灌注,80mg 溶于 50ml 生理盐水中,保留 1 小时。B 组 18 例,采用 HCPT 和 MMC 交替灌注,第 1 周 HCPT 4mg,第 2 周 MMC 10mg,如此交替进行 12 周后改为 1 月 1 次,10 次,每种药物各用 11 次。C 组 16 例,每周两次,共计 8 周 16 次。治疗第 1 天:羟基喜树碱 5mg,治疗第 2 天:丝裂霉素 C 20mg,休息 5 天后进行第 2 次治疗。B 组和 C 组药物均用 20ml 生理盐水稀释。

A 组治疗于术后次日上午进行。B、C 组治疗于术后一周左右开始。每次灌注当日进干食,禁饮汤水,经尿道插入导尿管,排空膀胱内尿液,经导尿

收稿日期:2004-01-06;修回日期:2004-05-13

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科

管灌入药物,并随即推 10ml 空气于导尿管内以将管内药物完全注入膀胱内,拔除导尿管。灌注期间每隔 15 分钟变换一次体位。A 组药物在体内维持 1 小时,B 组、C 组药物在体内至少维持 2 小时,2 小时后在有尿意且不能忍受时排尿。

治疗期间定期查血、尿常规、肝肾功能。第一年内每 3 月检查 1 次膀胱镜和连续 3 天尿脱落细胞学检查,以后每半年复查 1 次膀胱镜和连续 3 天尿脱落细胞学检查。

2 结果

随访时间从治疗完成开始,对复发者停止进一步观察。A、B、C 3 组平均随访时间分别为 26.6 月、36.73 月、24.31 月,复发率分别为 54.5 % (6/11)、27.7 % (5/18)、6.25 % (1/16)。

最常见并发症为化学性膀胱炎,A、B、C 3 组分别有 1、1、2 例,多经对症处理好转。A 组 1 例表阿霉素灌注后发生急性左心衰,经及时发现和对症处理好转。B 组 1 例患者在 MMC 治疗后出现全身性荨麻疹,给予扑尔敏等对症处理后好转,中断化疗,5 月后肿瘤复发。C 组 1 例每次 MMC 治疗后表现为全身小丘疹,但服用息斯敏 2~3 天,能够控制症状,坚持完成全部治疗。

3 讨论

膀胱肿瘤术后进行膀胱腔内灌注化疗,能明显改善预后,但仍有 40 %~80 % 患者复发,其中 10 % 的患者有肿瘤分期或分级进展。单一药物治疗反应率均在 60 %~70 % 之间,无一种药物疗效明显优于其他药物。究其原因,一方面,无论是细胞周期非特异性药物(CCNSA)还是细胞周期特异性药物(CCSA),对癌细胞的杀伤都服从一级动力学原理,即只能按一定比例而不能全部杀死肿瘤细胞;另一方面,肿瘤细胞对化疗药物可产生耐药性。耐药性既可表现为原发耐药,如未经治疗的膀胱肿瘤标本也可有较高的 P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药相关蛋白(MRP)表达,也可表现为获得性耐药,而后者更为常见^[2]。不合理的用药可增加获得性耐药产生。我们结合药物作用机制特点和膀胱肿瘤常见耐药机制耐药谱特点,设计 HCPT 与 MMC 联合化疗方案,并与表阿霉素单次灌注对比治疗效果。

肿瘤细胞的生长具有一定的周期性,部分处于静止期细胞有增殖力但暂不进入细胞周期,其对药物敏感性低,是癌症治疗中复发的根源,当增殖期细胞被药物杀光后,或生存环境改善后,可进入增殖期。由于化疗药物对肿瘤细胞的作用遵循一级动力

