



· 专家述评 ·

## 2022年度膀胱癌基础研究及临床诊疗新进展

郑盛锋, 朱一平, 叶定伟

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 膀胱癌 (bladder cancer, BCa) 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。目前对于BCa的基础和临床研究均取得了重要进展, 在基因和蛋白质层面进一步阐释了BCa发生、发展的驱动因素, 更加深入地对肿瘤微环境的结构及相互作用进行了探索。BCa的早期诊断指标尿核基质蛋白22 (nuclear matrix protein 22, NMP22) 存在较大的临床限制, 新的生物标志物在不断地被发现, 促使早期诊断更加精准。BCa的综合治疗取得了重大突破, 包括在以顺铂为基础的一线化疗上联合免疫检查点抑制剂治疗, 抗体药物偶联物的应用, 以及在不同的BCa发展阶段这些药物的联合应用等。为了更好地总结近期取得的研究成果, 现对2022年度BCa的研究进展进行综述。

[关键词] 膀胱癌; 诊断; 临床研究; 基础研究; 进展

中图分类号: R737.14 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.03.002

**Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of bladder cancer in 2022** ZHENG Shengfeng, ZHU Yiping, YE Dingwei (Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Dingwei, E-mail: dwyeli@163.com.

[Abstract] Bladder cancer (BCa) is a common malignant tumor of the urinary tract. Significant progress has been made in both basic and clinical research on BCa, which has further elucidated the drivers of BCa development at the gene and protein levels, and explored the structure and interactions of the tumor microenvironment. The early diagnostic index nuclear matrix protein 22 (NMP22) of BCa has great clinical limitations, and new biomarkers are constantly being developed to make early diagnosis more accurate. A breakthrough has been made in the comprehensive treatment of BCa, including the combination of immune checkpoint inhibitor therapy on cisplatin-based first-line chemotherapy, the application of antibody-drug conjugate (ADC), and the combination of these drugs in different stages of BCa. In order to better describe the recently achieved research results, a review of the research progress of BCa in 2022 was presented.

[Key words] Bladder cancer; Diagnosis; Clinical research; Basic research; Progress

膀胱癌 (bladder cancer, BCa) 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。2020年全球癌症统计数据<sup>[1]</sup>显示, BCa的发病率位居恶性肿瘤的第9位, 男性发病率约为女性 (2.410/10万) 的4倍, 死亡率位居恶性肿瘤的第13位, 其中男性死亡率为3.2/10万, 女性死亡率为0.9/10万。美国癌症协会统计数据<sup>[2]</sup>显示, 2022年美国约有81 180例新增BCa患者, 死亡患者数将达到17 100例。

国家癌症中心的统计数据<sup>[3-4]</sup>显示, 2015年中国BCa的发病率为5.80/10万, 死亡率为2.37/10万, 发病率和死亡率均位居恶性肿瘤的第13位, 其中男性发病率为8.83/10万, 位居第7位, 死亡率为3.56/10万, 位居恶性肿瘤的第11位, 而女性发病率为2.61/10万, 位居恶性肿瘤的第17位, 死亡率为1.11/10万, 位居恶性肿瘤的第16位。本文对2022年度BCa研究领域的重大进展进行综述。

第一作者: 郑盛锋 (ORCID: 0000-0002-5046-2460), 博士。

通信作者: 叶定伟 (ORCID: 0000-0002-0836-391X), 博士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院党委副书记、泌尿外科学科带头人, E-mail: dwyeli@163.com。

## 1 BCa基础研究进展

### 1.1 BCa的驱动基因

BCa的发病机制至今尚未完全明确, 但基因突变已被证实与BCa的发生高度相关。在早期非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 的发生过程中, 常见的基因表达异常包括促癌基因*FGFR3*、*PKM2*、*CCNE1*、*PIK3CA*高表达, 以及肿瘤抑制因子*CDKN2A*、*TP53*、*FBXW7*突变或表达缺失等, 这些基因主要参与调控胚胎发育、细胞增殖、细胞周期和细胞凋亡过程。*FGFR3*基因在BCa中的突变率远高于其他癌症, 且与早期低级别癌症密切相关<sup>[5-6]</sup>。实验研究数据<sup>[7]</sup>显示, 在107例 (10%) 肿瘤中检测到*FGFR3*突变, 在718例 (68%) 和581例 (55%) 肿瘤中分别检测到*p53*异常表达和Ki-67增殖指数升高, 但在早期低级别BCa中*FGFR3*基因突变率远高于高级别晚期转移性BCa, *p53*异常表达和Ki-67增殖指数升高则与BCa分期无关。进一步研究<sup>[8]</sup>表明, *FGFR3*突变导致细胞对尿道基底膜和结缔组织蛋白质的黏附减弱, 并诱导细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 调控分子表达发生改变, 从而促进癌变。Shi等<sup>[9]</sup>通过转基因鼠研究发现, *FGFR3*-S249C突变诱导出低级别乳头状BCa, 其在组织、基因组和转录组上的改变与人BCa相似, 同时发现*FGFR3*-S249C突变诱导的BCa存在性别差异, 雄性转基因鼠发生率更高, 可能与其抑制雌激素受体ESR1表达相关。

以往认为, *PKM2*通过促进Warburg效应和肿瘤相关蛋白的表达促进肿瘤的发生。然而动物实验<sup>[10]</sup>显示, 在尿路上皮细胞中抑制*PKM2*表达, 并不诱导肿瘤发生, 但可抑制*H-RAS*基因驱动的肿瘤细胞生长, 研究发现在单纯的尿路上皮增生细胞中过表达*PKM2*并不诱发肿瘤, 但在有血管浸润的结节性尿路上皮增生细胞中过表达*PKM2*则促使肿瘤发生, 进一步的分子机制研究表明, *PKM2*通过激活信号转导及转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)-缺氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ )/血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号转导通路

