

羟基喜树碱与噻替哌灌注化疗对膀胱肿瘤术后临床预后的 meta 分析

李涛¹ 付生军¹ 杨立¹ 明星¹ 王志平¹

[摘要] 目的:评价膀胱肿瘤术后灌注羟基喜树碱(HCPT)和噻替哌(TT)对预防肿瘤复发的效果及其不良反应。方法:计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、CNKI、CBM、VIP 及万方数据库,收集关于 HCPT 与 TT 膀胱灌注治疗肿瘤复发的随机对照实验(RCT),两名研究者根据纳入排除标准独立筛选文献,应用 Revman 5.0 和 Stata 11.0 进行数据处理。结果:通过筛选共纳入 4 个 RCTs。meta 分析结果提示,羟基喜树碱膀胱肿瘤术后灌注较噻替哌更能有效降低肿瘤复发风险($P=0.01$)。2 个研究报道了药物引起的不良反应,分析结果显示两者差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:膀胱肿瘤术后灌注羟基喜树碱较噻替哌更能有效降低肿瘤复发率,虽然有一定的不良反应,但都较轻微。

[关键词] 膀胱肿瘤;羟基喜树碱;噻替哌;meta 分析

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)11-0810-04

Meta-analysis of hydroxy camptothecin versus thiotepa for intravesical perfusion after surgical procedure of bladder tumor

LI Tao FU Shengjun YANG Li MING Xing WANG Zhiping

(Department of Urology, Institute of Urology, Key Laboratory of Diseases of Urological System Gansu Province, Gansu Nephro-Urological Clinical Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: WANG Zhiping, E-mail: erylwzp@lzu.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficiency and side effects caused by intravesical perfusion of hydroxy camptothecin (HCPT) and thiotepa (TT) in preventing the recurrence of bladder cancer postoperatively. **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) about intravesical perfusion of HCPT and TT for bladder tumor were retrieved on computer in Pubmed, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and WanFang database. According to the inclusion and exclusion criteria, two researchers independently screened the trials, extracted the data, assessed the quality, finally conducted meta-analysis with Revman 5.0 and Stata 11.0 software. **Result:** A total of four RCTs were eligible. The results of meta-analysis showed that HCPT could more efficiently reduce the risk of recurrence of bladder tumor than TT ($P=0.01$). Two studies of the side effects caused by this treatments showed that there was no statistically difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Intravesical perfusion of HCPT after surgical procedure can more effectively reduce the rate of recurrence of bladder tumor than TT and reveal less side effects.

Key words bladder tumor; hydroxy camptothecin; thiotepa; meta-analysis

膀胱癌是泌尿系统发病率较高的恶性肿瘤之一,居恶性肿瘤第九位^[1]。经尿道电切(TUR)是治疗非浸润性膀胱癌的首选方法,然而术后存在着高复发率及进展为原位癌的难题^[2,3]。膀胱肿瘤术后行膀胱内药物灌注已经成为临床上治疗膀胱肿瘤的重要方案。较为常用的药物有卡介苗、丝裂霉素、噻替哌(TT)及羟基喜树碱(HCPT)等,但都存在着肿瘤复发和药物不良反应的问题。其中,灌注药物的选择应用及用药方案的制定对肿瘤复发及患者生活质量有着非常重要的作用^[4~6]。HCPT是从我国中草药中提取的具有抗肿瘤作用的药物,

对膀胱肿瘤细胞有较强的杀伤及抑制作用,但其与化疗药物 TT 之间的疗效对比尚无定论。本研究收集 HCPT 与 TT 的对照试验,比较两者在膀胱肿瘤复发率及药物不良反应方面的差异,以期临床医师的决策提供支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

检索对象包含羟基喜树碱与噻替哌对照的随机对照(RCT)或者半随机对照试验,语种不限。

纳入标准:膀胱肿瘤术后采用羟基喜树碱和噻替哌灌注治疗。诊断标准采用膀胱癌 2002 TNM 分期法,患者不受年龄、性别、病程等限制。

排除标准:未经手术直接采用化学药物治疗者;非膀胱灌注方式给药;评价指标未包含肿瘤复

¹兰州大学第二医院泌尿外科,兰州大学泌尿外科研究所,甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心,甘肃省泌尿系统疾病研究重点实验室(兰州,730030)
通信作者:王志平, E-mail: erylwzp@lzu.edu.cn

