2018 年 EAU 非肌层浸润性膀胱癌的指南解读

——BCG 免疫治疗篇*

The interpretation of 2018 EAU guidelines for non-muscle-invasive bladder cancer:

BCG Immunotherapy

张　菁[①②]，张　林[①③]，汪　洋[①③]，曾宪涛[①④]，靳英辉[①④]，王行环[①④]
ZHANG Jing，ZHANG Lin，WANG Yang，ZENG Xiantao，JIN Yinghui，WANG Xinghuan

摘要　欧洲泌尿外科学会于 2018 年 3 月颁布了《非肌层浸润性膀胱癌指南（2018 年版）》。新指南在非肌层浸润性膀胱癌的分类分期分级、基于循证医学的流行病学情况、诊断标准、安全而有效的治疗等方面做了论述。本文重点对其中 BCG 膀胱内灌注免疫治疗部分进行解读，包括 BCG 的疗效、菌株、毒力、副作用及相关治疗、最佳剂量及疗程、治疗指征、治疗不成功的原因分类及治疗失败后治疗。

关键词　膀胱癌；非肌层浸润性膀胱癌；卡介苗；免疫治疗；指南解读

Abstract　In March 2018, the European Association of Urology issued the Guidelines for Non-muscle-invasive Bladder Cancer （2018 edition）. The new guideline described the classification, staging, epidemiology of evidence-based medicine, diagnosis, safe and effective treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. This article focuses on the part of intravesical BCG immunotherapy, including the efficacy, strains, toxicity, side effects ,optimal BCG schedule, optimal dose of BCG , indications, categories of unsuccessful treatment , treatment of BCG failure and recurrences after BCG.

Key words　Bladder cancer; Non-muscle-invasive bladder cancer; BCG; Immunotherapy; Guideline interpretation

非肌层浸润性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer，NMIBC）经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of the bladder，TURB）后有 10% ~ 67% 的患者在 12 个月内复发，有 24% ~ 84% 的患者在术后 5 年内复发[1]。肿瘤的复发和进展与肿瘤大小、肿瘤数目、细胞分级及是否合并原位癌密切相关[2]。而在术

DOI：10.19450/j.cnki.jcrh.2019.03.009
* 基金项目：国家重点研发计划专项基金（2016YFC0106300），湖北省卫生计生委联合基金项目（WJ2018H0009）
通信作者：靳英辉，E-mail：jinyinghuiebm@163.com；王行环，E-mail：wangxinghuan1965@163.com
①武汉大学中南医院循证与转化医学中心 · 武汉大学循证与转化医学中心 · 武汉大学第二临床学院循证医学与临床流行病学教研室，湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号（430071）
②武汉大学第一临床学院，湖北省武汉市武昌区张之洞路 9 号（430060）
③河南大学淮河医院循证医学与临床研究中心 · 河南大学循证医学中心，河南省开封市鼓楼区包北路 8 号（475000）
④武汉大学中南医院泌尿外科 · 湖北省腔镜泌尿外科临床医学研究中心，湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号（430071）

后辅以膀胱灌注治疗可以有效杀灭残存肿瘤和降低膀胱癌的复发率[3]。

本文着眼欧洲泌尿外科学会（European Association of Urology, EAU）2018年更新的非肌层浸润性膀胱癌指南[4]，解读其中BCG膀胱灌注免疫治疗及BCG失败后治疗的证据推荐和临床指导意见，为我国膀胱肿瘤的标准化、规范化治疗提供参考。

1 BCG膀胱灌注免疫治疗

1.1 BCG疗效

五项Meta分析证实，与单纯TURB或TURB联合术后膀胱灌注化疗相比，TURB联合术后BCG膀胱灌注免疫治疗（以下简称BCG治疗）能预防NMIBC的复发（LE:1a）。

最近的三项有关中高危肿瘤的随机对照试验（RCT），将BCG与表柔比星联合干扰素、丝裂霉素C（MMC）、单用表柔比星进行比较，证实了BCG在预防肿瘤复发上的优势（LE:1a）。