诱导BCa产生。

*CCNE1*编码的蛋白在细胞周期和分化中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12-13]</sup>表明, *CCNE1*在乳腺癌和其他一些实体肿瘤中的表达水平异常, 蛋白结构也会发生变异。Yao等<sup>[14]</sup>研究显示, *CCNE1*在高级别BCa中高表达, 也有证据表明, *CCNE1*基因扩增与*TP53*高突变率和疾病临床进展相关。最近的一项研究<sup>[15]</sup>表明, *CCNE1*过表达及*CDKN2A*表达缺失, 促使BCa向晚期进展。*CDKN2A*突变或缺失与肿瘤抑制因子*p53*突变有关<sup>[16]</sup>。染色体9p区域的杂合性丢失 (loss of heterozygosity, LOH) 是BCa发展初期的经典过程<sup>[17]</sup>, *CDKN2A*的LOH与*p16*的下调相结合预测NMIBC进展具有很好的效能<sup>[18]</sup>。同时, *CDKN2A*缺失可促进*FGFR3*突变的尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 发生远处转移<sup>[19]</sup>。Verma等<sup>[20]</sup>的研究数据表明, *CDKN2A*与*CTSV*和*FOXV*联合预测早期BCa的灵敏度为95.5%, 特异度为100.0%。

### 1.2 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)

在BCa的发生、发展过程中, TME是呈动态变化的。BCa独特的TME主要由肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞、ECM以及细胞分泌的信号分子等组成<sup>[21]</sup>。以往研究<sup>[22]</sup>认为, TME的基质细胞和ECM是肿瘤细胞的支架, 并抑制肿瘤细胞扩散。然而, 近年来的研究<sup>[23-24]</sup>表明, TME中的基质细胞和ECM在肿瘤发生过程中与肿瘤细胞相互作用, 促进肿瘤进展和耐药的产生。远处转移灶的TME, 即原发肿瘤分泌细胞因子诱导远处器官发生肿瘤转移前生态位, 为肿瘤细胞定植创造适宜的环境<sup>[25]</sup>。富含整联蛋白 $\beta$ 样蛋白1的外泌体激活成纤维细胞, 诱导远处转移前生态位形成, 进而分泌炎性因子, 促进肿瘤细胞转移<sup>[26-27]</sup>。

癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 在癌症治疗和患者预后预测中具有重要作用。CAF存在表型和功能的异质性, 在不同组织来源的肿瘤中存在很大差异。肿瘤细胞可分泌特定的胶原蛋白或表达膜相关胶原蛋白, CAF是胶原蛋白的主要来源, 同时分泌细胞生长因子如转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming

growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1), 进一步诱导TME内的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 促进BCa细胞的侵袭。Ma等<sup>[22]</sup>通过单细胞测序, 在BCa中发现过表达尿素转运体(SLC14A1) CAF细胞亚型, 与BCa患者不良预后和化疗耐药相关。肿瘤细胞及T细胞分泌产生的干扰素(interferon, IFN)- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 均可诱导SLC14A1<sup>+</sup> CAF形成, 在顺铂治疗过程中, 肿瘤IFN使STAT1/IFN信号转导通路被激活, 促使IFN- $\beta$ 大量分泌, 激活cGAS-STING信号转导通路, 从而诱导SLC14A1高表达, 促使肿瘤的发生。在这个过程中, 敲低WNT5A可延缓SLC14A1<sup>+</sup> CAF诱导肿瘤形成, 反映 $\beta$ -catenin活性的蛋白MYC、ABCG2、CCND1、SNAI1和SLUG也下调, 而这些蛋白的基因也是肿瘤干细胞的标签基因, 因此SLC14A1<sup>+</sup> CAF是通过WNT/ $\beta$ -catenin信号转导通路增强BCa干性, 促进BCa进展的。

胶原蛋白作为TME中重要的成分, 可激活相邻细胞中的胶原受体及其下游信号, 并释放具有生物活性的胶原片段, 介导远处的信号转导来触发细胞信号转导。这种信号传递可通过直接或间接地与胶原蛋白受体结合来完成。例如, 整联蛋白( $\alpha$ 1 $\beta$ 1、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1、 $\alpha$ 10 $\beta$ 1和 $\alpha$ 11 $\beta$ 1)通过其 $\alpha$ 1结构域识别主要胶原蛋白GFOGER的三螺旋结构氨基酸序列, 而盘状蛋白结构域受体(discoidin domain receptor, DDR)通过其盘状蛋白结构域识别纤维胶原蛋白上的GVMGFO氨基酸基序<sup>[28-29]</sup>。有研究<sup>[30]</sup>对胶原蛋白在BCa细胞中的作用进行评估, 结果显示, 在单层伤口闭合试验中, I型胶原作为一种功能配体, 诱导BCa细胞系T24迁移。TME中其他主要的非胶原ECM蛋白包括层粘连蛋白和纤维连接蛋白。层粘连蛋白包括15种由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 组合成的异三聚体糖蛋白, 是含量最丰富的非胶原糖蛋白结构, 构成基底膜的主要成分<sup>[31]</sup>。在BCa中, 编码层粘连蛋白5的基因LAMC2甲基化沉默后, 促进癌细胞增殖和迁移, 降低患者的总生存(overall survival, OS)率<sup>[32-33]</sup>。

