

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.026

膀胱尿路上皮癌围术期的免疫治疗进展

魏小杭¹, 陈勇²综述, 姜庆^{1△}审校

1. 重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆 400010; 2. 重庆大学附属涪陵医院泌尿外科, 重庆 408000

摘要:尿路上皮癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,其中以膀胱癌最常见,治疗方式主要有手术治疗、灌注治疗、全身化疗、局部放疗等,但肿瘤复发率仍较高。近年来,新型免疫治疗包括单药免疫治疗、双免疫联合治疗、免疫联合化疗及靶向治疗等方案,为尿路上皮癌围术期的治疗提供了新思路。该文主要综述了上述各种免疫治疗方案在尿路上皮癌围术期中应用的研究进展,以期为尿路上皮癌患者围术期的个体化治疗提供新的选择,使患者获得最大的生存获益。

关键词:尿路上皮癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 围术期; 膀胱癌

中图法分类号:R737.14

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)04-0547-05

Advances in perioperative immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder

WEI Xiaohang¹, CHEN Yong², JIANG Qing^{1△}

1. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Urology, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China

Abstract: Urothelial carcinoma is a common malignant tumor of the urinary system, especially bladder cancer. The main treatment methods include surgical treatment, perfusion therapy, systemic chemotherapy, local radiotherapy, but the recurrence rate of tumor is still high. In recent years, new immunotherapies including immunotherapy, double-immunotherapy, immune combined chemotherapy and targeted therapy have provided a new idea for perioperative treatment of urothelial carcinoma. This article mainly reviews the research progress of the above immunotherapy programs in the perioperative application of urothelial cancer, to provide a new option for the individualized treatment of urothelial carcinoma patients during the perioperative period, so as to maximize the survival benefits of patients.

Key words: urothelial carcinoma; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; perioperative period; bladder cancer

尿路上皮癌(UC)是常见的泌尿系统恶性肿瘤,其中膀胱癌占 90%~95%,包括非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。UC 主要的治疗方式包括手术及膀胱灌注、全身化疗、放疗等,但由于微转移灶的播散,肿瘤复发率仍较高^[1]。随着临床试验的不断开展,免疫检查点抑制剂(ICIs)在晚期或转移性膀胱癌的二线治疗乃至一线治疗、MIBC 的新辅助和辅助治疗、高危 NMIBC 的治疗和保膀胱的综合治疗中都表现出了极大的治疗潜力、良好的疗效及安全性,免疫治疗已成为继手术和放化疗之后新的治疗手段^[2]。本研究将以膀胱 UC 为例,对近年来免疫治疗在 UC 围术期中应用的研究进展及未来方向进行总结。

1 免疫治疗应用于 NMIBC

NMIBC 最常用的术式是经尿道膀胱肿瘤切除术

(TURBT),但 T1 期肿瘤在 5 年内有 40%的复发率和 15%的进展率^[3]。TURBT 联合膀胱灌注在减少肿瘤复发中的疗效已得到证实,且灌注药物只作用于膀胱腔内,其他部位的正常组织不会受到其毒性影响。卡介苗灌注是早期膀胱癌免疫治疗的先驱,而 ICIs 的发现使灌注免疫治疗进入新的阶段^[4-5]。

1.1 NMIBC 的经典免疫疗法 1959 年 OLD 等首次报道了卡介苗可在动物模型中预防肿瘤生长;1976 年卡介苗首次用于人体膀胱内灌注治疗膀胱癌的临床获益被报道,促进了进一步的临床试验。Lamm 等在 1980 年发现 TURBT 术后联合卡介苗膀胱灌注治疗比仅接受 TURBT 能更好地预防肿瘤复发。对于不适合膀胱切除术或肿瘤病灶未完全切除的患者,卡介苗灌注也达到了 70%的完全缓解率^[6]。卡介苗诱导的肿瘤特异性免疫机制涉及到细胞免疫及体液

△ 通信作者, E-mail: jq001002@sina.com。

免疫,但目前仍有许多不清楚的问题^[7]。尽管过去了 40 多年,卡介苗灌注仍是目前治疗中高危 NMIBC 的金标准,虽在 60% 以上的患者中疗效显著,但高级别 NMIBC 患者的复发率和进展率仍很高,目前指南推荐根治性膀胱切除术作为卡介苗无反应性 NMIBC 患者的标准术式。

