

文章编号 1006-8147(2015)05-0453-02

经验交流

奥沙利铂联合卡培他滨辅助治疗原发性膀胱腺癌的临床观察

李峰, 吴文正, 廖耀军, 连学雄, 叶向东

(广州医科大学附属第四医院泌尿外科, 广州 511447)

关键词 原发性膀胱腺癌; 奥沙利铂; 卡培他滨

中图分类号 R737.14

文献标志码 B

膀胱腺癌是膀胱癌中的少见类型, 约占膀胱癌的0.5%~2%^[1], 男性发病率高于女性, 易转移, 预后差。其腺癌的特殊生物学特性使其对较常见的移行细胞癌的灌注化疗方案及全身化疗方案不敏感, 同时对放疗也不敏感。由于既往其病例报道数较少, 治疗经验亦较少。我院自2011年12月-2015年2月治疗并随访膀胱腺癌患者3例, 实行手术后辅助化疗, 采用奥沙利铂联合卡培他滨的治疗方法, 取得较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 3例膀胱腺癌患者, 男性2例, 女性1例, 年龄45~61岁, 平均55岁。病史2~5年。1例有结肠癌家族病史。临床表现: 反复无痛性肉眼血尿2例, 反复尿频尿急2例, 体检无意中发现1例。所有病例均行膀胱镜检查。肿瘤单发2例, 多发1例, 肿瘤最大径1~3 cm。肿瘤位置: 1例位于膀胱三角区, 1例位于左侧壁与膀胱颈, 1例位于膀胱前壁。所有病例均排除肠道转移瘤(术前全腹CT及纤维结肠镜检查)及脐尿管癌(术后病理)。3例的TNM分期分别为: T1N0M0, T2N0M0, T2N1M0,

1.2 检验及影像学资料 术前均进行肿瘤标志物检测(AFP、CEA、CA125、CA199)。尿脱落细胞学检查、膀胱镜检查初步判断病理类型, 行胸片及全腹CT检查了解肿瘤大小、部位、浸润程度, 有无淋巴结转移及远处转移; 2例行纤维结肠镜排除结肠原发肿瘤。

1.3 病理结果 3例术后病理均提示膀胱腺癌, 未提示腹壁侵犯。2例患者可见Von Brunn细胞巢, 高柱状上皮细胞, 不规则的腺管排列并伴有腺性膀胱炎。

1.4 治疗方案 2例患者行根治性膀胱切除原位回肠新膀胱术, 1例(T1N0M0)因患者不同意切除膀胱行膀胱部分切除术。3例患者均在手术后3周内

进行化疗, 采用奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注 d1, 卡培他滨 1 300 mg/m², 口服 d1~d14, 21 d 为 1 周期, 共完成 6 周期。每周期治疗前及治疗中的 d7、d14 复查血象、肝肾功能指标。在第 2 周期, 第 6 周期监测肿瘤标志物 AFP、CEA、CA199、CA125。

1.5 评价标准及方法 按照 WHO 制定的 RECIST 标准: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。毒性反应按照 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分级标准进行观察和判断, 分为 0~IV 级。

1.6 统计学方法 所有数据采用统计分析软件 SPSS 13.0 进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的资料两组间比较采用两独立样本的 *t* 检验, *P* < 0.05 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 3例患者均完成6周期化疗, 其中CR 2例, PR 1例, 随访1~3年, 3例患者仍生存。2例根治性膀胱切除患者术后每6个月复查膀胱镜, 1例保留膀胱患者每3个月复查, 术后1年复查膀胱镜均未发现复发。治疗过程中监测CEA、CA125等, 术前CEA与化疗6周期比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 见表1。

表1 膀胱腺癌患者的肿瘤指标监测($\bar{x} \pm s$, ng/mL, *n* = 3)

时间	AFP	CEA	CA199	CA125
术前	9.68±0.32	9.68±6.32	28.09±7.32	30.13±8.36
术后1周	8.38±1.45	7.58±0.69	20.05±6.58	18.13±4.34
2周期后	8.53±0.33	5.52±0.58	21.39±0.47	13.54±8.42
6周期后	9.44±0.35	3.68±0.37*	18.09±0.35	12.13±7.82**

与术前比较, **P* < 0.05; 与术前比较, ***P* < 0.01

2.2 3例膀胱腺癌患者毒性反应主要表现为消化道症状, 不良反应较轻, 经对症处理后均可缓解, 未见严重不良反应(表2)。

表 2 奥沙利铂联合卡培他滨治疗膀胱腺癌的毒性反应(n)

毒性反应	0	I	II	III	IV
白细胞下降	1	2	0	0	0
血小板下降	3	0	0	0	0
恶心呕吐	0	2	1	0	0
脱发	0	0	0	0	0
末梢神经炎	2	1	0	0	0
皮炎	2	1	0	0	0
腹泻	1	2	0	0	0