## 2 BCa临床研究进展

### 2.1 早期诊断

早期BCa的诊断主要依靠超声检查、计算

机层成像(computed tomography, CT)、尿路造影、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学方法, 诊断BCa的金标准仍然是病理学活检。目前应用于早期筛查BCa的生物标志物较为局限。尿核基质蛋白22(nuclear matrix protein 22, NMP22)被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准作为诊断BCa的生物标志物, 但由于其灵敏度和特异度存在较大差异, 分别在37.9%~88.5%和65.2%~96.9%之间, 且主要取决于肿瘤的分级和分期<sup>[34]</sup>。对尿液中DNA甲基化水平的研究将有助于寻找BCa生物标志物, Hentschel等<sup>[35]</sup>的一项队列研究发现, BCa患者尿中FAM19A4、GHSR、MAL、miR-129、miR-935、PHACTR3、PRDM14、SST和ZIC1的甲基化水平显著高于对照组( $P < 0.001$ )。该研究对GHSR/MAL甲基化水平联合诊断BCa的效能进行了受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 其曲线下面积(area under curve, AUC)达到了0.89(95% CI: 0.84%~0.94%), 灵敏度为80%(95% CI: 71%~87%), 特异度为93%(95% CI: 85%~97%)。GHSR/MAL诊断BCa的灵敏度在男性和女性之间存在显著差异, 在男性中, AUC达到0.95(95% CI: 0.92~0.99), 灵敏度为92%(95% CI: 83%~97%), 特异度为93%(95% CI: 83%~98%); 在女性中, AUC为0.81(95% CI: 0.70~0.92), 灵敏度为79%(95% CI: 60%~91%), 特异度为72%(95% CI: 55%~85%)。Ossoliński等<sup>[36]</sup>通过代谢组学技术分析发现, 醋酸、胆碱、焦谷氨酸和异丁酸等在BCa患者和健康人血清中存在显著差异, ROC曲线分析显示, 异丁酸诊断BCa的AUC为0.953, 焦谷氨酸为0.894, 醋酸盐为0.824, 胆碱为0.828, 提示BCa患者的血清中代谢物水平存在显著差异。

细胞游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)是体液中存在的DNA, 可作为诊断、治疗和预测癌症患者预后的生物标志物<sup>[37]</sup>。循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)占cfDNA一小部分, 但与实体瘤的生物学行为(如转移、细

胞凋亡等)密切相关。ctDNA与实体瘤组织中的体细胞基因组关系密切,目前研究认为ctDNA与实体瘤体细胞基因组之间存在80%的相似性。由于ctDNA相比于实体瘤基因组DNA更容易获得,因此在诊断肿瘤方面更具有应用前景。一项关于BCa全基因组DNA甲基化图谱的研究<sup>[38]</sup>显示,DNA甲基化水平可以准确地鉴别低级别肿瘤和高级别肿瘤,在独立的验证队列中,术前患者尿液ctDNA甲基化鉴别高级别BCa的灵敏度为100.0%(95% CI: 82.5%~100.0%),鉴别低级别BCa的灵敏度为62.0%(95% CI: 51.3%~72.7%),特异度为100.0%(95% CI: 84.1%~100.0%),显著优于荧光原位杂交<sup>[38]</sup>。

## 2.2 保留膀胱的综合治疗

早期局限性BCa主要的治疗手段仍然是外科手术。经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)既是NMIBC的标准治疗方式,也是重要诊断方法,具有创伤小、出血少、术后恢复快的优点,是NMIBC患者的首选治疗方法。根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)是肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)患者及膀胱灌注治疗失败的NMIBC患者治疗的金标准<sup>[39]</sup>。然而,由于RC严重影响患者的生活质量,因此,保留膀胱的综合治疗成为临床研究的热点。基于最大化TURBT和同步放化疗的保膀胱三联治疗(trimodality therapy, TMT),是目前膀胱根治术成熟的替代方法,对于寻求保膀胱的MIBC患者具有良好的治疗效果<sup>[40]</sup>。一项关于吉西他滨和顺铂的TMT作为保留膀胱治疗MIBC的单臂Ⅱ期研究<sup>[41]</sup>发现,队列35例患者中,31例患者在放化疗后达到病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR),5年无转移生存(metastasis-free survival, MFS)率为76%,与RC相比,OS率差异无统计学意义(75% vs 71%)。另一项多中心研究<sup>[42]</sup>对比了RC和TMT治疗MIBC患者的长期生存结果,891例MIBC患者接受RC治疗,891例MIBC患者接受TMT治疗,在中位随访约9.3年后,TMT队列和RC队列的5年OS率分别为69%和73%,然而与RC相比,TMT治疗后5年的死亡率相对较高。

