

非肌层浸润型膀胱癌 TUR-BT 术后吉西他滨膀胱热灌注化疗的效果观察

朱金光,张凯忠

茂名市人民医院泌尿外一科,广东 茂名 525000

【摘要】目的 探讨非肌层浸润型膀胱癌(NMIBC)患者经尿道膀胱肿瘤电切术(TUR-BT)后吉西他滨膀胱热灌注化疗的应用效果。**方法** 选取2014年6月至2018年6月于茂名市人民医院泌尿外一科接受TUR-BT手术的68例NMIBC患者为研究对象,按照随机单双数法将所有患者分为对照组和观察组,每组34例。对照组患者术后给予表柔比星膀胱灌注化疗,观察组患者术后给予吉西他滨膀胱热灌注化疗,两组患者均治疗6个月。随访1.5年,比较两组患者的复发状况、治疗前、治疗6个月后健康调查简表(SF-36)评分及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者的复发率为5.88%,明显低于对照组的26.47%,无复发生存率为94.12%,明显高于对照组的75.53%,差异均有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,治疗6个月后两组患者的SF-36评分均明显提高,且观察组患者的SF-36评分为 (81.42 ± 10.46) 分,明显高于对照组的 (64.35 ± 8.25) 分,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为11.76%,明显低于对照组的35.29%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 吉西他滨膀胱热灌注化疗在NMIBC患者TUR-BT术后的应用能有效预防并减少患者术后复发及不良反应发生率,提高其生活质量。

【关键词】 非肌层浸润型膀胱癌;经尿道膀胱肿瘤电切术;膀胱热灌注化疗;吉西他滨;表柔比星

【中图分类号】 R737.14 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)01-0061-04

Effect of gemcitabine bladder hyperthermic perfusion chemotherapy after TUR-BT for non-muscle invasive bladder cancer. ZHU Jin-guang, ZHANG Kai-zhong. First Department of Urology, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, Guangdong, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of gemcitabine bladder hyperthermic perfusion chemotherapy after transurethral resection of bladder cancer (TUR-BT) in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** A total of 68 NMIBC patients, who underwent TUR-BT surgery in First Department of Urology, Maoming People's Hospital from June 2014 to June 2018, were selected as the research subjects. According to random odd-even number method, all the patients were divided into the control group and observation group, with 34 patients in each group. The patients in the control group were given epirubicin bladder perfusion chemotherapy after surgery, and the patients in the observation group were given gemcitabine bladder hyperthermic perfusion chemotherapy after surgery, both for 6 months. After 1.5 years of follow-up, the recurrence status, the health survey summary (SF-36) score before and after treatment, and the adverse reactions status of the two groups were compared. **Results** The recurrence rate of patients in the observation group was 5.88%, which was significantly lower than 26.47% of the control group ($P<0.05$); the recurrence-free survival rate was 94.12%, which was significantly higher than 75.53% of the control group ($P<0.05$). Compared with before surgery, the SF-36 scores of the two groups were significantly improved after 6 months of treatment, and the SF-36 score of the observation group was (81.42 ± 10.46) points, which was significantly higher than (64.35 ± 8.25) points of the control group ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group was 11.76%, which was significantly lower than 35.29% of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The application of gemcitabine hyperthermic perfusion chemotherapy after TUR-BT can effectively prevent and reduce the incidence of postoperative recurrence and adverse reactions in NMIBC patients and improve their quality of life.

[Key words] Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); Transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT); Bladder hyperthermic perfusion chemotherapy; Gemcitabine; Epirubicin

膀胱癌是社会生活中常见恶性肿瘤的一种,临床表现多为血尿、排尿困难、膀胱刺激等,其发病率与致死率居高不下,是泌尿系统肿瘤最危险的一种,其中近70%的患者膀胱癌为非肌层浸润型膀胱癌(NMIBC)^[1]。目前,治疗膀胱癌的首选方法是经尿道膀胱肿瘤电切术(TUR-BT),该术式在切除病灶的同时,延长患者生存

周期,提高患者生存治疗,且手术操作简便高效,可多次进行手术治疗稳固治疗效果^[2-3]。但TUR-BT术后复发率高,原因可能在于切除不彻底、种植转移或膀胱穿孔等,且部分患者存在复发后肿瘤进一步恶化、浸润能力进一步提升情况^[4]。为了降低患者术后复发率,临幊上多在术后为其注入膀胱化疗药物,膀胱化

