

• 国家自然科学基金进展综述 •

肌层浸润性膀胱癌的精准新辅助化疗进展研究*

王坤 段鑫鑫 姚欣

摘要 膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其中肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)占25%~30%。MIBC的标准治疗方式为新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)+膀胱癌根治术,而只行根治术的5年生存率低。NAC虽可杀灭微转移癌病灶,使肿瘤降期,提高患者的总生存率,仅化疗后病理降期可使患者生存获益,无效的化疗可能会延误患者治疗,如何精准选择行NAC的患者是临床面临的难题。本文将对MIBC的NAC的应用现状及疗效预测进行综述。

关键词 肌层浸润性膀胱癌 新辅助化疗 精准治疗 分子标志物

doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.22.706

Advances in precision neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer

Kun Wang, Xinxin Duan, Xin Yao

Correspondence to: Xin Yao; E-mail: yaixin@tjmuch.com

Department of Genitourinary Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

This work is supported by the National Natural Science Foundation of China Youth Science Foundation Project(No. 81602245)

Abstract Urinary bladder cancer is the most common malignant tumor of the urinary system. Muscle-invasive bladder cancer(MIBC) accounts for 25%-30% of bladder cancer cases. The 5-year overall survival rate in patients with MIBC treated with radical cystectomy alone is low. Neoadjuvant chemotherapy(NAC) combined with radical cystectomy is the standard treatment for localized MIBC. NAC can destroy micrometastasis foci, downstage tumors, and improve the overall survival of patients; however, NAC is only effective in pT≤T1 patients after chemotherapy. Ineffective chemotherapy may delay patients treatment. How to accurately select patients for NAC is a serious conundrum for clinical workers. This article will review the application status and efficacy prediction of MIBC's NAC.

Keyword: muscle-invasive bladder cancer (MIBC), neoadjuvant chemotherapy (NAC), precision therapy, molecular markers

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤,全球每年诊断为膀胱癌患者超过47万例,而肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)约占30%^[1]。MIBC主要术式为膀胱癌根治性切除(radical cystectomy, RC)术,然而MIBC单独手术的5年总生存(overall survival, OS)率低于50%^[2]。如何提高MIBC患者的术后生存率,成为临床面临的难题。本文将对MIBC的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)精准研究进展进行综述。

1 MIBC与NAC

膀胱癌对化疗具有敏感性,联合化疗可使转移性膀胱癌总生存期延长15个月^[3]。为改善预后,NAC被用于MIBC根治术前辅助治疗。研究表明,与单独手术相比,NAC可使患者10年OS提高6%,死亡风险降低16%^[4]。另有研究显示,NAC可使患者5年OS从45%提高至50%,死亡风险降低14%^[5]。基于以上证据,NAC

被美国国立综合癌症网络(NCCN)、欧洲泌尿协会(EAU)指南纳入I类推荐。

MIBC有多种不同NAC方案。研究发现,吉西他滨+顺铂(GC)方案对转移性膀胱癌患者疗效与甲氨蝶呤+长春碱+阿霉素+顺铂(MVAC)方案相似,但GC方案化疗不良反应更轻^[3]。虽尚无前瞻性研究,但GC方案已被纳入标准NAC治疗^[6]。一项纳入15项临床研究的荟萃分析显示,在膀胱癌根治术后病理完全缓解率上,MVAC方案与GC方案进行比较差异无统计学意义,但GC方案的OS略低于MVAC方案^[7]。一项多中心前瞻性研究结果显示,行甲氨蝶呤+长春碱+顺铂(MVC)方案的术后病理反应率(即病理降期≤pT1)为49%^[8]。另有研究表明,NAC的剂量密集MVAC方案在膀胱癌根治术后病理完全缓解率(ypTON0)上高于标准NAC^[9]。基于以上证据,MVAC、MVC、GC方案均可用于MIBC的NAC。

NAC在临床淋巴结阳性(clinical lymph node in-

作者单位:天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:81602245)资助

通信作者:姚欣 yaixin@tjmuch.com

volvement, cN+)患者中的疗效尚无前瞻性研究数据。一项回顾性研究结果显示,术前辅助化疗可显著提高患者 OS。联合化疗+膀胱癌根治术可使 cN+ 患者获得最佳预后,但该研究尚未明确术前及术后辅助化疗的最佳顺序及方案^[10]。另外 Pietzak 等^[11]对原发和继发性 MIBC 研究发现,原发和继发性 MIBC 对 NAC 敏感性差异明显,继发性 MIBC 患者对化疗应答率低,肿瘤特异性生存(cancer-specific survival, CSS)更差。该研究行新辅助化疗患者的 CSS 更差可能与化疗后根治术显著延迟有关,延迟治疗可能增加化疗难治患者微转移风险。总之,行 NAC 生存获益仅限于 RC 术后病理降期的患者,部分患者可能无法从 NAC 中获益甚至可能延误最佳治疗时机。

