

· 临床研究 ·

老年浅表性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后吉西他滨与吡柔比星膀胱热灌注的临床观察

郭学敬*, 王民, 师磊

(北京老年医院泌尿外科, 北京 100095)

【摘要】目的 探究经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)后吉西他滨与吡柔比星膀胱热灌注化疗对老年浅表性膀胱癌患者的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2012 年 4 月至 2015 年 4 月在北京老年医院泌尿外科行 TURBT 治疗的老年浅表性膀胱癌患者 90 例,根据膀胱热灌注化疗药物不同分为吉西他滨组和吡柔比星组,每组 45 例。吉西他滨组患者 1000 mg 吉西他滨加入到 0.9% 氯化钠溶液 500 ml 软包装中加热至 50℃,吡柔比星组患者 40 mg 吡柔比星加入到 5% 葡萄糖溶液 500 ml 软包装中加热至 50℃,2 组患者术后 6 h 内都以 300 ml/min 流量模式进行循环灌注,治疗 1 h,以后每周以同样方法膀胱热灌注 1 次,共 8 次。然后每月 1 次,持续 1 年。随访比较 2 组患者的肿瘤复发率、无复发生存时间和不良反应发生情况。应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。组间比较采用 *t* 检验或 χ^2 检验。无复发生存时间采用 Kaplan-Meier 生存曲线,比较用 Log-rank 检验。**结果** 全部病例随访 12~36 个月,2 组患者 12 个月 [8.89% (4/45) vs 15.56% (7/45), $P=0.334$] 和 36 个月复发率 [15.56% (7/45) vs 28.89% (13/45), $P=0.128$] 差异无统计学意义。吉西他滨组患者相比吡柔比星组患者的无复发生存时间长 [(32.99 ± 1.53) vs (27.71 ± 1.95) 个月, $P=0.047$], 总不良反应发生率 [42.2% (19/45) vs 97.8% (44/45), $P<0.05$]。吉西他滨组患者血尿、尿频、膀胱炎发生率与吡柔比星组患者差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** TURBT 后吉西他滨膀胱热灌注化疗疗效满意,不良反应轻,是预防老年浅表性膀胱癌患者术后复发的有效方法。

【关键词】 老年人;吉西他滨;吡柔比星;浅表性膀胱癌;膀胱热灌注化疗

【中图分类号】 R592;R737.14

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.175

Clinical observation of intravesical hyperthermic perfusion with gemcitabine and pirarubicin in the elderly with superficial bladder cancer after transurethral resection of bladder tumor

GUO Xue-Jing*, WANG Min, SHI Lei

(Department of Urology Surgery, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of intravesical hyperthermic perfusion with gemcitabine and pirarubicin in the elderly patients with superficial bladder cancer after transurethral resection of bladder tumor (TURBT). **Methods** A retrospective analysis was made of 90 elderly patients with superficial bladder cancer treated with TURBT in the Department of Urology Surgery of Beijing Geriatric Hospital from April 2012 to April 2015. They were divided into gemcitabine group and pirarubicin group, with 45 in each group. In the former, a plastic bag of 500 ml sodium chloride solution (0.9%) added with 1000 mg gemcitabine was heated to 50℃. In the latter, a plastic bag of 500 ml glucose solution (5%) added with 40 mg pirarubicin was heated to 50℃. All the patients were perfused at 300 ml/min within 6 hours after operation for 1 hour, then once a week for 8 times, and once a month for one year. The 2 groups were compared in the recurrence rate, recurrence-free survival time and adverse reactions. SPSS statistics 17.0 was used for data analysis, and Student's *t* test or Chi-square test for comparison between groups. Kaplan-Meier survival curves were made for survival time without recurrence and Log-rank test was performed for comparison. **Results** All patients were followed up for 12–36 months. No significant differences were observed between the 2 group in recurrence rate at 12 months [8.89% (4/45) vs 15.56% (7/45), $P=0.334$] and at 36 months [15.56% (7/45) vs 28.89% (13/45), $P=0.128$]. Compared with pirarubicin group, the gemcitabine group had longer recurrence-free survival time [(32.99 ± 1.53) vs (27.71 ± 1.95) months] and lower incidence of total adverse reactions [42.2% (19/45) vs 97.8% (44/45), $P<0.05$]. Statistically significant differences were observed between the 2

收稿日期: 2018-06-12; 修回日期: 2018-08-21

通信作者: 郭学敬, E-mail: 15810203398@163.com

groups in the incidence of hematuria, urinary pain and cystitis ($P < 0.05$). **Conclusion** Intravesical hyperthermic perfusion of gemcitabine after TURBT has satisfactory efficacy with mild adverse reactions, serving as an effective way to prevent postoperative recurrence in the elderly patients with superficial bladder cancer.

