

经尿道膀胱肿瘤切除术结合吡柔比星 治疗浅表性膀胱癌的疗效观察

林巧威, 李龙辉, 黄 铭

(高州市人民医院泌尿外科, 广东 茂名 525200)

摘要: **目的** 探讨经尿道膀胱肿瘤切除术 (TURBT) 结合吡柔比星治疗浅表性膀胱癌的临床疗效, 分析其对患者血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1) 水平的影响。 **方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 6 月高州市人民医院收治的 60 例浅表性膀胱癌患者, 按照随机数字表法分为对照组 (30 例, 给予 TURBT 治疗) 和观察组 (30 例, TURBT 术后 24 h 给予吡柔比星膀胱灌注治疗, 前 8 周, 1 次/周, 后改为 1 次/月, 用药至术后 1 年), 两组患者均随访观察 2 年。比较两组患者术前、术后 1 年血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平, 术后 2 年生存情况, 术后 1、2 年的复发率, 以及术后不良反应发生情况。 **结果** 与术前比, 术后 1 年两组患者血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平均降低, 且观察组低于对照组; 观察组患者术后 1、2 年复发率均低于对照组, 术后 2 年生存率高于对照组; 观察组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。 **结论** 对于浅表性膀胱癌患者使用 TURBT 术结合吡柔比星治疗, 能够有效抑制癌细胞的生长, 促进患者疾病缓解, 降低复发率, 提高生存率, 且安全性较高。

关键词: 浅表性膀胱癌; 经尿道膀胱肿瘤切除术; 吡柔比星; 血管内皮生长因子; 成纤维细胞生长因子; 可溶性细胞间黏附分子 1

中图分类号: R737.14

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.15.0142.03

膀胱癌是一种泌尿生殖器官疾病, 临床表现为尿频、尿急、排尿困难等, 属于常见的恶性肿瘤。浅表性膀胱癌又称非肌层浸润性膀胱癌, 是膀胱癌的典型代表, 复发、转移风险较高, 一旦病灶发生转移, 患者的生存率将大大降低。目前, 浅表性膀胱癌的治疗方式包括手术、局部或全身免疫治疗、化疗及放疗等。其中以经尿道膀胱肿瘤切除术 (TURBT) 最为常用, TURBT 术式可有效切除肿瘤病灶, 患者短期内疗效尚佳, 但 TURBT 术后复发率较高^[1-2]。因此, TURBT 术后需要在膀胱内灌注化疗药物进行辅助治疗。吡柔比星属于新型细胞毒性抗癌药物, 为膀胱内灌注的理想药物, 其具有对肿瘤细胞敏感、膀胱上皮细胞内血药浓度高、不良反应少的优势^[3-4]。基于此, 本研究旨在探讨 TURBT 术结合吡柔比星膀胱灌注治疗浅表性膀胱癌的效果及对患者血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1) 水平的影响, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 6 月高州市人民医院收治的 60 例浅表性膀胱癌患者, 按照随机数字表法分为对照组 (30 例) 和观察组 (30 例)。对照组中男、女患者分别为 13、17 例; 年龄 45~78 岁, 平均 (65.36±2.20) 岁; 病理学分级^[5]: G₁ 级 21 例, G₂ 级 9 例; 肿瘤分期^[6]: T₁ 期 18 例, T_a 期 12 例。观察组中男、女患者分别为 12、18 例; 年龄 46~79 岁, 平均 (66.39±2.26)

岁; 病理学分级: G₁ 级 20 例, G₂ 级 10 例; 肿瘤分期: T₁ 期 17 例, T_a 期 13 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[7] 中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准, 且经组织病理学检查确诊为浅表性膀胱癌者; 首发且单发肿瘤者; 肿瘤未转移者; 肿瘤分期为 T_a~T₁ 期患者等。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 合并严重肝、肾功能异常者; 入院前有其他抗肿瘤 (放疗或化疗) 治疗史者等。本研究经高州市人民医院医学伦理会审核批准, 且患者或其家属签署知情同意书。

1.2 手术与治疗方法 予以对照组患者 TURBT 术治疗: 硬膜外麻醉成功后, 患者取膀胱截石位, 消毒铺巾, 经尿道置入 wolf 电切镜, 确认肿瘤位置、大小及数目等情况, 明确肿瘤病灶的基底部, 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, 肿瘤病灶基底部较小且有缔带时, 设置电刀电切功率 100 J, 电凝功率 60 J, 切割基底部或蒂带, 后处理深肌层、浅肌层及黏膜; 若肿瘤病灶体积较大或基底广, 则封闭滋养血管, 处理肿瘤蒂部暴露的瘤体, 自蒂部至肌纤维将瘤体切除, 后灼烧肿瘤病灶区四周 20 mm 内的黏膜组织。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。观察组患者 TURBT 术后 24 h 给予吡柔比星膀胱灌注治疗: TURBT 方案同对照组, 将 30 mg 注射用盐酸吡柔比星 (瀚晖制药有限公司, 国药准字 H20045983, 规格: 10 mg) 加入至

