

非肌层浸润性膀胱癌患者卡介苗膀胱灌注后 不良反应对疗效的预测作用分析*

宋家璈¹ 应毅蝶¹ 柳文强¹ 王辉清¹ 张振声¹ 曾蜀雄¹ 许传亮¹

[摘要] 目的:探究非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者卡介苗(BCG)膀胱灌注后不良反应与疗效的关系。方法:回顾性分析 2014 年 4 月—2021 年 4 月长海医院收治的 141 例接受 BCG 灌注的中、高危 NMIBC 患者的临床资料。中位随访时间 22(1~64)个月,平均年龄(66.2±10.0)岁,中位年龄 67(40~98)岁。所有患者均行经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT),术后进行规律 BCG 膀胱灌注。将单个不良反应进行单因素 Cox 回归分析,探究单个不良反应与疗效的关系。根据不良反应发生的分级、部位及数量的不同分别进行 log-rank 分析,探究不良反应不同亚组对疗效的预测作用。结果:121 例(85.8%)患者出现 BCG 灌注相关不良反应。根据 CTCAE 5.0 标准分为 1 级不良反应 65 例和 2 级及以上不良反应 76 例,两组累计复发率分别为 9.2%(6/65)和 14.5%(11/76),差异无统计学意义($P=0.485$)。进一步将不良反应分为无或局部不良反应 62 例和全身不良反应 79 例,两组累计复发率分别为 9.7%(6/62)和 13.9%(11/79),差异无统计学意义($P=0.575$)。根据不良反应数量分为 1 种及以下不良反应 47 例、2 种不良反应 35 例、3 种及以上不良反应 59 例,三组累计复发率分别为 14.9%(7/47)、11.4%(4/35)和 10.2%(6/59),差异无统计学意义($P=0.705$)。结论:BCG 灌注引起不良反应的分级、部位及数量均与灌注疗效无显著关联。仍需前瞻性、大样本量研究以进一步明确 BCG 灌注后不良反应与其疗效的关系。

[关键词] 膀胱癌;卡介苗;不良反应;疗效;预测价值

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.06.002

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Prediction value of adverse reactions after BCG for efficacy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer

SONG Jiaao YING Yidie LIU Wenqiang WANG Huiqing ZHANG Zhensheng
ZENG Shuxiong XU Chuanliang

(Department of Urology, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: ZENG Shuxiong, E-mail: zengshuxiong@126.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between adverse reactions and efficacy after bacillus calmette-guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods:** The clinical data of 141 patients with middle or high risk NMIBC who received BCG intravesical instillation in Changhai Hospital from April 2014 to April 2021 were retrospectively analyzed. The median time of follow-up was 22 (1–64) months. Patients' mean age was (66.2±10.0) years, and the median age was 67 (40–98) years. All patients underwent transurethral resection of bladder tumor (TURBT), after which BCG instillation was performed regularly. Single adverse reactions were analyzed by univariate Cox regression analysis to explore the relationship between single adverse reaction and efficacy. Log-rank analysis was performed according to the grade, location and number of adverse reactions, respectively, to explore the predictive value of different subgroups of adverse reactions on efficacy. **Results:** BCG related adverse reactions were found in 121 patients (85.8%). According to CTCAE 5.0 standard, there were 65 cases of grade 1 adverse reactions and 76 cases of grade 2 or above. The cumulative recurrence rates of the two groups were 9.2% (6/65) and 14.5% (11/76), respectively, and the difference was not statistically significant ($P=0.485$). Adverse reactions were further divided into 62 cases with no or local adverse reactions and 79 cases with systemic adverse reactions. The cumulative recurrence rates of the two groups were 9.7% (6/62) and 13.9% (11/79), respectively, with no statistically significant difference ($P=0.575$). According to the number of adverse reactions, there were 47 cases of 1 type or less adverse reactions, 35 cases of 2 type

*基金项目:国家自然科学基金(No:81972391,82172871);海军军医大学(第二军医大学)启航人才培养计划(No:2021);长海医院学科攀峰计划(No:2019YXK041);上海市医学创新研究专项(No:20Y11904800)

¹海军军医大学附属长海医院泌尿外科(上海,200433)

通信作者:曾蜀雄,E-mail:zengshuxiong@126.com

adverse reactions, and 59 cases of 3 type or more adverse reactions. The cumulative recurrence rates of the three groups were 14.9% (7/47), 11.4% (4/35) and 10.2% (6/59), respectively, and the difference was not statistically significant ($P=0.705$). **Conclusion:** The grade, location and number of adverse effects after BCG intravesical instillation was not correlated with the efficacy of BCG treatment. Prospective, large sample size studies are needed to further clarify the relationship between BCG post-instillation adverse reactions and efficacy.

