

膀胱癌的治疗进展

-化疗和膀胱腔内灌注治疗的进展



资料来源

- Bladder Cancer –Current diagnosis and Treatment. Droller. MJ eds. Humana press 2001
- European Association of Urology GUIDELINES ON BLADDER CANCER *MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC* G. Jakse, F. Algaba, S. Fossa, A. Stenzl, C. Sternberg 2004, March
- European Association of Urology GUIDELINES.ON BLADDER CANCER W. Oosterlinck, B. I obel , G. Jakse, P.-U Malmstrom , M.Strockle , C. Sternberg 2001年



资料来源

- Highlights of SIU urology-oncology meeting , Egypt, 2003年10月
- Highlights of bladder cancer, AUA 2004 年5月
- Urological Oncology in Europe: Research Highlights from the XVIIth Congress of the European Association of Urology, Birmingham, UK, February 23-26, 2002 [March 19, 2002]
- 相关网络文献



内容

- 新的化疗药物和化疗作用机制研究进展
- BCG研究和治疗进展
- 浅表性膀胱癌的腔内化疗及BCG治疗进展
- 肌层浸润膀胱癌和转移性膀胱癌的化疗进展
 - 新辅助化疗 **Neo-adjuvant chemotherapy**
 - 辅助化疗 **Adjuvant chemotherapy**
 - 转移性膀胱癌的化疗。

新的化疗药物和化疗作用 机制研究进展



膀胱腔内化疗药物

- 传统用药为主
 - 噻替哌
 - 丝裂霉素C
 - 阿霉素类、表阿霉素（pharmorubicin epirubicin 表柔比星）
 - 吡柔比星（吡喃阿霉素）， **Pirarubicin**
 - 环氧甘醚（依托格鲁，ethoglucid, **Epodyl**, ）鬼臼树脂的衍生物
 - 米托蒽醌（NSC-301739D; novantrone, Mitoxantrone）
 - 阿糖苷胞嘧啶，是一种功能为抗代谢的药物

膀胱腔内化疗药物

- 新的抗癌药物

- 苏拉明 (Suramin) :

- 阻断肿瘤细胞内酶的活性以及阻止类固醇的生成和干扰配体-受体间的结合。

- 紫杉醇 (Paclitaxel) 类:

- 膀胱肿瘤的体外组织学培养研究证实, 本药2小时的治疗导致70~90%的肿瘤细胞凋亡。通过对活体动物膀胱灌注治疗发现紫杉醇对膀胱癌细胞有良好的杀灭作用。

- 它莫昔芬 (Tamoxifen) : 激素类药物, 通过体外研究发现, 本药不但能够增强其他抗癌药物的作用, 而且其本身也有显著的细胞毒性。

- gemcitabine 2, 2-二氟脱氧胞嘧啶核苷 阿糖胞苷类似物, 新的抗代谢类抗癌药, 抑制 DNA synthesis. 合成

全身化疗药物

- 趋势是联合用药
- 药物
 - **gemcitabine** 2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷 阿糖胞苷类似物，新的抗代谢类抗癌药
 - 抑制 DNA 合成
不仅用于全身化疗，也用于膀胱腔内化疗
 - 网上检索膀胱癌相关文章11,000余篇，MED: 161篇文章，
 - 英国Sangar 等 体外膀胱癌细胞株研究证明本药具有放射线增敏作用，这种作用与P 53无关。 **British J Cancer, 2004 90:542-8**

全身化疗药物

- **Taxoids 紫杉类：新一类抗癌药**
 - 紫杉醇 paclitaxel (Taxol@) 多西他赛
 - 紫杉萜 docetaxel (Taxotere@) 一种抗微管药物，抑制DNA前体的结合和凋亡。
- **Ifosfamide（异磷酰胺）：烷化剂和免疫抑制药**

BCG研究和治疗进展

- bacillus Calmette-Guerin (BCG) 的抗癌作用机制
 - 激活树突状细胞 dendritic cells 。BCG 刺激不成熟的dendritic cells ，3天内成熟，显示了高度的淋巴细胞刺激潜能，并且可能作为BCG诱导的细胞免疫毒性的辅助细胞。
 - 德国Fricke *et al.* from Lübeck, Germany. (2001)
 - Beatty et al. Harrow, UK (2004)



