

医学科研资料

泌尿科论文专辑

1

1980

上海第一医学院

目 录

《文献综述》

泌尿系统肿瘤的化学治疗·····	华山医院	沈家立	1
------------------	------	-----	---

《经验总结》

睾丸肿瘤——综合上海市23所医院586例临床病例分析·····	中山医院	缪廷杰等	16
神经病源性膀胱102例临床分析（第一部分诊断）·····	华山医院	宋建达等	23
神经病源性膀胱102例临床分析（第二部分治疗）·····	华山医院	宋建达等	30
肾胚胎瘤20年资料总结·····	儿科医院	金伯祥等	35
复发尿石病80例病因分析和探讨·····	华山医院	邓学稼等	39
全膀胱切除术治疗膀胱癌226例的经验·····	中山医院	茅惠群等	44
腹膜后淋巴结清除术治疗睾丸肿瘤（附16例报告）·····	中山医院	熊汝成等	49
小儿睾丸肿瘤的疗效观察·····	儿科医院	金伯祥等	53
阴茎肿瘤（165例临床分析）·····	中山医院	章仁安等	57
嗜铬细胞瘤——几个外科问题的探讨·····	华山医院	赵伟鹏等	65
HL286治疗前列腺癌——78例临床病例报告·····	中山医院	缪廷杰等	68
单味“大蓟”对泌尿系止血的临床研究·····	华山医院	赵伟鹏等	73

《新技术、新方法》

国产硅胶动静脉瘘导管的研制和临床应用·····	中山医院	缪廷杰等	76
肾动脉栓塞疗法·····	华山医院	赵伟鹏等	82
肾周注射及海绵填塞法治疗肾下垂·····	华山医院	陈炳龙等	86
显微外科在乳糜尿治疗中的应用《腹股沟部分淋巴管静脉吻合术》·····	华山医院	赵伟鹏等	89
前列腺肥大症的尿流率检查观察·····	华山医院	赵伟鹏等	91
用原位冰冻技术延长肾脏缺血时间·····	华山医院	赵伟鹏等	95
女性尿失禁的简易尿道夹·····	华山医院	赵伟鹏等	97

《个案报告》

膀胱嗜铬细胞瘤（附1例报告）·····	中山医院	缪廷杰等	98
血液透析抢救氯化高汞中毒1例报告·····	中山医院	肾病组	101
血液透析抢救安眠药中毒2例报告·····	中山医院	肾病组	102

泌尿系统肿瘤的化学治疗

华山医院 沈家立

泌尿系统肿瘤绝大多数是恶性的，其特点是容易在早期发生转移。为了提高其治愈率，现在对泌尿系统各种肿瘤都主张采用综合治疗，即以手术为主，再应用放射和化学疗法作为辅助治疗。泌尿系统肿瘤除肾母细胞瘤外，对各种化学治疗都不十分敏感。现分别将几种常见的泌尿系统肿瘤的化学治疗介绍于下：

一、恶性肾肿瘤的化学治疗：

肾脏肿瘤并不十分少见。国内统计占全身各种肿瘤的0.47~0.66%^[1,2]。国外报告则稍高，约3%^[3]。在肾恶性肿瘤中，肾癌占83.4%，肾盂上皮细胞肿瘤占7.7%，肾母细胞瘤占5.6%，肉瘤占3.3%。

对于恶性肾肿瘤的治疗，如病员全身情况许可，均应争取将原发肿瘤切除。这样可增进辅助治疗（放射治疗，细胞毒药物治疗，内分泌治疗，免疫治疗等）的效果，延长病员生命，并可消除或减轻血尿，疼痛等症状。

近年来，有很多报导用肾动脉栓塞疗法作为肾肿瘤的辅助治疗^[4,5,6,7]。先行股动脉插管，将导管插入肾动脉，然后将切成细粒的明胶海绵或自身肌肉（股四头肌）悬浮于生理盐水或造影剂中，注入肾动脉使之栓塞。应用此法可达到下列目的：（1）肾切除术前的栓塞疗法可使肿瘤缩小，血管萎缩，肾周产生水肿，减少手术的困难及减少出血。（2）发生大量血尿时可使之止血（用自身血块）。（3）在病员全身情况过差，不能耐受手术的情况下，栓塞疗法可抑制肿瘤发展，延长病员生命（可用能转化成固体的液体硅橡胶栓塞剂）。

（一）肾癌的化学治疗

肾癌的患者以50~70岁最多，男性与女性的比率为2比1^[8]。肾癌来自肾小管上皮，大多生长速度较慢，表面有包膜。其临床表现变化多端。只有少数（10~15%）具有肉眼血尿，腰痛及肾区肿块三种典型的泌尿系统症状^[9]。大多数病员的最早症状为非泌尿系的临床表现。如消瘦、乏力、发热、食欲减退、贫血、肝肿大及肝功能减退等，可能是肿瘤所诱发的免疫反应或代谢产物所引起。此外可有红细胞增多、高血压、高血钙等由肿瘤组织所产生的内分泌引起的反应。在肾癌病程中偶而可发生原发或转移性肿瘤的自发性退化，长期延迟发生转移，以及肿瘤的长期停止发展等情况。这些情况可能与病员体内的免疫反应或性激素水平有关。

