

T₁ 期低级别膀胱癌电切术后吉西他滨灌注 临床效果分析:67 例单中心经验

张新¹ 杨永姣^{1,2} 刘莉^{1,2} 陈业刚^{1,2} 程天木¹ 陈延航¹ 刘晓强^{1,2}

[摘要] 目的:比较膀胱癌术后行吉西他滨(GEM)或表柔吡星(EPI)灌注的临床结局。方法:选择 2014 年 1 月 1 日~2016 年 1 月 1 日于我院诊治的膀胱肿瘤患者,入选标准:膀胱灌注 GEM 或者 EPI;病理分期为 pT₁ 期低级别的患者;排除标准:膀胱全切;病理分期 pT₁ 期高级别以上患者;其他灌注药物或未行灌注患者。结果:共入组 264 例患者,中位随访 16(3~26)个月,其中行 GEM 灌注 67 例(GEM 组),行 EPI 灌注 197 例(EPI 组);GEM 组发热患者 22 例(32.8%),EPI 组发热患者 30 例(15.2%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);GEM 组出现明显膀胱刺激症状 15 例(22.4%),EPI 组 23 例(11.7%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);GEM 组中位灌注时间(26.3±16) min,EPI 组中位灌注时间(31.2±17) min,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);GEM 组灌注后血尿 7 例(10.4%),EPI 组灌注后血尿 21 例(10.7%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);GEM 组患者中位肿瘤无复发生存期为 10.9 个月,EPI 组患者中位肿瘤无复发生存期为 9.7 个月,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);GEM 组随访期内复发 14 例(20.9%),EPI 组随访期内复发 49 例(24.9%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:与灌注 EPI 患者相比,膀胱癌术后行 GEM 灌注者有较为明显的不良反应,但有更长的肿瘤无复发生存期,可以综合考虑患者的临床基本情况选择合适的灌注药物。

[关键词] 膀胱灌注;吉西他滨;表柔吡星;pT₁ 期低级别

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.08.012

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Clinical analysis of gemcitabine perfusion after resection of T₁ low grade bladder cancer: single center experience of 67 cases

ZHANG Xin¹ YANG Yongjiao^{1,2} LIU Li^{1,2} CHEN Yegang^{1,2}
CHENG Tianmu¹ CHEN Yanhang¹ LIU Xiaoqiang^{1,2}

(¹Department of Urology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300211, China; ²Tianjin Institute of Urology)

Corresponding author: LIU Xiaoqiang, E-mail: 13820915038@163.com

Abstract Objective: To compare the different clinical outcomes of perfusion between gemcitabine and epirubicin for bladder cancer. **Method:** From January 1st, 2014 to January 1st, 2016, the bladder tumor patients who were diagnosed and treated in our center were selected. The inclusion criteria were: intravesical instillation of epirubicin or gemcitabine, T₁ and low grade tumor stage. The exclusion criteria were as follows: cystectomy, pathological staging more than high grade pT₁, other perfusion drugs or without perfusion. **Result:** A total of 264 patients were enrolled, and the median follow-up period was 16 (range, 3-26) months. Among them, 67 patients received gemcitabine perfusion, 197 patients received intravesical instillation of epirubicin. In the gemcitabine infusion group, 22 (32.8%) patients experienced fever, while 30 (15.2%) patients experienced fever in the epirubicin perfusion group ($P<0.05$). There were 15 (22.4%) patients with obvious bladder irritation symptoms in the gemcitabine perfusion group, while 23 (11.7%) patients in the epirubicin perfusion group ($P<0.05$). The median perfusion time was (26.3±16) min in the gemcitabine group, while the median perfusion time was (31.2±17) min in the epirubicin group, ($P<0.05$). In the gemcitabine perfusion group, 7 (10.4%) patients suffered from hematuria, while 21 (10.7%) patients did in the epirubicin group ($P>0.05$). The median tumor recurrence free survival was 10.9 months after gemcitabine infusion, while the median recurrence free survival was 9.7 months after epirubicin infusion ($P<0.05$). During the follow-up period, the recurrence rate was 20.9% (14/67) in the gemcitabine perfusion group, while 24.9% (49/197) in the epirubicin group ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with intravesical instillation of epirubicin for bladder cancer patients, gemcitabine showed more obvious side effects, but it has longer tumor recurrence free survival. Therefore, the appropriate perfusion drugs should be se-

¹天津医科大学第二医院泌尿外科(天津,300211)

²天津市泌尿外科研究所

通信作者:刘晓强,E-mail:13820915038@163.com

lected according to the basic clinical situation of the patients.

