doi:10.11659/jjssx.12E024155

·综 述·

PD-1/PD-L1抑制剂在膀胱恶性肿瘤中的研究进展

王家豪[1],乔建坤[2],黄翔华[2],马可为[3,4] (1.内蒙古医科大学研究生院,内蒙古 呼和浩特 010000;2.内蒙古自治区人民医院泌尿外科,内蒙古 呼和浩特 010000;3.呼和浩特市第一医院泌尿外科,内蒙古 呼和浩特 010000;4.呼和浩特市卫生健康委员会,内蒙古 呼和浩特 010000)

[摘 要] 膀胱癌是泌尿系统常见恶性肿瘤,目前主要治疗方式包括手术和药物治疗。尽管手术治疗效果显著,但患者预后和生活质量仍有待改善。近年来免疫治疗发展迅速,其中程序性死亡分子1(PD-1)/程序性死亡分子配体1(PD-L1)表现尤为突出,为了深入了解PD-1/PD-L1抑制剂在治疗膀胱癌中的潜力,为膀胱癌的治疗提供新思路,本研究就目前PD-1/PD-L1抑制剂在膀胱癌领域的研究进展进行相关综述。

[关键词]膀胱癌;程序性死亡分子1;程序性死亡分子配体1;PD-1/PD-L1抑制剂;免疫治疗
[中图分类号]R737.14 [文献标志码]A [收稿日期]2024-12-26

Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in bladder malignant tumors

WANG Jia-hao[1], QIAO Jian-kun[2], HUANG Xiang-hua[2], MA Ke-wei[3,4] (1.Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010000, China; 2.Department of Urology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia 010000, China; 3.Department of Urology, Hohhot First Hospital, Hohhot Inner Mongolia 010000, China; 4.Hohhot Municipal Health Commission, Hohhot Inner Mongolia 010000, China)

Abstract: Bladder cancer is a common malignant tumor in the urinary system. At present, the main treatment methods include surgery and drug therapy. Although surgical treatment has shown remarkable effects, the prognosis and quality of life of patients still need to be improved. In recent years, immunotherapy has developed rapidly, with programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) emerging as particularly prominent targets. In order to deeply understand the potential of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of bladder cancer and provide new ideas for the treatment of bladder cancer, this study reviewed the research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in the field of bladder cancer.

Keywords: bladder cancer; programmed cell death-1; programmed cell death-ligand-1; PD-1/PD-L1 inhibitor; immunotherapy

膀胱癌(bladder cancer,BC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,在全球十大恶性肿瘤中排名第9位,2022年全球范围内约有61万余例新发病例和22万余例死亡病例[1]。膀胱癌多为尿路上皮癌,其中约75%为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer,NMIBC),约25%为肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer,MIBC)[2]。近年来,膀胱癌的免疫治疗发展迅速,尤其是针对程序性死亡分子1(programmed cell death-1,PD-1)/程序性死亡分子配体1(programmed cell death-ligand-1,PD-L1)的研究,目前已经有5种抗PD-1/PD-L1抑制剂获得了美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)的批准用于治疗晚期尿路上皮癌。本文对PD-1/PD-L1抑制剂治疗膀胱恶性肿瘤的研究进展进行综述,以期为膀胱癌的后续研究提供参考。

1 PD-1/PD-L1的结构和特征

PD-1又称CD27,属于CD28/CTLA超家族,于1992年由Ishida等[3]首次发现,其广泛分布于T细胞、B细胞、单核细胞以及其他细胞表面,是一种表达于活化免疫细胞的跨膜蛋白,可诱导细胞死亡,并可通过与其两个配体PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)结合从而负向调节人体免疫反应[4]。Freeman等[5]研究发现,肺癌、结肠癌等肿瘤可以通过表达PD-L1或PD-L2与T细胞表面的PD-1结合从而抑制T细胞活化,达到免疫逃逸的目的。由于PD-L1在正常组织和肿瘤细胞中均有表达,因此,近年来针对肿瘤开展了大量以抑制PD-1/PD-L1免疫检查点的临床试验[6-7]。有研究发现,PD-1与其配体组成了一个网络而非线性通路,即PD-L1与B7-1/B7-2:CD28通路桥接,而PD-L2则与RGMb/BMP2/BMP4/neogenin通路桥接[8]。这些通路都为癌症、自身免疫、