Alati等<sup>[43]</sup>对75岁以上的老年MIBC患者进行保留膀胱的回顾性研究,该研究对患者进行了诱导性同步放化疗结合低分量、每天两次针对膀胱和盆腔的放疗,并同时使用铂类药物和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU),对于诱导期后经活检证实完全缓解的患者,进行总剂量为44 Gy的巩固性同步放化疗,对于肿瘤持续存在的患者则进行挽救性膀胱切除术;在63个月的中位随访中,5年OS率、癌症特异性生存(cancer-specific survival, CSS)率、无侵袭性复发生存(invasive recurrence-free survival, IRFS)率、MFS率和保留膀胱的存活(survival with bladder preserved, SBP)率分别为61.0%、77.6%、71.0%、82.9%和70.2%。目前,正在进行的两项结合TURBT、化放疗和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的保膀胱治疗的临床试验<sup>[44-45]</sup>结果显示,ICI可以通过与放疗或化疗相结合,增强抗癌能力,从而提高保留膀胱的效果。因此,ICI的使用可以扩大保膀胱治疗的适应证,包括有转移灶的MIBC患者,表明更多癌症恶病质的患者可能会寻求保膀胱治疗。对于肌肉疏松症MIBC患者在接受TMT治疗的效果评估中,Almarzouq等<sup>[46]</sup>研究发现,患者的中位OS为67个月。肌肉疏松症和根据体重指数(body mass index, BMI)标化的肌肉疏松症的发生率分别为56.7%和40.4%。在多变量分析中,肌肉疏松症和经BMI标化的肌肉疏松症与TMT的完全缓解或OS没有独立关系,因此TMT是一种适用于MIBC患者的治疗方法。总体来说,MIBC患者从RC和TMT中的生存获益相当,应根据患者的具体情况和意愿选择合适的治疗方案。

在传统化疗的基础上增加免疫检查点治疗,可改善围手术期BCa的pCR率,联合免疫治疗的TMT可进一步提高保膀胱率。目前正在进行的Ⅱ期临床试验(NCT02621151)<sup>[47]</sup>TMT联合pembrolizumab治疗MIBC结果显示,膀胱保留的无进展生存(progression-free survival, PFS)率为88%,pCR率为59%。其他两项针对MIBC患者的Ⅲ期临床试验SWOG/NRG 1806(放化疗联合阿特珠单抗)和Keynote 992[常规放化疗(5-

FU/顺铂/吉西他滨联合治疗)联合安慰剂]正在进行中。研究者认为,在BCa放疗中加入抗程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,可能会通过加强免疫监视来增加对局部肿瘤和远处微转移的杀伤作用,从而提高保膀胱率。

### 2.3 化疗

尽管近年来靶向治疗和免疫治疗取得了进展,但基于顺铂的化疗仍然是转移性MIBC的一线治疗方法。常见的以顺铂为基础的治疗方案包括:甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素和顺铂(MVAC)方案,顺铂、甲氨蝶呤和长春花碱(CMV)方案,吉西他滨-顺铂方案,以及吉西他滨-顺铂联合紫杉醇方案<sup>[48]</sup>。顺铂治疗BCa的具体分子作用机制尚未完全明确,有研究<sup>[49-51]</sup>认为肿瘤细胞ERCC2、ERBB2、ATM、RB1和FANCC突变与顺铂治疗的反应性相关;Gil-Jimenez等<sup>[52]</sup>研究发现,仅ERCC2突变与顺铂治疗反应相关,但与患者的OS和无复发生存期不相关。在顺铂治疗的过程中,均会不可避免地进展为耐药性MIBC。Wang等<sup>[53]</sup>通过原位MIBC小鼠移植瘤模型,探讨BCa化疗过程,发现细胞半鳞状分化,与小鼠和人类MIBC的获得性化疗耐药有关,经过多组学分析表明,组织蛋白酶H(cathepsin H, CTSH)参与调控化疗耐药性和半鳞状分化过程。CTSH抑制剂E64可通过激活肿瘤坏死因子途径,诱导完全鳞状分化和细胞焦亡,从而恢复MIBC对顺铂的敏感性。

Pfister等<sup>[54]</sup>在欧洲进行了一项6个周期的剂量密集甲氨蝶呤、长春花碱、阿霉素、顺铂(dd-MVAC)治疗对比4个周期的吉西他滨联合顺铂(GC)治疗的多中心临床试验研究,发现dd-MVAC的3年PFS率显著高于GC组[69% vs 58%, 风险比(hazard ratio, HR)=0.68, 95% CI: 0.50~0.93,  $P=0.014$ ],肿瘤的局部控制得到显著改善。另一项III期临床试验<sup>[55]</sup>表明,放疗联合5-FU和丝裂霉素C化疗方案治疗MIBC的无病生存期(HR=0.78, 95% CI: 0.60~1.02,  $P=0.069$ )、MFS(HR=0.78, 95% CI: 0.58~1.05,  $P=0.089$ )、OS(HR=0.88, 95% CI: 0.69~1.13,  $P=0.300$ )及生存率

(HR=0.79, 95% CI: 0.59~1.06,  $P=0.110$ )均优于单纯放疗,放疗组患者的5年膀胱切除率为14%(95% CI: 9%~21%),低于单纯放疗的22%(95% CI: 16%~31%)。

### 2.4 免疫治疗

免疫治疗是新兴的肿瘤治疗手段,是当前肿瘤治疗最热门、发展最迅速的领域。晚期MIBC患者对ICI(如抗程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)和抗PD-1药物)的反应率高于传统的化疗<sup>[56]</sup>。2016年起,美国FDA批准抗PD-L1药物阿唑珠单抗和抗PD-1药物派姆单抗应用于BCa的治疗。在一项包括顺铂难治性晚期BCa在内的545例患者的III期临床试验<sup>[57]</sup>中,患者随机接受派姆单抗或化疗(紫杉醇、多西他赛或长春氟宁),派姆单抗治疗的反应率为21.1%,显著高于化疗的反应率(11.4%)。Salomé等<sup>[58]</sup>研究发现,靶向抑制NKG2A可提高ICI治疗CD8<sup>+</sup>T细胞数量丰富的BCa患者的反应率和生存率,在BCa中,NKG2A在CD8<sup>+</sup>T细胞中的表达时间迟于PD-1和其他的免疫检查点,NKG2A<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞通过T细胞受体(T cell receptor, TCR)对人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-I类缺陷肿瘤起到杀伤作用,这个过程与经典的T细胞杀伤肿瘤细胞不同,BCa细胞表达HLA-ABC随疾病的进展而逐渐减少,提示靶向TCR具有抗肿瘤的作用。该研究还发现肿瘤细胞表达HLA-E时,NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞杀伤作用被抑制,阻断NKG2A后可部分恢复NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞对BCa细胞的杀伤作用。