BCG研究和治疗进展

- BCG诱发的p21 表达和使肿瘤细胞周期停止于G1/S 期中间（interface）。
 - Zhang et al. Milwaukee, WI
- BCG 提取物诱发IgG抗体反应
 - Fillon et al . Kingston& Nontreal, Canada
- TNF 相关的Apoptosis凋亡 INDUCING LIGAND (凋亡素2配体-TRAIL/APO-2L): A NOVEL MECHANISM FOR BCG-INDUCED ANTI-TUMOR ACTIVITY
 - Ludwig et al. Iowa cith, IA



– BCG触发CD8 T淋巴细胞抗癌反应

- Smith et al. New York, NY

– 鼠膀胱模型IL-2 基因治疗&BCG诱发IL-10强抗癌反应

- Oyama et al. Tokyo, Japan and Cleveland ,OH

– BCG 提取物和化疗抑制体外细胞增殖

- Labelle et al. Pointe-Clair, PQ



BCG研究和治疗进展

- BCG like mycobacterium Phlei 分支杆菌
 - 低毒性、有效治疗膀胱原位癌。
Zeynep et al. Ankara, Turkey
- heat shock protein expression 热休克蛋白反应与BCG反应的关系，HSP90 预测对BCG的反应，表达低预后差-选择根治性手术。
 - Lebret, Dublin, Ireland
- 分支杆菌细胞壁复合物Mycobacterial cell wall complex : 在动物和体外研究证明具有诱导凋亡和细胞因子的作用。I/II期研究证明他可以膀胱癌病人癌细胞的增殖，特异性细胞周期停止和诱导凋亡。
 - Phillips et al. from Montreal and Kingston, Canada.

BCG研究的结论:

- BCG作用机理仍然不清楚
- 有许多有前途的研究分析了各种作用途径
pathways



浅表性 (Ta-T1) 膀胱癌化疗

- 膀胱癌的**危险度**和膀胱腔内化疗
 - 浅表性膀胱癌的危险程度根据肿瘤的数目，以前的复发率、3个月复发率，肿瘤大小，肿瘤的间变程度，分为低、高、中三个危险度
 - 根据危险分度采用不同的化疗方法
 - **低度危险**：单个肿瘤、Ta,G1，直径小于3cm
 - **高度危险**：T1,G3,多灶性或频繁复发
 - **中度危险**：所有其他肿瘤、Ta-T1, G1-G2, 多灶性，直径大于3厘米。

腔内化疗方法

- 所有浅表性癌，TUR后单剂量膀胱腔内化疗.TUR后6小时内，表阿霉素或丝裂霉素单剂量化疗可以减少复发率50%，因此推荐用于所有病人。

开放手术不适用，BCG不能早期用。

- Tolley DA, et al . the effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer. J.Urol 1996,155:1233-1238
- Oosterlinck W et al.a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta,T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993:149:749-752

腔内化疗方法

- 中度危险的膀胱癌 需要继续膀胱内化疗，早期冲洗可以减少维持冲洗的时间，鼓励使用
- 单个 Ta-T1, G1膀胱癌，直径<3cm,不需要进一步膀胱内化疗，因为这组病人在TUR，单剂量膀胱冲洗后，复发率<0.2/年.
- 中度和高度危险的病人，在每周1次冲洗4-8周后，每月1次

维持膀胱内化疗

- 反复膀胱内化疗的用途尚不清楚，对高度复发危险的病人，提倡每月维持化疗。
- 对中度危险的病人 维持化疗>6个月，不能进一步减少复发。
- 如果没有复发，6个月以上的维持膀胱内化疗是否值得还没有被证明。
- 膀胱内化疗主要的效果是减少治疗后第一阶段复发的危险。
 - 但是今年AUA有一篇长期用丝裂霉素的报告
long- term prophylaxis with mitomycin C reduces risk of bladder cancer recurrence
Conrad et al. UK& Germany MMC 6 周与6周+3年比较