疗药物的种类较多,因此,寻找疗效好、不良反应少的药物成为手术治疗预后的关键所在^[5]。膀胱热灌注化疗能够有效提高疗效,通过高热能提高药物热动力学效应,将热疗与化疗相结合,进而增强膀胱灌注药物化疗效果^[6]。本研究旨在探讨NMIBC患者TUR-BT术后吉西他滨膀胱热灌注化疗的临床应用效果,为患者临床治疗提供相关参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月至2018年6月于茂名市人民医院泌尿外一科接受TUR-BT手术的68例NMIBC患者为研究对象。纳入标准:①所有患者均经检查确诊为NMIBC;②患者具有TUR-BT手术指征;③患者一般资料完整且依从性好。排除标准:①严重心脏、肝肾功能异常患者;②严重精神障碍患者。按照随机单双数法将所有患者分为对照组和观察组,每组34例。对照组中女性12例,男性22例;年龄41~79岁,平均(61.69±5.72)岁;肿瘤直径≤3 cm 25例,肿瘤直径>3 cm 9例;单发肿瘤22例,多发肿瘤12例。观察组中女性10例,男性24例;年龄39~80岁,平均(62.30±5.63)岁;肿瘤直径≤3 cm 22例,肿瘤直径>3 cm 12例;单发肿瘤20例,多发肿瘤14例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均知情并签署同意书。

1.2 方法 两组患者均接受TUR-BT手术治疗,且手术过程中均未出现膀胱穿孔、膀胱破裂等严重并发症,术中创面等离子双极电凝止血,术后患者无明显血尿痕迹。

1.2.1 观察组 该组患者给予吉西他滨膀胱热灌注化疗,具体方法:①术后24 h内将吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字:H20030104,规格:0.2 g/瓶)1 000 mg溶于500 mL灭菌用水中,在BR-TRG-II型体腔热灌注治疗系统(广州宝瑞医疗)加热至温度为45℃;②患者采取平卧位,对会阴处消毒后留置F22超滑抗菌导尿管,为患者将膀胱内尿液排空,随后将导尿管与体腔热灌注机连接,尿管侧孔与灌注机进水端连接,尿管中孔与灌注机出水端连接;③将灌注液加热至45℃后为患者灌注,直至患者有尿意为止,设置灌注液循环温度为45℃(温度上下波动不超过0.3℃),以150 mL/min为限进行循环灌注;④在灌注过程中医护人员需严格控制灌注液温度,灌注时间为1 h,灌注结束后拔除尿管由患者自行排尿。术后前6次灌注,4 d/次,而后1次/月,共持续灌注6个月。

表2 两组患者治疗期间的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心呕吐	膀胱炎	尿痛	血尿	尿路刺激征	总不良反应发生率(%)
对照组	34	0	2	2	3	5	35.29
观察组	34	0	0	1	1	2	11.76

1.2.2 对照组 该组患者给予表柔比星膀胱灌注化疗,具体方法:①采用表柔比星[辉瑞制药(无锡)有限公司,国药准字:H20000496规格:10 mg/瓶]50 mg+0.9%氯化钠溶液50 mL进行膀胱灌注化疗;②为患者进行会阴消毒,消毒完成后留置导尿管并排空膀胱,将上述药物注入后夹闭尿管;③患者采取仰、俯卧位及左、右侧卧位各15 min,保证化疗药物完全接触膀胱各处,在药物治疗1 h后排空膀胱,为患者拔除尿管。术后前6次灌注,4 d/1次,而后1次/月,共持续灌注6个月。

1.3 观察指标与评价方法 随访1.5年后,比较两组患者的复发情况(复发率、无复发生存率)、治疗前后健康调查简表^[7](SF-36)评分,并分析其不良反应(恶心呕吐、膀胱炎、血尿、尿痛、尿路刺激征)。术后前半年每3个月复查一次膀胱镜,随后每5个月复查1次膀胱镜。行膀胱镜检查仔细观察膀胱,如发现异常病灶,需取组织活检行病理检查,了解病理类型,明确肿瘤进展或者是否存在复发,按照病理结果制定下一步治疗方案。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的复发情况比较 观察组患者的复发率为5.88%(2/34),明显低于对照组患者的26.47%(9/34),差异有统计学意义($\chi^2=5.314, P=0.021$);观察组患者的无复发生存率为94.12%(32/34),明显高于对照组患者的73.53%(25/34),差异有统计学意义($\chi^2=0.021, P=0.021$)。

