DOI:10.16016/j.1000-5404.202106149



肌层浸润性膀胱癌保留膀胱综合治疗的现状和未来

刘 南,袁 方 400030 重庆,重庆大学附属肿瘤医院泌尿肿瘤科

[摘要] 根治性膀胱切除术加盆腔淋巴结清扫术是治疗肌层浸润性膀胱癌的金标准,但根治术创伤较大,严重内科合并症患者不能耐受手术,且术后近远期并发症发生率高。为获得良好膀胱癌控制效果,同时保留膀胱功能,维持良好的生活质量,国内外学者积极探讨保留膀胱的治疗方式。目前多采取经尿道最大限度膀胱肿瘤切除、化疗和外照射放疗的三联或多联综合治疗方式。其长期肿瘤控制效果与根治性膀胱切除术相当,也被国内外泌尿诊疗指南推荐作为肌层浸润性膀胱癌有效治疗选择。在保留膀胱综合治疗过程中,通过液体活检、影像学、膀胱镜活检或经尿道膀胱肿瘤切除的彻底性来评价其治疗效果,对反应差者可及时实施挽救性根治性切除术。另外,新辅助化疗对保留膀胱综合治疗患者的总生存率可能无影响,但可作为治疗反应性的筛选手段,反应欠佳者推荐早期行根治性切除术。目前国内尚无保留膀胱综合治疗的标准治疗方案,在最佳治疗人群的选择上尚难确定,其与膀胱根治性切除术疗效的随机对照研究、长期随访结果尚待观察。鉴于免疫检查点抑制剂在晚期尿路上皮癌治疗上取得的突破性疗效,在保留膀胱综合治疗中,免疫检查点抑制剂与放化疗联合的治疗或许将成为今后的研究方向。

[关键词] 肌层浸润性膀胱癌;根治性膀胱切除术;保留膀胱治疗;多联综合治疗;三联综合治疗
[中图法分类号] R730.5; R737.14 [文献标志码] A

Bladder-conserving therapy for muscle invasive bladder cancer: current status and future

LIU Nan, YUAN Fang Department of Urologic Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, 400030, China

[**Abstract**] Radical cystectomy plus pelvic lymph node dissection is the gold standard treatment for muscle invasive bladder cancer. However, the patients with severe medical complications cannot tolerate the operation, and the incidence rates of short- and long-term postoperative complications are quite high. In order to achieve good tumor control while preserve bladder function and maintain good quality of life, bladder preservation treatment is actively explored in China and at abroad. At present, triple or multiple combination therapy, including maximum transurethral bladder tumor resection, chemotherapy and external irradiation and radiotherapy, is mostly adopted. Studies have shown that its long-term tumor control effect is similar to that of cystectomy, and it has been recommended as an effective treatment option for muscle invasive bladder cancer

[基金项目] 重庆市肿瘤医院临床研究(非注册类)(JG-ZN-001-01);重庆市科委基础研究与前沿探索一般项目(cstc2018jcyjAX0781)

[通信作者] 刘 南,博士,主任医师,硕士研究生导师,德国图宾根大学医学院访问学者。担任中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专委会常委,中国临床肿瘤学会前列腺癌专家委员会常委,中国抗癌协会男生殖系肿瘤专业委员会少见类型肾癌协作组顾问团顾问,中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组(UCOG)委员,重庆市医学会泌尿外科学专业委员会副主任委员,重庆市医学会泌尿外科学专业委员会肿瘤学组副组长,重庆市中西医结合学会泌尿外科专业委员会副主任委员。主持重庆市适宜技术推广项目2项,参研国家自然科学基金面上项目2项,参加国内外30多项GCP研究,参与编写指南共识9篇。主要从事泌尿肿瘤规范化和多学科诊疗方面的研究。E-mail:1054567372@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

by domestic and foreign specialized diagnosis and treatment guidelines. In the course of comprehensive treatment for bladder preservation, the efficacy of the treatment is currently evaluated by liquid biopsy, radiography, cystoscopic biopsy or surgical thoroughness of transurethral bladder tumor resection, and timely salvage radical resection can be performed for the patients with poor response. In addition, neoadjuvant chemotherapy may have no effect on the overall survival of the patients after bladder preservation combination therapy, but it can be used as a screening method for treatment response, and early radical surgery is recommended for patients with poor response. There is no standard treatment plan for bladder preservation combination therapy, and it is difficult to determine the best treatment population. Randomized controlled studies and long-term follow-up trial of the combination treatment in comparison with radical bladder resection need to be carried out. In view of the breakthrough efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced uroepithelial carcinoma, the combination of immune checkpoint inhibitors and radiotherapy and chemotherapy may also be the direction of future research.