1.2 针对 PD-1/PD-L1 轴的新型免疫疗法 目前已有几种针对 PD-1/PD-L1 轴的新型免疫疗法,为高级别 NMIBC 和卡介苗无反应性膀胱癌患者提供了更多选择,并有可能减少进行根治性膀胱切除术的必要性。PD-1/PD-L1 轴的新型免疫疗法已被证实对包括膀胱癌、黑色素瘤和肺癌在内的多种肿瘤有效。在 KEYNOTE-045 和 KEYNOTE-052 研究中,派姆单抗已经被证实在晚期或转移性膀胱癌的治疗中有效且安全,目前其已成为卡介苗无反应性膀胱癌且不适合或不愿接受根治术患者的一种新选择^[8]。异常免疫检查点通路激活与 NMIBC 疾病的复发和进展有关,也可能与介导卡介苗耐药机制相关,KEYNOTE-057 研究的初步数据表明,派姆单抗可能对卡介苗无反应的高危 NMIBC 患者有效^[8],提示联合 ICI 和卡介苗治疗可能在高危 NMIBC 中有更强的抗肿瘤活性。KAMAT 等^[9]的一项随机、对照、开放的 III 期 KEYNOTE-676 研究(NCT03711032)拟评估派姆单抗联合卡介苗与卡介苗单药治疗在卡介苗治疗后持续/复发性高危 NMIBC 患者中的疗效和安全性。目前该试验还在进行中,包括派姆单抗(NCT02324582, NCT02808143)或阿替利珠单抗(NCT02792192)联合卡介苗的试验仍在招募患者,这些试验结果可能为 NMIBC 复发或进展性高风险患者提供更有效的治疗选择方案。

1.3 其他新型免疫治疗方法 除了 PD-1/PD-L1 轴的 ICI 外,目前正在评估的其他新型免疫治疗方法和药物包括病毒基因疗法、白细胞介素-15 超级激动剂、吡哆胺(2,3)-双加氧酶 1 的小分子抑制剂、HER2 疫苗、MAGE-A 疫苗和痘病毒疫苗 PANVAC 等^[10]。这些新型免疫疗法有助于为膀胱癌患者提供更多的选择,或将改变未来的治疗方向。

2 免疫治疗用于 MIBC 新辅助治疗

T2-T4N0M0 期患者是接受新辅助治疗的最佳人选,术前新辅助治疗可以通过缩小肿瘤体积,清除微转移,降低肿瘤分级、分期,从而降低手术难度和复发率及转移率,延长生存时间,减少术后并发症,同时了解肿瘤对药物的敏感性,可以为术后进一步辅助治疗提供依据^[11]。有研究报道,新辅助治疗后 cT0 且拒绝或不符合根治术的患者 5 年无病生存率(DFS)约为 60%,癌症特异性生存率近 90%^[12]。传统的新辅助

治疗采取化疗的形式,包括以铂类为基础的各种方案^[13],而在这一背景下,新的靶向和免疫治疗方法正在临床试验中。

2.1 新辅助单药免疫疗法 尽管新辅助顺铂化疗是目前适合患者的一线治疗,但围术期免疫治疗在铂类不耐受的患者中仍发挥着至关重要的作用。多项试验已经表明,ICIs 在术前新辅助治疗中具有良好的耐受性及效果^[14-15]。一项开放、单臂 II 期临床研究(PURE-01)旨在评估派姆单抗用于 MIBC 新辅助治疗的疗效,在接受根治性膀胱切除术前给予患者 3 个周期派姆单抗新辅助治疗,结果显示 37%(42 例)的患者在根治性切除术后出现 pT0 这一主要终点,55%(63 例)的患者获得了肿瘤分期下降至 pT≤1 的次要结果,1 年无进展生存率(PFS)高达 95.2%,对患者病理标本的基因分析结果显示肿瘤突变负荷(TMB)与术后病理 pT0 期状态呈显著非线性相关^[14]。NECCHI 等^[15]由此得出结论:使用派姆单抗可能是一种对 MIBC 患者相对安全的有价值的新辅助治疗方案,但仅限于 PD-L1 阳性或高 TMB 的肿瘤患者。此外,在一项名为 ABACUS 的单臂 II 期试验中,共招募了 69 例膀胱 UC 患者,术前分两个周期采用阿替利珠单抗进行新辅助化疗后进行了根治性膀胱切除术,术后病理完全缓解率(pCR)为 29%,约 12% 的患者出现 3~4 级的治疗相关不良反应^[16]。以上研究表明,局部晚期 UC 患者在根治术前使用 ICI 新辅助治疗临床获益,且不良反应相对较少。

