DOI:10.16016/j.1000-5404.202106156



高危非肌层浸润性膀胱癌治疗的现状与展望

沈益君,王彦浩 200032 上海,复旦大学:附属肿瘤医院泌尿外科,上海医学院肿瘤学系

[摘要] 大部分高危非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,NMIBC)患者会接受经尿道膀胱肿瘤电切术,然后辅以卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,BCG)膀胱灌注治疗。但不可避免地,一部分患者不能接受卡介苗治疗或者卡介苗治疗失败。因此,根治性膀胱切除术成为唯一的选择。近年来免疫治疗、靶向治疗等方法在膀胱肿瘤治疗领域发展迅速。本文总结了目前高危 NMIBC 的定义、临床特点和治疗方式,回顾目前高危 NMIBC 患者的治疗进展,包括 BCG 治疗失败后新型治疗药物的探索等,提出当前治疗高危 NMIBC 面临的挑战,并对未来诊疗提出对策和展望。

[关键词] 非肌层浸润性膀胱癌;免疫治疗;卡介苗
[中图法分类号] R730.5; R737.14 [文献标志码] A

Treatment of high-risk non-muscle invasive bladder cancer: current status and prospect

SHEN Yijun, WANG Yanhao Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, 200032, China

[**Abstract**] Most patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) undergo transurethral resection of bladder tumor followed by intravesical adjuvant immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG). But inevitably, some patients can not receive BCG treatment or are doomed to fail BCG-therapy, consequently. So radical cystectomy becomes only treatment option available. In recent years, immunotherapy and targeted therapy have developed rapidly in the field of bladder tumor. In this article, we summarize the current definition, clinical features and treatment of high-risk NMIBC, review the current treatment progress, including the exploration of new therapeutic drugs after BCG treatment failure, and put forward the current challenges in the treatment and propose countermeasures and prospects for the future diagnosis and treatment of high-risk NMIBC.

[**Key words**] non-muscle invasive bladder cancer; immunotherapy; Bacillus Calmette-Guerin

Supported by the Project of Three-Year Action Plan for Promoting Clinical Skills and Innovation Ability of Shanghai Hospital Development Center (SHDC2020CR4031). Corresponding author: SHEN Yijun, E-mail: yijunshen@urocancer.org

膀胱癌是全球第十大高发恶性肿瘤,2020 年全世界膀胱癌新发病例数约为 573 000 例,占所有新发恶性肿瘤患者数目的 3%[1]。其中,非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,NMIBC)约占 75%,NMIBC 的 5 年复发率高达 31%~78%,而 17%~45%的病例在 5 年内进展为肌层浸润性膀胱癌

[基金项目] 促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划(SHDC2020CR4031)

[通信作者] 沈益君,博士,副主任医师,硕士研究生导师,美国 MD Anderson 癌症中心和德州大学医学院访问学者。担任中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌专家委员会委员,中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会膀胱癌学组委员,中国医师协会男科医师青年委员会委员,上海市医师协会泌尿外科医师分会委员,上海市泌尿外科临床质控中心督察组专家。《Journal of Clinical Oncology》中文版泌尿分册编委,《中华男科学杂志》通讯编委。作为课题负责人主持国家自然科学基金、上海市自然科学基金、上海申康重大临床研究项目、上海市卫计委等课题。在国内外专业刊物上以第一作者和通信作者发表论文 30 余篇,研究成果被纳入 NCCN 膀胱癌诊治指南。主编《浸润性膀胱癌》《泌尿系统肿瘤:基础与临床的转化》,参编《实用外科学》《实用肿瘤外科学》等专著。主要从事膀胱肿瘤诊断人工智能模型、尿液肿瘤标志物开发以及膀胱肿瘤新型治疗手段等方面的研究。E-mail:yijunshen@urocancer.org

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

(muscle invasive bladder cancer,MIBC),给患者和社会带来沉重的经济负担[2]。

高危 NIMBC 患者的治疗手段有限,目前临床上多采用经尿道膀胱电切术联合 BCG 灌注治疗,另有一部分患者则需要接受根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC),术后会造成生活质量的下降。随着近年来免疫治疗及靶向治疗的发展,其不仅在转移性膀胱尿路上皮癌患者的治疗中取得了成功,同时也打破了 NMIBC 药物治疗领域上多年来的沉寂。本文总结了当前高危 NMIBC 治疗的现状和进展,并对未来高危 NMIBC 的治疗进行展望。

