

# 吉西他滨膀胱灌注治疗复发性非肌层浸润性膀胱癌的临床疗效观察

朱金燕<sup>1</sup> 向威<sup>1</sup> 章传华<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察并评价吉西他滨(GEM)膀胱灌注在治疗复发性非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者中的疗效及安全性。方法:采用随机数表法将 80 例经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)术后行羟基喜树碱常规膀胱灌注治疗 1 年内首次复发且经膀胱镜活检证实为 NMIBC 的患者分为观察组和对照组,每组各 40 例。两组患者入院后均接受第 2 次 TURBt,术后即刻行膀胱灌注治疗,观察组患者采取 GEM 1 000 mg 剂量进行膀胱灌注,而对照组患者则继续采取羟基喜树碱 30 mg 剂量进行膀胱灌注。所有患者定期行膀胱镜检查,临床随访时间设定为 2 年,随访期内观察两组患者在肿瘤复发率、再次复发时间及不良反应发生率方面的差异。结果:随访期间,两组患者生存率均为 100%,观察组患者复发率明显低于对照组(27.5% vs. 52.5%,  $P < 0.05$ ),肿瘤复发时间明显长于对照组[(18.35±2.46)个月 vs. (10.83±3.07)个月,  $P < 0.05$ ]。观察组与对照组的不良反应发生率分别为 12.5% 与 10.0%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不良反应主要表现为膀胱刺激症状,经暂停膀胱灌注治疗后自行缓解,所有患者均未出现严重的血液学及其他不良事件。结论:相较于羟基喜树碱,GEM 在膀胱灌注治疗复发性 NMIBC 患者方面有其独特优势,它能显著提高膀胱灌注治疗的疗效,降低肿瘤患者的复发率并延长复发时间,且无严重不良反应。

**[关键词]** 非肌层浸润性膀胱癌;膀胱灌注;吉西他滨;不良反应

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.014

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标志码]** A

## Clinical observation on the curative effect of gemcitabine intravesical instillation in the treatment of recurrent non-muscle-invasive bladder cancer

ZHU Jinyan XIANG Wei ZHANG Chuanhua

(Department of Urology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: XIANG Wei, E-mail: xiangwei007@126.com

**Abstract Objective:** To investigate and evaluate the efficacy and safety of intravesical instillation with gemcitabine (GEM) after failure of first-line intravesical chemotherapy with hydroxycamptothecin in the treatment of recurrent non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) patients. **Method:** Eighty NMIBC patients who underwent routine intravesical instillation with hydroxycamptothecin after TURBt and who relapsed within 1 year after surgery were randomly divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. Patients in the observation group received intravesical GEM irrigation at a dose of 1000 mg, whereas patients in the control group received intravesical hydroxycamptothecin irrigation at a dose of 30 mg, respectively. All patients were treated by immediate intravesical perfusion after TURBt operation and an urethroscopy was performed routinely. The 2-year tumor recurrence rate, second recurrence time, rate and time of tumor progression and adverse reactions of chemotherapy were compared between the two groups. **Result:** In those two groups, the survival rates were both 100%. For observation group, the 2-year tumor recurrence rate (27.5%) was significantly lower than that of control group (52.5%). Meanwhile, the mean time of recurrence of observation group was longer than that of the control group [(18.35±2.46) months vs. (10.83±3.07) months,  $P < 0.05$ ]. Moreover, the adverse reaction rate was 12.5% in the observation group, 10.0% in the control group, which the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The adverse reaction was mainly manifested as bladder irritation symptoms, which was relieved by suspending intravesical instillation. There were no severe hematology or other adverse events occurred in all patients. **Conclusion:** As compared with hydroxycamptothecine, intravesical chemotherapy with GEM harbors unique advantages and can obviously reduce the recurrence rate and extend the recurrence time of NMIBC patients. Moreover, there were no serious side effects observed in the present study.