2.3 图 1、2 为 1 例行膀胱部分切除术患者术前 CT 检查与行 6 周期化疗后复查 CT 的对比图像。图 3 为患者膀胱肿瘤切除后的组织病理图像。

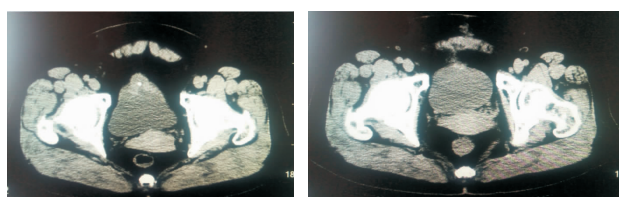
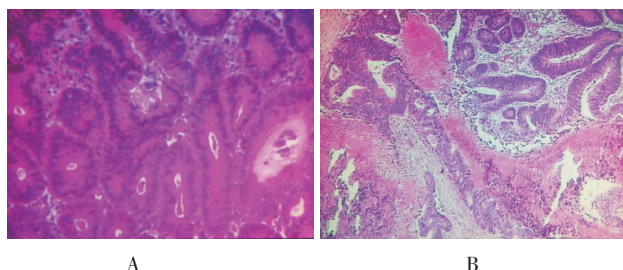


图 1 膀胱癌患者术前 CT 资料 图 2 化疗 6 周期后复查 CT



肿瘤细胞在纤维间质中浸润性生长,肿瘤细胞呈腺管状,部分腺管背靠背,甚至融合,细胞异型明显,核分裂易见,并伴有腺性膀胱炎

平滑肌脂肪组织内见异型腺体增生,呈浸润性生长,部分腺体排列紧密,融合,伴坏死;局部组织边缘可见少许黏膜呈腺性膀胱炎改变

图 3 膀胱腺癌术后组织病理图像

3 讨论

原发性膀胱腺癌是指膀胱腺癌中排除了消化道转移癌、脐尿管癌的原发性肿瘤,可能由于移行上皮腺性化生引起,多见于长期慢性刺激,梗阻等^[2]。膀胱腺癌的主要症状有反复血尿、膀胱刺激征等,确诊主要依靠病理诊断。根治性膀胱切除为大多数专家推荐的治疗方案,术后采用以 5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的辅助化疗。但由于膀胱腺癌类型较为特殊,恶性程度高,较早出现远处转移,实际上对放化疗敏感性低,预后差,国内李晓飞等^[3]报道 1、2、5 年生存率为 52%、37%、20%,目前尚无较确切的治疗方案及有效的预后指标^[4]。既往一些单位也采用治疗移行细胞癌的方案:顺铂联合吉西他滨治疗,但由于病例较少,疗效也不肯定。由于膀胱腺癌具有腺癌的特性,患者血液中的 CEA、CA125 等均有升

高,一些学者提出采用治疗消化道腺癌较为成熟的方案奥沙利铂联合卡培他滨治疗。

奥沙利铂作为铂类的抗癌药物,具有细胞毒作用,抗癌机制是形成水化衍生物并作用于 DNA,对癌细胞的形成和扩散起抑制作用。但相比起卡铂及顺铂,奥沙利铂具有更高的水溶性且抗癌谱广,安全性好,不良反应相对较少,在消化道肿瘤的治疗得到了较广的应用。卡培他滨是一种口服的、可以在体内转变成 5-FU 的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物,能够抑制细胞分裂和干扰 RNA 和蛋白质合成,其机制是在三重酶的生物活化作用下,可以在体内转化成 5-FU 而发挥抗肿瘤作用。同时,卡培他滨具有选择性靶向治疗的优势,没有静脉注射 5-FU 后因快速降解而导致血药浓度下降的弊端,且在不良反应方面较 5-FU 大为减少,临床上其作为口服抗肿瘤药可替代静脉用的 5-FU,疗效及安全性可靠。奥沙利铂联合卡培他滨在结肠癌、胃癌的治疗中已经作为成熟的组合方案(XELOX 方案)且疗效确切^[5]。由于指南推荐膀胱腺癌以 5-FU 为基础的化疗方案,根据上述资料,卡培他滨的口服剂型更易于为患者接受,简单易行,不增加住院时间,所以卡培他滨成为了更理想的治疗药物。

2013 年 Tatli^[6]报道了 2 例膀胱腺癌患者应用奥沙利铂联合卡培他滨治疗,取得较好的疗效,认为此方案可作为膀胱腺癌治疗推荐的临床方案;Teo^[7]报道 1 例肠上皮化生的膀胱腺癌患者,在根治性膀胱切除后,应用奥沙利铂、5-FU 及四氢叶酸联合贝伐单抗治疗,患者获得 10 个月的生存期。奥沙利铂联合卡培他滨的方案也用于转移性膀胱癌的治疗,在 Pouessel^[8]的一组 15 例晚期膀胱癌患者的治疗中,该疗法的无进展生存期的中位数为 5.7 个月,总生存期为 8.6 个月。

本组病例采用奥沙利铂联合卡培他滨辅助治疗后,经过随访观察,说明奥沙利铂联合卡培他滨治疗原发性膀胱腺癌取得良好的疗效,安全性可靠,可以显著提高疗效,控制肿瘤扩散,并且改善患者预后,延长患者的生存时间,降低患者病死率,值得在临床中推广使用。同时治疗过程中观察到 CEA、CA125、CA199 较术前明显下降,提示这些肿瘤标志物可作为膀胱腺癌评估预后及复发的监测指标。但由于病例数较少,随访时间短,远期的疗效仍需要进一步的临床观察。