目前, MIBC 的 NAC 使用比例并不高,欧美国家 NAC 比例为 20%~40%。中国膀胱癌联盟数据显示, NAC 比例远低于 10%。NAC 使用不理想的主要原因:1)40%~50% MIBC 患者无法完成顺铂为基础的化疗;2)30%~40% 患者无法从 NAC 中获益,可能延误最佳手术时机;3)部分医生和患者担心化疗不良反应;4)部分医生的化疗理念欠缺,床位紧张等。NAC 虽面临着一系列临床难题,但 NAC 治疗前若能通过分子生物学方法评估化疗敏感性,可避免无效化疗,防止治疗延误,降低治疗成本。

2 MIBC 的 NAC 分子生物标志物研究

2.1 MIBC 的 NAC 相关生物标志物

随着二代基因测序技术的成熟,使通过基因改变预测 NAC 敏感性而精准选择患者成为可能。一项纳入 55 例 MIBC 患者的 NAC 研究显示,10 例存在 ERCC2 非同义突变,ERCC2 突变与 NAC 疗效存在显著性相关,突变患者具有更佳的 OS 获益^[12]。Groenendijk 等^[13]对 94 例 MIBC 患者的 NAC 研究表明,38 例病理完全反应患者中 9 例存在 ERBB2 错义突变,而无反应患者中不存在此突变。另有研究显示, NAC 疗效与 FGFR 突变具有显著性相关^[14]。此外,铂类为基础的 NAC 可使 DNA 修复(DDR)基因突变患者 OS 明显延长,且患者突变负荷越高, OS 获益越大^[15]。一项行剂量密集 MVAC 新辅助方案患者的测序研究显示,15 例反应组中 13 例存在 ATM 中、RB1、FANCC 单独/协同突变,无反应组无以上突变;对行 NAC 剂量密集 GC 方案的患者分析发现,11 例反应组中 7 例存在 ATM、RB1、FANCC 单独/协同突变,存在以上突变者具有更好的无进展生存(progression-free survival, PFS)及 OS^[16]。另有研究分析显示, MIBC 行 NAC 的 6 个肿瘤相关基因包括 TSC1、FGFR3、TERT、TP53、PIK3CA、ERBB2,及 9 个包括 EGFR、RRM1、PD-L1、BRCA1、TUBB3、ERCC、ERCC1、异常糖基化整合素 $\alpha 3 \beta 1$ (AG)、CK5/6 膀胱肿瘤标志物, FGFR3 突变及 ERCC1

高表达是预测 NAC 疗效的潜在标志物^[14]。Burgess 等^[17]对 MIBC 的 NAC 患者研究表明, AURKA 和 AURKB 高表达与更差无复发生存(recurrence free survival, RFS)和 OS 有关,这部分患者可能不适合行 NAC。Waingankar 等^[18]回顾分析美国国家癌症数据库(NCDB)数据结果显示, NAC 后病理完全缓解组 OS 高于病理残留组。

2.2 膀胱癌分子分型与 NAC

根据乳腺癌类似分型方法,将 MIBC 分为 UrobasalA、UrobasalB、基因不稳定型、免疫渗出型、鳞状细胞癌型^[19]。有学者提出,将 MIBC 分为表达尿路上皮标志物的 Luminal 型和表达基底细胞标志物的 Basal 型, Luminal 型常见 FGFR3、TSC1 基因改变,而 Basal 型常见 RB1 通路基因改变,并以此构建了 47 个基因的分型谱^[20]。根据全基因表达谱将 MIBC 分为:1)Basal 型:表现为 p63 活化、鳞状细胞分化,更具侵袭性, Basal 型与 LUND 分型的鳞状细胞型相似,预后差,但对化疗敏感;2)Luminal 型:具有 PPAR γ 和雌激素受体活性的 FGFR3 突变,为潜在靶向治疗敏感型;3)p53-like 型:在表达 Luminal 型生物标志物的基础上,同时具有野生型 p53 通路活性,原发或继发性化疗耐药与野生型 p53 通路表达相关^[21]。该研究对 NAC 疗效分析显示, Basal 型对 NAC 较敏感,而 p53-like 型患者几乎不能从 NAC 中获益, Basal 型及 Luminal 型化疗后可变为 p53-like 型。另有根据 TCGA 数据库肿瘤组织测序分析,将 MIBC 分为管腔-乳头状(Luminal-papillary)型、管腔-浸润(Luminal-infiltrated)型、管腔(Luminal)型、基底-鳞状细胞癌(Basal-squamous)型、神经(Neuronal)型。该研究中管腔-乳头状型的预后最好,化疗敏感;管腔-浸润型对化疗不敏感,但 PD-L1、CTLA4 等免疫标志物表达率高;神经型对依托泊苷联合铂类化疗敏感^[22]。另一项分子分型研究,基于以上 4 种分子分型方法,根据生物学和临床结局特性采用单样本基因组分型分类器(GSC)将 MIBC 分为 Claudin-low、Basal、Luminal-inf、Luminal 亚型。该研究中 Basal 型患者可从 NAC 中最大获益;Luminal 型患者因 NAC 获益不大,即使未行 NAC 但预后也较好;Luminal-inf 型患者无论是否行 NAC,预后均较差;Claudin-low 型患者无论是否行 NAC,预后最差^[23]。Seiler 等^[24]对化疗后存在肿瘤残留样本进行基因表达分析后,将 MIBC 分为 CC1-基底型、CC2-Luminal 型、CC3 免疫型、CC4-scar 型 4 个亚型。该研究中 CC1-基底型和 CC2-Luminal 型分别与 Basal 型和 Luminal 表型表达一致的基因;CC3 免疫型具有较高的免疫活性,包括 T 细胞浸润和检查点分子表达,但缺乏 Basal 和 Luminal 标记;CC4-scar 型表达创伤愈合及瘢痕相关基因,CC4-scar 型患者预后最好。