发率和(或)药物不良反应者;羟基喜树碱联合其它药物灌注治疗者;患有其它因素影响试验完成者;无法获取全文及重复发表的文献。

实验组给予羟基喜树碱治疗,对照组为噻替哌。评价指标为术后化疗灌注后肿瘤的复发率及不良反应的发生率。

1.2 文献检索

计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、CNKI、CBM、VIP 及万方数据库,检索年限均从建库至 2012 年 10 月。中文检索词:膀胱癌、膀胱肿瘤、羟基喜树碱、噻替哌、灌注。英文检索词:bladder cancer、bladder tumor、thiotepa、hydroxycamptothecine、intravesical chemotherapy、randomized controlled trial。

Pubmed 数据库检索策略为:("thiotepa" AND "hydroxycamptothecine") AND ("bladder cancer" OR "bladder tumor")

1.3 资料提取

由两名研究者依照纳入排除标准独立进行文献筛选,并按照提前设计好的资料提取表提取资料,排除明显不符合纳入标准的研究,对可能纳入的资料阅读全文。最后交叉核对提取的资料,如遇分歧,通过第三位研究者决定。提取内容包括作者、发表年份及各组样本含量。

1.4 质量评价

采用英国牛津循证医学中心文献严格评价项目(Oxford critical appraisal skill program, Oxford-CASP, 2004)对纳入研究进行质量评价:I 为诊断标准有无采用“金标准”;II 为分组是否合理;III 为实验组与对照组的可比性;IV 为评价指标的合理性;V 为样本量是否充分;VI 为资料收集是否充分。每满足一项为 1 分,总分 ≥ 3 分认为质量可靠。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.0 软件包进行 meta 分析。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性。如无统计学异质性($P > 0.05$; $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型进行 meta 分析;若存在统计学异质性($P < 0.05$; $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行数据合并,对可能存在异质性的原因进行分析。绘制漏斗图,对发表偏倚进行描述。采用 Stata 11.0 软件线性回归分析模型,检验漏斗图的对称性,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索共获得外文文献 0 篇,中文文献 454 篇。通过阅读文题、摘要及全文,排除综述、未设置或未包含羟基喜树碱与噻替哌对照的研究以及不

是膀胱肿瘤术后灌注化疗的研究,最终纳入 4 篇文献。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的质量评价结果见表 2。

2.2 统计分析结果

①肿瘤复发率比较的 meta 分析。有 4 组研究^[7~10] 441 例次进行了 HCPT 与 TT 在膀胱肿瘤术后灌注治疗对肿瘤复发的影响比较,其中 HCPT 组 279 例,TT 组 162 例。首先对纳入研究进行异质性检验,结果显示为: $P = 0.79$, $I^2 = 0$ 。表明不存在异质性,因此采用固定效应模型进行分析,meta 分析结果显示: $OR = 0.53$; 95% $CI = (0.32, 0.87)$; $P = 0.01$, 差异有统计学意义。表明膀胱肿瘤术后灌注 HCPT 对降低肿瘤复发的疗效优于 TT, 见图 1。②化疗药物灌注后引起不良反应比较。有 3 组研究对化疗药物引起的不良反应进行了比较^[8~10], 其中 1 组仅提及 HCPT 组发生的不良反应,未对 TT 组进行统计分析^[8]; 另外两组分别对 HCPT 组和 TT 组药物不良反应进行分析比较^[9,10]。HCPT 膀胱灌注可引起恶心呕吐,低热、血尿等不良反应,但都在较短时间内消失,患者可以耐受,不影响继续接受治疗。两组中 HCPT 不良反应的发生率分别为 19.1% (13/68)、32% (9/28); TT 组不良反应的发生率分别为 54.8% (23/42)、9.5% (2/21)。数据合并分析后结果显示: $P > 0.05$, $OR = (0.04, 19.42)$ 包含 1, 即 HCPT 与 TT 不良反应发生率的差异无统计学意义。

