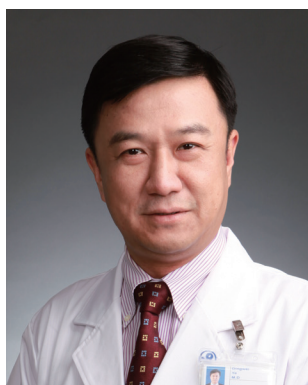


· 专家述评 ·



叶定伟，教授，博士生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院副院长、复旦大学前列腺肿瘤诊治研究中心主任、上海市抗癌协会理事长、上海市抗癌协会前列腺肿瘤诊治中心主任、中国抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会候任主任委员、中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)免疫治疗专家委员会副主任委员、CSCO常务理事和肾癌专家委员会副主任委员、中国抗癌协会家族遗传性肿瘤协作组副主任委员、《美国国立综合癌症网络(NCCN)肾癌诊治指南》(中国版)编写组副组长、《NCCN前列腺癌、膀胱癌和肾癌亚洲共识》第二版的编写专家委员会委员、中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组(UCOG)主任委员、国家卫计委全国县域医疗服务能力提升项目前列腺癌工作专家组牵头人、国家自然科学基金终审专家、中华医学科技奖评委、亚太前列腺癌学会(APPS)执行委员及亚洲冷冻治疗学会副主席，国家卫计委突出贡献医学专家，享受国务院政府特殊津贴。共主持国家级、省部级科研基金40余项，发表论文445篇(SCI论文213篇)。主编主译专著9本，发明专利7项。以第一完成人获上海市科技进步一等奖、教育部科技成果一等奖、上海市医学科技奖一等奖、中华医学奖二等奖及中国抗癌协会科技二等奖；2012年获国家科技进步一等奖(第三完成人)、吴阶平泌尿外科医学奖。此外，获上海市领军人才、上海市医学领军人才及上海市优秀学科带头人、全国卫生计生系统先进工作者称号。

免疫治疗在膀胱癌中的最新研究进展和未来展望

曹达龙，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〕 膀胱癌已成为泌尿男生殖系统中常见的恶性肿瘤。自1976年将卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin, BCG)膀胱灌注成功地用于非肌层浸润性膀胱癌治疗之后，膀胱癌的治疗未见显著进步，尤其是局部进展和转移性膀胱癌的治疗效果仍不理想。近年来，膀胱癌免疫治疗取得了重大突破，尤其是针对程序性细胞死亡分子1(programmed death-1, PD-1)、程序性细胞死亡分子配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)的免疫检查点抑制剂已被证实不仅具有良好的耐受性，而且能显著改善局部进展和晚期膀胱癌患者的预后。PD-1、PD-L1和CTLA-4抑制剂主要通过阻断负向调控信号，恢复T细胞活性，从而增强T细胞的抗肿瘤免疫应答。其他免疫治疗还包括嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)等也具有良好的发展前景。该研究将对免疫治疗在膀胱癌治疗中的作用机制、疗效等进行综述。

〔关键词〕 膀胱癌；免疫治疗；卡介苗；PD-1；PD-L1；CTLA-4

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.02.001

中图分类号: R737.14 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)02-0081-07

Advances and future prospects of immunotherapy in bladder cancer CAO Dalong, YE Dingwei (Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

[Abstract] Bladder cancer is one of the common genitourinary malignancies. Since the discovery of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the 1970s for non-muscle invasive bladder cancer, there have not been any major breakthrough drugs especially for locally advanced and metastatic bladder cancer. Recently, the immunotherapy for bladder cancer has made great breakthrough. Immune-checkpoint inhibitors targeting the programmed death 1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) pathways have shown significant long-term responses and tolerable safety profiles for locally advanced and metastatic bladder cancer. Inhibitors targeting PD-1, PD-L1 and CTLA-4 are mainly used to restore T cell activity by blocking negative regulation signal, and to enhance the anti-tumor activities of T cells. Other immunotherapies including chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy also have great prospects. In this review, the effect of immunotherapeutic agents and the mechanisms in the treatment of bladder cancer are summarized.