肾癌可分为下列4期(Robson)^[9]：

第1期：肿瘤局限于肾脏内。

第2期肿瘤已蔓延至肾周围脂肪组织，但尚局限于肾周围筋膜内。

第3期：肿瘤已侵入肾静脉或下腔静脉或/及区域淋巴结。

第4期：肿瘤已侵入附近器官（肾上腺除外）或已有远处转移。

肾癌容易在早期发生转移。在明确诊断时、25~57%病例已有转移。常见的转移部位有肺、淋巴结、肝及骨骼[10]。

根治性肾切除术是治愈本病的主要方法。手术范围应包括肾周围脂肪、肾周围筋膜、肾蒂及主动脉、下腔静脉周围淋巴结。肾切除的5年生存率为30~65%，10年生存率为18~23%[10]。有可切除的单个转移病例也适合肾切除手术，但肾切除术只在单纯有骨转移的患者可明显提高其一年生存率(11)。巨大的原发性肿瘤可先行肾动脉栓塞疗法或放射治疗(4000k/4周)，当肿瘤明显缩小后再行手术。凡有肾包膜或肾盂浸润者，在术后作放射治疗(5000R/6周)可降低局部复发率。

肾癌的化学治疗可分为下列3类方法，但疗效均不佳。

1. 细胞毒药物治疗：细胞毒药物治疗肾癌的效果极差。根Bloom综合文献上354例应用各种药物治疗结果，只有7.6%病例有暂时的客观疗效[12]。比较稍有治疗价值的有环磷酰胺、6-巯基嘌呤、长春花碱及羟基脲。

细胞毒药物对晚期肾癌的效果

作 者	病 例 数	有 客 观 效 果 者	
Grastald (1964)	54	0	0 %
Woodruff等 (1967)	243*	25	10.3 %
Tolley等 (1969)	57	2	3.5 %
总 数	354	27	7.6 %

*60篇报导的综合资料

Tolley于1973年综合文献上各种化学药物对肾癌的效果如下[13]

化 学 药 物	病 例 数	有 效 者
烷化剂(Alkylating agents)		1
环磷酰胺	34	7
苯丁酸氮芥(chlorambicil)	14	2
其他	6	1
抗代谢药物(Antimetabolites)		
氟脲嘧啶(5-Fu)	48	0
羟基脲(Hydroxyurea)	25	6
5-氟脲嘧啶脱氧核苷(5-FUDR)	22	1
甲氧喋呤(MTX)	16	1
6-巯基嘌呤(6-MP)	16	3

阿糖胞苷(Ara—C)	2	0
二甲三氮咪唑酰胺(DTIC)	2	0
抗细胞分裂药物(Antimitotics)		
长春花硷(VLB)	7	1
长春新硷(VCR)	3	0
其他药物		
阿霉素(Adriamycin)	15	0
放线菌素(Actinomycin)	5	1
光辉霉素(Mithramycin)	3	0
自力霉素(Mitomycin)	2	1

Mittelman报告应用环己亚硝脒(CCNU)于26例肾癌,结果5例有获客观效果。剂量为130毫克/米²,每6周1次,口服。Golboy报告应用卡氮芥(BCNU)也获得一些效果^[14]。

2. 内分泌治疗:应用内分泌治疗晚期肾癌,可使少数患者的肿瘤退化。据Bloom收集文献上272例治疗结果^[15],获得客观效果者平均有15%(6~33%),主观症状改善者有50%。有效者在用药以后2~6周即产生明显的客观效果。黄体酮的疗效较丙酮酸睾丸素为佳,故一般首选黄体酮。Bloom用安宫黄体酮[Provera(medroxyprogesterone)]100毫克,日3次,口服。如黄体酮无效可试用丙酮酸睾丸素100毫克肌注,日1次,每周注射3~5天。

Bloom观察80例晚期病例的治疗结果如下^[12]:

效 果	病 例
主观症状改善	44例 55%
客观改善	
肿瘤显著退化	11* 14%
肿瘤停止发展>1年	2+ 2.5%
肿瘤稍有退化	10 12%
客观改善总数	23 29%

维持* 2~35个月

维持+ 21.20+个月

应用内分泌治疗后的平均存活时间如下 [12]：

客 观 改 善	病 例 数	平均存活时间 (月)
有	11	19.6
无	67	5.6
总数	78	7.2

男性病例应用内分泌治疗，疗效比女性佳。以上资料都是晚期病例，因此在病程较早期应用，例如作为手术切除原发性肿瘤后的辅助治疗，可能会少减发生转移的机会，提高治愈率。

3. 免疫治疗：肾癌是一种很易诱发免疫功能的肿瘤 [16]，因此采用免疫治疗可能对肿瘤的发展有一定抑制作用。

(1) 卡介苗：Morales等 [17] 报导用卡介苗接种法治疗10例已有转移的肾癌患者，有4例获得客观效果。虽然肿瘤都没有完全消失，但有40%的客观有效率，提示在转移性肾癌中免疫治疗较其他辅助疗法为佳。因为缺乏对照组，其确实疗效有待深入观察及研究。作者认为此法最适用于术后有少量肿瘤组织残留或预计术后复发可能很大的病例。

病员在接种卡介苗之前先作结核菌素试验，有阳性延迟反应者行卡介苗接种。试验阴性者，每周皮内注射卡介苗1次，每次1毫克，待转为结核菌素阳性反应后再行卡介苗接种。连续皮内注射6周，如仍为阴性反应，则放弃这种免疫治疗。

卡介苗接种方法如下：用卡介苗20~40毫克作多处皮内注射，每周1次，6周后改为每周2周1次，4周后再改为每月1次，如此长期持续下去。

卡特苗接种引起的付反应很少：例如在注射处常发生浅溃疡病，结核菌素试验阳性者可发生低热，出汗，发冷等全身反应，约2~3天后即告消失。绝大多数报导卡常苗没有加速肿瘤发展的作用。

(2) 异种免疫核糖核酸(xenogeneic immune ribonucleic acid): Skinner等 [18] 报导12例晚期肾癌，先用手术切除肿瘤再应用这种特异性被动免疫作为辅助治疗。治疗结果提示有一定疗效，12例观察最长至16个月，仅2例在治疗阶段病情继续发展，其他10例均保持原状。注射特异性异种免疫核糖核酸后并无局部或全身反应。