目前认为,TME中的ECM分子及其受体在调控BCa免疫治疗方面具有重要作用。一项II期单臂临床试验CheckMate 275<sup>[59]</sup>结果显示,转移性BCa患者接受纳武利尤单抗治疗后,EMT/基质标签基因FLNA、EMP3、CALD1、FN1、FOXC2、LOX、FBN1和TNC表达显著升高,同时,高CD8<sup>+</sup>T细胞浸润和低EMT/基质特征,可提高纳武利尤单抗的最高反应率、PFS率和OS率;相反,低CD8<sup>+</sup>T细胞浸润与高EMT/基质特征同时存在的患者,PFS率和OS率显著降低,表明TME的基质可抑制肿瘤T细胞浸润,进而促进

肿瘤细胞ICI耐药发生。在另一项研究<sup>[60]</sup>中, 纤维细胞转化生长因子- $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 过表达的晚期BCa患者对阿特珠单抗治疗耐药, 且与免疫治疗的不良反应显著相关, 进一步研究发现, 阻断TGF- $\beta$ 可抑制纤维细胞增殖, 且抗PD-L1的反应率达到70%, 而单用抗PD-L1治疗的反应率仅为10%, 表明基质TGF- $\beta$ 高表达抑制T细胞浸润, 促使晚期MIBC进展为免疫抑制。

在一项阿特珠单抗新辅助治疗且以顺铂为基础治疗MIBC患者的多中心研究<sup>[61]</sup>中, 血浆ctDNA与患者的总反应率密切相关。在该项目中, 治疗前63%的患者为ctDNA阳性, 且与肿瘤浸润性免疫细胞 (免疫细胞 $\geq 5\%$ ,  $P=0.008$ ) 和肿瘤细胞 (肿瘤细胞 $\geq 5\%$ ,  $P=0.007$ ) 中PD-L1的表达呈正相关。接受新辅助治疗后, 47%的患者呈现ctDNA阳性。新辅助治疗后患者ctDNA的状态与手术样本中淋巴结浸润及T分期显著相关, 而与PD-L1表达无显著相关性。部分患者在接受新辅助治疗后ctDNA转阴性, ctDNA持续阳性的患者复发率显著升高, 其中ctDNA阳性且PD-L1阴性的患者预后最差。进一步通过癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库比对分析发现, ctDNA阳性的转录本富集在免疫信号转导通路上, 主要来自髓系细胞系 (CD14、CD83、CD86、FCGR3B、CD163和CXCL8/IL8) 和B/浆细胞系 (TNFSF13B/BAFF、JCHAIN和SLAMF7)。进一步分析证实, ctDNA阳性患者的肿瘤免疫浸润主要由单核细胞、中性粒细胞、M1巨噬细胞和树突状细胞等髓系亚群构成。因此, ctDNA在预测免疫治疗反应中具有重要作用, 靶向ctDNA在改善患者免疫治疗反应中具有潜在的应用价值。

## 2.5 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 治疗

除了单纯或联合免疫治疗方法外, ADC的应用也是新辅助治疗研究的热点。ADC采用特定的连接分子将抗体与小分子细胞毒药物偶联, 抗体起到特定的靶向作用, 而小分子细胞毒药物则起到杀伤细胞的作用, 最初由于偶联技术、靶向性、有效性等的局限性, ADC在血液中不稳定,

导致致死性事件发生。随着技术的改进, 包括抗体、细胞毒药物及连接分子的改进, ADC重新被应用于临床, 且在BCa治疗中取得了良好成效。

目前被美国FDA批准应用于临床治疗癌症的ADC包括靶向Nectin-4的恩诺单抗 (enfortumab vedotin, EV) 和靶向Trop-2的戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG)。在EV-101治疗转移性UC的I期临床试验<sup>[62]</sup>中, 无论患者是否有过化疗史, 转移性UC患者对EV普遍可耐受, 且对EV单药治疗的总反应率达到43%, 中位OS为12.3个月, 显著长于抗PD-L1治疗的中位OS (10.3个月)。在一项随机的III期临床试验<sup>[63]</sup>中, EV单药治疗组的OS为12.88个月, 高于化疗组 (8.97个月), 且EV组的PFS也更长, 在既往接受过铂类药物和ICI治疗的患者中, EV也显示出生存获益, 与化疗组相比, EV组患者的死亡率降低了30%, 且PFS、总缓解率和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 也优于化疗组。Trop-2蛋白在许多上皮癌症 (如乳腺癌、宫颈癌和结直肠癌) 细胞中高表达, 且存在于正常的尿路上皮和83%的UC细胞中<sup>[64]</sup>。SG是二代ADC, 对多种实体肿瘤疗效较好, 且患者耐受性良好。在一项I期临床试验中, BCa患者对SG治疗剂量的反应率为30%, Bardia等<sup>[65]</sup>关于SG的安全性和药代动力学研究显示, SG在最佳治疗剂量10 mg/kg下, BCa患者获得了良好的疗效。此外, 对铂类药物化疗耐药的晚期BCa患者对SG仍有反应, PFS从6.7个月延长至8.2个月, 而OS则从7.5个月延长到11.4个月<sup>[66]</sup>。一项正在进行的随机III期临床试验 (NCT04527991) 对既往有铂类药物和抗PD-1/PD-L1治疗的患者进行了SG与单药化疗 (紫杉醇、多西他赛或长春花碱) 的比较, 旨在评估转移性或局部晚期不可切除的UC患者的OS。此外, SG和EV联合治疗的临床试验 (NCT04724018) 也在进行中。

