

- [13] REHRER N J, MCLAY-COOKE R T, SIMS S T. Nutritional strategies and sex hormone interactions in women. in sex hormones, exercise and women[M]. Cham: Springer International Publishing, 2017; 87-112.
- [14] EL MELIEGY A, MOTAWI A, EL SALAM M A A. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man[J]. Arab J Urol, 2018, 16(1): 140-147.
- [15] SVALHEIM S, SVEBERG L, MOCHOL M, et al. Interactions between antiepileptic drugs and hormones[J]. Seizure, 2015, 28(S1): 12-17.
- [16] 陈莹. 不同非典型抗精神病药物对精神分裂症性激素水平的影响[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(25): 132-134.
- [17] 高红梅. 系统性红斑狼疮女性患者血清性激素水平的变化[J]. 医学检验与临床, 2017, 28(1): 16-18.
- [18] BOWEN R A, REMALEY A T. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays[J]. Biochem Med (Zagreb), 2014, 24(1): 31-44.
- [19] 张天娇, 汪静, 曾洁, 等. 血清雌二醇和睾酮标准物质候选物同步稳定性研究[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(4): 306-309.
- [20] HERATI A S, CENGIZ C, LAMB D J. Assays of serum testosterone[J]. Urol Clin North Am, 2016, 43(2): 177-184.
- [21] GUNNESS A, PAZDERSKA A, AHMED M, et al. Measurement of selected androgens using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in reproductive age women with Type 1 diabetes[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1727-1734.
- [22] LIPPI G, PLEBANI M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(4): 519-522.
- [23] GULBAHAR O, KONCA D C, AKTURK M, et al. A case with immunoassay interferences in the measurement of multiple hormones[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6): 2147-2153.
- [24] KRASOWSKI M D, DREES D, MORRIS C S, et al. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction[J]. BMC Clin Pathol, 2014, 14(1): 33-45.
- [25] CEMIN R, DAVES M. Pre-analytic variability in cardiovascular biomarker testing[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(10): E395-E401.
- [26] HASANATO R, BREARTON S, ALSHEBANI M, et al. Effects of serum indices interference on hormonal results from the Abbott Architect i2000 immunoassay analyser[J]. Br J Biomed Sci, 2015, 72(4): 151-155.
- [27] 陈佩宣, 杨春生, 吴细妹, 等. 化学发光免疫分析法几个常见问题及处理办法[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 2012-2014.
- [28] KARON B S, WOCKENFUS A M, HARTUNG K J, et al. Comparing analytical outliers and the percent of emergency department patients with results above the 99th percentile upper reference limit for 2 conventional and one high sensitivity troponin assay[J]. Clin Biochem, 2018, 53(1): 104-109.
- [29] STRATHMANN F G, KA M M, RAINEY P M, et al. Use of the BD vacutainer rapid serum tube reduces false-positive results for selected Beckman Coulter Unicel DxI immunoassays[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(2): 325-329.

(收稿日期: 2019-01-26 修回日期: 2019-04-25)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.045

非肌层浸润性膀胱癌术后辅助热灌注化疗的研究进展

黄小龙, 张思州 综述, 温 鹏[△] 审校

重庆市合川区人民医院泌尿外科, 重庆 401520

关键词: 非肌层浸润性膀胱癌; 经尿道膀胱肿瘤电切术; 热灌注化疗

中图法分类号: R737.14

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)16-2415-04

膀胱癌是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤, 在全球范围内其发病率居全身恶性肿瘤的第 11 位, 在我国其发病率居泌尿生殖系统恶性肿瘤之首^[1]。按照肿瘤浸润膀胱壁深度可将膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌。在初发的膀胱癌中, NMIBC 为主要类型, 约占 70%^[2]。经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)因微创性、患者痛苦小、术后恢复快、且可以进行多次电切等特点在临床上广泛开展, 已成为治疗 NMIBC 的首选手术方式。然而膀胱

肿瘤术后具有易复发的特性, 有研究报道, TURBt 术后复发率为 60%~70%^[3]。因此, NMIBC TURBt 术后给予辅助性膀胱灌注化疗以降低肿瘤复发率已在业内形成共识。近年的研究显示, 膀胱热灌注化疗(HIVEC)能使热疗和化疗产生协同效应, 从而进一步降低 NMIBC TURBt 术后的复发率, 提升抗肿瘤治疗效果, 已在泌尿外科肿瘤治疗领域引起广泛关注^[4]。本文将 HIVEC 在 NMIBC TURBt 术后的研究及应用进行综述。

