

肌层浸润性膀胱癌新辅助化疗病理与长期临床结局 ——单中心 15 年真实世界临床研究*

张瑞贇¹ 金迪¹ 钱雷¹ 阿克周力¹ 夏骏² 曹明¹ 张连华¹ 薛蔚¹ 黄翼然¹ 陈海戈¹

[摘要] 目的:报道吉西他滨联合顺铂(GC)方案新辅助化疗联合全膀胱切除术治疗肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)的病理学与长期生存数据。方法:纳入 2003—2017 年上海交通大学医学院附属仁济医院临床诊断为 MIBC、临床分期为 cT₂₋₄NanyM₀, 并行根治性全膀胱切除术的 1 220 例患者进行回顾性分析。按照患者术前是否接受新辅助化疗,分为单纯全膀胱组(RC 组, 783 例)与新辅助联合全膀胱组(NAC 组, 437 例)。对 2 组的队列特征、总生存期(overall survival, OS), 肿瘤特异性生存期(cancer specific survival, CSS)、无复发生存期(recurrence free survival, RFS)、病理缓解率等进行比较。结果:NAC 组患者的年龄与 RC 组相比显著降低;临床分期方面, RC 组 cT_{4a} 期患者比例高于 NAC 组(10.7% vs 5.7%, $P=0.012$), 但 2 组 cN 分期比较差异无统计学意义($P=0.153$)。NAC 组达到完全病理缓解(complete pathological response, ypCR)的患者共 99 例(22.6%), 达到部分病理缓解(partial pathological response, ypPR)的患者共 142 例(32.5%), 总病理缓解(overall pathological response rate, ypRR)共 241 例(55.1%)。NAC 组 5 年 OS、CSS、RFS 率分别为 74.4%、76.6%、71.3%, 10 年 OS、CSS、RFS 率分别为 48.1%、62.5%、55.7%, 平均 OS、CSS、RFS 分别为 97.6、108.6、99.2 个月。RC 组 5 年 OS、CSS、RFS 率分别为 58.6%、64.1%、54.8%, 10 年 OS、CSS、RFS 率分别为 46.9%、56.0%、32.7%, 平均 OS、CSS、RFS 分别为 89.6、97.5、83.2 个月。经倾向性评分匹配后, NAC 组的平均 OS($P<0.001$)、平均 CSS($P<0.001$)以及平均 RFS($P<0.001$)均显著优于 RC 组。结论:GC 方案新辅助化疗可以显著改善 MIBC 患者的预后, 使肿瘤通过化疗达到病理降期, 延长 OS、CSS、RFS。

[关键词] 膀胱癌; 新辅助化疗; 预后; 长期随访

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.12.005

[中图分类号] R737.14 [文献标志码] A

Pathologic and long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a single-center, 15-year real-world study

ZHANG Ruiyun¹ JIN Di¹ QIAN Lei¹ Akezhouli¹ XIA Jun² CAO Ming¹
ZHANG Lianhua¹ XUE Wei¹ HUANG Yiran¹ CHEN Haige¹

(¹Department of Urology, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China; ²Department of Pathology, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

Corresponding author: CHEN Haige, E-mail: rjbladder@163.com

Abstract Objective: To assess the value of gemcitabine plus cisplatin(GC) neoadjuvant chemotherapy with radical cystectomy in the treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer(MIBC). **Methods:** This study included a retrospective analysis of a total of 1 220 cases diagnosed as MIBC(cT₂₋₄NanyM₀) in Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from 2003 to 2017. According to whether received neoadjuvant chemotherapy before surgery, all patients were divided into a radical cystectomy group(RC group) and a neoadjuvant chemotherapy group(NAC group), and there were 783 cases in RC group and 437 cases in NAC group. The cohort characteristics, overall survival(OS), cancer specific survival(CSS), recurrence free survival(RFS), and pathological downstage rate of the two groups were compared. **Results:** The age of patients in the NAC group was significantly younger than that in the RC group; In terms of clinical stage, the proportion of patients in the RC group with cT_{4a} was higher than that in the NAC group(10.7% vs 5.7%, $P=0.012$), but no significant differ-