病例选择：这种治疗的对象主要挑选肾切除术后估计尚有少量肿瘤组织残留者，如淋巴结对有转移；蔓延至肾周脂肪或附近脏器或有微小的转移病灶者（第2~4期）。

异种免疫核糖核酸的制备方法：用乳化的肾癌组织给成年公羊作皮内注射，每周1次，共4周。2周之后解剖羊，取出脾脏及肠系膜淋巴结从中提取免疫核糖核酸。

应用方法：用低压干冻法制备的免疫核糖核酸混悬于1~2毫升生理盐水后在腋下或鼠蹊部作多处皮内注射。开始时每周1次，每次1毫克，以后可逐步增加剂量，最多可增至每周12毫克。

(3) 转移因子：Montic等 [19] 在原发性肾癌切除后应用转移因子治疗10例播散性肾癌。结果5例转移性肿瘤暂时停止发展，另外2例在肾切除术后复发可能很大，应用转移因子后未见再发，但这组病例中均未见到转移肿瘤的客观退化。

(二)肾母细胞瘤(Wilms氏肿瘤)的化学治疗

肾母细胞瘤是婴儿儿童期最常见的泌尿系统肿瘤,偶然也可发生在成年或老年人。75%病例的年龄小于5岁,发病时的平均年龄为3.2岁。这种肿瘤来自胚胎的后肾胚基,生长快速,恶性程度很高。当肿瘤较小时外表有包膜包裹。但当受到轻微损伤或较粗暴的检查时,肿瘤包膜常可破裂,使肿瘤浸入邻近器官,肾母细胞瘤很少发生血尿症状,病孩多在无意中.发现有腹部肿块而就医,此时肿瘤常已相当巨大(200~4000克)。最常见的转移部位是肺、其次是肝、脾肠道及脑、极少转移至骨骼,约有5%为双侧肾母细胞瘤。诊断主要依据静脉肾盂造影或逆行肾盂造影,在确诊时有20%患者已有转移,死亡原因常由肺部转移所引起。

肾母细胞瘤经过治疗之后如有复发一般都发生在2年之内。文献记载只有1例在术后758天复发。本病治疗后如在2年内不见复发,即被认为治愈。

肾母细胞瘤的分期主要依据手术时的发现及病理学上的证实。依据美国国家肾母细胞瘤研究组的规定,将肿瘤分为5期^[20]:

1. 第I期:肿瘤局限于肾脏,并可全部切除。

2. 第II期:肿瘤已蔓延到肾外脂肪,主动脉周围淋巴结或肾静脉内有肿瘤栓子,但手术后未有明显肿瘤组织残留。

3. 第III期:肿瘤不能全部切除,术后尚有残留,但无血行转移。例如肿瘤在术前或术时包膜被穿破或淋巴转移已超越腹主动脉淋巴结或腹膜已有肿瘤细胞浸润。

4. 第IV期:肿瘤有血行转移、肺、肝、骨或脑已有转移灶。

5. 第V期:双侧肾母细胞瘤。

随着综合治疗的开展,肾母细胞瘤的生存率不断增长。单纯手术治疗的2年生存率在第I、II、III期肿瘤为20~30%,手术加局部放射治疗使其2年生存率增至40~50%、手术、放疗及化疗的综合应用使肾母细胞瘤的2年生存率增加到80%以上。放线菌素D(Act.D)及长春新碱(VCR)都是很有效的化疗药物。这二种药物那一种疗效较高,现在还不明确。

肾母细胞瘤的治疗首先应将原发肿瘤切除。手术时一般用经腹途径探查对侧肾脏有无肿瘤。如患肾局部已向周围蔓延、则在患者全身情况许可之下,尽量将所有肿瘤组织切除,以增进放疗及化疗等辅助治疗的作用。无法切除的残留肿瘤用银夹作标记。依具体情况手术范围可包括同侧肾上腺、胰尾、邻近的结肠或部分横膈。

依据美国国家肾母细胞瘤研究组的设计订出各期随机分组治疗方案:

1. 第I期肾母细胞瘤

(1) 治疗方案A。 手术+放疗+Act.D

(2) 治疗方案B。 手术+Act.D,不作放疗。

2. 第II、III期肾母细胞瘤

(1) 治疗方案A。 手术+放疗+Act.D

(2) 治疗方案B。 手术+放疗+VCR

(3) 治疗方案C。 手术+放疗+Act.D+VCR

3. 第IV期肾母细胞瘤

(1) 治疗方案A。 手术+放疗+Act.D+VCR

(2) 治疗方案B。 术前VCR+手术+放疗+Act.D+VCR

Act.D的用法如下:在诊断明确后即开始应用(第0天)。开始时每天静脉注射1次,

连续5天。以后在第6周(第42天), 3、6、9、12及15个月时各予静脉注射1次, 每次剂量为15微克/公斤体重。

VCR的用法如下: 在诊断明确时即开始应用(第0天)。开始时每周静脉注射1次, 共8周, 以后在第3、6、9、12及15个月时各予静脉注射2次, 2次之间相隔4天, 一个疗程共注射18次, 每次剂量为1.5毫克/米²。

接受Act.D与VCR的联合治疗者药物用法同上, 仅免除第1次VCR。

年龄小于2足岁的第I期肾母细胞瘤患者, 不论应用放疗与否, 预后都很良好, 2年的生存率达89%。年龄大于2足岁的第I期病例, 不行术后放疗的2年生存率为58%, 而术后放疗者为77%, 提示放疗可提高这类患者的生存率。放疗对幼儿的骨骼及性腺发育生长会产生不良影响, 因此对2足岁以下的第I期患者一般不予放疗。

在第II和第III期肿瘤, Act.D和VCR的联合应用较单独应用一种药物的结果为佳, 前者的2年治愈率为80%, 后者则为55%。这些患者都接受术后放疗。这组病例年龄大小对治愈率无明显影响。

