

肌层浸润性膀胱癌化疗进展

伍 沛,李乐之*

(中南大学湘雅护理学院,湖南 长沙 410013)

摘 要: 肌层浸润性膀胱癌是指临床分期为 cT2-cT4 的膀胱癌。其恶性程度高,较易发生淋巴结及远处转移,治疗复杂,预后较差。根治性膀胱切除、盆腔淋巴结清扫、尿流改道术是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方案。但术后存在较高的局部复发及远处转移风险,术前和术后予以辅助化疗在一定程度上可以提高患者生存率,降低复发率,但目前仍存在争议。本文就肌层浸润性膀胱癌的不同辅助化疗手段研究进展及临床应用情况作一综述。

关键词: 肌层浸润性膀胱癌; 膀胱癌根治术; 化疗

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

在全球范畴内,膀胱癌是泌尿男生殖系肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在我国,其发病率居泌尿系统恶性肿瘤的第一位^[2]。约 30% 的膀胱癌在确诊时为肌层浸润性肿瘤,约 15% 的患者存在局部和/或远处转移;另外,约 30% ~ 40% 的肌层浸润性膀胱癌在整个病程中出现淋巴结或远处转移^[3]。目前,肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方案是根治性膀胱切除 + 盆腔淋巴结清扫的同时行尿流改道术^[4]。近年来随着手术技术提高、盆腔淋巴结清扫的认识及随访方式的改进,肌层浸润性膀胱肿瘤的长期生存率有了比较大的提高^[5-6]。但根治性膀胱切除术后依然有大部分患者因肿瘤复发或转移而死亡,5 年生存率稳定在 50% 上下;特别对于非器官局限性肿瘤,其生存率更差^[7-8]。膀胱尿路上皮癌对化疗比较敏感,如对转移性或手术不能切除的晚期肿瘤采用以顺铂为基础的联合全身化疗方案可获得 50% ~ 70% 有效率,能达到 12 个月左右的中位生存期^[9]。诸多研究已经证实如果要提高行根治性膀胱切除术的肌层浸润性膀胱癌患者长期生存率就必须对其辅以其它有效的综合治疗^[10-11]。本研究就行根治性膀胱切除术的肌层浸润性膀胱癌的新辅助化疗和辅助化疗相关研究进行系统的综合分析,为肌层浸润性膀胱癌的临床综合治疗策略提供一定参考依据。

1 肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱切除术后预后

膀胱癌首次确诊时约 30% 为肌层浸润性膀胱癌,其主要治疗方式为根治性膀胱切除 + 盆腔淋巴结清扫的同时行尿流改道术。其一直为肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方案,该治疗方式是提高肌层浸润性膀胱癌患者远期生存率、减少复发和转移的最有效途径。行根治性膀胱切除术的患者 5 年总生存率约为 54.5% ~ 68%,10 年总生存率约为 66%^[12]。对于局限于膀胱内肿瘤且淋巴结无转移的肌层浸润性膀胱癌患者,单纯行根治性膀胱切除术,其 5 年总生存率约为 89%,10 年总生存率约 78%;遗憾的是,对于非膀胱内局限的肌层浸润性膀胱癌患者,单纯行根治性膀胱切除术,T3a 期患者其 5 年与 10 年总生存率分别为 87% 和 76%,T3b 期肿瘤为 62% 和 61%,T4 期膀胱癌患者为 50% 和 45%^[13-14]。而淋巴结有转移的患者 5 年和 10 年总生存率仅仅 35% 和 34%^[15]。联合新辅助或辅助化疗等综合治疗,肌层浸润性膀胱癌的 5 年总生存率可提高至 58% ~ 68%^[16]。

2 肌层浸润性膀胱癌的术前新辅助化疗

2.1 新辅助化疗历史及应用现状 针对肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱全切术后复发率和转移率高的问题,从 20 世纪 70 ~ 80 年代起,研究者开始研究并探讨膀胱癌的化疗方案,并筛选出针对膀胱癌较敏感的化疗药物。1983 年纪念斯隆-凯特琳癌症中