[基金项目]内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2019YN08);内蒙古自然科学基金(2022MS08067)

[通信作者]马可为,E-mail:mkwsr@163.com

过敏和移植排斥提供了新的治疗方向。

2 PD-1/PD-L1在膀胱癌中的作用

膀胱癌是一种高度免疫原性的恶性肿瘤。为了有效逃避正常的免疫反应,膀胱癌细胞产生和分泌了具有抗炎和促炎作用的细胞因子;此外,膀胱癌细胞会分泌PD-1与$CD8^+$ T细胞和抗原提呈细胞表达的PD-1受体相互作用,从而实现免疫逃逸[9]。研究发现,PD-1和PD-L1在高级别膀胱癌细胞中的表达水平更高。因此,PD-1和PD-L1可能与膀胱癌的病理分级有关,并可能在膀胱癌的发生发展中起着重要的中介作用[10]。

以顺铂为基础的化疗通常作为不可根治性切除及转移性膀胱癌的一线治疗方法[11]。然而近年来出现了许多顺铂耐药的情况。研究发现,PD-L1在顺铂耐药的肿瘤细胞中高度棕榈酰化,而抑制脂肪酸合成酶可以抑制PD-L1的表达和棕榈酰化,这为PD-L1免疫抑制治疗膀胱癌提供了新思路[12]。值得一提的是,Zheng等[13]在长链非编码RNA BCCE4中发现了MRE的易感位点(rs62483508 G>A),该位点与中国人群膀胱癌风险降低有明显关联。

3 PD-1/PD-L1在膀胱癌中的临床研究

3.1 纳武利尤单抗(Nivolumab)

Nivolumab是一种针对PD-1的人源化IgG4单抗,其可通过恢复被肿瘤本身抑制的T细胞来增强抗肿瘤免疫反应。Nivolumab能与PD-1特异性结合,却不能与CD28家族的其他蛋白结合[14]。

CheckMate 274(NCT02632409)是最近一项关于Nivolumab的Ⅲ期多中心双臂试验[15],该研究发现无论是在意向治疗人群,还是PD-L1表达水平达到或超过1%的患者中,使用Nivolumab辅助治疗的人群无病生存周期均高于安慰剂组,甚至生存周期相差约1倍(即20.8个月*vs.* 10.8个月);此外,使用Nivolumab辅助治疗的人群复发远处转移后的生存期也同样高于安慰剂组,且患者的生活质量没有下降。Guilbert等[16]最新研究也得出类似的结论。

大量研究发现Nivolumab联合其他疗法对膀胱癌的疗效似乎更好。van der Heijden等[17]采用Nivolumab联合吉他西滨-顺铂疗法,结果表明,在既往未接受过治疗的不可切除或转移性尿路上皮癌患者中,采用Nivolumab联合吉他西滨-顺铂疗法的患者总生存期和无进展生存期都比单用吉他西滨-顺铂疗法的患者长。但另一项采用司曲替尼(Sitravatinib)联合Nivolumab的开放多队列Ⅱ期临床试验(NCT03606174)发现联合疗法虽然安全性可控,但在晚期或转移性尿路上皮癌患者中未产生有临床意义的客观反映率[18]。同样的,最近一项针对Bempegaldesleukin联合Nivolumab(PIVOT-10)治疗晚期或转移性尿路上皮癌的试验中,也未产生有临床意义的客观反映率[19]。

不过,Nivolumab在膀胱癌治疗中仍展现出显著潜力,尤其在CheckMate 274试验中作为辅助治疗取得积极成果。虽然部分联合治疗方案效果优异,但仍需进一步研究以优化其应用。此外,长期随访研究对于评估Nivolumab治疗的持久性效果和潜在的迟发性不良反应也至关重要。随着免疫治疗在肿瘤学领域的不断进展,Nivolumab有望在膀胱癌的个体化精准治疗中发挥更加重要的作用。

3.2 派姆单抗(Pembrolizumab)