[△] 通信作者, E-mail: wenpengboy@yeah.net。

1 HIVEC 的理论机制

膀胱癌在病理组织学上主要以尿路上皮癌为主, 约占 90% 以上, 尿路上皮癌已被证明对吉西他滨、吡柔比星、丝裂霉素、羟喜树碱等化疗药物敏感。因此, 对于 NMIBC, 在 TURBt 术后推荐给予辅助性膀胱灌注化疗^[5]。HIVEC 是在进行膀胱灌注化疗时, 将化疗药物升温、加热至设定温度, 使化疗药物在与膀胱组织细胞发生作用时处于相对较高的温度, 通过热能提高化疗药物的热动力学效应, 从而增强化疗药物的灌注疗效。HIVEC 以热疗作为理论基础: 肿瘤细胞对热作用具有敏感性^[6], 从而在膀胱灌注时发挥热疗和化疗药物的协同作用。因此, 热疗在肿瘤治疗领域也被视为继手术、化疗、放疗、免疫治疗后的第 5 种治疗手段。

1.1 热疗对肿瘤细胞具有直接杀伤作用 COLOMBO 等^[6] 研究报道, 正常的组织细胞可以在 47℃ 的高温条件下持续耐受 1 h, 而肿瘤细胞只能耐受 43℃ 持续 1 h, 因此, 43℃ 被称为肿瘤细胞不可耐受的临界温度, 由此奠定了肿瘤热疗学说的理论基础。HIVEC 也正是利用了正常组织细胞和肿瘤细胞对热的耐受能力不同, 从而达到在不损伤正常组织细胞的前提下, 促进肿瘤细胞凋亡的作用。热疗对肿瘤细胞的杀伤作用主要通过以下几方面来实现^[7-9]: (1) 肿瘤细胞在高温条件下 DNA 会发生受损改变, 起修补作用的聚合酶在高温下活性降低, DNA 修补受阻, 促进肿瘤细胞凋亡。(2) 热疗可导致肿瘤组织血管损伤。这是由于肿瘤组织的血管具有杂乱扭曲、神经感受器不健全的特点。在高温状况下, 由于血管对温度的感受性差, 肿瘤血管内血流并没有明显增加, 易引起血管闭塞或血栓形成, 从而导致肿瘤细胞缺血缺氧。(3) 肿瘤细胞发生热损伤时可合成热休克蛋白, 激活自身免疫细胞对肿瘤的杀伤作用。(4) 热疗可增加肿瘤细胞内的溶酶体活性, 释放自身消化酶, 对肿瘤细胞造成损伤。(5) 热疗可以抑制肿瘤血管内皮的生成, 减少肿瘤的血供, 达到抑制肿瘤生长的目的。

1.2 热疗与化疗可产生协同抗肿瘤效应 热疗或化疗的单一应用已成为抗肿瘤治疗的有效手段。相关临床研究表明, 二者联合的新型治疗形式可产生协同抗肿瘤效应^[10-11], 在肿瘤治疗领域引起广泛关注, HIVEC 也由此应运而生, 成为 NMIBC 术后的新型灌注形式。HIVEC 产生协同效应的主要机制有: (1) 高热可提高化疗药物的分子运动, 增加化疗药物与肿瘤靶细胞的结合率, 提高抗肿瘤药物的有效率; (2) 热疗状况下可导致肿瘤细胞的细胞膜破坏, 使其通透性增加, 使化疗药物更易进入肿瘤细胞内发挥抗癌活性; (3) 肿瘤中心组织常处于乏氧状态, 对化疗敏感性较差, 而热疗时瘤体中心部位因供血的血管扭曲杂

乱, 热扩散性能差, 可达到较高温度, 增强肿瘤中心部位癌细胞的热损伤, 弥补瘤体中心部位化疗效果差的缺陷; (4) 热疗对 S 期肿瘤细胞的杀伤作用较强, 而化疗往往对非 S 期的肿瘤细胞作用较强, 二者可相互补充; (5) 热疗可降低肿瘤细胞化疗耐药的发生概率, 增强肿瘤细胞的化疗敏感性^[12-14]。