Key words bladder cancer; bacillus calmette-guerin; adverse reactions; curative effect; predictive value

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤^[1]。其中非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)约占四分之三^[2]。中、高危 NMIBC 目前国际指南推荐的治疗方案为经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)联合术后膀胱灌注^[2]。1976 年,卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)首次被用于 NMIBC 患者进行灌注治疗,现已被国际上多个指南推荐为一线治疗方案^[2-3]。Shelley 等^[4]对 6 项研究进行系统性分析表明, TURBT 术后 BCG 灌注对肿瘤复发的预防效果明显优于单独的 TURBT。TURBT 术后 BCG 灌注的疗效也优于 TURBT 联合其他化疗药物^[5-7]。但 BCG 不良反应发生率较高^[8]。甚至部分患者因不能耐受 BCG 的不良反应而终止灌注,从而增加了疾病进展和肿瘤复发的风险^[9]。BCG 不良反应与疗效的关系尚不明确, Suzuki 等^[10]的研究表明,有重度不良反应的患者无进展生存期显著高于无重度不良反应的患者。而 Sylvester 等^[11]的研究表明,排除时间因素后, BCG 毒性与预后的改善无关。本文回顾性分析 2014 年 4 月—2021 年 4 月长海医院收治的 141 例接受 BCG 灌注的中、高危 NMIBC 患者的临床数据,探讨 BCG 灌注的不良反应与疗效之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2014 年 4 月—2021 年 4 月长海医院泌尿外科收治的 212 例 TURBT 术后 BCG 灌注患者的临床资料。纳入标准: TURBT 术后灌注方案为中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组(Urologic Chinese Oncology Group, UCOG)推荐方案、相关临床资料齐全的中、高危 NMIBC 患者,低危患者需同时满足原发、单发、 T_aG_1 (低恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤、低级别尿路上皮癌)、直径 <3 cm,且没有原位癌;排除低危条件的患者即为中高危患者,具体标准参照国内和国际指南^[2,12]。排除标准:失访、未按要求执行灌注方案、具体不良反应不详以及坚持要求灌注 BCG 保膀胱的肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)患者。综合以上标准,最终纳入研究 141 例。本研究所有参与者同意发表研究结果并签署书面知情同意书,本研究已通过中国人民解放军海军军医大学医学研究伦理委员会批准。

1.2 方法

使用 UCOG 推荐方案进行灌注治疗。取 BCG 120 mg 于 50 mL 生理盐水中配置 BCG 悬液,按导尿管规范操作留置导尿管,嘱患者排空膀胱,后将 BCG 悬液经导尿管注入膀胱,维持 1~2 h。灌注诱导期为每周灌注 1 次,连续 6 次,然后每 2 周灌注 1 次,连续 3 次,为期 3 个月;维持期为每月灌注 1 次,连续 10 次,为期 10 个月。整个治疗方案共灌注 19 次,周期为 1 年,灌注结束后根据患者意愿和疾病情况决定结束治疗或继续灌注。

1.3 观察指标

不良反应分级参考常见不良反应事件评价标准 5.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, CTCAE)。1 级为无症状或轻度症状,仅需要临床观察,不需要进行干预;2 级为中度症状,需要进行微创、局部或非侵入性干预;3 级为严重症状,需要住院或者延长现有住院时间,但不危及生命;4 级为危及生命;5 级为死亡。

