

多柔比星灌注治疗对行TURBT术后浅表性膀胱癌患者临床疗效及相关指标的影响

王 群^{1*}, 胡卫红², 胡乃刚¹(1.平度市人民医院泌尿外科, 山东 平度 266700; 2.平度市人民医院妇科, 山东 平度 266700)

中图分类号 R737.14 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5091-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.14

摘要 目的:探讨多柔比星灌注治疗对行尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)的浅表性膀胱癌患者的疗效以及相关指标的影响。方法:回顾性分析96例浅表性膀胱癌患者的病历资料,按照用药不同分为观察组和对照组,每组48例。两组患者均常规行TURBT。在此基础上,观察组患者术后7d给予含20mg多柔比星的0.9%氯化钠溶液40mL膀胱灌注治疗,对照组患者给予等量0.9%氯化钠溶液治疗,两组均连续治疗10个月,前8周每周1次,后每月1次。观察并比较两组患者复发率和疾病进展情况(缓解率、控制率、进展期生存率),治疗前后患者血清可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)和肿瘤标志物[重组人Dickkopf相关蛋白1(DKK1)和血管内皮生长因子(VEGF)]水平,同时记录患者不良反应发生情况。结果:治疗24个月后,观察组患者缓解率和控制率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者进展期生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者sICAM-1、sVCAM-1、DKK1和VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者sICAM-1、sVCAM-1、DKK1和VEGF水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后复发率和尿频/尿急、血尿、排尿困难发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:多柔比星灌注治疗行TURBT后的浅表性膀胱癌患者,可以显著降低复发率,减轻肿瘤恶化程度,降低肿瘤活力,安全性亦较好。

关键词 浅表性膀胱癌;多柔比星;肿瘤标志物;灌注治疗;尿道膀胱肿瘤电切术;可溶性细胞间黏附分子1;可溶性血管细胞黏附分子1

Effects of Doxorubicin Perfusion Therapy on Therapeutic Efficacy and Related Indexes in Patients with Superficial Bladder Cancer underwent TURBT

WANG Qun¹, HU Weihong², HU Naigang¹. 1.Dept. of Urinary Surgery, Pingdu People's Hospital, Shandong Pingdu 266700, China; 2.Dept. of Gynecology, Pingdu People's Hospital, Shandong Pingdu 266700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of doxorubicin perfusion therapy on therapeutic efficacy and related indexes in patients with superficial bladder cancer underwent transurethral resection of bladder tumor (TURBT). **METHODS:** Medical records of 96 patients with superficial bladder cancer were analyzed retrospectively and divided into observation group and control group according to drug use, with 48 cases in each group. Observation group was given perfusion therapy of 0.9% Sodium chloride solution 40 mL containing 20 mg doxorubicin 7 d after surgery. Control group was given TURBT combined with equal amount of 0.9% Sodium chloride solution. Both groups received treatment for consecutive 10 months, once a week in first 8 weeks, later once a month. The recurrence rate and disease progression of 2 groups were observed and compared, and the levels of sICAM-1 and sVCAM-1, the levels of tumor marker DKK1 and VEGF were observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** After 24 months of treatment, remission rate and control rate of observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the progressive survival rate between 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of sICAM-1, sVCAM-1, DKK1 and VEGF between 2 groups ($P>0.05$); after treatment, the levels of sICAM-1, sVCAM-1, DKK1 and VEGF in 2 groups were significantly lower than before treatment, the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The recurrence rate, the incidence of frequent/urgent urination, hematuria and dysuria in observation group after treatment were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** For patients with superficial bladder cancer underwent TURBT, doxorubicin perfusion therapy can significantly reduce recurrence rate, relieve tumor deterioration and reduce tumor activity with good safety.