心(memorial sloan-kettering cancer center, MSKCC)尝试应用甲氨蝶呤、长春新碱、阿霉素、顺铂联合化疗方案即 MVAC 化疗方案对肌层浸润性膀胱癌进行术前新辅助化疗,并成为膀胱癌化疗历史上的里程碑。20 世纪 90 年代新一代的化疗药(如紫杉醇、吉西他滨等)的发现并迅速应用于膀胱癌,为推动膀胱癌新辅助化疗的发展上了一个新的台阶,成为改善肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱切除术后预后的重要方式^[17]。然而,令人担忧的是目前肌层浸润性膀胱癌的新辅助化疗应用并不乐观。相关研究结果显示 1998~2003 年间仅 1.2% 的肌层浸润性膀胱癌患者行新辅助化疗,2003~2008 年间约 12% 的患者行新辅助化疗,其中约 8% 的患者接受以顺铂为基础的联合新辅助化疗方案^[17]。虽然顺铂为基础的联合新辅助化疗方案对肌层浸润性膀胱癌根治性膀胱切除术后的总生存率有一定程度的提高,但临床应用仍不广泛。影响新辅助化疗的临床推广主要原因有如下几点:(1)由于临床分期和病理分期存在差异,导致新辅助化疗评价疗效比较困难^[18]。(2)有研究者认为新辅助化疗,增加手术相关并发症的发生率^[19]。(3)新辅助化疗推迟根治性全膀胱切除时间,尤其对于化疗无反应或者化疗无效的患者来说可能存在延误治疗的风险。研究报道肌层侵犯性膀胱癌从诊断到治疗如果延迟超过 12 周,其预后将会受到一定影响^[20]。(4)化疗毒副作用较大,新辅助化疗影响手术的结果和尿流改道术式的选择^[21]。

2.2 新辅助化疗临床应用依据与意义 相关临床研究和 Meta 分析证明新辅助化疗能提高 5%~8% 的肌层浸润性膀胱癌的总生存率(尤其是 pT3 期膀胱癌),能避免 14%~16% 的肿瘤相关死亡率,提高 22%~26% 的无疾病生存率^[22];另有研究者发现根治性膀胱切除术在新辅助化疗后的 10 周之内进行对肌层浸润性膀胱癌患者的预后不会产生不良影响^[23]。这些临床研究结果为新辅助化疗在临床上的应用提供了一定的理论证据支持。2014 年的欧洲泌尿外科协会推荐 T2-T4aN0M0 期肌层浸润性膀胱癌予以顺铂为基础的联合新辅助化疗^[21]。但 Niegisch 等^[24]认为现有的临床研究结果关于新辅助化疗对 T2N0 期的膀胱癌是否有效尚无确切证据,为减少不必要的过度治疗,新辅助化疗仅限应用于侵犯至膀胱外或有淋巴结转移的患者,其中主要为 T3-T4aN0-1 期患者,并且需在 2 个周期的化疗后进

行疗效的评价,如有效则继续行 2 个周期的巩固化疗,如果化疗效果不明显甚至无效则应立即行根治性全膀胱切除术;而对于局限于膀胱内(< T2N0 期)或不能耐受顺铂的膀胱癌患者,同样建议立即行根治性全膀胱切除术。

2.3 新辅助化疗方案

2.3.1 MVAC 方案 20 世纪 80 年代开始,以顺铂为基础的联合化疗方案即 MVAC 方案开始应用于膀胱癌,经过其后的 30 余年研究,已经证实膀胱癌对该化疗方案敏感且疗效确切,该化疗方案一直是膀胱癌的传统化疗方案。但其中约 50% 的肌层浸润性膀胱癌因不能耐受其化疗副反应而必须减少化疗药物的剂量,最终导致其疗效下降。MVAC 的优化化疗方案即高剂量强度的 MVAC 化疗方案(HD-MVAC),同时予以粒细胞集落刺激因子,因此该化疗方案的毒副作用相对较小,且在给药剂量相同的同时还能减少给药时间。Sternberg 等^[25]研究 263 例肌层浸润性膀胱癌比较了 HD-MVAC 方案与 MVAC 方案的疗效,随访 7.3 年,有效率分别为 64% 和 50% ($P=0.06$),完全缓解率分别为 21% 和 9% ($P=0.09$),5 年总生存率分别为 22% 和 14% ($P=0.042$),血液系统毒副作用分别为 41% 和 84%,中性粒细胞减少相关性发热分别为 10% 和 26%。研究结果显示 HD-MVAC 化疗方案较 MVAC 化疗方案疗效好,且在予以粒细胞集落刺激因子的支持治疗下前者毒副作用减轻。另外,HD-MVAC 化疗方案能缩短从确诊为肌层浸润性膀胱癌到行根治性膀胱切除术治疗的时间间隔,从而降低了因为新辅助化疗而耽误首次手术机会的可能性^[26]。因此,HD-MVAC 方案被 2014 年的欧洲泌尿外科指南和 NCCN 指南推荐为肌层浸润性膀胱癌的一线新辅助化疗方案,而传统的 MVAC 方案不再予以推荐^[15]。