*基金项目:国家自然科学基金(No:81672514,81902562);上海市科委基金项目(No:16ZR1420300,18410720400,19431907400);上海交通大学医学院基金(No:TM201708);上海交通大学医学院附属仁济医院临床科研创新培育基金(No:RJZZ18-020,PYIII-17-017,PY2018-IIC-02);上海中康医院发展中心项目(No:SHDC12015125)

¹上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(上海,200127)

²上海交通大学医学院附属仁济医院病理科

通信作者:陈海戈, E-mail: rjbladder@163.com

ence was found between the two groups in the cN stage ($P=0.153$). In the NAC group, 99 cases (22.6%) were found complete pathological response (ypCR), 142 cases (32.5%) were found ypPR and 241 (55.1%) cases were found ypRR. In the NAC group, the 5-year OS, CSS, and RFS rates were 74.4%, 76.6%, and 71.3% respectively, the 10-year OS, CSS, and RFS rates were 48.1%, 62.5%, and 55.7% respectively, and the average duration of OS, CSS, and RFS were 97.6, 108.6, and 99.2 months. In the RC group, the 5-year OS, CSS, and RFS rates respectively were 58.6%, 64.1%, and 54.8%, the 10-year OS, CSS, and RFS rates were 46.9%, 56.0%, and 32.7%, and the average duration of OS, CSS, and RFS were 89.6, 97.5, and 83.2 months. After propensity score matching, NAC group was significantly better than the RC group in average OS ($P=0.001$), average CSS ($P<0.001$), and average RFS ($P<0.001$). **Conclusion:** GC neoadjuvant chemotherapy can improve survival of the patients with MIBC, facilitate tumor downstage and increase the overall survival duration, the recurrence free survival duration and cancer specific survival duration.

Key words bladder cancer; neoadjuvant chemotherapy; prognosis; long-term follow-up

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 位居世界范围内恶性肿瘤发病率第 5 位, 每年全球新发病例约 336 000 例, 死亡 132 000 例^[1-2]。在我国, 男性膀胱癌发病率位于全国恶性肿瘤的第 7 位且发病率逐年上升。膀胱癌多为非肌层浸润性(约 80%), 预后较好, 但仍有 20% 的患者初诊为肌层浸润性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC), 即使接受以根治性全膀胱切除术为核心的积极治疗后, 5 年生存率仅为 50%, 超过 40% 的患者不可避免地要在 5 年内发生局部复发或远处转移, 预后较差^[3]。

目前认为单纯手术治疗 MIBC 疗效并不满意。2003 年 Grossman 等^[4]首先报道了在根治性全膀胱切除术前给予 MVAC (甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素、顺铂) 方案化疗可改善 MIBC 患者预后。同年, Advanced Bladder Cancer (ABC) 荟萃分析协作组首次通过系统回顾的方法证明了在根治性全膀胱切除术前进行以顺铂为核心的新辅助化疗可显著降低 MIBC 患者 13% 的死亡风险, 获得 5% 的 5 年生存率绝对获益, 为术前新辅助化疗成为 MIBC 的标准治疗方案提供了高等级的循证医学证据支持^[5]。自此新辅助化疗陆续被欧洲泌尿外科协会 (European Association of Urology, EAU)、美国泌尿外科协会 (American Urology Association, AUA)、中华泌尿外科协会 (Chinese Urological Association, CUA) 等权威泌尿外科临床指南收录, 并作为 A 类推荐指导临床实践。

然而在近期的临床实践与研究中, 越来越多的研究提出新辅助化疗并非能给所有 MIBC 患者都带来临床生存获益。目前国内尚缺乏大样本新辅助化疗的病理学与预后报道, 这限制了新辅助化疗在国内中心的开展。笔者所在中心在 2014 年报道了 9 年单中心 MIBC 新辅助化疗的经验, 并报道了初期的病理结局与随访数据^[6]。本研究将立足国内最大的 MIBC 新辅助化疗队列之一, 报道 15 年单中心 MIBC 新辅助化疗后病理与临床结局, 提供真实世界临床研究证据。

1 资料与方法

1.1 研究队列

经伦理委员会批准, 本研究纳入 2003—2017 年于上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科行根治性全膀胱切除术的患者进行回顾性分析, 满足以下入组条件的患者纳入研究: ①接受根治性全膀胱切除术; ②临床诊断为 MIBC, 临床分期为 cT₂₋₄NanyM₀; ③病理学诊断为尿路上皮癌, 包含各种组织学变异, 可接受混合病理类型, 要求尿路上皮癌成分大于 50%。