2.3 偏倚分析

对纳入研究进行 Begg's 法检验显示 $P = 0.308$, Egger's 检验显示 $P = 0.167$, 差异均无统计学意义,表明纳入研究间不存在异质性,偏倚较小。其漏斗图散点分布对称,且都在可信区间内,详见图 2。

3 讨论

膀胱肿瘤是泌尿系统中发病率较高的疾病^[5,11],临床上常用的治疗方案是 TUR 术后进行膀胱内药物灌注,然而不同的化疗药物和治疗方案导致的临床预后差异较大^[4~6]。研究报道,术后 2~5 年有 50%~70% 的肿瘤复发及 10%~20% 的会进展为更高级别的肿瘤^[12],因此选择合适的化疗药物灌注,能够增强对膀胱癌患者的长期监测及对判断临床预后有着非常重要的作用。TT 是目前临床上应用较多的预防膀胱肿瘤术后复发的化疗药物,但易引起膀胱刺激症状、血尿等不良反应。HCPT 是从我国植物喜树中提取出的新抗癌药物,能够选择性地抑制 DNA 拓扑异构酶 I, 阻断 DNA 合成,达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[13]。HCPT 具有分子量大,不易被膀胱黏膜吸收,引起刺激症状较少的优点,且不引起全身不良反应及骨

表 1 纳入研究的基本特点

纳入研究	复发率		疗程 /年	不良反应
	HCPT/TOT	TT/TOT		
程鸿鸣等 ^[7]	10/68	3/11	2	
郝鹏等 ^[8]	15/64	18/46	2	H:13 例轻度恶心呕吐
杨嗣星等 ^[9]	17/68	15/42	3	H:13 例轻度恶心呕吐;T:23 例发生膀胱刺激等症状
应永强等 ^[10]	3/28	6/21	3	H:2 例低热,2 例血尿,2 例尿痛,2 例尿道灼热,1 例恶心;T:1 例尿痛,1 例血尿

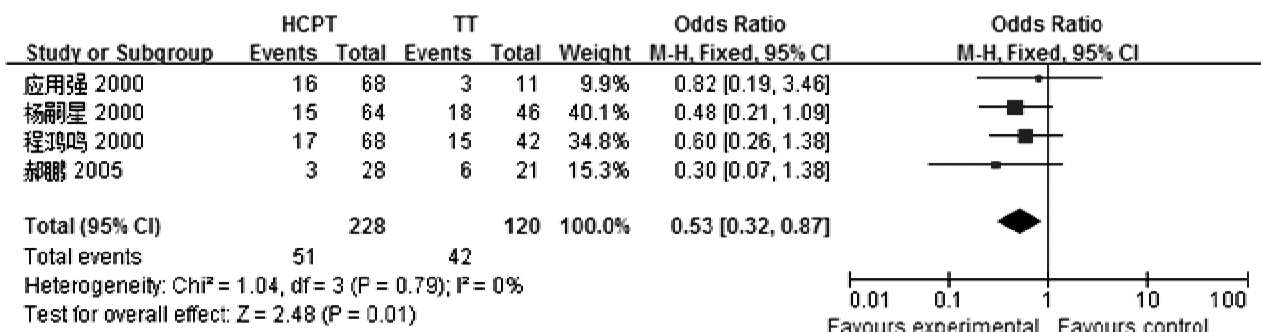


图 1 膀胱肿瘤术后灌注羟基喜树碱和噻替哌对肿瘤复发影响的比较

表 2 纳入研究的质量评价结果

纳入研究	I	II	III	IV	V	VI	质量等级
程鸿鸣等 ^[7]	否	否	是	是	否	是	可靠
郝鹏等 ^[8]	是	是	是	是	否	是	可靠
杨嗣星等 ^[9]	否	是	是	是	是	是	可靠
应永强等 ^[10]	是	是	是	是	否	是	可靠