2.2 两组患者治疗前后的SF-36评分比较 治疗后两组患者的SF-36评分均明显提高,且观察组患者SF-36评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后的SF-36评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	34	55.44±6.34	64.35±8.25	6.629	0.012
观察组	34	54.98±6.73	81.42±10.46	12.546	0.001
		1.462	11.175		
		0.519	0.003		

2.3 两组患者治疗期间的不良反应比较 观察组患者治疗期间的总不良反应发生率为11.76%,明显低于对照组的35.29%,差异有统计学意义($\chi^2=5.231, P=0.022<0.05$),见表2。

3 讨论

NMIBC 属于膀胱癌中的较为常见的类型,其发病率占膀胱癌发病率的 75%以上,该病症对患者造成极大痛苦,也给家庭和社会产生较为沉重的负担^[8]。TUR-BT 是目前临床治疗 NMIBC 的主要方式,该术式能够切除肿瘤组织,且能通过热效应作用于膀胱,杀死癌症细胞,从而达到改善患者病情、延长患者生命周期的治疗效果^[9]。但 TUR-BT 术后存在着较高的疾病复发率,患者在术后易出现一系列不良反应,预后效果较差,导致患者治疗依从性低,故而需要患者术后进行膀胱灌注药物化疗。

临床进行膀胱灌注的药物品类众多,常见的有吡柔比星、表柔比星、羟喜树碱等。表柔比星虽然能够有效灭杀肿瘤细胞,但 NMIBC 术后患者采用表柔比星进行灌注治疗存在较高的肿瘤复发风险^[10]。吉西他滨直接作用于肿瘤 DNA,能够有效灭杀肿瘤细胞,具有机制独特、毒性反应低等优点^[11]。吉西他滨在治疗过程中,由于分子量大,膀胱黏膜吸收少,具有较高的血浆清除率,降低患者毒性反应风险;且其渗透肿瘤细胞的效果优良,在治疗中保持最大药效浓度,抗肿瘤效果明显^[12]。吉西他滨是目前临床针对 NMIBC 术后灌注治疗使用的一种效果较好的化疗药物,为了进一步提高抗肿瘤疗效,近些年对 NMIBC 患者采用热灌注方式进行灌注化疗。

膀胱热灌注化疗是在传统膀胱化疗基础上发展起来的新型 TUR-BT 术后预防肿瘤复发的技术方法。该项化疗方式将热疗与化疗相结合,使化疗药物的药效得到最大程度的发挥,从而达到降低 NMIBC 患者 TUR-BT 术后肿瘤复发的目的^[13]。吉西他滨膀胱热灌注化疗是将充分混合吉西他滨的灌注液加热到适宜温度,通过导尿管持续、循环的注入患者膀胱腔之中,充盈患者膀胱腔并维持一定时间,在热疗的基础上通过灌注液机械冲洗,充分灭杀膀胱腔内残留的癌细胞及微小病灶^[14-15]。与癌细胞相比,人体正常细胞耐高温程度更强,正常细胞耐热程度可达 47℃,持续时间约为 60 min;癌细胞仅可耐热 43℃,当温度高于 43℃ 时,癌细胞蛋白质会出现变性受损,骨架受到创伤,癌细胞逐渐凋零,因此 43℃ 也被称为癌细胞不可逆临界温度^[16-17]。在化疗过程中,本研究通过控制药物溶液温度为 45℃,使正常细胞只受到可逆损伤,而癌细胞受到不可逆损伤,从而达到灭杀癌细胞的目的。通过使用吉西他滨膀胱热灌注,使得膀胱内药物分子运动加快,促进药物吸收,采用热疗方式区别细胞耐热差异,既达到了灭杀癌细胞的治疗效果,同时又不会损伤正常细胞,保证患者优良的生存质量^[18]。

本研究显示,对两组患者复发状况进行比较分析,予以吉西他滨膀胱热灌注化疗的患者肿瘤复发率低于予以表柔比星膀胱灌注化疗的患者,且无复发生

存率明显高于表柔比星膀胱灌注化疗患者,吉西他滨膀胱热灌注化疗效果更为良好,减少患者术后复发状况,提高无复发生存率;对两组患者治疗前后 SF-36 进行比较分析,两组患者治疗后评分均有升高,说明术后两种方法灌注化疗均能提高患者生活质量,其中吉西他滨膀胱热灌注化疗患者生活质量评分更高,更有利于其预后恢复;对两组患者治疗后不良反应进行比较分析,予以吉西他滨膀胱热灌注化疗的患者不良反应发生率低于予以表柔比星膀胱灌注化疗的患者,更有利保障患者预后恢复效果,从而提高其生活质量。