[Key words] Bladder cancer; Immunotherapy; BCG; PD-1; PD-L1; CTLA-4;

膀胱癌是泌尿男生殖系统中常见的恶性肿瘤, 已成为欧美国家的第九位常见恶性肿瘤^[1-2]。在中国, 近年来膀胱癌的发病率和病死率均呈逐步上升趋势^[3]。膀胱癌可发生于任何年龄, 高发于65岁以上的男性中, 男性与女性比为3:1~4:1。在临床上, 约70%的膀胱癌为非肌层浸润性膀胱癌, 30%为肌层浸润性膀胱癌。非肌层浸润性膀胱癌的特征是高复发率和低死亡率, 而肌层浸润性膀胱癌中约50%存在潜在致死性^[4]。

针对高危非肌层浸润性膀胱癌和膀胱原位癌的治疗, Morales等^[5]于1976年首次报道了膀胱内灌注卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin, BCG)治疗这类患者的疗效, 其完全缓解率(complete response, CR)可达70%~80%。至今, BCG治疗仍是这类患者疗效最好的治疗方式。但是在随后的数十年期间, 尤其是肌层浸润性、局部晚期和转移性膀胱癌的治疗并未取得重要进展。例如, 局部晚期和转移性膀胱癌患者接受MVAC或GC方案化疗后的客观总体反应率(objective response rate, ORR)为50%, 但是其中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为8和14个月^[6-8]。值得关注的是, 肿瘤免疫治疗在近年来得到了快速发展。尤其是对于膀胱癌的治疗, 免疫通路中相关位点的抑制剂如程

序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)抗体和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抗体的发现为局部进展和转移性膀胱癌的治疗带来了重大突破。

1 免疫制剂BCG

1.1 作用原理

1976年, Morales等^[5]首次报道BCG能有效地治疗膀胱癌。首先, BCG通过激活免疫系统和诱导炎症反应发挥抗肿瘤效应^[9]。例如, 在膀胱灌注BCG之后的数小时内, 可以在患者尿液里检测到大量的白细胞, 主要包括中性粒细胞以及少量的巨噬细胞和淋巴细胞^[10]; 在BCG治疗后的膀胱壁里即可检测到大量的免疫细胞^[11]。其次, BCG治疗还可通过诱导大量的细胞因子^[12]和趋化因子^[13]以激活免疫系统。另外, 在BCG治疗后的膀胱活检标本中可以发现黏膜表面上皮细胞的破坏, 黏膜下肉芽肿性炎症反应的形成, 以及肉芽肿周围淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的浸润^[14]。值得注意的是, 需要活的BCG才能激活免疫系统的抗肿瘤作用^[15], Biot等^[16]进一步证实了只有活的BCG才能招募T细胞至膀胱黏膜。不仅如此, BCG只有与肿瘤密切接触才能更好地发挥其疗效, 如通过经皮肾盂引流管注入BCG才能发挥其治疗上尿路的尿路上皮癌的疗效^[17], 以

及在膀胱灌注BCG之前切开膀胱颈或者行前列腺电切才能对前列腺导管尿路上皮癌起到治疗作用^[18]。

后来发现尿路上皮细胞(包括正常的和恶变的)亦在BCG发挥疗效的过程中起重要作用。首先,BCG通过其表面的纤连蛋白结合蛋白(fibronectin-binding protein, FAP)与纤连蛋白的结合以及纤连蛋白与尿路上皮细胞上整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的结合完成BCG与尿路上皮细胞结合,例如在动物模型中阻断纤连蛋白将延迟BCG的超敏反应和抗肿瘤效应^[19]。其次,膀胱癌细胞需要将BCG吞饮入细胞内,吞饮了BCG的膀胱癌细胞在炎症反应因子的辅助下分泌化学因子MDC、MCP-1、MCP-1a和IP-10,从而激活免疫反应^[13]。另外,BCG不仅能导致膀胱癌细胞分化减弱和细胞周期停止^[20],同时BCG的内化还能引起膀胱癌细胞的死亡^[21]。

1.2 临床应用

自从1976年Morales等^[5]首次报道了BCG能有效用于膀胱癌的治疗后,其在膀胱癌治疗中的有效性在后续的研究中进一步得到证实。Meta分析的结果显示,与单纯的经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)相比,术后联合膀胱灌注BCG能够降低膀胱癌的复发风险^[22-23]。另外,术后联合膀胱灌注BCG在降低膀胱癌复发风险上优于术后膀胱灌注化疗药物^[24-25]。更为重要的是,BCG还能降低膀胱癌进展至浸润性膀胱癌的风险^[26]。基于这些研究结果,欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)、美国泌尿外科协会(American Urological Association, AUA)和中国泌尿外科指南已将膀胱灌注BCG列为中高危非肌层浸润性膀胱癌的标准治疗。

膀胱灌注免疫制剂能够诱导机体的局部免疫反应,从而预防膀胱肿瘤的复发、进展。除了BCG以外,其他免疫制剂还包括膀胱灌注干扰素、匙孔虫咸血蓝蛋白等^[27-28]。

2 免疫检查点抑制剂

2.1 作用原理

基于癌症免疫监视理论的建立,科学界更

深刻地认识到免疫系统在癌症发生、发展中的重要作用,如通过免疫逃逸机制逃避免疫监视的肿瘤细胞克隆的增殖。在过去的五十多年里研究者们一直致力于主动重建免疫介导的肿瘤消亡,如肿瘤疫苗、细胞因子治疗、T细胞治疗和抗肿瘤特异性抗体。