复发膀胱癌的化疗

- 如果出现复发，重新开始初期膀胱内化疗程序
- 频繁或多发性复发的病例改为BCG治疗。
- 如果病变进展为侵袭膀胱肌层，则按浸润性癌相应方法处理。



- 膀胱内化疗药物
丝裂霉素C, 阿霉素和表阿霉素
- 膀胱内Gemcitabine 500-2000mg,每周*4
 - Serretta et al. Palermo, Italy
 - Dalbagni et al. New York, NY
 - De Berardinis et al. Italy&Netherlands
 - **Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. E. DE BERARDINIS, G. ANTONINI, G.J. PETERS*, F. DI SILVERIO, et al.**

BCG 膀胱冲洗

- 主要作用机制：免疫治疗（见上面相关部分），对高度危险的病人效果更明显，能预防疾病进展
- 6周诱导化疗激发免疫反应，以后需要3个周期booster 强化-维持良好的免疫反应。
- 低度危险性的膀胱癌不适合BCG膀胱冲洗，弊大于利。

其他免疫调节药物包括

- 干扰素
- 白介素
- keyhole limpet haemocyanin 血兰蛋白 (来自海洋软体动物 (贝类) *Megathura crenulata* 循环中的糖蛋白)

T1,G3 膀胱癌的治疗

- 属于高度危险SBC,容易进展。
- 早期根治性膀胱切除术可以提高生存率,但有争议。
- 在50%的病人 BCG膀胱冲洗治疗可以保留膀胱。

膀胱癌的系统化疗

- 为什么要考虑全身化疗？
 - 肌层浸润膀胱癌在根治性膀胱切除后，50%以上病人要发生转移，5年生存率36—54%
 - 高度危险病人如pT3-pT4 和/或pN+M0,5年生存率25-35%。1/3转移发生在膀胱，多数病人发生远处转移。
 - 包含顺铂的联合化疗制度的反应率可以达到40—70%。因此近年来，开始研究使用顺铂联合膀胱切除术或放射治疗局部浸润的膀胱癌，作为新辅助治疗或辅助治疗

肌层浸润性膀胱癌的新辅助化疗

- 目的（针对T2-T4a 肌层浸润的膀胱癌）
 - 根治性膀胱切除前或放疗前给药，治疗微转移，以改善生存率。
 - 综合治疗-保留膀胱



主要研究成果

- The Medical Research Council (MRC), UK and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 已经完成了大宗的随机新辅助治疗研究
 - 时间：1989年11月-1995年7月
 - 病例：
 - 总数：976病人，20个国家，106个中心
 - 491例 随机- CMV
 - 485例 随机-no CMV。



- 方案： cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) 化疗，随后膀胱切除或放射治疗与直接膀胱切除或放疗对照
- 结果
 - 随访7.4年
 - CMV chemotherapy 显示一致性的生存益处 ($p=0.048$),
 - 5年生存率 44% versus 50%,
 - 8-year survival rate of 37% versus 43%.



- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet 1999; 354: 533-540. Lancet 1999; 354: 1650.http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10470696&
- **Hall RR, on behalf of the Intl Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer**
- **Group, MRC Clinical Trials Unit, London, UK**
Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. 2002 ASCO Annual Meeting;
- http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002627-00_18-0016-00_19-00710,00.asp



主要研究成果

- 10个新辅助治疗的荟萃分析
(meta-analysis)
 - **Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration.** Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 1927-1934.
- 结论
 - 全组总体新辅助治疗对结果无影响。
 - 单药物剂量顺铂无益处。
 - 亚组分析提示5% (CI: 1-7%) 效能支持新辅助治疗

主要研究成果

- The USA Southwest Oncology Group (SWOG) Intergroup trial
 - 方法：3个周期的新辅助治疗methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin (MVAC) chemotherapy，根治性膀胱切除，对照组单独膀胱切除。
 - 结果：
 - 死亡危险减少25%。
 - 平均生存：单独手术46个月，MVAC联合组77个月 ($p = 0.06$). Grossman HB, et al . Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349: 859-866. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd>

