

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.09.004

非肌层浸润性膀胱癌术后药物灌注治疗的研究进展

杨海宏 尚攀峰 刘建兵

【摘要】 膀胱癌是泌尿系统最为常见的恶性肿瘤，严重影响了人们的健康和生活。经尿道膀胱肿瘤电切术是非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）的主要治疗手段，而术后易复发是治疗的一大难点。为预防肿瘤复发，临床医师往往于术后予患者膀胱灌注治疗。本文对传统膀胱灌注与新型药物和相关治疗方案进行介绍和总结，期望为 NMIBC 的临床治疗提供有价值的参考。

【关键词】 非肌层浸润性膀胱癌；膀胱灌注；免疫治疗

Research progress in intravesical instillation for non-muscle invasive bladder cancer Yang Haihong, Shang Panfeng, Liu Jianbing. Department of Urology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author, Shang Panfeng, E-mail: shangpf@lzu.edu.cn

【Abstract】 Bladder cancer is the most common malignant tumor of the urinary system, which seriously affects patients' health and life. Transurethral resection of bladder tumor is the main treatment for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), whereas high recurrence rate after surgery remains the main challenge. To prevent tumor recurrence, intravesical instillation is often performed postoperatively by clinicians. In this article, traditional intravesical instillation, new drugs and therapeutic regimens were illustrated and summarized, aiming to provide valuable reference for clinical treatment of NMIBC.

【Key words】 Non-muscle invasive bladder cancer; Intravesical instillation; Immunotherapy

膀胱癌是泌尿系统最常见的肿瘤。调查显示，2020 年全球约有 57.3 万新发病例和 21.3 万死亡病例，居所有恶性肿瘤新发病例第 10 位，其中男性的发病率和病死率分别为 9.5/10 万和 3.3/10 万，约为女性的 4 倍^[1]。约 70% 的患者在初次诊断时为非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC），经尿道膀胱肿瘤电切术（TURBT）是其主要治疗手段，但术后肿瘤复发率较高，在首次 TURBT 后，5 年复发率为 25.9%~55.4%，进展率为 2.4%~18.9%^[2]。NMIBC 术后复发率较高的主要原因包括肿瘤本身的生物学特点、多发或手术切除范围不足致肿瘤残留、膀胱内肿瘤细胞种植转移等^[3]。临床上常予 TURBT 术后患者膀胱灌注治疗以预防复发，与单独 TURBT 相比，膀胱灌注治疗可以降低 NMIBC 患者术后膀胱肿瘤复发风险^[4,6]。传统的膀胱灌注包括膀胱灌注化学治疗（化疗）和膀胱灌注免疫治疗，而针对膀胱灌注治疗后复发的高危 NMIBC 患者相关方案如新型膀胱灌注药物、联合治疗等

也显示出良好的治疗效果。

一、传统膀胱灌注方案

根据 NMIBC 患者肿瘤的数目、大小、病理分期、组织学分级以及是否有原位癌可以将 NMIBC 分为低危、中危、高危和极高危 4 种。危险度越高表示肿瘤复发和进展的风险越高，相应的治疗方式也大不相同。根据欧洲泌尿外科协会（EAU）指南推荐；对于低危 NMIBC 患者和术后 1 年以上出现小乳头状复发的患者建议即刻膀胱灌注化疗；中危患者应接受 1 年的全剂量卡介苗（BCG）膀胱灌注免疫治疗或最多 1 年的灌注化疗；对于高危肿瘤的患者建议进行 1~3 年的全剂量 BCG 膀胱灌注；对于肿瘤进展风险极高的患者，应考虑尽早实施根治性膀胱切除术^[7]。