综上所述,吉西他滨膀胱热灌注化疗在 NMIBC 患者 TUR-BT 术后的应用效果较好,有效预防并减少患者术后复发状况,提高无复发生存率,并有效减少其不良反应状况,使患者生活质量明显提高,临床应用价值高,值得广泛推广。

参考文献

- [1] 孙士成, 刘锐, 赵虎, 等. 非肌层浸润性膀胱癌电切术后吉西他滨与丝裂霉素膀胱灌注疗效对比[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(23): 3238-3239.
- [2] 王站成, 张波, 马勇, 等. 不同手术方式治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效对比[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(12): 1133-1135.
- [3] SYLVESTER RJ, OOSTERLINCK W, HOLMANG S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? [J]. Eur Urol, 2016, 69(2): 231-244.
- [4] 王震霆, 罗曼, 汪智峰, 等. TURBT 术前髂内动脉灌注化疗治疗 T₂、T₃ 期肌层浸润性膀胱癌的疗效及其对患者术后生活质量的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(18): 2951-2955.
- [5] 胡卫锋, 郭永连, 陈琳, 等. 非肌层浸润性膀胱癌术后吉西他滨与表柔比星膀胱灌注化疗疗效及安全性分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2017, 9(5): 270-272.
- [6] EKIN RG, AKARKEN I, CAKMAK O, et al. Results of intravesical chemo-hyperthermia in high-risk non-muscle invasive bladder cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(8): 3241-3245.
- [7] 万崇华, 方积乾, 汤学良, 等. SF-36 量表用于肝癌患者生活质量测定的效果评价[J]. 肿瘤, 2005, 25(5): 492-494.
- [8] ELMOUKI I, SAADI S. Quadratic and linear controls developing an optimal treatment for the use of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer [J]. Optim Contr Appl Met, 2016, 37(1): 176-189.
- [9] 侯刚剑, 秦建琴, 艾克拜尔·玉素甫, 等. 吉西他滨与表柔比星序贯治疗对经尿道膀胱肿瘤电切术后非肌层浸润性膀胱癌患者的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(28): 4030-4031.
- [10] 许海涛. 经尿道膀胱肿瘤电切术后吉西他滨、表柔比星序贯膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(12): 2232-2233.
- [11] PRASANNA T, CRAFT P, BALASINGAM G, et al. Intravesical gemcitabine versus intravesical bacillus calmette-guérin for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: an evaluation of efficacy and toxicity [J]. Front Oncol, 2017, 7(1): 260.
- [12] 江冰华, 曹全富, 冯庆兴. 老年非肌层浸润性膀胱癌经尿道电切术后吉西他滨膀胱灌注的疗效[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(13): 2125-2127, 2132.

剑突下单孔胸腔镜前纵膈肿瘤切除的近远期疗效观察

胡艳正,石鹏飞

咸阳市第一人民医院心胸大血管外科,陕西 咸阳 712000

【摘要】目的 观察剑突下单孔胸腔镜前纵膈肿瘤切除的近远期疗效。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月于咸阳市第一人民医院心胸大血管外科行手术治疗的 76 例原发性前纵膈肿瘤患者为研究对象,采用区组随机化法将其分为观察组和对照组,每组 38 例。观察组采用剑突下单孔胸腔镜肿瘤切除术治疗,对照组采用开胸肿瘤切除术治疗。比较两组患者的术后疗效、手术指标、手术前后的血浆皮质醇(Cr)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平、视觉模拟评分(VAS)及并发症发生情况。**结果** 观察组患者的临床缓解率为 94.74%,明显高于对照组的 78.95%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的术后并发症总发生率为 7.89%,明显低于对照组的 26.32%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的手术时间、术后引流时间、住院时间分别为 (85.17 ± 7.46) min、 (2.85 ± 0.41) d、 (9.16 ± 1.19) d, 明显短于对照组的 (98.52 ± 8.90) min、 (4.10 ± 0.53) d、 (10.23 ± 1.24) d, 术中出血量为 (38.68 ± 6.09) mL, 明显少于对照组的 (69.73 ± 7.18) mL, 差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者术后 1 周的 VAS 评分为 (3.72 ± 0.63) 分, 明显低于对照组的 (4.17 ± 0.71) 分, 术后 1 周的 Cr、ACTH 水平分别为 (128.14 ± 12.83) ng/mL、 (3.89 ± 0.35) ng/mL, 明显高于对照组的 (119.09 ± 11.63) ng/mL、 (3.62 ± 0.31) ng/mL, 差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者术后 3 年的生存率分别为 78.95%、65.79%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 剑突下单孔胸腔镜切除术治疗原发性前纵膈肿瘤可缩短手术时间及住院时间,减轻术后应激反应,且术后并发症少于开胸肿瘤切除术,其近期疗效较好,但其远期疗效与开胸肿瘤切除术治疗无较大差异。