Pembrolizumab是指由Merck公司研发的针对全人源化IgG4型抗PD-1单抗,是继阿替利珠单抗(Atezolizumab)之后第二个被FDA批准上市的PD-1/PD-L1单抗药物[20],同时也是我国首个获批的PD-1/PD-L1单抗药物。

近年来一项单臂多中心的Ⅱ期临床试验(KEYNOTE-057)发现,Pembrolizumab对于卡介苗(bacille calmette-guerin,BCG)治疗无效的NMIBC的效果显著,且十分安全,但这项单臂试验缺乏对照组,可能使试验具有一定的局限性[21]。Powles等[22]的一项针对Pembrolizumab联合化疗与单纯化疗效果对比的双臂临床开放Ⅲ期试验(KEYNOTE-361;NCT02853305)发现,与化疗组相比,Pembrolizumab联合化疗组并没有显著改善患者无进展生存期;而在对Pembrolizumab组与化疗组的总生存期分析(基于层次统计检验的探索性分析)中发现,2组患者的总生存期相似,表明在一线铂类化疗中加入Pembrolizumab并不能显著提高疗效,因此,不应广泛用于晚期尿路上皮癌的治疗。

近年来针对Pembrolizumab联合其他药物治疗的应用也颇为广泛。Powles等[23]发现,使用恩诺单抗(Enfortumab vedotin)联合Pembrolizumab治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的效果明显优于单纯化疗,并且疾病进展或死亡风险均低于单纯化疗。但另一项研究通过对比使用Pembrolizumab联合Lenvatinib与单用Pembrolizumab治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的疗效,并没有得出相应的结论,并且可能因为毒性增加缺乏额外疗效,而被建议停止该试验[24]。

上述研究表明,Pembrolizumab治疗NMIBC表现出显著的疗效和安全性,但Pembrolizumab联合化疗并

未显著改善患者无进展生存期和总生存期[21-22]。在联合用药方面,Pembrolizumab联合Enfortumab vedotin对未经治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的效果优于化疗,而与Lenvatinib联合则因缺乏显著疗效且可能增加毒性而不被推荐。因此,在选择治疗方案时需要考虑患者个体差异,并根据具体情况制定个性化治疗策略。

3.3 阿替利珠单抗(Atezolizumab)

Atezolizumab是一种全人源化IgG1型抗PD-L1单抗,可以抑制PD-L1与PD-1和B7-1结合,从而恢复抗癌T细胞的活性。Atezolizumab是首个被FDA批准用于膀胱癌治疗的PD-1/PD-L1抑制剂[25]。

最新的一项关于Atezolizumab治疗对卡介苗无反应的高风险NMIBC患者的单臂Ⅱ期试验(SWOG S1605;NCT02844816)研究发现,74例原位癌患者中有20例(27%)在6个月后出现完全应答,中位应答持续时间为17个月,55例Ta/T1患者18个月的无事件生存率为49%[26]。这项试验结果虽然与其他针对卡介苗无反应的高风险NMIBC患者的单臂试验报告结果相似,但并未达到所设的阈值,所以被视为一项阴性试验。Bamias等[27]进行的一项关于未经治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌(IMvigor130)的Atezolizumab治疗与化疗的Ⅲ期临床研究结果也得出相似的结论,即与铂类化疗相比,经一线Atezolizumab治疗的患者总生存率没有显著改善;而经过长期随访发现,Atezolizumab单药治疗的安全性仍然可以接受。

不过在这项试验的次要终点数据发现,与安慰剂联合铂类化疗相比,Atezolizumab联合铂类化疗的长期安全性与每种单药的安全性保持一致,且不会导致有临床意义的毒性恶化[28]。这也表明Atezolizumab与铂类之间可能存在某种协同机制值得我们去深入探究。

3.4 度伐利尤单抗(Durvalumab)

Durvalumab是由阿斯利康公司开发的一种针对PD-L1的IgG1kappa单抗[29],主要针对局部晚期癌症或转移性尿路上皮癌患者。

一项开放多中心单臂Ⅲb期临床试验(NCT03084471)[30]研究表明,一定剂量的Durvalumab在既往接受过治疗的未分类尿路癌(urinary tract carcinoma,UTC)患者中具有可接受的安全性,该研究在多个国家和环境中对既往接受过治疗的UTC患者进行了研究,反映了真实世界的临床经验。Hayne等[31]研究表明,在泌尿道下注射一定剂量的Durvalumab是安全可行的,不过该研究并未深入探究该疗法人群是否耐受,且潜在疗效以及NMIBC的治疗效果也未可知,还需要进一步临床试验进行验证。

