

新辅助免疫+治疗MIBC病例汇报

之消失的肿瘤君



程琳

山东省立第三医院泌尿外科

1

病史简要汇报

2

治疗方案选择并文献复习

3

病史小结及讨论





山东省立第三医院
Shandong Provincial Third Hospital



1956-2023
山东省立第三医院
SHANGDONG PROVINCIAL THIRD HOSPITAL

1

病史简要汇报





◇ 病史介绍（1）

- 一般资料：男性患者，55岁，体重75Kg，身高175cm，ECOG：0分
- 主诉：尿急、尿痛伴间断肉眼血尿1年余。
- 患者1年前无明显诱因出现尿急、尿痛伴肉眼血尿，呈暗红色，为全程或终末血尿，间断伴血凝块排出，无腰腹部疼痛不适，无排尿困难，期间间断口服药物治疗，血尿反复出现，患者于2021年7月6日就诊我院门诊，行泌尿系彩超示膀胱右前壁实性占位，Ca不排除（大小约7.4*3.5cm，内见血流信号，PSV：55.6cm/s），门诊以“膀胱肿瘤”收入院。





◇ 病史介绍（2）

- 既往史：既往体健，无高血压、糖尿病、心脏病等。
- 个人史：长期吸烟史约20支/日*30余年、少量饮酒史，无放射、化学等毒性物质接触史。
- 家族史：否认家族中有类似肿瘤病史。

PE：一般情况可，精神可，营养良好，腹软，膀胱区无隆起，无压痛及反跳痛。





◇ 辅助检查-CT



辅助检查-实验室检查

血型 (ABO), 血型 (Rh)		D-Dimer, 凝血四项		B型钠尿肽, CEA定量, AFP定量, CA125, CA199		肝功II号, 离子七项, 肾功四项, 血脂二项+GLU		血沉		山东省立第三医院检验报告单									
姓名: [] 性别: 男 年龄: 55岁		姓名: [] 性别: 男 年龄: 55岁		姓名: [] 性别: 男 年龄: 55岁		姓名: [] 性别: 男 年龄: 55岁		姓名: 杨 [] 性别: 男 年龄: 55岁		ID 号: [] 住院号/床号: 259325/19E 标本类型: 血		病人类型: 住院 科室: 泌尿外科2组 条码号: 321070749343		标本号: 1937	质评合格 省内参考				
代号	项目名称	序	代号	项	序	代号	项目名称	序	代号	项目名称	结果	参考区间	单位	序	代号	项目名称	结果	参考区间	单位
WBC	白细胞	1	PT	凝血	1	ALT	谷丙转氨酶	1	ESR	血沉	45.0	↑0--15	mm/h						
NE%	中性细胞比率	2	FT%	活化	2	AST	谷草转氨酶	2											
LY%	淋巴细胞比率	3	INR	国际	3	CA199		3	S/L	谷草/谷丙									
MO%	单核细胞比率	4	PT-R	凝血	4	CA125		4	GGT	转氨酶									
EO%	嗜酸性粒细胞比	5	APTT	部分	5	PRO-BNP		5	ALP	碱性磷酸酶									
BA%	嗜碱性粒细胞比	6	FEG	纤维				6	PA	前白蛋白									
NE	中性细胞数	7	TT	凝血				7	TP	总蛋白									
LY	淋巴细胞数	8	ID	D-二				8	ALB	白蛋白									
MO	单核细胞							9	GLO	球蛋白									
EO	嗜酸性粒细胞							10	A/G	白球比									
BA	嗜碱性粒细胞							11	TBIL	总胆红素									
RBC	红细胞							12	DBIL	直接胆红素									
HGB	血红蛋白							13	IBIL	间接胆红素									
HCT	红细胞压积							14	TBA	总胆汁酸									
MCV	红细胞平均体积							15	SA	唾液酸									
MCH	平均血红蛋白量							16	CG	甘氨酸									
								17	CHE	胆碱酯酶									
								18	Cysc	胱抑素C									

