

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171063

基于单中心的国产卡介苗治疗非肌层浸润性膀胱癌临床应用分析

姜 帅, 郭剑明*

复旦大学附属中山医院泌尿外科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨国产卡介苗(BCG)治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)的不良反应及其处理。**方法:**选择 36 例采用新型国产 BCG 膀胱灌注治疗的 NMIBC 患者,分析其不良反应及相应的处理措施。**结果:**30 例(83.3%)患者灌注后出现明显的尿频、尿急及尿痛等膀胱刺激症状;12 例(33.3%)患者灌注后出现发热等流感样症状;11 例(30.6%)患者灌注后出现血尿。患者未出现附睾炎、结核性败血症或肝炎,未出现药物过敏等全身反应。较轻微的不良反应自行消失;较严重的不良反应给予对症处理后症状均缓解。**结论:**国产卡介苗治疗 NMIBC 安全、有效,不良反应较少,值得进一步推广。

[关键词] 膀胱癌;卡介苗;不良反应

[中图分类号] R 737.14 **[文献标志码]** A

Analysis of clinical application and adverse reactions of domestic BCG vaccine in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer based on single Clinical center

JIANG Shuai, GUO Jian-ming*

Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the adverse reactions and corresponding treatments of domestic BCG in treating non-muscle invasive bladder cancer. **Methods:** The data of adverse reactions and corresponding treatments of novel domestic BCG in treating non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) in 36 cases were retrospectively analyzed. **Results:** After bladder perfusion therapy, 30 patients (83.3%) showed obvious bladder irritation symptoms such as frequent micturition, urgency of micturition, and odynuria; 12 patients (33.3%) showed flu-like symptoms such as fever; hematuria were found in 11 patients (30.6%). No patient had epididymis, tuberculous sepsis, or hepatitis; and no patient had systemic reactions such as drug allergy. Mild adverse reactions disappeared without treatment; serious adverse reactions were relieved after symptomatic treatment. **Conclusions:** The domestic BCG is safe and effective in the treatment of NMIBC, with less adverse reactions, which is worthy of further promotion.

[Key Words] bladder cancer; BCG; side effect

膀胱癌是中国人群泌尿生殖系统发病率最高的肿瘤^[1]。膀胱癌主要分为 2 种类型:非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。对于 NMIBC,虽然经尿道膀胱肿瘤切除术+术后膀胱灌注化疗可取得较好疗效,但术后复发率较高,增加患者痛苦及医疗费用。1976 年, Morales 等^[2]首次尝试将卡介苗(BCG)作为免疫制剂应用于膀胱癌的治疗,取得了满意的疗效。1980 年, Lamm 等^[3]的对照研究证实了 BCG 治疗膀胱癌的疗效。1990 年,美国 FDA 批准 BCG 用于临床治疗 NMIBC。2002 年, Bassi 等^[4]总结了 1 496 例患者的临床资料,认为 BCG 治疗膀胱原位癌的完全缓解

率达 79%。随后,国内外医师经过多年的临床应用,证实 BCG 治疗膀胱癌明显优于膀胱灌注的化疗药物,并被国内外指南推荐为高危 NMIBC 的首选膀胱灌注治疗药物^[5-6]。但是其在灌注过程中会引起明显的不良反应,部分患者因无法耐受而退出治疗,限制了其广泛应用^[7]。2013 年末,我国生产的卡介苗正式上市。本研究回顾性分析单中心国产卡介苗膀胱灌注治疗 NMIBC 的疗效,对其不良反应及处理进行总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择复旦大学附属中山医院泌尿

[收稿日期] 2017-11-29 **[接受日期]** 2018-03-12

[基金项目] 上海市科委基金(17401930400)。Supported by Shanghai Science and Technology Commission Foundation(17401930400)。

[作者简介] 姜 帅, 博士, 副主任医师。E-mail: jiang.shuai@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-2303; E-mail: guo.jianming@zs-hospital.sh.cn

外科 2015 年 12 月至 2016 年 9 月诊治的 36 例 NMIBC 患者。其中,男性 26 例,女性 10 例;年龄 42~85 岁,平均 66 岁。36 例患者均经手术病理确诊,于保留膀胱手术后 3 周用 BCG 灌注膀胱。BCG 由中国生物技术股份有限公司生产。