2.2 双免疫联合治疗 两种不同作用机制的免疫治疗药物联合治疗被认为有望提高膀胱 UC 治疗效果,如抗 PD1 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA4)疗法的联合治疗有可能增加抗肿瘤活性^[17]。CheckMate-032(NCT01928394)是一项开放、多中心、I/II 期研究,探讨了伊匹木单抗和纳武单抗联合治疗不同晚期或转移性实体瘤的安全性和有效性,首次提供了该联合治疗的临床应用方向^[18]。另一项多中心、单臂 II 期临床研究(NCT02812420)纳入 34 例顺铂不耐受的高危 cT2-T4a 期膀胱癌患者,术前使用度伐利尤单抗联合替西木单抗治疗后,最终共 24 例完成了根治性膀胱切除术,其中 12 例(50%)患者<pT1N0 期,10 例(42%)达到了完全病理缓解,2 例(8%)病理检查结果显示降期至 pT1 期,共 16 例(67%)患者实现了疾病缓解^[19]。以上研究结果证明了双免疫联合治疗用于 MIBC 新辅助治疗的可行性。这是 UC 治疗领域的一个新方向,目前 I、II 期临床研究不断增多,预计未来将有更多数据来支持双免疫联合治疗的有效性及安全性。

2.3 免疫联合化疗 新辅助吉西他滨联合顺铂

(GC)方案根治性膀胱切除术是 MIBC 患者的标准治疗方法。基于阿替利珠单抗在 UC 中的活性, NCT02989584 试验研究了新辅助 GC 方案联合阿替利珠单抗用于 MIBC 的效果, 选择 cT2-T4aN0M0 期患者接受阿替利珠单抗治疗, 2 周后每 21 d 进行一次 GC 方案联合阿替利珠单抗治疗, 持续 4 个周期, 3 周后在根治性膀胱切除术前接受阿替利珠单抗, 主要终点是降期至 $\leq$ pT2N0, 39 例患者中有 27 例 (69%) $\leq$ pT2N0, 其中 16 例 (41%) 达到 pT0N0^[20]。得到相似结论的还有 BLASST-1 试验, 将纳武单抗联合 GC 方案用于 MIBC(cT2-T4a, N $\leq$ 1, M0) 患者新辅助治疗, 66% 的患者观察到主要病理缓解, 49% 达到 pCR^[21]。以上研究均提示 GC 方案联合免疫的新辅助治疗是一种很有前途的治疗方案, 值得进一步深入研究。

2.4 免疫联合放疗 基于放疗通过杀伤肿瘤细胞和随后释放肿瘤新抗原增强抗肿瘤免疫活性的潜在能力, ICI 联合 TMT 正在研究中, 如派姆单抗联合放疗治疗进展期膀胱癌的 I 期临床研究 (NCT02560636), 预估在根治性膀胱切除术前联合应用 ICI 和放疗可能会提高膀胱癌预后^[22-23]。但目前尚无确切的临床数据, 有待于进一步临床试验验证。