送检医生: 程琳
接收时间: 2021-07-07 15:33
注: 本次报告单仅对本份检测

送检医生: 程琳
接收时间: 2021-07-07 15:44
注: 本次报告单仅对本份检测

送检医生: 程琳
接收时间: 2021-07-07 15:44
注: 本次报告单仅对本份检测

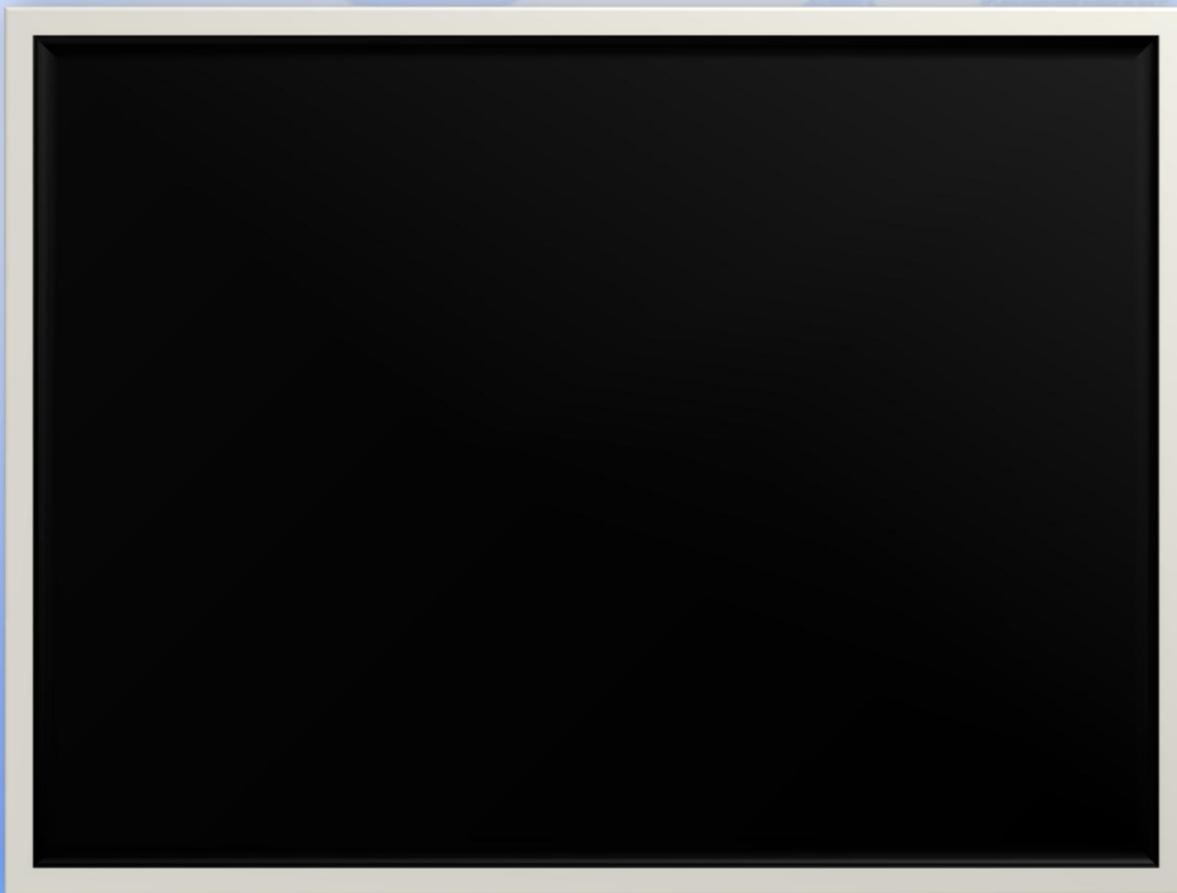
送检医生: 程琳
接收时间: 2021-07-07 16:25
注: 本次报告单仅对本份检测标本负责, 请在二日内反馈!

采集时间: 2021-07-07 12:07
报告时间: 2021-07-07 16:25
检验者: 张璐
审核者: 刘永萍
第1页 共1页





◇ 辅助检查 - 膀胱镜检查



山东省立第三医院

病理检查报告单

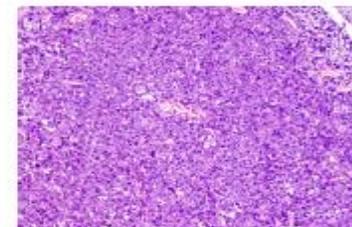


病理编号: J2021-0000

姓名: [REDACTED]	性别: 男	年龄: 55岁
送检医师: 程琳	ID 号: 10509047	床号: 1910 病案号: 25 [REDACTED]
送检日期: 2021-07-14	送检标本: 膀胱肿瘤	
送检科室: 泌尿外科2组	临床诊断: 膀胱肿瘤	

病理描述:

灰白不规则组织一堆, 总体积3*2*0.6cm, 质韧。



病理诊断:

(膀胱肿瘤) 高级别浸润性尿路上皮癌, 侵犯固有肌层, 未查见确切脉管及神经侵犯。
免疫组化结果: GATA-3(散在+), CK7(灶状+), CK5/6(+), P40(+), Ki67(热点区60%+)。

报告医师: 侯磊

审核医师: [Signature]

报告日期: 2021-07-19

膀胱镜





◇ 诊疗过程

- 2021年7月14日行经尿道膀胱肿瘤诊断性电切术（仅切除少许肿瘤组织送检），术中给予灭菌注射用水冲洗膀胱及尿道，术后即刻给予表柔比星膀胱灌注治疗。
- 术后抗炎对症治疗，3天拔出尿管，排尿通畅。
- 病理诊断：高级别浸润性尿路上皮癌，侵犯固有基层，未见脉管及神经侵犯。
- 临床诊断与分期：高级别MIBC $T_2N_0M_0$





