

DOI: 10.3969/J. ISSN. 1007-6611. 2010. 08. 018

吡柔比星与卡介苗比较膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发有效性及安全性的 meta 分析

唐良友, 何庆鑫, 胡 轩, 张雁钢* (山西医科大学第一临床医学院泌尿外科, 太原 030001; *通讯作者, E-mail: urozyg@163.com)

摘要: 目的 评价吡柔比星与卡介苗膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的有效性和安全性。方法 遵循循证医学的原则, 运用 Cochrane 系统评价的方法, 采用计算机检索 1988 - 01 ~ 2009 - 12 期间 MEDLINE, EMBASE, Cochrane 图书馆, CNKI 等文献资料库, 以及《临床泌尿外科杂志》、《中华泌尿外科杂志》、《现代泌尿外科杂志》三种期刊。纳入吡柔比星与卡介苗膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发有效性和安全性的随机对照试验。由 2 名评价者共同评价所纳入文献的研究质量, 对符合纳入标准的研究采用 RevMan 4.2 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 8 个符合要求的 RCT 研究, 共 754 例患者; 所纳入的研究根据随机方法、分配隐藏、盲法、退出或失访、意向性分析和基线情况的描述对纳入研究进行质量评价, 结果质量均为 B 级。meta 分析结果显示: 膀胱灌注吡柔比星随访 1 年膀胱癌复发率与卡介苗比较, $OR = 0.78, P > 0.05$, 尚不能认为两组差异有统计学意义; 膀胱灌注吡柔比星随访 2 年膀胱癌复发率与卡介苗比较, $OR = 0.77, P > 0.05$, 尚不能认为两组差异有统计学意义; 膀胱灌注吡柔比星后出现膀胱刺激症状与卡介苗比较, $OR = 0.25, P < 0.05$, 差异有统计学意义; 膀胱灌注吡柔比星后出现血尿与卡介苗比较, $OR = 0.35, P < 0.05$, 差异有统计学意义。结论 据本研究结果, 膀胱癌术后推荐使用吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发, 效果好, 副反应小。

关键词: 膀胱肿瘤; 吡柔比星; 卡介苗; meta 分析

中图分类号: R737.14 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-6611(2010)08-0721-06

Efficiency and safety of pirarubicin and BCG bladder irrigation in prevention of recurrence of bladder tumor: a meta analysis

TANG Liang-you, HE Qing-xin, HU Xuan, ZHANG Yan-gang* (Dept of Urology, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; * Corresponding author, E-mail: urozyg@163.com)

Abstract: *Objective* To evaluate the effectiveness and safety of pirarubicin and BCG bladder irrigation in prevention of recurrence of bladder tumor. *Methods* The randomized controlled trials of pirarubicin and BCG bladder irrigation in prevention of recurrence of bladder tumor were enrolled by searching MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, and CNKI from January 1988 to December 2009. The quality of the included trials was evaluated by two estimators. And a meta-analysis was conducted on homogeneous studies. *Results* A total of eight studies (754 patients) on pirarubicin bladder irrigation were included. In term of randomization, allocation concealment and blinding, patients quit or lost, intent-to-treat (ITT) analysis, group baseline, all the studies were graded B. The meta-analysis results showed that there was significant difference in irritation sign of bladder ($OR = 0.25, P < 0.05$) and in hematuria ($OR = 0.35, P < 0.05$) at the end of the event, but not in recurrence rate after followed up for 1 year or 2 years between pirarubicin bladder irrigation and BCG ($OR = 0.78$ or $0.77, P > 0.05$). *Conclusion* The results indicate that pirarubicin bladder irrigation is better than BCG in prevention of recurrence of bladder tumor with less side effects.

