

## 中国尿路上皮癌疾病负担与临床未满足需求分析

日期: 2020-06-19 来源: 中国研究型医院学会

The disease burden and unmet clinical needs of urothelial carcinoma

李 弯<sup>①</sup>, 谷翀玲<sup>①</sup>, 方 佳<sup>①</sup>, 宣建伟<sup>①</sup>, LI Wan, GU Congling, FANG Jia, XUAN Jianwei

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2020.02.011

通信作者: 宣建伟, E-mail: xuanjw3@mail.sysu.edu.cn

①中山大学药学院医药经济研究所, 广东省广州市番禺区大学城外环东路132号药学院(510006)

**摘要** 目的: 总结尿路上皮癌(UC)患者的疾病负担, 结合现有治疗方案分析UC的临床未满足需求, 为新药研发、医疗卫生决策和临床诊疗提供参考; 方法: 检索PubMed、万方、中国知网数据库自建库以来至2020年2月发表的相关文章和官方公布的国内外诊疗指南, 对收集的信息进行综述; 结果: 疾病的反复与进展给UC患者带来了沉重的心理负担和经济负担, 局部晚期和转移性UC患者的疾病负担尤为严峻, 患者生活质量明显降低且临床预后极差, 现有一线治疗方案疗效有限且无二线标准治疗方案; 结论: 局部晚期和转移性UC患者的疾病负担沉重, 临床亟需新的治疗药物, 以改善患者的预后和生活质量。

**关键词** 尿路上皮癌; 疾病负担; 临床未满足需求

**Abstract Objective:** To review and summarize the urothelial carcinoma (UC) disease burden and analyze the current treatment pattern and clinical outcomes to highlight the unmet clinical needs of the disease to provide supporting evidence for drug development, medical decision making, and policy decision formulation. **Methods:** Literature review and systematic synthesis of relevant literatures such as clinical treatment guidelines published in PubMed, Wanfang and CNKI up to February 2020 was conducted. **Results:** The disease (UC) recurrence and progression imposed heavy psychological and economic burden on UC patients. The disease burden is particularly severe for locally advanced or metastatic UC patients with poor prognosis and quality of life in the absence of effective first-line chemotherapy and subsequent second-line treatment. **Conclusion:** The patients with locally advanced or metastatic UC have suffered heavy disease burden and more effective therapies are critically needed to improve their prognosis and quality of life.

**Key words** Urothelial carcinoma; Disease burden; Unmet clinical needs

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是指从肾脏出口到尿道的上皮性结构发生肿瘤, 约90%~95%来源于膀胱, 即膀胱尿路上皮癌(urothelial bladder cancer, UBC), 5%~10%来源于肾盂、输尿管和尿道近端[1]。膀胱癌以UBC最为常见, 约占90%以上, 仅少数病理类型为鳞状细胞癌、腺癌等[2], 通常所说的膀胱癌即指UBC。除手术治疗方式的差异外, 其他来源UC的系统化疗方案与UBC基本一致。根据肿瘤是否浸润膀胱肌层将UBC分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC), 意味着不同的预后和治疗方案[3]。NMIBC和早期MIBC的预后相对乐观, 通过手术和其他治疗方式可以较好地延长生存期。但对于不可手术的局部晚期和转移性UC患者, 现有治疗方式并不理想。本文将综述UC尤其是不可手术的局部晚期和转移性UC的疾病负担与临床未满足需求, 帮助医疗相关工作者和患者更充分地认识该疾病。

### 1 疾病负担

#### 1.1 流行病学负担

膀胱癌是全球第十大常见肿瘤, 我国第一大泌尿系统恶性肿瘤。2018年全球新发膀胱癌患者54.94万例, 发病率为7.2/10万[4]。同年中国新发膀胱癌患者82270例, 发病率为5.8/10万[5]。男性(8.96/10万)高于女性(2.62/10万), 城市(7.10/10万)高于农村(4.67/10万)[6], 且发病率随年龄的增长而增加, 45岁后明显升高[7]。UBC占膀胱癌90%以上, 占UC约90%~95%, 由此可推断我国UBC的发病率超过5.20/10万, UC的发病率约5.5/10万~5.8/10万。根据国际癌症研究机构(IARC)的预测数据, 2018年全球膀胱癌死亡患者19.99万例, 死亡率为2.6/10万[5]。2015年中国膀胱癌死亡率为2.47/10万, 男性(3.78/10万)高于女性(1.12/10万), 城市(2.96/10万)高于农村(2.01/10万)[6]。