下一步该如何选择治疗方案？

- ✓ RC
- ✓ 新辅助化疗+RC
- ✓ 新辅助化疗+免疫+RC
- ✓ 保膀胱综合治疗（最大化TUR-BT+同步放化疗）
- ✓ ○ ○ ○ ○





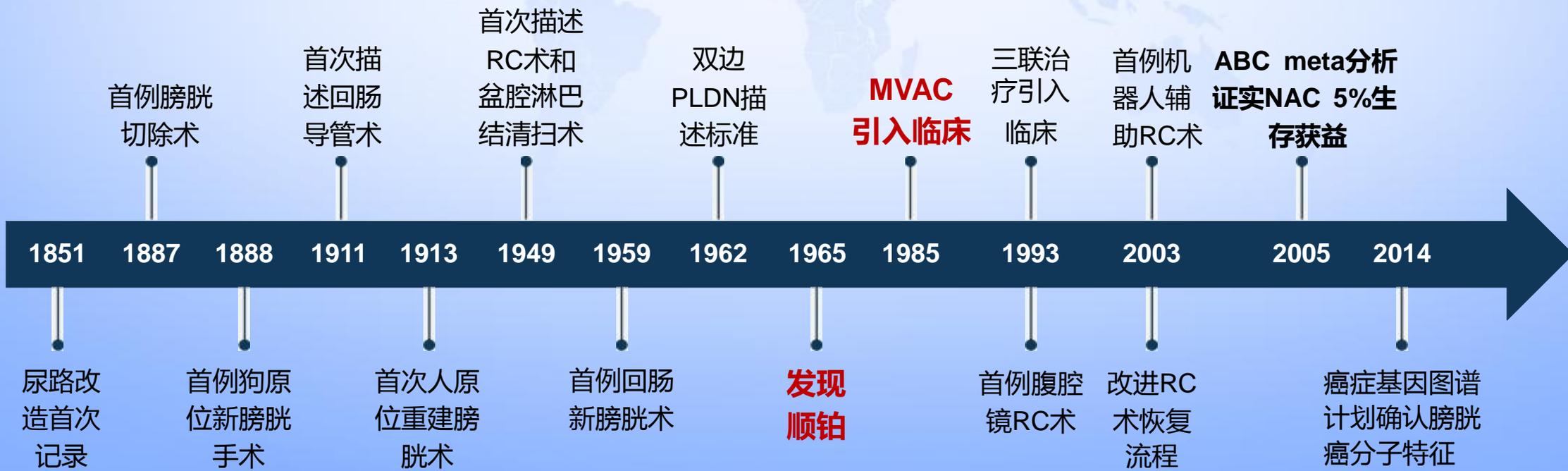
2

治疗方案选择并文献复习





◇ MIBC治疗进展



MIBC新辅助化疗 (MVAC , CMV)

- 基于I级证据，以**顺铂**为基础的NAC是 MIBC的标准治疗，**pCR 25%~38%**，**OS改善5%~8%**
- 但其**pCR改善相对有限 (TUR的pCR 12%~15%)**，且顺铂不耐受的患者无新辅助治疗方案可选

临床研究	Nordic I	Nordic II	SWOG 8710	BA06-30894
纳入患者	cT2-4aNxM0	cT2-4aNxM0	cT2-4aN0M0	cT2-4aN0/xM0
NAC方案	顺铂，多柔比星 (CA)	顺铂，甲氨蝶呤 (CM)	甲氨蝶呤，长春碱，多柔比星，顺铂 (MVAC)	顺铂，甲氨蝶呤，长春碱 (CMV)
RC (n, %)				
NAC+RC	130/151 (86)	132/155 (85)	126/153 (82)	246/284 (87)
upfront RC	134/160 (84)	139/154 (90)	124/154 (81)	239/277 (86)
pT0 (n, %)				
NAC+RC	33/130 (25)	37/132 (28)	48/126 (38)	67/206 (33)
upfront RC	17/134 (13)	16/139 (12)	18/124 (15)	26/211 (12)
5年 OS (NAC+RC vs. RC) ²⁻⁵	82% vs. 82% P=0.5	59% vs. 51% P=0.1	57% vs. 43% P=0.06	88.2% vs. 57.1%, P=0.001
主要的局限	<ul style="list-style-type: none"> 术前放疗 不充分的临床淋巴结分期 不充分的PLND 	<ul style="list-style-type: none"> 对OS无影响 不充分的临床淋巴结分期 不充分的PLND 	<ul style="list-style-type: none"> 9%无PLND，46%无充分的PLND 对PLND范围进行控制，多变量分析时NAC不能独立预测OS 	<ul style="list-style-type: none"> 不充分的临床分期 (cNx, 25%) 无手术变异性分析 病理结果仅来自于部分RC样本

NAC : 新辅助化疗 ; OS : 总生存率 ; PLND : 盆腔淋巴结清扫 ; RC : 膀胱癌根治术

MIBC新辅助化疗 (GC vs. ddMVAC)

MIBC患者GC新辅助化疗pCR率在15%~35%不等，ddMVAC方案pCR率21.2%~42.2%

Table 1. Characteristics of the eligible studies.