Key words: bladder tumor; pirarubicin; BCG; meta analysis

膀胱肿瘤是泌尿系统中最常见的肿瘤, 上皮肿瘤约占膀胱肿瘤 95% 以上^[1], 其好发于 40 岁以上男性, 绝大多数为恶性移行细胞癌, 易于复发。相关文献报道浅表性膀胱癌术后 1 年复发率为 50% - 70%, 其中约 10% 恶性程度增加^[2]。术后膀胱内灌注化疗药物, 降低和延缓肿瘤复发, 防止肿瘤发生浸润, 提高患者生存率及生活质量^[3,4]。目前应用最广泛、有效的是卡介苗 (BCG)^[5,6], 但因其有引起机体类结核病反应的可能, 其在临床上的应用受到一定限制。

吡柔比星 (THP) 是半合成的蒽环类抗肿瘤抗生素, 能抑制 DNA 聚合酶, 阻碍核酸合成^[7], 已大规模用于临床, 但结果不一, 且均为小样本研究。为此本研究对吡柔比星与卡介苗的有效性和安全性进行 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入研究类型 本研究仅纳入随机对照临床试验 (randomized controlled trials, RCT), 无论其是

否采用分配隐藏或采用盲法进行处理。

1.1.2 纳入研究对象 1988 - 2009年间国内外正式刊物已公开发表的文献; 有明确的研究开展时间和地点; 结果报告有详细的研究数据; 涉及 THP与 BCG膀胱灌注预防膀胱癌复发的比较性研究; THP与 BCG均为术后唯一辅助治疗, 未接受其他可能影响终末事件的治疗 (如其他化疗药物治疗)。

1.1.3 排除标准 无具体数据报告; 重复研究; 仅报道 THP治疗而没有对照的文献; 动物实验及细胞组织研究。

1.1.4 测量指标 随访 1年时膀胱癌复发率; 随访 2年时膀胱癌复发率; 出现膀胱刺激征的情况; 出现血尿的情况。

1.2 临床试验收集方法

1.2.1 检索策略 英文: bladder cancer, pirarubicin, BCG; 中文: 膀胱癌, 吡柔比星, 卡介苗。

1.2.2 计算机检索 检索 MEDLINE, EMBASE, CNKI, CBMdisc, 以及《临床泌尿外科杂志》、《中华泌尿外科杂志》、《现代泌尿外科杂志》三种刊物 1988 - 2009年间发表的论文。

1.2.3 其他检索 采用 Google等搜索引擎在互联网上查找相关的文献; 追查已纳入文献的参考文献。

1.3 原始文献的筛选方法 分别按照预先设计的表格提取资料, 由两名评价员独立选择研究和进行质量评价。如遇意见不一致时, 采用双方协商解决或请教专家来解决, 对于缺乏的资料尽量与原作者联系予以补充。对原始文献的具体筛选方法如下: 第一步: 初筛, 即逐篇阅读文献题目和摘要, 剔除明显不符合纳入标准的文献及合并重复或一稿多投的文献。筛查重点为吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的随机对照临床试验。第二步: 进一步查找初筛拟纳入文献的原文。第三步: 逐篇详细阅读全文, 根据纳入、排除标准确定最后纳入本研究的文献。

1.4 文献的质量评价 根据 Cochrane系统评价体系中关于评价文献质量的随机方法、盲法、分配隐藏、退出或失访、意向性分析和基线情况的描述的三项标准对纳入研究的文献进行质量评价。

基于以上标准将纳入的研究分为 3个等级: A级 (低度偏倚), 上述所有的评价指标均正确。B级 (中度偏倚), 上述评价标准中有一项或一项以上的指标未描述。C级 (高度偏倚), 上述评价标准中有一项或一项以上的指标使用不正确或未使用。