Durvalumab联合其他疗法对膀胱癌是否有效,也成为临床所共同探究的问题。Rosenberg等[32]评估Durvalumab联合奥拉帕利(Olaparib,PARP抑制剂)治疗转移性尿路癌(metastatic urothelialcarcinoma,mUC)患者的疗效和安全性,结果显示,在未经筛选的mUC患者人群中,将Olaparib联合Durvalumab并不能改善患者生存结局。而Marandino等[33]的研究结果显示,卡博替尼和Durvalumab的联合用药是安全有效的,并且在化疗的晚期尿路上皮癌患者中产生了较高的临床活性。

上述试验表明Durvalumab在尿路上皮癌治疗中显示出良好潜力,其单药治疗对既往治疗的UTC患者具有可接受的安全性和有效性。然而,仍需更多临床试验验证其长期疗效和安全性,并关注免疫相关不良事件。未来研究应着重于优化给药方案、探索新的联合治疗策略,以及评估其在早期尿路上皮癌中的应用效果。虽然Durvalumab为治疗带来希望,但需要继续谨慎评估其临床价值。

3.5 阿维鲁单抗(Avelumab)

Avelumab是由美国辉瑞和默克合作开发的一种针对全人源的IgG1抗PD-L1单抗。JAVELIN Bladder 100 Ⅲ期试验[34]使Avelumab成为继铂类化疗后又一项针对无进展晚期尿路上皮癌患者的标准治疗方法[35]。

Powles等[34]对JAVELIN Bladder 100 Ⅲ期试验的临床分组进行了分析,试验按1∶1随机分组,即Avelumab+最佳支持治疗(best supportive care,BSC)和单用BSC(对照组),比较2组患者的总生存期,结果表明,大多数亚组的总生存期和无进展生存期分析结果与总体人群(包括临床相关亚组)的结果一致,表明Avelumab可作为一线治疗的标准疗法,用于经铂类化疗未见进展的晚期尿路上皮癌患者。

最近对于JAVELIN Bladder 100 Ⅲ期试验随访后的结果引发关注,证实了Avelumab维持治疗的长期安全性,19.5%的患者接受了2年及以上的治疗,因任何等级的治疗相关不良事件(treatment-related AEs,TRAEs)而停药的总体比例较低,仅为10.2%[36]。这项关于Avelumab长期随访的研究结果表明,对于经铂类化疗未取得进展的尿路上皮癌患者,Avelumab维持治疗具有显著的有效性和良好的安全性。

4 我国对PD-1/PD-L1抑制剂的临床研究

近年来我国对于PD-1/PD-L1抑制剂的研究不断

深入,这些研究对指导膀胱癌治疗同样起着至关重要的作用。白红松等[37]使用化疗联合PD-1抑制剂治疗转移性膀胱癌,结果表明,吉西他滨联合顺铂(GC)方案联合PD-1抑制剂对于转移性膀胱癌患者具有较好的疗效和安全性。王从巍等[38]所进行的PD-1抑制剂联合化疗与单独化疗对转移性膀胱癌患者的有效性和安全性比较研究也得出了类似的结论。洪保安等[39]开展了一项针对膀胱癌的"四联"方案保膀胱治疗研究,该治疗方案联合了针对PD-1/PD-L1的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),结果显示,患者的2年无进展生存率达80.0%,膀胱保留成功率为87.5%,总体预后情况良好,治疗耐受性较高。胡潇等[40]研究发现,维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗在膀胱癌新辅助治疗中较传统的GC化疗方案具有更高的病理完全缓解率和病理降期率。这些研究都为国内应用PD-1/PD-L1抑制剂提供了非常直接而有力的证据。

5 总结

以PD-1/PD-L1为靶点的ICIs在膀胱癌治疗领域展现出巨大潜力。然而,目前的研究证据尚不足以支持ICIs完全取代传统治疗方法。随着研究的进展,新兴的给药途径,如经尿道给药[31],也为PD-1/PD-L1抑制剂的研究开辟了新方向。