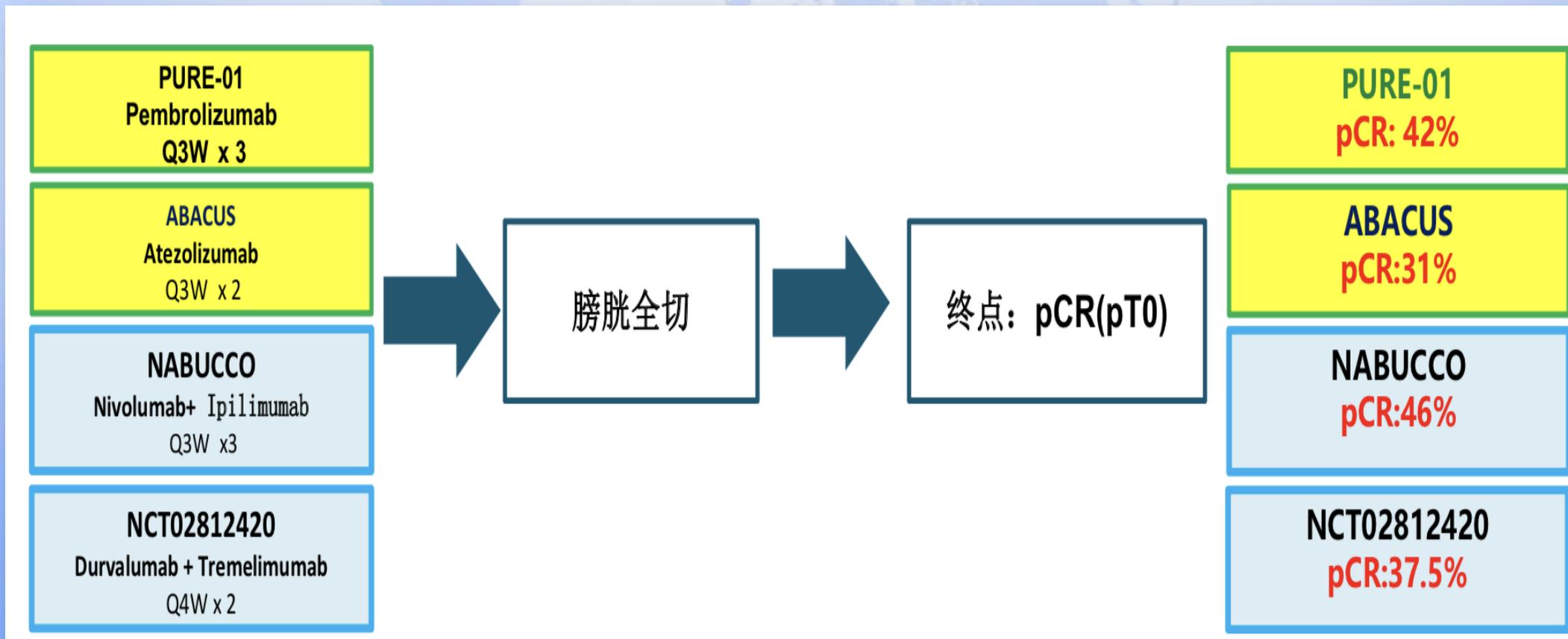
Authors Year Country	Study Design	Study Summary	NAC Regimen	Total Patients	pCR		pDS		OS HR (95% CI) p Value	CSS HR (95% CI, p Value)	Median Follow Up (95% CI or IQR)
					No (%)	p Value	No (%)	p Value			
Van de Putte et al. [25] 2016 Netherlands	Retrospective single-institutional	Comparisons of oncologic outcomes between ddMVAC and GC or classic MVAC as NAC for \geq cT2 MIBC. * This meta-analysis only analyzed comparative data between ddMVAC and GC, excluding other data.	ddMVAC 4 cycle	80	23 (28.75)	0.845	30 (37.50)	NR	NR	NR	NR
			GC 4 cycle	51	16 (31.37)		22 (43.14)				
Peyton et al. [26] 2018 USA	Retrospective, single-institutional	Comparisons of oncologic outcomes between ddMVAC and GC as NAC for \geq cT2 MIBC.	ddMVAC 3-4 cycle	46	19 (41.30)	<0.001	24 (52.17)	0.02	0.42 (0.17-1.06) p = 0.07	NR	13.8 months (12.3-16.1)
			GC 3-4 cycle	204	50 (24.51)		92 (45.10)				
Zargar et al. [27] 2018 USA	Retrospective, multi-institutional	Comparisons of oncologic outcomes between ddMVAC and GC as NAC for \geq cT3 MIBC.	ddMVAC 3-4 cycle	100	28 (28.00)	0.01	69 (69.00)	0.08	1	1	1.8 years (IQR 0.5-4.1)
			GC 3-4 cycle	219	32 (14.61)		98 (44.75)				
Pfister et al. [16] 2020 France	Prospective, multi-institutional	Comparisons of oncologic outcomes between ddMVAC and GC as NAC for \geq cT2 MIBC.	ddMVAC 6 cycle	199	84 (42.21)	0.021	126 (63.32)	0.007	NR	NR	NR
			GC 4 cycle	198	71 (35.86)		98 (49.49)				
Ruplin et al. [28] 2020 USA	Retrospective, single-institutional	Comparisons of oncologic outcomes between ddMVAC and GC or switch regimen as NAC for \geq cT2 MIBC. * This meta-analysis only analyzed comparative data between ddMVAC and GC, excluding other data.	ddMVAC 3-4 cycle	33	7 (21.21)	0.67	13 (39.39)	0.31	NR	NR	NR
			GC 3-4 cycle	76	19 (25.00)		38 (50.50)				

CI, confidence intervals; CSS, cancer-specific survival; ddMVAC, a dose-dense combination of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin; GC, gemcitabine, cisplatin; IQR, interquartile range; MIBC, muscle-invasive bladder cancer; NAC, neoadjuvant chemotherapy; NR, not reported; OS, overall survival; pCR, pathologic complete response; pDS, pathologic down-staging rate.