一项Meta分析评估了来自9个RCT的2820名患者的个人数据，将MMC与BCG进行比较。在含BCG维持治疗的实验中，BCG治疗的复发率（risk of recurrence）相比MMC降低了32%，但若没有进行BCG维持治疗，BCG治疗复发的风险相比MMC会增加28%。

两项Meta分析证实BCG治疗可延迟并有可能降低肿瘤进展的风险（LE: 1a）。

最近一项长期随访的RCT证实，与表柔比星相比，BCG治疗可以显著降低远处转移，提高总体及患者个体生存率（LE:1b）。

与此相反，对患者个体数据的（individual patient data，IPD）Meta分析尚无法证实MMC和BCG对疾病的进展、生存和死因有显著性差异。

这些研究结果仍存在不一致或相互矛盾的地方，可能与不同患者的基线特征、随访时间、统计方法等有关。但大多数研究结果表明，采用BCG治疗（包含维持治疗）可以降低中高危肿瘤的进展风险。

另外两项Meta分析表明，由于实验纳入研究的样本中有部分膀胱内化疗后患者，故对BCG有效的研究结论可能存在偏倚。但在最近的Meta分析中，无论患者之前是否接受过化疗，BCG的维持治疗都比MMC更有效（LE:1a）。另有研究表明，虽然BCG对70岁以上患者的疗效较差，但仍优于表柔比星（LE:1a）。

1.2 BCG菌株

欧洲癌症治疗研究组织（European Organization for Research on Treatment of Cancer，EORTC）Meta分析表明，不同的BCG菌株间，疗效差异不大。2013年、2014年两篇研究显示不同菌株间效果存在差异，但由于样本量较小，故未来仍需进一步评估（LE:2a）。

1.3 BCG毒力

与膀胱内化疗相比，BCG治疗副作用更大（LE:1a），但只有少数（＜5%）患者会出现严重的并发症，且几乎均可以得到有效治疗（LE:1b）。研究表明，与诱导治疗相比，维持治疗并未增加副作用。因副作用而中止治疗的现象在第一年内较常见。老年患者似乎没有出现更多导致治疗中止的副作用（LE:2a）。白细胞尿、镜下血尿或无症状细菌尿并非BCG应用的禁忌证，在这些病例中，抗菌药物预防没有必要（LE:3）。

免疫功能不全的患者应慎用卡介苗（相对禁忌证），例如，免疫抑制、人类免疫缺陷病毒（HIV）感染。尽管一些小样本研究表明，免疫功能不全的患者与正常患者相比，疗效相似且并发症并未增加。预防性抗结核药物在这些患者中的作用尚不清（LE:3）。BCG灌注相关副作用的治疗见表1。

