

文章编号 1006-8147(2017)03-0235-04

论著

## 保留膀胱的放疗同步小剂量吉西他滨化疗对肌层浸润性膀胱癌的疗效

李欢, 王颖, 王琳, 魏巧, 李小东

(天津医科大学第二医院放射治疗科, 天津 300211)

**摘要** 目的:探讨保留膀胱的放疗同步小剂量吉西他滨(GEM)化疗对肌层浸润性膀胱癌(MIBC)患者的疗效。方法:回顾性分析63例MIBC患者的临床资料。其中,34例行保留膀胱的综合治疗(观察组),29例行单纯放射治疗(对照组)。两组患者均接受经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT),术后观察组采用常规分割的方式行膀胱根治性放射治疗,并从放疗第1天开始接受75 mg/m<sup>2</sup>的小剂量GEM同步化疗;对照组术后仅进行膀胱根治性放疗。观察并比较两组的近期疗效、2年生存率及不良反应发生率。结果:观察组近期临床疗效有效率为79.4%,高于对照组55.2%( $P<0.05$ );观察组与对照组3~4度不良反应发生率相比无统计学差异(44.1% vs 27.6%,  $P=0.174$ );观察组和对照组的2年总生存时间比较无统计学差异( $P=0.752$ ),其2年无进展生存时间相比有明显差异( $P=0.043$ )。结论:对于MIBC患者TURBT术后行膀胱根治性放疗同步小剂量GEM化疗,与单纯放疗相比可显著提高无病生存率,降低局部复发及进展的可能,且不良反应发生率无明显差异。

**关键词** 肌层浸润性膀胱癌;保留膀胱;同步放化疗;吉西他滨

中图分类号 R737.14

文献标志码 A

### Effect of bladder-sparing low-dose gemcitabine combined with radiotherapy in treatment of muscle-invasive bladder cancer

LI Huan, WANG Jin-ying, WANG Lin, WEI Qiao, LI Xiao-dong

(1. Department of Radiation Therapy, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract** **Objective:** To detect the efficacy of the bladder-sparing synchronous chemotherapy with low-dose gemcitabine (GEM) chemotherapy combined with radiotherapy in treatment of local muscle-invasive bladder cancer(MIBC). **Methods:** Sixty-three MIBC cases were treated by TURBT. Thirty-four cases (observation group) underwent the bladder-sparing synchronous chemotherapy with GEM at 75 mg/m<sup>2</sup> per week combined with radiotherapy. Twenty-nine cases (control group) underwent radiotherapy without chemotherapy. PFS and OS after 2 years were compared, together with short-term efficiency and toxic effects. **Results:** At 2 years, rates of PFS were 73.5% in the observation group and 48.3% in the control group, with statistical differences between them ( $P=0.043$ ). Short-term efficiency were 79.4% and 55.2% in the observation group and control group, with significant differences. There were no significant differences between observation group and control group in the OS (79.4% vs 75.9%,  $P>0.05$ ) and toxic effects (44.1% vs 27.6%,  $P>0.05$ ). **Conclusion:** The bladder-sparing synchronous chemotherapy with low-dose GEM combined with radiotherapy can significantly improve locoregional control of MIBC, as compared to radiotherapy alone, with no significant increase in adverse events.

**Key words** muscle-invasive bladder cancer; bladder-sparing; synchronous chemoradiotherapy; gemcitabine

膀胱癌位居世界癌症发病率第9位<sup>[1]</sup>,其中肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)患者约占膀胱癌患者初诊的30%<sup>[2]</sup>。目前,MIBC的标准治疗手段为根治性膀胱全切除术(radical total cystectomy, RC),但该手术一定程度上给患者的健康、性功能及心理上带来损害,严重影响其术后的生活质量<sup>[3]</sup>。因此,越来越多的研究致力于寻找一种在肿瘤控制率上和手术相当的治疗方法,以期在保留膀胱的基础上提供一种新的治疗手段<sup>[4]</sup>。目前,

多项临床试验研究了以放疗为基础的膀胱保留三联治疗方案,包括全面的经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)、外放射治疗同步化疗、膀胱镜下判断疗效(对无反应者及时行膀胱切除术)及定期复查膀胱镜(一旦发现肿瘤复发,立即行挽救性手术)<sup>[5]</sup>。本文旨在评估小剂量吉西他滨(GEM)作为放疗增敏剂同步放疗在治疗TURBT术后保留膀胱综合治疗MIBC中的疗效。

#### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2009年7月-2014年6月收治MIBC患者63例。入组标准:临床分期为T2、T3或T4a(依据AJCC 2002肿瘤临床分期标准),经胸、

作者简介 李欢(1990-),女,硕士在读,研究方向:影像医学与核医学;通信作者:李小东, E-mail: lixiaodonglx@163.com。

腹、盆腔 CT(或 MRI)以及骨扫描等检查除外远处转移及盆腔淋巴结转移;均拒绝接受 RC 或存在手术禁忌证;ECOG 评分 0~2 分;白细胞计数 $\geq 4 \times 10^9/L$ ;血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ;血红蛋白 $\geq 100 g/L$ ;肝肾功能无明显异常,其中血肌酐、血清胆红素及转氨酶升高不超过正常值 1.5 倍;无明确放、化疗禁忌。排除标准:妊娠,炎症性肠病患者,既往接受过盆腔放疗或全身化疗。

(1)观察组:共 34 例,男 26 例,女 8 例;年龄 39~78 岁,平均年龄(60.3 $\pm$ 9.8)岁;肿瘤分期 T2 期 18 例,T3 期 12 例,T4a 期 4 例;病理类型尿路上皮癌 26 例,腺癌 6 例,鳞癌 2 例。(2)对照组:共 29 例,男 23 例,女 6 例;年龄 41~82 岁,平均年龄(63.7 $\pm$ 9.3)岁;肿瘤分期 T2 期 15 例,T3 期 11 例,T4a 期 3 例;病理类型尿路上皮癌 22 例,腺癌 5 例,鳞癌 2 例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 治疗方法 63 例 MIBC 患者接受 TURBT 手术,术后根据患者基础状况及自身意愿分为两组。观察组(34 例)采用保留膀胱的综合治疗,对照组(29 例)术后行单纯放射治疗。63 例患者中 31 例患者放疗结束 3 周后行 2 周期辅助化疗,其中观察组 19 例,对照组 12 例,两组比较差异无统计学意义( $P<0.05$ )。

1.2.1 放疗方案 应用 6MV X 射线行三维适形放射治疗,盆腔淋巴引流区剂量 40 Gy,全膀胱剂量 54 Gy,肿瘤瘤体加量至 60~64 Gy,每天 1 次,每周 5 d,持续 5.5~7 周。每次放疗前均排空膀胱。

1.2.2 同步化疗方案 放疗第 1 天开始接受 75 mg/ $m^2$ 的小剂量 GEM 化疗,每周 1 次,放疗前 2~4 h 开始,0.5 h 内静脉滴注完成。

### 1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 依据 WHO 的分类标准,所有治疗结束 1 个月后,患者均行影像学及膀胱镜检查,并据此评价近期疗效:(1)完全缓解(CR):可测量的病灶完全消失,时间持续 1 个月;(2)部分缓解(PR):可测量的病灶缩小 $\geq 50\%$ ,时间持续 $\geq 1$ 个月;(3)稳定(SD):病灶缩小 $<50\%$ ,或增大未超过 25%;(4)进展(PD):1 个或多个病灶增大 $\geq 25\%$ ,或出现新的病变。完全缓解或部分缓解认为治疗有效(CR+PR)。

1.3.2 不良反应 按照 RTOG 急性放射损伤进行分级,分别比较两组患者血液系统、消化系统及泌尿生殖系统的 3~4 度反应。

1.3.3 远期疗效 在所有治疗结束 3 个月开始对

患者进行随访。膀胱镜的复查在 2 年内每 4~6 个月复查 1 次,治疗 3~5 年后每 6 个月复查 1 次;治疗后 2 年内每 3 个月行影像学检查,包括盆腔 CT 或 MRI、腹部彩超及胸片等,2 年后每 6 个月复查。所有病人随访 2 年以上,记录最后 1 次随访时间,记录无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)。

1.4 统计学方法 用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较使用独立样本  $t$  检验,计数资料比较使用 $\chi^2$ 检验,PFS 和 OS 通过 Kaplan-Meier 方法来计算生存率并进行比较,并用 log-rank 法检验差异,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 近期疗效 放疗结束 1 个月后,观察组近期临床疗效有效率为 79.4%,高于对照组 55.2%,两组比较有显著性差异( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 两组患者近期疗效比较