MIBC新辅助免疫治疗-铂不耐受

ICI单药/双免疫新辅助治疗铂不耐受MIBC的pCR率31~46%



MIBC新辅助免疫化疗-顺铂耐受

ICI联合GC新辅助治疗铂耐受MIBC的pCR率34~44%

	Durva+GC	Atezo+GC	Pembro+GC	Nivo+GC
研究阶段	II	II	II	II
样本量	58	44	39	41
周期数	4	4	4	4
PDL1阳性率	NA	10%	NA	39%
cT2	69%	79%	72%	90%
cT3-4a	31%	21%	28%	10%
cN+	17%	0	0	3%
pCR率 (pT0)	34%	44%	36%	34%



指南推荐顺铂为基础的新辅助化疗



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 2021 V2膀胱癌指南¹

II期(cT2, N0)和III期 (cT3, N0 ; cT4a, N0 ; cT1-T4a, N1)膀胱癌患者，如可切除，推荐以顺铂为基础的新辅助联合化疗，然后行根治性或部分膀胱切除术

新辅助化疗方案

首选方案：

- **DDMVAC方案**(剂量密集的甲氨喋呤、长春碱、多柔比星和顺铂)联合生长因子支持治疗，3或4个周期
- **GC方案**（吉他西滨联合顺铂），4个周期

其他推荐方案：

- CMV(顺铂、甲氨喋呤和长春碱)，3个周期



European
Association
of Urology

EAU 2021膀胱癌指南²

新辅助化疗

- T2-4a、cN0M0患者，推荐以**顺铂为基础的新辅助联合化疗**（强推荐）
- **不适合顺铂**为基础的联合化疗患者，**不给予**新辅助化疗（强推荐）
- 仅在**临床试验条件下考虑给予新辅助免疫治疗**（强推荐）

- 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer Version 1, 2020.
- 2. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, 2021.



1. 肌层浸润性膀胱癌

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

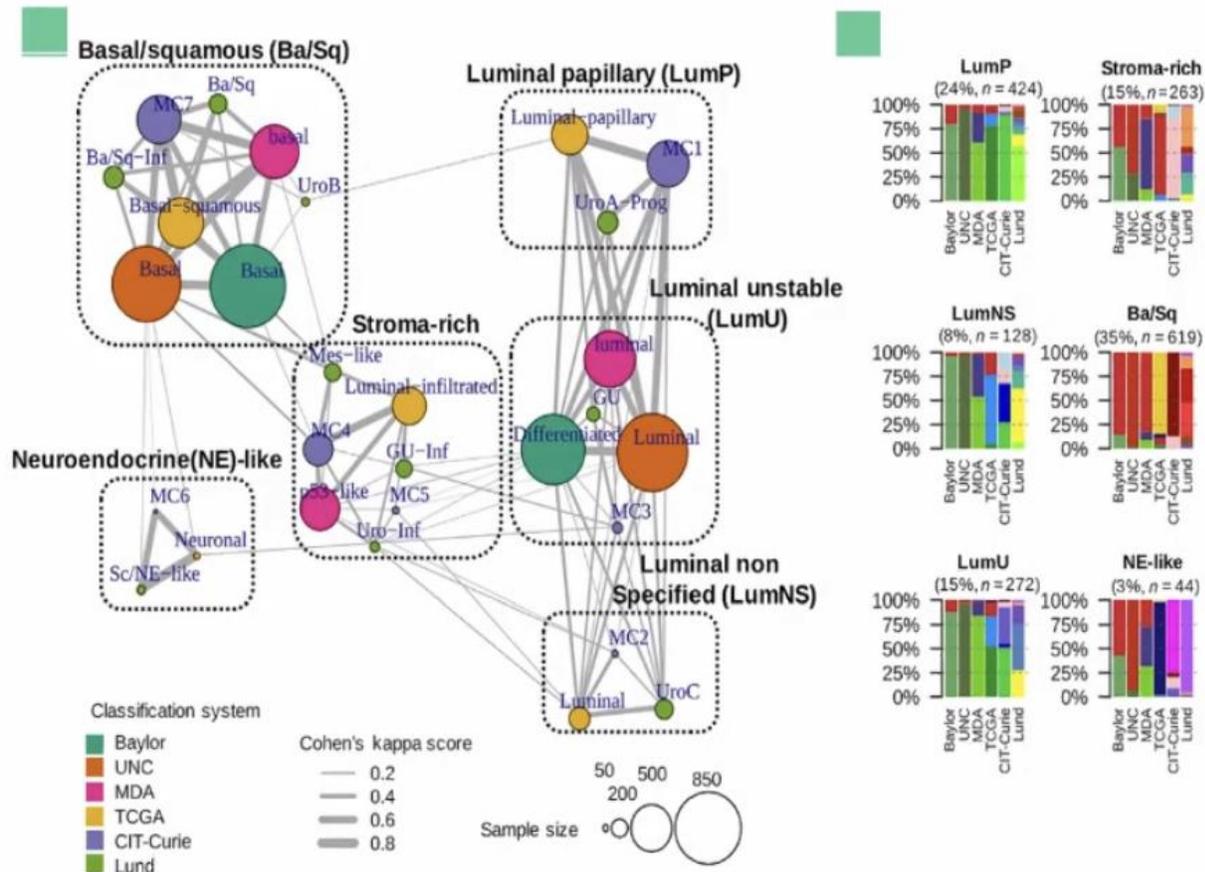


Platinum Priority – Bladder Cancer – Editor's Choice
Editorial by Kenneth O. Yip, Mark J. Dunning and Dennis Wang on pp. 434–435 of this issue