1 高危 NMIBC 的定义和临床特点

1.1 高危 NMIBC 的定义

表 1 概括并比较了 2019 版中国膀胱癌诊断治疗指南、2021 版欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)NMIBC 诊治指南及 2016 版美国泌尿外科学会(American Urological Association, AUA)NMIBC 诊治指南中 NMIBC 的危险度分组定义。从目前国内临床实践来看,仍普遍采用 2019 版中国膀胱癌诊断治疗指南对高危 NMIBC 的定义,其中包括了高危组和极高危组。

表 1 不同膀胱癌诊治指南中对非肌层浸润性膀胱癌的危险度分组

指南	低危组	中危组	高危组	极高危组
2019 版中国膀胱癌诊断治疗指南	原发、单发、TaG1(低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤,低级别尿路上皮癌)、肿瘤直径<3 cm、无 CIS(必须同时具备上述条件)	所有不包含在低危和高危分类的 NMIBC	①T1 期;②高级别尿路上皮癌(G3);③CIS;④同时满足:多发、复发和直径>3 cm 的 TaG1G2(或低级别尿路上皮癌)	①T1G3(高级别尿路上皮癌)合并膀胱 CIS;②多发,复发,肿瘤直径>3 cm 的 T1G3(高级别尿路上皮癌);③T1G3(高级别尿路上皮癌)合并前列腺部尿道 CIS;④尿路上皮癌伴不良组织学变异亚型[a];⑤BCG 治疗失败的 NMIBC
2021 版欧洲泌尿外科学会指南	①原发、单发、Ta/T1 G1(低级别尿路上皮癌)、肿瘤直径<3 cm,无 CIS,年龄<70 岁(必须同时具备上述条件);②原发、TaG1(低级别尿路上皮癌)、没有 CIS 加最多 1 个临床危险因素[b](必须同时具备上述条件)	所有不包含在低危、高危和极高危分类中且无 CIS 的 NMIBC	①T1G3(高级别尿路上皮癌)且不合并膀胱 CIS(除去包含在极高危分类中的 NMIBC);②所有 CIS(除去包含在极高危分类中的 NMIBC);③TaG2(低级别尿路上皮癌)或 T1G1,不合并膀胱 CIS 并同时具有 3 个临床危险因素[b];④TaG3(高级别尿路上皮癌)或 T1(低级别尿路上皮癌),不合并膀胱 CIS 并具有至少 2 个临床危险因素[b];⑤T1G2,不合并膀胱 CIS 并具有至少 1 个临床危险因素[b]	①TaG3(高级别尿路上皮癌)合并膀胱 CIS,并同时具有 3 个临床危险因素[b];②T1G2 合并膀胱 CIS,并具有至少 2 个临床危险因素[b];③T1G3(高级别尿路上皮癌)合并膀胱 CIS,并具有至少 1 个临床危险因素[b];④T1G3(高级别尿路上皮癌)不合并膀胱 CIS,并同时具有 3 个临床危险因素[b];⑤尿路上皮癌伴不良组织学变异亚型[a];⑥尿路上皮癌伴脉管浸润;⑦前列腺尿道的 CIS
2016 版美国泌尿外科学会指南	①Ta、单发、低级别尿路上皮癌、肿瘤直径≤3 cm(必须同时具备上述条件);②低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤	①1 年内复发的 Ta,低级别尿路上皮癌;②Ta、单发、肿瘤直径> 3 cm 的低级别尿路上皮癌;③Ta、多发的低级别尿路上皮癌;④Ta、肿瘤直径≤3 cm 的高级别尿路上皮癌;⑤T1 低级别尿路上皮癌	①T1 高级别尿路上皮癌;②Ta 复发的高级别尿路上皮癌;③Ta 肿瘤直径> 3 cm 或多发的高级别尿路上皮癌;④CIS;⑤BCG 治疗失败的高级别 NMIBC;⑥尿路上皮癌伴不良组织学变异亚型[a];⑦尿路上皮癌伴脉管浸润;⑧前列腺尿道的高级别尿路上皮癌	-

a:不良组织学变异亚型包括微乳头、浆细胞、肉瘤样、巢状、小细胞和神经内分泌变异;b:临床危险因素包括年龄>70 岁,多发性乳头状肿瘤,肿瘤直径>3 cm;NMIBC:非肌层浸润性膀胱癌;Ta:非浸润性乳头状癌;T1:肿瘤浸润黏膜固有层;G1:分化好(1973 年 WHO 组织学分级);G2:中分化(1973 年 WHO 组织学分级);G3:分化差(1973 年 WHO 组织学分级);CIS:原位癌;BCG:卡介苗;-:此版指南中没有极高危组