1.4 统计学方法

将患者数 >40 的单个不良反应进行单因素 Cox 回归分析,探究单个不良反应与疗效的关系。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, log-rank 法进行复发率的比较。应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析,不良反应发生结果以例(%)表示。双侧检验以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共纳入 141 例(中危组 44 例,高危组 97 例)TURBT 术后 BCG 灌注的患者,男 120 例,女 21 例;平均年龄(66.2 ± 10.0)岁,中位年龄 67(40~98)岁;中位随访时间 22(1~64)个月;104 例为初发,37 例为复发;86 例为单发肿瘤,55 例为多发肿瘤;肿瘤大小 ≥ 3 cm 有 22 例, <3 cm 有 107 例,12 例肿瘤大小不详; T_a 期 105 例, T_1 期 29 例, T_{is} 期 5 例,2 例因组织烧灼病理分期不明确;低级别 44 例,高级别 93 例,4 例病理分级不明确;17 例出现肿瘤复发,9 例出现肿瘤进展。

2.2 BCG 灌注不良反应

20 例患者无任何不良反应,121 例患者出现 BCG 灌注相关不良反应。根据 CTCAE 标准,1 级不良反应 65 例(46.1%),2 级不良反应 73 例(51.8%),3 级不良反应 3 例(2.1%),无 4、5 级不良反应发生(表 1)。13 例(9.2%)患者因不耐受不

良反应而中断治疗,其中1级不良反应4例,2级不良反应8例,3级不良反应1例(同时多个不良反应按最高级算)。

2.3 不良反应与疗效的亚组分析

将不良反应按照CTCAE 5.0标准进行分级(表2)。将BCG灌注患者根据分级是否 <2 级分为两组进行log-rank检验,两组累计复发率分别为9.2%(6/65)和14.5%(11/76),差异无统计学意义($P=0.485$),见图1a。

将患者数 >40 的单个不良反应进行单因素Cox回归分析,结果表明各个不良反应均不是肿瘤复发的危险因素,单个不良反应与疗效无关(表2)。进一

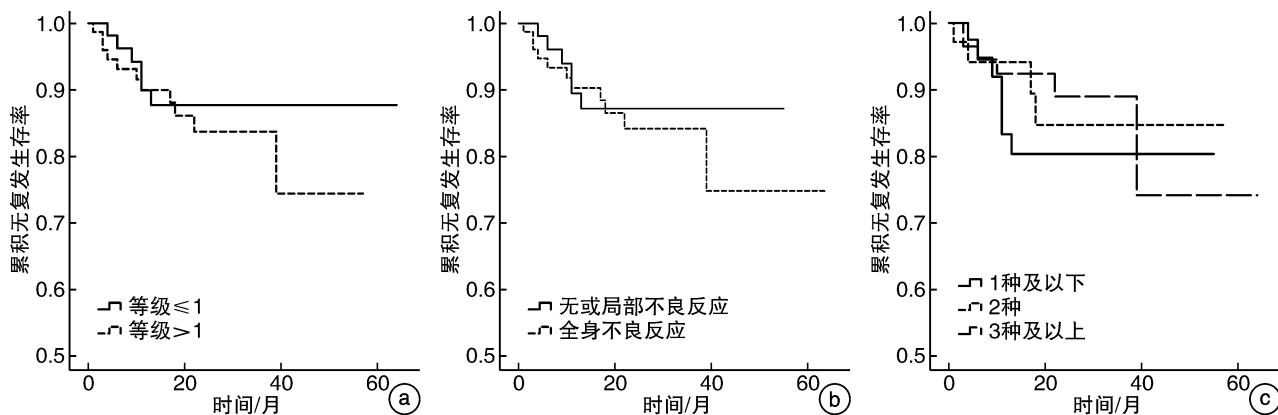
步将不良反应根据局部或者无不良反应以及全身不良反应分为两组进行分析,其中无或局部不良反应62例,全身不良反应79例,两组累计复发率分别为9.7%(6/62)、13.9%(11/79),log-rank检验结果表明,不良反应发生的部位与疗效无关($P=0.575$),见图1b。

统计每例患者灌注BCG后不良反应的数量,其中发生1种及以下不良反应47例,复发率14.9%(7/47);发生2种不良反应35例,复发率11.4%(4/35);发生3种及以上不良反应59例,复发率10.2%(6/59)。log-rank检验表明,不良反应发生的数量与疗效无关($P=0.705$),见图1c。