排除标准: ①临床或病理资料缺失; ②合并尿路上皮癌或其他恶性肿瘤, 允许全膀胱术后病理发现的偶发性前列腺癌; ③组织学类型为非尿路上皮癌, 包括但不限于鳞癌、腺癌、神经内分泌癌, 且非尿路上皮癌占主要成分。

按照患者术前是否接受新辅助化疗, 分为单纯行根治性全膀胱切除术组 (RC 组) 与新辅助联合根治性全膀胱切除术组 (NAC 组)。

1.2 新辅助化疗

采用标准吉西他滨联合顺铂 (GC 方案) 21 d 化疗方案, 具体方案为吉西他滨 1 000 mg/m² 第 1、8 天, 顺铂 70 mg/m² 第 2 天, 每 21 d 为 1 个周期。至少完成 2 疗程的新辅助化疗的患者被分入 NAC 组。同时纳入中心使用的其他新辅助化疗方案的患者, 包括吉西他滨联合卡铂 (GK 方案)、紫杉醇联合顺铂 (PC 方案)。

1.3 研究终点

本研究采用回顾性的研究方法, 首要终点为总生存期 (overall survival, OS), 次要终点为肿瘤特异性生存期 (cancer-specific survival, CSS)、无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS)、病理缓解率。其中完全病理缓解 (complete pathological response, ypCR) 定义为新辅助化疗后根治性全膀胱切除术后标本中未见任何肿瘤细胞残留, 即 pT₀N₀。部分病理缓解 (partial pathological response, ypPR) 定义为新辅助化疗后根治性全膀胱切除术后标本中仅膀胱中见肿瘤细胞残留, 肿瘤局

限于黏膜层或黏膜下层或原位癌 (ypT₁/T_a/TisN₀)。总病理缓解 (overall pathological response rate, ypRR) 定义为新辅助化疗后根治性全膀胱切除术完全病理缓解或部分病理缓解病例。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 与 GraphPad Prism 8 软件对数据进行处理。统计队列中的患者基本资料, 分类变量以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; 连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 比较采用 *t* 检验。生存数据将显示 95% 可信区间 (95% CI)。生存分析时将采用倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM), 评分纳入患者年龄、临床 T 分期及 N 分期, 以 2 组 1 : 1 的比例进行匹配。采用 Kaplan-Meier 曲线分析, 分析 OS、CSS、RFS 率, 比较采用 log-rank 分析。所列 *P* 值皆为双侧检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 队列特征

经回顾性分析, 共 1 220 例患者符合入排条件纳入研究, 见图 1。其中 RC 组 783 例, NAC 组 437 例, 2 组临床资料比较见表 1。NAC 组患者的年龄与 RC 组相比显著降低 (*P* < 0.001)。临床分期方面, RC 组 T 分期, 尤其是 cT_{4a} 期患者比例高于 NAC 组 (10.7% vs 5.7%, *P* = 0.012), 但 2 组 cN 分期比较差异无统计学意义 (*P* = 0.153)。在术后病理 pT 分期与 pN 分期方面, NAC 组显著低于 RC 组 (pT: *P* < 0.001, pN: *P* = 0.012)。在 RC 组内, 镜下发现肿瘤淋巴脉管侵犯 (lymphovascular invasion, LVI) 的比例更高 (26.4% vs 13.7%, *P* < 0.001)。

2.2 病理缓解

对 NAC 组 437 例患者进行病理缓解分析, 对于使用 GC 方案新辅助化疗的患者, 达到 ypCR 的患者为 89 例 (24.6%), 而采用其他方案新辅助化疗的患者, ypCR 率较 GC 方案显著降低 (24.6% vs 13.1%, *P* = 0.034), ypPR 与 ypRR 差异无统计学意义。见表 2。