KEYWORDS Superficial bladder cancer; Doxorubicin; Tumor marker; Perfusion therapy; TURBT; sICAM-1; sVCAM-1

浅表性膀胱癌,又称非浸润型膀胱癌,占原发性膀

胱癌的75%以上^[1]。经尿道膀胱肿瘤电切术(Transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是临床治疗浅表性膀胱癌的常规手段,术后若不及时采取进一步的治

* 副主任医师。研究方向:泌尿外科肿瘤。E-mail: wangqun196208@163.com

疗措施,大部分都会复发^[2]。因此,多数浅表性膀胱癌患者术后会在膀胱内灌注药物进行辅助化疗,但不同药物的敏感程度和耐受作用有所不同,因此选取一种合适的灌注药物对于促进患者病情的恢复、预防疾病的复发意义重大。有研究报道,多柔比星是一种作用于肿瘤细胞DNA的细胞毒类药物,具有广谱抗癌作用,对膀胱癌、前列腺癌、淋巴瘤均有较好的疗效,是辅助TURBT治疗的首选药物^[3-5]。因此,本研究观察了多柔比星灌注治疗行TURBT的浅表性膀胱癌患者的疗效和安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年12月—2016年12月在我院接受治疗的96例浅表性膀胱癌患者的病历资料,其中男性50例,女性46例,年龄29~82岁,平均年龄 (51.4 ± 1.2) 岁;病理学分级为G₁~G₃级,其中G₁级31例,G₂级30例,G₃级35例;临床分期T₁期45例,T_a期51例。按照用药不同分为对照组和观察组,每组48例。对照组男性26例,女性22例,年龄29~80岁,平均年龄 (50.9 ± 1.8) 岁;病理学分级G₁级15例,G₂级15例,G₃级18例;临床分期T₁期23例,T_a期25例。观察组男性24例,女性24例,年龄30~82岁,平均年龄 (52.0 ± 1.1) 岁;病理学分级G₁级16例,G₂级15例,G₃级17例;临床分期T₁期22例,T_a期26例。两组患者性别、年龄、病理学分级和临床分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)所有患者均符合浅表性膀胱癌诊断指征^[6];(2)首发且单发肿瘤患者,肿瘤未转移;(3)临床分期为T_a和T₁期,病理学分级为G₁~G₃级。排除标准:(1)伴有呼吸系统疾病者;(2)合并严重心肝肾功能损害、自身免疫疾病、神经系统疾病或其他肿瘤患者;(3)入院前接受其他放疗或化疗者;(4)严重低血容量者。

1.3 治疗方法

所有患者均由同一组医师进行TURBT治疗——患者取截石位后进行全身麻醉,消毒铺巾后置入电切镜确认病灶部位、大小、数目等基本情况,0.9%氯化钠溶液循环灌注保持视野清晰,从肿瘤表面切除至基底层,电凝出血点及基底层周围异常血管,复查肿瘤部位,止血退镜,保留导尿管,术后5~7 d取出导尿管,手术7 d后进行灌注化疗。观察组患者术后7 d给予注射用盐酸多柔

比星(广东岭南制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H44024359)灌注治疗,灌注前嘱咐患者排空尿液——患者去截石位,双手平放两侧,按无菌规范操作导尿,向膀胱注入含20 mg多柔比星的0.9%氯化钠溶液40 mL,药物保留0.5 h后患者改变体位,期间每10 min改变1次。治疗总时长为1 h。对照组患者采用TURBT联合等量0.9%氯化钠溶液治疗,灌注方式及剂量同观察组。两组均连续治疗10个月,前8周每周1次,后每月1次。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效判定标准 术后6、12、24个月定期观察患者的复发情况以及疾病进展情况。治疗24个月后按照抗癌药物疗效评价^[7]标准判定疗效。全部缓解(CR):病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶长径和缩小程度 $> 30\%$;疾病稳定(SD):病灶长径和缩小程度 $\leq 30\%$,且增加程度 $< 20\%$;疾病进展(PD):病灶长径和增加程度 $> 20\%$,甚至出现新型病灶。复发率=复发例数/总例数 $\times 100\%$,缓解率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$,控制率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$,进展期生存率=生存病例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 观察指标 分别于治疗前、治疗12个月后检测患者血清可溶性细胞间黏附分子1(Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)^[8]、可溶性血管细胞黏附分子1(Soluble vascular cell adhesion molecules-1, sVCAM-1)水平和肿瘤标志物[重组人Dickkopf相关蛋白1(DKK1)和血管内皮生长因子(VEGF)]水平。清晨采集患者空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min,离心10 min,−80 ℃保存,严格按照酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司提供)说明书操作。

1.4.3 安全性 治疗期间及治疗完成后2个月不定期对患者进行随访,观察不良反应发生情况并进行及时处理。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析 and 处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者术后6、12、24个月复发率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24个月后,