Tab 1 Comparison of short-term curative efficacy between the two groups

组别	例数	治疗效果/例(%)				近期疗效 (CR+PR)/%
		CR	PR	SD	PD	
观察组	34	6(17.6)	21(61.8)	4(11.8)	3(8.8)	27(79.4)
对照组	29	4(13.8)	12(41.4)	8(27.6)	5(17.2)	16(55.2)
$P$		0.677	0.106	0.111	0.317	0.039

2.2 不良反应 血液系统不良反应主要为 3~4 度的白细胞、血小板减低;消化系统 3~4 度不良反应主要为严重的恶心、呕吐以及腹泻,治疗期间仅 1 例患者出现肠梗阻;3~4 度的泌尿生殖系统症状包括严重的尿频、排尿困难及肉眼血尿。其中,观察组 3~4 度不良反应发生率为 44.1%,与对照组 27.6%相比较无明显统计学差异( $P=0.174$ )。经积极处理后,两组患者症状均得到明显改善,并完成全部治疗疗程(表 2)。

表 2 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of complications between the two groups[case(%)]

组别	例数	血液系统	消化系统	泌尿生殖系统	总计
观察组	34	2(5.9)	6(17.6)	7(20.6)	15(44.1)
对照组	29	1(3.4)	1(3.4)	6(20.7)	8(27.6)
$P$		0.651	0.074	0.992	0.174

2.3 远期疗效 观察组 2 年 OS 为 79.4%,平均(21.3 $\pm$ 1.0)个月;对照组 2 年 OS 为 75.9%,平均(21.1 $\pm$ 1.1)个月,采用 log-rank 检验,两组患者 2 年 OS 无显著差异( $\chi^2=0.100$ , $P=0.752$ )(图 1)。观察组 2 年 PFS 为 73.5%,平均(20.4 $\pm$ 1.2)个月;对照组 2 年

PFS 为 48.3%, 平均 $(17.4 \pm 1.4)$ 个月, 采用 log-rank 检验, 两组患者 2 年 PFS 有显著统计学差异( $\chi^2=4.092$ ,  $P=0.043$ )(图 2)。