2.3.2 GC 方案 吉西他滨是抑制 DNA 合成的阿糖胞苷类化疗药物,与抑制 DNA 复制的顺铂化疗药物联合则具有协同作用,能增强其抗肿瘤的特性。研究证明 GC 化疗方案与 MVAC 化疗方案疗效相当且毒副作用更小,该方案被认为是肌层浸润性膀胱癌新的一线标准新辅助化疗方案^[27]。2000 年 Vonder 等^[28]研究 405 例肌层浸润性膀胱癌患者来比较 GC 化疗方案与 MVAC 化疗方案的疗效,两种化疗的有效率分别为 49% 和 46%,化疗相关的死亡率分别为 1% 和 3%,中性粒细胞减少症分别为

71% 和 82%, 2006 年的随访数据更新研究结果表明, 两种化疗方案相比较, 5 年总生存率没有统计学差异 (13.0%, 15.3%, $P = 0.53$)。最近的研究表明, 26% 的肌层浸润性膀胱癌患者经 GC 化疗方案治疗后能达到 pT0, 与 MVAC 化疗方案相比无明显差异^[29-30]。这些研究结果显示: GC 化疗方案与 MVAC 化疗方案疗效相当, 但其安全性、耐受性更好, 是绝大多数肌层浸润性膀胱癌患者的优选方案。因此, 代 MVAC 化疗方案正在逐步被 GC 化疗方案所取代, 成为目前一线标准化疗方案。目前临床通常采用 3 周期或 4 周期的化疗方案, NCCN 指南推荐 4 周期化疗方案。

2.3.3 含紫杉醇的新辅助化疗方案 为了进一步提高膀胱癌化疗药物的效果, 三药联合 (紫杉醇、顺铂、吉西他滨) 的 PCG 化疗方案的 I/II 期临床试验得以开展, 并证实了其安全性及有效性。基于这些研究结果, 欧洲癌症治疗研究组织的国际协作组设计了 30987 号随机对照的 III 期临床实验, 证实对于晚期膀胱癌患者, PCG 化疗方案联的有效率高于 GC 化疗方案 ($P = 0.031$), 并能提高 3.1 个月的生存获益 ($P = 0.075$), 且两种化疗方案的耐受性相当^[31]。近期美国东部肿瘤合作组纳入 29 例肌层浸润性膀胱癌患者行白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、吉西他滨的化疗方案 (ACaG 方案), 术后 $\leq$ pT2N0 期为 55%, pT0 为 27%, 其疗效与 GC 化疗方案相当^[32]。这些研究结果表明: 含紫杉醇的新辅助联合化疗为肌层浸润性膀胱癌的有效化疗, 但最优的化疗方案仍有待于进一步的临床研究结果来确定。

2.3.4 CMV 方案 目前规模最大的关于肌层浸润性膀胱癌新辅助化疗的研究为 International Collaboration of Trialists 研究^[33]。此研究共纳入来自全球 106 个中心的 976 名肌层浸润性膀胱癌患者, 随访时间 5.5 年以上。本研究将 cT2-T4N0M0 的肌层浸润性膀胱癌患者随机分为局部治疗组 ($n = 485$) 和新辅助化疗组 ($n = 491$)。局部治疗组患者单纯行局部治疗。新辅助化疗组患者首先接受三个周期的 CMV 方案 (顺铂、甲氨蝶呤和长春新碱) 化疗, 再接受局部治疗。局部治疗包括: 根治性膀胱全切、放疗、放疗联合膀胱全切。研究结果表明: 单纯局部治疗组和新辅助化疗 + 局部治疗组的 5 年总生存率分别是 50%, 56%。单纯局部治疗组和新辅助化疗 + 局部治疗组的 10 年总生存率分别是 30%, 36% ($RR = 0.84$; $P = 0.037$ 和 $P = 0.03$)^[21], 并且 32.5% 的

