

非肌层浸润性膀胱癌灌注治疗的研究进展

向 涛¹, 罗家顺¹, 范诗秋²

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院泌尿外二科, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月16日

摘 要

膀胱癌是全球泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 在中国的发病率更是稳居第一, 其中70%的膀胱癌临床分型为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC), NMIBC预后良好, 但其术后易复发、易侵袭的特点更是严重影响了患者的身心健康, 给患者和社会带来沉重的经济负担。正因如此, 术后正确的辅助治疗成为了预防及降低术后肿瘤复发及侵袭危险度的关键。本文旨在综述非肌层浸润型膀胱癌灌注治疗的现状, 汇总最新的研究成果, 探讨其在临床中的应用效果, 以期为临床实践提供参考并推动该领域的进一步研究。

关键词

膀胱癌, 灌注治疗, 研究进展, 癌症治疗

Research Progress of Perfusion Therapy for Non-Muscular Invasive Bladder Cancer

Tao Xiang¹, Jiashun Luo¹, Shiqiu Fan²

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²The Second Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 16th, 2025

Abstract

Bladder cancer is one of the most common malignant tumors of urinary system in the world, and its incidence in China ranks the first. Among them, 70% of bladder cancer is clinically classified as non-invasive bladder cancer (NMIBC). NMIBC has a good prognosis, but its characteristics of easy recurrence and invasion after surgery seriously affect the physical and mental health of patients. It brings a heavy economic burden to patients and society. Because of this, the correct postoperative adjuvant therapy has become the key to prevent and reduce the risk of postoperative tumor recurrence and

invasion. The purpose of this paper is to review the current status of perfusion therapy for non-muscular invasive bladder cancer, summarize the latest research results, and discuss its clinical application effect, in order to provide references for clinical practice and promote further research in this field.

Keywords

Bladder Cancer, Intravesical Therapy, Research Progress, Cancer Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膀胱癌按有无肌层侵犯分为肌层浸润性膀胱癌和非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC), 经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是全球公认的治疗 NMIBC 的主要手术方式, 术后恢复良好, 对患者的生活影响程度较低, NMIBC 总体预后良好, 其主要问题是术后约 50%~80%患者会出现复发, 约 30%患者出现肿瘤分期进展[1]。因此, 完善的术后辅助治疗方法是降低 NMIBC 复发与死亡风险的关键因素。

2. 膀胱癌概述

膀胱癌是全球第 10 大最常见的癌症, 2018 年全球新增膀胱癌病例 54.9 万例, 死亡 20.0 万例[2]。男性膀胱癌发病率和死亡率均约为女性的 4 倍, 在男性泌尿生殖器肿瘤中列第 2 位, 仅次于前列腺癌。在国内则占首位, 且近年有增加的趋势[3][4]。严重影响患者的生活质量以及生存时间。在科技与医疗愈发发达的今天, 人们对于美好生活的期望愈发高涨, 因此, 膀胱癌的相关研究在人们的心中愈发重要。

临床上将膀胱肿瘤分为非肌层浸润性膀胱肿瘤(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱肿瘤(muscle invasive bladder cancer, MIBC)两类, 研究发现, 约 70%以上的膀胱癌患者初诊时肿瘤细胞未侵犯膀胱逼尿肌[5], 为 NMIBC。

3. 非肌层浸润性膀胱癌灌注治疗

非肌层浸润性膀胱癌现有的一线临床治疗方法中, 经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是治疗 NMIBC 的金标准, 对大部分患者的疗效满意, 但 5 年内仍约有 60%的患者复发[6], 因此必须进行术后辅助化疗, 早期手术后辅以膀胱灌注化疗被认为不仅能够有效降低患者术后复发的风险, 而且能够有效提升预后效果和生存率。膀胱内灌注治疗可以破坏电切时播散的肿瘤细胞, 杀伤电切创面的残留肿瘤细胞, 杀伤肉眼无法辨认的肿瘤组织。常用的膀胱内灌注治疗药物分为 2 大类, 即免疫制剂和化疗药物。