[**Key words**] muscle invasive bladder cancer; radical cystectomy; bladder preservation; multimodality treatment; trimodality treatment

Supported by the Clinical Research Foundation of Chongqing Cancer Hospital (Non-registered) (JG-ZN-001-01) and the General Program of Basic Research and Frontier Exploration of Chongqing Science and Technology Commission (cstc2018jcyjAX0781). Corresponding author: LIU Nan, E-mail: 1054567372@qq.com

膀胱癌是常见的泌尿肿瘤之一,位居2020年全球新发病第十,其中男性新发病例约为女性的4倍,占男性新发恶性肿瘤第六位,病死率排第九位;膀胱癌占我国男性新发恶性肿瘤的第七位[1]。我国新发膀胱癌中,超过25%的患者为肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer,MIBC),而非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,NMIBC)即便治疗也有20%~30%的患者会进展为MIBC[2]。MIBC治疗的金标准是根治性膀胱切除术(radical cystectomy,RC)+盆腔淋巴结清扫术,但其效果并不令人满意,5年生存率为50%[3];且手术难度大、创伤大,并发症发生率高。研究显示,行RC+尿流改道术后30~90 d,患者早期并发症发生率为20%~60.4%,存活5年以上晚期并发症发生率高达60%~66%[4-5]。RC术后病死率达3%~6%,80岁以上患者术后病死率可达8%~14%[6-7]。尽管微创手术技术及尿流改道技术不断进步,原位新膀胱术也提高了一部分患者的生活质量,RC+尿流改道术仍会对患者生活质量产生重大影响。研究显示60~80岁患者有40%~50%由于并发疾病、拒绝排尿方式改变等原因不能或不愿接受RC[8]。

因此,学术界一直在探寻对MIBC患者既能取得良好的肿瘤学控制,又能保留膀胱,从而维持较高生活质量的治疗方法。前期研究发现,单一治疗手段难以达到理想的保留膀胱效果,目前MIBC患者保留膀胱治疗多采取手术、化疗同步联合放疗的三联综合治疗(trimodality treatment,TMT)或多联综合治疗(multimodality treatment,MMT)。TMT或MMT包含经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor,TURBT)、化疗、放疗以及免疫治疗等。主要是对膀胱癌患者采用经尿道最大限度膀胱肿瘤切除术(complete TURBT,cTURBT)后同步放化疗(chemoradiation therapy,CRT)。其中cTURBT指彻底切除可见膀胱肿瘤,TMT/MMT中放疗的目的是控制膀胱原发肿瘤和局部淋巴结,而化疗目标是治疗微转移。有证据表明采用TMT/MMT治疗不能或不愿行膀胱根治术的MIBC和极高危/高危NMIBC,效果与膀胱根治术相当,故已被国内外各泌尿指南作为根治术外可选方案的一类推荐[9-10]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICIs)在尿路上皮癌治疗领域得到广泛的应用[11],部分ICIs已被国内外食品药品监督局批准并被指南推荐为对化疗不耐受或铂类制剂不能使用的转移性尿路上皮癌的标准治疗方式。研究证实ICIs可以在MIBC围手术期中发挥积极作用[12-13]。而在MMT治疗MIBC过程中,结合ICIs药物是否能取得更好的疗效呢?从理论上讲应该是可以的,放疗可以造成癌细胞死亡,从而启动患者体内的抗癌免疫反应,而这可以与ICIs药物协同增强其相互作用[14]。