学原理,以及静止期肿瘤细胞的存在,多次治疗能取得更好的效果。本组资料中,单次灌注组疗效明显不及多次灌注组。

表阿霉素、MMC 等属于细胞 CCNSA,共同的作用特点是破坏细胞 DNA 结构和功能,阻止 DNA 复制及 RNA 合成,对细胞生长周期中各期包括静止期均有杀伤作用。其疗效呈剂量依赖性,因此要求在患者能够耐受的前提下,药物剂量应足量;而 HCPT 属 CCSA,单次用药只能杀灭对药物较敏感的 DNA 合成期细胞,不可能杀死全部肿瘤群细胞,因此要求多次用药,而单次的药物剂量不一定需要达到患者所能耐受的最大剂量,其疗效呈时间依赖性,因此要注意保证一定的用药时间。将不同作用机制的药物合理联合应用,能起到良好的协同作用。

合理的联合用药也能很好克服肿瘤细胞的耐药性,抑制耐药细胞株的生长^[3]。目前对 HCPT 的耐药机制研究很少,虽然 Chu^[4]发现 P-gp 和 MRP 可参与对喜树碱的主动转运,但我们研究发现体外培养的表阿霉素和 MRP 耐药细胞株对 HCPT、MMC 仍敏感^[5]。将 HCPT 与 MMC 联合应用,可以较少引起肿瘤细胞产生耐药性^[3]。我们也试图在体外用 ADM 和 HCPT 交替诱导建立耐药细胞株,但未能成功(资料未显示)。

在以前研究里,发现 HCPT 与 MMC、阿霉素(ADM)联合应用,对体外培养的膀胱肿瘤细胞株有很好的抑制效果,且抑制强度与用药秩序有关,先用 HCPT 再用 MMC 能达到最大的抑制效果。本组病例中,B 组与 C 组相比,前者复发病例较多,可能是因为 B 组用药间隔时间较长,没有达到联合用药效果,或可能与 MMC 剂量不足有关。C 组 HCPT 与 MMC 间隔时间定为 24 小时,这是考虑到:Kaufmann^[6]观察到 Vp-16 与 Topo 结合时间少于 30 分钟,但观察到 DNA 断裂至少需要在用药后 1.5 小时~18 小时,而 HCPT 与 Vp-16 有相似的作用特点;杨金龙等^[7]观察到在杀伤剂量下,HCPT 产生的抑制作用是不可逆的,药物去除后,效应至少可维持 48~72 小时。MMC 等 CCNSA 作用特点为剂量依赖性,细胞在后 24 小时时间里实际受到 HCPT 与 MMC 等药物的协同作用,故能取得较好疗效。

我们所用的 HCPT、MMC 剂量与临床单用剂量相似,大多数患者对该方案的耐受性较好,最常见的副反应是化学性膀胱炎,经对症处理多能好转。MMC 引起的过敏反应亦为 MMC 单用常见副反应。

(下转第 118 页)

研究表明,许多肿瘤细胞的 Topo 的水平高于正常组织中 Topo 的水平,在放射治疗合并 TPT 的综合治疗中,可以选择性加强对肿瘤细胞的杀伤作用,而正常组织的损伤则相对较低^[7]。国外正在进行 TPT 合并放射治疗的Ⅱ~Ⅲ期临床研究,他们主要以化疗周期给药,目前的治疗情况尚在研究中^[8,9]。笔者采用同期放化疗,每周给药 2 次,发挥 TPT 放射增敏作用,探讨患者在单纯放射治疗中对化疗的耐受性。16 例患者接受同期放化疗,骨髓抑制和放射性食管炎为主要毒性反应。3 级毒性反应需对症支持治疗并可继续放疗,4 级毒性反应需暂停放疗。0.75mg/m² 治疗组中,出现 1 例 4 级骨髓毒性,1 例 4 级放射性食管炎,均经对症,升血,抗炎及支持治疗后好转。放疗同时合并 TPT 每周给药 2 次治疗局部晚期 NSCLC,病人可以耐受。TPT 的 MTD 为 0.75mg/m²,笔者建议推荐Ⅱ期临床用药为 0.5mg/m²。

综上所述,局部晚期 NSCLC 放射治疗合并 TPT 的综合治疗具有临床可行性,主要毒副反应为骨髓抑制和放射性食管炎。TPT 的最大耐受剂量为 0.75mg/m²,推荐Ⅱ期临床用药为 0.5mg/m²。

参考文献:

- [1] S Kakolyris, Ch Kouroussis, J Souglakos, et al. A phase I clinical trial of topotecan given every 2 weeks in patients with refractory solid tumors[J]. *Oncology*, 2001, 61(4): 265-270.