【关键词】 前纵膈肿瘤;剑突;单孔胸腔镜;手术疗效;预后

【中图分类号】 R730.56 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)01—0064—04

Short-term and long-term effects of single-hole thoracoscopic anterior mediastinum tumor resection under xiphoid process. HU Yan-zheng, SHI Peng-fei. Department of Cardiothoracic and Macrovascular Surgery, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

[Abstract] **Objective** To explore the short-term and long-term effects of single-hole thoracoscopic anterior mediastinum tumor resection under xiphoid process. **Methods** Seventy-six patients with primary anterior mediastinum tumors who underwent surgery in Department of Cardiothoracic and Macrovascular Surgery, the First People's Hospital of Xianyang from June 2016 to June 2017 were enrolled as the research objects. They were divided into observation group (single-hole thoracoscopic tumor resection under xiphoid process) and control group (open surgery) by block randomization method, with 38 cases in each group. The levels of plasma cortisol (Cr) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) before and after surgery, scores of Visual Analogue Scale (VAS), postoperative curative effect, and complications were compared between the two groups. **Results** The clinical remission rate in observation group was 94.74%, which was significantly higher than 78.95% in control group ($P<0.05$). The incidence of postoperative complications in observation group was 7.89%, which was significantly lower than 26.32% in control group ($P<0.05$). The operation time, postoperative drainage time, and hospitalization time in observation group were (85.17 ± 7.46) min, (2.85 ± 0.41) d, and (9.16 ± 1.19) d, respectively, which were significantly shorter than those in control group ($P<0.05$). The VAS score at 1 week postoperatively in observation group was (3.72 ± 0.63) points, which was significantly lower than (4.17 ± 0.71) points in control group ($P<0.05$). The plasma Cr and ACTH levels at 1 week postoperatively in observation group were (128.14 ± 12.83) ng/mL and (3.89 ± 0.35) ng/mL, which were significantly higher than (119.09 ± 11.63) ng/mL and (3.62 ± 0.31) ng/mL in control group ($P<0.05$). The 3-year survival rates of observation and control groups were 78.95% and 65.79%, respectively, with no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Single-hole thoracoscopic anterior mediastinum tumor resection under xiphoid process can shorten the operation time and hospitalization time, reduce postoperative stress response, and have fewer complications than open surgery, with better short-term efficacy, but its long-term efficacy is similar to open surgery.

通讯作者:石鹏飞,E-mail:xxxy0612@126.com

-
- [13] 王俞,李煜罡,洪健,等. TUR-BT 术后膀胱热灌注化疗治疗非肌层浸润性膀胱癌临床应用初探[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(12): 903-906.
- [14] 王俞,李煜罡. 经尿道膀胱肿瘤电切术后辅助膀胱热灌注化疗的应用进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(6): 560-563.
- [15] SOUSA A, PINEIRO I, RODRIGUEZ S, et al. Recirculant hyperthermic Intra Vesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasivebladder cancer [J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32 (4): 374-380.
- [16] ARENDS TJ, NATIV O, MAFFEZZINI M, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemo-hyperthermia with mitomycin c versus bacillus calmette-guerin for adjuvant treatment of patients with intermediate and high-risk non-muscle bladder cancer [J]. Eur Urol, 2016, 69(6): 1046-1052.
- [17] 郭学敬,王民,师磊,等. 老年高危非肌层浸润性膀胱癌患者TURBt 后即刻吉西他滨膀胱热灌注与常温灌注化疗的临床观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(10): 821-824.
- [18] EKIN RG, AKARKEN I, ZORLU F, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus chemohyperthermia for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Can Urol Assoc J, 2015, 9(56): 278-283.

(收稿日期:2019-11-26)