表 1　BCG 灌注相关副作用的治疗

局部副作用的治疗（来源于国际膀胱癌组织，后经修订）	
膀胱炎症状	非那吡啶，溴苯胺太林，非甾体类抗炎药（NSAIDs）
	如果症状在几天内好转：继续灌注
	如果症状持续或加重： a· 延迟灌注 b· 进行尿液培养 c· 开始经验性抗菌药物治疗
	如果抗菌药物治疗后症状依然持续： a· 尿液培养阳性：根据药敏实验结果调整抗菌药物 b· 尿液培养阴性：喹诺酮类抗菌药物和抗炎镇痛灌注物一天 1 次，服用 5d（必要时重复疗程）
	如果症状持续：抗结核药物 + 皮质醇
	如果治疗无效和（或）膀胱挛缩：根治性膀胱切除术（radical cystectomy, RC）
血尿	如果出现其他症状，应进行尿液培养排除出血性膀胱炎
	如果血尿持续，应进行膀胱镜检评估膀胱肿瘤的出现
肉芽肿性前列腺炎	症状少见：进行尿液培养
	喹诺酮类抗菌药物
	如果喹诺酮类抗菌药物无效：异烟肼（300mg/d）和利福平（600mg/d）服用 3 个月
	中止膀胱内治疗
附睾 - 睾丸炎	进行尿液培养，给予喹诺酮类抗菌药物
	中止膀胱内治疗
	如果形成脓肿或治疗无效，行睾丸切除术
全身性副作用的治疗	
全身不适，发热	无论是否使用退热药，一般在 48h 内好转
关节疼痛和（或）关节炎	罕见并发症，通常认为是自身免疫反应
	关节疼痛：NSAIDs
	关节炎：NSAIDs
	如果无效或部分有效，继续服用皮质醇，大剂量喹诺酮类抗菌药物或抗结核药物
持续高热 （> 38·5℃超过 48h）	永久终止 BCG 灌注
	即刻评估：尿液培养，血液检查，胸部 X 线
	诊断评估以后，即刻运用两种以上抗菌药物进行处理
	与传染病专家会诊
BCG 脓毒症	预防：经尿道膀胱肿瘤切除术后至少两周后开始 BCG 治疗（如无血尿迹象和症状）
	中止 BCG 治疗
	严重感染者： 大剂量喹诺酮或异烟肼、利福平和乙胺丁醇每日 1·2g，持续 6 个月 只要症状持续，早期大剂量皮质醇治疗 考虑使用一种非特异性抗菌药物经验性治疗来覆盖革兰阴性菌和（或）肠球菌
过敏反应	抗组胺药和抗炎药
	如果症状持续，考虑使用大剂量喹诺酮类抗菌药物或异烟肼和利福平治疗
	延迟治疗直到反应消退

1.4 BCG 最佳疗程

BCG 灌注诱导采用 Morales 提出的经验性 6 周疗程。为了达到最佳疗效，BCG 仍须进行维持治疗（LE:1a）。文献中可见多种不同的维持治疗方案，从 18 周 10 次到 3 年 27 次不等。EORTC 的 Meta 分析无法确定哪种 BCG 维持治疗是最有效的。Bö hle 的 Meta 分析显示，BCG 相对于 MMC 预防复发和进展的优势需要至少 1 年的维持治疗才能体现（LE: 1a）。

诱导灌注的最佳剂量、最佳频率和维持灌注时间尚不完全清楚。而且，患者存在个体差异。在一项 1355 名患者的 RCT 中，EORTC 表明，以 BCG 标准剂量给予患者 3 年维持治疗（在第 3、6、12、18、24、30、36 个月时进行连续 3 周灌注）相比于 1 年可以降低高危患者的复发率，但不能降低中危患者的复发率，而疾病进展及总生存期（overall survival，OS）没有差异。但在 3 年期间内，有 36·1% 的患者没有完成 3 年疗程（LE:1b）。CUETO 的一项含 397 名患者的 RCT 研究显示，高危肿瘤 3 年每 3 个月 1 次灌注的维持治疗相对于仅进行诱导治疗可降低疾病的复发和进展（LE:1b）。

1.5 BCG 最佳剂量

为降低 BCG 毒性，有人提出了减少灌注剂量。但对于多发肿瘤标准剂量 BCG 效果更好（LE:1b）。CUETO 研究比较了 1/3 剂量和标准剂量 BCG，并没有发现疗效的整体差异。BCG 标准剂量的 1/3 可能是中危肿瘤的最低有效剂量。进一步减少到 1/6 剂量会导致药效下降，毒性不会降低（LE:1b）。