在早期UC中人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的表达水平显著升高, 且随着疾病进展而增加, 而正常尿路上皮组织中的表达水平较低, 甚至不表达, 因此, HER2是治疗BCa的重要靶点。2023年美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统肿瘤分

会年会发布了一系列ADC联合治疗的结果,提示ADC联合ICI治疗BCa有非常好的客观缓解率(objective response rate, ORR)。维迪西妥单抗是一种国内自主研发的靶向HER2的ADC。在一项单臂、多中心的Ⅲ期临床研究RC48-C005(NCT03507166)<sup>[67]</sup>中,对于既往接受一线标准化疗后失败的HER2过表达局部晚期UC患者,维迪西妥单抗的治疗在中位随访20.3个月后,患者的ORR达到51.2%,中位PFS和OS分别达到6.9和13.9个月。在维迪西妥单抗的临床研究RC48-C009<sup>[68]</sup>中,针对后线治疗比例更高的患者,维迪西妥单抗仍能达到50%的ORR和76.6%的DCR, mPFS与mOS分别达到5.1和14.2个月。在另一项 I B/II 期临床研究RC48-C014中,维迪西妥单抗联合PD-1单抗治疗转移性UC患者的ORR超过了70%,中位PFS达9.2个月,HER2免疫组织化学检测结果为3+患者亚组的ORR更是达到100%,且安全性较其他ADC也具有优势<sup>[69]</sup>。

### 3 结语

BCa起病隐匿,早期BCa通过局部电切联合膀胱灌注化疗,患者预后较好;MIBC发展快,恶性程度高,一线治疗主要有化疗、免疫治疗等。ADC作为新兴的新辅助治疗用药,使患者具有较高的ORR,可能是综合治疗BCa的新趋势。随着对BCa的深入研究,晚期BCa的治疗选择越来越多,然而为了能够使患者临床获益更多,需要加大对基础、临床研究的投入。虽然目前BCa的临床研究还处于初步阶段,但随着对BCa分子生物学特性和临床转化研究的深入,BCa的发病机制将会得到更为清晰的阐述,其诊治手段也进一步丰富,有望改善BCa患者的临床预后。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

### [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.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5–29.
- [3] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590.
- [5] LOTAN Y, RAMAN J D, KONETY B, et al. Urinary analysis of *FGFR3* and *TERT* gene mutations enhances performance of cxbladder tests and improves patient risk stratification [J]. *J Urol*, 2022, 209(4):762–772.
- [6] ZHANG B F, JIA P L, WANG J Y, et al. Integrated analysis of racial disparities in genomic architecture identifies a trans-ancestry prognostic subtype in bladder cancer [J]. *Mol Oncol*, 2022. [Online ahead of print]
- [7] MERTENS L S, CLAPS F, MAYR R, et al. Prognostic markers in invasive bladder cancer: *FGFR3* mutation status versus P53 and Ki-67 expression: a multi-center, multi-laboratory analysis in 1058 radical cystectomy patients [J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(3): 110. e1–110. e9.
- [8] LIU Z P, ZENG H, JIN K F, et al. TIGIT and PD-1 expression atlas predicts response to adjuvant chemotherapy and PD-L1 blockade in muscle-invasive bladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(9): 1310–1317.
- [9] SHI M J, FONTUGNE J, MORENO-VEGA A, et al. *FGFR3* mutational activation can induce luminal-like papillary bladder tumor formation and favors a male sex bias [J]. *Eur Urol*, 2023, 83(1): 70–81.
- [10] XIA Y, WANG X, LIU Y, et al. PKM2 is essential for bladder cancer growth and maintenance [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): 571–585.
- [11] GALLO D, YOUNG J T F, FOURTOUNIS J, et al. *CCNE1* amplification is synthetic lethal with PKMYT1 kinase inhibition [J]. *Nature*, 2022, 604(7907): 749–756.
- [12] FU S Q, YAO S Y, YUAN Y, et al. Multicenter phase II trial of the WEE1 inhibitor adavosertib in refractory solid tumors harboring *CCNE1* amplification [J]. *J Clin Oncol*, 2022. [Online ahead of print]
- [13] ZHANG C, YANG T. Long non-coding RNA LINC00473 promotes breast cancer progression via miR-424-5p/*CCNE1* pathway [J]. *Protein Pept Lett*, 2023, 30(1): 72–84.
- [14] YAO S Y, MERIC-BERNSTAM F, HONG D, et al. Clinical characteristics and outcomes of phase I cancer patients with *CCNE1* amplification: MD Anderson experiences [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8701.
- [15] BELLMUNT J, KIM J, REARDON B, et al. Genomic predictors of good outcome, recurrence, or progression in high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(20): 4476–4486.
- [16] DENEKA A Y, BACA Y, SEREBRIISKII I G, et al. Association of *TP53* and *CDKN2A* mutation profile with tumor mutation burden in head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(9): 1925–1937.
- [17] HARTMANN A, MOSER K, KRIEGMAIR M, et al. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the

