

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.01.015

· 临床研究 ·

表浅性膀胱癌术后膀胱灌注卡介苗随机对照试验的 Meta 分析

李嘉, 陈国俊(青海大学附属医院 泌尿外科, 青海 西宁 810000)

[摘要] 目的: 对表浅性膀胱癌术后膀胱灌注卡介苗的有效性和安全性进行系统评价。方法: 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库关于表浅性膀胱癌术后膀胱灌注卡介苗的随机对照试验文献, 2 名评价员独立对纳入文献进行质量评价和数据提取, 用 Cochrane 网提供的 RevMan 5.0 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 5 篇随机对照试验(共 450 例患者)文献。Meta 分析结果显示: 术后卡介苗灌注与单纯手术相比, 在膀胱癌复发率[RR = 0.64, 95% CI(0.52, 0.80)], 膀胱炎发生率[RR = 50.63, 95% CI(14.57, 175.90)], 血尿[RR = 18.28, 95% CI(5.23, 63.85)], 发热[RR = 21.93, 95% CI(6.32, 76.02)], 不适感[RR = 10.23, 95% CI(2.06, 50.81)], 恶心[RR = 4.67, 95% CI(0.83, 26.31)] 方面差异有统计学意义。提示术后卡介苗灌注在预防膀胱癌复发方面效果好, 但发生不良反应的概率高。结论: 与单纯手术相比, 表浅性膀胱癌术后应用卡介苗膀胱灌注减少了肿瘤的复发率, 但是不良反应亦增加。

[关键词] 表浅性膀胱癌; 膀胱灌注; 卡介苗; Meta 分析

[中图分类号] R737.14; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)01-0070-05

Intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guérin following transurethral resection in patients with superficial bladder cancer: A Meta-analysis of randomized controlled trials

LI Jia, CHEN Guo-jun (Department of Urological Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) following transurethral resection (TUR) in patients with superficial bladder cancer. **Methods:** We searched PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Scientific Journal Full-text Database, and Chinese Journal Full-text Database for randomized controlled trials (RCTs) for studies about intravesical therapy with BCG following TUR in patients with superficial bladder cancer. Two reviewers independently evaluated the quality of the included studies and extracted the data. The data were analyzed using Review Manager 5.0 provided by Cochrane collaboration. **Results:** Five RCTs (totaling 450 patients) were finally included in the present study. The results showed that there were significant differences in recurrence rates ([RR = 0.64, 95% CI [0.52, 0.80]], cystitis (RR = 50.63, 95% CI [14.57, 175.90]), haematuria (RR = 18.28, 95% CI [5.23, 63.85]), fever (RR = 21.93, 95% CI [6.32, 76.02]), malaise (RR = 10.23, 95% CI [2.06, 50.81]), and nausea (RR = 4.67, 95% CI [0.83, 26.31]) between the intravesical therapy with BCG following TUR group and TUR alone group, indicating that intravesical therapy with BCG following TUR was better than TUR alone in preventing the recurrence of bladder cancer, but with more adverse effects. **Conclusion:** Compared with TUR alone, intravesical therapy with BCG following TUR appears to decrease the tumor recurrence in patients with superficial bladder cancer, but with more adverse effects.

[Key words] superficial bladder cancer; transurethral resection; Bacillus Calmette-Guérin; Meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(1): 70-74]

[作者简介] 李嘉(1976-), 男, 土族, 青海西宁人, 主治医师, 主要从事泌尿外科的诊疗工作。E-mail: lijiahouzhi@163.com

[通信作者] 陈国俊(CHEN Guo-jun, corresponding author), E-mail: lijiahouzhi@163.com

[网络出版] 2011-01-25; <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110125.1122.030.html>

