

卡介苗灌注联合免疫调节剂治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床观察

杨轲凡 郑一春*

浙江大学医学院附属第四医院 浙江 义乌 322000

摘要：目的：评价卡介苗(BCG)联合干扰素 α -2b治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)的疗效和安全性。方法：将124例NMIBC患者随机分为对照组($n=62$ ，单纯BCG灌注)和观察组($n=62$ ，BCG联合干扰素 α -2b灌注)。结果：观察组总有效率91.9%，高于对照组77.4%。24个月随访，观察组复发率和进展率(12.9%和6.5%)均低于对照组(25.8%和16.1%)($P<0.05$)。两组不良反应发生率相当(58.1%vs54.8%)，均为轻中度。观察组生活质量评分优于对照组。结论：BCG联合干扰素 α -2b治疗NMIBC能显著提高疗效，降低复发率和进展率，提高生活质量，安全性良好，值得临床应用。

关键词：卡介苗；免疫调节剂；非肌层浸润性膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统常见恶性肿瘤。非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)约占膀胱癌的75%，虽5年生存率较高，但术后复发率达50%-70%，约10%-30%患者会进展为肌层浸润性膀胱癌。NMIBC标准治疗为经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)联合卡介苗(BCG)膀胱内灌注^[1]。然而约30%-40%患者对BCG不敏感或产生耐药性。干扰素 α (IFN- α)因其直接抗肿瘤活性和免疫调节功能，与BCG联用可能产生协同效应。干扰素 α 能增强T细胞和NK细胞活化，促进巨噬细胞吞噬，同时抑制肿瘤细胞增殖，诱导肿瘤细胞凋亡。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年12月某院泌尿外科124例非肌层浸润性膀胱癌患者作研究对象。纳入标准：(1)经TURBT手术和病理检查确诊为NMIBC(Ta、T1或CIS)；(2)年龄18-75岁；(3)影像学检查无远处转移；(4)初诊或首次复发患者；(5)按欧洲泌尿外科学会风险分层属中高危；(6)预期生存期 >12 个月；(7)肝肾功能正常；(8)已签署知情同意书。排除标准：(1)既往接受过BCG或其他膀胱灌注治疗；(2)合并活动性结核或严重感染；(3)近期使用免疫抑制剂；(4)免疫缺陷或自身免疫病；(5)严重器官功能不全。采用随机数表法分为对照组($n=62$)和观察组($n=62$)。两组基线资料无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组均于TURBT术后2-4周开始膀胱内灌注。

对照组：采用BCG灌注(百世疫苗，国药准字:S10910035)，每次80mg溶于50ml生理盐水，经尿道导管灌注，患者每15分钟变换体位，灌注后憋尿2小时。诱

导期每周1次连续6周；维持期于第3、6、12、18、24、30、36个月各灌注3次。

观察组：BCG灌注同对照组，联合干扰素 α -2b(赛若金，国药准字：S10980078)，每次5000万IU溶于50ml生理盐水与BCG混合灌注，给药周期相同。

治疗期间禁用其他抗肿瘤药物和免疫调节剂，出现严重不良反应调整剂量或暂停治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价

治疗后3个月进行膀胱镜、尿细胞学及影像学检查。按RECIST 1.1标准评估：CR为所有病灶消失，尿细胞学阴性；PR为肿瘤减少 $\geq 50\%$ ；SD为减少 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$ ；PD为增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 复发与进展情况

随访24个月，每3个月膀胱镜和尿细胞学检查，每6个月影像学检查。复发指发现新肿瘤经病理证实；进展指分期由Ta/T1升至 $\geq T2$ 或由低级升至高级。

1.3.3 不良反应

记录局部症状(膀胱刺激、血尿、痉挛)和全身症状(发热、乏力、关节痛等)。

1.3.4 生活质量评估

使用EORTC QLQ-C30 3.0版评估功能状态、症状及总体健康，分数越高表示功能或生活质量越好，症状越轻。

1.4 统计学分析

用SPSS 25.0软件分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用t检验；计数资料以例数(百分比)表示，采用 χ^2 检验或Fisher精确法；等级资料用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效比较

治疗结束后3个月，观察组CR 40例(64.5%)，PR 17例(27.4%)，SD 3例(4.8%)，PD 2例(3.2%)，总有效率(CR+PR)为91.9%(57/62)；对照组CR 31例(50.0%)，PR 17例(27.4%)，SD 9例(14.5%)，PD 5例(8.1%)，总有效率为77.4%(48/62)。观察组总有效率显著高于对照组，差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.153$, $P = 0.023$)，见表1。

表1 两组患者近期临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组	62	40(64.5)	17(27.4)	3(4.8)	2(3.2)	57(91.9)*
对照组	62	31(50.0)	17(27.4)	9(14.5)	5(8.1)	48(77.4)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