新辅助治疗和保留膀胱

Neo-adjuvant chemotherapy
and bladder preservation



- 经过选择的部分浸润膀胱癌病人在新辅助治疗后可以保留膀胱，有争议。
- 联合治疗化疗和放疗可能保留膀胱，5年生存率可能达到42% and 63%，器官保留接近 40% of patients
- 重要预后因素
 - 小肿瘤
 - 无肾积水
 - 肿瘤乳头状
 - 彻底TUR
 - **Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM; Radiation Therapy Oncology Group.**
 - Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 2003; 97(8 Suppl):
 - 2115-2159.
 - http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12673704&dopt=Abstract

辅助化疗-辅助手术

- 结果各不相同，有争议，小样本，分析方法混乱
- EORTC 联合国际联合组进行大宗的辅助治疗试验，包括 1,344 病人- pT3-pT4 或淋巴结阳性的病人，比较直接化疗和发生复发时化疗，比较3种化疗方法
MVAC,
high-dose MVAC (HD-MVAC),
gemcitabine 加cisplatin (GC)
- 结论之一：GC 生存益处与 MVAC 相同，但比较安全，耐受性好。适合于局部晚期膀胱癌和转移癌。

Sternberg CN, et al . Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Cancer 1989; 64: 2448-2458.

Sternberg CN, et al .European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group.
European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001; 19: 2638-2646.

von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: J Clin Oncol 2000; 18: 3068-3077.



转移性疾病

- 随机前瞻性研究证明联合化疗 MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) 优于单剂量化疗。
- 长期存活15-20%，平均生存13 months. 长期存活组：内脏转移15%，淋巴结转移30%。
- The EORTC GU Group 比较 2-weekly schedule of 大剂量 HD-MVAC 和标准MVAC，HD-MVAC 在完全缓解率和疾病无进展方面优于 MVAC 治疗

新化疗药物

- gemcitabine 和taxanes, 是近来可供选择的方法。
- 国际研究比较 MVAC 和GC
- 结论:
 - 总体生存率、到达疾病进展的时间、治疗失败时间和反应率相同。
 - GC 似乎毒性小。
 - gemcitabine 和taxol 对 MVAC 无效者仍然有效
 - cisplatin, gemcitabine 和taxol 总体有效率高, EORTC 正在进行三联用药和GC 化疗。

总体结论

- 肌层浸润的膀胱癌可以用化学治疗。对新辅助化疗的反应是重要的预后因素，也可能与病人选择因素有关。
- 新辅助化疗和辅助化疗，用那种方法更好尚未完全阐明
- 文献上、辅助化疗的研究没有新辅助化疗那么肯定。
- 评估分子预后标志物如P53, 已经引导出新的辅助化疗试验

化疗指南

GUIDELINES ON CHEMOTHERAPY

- 含有顺铂的联合化疗，40-70的病人病情可以完全缓解，部分选择的病人可以治愈。
- MVAC and GC 用于治疗转移性膀胱癌，可以作为一线治疗，中期生存率为12-14个月。
- 膀胱切除或放射治疗前新辅助化疗，对生存率有一点点好处。

A minimal survival benefit has been shown with neo-adjuvant chemotherapy before cystectomy or radiotherapy



- 新辅助化疗联合放射治疗保留膀胱的尝试正在研究之中

Neoadjuvant chemotherapy in combination with radiotherapy for the purpose of bladder preservation is an investigational approach

- 辅助化疗的益处还没有令人信服的资料，迫切需要随机的临床试验。

- 有进展，无突破



• 谢谢



- **6. [No authors listed.]**
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet 1999; 354: 533-540. Erratum in: Lancet 1999; 354: 1650.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10470696&dopt=Abstract
- MARCH 2004 19
- **7. Hall RR, on behalf of the Intl Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer Group, MRC Clinical Trials Unit, London, UK**
- Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. 2002 ASCO Annual Meeting; abstract no. 710.
- http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002627-00_18-0016-00_19-00710,00.asp

- **Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration.**
- Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.
- Lancet 2003; 361: 1927-1934.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12801735&dopt=Abstract



- **Sternberg CN.** Current perspectives in muscle invasive bladder cancer. Eur J Cancer 2002; 38: 460-467.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11872337&dopt=Abstract



- **Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM; Radiation Therapy Oncology Group.** Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003; 97(8 Suppl): 2115-2159.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12673704&dopt=Abstract