EORTC 未发现 1/3 剂量和标准剂量 BCG 的毒性差异，但 1/3 剂量的 BCG 与较高的复发率有关，特别是第一年（LE:1b）。

1.6 BCG 指征

尽管 BCG 非常有效，但考虑其毒性作用，不适用于所有 NMIBC 患者。最终治疗的选择取决于患者的危险度分级。BCG 治疗的证据总结见表 2。

表 2　证据总结 -BCG 治疗

证据概要	LE
在中高危患者中，TURB 术后膀胱内 BCG 治疗可以降低肿瘤复发的风险；它比单纯 TURB 或 TURB 联合术后膀胱内化疗更有效	1a
为达到最佳疗效，BCG 须进行维持治疗	1a
3 年维持治疗相比 1 年维持治疗在预防高危肿瘤患者的复发上更有效，但对中危肿瘤患者并非如此	1a

2 BCG 膀胱灌注免疫治疗后复发和失败

2.1 BCG 灌注治疗不成功的原因分类（表 3）

表 3　BCG 灌注治疗不成功的原因分类

BCG 治疗失败
任何时候在随访过程检测到肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)
BCG 难治性肿瘤： 1· 高级别非肌层浸润性乳头状瘤在 3 个月内出现原位癌（CIS）（不伴乳头状瘤）在 3 个月和 6 个月都存在。在 3 个月内出现 CIS，进行再一次 BCG 治疗可达到超过 50% 的完全应答率（LE: 3） 2· 在 BCG 治疗期间出现高级别肿瘤 *
BCG 治疗后高级别复发。尽管最初有应答，BCG 维持治疗结束后复发高级别 /3 级（WHO 2004/1973）肿瘤（LE: 3）
BCG 不耐受
严重的副作用使得 BCG 治疗必须中断

* BCG 治疗中或治疗后患者的低级别复发不认为是 BCG 治疗失败

2.2 BCG 治疗失败及 BCG 治疗后复发的治疗

BCG 治疗失败的患者难以对进一步的 BCG 治疗作出反应。因此，RC 是首选。此外，目前有几种膀胱保留策略包括膀胱内免疫治疗，膀胱内化疗，设备辅助治疗和联合治疗。BCG 治疗失败的某些病例，改用这些治疗方案可能有效（LE:3）。

BCG 治疗失败的患者，其他治疗方案效果劣于根治性膀胱切除术（LE: 3）。

BCG 后的非高级别复发不属于 BCG 治疗失败，此时的治疗方案应根据肿瘤的特点进行个体化选择，可能包括化疗或重复的 BCG 灌注，但发表的证据很低。膀胱灌注治疗失败证据概要见表 4。BCG 治疗相关推荐意见见表 5。BCG 治疗失败及 BCG 治疗后复发治疗小结见表 6。

表 4　证据概要 – 膀胱灌注治疗失败

证据概要	LE
既往膀胱内化疗对卡介苗（BCG）灌注效果没有影响	1a
BCG 治疗失败的患者，其他治疗方案效果劣于根治性膀胱切除术	3

表 5　BCG 治疗相关推荐意见

推荐意见	推荐等级
中危肿瘤患者（有或无即刻灌注），推荐 1 年标准剂量 BCG 治疗（诱导 + 第 3、6、12 个月时进行连续 3 周灌注）或最多 1 年的灌注化疗（最佳疗程未知）最终选择应综合考虑患者的复发和进展风险以及每种治疗方法的疗效和副作用	强
高危肿瘤患者，推荐 1 ~ 3 年标准剂量 BCG 膀胱内治疗（诱导 + 第 3、6、12、18、24、30、36 个月时进行连续 3 周灌注）。第 2、3 年的维持治疗所带来的额外的有利影响应与增加的费用和不便相权衡	强
为尿道前列腺部尿路上皮 CIS 患者提供经尿道前列腺切除术，然后进行 BCG 膀胱灌注治疗	弱
BCG 治疗失败的患者推荐根治性膀胱切除术	强
对于因为合并症而不能耐受根治性膀胱切除术的 BCG 难治性肿瘤患者，可采取膀胱保留策略（膀胱内化疗、化疗、微波热疗）	弱
BCG 膀胱灌注绝对禁忌证： TURB 术后 2 周内； 伴有肉眼血尿的患者； 有创导尿术后； 伴有尿路感染症状的患者	强