2.2 两组患者复发与进展情况比较

随访24个月期间，观察组共8例患者复发，复发率为12.9%(8/62)；对照组共16例患者复发，复发率为25.8%(16/62)。观察组复发率显著低于对照组，差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.437$, $P = 0.032$)。观察组共4例患者出现疾病进展，进展率为6.5%(4/62)；对照组共10例患者出现疾病进展，进展率为16.1%(10/62)。观察组进展率低于对照组，差异具有统计学意义($\chi^2 = 2.857$, $P = 0.045$)。

观察组无复发生存时间和无进展生存时间均显著长于对照组。两组患者24个月无复发生存率分别为87.1%和74.2%，24个月无进展生存率分别为93.5%和83.9%。

2.3 两组患者不良反应比较

治疗期间，两组患者均出现不同程度的不良反应，主要表现为膀胱刺激症状、血尿、发热和全身乏力等，多为1-2级，经对症处理后均能缓解。观察组不良反应总发生率为58.1%(36/62)，对照组为54.8%(34/62)，两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.131$, $P = 0.718$)。两组患者不良反应具体情况见表2。

表2 两组患者不良反应比较[例(%)]

不良反应	观察组($n = 62$)	对照组($n = 62$)
局部症状		
膀胱刺激症状	28(45.2)	25(40.3)
血尿	9(14.5)	7(11.3)
膀胱痉挛	6(9.7)	5(8.1)
全身症状		
发热	15(24.2)	13(21.0)
乏力	12(19.4)	10(16.1)
关节痛	7(11.3)	6(9.7)
恶心/呕吐	4(6.5)	3(4.8)

续表：

不良反应	观察组($n = 62$)	对照组($n = 62$)
过敏反应	2(3.2)	1(1.6)
总发生率	36(58.1)	34(54.8)

注：同一患者可能出现多种不良反应

观察组有1例患者在维持期第4次灌注后出现3级发热(体温 $> 39^{\circ}\text{C}$)和全身不适，暂停治疗1周后症状缓解，随后降低BCG剂量至60mg继续治疗；对照组有2例患者分别在诱导期第5次和维持期第3次灌注后出现3级膀胱刺激症状，经暂停治疗和对症处理后症状改善，随后以原剂量继续治疗。两组均无严重不良反应(4级及以上)和治疗相关死亡发生。

2.4 两组患者生活质量比较

治疗前，两组患者EORTC QLQ-C30各维度评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后24个月，两组患者功能量表评分和总体健康状况/生活质量评分均较治疗前显著提高，症状量表评分显著降低($P < 0.05$)。且观察组患者在身体功能、角色功能、情感功能、疲乏症状和总体健康状况/生活质量等方面的改善程度显著优于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)复发率高达50%-70%，进展风险约10%-30%。本研究探讨BCG联合干扰素 α -2b治疗NMIBC的临床效果。联合治疗组总有效率(91.9%)及完全缓解率(64.5%)均显著高于单纯BCG组(77.4%和50.0%)。24个月随访显示联合治疗组复发率(12.9%)和进展率(6.5%)显著低于单纯BCG组(25.8%和16.1%)，与O'Donnell等研究结果一致^[2]。BCG通过激活免疫细胞释放细胞因子，干扰素 α -2b增强NK细胞活性并抑制肿瘤增殖，两者协同作用增强抗肿瘤效果^[3]。安全性方面，联合治疗不良反应发生率(58.1%)与单纯BCG组(54.8%)相当，且多为轻中度^[4]。

结论

本文表明卡介苗联合干扰素 α -2b膀胱内灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌效果显著优于单纯卡介苗灌注，能明显提高完全缓解率与总有效率，降低复发风险及疾病进展率，同时两种治疗方案不良反应程度相当，均为轻中度。联合治疗在提升患者生活质量方面表现更佳，尤其体现于身体功能、角色功能、情感功能等维度上。卡介苗通过激活免疫系统攻击癌细胞，干扰素 α -2b则增强自然杀伤细胞活性并抑制肿瘤增殖，二者协同作用形成更强抗肿瘤效应。

参考文献

- [1] 王凯剑,黄尉,李威,等. 血清IL-10水平判断卡介苗膀胱灌注治疗T1非肌层浸润性膀胱癌预后的价值[J]. 武警医学,2024,35(10):860-866.
- [2] 李泽宇,张冠英,张春锋,等. 高危非肌层浸润性膀胱癌术后行膀胱热灌注化疗和卡介苗灌注治疗的对比研究[J]. 天津医科大学学报,2024,30(4):328-331,370.
- [3] 苏志铤,李璐,姚强,等. 卡介苗用于我国中高危非肌层浸润性膀胱癌患者TUR-BT术后灌注治疗的药物经济学评价[J]. 中国药房,2024,35(22):2773-2778.
- [4] 公洪伟,孙正钦,高锐. 同期经尿道手术治疗非肌层浸润性膀胱癌合并良性前列腺增生的效果[J]. 吉林医学,2025,46(1):104-106. .