患者在新辅助化疗后获得了病理完全缓解。因此, 该临床研究被认为是新辅助化疗可以使肌层浸润性膀胱癌患者生存获益的证据。

此外, 其他单药化疗药物包括长春氟宁、托泊替康和培美曲塞等, 总的生存率约为 0% ~ 29%, 中位生存时间为 5 ~ 13 月; 其他二线联合化疗方案总的生存率约为 0% ~ 60%, 中位生存时间为 4 ~ 14 月, 毒副作用较大^[34]。目前尚需进一步探索有效的二线化疗方案。

3 肌层浸润性膀胱癌的术后辅助化疗

3.1 辅助化疗的临床应用现状 膀胱外的浸润和淋巴结转移是肿瘤复发和死亡的主要危险因素, 这些患者术后通常需要接受辅助化疗。正常的淋巴分期将有助于临床医生准确区分高危复发的膀胱癌, 并且需要及时采取以手术为主的综合治疗, 从而使这部分患者获益。2014 年的 NCCN 指南指出, pT2 期及以上的膀胱癌无论盆腔淋巴结是否转移, 均建议在根治性膀胱切除术后加辅助化疗。分期为 pT3-4 和/或 N0-3M0 的膀胱癌, 在根治性膀胱切除术后, 约有最高为 25% ~ 35% 的 5 年总生存率。因此辅助化疗方案推荐用于高危的膀胱癌以减少复发、转移, 进一步提高患者生存率。国外的 4 项膀胱全切术后辅助化疗的随机试验积累的临床经验强调了对肌层浸润性膀胱癌这种低发病进行单中心临床试验的难度, 符合条件入组膀胱癌患者数量少、入组患者增加缓慢、亚组分析难度大、临床试验的提前终止、全程化疗方案的不能耐受等使得开展膀胱全切术后辅助化疗临床试验不能顺利完成。这些研究建议对于侵犯至膀胱外的膀胱癌或盆腔淋巴结有转移的患者, 选择合适的病例给予顺铂为基础的辅助联合化疗对延长生存率存在一定作用。但对于局限性膀胱内的 T2 期膀胱癌患者, 通过辅助化疗改善生存率没有侵犯至膀胱外的 T3 和 T4 期患者明显。但这些临床试验存在不少缺陷: (1) 研究设计和执行存在一定的缺陷, 随机性较差。(2) 仅仅对提高疾病特异性生存率有效, 而对提高总生存率没有获益。(3) 虽然研究结果显示淋巴结转移的病人辅助化疗可提高疾病特异性生存率, 但是主要针对 N1 期患者获益, 一个以上淋巴结转移患者疾病特异性生存率无明显改善。(4) 辅助化疗效果较好, 可能与辅助化疗患者分期 (用的是术后病理分期) 准确有关。

有研究^[35]认为,低危复发膀胱癌患者仅仅行根治性全膀胱切除便可较好控制肿瘤,高危复发患者(T3 期以上,肿瘤大于 3 cm 及盆腔淋巴结转移)则盆腔复发及远处转移危险很大,3 年达 38% 左右。辅助化疗对预防远处转移效果显著,但对预防盆腔复发无效,且辅助化疗仅仅推迟肿瘤复发。

3.2 辅助化疗方案 欧洲肿瘤研究和治疗协会通过对 142 例肌层浸润性膀胱癌患者长达 7 年的随访研究,膀胱全切术后接受紫杉醇、吉西他滨、顺铂的联合化疗患者的 5 年总生存率分别为 60%,而仅行膀胱全切术的患者 5 年总生存率为 31%^[36]。一项国外的系统性回顾荟萃分析显示^[37],对 pT3-4 期和/或盆腔淋巴结有转移的膀胱癌患者分别行 4 疗程的顺铂、环磷酰胺和阿霉素辅助化疗和膀胱全切后不做任何的治疗,行辅助化疗组中位生存期为 4.3 年,未行辅助化疗组中位生存期为 2.4 年($P = 0.006$),但该临床研究选择存在一定的偏倚,未行辅助化疗组仅有 91 例。淋巴结转移的膀胱癌患者接受辅助化疗后生存明显获益,接受辅助化疗仅 27% 的患者出现肿瘤进展,而未行辅助化疗 92% 的患者出现疾病进展。盆腔淋巴结阳性的膀胱癌患者,术后辅助化疗的疗效仍存在一定的争议^[38-39],Resorlu 等^[39]纳入 78 例肌层浸润性膀胱患者(pT3、pT4、pN+) ,划分为单纯性根治性膀胱切除术组(46 例)与根治性膀胱切除+辅助化疗组(32 例,化疗方案为 MVAC 或 GC),两组病复发率及总生存率相比较,发现术后辅助化疗组平均无病复发时间和总生存期分别为 28.40 和 31.03 个月,单纯根治性膀胱切除组平均无病复发时间和总生存期分别为 18.09、22.17 个月($P = 0.196$, $P = 0.142$),单纯根治性膀胱切除和根治性膀胱切除+辅助化疗组之间的疗效差异无统计学意义。多因素分析表明,淋巴结阳性、术后辅助化疗是膀胱癌患者术后生存率的两个独立预后因素。

