

· 专家共识 ·

膀胱内灌注治疗操作规范(2015 年版)

中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌联盟

膀胱内灌注治疗是膀胱癌的重要治疗手段之一,可作为术后的辅助治疗或单独治疗方式。膀胱内灌注治疗的疗效好、不良反应小、操作简单、易于掌握。

但是对如何进行标准的灌注操作,目前国内尚无明确的操作规范。中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌联盟的专家为规范国内膀胱癌膀胱内灌注治疗的操作流程,查阅国内外相关文献及指南,经反复讨论,特制定本操作规范。本操作规范是对膀胱癌诊断治疗指南的补充和细化。随着循证医学证据的不断积累以及对膀胱癌治疗领域研究的不断深入,本操作规范的内容也将进行相应的更新。

一、化学药物灌注治疗

术后即刻膀胱内化学药物灌注可破坏残留的肿瘤细胞,防止肿瘤种植。术后早期及维持灌注可因为药物的化学毒性作用而预防肿瘤复发^[1]。

灌注治疗可以降低膀胱癌的复发率,比单纯 TURBT 手术的复发率减少 14%,但文献报道的比例不同^[2-4]。膀胱内化学药物灌注治疗对肿瘤的进展无明显抑制作用^[5]。

(一)适应证及禁忌证

1. 适应证:非肌层浸润性膀胱癌(T_a 、 T_1 、 T_{is})。
2. 禁忌证:膀胱内活动性出血;合并膀胱穿孔;合并急性泌尿系感染。

(二)灌注治疗方案的选择

1. 术后即刻灌注:适用于所有非肌层浸润性膀胱癌。
方案:应在术后 24 h 内完成。
2. 早期灌注:适用于中危和高危非肌层浸润性膀胱癌。
方案:术后 1 周开始,每周 1 次,共 4~8 周。
3. 维持灌注:适用于中危和高危非肌层浸润性膀胱癌。
方案:早期灌注结束后,每月 1 次,共 6~12 个月。

(三)灌注药物

适用于膀胱灌注的药物很多,目前常用者为表柔比星、吡柔比星、丝裂霉素、羟基喜树碱、吉西他滨、多柔比星等,其常用剂量、溶剂、浓度、保留时间见表 1^[6-9]。根据目前发表的文献,尚无法评价哪种化学药物灌注的疗效更好^[10-12]。

(四)膀胱内灌注治疗流程^[13-15]

1. 灌注前准备

- (1) 患者告知,知情同意。
- (2) 医嘱核对:患者姓名、药物名称、剂量、浓度、用法以

及有效期。

- (3) 给药前询问患者有无相关过敏史。

- (4) 患者排空尿液,并与患者确认未在近 2 h 内大量饮水、输液及服用利尿剂。

- (5) 药物清点和药品检查:查看药物有无变质、浑浊、沉淀、絮状物等,瓶口有无松动,包装瓶有无裂缝、破损。

- (6) 灌药前需再次核对。

- (7) 准备灌注用器械。

2. 灌注流程

- (1) 患者平卧于治疗床上,铺防水垫。

- (2) 治疗师洗手,做好职业防护,戴无菌手套。

- (3) 患者会阴周围消毒 2 遍。

- (4) 无菌操作下置入尿管,将膀胱内尿液充分引出。

- (5) 将药物缓慢注入膀胱。如患者在灌药过程中出现疼痛,则立即停止灌注,好转后继续推注,如仍不能耐受,则停止本次灌注治疗。

- (6) 药物灌入膀胱后可即刻拔除尿管或仍保留尿管。

- (7) 嘱患者在条件允许的情况下,膀胱内药物存留期间适当间断变换体位。

3. 灌注后注意事项

- (1) 任何沾染有化学药物的医疗器械均需丢弃至专用医疗废弃物袋中,做好标记,并根据当地医院的规定正确丢弃。

- (2) 鼓励患者在治疗后的 24 h 内多饮水。

- (3) 避免喝茶、咖啡、酒精以及可乐类饮料,以减少膀胱刺激。

- (4) 嘱患者在治疗后 6 h 内排尿后厕所要冲洗 2 次。

- (5) 患者治疗后 24 h 内排尿应注意避免污染皮肤、衣物及周围环境。

4. 药物污染或沾染后的处理:一旦药物沾染皮肤,需局部冲洗。如为丝裂霉素沾染,需使用碳酸氢钠(小苏打)溶液(8.4%)冲洗;对其他药物的沾染,需使用大量肥皂水冲洗,然后用清水冲洗干净。沾染过药物的皮肤清洗后不可用护手霜或润肤剂局部涂抹,否则可能会增加药物的吸收。如果药物沾染眼睛或黏膜,应用大量生理盐水冲洗。对于其他形式的泄漏,需用可吸水布覆盖于泄漏处,并丢弃至专用医疗垃圾袋中。泄漏区域需用大量肥皂水冲洗。