1.2 灌注方法 留置导尿管后,排空尿液,经导尿管将稀释好的 BCG 溶液(每 120 mg BCG 溶于 40~50 mL 0.9%氯化钠液)注入膀胱,保留 2 h 后排空膀胱。推荐 BCG 全剂量(120 mg)膀胱灌注,灌注频率为每周 1 次×6 周,每 2 周 1 次×3 周,每月 1 次×10 周;疗程 1 年,总计 19 次。

1.3 随访 BCG 灌注过程中定期在专科门诊随访,并积极处理 BCG 灌注的不良反应,如尿频、尿急、血尿、发热等症状。每 3 个月复查膀胱镜,发现可疑病灶时进行活检以明确诊断。定期复查彩超或 CT 等影像学检查,明确肿瘤是否进展或转移。

2 结果

2.1 临床病理分期 36 例 NMIBC 患者中, T_a 期 17 例, T_1 期 19 例;低级别尿路上皮癌 5 例,高级别尿路上皮癌 31 例,伴发原位癌 2 例;高危患者 31 例,中危患者 5 例。

2.2 手术及随访情况 36 例患者均接受保留膀胱手术,其中经尿道膀胱肿瘤等离子电切术(TURBT)34 例,膀胱部分切除 2 例。36 例患者平均随访(19.1 ± 4.3)个月。36 例患者均接受 BCG 灌注治疗,无患者因 BCG 灌注不良反应退出治疗。

2.3 BCG 灌注不良反应及处理 30 例(83.3%)患者灌注后出现明显的尿频、尿急及尿痛等膀胱刺激症状;12 例(33.3%)患者灌注后出现发热等流感样症状;11 例(30.6%)患者灌注后出现血尿。无患者出现附睾睾丸炎、结核性败血症或肝炎;无患者出现药物过敏等全身反应。

较轻微的不良反应未经处理,自行消失。尿频、尿急、发热超过 3 d 的患者 5 例,经口服或静脉给予抗生素后症状缓解。血尿严重者 3 例,予对症处理后血尿消失。体温超过 38.5℃ 的患者 7 例,予退热等对症处理后好转。

2.4 肿瘤复发情况及治疗 36 例患者平均随访时间为(19.1 ± 4.3)个月。随访过程中,9 例(25%)患者肿瘤复发。9 例肿瘤复发的患者中,2 例(22.2%)分别于灌注开始后 9 个、4 个月复发,选择 TURBT 术后重复 BCG 灌注治疗;7 例(77.8%)患

者于灌注开始后 3~20 个月复发,选择全膀胱切除术。2 例选择重复 BCG 灌注治疗的患者分别于治疗 9 个、13 个月时随访,未见肿瘤复发。患者无进展生存期见图 1。

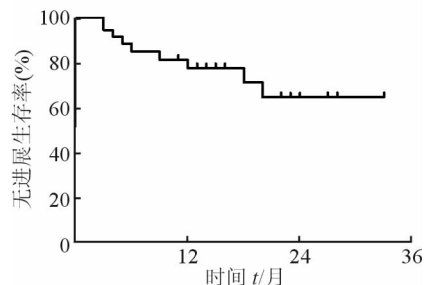


图 1 患者无进展生存期分析

3 讨论

BCG 膀胱灌注预防 NMIBC 术后复发效果优于膀胱灌注化疗,作用机制不同于膀胱灌注化疗药物。其机制为:(1)通过激活患者体液免疫反应,诱导产生大量抗体,促进肿瘤细胞凋亡;(2)通过纤维连接蛋白与膀胱壁黏附^[8],经膀胱黏膜的尿路上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞等吞噬、降解或呈递^[9],激活细胞免疫反应,产生白细胞介素 2(IL-2)和干扰素(INF)等细胞因子,进而激活体内的免疫效应细胞,杀伤肿瘤细胞或使其凋亡^[10-12]。研究^[13]发现,BCG 灌注可促进淋巴结网状内皮细胞增殖,进入血液后使体内总 T 细胞、NK 细胞等增多、活化,而使免疫抑制细胞减少,进而激活全身免疫系统。

BCG 是活菌制剂,在调动患者体内免疫系统的同时,可引起免疫细胞对膀胱局部的攻击,造成尿频、尿急、尿痛等局部刺激症状,或引起全身反应如发热等。由于个体耐受,患者对 BCG 的反应不同,不良反应程度不同,也可能不发生^[13]。国外研究^[14]中,BCG 灌注相关不良反应较明显,部分患者无法耐受而退出治疗。本研究中,BCG 灌注后,30 例(83.3%)患者出现明显的尿频、尿急及尿痛等膀胱刺激症状;12 例(33.3%)患者出现发热等流感样症状;11 例(30.6%)患者出现血尿。但上述症状经大量饮水、卧床休息后多在 1~2 d 内好转;仅 1 例患者因 BCG 在膀胱内保留时间过长(超过 3 h)导致高热(超过 40℃),经抗生素治疗后痊愈。本研究中国产 BCG 膀胱灌注过程中产生的不良反应较国外 BCG 轻,患者耐受度较高,无患者因不耐受而退出治疗。针对 BCG 灌注后出现膀胱局部刺激症状的患者,不推荐灌注后 3 d 内抗生素治疗,以免抗生素