凡在术前或手术时肿瘤破裂而污染腹腔者, 术后须进行全腹部的放射治疗。

在第IV期肿瘤, 常规地在术前应用VCR并不能改善患者的生存率。但手术、放疗及Act.D(或VCR)的综合应用, 至少可使 $\frac{1}{2}$ 患者消失肿瘤并生存2年以上。如同时应用Act.D与VCR则疗效可再有提高。对于第III期肿瘤的患者, 2年内无复发的临床意义不如第I、II、III期患者那样重要, 有少数可在2年以后复发。

对于无法切除的巨大肿瘤, 可先用放疗或VCR如肿瘤明显缩小再行手术。对于有孤立的肺部或肝脏转移灶, 可予手术切除。

对Act.D及VCR有抗药性的肾母细胞瘤可应用阿霉素^[21]。阿霉素有心脏毒性反应, 施用时须予注意。

手术、放疗和化疗三种方法的如何应用及怎样相互配合, 目前尚有不同意见。许多作者认为应首先进行手术, 以便明确诊断及尽快去除肿瘤, 术后用放射治疗以消除残留的肿瘤组织。另有一些作者, 主张术前先作放疗使肿瘤体积缩小, 使手术比较容易与安全, 并可减少手术操作引起转移的机会^[22]。究竟那一种方案较好, 目前还不能肯定。

上述一些治疗方案的毒性反应并不严重, 多数病员都能耐受。D'Angio等报导在6周疗程中, 只有少数病员骨髓受到严重抑制, 即白细胞降至1000/毫米³以下, 血小板降至100,000/毫米³以下。这些情况都发生在治疗的第6周, 可能与同时应用放疗有关。

Act.D与放射线有一定的协同作用, 综合应用的放疗反应常较大。D'Angio等曾报导276例中有16例(6%)发生不同程度的肝肿大, 有时伴肝功能试验的改变及血小板减少。肾脏和肺也可发生放射反应。如对这些并发症处理不及时或不当时可导致死亡。D'Angio等报导在接受上述综合治疗方案的359例中, 10例死于毒性反应或继发性感染, 其中5例死后检查无肿瘤。化疗的其他毒性反应症状可有较轻的恶心呕吐, 接受二种药物治疗的患者在第6周有50%发生脱发, 6个月后大多能再生长。

二、膀胱癌的化学治疗

在泌尿系统肿瘤中, 膀胱癌的发病率最高。据上海第一医学院统计, 占各种恶性肿瘤的1.23%^[1]。在男性各种恶性肿瘤的发病率, 膀胱癌占第5位, 女性为11位。膀胱癌患者男性多于女性, 男与女之比为3:1。患者年龄大多在40岁以上。在40岁以上者, 每10万人中有

17人患膀胱癌。

膀胱癌以移行上皮细胞癌为最多见，鳞状上皮细胞癌较少见，腺癌罕见。移行上皮癌大多呈乳头状，有多发及复发的倾向，其恶性程度一般较鳞状细胞癌及腺癌为低，后二种肿瘤都为孤立的广基性肿瘤，大多在早期已有转移。在病理上所谓的良性乳头状瘤（移行上皮细胞），在临床上都有恶性的潜伏性，应与乳头状癌同样处理。移行上皮癌对放疗尚有一定的敏感性，对某些化疗也有一定的敏感性。鳞状细胞癌及腺癌对放疗及化疗的敏感性较移行上皮癌更差。

依据膀胱肿瘤在膀胱壁的浸润深度及有无转移，Jewett分为下列6期^[23]：

- (1) O期：肿瘤无浸润性，局限于粘膜。
- (2) A期：肿瘤浸润至粘膜下层。
- (3) B₁期：肿瘤浸润至浅肌层。
- (4) B₂期：肿瘤浸润至深肌层。
- (5) C期：肿瘤浸润至膀胱周围脂肪。
- (6) D期：肿瘤浸润附近器官（包括前列腺），或已有淋巴结或血行转移。

一般O及A期肿瘤的治愈率最高（70~80%），B₁期肿瘤的治愈率约50%左右，B₂期治愈机会不多，C期治愈机会很少，D期无法治愈。此外，治愈率与肿瘤的恶性程度也有一定关系。Jewett报导219例膀胱癌的5年治愈率与肿瘤恶性程度及分期的关系如下：

分 期	低 度 恶 性	高 度 恶 性	死于非肿瘤的其他原因
A + B ₁	58 %	48 %	10 %
B ₂ + C	16 %	15 %	9 %

手术前测定肿瘤浸润深度的方法主要依靠经尿道电切活检及双手接诊。双手触诊须在麻醉下使腹部肌肉完全松弛后进行。在检查前先排空膀胱，将食指和中指插入直肠（或女性阴道），另一手在耻骨上下腹部施加压力，将膀胱向直肠内（阴道内）手指方向推动。注意膀胱壁有无增厚及肿块。

双手触诊与肿瘤浸润深度的关系

双 手 触 诊	浸润深度
(1) 无增厚，无肿块	A或B ₁ 期
(2) 有增厚，无肿块	A或B ₁ 期
(3) 有肿块，橡皮样硬度，能活动膀胱侧韧带阴性	B ₂ 或C期
(4) 有肿块质硬	C或D期

膀胱癌最常见的转移部位是髂外，髂内及髂总淋巴结。远处可转移至肝、肺、皮肤、胸膜，骨及腹部器官。

膀胱癌的最常见症状是血尿，常不伴其他尿路症状（称为无痛性血尿），呈间歇性出现。

浸润较深的肿瘤可有尿频及膀胱区疼痛等症状。膀胱癌的确诊主要依据膀胱镜检查及必要时活组织检查。膀胱造影仅能显示较大的肿瘤。尿脱落细胞检查有一定辅助作用。静脉肾盂造影可了解上尿路有无肿瘤，有无肾盂输尿管积水及双侧肾功能情况。移行上皮细胞癌常是多发性的，有时肾盂、输尿管、膀胱或尿道可同时存在这类肿瘤。输尿管口的肿瘤如浸润很深，常可引起同侧输尿管肾盂积水及同侧肾功能损害或甚至丧失。