膀胱灌注化疗是 TURBT 后常见的辅助治疗，通过在膀胱内直接对肿瘤细胞产生杀伤作用，常用的药物包括丝裂霉素、吉西他滨、表柔比星、

吡柔比星、羟喜树碱等，与单独 TURBT 相比，术后即刻膀胱灌注化疗可降低肿瘤复发风险。然而，由于膀胱尿路上皮表面存在由伞状细胞、紧密连接和斑块组成的膀胱通透性屏障（BPB），以及尿液对药物的冲刷和稀释，导致药物无法很好地发挥对肿瘤细胞的杀伤作用，目前传统的膀胱灌注化疗还存在如药物渗透性低、停留时间短、作用不可持续等问题，影响了膀胱灌注化疗的效果^[8]。

膀胱灌注免疫治疗通过诱导体内免疫反应杀伤肿瘤细胞，降低肿瘤复发的风险，BCG 是中高危 NMIBC 患者的首选药物。一项对接受 BCG 治疗的 NMIBC 患者评估，中位随访时间为 47.8 个月，患者在 1、3、5 年的高级别无复发生存率（RFR）分别为 81%、76%、74%，无进展生存率分别为 97%、93%、92%，BCG 灌注治疗显示出良好效果^[9]。患者在大多数情况下难以从 BCG 治疗中获益，称为 BCG 无应答。BCG 无应答包括：治疗完成后 12 个月内出现伴或不伴 Ta/T1 的持续性或复发性的原位癌（CIS）；治疗完成后 6 个月内出现复发性高级别 Ta/T1 和诱导灌注后第一次评估时出现高级别 T1 期疾病^[10]。对于 BCG 无应答、BCG 治疗后复发的患者，标准的一线治疗方案是根治性膀胱切除术^[7]。但由于围术期风险较高，患者 90 d 的病死率为 3.0%~6.9%，许多患者不愿意或无法进行该手术^[11]。因此对于希望保留膀胱或不适合手术的患者，需要更多非手术的治疗方案选择。

二、新型膀胱灌注药物

1. Nadofaragene firadenovec

Nadofaragene firadenovec（NF，也称为 rAd-IFN- α /Syn3）是一种非复制型重组腺病毒基因载体，由 rAd-IFN- α 和 Syn3 组成，rAd-IFN- α 是一种可将人 IFN- α 2b 基因的拷贝传递至尿路上皮细胞的载体，Syn3 是一种可增强尿路上皮的病毒转导的聚酰胺表面活性剂。IFN- α 能够有效地阻止肿瘤细胞生长，并对 BCG 无应答的 NMIBC 患者显示出良好的疗效^[12]。Dinney 等（2013 年）进行的 I 期临床试验结果表明，NF 在 BCG 治疗后复发的 NMIBC 患者中安全性较好。随后进行的针对 43 例 BCG 无应答的高级别 NMIBC 患者的 II 期临床试验中，40 例患者接受了 NF 膀胱灌注治疗（低剂量组 $n=21$ ；高剂量组 $n=19$ ），结果显示 14 例患者（35%）在治疗 12 个月时无高级别肿瘤的复发，2 种剂量的 12 个月高级别 RFR 相当，最常见的治疗相关不

良反应包括尿急（40%）、排尿困难（40%）、乏力（32.5%）、尿频（28%）以及血尿和夜尿增多（25%），未见 4 级或 5 级不良反应，患者耐受性良好^[13]。在美国开展的多中心 III 期临床试验（NCT02773849）纳入 151 例 BCG 无应答的高危 NMIBC 患者，根据病理结果分为 CIS 组（103 例）和 Ta/T1 组（48 例）^[14]。最终结果显示，所有患者的 3 个月完全缓解（CR）率为 59.6%，其中 CIS 组为 53.4%，Ta/T1 组为 72.9%，达到了该研究的主要终点。1 年的高级别 RFR 为 30.5%，其中 CIS 组为 24.3%，Ta/T1 组为 43.8%。有 40 例（26%）患者接受了根治性膀胱切除术，所有患者的 2 年无膀胱切除术生存率为 64.5%，并且不同队列之间结果相似。所有患者的 2 年总生存率为 91.9%。有 8 例（5%）患者进展为肌层浸润性膀胱癌（CIS 组 5 例，Ta/T1 组 3 例）。110 例（70%）患者发生了与药物相关的 1 级或 2 级不良反应，包括灌注期间尿管周围分泌物（25%）、乏力（20%）、膀胱痉挛（15%）、尿急（14%）、寒战（12%）、排尿困难（11%）、发热（10%），且大多数为短暂性，仅 6 例（4%）患者出现与研究药物相关的 3 级不良反应（尿急 2 例，膀胱痉挛、尿失禁、晕厥、高血压各 1 例），未见 4 级或 5 级不良反应。2022 年 12 月，NF 在美国获得了首次全球批准，用于治疗 CIS 伴或不伴乳头状瘤的 BCG 无应答高危 NMIBC^[15]。NF 膀胱灌注治疗对 BCG 无应答的高危 NMIBC 患者有效，可以改善患者的预后，患者耐受性好，且有可能阻止疾病的进展，可作为 BCG 无应答的高危 NMIBC 患者的新选择。

