

丝裂霉素膀胱灌注热化疗治疗 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌的疗效分析*

赵振华¹ 赵国平¹ 郑东升¹ 陈仕杰¹ 李岱¹ 林淑贞¹

[摘要] 目的:探讨丝裂霉素膀胱灌注热化疗治疗 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌的疗效及安全性。方法:76 例原发性或复发性 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌患者,均行经尿道膀胱肿瘤电切术,40 例患者术后接受单独丝裂霉素进行膀胱灌注治疗,36 例患者接受术后予丝裂霉素进行膀胱灌注热化疗。随访时间>24 个月。分析两种治疗方法的无复发生存期和无进展生存期。结果:在 76 例患者中,单纯膀胱灌注化疗组肿瘤复发率及进展率分别为 35%及 22.5%,膀胱灌注热化疗组复发率及进展率分别为 13.9%和 5.6%。两组比较差异有统计学意义。(P=0.034 及 P=0.036)。Kaplan-Meier 分析显示两种治疗方法无复发生存率及无进展生存率差异有统计学意义(P=0.027 及 P=0.047)。结论:T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌 TURBT 术后予 MMC 膀胱灌注热化疗治疗是安全、有效的。能有效降低 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌术后复发和肿瘤进展风险。

[关键词] 膀胱癌;膀胱灌注化疗;热疗;复发;进展

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.02.003

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Analysis of intravesical mitomycin C combined with hyperthermia to treat T₁G₃ bladder urothelial carcinoma

ZHAO Zhenhua ZHAO Guoping ZHENG Dongsheng CHEN Shijie
LI Dai LIN Shuzhen

(Department of Urology, Jiangmen Hospital Affiliated to Southern Medical University, Jiangmen, Guangdong, 529000, China)

Corresponding author: ZHAO Zhenhua, E-mail: zzh2012@126.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of intravesical mitomycin C (MMC) combined with hyperthermia for patients with T₁G₃ bladder urothelial carcinoma after transurethral resection of the bladder tumor (TURBT). **Method:** Seventy-six patients suffering from primary or recurrent T₁G₃ transitional cell carcinoma of the bladder underwent TURBT. Forty patients received intravesical chemotherapy alone, whereas 36 patients underwent chemotherapy of MMC combined with hyperthermia. Minimum follow-up period was 24 months. Recurrence-free survival and progression-free survival of the two chemotherapy strategies following TURBT were analyzed. **Result:** Of the 76 patients completed the study were analyzed statistically valid. The tumor recurrence rate was 35% for patients who received intravesical chemotherapy alone after TURBT, compared with 13.9% for patients who received intravesical chemotherapy of MMC combined with hyperthermia after TURBT. The progression rate was 22.5% for patients who underwent intravesical chemotherapy alone and 5.6% for patients who underwent the combined hyperthermia. Kaplan-Meier curves showed significant difference in recurrence-free survival and progression-free survival between the two treatment strategies, with a log-rank P-value of 0.027 and 0.047, respectively. **Conclusion:** It can be a safe and effective treatment option after TURBT in patients with T₁G₃ bladder urothelial carcinoma for intravesical chemotherapy of MMC combined with hyperthermia. It is a good method to prevent the recurrence and reduce the risk of disease progression.

Key words bladder cancer; intravesical chemotherapy; hyperthermia; recurrence; progression

T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌被认为是非肌层浸润性膀胱癌(non muscle invasive bladder cancer, NMIBC),而对 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌患者行经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of the blad-

der tumor, TURBT), 术后复发率高达 50%~70%, 约 35%~48% 进展为肌层浸润性膀胱癌^[1]。T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌患者术后进行辅助性膀胱灌注化疗可降低术后复发率。但复发率仍约为 30%, 对于卡介苗治疗无效的 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌复发率及进展风险甚至更高^[2]。膀胱灌注后高温加热已被应用于增强膀胱灌注作用效应, 并可进一步降低其复发率^[3]。膀胱灌注热化疗应用于