杀灭BCG;若症状在灌注3 d后仍未减轻,可考虑口服或静脉给予抗生素治疗。

尽管BCG对NMIBC的疗效较为肯定,但BCG治疗后,NMIBC的复发率仍达42.1%^[14-15]。本研究中36例患者经BCG治疗后,复发9例(25%),复发率略低于国外文献报道,提示国产BCG的疗效可能优于国外BCG。但本研究入组例数较少、随访时间较短,因此结论须经大样本量、长期随访来验证。

本研究中复发的9例患者中,2例选择重复BCG灌注治疗,7例选择全膀胱切除手术。选择重复BCG灌注治疗的2例患者在随后的随访过程中未发现肿瘤复发;选择全膀胱切除手术的9例患者中,1例术后病理发现盆腔淋巴结转移。结果提示BCG治疗失败后,可选择重复BCG诱导治疗。但是,BCG治疗过程中有肿瘤进展风险,可能延误少数患者接受膀胱肿瘤根治性治疗(如全膀胱切除)的时机,需要引起临床医师的警惕。

综上所述,国产BCG治疗NMIBC安全、有效,不良反应少,值得进一步临床推广。但是本研究样本量较少、随访时间较短,且未与常用的国外BCG进行对照,后续有待增加样本量、延长随访时间、设置对照组进一步验证结论。

参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.

[2] MORALES A, EIDINGER D, BRUCE A W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors[J]. J Urol, 1976, 116(2): 180-183.

[3] LAMM D L, THOR D E, HARRIS S C, et al. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer [J]. J Urol, 1980, 124(1): 38-40.

[4] BASSI P. BCG (Bacillus of Calmette Guerin) therapy of high-risk superficial bladder cancer[J]. Surg Oncol, 2002, 11 (1-2): 77-83.

[5] CHANG S S, BOCHNER B H, CHOU R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline[J]. J Urol, 2017, 198(3):

552-559.

[6] WOLDU S L, BAGRODIA A, LOTAN Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer[J]. BJU Int, 2017, 119(3): 371-380.

[7] BRAUSI M, ODDENS J, SYLVESTER R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG[J]. Eur Urol, 2014, 65(1): 69-76.

[8] DANISMAN A, BULUT K, KUKUL E, et al. Urinary fibronectin levels in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer[J]. Urol Int, 2000, 64(4): 198-201.

[9] SAINT F, PATARD J J, GROUX MUSCATELLI B, et al. Evaluation of cellular tumour rejection mechanisms in the peritumoral bladder wall after bacillus Calmette-Guérin treatment[J]. BJU Int, 2001, 88(6): 602-610.

[10] SAINT F, PATARD J J, MAILLE P, et al. T helper 1/2 lymphocyte urinary cytokine profiles in responding and nonresponding patients after 1 and 2 courses of bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer[J]. J Urol, 2001, 166(6): 2142-2147.

[11] PONTICIELLO A, PERNA F, MAIONE S, et al. Analysis of local T lymphocyte subsets upon stimulation with intravesical BCG: a model to study tuberculosis immunity [J]. Respir Med, 2004, 98(6): 509-514.

[12] SUTTMANN H, JACOBSEN M, REISS K, et al. Mechanisms of bacillus Calmette-Guerin mediated natural killer cell activation [J]. J Urol, 2004, 172 (4 Pt 1): 1490-1495.

[13] REDELMAN-SIDI G, GLICKMAN M S, BOCHNER B H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective [J]. Nat Rev Urol, 2014, 11 (3): 153-162.

[14] GANDHI N M, MORALES A, LAMM D L. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for genitourinary cancer[J]. BJU Int, 2013, 112(3): 288-297.

[15] 潘建刚, 韩瑞发. T1G3膀胱癌术后卡介苗维持膀胱灌注能降低复发率吗? [J]. 中华泌尿外科杂志, 2007, 28(11): 752-755.

[本文编辑] 姬静芳