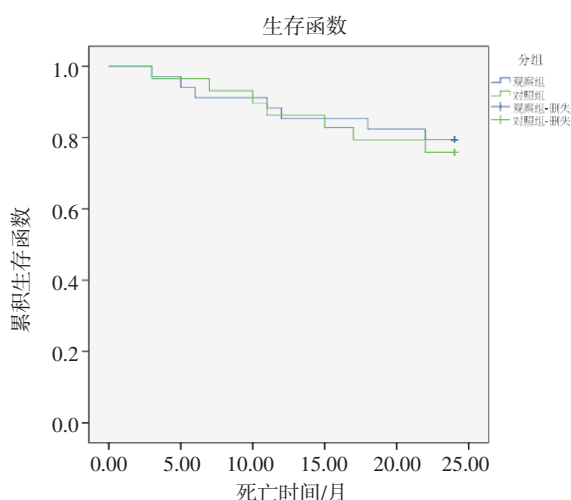


图1 观察组和对照组 OS 比较

Fig 1 Comparison of OS between the two groups

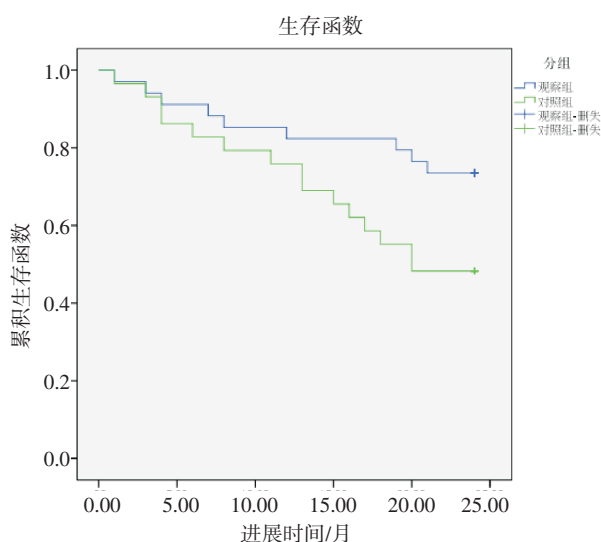


图2 观察组和对照组 PFS 比较

Fig 2 Comparison of PFS between the two groups

### 3 讨论

MIBC 患者生存率较低, 预后较差, 据统计, 其 5 年生存率约为 45%<sup>[6]</sup>。作为 MIBC 治疗的金标准, RC 有效提高了肿瘤局部控制率, 术后 5 年生存率保持在 40%–60% 之间<sup>[5]</sup>, 但同时伴随一系列并发症的出现。RC 包括行全膀胱切除、尿流改道以及双侧盆腔淋巴结清扫, 该手术范围较大, 男性要同时切除前列腺及精囊腺, 女性要同时切除子宫、双侧附件及部分阴道前壁, 因此手术时间较长, 存在术中大出血的风险, 术后并发症的发生率也较高<sup>[2]</sup>。据报道, 58% 的患者 RC 术后出现不同程度的不良事件, 术

后 90 d 内死亡率达 2.3%<sup>[7]</sup>。术后最常见的并发症为麻痹性肠梗阻, 其中不足 8.7% 的患者可并发小肠梗阻或肠痿, 约 5% 的患者可并发淋巴水肿, 其他一些严重的并发症发生率较低, 但多为致死性的, 包括深静脉栓塞、肺栓塞及心血管不良事件等<sup>[8]</sup>。MIBC 多见于老年患者, 其一般健康状况较差, 存在基础疾病较多, 因此多难以耐受手术; 另一方面, 该手术使患者胃肠道功能及性功能受到严重影响, 很大程度上降低了患者术后生活质量<sup>[9]</sup>。因此, 临床上对保留膀胱治疗 MIBC 进行了大量研究。

放射治疗主要用于恶性肿瘤, 为肿瘤三大治疗手段之一。近年来, 适形放疗以其较高的三维适形度及较小的正常组织受照范围、剂量, 在临床中得到广泛应用。有研究显示, 对膀胱癌患者行三维适形放疗, 其急性和晚期膀胱不良反应的发生率显著降低<sup>[9]</sup>。然而, 膀胱癌单纯放疗反应性较低, 且局部复发率可高达 50%<sup>[10]</sup>。一项随机对照研究将 360 例 MIBC 患者分为同步放化疗组和单纯放疗组, 结果显示, 同步放化疗组 2 年局部 PFS 及 OS 分别为 71% 和 63%, 而单纯放疗组仅为 58%<sup>[6]</sup>。本研究观察组 2 年 OS 及 PFS 分别为 79.4%、73.5%, 与既往研究结果相近。

研究显示, 一些化疗药物具有放射增敏作用, 在治疗开始的同时放疗与这些化疗药物联用, 可增加放疗对局部肿瘤的杀灭作用和化疗对远地亚临床转移病灶的杀灭作用, 减少治疗延迟时间<sup>[11]</sup>。因此, 膀胱癌放疗基础上同步化疗, 可提高局部控制率, 减少局部复发率, 起到协同增敏及相互加强的作用。

既往临床常用以铂类如顺铂为基础的同步放化疗, 但因其较大的肾毒性及其他严重不良反应的频繁发生, 老年及一般状态差的患者均难以耐受<sup>[12]</sup>。近年来, GEM 作为放疗增敏化疗药物得到了广泛关注, 并已成功用于非小细胞肺癌、胰腺癌及头颈部肿瘤等多种肿瘤的放化同步治疗<sup>[13]</sup>。GEM 是一种脱氧嘧啶的类似物, 在核激酶的作用下, 其在细胞内转化成有活性的 dFdCDP 和 dFdCTP 而发挥作用, 而其本身无细胞毒作用。GEM 在人体内主要作用于 S 期细胞, 为细胞周期特异性抗癌药, 同时可使细胞周期重新分布, 即在一定条件下使细胞由 G1 期向 S 期进展受阻, 从而使周期敏感细胞成分增加; 另外, 细胞 dATP 池在 GEM 作用下耗竭, 细胞 DNA 的生物合成受到影响, 并导致细胞凋亡<sup>[14]</sup>; 最后, 细胞 DNA 的放射性损伤修复可被 GEM 抑制, 从而起到放射增敏的效果。