膀胱癌的发病率逐年升高^[1],大约 80% 的膀胱癌为表浅性膀胱癌,即癌组织局限于黏膜层和黏膜下层,不侵犯肌层^[2]。目前经尿道膀胱肿瘤切除术仍是表浅性膀胱癌的标准治疗方案^[3],但术后有 40% ~ 80% 的患者会在 1 年内复发^[4],因此术后常在膀胱内灌注抗肿瘤药物来预防肿瘤复发。1976 年 Morales 等^[5]第一次将卡介苗用于膀胱灌注治疗表浅性膀胱癌,沿用至今,其确切的作用机制尚不清楚。Bohle 等^[6]的研究表明,卡介苗能刺激宿主局部的免疫应答,产生 IL-1、IL-2、TNF 等细胞因子,通过激活细胞免疫反应而抑制肿瘤的复发。卡介苗可以减少表浅性膀胱癌术后肿瘤的复发,但其不良反应如膀胱炎、血尿、发热等不容忽视。当前有很多相关研究,但各研究评价指标不一,研究结果并不一致^[7-11]。因此,本研究检索了相关的随机对照试验文献,拟用 Meta 分析评价表浅性膀胱癌术后膀胱灌注卡介苗的有效性和安全性,以期临床决策提供依据。

1 材料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或是半随机对照试验(quasi-randomized controlled trial, qRCT),无论是否采用盲法或是分配隐藏。(2)研究对象:①细胞学或是病理学证实为表浅性膀胱癌的患者;②除了试验组术后接受卡介苗以外,其余治疗均一致;③重要器官功能基本正常;④受试对象:种族、国籍、地域、年龄不限;⑤排除对生物制品有过敏史及过敏体质者、孕妇及哺乳期妇女;⑥排除失访率大于 20% 的文献。(3)干预措施:术后卡介苗灌注和单纯手术组。(4)测量指标:复发率(recurrence rate),不良反应(adverse effect)。

1.2 文献检索

1.2.1 检索词 英文检索词为 Bacille Calmette-Guérin, BCG vaccine, bladder neoplasms, bladder cancer, carcinoma of bladder, immune therapy, biological therapy, surgery, resection。中文检索词为膀胱癌、膀胱肿瘤、BCG、卡介苗、结核菌苗、免疫治疗、手术、切除术。

1.2.2 数据库 Cochrane Library(2010 年第 2 期),PubMed(1966-01 - 2010-06),EMBASE(1974-01 - 2010-06),CBM(1978-01 - 2010-06),中文科技期刊全文数据库(CSJD,1989-01 - 2010-06),中国期刊全文数据库(CJFD,1994-01 - 2010-06)。

1.2.3 其他检索 检索全球重要的学术机构网站 ASCO、ESMO,手工检索相关领域的中文杂志,查阅已纳入文献的参考文献,与本领域专家、药厂、通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息。用 Google、Medical Martix 等搜索引擎在互联网上查找相关的文献。

1.3 文献筛选及资料提取

两位研究者独立阅读所获文献的题目及摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,对有分歧而难以确定其是否纳入的文献通过讨论或由第三研究者决定其是否纳入。两位研究人员独立地对符合纳入标准的试验进行资料提取,填写资料提取表格,并交叉核对提取的资料,缺乏的资料与临床试验人的负责人联系予以补充。对于重复发表的文献选取报道最新和最全面的文献。

1.4 文献质量评价

按 Cochrane 5.0 系统评价手册评价纳入 RCT 的方法学质量,包括随机序列的产生、分配方案隐藏、盲法实施、结果数据的完整性、选择性结果报道偏倚、其他偏倚。两位研究者独立评价文献质量,如遇分歧时通过讨论或联系原作者确定。