本文根据国内外现有研究结果,阐述TMT/MMT的瘤控效果、适应证、放疗方式、化疗药物的组合搭配,以及结合新型治疗手段如ICIs药物的使用等,探讨未

来保留膀胱综合治疗发展的方向,认识其作为肌层浸润性膀胱癌有效治疗方式的价值。

1 保留膀胱综合治疗现状

1.1 TMT/MMT 治疗效果

1.1.1 保留膀胱综合治疗获益与根治术类似 目前大部分研究显示保留膀胱综合治疗可以取得与 RC 相当的治疗效果。美国麻省总医院(Massachusetts general hospital,MGH)1986-2013 年联合 cTURBT、放疗和铂类为基础化疗的 TMT 治疗 cT2-T4a MIBC 患者 475 例,平均随访 7.2 年[15]。结果显示,70%的患者取得完全反应(complete response,CR)并保留膀胱,5 年、10 年疾病特异性生存率(disease-specific survival,DSS)达到 66%、59%,总生存率(overall survival,OS)为 57%、39%,与同期 RC 治疗效果相当。5 年行挽救性 RC 率为 29%。与 1986-1995 年组比较,2005-2013 年组 CR 由 66%提高到 88%,5 年 DSS 由 60%提高到 84%,而行挽救性 RC 的比例由 42%降低到 16%。结果显示,更加合理的患者管理、丰富的临床经验、严格的入组标准是 2005-2013 年组取得更好效果的基础。在保留膀胱的同时,TMT 在膀胱癌控制方面的效果不逊于传统的 RC[15]。同期 FABIANO 等[16]研究支持类似结果。美国肿瘤放射治疗协作组(radiation therapy oncology group,RTOG)自 1985 年起对 MIBC 患者采用 TMT 治疗,结果显示患者 5 年癌症特异性生存率(cancer specific survival,CSS)可以达到 60%~65%,5 年 OS 为 50%(36%~74%),70%的患者保留了膀胱,大部分患者的肿瘤局部控制率满意。如果随访期间发生浸润性肿瘤复发,则推荐及时行 RC,而这并不会减少患者的生存时间[17]。FAHMY 等[18]收集 1990-2017 年的 57 个研究进行 Meta 分析,比较 30 293 例 MIBC(T2-T4)患者分别接受 TMT 和 RC 治疗的效果,其中 3 402 例采用 TMT 治疗,26 891 例采用 RC 治疗,TMT 组与 RC 组患者 10 年 OS 分别为 30.9%和 35.1%,10 年 DSS 分别为 50.9%和 57.8%,差异均无统计学意义。

SEISEN 等[19]收集 2004-2011 年 NCDB(National Cancer Database)数据库中 12 843 例 MIBC(cT2-T4)患者的资料,实施观察性队列研究比较 TMT 和 RC 的治疗效果,其中 TMT 组 1 257 例(9.8%),RC 组 11 586 例(90.2%);通过倾向评分加权方法中的逆处理概率加权法(inverse probability of treatment weighing,IPTW)使各混杂变量在两组人群中的分布趋于一致;平均随访 44 个月,IPTW 调整后 Kaplan-Meier 生存曲线显示,TMT 组与 RC 组 OS 分别为 40 个月和 43 个月,差异无统计学意义。进一步分析显示,前 2 年两组患者 OS 无显著差异,但 2 年后,TMT 组患者死于膀胱癌的风险为 RC 组的 1.4 倍。RC 患者的生存获益可能被术后近期病死率所抵消,即 RC 患者的生存获益对于老年患者不明显。KULKARNI 等[20]对高危 NMIBC 和 MIBC 采用多学科会诊(multiple disciplinary team,MDT)的方法,以确定患者行 TMT 或 RC 治疗,采用倾向得分匹配的方法比较其治疗效果,共纳入 112 例患者;56 例采用 TMT 治疗,56 例采用 RC 治疗,平均年龄 68 岁,平均随访 4.5 年,RC 组与 TMT 组患者 5 年 DSS 分别为 73.2%、76.6%,差异无统计学意义($P=0.48$)。因此,保留膀胱综合治疗的生存获益等同于同期的膀胱根治术,可能与生活质量提高有关。

1.1.2 不同病理类型对保留膀胱综合治疗反应不同

合并腺样和/或鳞样分化或其他类型(鳞癌、腺癌等)的膀胱癌对 TMT/MMT 治疗的反应究竟怎么样呢?JANOPAUL-NAYLOR 等[21]对 2004-2015 年间 NCDB 数据库(the national cancer database,NCDB)中 2 449 例合并鳞样或腺样分化或其他病理类型的 cT2-T4 膀胱癌资料进行回顾性分析,其中采用保留膀胱 TMT/MMT 治疗患者 356 例,采用 RC 患者 2 093 例,经倾向得分匹配分析显示,经 TMT/MMT 治疗的合并鳞样或腺样分化膀胱癌患者 OS 与 RC 患者相当,但膀胱鳞癌或腺癌患者经 TMT/MMT 治疗后 OS 明显低于 RC 患者。提示保留膀胱综合治疗并不适合膀胱鳞癌及腺癌。

迄今为止并无 TMT/MMT 与 RC 治疗 MIBC 效果的随机对照研究,唯一的研究因入组数量问题提早关闭,未能得出结论[22]。在既往保留膀胱综合治疗研究中,不同的研究机构治疗效果差异很大,其中治疗方式的选择,放疗剂量、周期的选择,化疗药物的选择、剂量、使用周期等都没有统一的标准。这也许是早年 TMT/MMT 效果较 RC 差的原因。近期,国外临床医学中心研究通过选择更适合的患者,治疗上采用更先进的理论和药物,随访上更规范严密,在应用 TMT/MMT 保留膀胱方面取得了与 RC 相当甚至略优的瘤控效果,提高了生活质量。TMT/MMT 使不能耐受 RC 或强烈要求保留膀胱的患者在其膀胱得到保留的同时又达到良好的肿瘤学控制。鉴于此,2021 年 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)指南将 TNT/MMT 治疗作为 MIBC 治疗方法的一类推荐,2021 年欧

洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)指南也把 MMT 治疗推荐作为不愿或不能行 RC 患者的一种治疗方式。

1.2 TMT/MMT 治疗的适应证和禁忌证

基于现有研究证据,一些临床病理因素与保留膀胱的 TMT/MMT 的疗效显著相关,如过高的临床分期、是否存在原位癌、是否具有多个病灶、是否合并肾积水、TURBT 是否完全等。目前普遍认为 TMT/MMT 治疗 MIBC 的适应证和禁忌证见表 1[14,23-24]。

表 1 保留膀胱综合治疗的适应证及禁忌证

绝对适应证	相对适应证	禁忌证
T2	T3a,极高危 T1G3	T3b-T4b
无肾积水	膀胱功能不良	肿瘤相关肾积水
无原位癌	散发原位癌	淋巴结阳性
TURBT 可完全切除可见肿瘤	不完全 TURBT	盆腔放疗病史
单发病灶	多发病灶	前列腺受侵
膀胱功能良好		

1.3 保留膀胱综合治疗效果的保障措施

1.3.1 二次电切在 TMT 中的作用 研究表明完全 TURBT 是 TMT 治疗成功的最强预测因子。接受了完全 TURBT 患者增加 20% CR 率,从而明显提高保膀胱的成功率[25]。但怎样才算完全性 TURBT? SUER 等[26]对 90 例 T2-T4N0-1M0 膀胱尿路上皮癌患者进行随机分组,43 例入二次电切组,47 例入单纯 TMT 组。二次电切组中有 29 例(67.4%)的患者有残留病灶,平均随访 60 个月,5 年 DSS 明显优于未行二次电切组(68% *vs* 41%,$P=0.046$),5 年 OS 亦明显优于未二次电切组(63.7% *vs* 40.1%,$P=0.054$)。因此,认为二次电切无残存肿瘤才被称作是彻底的 TURBT,二次电切可以最大化切除肿瘤,从而提高 TMT 保留膀胱患者的 DSS 和 OS。

1.3.2 放疗在 TMT/MMT 中的作用 研究显示,保留膀胱综合治疗的放疗范围有:包括盆腔淋巴引流区的全盆腔照射、仅包含膀胱周围 2 cm 的照射区域。两者治疗后患者生存率相当,但后者副作用更少,而且在行挽救性 RC 时肠道并发症更少,因而值得推荐[27]。TMT/MMT 中放疗剂量模式通常有两种:64 Gy/32 次、55 Gy/20 次。Meta 分析显示两种放疗模式有类似的放射学毒性,但 55 Gy/20 次的控瘤效果更佳,故推荐其作为标准的保留膀胱综合治疗的放射治疗模式[28]。研究显示,放疗的分割方式(1 次/d 或 2 次/d)以及是否连续放疗对治疗效果没有影响[10,17]。因此,放疗中应细致勾画靶区,通过放疗设备及手段升级等减少周围组织的损伤,并应结合患者放疗过程中耐受性来决定放疗频率及总剂量。

1.3.3 化疗在 TMT/MMT 中的作用 TMT 中的化疗药物常为单用顺铂、吉西他滨或顺铂+紫杉醇等。如果患者不能耐受顺铂类,可以考虑用丝裂霉素+5-Fu[10]。这些化疗药物与放射线有协同增敏的作用,并对远处的微转移病灶存在杀伤效应,其疗效已被证实。但由于药物联用增加毒副作用,需相应减少化疗的使用剂量。目前研究还显示,在 TMT 治疗中采用新辅助化疗(new adjuvant chemotherapy, NAC)与单纯 TMT 相比,并不能减少 TMT 后膀胱癌的复发风险[29]。一项Ⅲ期随机对照研究对比 NAC+TMT 与 TMT 的疗效,发现两种方式治疗后患者 5 年 OS、转移率、保留完整膀胱的存活率差异均无统计学意义[30]。ROYCE 等[31]回顾性分析 2004-2015 年 CDB 数据库中 cT2-T4 膀胱癌行 TMT 治疗的资料,其中 462 例采用 NAC+TMT,2 104 例单独采用 TMT,平均随访 6.2 年,其 5 年 OS 分别为 30.6%和 31.8%,10 年 OS 分别为 13.3%和 13%,差异均无统计学意义。而 HAFEEZ 等[32]对 94 例 T2-T4aN0M0 的 MIBC 患者首先行 TURBT 术,其后采用含铂类新辅助化疗,反应好者推荐行 TMT,反应差者推荐行 RC,结果显示 11 例反应差者中 8 例(73%)最终死于远处转移;采用多因素分析表明对 NAC 反应的好坏可作为重要的疗效预测因素。其他单中心的临床研究也证实了此结论[33]。因此,NAC+TMT 治疗可能对治疗后 DSS、OS 没有影响,但其可对高危拟行 TMT 治疗(如 T3、T4a、肾积水、原位癌等)患者进行疗效筛选,预测其对 TMT 治疗的反应,反应差者推荐早期行 RC,以免影响预后。