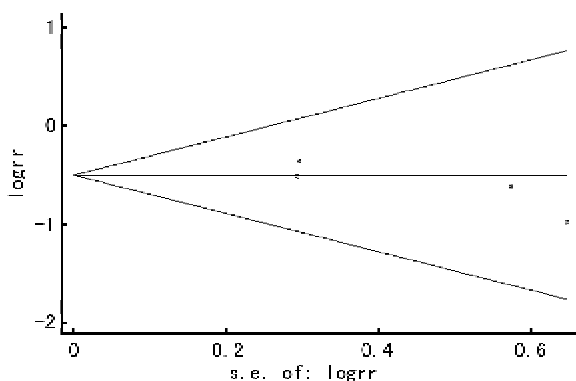


图 2 Begg's 法检测发表偏倚

髓抑制现象。目前报道的关于 HCPT 与 TT 研究较少,且各研究间的结果尚不一致,有些研究存在样本量不足的缺点,因此难以比较两种治疗方式的差异性。本研究将已公开发表的研究样本合并后进行系统分析,以期得出更为可靠的结论。

本系统评价纳入的 4 项研究经过检验显示不存在异质性($P=0.79$, $I^2=0$),故采用固定效应模型进行分析。通过分析表明:HCPT 与 TT 比较,能够更好地降低膀胱肿瘤术后灌注肿瘤的复发率。因此,可将 HCPT 作为临床上治疗膀胱肿瘤化疗

的首选药物。由于纳入的 4 项研究中仅有 2 组提及发生的不良反应,通过检验发现 2 组间不良反应发生率的差异无统计学意义。这与国内报道 HCPT 引起不良反应的发生率基本一致^[11],因此使用 HCPT 时不良反应的发生亦应引起临床医师的重视,但 HCPT 与 TT 导致不良反应的差异尚需要设计良好的大样本临床随机对照试验检测。通过对发表偏倚检验发现本评价各研究间异质性小,但由于纳入研究较少,可能存在其它偏倚。

本研究存在的局限性:目前国内对 HCPT 与 TT 膀胱肿瘤术后灌注化疗的研究较少,本文仅纳入 4 篇。且纳入研究的质量参差不齐,各研究间观察的复发率与随访时间不统一,使用的药物剂量及灌注方案存在差异。因此尚需规范统一的多中心大样本随机对照研究,得出更为可靠的结论,为临床医师的决策提供更为可靠的支持。

【参考文献】

- 1 Amit D, Hochberg A. Development of targeted therapy for bladder cancer mediated by a double promoter plasmid expressing diphtheria toxin under the control of H19 and IGF2-P4 regulatory sequences[J]. J Transl Med, 2010, 8: 134.
- 2 Masood S, Sriprasad S, Palmer J H, et al. T1G3 bladder cancer—indications for early cystectomy[J]. Int Urol Nephrol, 2004, 36(1): 41—44.
- 3 Pfost B, Seidl C, Autenrieth M, et al. Intravesical alpha-radioimmunotherapy with 213Bi-anti-EGFR-mAb defeats human bladder carcinoma in xenografted nude mice[J]. J Nucl Med, 2009, 50(10): 1700—1708.

(下转第 815 页)

(2.34 ± 2.21) $\mu\text{g/L}$ 和 B 组患者的 (10.86 ± 10.30) $\mu\text{g/L}$, 其与后两者分别进行比较, 差异亦均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。且若以 EPCA-2 $> 30 \mu\text{g/L}$ 为分界点, 其对 PCa 诊断的特异性达 92.1%, 敏感性达 93.2%, 均明显高于单独检测 PSA 和 PSA 与 fPSA/tPSA 联合应用。此外, EPCA-2 对诊断 PCa 的假阳性率为 7.9%, 假阴性率为 6.8%, 均明显低于后两者; EPCA-2 的阳性预测值为 87.2%, 阴性预测值为 95.9%, 均高于后两者。综上所述, 在对 PCa 的筛查与诊断中, 与 PSA 相比, EPCA-2 存在显著的优势。