表 6　BCG 治疗失败及 BCG 治疗后复发治疗小结

分类	治疗
BCG 难治性肿瘤	1· RC 2· 对不适合根治性膀胱切除术的患者采取膀胱保留策略
BCG 治疗后高级别复发	1· RC 2· 膀胱保留策略 3· 重复 BCG 治疗
首发中危肿瘤 BCG 治疗后非高级别复发	1· 重复 BCG 治疗或膀胱内化疗 2· RC

既往未行 BCG 治疗的原发或复发肿瘤的治疗策略见图 1，BCG 治疗期间或治疗后复发的治疗策略见图 2。

图 1　既往未行 BCG 治疗的原发或复发肿瘤的治疗策略

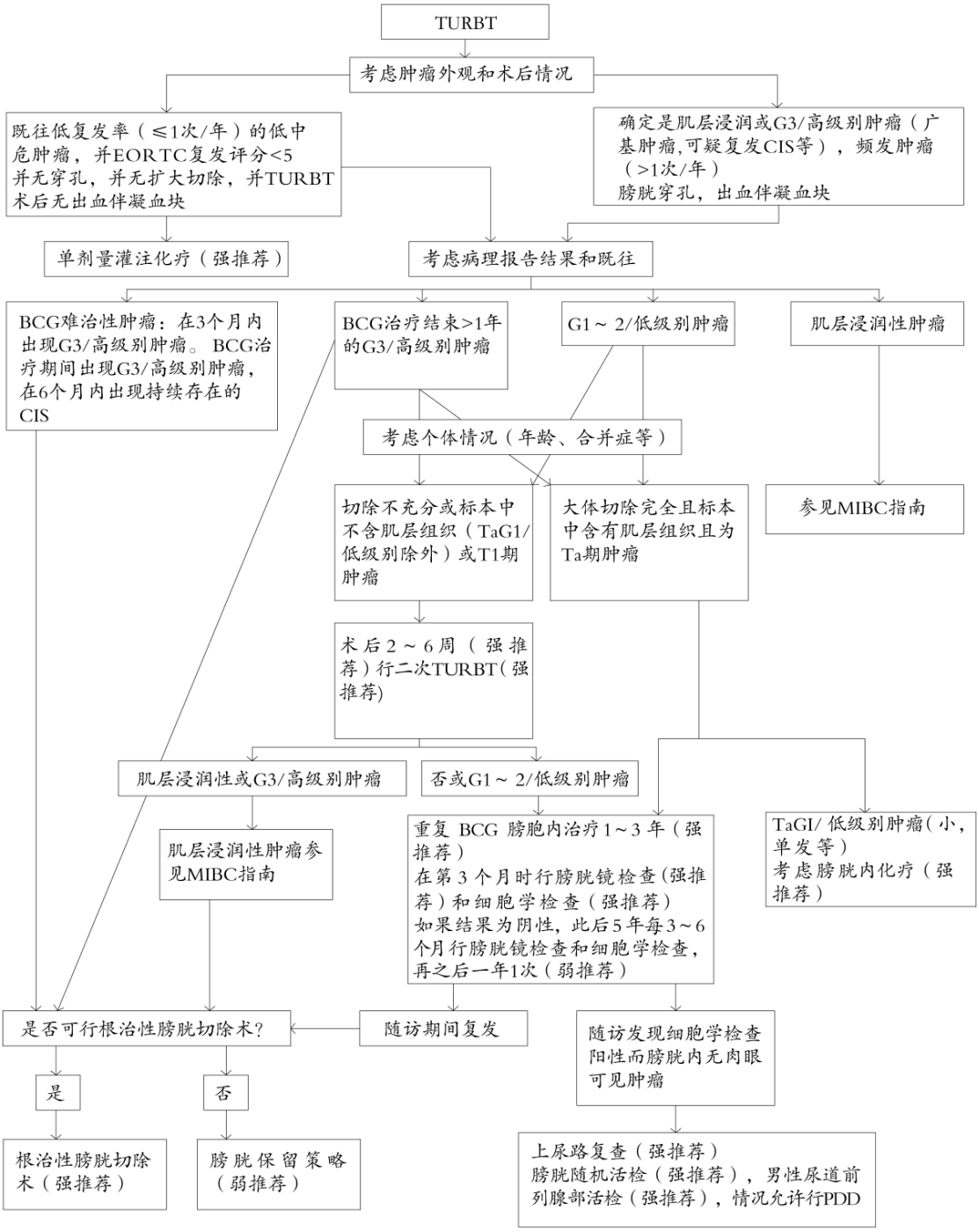

图 2　BCG 治疗期间或治疗后复发的治疗策略

3 讨论

相比 NICE、CUA、AUA、NCCN 等各组织最新发布的膀胱癌指南，EAU 是更新时间最近、流程图最全面的。其中的推荐意见也十分详细。美中不足在于，EAU 并未建立可靠的经济模型，卫生经济学证据相对缺乏，使得临床工作中存在一定的成本效益的不确定性。

本文籍解读 EAU 指南，帮助我国临床及科研工作者了解全球权威指南，希望能够抛砖引玉，期待不日国内权威 NMIBC 指南的发布。

参考文献

[1] 那彦群，李宁忱，李鸣．膀胱癌临床诊断与治疗 [M]. 北京：人民卫生出版社，2012:86-90.
[2] Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer（Stages Ta, T1, and Tis）: 2007 Update [J]. J Urol, 2007, 178(6):2314-2330.
[3] Berrumsvennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences [J]. Journal of Urology, 2008, 179(1):101-106.