1.4 生物标志物预测疗效

仅通过临床和病理特点来确定患者是否适宜行 TMT/MMT 治疗的证据并不充分。目前,随着医疗技术的进步,我们对膀胱癌分子和基因特点有了更深入的了解,从而有机会找到生物标志物来帮助筛选出适合 TMT/MMT 治疗的 MIBC 患者,并预测其治疗效果。

1.4.1 DNA 修复通路的改变对 TMT/MMT 的影响

MRE11(meiotic recombination 11 homolog 1, MRE11)是在 DNA 损伤修复中发挥关键作用的 DNA 核酸酶。CHOUDHURY 等[34]对 86 例 MIBC 患者检测 MRE11 蛋白表达水平,发现 MRE11 蛋白表达水平低的患者接

受放疗后 3 年 CSS 明显低于高表达患者(43% *vs* 69%,$P=0.012$),但在 RC 患者中没有类似发现。表明 MRE11 蛋白表达水平与 MIBC 的放疗效果相关。因此,MRE11 可作为一个生物标志物协助筛选出对 TMT 治疗效果好的患者。ERCC1 和 XRCC1 是 DNA 核苷酸切除修复途径的重要成员。多因素分析结果显示,ERCC1 和 XRCC1 蛋白高表达与 TMT 患者 DSS 增加显著相关[35]。因此,对 MRE11、ERCC1、XRCC1 等蛋白的检测可能有益于预测 TMT 的疗效。

1.4.2 信号传导通路的改变对 TMT/MMT 的影响

研究显示超过 30% 的膀胱尿路上皮癌患者存在 EGFR 的突变、扩增和过表达。RTOG 研究表明,37 例 MIBC 患者采用 TMT/MMT 治疗,免疫组化 EGFR 阳性患者有更好的 OS、DSS 和保留完整膀胱的 DSS,多因素分析显示 EGFR 阳性患者明显增加 DSS。该研究还发现 HER-2 过表达是对 TMT/MMT 中放化疗不敏感的独立预测因素,过表达的患者 5 年 CSS 更短[36]。基于此,EGFR 和 HER-2 可能是独立预测 TMT 疗效的生物标志物。目前基于相关靶点的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate,ADC)正在晚期尿路上皮癌中应用,期望在保留膀胱综合治疗中也能有一定突破。

1.4.3 免疫标签 具有不同分子分型的膀胱癌患者(管型和基质型等亚型),在接受 TMT/MMT 治疗后,其疗效无显著差异。EFSTATHIOU 等[37]对 136 例 MIBC 患者进行免疫标签检测,分析其与 MMT 治疗的相关性,发现 T 细胞活化、γ-干扰素信号通路激活的免疫标签分值高的患者,在采用 MMT 治疗时,DSS 明显高于阴性患者($HR=0.30$,$P=0.002$)。其可能的解释是放疗时射线能启动抗肿瘤的免疫反应,如果患者有肿瘤相关淋巴细胞激活会使其治疗效果更好[30]。