2. N-803

N-803 是 IL-15 超激动剂复合物，由与 IL-15 受体 α /IgG1 Fc 融合蛋白结合的 IL-15 突变体（IL-15N72D）组成，其可模拟 IL-15 的正常作用机制并增加 CD122/CD132 受体复合物的生物活性和激动作用，从而促进自然杀伤（NK）细胞的增殖和 CD8⁺T 淋巴细胞的激活来产生抗肿瘤作用^[16]。2022 年 7 月 28 日美国食品药品监督管理局（FDA）接受审查 N-803 的生物制剂的许可申请（用于治疗 BCG 无应答的高危 NMIBC 患者），该许可基于一系列研究性治疗研究的积极结果，其中包括正在进行的 QUILT 3.032 试验，这是一项 II / III 期、开放标签、单臂、多中心研究试验（NCT03022825），在 160 例 BCG 无应答的 NMIBC 患者中研究膀胱灌注 N-803+BCG 治疗的有效性^[17]。患者将接受连续

6周、每周1次的N-803+BCG或N-803诱导灌注。在第一次疾病评估后,符合条件的患者将在第3个月接受连续3周或6周的第2个疗程,且继续在第6、9、12和18个月的第3个疗程接受维持治疗,并可选择在第24、30和36个月的第4个疗程接受维持治疗,整项研究的持续时间为60个月。现阶段研究显示,与FDA批准的其他替代药物(如戊柔比星和帕博利珠单抗)相比,N-803+BCG的CR和中位缓解时间有所提高,3个月的CR率为72%,12个月的CR率为58.6%。在中位随访20.4个月时,CR的中位持续时间为19.9个月。在安全性方面,与治疗相关的不良反应包括排尿困难(22%)、尿频(19%)、血尿(18%)、乏力(16%)和尿急(12%),未见与治疗相关的4~5级不良反应。在2年的随访中,超过90%的患者避免了根治性膀胱切除术。总体而言,该治疗组合具有良好的耐受性,可为BCG无应答的高危NMIBC患者提供更多的治疗选择。

3. Oportuzumab monatox

Oportuzumab monatox是由上皮细胞黏附分子(EpCAM)特异性抗体片段与铜绿假单胞菌外毒素组成的一种重组融合蛋白,可阻断蛋白质合成以介导肿瘤细胞病死^[18]。基于一项134例参与者参加的Ⅲ期临床试验结果,2021年2月FDA接受并优先审查Oportuzumab monatox的生物制剂许可申请^[19]。研究期间,患者接受Oportuzumab monatox(30mg)膀胱灌注治疗,前6周予每周2次,然后在第7~12周予每周1次。在12周的诱导灌注后,每周1次维持灌注直至第104周。在93例CIS患者中,40%的患者在3个月时获得CR,中位缓解持续时间为9.4个月,12个月的CR率为17%。仅52%的患者出现与治疗相关的不良反应,大多数为1~2级,包括排尿困难(14%)、血尿(13%)和尿路感染(12%)。研究报道了3例共4起与治疗相关的严重不良反应,包括4级胆汁淤积性肝炎、5级肾衰竭、3级急性肾损伤和2级发热。仅3%患者因不良反应停止治疗。而由于提供的数据无法支持该药物的有效性和安全性,2021年8月FDA拒绝了Oportuzumab monatox用于治疗BCG无应答的NMIBC的生物制剂许可申请,并要求其提供更多的临床和统计数据,以便将来可能批准该药物用于BCG无应答的NMIBC患者。该药物的后续试验正在进行中,以进一步研究其有效性和安全性。