*基金项目:广东省江门市科技计划项目(No:江科2018124)

¹南方医科大学附属江门医院泌尿外科(广东江门,529000)
通信作者:赵振华, E-mail: zzh2012@126.com

NMIBC 中,可有效降低 NMIBC 术后复发^[4]。在我们的研究中,我们将丝裂霉素(mitomycin C, MMC)联合体外热电场热疗应用于 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌 TURBT 术后治疗,观察其有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

自 2013 年 2 月~2016 年 6 月,对我院 76 例原发性或复发性膀胱肿瘤行 TURBT 术,术后 2 周行二次 TUR 术,对符合本次研究标准的病例选入本研究中。在 76 例患者中,其中男 54 例,女 22 例。两组的一般特征(年龄,性别,是否原发肿瘤,肿瘤的数量及大小)差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

所有入选参与本次研究的患者均被清楚告知本次研究的目的,预期的疗效及结果,可能出现的不良反应及并发症,并签署经医院伦理委员会讨论通过的知情同意书。入选患者被随机分为 A、B 两组,A 组为单纯 MMC 膀胱灌注化疗组(40 例),B 组为 MMC 膀胱内灌注热化疗组(36 例)。

表 1 两组患者的临床资料比较

项目	A 组	B 组	例
平均年龄/岁	66.7(26~83)	65.2(28~81)	0.068
男/女	30/10	24/12	0.424
原发或复发肿瘤			0.538
原发	15	16	
复发	25	20	
肿瘤数量			0.07
单发	26	30	
多发	14	6	
肿瘤大小/cm			0.961
<3	22	20	
≥3	18	16	

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有行 TURBT 手术的膀胱肿瘤患者术后病理结果符合 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌并无合并原位癌;②TURBT 术后均进行膀胱灌注治疗。

1.2.2 排除标准 ①非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌分级低于 G3 和病理分期非 T1 期者;②膀胱癌已有远处或淋巴结转移者;③神经源性膀胱者或膀胱容量<150 mL 者;④对丝裂霉素药物过敏者;⑤植入心脏起搏器或体内有金属植入物患者;⑥怀孕妇女;⑦因严重并发症未能坚持完成治疗者。

1.3 方法及设备

A 组术后 1 周予 30 mg 丝裂霉素+30 mL 生理盐水,进行膀胱灌注化疗,每周 1 次,共 8 周,随后每月 1 次,共 12 个月。B 组术后 1 周开始行膀

胱灌注化疗辅助热疗治疗(每周 1 次,共 8 周,随后每月 1 次,共 12 个月)。患者排空膀胱残余尿后,将配置好的丝裂霉素溶液(30 mg 丝裂霉素稀释于 30 mL 生理盐水中)注入膀胱后拔除尿管。配合使用 LR-2005 系列(聚能型)体外热电场治疗机,其由功率源,控制中心,体外电极和治疗床等组成。患者仰卧于治疗床上,以耻骨联合上缘为中心轴(相当于膀胱位置),上组圆形电极距离皮肤 3~7 cm,其发生器产生 13.56 MHz 的高频震荡电流,使局部温度相当于 41~43℃。治疗时间为 60 min。

1.4 随访评估

随访从第 1 次膀胱灌注后即开始,每 3 个月行一次尿脱落细胞学检查和膀胱镜检查,若膀胱镜检查发现膀胱黏膜异常,即取病理活检。每 6 个月行 1 次泌尿系 B 超检查。每 12 个月行 1 次 CT 检查。随访时间>24 个月。本研究的主要的终点是:肿瘤复发或肿瘤进展(T2 及以上)。使用通用不良反应术语标准(CTCAE)对患者每一次治疗过程出现的不良反应进行分级。