(五)不良反应

膀胱内化学药物灌注治疗的不良反应主要是化学性膀胱炎和血尿,可表现为尿频、尿急、镜下或肉眼血尿,严重程度与膀胱灌注剂量和频率相关,多数不良反应在停止灌注后

表 1 膀胱癌膀胱内灌注治疗常用药物

药物	剂量 (mg)	溶剂	浓度 (mg/ml)	保留时间 (min)
表柔比星	50 ~ 80	生理盐水	1.0	60
吡柔比星	30 ~ 50	葡萄糖水或蒸馏水	1.0	30 ~ 40
多柔比星	30 ~ 50	生理盐水或蒸馏水	1.0	60
丝裂霉素	20 ~ 60	生理盐水	1.0	60
羟基喜树碱	10 ~ 20	生理盐水	0.5 ~ 1.0	60
吉西他滨	1 000 ~ 2 000	生理盐水	20.0	60

可自行改善和消失。其他少见不良反应包括恶心、呕吐、发热、脱发、泌尿系感染等。

二、卡介苗灌注治疗

卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) 可诱导非特异性免疫反应,引起 Th1 细胞介导的免疫应答和抗肿瘤活性,从而降低肿瘤进展及复发风险^[3,16]。

(一)适应证及禁忌证

1. 适应证

(1)绝对适应证:高危非肌层浸润性膀胱癌、原位癌。

(2)相对适应证:中危非肌层浸润性膀胱癌。

2. 禁忌证^[14-15,17]:①膀胱手术后 2 周内;②明显肉眼血尿;③有尿道损伤者;④有症状的泌尿系感染;⑤BCG 过敏史;⑥妊娠及哺乳期;⑦伴有活动性结核。

患者符合以下情况时慎用:①既往有结核病史;②先天性或获得性免疫缺陷(如 HIV 阳性、白细胞减少等);③近期有放疗或化疗史;④风湿热或人工瓣膜置换术后使用抗生素;⑤正在进行免疫抑制治疗;⑥儿童。

(二)灌注方案

BCG 单次灌注无明显获益,因此需要长期维持灌注。文献报道方案不一,目前尚无统一的灌注方案。目前国内 BCG 常用量为 60 ~ 120 mg,用 40 ~ 50 ml 生理盐水溶解。每周 1 次,共 6 周。后续可每 2 周 1 次维持^[1,18-20]。

有文献报道低剂量 BCG (每次 27 ~ 40 mg) 治疗能达到同样的疗效,并能有效减轻不良反应^[21-22]。

(三)灌注流程^[14-15]

1. 灌注前准备

(1)结核菌素皮试:确认非强阳性(提示非结核活动期)。

(2)患者告知,知情同意。

(3)医嘱核对:患者姓名、药物名称、剂量、浓度、用法以及有效期。

(4)询问患者有无相关过敏史。

(5)询问患者有无尿潴留史。如有,则建议灌注 BCG 后保留尿管至 BCG 灌注液排出后再拔除。

(6)让患者排空尿液,并与患者确认未在近 2 h 内大量饮水及服用利尿药。

(7)药物清点和药品检查:药物有无变质、浑浊、沉淀、絮状物等,瓶口有无松动,包装瓶有无裂缝、破损。

(8)灌药前需再次核对。

(9)准备灌注用器械。

(10)配置 BCG 灌注溶液,配置好的溶液必须在 2 h 内使用。

2. 灌注流程:灌注药物后嘱患者可适当变换体位,共保留 2 h (因憋尿容易导致出现全身不良反应,嘱患者如出现强烈尿意,需及时将灌注液排出)。其余同化学药物灌注流程。

3. 灌注后注意事项

(1)任何沾染有 BCG 药物的医疗器械均需丢弃至专用医疗废弃物袋中,做好标记,并根据当地医院的规定正确丢弃。

(2)在治疗后 6 h 内的尿液处理均须注意:排尿后在马桶内倒入 2 杯漂白剂溶液,保留 15 ~ 20 min 后再冲马桶,厕所要冲 2 次。

(3)鼓励患者在治疗后的 1 周内多饮水。

(4)告知患者如出现非预期不良反应应及时咨询或就诊。

(5)禁用氟喹诺酮类、大环内酯类、四环素类、氨基糖苷类抗生素,因上述药物可降低 BCG 疗效。

(6)性生活:BCG 治疗 48 h 内禁止性生活,其他时间需要使用避孕套。

(7)在 BCG 灌注治疗期间,因其他疾病需要就诊或用药时,应及时告知相关主治医师。

(8)其余灌注后注意事项同化学药物灌注。

4. 药物污染或污染后的处理:一旦药物污染皮肤,需使用大量肥皂水局部冲洗,然后用清水冲洗干净,并向医院感染办公室报告。沾染过药物的皮肤清洗后不可使用护手霜或润肤剂局部涂抹,否则会增加药物的吸收。如药物沾染眼睛或黏膜,则需摘掉眼镜或口罩,用大量生理盐水冲洗,事后向医院感染办公室报告。如药物沾染衣物,应迅速脱掉污染的衣服,处理污染的皮肤;污染的衣服用稀释的热漂白剂溶液反复清洗。对于其他形式的泄漏,需用可吸水布覆盖于泄漏处,并丢弃至专用医疗垃圾袋中。泄漏区域需用大量肥皂水冲洗。