【Key words】 aged; gemcitabine; pirarubicin; superficial bladder cancer; intravesical hyperthermic perfusion

Corresponding author: GUO Xue-Jing, E-mail: 15810203398@163.com

老年泌尿系统恶性肿瘤第1位的膀胱癌发病率在逐年上升, >85岁的老年患者其发病率甚至达69.77/10万^[1]。膀胱癌患者中大约70%是浅表性膀胱癌,随着医疗技术快速发展,老年膀胱癌患者通过手术治疗的概率显著提高^[2]。这类患者往往具有合并多种慢性疾病、器官储备功能较差、手术风险大及围术期突发死亡风险高等特点^[3],而经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是治疗浅表性膀胱癌的首选手术方法,其不切除膀胱,可避免癌细胞的腹腔种植转移,并可减轻患者痛苦,提高术后生活质量,同时操作简便,可以多次手术治疗。膀胱癌术后复发率较高,为了降低复发率多在术后膀胱灌注化疗药物^[4]。目前用于膀胱灌注的化疗药物种类较多,寻找疗效好、副作用小而又安全的膀胱灌注化疗药物是术后治疗的关键。膀胱热灌注化疗是提高化疗药物疗效的一种有效方法,其通过高热提高化疗药物的热动力学效应,从而使化疗和热疗相结合,可增强膀胱灌注化疗药物的疗效。我们对90例老年浅表性膀胱癌患者先行TURBT,然后分别用吉西他滨(gemcitabine)和吡柔比星(pirarubicin)膀胱热灌注化疗,对2组患者的肿瘤复发率和不良反应发生率进行随访研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2012年4月至2015年4月在北京老年医院泌尿外科行TURBT治疗、术后病理证实为浅表性膀胱癌的老年患者90例,均无淋巴结及远处转移。其中男性65例,女性25例,年龄65~88岁,根据膀胱热灌注化疗药物分为吉西他滨组和吡柔比星组,每组45例。纳入标准:(1)≥65岁;(2)患者经膀胱镜活组织病理检查证实为浅表性膀胱癌;(3)入院后常规检查证实无远处转移。排除标准:(1)随访收集资料和病理组织学检查资料不完整;(2)合并心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭等严重疾病不能耐受手术及化疗;(3)死亡原因非膀胱癌。

1.2 方法

2组患者均顺利完成TURBT,术中无膀胱穿孔和膀胱破裂等严重并发症发生,术后无明显肉眼血

尿。吉西他滨组患者术后6h内膀胱热灌注吉西他滨。方法为吉西他滨1000 mg(江苏豪森药业集团有限公司,H20030105)加入到0.9%氯化钠溶液(中国大冢制药有限公司,H12020010)500 ml软包装中后被放入恒温箱中,加热10~14 min,使温度为50℃。患者取平卧位,常规消毒会阴后留置18F三腔超滑抗菌导尿管,先将膀胱内尿液排净,然后将尿管与体腔热灌注机相连,将尿管的中孔与热灌注机进水端相连,侧孔与出水端相连,将上面加热到50℃(连接管有5℃~7℃衰减)的灌注液注入约300 ml,以患者有尿意为限,设置输出温度为45℃,以300 ml/min流量模式进行循环灌注,灌注过程中通过调节流速及温度使灌注液温度控制在42℃~44℃,治疗时间1 h,完成后保留100 ml由患者自行排出。以同样方法膀胱热灌注1次/周,共8次。然后1次/月,持续1年。吡柔比星组患者术后6h内膀胱热灌注吡柔比星。方法为把吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,H2006B02038)40 mg加入到5%葡萄糖溶液(中国大冢制药有限公司,H12020010)500 ml软包装中后被放入恒温箱中,加热10~14 min,使温度为50℃。方法同上,患者取平卧位,留置18F三腔超滑抗菌导尿管,与体腔热灌注机相连,与吉西他滨组患者同样的设置参数进行膀胱热灌注1次。以同样方法膀胱热灌注1次/周,共8次,然后1次/月,持续1年。

1.3 评价指标

所有患者随访12~36个月,方式为电话询问、门诊复查及上门回访,一旦发现肿瘤复发即结束随访。膀胱热灌注化疗药物期间,每3个月复查血常规、尿常规、肝肾功能、泌尿系统彩超和膀胱镜,及时记录患者的无复发生存时间以及局部和全身不良反应。如果发现可疑病变,则行膀胱镜下活组织病理检查,明确肿瘤进展情况及是否复发。复发肿瘤仍为浅表性膀胱癌者行TURBT,根据病理结果采取相应的治疗方案。第2、3年时每6个月做1次膀胱镜检查。

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t

检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较用 χ^2 检验。无复发生存时间采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,比较用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

2 组患者年龄、性别、肿瘤个数、肿瘤大小、病理分级和 TNM 分期间差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$;表 1)。