1.5 资料提取包括以下内容

1.5.1 纳入研究的一般信息 文献编号、文献题目、作者及联系方式、原始文献的出处、研究地点。

1.5.2 病人的一般信息 国籍、种族、治疗地点、平均年龄或年龄范围、性别、是否随访及随访时间、肿瘤分期等。

1.5.3 纳入研究的质量评估 随机方法、随机隐藏方法、盲法、退出或失访、意向性分析和基线情况。

1.5.4 结局指标 随访 1年膀胱癌复发率, 随访 2年膀胱癌复发率, 出现膀胱刺激征的情况, 出现血尿的情况。

1.6 资料分析 采用 Cochrane系统评价软件 RevMan4.2对所提取的相关资料进行 meta分析。对计数资料采用比值比 (OR)作为疗效分析的统计量; 对计量资料采用加权均数差 (WMD)作为疗效分析的统计量, 各效应量均用 95%可信区间 (95%CI)表示。对所纳入的研究根据临床是否具有同质性进行亚组分析, 并且采用 χ^2 检验来分析各研究结果间的统计学异质性。当亚组内各研究之间存在统计学同质性 ($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)时, 采用固定效应模型进行 meta分析, 如各研究之间存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)时, 则采用随机效应模型进行 meta分析, 最后计算合并结果。

2 结果

2.1 检索结果 根据本研究制定的检索策略共检索到相关文献 157篇。通过阅读文章题目和摘要, 从中筛选出 11篇拟纳入的膀胱癌术后使用吡柔比星的研究。再通过详细阅读全文, 根据本研究的纳入、排除标准, 排除了其中的 3个非随机对照研究。最后纳入 8个研究^[8-15]。

2.2 纳入研究的特点 在最后纳入本研究的 8篇文献中, 各自所纳入的膀胱癌术后的患者人数 22 - 72例不等, 共计 754例, 其中吡柔比星组的患者 385例, 卡介苗组患者 369例。

2.3 测量指标 纳入的研究分别记录了术后随访 1, 2年膀胱癌复发率及膀胱刺激征、血尿的发生率。

2.4 纳入研究的质量评价 纳入最后研究的 8篇^[8-15]文献均为随机对照试验; 所有纳入研究的 8篇文献均未采用分配隐藏和盲法进行处理; 纳入本研究的 8篇文献中均没有失访; 各研究中患者的依从性好, 试验组和对照组的基线相似性均较好, 见表 1。

纳入研究的质量评价: 所纳入研究文献的质量分级均为 B级, 见表 2。

表 1 纳入研究的特征

Tab 1 Material characteristics of the included studies

纳入研究	年份	例数		平均 年龄/岁	男/女	随访 时间/月	肿瘤分期			观察指标
		THP	BCG				Ta/Tis	T1	T2	
1 吴伟江 ^[8]	2007	23	22	56	40/5	22	11	29	3	复发率,膀胱刺激征
2 伍秀东 ^[9]	2006	52	47	60	72/27	21	-	-	-	复发率,膀胱刺激征,血尿
3 李毅 ^[10]	2008	58	54	61	-	12	-	-	-	复发率,膀胱刺激征,血尿
4 宋亚林 ^[11]	2005	72	68	60	-	14	0	96	40	复发率
5 左泽平 ^[12]	2008	54	53	53	65/42	27	32	50	20	复发率,膀胱刺激征,血尿
6 黄双 ^[13]	2008	60	60	59	107/13	21	20	78	8	复发率,膀胱刺激征,血尿
7 康元上 ^[14]	2009	33	36	65	-	24	-	-	-	复发率
8 马文杰 ^[15]	2009	34	28	63	-	40	-	-	-	膀胱刺激征,血尿

“-”为未描述

表 2 纳入研究的方法质量学特点

Tab 2 Quality of the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	基线比较	等级
吴伟江 2007	是	否	否	无	相似	B
伍秀东 2006	是	否	否	无	相似	B
李毅 2008	是	否	否	无	相似	B
宋亚林 2005	是	否	否	无	相似	B
左泽平 2008	是	否	否	无	相似	B
黄双 2008	是	否	否	无	相似	B
康元上 2009	是	否	否	无	相似	B
马文杰 2009	是	否	否	无	相似	B