膀胱癌的治疗种类和方法很多，治疗方法的选择主要依据下列几个因素：(1) 肿瘤的浸润深度；(2) 肿瘤的恶性程度；(3) 肿瘤的类型（移行上皮细胞癌、鳞状上皮细胞癌、腺癌）；(4) 肿瘤的部位、数目和大小；(5) 有无邻近器官如前列腺、直肠、子宫等的直接蔓延及肝、肺、骨等远处转移；(6) 患者的全身情况和年龄。

膀胱癌的治疗包括手术、放疗、及化疗，一般都以手术为主。较小的，浸润较浅的（O及A期），及数目不多的肿瘤可经膀胱镜电烙或用电切镜切除。有浸润性的，较大的及数目不多的，特别是位于膀胱上半部的肿瘤可行部分膀胱切除术。分散的多发性肿瘤，如浸润很浅（OA及B₁期）应用较保守的治疗方法（如局部电烙或电切）后肿瘤复发迅速者可行单纯性全膀胱切除术。浸润较深的（B₂C及D期）的多发性肿瘤，应行根治性全膀胱切除术，在男性的切除范围包括膀胱、前列腺、精囊、盆腔腹膜和区域淋巴结，在女性包括膀胱、尿道、子宫、阴道前壁、输卵管、卵巢、盆腔腹膜和淋巴组织。

放射治疗常用于：(1) 分散的多发性肿瘤、患者情况不能耐受全膀胱切除术者，(2) 浸润性肿瘤在全膀胱切除术前进行放疗可提高其治愈率。(3) 手术后如认为尚不够彻底，在术后可行放射治疗。(4) 有严重出血的膀胱癌，放射治疗可达到止血的目的、(5) 有严重疼痛的晚期膀胱癌、放射治疗可减轻症状。

膀胱癌的化学治疗现在还缺乏深入的研究，临床经验不多，可分为全身治疗及膀胱内药物灌注二类。

(一)全身治疗

全身化学治疗一般适用于浸润较深的肿瘤（B₂和C期）作为手术后的辅助治疗，及已有转移的晚期肿瘤（D期），现将有效的药物及方案介绍如下：

1. 氟尿嘧啶(5-FU)的主要作用为抑制细胞内DNA的生物合成，使癌细胞因新陈代谢受到抑制而死亡，5-FU可由静脉注入全身循环或由髂内动脉注入盆腔循环。

静脉注射：标准给药法^[24]为每日15毫克/公斤，连续4~5天后改为7.5毫克/公斤，每2~3天一次、直到出现轻度中毒症状（常为胃肠道症状），以后改为每月1次。

应用标准给药法治疗晚期膀胱癌、平均有35%患者获得效果。5-FU对移行上皮癌的疗效较佳，对鳞状细胞癌及腺癌的疗效较差。

髂内动脉滴注5-FU与放疗的联合应用：1974年Nevin等报导^[25]长期髂内动脉滴注5-FU及超高压放射治疗处理不能进行手术根治的晚期膀胱癌（C及D期），恶性程度均为Ⅲ或Ⅳ级，获得良好效果。该组病例均为不能用手术根治或全身情况不能耐受根治手术的晚期病例，治疗前先作淋巴结活检及双侧髂内动脉插管。凡肿瘤已转移到盆腔以外者不采用这种治疗。

用药方法如下：5-FU的剂量为15毫克/公斤/日作持续滴注，连续10天，每侧动脉导管滴注一半剂量。需要时每天再加争光霉素(Bleomycin)15单位或阿霉素30毫克于灌注液内。10天以后隔周给药，每周给5-FU2500毫克，需要时每周加争光霉素15单位或阿霉素30毫克。二侧

动脉导管输换滴注，3个月为一个疗程，以后依据具体情况，可持续到患者出现严重毒性反应或导管发生阻塞为止。10例D期肿瘤的治疗结果如下：

① 6例肿瘤部分退化，其中：

2例在超高压放疗后肿瘤完全消失，分别在动脉滴注抗癌药物后6个月及30个月仍无肿瘤复发。

1例在放疗后仍有肿瘤残余，经电烙后消除，治疗后30个月情况良好。

3例在滴注药物后1年内死于转移。

② 1例治疗无效于10个月后死亡。

③ 3例在完成一个疗程（3个月）动脉滴注抗癌药物之前死亡，故疗效无法估计。

凡是鳞状细胞癌患者均在1年之内死亡。肿瘤完全消失的2例都是移行上皮癌。

10例C期肿瘤治疗结果如下：

① 6例在动脉滴注抗癌药物3个月后，在开始放疗之前肿瘤已完全消失，在治疗后12至42个月仍无肿瘤复发。

② 2例在动脉滴注抗癌药物及放疗或电切后肿瘤完全消失，在治疗后48及54个月无肿瘤复发。

③ 2例对放疗及化疗无效者分别在4及13个月后死亡。

移行上皮癌患者在动脉滴注抗癌药物后肿瘤已完全消失。

由此看来，长期管内动脉滴注抗癌药物与放疗的综合应用对晚期膀胱癌治疗效果较其他各种方法为佳。

2. 阿霉素(Adriamycin)：其作用为阻止DNA与RNA的合成。此药经静脉注射，方法很多，现在一般采用每3周给药1次，每次60~75毫克/米²，用生理盐水或5%葡萄糖溶解后注入，浓度不宜超过5毫克/毫升。有效者平均占35% [24]。