1.2 高危 NMIBC 的临床特点

高危 NMIBC 是一种异质性较强的肿瘤,不论是复发(31%~78%)抑或进展(0.8%~45%)的风险均存在较大变异度。有 27%~51%的患者经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor,TURBT)诊断为 T1 期的膀胱肿瘤在行 RC 时已进展至 MIBC,因此这类肿瘤具有较高的侵袭性并威胁患者生命。

造成这种情况的可能原因有两种:一是诊断因素,进行 TURBT 或病理活检时,术者没有切到膀胱固有肌层,病灶体积过小,或肿瘤基底烧灼导致病理诊断准确性受到影响,从而导致肿瘤分期被低估,而误判为 T1 期患者进行治疗和预后分析;二是肿瘤生物学因素,侵袭性的肿瘤病灶难以完全切除,进而出现疾病进展。

2 高危 NMIBC 的治疗方式

复发和进展是高危 NMIBC 的常见事件,会显著增加患者的治疗费用和死亡率。对于患有高危 NMIBC 的患者,可以通过 BCG 膀胱灌注的方法或早期接受 RC 来降低疾病进展的风险。

2.1 TURBT 后 BCG 诱导和维持灌注

BCG 膀胱内灌注是治疗高危 NMIBC 的标准疗法。通常,TURBT 以及随后的二次电切术(repeat transurethral resection of bladder tumor,Re-TURBT)的高危患者均应接受标准剂量和疗程的 BCG 灌注治疗。虽然膀胱内灌注治疗药物均可降低 NMIBC 的复发率,但在 T1 期高级别的 NMIBC 患者中,BCG 的疗效尤为突出,优于阿霉素、丝裂霉素 C、表柔比星等化疗药物。BCG 治疗的亮点在于不但可以降低膀胱肿瘤的复发率,还可以降低肿瘤进展至 MIBC 的风险,研究显示 BCG 诱导联合维持灌注,可降低 37%疾病进展的风险[3]。

2.2 根治性膀胱切除术

当前国内外膀胱癌诊治指南推荐对极高危的 NMIBC 立即进行 RC,而对于保留膀胱失败的 NMIBC 患者,根治性膀胱切除术的地位也已明确。虽然近年对于新诊断的肿瘤分期 1 期高级别(T1 high grade,T1HG)膀胱癌,立即(TURBT 之后)或早期(Re-TURBT 之后)行 RC 的例数有所增加,但根据监测、流行病学、预后及医疗保险(Surveillance,Epidemiology,and End Results-Medicare,SEER-Medicare)数据库显示,早期接受 RC 手术的 T1HG 的患者仅 4.7%。近 10 年,T1 期膀胱癌患者接受 RC 的比例,从 1998-2000 年的 5.5%上升至 2010-2012 年的 9.9%[4]。值得注意的是,在通过 TURBT 确诊的 T1 期 NMIBC 患者中,有 27%~51%的患者在接受 RC 时已进展为 MIBC,32%~42.9%的患者从器官局限进展为非器官局限阶段。

基于 T1 期 NMIBC 患者疾病风险被普遍低估这一事实,早期 RC 可能较 BCG 灌注带来更大的生存获益,特别是具有极高风险特征的 NMIBC。但对部分高危 NMIBC 患者,到底采用保留膀胱的 BCG 灌注还是 RC 尚未形成共识。例如:T1HG 患者,经过 BCG 治疗后进展为 T2 期或盆腔淋巴结转移,说明治疗不充分;而对于根治术后 T0 期(肿瘤分期 0 期)的患者,早期 RC 手术则应判定为治疗过度。因此,临床医师和患者面临着潜在的治疗不足或过度治疗的不确定性。解决这一问题的最佳办法是开展随机对照的临床研究,但事实上此类研究是极难开展的。例如,有研究拟招募 60 例高危 NMIBC 患者随机化进入 BCG 灌注组和早期 RC 手术组,并在研究全程严格地评估受试者的生活质量。遗憾的是,该研究招募失败并已停止[5]。因此,RC 与 BCG 灌注之间的效果仍需要在未来进一步探索。