2 MIBC 未来治疗方向

近年来,ICIs 药物在膀胱癌治疗领域得到广泛应用,并取得令人瞩目的成就。研究证实放疗可以造成肿瘤细胞死亡,通过巨噬细胞吞噬死亡肿瘤细胞诱导抗原递呈细胞的成熟和一些细胞因子的释放,直接或间接启动细胞或体液的免疫反应[38-39]。现有研究证实 ICIs+放射治疗对某些局部进展期癌症可以取得较好的疗效[40-41],因而可以推断放疗发挥重要作用的 TMT/MMT 和 ICIs 药物可以协同增强机体抗膀胱癌的免疫反应,尤其对于年老体弱不能耐受化疗的 MIBC 患者可以考虑省略化疗直接采用放疗+ICIs 达到良好瘤控。正在进行的 MMT+ICIs Ⅲ期临床研究有:INTACT(S/N1806)为探索 MMT 结合或不结合阿特珠单抗(Atezolizumab)的随机对照研究[42];KEYNOTE-992 探索 MMT 结合或不结合帕博利珠单抗(Pembrolizumab)治疗 MIBC 患者,为 MMT 治疗后采用 Pembrolizumab 维持治疗 1 年或安慰剂对照的随机对照研究[43]。一项Ⅱ期临床试验(ANZUP1502)探索 Pembrolizumab 联合同步放化疗治疗 MIBC 的安全性和有效性,中期分析显示到第 24 周时,10 例患者中有 9 例达到完全缓解[44]。另一项Ⅱ期临床试验(DUART)针对不适合化疗或不可手术切除的局部晚期 MIBC(纯尿路上皮癌或混合型尿路上皮癌)患者采用度伐单抗(Durvalumab)联合放疗方式,并用 Durva 维持治疗 1 年,中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)为 18.5 个月,1 年 PFS 率为 70.3%,1 年 OS 为 73%,显示了良好的疗效[45]。还有一些探索双 ICIs 药物+放疗或单 ICIs 药物+放疗及 ICIs 辅助治疗 MIBC 患者的Ⅱ期临床研究[46-47]正在进行中,希望这些研究能够带来疗效突破。

我们期望今后的 MMT 治疗模式可能是这样的:对 T2-T3a 期 MIBC 或高危、极高危需行膀胱根治术的 NMIBC 患者,不能或不愿行 RC 且保膀胱意愿强烈者,经多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT)后确定患者可行 MMT,首先采用新的图像技术如 mpMRI 等结合膀胱镜+活检、首次 TURBT 的手段判断患者临床和病理分期,采用化疗药物和/或 ICIs 药物对患者进行新辅助治疗,反应佳的患者结合二代基因检测生物标志物判定其对 MMT 治疗的敏感性,再采用更完全的二次 TURBT 术,术后采用 ICIs 和/或化疗药物及精准的放疗技术进行同步治疗,最后采用 ICIs 药物进行维持治疗。如果有≥T2 期复发,积极采用挽救性 RC;如患者新辅助化疗效果不好,则推荐患者及早采用 RC+盆腔淋巴结清扫术,而不行保留膀胱综合治疗。基于此,大多数 MIBC 患者可得到个性化的最佳治疗。

3 总结

鉴于 MIBC 较高的淋巴结和远处转移比例,现标准方案仍为新辅助化疗后行膀胱根治性切除术及盆腔淋巴结清扫。而施行保留膀胱综合治疗的患者由于存在以上需要斟酌的环节,需对患者及执行单位经过仔细筛选,结合新的影像学手段对膀胱肿瘤性质、浸润深

度进行预先评估,通过生物标志物检测及身体状况评估确定适合保膀胱的患者。由于 TMT/MMT 中二次电切可以实现最大限度 TURBT,进而提高 DSS 和 OS。因此,强烈建议经过肿瘤最大限度切除手术后再辅以同步放疗、化疗和/或 ICIs 治疗,继而采用 ICIs 或化疗药物维持辅助治疗。治疗过程中及之后需进行严密观测及随访,若超过 T1 期复发应考虑及时行挽救性 RC。

尽管大部分研究显示 TMT/MMT 保留膀胱与早期 RC 在长期存活方面有可比性,但早期 RC 对 MIBC 是一种治愈性的治疗手段,而保留膀胱综合治疗有一定比例仍需行挽救性 RC。因此,选择 TMT/MMT 保留膀胱一定要严格把握适应证,需与患者充分沟通此治疗方式的优缺点,审慎决定。选择保留膀胱治疗时,良好的依从性是重要的决定因素,因为保留膀胱综合治疗后长期规律的随访是必不可少的。总之,保留膀胱综合治疗为膀胱癌患者提供了有效治疗选择,今后仍需制定更全面、细致的方案,以形成标准流程,为膀胱癌治疗提供有力补充。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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. DOI:10.3322/caac.21660.

[2] 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. DOI:10.1038/nrurol.2017.82.

[3] STEIN J P, SKINNER D G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure[J]. World J Urol, 2006, 24(3): 296-304. DOI:10.1007/s00345-006-0061-7.

[4] STIMSON C J, CHANG S S, BAROCAS D A, *et al*. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series[J]. J Urol, 2010, 184(4): 1296-1300. DOI:10.1016/j.juro.2010.06.007.

[5] MADERSBACHER S, SCHMIDT J, EBERLE J M, *et al*. Long-term outcome of ileal conduit diversion[J]. J Urol, 2003, 169(3): 985-990. DOI: 10.1097/01.ju.0000051462.45388.14.