Ruggeri 等^[11]对近年来报道的一系列肌层浸润性膀胱癌患者行根治性膀胱切除术后化疗的所有Ⅲ期临床研究做了相关的 Meta 分析。共分析了 350 例肌层浸润性膀胱癌患者的资料,行系统术后化疗的患者无疾病生存率高于未行化疗的患者($RR = 0.65$, $P < 0.001$),同样总生存率亦高于未行化疗的患者($RR = 0.74$, $P = 0.001$)。此研究结果显示肌层浸润性膀胱癌行根治性膀胱切除术后的辅助化疗是有意义的,具有可行性。

4 小 结

综上所述,根治性膀胱切除+盆腔淋巴结清扫的同时行尿流改道术仍是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方式。肌层浸润性膀胱癌的新辅助化疗对生存率的提高是毋庸置疑的。以顺铂为主的联合新辅助化疗方案治疗肌层浸润性膀胱癌具有较好的疗效,毒副作用可耐受。针对于肌层浸润性膀胱癌,新辅助化疗可显著提高接受根治性膀胱切除术的膀胱癌患者的长期总生存率,泌尿外科医师必须在行根治性膀胱切除术前充分评估患者接受新辅助化疗的风险及获益,将其做为行根治性膀胱切除术前的常规治疗方案。肌层浸润性膀胱癌患者行根治性膀胱切除术后的辅助化疗对高危患者有利于减少复发和提高生存率,多中心、大样本的随机双盲对照研究值得进一步开展。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] 郝捷, 陈万青. 膀胱癌-2015 年中国肿瘤登记年报 [D]. 北京: 军事医学科学出版社, 2015: 17-19.
- [3] Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer [J]. Semin in Oncol, 2012, 39(5): 598-607.
- [4] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(3): 666-675.
- [5] Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series [J]. J Urol, 2001, 165(4): 1111-1116.
- [6] Stein JP, Quek ML, Skinner DG. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer: I. historical perspective and contemporary rationale [J]. BJU Int, 2006, 97(2): 227-231.
- [7] Hussain SA, James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer [J]. Lancet Oncol, 2003, 4(8): 489-497.
- [8] Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1000 neobladders: long-term complications [J]. J Urol, 2011, 185(6): 2207-2212.
- [9] 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.
- [10] Diestra JE, Condom E, DelMuro XG, et al. Expression of multidrug resistance proteins P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1, breast cancer resistance protein and lung resistance related protein in locally advanced bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: biological and clinical implications [J]. *J Urol*, 2003, 170 (4 Pt 1) : 1383-1387.
- [11] Ruggeri EM, Giannareli D, Brija E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma. A pooled analysis from phase III studies [J]. *Cancer*, 2006, 106 (4) : 783-787.
- [12] Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification [J]. *J Urol*, 1991, 145 (1) : 45-50.
- [13] Zhang M, Tao R, Zhang C, et al. Lymphovascular invasion and the presence of more than three tumors are associated with poor outcomes of muscle-invasive bladder cancer after bladder-conserving therapies [J]. *Urology*, 2010, 76 (4) : 902-907.
- [14] Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5 (9) : 713-725.
- [15] Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [D]. European Association of Urology, 2014; 23-27.
- [16] Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2012, 62 (3) : 523-533.
- [17] Feifer A, Taylor JM, Shouery M, et al. Multi-institutional quality-of-care initiative for non-metastatic, muscle-invasive, transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (Suppl 7) : 240.
- [18] Raj GV, Karavadia S, Schlomer B, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117 (2) : 276-282.
- [19] Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Urol*, 2004, 171 (2 Pt 1) : 561-569.
- [20] Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer [J]. *J Urol*, 2003, 169 (1) : 116-117.
- [21] International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, 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.
- [22] Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Urol*, 2004, 171 (2 Pt 1) : 561-569.
- [23] Alva AS, Tallman CT, He C, et al. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a multidisciplinary approach [J]. *Cancer*, 2012, 118 (1) : 44-53.
- [24] Niegisch G, Lorch A, Droller MJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: which patients benefit [J]. *Eur Urol*, 2013, 64 (3) : 355-357.
- [25] Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42 (1) : 50-54.
- [26] Mitra N, Monk JP, Pohar KS, et al. Early outcomes with neoadjuvant high-dose intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (HD-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) in muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a single-institution experience [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (Suppl 7) : 280.
- [27] Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 (4) : 446-475.
- [28] 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.
- [29] Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer [J]. *J Urol*, 2013, 189 (5) : 1682-1686.