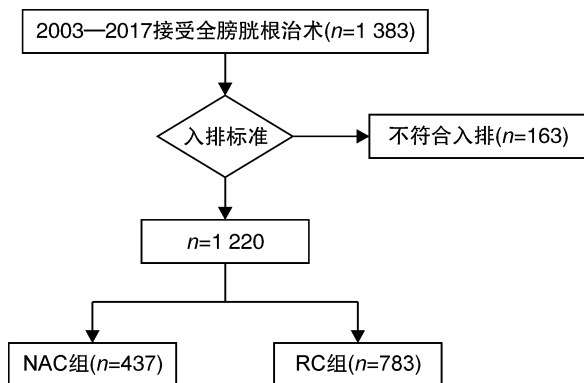


图 1 研究队列流程图

表 1 研究队列临床病理参数比较

临床参数	例 (%), $\bar{X} \pm S$		
	RC 组 (783 例)	NAC 组 (437 例)	<i>P</i> 值
男性	650(83.0)	340(77.8)	0.031
年龄/岁	67.4 ± 7.7	62.7 ± 10.0	<0.001
临床 T 分期			0.012
cT ₂	548(70.0)	319(73.0)	
cT ₃	151(19.3)	93(21.3)	
cT _{4a}	84(10.7)	25(5.7)	
临床 N 分期			0.153
cTanyN ₀	659(84.2)	381(87.2)	
cTanyN _{1~3}	124(15.8)	56(12.8)	
手术方式			0.788
开放	219(28.0)	128(29.3)	
腹腔镜	308(39.3)	174(39.8)	
机器人	256(32.7)	135(30.9)	
病理 T 分期			<0.001
pT ₀	56(7.2)	108(24.7)	
pT _a	9(1.1)	19(4.3)	
pT ₁	111(14.2)	107(24.5)	
pTis	20(2.6)	25(5.7)	
pT ₂	214(27.3)	56(12.8)	
pT ₃	266(34.0)	98(22.4)	
pT ₄	107(13.7)	24(5.5)	
病理 N 分期 ^{a)}			0.012
pTanyN ₀	498(80.6)	364(87.9)	
pTanyN ₁	66(10.7)	28(6.8)	
pTanyN ₂	39(6.3)	13(3.1)	
pTanyN ₃	15(2.4)	9(2.2)	
合并原位癌	94(12.0)	52(11.9)	1.000
LVI	207(26.4)	60(13.7)	<0.001
神经侵犯	91(11.6)	36(8.2)	0.078
切缘阳性	9(1.2)	4(0.9)	0.780
病理类型			
鳞状分化	52(6.6)	18(4.1)	0.073
腺样分化	17(2.2)	12(2.7)	0.559
微乳头变异	20(2.6)	7(1.6)	0.317
神经内分泌分化	5(0.6)	2(0.5)	0.726
其他病理学变异	2(0.3)	0(0)	0.540
平均随访时间/月	30.5 ± 29.3	35.4 ± 25.2	<0.001

注: ^{a)} pN 可分析 1 032 例, 其中单纯 RC 队列 618 例, NAC+RC 队列 414 例。

表 2 NAC 组病理缓解率 例 (%)

指标	NAC 组 (437 例)	GC 方案 (361 例)	其他方案 ^{a)} (76 例)	<i>P</i> 值
ypCR	99(22.6)	89(24.6)	10(13.1)	0.034
ypPR	142(32.5)	116(32.1)	26(34.2)	0.787
ypRR	241(55.1)	205(55.9)	36(47.3)	0.162

注: ^{a)} 包括 GK 方案 61 例, PC 方案 15 例。

2.3 生存分析

生存随访截至 2019 年 12 月, NAC 组平均随访时间 52.2 个月, RC 组平均随访时间 40.8 个月。Kaplan-Meier 曲线分析显示, NAC 组 5 年、10 年 OS 率为 74.4%、48.1%, 平均 OS 为 97.6 个月 (95%CI: 90.9~104.5); RC 组 5 年、10 年 OS 率为 58.6%、46.9%, 平均 OS 为 89.6 个月 (95%CI: 82.6~96.5)。NAC 组 5 年、10 年 CSS 率为 76.6%、62.5%, 平均 CSS 为 108.6 个月 (95%CI: 102.2~115.0); RC 组 5 年、10 年 CSS 率为 64.1%、56.0%, 平均 CSS 为 97.5 个月 (95%CI: 90.8~104.2)。NAC 组 5 年、10 年 RFS 率为 71.3%、55.7%, 平均 RFS 为 99.2 个月 (95%CI: 92.5~105.9); RC 组 5 年、10 年 RFS 率为 54.8%、32.7%, 平均 RFS 为 83.2 个月 (95%CI: 76.5~89.9)。