1.5 统计学处理

计量资料采用独立样本的 t 检验比较,分类变量资料采用 χ^2 检验比较。使用 Kaplan-Meier 曲线进行无复发生存率及无肿瘤进展率的估计评价。本研究采用统计软件包 SPSS 13.0 进行数据统计学分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 热化疗患者的 CTCAE

1 例患者出现血尿,毒性分级 2 级,症状 24 h 后消失。1 例患者出现轻度尿失禁,毒性分级 1 级,经治疗后症状消失。1 例患者有轻度下尿路症状,毒性分级 2 级,24 h 后症状消失。6 例患者出现轻微皮肤过敏反应,毒性分级 1 级,经治疗 24~48 h 后症状消失。1 例患者出现尿道狭窄,毒性分级 3 级,经尿道扩张治疗后症状好转。2 例患者膀胱区局部皮肤出现发红反应,毒性分级 1 级,这是预期的不良反应,无特殊处理 24 h 后消退。13 例患者热疗期间出现轻度下腹部不适,毒性分级 1 级,无特殊治疗 24 h 后症状消失(表 2)。

表 2 热化疗患者 CTCAE 评分

不良反应	毒性分级	例数	治疗	结果
血尿	2	1	保守	治愈
尿失禁	1	1	保守	治愈
下尿路症状	2	1	保守	治愈
过敏反应	1	6	保守	治愈
尿道狭窄	3	1	尿道扩张	好转
膀胱区皮肤反应	1	2	保守	治愈
膀胱区不适	1	13	保守	治愈

2.2 患者的肿瘤复发及进展情况

76例顺利完成研究的患者进行了有效的统计学分析,随访时间>24个月。A组中有14例(35%)患者复发,其中9例(22.5%)进展为病理分期>T₁期,B组中有5例(13.9%)患者复发,其中2例进展为病理分期>T₁期(5.6%),两组肿瘤复发率差异有统计学意义(Log-rank检验, $P=0.027$)(图1),A组复发率比B组高($P=0.034$)(表3)。两组肿瘤无进展生存率有显著差异(Log-rank检验, $P=0.047$)(图2)。B组进展率低于A组($P=0.036$)(表3)。

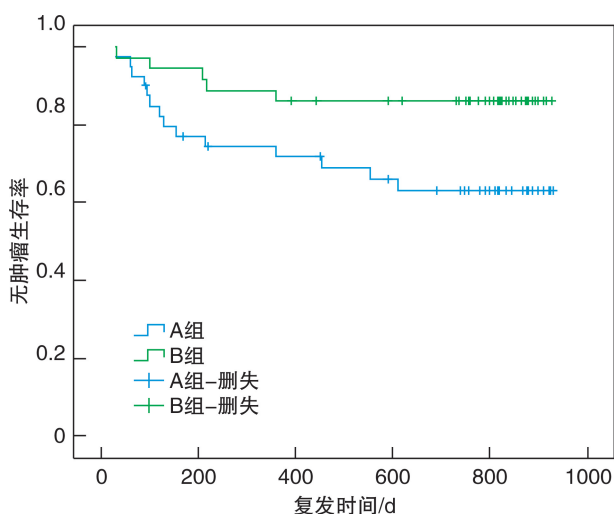


图1 无瘤生存曲线分析(Log-rank检验, $P=0.027$)

表3 两组肿瘤复发与进展比较

	A组	B组	P
肿瘤复发			0.034
是	14	5	
否	26	31	
肿瘤进展			0.036
是	9	2	
否	31	34	

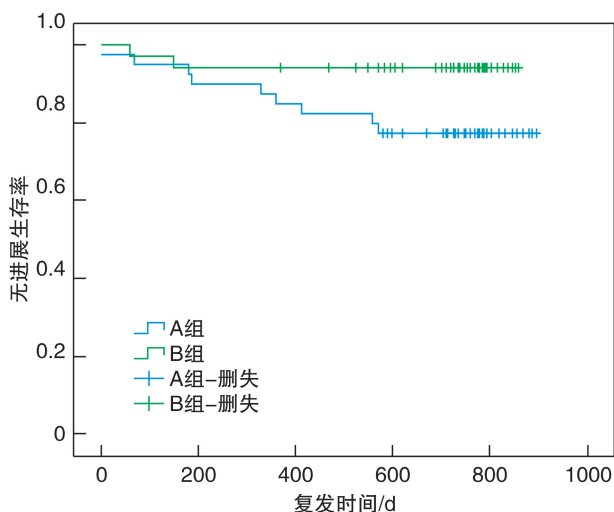


图2 无进展生存曲线分析(Log-rank检验, $P=0.047$)