参考文献:

[1] Zaghoul M S, Abdelaziz S A. A primary adenocarcinoma of the

(下转第 458 页)

- 2012, 133(2):487
- [15] Malik S, Jiang S M, Garee J P, et al. Histone deacetylase 7 and FoxA1 in Estrogen-Mediated repression of RPRM[J]. *Mol Cell Biol*, 2010,30(2):399
- [16] Williamson E A, Wolf I, O'Kelly J, et al. BRCA1 and FOXA1 proteins coregulate the expression of the cell cycle-dependent kinase inhibitor p27(Kip1)[J]. *Oncogene*, 2006,25(9):1391
- [17] Bernardo G M, Bebek G, Ginther C L, et al. FOXA1 represses the molecular phenotype of basal breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(5):554
- [18] Naderi A, Meyer M, Dowhan D H. Cross-regulation between FOXA1 and ErbB2 signaling in estrogen receptor-negative breast cancer[J]. *Neoplasia*, 2012,14(4):283
- [19] Badve S, Turbin D, Thorat M A, et al. FOXA1 expression in breast cancer - correlation with luminal subtype A and survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(15, 1):4415
- [20] Kawase M, Toyama T, Takahashi S, et al. FOXA1 expression after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(3):308
- [21] Cappelletti V, Fina E, Miodini P, et al. Gene expression profiling of circulating tumor cells in breast cancer[J]. *Clin Chem*, 2011,47(4): 12
- [22] Ray P S, Wang J H, Qu Y, et al. FOXC1 is a potential prognostic biomarker with functional significance in basal-like breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2010,70(10):3870
- [23] Jin Y L, Han B C, Chen J Y, et al. FOXC1 is a critical mediator of EGFR function in human basal-like breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(4):758
- [24] Mortazavi F, An J B, Dubinett S, et al. p120 -Catenin is transcriptionally downregulated by FOXC2 in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2010,8(5):762
- [25] Feuerborn A, Srivastava P K, Kueffer S, et al. The forkhead factor FoxQ1 influences epithelial differentiation[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(3):710
- [26] Wang J, Ray P S, Sim M S, et al. FOXC1 regulates the functions of human basal-like breast cancer cells by activating NF-kappa B signaling[J]. *Oncogene*, 2012,31(45):4798
- [27] Kaneda H, Arao T, Tanaka K, et al. FOXQ1 is overexpressed in colorectal Cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2010,70(5):2053
- [28] Tammela T, Zarkada G, Nurmi H, et al. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing Notch signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2011,13(10):1202
- [29] Kume T. The role of FoxC2 transcription factor in tumor angiogenesis[J]. *J Oncol*, 2012, 2012:204593
- [30] Mallini P, Lennard T, Kirby J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition: What is the impact on breast cancer stem cells and drug resistance[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014,40(3):341
- [31] Qiao Y Y, Jiang X, Lee S T, et al. FOXQ1 regulates epithelial-mesenchymal transition in human cancers[J]. *Cancer Res*, 2011,71(8):3076
- [32] Zhang Y J, Zhang N, Dai B B, et al. FoxM1B transcriptionally regulates vascular endothelial growth factor expression and promotes the angiogenesis and growth of glioma cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8733
- [33] Li D, Mei H, Qi M, et al. FOXD3 is a novel tumor suppressor that affects growth, invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma[J]. *Oncotarget*, 2013,4(11):2021
- [34] Kong P Z, Yang F, Li L, et al. Decreased FOXF2 mRNA expression indicates early-onset metastasis and poor prognosis for breast Cancer patients with histological grade II tumor[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): 61591

(2014-11-16 收稿)

.....

(上接第 454 页)

- urinary bladder.risk factors and value of postoperative radiotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 13(3): 193
- [2] 夏同礼.现代泌尿病理学[M].北京:人民卫生出版社,2002:292-292
- [3] 李晓飞,梅骅,郑克立,等.膀胱腺癌[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2000,21(2):96
- [4] Zaghloul M S, Nouh A, Nazmy M, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients[J]. *Urol Oncol*, 2006, 24(1): 13
- [5] 陆文,刘燕,邵丽华,等.奥沙利铂联合卡培他滨新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(2):295
- [6] Tatli A M, Uysal M, Goksu S S, et al. Complete response of primary bladder adenocarcinoma with the FOLFOX4 regimen[J]. *Urol Int*, 2015, 94(3): 363
- [7] Teo M, Swan N C, Mcdermott R S. Sustained response of adenocarcinoma of the urinary bladder to FOLFOX plus bevacizumab[J]. *Nat Rev Urol*, 2011, 8(5): 282
- [8] Pouessel D, Huguet H, Iborra F, et al. A pilot study of gemcitabine in combination with oxaliplatin and vinorelbine in patients with metastatic bladder cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(11): 4711

(2015-04-16 收稿)