对 2 组患者的年龄、临床 T 分期与临床 N 分期进行 PSM, 匹配后 2 组参数见表 3, NAC 在平均 OS ($HR=0.58, 95\%CI: 0.45\sim 0.76, P<0.001$)、平均 CSS ($HR=0.53, 95\%CI: 0.40\sim 0.71, P<0.001$) 以及平均 RFS ($HR=0.59, 95\%CI: 0.45\sim 0.76, P<0.001$) 均显著优于 RC 组。见图 2。

对于 NAC 组内, 亚组分析显示在平均 OS 上, 获得 ypCR (102.4 个月, 95%CI: 93.0~111.8) 与 ypPR (99.8 个月, 95%CI: 87.9~111.6) 的患者预后显著优于未获得病理学缓解的亚组 (82.3 个月, 95%CI: 74.5~90.0) ($HR=0.21, 95\%CI: 0.14\sim 0.32, P<0.001$)。在 CSS ($HR=0.14, 95\%CI: 0.09\sim 0.24, P<0.001$) 与 RFS ($HR=0.18, 95\%CI: 0.12\sim 0.29; P<0.001$) 上, 获得病理学缓解的患者预后也显著占优。见图 3。

表 3 PSM 后关键临床参数比较

临床参数	RC 组 (361 例)	NAC 组 (427 例)	P 值
例 (%), $\bar{X}\pm S$			
男性	300 (83.1)	333 (78.0)	0.08
年龄/岁	63.7 \pm 8.8	62.9 \pm 7.7	0.15
临床 T 分期			0.71
cT ₂	256 (70.9)	314 (73.5)	
cT ₃	85 (23.5)	91 (21.3)	
cT _{4a}	20 (5.5)	22 (5.2)	
临床 N 分期			0.83
cTanyN ₀	314 (87.0)	374 (87.6)	
cTanyN ₁₋₃	47 (13.0)	53 (12.4)	