据报道, 约有 15% 经病理确诊的 PCa 患者血清中 PSA 水平位于正常范围^[8], 且患者血清中 PSA 水平受多重因素的影响, 如前列腺炎、尿路感染、直肠指诊、前列腺按摩、经尿道操作、膀胱镜检查、留置导尿管等^[9], 这些都限制了单独检测 PSA 作为筛查与诊断 PCa 工具的应用。且本研究发现, PCa 的发病年龄日趋年轻化, 本研究中 PCa 的发病年龄最小为 40 岁, 因此, 早期的筛查, 早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要, 这就需要探索与发现新的高特异性、敏感性的 PCa 肿瘤标记物。EPCA-2 与 PSA 相比, 具有更高的特异性和敏感性, 有望减少不必要的前列腺穿刺活检, 减少过度诊断与治疗, 减轻患者的经济与心理压力。

综上所述, EPCA-2 作为一种新的 PCa 肿瘤标记物, 具有广泛的应用前景, 其对 PCa 的诊断与鉴别诊断具有重要的临床意义。

[参考文献]

- 牛会林, 陶瑜. 前列腺癌的分子病理学研究进展[J]. 癌症, 2003, 22(5): 552-556.
- Stamey T A, Caldwell M, McNeal J E, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years [J]? J Urol, 2004, 172(4Pt1): 1297-1301.
- Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies [J]. J Urol, 2004, 171 (4): 1419-1423.
- Alvarez A, Lokeshwar V B. Bladder cancer biomarkers: current developments and future implementation [J]. Curr Opin Urol, 2007, 17(5): 341-346.
- 孙铁成, 辛玲, 宋黎明, 等. 前列腺癌与良性前列腺增生细胞株差异核基质蛋白的鉴定[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(7): 583-589.
- Leman E S, Cannon G W, Trock B J, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer[J]. Urology, 2007, 69(4): 714-720.
- 赵洋, 罗明华, 陈耀丽. 前列腺腺癌中 EPCA 的表达及意义[J]. 西南军医, 2011, 3(13): 400-402.
- Thomason I M, Pauler D K, Goodman P J, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng/ml per milliliter [J]. N Eng J Med, 2004, 350(22): 2239-2246.
- Parekh N, Lin Y, Marcella S, et al. Associations of lifestyle and physiologic factors with prostate specific antigen concentrations: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (2001-2004) [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(9): 2467-2472.
- Huncharek M, Geschwind J F, 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(7): 676-680.
- Weizer A Z, Tallman C, Montgomery J S. Long-term outcomes of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer [J]. World J Urol, 2011, 29(1): 59-71.
- Okamura T, Akita H, Ando R, et al. Single monthly bacillus Calmette-Guérin intravesical instillation is effective maintenance therapy to prevent recurrence in Japanese patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(5): 477-481.
- 程鸿鸣, 陈宗福, 李虹, 等. 羟基喜树碱灌注预防膀胱癌术后复发(附 86 例报告) [J]. 临床泌尿外科杂志, 2000, 15(2): 62-63.
- 郝鹏, 秦迎春, 宋革. 膀胱肿瘤术后不同药物膀胱灌注的临床观察 [J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(6): 71-72.
- 杨嗣星, 王玲珑, 张孝斌, 等. 几种不同药物膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的疗效比较 [J]. 湖北医科大学学报, 2000, 21(4): 325-327.
- 应永强, 匡忠良, 王庆相, 等. 羟基喜树碱灌注预防膀胱癌复发的疗效观察 [J]. 浙江肿瘤, 2000, 6(4): 257.
- Nakai Y, Nonomura N, Kawashima A, et al. Tumor multiplicity is an independent prognostic factor of non-muscle-invasive high-grade (T1G3) bladder cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(3): 252-257.
- McHugh L A, Griffiths T R. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival [J]. BJU Int, 2004, 94(1): 193.
- Yao Y, Zhao H, Sun Y, et al. Combined chemotherapy of hydroxycamptothecin with oxaliplatin as an adjuvant treatment for human colorectal cancer [J]. Tohoku J Exp Med, 2008, 215(3): 267-278.

(收稿日期: 2013-05-29)

(上接第 812 页)

(收稿日期: 2013-01-24)