

- [17] Chen MC, Chen CJ, Yang CH, et al. Interleukin-18: a strong predictor of the extent of coronary artery disease in patients with unstable angina[J]. Heart Vessels, 2007, 22(6):371-375.
- [18] Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME)[J]. Circulation, 2003, 108(20):2453-2459.
- [19] Hartford M, Wiklund O, Hultén LM, et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(10):2039-2046.
- [20] Furtado MV, Rossini AP, Campani RB, et al. Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up[J]. Coron Artery Dis, 2009, 20(5):327-331.
- [21] 李巧汶, 邱键, 马俊. 冠心病患者血浆白介素-18、白介素-10 的变化及临床意义[J]. 医学临床研究, 2008, 25(1): 16-18.
- [22] Ge C, Ren F, Lu S, et al. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Cardiol, 2009, 32(11):644-648.
- [23] Garcia Acuna JM, Gonzalez-Babarro E, Grigorian Shmagian L, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(5):510-519.
- [24] Liu J, Ma L, Yang J, et al. Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes[J]. Atherosclerosis, 2006, 186(2):411-419.
- [25] Kim EH, Yu JH, Lee SA, et al. Lack of association between serum cystatin C levels and coronary artery disease in diabetic patients[J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(2):95-100.

(收稿日期:2010-09-09 修回日期:2011-05-06)

· 综 述 ·

预防膀胱癌术后复发的研究进展

周清¹, 姚善华¹, 韩海彬¹综述, 李彦峰²审校

(1. 重庆市长安医院外二科 400023; 2. 第三军医大学大坪医院泌尿外科, 重庆 400015)

关键词:膀胱肿瘤; 复发; 膀胱灌注

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.031

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)24-2465-03

膀胱癌是人类常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率居泌尿生殖系恶性肿瘤首位,在世界范围内每年有超过 357 000 个的新发病例,死亡人数超过 145 000 名,严重威胁着人类的生命健康。膀胱癌中 70%~80%是浅表性的,经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是其首选治疗,但却有高达 60%~70%的复发率和 20%的进展率。TURBT 术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,国内外有关研究甚多,本文就近年来的研究进展作一综述。

1 术后膀胱内药物灌注治疗

1.1 术后膀胱灌注时机 传统上临床多采用 TURBT 术后患者病情恢复后长期规律膀胱灌注治疗,近年来对术后即刻(24 h 内)药物灌注研究较多。大量临床研究表明, TURBT 术后即刻用表柔比星、丝裂霉素或阿霉素等化学药物进行膀胱灌注均可降低肿瘤复发的危险性,且绝大多数复发肿瘤无分期进展^[1],推荐所有的 Ta/T1 期肿瘤患者在 TURBT 术后即刻进行膀胱灌注化疗,但避免在膀胱穿孔、切除范围大于 3 cm 或者术后有肉眼血尿时应用^[2]。Engel 和 Witjes^[3]则报道,对于中高危浅表性膀胱癌患者,术后即刻膀胱灌注并没有显著降低复发率。

1.2 单药膀胱灌注 目前常用的膀胱灌注化学药物有丝裂霉素、吡柔比星、表柔比星、羟基喜树碱等以及免疫药物如 BCG、白介素-2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis

factor, TNF)等,临床上较多采用单一药物灌注,均取得了较好的预防复发的效果。同时,新的灌注药物不断得到发现,其中对于吉西他滨的研究最多,且正逐步应用于临床。吉西他滨是一种新的脱氧胞苷类似物,具有广谱抗肿瘤活性。其抗肿瘤的机制是:在被肿瘤细胞摄取后,发生磷酸化而被整合进入 RNA 和 DNA,从而抑制细胞增殖并引起细胞凋亡。有学者在第一阶段的临床研究中发现吉西他滨对 BCG 治疗失败又拒绝切除膀胱的患者有效且安全后,在第二阶段的临床研究^[4],继续选择类似患者 30 例研究:吉西他滨 2 000 mg 溶于 100 mL 生理盐水中,共两个疗程,每个疗程行连续 3 周进行膀胱灌注,中间间隔 1 周,平均随访时间 19 个月,15 例获得完全缓解(细胞学及病检阴性),复发病例中 2 例出现进展,11 例最终进行了膀胱切除。因此认为对于高危且拒绝膀胱切除的患者选择吉西他滨治疗方案是可行的。