2.2 2 组患者疗效比较

全部病例随访 12~36 个月,吉西他滨组患者相比吡柔比星组患者 12 个月 [8.89% (4/45) vs

15.56% (7/45)] 和 36 个月复发率 [15.56% (7/45) vs 28.89% (13/45)] 差异无统计学意义 ($P = 0.334$, $P = 0.128$)。吉西他滨组患者相比吡柔比星组患者的无复发生存时间长,差异具有统计学意义 [(32.99 ± 1.53) vs (27.71 ± 1.95) 个月, $P = 0.047$;图 1]。

2.3 2 组患者不良反应比较

2 组患者均未出现白细胞减少、肾功能异常、骨髓抑制等严重不良反应。吉西他滨组患者相比吡柔比星组患者总不良反应发生率,差异有统计学意义 [42.2% (19/45) vs 97.8% (44/45), $P < 0.05$]。吉西他滨组患者血尿、尿痛、膀胱炎发生率与吡柔比星组患者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$;表 2)。

表 1 2 组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n = 45$)

Item	Gemcitabine group	Pirarubicin group	t/χ^2	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	77.5 ± 6.3	76.6 ± 6.6	0.667	0.930
Gender (male/female, n)	33/12	32/13	0.055	0.814
Tumor diameter [cm, $n(\%)$]			0.046	0.830
<3	27(60.0)	26(57.8)		
≥3	18(40.0)	19(42.2)		
Number of tumor [$n(\%)$]			0.182	0.670
Single shot	25(55.6)	27(60.0)		
Multiple incidence	20(44.4)	18(40.0)		
Pathological grading [$n(\%)$]				
G1	14(31.1)	12(26.7)	0.216	0.642
G2	19(42.2)	20(44.4)	0.045	0.832
G3	12(26.7)	13(28.9)	0.055	0.814
TNM staging [$n(\%)$]			0.304	0.581
T _a	36(80.0)	38(84.4)		
T ₁	9(20.0)	7(15.6)		

TNM: tumor, node, metastasis

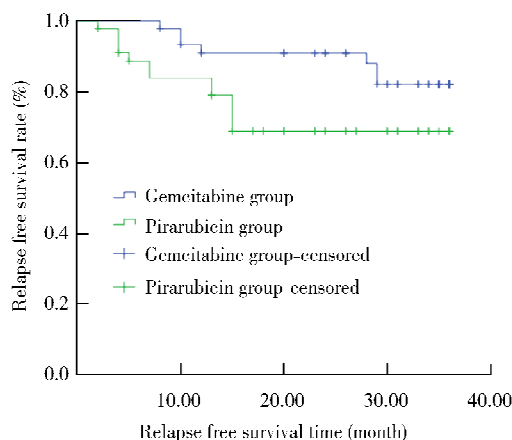


图 1 2 组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve for two groups

表 2 2 组患者不良反应比较

Table 2 Comparison of adverse reactions between two groups [$n = 45$, $n(\%)$]

Item	Gemcitabine group	Pirarubicin group	χ^2	P value
Hematuria	3(6.67)	10(22.22)	4.406	0.036
Urodynia	4(8.89)	12(26.67)	4.865	0.027
Cystitis	6(13.33)	14(31.11)	4.114	0.043
Anorexia	4(8.89)	5(11.11)	0.000	1.000
Insomnia	2(4.44)	3(6.67)	0.000	1.000

3 讨论

浅表性膀胱癌目前首选的治疗方法是 TURBT, 因为术后复发率较高,为了降低术后复发率,常在术后膀胱灌注化疗药物。目前临床应用的膀胱灌注化

疗药物种类较多,但哪种药物化疗效果更好尚未达成共识。现在常用的膀胱癌灌注化疗药物主要有表柔比星、丝裂霉素 C、吡柔比星、吉西他滨和羟喜树碱等。吉西他滨是一种脱氧胞苷类似物,为特异性抑制细胞周期的新型化疗药物,其进入细胞后能和 DNA 及 RNA 整合,杀伤合成 DNA 的 S 期细胞,阻断细胞由 G1 向 S 期增殖^[5]。吉西他滨主要的抗癌机制包括:(1)通过直接和间接抑制细胞内脱氧胞苷脱氨基酶的活性而发挥作用;(2)通过抑制脱氧胞苷激酶的活性而发挥作用。其分子量较大,不易被正常的膀胱黏膜吸收,但具有较高的血浆清除率,在体循环中能很快被清除,从而使全身毒性风险降低,患者耐受性较好。同时吉西他滨脂溶性较好,容易进入肿瘤细胞,可迅速在肿瘤细胞内达到最大有效药物浓度,有良好的抗肿瘤作用^[6]。可能因为吉西他滨分子量大和具有良好的脂溶性,所以能在一定程度上减少膀胱灌注毒副反应的发生,因而不良反应如血尿、尿痛及膀胱炎的发生率较低。本研究患者 TURBT 后分别用吉西他滨和吡柔比星行膀胱热灌注化疗,随后行长期膀胱热灌注化疗,疗效和安全性对比结果表明:吉西他滨组患者血尿、尿痛、膀胱炎不良反应发生率与吡柔比星组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);吉西他滨组总不良反应发生率(42.2%)与吡柔比星组(97.8%)比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)