**Key words** non-muscle-invasive bladder cancer; intravesical chemotherapy; gemcitabine; adverse reaction

膀胱癌是人类恶性肿瘤中较常见的一类,占全球恶性肿瘤的第 9 位,而在我国其发病率和死亡率

均高居泌尿系统恶性肿瘤的首位,且发病率有逐年增高的趋势<sup>[1]</sup>。膀胱癌的病理类型主要为尿路上皮细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌,而其中尿路上皮癌占绝大多数,约 90% 以上<sup>[2]</sup>。在膀胱癌患者中,经临床病理分级分期检测证实为非肌层浸润性膀胱

<sup>1</sup>武汉市第一医院泌尿外科(武汉,430022)

通信作者:向威,E-mail:xiangwei007@126.com

癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)的患者比例为 70%~80%,经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)是治疗 NMIBC 最主要和有效的方法,但膀胱癌具有多中心、多灶性特点,其术后复发率高达 60%~70%,另有约 20%的患者病情可能将继续进展<sup>[3,4]</sup>。TURBt 术后辅以化疗是目前预防膀胱癌术后复发和进展的主要治疗方案<sup>[5,6]</sup>。目前国内大多数医院采取的是膀胱内药物灌注化疗来预防肿瘤术后复发,羟基喜树碱是较常用的药物,尽管如此,接受羟基喜树碱膀胱灌注治疗的患者仍有较高的复发率,因此选择新的合适的药物是 NMIBC 术后复发患者治疗的当务之急。吉西他滨(gemcitabine, GEM)是近年来新用于膀胱癌灌注治疗的化疗药物,本研究旨在探讨 GEM 膀胱灌注在预防 NMIBC 再次复发患者中的潜在疗效,为临床用药选择提供参考,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2014 年 1 月~2016 年 1 月在我院泌尿外科接受 TURBt 治疗且术后行羟基喜树碱常规膀胱灌注治疗 1 年内首次复发的 NMIBC 患者 80 例,纳入标准:①首次 TURBt 术后接受羟基喜树碱常规膀胱灌注治疗,经膀胱镜检查证实复发,且病理检查再次确诊为 NMIBC;②病理分级为 I~III 级,临床分期为 T<sub>a</sub>~T<sub>1</sub> 期;③复发患者具备再次行 TURBt 的治疗指征;④在签署获取患者知情同意后进行相应研究,且患者能够积极配合并完成随访期内的检查和治疗。排除标准:①有 GEM 和(或)羟基喜树碱过敏史的患者;②患有诸如心、肺、肝、肾等严重脏器疾病的患者;③合并有其他脏器或组织肿瘤性疾病的患者。采用随机数表法将纳入患者分为观察组和对照组,每组均为 40 例。观察组男 31 例,女 9 例,年龄(56.3±8.2)岁;单发肿瘤 26 例,多发肿瘤 14 例;低级别肿瘤 34 例,高级别肿瘤 6 例。对照组男 34 例,女 6 例;年龄(58.1±7.4)岁;单发肿瘤 22 例,多发肿瘤 18 例;低级别肿瘤 35 例,高级别肿瘤 5 例。两组患者性别、年龄、肿瘤分级及分期等临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

两组患者均再次行 TURBt 进行治疗,无膀胱壁穿孔及膀胱内严重出血,观察组术后立即采用 1 000 mg GEM+50 ml 生理盐水进行膀胱灌注,对照组术后立即采用 30 mg 羟基喜树碱+30 ml 生理盐水行膀胱灌注。观察组患者每 15 min 更换体位 1 次,灌注液在膀胱内保留 30~40 min 后排出,前 10 周每周灌注 1 次,后续每个月灌注 1 次,共治疗 2 年;对照组患者每 10 min 更换体位 1 次,灌注液在膀胱内保留 60~90 min 后排出,

1~8 周每周灌注 1 次,9~16 周每 2 周灌注 1 次,后续每个月灌注 1 次,治疗时间持续 2 年。两组患者随访期限均为 2 年,随访期间每个月行血常规、肝肾功能、电解质检查,每 3 个月对患者进行膀胱镜及尿脱落细胞学的检查,每 6 个月行 X 线胸片、泌尿系彩超和(或)CT 检查,准确记录肿瘤复发及进展的时间。