新的免疫制剂——分支杆菌的细胞壁 DNA 复合物也开始进入临床研究,旨在取代 BCG,以减少 BCG 治疗引起的多而重的不良反应。Morales 等^[5]采用分支杆菌的细胞壁 DNA 复合物在 55 例患者(包括 45 例 BCG 和 2 例化学药物治疗失败者,8 例首次治疗)中 25 例和 30 例分别使用 4 mg 和 8 mg, 4 mg 组完全有效率为 27.3%, 8 mg 组为 46.4%, 两组均耐受良好,认为分支杆菌的细胞壁 DNA 复合物具有良好的抗肿瘤活性,相比 BCG 毒性更低,不良反应更少,应用前景良好。Yuksel 等^[6]研究发现,草分支杆菌的细胞壁提取物具有充分

的抗肿瘤活性,其富含的细胞壁蛋白可激活 TNF- α 和 IL-12,发挥抗肿瘤活性,将来有可能取代 BCG 用于治疗浅表性膀胱癌。

有报道称,EDTA 亦可用于膀胱灌注,使术中未切除的残余癌细胞脱落,防止漂浮在膀胱中的癌细胞播散,临床上连续长期灌注无明显毒性反应^[7]。

大量的研究结果证明,在众多药物中,BCG 是目前最有效、最经典的膀胱灌注药物,是膀胱灌注的首选药物,但考虑其不良反应,其应用受到一定限制^[8]。

1.3 药物联合膀胱灌注

1.3.1 化学药物和免疫药物的联合 一般是化学药物和 BCG 的联合,期望达到增强疗效减少肿瘤复发的目的,并减少 BCG 长期单一用药引起的不良反应。Cho 等^[9]选择中高危及浅表性膀胱癌患者,在对吉西他滨和 BCG 的联合与单一 BCG 膀胱灌注的初步研究中,联合组 36 例, TURBT 术后即刻用 1 000 mg 吉西他滨进行膀胱灌注,术后 1 周再用 2 000 mg 灌注,术后第 2~7 周每周用 BCG 灌注;BCG 单药组 51 例,术后第 2~7 周连续灌注 6 周。联合组的无肿瘤间期为 24.13 个月,相比单一 BCG 的 19.81 个月,可明显减少早期肿瘤复发率,但两者总复发率和进展率并无显著差别,在不良反应方面亦无明显差别。Oosterlinck 等^[10]在研究 BCG 和丝裂霉素的联合应用中发现,两者联合虽比 BCG 单药治疗复发率有一定程度的降低,但差异无统计学意义。很多相关临床研究也显示,BCG 和化学药物联合在减少总复发率及不良反应方面并没有显示出很好的效果。另外,据 Duchek 等^[11]报道,BCG 临床效果仍优于表柔比星和 IFN- α 的联合应用。

1.3.2 免疫药物之间的联用 一般是 BCG 和其他免疫制剂的联用。BCG 和 IFN- α 的联合在体外研究中显示具有很好的协同作用^[12],但在临床研究中却发现两者联用与 BCG 单药治疗效果相近,毒性亦无明显降低^[13],而对于 BCG 治疗失败者则证实有效^[13-14]。有学者对 BCG 和 IL-2 联用的研究发现,IL-2 并没有增强 BCG 的效能^[15]。

1.3.3 中药与西药的联用 中药注重整体的调理,可增强机体的免疫功能,并具有双向调节作用,但作用温和;西药效果明显,被广泛应用于膀胱灌注,但不良反应较多。中西药合用时,中药可以增强癌细胞对西药的敏感性,合理联用可增强疗效,从而进一步降低肿瘤复发率,改善患者生活质量,减轻西药的毒副作用等,使中西医结合成为抗肿瘤领域的研究热点,大多仍限于国内研究。临床研究多是在膀胱灌注西药的基础上口服中药治疗。曾令启^[16]报道了 36 例术后常规膀胱灌注化疗,加服中药参芪十一味颗粒,随访 3 个月至 5 年,复发 6 例,复发率约 16.7%,复发时间为 6~9 个月,显示效果良好,除 1 例未坚持服药 2 年后死亡外,其余 35 例生活质量均较好,但未设对照。刘兵等^[17]报道,膀胱灌注羟基喜树碱基础上加服中药消癥汤,疗程至术后 2 年,随访 6~26 个月,平均(12.2 \pm 5.7)个月,33 例中复发 5 例,羟基喜树碱组 33 例复发 6 例,两组差异无统计学意义,但中西药结合组显著降低了膀胱灌注后出现的尿频、尿急及恶心等不良反应的发生率。尚未见有中西药联合行膀胱灌注治疗的报道。