Key words intravesical instillation; gemcitabine; epirubicin; pathological staging T₁; low grade

膀胱癌是泌尿系统最常见的肿瘤,在国际癌症发病率中排名第9,是西方国家男性中第4常见的癌症^[1],我国膀胱癌的发病率和死亡率均居泌尿系统首位^[2]。有报道称初发膀胱癌70%以上为非肌层浸润性肿瘤,包括原位癌(CIS)、T_a期、T₁期^[1],术后膀胱内灌注化疗药物,降低和延缓肿瘤复发,防止肿瘤发生浸润,可以提高患者生存率及生活质量。经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)后辅以化疗或免疫治疗已成为预防膀胱癌术后复发和进展的主要治疗方案^[3]。膀胱内灌注药物作为术后化疗的一种方案,目前临床上应用较广泛。而用于膀胱灌注的药物种类较多,本文所探究的是吉西他滨(gemcitabine, GEM)、表柔吡星(epirubicin, EPI)2种不同的灌注药物的不同临床结局,着重比较2种药物在肿瘤无复发生存期及膀胱灌注后不良反应方面的差异。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2014年1月1日~2016年1月1日于我院诊治的病理类型是pT₁期低级别膀胱肿瘤患者,患者在年龄、性别方面差异无统计学意义。设定入选标准:术后灌注GEM或EPI的患者;病理分期为pT₁期低级别。排除标准:行膀胱全切患者;病理分期pT₁期高级别以上患者;其他灌注药物或未行灌注患者。

最后入组264例患者,中位年龄为68(19~85)岁,按灌注药物的不同,分为GEM组和EPI组。其中GEM组67例,中位年龄69岁;EPI组197例,中位年龄64岁;两组患者基线水平资料比较差异无统计学意义,见表1。

1.2 灌注方法

GEM组:将GEM 1 000 mg溶于生理盐水50 ml;EPI组:将EPI 50 mg溶于生理盐水50 ml。灌注前嘱患者排空膀胱,取平卧位。无菌操作下,经一次性导尿管灌注化疗药物至膀胱。全部患者均术后即刻行膀胱内灌注化疗,灌注方案:每周1次,共8次;每2周1次,共8次;每月1次,至术后1年。

1.3 观察指标

①随访期间肿瘤复发的时间,即每种灌注药物对肿瘤复发的影响;②统计分析灌注期间患者不良反应(发热、血尿等)发生率。

1.4 随访标准

随访标准符合2014版中国泌尿外科疾病诊断

治疗指南,患者术后每3个月行尿脱落细胞学及泌尿系B超检查,每6个月行膀胱镜检查。

表1 两组患者基本资料比较

指标	GEM组	EPI组	P值
年龄/岁	69	64	0.54
性别			0.08
男	41	143	
女	26	54	
BMI/kg·m ⁻²	20.4	21.3	0.83
肿瘤数目			0.83
单发	43	153	
多发	24	44	
肿瘤大小/cm			0.15
单发	1.9	1.6	
多发	2.0	1.8	
合并症			
糖尿病	2	24	0.77
高血压病	16	47	0.12
吸烟	18	53	0.60

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0进行统计分析,采用2个独立样本的非参数检验,比较两组肿瘤无复发生存期、复发率及不良反应方面的差异,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

患者中位随访16(3~26)个月,在随访期内,两组患者在血尿发生、复发率方面比较差异无统计学意义。与EPI组比较,GEM组患者膀胱刺激症状较明显,膀胱灌注后维持时间较短,无复发生存期较长,差异有统计学意义(P<0.05),见图1、表2。

3 讨论

膀胱恶性肿瘤患者在未经药物灌注治疗的情况下,3年内复发率可高达70%^[4]。膀胱癌术后复发的主要因素有原发肿瘤未切净、术中肿瘤细胞脱落种植、来源于存在的移行上皮增殖或非典型病变、膀胱上皮继续受尿内致癌物质的刺激^[5,6]。解决高复发率的问题也可同时保证患者的生存率,而采用最佳的灌注药物进行治疗,是解决上述问题的关键^[7]。目前用于膀胱灌注预防膀胱癌复发的药物颇多,常用的主要有2类^[8]:一类是抗肿瘤化疗药物,如阿霉素、丝裂霉素、EPI、吡柔比星、GEM和米托恩醌等;另一类是免疫调节剂如卡介苗(BCG)、白细胞介素、干扰素等。