值得注意的是,多项研究强调了在应用这些新型疗法时需要谨慎权衡潜在的益处与风险,特别是在疾病进展和药物毒性方面,面对不同药物联合所造成的反应不同,未来的研究方向应关注患者的个体化治疗,包括评估患者的耐受性、经济条件等因素。未来随着国产PD-1/PD-L1抑制剂的陆续上市,膀胱癌的治疗选择将会更多样化、个性化。对于ICIs与其他治疗模式(如靶向治疗、放疗)的最佳联合策略,以及克服耐药机制的研究,也将是未来膀胱癌免疫治疗领域的重要方向。

[参考文献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

[2] Catto JWF, Gordon K, Collinson M, et al. Radical cystectomy against intravesical BCG for high-risk high-grade nonmuscle invasive bladder cancer: results from the randomized controlled BRAVO-feasibility study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3): 202-214. doi: 10.1200/JCO.20.01665.

[3] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. EMBO J, 1992, 11(11): 3887-3895. doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.

[4] Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligand by murine T cells and APC[J]. J Immunol, 2002, 169(10): 5538-5545. doi:10.4049/jimmunol.169.10.5538.

[5] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034. doi:10.1084/jem.192.7.1027.

[6] Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. Front Immunol, 2022, 13: 964442. doi:10.3389/fimmu.

[7] Banchereau R, Leng N, Zill O, et al. Molecular determinants of response to PD-L1 blockade across tumor types[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3969. doi:10.1038/s41467-021-24112-w.

[8] Burke KP, Chaudhri A, Freeman GJ, et al. The B7: CD28 family and friends: unraveling coinhibitory interactions[J]. Immunity, 2024, 57(2): 223-244. doi:10.1016/j.immuni.

[9] Germanù E, Pepe L, Pizzimenti C, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) immunohistochemical expression in advanced urothelial bladder carcinoma: an updated review with clinical and pathological implications[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12): 6750. doi: 10.3390/ijms25126750.

[10] Kawahara T, Ishiguro Y, Ohtake S, et al. PD-1 and PD-L1 are more highly expressed in high-grade bladder cancer than in low-grade cases: PD-L1 might function as a mediator of stage progression in bladder cancer[J]. BMC Urol, 2018, 18(1): 97. doi: 10.1186/s12894-018-0414-8.

[11] Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2023 guidelines[J]. Eur Urol, 2024, 85(1): 17-31. doi:10.1016/j.eururo.2023.08.016.

[12] Shahid M, Kim M, Jin P, et al. *S*-Palmitoylation as a functional regulator of proteins associated with cisplatin resistance in bladder cancer[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14): 2490-2505. doi: 10.7150/ijbs.45640.

[13] Zheng R, Gao F, Mao Z, et al. LncRNA BCCE4 genetically enhances the PD-L1/PD-1 interaction in smoking-related bladder cancer by modulating miR-328-3p-USP18 signaling[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(30): e2303473. doi:10.1002/advs.202303473.

[14] Hakenberg OW. Nivolumab for the treatment of bladder cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17(10): 1309-1315. doi: 10.1080/14712598.2017.1353076.

[15] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvantnivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(22): 2102-2114. doi:10.1056/NEJMoa2034442.

[16] Guilbert A, Lebret T, Oudard S, et al. Real-world evaluation of nivolumab utilization in adjuvant treatment of localized muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. Fr J Urol, 2024, 34(13): 102744. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102744.

[17] van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. CheckMate 901 trial investigators. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(19): 1778-1789. doi:10.1056/NEJMoa2309863.

[18] Msaouel P, Sweis RF, Bupathi M, et al. Aphase 2 study of sitravatinib

in combination with nivolumab in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Eur Urol Oncol,2024,7(4):933-943. doi:10.1016/j.euo.2023.12.001.

[19] Siefker-Radtke AO,Huddart RA,Bilen MA,et al. Bempegaldesleukin plus nivolumab in first-line advanced/metastatic urothelial carcinoma: results from a phase Ⅱ single-arm study (PIVOT-10)[J]. Urol Oncol, 2025, 43(5): 330. e1-330. e9. doi: 10.1016/j. urolonc. 2024.09.030.