三、膀胱灌注联合治疗

1. 序贯膀胱灌注

吉西他滨和多西他赛(Gem/Doce)是最有潜力的膀胱灌注挽救方案之一,1年和2年的无病生存率(DFR)分别为42%~54%和27%~37%,患者耐受性良好^[20]。Daniels等^[21]的一项研究纳入59例有NMIBC复发史的患者,先进行每周1次共6次的Gem/Doce诱导灌注治疗,在首次膀胱镜检查时共41例(69.5%)患者未出现疾病复发并接受了后续的维持治疗,中位随访时间为24个月,患者的1年DFR为49%、2年DFR为24%。在符合维持灌注条件的41例患者中,24例纳入观察组(仅接受临床监测),17例纳入治疗组(接受每月1次维持灌注)。结果显示,观察组和治疗组患者的1年DFR分别为42%和81%,2年的DFR分别为32%和59%,Kaplan-Meier分析显示治疗组患者的DFR高于观察组。Steinberg等^[22]的一项多中心回顾性研究纳入既往有BCG治疗史和NMIBC复发史的276例患者,结果显示1年RFR和高级别RFR分别为60%和65%,2年RFR和高级别RFR分别为46%和52%。有43例(15.6%)行根治性膀胱切除术治疗(诱导期后的中位时间11.3个月),其中有11例(4.0%)经术后病理证实进展为肌层浸润性膀胱癌。Gem/Doce方案的不良反应大多较轻,主要包括尿频、尿急、排尿困难等尿路刺激症状,患者的耐受性良好。Gem/Doce联合灌注方案显示了较好的抗肿瘤作用,能够提高患者的无病生存期,有望在今后成为NMIBC患者灌注治疗的新选择,但尚需要更多前瞻性的研究进一步验证。此外,丝裂霉素C联合吉西他滨或BCG等药物序贯膀胱灌注治疗方案也显示出了良好的肿瘤控制效果,相关的临床试验正在进行中^[24]。

2. 膀胱灌注联合免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂(ICI)已被证明可用于治疗包括膀胱癌的多种晚期癌症^[25]。免疫检查点程序性死亡受体-1及其配体(PD-1/PD-L1)是膀胱癌免疫治疗的重要靶点,PD-L1在NMIBC患者中的表达水平低于肌层浸润性膀胱癌患者,而BCG治疗后可提高患者的PD-L1表达水平,从而为BCG与ICI联合治疗提供了依据^[26]。Alanee等^[27]首次报道了BCG联合帕博利珠单抗治疗高级别NMIBC患者,所有患者至少有2个疗程的膀胱灌注治疗失败(其中一个疗程含有BCG),结果显示联合治疗的总反应率为67%,安全性可接受。Ⅱ期临床试验

KEYNOTE-057 (NCT02625961) 的结果显示, 帕博利珠单抗单药治疗在 BCG 无应答的高危 NMIBC 患者中已经表现出了良好的抗肿瘤作用和可接受的安全性^[28]。研究纳入 96 例未接受过帕博利珠单抗治疗 BCG 无应答的 NMIBC 患者, 中位随访时间 36.4 个月。结果显示, 39 例患者 (40.6%) 在 3 个月时达到了 CR, 其中 46% 的患者持续完全缓解时间 ≥ 12 个月, 无患者出现肌层浸润性或远处转移。基于该研究结果, 帕博利珠单抗于 2020 年 1 月 8 日获得 FDA 批准用于治疗 BCG 无应答的高危 NMIBC 患者。KEYNOTE-676 (NCT03711032) 是一项开放标签、随机对照的 III 期临床试验, 纳入 550 例已接受充分 BCG 诱导治疗的高危 NMIBC 患者并进行随机分组, 分别接受帕博利珠单抗 + BCG 和 BCG 单药治疗, 主要终点是 CIS 患者的 CR 率, 定义为通过尿液细胞学、活检、放射学评估和膀胱镜评估确定不存在高风险 NMIBC, 以此评估帕博利珠单抗 + BCG 治疗高危 NMIBC 患者的疗效, 该研究预计于 2024 年底完成^[29]。