- [2] Perez-sole R, Fossella F, Glisson Bs, et al. Phase study of topotecan in patients with advanced non-small cell lung cancer previously untreated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(2): 503-513.
- [3] Abbruzzese JL, Madden T, Sugarman SM, et al. Phase I clinical and plasma and cellular pharmacological study of topotecan without and with granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(9): 1489-1497.
- [4] Hochster H, Liebes I, Speyer J, et al. phase I trial of low-dose continuous topotecan infusion in patients with cancer: an active and well-tolerated regimen [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(3): 553-559.
- [5] Chen Ay, Choy H, Rothenberg ML, et al. DNA topoisomerase targeting drugs as radiation sensitizers[J]. *Oncol*, 1999, 13(Supple 5): 39-46.
- [6] Lamond JP, Wang M, Kinsella TJ, et al. Radiation Lethal enhancement with 9-aminocamptothecin: comparison to other topoisomerase inhibitors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(2): 369-375.
- [7] Lamond JP, Wang M, Kinsella TJ, et al. Concentration and timing dependence of lethality enhancement between topotecan, a topoisomerase I inhibitor and ionizing radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(2): 361-368.
- [8] Saka H, Shimokata K, Yoshida S, et al. Irinotecan(CPT-11) and concurrent radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase study of Japan clinical oncology group(JCOG9504) (abstract 1607) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16(2): 447a.
- [9] Forouzanian A, Schiller J, Berlin J et al. A phase study of Topotecan, as a radiosensitizer, for thoracic malignancies[J]. *Lung cancer*, 2004, 44: 111-119.

[编辑校对:刘红武]

(上接第 109 页)

浅表性膀胱肿瘤术后膀胱腔内灌注的方法很多,但没有哪一种方案特别突出。本研究根据细胞增殖动力学特点、药物作用机制和常见耐药机制中耐药谱特点,设计 3 个观察组,结果发现合理的联合用药,多次重复治疗,不仅能增加药物对肿瘤细胞的毒性作用,还能在一定程度上克服肿瘤细胞的耐药性,提高治疗效果。

参考文献:

- [1] Nomata K, Noguchi M, Kanetake H, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of a randomized trial with epirubicin comparing short-term versus long-term maintenance treatment[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 50(4): 266-270.
- [2] 陈忠,章咏裳,李家贵,等.多药耐药相关蛋白和 P-糖蛋白在膀胱癌表达的临床意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 1998, 19(7):

394-396.

- [3] 陈忠,杨为民,杜广辉,等.联合化疗对膀胱癌细胞株 BIU-87 及其耐药亚株联合抑制作用的体外实验研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2002, 31(3): 301-303.
- [4] Chu XY, Suzuki H, Ueda K, et al. Active effect of CPT-11 and its Metabolites in human KB-derived cell lines[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(2): 735-741.
- [5] 陈忠,章咏裳,李家贵,等.人膀胱癌耐药细胞系 BIU-87/A、BIU-87/V 的建立及耐药分析[J]. *同济医科大学学报*, 1999, 28(1): 68-70.
- [6] Kaufmann SH. Induction of endonucleolytic DNA cleavage in human acute myelogenous leukemia cells by etoposide, camptothecin, and other cytotoxic anticancer drugs: a cautionary note[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(21): 5870-5878.
- [7] 杨金龙,韩家娴,沈祖铭,等.羟基喜树碱对体外培养人体胃癌细胞(SGC-7901)增殖和 TdR 掺入 DNA 的影响[J]. *肿瘤*, 1982, 2(1): 21-23.

[编辑:周永红;校对:贺文]