2.5 免疫联合抗体-药物偶联物 (ADCs) ADCs 是一种新型药物, 利用单克隆抗体的特异性识别癌细胞上表达的特异性靶抗原, 从而达到有效的细胞毒性载荷, 定向作用于肿瘤细胞, 且最大限度地减少对正常组织的毒性, 实现更宽的治疗窗口, 并增强药代动力学和药效学。迄今为止, 已有 9 种 ADCs 获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准, 全球有 80 多种 ADCs 正在被临床开发^[24]。肿瘤相关抗原 nectin-4 在 UC 等肿瘤中选择性过表达, 可作为抗癌治疗靶点。恩诺单抗 (EV) 是首个获得 FDA 批准的 nectin-4 定向 ADCs^[25], 已被 FDA 批准用于顺铂不耐受的局部晚期或转移性 UC 患者的一线治疗。由于在一线治疗中, EV 单药治疗的客观有效率与吉西他滨和卡铂相似, 目前正在临床试验中探索其在根治性膀胱切除术前的应用价值。一项 I b/II 期研究 (EV-103) 数据显示, 在顺铂不耐受的转移性 UC 患者中, EV 联合派姆单抗治疗的客观缓解率为 73.3%, 疾病控制率为 93.3%^[26]。目前, 有更多的 EV 与免疫治疗及其他新型药物的联合应用的试验正在进行中。此外, 我国自主研发的以肿瘤表面的 HER2 蛋白为靶点的创新型抗体偶联药物维迪西妥单抗, 已在 UC 晚期治疗中取得突破性进展, 获批用于晚期或转移性 UC 的二线治疗^[27], 现已进一步用于晚期一线、新辅助治疗及全球多中心研究中, 例如 RC48-C016、RC48-C017、RC48-G001 等试验。

2.6 免疫联合靶向治疗 靶向治疗的作用是通过干扰特定分子或分子靶点来遏制肿瘤的生长和扩散。目前主要研究的靶点有成纤维细胞生长因子受体抑制剂 (FGFR)、聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂 (PARP) 和多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)^[28]。PARP 中奥拉帕利用 DNA 损伤反应途径缺陷优先杀死肿瘤细胞, 并通过增加肿瘤突变负荷、产生新抗原并上调 PD-L1 表达而增加肿瘤免疫原性, 借此与 ICI 发挥协同作用。NEODURVARIB 研究 (NCT03534492) 首次阐述了一线免疫治疗联合靶向治疗在 MIBC 中的价值, 联合使用德瓦鲁单抗和奥拉帕利治疗 MIBC 患者, pCR 高达 50%, 且耐受性良好^[29]。但由于基因不稳定性、免疫微环境不明确、生物标志物的缺乏、肿瘤异质性及药物毒性等各种问题, 如何筛选特定的获益人群仍是一大难题。

3 免疫治疗用于 MIBC 术后的辅助治疗

美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐未接受新辅助治疗且术后复发风险高的患者 (pT3-4 或 N+) 可考虑辅助治疗, 并建议对切缘阳性 (R+) 患者进行放疗。一项随机、双盲、多中心 III 期 CheckMate-274 研究评估了纳武利尤单抗对比安慰剂用于高复发风险 MIBC 患者根治性膀胱切除术后辅助治疗的疗效与安全性, 发现接受纳武利尤单抗治疗组半数无病生存期 (mDFS, 25.8 个月) 是安慰剂对照组 mDFS (9.4 个月) 的 3 倍, 复发或死亡风险降低 39%。在 PD-L1 表达 $\geq$ 1% 的患者中, 纳武利尤单抗将复发或死亡风险降低 54%, 在 PD-L1 表达 $<$ 1% 的患者中, 纳武利尤单抗将疾病复发或死亡风险降低 30%, 可见无论患者肿瘤 PD-L1 表达情况如何, 均能观察到 DFS 获益^[30]。基于此, 2021 年 NCCN 指南及中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南均推荐将纳武利尤单抗纳入 UC 患者术后辅助治疗中。一项多中心、开放、随机 III 期研究 IMvigor010, 旨在评估阿替利珠单抗免疫治疗能否降低高危 MIBC 患者根治性膀胱切除术后的复发率。尽管这是目前关于 MIBC 辅助免疫治疗的最大规模且首次完成的临床研究, 但由于各种原因, 尚未达到 DFS 的主要终点, 也没有预先指定的亚组 (包括由 PD-L1 状态、原发肿瘤部位或淋巴结状态定义的亚组) 来显示阿替利珠单抗显著的治疗获益^[31]。同时 IMvigor010 的最新数据证明了循环肿瘤 DNA (ctDNA) 作为 UC 患者预后预测生物标志物的潜力, 虽然对 ctDNA 的预测作用进行了前瞻性评估, 但由于公布的数据只是探索性的, 仍需要 IMvigor011 等试验的结果进行前瞻性验证^[32], 总体生存随访目前仍在进行中, 未来有必要开展生物标志物和亚组分析, 以便更好地评估 ICI 单药或联合治疗在 UC 治疗中的