3.1. 不同药物在膀胱灌注中的应用

3.1.1. 膀胱免疫药物灌注治疗

膀胱免疫药物主要有卡介苗(BCG), BCG 是由减毒牛型结核杆菌悬浮液制成的灭菌苗, 具有增强巨噬细胞活动, 加强巨噬细胞吞灭肿瘤细胞的能力, 活化 T 淋巴细胞, 增强机体细胞免疫的功能[5]。1976 年 Morales 等[7]首次提出并应用卡介苗(BCG)治疗膀胱癌, 大大降低了膀胱癌患者的复发率和死亡率[8];

研究发现 NMIBC 患者 TUR-BT 术后给予卡介苗膀胱内灌注, 相较于其他膀胱灌注化疗药物, BCG 灌注后患者术后的复发率大大降低[9]。但 BCG 也有不足, 卡介苗灌注后不良反应分为局部不良反应和全身不良反应。局部不良反应有膀胱炎、有症状的肉芽肿性前列腺炎和睾丸附睾炎等; 全身不良反应有乏力、发热、关节炎、持续高热($>38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 48 h 以上)等。相比于其他膀胱灌注化疗的发生率高, 使得许多患者无法耐受。另一方面, 由于术后需要进行结核杆菌灭活处理, 所以灌注处理过程较其他药物更为繁琐[10]。

3.1.2. 膀胱化学药物灌注治疗

目前常用的灌注化疗药物主要有两类: 阿霉素类及丝裂霉素 C。阿霉素类的具体代表药物有表柔比星、吡柔比星等。表柔比星为阿霉素的同分异构体, 可选择性作用于膀胱癌细胞, 促进细胞凋亡因子的表达来诱导肿瘤细胞的凋亡, 从而抑制肿瘤生长。该药起效快, 易吸收, 且很少被正常组织所吸收。现有研究已表明, 与单纯经尿道膀胱肿瘤电切术后相比, 术后表柔比星灌注使 NMIBC 复发率降低 50% [11] [12]。表柔比星与吡柔比星相对于卡介苗的不良反应较轻[13], 目前已广泛应用于临床治疗。其他膀胱灌注化学药物有噻替哌、羟喜树碱、吉西他滨等, 但不同药物作用机制不同, 带来的整体效益也不尽相同[14], 需要临床医生结合实际来挑选合适的治疗方案。

3.2. 不同灌注方案的应用

热化学灌注治疗(Chemohyperthermia, CHT)是膀胱灌注化疗联合热疗的一种治疗 NMIBC 的治疗方法。大量研究表明, 热疗与化疗具有协同效应, 热疗可通过破坏黏膜层细胞结构而增加黏膜细胞之间的间隙, 增强灌注药物吸收和转运[15], 使其效果优于一般灌注化疗。国外一项研究进行了长达 10 年的随访, 发现热灌注与常规灌注相比, 热灌注可以明显降低肿瘤复发率及无肿瘤生存率[16]。目前临床上主要的灌注药物为表柔比星, 吡柔比星、丝裂霉素 C、吉西他滨等。王玉呈等临床研究发现表柔比星热灌注与常规灌注组相比, 术后复发率降低了 20% [17]。这是很大的进步, 但目前的热灌注治疗方案并不完善, 各大指南的推荐也各不一致: 包括化疗药物的选择、药物剂量大小及热灌注化疗的时机、时间长短、频率等, 需要大量的临床研究来使其标准化。

电化学疗法(electromotive drug administration, EMDA): 将脉冲电场和药物化疗相结合进行癌症治疗的技术称为电化学疗法, 该技术可以增强药物在组织内的渗透能力从而提高药物的细胞毒性效果。有数据表明, 连续使用 EMDA 灌注 BCG, 相较于单独使用 BCG 可增加无复发生存期同时降低进展率[18] [19]。