吡柔比星是临床最常用的化疗药物之一,属于细胞周期非特异性抗代谢类药物,是新一代半合成蒽环类抗肿瘤药物,其能抑制 DNA 拓扑异构酶 II 及 DNA 聚合酶活性,同时干扰 DNA 及 mRNA 的合成,阻断 G2 期细胞增殖,从而抑制肿瘤增长。吡柔比星膀胱灌注时,仅少量吸收入血,毒性低,对心脏、肝肾及骨髓等副作用较其他化疗药物轻^[7]。膀胱热灌注化疗是将化疗和热疗相结合,在化疗的基础上,通过热疗来提高化疗药物的疗效,从而降低膀胱癌术后的复发率。大量临床试验研究表明膀胱热灌注化疗能减缓膀胱癌的发展,降低膀胱癌的近期复发率。热疗能对细胞产生直接的毒性作用,影响细胞复制和凋亡过程中的相关细胞因子及蛋白质。当温度升高时,细胞 DNA 和蛋白质的修复损伤能力会下降,温度到达 40℃ ~ 43℃ 时,细胞会发生可逆的损伤^[8]。正常组织细胞比癌细胞的耐高温能力更强,可耐受 47℃ 约 60 min,而癌细胞仅能耐受 43℃ 约 60 min。当温度高于 43℃ 时,癌细胞的蛋白质会变性,细胞膜也会破损,进而骨架损毁,最终癌细胞凋亡,因而 43℃ 被称为癌细胞不可逆的临界温度^[9]。因此通过

控制化疗药物的温度(44℃ ~ 46℃),可使癌细胞凋亡而正常组织细胞只发生可逆损伤,从而提高化疗药物疗效。

膀胱热灌注能使膀胱内分子运动加快,促进化疗药物的吸收,且在热效应下肿瘤细胞更容易被消灭,从而达到事半功倍的效果。吉西他滨与吡柔比星相比作用机制不同,虽同属 DNA 细胞毒性药物,但吉西他滨具有脂溶性良好、分子量大等特性,在一定程度上减少了膀胱灌注毒副反应的发生。本研究吉西他滨组和吡柔比星组患者的无复发生存时间分别为(32.99 ± 1.53)和(27.71 ± 1.95)个月,吉西他滨组患者无复发生存时间长于吡柔比星组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果充分表明 TURBT 后吉西他滨膀胱热灌注化疗可治疗老年浅表性膀胱癌,使膀胱癌的复发率降低,并且不良反应相对较少,值得在临床大力推广。

【参考文献】

- [1] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89-95. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2013.01.021.
- [2] Han SJ, Zhang SW, Chen WQ, et al. Analysis of the status and trends of bladder cancer incidence in China[J]. Oncol Prog, 2013, 11(1): 89-95. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2013.01.021.
- [3] Roghmann F, Sukumar S, Ravi P, et al. Radical cystectomy in the elderly: national trends and disparities in perioperative outcomes and quality of care[J]. Urol Int, 2014, 92(1): 27-34. DOI: 10.1159/000353091.
- [4] Zakaria AS, Santos F, Dragomir A, et al. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: a population-based analysis during the years 2000-2009[J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(7-8): 259-267. DOI: 10.5489/cuaj.1997.
- [5] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update[J]. Eur Urol, 2011, 59(6): 997-1008. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.017.
- [6] Palleschi G, Pastore AL, Ripoli A, et al. Videourodynamic evaluation of intracorporeally reconstructed orthotopic U-shaped ileal neobladders[J]. Urology, 2015, 85(4): 883-889. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.067.
- [7] Schmorl P, Heer-Sonderhoff A, Vosschenrich R, et al. Cerebral vasculitis associated with gemcitabine[J]. Urologe A, 2010, 49(2): 268-270. DOI: 10.1007/s00120-009-2203-1.
- [8] Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)-4-O-tetrahydropyran-yl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma[J]. Cancer, 2002, 94(9): 2363-2368. DOI: 10.1002/cncr.10496.
- [9] Eppink B, Krawczyk PM, Stap J, et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(6): 509-517. DOI: 10.3109/02656736.2012.695427.
- [10] Jen CP, Huang CT, Tsai CH. Supraphysiological thermal injury in different human bladder carcinoma cell lines[J]. Ann Biomed Eng, 2009, 37(11): 2407-2415. DOI: 10.1007/s10439-009-9773-3.

(编辑:王彩霞)