应用。

4 总结与展望

近年来,免疫治疗在膀胱 UC 的治疗上取得了重大突破,围术期治疗也有了更多元、有效的方案选择,包括但不限于上述的免疫单药治疗、双免治疗、免疫联合化疗及靶向治疗等方案。当然,免疫治疗也存在着很多的挑战:(1)如何寻找更多的免疫检查点?目前主要的免疫检查点还局限于 PD-1/PD-L1 和 CT-LA-4 途径,免疫循环中其他潜在通路的关键分子治疗药物有待于进一步挖掘开发。(2)哪些患者可以从免疫治疗中获益? ICIs 并非对所有 UC 患者均有效,未来需探索更多与免疫治疗疗效、预后相关的生物标志物,筛选出合适的患者,减少无效治疗,最终达到免疫“精准治疗”的目的。(3)如何使患者接受免疫治疗的效益最大化? ICIs 与其他方案的联合治疗、不同疗法的给药顺序、不同的个体化免疫治疗方案都会影响患者的疗效,需更多的循证医学研究探索疗效更确切、安全性与耐受性更好的治疗方案。(4)怎样减少不良反应的影响?由于免疫治疗独特的作用机制,其毒性表现形式也有别于传统的放化疗、靶向治疗,如何早期识别和早期干预,也是免疫治疗大规模临床应用需解决的一大难题。

综上所述,随着研究的进一步深入,优化已批准疗法的顺序和组合,寻找其他高效的、可预测的生物标志物,探索新的治疗靶点,以及开发新型安全、有效的治疗方案仍然是免疫治疗未来重点的研究方向,期待给 UC 患者带来更多获益。

参考文献

[1] KASEB H, AEDDULA N R. Bladder Cancer[M]. Treasure Island; StatPearls, 2022; 11-15.

[2] SEIDL C. Targets for Therapy of Bladder Cancer[J]. Semin Nucl Med, 2020, 50(2): 162-170.

[3] ROBERTSON A G, GROENEVELD C S, JORDAN B, et al. Identification of differential tumor subtypes of t1 bladder cancer[J]. Eur Urol, 2020, 78(4): 533-537.

[4] PAN S, LI S, ZHAN Y, et al. Immune status for monitoring and treatment of bladder cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 963877.

[5] BABJUK M, BURGER M, CAPOUN O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)[J]. Eur Urol, 2022, 81(1): 75-94.

[6] PFAIL J L, KATIMS A B, ALERASOOL P, et al. Immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: current status and future directions[J]. World J Urol, 2021, 39(5): 1319-29.

[7] DOBRUCH J, OSZCZUDŁOWSKI M. Bladder Cancer:

current challenges and future directions [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(8): 749.

[8] ALANEE S, SANA S, EL-ZAWAHRY A, et al. Phase I trial of intravesical Bacillus Calmette-Guérin combined with intravenous pembrolizumab in recurrent or persistent high-grade non-muscle-invasive bladder cancer after previous Bacillus Calmette-Guérin treatment[J]. World J Urol, 2021, 39(10): 3807-3913.

[9] KAMAT A M, SHORE N, HAHN N, et al. KEYNOTE-676: Phase III study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC [J]. Future Oncol, 2020, 16(10): 507-516.

[10] LOBO N, MARTINI A, KAMAT A M. Evolution of immunotherapy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2022, 22(4): 361-370.

[11] ROVIELLO G, CATALANO M, SANTI R, et al. Neoadjuvant treatment in muscle-invasive bladder cancer: from the beginning to the latest developments[J]. Front Oncol, 2022, 12: 912699.

[12] SANLI O, DOBRUCH J, KNOWLES M A, et al. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17022.

[13] CHUNG D Y, KANG D H, KIM J W, et al. Comparison of oncologic outcomes of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (ddMVAC) with gemcitabine and cisplatin (GC) as neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: systematic review and meta-analysis [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2770.

[14] MA J, BLACK P C. Current perioperative therapy for muscle invasive bladder cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(3): 495-511.

[15] NECCHI A, ANICHINI A, RAGGI D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(34): 3353-3360.

[16] NECCHI A, RAGGI D, GALLINA A, et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies[J]. Eur Urol, 2020, 77(4): 439-446.