EPI是一种蒽环类抗肿瘤药,广泛用于各种肿瘤的治疗,其机制主要是通过抑制拓扑酶II,引起

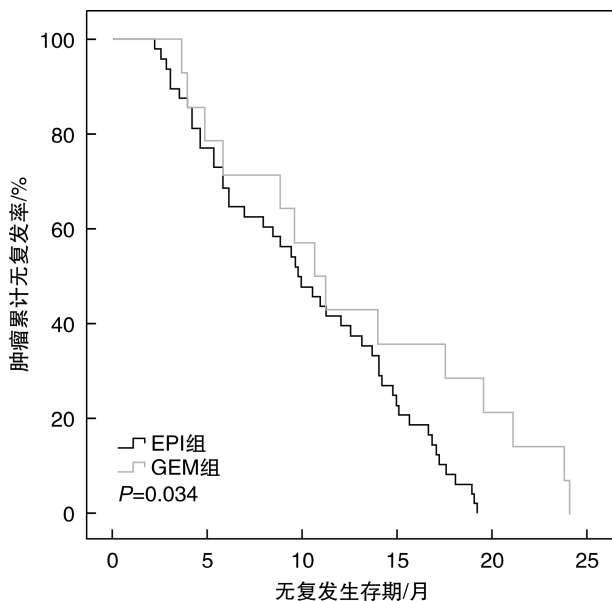


图 1 两组患者的无复发生存期比较

表 2 两组患者灌药后的临床结局比较 例(%), $\bar{x} \pm s$

指标	GEM 组	EPI 组	P 值
膀胱刺激征	15(22.4)	23(11.7)	0.00
血尿	7(10.4)	21(10.7)	0.31
发热	22(32.8)	30(15.2)	0.02
灌注时间/min	26.3±16	31.2±17	0.02
无复发生存期/月	10.9	9.7	0.03
复发率/%	14(20.9)	49(24.9)	0.34

肿瘤细胞 DNA 损伤,进而介导肿瘤细胞发生凋亡^[9]。GEM 是一种嘧啶类抗代谢抗肿瘤药物,其抗肿瘤活性强,采用膀胱灌注 GEM 作为膀胱癌局部化疗方案时,具有膀胱内高浓度血浆内低浓度特点^[2],并且 GEM 全身清除率明显高,全身循环吸收率低^[10]。Prasanna 等^[1]的研究显示,与 BCG 比较,膀胱灌注 GEM 的患者无病生存期更长,且毒性明显更低。在一项 I 期临床试验中,15 例膀胱癌患者在膀胱灌注 2 000 mg 剂量的 GEM 后,只有 4 例患者的血浆中检测到 GEM,其峰值浓度不超过 1 mg/ml,注药 60 min 后,血浆 GEM 浓度 < 0.5 mg/ml,给药 120 min 后检测不到^[11]。研究证实 GEM 灌注剂量达 40 mg/ml,且在膀胱内保留 2 h 时,全身吸收较少,血浆药物浓度低,患者耐受性好^[12]。而在本研究中,我们可以看出,在不良反应方面,除了灌注导致的血尿症状无明显差异外, GEM 组患者发热、膀胱刺激征等不良反应均强于 EPI 组,说明大部分患者可能对 GEM 的耐受度更差一些。

在本研究中, GEM 组患者在随访期内中位肿瘤无复发生存期为 10.9 个月,复发率 20.9%;而 EPI 组患者中位肿瘤无复发生存期为 9.7 个月,复

发率为 24.9%,两组的复发率与之前的研究类似^[3,4],且差异无统计学意义,而前者较后者有更长的肿瘤无复发生存期,说明 GEM 在延长患者无复发生存期上具有一定的优势。

