

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.077

· 临床研究 ·

吉西他滨联合顺铂新辅助化疗在肌层浸润性膀胱癌中的疗效分析

陈思婷¹, 魏媛², 斯热努尔·艾合买提³, 逯宋梅¹, 热米拉·艾海提¹, 张瑞丽¹

1. 新疆医科大学第一附属医院肿瘤二科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第一附属医院昌吉分院肿瘤内科, 新疆 昌吉 831100; 3. 新疆医科大学第一附属医院健康管理学院, 新疆 乌鲁木齐 830000

通信作者: 张瑞丽, E-mail: 58419098@qq.com

陈思婷与魏媛为共同第一作者

摘要: **目的** 探讨吉西他滨联合顺铂(GC方案)新辅助化疗在肌层浸润性膀胱癌中疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2016年1月至2020年5月于新疆医科大学第一附属医院行GC方案新辅助化疗2~3个周期后行根治性手术治疗的肌层浸润性膀胱癌患者39例,采用倾向得分匹配法(propensity score matching, PSM)与单纯行根治性手术治疗的62例肌层浸润性膀胱癌患者进行(1:1)匹配,成功匹配39对。计算新辅助化疗患者的临床缓解率和病理降期率,并分析疗效与临床病理因素的相关性。计算总生存(overall survival, OS)和无进展生存(progression-free survival, PFS),分析OS、PFS与临床病理因素的相关性。采用单因素和多因素Logistic回归模型分析新辅助化疗的疗效影响因素。采用Kaplan-Meier法和Cox回归模型分析预后影响因素。**结果** 新辅助化疗后39例患者的肿瘤最大径较化疗前缩小[(2.92±1.65)cm vs (2.34±2.29)cm, P=0.047],临床缓解率为46.2%,病理降期率为51.3%。新辅助化疗患者与单纯手术患者的1、2和3年OS和PFS率比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。肿瘤浸润淋巴脉管是PFS和OS的独立预后因素(均P<0.05)。39例患者中新辅助化疗后出现Ⅲ~Ⅳ度不良反应有4例(10.3%)。**结论** 对于肌层浸润性膀胱癌患者,GC方案新辅助化疗能缩小肿瘤体积,有较高的临床缓解率和病理降期率。GC方案患者耐受良好,是临床上安全的膀胱癌新辅助化疗方案。

关键词: 肌层浸润性膀胱癌;新辅助化疗;疗效;预后;吉西他滨;顺铂

Efficacy of gemcitabine combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy in patients with muscular-infiltrating bladder cancer

Chen Siting¹, Wei Yuan², Sirenuer Aihemaiti³, Lu Songmei¹, Remila Aihaiti¹, Zhang Ruili¹

1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Department of Oncology, Changji Branch of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Changji 831100, China; 3. School of Health Management, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding to: Zhang Ruili, E-mail: 58419098@qq.com

Chen Siting and Wei Yuan contributed equally to this work

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of gemcitabine combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy in patients with muscular-infiltrating bladder cancer. **Methods** Thirty-nine patients with muscular-infiltrating bladder cancer who underwent radical surgery after 2 to 3 cycles of gemcitabine combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2016 to May 2020 were retrospectively analyzed. Propensity score matching (PSM) was used to match

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01B49)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.077>