3 BCG 治疗失败患者的新型药物探索

根据患者对 BCG 治疗的效果和副反应,BCG 治疗失败包括 BCG 难治、BCG 复发、BCG 不耐受以及 BCG 无反应。评估 BCG 失败的患者应接受了 BCG 的充分治疗[6](即至少完成 6 次诱导治疗中的 5 次,加上 6 次第二诱导疗程中的 2 次或者 3 次维持疗程中的 2 次),见表 2。

BCG 治疗失败的这些患者不太可能从继续的 BCG 治疗中获益,但临床上仍有不少患者不愿意接受 RC,或者因身体因素等不适合进行 RC。近年来免疫检查点抑制剂在膀胱肿瘤的治疗中取得了革命性的进展。此外,靶向治疗药物等新型药物的出现,给这些 BCG 治疗失败的 NMIBC 患者带来了更多的治疗选择。

表 2 BCG 治疗失败的分类

分类	定义
BCG 难治	①治疗 3 个月,T1G3/HG 肿瘤复发 ②治疗 3 个月和/或 6 个月,再次诱导治疗或 1 个周期的维持治疗后,TaG3/HG 肿瘤复发 ③治疗 3 个月原位癌复发,且治疗 6 个月原位癌仍存在 ④BCG 维持治疗期间,HG 肿瘤复发
BCG 复发	完成 BCG 维持治疗阶段后的 G3/HG 肿瘤复发
BCG 不耐受	完成 BCG 治疗计划前出现严重的副反应以至于无法完成后续 BCG 治疗
BCG 无反应	BCG 无反应包括 BCG 难治,完成充分 BCG 治疗后 6 个月内出现 T1Ta/HG 肿瘤复发,完成充分 BCG 治疗后 12 个月内原位癌复发

3.1 免疫检查点抑制剂和靶向药物

KEYNOTE-057 研究在 BCG 治疗失败的 NMIBC 全身性免疫治疗探索中具有里程碑式的意义[7]。该研究入组了对 BCG 治疗无反应且拒绝或不适合 RC 的高危 NMIBC 患者,接受每 3 周 1 次的帕博利珠单抗(Pembrolizumab)200 mg 治疗。基于 A 队列(含 CIS,伴或不伴乳头状病灶)96 名患者的研究结果显示,40.6%(95%*CI*:30.7~51.1)的患者在 3 个月首次评估时达到了完全缓解(complete response,CR),中位有效时间为 16.2 个月。19%的患者 CR 持续时间达 15 个月。在试验停止后,36 名患者接受了 RC 治疗,仅有 3 名(8.4%)患者进展为 MIBC。

另一项由 SWOG 发起的Ⅱ期临床试验 SWOG1605 探索了相同的人群[8]。研究结果显示,在 75 名 CIS 患者中,阿特珠单抗(Atezolizumab)治疗后 41.1%(95%*CI*:29.7~53.2)的患者在 3 个月首次评估达到 CR,6 个月的 CR 率维持在 27%(95%*CI*:16.5~37.6),数据情况与 KEYNOTE-057 试验相近。

FGFRs 作为成纤维细胞生长因子受体抑制剂,近年来受到了广泛关注,并已成为晚期尿路上皮癌靶向治疗的突破性药物[9]。一项对比厄达替尼(erdafitinib)口服治疗联合吉西他滨膀胱内灌注或丝裂霉素 C 膀胱内灌注的临床研究(针对 BCG 治疗后复发的 NMIBC 患者),也正在全球包括国内多家中心进行(NCT04172675)[10]。