### 1.3 评价标准

随访期内所有患者均通过主动复诊及电话随访了解患者肿瘤再次复发时间及不良反应情况,并据此计算两组患者的肿瘤复发时间、复发率及不良反应发生率。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料采用例(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者复发时间及复发率的比较

研究发现,观察组患者的肿瘤再次复发时间明显长于对照组[(18.35±2.46)个月 vs. (10.83±3.07)个月,  $P<0.05$ ],且肿瘤复发率低于对照组(27.5% vs. 52.5%,  $P<0.05$ )。

### 2.2 两组患者膀胱灌注不良反应的比较

观察组中,有 5 例(12.5%)患者发生不良反应,其中 3 例表现为尿频、尿急的轻度膀胱刺激症状,1 例出现轻度肉眼血尿,另 1 例患者出现低热;无一例患者出现恶心、呕吐的不适症状;出现不良反应的 5 例患者经暂停膀胱灌注后,其不良反应症状均于短期内自行消失,未予特殊处理,且在后续灌注治疗过程中未出现前述不良反应。对照组中,有 4 例(10.0%)患者发生不良反应,其中 1 例表现为尿频、尿急的轻度膀胱刺激症状,1 例出现轻度肉眼血尿,1 例出现低热,另有 1 例发生轻度的恶心、呕吐不适,4 例患者在暂停膀胱灌注后,其不良反应症状均在短期内自行消失,未给予特殊治疗,且在后续的灌注治疗过程中未再出现前述不适反应。观察组与对照组患者膀胱灌注不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.125, P>0.05$ )。

## 3 讨论

TURBt 后行膀胱灌注治疗是 NMIBC 患者药物治疗的标准方案,常用的灌注药物包括丝裂霉素、葱环类药物、卡介苗(BCG)、羟基喜树碱等,这些药物的临床应用在某种程度上降低了 NMIBC 患者的肿瘤复发率,并有效提升了大部分患者的生存质量。然而,受限于患者耐受程度、不良反应及疗效, NMIBC 术后部分患者仍有较高的复发率及进展率。以免疫制剂 BCG 为例,它是欧美国家患者常用且公认有效的膀胱灌注药物,但有研究指出

在接受 BCG 膀胱灌注治疗后,有约一半的患者在 5 年内发生了不同程度的肿瘤复发,而有 7%~30% 的 NMBIC 患者进展至肌层浸润性膀胱癌<sup>[7]</sup>。吡柔比星是临床上进行膀胱灌注治疗较常见的一种蒽环类药物,其具有抗肿瘤活性高及心脏毒性较小的优势,但在临床实践中,我们发现部分患者因明显的化学性膀胱炎而无法耐受,限制了其广泛应用。羟基喜树碱是从珙桐科落叶植物喜树种子或根皮中提取的微量生物碱,具有显著的抗癌活性,目前在部分国内医院被应用于膀胱癌的灌注治疗,患者对该药的耐受程度高于前述几种药物,但肿瘤术后复发率仍较高,亦限制了其临床应用,故寻找对膀胱肿瘤细胞具有特异性杀伤作用且全身及局部毒副作用较小的新型膀胱灌注药物是目前 NMBIC 临床治疗研究的重要方向。嘧啶类抗代谢药物 GEM 是一种新型抗肿瘤的化疗药物,在肿瘤细胞内可转化为磷酸化的代谢物,后者通过与 DNA 结合以阻碍 DNA 的复制,从而发挥抗肿瘤的细胞毒性作用<sup>[8]</sup>。GEM 现已应用于诸如乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、非小细胞肺癌及膀胱癌等的全身静脉治疗,患者疗效、耐受性和安全性均较好。有报道指出,GEM 在局部晚期浸润性膀胱癌患者的新型辅助化疗应用中可使患者降期率( $\leq pT_1$  期)达到 53%,随访患者 3 年无复发率可达 75%,而化疗相关血液毒性相对较低<sup>[9]</sup>。