62 patients with muscular-infiltrating bladder cancer who underwent radical surgery alone (1:1), and 39 pairs were successfully matched. The clinical remission rate and pathological downstaging rate of neoadjuvant chemotherapy patients were calculated, and the correlation between efficacy and clinicopathological factors was analyzed. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated, and the correlations between OS, PFS and clinicopathological factors were analyzed. Univariate and multivariate logistic regression models were used to analyze the influencing factors of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy, and Kaplan-Meier method and Cox regression model were used to analyze the prognostic factors. **Results** After neoadjuvant chemotherapy, the maximum tumor diameter $[(2.92 \pm 1.65) \text{ cm vs } (2.34 \pm 2.29) \text{ cm}, P=0.047]$ was significantly reduced, the clinical remission rate was 46.2%, and the pathological downstaging rate was 51.3%. There was no significant difference in 1-, 2-, and 3-year OS and PFS between the patients with neoadjuvant chemotherapy and those with surgery alone (all $P>0.05$). Lymphatic vascular invasion was an independent prognostic factor for OS and PFS (both $P<0.05$). Grade III-IV adverse reactions occurred in 4 patients (10.3%) after neoadjuvant chemotherapy. **Conclusions** For patients with muscular-infiltrating bladder cancer, gemcitabine combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy can significantly reduce the tumor volume, and has a high clinical remission rate and pathological downstaging rate. Gemcitabine combined with cisplatin is well tolerated by patients, and is a clinically safe neoadjuvant chemotherapy regimen for muscular-infiltrating bladder cancer.

Key words: muscular-infiltrating bladder cancer; neoadjuvant chemotherapy; efficacy; prognosis; gemcitabine; cisplatin

据 2018 年国际癌症中心报道,膀胱癌仍为泌尿生殖系统常见癌症之一;同年全球膀胱癌新发病例约为 54.9 万例,死亡约 19.9 万例,且呈逐年上升趋势^[1]。2019 年欧洲泌尿外科协会年会再次提倡肿瘤综合治疗模式,并提出新辅助化疗联合根治性膀胱切除+扩大淋巴结清扫术依旧是肌层浸润性膀胱癌患者的标准治疗方式^[2]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)作为根治性手术或者放疗前的辅助性化疗,以缩小肿瘤、消灭微转移灶、降低肿瘤分期和提高总生存率等优势广泛用于肌层浸润性膀胱癌的综合治疗^[3-4]。然而,新辅助化疗的实施也面临着潜在获益人群的精准筛选、化疗药物对脏器的毒害、患者的不耐受和耽误患者最佳手术时机等诸多挑战。本研究通过比较本院接受吉西他滨联合顺铂(GC 方案)新辅助化疗联合膀胱癌根治术治疗的与仅接受膀胱癌根治术治疗的肌层浸润性膀胱癌患者的生存资料,分析新辅助化疗前后肿瘤局部控制、病理缓解及不良反应发生情况,综合评估治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2020 年 5 月新疆医科大学第一附属医院收治的接受膀胱癌根治术治疗的 101 例肌层浸润性膀胱癌患者完整的临床病理资料进行回顾性分析。参考国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)第 7 版 TNM 分期标准^[5],根据患者临床分期结合患者术前 CT 和 MRI 检查是否膀胱浸润、外侵和淋巴结转移以及膀胱

镜检查结果判定,所有患者分期均在(T2~4, N0/N+, M0)范围内。经随访最终获得 101 例患者完整的临床病理资料及生存数据。纳入标准:(1)综合术前病理活检结果、影像学检查及经膀胱镜检查结果,临床分期评估为(T2~4, N0/N+, M0)的患者,且病理类型为尿路上皮癌;(2)术前肿瘤未发生远处转移;排除标准:(1)合并其他肿瘤或严重基础疾病患者;(2)手术前后临床病理及随访资料不完善的患者;(3)研究对象有远处肿瘤转移。本研究经过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过。患者均签署知情同意书。

1.2 分组

101 例患者中,39 例术前接受 2~3 个周期 GC 方案新辅助化疗,62 例仅接受根治术治疗(表 1)。新辅助化疗具体方案:吉西他滨 1.0 g/m^2 ,第 1 和 8 天静脉滴注;顺铂 70 mg/m^2 ,于第 1 天起分 2~3 d 连续静脉滴注;21 d 为 1 个周期。化疗期间每周监测血常规、肝功能和电解质。化疗结束 2~3 周后接受膀胱癌根治术治疗。采用倾向得分匹配法(propensity score matching, PSM; 1:1 匹配)方法对新辅助化疗与单纯手术患者进行性别、年龄、T 分期和 N 分期的匹配,成功匹配 39 对,分别为新辅助化疗组和单纯手术组。匹配后两组在性别、年龄、T 分期和 N 分期方面比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$,表 2)。