3. 自力霉素：Early等 [24] 报导用自力霉素治疗21例D期移行细胞癌，其中19例的疗效得到评定。本组病例都在自力霉素治疗前进行手术及接受放疗，其他化疗、或综合治疗均无疗效。用法如下：剂量为0.25~0.5毫克/公斤，溶于20~40毫升生理盐水中，静脉注射，每2周1次，结果有4例(21%)有客观缓解，9例(47.3%)肿瘤长期停止发展，但6例(31%)在治疗期间仍继续发展。主要毒性反应为骨髓抑制。

4. 甲氨喋呤(Methotrexate)：Hall等 [26] 报导用甲氨喋呤治疗40例晚期膀胱癌，结果如下：

组	过去接受过的治疗	病例数	肿瘤退化			有效总数
			完全	部分	无	
I	未接受过任何治疗者（4例晚期膀胱癌，2例肾盂癌）	6	0	2	4	2
II	放疗后仍有残余肿瘤或复发者	19	1	2	16	3
III	转移肿瘤未接受过治疗，膀胱尚有或无肿瘤者	17	2	4	11	6
	总数	42	3	8	31	11(26%)

作者采用间歇给药法,每1~2周1次,每次50~100毫克,溶于500毫升5%葡萄糖溶液中,静脉滴注,6~12小时滴完。为了减少毒性反应,于给药的次日口服速尿灵40毫克,以加速药物从尿液中排泄。

5. 氟尿嘧啶与阿霉素的联合应用: EoRTC泌尿科协作组报导^[27] 52例用常规方法治疗无效的晚期膀胱癌患者联合应用5-FU与阿霉素。21例(40%)获得客观疗效,其中4例肿瘤完全消失,17例肿瘤缩小。4例肿瘤完全消失的患者3例已生存7、13及16个月,1例肿瘤消失3个月后膀胱内又有肿瘤复发,最后因发生肝及淋巴结转移而死亡。

药物用法如下:先用5%葡萄糖溶液作快速静脉滴注,然后从皮管中注入5-FU500毫克/米²及阿霉素50毫克/米²。每3周1次。第一次给药时应予住院。如白细胞计数低于3500及/或血小板计数低于100,000时,用药间隔时间应予延长。如给药2次后血象变化不大,则剂量可分别增至600及60毫克/米²。肝功能有损害者应予减少剂量,血清胆红素1~3毫克%者,剂量减半,大于3毫克%者减至1/4。

在应用4个剂量之后如肿瘤缩小或停止生长,则继续给药至阿霉素总量达550毫克/米²为止。如肿瘤继续发展则停止用药。

6. 阿霉素和环磷酰胺作为根治性全膀胱的切除术的辅助治疗Merrin等报导^[34]应用阿霉素和环磷酰胺于25例根治性全膀胱切除术的患者获得良好疗效。2例A期患者肿瘤分别在12及15个月未见复发,3例B期患者平均在25个月无复发。在3例C期患者2例平均在34.5个月无复发,1例复发死亡。17例D期患者中10例平均在1年后无复发(59%),其他7例均因复发或并发症而死亡。

治疗方法如下:当患者从手术中康复后立即开始化疗,阿霉素为40毫克/米²,静脉注射,每三周1次,到总剂量达500毫克为止。环磷酰胺为200毫克/米²,静脉注射,每天1次,连续4天,每3周重复1次,共3年。每周作血常规检查一次,当白细胞低于4000或血小板低于10000时暂停。每3周作血液化学检查一次。

7. 中草药治疗:上海第一人民医院谢桐等^[28]报导应用中草药治疗膀胱癌33例的初步观察,似有一定效果。

治疗方法:服清热解毒通利小便为主的中药,基本方为龙葵30克,蛇莓15克,白英30克,海金沙10克,灯芯4410克,土茯苓30克,根据临床辨证分型进行加减。阴虚内热型用养阴补阴,湿热下注型用清热利湿,气血两虚型给补中益气,单纯型或其他类型服药后转为单纯型者用基本方。有时加软坚药,海藻昆布各15克。每日一帖,个别体质好的病员每日服二帖,其结果如下:

(1) 病理变化:33例中服药后12例恶性程度降低,3例升高,18例无变化。

(2) 免疫反应变化:服药前测定玫瑰花瓣形成率共24例,其中低于正常者19例,正常者仅5例。有动态测定的14例,服药后数值大多增高。

(3) 临床变化:3例肿瘤自行脱落(2例2周内,1例一个月内),10例肿瘤数目减少或缩小。

(二)膀胱内灌注抗癌药物

膀胱内灌注抗癌药物可治疗表浅的(O及A期),多发性,较小乳头状肿瘤(直径小于0.5厘米),并可用作手术后预防肿瘤的复发。

1. 噻替派:分子量大于200的药物在膀胱内基本上不会被吸收。噻替派的分子量为189,

在灌注后保留2小时后约有1/3被膀胱粘膜所吸收。依据不同的目的,灌注方法分为二种:

(1) 灌注噻替派作为治疗之用:排空膀胱内尿液,将噻替派60毫克溶于60毫升生理盐水或蒸馏水中,经导尿管注入膀胱。嘱患者作仰卧位15分钟,然后作右侧卧位,俯卧位及左侧卧位各15分钟,再重复轮转上述体位一次,共保留2小时。令患者自行排空膀胱内药物。在灌注前12小时减少或停止补液或喝水,以减少尿液分泌,使膀胱内药物能保持足够浓度。每周灌注1次,4次为一疗程,一般用二个疗程。也有人每周2次,10次为一疗程。1~2周后行膀胱镜检查,观察治疗效果。如无效,则放弃这种治疗;如肿瘤缩小或数目减少则可再继续一个疗程。1~2周后再行膀胱镜检查。如仍有肿瘤残留可以从膀胱镜中灼除之^[30]。