2.5 纳入研究患者肿瘤分期同质性分析 纳入研究中,有 4 篇文献^[8,11-13]报道了各组的肿瘤分期(Ta或 Tis, T1, T2),对其进行总体及亚组分析。异质性检验: Ta 亚组, T1 亚组, T2 亚组,均为 $P > 0.05$,尚不能认为各研究间患者肿瘤分期中各亚组差异有统计学意义;总体分析, $P > 0.05$,尚不能认为各研究间患者总体差异有统计学意义。因此,各研究间患者肿瘤分期较一致。

2.6 meta分析结果

Review: 吡柔比星与卡介苗: 随访 1 年膀胱癌复发率
Comparison: 01 吡柔比星组 versus 卡介苗组
Outcome: 01 随访 1 年膀胱癌复发情况

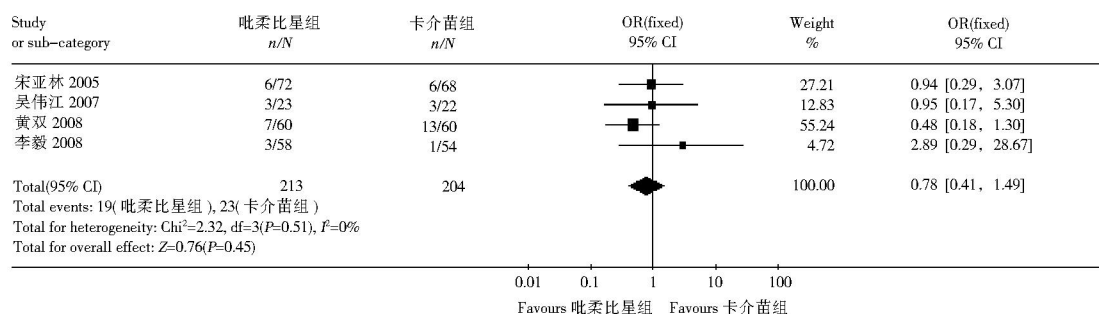


图 1 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗随访 1 年膀胱癌复发率的比较

Fig 1 Comparison of recurrence rate between THP and BCG after followed up for 1 year

2.6.2 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗随访 2 年膀胱癌复发率的比较 4 项研究^[9, 10, 12, 14]描述了随访 2 年膀胱癌复发率的情况。经异质性检验, $P > 0.05$, 表明研究间的效应量是同质的, 采用固定效应模型。

结果显示:膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星膀胱癌复发率与卡介苗比较, 其 OR 值为 0.77, 95% CI 0.44 - 1.33, $P > 0.05$, 尚不能认为两组差异有统计学意义, 见图 2。

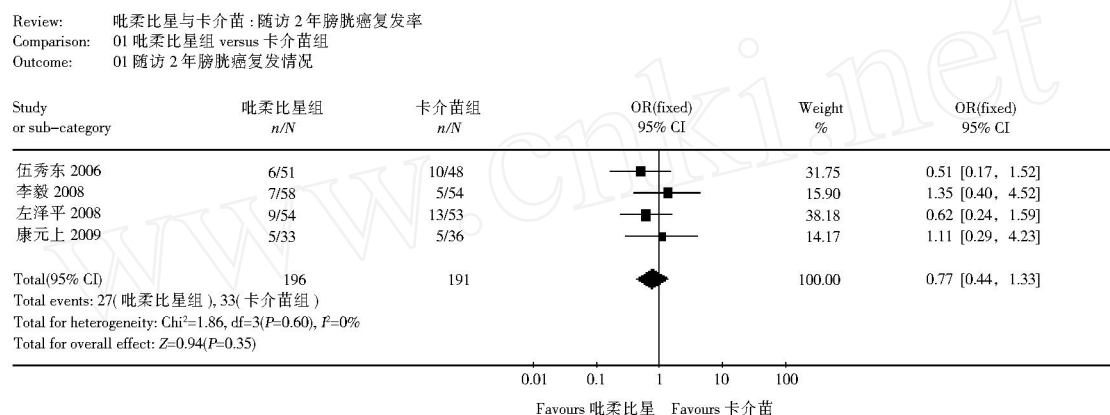


图 2 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗随访 2 年膀胱癌复发率的比较

Fig 2 Comparison of recurrence rate between THP and BCG after followed up for 2 years