3 讨论

T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌属于 NMIBC,其治疗目前尚有争议,保留膀胱的治疗是首选,但是其复发及进展风险非常高。Milla 等^[1]报道 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌 3 年复发率为 80%,约 35%~48%可进展为浸润性膀胱癌。对于 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌的治疗目前主要有 2 种治疗方法,其一是 TURBT 术后联合膀胱灌注治疗,其二是行根治性膀胱切除术。如何选择合适的治疗方案是探讨的热点。根治性膀胱切除可最大限度切除病灶,但是,有学者认为 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌属于 NMIBC。在很多情况下,早期根治性膀胱切除可能是过度治疗^[5]。此外,手术本身可能给患者带来严重的生活质量下降和并发症,甚至死亡。Cookson 等^[6]行根治性膀胱切除术的非浸润性膀胱癌和浸润性膀胱癌的手术并发症作了对比分析发现其发生率及死亡率相近。Kulkarni 等^[7]研究发现,一组 60 岁的高危 NMIBC 老年患者行根治性膀胱切除术的预期寿命是 14.29 年,而选择非根治性膀胱切除术治疗的预期寿命是 13.63 年。选择非根治性膀胱切除术治疗可避免由于手术带来的早期或晚期的严重的并发症。

目前,热疗已广泛应用于临床治疗恶性肿瘤。高温对肿瘤细胞可产生直接的细胞毒作用和通过增强机体抗肿瘤的免疫能力对肿瘤细胞起杀伤作用。有研究表明,在高温条件下,药物在化疗中的效果可被极大提高^[8-9]。Heijden 等^[10]研究显示无论在体外还是体内,高温都可降低膀胱肿瘤细胞增殖。已有报道膀胱灌注热化疗疗效优于单独膀胱灌注化疗^[11-12]。本研究显示,T₁G₃ 膀胱尿路上皮细胞癌患者 TURBT 术后应用丝裂霉素膀胱灌注热化疗复发率较单纯应用丝裂霉素膀胱灌注化疗低(13.9%:35%)。

许多研究已显示高危组 NMIBC TURBT 术后应用卡介苗膀胱灌注治疗,可降低肿瘤复发率及预防膀胱肿瘤的进展。Cheng 等^[13]报道对 T₁G₃ 膀胱尿路上皮细胞癌患者选择 TURBT 术后 BCG 膀胱灌注化疗。中位随访时间 6.5 个月,复发率 44.4%,10 年无瘤生存率约 48%,肿瘤进展率 25%,即多于一半患者复发。Margel 等^[14]对 78 例 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌患者使用 BCG 膀胱灌注化疗进行研究分析,复发率为 35%,肿瘤进展率 78%,复发中位时间为 8.5 个月,进展中位时间 31.4 个月。此外,卡介苗膀胱灌注的不良反应发生率较高。特别是术后即刻行膀胱灌注,由于膀胱有创面,更容易出现严重不良反应,许多患者根本不能坚持 3 个周期以上的卡介苗加强灌注。MMC 是一种常用而有效的膀胱灌注药物,其主要通过抑