[4] European Association of Urology. EAU Guidelines: Nonmuscle-invasive Bladder Cancer. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018 [EB/OL]. http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7

收稿日期：2019 年 1 月 8 日
责任编辑：边林娜

C 信息流
CURRENT

首届国际数字智能化诊疗技术大会在广州举行

2019 年 5 月 24 日至 26 日，首届国际数字智能化诊疗技术大会暨中国研究型医院学会数字智能化外科专业委员会学术年会、中华医学会数字医学分会学术会议在广州举行。开幕式大会执行主席、中华医学会数字医学分会主任委员、珠江医院肝胆一科主任方驰华主持。南方医科大学校长黎孟枫，中国研究型医院学会会长王发强，珠江医院党委书记、院长王前，上海交通大学医学院附属仁济医院副院长王育等出席开幕式并致辞。

方驰华表示，以人工智能、影像组学、三维可视化、3D 打印、虚拟现实、分子荧光成像、多模态图像实时手术导航等为代表的技术，开启了数字智能化诊疗的新时代。从经验性诊断到智能化诊断，从经验手术到多模态融合图像导航手术，数字智能化诊疗技术在疾病的诊断可视化、术前评估、手术规划、手术实时指导、青年医师的训练和培养等方面显示出了强大的生命力，为患者就诊提供了更加精准、安全和高效的诊治方式。

黎孟枫指出本次会议的共同创造和真知灼见，将进一步密切数字智能化诊疗研究者的合作与进步；数字智能化诊疗技术必将在未来中国医学领域内蓬勃发展，攀登高峰。

王前表示，承办首届数字智能化诊疗技术大会，是对珠江医院的褒奖和鼓励，也是对方驰华团队领衔的广东省数字医学临床工程研究中心卓有成效的工作肯定。医院将更加积极地与国际最先进的技术接轨，与行业最优秀的人才携手，与各领域知名科研院所合作，努力打造高水平医学创新平台、医疗技术研发平台、优质成果转化平台，为新时代数字科技和人工智能发展和医学科技成果转化贡献力量。

会议围绕数字智能化诊疗技术发展中的前沿研究及热点话题，全球数百名医学专家、学者齐聚广州，共享“数字智能化诊疗技术”盛宴。