2 HIVEC 的临床应用研究

NMIBC 术后的高复发率是医生面临的棘手问题。目前已有临床研究数据表明, HIVEC 可进一步降低术后肿瘤复发率, 能够使膀胱肿瘤患者获益, 减轻社会经济负担。

COLOMBO 等^[15] 开展的一项长期随机对照研究中共纳入 83 例行 TURBt 完整切除肿瘤后的 NMIBC 患者, 试验组 (42 例) 给予 $(42 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 的丝裂霉素 HIVEC, 对照组 (41 例) 给予丝裂霉素 (膀胱) 常温灌注化疗。研究结果显示, 2 年内试验组肿瘤复发率 (17.1%) 明显低于对照组 (57.5%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 试验组和对照组 10 年无肿瘤进展率分别为 53%、15% ($P < 0.01$)。该研究还得出 10 年内试验组和对照组的膀胱保留率分别为 86%、79%, 进而提示 HIVEC 可降低 NMIBC 的进展率。此外, 在 LAMMERS 等^[16] 开展的一项系统评价中, 共纳入 22 项临床试验, 结果表明 NMIBC TURBt 术后行丝裂霉素 HIVEC 可较丝裂霉素常温灌注化疗减少肿瘤复发率, 并且能够提高患者膀胱保留率, 可使 87.6% 的 NMIBC 患者继续保留膀胱。HIVEC 被视为一项可使膀胱肿瘤患者明显获益的重要治疗手段。另外在 LONGO 等^[17] 报道的系统评价中也得出 HIVEC 可提高抗肿瘤疗效、减少肿瘤复发率以及可增加膀胱保留率的类似结论。

刘清源等^[18] 开展的一项关于 NMIBC 术后 HIVEC 与常温灌注化疗的疗效对比研究中, 共 288 例术后病检结果证实为 NMIBC 的患者入组, 术后均给予丝裂霉素膀胱灌注化疗, 按照灌注方式不同分为 HIVEC 组 (134 例) 和常温灌注对照组 (154 例), 两组患者病理分级及临床分期等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 中位随访时间为 33 个月。研究结果显示, HIVEC 组和对照组 3 年内肿瘤总复发率分别为 24.63%、37.66% ($P < 0.05$), 两组患者的膀胱刺激症状、胃肠道反应、血尿、发热等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。王俞等^[19] 开展的临床研究也得出, NMIBC 术后给予吡柔比星 HIVEC 可有效降低术后 2 年肿瘤复发率, 且不增加不良反应的发生率。另外在一项关于吉西他滨 HIVEC 的临床研究中, 研究结果也显示 NMIBC TURBt 术后吉西他滨 HIVEC 可降低肿瘤复发率, 且不增加膀胱灌注化疗的不良反应发生率^[20]。

卡介苗(BCG)是目前公认的 NMIBC 最为有效的灌注治疗药物,欧洲泌尿外科学会(EAU)最新指南建议将 BCG 膀胱灌注作为中高危 NMIBC 的推荐治疗方案^[21],然而仍然有约 50%接受 BCG 治疗的患者 5 年内出现肿瘤复发或者进展为肌层浸润性膀胱癌。目前业内将接受 BCG 治疗后仍在 6~9 个月内出现肿瘤复发的患者视为对 BCG 治疗不敏感者^[22],并且该类患者往往预后较差。虽然根治性膀胱切除术是目前治疗 BCG 不敏感 NMIBC 的首选方案,但因根治性膀胱切除手术创伤大、术后生活质量差以及患者自身无法耐受手术等因素,仍有部分患者主观上不愿意接受根治手术^[23]。在 DE JONG 等^[24]开展的一项对 BCG 治疗不敏感的 NMIBC 患者(52 例)研究中,入选患者出现 BCG 治疗不敏感后,给予 ≥ 5 次的丝裂霉素 41~43 °C HIVEC,中位随访时间为 14 个月,结果显示该研究的中位无疾病进展期为 17.7 个月。该研究结果提示,HIEVC 可作为 BCG 治疗不敏感的 NMIBC 患者的有效治疗手段,并且可能具有避免或者推迟实施根治性膀胱切除术的潜在效果。此外,VAN VALENBERG 等^[25]在一项膀胱原位癌的回顾性研究中,共纳入 150 例研究对象,研究结果显示,HIEVC 可使膀胱原位癌患者获益,对于 BCG 治疗不敏感的膀胱原位癌患者,HIEVC 可使其 3 年内的肿瘤进展风险处于较低水平,可减少 3 年内膀胱根治性切除的发生率,并且还将 HIEVC 视作高危膀胱癌患者行根治性膀胱切除术的一种可选择替代方式。