[6] SCHIFFMANN J, GANDAGLIA G, LARCHER A, *et al*. Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(12): 1738-1745. DOI:10.1016/j.ejso.2014.10.004.

[7] HOUNSOME L S, VERNE J, MCGRATH J S, *et al*. Trends in operative caseload and mortality rates after radical cystectomy for bladder cancer in England for 1998-2010[J]. Eur Urol, 2015, 67(6): 1056-1062. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.002.

[8] GRAYP J, FEDEWA S A, SHIPLEY W U, *et al*. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base[J]. Eur Urol, 2013, 63(5): 823-829. DOI:10.1016/j.eururo.2012.11.015.

[9] HUI D, NING F, ZHONG Y N, *et al*. Trimodal Therapy vs. radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10:564779. DOI:10.3389/fonc.2020.564779.

[10] THOLOMIER C, SOUHAMI L, KASSOUF W. Bladder-sparing protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(6):2920-2937. DOI:10.21037/tau.2020.02.10.

[11] LOPEZ-BELTRAN A, CIMADAMORE A, BLANCA A, *et al*. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer[J]. Cancers, 2021, 13(1): 131. DOI: 10.3390/cancers13010131.

[12] SZABADOS B, RODRIGUEZ-VIDA A, DURÁN I, *et al*. Toxicity and surgical complication rates of neoadjuvant atezolizumab in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: updated safety results from the ABACUS trial[J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(3): 456-463. DOI:10.1016/j.euo.2020.11.010.

[13] 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. DOI:10.1200/jco.18.01148.

[14] KIMURA T, ISHIKAWA H, KOJIMA T, *et al*. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(10): 1097-1107. DOI:10.1093/jjco/hyaa155.

[15] GIACALONE N J, SHIPLEY W U, CLAYMAN R H, *et al*. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts general hospital experience[J]. Eur Urol, 2017, 71(6): 952-960. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

[16] FABIANO E, DURDUX C, DUFOUR B, *et al*. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. Acta Oncol, 2021, 60(6): 794-802. DOI: 10.1080/0284186x.2021.1915498.

[17] PLOUSSARD G, DANESHMAND S, EFSTATHIOU J A, *et al*. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2014, 66(1): 120-137. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.038.

[18] FAHMY O, KHAIRUL-ASRI M G, SCHUBERT T, *et al*. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2018, 36(2): 43-53. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.10.002.

[19] SEISEN T, SUN M, LIPSITZ S R, *et al*. Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. Eur Urol, 2017, 72(4): 483-487. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.038.

[20] KULKARNI G S, HERMANNS T, WEI Y, *et al*. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(20): 2299-2305. DOI: 10.1200/jco.2016.69.2327.

[21] JANOPAUL-NAYLOR J R, ZHONG J, LIU Y, *et al*. Bladder preserving chemoradiotherapy compared to surgery for variants of urothelial carcinoma and other tumors types involving the bladder: an analysis of the National Cancer Database[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2020, 26: 30-34. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.11.002.

[22] HUDDART R A, BIRTLE A, MAYNARD L, *et al*. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE—a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy[J]. BJU Int, 2017, 120(5): 639-650. DOI: 10.1111/bju.13900.

[23] THOLOMIER C, SOUHAMI L, KASSOUF W. Bladder-sparing protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(6): 2920-2937. DOI: 10.21037/tau.2020.02.10.

[24] SEKINO Y, ISHIKAWA H, KIMURA T, *et al*. Bladder preservation therapy in combination with atezolizumab and radiation therapy for invasive bladder cancer (BPT-ART)—a study protocol for an open-label, phase Ⅱ, multicenter study[J]. Contemp Clin Trials Commun, 2021, 21: 100724. DOI: 10.1016/j.conctc.2021.100724.

[25] RUSSELL C M, LEBASTCHI A H, BORZA T, *et al*. The role of transurethral resection in trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Bladder Cancer, 2016, 2(4): 381-394. DOI: 10.3233/blc-160076.

[26] SUER E, HAMIDI N, GOKCE M I, *et al*. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy[J]. World J Urol, 2016, 34(6): 847-851. DOI: 10.1007/s00345-015-1710-5.

[27] TUNIO M A, HASHMI A, QAYYUM A, *et al*. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3): e457-e462. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.051.

[28] CHOUDHURY A, PORTA N, HALL E, *et al*. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(2): 246-255. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0.

[29] AJIB K, TJONG M C, TAN G H, *et al*. Canadian experience of neoadjuvant chemotherapy on bladder recurrences in patients managed with trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Can Urol Assoc J, 2020, 14(12): 404-410. DOI: 10.5489/cuaj.6459.