2.6.3 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗膀胱刺激症状比较 有 6 项研究^[8-10, 12, 13, 15]描述了膀胱灌注化疗药物后出现膀胱刺激征的情况, 异质性检验, $P < 0.05$, 表明研究间的效应量有异质性, 采用随机效应

模型。结果显示:膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星后出现膀胱刺激症状与卡介苗比较, 其 OR 值为 0.25, 95% CI 0.07 - 0.81, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 见图 3。

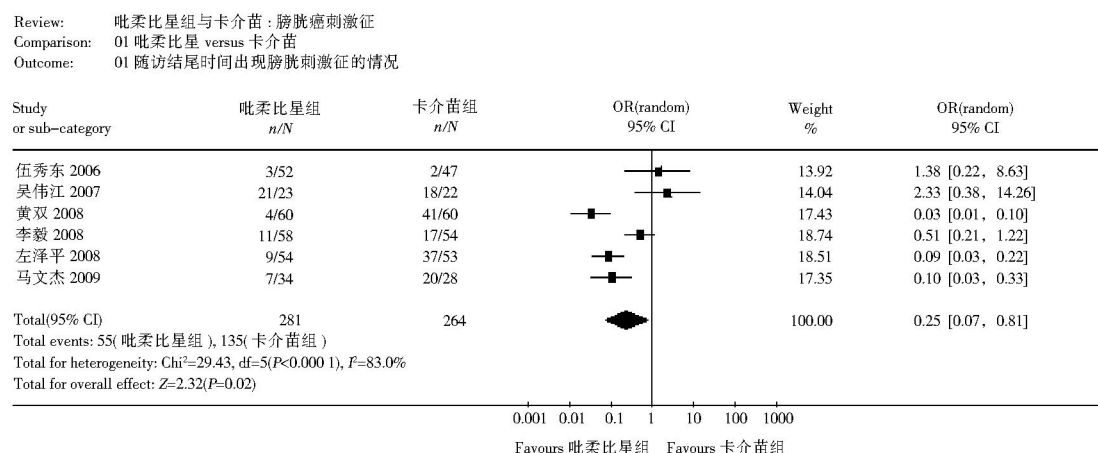


图 3 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗副反应比较: 膀胱刺激症状

Fig 3 Comparison of irritation sign of bladder between THP and BCG

2.6.4 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗血尿比较 有 5 项研究^[9, 10, 12, 13, 15]描述了膀胱灌注化疗药物后出现血尿的情况, 异质性检验, $P > 0.05$, 表明研究间的效应量是同质的, 采用固定效应模型。结果显示: 膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星后出现血尿的现象与

卡介苗比较, 其 OR 值为 0.35, 95% CI 0.17 - 0.71, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 见图 4。

3 讨论

3.1 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗膀胱癌复发率的比较 膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 且大