[17] LOPEZ-BELTRAN A, CIMADAMORE A, BLANCA A, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(1): 131.

[18] POWLES T, KOCKX M, RODRIGUEZ-VIDA A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial[J]. Nat Med, 2019, 25(11): 1706-1714.

[19] SHARMA P, SIEFKER-RADTKE A, DE BRAUD F, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously

treated metastatic urothelial carcinoma; CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg plus Ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(19):1608-1616.

[20] THIBAUT C, ELAIDI R, VANO Y A, et al. Open-label phase II to evaluate the efficacy of NEOadjuvant dose-dense MVAC in combination with durvalumab and tremelimumab in muscle-invasive urothelial carcinoma; NEMIO[J]. Bull Cancer, 2020, 107(5s):eS8-eS15.

[21] FUNT S A, LATTANZI M, WHITING K, et al. Neoadjuvant atezolizumab with gemcitabine and cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer; a multicenter, single-arm, phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(12):1312-1322.

[22] KIM H, JEONG B C, HONG J, et al. Neoadjuvant nivolumab plus gemcitabine/cisplatin chemotherapy in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. Cancer Res Treat, 2023, 55(2):636-642.

[23] WILKINS A, OST P, SUNDAHL N. Is there a benefit of combining immunotherapy and radiotherapy in bladder cancer? [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2021, 33(6):407-414.

[24] HAFEEZ U, PARAKH S, GAN H K, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Molecules, 2020, 25(20):4764.

[25] HEATH E I, ROSENBERG J E. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma[J]. Nat Rev Urol, 2021, 18(2):93-103.

[26] POWLES T, ROSENBERG J E, SONPAVDE G P, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12):1125-1135.

[27] YONGBAO W, RUOCHEN Z, CHENBO Y, et al. Disitamab vedotin in combination with immune checkpoint inhibitors for locally and locally advanced bladder urothelial carcinoma; a two-center's real-world study[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1230395.

[28] ROSENBERG J E, O'DONNELL P H, BALAR A V, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(29):2592-2600.

[29] PATEL V G, OH W K, GALSKEY M D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5):404-423.

[30] ALFRED J, BAJORIN D F, GALSKEY M D, et al. Results for patients with muscle-invasive bladder cancer in the CheckMate 274 [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl):4585.

[31] BELLMUNT J, HUSSAIN M, GSCHWEND J E, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(4):525-537.

[32] GRUNEWALD C M, NIEGISCHE G, ALBERS P. Using circulating tumor DNA to guide adjuvant therapy in bladder cancer; IMvigor010 and IMvigor011[J]. Eur Urol Focus, 2022, 8(3):646-647.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-11-20)

(上接第 541 页)

血清学在卵巢癌早期筛查中的应用研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(1):95-98.

[13] DEY S, KWON J J, LIU S, et al. miR-29a is repressed by MYC in pancreatic cancer and its restoration drives tumor-suppressive effects via downregulation of LOXL2 [J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(2):311-323.

[14] SUN L, ZHOU H, YANG Y, et al. Meta-analysis of diagnostic and prognostic value of miR-126 in non-small cell lung cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5):BSR20200349.

[15] LIU L, LI Y, ZHANG X, et al. The correlation of the miR-29a/MMP9 axis with Helicobacter pylori infection in gastric cancer [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9):10155-10162.

[16] 周艳彩, 魏晓霞, 卓亚, 等. 原发性肝癌患者血清 miR-29a 相对表达水平及影响因素分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5):415-418.

[17] TOKUMARU Y, OSHI M, HUYSER M R, et al. Low expression of miR-29a is associated with aggressive biology and worse survival in gastric cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):14134.

[18] 王旭, 刘勇, 吴冶. 肾癌血清 microRNA-29a 表达量与肿瘤恶性增殖及侵袭的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(5):490-493.

[19] 郑伟, 李迎, 程钢. 双源 CT 双能量参数联合血清 miR-126、miR-204 检测对肺癌诊断价值及与临床病理特征关联性[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(2):224-229.

[20] 王冰, 徐臻, 赵虎, 等. 卵巢癌患者血清 miR-210、miR-126 与临床病理特征及预后关系探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2):221-225.

(收稿日期:2023-06-20 修回日期:2023-11-22)