作者简介: 林巧威, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 泌尿外科相关疾病的诊治。

50 mL 无菌蒸馏水中进行膀胱灌注,灌注前患者禁水 4 h,将导尿管置入患者膀胱,尿液排尽后,将配置好的吡柔比星药液进行膀胱灌注。每隔 15 min 更换体位,依次取仰卧位、左侧卧位、俯卧位及右侧卧位,前 8 周,1 次/周,后改为 1 次/月,用药至术后 1 年。两组患者均随访观察 2 年。

1.3 观察指标 ①比较两组患者血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平。分别于术前、术后 1 年采集两组患者空腹外周静脉血 5 mL,离心处理(转速为 3 000 r/min,时间为 10 min),分离血清,采用酶联免疫吸附实验法检测血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平。②比较两组患者术后复发与生存率。统计两组患者术后 2 年生存情况,并于术后第 1、2 年进行复查,统计复发情况。③比较两组患者不良反应发生情况,包括膀胱炎、尿痛、血尿。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以[例(%)]表示,两组间比较行 χ^2 检验,多时间点间比较采用 χ^2 趋势分析;计量资料均首先进行正态性和方差齐性检验,若检验符合正态分布且方差齐,则以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平比较 与术前比,术后 1 年两组患者血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者复发率与生存率比较 术后 1、2 年观察组患者的复发率(6.67%、10.00%)均低于对照组(26.67%、36.67%),术后 2 年生存率(83.33%)高于对照组(56.67%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者不良反应总发生率比较 观察组患者不良

表 2 两组患者复发率与生存率比较[例(%)]

组别	例数	术后 1 年复发	术后 2 年复发	术后 2 年生存
对照组	30	8(26.67)	11(36.67)	17(56.67)
观察组	30	2(6.67)	3(10.00)	25(83.33)
χ^2 值		4.320	5.963	5.079
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

反应总发生率(10.00%)低于对照组(33.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

浅表性膀胱癌是发生于膀胱黏膜的恶性肿瘤,TURBT 术是一种经尿道微创手术,将内窥镜通过尿道放入膀胱,切除病灶,具有创伤小、手术时间短、术后恢复快等优点,已经成为浅表性膀胱癌治疗常用术式,但由于 TURBT 术保留膀胱的特性,术中会有残留的小病灶,可导致术后肿瘤复发^[8-9]。化疗是常用于肿瘤术后的辅助治疗方法,在 TURBT 术后进行膀胱灌注化疗,能够有效预防肿瘤复发^[10]。

吡柔比星为蒽环类抗肿瘤药物,其相对分子量较大,行腔内灌注治疗时药物有效成分不经膀胱黏膜吸收,因此具有化疗不良反应少的特点。吡柔比星抗肿瘤机制是通过结合 DNA 碱基抑制肿瘤细胞有丝分裂,并造成 DNA 断裂,使癌细胞有丝分裂停留在细胞生长周期的 G₂ 期,进而发挥抗肿瘤作用^[11-12]。在 TURBT 术后膀胱灌注吡柔比星能够在局部形成较高的药物浓度,吡柔比星对残留肿瘤细胞发挥较强的杀灭作用,从而防止肿瘤病灶的扩大、浸润,促进术后疾病缓解,抑制术后复发,并改善患者预后^[13-14]。本研究结果显示,术后 1、2 年观察组患者复发率均低于对照组,术后 2 年生存率高于对照组,提示对于浅表性膀胱癌患者使用 TURBT 术结合吡柔比星治疗,临床

表 1 两组患者血清 VEGF、FGF、sICAM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF(ng/mL)		FGF(pg/L)		sICAM-1(ng/L)	
		术前	术后 1 年	术前	术后 1 年	术前	术后 1 年
对照组	30	57.34 \pm 10.56	31.11 \pm 5.42*	15.48 \pm 3.21	13.67 \pm 2.46*	193.46 \pm 32.05	95.33 \pm 12.42*
观察组	30	57.23 \pm 10.32	20.23 \pm 4.12*	15.43 \pm 3.46	7.68 \pm 1.34*	193.17 \pm 35.08	43.12 \pm 8.35*
t 值		0.041	8.753	0.058	11.712	0.033	19.108
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与术前比,* $P < 0.05$ 。VEGF:血管内皮生长因子;FGF:成纤维细胞生长因子;sICAM-1:可溶性细胞间黏附分子 1。

表 3 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	膀胱炎	尿痛	血尿	总发生
对照组	30	3(10.00)	3(10.00)	4(13.33)	10(33.33)
观察组	30	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)	3(10.00)
χ^2 值					4.812
P 值					<0.05