[20] Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, et al. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy[J]. Oncologist, 2019, 24(4): 563-569. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0084.

[21] Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 919-930. doi:10.1016/S1470-2045(21)00147-9.

[22] Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. KEYNOTE-361 investigators. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 931-945. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2.

[23] Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. EV-302 trial investigators. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 390(10): 875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117.

[24] Matsubara N, de Wit R, Balar AV, et al. Pembrolizumab with or without lenvatinib as first-line therapy for patients with advanced urothelial carcinoma (LEAP-011): a phase 3, randomized, double-blind trial[J]. Eur Urol, 2024, 85(3): 229-238. doi: 10.1016/j.eururo.2023.08.012.

[25] Maiorano BA, DiMaio M, Cerbone L. Significance of PD-L1 in metastatic urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(3): e241215. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1215.

[26] Black PC, Tangen CM, Singh P, et al. Phase 2 trial of atezolizumab in bacillus calmette-guérin-unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: SWOG S1605[J]. Eur Urol, 2023, 84(6): 536-544. doi:10.1016/j.eururo.2023.08.004.

[27] Bamias A, Davis ID, Galsky MD, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(1): 46-61. doi:10.1016/S1470-2045(23)00539-9.

[28] Grande E, Arranz JÁ, DeSantis M, et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(1): 29-45. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00540-5.

[29] Oh EL, Redfern A, Hayne D, et al. An evaluation of durvalumab across the spectrum of urothelial carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2024, 24(11): 1101-1115. doi: 10.1080/14737140.2024.2405104.

[30] Sonpavde GP, Sternberg CN, Loriot Y, et al. Primary results of STRONG: An open-label, multicenter, phase 3b study of fixed-dose durvalumab monotherapy in previously treated patients with urinary tract carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2022, 163: 55-65. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.012.

[31] Hayne D, Ong K, Swarbrick N, et al. The SUB-urothelial Durvalumab InjEction-1 (SUBDUE-1) trial: first-in-human trial in patients with bladder cancer[J]. BJU Int, 2024, 134(2): 283-290. doi: 10.1111/bju.16325.

[32] Rosenberg JE, Park SH, Kozlov V, et al. Durvalumab plus olaparib in previously untreated, platinum-ineligible patients with metastatic urothelial carcinoma: amulticenter, randomized, phase ii trial (BAYOU)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(1): 43-53. doi: 10.1200/JCO.22.00205.

[33] Marandino L, Raggi D, Calareso G, et al. Cabozantinib plus durvalumab in patients with advanced urothelial carcinoma after platinum chemotherapy: safety and preliminary activity of the open-label, single-arm, phase 2 ARCADIA trial[J]. Clin Genitourin Cancer, 2021, 19(5): 457-465. doi: 10.1016/j.clgc.2021.04.001.

[34] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1218-1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.

[35] Grivas P, Grande E, Davis ID, et al. Avelumab first-line maintenance treatment for advanced urothelial carcinoma: review of evidence to guide clinical practice[J]. ESMO Open, 2023, 8(6): 102050. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102050.

[36] Powles T, Park SH, Caserta C. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(19): 3486-3492. doi: 10.1200/JCO.22.01792.

[37] 白红松,胡林军,谢成明,等. 化疗联合PD-1抑制剂治疗转移性膀胱癌的安全性及近期疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志,2022,37(5):338-341. doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.05.002.

[38] 王丛巍,吴启哲,冯源康,等. PD-1抑制剂联合化疗与单独化疗对转移性膀胱癌患者的有效性和安全性比较[J]. 中华泌尿外科杂志,2023,44(11):806-811. doi:10.3760/cma.j.cn112330-20230321-00087.

[39] 洪保安,赵 强,纪永鹏,等. “四联”保膀胱新模式综合治疗膀胱癌的初步疗效观察[J]. 中华医学杂志,2023,103(24):1855-1859. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20230314-00395.

[40] 胡 潇,梅宇华,李 利,等. ADC联合PD-1抑制剂对比GC方案在膀胱癌新辅助治疗中的疗效及安全性研究[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(6):755-759. doi:10.13406/j.cnki.cyxb.003515.

(编辑:贺绍梅)