1.3 评价指标

1.3.1 长期疗效 比较两组总生存(overall survival, OS)和无进展生存(progression-free survival, PFS)进行长期疗效评估。

1.3.2 短期疗效 根据 RECIST1.0 评价标准^[6],

计算新辅助化疗组临床缓解率(CR+PR)和 pCR 率、病理降期率和淋巴结阳性率,比较新辅助化疗前后肿瘤最大径及最小径。

1.3.3 安全性 不良反应评价标准依据美国国立

表 1 101 例接受新辅助化疗联合手术和单纯手术治疗的肌层浸润性膀胱癌患者临床特征(例,%)

Table 1 Clinical characteristics of 101 patients with muscular-infiltrating bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy combined with surgery and surgery alone (case, %)

临床特征	所有患者 (n=101)	新辅助化疗 (n=39)	单纯手术 (n=62)
性别			
男性	88 (87.1)	35 (89.7)	53 (85.5)
女性	13 (12.9)	4 (10.3)	9 (14.5)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.34 ± 9.90	60.03 ± 11.44	63.79 ± 8.57
中位年龄(岁)	60	60	64
范围(岁)	28~75	28~75	28~75
肿瘤最大径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	2.71 ± 1.90	2.92 ± 1.65	2.58 ± 2.05
T 分期			
T2	75 (74.3)	32 (82.1)	43 (69.4)
T3	18 (17.8)	4 (10.3)	14 (22.5)
T4	8 (7.9)	3 (7.6)	5 (8.1)
N 分期			
N0	87 (87.1)	31 (79.5)	56 (90.3)
N+	14 (12.9)	8 (20.5)	6 (9.7)

表 2 匹配后新辅助化疗组和单纯手术组肌层浸润性膀胱癌患者临床特征比较(例,%)

Table 2 Comparison of clinical characteristics of matched neoadjuvant chemotherapy group and surgery alone group in patients with muscular-infiltrating bladder cancer (case, %)

临床特征	所有患者 (n=78)	新辅助化疗 组(n=39)	单纯手术组 (n=39)	P 值
性别				0.498
男性	68 (87.2)	35 (89.7)	33 (84.6)	
女性	10 (12.8)	4 (10.3)	6 (15.4)	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.28 ± 10.51	60.03 ± 11.44	62.54 ± 9.46	1.000
中位年龄(岁)	64	60	64	
范围(岁)	28~75	28~75	28~75	
肿瘤最大径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	2.73 ± 1.98	2.92 ± 1.65	2.54 ± 2.27	0.366
T 分期				0.558
T2	60 (76.9)	32 (82.1)	28 (71.8)	
T3	10 (12.8)	4 (10.3)	6 (15.4)	
T4	8 (10.3)	3 (7.6)	5 (12.8)	
N 分期				0.362
N0	65 (83.3)	31 (79.5)	34 (87.2)	
N+	13 (16.7)	8 (20.5)	5 (12.8)	

癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC 3.0 版)^[7],将毒性反应分为 0~IV 级。

1.4 随访

采用门诊随访、住院随访及电话短信等方式对患者进行随访。随访日期截止到 2021 年 5 月 31 日。随访内容包括治疗后的全身情况、局部复发或远处转移情况、治疗并发症、不良反应和生存情况。总生存时间(overall survival, OS)以膀胱镜或膀胱肿瘤电切术后病理诊断当天为生存起点,以死亡日期作为终点。无进展生存时间(progression-free survival, PFS)指患者从接受治疗开始到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡之间的这段时间。若随访截止患者仍生存,按随访截尾数据处理。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。临床病理特征与疗效的关系采用 χ^2 检验行单因素分析,多因素分析采用二分类 Logistic 回归模型。采用 Kaplan-Meier 法作生存曲线,生存比较采用 Log-rank 检验。预后因素采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 回归模型依次进行单因素及多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 长期疗效