灌注化疗常见的不良反应是灌注引起的膀胱局部刺激症状,主要是药物透过黏膜下层血管进入血液,并刺激该处神经所致^[3]。Farr 等^[13]的研究指出,膀胱灌注后患者排尿情况的改变是由于在膀胱内治疗过程中,尿路上皮与高剂量的细胞毒性药物直接接触。因此,在膀胱灌注治疗过程中,常见的不良反应如排尿困难、排尿频率增加和尿急,以及在某些情况下耻骨下疼痛,可能部分原因是调节膀胱功能的尿路上皮递质的释放变化所致,比如 ATP 释放的增加。在本研究中,2 种灌注药物均可引起患者排尿不适、发热等症状的产生,但 EPI 相对于 GEM 而言不良反应发生率更低。

本研究同时存在一定的局限性:①本研究为回顾性研究,缺乏某些患者完整的临床资料,目前研究中的数据都是基于可查到的临床资料得出的结论,对于复发的患者,定义为因膀胱癌再入院的患者;②目前由于缺乏与 BCG 对照的临床研究证据, GEM 不是一线的灌注治疗方案,2010 年左右澳大利亚存在全国普遍短缺 BCG 的情况,因此将灌注 GEM 纳入一线治疗方案^[1],而目前来说 BCG 的费用较高,且使用率较低;③研究中的 2 种药物在我中心的临床应用不是完全的随机对照研究,可能在研究结果上存在一定的偏倚;④由于很多 T₁ 期高级别患者可能会同时辅以全身静脉化疗,因此未纳入本研究,选择的患者病理类型太局限,结果可能存在一定的局限性。

综上所述,术后灌注 EPI 与 GEM 均可降低 pT₁ 期低级别膀胱癌复发的概率,二者差异无统计学意义。与灌注 EPI 患者相比,行 GEM 灌注患者有较明显的不良反应,但有更长的肿瘤无复发生存期。但本研究为单中心,且纳入的样本较局限,其长期临床效果有待进一步观察研究。

[参考文献]

- 1 Prasanna T, Craft P, Balasingam G, et al. Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Evaluation of Efficacy and Toxicity[J]. Front Oncol, 2017, 7: 260.
- 2 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.
- 3 胡映秋, 王晓荣, 谢梅茂, 等. 吡柔比星与吉西他滨膀胱灌注化疗治疗膀胱癌的疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(17): 2463-2466.
- 4 徐峰, 汪泓, 郝宝金. 吉西他滨与吡柔比星在膀胱癌灌

- 注中的疗效对比[J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 37—38.
- 5 Sylvester R J, van der Meijden A P, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3): 465—466; discussion 475—477.
- 6 邓新军, 李正明, 李颂, 等. 不同浓度吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌复发的有效性及安全性比较[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(3): 226—228.
- 7 伦雪萍, 静进. 浅表性膀胱癌患者应对方式与生存质量相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(22): 1763—1766.
- 8 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(6): 997—1008.
- 9 谷文, 印胡滨, 刘言, 等. 茶多酚增强表柔比星诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡和抑制其自噬的机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(6): 772—777.
- 10 Kurtzhals K, Gee M E, Feuz L, et al. Evidence of a clinically significant interaction between warfarin and intravesical gemcitabine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(19): 1508—1511.
- 11 Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg M P, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 697—703.
- 12 Gontero P, Freja B. Actual experience and future development of gemcitabine in superficial bladder cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 Suppl 5: v123—v128.
- 13 Farr S E, Chess-Williams R, McDermott C M. Gemcitabine: Selective cytotoxicity, induction of inflammation and effects on urothelial function[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 316: 1—9.

(收稿日期: 2017-10-29)

(上接第 637 页)

- 19 Smith R, Schwab K, Day A, et al. Effect of passive polarizing three-dimensional displays on surgical performance for experienced laparoscopic surgeons[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(11): 1453—1459.
- 20 Badani K K, Bhandari A, Tewari A, et al. Comparison of twodimensional and three-dimensional suturing: is there a difference in a robotic surgery setting? [J]. *J Endourol*, 2005, 19(10): 1212—1215.
- 21 Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, et al. Comparisons of the perioperative, functional, and oncologic outcomes after robot-assisted versus pure extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(3): 610—619.
- 22 Di Pierro G B, Baumeister P, Stucki P, et al. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(1): 1—6.
- 23 Kinoshita H, Nakagawa K, Usui Y, et al. High-definition resolution three-dimensional imaging systems in laparoscopic radical prostatectomy: randomized comparative study with high-definition resolution two-dimensional systems[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(8): 2203—2209.

(收稿日期: 2017-12-24)