#### 1.2 临床负担

UBC患者初次确诊时, 75%为NMIBC, 25%为MIBC, 其中10%~15%已发生转移[3], 约7%属于区域性转移, 5%属于远处转移[8]。NMIBC患者的预后较为乐观, 即使高危患者10年肿瘤特异性生存率也可达70%~85%[9], 但NMIBC的5年复发率高达31%~78%, 5年内进展至MIBC的概率约17%~45%[10]。MIBC的恶性程度相对更高, 患者行根治性膀胱切除术后, 总体5年生存率约55%~68%, 术后约50%出现复发或转移, 其中局部复发占10%~30%, 其余大部分为远处转移[2]。远处转移的患者无法通过手术切除肿瘤且缺乏有效治疗手段, 5年相对生存率仅4.6%, 远低于远处转移性乳腺癌, 其余分期的生存情况也较乳腺癌更差[8]。

#### 1.3 人文负担

UC复发率高, 频繁的手术与检查加重患者的生理和心理负担。根治性膀胱全切术后生理结构和排尿方式的改变、对性功能的影响都将加剧患者的心理压力。随着疾病的进展, 晚期患者生存时间缩短, 尿频/尿急/尿痛等症状加重且合并症增多, 生活质量进一步降低[11]。研究表明, UBC患者的生活质量显著低于健康人群(表1), 而焦虑(58.9 vs 29.8, P<0.01)和抑郁(53.7 vs 33.9, P<0.01)症状得分显著高于健康人群[12]。对癌症复发的恐惧也是患者常见的心理应激反应, 与生活质量呈显著负相关。我国研究发现29.2%的UBC患者出现癌症复发恐惧心理, 高于德国一项同类型研究数据(16.7%) [13]。约90.4%的UBC患者存在不同程度的自我感受负担情绪, 担心自身的照顾需求会影响照顾者的身体状况、精神压力、工作和社会活动, 增加家庭经济压力[14]。

#### 1.4 经济负担和社会负担

由于疾病的高复发率、定期强化监测以及多并发症等因素, UBC的终身治疗费用十分昂贵, 给患者和社会带来了沉重的经济负担[15]。根据北京地区的一项研究, UBC患者2016年的总花费约占癌症总花费的1.5%, 平均单次住院费用为3607.3美元/例, 平均单次门诊费用为133.9美元/例[16]。另一项湖南省的研究结果表明, 晚期UBC患者接受MVAC和GC方案治疗4个周期的成本分别为2264美元/例和2505美元/例[17]。意大利一项基于多中心数据的研究显示, UBC患者的年平均花费约3950美元/例[18]。UBC的经济负担与疾病状态密切相关, 转移性UBC患者的经济负担最为沉重。与非UBC患者相比, 局限性UBC、区域转移性UBC、远处转移性UBC在确诊后第1年的增量成本分别为14304美元、42403美元和47533美元[19]。

EQORT QLQ-C30 <sup>a</sup>	膀胱癌患者组 (n=90) <sup>a</sup>	健康人群组 (n=90) <sup>a</sup>	t值 <sup>b</sup>	P值 <sup>c</sup>
躯体功能 <sup>d</sup>	76.7±16.45 <sup>d</sup>	85.12±13.31 <sup>d</sup>	3.73 <sup>d</sup>	< 0.01 <sup>d</sup>
角色功能 <sup>d</sup>	87.35±13.52 <sup>d</sup>	91.12±11.23 <sup>d</sup>	2.03 <sup>d</sup>	< 0.05 <sup>d</sup>
情绪功能 <sup>d</sup>	67.46±21.46 <sup>d</sup>	83.62±14.52 <sup>d</sup>	5.91 <sup>d</sup>	< 0.01 <sup>d</sup>
认知功能 <sup>d</sup>	83.46±17.37 <sup>d</sup>	88.35±9.35 <sup>d</sup>	2.35 <sup>d</sup>	< 0.05 <sup>d</sup>
社会功能 <sup>d</sup>	71.35±10.89 <sup>d</sup>	92.72±8.32 <sup>d</sup>	14.79 <sup>d</sup>	< 0.01 <sup>d</sup>

从社会层面看, 2016年意大利因UBC产生的总成本约13亿美元[18]。2012年, 欧盟国家膀胱癌总花费高达63亿美元[20]。据估算, 美国膀胱癌患病人数将从2010年的51.4万增加至2020年的62.9万, 预计总花费也将从39.8亿美元增长至49.1亿美元[21]。除直接医疗成本, 因疾病造成的社会生产力损失也不容忽视。意大利UBC患者因生产力损失导致的年间接成本约1749美元/例, 占患者总花费的44%[18]。欧盟国家因膀胱癌发病或死亡导致的年生产力损失为14亿美元, 占总花费的22%[20]。根据IARC的预测数据, 中国2030年和2040年的新发膀胱癌患者将增长至118401例和149891例[5], 必定会产生沉重的经济负担和社会负担。