表1 不良反应汇总表

不良反应分级	部位	例数(%) ^{a)}	HR(95%CI)	P值
1级				
尿频、尿急、尿痛	局部	111(78.7)	1.359(0.390~4.737)	0.630
血尿	局部	58(41.1)	0.460(0.150~1.412)	0.175
排尿困难	局部	20(14.2)	/	/
关节疼痛	全身	25(17.7)	/	/
腹泻	全身	2(1.4)	/	/
头痛	全身	1(0.7)	/	/
肛门刺激	全身	1(0.7)	/	/
呕吐	全身	1(0.7)	/	/
食欲下降	全身	2(1.4)	/	/
2级				
发热	全身	73(51.8)	1.535(0.567~4.154)	0.399
白细胞升高(尿路感染)	局部	4(2.8)	/	/
结核活动性膀胱炎	全身	1(0.7)	/	/
荨麻疹	全身	1(0.7)	/	/
3级				
昏倒	全身	1(0.7)	/	/
肺部结节	全身	1(0.7)	/	/
阴囊结核	全身	1(0.7)	/	/

注:^{a)}本表反映单个不良反应的发生情况,同时发生多种不良反应的患者每种不良反应之间互不影响,均统计在内。



a: 不良反应分级生存曲线;b: 不良反应部位生存曲线;c: 不良反应数量生存曲线。

图1 不良反应分级、部位及数量对患者无复发生存时间的影响

3 讨论

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤^[1]。NMIBC 约占其中的 75%^[2]。TURBT 联合术后膀胱灌注是国际多个指南推荐的标准治疗方案^[2-3]。BCG 最早应用于 1976 年,目前已成为中、高危 NMIBC 患者术后的一线用药^[13]。Lu 等^[5]的一项纳入 57 项研究的网络荟萃分析表明,BCG 减少肿瘤复发与进展的效果均优于丝裂霉素 C(MMC)、干扰素(IFN)、阿霉素、表柔比星和硫替帕(THP)。但灌注后的不良反应影响 BCG 的使用,有 7.8%~21.0% 的患者因不能耐受不良反应而中断治疗^[8,14]。

BCG 灌注引起的不良反应是否与灌注疗效相关尚存争议。Suzuki 等^[10]的研究表明,有严重不良反应(发热 38℃ 超过 72 h、BCG 引起的膀胱炎和肉眼血尿持续时间大于 48 h 以及其他不良反应)的患者无进展生存期显著高于轻微不良反应(BCG 引起的低热、膀胱炎和肉眼血尿在 48 h 内改善且无复发)的患者。而 Sylvester 等^[11]则提出,疗效好的患者往往会选择继续灌注,其灌注时间要长于疗效差的患者,因此会出现更多的不良反应。在排除了时间的影响后,其研究表明,虽然 BCG 毒性与疗效有关,但并不是改善预后的原因。Huang 等^[15]的一项对 1951 例患者的 meta 分析表明,BCG 维持治疗的疗效总体优于 BCG 单纯诱导治疗,但不良反应并没有显著地增加。Zeng 等^[16]的一项纳入 8 项研究的 meta 分析指出,降低 BCG 的用量可以显著降低患者的整体不良反应率,以及严重的全身不良反应率,但疗效并无显著差异。因此,不良反应与疗效的关系有待进一步探索。

本研究单因素分析结果表明,每个单独的不良反应均与疗效无关,多个角度的亚组分析也表明,不良反应的分级、部位及数量均与疗效无关。虽然本研究未发现不良反应与疗效的关系,但是本研究所涉及的不良反应仅停留在症状学层面,仍有许多更深层次的潜在不良反应可能成为 BCG 治疗效果的良好预测指标。肿瘤复发病史、中性粒细胞与淋巴细胞比值、白蛋白与球蛋白比值及吸烟等临床指标^[17-19],白介素、肿瘤坏死因子等免疫指标^[20],Ki-67、FGFR3 等肿瘤特征分子均对 NMIBC 患者的预后有一定的预测作用^[21-23]。本研究仍存在一些不足之处。本研究为回顾性研究,样本量较少,存在选择及信息偏移,仍需要多中心、大样本、前瞻性的临床研究,发掘更多预测因子,构建更加完善的预测模型,为临床决策提供指导。