A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer

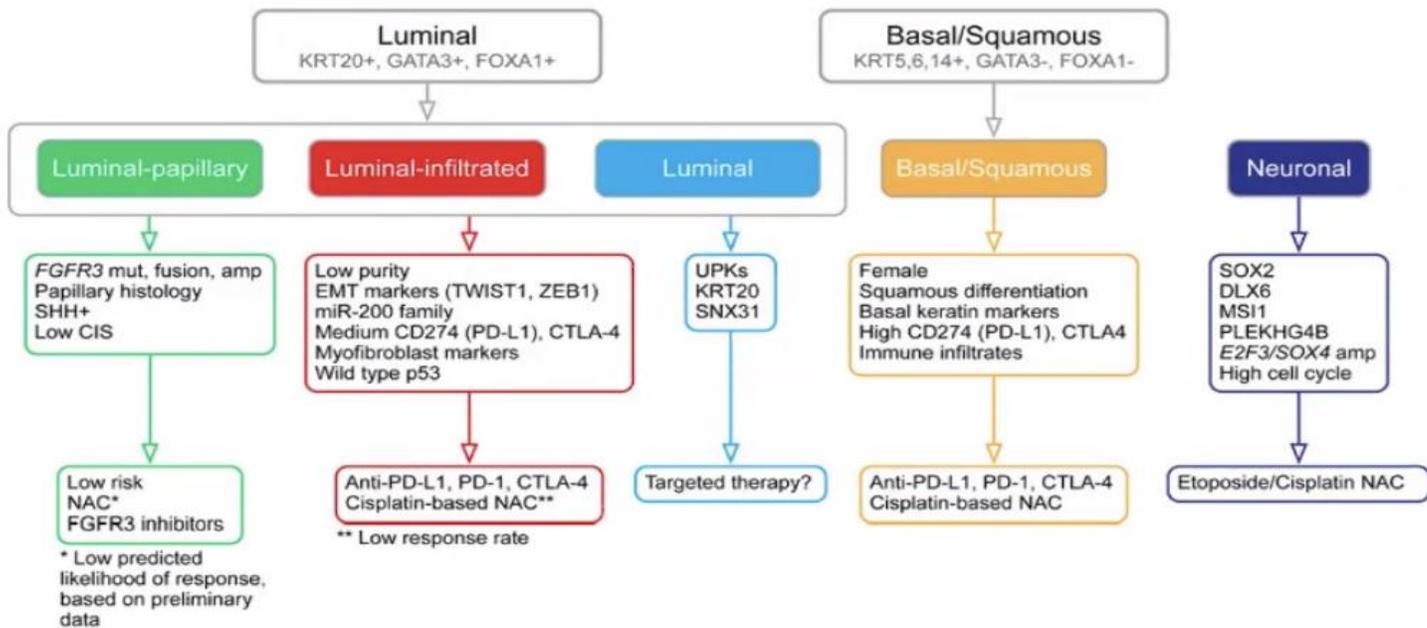
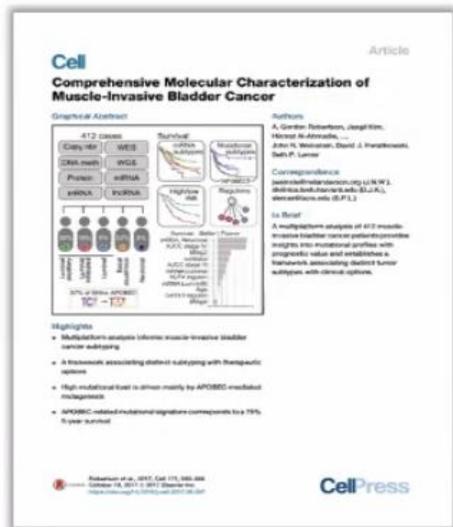
MIBC共识分子分型:

- Luminal papillary (24%)
- Luminal nonspecified (8%)
- Luminal unstable (15%)
- Stroma-rich (15%)
- Basal/squamous (35%)
- Neuroendocrine-like (3%)



Kamoun A et al; Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(4):420-433

分子分型与治疗选择



MIBC共识分子分型指导治疗:

Luminal → FGFR3抑制剂
Basal/squamous → 免疫治疗、
新辅助化疗
Neuronal → 新辅助化疗



基因检测结果

检测结果小结

检测项目	检测类型	检测结果	临床提示
靶向用药指导	具有临床意义基因变异	EGFR Amplification	临床试验治疗方案, 详见下页
		TP53 Q331*	临床试验治疗方案, 详见下页
免疫用药指导	微卫星不稳定性 (MSI)	0.0093	微卫星稳定型
	免疫治疗风险基因	检测到突变基因: EGFR	对免疫治疗可能超进展或耐药
	免疫治疗正相关基因	检测到突变基因: TP53	对免疫治疗有积极和促进作用
PARP 抑制剂 用药指导	同源重组修复基因变异	未检测到目标基因突变	-



◇ 治疗方案

◆ 经过全科讨论后决定先给予术前新辅助GC+免疫（21天方案）

根据患者血肌酐 $81\mu\text{mol/l}$ ，估计GFR 98.27ml/min ，体表面积： 1.75

1. 吉西他滨： 2g D1天、D8天 ($1.2\text{g}/\text{m}^2$)
2. 顺铂： 120mg D2天 ($70\text{mg}/\text{m}^2$)
3. 特瑞普利单抗： 160mg 静滴 1/3周
4. 拟定3周期后评估是否行RC