新辅助化疗组随访(24.00 ± 16.28)个月,单纯手术组随访(26.06 ± 13.60)个月。截止随访时间,新辅助化疗组 3 例死亡,3 例术后出现复发转移(2 例骨转移,1 例肝转移),失访 3 例;单纯手术组 3 例死亡,3 例术后出现复发转移(2 例骨转移,1 例多发盆腹腔转移),失访 4 例。新辅助化疗组和单纯手术组 1 年 OS 率为 97.0% 和 100.0%,2 年 OS 率为 91.6% 和 91.6%,3 年 OS 率为 91.6% 和 91.6%(图 1)。新辅助化疗组和单纯手术组 1 年 PFS 率分别为 88.9% 和 92.3%,2 年 PFS 率为 82.5% 和 84.6%,3 年 PFS 率为 82.5% 和 84.6%(图 2)。两组 OS 和 PFS 比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 长期疗效单因素分析

单因素分析显示,肌层浸润性膀胱癌患者 OS 和 PFS 在肿瘤浸润膀胱三角区和肿瘤浸润淋巴脉管方面比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$,

表 3), 而 PFS 在 T 分期方面比较, 差异也具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 长期疗效多因素分析

将差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) 的单因素纳入多因素分析显示, 肿瘤浸润淋巴脉管是 OS 和 PFS 的独立预后因素 (均 $P < 0.05$, 表 4~5)。

2.4 短期疗效评价

新辅助化疗组 PR+CR 为 46.2% (18/39), 病理完全缓解 (pT0) 率和降期 (<pT2) 率分别为 12.8% (5/39) 和 38.5% (15/39, 表 6)。所有达到 pT0 的患者中没有出现疾病复发。新辅助化疗组化疗前肿瘤最大径为 (2.92 ± 1.65) cm, 化疗后为 (2.34 ± 2.29) cm, 最小径为 (1.68 ± 1.23) cm, 化疗后为 (1.42 ± 1.69) cm, 肿瘤体积缩小 ($t=2.056$, $P=0.047$; $t=1.110$, $P=0.274$)。化疗前 8 例 (20.5%) 淋巴结阳性, 化疗后 5 例 (12.8%) 淋巴结阳性,

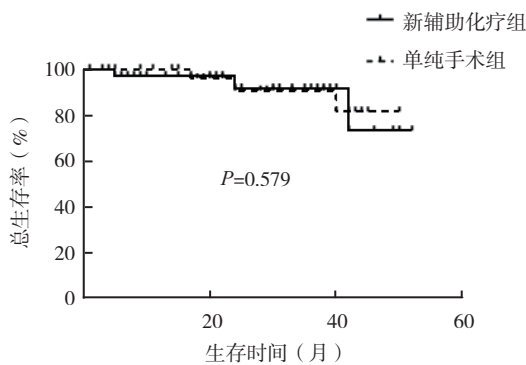


图 1 新辅助化疗组和单纯手术组肌层浸润性膀胱癌患者总生存曲线比较

Fig.1 Comparison of overall survival curves between the neoadjuvant chemotherapy group and surgery alone group in patients with muscular-infiltrating bladder cancer

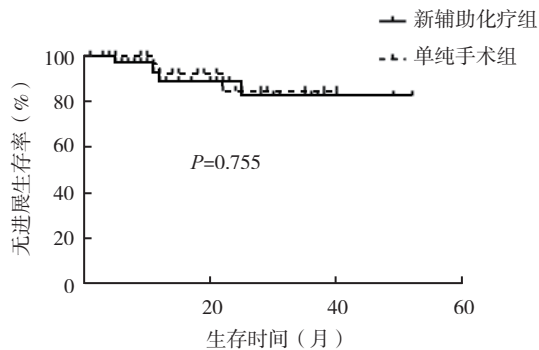


图 2 新辅助化疗组和单纯手术组肌层浸润性膀胱癌患者无进展生存曲线比较

Fig.2 Comparison of progression-free survival curves of patients with muscular-infiltrating bladder cancer in the neoadjuvant chemotherapy and surgery alone groups

表 3 肌层浸润性膀胱癌患者总生存和无进展生存相关影响因素的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of factors associated with overall survival and progression-free survival in patients with muscular-infiltrating bladder cancer