2 中医中药治疗

中医中药治疗预防膀胱癌术后的复发主要见于我国学者报道,国外报道较少。中医中药有两种使用方法,即 TURBT

术后使用中药膀胱灌注和口服中药治疗。中药灌注通过药物直接与肿瘤接触破坏肿瘤组织,增强局部免疫功能,以达到消灭肿瘤细胞预防复发的目的,经研究发现,疗效较好,不良反应少。如温莪术提取物榄香稀乳、10% 鸦胆子油乳及猪苓等经我国学者早期临床研究发现,均可有效降低膀胱癌术后复发率,但均缺乏大规模的临床试验和随访,可靠性有待于进一步证实,近期相关研究报道鲜见。口服中药预防术后复发,为扶正祛邪兼顾、且攻且补的治疗方法^[18],但单用口服中药治疗者少见,建议不能坚持药物膀胱灌注者使用。基础研究方面,蒲公英提取物、灵芝、香豆素复合物以及用于治疗慢性粒细胞白血病的当归龙荟丸等中药在体外研究中均已证明其对膀胱癌细胞的有效性,为临床应用于预防膀胱癌术后复发提供了更多的选择。

3 术中膀胱黏膜下注射抗肿瘤药物

Kiyokawa 等^[19]通过基础研究证实,在膀胱黏膜下注射多柔比星脂质体后,药物在整个膀胱壁和局部淋巴结中分布较好,且保持了至少 1 周的高药物浓度。Chen 等^[20]报道,在 TURBT 术后,68 例患者于手术部位膀胱黏膜下层注射吡柔比星,对照组 74 例进行传统的术后规律膀胱灌注吡柔比星,两组复发率分别为 11.8% 和 29.7%,相比对照组,注射组平均复发时间明显延长,且具有简单、安全、不良反应少以及经济等优点,认为术后黏膜下注射药物是预防膀胱癌复发比较实用的方法,值得推广。

4 物理辅助治疗

物理辅助治疗包括热化学灌注治疗、电化学灌注治疗及光动力学治疗等。大量临床研究证实,物理辅助治疗效果均安全可靠,其中热化学灌注治疗可有效降低术后肿瘤复发率和进展率,对中高危及 BCG 治疗失败的浅表性膀胱癌患者,已被证实安全有效^[21]。电化学灌注治疗相比普通化学灌注疗法可进一步降低复发率,且在高危膀胱癌的治疗中与 BCG 效果相当^[22],而 BCG 与电化学(丝裂霉素)灌注治疗联合则比单一 BCG 治疗更能延长无肿瘤间期,降低肿瘤复发率、进展率和病死率^[23],电化学灌注治疗被认为是治疗浅表性膀胱癌的一项重要突破^[22]。光动力学治疗虽亦可用于预防术后膀胱癌的复发,但并没有显示出比 BCG 更好的效果^[24]。

5 荧光 TURBT 术

近年来,5-氨基乙酰丙酸荧光膀胱镜检查技术在欧洲获得广泛应用后,在我国也逐渐被关注且已在临床应用。荧光膀胱镜下,肿瘤组织呈现红色荧光,而正常膀胱组织呈蓝色荧光,因而可发现普通膀胱镜难以发现的肿瘤,如原位癌及其他微小癌灶等,大大提高了膀胱肿瘤的诊断率。有学者则把此荧光技术应用于 TURBT 术,术中检测膀胱残余肿瘤组织,进而更加彻底地将残余肿瘤组织清除,进一步减小了肿瘤复发的可能性。

6 结 语

在 TURBT 术后,对于低危及浅表性膀胱癌患者,可仅行即刻膀胱灌注化疗;对于中高危及者,建议首先选用 BCG 治疗,如不能耐受,则改为化学药物灌注治疗或者物理辅助治疗,如免疫和化学治疗均不能耐受,又无法进行物理辅助治疗者,则可口服中药治疗。对于 BCG 治疗失败者,可选择吉西他滨、BCG 与 IFN- α 联用或者热化学灌注治疗等。对于 BCG 治疗后短期内即复发者,建议考虑根治性膀胱切除,对于复发者来说,根治性膀胱切除术仍是目前的标准治疗。如有条件,则可在