4. 结论与展望

综上所述, 随着医疗技术的发展, 临床上对于 NMIBC 的治疗手段百花齐放, 各种药物及治疗方案都各有千秋。这使我们需要通过大量的临床研究, 来探索其中的奥秘, 分析它们的优点与缺点, 并结合临床实际情况来组合搭配。相信我们能在不久的将来制定出更多更好的治疗方案来为 NMIBC 的患者带来福音。

参考文献

- [1] Hall, M.C., Chang, S.S., Dalbagni, G., Pruthi, R.S., Seigne, J.D., Skinner, E.C., *et al.* (2007) Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update. *Journal of Urology*, **178**, 2314-2330. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.003>
- [2] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
- [3] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89-95.
- [4] Lopez-Beltran, A., Bassi, P., Pavone-Macaluso, M. and Montironi, R. (2004) Handling and Pathology Reporting of

- Specimens with Carcinoma of the Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. *European Urology*, **45**, 257-266. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.09.018>
- [5] Zhang, J., Wang, Y., Weng, H., Wang, D., Han, F., Huang, Q., *et al.* (2019) Management of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Quality of Clinical Practice Guidelines and Variations in Recommendations. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1054. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6304-y>
- [6] 唐多才, 周术奎, 张桂银, 等. 非肌层浸润性膀胱癌行初次经尿道膀胱肿瘤电切术的术后复发危险因素分析[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(5): 478-483.
- [7] Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A.W. (2017) Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *Journal of Urology*, **197**, S142-S145. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.101>
- [8] 周秋根, 姜睿. 浅表性膀胱癌的治疗现状与进展[J]. 西南军医, 2008, 10(5): 100-102.
- [9] Redelman-Sidi, G., Glickman, M.S. and Bochner, B.H. (2014) The Mechanism of Action of BCG Therapy for Bladder Cancer—A Current Perspective. *Nature Reviews Urology*, **11**, 153-162. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15>
- [10] 司占南. 吡柔比星膀胱热灌注化疗降低高级别非肌层浸润性膀胱癌电切术后复发疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [11] 吴海超, 陈振杰, 付什, 等. 长期与短期膀胱内灌注表柔比星预防非肌层浸润性膀胱癌复发的比较: Meta 分析和系统评价[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(10): 812-819.
- [12] 方晓. 表柔比星膀胱灌注联合经尿道电切术治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(7): 87-88.
- [13] 肖祥书. 吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的有效性和药理分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(4): 33-34.
- [14] 孟涛, 王纪科, 刘锦波, 等. 吉西他滨与表柔比星序贯辅助治疗经尿道膀胱肿瘤切除术后非肌层浸润性膀胱癌的效果研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(6): 738-741.
- [15] 李靖, 王斌, 张震, 等. 膀胱灌注流量及膀胱充盈程度在膀胱热灌注化疗中的应用[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(15): 2167-2169.
- [16] Colombo, R., Salonia, A., Leib, Z., Pavone-Macaluso, M. and Engelstein, D. (2010) Long-term Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Thermochemotherapy with Mitomycin-C Alone as Adjuvant Treatment for Non-muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *BJU International*, **107**, 912-918. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09654.x>
- [17] 王玉呈. 浅表性膀胱肿瘤术后表柔比星热灌注化疗效果观察[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2017.
- [18] Jung, J.H., Gudeloglu, A., Kiziloz, H., Kuntz, G.M., Miller, A., Konety, B.R., *et al.* (2017) Intravesical Electromotive Drug Administration for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 9, CD011864. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011864.pub2>
- [19] Di Stasi, S.M., Giannantoni, A., Giurioli, A., Valenti, M., Zampa, G., Storti, L., *et al.* (2006) Sequential BCG and Electromotive Mitomycin versus BCG Alone for High-Risk Superficial Bladder Cancer: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **7**, 43-51. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70472-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70472-1)