3.2 免疫检查点抑制剂膀胱灌注治疗的探索

鉴于 NMIBC 的生物学特点,利用人体自然腔道经膀胱局部灌注给药,包括化疗药和 BCG,都是目前临床上最常用的治疗手段。膀胱内给药可以减少和降低全身静脉给药的副作用。因此,将免疫检查点抑制剂灌入膀胱,调节膀胱肿瘤局部微环境,达到免疫正常化,杀灭肿瘤,延缓复发无疑具有一定临床应用前景。初步研究表明,这种方法的临床应用是可行的(NCT03167151,NCT03759496)[11-12]。我们中心目前也正在开展一项同类研究(NCT04706598),分为Ⅰ/Ⅱ期两个阶段,旨在探究卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)膀胱灌注治疗 NMIBC 的最大耐受剂量以及 Camrelizumab 膀胱灌注对比静脉注射治疗 BCG 无反应的高危 NMIBC 的有效性和安全性。

3.3 新型膀胱灌注药物的探索

新型膀胱灌注药物是 NMIBC 药物研发的热门领域。部分药物在前期研究中展现了积极的临床结果。Nadofaragene firadenovec(rAd-IFN/Syn3)是一种基于腺病毒载体的基因疗法,通过膀胱灌注含干扰素 α-2b 基因的腺病毒,转染局部膀胱壁细胞,使其分泌大量的抗肿瘤因子干扰素 α-2b 蛋白,从而发挥抗肿瘤活性。研究结果显示,在 CIS 组中,治疗 3 个月 CR 率为 53.4%,12 个月 CR 率达到 24.3%;43.8%的乳头状疾病患者无高级别癌复发生存达到 48%,同时患者的耐受性良好[13]。

Vicinium 是一种靶向上皮细胞黏附因子的抗体偶联药物。VISTA 研究是一项评估治疗高危 BCG 无反应 NMIBC 患者的Ⅲ期研究。结果显示,治疗 3 个月后 CIS 的 CR 率达 40%,乳头状癌的无复发率(RFS)为 71%;12 个月时仍有 17%的 CIS 患者维持 CR 状态,无进展或转移性疾病的发生;药物的安全性和患者耐受性良好,3~5 级治疗相关不良事件发生率为 4%[14]。基于该研究结果,美国食品药品监督管理局已经授予 Vicinium 快速审批通道资格,用于治疗对 BCG 无反应的 NMIBC。

CG0070 是一种新型的复制型腺病毒,专为癌症靶向复制和 GM-CSF 转基因表达而设计[15]。一项Ⅱ期单臂多中心试验(NCT02365818)中招募了 67 名 BCG 无反应且残留高级别 Ta、T1 或 CIS±Ta/T1 肿瘤的患者。对 57 例患者进行分析,6、12、18 个月的总 CR 率分别为 44%、30%和 23%[16]。CG0070 单药的Ⅲ期研究(NCT04452591)以及 CG0070 联合 Pembrolizumab(NCT04387461)的Ⅱ期研究也正在开展之中[17]。

4 高危 NMIBC 治疗的挑战及对策

高危 NMIBC 治疗最具挑战之处包括以下几点:①如何及时、准确地辨别及区分卡介苗(BCG)治疗期间可能出现复发和进展的患者;②什么样的患者可以从早期 RC 中获益;③BCG 治疗失败的患者如拒绝膀胱全切,还有什么方法或药物可以尝试。此外,国内膀胱灌注用的 BCG 产品上市时间仅 5 年余,与国外 BCG 治疗 30 余年的应用经验相比,国内 BCG 治疗的临床经验还不多,同时由于目前 BCG 治疗患者经济负担较重、药物覆盖面不广以及患者担心副反应等,国内高危 NMIBC 使用 BCG 治疗的比例还比较低,使得高危 NMIBC 的治疗效果难以达到最佳。

针对以上几点,我们认为应该采取以下几点对策:①遵循高危 NMIBC 治疗指南,增加 BCG 临床应用比例;②加强专科医生的专业学习,处理好 BCG 治疗的副反应;③加强患者的科普宣教,了解 BCG 治疗副反应的应对办法;④加强 BCG 疗效预测标志物的临床应用和转化研究;⑤建立分子基因检测平台,推动膀胱癌分子分型的诊断,指导后续个体化治疗;⑥开发 NMIBC 治疗新药或新方法,大力推动临床研究的实施;⑦呼吁 BCG 尽快进入国家医保目录,减少患者 BCG 治疗的经济负担。