临床病理因素	例数 (%)	总生存		无进展生存	
		χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
性别		1.740	0.187	1.289	0.256
男性	68 (87.2)				
女性	10 (12.8)				
年龄		1.689	0.194	3.291	0.070
≥ 70 岁	20 (25.6)				
< 70 岁	58 (74.4)				
吸烟		1.823	0.177	2.760	0.097
是	18 (23.1)				
否	60 (76.9)				
肿瘤数目		0.128	0.721	0.007	0.933
单发	66 (84.6)				
多发	12 (15.4)				
肿瘤发生		1.109	0.292	1.136	0.287
初发	40 (51.3)				
复发	38 (48.7)				
肿瘤浸润膀胱三角区		6.965	0.008	16.916	<0.01
是	4 (5.1)				
否	74 (94.9)				
肿瘤浸润输尿管		0.749	0.387	0.876	0.349
是	7 (9.0)				
否	71 (91.0)				
肿瘤浸润淋巴脉管		15.841	<0.01	30.050	<0.01
是	6 (7.7)				
否	72 (92.3)				
肾积水		0.051	0.822	0.004	0.947
是	16 (20.5)				
否	62 (79.5)				
T 分期		4.503	0.105	6.650	0.036
T2	60 (76.9)				
>T2	18 (23.1)				
淋巴结转移		1.677	0.195	0.626	0.429
N+	13 (16.7)				
N0	65 (83.3)				
术前膀胱灌注化疗		1.862	0.172	1.972	0.160
是	18 (23.1)				
否	60 (76.9)				
术后辅助化疗		0.308	0.579	0.097	0.755
是	39 (50.0)				
否	39 (50.0)				
新辅助化疗		0.308	0.579	0.097	0.755
是	39 (50.0)				
否	39 (50.0)				

表 4 肌层浸润性膀胱癌患者总生存相关影响因素的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of factors related to overall survival in patients with muscular-infiltrating bladder cancer

变量	B	S.E	Walds	df	P 值	OR	95%CI
肿瘤浸润淋巴脉管	3.337	1.309	6.496	1	0.011	28.146	2.162~366.441
肿瘤浸润膀胱三角区	-0.919	1.336	0.473	1	0.492	0.399	0.029~5.476

表 5 肌层浸润性膀胱癌患者无进展生存相关影响因素的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of factors associated with progression-free survival in patients with muscular-infiltrating bladder cancer

变量	B	S.E	Walds	df	P 值	OR	95%CI
肿瘤浸润淋巴脉管	3.734	1.425	6.870	1	0.009	41.850	2.565~682.923
肿瘤浸润膀胱三角区	-0.593	1.259	0.222	1	0.638	0.553	0.047~6.517
T 分期	0.476	0.574	0.687	1	0.407	1.610	0.522~4.961

化疗前后淋巴结阳性率比较, 差异具有统计学意义 ($P=0.019$)。

2.5 短期疗效单因素分析

单因素分析显示, 39 例接受新辅助化疗的患者病理降期及 pCR 在性别、年龄、肿瘤数目、肿瘤发生情况、肿瘤浸润膀胱三角区、肿瘤浸润输尿管下段、肿瘤浸润淋巴脉管、肿瘤 T 分期和淋巴结转移方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$, 表 7)。

2.6 安全性评价

39 例肌层浸润型膀胱癌接受顺铂为主的新辅助化疗方案治疗常见的不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应及肝肾功损害等 (表 8)。总体显示患者 III~IV 度不良反应率低。其中骨髓抑制主要表现为白细胞、中性粒和血小板减少, 其中 III~IV 度 4 例 (10.3%)。胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐和食欲不振, 均为 I~II 度。肝功能损害 2 例 (5.1%)。

表 6 39 例接受新辅助化疗的肌层浸润性患者短期疗效评价

Table 6 Short-term efficacy evaluation of 39 patients with muscular-infiltrating bladder cancer who received neoadjuvant chemotherapy