每次灌注之前,须作白细胞及血小板计数,白细胞低于4000或血小板低于50000时应暂停灌注。

(2) 灌注噻替派作为预防肿瘤复发之用:用30~60毫克噻替派溶于30~60毫升生理盐水或蒸馏水中,每1~2周灌注1次,共4~8次,以后每4~6周1次,至少维持1年。每次灌注前须作白细胞及血小板计数,每3~4个月进行膀胱镜检查一次。

灌注噻替派的主要毒性反应为骨髓抑制。有时可发生尿频尿痛膀胱刺激症状。Veenema应用此法作为治疗表浅的多发性小肿瘤100余例,结果约有1/3肿瘤全部消失,1/3部分消失,1/3无效。另外有30例肿瘤反复复发,灌注噻替派作为预防复发的措施。此30例都已随访3年以上,经平均8次灌注之后再行预防性灌注,每人平均有12次。结果有15例至少3年未复发,其余15例仍有复发,但复发次数较前减少。最近Mieh等^[35]应用噻替派灌注32例O~A期肿瘤,经8次灌注后有56%肿瘤消失,另外有37例应用噻替派灌注作为预防复发的措施。与对照组比较,发现并不能使肿瘤复发率降低。

2. Epodyl(triethylene glyceridylether)是一种分子量较高(262)的肿瘤抑制药物^[31]不易为膀胱粘膜所吸收,故不会产生骨髓抑制等全身毒性反应。其应用指征及灌注方法与噻替派相同。可作为治疗及预防之用。

每次用1%Epodyl100毫升(溶于蒸馏水中),必须在室温内用刚打开的安瓶(每支5毫升)因Epodyl与空气接触后会逐渐失效。膀胱容量较大者每次可用200毫升,如应用1%溶液效果不佳,可改用2%溶液。开始时每周灌注1次,12次后改为每月1次,1年之后如无复发改为每2个月1次,再过1年如无复发再改为每3个月1次。这样与膀胱镜检查的间隔时间相同。

Riddle将Epodyl的使用效果分为3组^32:

A组:使用后肿瘤完全消失。

B组:使用后肿瘤缩小或数目减少。

C组:无效。

64例的疗效如下:

3个月随访结果

病 例 数	A组	B组	C组
64	38	24	2
100%	59%	38%	3%

6 个月随访结果

病 例 数	A 组	B 组	C 组
56	30	19	7
100%	54%	34%	13%

2 年随访结果

病 例 数	A 组	B 组	C 组
32	15	6	11
100%	47%	19%	34%

纠正后(56%)

1 年随访结果

病 例 数	A 组	B 组	C 组
44	28	6	10
100%	64%	14%	23%

3 年随访结果

病 例 数	A 组	B 组	C 组
8	4	—	4
100%	50%	—	50%

纠正后(63%)

在 2 年及 3 年的随访时期,有 3 例的死因不是由膀胱癌引起,在死亡时无肿瘤。如这 3 例仍生存,则应属于 4 组。在上面表内分别记下纠正后数字

3. 喜树碱:喜树碱是一种国产抗癌药物,分子量是 348.6,基本上不能被膀胱所吸收。上海市第一人民医院泌尿科应用此药作膀胱内灌注获得较好效果^[33]。

(1) 灌注喜树碱作为治疗之用:每周 2 次,每次 20 毫克,以 20 毫升生理盐水稀释后用金氏空针自尿道口注入膀胱,喜树碱溶液注入后再注入空气 10~15 毫升,使残留在尿道内的药物全部进入膀胱。保留 2 小时后自行排出,其结果如下:

肿瘤消失	肿瘤部分消失	效果不明
17 例	12 例	4 例

肿瘤部分消失的 12 例中 8 例为晚期膀胱癌。

(2) 灌注喜树碱作为预防肿瘤复发之用:每 1~2 周 1 次,每次 10 毫克,用 10 毫升生理盐水稀释后注入膀胱,共作 19 例,亦获得较好效果。

灌注喜树碱后可发生下列 2 种副反应:①全身反应:少数病员灌注后有头昏、乏力、恶心、胃痛、食欲减退等反应。这些症状均会自行迅速消失、不影响继续治疗。一般不会发生白细胞下降。如灌注次数增多,每日或隔日灌注一次,则可引起白细胞下降。②局部皮肤刺激反应,尿道中药物的外溢如不予清除,可引起局部皮肤的反应,奇痒、水肿、严重时可发生糜烂。

4. 卡介苗:卡介苗对预防膀胱癌的复发似有一定的作用,Morales 等^[29]报导 9 例反复复发的膀胱表浅的多发性乳头状癌,在应用卡介苗之前在 77 个人月中复发 22 次,而在应用之后,在 41 个人月中仅复发 1 次。

治疗方法如下:患者在治疗前先行结核菌素或组织胞浆菌素(histoplasmin)试验。得阳性结果者才进行治疗。同时通过二个途径给药:(1)用 5 毫克卡介苗在大腿上半部作多处皮内注射,(2)将 120 毫克卡介苗用 50 毫升生理盐水稀释后经导尿管注入膀胱,保留 2 小时后自行排出。上述治疗每周 1 次,6 周为 1 疗程。

总 结

(1) 肾癌的化学治疗效果很差,在各种化疗中免疫治疗可能是较有希望的方法,因肾癌是一种很易诱发免疫力的肿瘤。今后我们应努力研究促使患者免疫功能提高的更有效方法,以期将其治疗效果有较大的改善。

(2) 手术,放疗和化疗是治疗肾母细胞瘤的三种主要方法。这三种方法的如何应用及怎样相互配合目前尚有不同意见。这些治疗手术都对人体有一定损害,综合治疗时有时可引起病员的死亡。因此,我们必须不断改进治疗方案,去除那些不必要的,损害较大,毒性较严重的部分,保留那些为抢救生命所必须的治疗手段。