[30] SHIPLEY W U, WINTER K A, KAUFMAN D S, *et al*. Phase Ⅲ trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03[J]. J Urol, 1999, 162(2): 623-624. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)68645-4.

[31] ROYCE T J, LIU Y, MILOWSKY M I, *et al*. Trimodality therapy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2021, 19(4): 362-368. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.007.

[32] HAFEEZ S, HORWICH A, OMAR O, *et al*. Selective organ preservation with neo-adjuvant chemotherapy for the treatment of muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Br J Cancer, 2015, 112(10): 1626-1635. DOI: 10.1038/bjc.2015.109.

[33] SHI H Z, ZHANG W, BI X G, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy-guided bladder-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot phase Ⅱ study

[J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(4):1156-1165. DOI: 10.4143/crt.2020.1356.

[34] CHOUDHURY A, NELSON L D, TEO M T, *et al*. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(18): 7017-7026. DOI:10.1158/0008-5472.can-10-1202.

[35] SAKANO S, OGAWA S, YAMAMOTO Y, *et al*. $ERCC_1$ and $XRCC_1$ expression predicts survival in bladder cancer patients receiving combined trimodality therapy[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(3): 403-410. DOI:10.3892/mco.2013.85.

[36] CHAKRAVARTI A, WINTER K, WU C L, *et al*. Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invading bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(2): 309-317. DOI:10.1016/j.ijrobp.2004.09.047.

[37] EFSTATHIOU J A, MOUW K W, GIBB E A, *et al*. Impact of immune and stromal infiltration on outcomes following bladder-sparing trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2019, 76(1): 59-68. DOI:10.1016/j.eururo.2019.01.011.

[38] BHALLA N, BROOKER R, BRADA M. Combining immunotherapy and radiotherapy in lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(suppl 13): S1447-S1460. DOI:10.21037/jtd.2018.05.107.

[39] WEICHSELBAUM R R, LIANG H, DENG L, *et al*. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison?[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(6): 365-379. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.211.

[40] PLAVC G, STROJAN P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: review of current clinical trials[J]. Radiol Oncol, 2020, 54(4): 377-393. DOI:10.2478/raon-2020-0060.

[41] XIA W Y, FENG W, ZHANG C C, *et al*. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in the immunotherapy era: the opportunity and challenge-a narrative review[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(5): 2120-2136. DOI:10.21037/tlcr-20-827.

[42] SINGH P, EFSTATHIOU J A, TANGEN C, *et al*. INTACT (S/N_{1806}) phase Ⅲ randomized trial of concurrent chemoradiotherapy with or without atezolizumab in localized muscle-invasive bladder cancer: Safety update on first 73 patients[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(6_suppl): 428. DOI:10.1200/jco.2021.39.6_suppl.428.

[43] WEICKHARDT A J, VAN DER HEIJDEN M S, BALAR A V, *et al*. Pembrolizumab (pembro) plus chemoradiotherapy (CRT) versus placebo plus CRT for patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): The phase Ⅲ KEYNOTE-992 study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(6_suppl): TPS508. DOI:10.1200/jco.2021.39.6_suppl.tps508.

[44] WEICKHARDT A J, FOROUDI F, SENGUPTA S, *et al*. Pembrolizumab and chemoradiotherapy for muscle invasive bladder cancer: The ANZUP 1502 PCR-MIB trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(6_suppl): TPS531. DOI:10.1200/jco.2018.36.6_suppl.tps531.

[45] DEL MURO X G, VALDERRAMA B P, MEDINA A, *et al*. Phase Ⅱ trial of durvalumab plus tremelimumab with concurrent radiotherapy (RT) in patients (pts) with localized muscle invasive bladder cancer (MIBC) treated with a selective bladder preservation approach: IMMUNOPRESERVE-SOGUG trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4505. DOI:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4505.

[46] DE RUITER B M, VAN HATTUM J W, DE REIJKE T M, *et al*. Safety evaluation of combined PD-1 + CTLA4 inhibition concurrently to chemoradiotherapy (CRT) in localized muscle invasive bladder carcinoma (MIBC)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4531. DOI:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4531.

[47] BALAR A V, MILOWSKY M I, O'DONNELL P H, *et al*. Pembrolizumab (pembro) in combination with gemcitabine (Gem) and concurrent hypofractionated radiation therapy (RT) as bladder sparing treatment for muscle-invasive urothelial cancer of the bladder (MIBC): a multicenter phase 2 trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4504. DOI:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4504.

(收稿:2021-06-19;修回:2021-10-25)

(编辑 汪勤俭)