观察组患者缓解率和控制率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者进展期生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者复发率和疾病进展情况分别见表1、表2。

表1 两组患者复发率比较 [例(%)]

Tab 1 Comparison of recurrence rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	术后6个月	术后12个月	术后24个月
对照组	48	3(6.25)	6(12.50)	11(22.92)
观察组	48	1(2.08)*	2(4.17)*	4(8.33)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control groups, * $P < 0.05$

表2 两组患者疾病进展情况比较(例)

Tab 2 Comparison of disease progression between 2 groups (case)

组别	n	CR	PR	SD	PD	缓解率,%	控制率,%	进展期生存率,%
对照组	48	12	16	10	10	58.33	79.17	100.00
观察组	48	17	21	6	4	79.17*	91.67*	100.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control groups, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后sICAM-1、sVCAM-1水平比较

治疗前,两组患者sICAM-1、sVCAM-1水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者sICAM-1、sVCAM-1水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后sICAM-1、sVCAM-1水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab 3 Comparison of sICAM-1 and sVCAM-1 levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	sICAM-1		sVCAM-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	202.65 ± 20.67	62.56 ± 11.67*	267.28 ± 1.46	102.33 ± 14.25*
观察组	48	200.09 ± 20.88	35.75 ± 12.36**	265.52 ± 1.86	65.23 ± 15.34**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control groups, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清DKK1、VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者DKK1、VEGF水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.4 毒副作用

观察组患者尿频/尿急发生率、血尿发生率和排尿困难发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P <$

0.05),详见表5。

表4 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

Tab 4 Comparison of the levels of tumor marker between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

指标	n	DKK1		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	68.60 ± 6.50	41.20 ± 4.50*	200.59 ± 20.09	110.47 ± 20.05*
观察组	48	69.49 ± 6.90	24.52 ± 4.40**	202.58 ± 20.03	60.19 ± 18.07**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control groups, ** $P < 0.05$

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	尿频/尿急	血尿	排尿困难
对照组	48	7(14.6)	5(10.4)	9(18.8)
观察组	48	1(2.1)	2(4.2)	1(2.1)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control groups, * $P < 0.05$

3 讨论

膀胱癌是发生于膀胱黏膜的恶性肿瘤,是十大常见肿瘤之一,居泌尿生殖系统肿瘤发病率的第1位,其较高的复发率为患者的治疗带来巨大困难^[8]。TURBT是治疗浅表性和分化良好的尿路上皮肿瘤的常用临床手术,患者术后耐受性好,疗效显著,是治疗浅表性膀胱癌的首选方法^[9]。然而,由于浅表性膀胱癌的多中心以及多病灶性生长,其中10%~20%都会复发新肿瘤,并转为浸润性癌症。而向膀胱内部灌注化疗药物进行辅助治疗,可消灭TURBT术后残余细胞,避免术后疾病复发,抑制肿瘤继续恶化和浸润,为患者带来良好预后。常用灌注药物分为细胞毒类药物和免疫制剂,相关研究发现两类药物疗效、疾病进展和五年内复发率均无显著性差异^[10]。其中,多柔比星是一种广谱抗肿瘤药物,因其毒副作用小,肿瘤靶向性强,被广泛应用于TURBT后的膀胱灌注治疗。

本研究结果显示,经多柔比星灌注治疗后,观察组患者术后6、12、24个月的复发率显著低于对照组,治疗24个月后缓解率和控制率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。此结果与余大海等^[11]研究一致,其原因可能在于多柔比星是一种蒽环类抗肿瘤药物,可嵌入肿瘤细胞核苷酸从而抑制其DNA的合成和转录过程,同时多柔比星能杀灭各生长周期的肿瘤细胞,全面清除