3 HIEVC 的技术应用和相关不良反应

随着医疗设备的不断更新升级,HIEVC 的灌注方式已由原始的直接加热灌注发展为高精度的恒温灌注。目前 HIEVC 的热灌注形式丰富多样,其中应用较为广泛的热传递设备有 SB-TS101 热灌注系统、Synergo 系统、BSD-2000 热传导系统以及我国自主研发的 BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗系统。热灌注设备的不断涌现,既保证了 HIVEC 发挥热疗作用时的最佳温度(43 ± 2)°C,同时也避免了对正常组织的过热损伤。因此,近年来国内外的临床研究中 HIEVC 发生热损伤的报道率较低。HIEVC 本质上是局部化疗,其全身反应相对较少,虽然有报道称 HIEVC 在高温条件下可增加化疗药物的血液吸收,但并没有因为血药浓度的增加而发生严重的不良反应,且在该研究中患者的主观感受和血药浓度数据都表明 HIVEC 具有安全性^[26]。在目前开展的 HIEVC 临床研究中,已有较多的研究结果称 HIEVC 并不增加化疗不良反应的发生率^[18-20],甚至有小样本研究称,HIEVC 可减少膀胱灌注化疗的不良反应^[27]。HIEVC 的不良反应仍主要表现为化疗药物灌注后的不良表现,常见的有膀胱刺激征、血尿、膀胱痉挛、泌尿道感染等^[28]。

4 结 语

综上所述,NMIBC TURBt 术后辅以 HIEVC 可发挥热疗和化疗的协同作用,增强抗肿瘤疗效,能够进一步降低膀胱肿瘤复发率、提高膀胱保留率,且不增加化疗的不良反应。随着对 HIEVC 的不断深入研究和热灌注化疗技术的不断革新,笔者相信 HIEVC 将会有更广阔的应用前景,给患者带来更大的收益。

参考文献

- [1] JEMAL A,BRAY F,CENTER M M,et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [2] 顾方六. 尿路上皮肿瘤的诊断和治疗[M]//吴阶平. 吴阶平泌尿科学. 济南:山东科学技术出版社,2004:959-980.
- [3] GONTERO P,SYLVESTER R,PISANO F,et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with bacillus calmette-guerin: results of a retrospective multicenter study of 2 451 patients[J]. Eur Urol,2015,67(1):74-82.
- [4] SOUSA A,PINEIRO I,RODRIGUEZ S A,et al. Recirculant hyperthermic IntraVesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Int J Hyperthermia,2016,32(4):374-380.
- [5] 那彦群,叶章群,孙光,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:37-39.
- [6] COLOMBO R,MOSCHINI M. Role of the combined regimen with local chemotherapy and Mw-induced hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer management;a systematic review[J]. Urologia,2013,80(2):112-119.
- [7] HAN S I,DUONG H Q,CHOI J E,et al. Hyperthermia switches glucose depletion-induced necrosis to apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells[J]. Int J Oncol,2008,32(4):851-860.
- [8] WAN J,WU W. Hyperthermia induced HIF-1 α expression of lung cancer through AKT and ERK signaling pathways[J]. J Exp Clin Cancer Res,2016,35(1):119-129.
- [9] LEE J,HIMORI K,TATEBAYASHI D,et al. Response of heat shock protein 72 to repeated bouts of hyperthermia in rat skeletal muscle[J]. Physiol Res,2015,64(6):935-938.
- [10] KIM D H,GUO Y,ZHANG Z L,et al. Temperature-Sensitive magnetic drug carriers for concurrent gemcitabine chemohyperthermia[J]. Adv Health Mater,2014,3(5):714-724.
- [11] MARULLI G,MAMMANA M,COMACCHIO G M. Pleural recurrences of thymoma:role and effectiveness of intrathoracic chemohyperthermia[J]. J Thorac Dis,2017,9(10):3557-3559.
- [12] LEE H,KIM S,CHOI B H,et al. Hyperthermia improves therapeutic efficacy of doxorubicin carried by mesoporous