- bladder in patients with papillary urothelial carcinoma [ J ] . *Am J Pathol*, 1999, 154(3): 721–727.
- [ 18 ] BARTOLETTI R, CAI T, NESI G, et al. Loss of P16 expression and chromosome 9p21 LOH in predicting outcome of patients affected by superficial bladder cancer [ J ] . *J Surg Res*, 2007, 143(2): 422–427.
- [ 19 ] TRYBEK T, KOWALIK A, GÓŹDŹ S, et al. Telomeres and telomerase in oncogenesis [ J ] . *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1015–1027.
- [ 20 ] VERMA S, SHANKAR E, LIN S, et al. Identification of key genes associated with progression and prognosis of bladder cancer through integrated bioinformatics analysis [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 5931.
- [ 21 ] XU Y J, ZENG H, JIN K F, et al. Immunosuppressive tumor-associated macrophages expressing interleukin-10 conferred poor prognosis and therapeutic vulnerability in patients with muscle-invasive bladder cancer [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e003416.
- [ 22 ] MA Z K, LI X D, MAO Y Z, et al. Interferon-dependent SLC14A1+ cancer-associated fibroblasts promote cancer stemness via WNT5A in bladder cancer [ J ] . *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1550–1565. e7.
- [ 23 ] ZHANG Z, LIANG Z J, LI D, et al. Development of a CAFs-related gene signature to predict survival and drug response in bladder cancer [ J ] . *Hum Cell*, 2022, 35(2): 649–664.
- [ 24 ] LIU L L, HOU Y X, DENG C Q, et al. Single cell sequencing reveals that CD39 inhibition mediates changes to the tumor microenvironment [ J ] . *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6740.
- [ 25 ] LIU Y D, ZHANG Q M, XING B C, et al. Immune phenotypic linkage between colorectal cancer and liver metastasis [ J ] . *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 424–437. e5.
- [ 26 ] JI Q, ZHOU L H, SUI H, et al. Primary tumors release ITGBL1-rich extracellular vesicles to promote distal metastatic tumor growth through fibroblast-niche formation [ J ] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1211.
- [ 27 ] DU T C, ZHANG K, ZHANG Z B, et al. ITGBL1 transcriptionally inhibited by JDP2 promotes the development of pancreatic cancer through the TGF-beta/Smad pathway [ J ] . *Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol*, 2022, 55: e11989.
- [ 28 ] PETERSON C M, HELTERBRAND M R, HARTGERINK J D. Covalent capture of a collagen mimetic peptide with an integrin-binding motif [ J ] . *Biomacromolecules*, 2022, 23(6): 2396–2403.
- [ 29 ] HAAG S L, SCHIELE N R, BERNARDS M T. Enhancement and mechanisms of MC3T3-E1 osteoblast-like cell adhesion to albumin through calcium exposure [ J ] . *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(2): 492–502.
- [ 30 ] LAFORGUE L, FERTIN A, USSON Y, et al. Efficient deformation mechanisms enable invasive cancer cells to migrate faster in 3D collagen networks [ J ] . *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7867.
- [ 31 ] DU G F, PATZELT S, VAN BEEK N, et al. Mucous membrane pemphigoid [ J ] . *Autoimmun Rev*, 2022, 21(4): 103036.
- [ 32 ] ZHENG R, DU M L, GE Y Q, et al. Identification of low-frequency variants of UGT1A3 associated with bladder cancer risk by next-generation sequencing [ J ] . *Oncogene*, 2021, 40(13): 2382–2394.
- [ 33 ] WALTER V, DEGRAFF D J, YAMASHITA H. Characterization of laminin-332 gene expression in molecular subtypes of human bladder cancer [ J ] . *Am J Clin Exp Urol*, 2022, 10(5): 311–319.
- [ 34 ] PICHLER R, TULCHINER G, FRITZ J, et al. Urinary UBC rapid and NMP22 test for bladder cancer surveillance in comparison to urinary cytology: results from a prospective single-center study [ J ] . *Int J Med Sci*, 2017, 14(9): 811–819.
- [ 35 ] HENTSCHEL A E, BEIJERT I J, BOSSCHIETER J, et al. Bladder cancer detection in urine using DNA methylation markers: a technical and prospective preclinical validation [ J ] . *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 19.
- [ 36 ] OSSOLIŃSKI K, RUMAN T, COPIÉ V, et al. Metabolomic and elemental profiling of blood serum in bladder cancer [ J ] . *J Pharm Anal*, 2022, 12(6): 889–900.
- [ 37 ] SONG P, WU L R, YAN Y H, et al. Limitations and opportunities of technologies for the analysis of cell-free DNA in cancer diagnostics [ J ] . *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(3): 232–245.
- [ 38 ] XIAO Y, JU L G, QIAN K Y, et al. Non-invasive diagnosis and surveillance of bladder cancer with driver and passenger DNA methylation in a prospective cohort study [ J ] . *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e1008.
- [ 39 ] WITJES J A, BRUINS H M, CATHOMAS R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines [ J ] . *Eur Urol*, 2021, 79(1): 82–104.
- [ 40 ] PARK J C, CITRIN D E, AGARWAL P K, et al. Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer [ J ] . *Curr Probl Cancer*, 2014, 38(3): 80–108.
- [ 41 ] KOBAYASHI K, MATSUMOTO H, MISUMI T, et al. The efficacy of trimodal chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin as a bladder-preserving strategy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a single-arm phase II study [ J ] . *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(10): 1201–1207.
- [ 42 ] QIU J L, ZHANG H F, XU D K, et al. Comparing long-term survival outcomes for muscle-invasive bladder cancer patients who underwent with radical cystectomy and bladder-sparing trimodality therapy: a multicentre cohort analysis [ J ] . *J Oncol*, 2022, 2022: 7306198.
- [ 43 ] ALATI A, FABIANO E, GEISS R, et al. Bladder preservation in older adults with muscle-invasive bladder cancer: a retrospective study with concurrent chemotherapy and twice-daily hypofractionated radiotherapy schedule [ J ] . *J Geriatr Oncol*, 2022, 13(7): 978–986.
- [ 44 ] MARCQ G, SOUHAMI L, CURY F L, et al. Phase 1 trial of atezolizumab plus trimodal therapy in patients with localized muscle-invasive bladder cancer [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(3): 738–741.
- [ 45 ] FUKUSHIMA H, YOSHIDA S, KIJIMA T, et al. Combination of cisplatin and irradiation induces immunogenic cell death