5 总结和展望

高危 NMIBC 的治疗一直是膀胱癌临床治疗领域

的难点。TURBT 联合 BCG 膀胱灌注虽然可以保留膀胱,更易被患者接受,但分期不足以及后期疾病进展的风险无疑将使患者的生命受到威胁。早期的 RC 手术虽然能使患者的肿瘤学控制达到最佳,但过度治疗的可能性以及切除膀胱导致患者生活质量的下降,使这种治疗方法难以被多数患者接受。近年来,免疫检查点抑制剂,靶向药物和新型膀胱灌注药物的出现以及相关临床研究的开展,使得高危 NMIBC 患者有机会在控制好肿瘤的基础上继续保留膀胱。未来,随着膀胱癌分子基因检测平台的建立,膀胱癌分子分型的逐步应用,标志物疗效预测模型的开发,高危 NMIBC 最终也将实现个体化治疗,使高危 NMIBC 患者既能保命又能保膀胱。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.

[2] BABJUK M, BURGER M, COMPÉRAT E M, *et al*. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma *in situ*)-2019 update[J]. Eur Urol, 2019, 76(5): 639-657. DOI:10.1016/j.eururo.2019.08.016.

[3] 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. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.05.002.

[4] CANTER D, EGLESTON B, WONG Y N, *et al*. Use of radical cystectomy as initial therapy for the treatment of high-grade T1 urothelial carcinoma of the bladder: a SEER database analysis[J]. Urol Oncol, 2013, 31(6): 866-870. DOI:10.1016/j.urolonc.2011.07.009.

[5] PANG K H, NOON A P. Re: radical cystectomy (bladder removal) against intravesical BCG immunotherapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (BRAVO): a protocol for a randomised controlled feasibility study[J]. Eur Urol, 2018, 73(4): 636. DOI:10.1016/j.eururo.2017.12.007.

[6] KAMAT A M, SYLVESTER R J, BÖHLE A, *et al*. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the international bladder cancer group[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(16): 1935-1944. DOI:10.1200/jco.2015.64.4070.

[7] BALAR A V, KAMAT A M, KULKARNI G S, *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.

[8] SINGH P, CATHERINE T, LERNER S P, *et al*. S1605: Phase Ⅱ trial of atezolizumab in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15_suppl): TPS4591. DOI:10.1200/jco.2017.35.15_suppl.tps4591.

[9] LORIOT Y, NECCHI A, PARK S H, *et al*. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(4): 338-348. DOI:10.1056/nejmoa1817323.

[10] NECCHI A, RAGGI D, GIANNATEMPO P, *et al*. Can patients with muscle-invasive bladder cancer and fibroblast growth factor receptor-3 alterations still be considered for neoadjuvant pembrolizumab? A comprehensive assessment from the updated results of the PURE-01 study[J]. Eur Urol Oncol, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1016/j.euo.2020.04.005.

[11] WOODCOCK V K, PURSHOUSE K, BUTCHER C, *et al*. A phase Ⅰ study to assess the safety and tolerability of intravesical pembrolizumab in recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7_suppl): 406. DOI:10.1200/jco.2019.37.7_suppl.406.

[12] YIP W, ASHRAFI A, DANESHMAND S. High-grade T1 urothelial carcinoma: where do we stand? [J]. Curr Urol Rep, 2019, 20(12): 79. DOI:10.1007/s11934-019-0945-x.

[13] BOORJIAN S A, ALEMOZAFFAR M, KONETY B R, *et al*. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 107-117. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30540-4.

[14] BREE K K, BROOKS N A, KAMAT A M. Current therapy and emerging intravesical agents to treat non-muscle invasive bladder cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(3): 513-529. DOI:10.1016/j.hoc.2021.02.003.

[15] LI R, ZHANG J S, GILBERT S M, *et al*. Using oncolytic viruses to ignite the tumour immune microenvironment in bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2021, 18(9): 543-555. DOI:10.1038/s41585-021-00483-z.

[16] PACKIAM V T, LAMM D L, BAROCAS D A, *et al*. An open label, single-arm, phase Ⅱ multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results[J]. Urol Oncol, 2018, 36(10): 440-447. DOI:10.1016/j.urolonc.2017.07.005.

[17] PATEL A, BISNO D I, PATEL H V, *et al*. Immune checkpoint inhibitors in the management of urothelial carcinoma[J]. J Cancer Immunol (Wilmington), 2021, 3(2):115-136. DOI: 10.33696/cancerimmunol.3.047.

(收稿:2021-06-20;修回:2021-10-14)

(编辑 汪勤俭)