GEM 具有抗瘤谱广、无交叉耐药的特点,且其毒性反应低、无毒性叠加<sup>[11]</sup>。GEM 的放射增敏作用在低剂量范围时就达高峰,提示应小剂量并在放疗前给药<sup>[15]</sup>。近期一项膀胱癌的 II 期临床试验中,每周予低剂量 GEM(100 mg/m<sup>2</sup>)同步放疗,获得了较好的疗效<sup>[16]</sup>。Atasoy 等<sup>[17]</sup>回顾性研究了 26 例 MIBC 患者接受 63 Gy 外照射同步 75 mg/m<sup>2</sup> GEM 小剂量周方案化疗,结果显示 CR 为 62.5%,5 年 PFS 及 OS 分别为 40.6%、58.5%,其中仅 19%患者因化疗毒性反应中断治疗,试验中未出现 3 度肠道或泌尿系反应,且未出现因毒性反应致放疗终止。本研究中,在对照组单纯放疗治疗的同时,观察组联合了小剂量 GEM 同步化疗,2 年 OS 未得到改善,但 2 年 PFS 较对照组显著提高,且不良反应率相近,显示出较好的局部控制率及较小的毒性反应。

本研究不足在于随访时间较短,对患者远期疗效评价不足,这可能是导致两组患者 2 年 OS 未出现差异的原因。并且由于随访难度及缺失信息过多,未对患者晚期放射损伤进行评估,仅评价了患者治疗过程中的早期急性反应。另外,本次研究为单中心回顾性研究,存在样本量不足及选择偏倚,有待临床上进一步开展前瞻性的多中心大样本研究。

综上所述,本文回顾性研究了 MIBC 患者接受 TURBT 术后放疗同步小剂量 GEM 化疗的保留膀胱综合治疗方法,并与单纯根治性放疗对比,发现放疗基础上同步小剂量 GEM 化疗可显著提高肿瘤局部控制率及复发率,在维持正常膀胱功能的同时,提高了患者生存质量。临床上需要进行前瞻性多中心试验,进一步评估 GEM 放疗增敏的疗效,并为保留膀胱的综合治疗手段提供更完善的治疗方案。

#### 参考文献:

- [1] Kerr M, Scott H E, Groselj B, et al. Deoxycytidine kinase expression underpins response to gemcitabine in bladder cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(21): 5435
- [2] 范欣荣,李汉忠,纪志刚,等.保留器官的综合治疗-膀胱癌治疗的新模式(附 107 例报告)[J].中华泌尿外科杂志,2016,37(2): 131
- [3] Choudhury A, Swindell R, Logue J P, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 733
- [4] Kaufman D S, Shipley W U, Feldman A S. Bladder cancer[J]. Lancet, 2009, 374(9685): 239
- [5] Gakis G, Efstathiou J, Lerner S P, et al. ICUD-EAU International consultation on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. Eur Urol, 2013, 63(1): 45
- [6] James N D, Hussain S A, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(16): 1477
- [7] Hautmann R E, de Petriconi R C, Volkmer B G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate[J]. J Urol., 2010, 184(3): 990
- [8] 龚虹云,宋启斌,胡伟国,等.根治性放疗与根治性手术治疗肌层浸润性膀胱癌的 Meta 分析[J].中国肿瘤,2013,22(8): 671
- [9] 沈捷,刘峡,张福泉,等.109 例膀胱癌三维适形放疗临床分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2009,18(2): 115
- [10] Cooke P W, Dunn J A, Latief T, et al. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2000,38(3): 279.
- [11] 夏永丽,霍红,刘华群,等.适形放疗联合吉西他滨及表阿霉素治疗老年晚期膀胱癌的临床观察[J].中国老年学杂志,2011,31(8): 1331
- [12] Hussain S A, Moffitt D D, Glaholm J G, et al. A phase I-II study of synchronous chemoradiotherapy for poor prognosis locally advanced bladder cancer[J]. Ann Oncol, 2001, 12(7): 929
- [13] 吴稚冰,马胜利.吉西他滨的放射增敏作用研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2004,9(2): 200
- [14] Shewach D S, Lawrence T S. Radiosensitization of human tumor cells by gemcitabine in vitro[J]. Semin Oncol,1995, 22(4 Suppl 11): 68
- [15] Crane C H, Wolff R A, Abbruzzese J L, et al. Combining gemcitabine with radiation in pancreatic cancer: understanding important variables influencing the therapeutic index[J]. Semin Oncol, 2001, 28(3 Suppl 10): 25
- [16] Choudhury A, Swindell R, Logue J P, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 733
- [17] Atasoy B M, Dane F, Alsan C I, et al. Concurrent chemoradiotherapy with low dose weekly gemcitabine in medically inoperable muscle-invasive bladder cancer patients[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(1): 91

(2016-09-04 收稿)