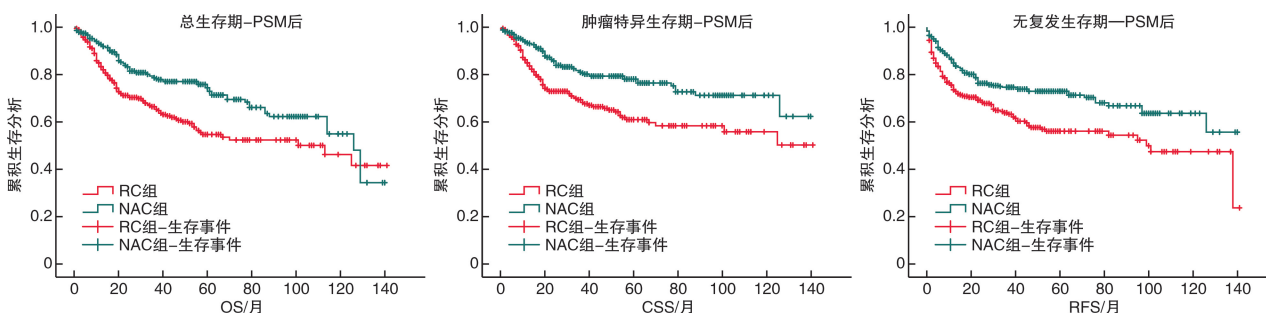


图 2 PSM 后 NAC 组与 RC 组 OS、CSS 与 RFS 的 Kaplan-Meier 曲线

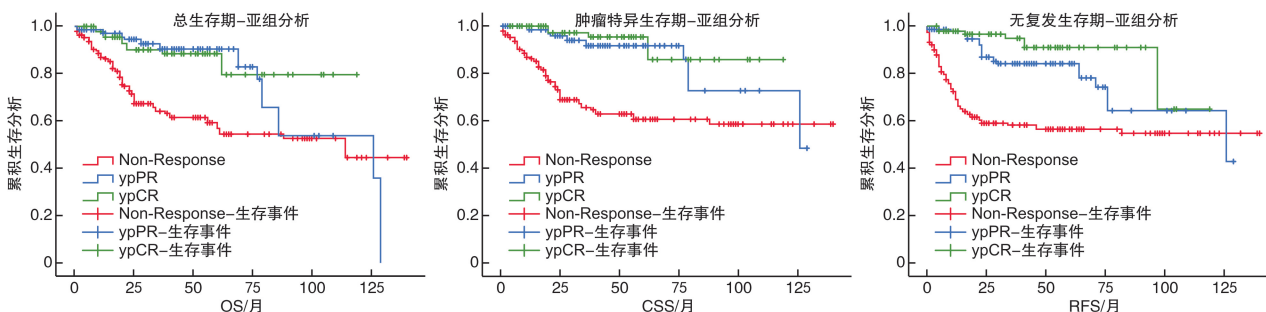


图 3 获得 ypCR、ypPR 与无病理学缓解的 NAC 亚组 OS、CSS 与 RFS 的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

根治性全膀胱切除术是 MIBC 的标准治疗方法, 然而单纯手术治疗患者 5 年 OS 率仅为 55%~68%, 近 40% 的患者在 2 年内出现转移^[1]。目前以顺铂为基础的 NAC 已经成为手术可切除的 cT₂~

T_{4a}N₀M₀ 期 MIBC 患者的标准治疗方案, 并被写入 EAU、AUA、NCCN、CUA 等权威泌尿外科临床指南, 并作为 A 类推荐指导临床实践^[4-5,7]。NAC 被认为能使化疗敏感患者原发灶及淋巴结病理降期、降低血循环微转移负荷, 同时不增加患者根治性手

术并发症^[8-9]。虽然有一些研究表明 NAC 对病理降期,特别是完全应答(pT₀,N₀)的患者的 OS 有重大影响,但一直缺乏对总体 NAC 治疗人群 OS 影响的证据^[9-11]。本研究数据显示,NAC 组 5 年 OS 率为 74.4%,10 年 OS 率为 48.1%,平均 OS 为 97.6 个月(95%CI:90.9~104.5),明显优于 RC 组的 58.6%、46.9%和 89.6 个月(95%CI:82.6~96.5),首次在长期随访维度证明了中国人群 GC 方案新辅助化疗的有效性与长期生存获益。

MVAC 和 GC 方案是现代肿瘤学中治疗膀胱癌最常用的 2 种化疗方案,也是多项指南推荐的 NAC 化疗方案^[4]。自 2007 年以来,越来越多的研究比较了 GC 和 MVAC 作为新辅助方案的临床结果,显示两者在病理缓解率(回顾性研究中为 22%~29%,前瞻性随机临床研究中为 34%~38%)、OS 等方面似乎具有相同疗效,而 GC 方案因为在转移性膀胱癌化疗中有更好的耐受性及易于患者管理被更加广泛用于 NAC^[8,10]。2016 年的一项荟萃分析纳入了 13 项 RCT 研究共 1 766 例接受标准或剂量密集型 MVAC 或 GC 作为 NAC 方案的膀胱癌患者。在病理完全缓解率上,GC 方案的 ypCR 率为 25.7%,而 MVAC 方案的 ypCR 率为 24.3%,在病理降期率上,二者同样差异无统计学意义^[10]。目前在国内,GC 方案是最普遍应用的膀胱癌化疗方案。我们的研究中,ypCR 率、ypPR 率、ypRR 率分别为 22.6%、32.5%和 55.1%,与国外报道数据一致。此外,在本研究中 GC 方案占到新辅助化疗方案的 82.6%,且在病理完全缓解率上显著优于其他方案(GK/PC),因此我们推荐应用标准的 GC 方案化疗。

目前针对新辅助化疗敏感性的生物标志物研究不断深入,包括分子分型、ERCC2、DDR 以及 FGFR3 等生物标志物不断被发现并有望应用于临床^[12-17]。对于 NAC 不敏感或无法耐受的患者,目前正在探索新的新辅助治疗手段^[15,18-19]。随着免疫检查点抑制剂被 FDA 批准用于晚期膀胱肿瘤,一系列检查点抑制剂(PD-1/L1、CTLA-4)相关的新辅助免疫治疗临床试验正在开展^[20]。在已报道的 PURE-01 临床试验中,新辅助免疫治疗 ypCR 率可以达到 42%(21/50),同时 54%的患者出现肿瘤降期。2019 年 EAU 更新了 PURE-01 临床试验术后 1 年无疾病进展率数据,表明接受新辅助免疫治疗的患者较新辅助化疗患者具有更高的 1 年无疾病进展率(95.2% vs 76.7%)。ABACUS 临床研究结果也报道其 ypCR 率为 29%,39%的患者肿瘤降期为 NMIBC。进一步分析表明在 PD-L1 高表达患者中可以达到 40%的 ypCR 率。此外,新辅助免疫治疗联合化疗的临床试验也正在开展。