1.5 统计分析处理

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.0 统计软件。计数资料采用风险比(risk ratio, RR),各效应量均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。分析临床异质性,根据可能原因划分亚组。当亚组内各研究间有统计学同质性($I^2 < 50%$, $P > 0.05$),采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析。反之,如各研究间存在统计学异质性($I^2 > 50%$, $P < 0.01$),若无明显临床异质性时,可采用随机效应模型进行分析;若存在明显的临床和方法学异质性时,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得文献 128 篇,通过阅读题名、摘要,排除非随机对照试验、重复发表、非临床试验、与干预措施不符的文献 111 篇,剩余 17 文献通过阅读全文来筛选。通过初筛、复筛,最终纳入 5 篇随机对照试验文献。文献筛查流程图见图 1。纳入文献中各研究的试验组和对照组基线具有可比性。共有 450 例患者纳入,其中术后卡介苗灌注组 232 例患者,单纯手术组 218 例患者。术后卡介苗灌注组的中位年龄数是 65 岁,单纯手

术组的中位年龄数是 64 岁;纳入研究最短的随访时间为 14 月,最长的为 36 月。

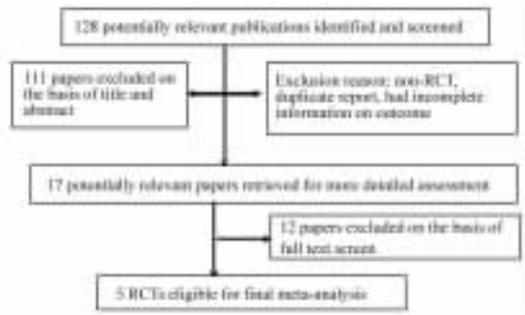


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow diagram of literature searching and selection

2.2 纳入文献的研究方法学质量评价

5 篇文献中研究均为随机对照试验,均描述具体的随机方法且随机方法均正确,有 4 篇文献的研究分配隐藏均正确^[7-9,11],所有研究均未使用盲法。

2.3 Meta 分析结果

纳入 5 篇文献均报道了术后肿瘤复发率。Meta 分析结果显示:表浅性膀胱癌术后灌注卡介苗与单纯的手术相比在肿瘤复发率 [RR = 0.64, 95% CI (0.52, 0.80)] 方面差异有统计学意义,纳入研究间无异质性($I^2 = 42\%$, $P = 0.14$),采用固定效应模型分析,见图 2。提示术后卡介苗灌注组的肿瘤复发率比单纯手术组低。

5 篇文献均报道了膀胱灌注卡介苗的不良反应。Meta 分析结果显示:表浅性膀胱癌术后应用膀胱灌注卡介苗与单纯手术相比在膀胱炎发生率 [RR = 50.63, 95% CI (14.57, 175.90)]、血尿 [RR = 18.28, 95% CI (5.23, 63.85)]、发热 [RR = 21.93, 95% CI (6.32, 76.02)]、不适感 [RR = 10.23, 95% CI (2.06, 50.810)]、恶心 [RR = 4.67, 95% CI (0.83, 26.31)] 方面差异有统计学意义,纳入研究间无异质性(图 3)。提示表浅性膀胱癌术后卡介苗灌注组的不良反应比单纯手术组高。

表 1 纳入文献的研究方法学质量评价

Tab.1 Quality assessment of included literatures

Literature	Randomization	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Pinsky (1985) ^[7]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Unclear
Lamm (1985) ^[8]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Unclear
Yamamoto(1990) ^[9]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Unclear
Melekos(1990) ^[10]	Adequate	Unclear	Not used	Yes	Yes	Unclear
Krege (1996) ^[11]	Adequate	Adequate	Not used	Yes	Yes	Unclear