综上所述,本研究结果提示 BCG 灌注引起不良反应的分级、部位及数量与灌注疗效无显著关联。仍需前瞻性、大样本量研究以进一步明确 BCG 灌注后不良反应与其疗效的关系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1): 75-94.
- [3] Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline [J]. *J Urol*, 2016, 196(4): 1021-1029.
- [4] Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer [J]. *BJU Int*, 2001, 88(3): 209-216.
- [5] Lu JL, Xia QD, Lu YH, et al. Efficacy of intravesical therapies on the prevention of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 7800-7809.
- [6] Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study [J]. *Urol Int*, 2010, 84(1): 23-27.
- [7] Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(1): 25-31.
- [8] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(1): 69-76.
- [9] Nummi A, Järvinen R, Sairanen J, et al. A retrospective study on tolerability and complications of bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Scand J Urol*, 2019, 53(2-3): 116-122.
- [10] Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Complications of bacillus Calmette-Guérin therapy in superficial urothelial cancer: clinical analysis and implications [J]. *Int J Clin Oncol*, 2002, 7(5): 289-293.
- [11] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. The side effects of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial [J]. *Eur Urol*, 2003, 44(4): 423-428.
- [12] 郭应禄, 那彦群, 叶章群等. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南 [M]. 2019 版. 北京: 科学出版社, 2019:

- 44-45.
- [13] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors[J]. *J Urol*, 1976, 116(2):180-183.
- [14] Krajewski W, Matuszewski M, Poletajew S, et al. Are There Differences in Toxicity and Efficacy between Various Bacillus Calmette-Guerin Strains in Bladder Cancer Patients? Analysis of 844 Patients[J]. *Urol Int*, 2018, 101(3):277-284.
- [15] Huang Z, Liu H, Wang Y, et al. Determining optimal maintenance schedules for adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(8):1379-1387.
- [16] Zeng S, Yu X, Ma C, et al. Low-Dose Versus Standard Dose of Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(49):e2176.
- [17] Quhal F, Pradere B, Laukhtina E, et al. Prognostic value of albumin to globulin ratio in non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2021, 39(9):3345-3352.
- [18] Ferro M, Di Mauro M, Cimino S, et al. Systemic combining inflammatory score (SCIS): a new score for prediction of oncologic outcomes in patients with high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder cancer[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(2):626-635.
- [19] Antonucci M, Defidio L, De Dominicis M, et al. Utility of Preoperative Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a New Objective Prognostic Tool in Endoscopically Treated Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Retrospective Evaluation [J]. *J Endourol*, 2020, 34(9):993-1000.
- [20] Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, et al. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): Nomogram of Changes in Urinary Cytokine Levels Predicts Patient Response to Bacillus Calmette-Guérin[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2):197-200.
- [21] Kamat AM, Li R, O'Donnell MA, et al. Predicting Response to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy: Are We There Yet? A Systematic Review[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(5):738-748.
- [22] Blanchet P, Droupy S, Eschwege P, et al. Prospective evaluation of Ki-67 labeling in predicting the recurrence and progression of superficial bladder transitional cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2001, 40(2):169-175.
- [23] Langle YV, Belgorosky D, Prack McCormick B, et al. FGFR3 Down-Regulation is Involved in bacillus Calmette-Guérin Induced Bladder Tumor Growth Inhibition[J]. *J Urol*, 2016, 195(1):188-197.

(收稿日期:2021-12-03)

(上接第412页)

- [5] Roy S, Morgan SC. Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: When and for Whom? [J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(9):53.
- [6] 戴君勇, 刘南, 鲜鹏, 等. 立体定向放疗联合内分泌治疗转移性激素敏感性前列腺癌的临床研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(7):505-509, 515.
- [7] Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4):464-474.
- [8] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):385-395.
- [9] Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11):1531-1543.
- [10] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Extreme Hypofractionation versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Intermediate Risk Prostate Cancer: Early Toxicity Results from the Scandinavian Randomized Phase III Trial "HYPO-RT-PC"[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(5):938-939.
- [11] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):385-395.
- [12] Butterworth KT, Nicol JR, Ghita M, et al. Preclinical evaluation of gold-DTDTPA nanoparticles as therapeutic agents in prostate cancer radiotherapy [J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2016, 11(16):2035-2047.
- [13] Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, et al. Ultrahypofractionated Radiotherapy versus Conventional to Moderate Hypofractionated Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 14(1):195.
- [14] Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2):235-245.
- [15] Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2018, 8(6):354-360.

(收稿日期:2022-02-27 修回日期:2022-04-23)