短期疗效	例数 (%)
临床缓解	
完全缓解	9 (23.1)
部分缓解	9 (23.1)
疾病稳定	16 (41.0)
疾病进展	5 (12.8)
病理降期	
pT0	5 (12.8)
pT1	15 (38.5)
\geq pT2	19 (48.7)

肾功能损害 1 例 (2.6%)。泌尿道毒性反应 4 例 (10.3%), 表现为尿频、尿急和尿痛等, 无治疗相关性死亡。

3 讨论

多项研究数据显示, 新辅助化疗可以改善肌层浸润性膀胱癌患者的生存期^[8-11]。多数临床研究均使用以铂类为基础的化疗方案, 2013 年欧洲泌尿协会正式推荐以顺铂为基础的新辅助化疗用于 T2~4aNOM0 期浸润性膀胱癌 [体力状态 ≥ 2 和 (或) 肾功能损害者除外]^[12]。

本研究从长期疗效、短期疗效及安全性方面评价 GC 方案新辅助化疗对肌层浸润性膀胱癌患者的疗效。为了尽可能消除混杂因素的影响, 本文采用了 PSM 法对 39 例新辅助化疗患者与 62 例单纯行根治术患者进行 1:1 匹配。结果匹配成功 39 对患者。一项 976 例肌层浸润性膀胱癌患者的国际多中心试验结果来看, 接受新辅助化疗以后 3 年 OS 率从 50% 增加到 56%, 10 年 OS 率从 30% 增加到 36%^[13]。而本研究显示, 从 1、2 和 3 年 OS 率以及 1、2 和 3 年 PFS 率来看, 新辅助化疗组与单纯手术组比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。分析其原因为多数患者的随访时间较短和样本量受限。今后还需更大样本的前瞻性研究进一步分析。

本研究从病理降期率和临床缓解率来分析新辅助化疗疗效。结果显示, 39 例接受新辅助化疗的患者肿瘤最大径经 2~3 个周期化疗后较化疗前缩小, 临床缓解率为 46.2%, 病理完全缓解率为 12.8%。可见新辅助化疗对肿瘤有降期作用, 提示 GC 方案短期疗效较为肯定。国内学者在回顾性分析研究中亦得出新辅助化疗治疗肌层浸润性膀胱

表 7 39 例行新辅助化疗的肌层浸润性膀胱癌患者短期疗效单因素分析

Table 7 Univariate analysis of short-term efficacy in 39 patients with muscular-infiltrating bladder cancer who received neoadjuvant chemotherapy

临床病理因素	例数 (%)	病理降期			pCR		
		例数	χ^2 值	P 值	例数	χ^2 值	P 值
性别			1.232	0.267		0.009	0.923
男性	35 (89.7)	19			8		
女性	4 (10.3)	1			1		
年龄			0.009	0.925		1.296	0.255
≥70 岁	10 (25.6)	5			1		
<70 岁	29 (74.4)	15			8		
肿瘤数目			1.761	0.184		0.164	0.685
单发	33 (84.6)	18			8		
多发	6 (15.4%)	2			1		
肿瘤发生			0.268	0.605		0.286	0.593
初发	23 (59.0)	11			6		
复发	16 (41.0)	9			3		
肿瘤浸润膀胱三角区			2.003	0.157		0.632	0.426
是	2 (5.1)	2			0		
否	37 (94.9)	18			9		
肿瘤浸润输尿管下段			1.232	0.267		1.820	0.177
是	4 (10.3)	1			2		
否	35 (89.7)	19			7		
肿瘤浸润淋巴管			0.001	0.970		0.632	0.426
是	2 (5.1)	1			0		
否	37 (94.9)	19			9		
肾积水			1.761	0.184		0.145	0.703
是	7 (18.0)	2			2		
否	32 (82.0)	18			7		
T 分期			3.477	0.176		0.975	0.614
T2	32 (82.1)	18			8		
>T2	7 (17.9)	2			1		
N 分期			0.007	0.935		0.021	0.855
N+	8 (20.5)	4			2		
N0	31 (79.5)	16			7		