- and potentiates postirradiation anti-PD-1 treatment efficacy in urothelial carcinoma [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 535.
- [ 46 ] ALMARZOUQ A, KOOL R, AL BULUSHI Y, et al. Impact of sarcopenia on outcomes of patients treated with trimodal therapy for muscle invasive bladder cancer [ J ] . *Urol Oncol*, 2022, 40(5): 194. e15-194. e22.
- [ 47 ] PATIL G, BASU A. Emerging perioperative therapeutic approaches in muscle invasive bladder cancer [ J ] . *Ther Adv Urol*, 2022, 14: 17562872221134389.
- [ 48 ] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [ J ] . *Eur Urol*, 2022, 81(1): 50-61.
- [ 49 ] MIRON B, HOFFMAN-CENSITS J H, ANARI F, et al. Defects in DNA repair genes confer improved long-term survival after cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer [ J ] . *Eur Urol Oncol*, 2020, 3(4): 544-547.
- [ 50 ] GROENENDIJK F H, DE JONG J, FRANSEN VAN DE PUTTE E E, et al. *ERBB2* mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy [ J ] . *Eur Urol*, 2016, 69(3): 384-388.
- [ 51 ] LI Q, DAMISH A W, FRAZIER Z, et al. *ERCC2* helicase domain mutations confer nucleotide excision repair deficiency and drive cisplatin sensitivity in muscle-invasive bladder cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 977-988.
- [ 52 ] GIL-JIMENEZ A, VAN DORP J, CONTRERAS-SANZ A, et al. Assessment of predictive genomic biomarkers for response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer [ J ] . *Eur Urol*, 2023, 83(4): 313-317.
- [ 53 ] WANG M L, CHEN X L, TAN P, et al. Acquired semi-squamization during chemotherapy suggests differentiation as a therapeutic strategy for bladder cancer [ J ] . *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 1044-1059.e8.
- [ 54 ] PFISTER C, GRAVIS G, FLÉCHON A, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER trial [ J ] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(18): 2013-2022.
- [ 55 ] HALL E, HUSSAIN S A, PORTA N, et al. Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled BC2001 trial [ J ] . *Eur Urol*, 2022, 82(3): 273-279.
- [ 56 ] BASILE G, BANDINI M, GIBB E A, et al. Neoadjuvant pembrolizumab and radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer: 3-year median follow-up update of PURE-01 trial [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2022, 28(23): 5107-5114.
- [ 57 ] SYLVESTER R J, BRAUSI M A, KIRKELS W J, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder [ J ] . *Eur Urol*, 2010, 57(5): 766-773.
- [ 58 ] SALOMÉ B, SFAKIANOS J P, RANTI D, et al. NKG2A and HLA-E define an alternative immune checkpoint axis in bladder cancer [ J ] . *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 1027-1043.e9.
- [ 59 ] YOU S, KIM M, HOI X P, et al. Discoidin domain receptor-driven gene signatures as markers of patient response to anti-PD-L1 immune checkpoint therapy [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(10): 1380-1391.
- [ 60 ] 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.
- [ 61 ] SZABADOS B, KOCKX M, ASSAF Z J, et al. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder [ J ] . *Eur Urol*, 2022, 82(2): 212-222.
- [ 62 ] ROSENBERG J, SRIDHAR S S, ZHANG J S, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma [ J ] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(10): 1041-1049.
- [ 63 ] 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.
- [ 64 ] FAN Y, LI Q H, SHEN Q, et al. Head-to-head comparison of the expression differences of NECTIN-4, TROP-2, and HER2 in urothelial carcinoma and its histologic variants [ J ] . *Front Oncol*, 2022, 12: 858865.
- [ 65 ] BARDIA A, MAYER I A, DIAMOND J R, et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2141-2148.
- [ 66 ] FALTAS B, GOLDENBERG D M, OCEAN A J, et al. Sacituzumab govitecan, a novel antibody: drug conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma [ J ] . *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14(1): e75-e79.
- [ 67 ] SHENG X, YAN X, WANG L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43-51.
- [ 68 ] SENG X N, HE Z S, HAN W Q, et al. An open-label, single-arm, multicenter, phase II study of RC48 to evaluate and safety of subjects with HER2 overexpressing locally advanced or metastatic urothelial cancer (RC48-C009) [ R ] . *ASCO*, 2021: abstract 4584.
- [ 69 ] ZHOU L, XU H Y, LI S M, et al. Study RC48-C014: preliminary results of RC48-ADC combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [ J ] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(6\_suppl): 515.