### 2 临床治疗现状与未满足需求

NMIBC的主要治疗目的是减少复发、防止进展, 临床首选经尿道膀胱肿瘤切除术。早期MIBC的治疗思路是在充分的评估后决定行根治性膀胱切除术并进行尿路重建或是行保留膀胱的综合治疗。对于不可根治性切除肿瘤的局部晚期和转移性UC患者, 全身化疗、化疗联合放疗或单纯放疗是主要治疗手段[2], 然而现有化疗药物并不能满足其临床需求。

#### 2.1 一线治疗方案疗效有限, 几乎所有人会进展

UC的外科治疗发展迅速, 微创腹腔镜技术已取代传统开放性手术, 成为手术治疗的主流。机器人辅助腹腔镜下根治性膀胱切除术成为MIBC治疗的重要手段, 达芬奇手术机器人已更新至第四代。然而, 内科系统化疗方案的研究却一直处于停滞状态。近30年来, 以顺铂为基础的联合化疗一直是局部晚期/转移性UC的标准治疗方案, 经典疗法包括GC、MVAC和DD-MVAC等。总体缓解率(overall response rate, ORR)约40%~50%, 中位总生存期(overall survival, OS)约14~15个月[2], 由于无进展生存期约7~8个月, 几乎所有人都会进展[22]。约40%~50%的转移性UC患者由于身体状态较差或肾功能受损无法耐受顺铂治疗, 只能采用以卡铂为主的治疗方案, ORR约30%~40%, 中位OS仅9~10个月[23-24], 与其他癌症相比处于较低水平。例如, 晚期乳腺癌患者接受联合化疗的OS可达14~20个月, 激素受体阳性/HER2阳性的患者还可以进行内分泌辅助治疗或联合靶向治疗, 治疗选择与疗效均优于晚期UC[25]。

#### 2.2 无二线标准治疗方案, 治疗选择有限且疗效差

对于一线标准化疗后发生疾病进展的局部晚期/转移性UC患者, 目前并没有标准二线治疗方案。临床常用紫杉醇类、培美曲塞、多西他赛、吉西他滨、阿霉素等, 但疗效有限, ORR约12%, OS仅5-7个月[23,26], 且药物毒副作用较大。例如, 吉西他滨联合紫杉醇或多西他赛的常见不良反应包括中性粒细胞减少(78.4%~95.1%)、贫血(48.6%~68.3%)、血小板减少(56.8%~75.6%), 其他还包括神经病变、胃炎、肝功能损伤、肺炎等[27]。局部晚期/转移性UC患者的身体状态本身较差, 约60%的患者并发心血管病, 17%~20%的患者并发糖尿病[26], 药物的毒副作用可能进一步加重患者病情, 降低患者生活质量, 相关诊治也会进一步加重患者的经济负担和社会负担。

#### 2.3 免疫治疗给晚期UC患者带来新的希望, 但国内尚无PD-1/L1单抗获批UC适应症

2016年以前, 化疗是局部晚期/转移性UC系统治疗的唯一选择, PD-1/L1抑制剂的上市改变了以化疗为主的治疗格局, 患者有望长期获益。2016年至今, 美国FDA先后批准了5种PD-1/L1抑制剂用于不适合以顺铂为基础的化疗或铂类治疗失败的局部晚期/转移性UC患者, 分别为PD-1(纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)和PD-L1(阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗)。但是, 这些单抗类药物并未在国内上市(阿维鲁单抗)或未在国内获批用于此适应症(纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗), 国内UC患者尚无PD-1/L1单抗可用。我国自主研发的替雷利珠单抗预期将在2020年获批准适应症, 期待新的免疫治疗药物能尽早使中国患者受益。事实上, 我国部分地区膀胱癌手术治疗的5年生存率已经达到甚至超过发达国家, 但晚期患者的5年生存率仍低于发达国家[28], 这一差距可能会因我国免疫治疗的空白在短期内持续。未来, 随着对膀胱癌分子生物学机制研究的深入, 手术治疗、化疗治疗、放疗治疗将与免疫治疗甚至分子靶向治疗相结合以进一步提高局部晚期和转移性UC患者的生存率。

### 3 总结与展望

UC有着庞大的患病人群, 约3%的新确诊癌症属于UBC, 2.1%的癌症患者因UBC死亡。作为泌尿系统的另一常见恶性肿瘤, 肾癌约占新确诊癌症的2.2%, 死亡人数占所有癌症的1.8%, 均低于UC[29]。吸烟是UC最主要的致病因素, 人群仍因风险高达50%[30]。我国作为烟草大国, 如果不断加强禁烟力度, 未来的发病率增长趋势仍会持续。随着人口老龄化的加剧, UC的患病率和死亡率也会进一步增加。由于UC的高复发率、术后器官缺失或替代造成心理障碍, 患者生活质量显著低于健康人群。反复的治疗与强化监测也给患者和社会带来了沉重的经济负担。