制肿瘤细胞的 DNA 达到其抗肿瘤活性,与肿瘤细胞的 DNA 结合,与双重链 DNA 搭桥,阻碍 DNA 复制,MMC 为烷化剂,对高分级 NMIBC 效果好。MMC 的优点是分子量大,不容易被正常膀胱黏膜吸收,可在膀胱肿瘤内聚集。因此 MMC 在膀胱肿瘤内不但有较高的聚集浓度,对膀胱肿瘤有很强的杀伤力;而且全身及局部的不良反应少^[15],目前是被认为比较安全有效的药物。

在本组研究中,我们对 36 例 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌 TURBT 术后患者予 MMC 膀胱灌注化疗联合体外热电场热疗。中位随访时间 18 个月,5 例患者肿瘤复发,复发率 13.9%。2 例患者进展为肌层浸润性膀胱癌,肿瘤进展率为 5.6%。其复发率及肿瘤进展率均较单纯 MMC 膀胱灌注化疗低。NMIBC TURBT 术后复发的两个高峰期是术后 100~200 d 和术后的 600 d。术后复发的第一个高峰期可能和术中肿瘤细胞播撒有关,第二个高峰期可能与残留肿瘤细胞复发有关。本组 Kaplan-Meier 分析显示:膀胱灌注热化疗组无瘤生存率为 86.1%,肿瘤无进展生存率为 94.4%,复发率和既往文献报道的 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌单纯膀胱灌注化疗复发率相似^[16],但肿瘤进展率较既往要低。这可能是膀胱灌注热化疗可使化疗药物更好的渗透至膀胱壁深层,药物更容易到达膀胱壁肿瘤细胞残留部位,并可在此形成高浓度聚集,从而起到预防肿瘤进展的作用。

此外,我们发现患者对膀胱灌注化疗联合体外热电场热疗有良好的耐受性。治疗过程中出现的大多数不良反应都是短暂的,根据 CTCAE 分级,该治疗过程未出现不良反应严重程度 4 级或更高级别的分级。不良反应经处理后均可缓解或消失。体外电场热疗出现的局部皮肤发红,这是加热过程中局部皮温升高引起,不作特殊处理可自行消退。

总之,T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌 TURBT 术后予 MMC 膀胱灌注热化疗治疗是安全的,其可有效降低 T₁G₃ 膀胱尿路上皮癌术后复发和肿瘤进展风险。

[参考文献]

- 1 Milla P, Fiorito C, Soria F, et al. Intravesical thermochemotherapy based on conductive heat: a first pharmacokinetic study with mitomycin C in superficial transitional cell carcinoma patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3): 503—509.
- 2 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(4): 477—484.
- 3 Lammers R J, Witjes J A, Inman B A, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(1): 81—93.
- 4 van der Heijden AG, Jansen CF, Verhaegh G, et al. The effect of hyperthermia on mitomycin-C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines [J]. *Eur Urol*, 2004, 46(5): 670—674.
- 5 Halachmi S, Moskovitz B, Maffezzini M, et al. Intravesical mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(3): 259—264.
- 6 Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease [J]. *J Urol*, 2003, 169(1): 101—104.
- 7 Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, et al. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(9): e284.
- 8 Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7 Suppl): S203—S210.
- 9 Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 43(1): 33—56.
- 10 van der Heijden A G, Hulsbergen-Van DKC, Witjes J A. The influence of thermo-chemotherapy on bladder tumours: an immunohistochemical analysis [J]. *World J Urol*, 2007, 25(3): 303—308.
- 11 Paroni R, Salonia A, Lev A, et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(3): 273—278.
- 12 Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, et al. Intravesical mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(5): 925—930.
- 13 Cheng CW, Chan SF, Chan LW, et al. 15-year experience on intravesical therapy of T1G3 urinary bladder cancer: a conservative approach [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(4): 202—205.
- 14 Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy [J]. *Urology*, 2007, 69(1): 78—82.
- 15 Yk Z, Hb S, JQ, et al. Effect of combined administration of hydroxycamptothecin and pirarubicin in human bladder cancer cell line 5637 [J]. *J Clin Urol*, 2008, 23: 617—629.
- 16 Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(1): 74—82.