虽然 NAC 已证明其有效性及安全性,但最近

一项基于美国国家癌症数据库数据的回顾性分析显示,在根治性全膀胱切除术之前,只有 19%的患者接受了 NAC 治疗。在国内,可能更少的患者接受了 NAC 治疗。我们认为,随着长期随访结果的公布,新辅助化疗在国内 MIBC 治疗的地位将进一步确立,从而推动标准化治疗的开展。

作为回顾性研究,本研究存在一定的入组数据选择偏倚,且在选择病例进行 NAC 治疗时由于医师存在对 NAC 延误手术时机的担心,从而影响对病理缓解率及 OS 的判断。研究显示 GC 方案新辅助化疗可以延长 MIBC 患者在全膀胱切除术后的 RFS 和 OS,对于肿瘤的局部反应尤其对于局部淋巴结转移的控制有一定的意义,并且化疗的相关不良反应基本可控,少有严重的 3~4 级反应,是可以尝试的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, et al. Bladder cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2796-2810.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] Wu XR. Urothelial tumorigenesis; a tale of divergent pathways[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(9): 713-725.
- [4] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349(9): 859-866.
- [5] Advanced Bladder Cancer(ABC)Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration [J]. Eur Urol, 2005, 48(2): 202-205; discussion 205-206.
- [6] 曹明,赵宏,穆鑫,等. 吉西他滨联合顺铂方案新辅助化疗联合全膀胱切除术治疗肌层浸润性膀胱癌的 9 年回顾性分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(1): 49-53.
- [7] Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2003, 361(9373): 1927-1934.
- [8] Burger M, Mulders P, Witjes W. Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire[J]. Eur Urol, 2012, 61(5): 1070-1071.
- [9] Lobo N, Mount C, Omar K, et al. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(9): 565-574.
- [10] 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.

- [11] Budman DR, Calabro A. Studies of synergistic and antagonistic combinations of conventional cytotoxic agents with the multiple eicosanoid pathway modulator LY 293111[J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(9): 877-881.
- [12] van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ER-CC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(10): 1140-1153.
- [13] Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(6): 959-967.
- [14] Zhang R, Chen H, Xia J, et al. The pathological and clinical response of the luminal and basal subtypes of muscle-invasive bladder cancer to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy and radical cystectomy depend on the immunohistochemical classification system[J]. *Eur Urol Suppl*, 2017, 16(3): e303-e304.
- [15] Yang Z, Zhang RY, Ge YX, et al. Somatic FGFR3 mutations distinguish a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *EBioMedicine*, 2018, 35: 198-203.
- [16] Miyamoto DT, Mouw KW, Feng FY, et al. Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): e683-e695.
- [17] Font A, Taron M, Gago JL, et al. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 139-144.
- [18] Faltas BM, Prandi D, Tagawa ST, et al. Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12): 1490-1499.
- [19] Vlachostergios PJ, Faltas BM. Treatment resistance in urothelial carcinoma; an evolutionary perspective[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(8): 495-509.
- [20] Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma(PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(34): 3353-3360.

(收稿日期: 2023-10-23)

(上接第 914 页)

- [11] 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.
- [12] Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity[J]. *J Urol*, 2003: 90-95.
- [13] Boehm BE, Cornell JE, Wang HZ, et al. Efficacy of bacillus calmette-guérin strains for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 503-510.
- [14] Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression[J]. *Urology*, 2004, 63(4): 682-686.
- [15] Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS"[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(5): 690-698.
- [16] Herr H, Vertosick EA, Dalbagni G, et al. Prospective phase II study to evaluate response to two induction courses(12 intravesical instillations) of BCG therapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Urology*, 2021, 157: 197-200.
- [17] Schmidt S, Kunath F, Coles B, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1): CD011935.

(收稿日期: 2023-10-28)