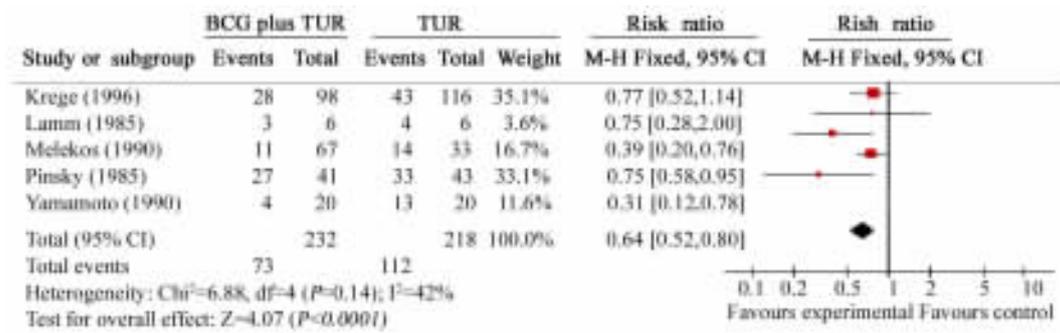


图 2 卡介苗膀胱灌注治疗浅表性膀胱癌复发率的 Meta 分析

Fig.2 Meta analysis of intravesical therapy with BCG following TUR on recurrence rate of superficial bladder cancer

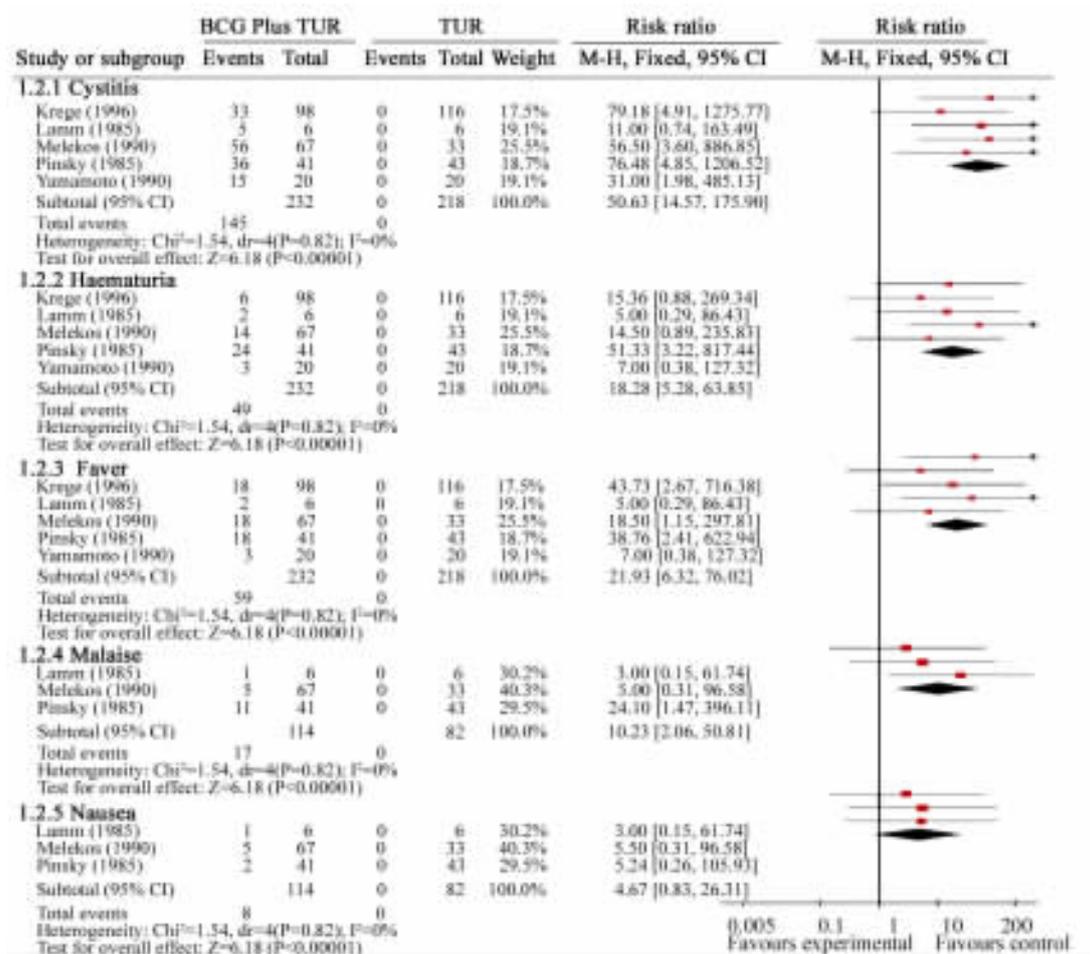


图3 卡介苗膀胱灌注治疗浅表性膀胱癌不良反应的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of intravesical therapy with BCG following TUR on adverse effect of superficial bladder cancer