效果好,能够有效促进病情缓解,并降低复发率,提高生存率。

VEGF在淋巴管的生成、转移灶新生血管的形成中具有重要意义,其主要参与浅表性膀胱癌的内皮细胞增殖和浸润,也是导致膀胱癌预后不良的重要因素^[15]。FGF可以加快人体血管内皮细胞增殖,刺激肿瘤细胞血管的形成^[16];sICAM-1属于黏附蛋白免疫球蛋白,可维持细胞间的正常生理功能,在浅表性膀胱癌的免疫应答中具有信号转导及放大作用^[17]。本研究结果显示,术后1年,观察组患者血清VEGF、FGF、sICAM-1水平及不良发应总发生率均低于对照组,表明对于浅表性膀胱癌患者使用TURBT术结合吡柔比星治疗,能够有效抑制癌细胞的增长,且安全性较高。究其原因可能为,TURBT术能够在直视下进行病灶切除,手术视野清晰,并可进行更为精细的解剖和切除,确保肿瘤完全切除,通过高频电流可在瞬间将温度提高至100℃以上,脱水气化目标组织并凝固,完全杀死肿瘤细胞^[18];术后膀胱灌注吡柔比星,通过抑制肿瘤细胞的增殖、分裂及生长,同时诱导残留肿瘤细胞凋亡,抑制膀胱内肿瘤病灶的浸润、转移、恶化等过程,还可抑制肿瘤新生血管、内皮细胞的增殖,降低癌细胞的侵袭能力,促进癌细胞凋亡^[19]。此外,因吡柔比星对肿瘤上皮细胞有较好的亲和力,能针对性杀灭病灶处的肿瘤细胞,且其分子量较大,药物有效成分进入血液的量少,故引发的不良反应少,安全性较高^[20]。

综上,对于浅表性膀胱癌患者使用TURBT术结合吡柔比星治疗,能够有效抑制癌细胞的增长,促进患者病情缓解,降低复发率,提高生存率,且安全性较高,值得临床进一步研究和推广应用。

参考文献

- [1] 李蓉,姜新,陈颖虹,等. TURBT术后即刻膀胱灌注不同浓度吡柔比星对浅表性膀胱癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1685-1688, 1796.
- [2] 蔡笃森. 经尿道膀胱肿瘤电切术治疗浅表性膀胱癌的远期疗效观察[J]. 中国性科学, 2019, 28(5): 5-8.
- [3] 张涛,湛海伦,杨飞,等. 吡柔比星术后早期与常规膀胱灌注对浅表性膀胱癌患者血清学指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 991-994.
- [4] YAMAMOTO S, KAGEYAMA Y, FUJII Y, et al. Randomized study of postoperative single intravesical instillation with pirarubicin and mitomycin C for low-risk bladder cancer[J]. Anticancer Res, 2020, 40(9): 5295-5299.
- [5] 朱雄增. 评WHO肿瘤分类新系列[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(5): 393-395.
- [6] 况南珍,傅颖媛,黄红卫,等. VEGF、PCNA及Survivin与膀胱癌病理分级、临床分期的关系[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 651-653, 729.
- [7] 那彦群,叶章群,孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 187-189.
- [8] 白志鹏,唐以众. TURBT联合表柔比星与羟喜树碱膀胱灌注对浅表性膀胱癌患者术后复发率及生活质量的影响[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4): 40-43.
- [9] 强永春,李佳. 经尿道膀胱肿瘤电切术后吉西他滨膀胱热灌注化疗老年浅表性膀胱癌疗效与安全性研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(2): 184-187.
- [10] HUANG B, ZHENG J B, YAO Z J, et al. Efficacy of intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy in T1G3 bladder cancer when compared with intravesical chemotherapy alone after bladder-sparing surgery: A retrospective study[J]. World J Urol, 2019, 37(5): 823-829.
- [11] BO J, YANG D, HE H G, et al. Application of pirarubicin photosensitizer fluorescence cystoscopy in early detection of bladder cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3309-3312.
- [12] 龚强,朱金海,张小马,等. TURBT联合术后灌注化疗治疗浅表性膀胱癌的疗效分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2122-2124.
- [13] 王群,胡卫红,胡乃刚. 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[J]. 中国药房, 2017, 28(36): 5091-5094.
- [14] 薛斌,何秉勋,康厚彬,等. 经尿道膀胱肿瘤电切术联合吡柔比星膀胱灌注治疗对浅表性膀胱癌患者预后及血清相关因子的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(6): 1027-1029.
- [15] 周浴,何敏,贾洪涛,等. 不同膀胱灌注疗法预防浅表性膀胱癌术后复发及对血清VEGF影响的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(4): 75-78.
- [16] 王哲,张敬,孙祖刚,等. 吡柔比星膀胱灌注化疗对浅表性膀胱癌术后患者血清相关因子的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(1): 139-142.
- [17] 林晨,刘湘鄂,向俊,等. 吡柔比星膀胱灌注对浅表性膀胱癌患者血清sICAM-1、VEGF及MMP-9水平的影响[J]. 微创泌尿外科杂志, 2018, 7(5): 346-350.
- [18] 李绍成,骆本军,罗建蓉. TURBT联合吡柔比星灌注对浅表性膀胱癌肿瘤细胞活力及mTOR通路的影响[J]. 现代医学, 2017, 45(7): 933-937.
- [19] 姚跃,杨帆,鲁仕伟. TURBT结合表柔比星治疗浅表性膀胱癌的预后分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(2): 207-210.
- [20] 黄文杰,袁朝勇,刘蕾. 多柔比星辅助治疗对浅表性膀胱癌患者TURBT术后血清炎症因子及肿瘤标志物的影响[J]. 现代预防医学, 2019, 46(4): 747-751.