- silica nanocontainers in human lung cancer cells[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(7):698-707.
- [13] OWUSU R A, ABERN M R, INMAN B A. Hyperthermia as adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:262313[2018-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24073396%20>.
- [14] FREY B, WEISS E M, RUBNER Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(6):528-542.
- [15] COLOMBO R, SALONIA A, LEIB Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMI-BC)[J]. *BJU Int*, 2011, 107(6):912-918.
- [16] LAMMERS R J, WITJES J A, INMAN B, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscleinvasive bladder cancer; a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(1):81-93.
- [17] LONGO T A, GOPALAKRISHNA A, TSIVIAN M, et al. A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(4):381-389.
- [18] 刘清源, 段小雨, 王灵点, 等. 非肌层浸润型膀胱癌术后膀胱热灌注化疗与常温灌注化疗的疗效对比分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(2):174-175.
- [19] 王俞, 李煜罡, 洪健, 等. TUR-BT 术后膀胱热灌注化疗治疗非肌层浸润性膀胱癌临床应用初探[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(12):903-906.
- [20] 郭学敬, 王民, 师磊, 等. 老年高危非肌层浸润性膀胱癌患者 TURBt 后即刻吉西他滨膀胱热灌注与常温灌注化疗的临床观察[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(10):821-824.
- [21] BABJUK M, BÖHLE A, BURGER M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder; update 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3):447-461.
- [22] KAMAT A M, SYLVESTER R J, BOHLE A, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-Invasive bladder cancer; recommendations from the international bladder cancer group[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1935-1944.
- [23] KAMAT A M, COLOMBEL M, SUNDI D, et al. BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer; recommendations from the IBCG[J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(4):244-255.
- [24] DE JONG J J, HENDRICKSEN K, ROSIER M, et al. Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer patients[J]. *Bladder Cancer*, 2018, 4(4):395-401.
- [25] VAN VALENBERG F, KAJTAZOVIC A, CANEPA G, et al. Intravesical radiofrequency-induced chemohyperthermia for carcinoma in situ of the urinary bladder; a retrospective multicentre study[J]. *Bladder Cancer*, 2018, 4(4):365-376.
- [26] 王斌, 崔书中, 雷鸣, 等. 丝裂霉素在膀胱癌热化疗中的药代动力学研究[J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(7):889-892.
- [27] 周青榆, 黎逢弟, 梁肖华, 等. 吡柔比星药液膀胱热灌注治疗膀胱肿瘤的效果观察[J]. *临床护理杂志*, 2015, 14(3):37-39.
- [28] SOUSA A, INMAN B, PIÑEIRO I, et al. A clinical trial of neoadjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) for treating intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(3):166-170.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-03-12)

(上接第 2408 页)

- 及 Cyfra21-1 水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(2):137-140.
- [7] 王丽娜, 付英霞, 张凤林, 等. 培美曲塞和多西他赛对非小细胞肺癌化疗患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(7):686-689.
- [8] KANG X, SONG X. P1. 07-029 correlation study between plasma sPD-L1 and the efficacy and prognosis of patients with Non-Small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11):S2007.
- [9] 尹婉宜, 沈扬, 张丽红. PLT、MPV、PCT 与 PDW 在特发性血小板减少性紫癜诊断中的应用价值[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3):420-422.
- [10] LIU Y, LIU X, XU L, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of treatment efficacy and prognosis for brain metastases in lung cancer patients after radiotherapy: a preliminary study[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7):865-873.
- [11] 张艳芳, 夏金, 李醒亚, 等. 化疗前后 NLR、血小板计数对评估晚期非小细胞肺癌患者预后的价值[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(7):490-494.
- [12] XU W, LIU D, YANG Y, et al. Association of CHEK2 polymorphisms with the efficacy of platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer in Chinese never-smoking women[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(9):2519-2529.
- [13] 成厚丕, 兰军. 原发性肝癌介入治疗前后患者凝血、纤溶功能和血小板变化的临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(4):656-658.
- [14] 宋国强, 陈飞, 陈墩顺, 等. 非小细胞肺癌患者凝血功能及血小板异常的相关因素分析[J]. *浙江医学*, 2018, 40(4):361-364.

(收稿日期:2018-12-10 修回日期:2019-02-12)