近年来,GEM 逐步应用于膀胱癌的灌注治疗,由于 GEM 分子量较大,膀胱灌注治疗后膀胱黏膜吸收较少,血药浓度较低,故全身毒副作用较小,患者耐受性较好。另一方面,GEM 脂溶性较高,易于渗入膀胱肿瘤细胞,在肿瘤细胞内能快速达到最大有效药物浓度,因而具有较强的抗肿瘤作用,GEM 高效、低毒的特性为 NMBIC 患者的临床应用提供了良好的前景。本研究中,对于 TURBt 术后行羟基喜树碱膀胱灌注首次复发的患者,在接受第 2 次 TURBt 手术后分为两组,观察组改行 GEM 1 000 mg 剂量方案进行膀胱灌注,而对照组继续采取羟基喜树碱 30 mg 剂量膀胱灌注治疗方案。通过术后 2 年随访,我们发现相较于对照组,观察组患者的肿瘤再次复发时间明显延长,而肿瘤复发率则显著降低,提示相较于羟基喜树碱,GEM 对于首次复发的 NMBIC 患者有较好的预防及治疗作用。进一步研究发现两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义。与张国平等<sup>[10]</sup>报道相符,GEM 的不良反应主要在于化学性膀胱炎,即表现为尿频、尿急、尿痛及肉眼或镜下血尿,原因可能为 GEM 刺激膀胱黏膜组织,引起膀胱黏膜的化学性炎症。本研究中两组患者各有 1 例患者出现轻度发热,经暂停膀胱灌注后,体温迅速恢复至正常范围,而对照组中另有 1 例患者出现轻度恶心、呕吐不适症状,经暂

停膀胱灌注后不适症状快速消失,其余患者均未发生严重不良反应事件,考虑为 2 种化疗药物固有的毒副作用所致。在国内外多项针对膀胱癌灌注治疗的研究中,GEM 已被证实可用于 BCG 首次治疗失败的 NMBIC 患者<sup>[7]</sup>。此外,对于行丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星及羟基喜树碱常规膀胱灌注治疗失败的 NMBIC 患者,更换 GEM 进行膀胱灌注,患者可获得较好的疗效<sup>[11]</sup>,这些报道均与本研究结果相符。

综上所述,本研究证实了 GEM 在治疗首次复发的 NMBIC 方面具有的独特优势,可显著延长患者膀胱肿瘤再次复发的时间,并明显降低患者膀胱肿瘤的复发率,且无严重不良反应。该方案安全、有效,是复发性 NMBIC 患者缓解临床症状、提高生活质量的一项新选择治疗方案,具有重要的临床意义和价值。

#### [参考文献]

- 1 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013,21-22.
- 2 Chang B S, Kim H L, Yang X J, et al. Correlation between biopsy and radical cystectomy in assessing grade and depth of invasion in bladder urothelial carcinoma [J]. *Urology*, 2001, 57(6): 1063-1067.
- 3 Yates D R, Brausi M A, Catto J W, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2012, 62(6): 1088-1096.
- 4 Lian F, Chen W, Liu Y, et al. Intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy is effective in preventing recurrence in non-muscle invasive bladder cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6): 1625-1633.
- 5 曾甫清,蒋国松. 非肌层浸润性膀胱癌的规范治疗[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(4): 287-290.
- 6 Joice G A, Bivalacqua T J, Kates M. Optimizing pharmacokinetics of intravesical chemotherapy for bladder cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(10): 599-612.
- 7 Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacilli Calmette-Guérin after initial bacille-Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial [J]. *Cancer*, 2010, 116(8): 1893-1900.
- 8 白云金,李金洪,魏强,等. 吉西他滨膀胱灌注治疗研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(10): 938-941.
- 9 Iwasaki K, Obara W, Kato Y, et al. Neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin for locally advanced bladder cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(2): 193-199.
- 10 张国平,雷弋,王岭,等. 吉西他滨膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效及安全性分析 [J]. *四川医学*, 2018, 39(11): 1246-1249.
- 11 曹明,马辰凯,马俊,等. 吉西他滨膀胱灌注治疗复发性浅表性膀胱肿瘤的安全性及有效性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(5): 385-387.

(收稿日期:2019-04-28)