(四)不良反应^[23-24]

BCG 灌注后可能发生以下不良反应:膀胱炎,排尿困难,肉眼血尿,流感样症状,发热,夜间盗汗,肺炎,乏力,关节痛,肉芽肿性前列腺炎,附睾炎,膀胱容量减少,反应性淋巴肿大,BCG 导致的败血症。

执笔专家:范欣荣 刘皓

参与讨论专家(按单位汉语拼音排序):第二军医大学长海

医院泌尿外科(许传亮),华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(宋晓东),南方医科大学南方医院泌尿外科(谭万龙),上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(陈海戈),西安交通大学医学院第一附属医院泌尿外科(范晋海),浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科(金百治),中国医科大学附属第一医院泌尿外科(宫大鑫),中国医学科学院北京协和医院泌尿外科(纪志刚、李汉忠、范欣荣),中山大学附属第一医院泌尿外科(陈俊星),中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科(黄健、林天歆、韩金利、刘皓)

参 考 文 献

- [1] Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update [J]. J Urol, 2007, 178: 2314-2330.
- [2] Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder [J]. J Urol, 1995, 153: 1444-1450.
- [3] Smaldone MC, Gayed BA, Tomaszewski JJ, et al. Strategies to enhance the efficacy of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer [J]. Minerva Urol Nefrol, 2009, 61: 71-89.
- [4] Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials [J]. J Clin Epidemiol, 2000, 53: 676-680.
- [5] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis [J]. Anticancer Res, 2001, 21: 765-769.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知 [M]. 2010 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 874-914.
- [7] Sean CS. 马丁代尔药物大典 [M]. 李大魁, 金有豫, 汤光, 等译. 37 版. 北京: 化学工业出版社, 2014: 680-733.
- [8] Böhle A, Leyh H, Frei C, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study [J]. Eur Urol, 2009, 56: 495-503.
- [9] Shelley MD, Jones G, Cleves A, et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review [J]. BJU Int, 2012, 109: 496-505.
- [10] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta analysis of published results of randomized clinical trials [J]. J Urol, 2004, 171: 2186-2190.
- [11] Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11: 477-484.
- [12] Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review [J]. Eur Urol, 2013, 64: 421-430.
- [13] J Slidle, P Chakraborti. chemadmin. doc controlled doc NO: CCGP A6 [M/OL]. Guidelines for chemotherapy administration. Derby-burton cancer network, 2005 [2015-05-25]. <http://www.derbyhospitals.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=6284&type=full&servicetype=A>.
- [14] Trish White. Australia and New Zealand urological nurses society clinical guidelines intravesical instillations [M/OL]. 2012 [2015-05-25]. <http://www.anzuns.org/wp-content/uploads/2011/12/ANZUNS-Clinical-Guidelines-Intravesical-Instillations-2012.pdf>.
- [15] Health Department of Western Australian Government. Guidelines for the administration of intravesical cytotoxic and immunotherapeutic drugs within the hospital setting [M/OL]. WA Cancer and Palliative Care Network, 2010 [2015-05-25]. <http://www.healthnetworks.health.wa.gov.au/cancer/docs/AdministrationIntravesicalagents.pdf>.
- [16] Zlotta AR, Van Vooren JP, Denis O, et al. What are the immunologically active components of bacille Calmette-Guerin in therapy of superficial bladder cancer? [J]. Int J Cancer, 2000, 87: 844-852.
- [17] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS) [M/OL]. European Association of Urology, 2015 [2015-05-25]. http://www.uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/05-Non-muscle-Invasive-BC-TaT1_LR1.pdf.
- [18] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS) [M/OL]. European Association of Urology, 2015 [2015-05-25]. http://www.uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/05-Non-muscle-Invasive-BC-TaT1_LR1.pdf.
- [19] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials [J]. J Urol, 2002, 168: 1964-1970.
- [20] Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Eur Urol, 2009, 56: 247-256.
- [21] Mugiya S, Ozono S, Nagata M, et al. Long-term outcome of a low-dose intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG [J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35: 395-399.
- [22] Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial [J]. J Urol, 2005, 174: 1242-1247.
- [23] Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer [J]. J Urol, 1992, 147: 596-600.
- [24] Tomaszewski JJ, Smaldone MC. Emerging intravesical therapies for management of nonmuscle invasive bladder cancer [J]. Open Access J Urol, 2010, 2: 67-84.

(收稿日期: 2015-05-25)

(本文编辑: 黄鹿)