注 pCR：病理完全缓解 (pathological complete response)

癌可改善患者预后，使肿瘤通过化疗降期，延长了患者的无瘤生存期及 OS^[14-15]。一项回顾性研究显示，接受新辅助化疗的上尿路上皮癌患者经根治性肾输尿管切除术治疗后高级病理分期 (pT2 或更高) 低于未接受新辅助化疗的患者，且有 9.4% 为病理完全缓解^[16]。另一项回顾性分析得出在接受根治性手术的患者中，术前新辅助化疗的患者在病理降期上显示更好的优越性^[17]。然而也有研究报道，存在患者未能从新辅助化疗中获益，有过度医疗和延误手术时机的现象^[18]。还有研究提示肌层浸

润性膀胱癌患者新辅助化疗后行根治术联合辅助化疗更好改善生存结局^[19]。但是大量循证医学证据提示，新辅助化疗在肌层浸润性膀胱癌的综合治疗中，短期疗效及长期疗效均得到国内外多数学者的肯定^[20-21]。

探讨新辅助化疗疗效的影响因素，临床病理特征有很好的指导作用。本研究经 Cox 回归模型得出肿瘤浸润淋巴管是长期疗效的独立预测因子 ($P < 0.05$)。考虑与以下原因有关：肿瘤浸润淋巴管的患者多数处于疾病的中晚期，肿瘤细胞

表 8 39 例接受新辅助化疗的肌层浸润性膀胱癌患者安全性评价**Table 8** Safety evaluation of 39 patients with muscular-infiltrating bladder cancer who received neoadjuvant chemotherapy

不良反应	I 度	II 度	III 度	IV 度
骨髓抑制				
中性粒降低	6	2	3	0
白细胞降低	6	4	2	0
血小板降低	5	2	2	1
消化道反应				
恶心	22	1	0	0
呕吐	22	2	0	0
食欲不振	26	0	0	0
肝功能损害	2	0	0	0
肾功能损害	1	0	0	0
泌尿道毒性反应	3	1	0	0

长期伴随于体内, 导致机体免疫功能低下, 预后较差^[22]。国内已有研究分析了膀胱癌术后患者预后现状和影响因素, 提示高龄、肿瘤组织学分级、淋巴结转移、膀胱癌组织学类型、是否合并肾积水和吸烟是影响膀胱癌患者预后的独立因素^[23-25]。但对于其他可能影响因素, 肿瘤浸润输尿管下段对预后影响暂无支持证据, 术前膀胱灌注以及术后辅助化疗受治疗方案不一致, 样本量小未得到结论。近年膀胱癌病理分型来预测新辅助化疗敏感性研究众多, 肌层浸润性膀胱癌最新分型系统包括 TCGA2017 和 BOLD2018 分型^[26], 如基底鳞状细胞型和管腔非特异型对新辅助化疗敏感。

新辅助化疗后肿瘤微环境中的免疫微环境发生相应变化, 相关免疫标志物可以为难治性膀胱癌患者免疫治疗指导方向。近几年除了已知的 CD3、CD8 和 FoxP3 等免疫分子标志物, 影响膀胱癌的预后分子标志物越来越多, 如成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)、依赖 ATP 的 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药蛋白 (multidrug resistance protein, MRP)、血浆纤维蛋白原与白蛋白比值 (fibrinogen to albumin ratio, FAR)、Schlafen 11 和 p53 等^[27-30]。肠道微生物在系统免疫反应中也扮演重要角色。在肿瘤环境中, 肠道微生物能够影响诸如奥沙利铂和顺铂化疗的疗效, 而肠道微生物与免疫检查点的关系非常密切^[31], 或许今后针对膀胱癌患者肠道生物群在新辅助化疗的前后变化可以进一步研究。