行TURBT后患者体内的残余癌细胞^[12]。两组均未有死亡患者出现,进展期生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者尿频/尿急发生率、血尿发生率和排尿困难发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这可能是因为多柔比星对上皮肿瘤细胞有亲和力,在病灶部位的弥散速度快,可迅速杀灭肿瘤细胞,因此入血少,局部毒副作用低^[13]。

sICAM-1和sVCAM-1同属于黏附分子免疫球蛋白家族,参与细胞间相互作用并调节其正常生理功能,在炎症反应和肿瘤生长转移过程中都发挥重要作用。研究表明,sICAM-1和sVCAM-1都是肿瘤细胞膜表面抗原,在肿瘤免疫应答反应中起呈递作用,恶性肿瘤患者血清sICAM-1和sVCAM-1水平均有显著升高^[14]。此外,DKK1和VEGF也是反映膀胱癌疾病恶化程度的肿瘤血清标志物,检测该两种指标水平对于评价肿瘤细胞活力以及肿瘤细胞的杀灭情况有重要作用。本研究结果显示,治疗后两组患者sICAM-1、sVCAM-1、DKK1和VEGF水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义,这说明多柔比星能明显恢复患者sICAM-1和sVCAM-1水平,抑制肿瘤恶化,降低肿瘤活力,减少肿瘤血清标志物含量^[15-17]。

综上所述,采用多柔比星对TURBT术后浅表性膀胱癌患者进行灌注治疗,可以显著降低复发率,减轻肿瘤恶化程度,降低肿瘤活力,安全性亦较好。由于本研究例数偏少,观察时间较短,所得结论还需要大样本的高质量研究进一步验证。

参考文献

[1] Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in pathologic staging of bladder cancer: proposals for fresh approaches of assessing pathologic stage in light of recent studies and observations pertaining to bladder histoanatomic variances[J]. *Adv Anat Pathol*, 2017, 24 (3) : 113-127.

[2] Sun F, Zhao R, Zhu Y, Cui D, et al. A prospective comparison of intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy and intravesical chemotherapy alone after transurethral resection with a thulium laser in high-risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 12(3):559-663.

[3] Wei Y, Gao L, Wang L, et al. Polydopamine and peptide decorated doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles as a targeted drug delivery system for bladder cancer therapy[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1):681-691.

[4] Mikhailenko DS, Nemtsova MV. Point somatic mutations in bladder cancer: key carcinogenesis events, diagnostic markers and therapeutic targets[J]. *Urologiia*, 2016, 12 (1):100-105.

[5] Dadhania V, Zhang M, Zhang L, et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use[J]. *EBioMedicine*, 2016, 12(8):105-117.

[6] 邱志磊,牛海涛,孙光. 2005年欧洲泌尿外科会议膀胱癌诊断治疗纲要[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2006, 10(4):318-320.

[7] 陈智伟,廖美琳.RECIST标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用[J]. *中国肿瘤*, 2004, 3(10):6-8.

[8] El-Siddig AA, Albasri AM, Hussainy AS, et al. Urinary bladder cancer in adults: a histopathological experience from Madinah, Saudi Arabia[J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(1):83-86.

[9] Ba M, Cui S, Wang B. et al. Bladder intracavitary hyperthermic perfusion chemotherapy for the prevention of recurrence of non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37 (5) : 2761-2770.

[10] McPherson VA, Rodrigues G, Bauman G, et al. Chemo-radiotherapy in octogenarians as primary treatment for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(2):24-30.

[11] 奈大海,王超奇,王明.膀胱癌电切术后膀胱灌注多柔比星脂质体治疗浅表性膀胱癌的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 10(9):1253-1255.

[12] 胡中祥.灌注吡柔比星化疗在非肌层浸润性膀胱癌术后辅助治疗中的临床效果[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 8 (7):994-995

[13] 邓夏珩,李鹏超,陶俊,等.microRNA-21参与调控膀胱癌细胞增殖及多柔比星敏感性的研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 9(5):810-814.

[14] Kawaguchi M, Hara N, Bilim V, et al. A diagnostic marker for superficial urothelial bladder carcinoma: lack of nuclear ATBF1 (ZFHX3) by immunohistochemistry suggests malignant progression[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16 (1):805.

[15] 魏强,彭国辉,张剑,等.阿霉素不同衍生物膀胱灌注对预防表浅性膀胱癌术后复发效果的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(2):104-113.

[16] Poyet C, Thomas L, Benoit TM, et al. Implication of vascular endothelial growth factor A and C in revealing diagnostic lymphangiogenic markers in node-positive bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13):21871-21883.

[17] Sun DK, Wang L, Wang JM, et al. Serum dickkopf-1 levels as a clinical and prognostic factor in patients with bladder cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):18181-18187.

(收稿日期:2017-05-16 修回日期:2017-11-02)

(编辑:申琳琳)