(3) 长期髂内动脉滴注抗癌药物与放疗的综合应用对晚期膀胱癌是一种效果较好的治疗措施,但这方面的临床经验很少,今后应对这类治疗手段进行深入的研究,以期使更多晚期膀胱癌患者得到挽救。

(4) 中医中药对泌尿系统肿瘤是一种有效的治疗措施,上海市第一人民医院用中草药治疗膀胱癌已获得可喜的苗子,我们今后应大力开展中西医结合治疗泌尿系统肿瘤的研究工作。

参 考 文 献

1. 上海第一医学院:上海地区所见47,922例肿瘤的统计,中华病理杂志, 5:77,1959
2. 天津市防癌小组:天津市肿瘤综合统数(1949~1959),天津医学杂志, 6:428,1959
3. Campbell. M. F.: Urology, Volume 2, p. 898,1970.
4. Almgard, L. E. and Slezak, P: Treatment of renal adenocarcinoma by embolization, a followup of 38 cases, Europ Urol., 3:279,1977
5. Paster, S. B., et al.: Percutaneous catheter-aided infarction of renal tumors: A preliminary report, J. Urol., 114: 351, 1975.
6. Ben-Menachem, Y., et al: Elective transcatheter renal artery occlusion prior to nephrectomy, J. Urol., 114: 355, 1975.
7. Klein, L. A., et al.: Extended angiography in diagnosis and treatment of renal carcinoma. J. Urol., 114: 366, 1975
8. Lokich, J. J. and Harrison, J. H. Renal cell carcinoma: natural history and chemotherapeutic experience. J. Urol., 114: 371, 1975.
9. Holland, J. M.: Cancer of the kidney-Natural history and staging, cancer, 32. 1030, 1973.
10. Harrison, J. H. and Mahoney, E, M.: Tumor of kidney, Strauss and Welt: Diseases of the kidney, Volume 11:P. 1319, 1971.
11. Montie, J. E., et al.: The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma, J. Urol., 117: 272, 1977.
12. Bloom, H. J. G.: Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney: Present position and prospects, Brit. J. Urol., 45:237, 1973.

13. Talley, R. W.: Chemotherapy of adenocarcinoma of the kidney, *Cancer*, 32:1062, 1973.
14. Mittelman, A.: The chemotherapy of advanced renal cell carcinoma, In Murphy, G. P. and Mittelman, A.: the Chemotherapy of urogenital tumors. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, U. S. A., 1975, PP. 9 ~22.
15. Bloom, H. J. O.: Hormone-induced and spontaneous regression of metastatic renal cancer, *Cancer*, 32: 1066, 1973.
16. Cole, A. T., et al.: Cell-mediated immunity in renal cell carcinoma-Prelininary report, *J. Urol.*, 115: 234, 1976.
17. Morales, A. and Edinger, D.: Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of the kidney, *J. Urol.*, 115: 377, 1976.
18. Skinner, D. G., et al.: Advanced renal cell carcinoma: Treatment with xenogeneic immune ribonucleic acid and appropriate surgical resection, *J. Urol.*, 115:246, 1976.
19. Montie, J. E., et al.: Immunotherapy of disseminated renal cell carcinoma with transfer factor, *J. Urol.*, 117 533, 1977.
20. D'Angio, G. J., et al. The treatment of Wilms' tumor (Results of the National Wilms' Tumor Study), *Cancer*, 38: 633, 1976.
21. Mittelman, A.: Wilms' tumor-Nephroblastoma, In Murphy, G. P. and Mittelman, A.: Chemotherapy of urogenital tumors. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, U. S. A. 1975, pp. 151-159.
22. Lemerle, J., et al.: Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms' tumor. *Cancer*, 38: 647, 1976.
23. Jewett, H. J. : Cancer of the bladder, diagnosis and staging, *Cancer*, 32: 1072, 1973.
24. Carter, S. K.: The chemotherapy of bladder cancer, In Murphy, G. P. and Mittelman, A.: Chemotherapy of urogenital tumors. Charles, G Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, U. S. A. 1975-121.
25. Nevin, J. E. III, et al Advanced carcinoma of bladder: Treatment using hypogastric artery infusion with 5-Fluorouracil as a single agent or in combination with bleomycin or adriamycin and supervoltage radiation, *J. Urol.*, 112:752, 1974.
26. Hall, R. R., et al.: Methotrexate treatment for advanced bladder cancer, *Brit. J. Urol.* 46: 431, 1974.
27. EORTC Urological Group B: The treatment of advanced carcinoma of the bladder with a combination of adriamycin and 5-Fluorouracil, *Europ. Urol.*, 3:276, 1977.
28. 谢桐等: 中西医结合治疗膀胱肿瘤33例的初步观察, 待发表
29. Morales, A., et al.: Intracavitary Bacillus calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors, *J. Urol.*, 116, 180, 1976.

30. Venema, R. J., et al.: Thiotepa bladder instillation: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors, J. Urol., 101: 711, 1969.
31. Riddle, P. R., et al.: Intracavitary chemotherapy for multiple non-invasive bladder tumors, Brit. J. Urol., 43: 181, 1971.
32. Riddle, P. R.: The management of superficial bladder tumor with intravesical Epodyl, Brit. J. Urol., 45: 84, 1973.
33. 上海市第一人民医院泌尿科病理科: 喜树碱膀胱内灌注及局部注射, 防治膀胱肿瘤的初步观察。待发表
34. Merrin, C., et al.: Adjuvant chemotherapy for bladder cancer with doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide: Preliminary report, J. Urol., 119: 62 1978.
35. Nieh, P. T., et al.: The effect of intravesical Thio-TEPA on normal and tumor urothelium. J.Urol., 119: 59, 1978.