3 讨论

膀胱癌是泌尿系统中最常见的肿瘤,约 90% 为移行上皮细胞癌。膀胱癌术后复发率高,浅表性膀胱癌经尿道肿瘤切除术后 5 年复发率为 66%,15 年复发率则高达 88%^[12]。而 10%~20% 浅表性膀胱癌复发时转为浸润性癌,这是由于膀胱癌常呈现多中心性或多灶性生长,术中肿瘤细胞残留或脱落种植导致复发^[13]。浅表性膀胱癌术后膀胱灌注药物已成为预防膀胱癌复发的首选方法,灌注的药物归纳起来主要有细胞毒性药物和免疫制剂两大类。卡介苗属于免疫制剂,被公认为是高危浅表性膀胱癌和原位癌的标准灌注药物,而且适用于化疗药物灌注失败的病例,部分化疗失败后患者再使用卡介苗仍然有效^[14]。本研究用 Meta 分析的方法定量评价卡介苗治疗浅表性膀胱癌的有效性和安全性,结果提示,与表浅性膀胱癌术后应用膀胱灌注卡介苗与单纯手术相比,肿瘤复发率减低了 34%,膀胱炎、血

尿、发热、不适感和恶心的发生率分别是单纯手术组的 50.63、18.28、21.93、10.23、4.67 倍。这些结果表明,术后卡介苗灌注组在预防肿瘤复发方面有着明显的优势,但是卡介苗的毒性反应发生率较高。在降低肿瘤复发率的同时如何减少卡介苗的毒性作用是当前研究的热点,目前已被多数学者认可的有卡介苗 + INF-2β 及卡介苗 + IL-2 等,均已显示出较好的疗效^[15-16]。

本研究尚存在以下局限:(1)受原始研究的影响,尚无法评估卡介苗灌注的最适剂量。目前关于卡介苗膀胱灌注的最适剂量及疗程尚无定论,剂量太小可能无效,但盲目加大剂量反而可导致免疫抑制从而降低疗效,并且明显增加不良反应,故多数仍然采用 Morale 于 1976 年确立的方案^[17]。Martínez-Piñero 等^[18]的研究比较了浅表性膀胱癌术后膀胱灌注 27 mg 和 81 mg 卡介苗的疗效,研究结果显示,低剂量组和高剂量组疗效相似,且低剂量组毒性反应较小。(2)治疗模式不同对患者的预后可能会有

影响,有研究^[19]表明,与单纯的诱导期治疗相比,诱导期治疗后给予维持治疗可提高疗效 20% ~ 30%。一篇 RCT 文献^[20]评价了前列腺癌根治术后卡介苗维持治疗的作用,结果提示,与标准的诱导期治疗相比,维持期治疗有益于患者的治疗,3 周维持治疗组中无复发中位生存时间是不接受维持治疗组的 2 倍,维持治疗可显著提高患者的无恶化生存时间。欧洲癌症治疗研究组织的一项 RCT 试验显示,大多数局部和全身的不良反应用于诱导治疗时期和维持治疗的第一个半年,在维持治疗期间毒性反应并没有增加,患者基本上能够很好地耐受^[21]。但目前关于维持期治疗的长短以及灌注间隔时间尚无定论,有待更多的研究去证实。(3) 由于纳入各研究采用的剂量不全相同,多数为 120 mg,由于无法获得个体资料,因此本研究无法评价量效关系^[14]。(4) 同时由于不同研究采用的菌系、菌株的毒力、活菌浓度各不相同,因此难以进行相互比较,而目前认为至少需要 1×10^7 活菌才有治疗效果^[14]。