Review: 吡柔比星与卡介苗: 血尿
Comparison: 01 吡柔比星组 versus 丝裂霉素组
Outcome: 01 随访结尾时间出现血尿的情况

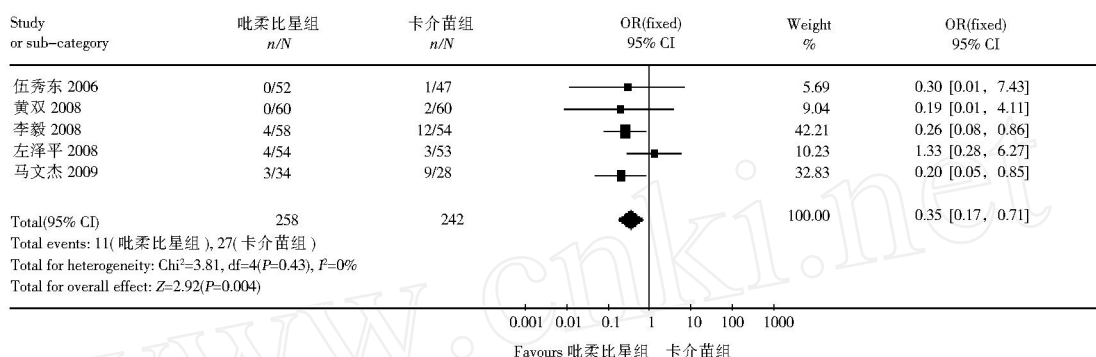


图 4 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗副反应血尿比较

Fig 4 Comparison of hematuria between THP and BCG

多数为表浅性膀胱癌。对浅表性膀胱癌患者采用TUR-B和膀胱部分切除术,但术后50% - 70%的患者于1 - 2年内复发,可为单发或多发,甚至肿瘤级别升高,严重影响患者的生存质量。目前膀胱癌术后药物灌注是预防其复发和进展的重要措施,不仅可消除手术遗留的肿瘤细胞,而且可控制或消除肉眼难以发现的原位癌和癌前病变^[16],从而降低术后复发率。但临床上没有较统一的治疗依据。目前应用最广泛、最有效的是卡介苗,已成为膀胱癌术后膀胱灌注的标准疗法^[5,6]。卡介苗用于预防膀胱肿瘤复发作用尚可,但副作用比较明显。吡柔比星已广泛应用于临床,疗效可观,副作用较小。吡柔比星组与卡介苗相比较,纳入的4个RCT^[8,10,11,13]结果显示,随访1年膀胱癌复发率其OR值为0.78,95%CI 0.41 - 1.49, $P > 0.05$,尚不能认为差异有统计学意义。纳入的4个RCT^[9,10,12,14]结果显示,随访2年膀胱癌复发率其OR值为0.77,95%CI 0.44 - 1.33, $P > 0.05$,尚不能认为差异有统计学意义。分别比较随访1,2年膀胱癌复发情况,吡柔比星与卡介苗效果相似。

3.2 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗副反应膀胱刺激症状比较 随着膀胱癌术后常规应用化疗药物能有效预防膀胱肿瘤复发,便出现了大量的化疗药物或免疫调节剂,但多数因疗效不佳或者出现明显的副作用导致患者不能继续治疗。而各种药物最常出现的副反应是尿频、尿急、尿痛即膀胱刺激征,甚至出现化学性膀胱炎。本研究纳入6个^[8-10,12,13,15]随机对照试验。其结果显示:吡柔比星膀胱灌注出现膀胱刺激征与卡介苗相比,其OR值为0.25,95%CI

0.07 - 0.81, $P < 0.05$,差异有统计学意义。说明吡柔比星膀胱灌注出现膀胱刺激征较卡介苗低。但临床应用中需注意,应及时处理,将患者的痛楚减到最小。

3.3 膀胱灌注吡柔比星与卡介苗副反应血尿比较

血尿是膀胱灌注化疗药物最常见的副反应之一,仅次于膀胱刺激征。大多数患者症状较轻,经对症处理,多能继续接受治疗。但部分患者因血尿程度较重,终止继续治疗。本研究纳入5个RCT^[9,10,12,13,15]。其结果显示,吡柔比星膀胱灌注出现血尿与卡介苗相比,其OR值为0.35,95%CI 0.17 - 0.71, $P < 0.05$,差异有统计学意义。说明吡柔比星膀胱灌注出现膀胱刺激征机率较卡介苗低。