相比于女性常见的乳腺癌, 男性多发的UC生存状况显然更差。无法手术的局部晚期和转移性UC患者是预后最差的人群, 以顺铂为基础的一线治疗方案疗效有限, 70%以上的患者都会在1年内进展[22]。进展后缺乏标准二线治疗方案, 患者平均仅能存活5-7个月。综上, 局部晚期和转移性UC患者的疾病负担沉重, 临床亟需新的免疫治疗药物或其他创新机制药物尽早上市, 以改善患者的预后和生活质量。

### 参考文献

- [1] Warren M, Kolinsky M, Canil C M, et al. Canadian Urological Association/Gentourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma[J]. Can Urol Assoc J, 2019,13(10):318-327.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 膀胱癌诊断治疗指南[EB/OL]. [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Bladder Cancer Version 2.2020 [EB/OL]. [2020-02-28]. <https://www.nccn.org>.
- [4] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019,144(6):1941-1953.
- [5] The International Agency For Research On Cancer. The Global Cancer Observatory [DB/OL]. [2020-02-28]. <http://gco.iarc.fr>.
- [6] 国家癌症中心. 2018年中国肿瘤登记年报[M].北京:人民卫生出版社, 2019, 170-171.
- [7] 陈晓芳, 陈万青, 周薇薇, 等. 2013年中国膀胱癌发病和死亡流行状况分析[J]. 中国肿瘤, 2018,27(2):81-85.
- [8] National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Fact Sheets: bladder cancer [DB/OL]. [2020-02-28]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
- [9] Chang S S, Boorjian S A, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline[J]. J Urol, 2016, 196(4):1021-1029.
- [10] Tan W S, Rodney S, Lamb B, et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: a comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia[J]. Cancer Treat Rev, 2016,47:22-31.
- [11] 宣辉, 杨铮, 方荣华, 等. 膀胱癌患者生活质量及其影响因素分析:QLQ-C30与QLQ-BLM30量表应用[J]. 实用医学杂志, 2015,31(02):302-306.
- [12] 陈彬彬, 蔡昌兰, 王巧珍, 等. 膀胱癌患者生存质量分析及应对策略[J]. 空军医学杂志, 2015,31(04):246-248.
- [13] 张子君, 黄青, 梅江萍, 等. 膀胱癌患者癌症复发恐惧现状及与生活质量的相关性研究[J]. 中国实用护理杂志, 2018,34(19):1445-1450.
- [14] 卢芳, 王英, 张洪磊. 膀胱癌患者自我感受负担及其影响因素研究[J]. 西部医学, 2018,30(09):1383-1386.
- [15] Richters A, Aben K K H, Kiemenev L A L M. The global burden of urinary bladder cancer: an update[J]. World J Urol, 2019.DOI:10.1007/s00345-019-02984-4.
- [16] Yin X, Xu Y, Man X, et al. Direct costs of both inpatient and outpatient care for all type cancers: The evidence from Beijing, China[J]. Cancer Med, 2019,8(6):3250-3260.
- [17] 林劲冠, 崔自重, 何磊, 等. 两种联合化疗方案治疗晚期膀胱癌的临床评价及药物经济学分析[J]. 肿瘤药学, 2015,5(05):357-361.
- [18] Gerace C, Montorsi F, Tambaro R, et al. Cost of illness of urothelial bladder cancer in Italy[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017,24(9):433-442.
- [19] Sloan F A, Yashkin A P, Akushevich I, et al. The cost to medicare of bladder cancer care[J]. Eur Urol Oncol, 2019.DOI:10.1016/j.euo.2019.01.015.
- [20] Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, et al. Economic burden of bladder cancer across the European Union[J]. Eur Urol, 2016, 69(3):438-447.
- [21] Mariotto A B, Yabroff K R, Shao Y, et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(2): 117-128.
- [22] Bellmunt J, von der Maase H, Mead G M, 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.
- [23] Kim H S, Seo H K. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma[J]. Investig Clin Urol, 2018,59(5):285-296.
- [24] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinorelbine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986[J]. J Clin Oncol, 2012,30(2):191-199.
- [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Breast Cancer Version 3.2020 [EB/OL]. [2020-02-28]. <https://www.nccn.org>.
- [26] Galsky M D, Pal S K, Lin S W, et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States[J]. Bladder Cancer, 2018,4(2):227-238.
- [27] Takeyama Y, Kato M, Nishihara C, et al. Comparison of efficacy and toxicity of second-line combination chemotherapy regimens in patients with advanced urothelial carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2018,23(5):944-950.
- [28] 高旗. 433例膀胱癌患者生存分析[J]. 中国卫生统计, 2018,35(6):929-931,934.
- [29] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. GLOBOCAN Estimates of the burden of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. Ca Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [30] Freedman N D, Silverman D T, Hollenbeck A R, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women[J]. JAMA, 2011,306(7):737-745.