TURBT 术中应用荧光技术将肿瘤彻底切除,减少肿瘤复发的概率。用于预防膀胱癌术后复发的新的药物和方法不断涌现,但均没有取得实质性突破,期待更有效且经济的方法出现,以减少患者的病痛。

参考文献:

- [1] Falke J, Witjes JA. Contemporary management of low-risk bladder cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2011, 8(1): 42-49.
- [2] Rouprêt M, Guillotreau J, Irani J, et al. Management of non invasive bladder cancers. T1Ga urothelial cell carcinoma: benefit of immediate post operative instillation[J]. *Prog Urol*, 2010, 20(Suupl 1): S46-S49.
- [3] Engel RP, Witjes JA. Perioperative instillation therapy in superficial bladder cancer; is it effective regarding outcome and costs[J]? *Curr Opin Urol*, 2009, 19(5): 511-515.
- [4] Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2729-2734.
- [5] Morales A, Phadke K, Steinhoff G. Intravesical mycobacterial cell wall-DNA complex in the treatment of carcinoma in situ of the bladder after standard intravesical therapy has failed[J]. *J Urol*, 2009, 181(3): 1040-1045.
- [6] Yuksel ZS, Buber E, Kocagoz T, et al. Mycobacterial strains that stimulate the immune system most efficiently as candidates for the treatment of bladder cancer[J]. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2011, 20(1): 24-28.
- [7] Smith EB, Schwartz M, Kawamoto H, et al. Antitumor effects of imidazoquinolines in urothelial cell carcinoma of the bladder[J]. *J Urol*, 2007, 177(6): 2347-2351.
- [8] Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, et al. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(3): 410-429.
- [9] Cho DY, Bae JH, Moon DG, et al. The effects of intravesical chemoimmunotherapy with gemcitabine and Bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder cancer; a preliminary study[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(6): 1823-1830.
- [10] Oosterlinck W, Kirkali Z, Sylvester R, et al. Sequential Intravesical Chemoimmunotherapy with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guérin and with Bacillus Calmette-Guérin Alone in Patients with Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder; Results of an EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 2 Trial (30993)[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(3): 438-446.
- [11] Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(1): 25-31.
- [12] Pryor K, Stricker P, Russell P, et al. Antiproliferative effects of bacillus Calmette-Guerin and interferon alpha 2b on human bladder cancer cells in vitro[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1995, 41(5): 309-316.
- [13] Nepple KG, Aubert HA, Braasch MR, et al. Combination of BCG and interferon intravesical immunotherapy: an update[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2729-34.
- [14] 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(2): 71-89.
- [15] Bunimovich-Mendrazitsky S, Claude Gluckman J, Chaskalovic J, et al. A mathematical model of combined bacillus Calmette-Guerin (BCG) and interleukin (IL)-2 immunotherapy of superficial bladder cancer[J]. *J Theor Biol*, 2011, 277(1): 27-40.
- [16] 曾令启. 参芪十一味颗粒用于膀胱癌术后治疗的临床观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(12): 948.
- [17] 刘兵, 张亚强, 刘英山, 等. 中药消癥汤联合羟基喜树碱膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008, 15(3): 264-265.
- [18] 高帅, 胡志敏. 胡志敏教授治疗膀胱癌临证经验[J]. *实用中医内科杂志*, 2010, 2(24): 18-19.
- [19] Kiyokawa H, Igawa Y, Muraishi O, et al. Distribution of doxorubicin in the bladder wall and regional lymph nodes after bladder submucosal injection of liposomal doxorubicin in the dog[J]. *J Urol*, 1999, 161(2): 665-667.
- [20] Chen X, Wang B, Tian HZ, et al. Submucosal injection of anti-tumor drug on the prevention of Post-TUR-Bt recurrence[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2004, 42(10): 580-582.
- [21] Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin[J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1313-1317.
- [22] Di Stasi SM, Riedl C. Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2009, 27(3): 325-330.
- [23] Di Stasi SM, Dutto L, Verri C. Intravesical Electromotive Drug Administration? (EMDA) with Mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Urologia*, 2008, 75(4): 214-220.
- [24] Jocham D, von Wietersheim J, Pflüger H, et al. BCG versus photodynamic therapy (PDT) for nonmuscle invasive bladder cancer-a multicentre clinical phase III study[J]. *Aktuelle Urol*, 2009, 40(2): 91-99.