3.4 纳入研究的局限性 本系统评价所纳入研究的质量评分均为B级。但通过阅读全文可以看出文献的实际质量大多较高,各研究中患者的依从性以及试验组与对照组基线的相似性均较好。所有研究均没有失访或丢失。但由于药物应用的地区差异的限制,所有纳入的文献均以中文的形式书写和发表。

3.5 本系统评价的局限性 从方法学可以看出,本系统评价的文献搜集全面,纳入的所有研究实际质量较好,因此结果的可信度较高,可以作为膀胱肿瘤术后应用化疗药物的参考。但是由于纳入文献的原因,文献数量少且病例数量较小,研究质量可进一步提高。因此在使用本研究结论时应予以充分的注意。上述不足之处有待于更多地开展设计严谨的相关RCT研究,以便为将来进一步深入研究提供坚实的可靠的证据。

3.6 结论 综上所述,本研究结果显示:膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星,随访 1 年肿瘤复发率与卡介苗相似;膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星,随访 2 年肿瘤复发率与卡介苗相似;出现膀胱刺激征较卡介苗低;血尿出现较卡介苗低。

由此,我们得出以下结论:膀胱肿瘤术后吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发,其效果好,副反应小。

参考文献:

- [1] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004, 965.
- [2] Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence [J]. J Urol, 1983, 130: 1083.
- [3] 叶敏, 舒畅, 马邦一, 等. 吡柔比星诱导膀胱癌细胞凋亡的实验研究及预防膀胱癌术后的复发的效果 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23 (1): 16 - 18.
- [4] 瞿连喜, 金建军, 王继功. 米托蒽醌灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23 (3): 167 - 168.
- [5] Yoneyama T, Ohyama C, Inai A, et al. Low-dose instillation therapy with bacille Calmette-Guérin Tokyo172 strain after transurethral resection: historical cohort study [J]. Urology, 2008, 71 (6): 1161 - 1165.
- [6] Denko T, Alter A, Wiechno P. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for T1 superficial bladder cancer [J]. Urol Int, 2008, 80 (1): 74 - 79.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 640 - 641.
- [8] 吴伟江, 邹伟波, 王行环, 等. 膀胱癌经尿道电切术后吡柔比星膀胱灌注预防复发临床观察 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22 (8): 612 - 613.
- [9] 伍秀东, 杨小珍, 王坚. 吡柔比星及卡介苗膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12 (8): 67 - 68.
- [10] 李毅, 林成楚, 汪志伟. 吡柔比星及卡介苗膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床观察 [J]. 海峡药学, 2008, 20 (3): 96 - 97.
- [11] 宋亚林, 刘玉强. 吡柔比星与卡介苗丝裂霉素膀胱灌注治疗浅表性膀胱癌的疗效对比观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12 (6): 459 - 460.
- [12] 左泽平, 张小马, 方军, 等. 吡柔比星与卡介苗预防膀胱癌术后复发临床观察 [J]. 齐鲁医学杂志, 2008, 23 (4): 314 - 315.
- [13] 黄双, 许传亮. 膀胱癌经尿道电切术后吡柔比星膀胱灌注预防复发 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17 (36): 5610 - 5611.
- [14] 康元上, 孙丹宁, 王勤, 等. 吡柔比星与卡介苗膀胱灌注预防浅表性膀胱肿瘤复发的比较 [J]. 西南国防医药, 2009, 19 (11): 1104 - 1105.
- [15] 马文杰, 邵谭, 双卫兵, 等. 吡柔比星单次膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌术后复发的随机对照研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21 (4): 270 - 271.
- [16] 施国伟, 王一峰, 湛道明. 膀胱肿瘤治疗新技术 [J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 1995, 15 (5): 29.

作者简介: 唐良友, 男, 1985 - 01 生, 在读硕士, E-mail: tangliangyou85@163.com.

[收稿日期: 2010 - 05 - 18]