纳入各研究均未报道终点指标如总生存时间(OS)、无进展的生存时间(PFS)、生活质量,建议以后的临床研究都应该重点关注卡介苗能延长患者生存时间、提高患者的生活质量。各研究治疗周期不一、随访时间长短不一、卡介苗的剂量和疗程不一致、报道的指标不尽相同,建议以后的研究都能采用 CONSORTS 声明的标准全面报道研究结果,探讨卡介苗诱导治疗和维持治疗的最适剂量和疗程。本研究共纳入 5 篇 RCT,均为外文,且文献陈旧,可能存在发表偏倚的可能。鉴于本研究纳入的试验样本量小,在一定程度上可能影响了本研究结论的真实性,期待更多的设计严谨、质量较高、随访时间长、报道全面的多中心大样本的随机对照试验进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995 [J]. CA Cancer J Clin, 1995, 45(1): 8-30.
 [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
 [3] van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: From epidemiology to treatment strategy [J]. Eur Urol, 2009, 56(3): 430-442.
 [4] Lum BL, Toti FM. Adjuvant intravesical pharmacotherapy for superficial bladder cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 1991, 83(3): 682-694.
 [5] Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors [J]. J Urol, 1976, 116(2): 180-183.
 [6] Bohle A, Nowc C, Ulmer AJ, et al. Detection of urinary TNF,

IL-1, and IL-2 after local BCG immunotherapy for bladder carcinoma [J]. Cytokine, 1990, 2(3): 175-181.
 [7] Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D, et al. Intravesical administration of Bacillus Calmette-Guérin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: Report of a prospective, randomized trial [J]. Cancer Treat Rep, 1985, 69(1): 47-53.
 [8] Lamm DL. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer [J]. J Urol, 1985, 134(1): 40-47.
 [9] Yamamoto T, Hagiwara M, Nakazono M, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of superficial bladder cancer [J]. Japan J Urol, 1990, 81(7): 997-1001.
 [10] Melekos MD. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin prophylactic treatment for superficial bladder tumors: Results of a controlled prospective study [J]. Urol Int, 1990, 45(1): 137-141.
 [11] Krega S, Giani G, Meyer R, et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus Bacillus Calmette-Guérin. Participating Clinics [J]. J Urol, 1996, 156(3): 962-966.
 [12] Bird VG, Soloway MS. Intravesical therapy options for bladder malignancy [J]. Contemp Urol, 2002, 14(5): 53-76.
 [13] Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of Bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder cancer [J]. Post Med J, 2002, 78(922): 449-454.
 [14] Kamat AM, Lamm DL. Current trends in intravesical therapy for bladder cancer [J]. Contemp Urol, 2000, 12(8): 64-88.
 [15] Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, et al. Bacillus Calmette-Guérin with or without interferon α -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer [J]. Urology, 2010, 184(5): 1915-1919.
 [16] Liu W, O'Donnell MA, Chen X, et al. Recombinant Bacillus Calmette-Guérin (BCG) expressing interferon-alpha 2b enhances human mononuclear cell cytotoxicity against bladder cancer cell lines *in vitro* [J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(10): 1647-1655.
 [17] Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of Bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial [J]. J Urol, 2005, 174(4 Pt 1): 1242-1247.
 [18] Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of Bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder cancer [J]. Postgrad Med J, 2002, 78(922): 449-454.
 [19] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study [J]. J Urol, 2000, 163(4): 1124-1129.
 [20] van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a european organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial [J]. Eur Urol, 2003, 44(4): 429-434.

[收稿日期] 2010-10-25

[修回日期] 2010-11-28

[本文编辑] 韩丹