另外, 静脉输注 PD-1 抑制剂阿替利珠单抗联合铂类化疗在转移性尿路上皮癌患者的治疗中也获得了有意义的结果, IMvigor130 试验发现与安慰剂加铂类化疗相比, 阿替利珠单抗联合铂类化疗可延长患者的无进展生存期^[30]。阿替利珠单抗与 BCG 联合治疗 BCG 失败的高危 NMIBC 正在研究中, 2016 年 6 月开始的 I b/II 期临床试验 (NCT02792192), 对 24 例 BCG 无反应或 BCG 复发的高危 NMIBC 患者使用每周 1 次 BCG 膀胱灌注联合静脉输注含 1 200 mg 阿替利珠单抗每 3 周 1 次, 共 12 周的治疗, 来评估该方案的效果, 目前结果尚未公布^[31]。ALBAN 研究是一项 III 期开放标签、随机临床试验, 正在法国进行, 预计招募 516 例患者, 旨在评估阿替利珠单抗加 1 年 BCG 膀胱灌注治疗对 BCG 初治高危 NMIBC 患者的疗效, 结果要到 2028 年才能获得 (NCT03799835)。虽然根据目前获得的数据, 阿替利珠单抗很有希望在高危 NMIBC 患者中应用, 但它还需要数年的时间才能在临床常规使用。

四、总结与展望

膀胱灌注治疗是 NMIBC 患者术后降低肿瘤复发的有效治疗措施, 包括化疗药物和免疫制剂, 而对于 BCG 治疗后复发的高危 NMIBC, 许多患者无法进行或者拒绝根治性膀胱切除术, 因此需要

探索更多的替代治疗方法。一些新型膀胱灌注药物、联合治疗等方法显示出了非常有希望的结果, 随着相关临床试验的进行, 越来越多的药物和治疗方式能够成为 NMIBC 患者的治疗选择, 从而进一步提高患者的生活质量。

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. *CA*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 申龙, 连帆, 范文哲, 等. 非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 术后髂内动脉灌注化学治疗疗效的影响因素分析. *新医学*, 2018, 49 (2): 99-104.
- [3] 罗创, 尚攀峰, 罗瑶. 膀胱肿瘤剜除术中误伤黏膜致种植复发 1 例报告. *中国微创外科杂志*, 2022, 22 (1): 92-94.
- [4] Hu X, Li G, Wu S. Advances in diagnosis and therapy for bladder cancer. *Cancers*, 2022, 14 (13): 3181.
- [5] Goldberg I P, Lichtbroun B, Singer E A, et al. Pharmacologic therapies for non-muscle invasive bladder cancer: current and future treatments. *Arch Pharmacol Ther*, 2022, 4 (1): 13-22.
- [6] 梁耿祺, 关礼贤, 廖俊发, 等. 1 470 nm 激光膀胱肿瘤整块切除与传统电切治疗非肌层浸润性膀胱癌的比较. *中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版)*, 2023, 17 (3): 257-260.
- [7] 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*). *Eur Urol*, 2022, 81 (1): 75-94.
- [8] Montorsi F, Moschini M, Necchi A, et al. Contemporary outcomes of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer treated with bacillus calmette-guérin: implications for clinical trial design. *J Urol*, 2021, 206 (6): 1528.
- [9] Cambier S, Sylvester R J, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus calmette-guérin. *Eur Urol*, 2016, 69 (1): 60-69.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, et al. BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer: developing drugs and biologics for treatment guidance for industry. [2023-06-19]. <https://www.fda.gov/media/101468/download>.
- [11] Tan W S, Lamb B W, Tan M Y, et al. In-depth critical analysis of complications following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol Focus*, 2017, 3 (2/3): 273-279.
- [12] Narayan V M, Dinney C P N. Intravesical gene therapy. *Urol Clin N Am*, 2020, 47 (1): 93-101.
- [13] Shore N D, Boorjian S A, Canter D J, et al. Intravesical rAd-