(1) GC（吉西他滨和顺铂）方案：是目前临床最常用的标准一线治疗方案，不良反应较MVAC方案轻而疗效相似。相对于单药化疗及既往化疗方案，GC方案可延长生存期约13.8个月，反应率为49%^[156]。吉西他滨 $1000 \sim 1200 \text{mg}/\text{m}^2$ 第1、8天静脉滴注，顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 第2天静脉滴注，每3周（21天方案）为一个周期。GC化疗方案也有28天化疗方案，但21天疗程可减少给药时间，从而获得更好剂量依从性，临床上更为常用。另一项Ⅲ期随机试验研究表明^[157]，紫杉醇联合顺铂和吉西他滨的三联方案（PCG）相比于GC方案，虽然总生存时间并没有明显延长，但总反应率升高且有总生存时间改善的倾向，并且不增加不良反应，因此，PCG方案也成为膀胱癌化疗的一线方案选择。



新辅助治疗后血常规白细胞计数变化趋势



新辅助治疗后血红蛋白变化趋势

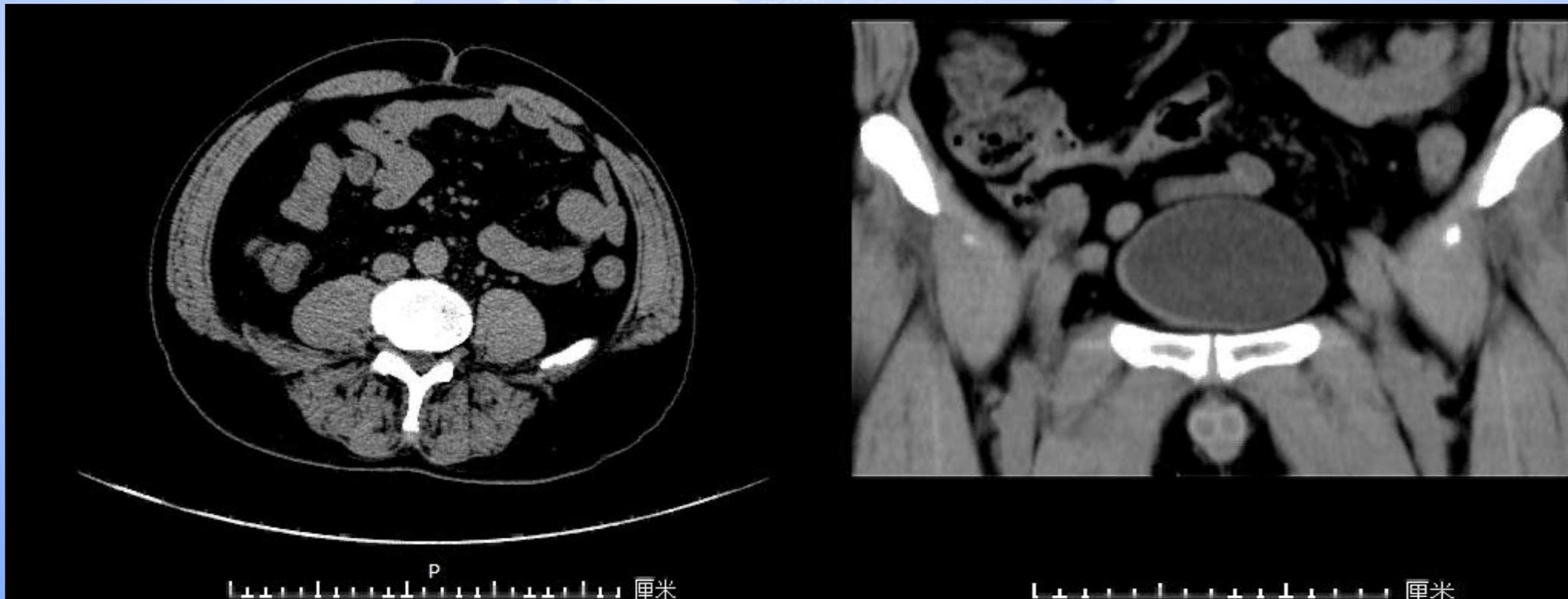


新辅助治疗后转氨酶变化趋势





辅助检查-新辅助治疗后CT



CT水平位

CT冠状位





◇ 辅助检查-新辅助治疗后膀胱镜

山东省立第三医院 快速石蜡病理报告单



条码号:

病理编号: KL2021-09-22-0000

姓名: [REDACTED] 性别: 男 年龄: 56岁 原编号:

送检医师: 程琳 送检单位: 山东省立第三医院

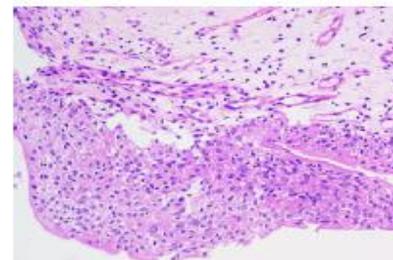
送检日期: 2021-09-22 送检科室: 泌尿外科2组 床号: 1907 住院号: [REDACTED]

送检标本: 膀胱粘膜(异常)、膀胱坏死组织 临床诊断: 膀胱恶性肿瘤

病理描述:

膀胱粘膜(异常): 灰白灰红小组织3块, 大者体积0.3*0.2*0.1cm, 小者体积0.1*0.1*0.1cm, 均质软。

膀胱坏死组织: 灰白灰红小组织4块, 大者体积0.2*0.2*0.1cm, 小者体积0.1*0.1*0.1cm, 均质软。



病理诊断:

(膀胱粘膜活检) 粘膜固有层水肿伴多量急性炎症细胞浸润并肉芽组织形成, 局灶尿路上皮呈非典型增生。

(膀胱坏死组织) 坏死组织中查见小灶尿路上皮呈非典型增生。

报告医师: [Signature]

审核医师: [Signature]

报告日期: 2021-09-23

膀胱镜





◇ 不良反应

不良反应

- 1、恶心、呕吐，乏力、倦怠，脱发
- 2、反酸、食欲减低，转氨酶升高
- 3、皮肤瘙痒、少许皮肤红色丘疹

治疗

- 1.止吐、抑酸、升白、保肝等对症治疗
- 2.皮肤科会诊考虑：药物性皮炎， 炉甘石洗剂+
地塞米松外用、口服氯雷他定





3

病史小结及讨论





◇ 小结

- 患者经过三个周期新辅助GC+免疫治疗后，影像学上肿瘤体积明显缩小（cCR）、无影像学进展，可能已达到pCR。
- 患者新辅助GC+免疫治疗后血尿、尿路刺激症状明显缓解。
- 患者对新辅助GC+免疫治疗方案耐受性好，多为1-2级AE，治疗期间未发生停药及药物减低情况。

患者下一步治疗方案？





◇ 下一步治疗方案

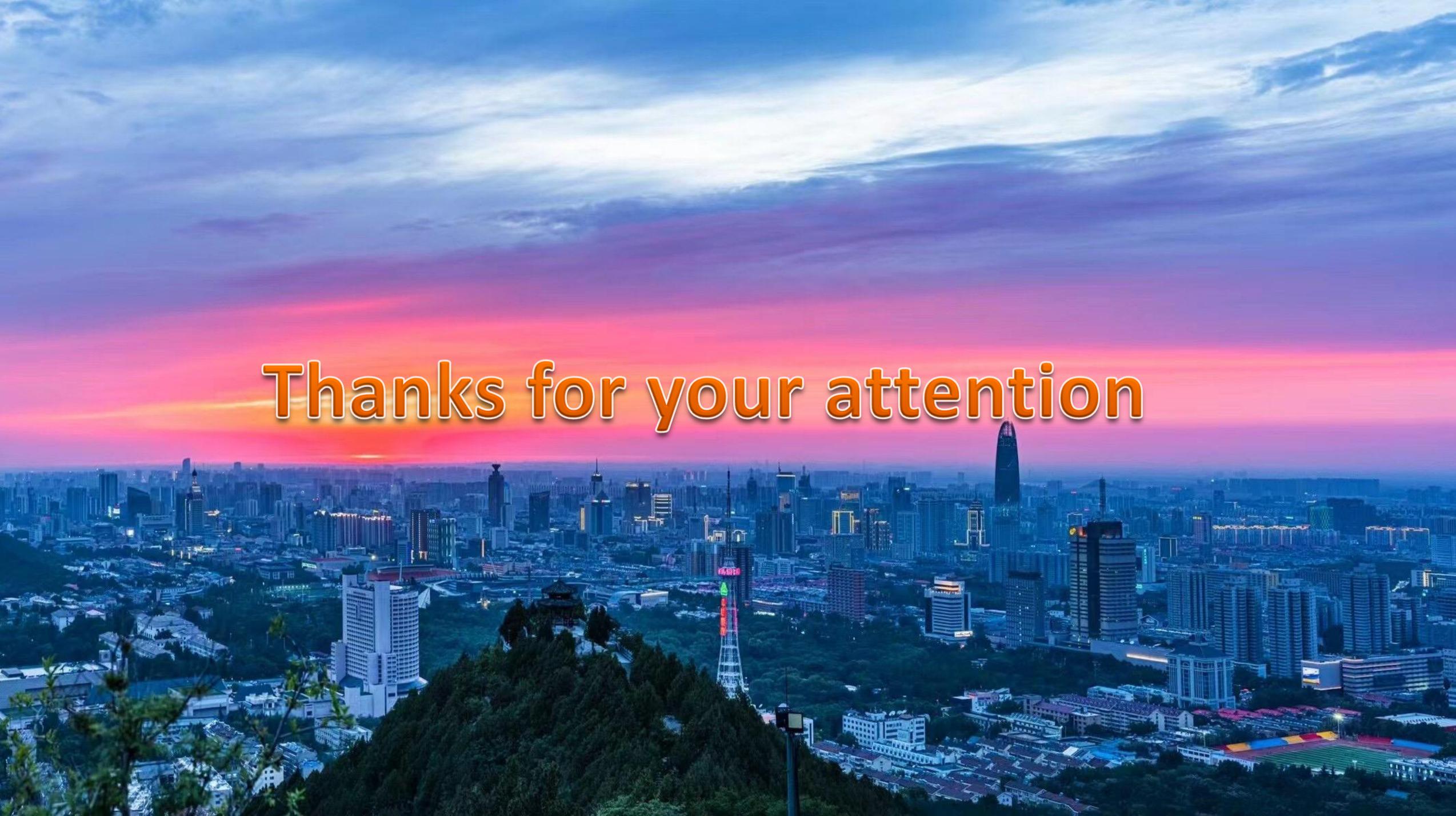


保膀胱

OR

切膀胱





Thanks for your attention