本研究中, 主要毒性反应为骨髓抑制以及恶

心和呕吐等消化道毒性反应。全组患者未出现化疗相关严重不良反应而导致疗程中断或化疗相关性死亡。所有患者的血液学不良反应与以往报道^[21]基本相似, 表现出 GC 方案可观的耐受性及较轻的不良反应。近年国内外有更多学者致力于研究出疗效及安全性双重保障的吉西他滨等化疗药物, 故未来该方案疗效更加值得期待。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA a Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 关有彦, 邢念增. 2019 年欧洲泌尿外科协会年会膀胱癌研究热点[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40(6): 405-407.
- [3] Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European association of urology muscle invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(6): 625-642.
- [4] Nitta M, Kuroda S, Nagao K, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a retrospective, multi-institutional study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(1): 73-79.
- [5] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [6] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. *Bull Cancer*, 2000, 87:881-886.
- [7] Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1):19-22.
- [8] Sagaster P, Flamm J, Flamm M, et al. Neoadjuvant chemotherapy (MVAC) in locally invasive bladder cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(8): 1320-1324.
- [9] Matsui Y, Nishiyama H, Watanabe J, et al. The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multiinstitutional retrospective study in Japan[J]. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10(2): 133-138.
- [10] Russell B, Sherif A, Häggström C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a nationwide investigation on survival[J]. *Scand J Urol*, 2019,

- 53(4): 206–212.
- [11] Hamid ARAH, Ridwan FR, Parikesit D, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 158.
- [12] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1): 82–104.
- [13] Wood DP. Re: international phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial[J]. *J Urol*, 2012, 187(2): 473.
- [14] Cao M, Zhao H, Mu XY, et al. Gemcitabine plus cisplatin neoadjuvant chemotherapy with radical cystectomy for the treatment of muscle invasive bladder cancer: 9 years retrospective analysis[J]. *Chin J Urol*, 2014, 35: 49–53.
- [15] 冯能卓, 何京伟, 梁其炎, 等. 新辅助化疗联合根治性手术治疗肌层浸润性膀胱癌的近远期效果观察[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(13): 2057–2059.
- [16] Liao RS, Gupta M, Schwen ZR, et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma[J]. *J Urol*, 2018, 200(1): 68–73.
- [17] Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2013, 111(8): E325–E330.
- [18] Martinez Chanza N, Werner L, Plimack E, et al. Incidence, patterns, and outcomes with adjuvant chemotherapy for residual disease after neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive urinary tract cancers[J]. *Eur Urol Oncol*, 2020, 3(5): 671–679.
- [19] Ploussard G, Pradere B, Beauval JB, et al. Survival outcomes of patients with pathologically proven positive lymph nodes at time of radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1962.
- [20] Hosogoe S, Hatakeyama S, Kusaka A, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(6): 946–953.
- [21] Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(2): 241–249.
- [22] Wan S, Lee APW, Jin CN, et al. The choice of mitral annuloplasty ring—beyond "surgeon's preference"[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2015, 4(3): 261–265.
- [23] Okabe K, Shindo T, Maehana T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: multicenter retrospective study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(10): 934–941.
- [24] 王一哲, 黄后宝. 应用 Cox 模型分析 119 例膀胱癌患者术后预后因素[J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 20(1): 23–25, 29.
- [25] 毛士玉, 黄天宝, 熊大波, 等. 吸烟影响非肌层浸润性膀胱癌预后的研究进展[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(1): 73–76.
- [26] 孔家瑾, 张璐, 等. 膀胱癌分子机制及分子分型的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(3): 236–241.
- [27] 孔家瑾, 张璐. 膀胱癌分子机制及分子分型的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(3): 236–241.
- [28] 胡海峰, 杨进. FAR 对恶性膀胱尿路上皮肿瘤的预测效果分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(5): 445–449.
- [29] Taniyama D, Sakamoto N, Takashima T, et al. Prognostic impact of Schlafen 11 in bladder cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2): 784–795.
- [30] Park S, Rong LJ, Owczarek TB, et al. Novel mouse models of bladder cancer identify a prognostic signature associated with risk of disease progression[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5161–5175.
- [31] 赵颖馨, 沈虹, 袁瑛. 晚期非小细胞肺癌的免疫治疗再挑战[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(3): 202–208.

(收稿日期: 2021-08-27)