- A, 2011, 108(32):13253-13257.
- [11] Lu W, Li Y. Salinomycin suppresses LRP6 expression and inhibits both Wnt/ β -catenin and mTORC1 signaling in breast and prostate cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(10):1799-1807.
 - [12] Quann EJ, Khwaja F, Djakiew D. The p38 MAPK pathway mediates aryl propionic acid induced messenger rna stability of p75 NTR in prostate cancer cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(23):11402-11410.
 - [13] Haque A, Rahman MA, Fuchs JR, et al. FLLL12 induces apoptosis in lung cancer cells through a p53/p73-independent but death receptor 5-dependent pathway[J]. Cancer Lett, 2015, 363(2):166-175.
 - [14] Ketola K, Hilvo M, Hyotylainen T, et al. Salinomycin inhibits prostate cancer growth and migration via induction of oxidative stress[J]. Br J Cancer, 2012, 106(1):99-106.
 - [15] Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. 1968[J]. DNA Repair (Amst), 2004, 3(2):183-187.
 - [16] Kim JH, Chae M, Kim WK, et al. Salinomycin sensitizes cancer cells to the effects of doxorubicin and etoposide treatment by increasing DNA damage and reducing p21 protein[J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(3):773-784.
 - [17] Diehn M, Cho RW, Lobo NA, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells[J]. Nature, 2009, 458(7239):780-783.
 - [18] Hodgkin AL, Huxley AF. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers[J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1952, 140(899):177-183.
 - [19] Scherzed A, Hackenberg S, Froelich K, et al. Effects of salinomycin on human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vitro[J]. Toxicol Lett, 2013, 218(3):207-214.
 - [20] Boehmerle W, Endres M. Salinomycin induces calpain and cytochrome c-mediated neuronal cell death[J]. Cell Death Dis, 2011, 2(6):e168.
 - [21] Huczynski A, Janczak J, Antoszczak M, et al. Antiproliferative activity of salinomycin and its derivatives[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(23):7146-7150.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 116 页)

- [30] Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder[J]. Urology, 2012, 79(2):384-390.
- [31] Bellmunt J, vonder Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10):1107-1113.
- [32] Grivas PD, Hussain M, Hafez K, et al. A phase II trial of neoadjuvant nab-paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine (ACaG) in patients with locally advanced carcinoma of the bladder[J]. Urology, 2013, 82(1):111-117.
- [33] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists[J]. Lancet, 1999, 354(9178):533-540.
- [34] Halim A1, Abotouk N. Methotrexate-paclitaxel-epirubicin-carboplatin as second-line chemotherapy in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the bladder pretreated with cisplatin-gemcitabine: a phase II study[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2013, 9(1):60-65.
- [35] Tekin A, Ozen H. Adjuvant chemotherapy for non-organ confined disease after radical cystectomy[J]. Int Urol Nephrol, 2000, 32(1):59-62.
- [36] Bellmunt J, vonder Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10):1107-1113.
- [37] Vale CL. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Eur Urol, 2005, 48(2):189-199.
- [38] Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer[J]. J Urol, 2005, 174(1):14-20.
- [39] Resorlu B, Turkolmez K, Ergun G, et al. The role of adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced (pT3, pT4a) and/or lymph node-positive bladder cancer[J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42(4):959-964.

(本文编辑:蒋湘莲)