3 结语

综上所述, MIBC 标准治疗是以顺铂为基础的

NAC+膀胱癌根治术。术后病理完全缓解是MIBC的重要预后因素,但只有约1/3的患者可达到术后病理完全缓解。因此,预测NAC敏感性,防止治疗延误是临床亟待解决的难题。虽然一些研究支持将基因变化作为NAC敏感性的潜在生物学标志物,但由于相关研究纳入病例数较少,这些生物标志物尚无法被MIBC治疗指南推荐用于预测NAC疗效。目前,有多种基于不同计算方法的MIBC分子分型,这些分型多基于患者不同预后及对药物敏感性的差异进行基因分型,未来对每个亚型组织病理学和分子特征的研究将为MIBC治疗反应或耐药机制提供重要信息,这些耐药途径可能成为未来新药物的潜在靶点。MIBC的遗传学和分子特征有助于个体化选择NAC,但现有的数据尚无法为MIBC的NAC疗效预测标志物提供足够证据支撑。未来需根据新发现的突变位点或新的分子标记物进行探索,以更多高级别证据来验证和确定预测NAC疗效的生物标志物。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [2] Hermans TJN, Voskuilen CS, van der Heijden MS, et al. Neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: The past, the present, and the future[J]. Urol Oncol, 2018, 36(9):413-422.
- [3] Von Der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(17):3068-3077.
- [4] Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. 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 Clin Oncol, 2011, 29(16):2171-2177.
- [5] 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.
- [6] Apolo AB, Kim JW, Bochner BH, et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States[J]. Urol Oncol, 2014, 32(5):637-644.
- [7] Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis[J]. Oncologist, 2016, 21(6):708-715.
- [8] Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18):1889-1894.
- [9] Peyton CC, Tang D, Reich RR, et al. Downstaging and survival outcomes associated with neoadjuvant chemotherapy regimens among patients treated with cystectomy for muscle-invasive bladder cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11):1535-1542.
- [10] Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, et al. Comparative effectiveness of treatment strategies for bladder cancer with clinical evidence of regional lymph node involvement[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(22):2627-2635.
- [11] Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, et al. Genomic differences between "primary" and "secondary" muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur Urol, 2019, 75(2):231-239.
- [12] Liu D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker ERCC2 in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(8):1094-1096.
- [13] Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE, et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur Urol, 2016, 69(3):384-388.
- [14] Yang Z, Zhang R, Ge Y, et al. Somatic FGFR3 mutations distinguish a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy[J]. EBio Medicine, 2018, 35:198-203.
- [15] Lotan Y, Woldu SL, Sanli O, et al. Modelling cost-effectiveness of a biomarker-based approach to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. BJU Int, 2018, 122(3):434-440.
- [16] 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.
- [17] Burgess EF, Livasy C, Trufan S, et al. High aurora kinase expression identifies patients with muscle-invasive bladder cancer who have poor survival after neoadjuvant chemotherapy[J]. Urol Oncol, 2019, 37(12):900-906.
- [18] Waingankar N, Jia R, Marquee KE, et al. The impact of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy on conditional survival among patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2019, 37(9):572.
- [19] Sjödaahl G, Lauss M, Lövgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(12):3377-3386.
- [20] Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(8):3110-3115.
- [21] Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy[J]. Cancer Cell, 2014, 25(2):152-165.
- [22] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer[J]. Cell, 2017, 171(3):540-556.
- [23] Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur Urol, 2017, 72(4):544-554.
- [24] Seiler R, Gibb EA, Wang NQ, et al. Divergent biological response to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16):5082-5093.

(2020-06-17 收稿)

(编辑:张侃 校对:周晓颖)

作者简介

王坤 专业方向为泌尿肿瘤的临床诊疗及肿瘤基因治疗的基础研究等。

E-mail: wangkun8312@163.com