- IFN α /Syn3 for patients with high-grade, bacillus calmette-guerin-refractory or relapsed non-muscle-invasive bladder cancer: a phase II randomized study. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (30): 3410-3416.
- [14] 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. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (1): 107-117.
- [15] Lee A. Nadofaragene firadenovec: first approval. *Drugs*, 2023, 83 (4): 353-357.
- [16] Rosser C J, Tikhonenkov S, Nix J W, et al. Safety, tolerability, and long-term clinical outcomes of an IL-15 analogue (N-803) admixed with bacillus calmette-guérin (BCG) for the treatment of bladder cancer. *OncoImmunology*, 2021, 10 (1): 1912885.
- [17] Chang S, Chamie K, Hidalgo M, et al. Pliba-01 final clinical results of pivotal trial of IL-15R α fe superagonist N-803 with bcg in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) cis and papillary cohorts. *J Urol*, 2022, 207 (Suppl 5): e1047.
- [18] Golla V, Lenis A T, Faiena I, et al. Intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer-current and future options in the age of bacillus calmette-guerin shortage. *Rev Urol*, 2019, 21(4): 145-153.
- [19] Shore N, O'Donnell M, Keane T, et al. pd03-02 phase 3 results of vicinium in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2020, 203 (Suppl 4): e72.
- [20] Milbar N, Kates M, Chappidi M R, et al. Oncological outcomes of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer*, 2017, 3 (4): 293-303.
- [21] Brooks N A, O'Donnell M A. Combination intravesical therapy. *Urol Clin N Am*, 2020, 47 (1): 83-91.
- [22] Daniels M J, Barry E, Milbar N, et al. An evaluation of monthly maintenance therapy among patients receiving intravesical combination gemcitabine/docetaxel for nonmuscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2020, 38 (2): 40.e17-40.e24.
- [23] Steinberg R L, Thomas L J, Brooks N, et al. Multi-institution evaluation of sequential gemcitabine and docetaxel as rescue therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2020, 203 (5): 902-909.
- [24] Peng M, Xiao D, Bu Y, et al. Novel combination therapies for the treatment of bladder cancer. *Front Oncol*, 2020, 10 : 539527.
- [25] Lebacle C, Loriot Y, Irani J. BCG-unresponsive high-grade non-muscle invasive bladder cancer: what does the practicing urologist need to know? *World J Urol*, 2021, 39 (11): 4037-4046.
- [26] Hashizume A, Umemoto S, Yokose T, et al. Enhanced expression of PD-L1 in non-muscle-invasive bladder cancer after treatment with bacillus calmette-guérin. *Oncotarget*, 2018, 9 (75): 34066-34078.
- [27] 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. *World J Urol*, 2021, 39 (10): 3807-3813.
- [28] 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. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (7): 919-930.
- [29] Kamat A M, Shore N, Hahn N, et al. KEYNOTE-676 : phase III study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC. *Future Oncol*, 2020, 16 (10): 507-516.
- [30] Qin S, Yi L, Li S, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic urothelial cancer. *Adv Ther*, 2021, 38 (6): 3399-3408.
- [31] Roche H L. Safety and pharmacology study of atezolizumab alone and in combination with bacille calmette-guérin (BCG) in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) participants. (2020-05-29) [2023-06-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792192>, 2016.

(收稿日期: 2023-03-28)

(本文编辑: 林燕薇)