抗肿瘤T细胞的活化需要抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)提呈肿瘤抗原与T细胞受体(T cell receptor, TCR)结合提供第一信号,同时需要APC和T细胞上共刺激分子及其受体结合提供的第二信号。因此,T细胞和APC细胞上共刺激分子和共抑制分子受体和配体的表达,调控着适应性免疫应答的活化、实施和终止。T细胞活化后将诱导性地表达共抑制分子受体,再与表达在APC细胞上的CTLA-4结合从而抑制T细胞的功能,并成为重要的免疫检查点之一^[29]。在抗原的持续刺激下(如在肿瘤中),另一个重要的免疫检查点分子PD-1将会诱导性地高表达并抑制T细胞的功能^[30]。正常情况下这些机制主要是保护正常组织在炎症反应中免受T细胞的攻击。在癌症患者体内虽能发现肿瘤特异性T细胞,但是它们的活性却处于抑制状态。例如,已有研究显示当T细胞遇到不表达共刺激分子和(或)高表达共抑制分子受体时,它们的活性将受到抑制^[31]。T细胞在肿瘤抗原的长期刺激下将高表达共抑制分子受体如PD-1和LAG-3,从而抑制T细胞的活化^[32]。另外,免疫抑制细胞亦广泛存在于肿瘤微环境中并高表达共抑制分子的受体和配体,从而抑制T细胞的活化和功能^[33]。因此,通过特异性的抗体阻断共抑制分子受体与配体的结合可能是克服免疫耐受的策略,从而反转T细胞的效应和杀伤肿瘤的活性^[34-35]。

2.2 在非肌层浸润性膀胱癌中的应用

正在开展的膀胱灌注免疫制剂治疗BCG治疗失败的非肌层浸润性膀胱癌的临床试验包括:膀胱灌注VPM1002BC(NCT02371447)、膀胱灌注CG0070(NCT02365818)、膀胱内联合灌注BCG和ALT-803(NCT03022825)、膀胱灌注BCG联合PANVAC(NCT02015104)和膀

膀胱灌注rAd-IFN/Syn3(NCT02773849)等。目前正在开展的膀胱灌注免疫检查点抑制剂的临床试验主要有膀胱灌注派姆单抗(Pembrolizumab)联合BCG治疗高危的BCG难治性非肌层浸润性膀胱癌(NCT02808143), 以及比较阿替珠单抗(Atezolizumab)单药与阿替珠单抗联合BCG治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的疗效(NCT02792192)等。

2.3 在局部进展和转移性膀胱癌中的应用

目前已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)批准用于治疗铂类化疗失败的局部进展和转移性膀胱癌的免疫检查点抑制剂包括阿替珠单抗、派姆单抗和纳武单抗(Nivolumab)等。同时阿替珠单抗和派姆单抗还被FDA批准用于不适合铂类化疗患者的一线治疗。

阿替珠单抗是一种高亲和力的人源单克隆抗程序性细胞死亡分子配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抗体, 通过影响肿瘤细胞和肿瘤周围浸润的免疫细胞的PD-L1与PD-1的作用, 从而激活T细胞。基于阿替珠单抗在Ia期临床试验(PCD4989, ClinicalTrials.gov, NCT01375842)中的疗效^[36], 阿替珠单抗于2014年被FDA定为肿瘤治疗的重大突破性药物。2015年更新的数据^[37]显示, 阿替珠单抗的疗效与PD-L1的表达相关, 在PD-L1表达量大于等于5%的患者中ORR可达到50%, 但在PD-L1表达量低的患者中ORR只能达到17%。PD-L1表达量大于等于5%和小于5%的患者的PFS分别为6和1个月。令人鼓舞的是, 中位响应时间在该项研究中尚未达到, 随访14个月时在PD-L1表达量大于等于5%的患者里中位OS亦尚未达到, 在PD-L1表达量小于5%的患者中阿替珠单抗治疗的中位OS与化疗相似为8个月, 但是不良反应比化疗轻。基于这些结果, 研究者开展了一项单臂II期多中心的临床试验(IMvigor 210, ClinicalTrials.gov, NCT02108652)用于评估阿替珠单抗在铂类化疗无效患者的一线治疗和膀胱癌的挽救性治疗中的疗效。2016年, 这项试验的更新数据显示, 在挽救性治疗中84%的患者出现了治疗响应, PD-L1表达量大于等于

5%的患者的ORR为26%, 而PD-L1表达量小于5%的患者的ORR为8%~10%; 所有受试者的中位PFS为2.1个月, PD-L1表达量大于等于5%和小于5%的患者的中位OS为11.4和8.8个月, 所有患者的OS为7.9个月^[38]。目前, 一项III期的评价单药阿替珠单抗对比化疗在二线和三线治疗中疗效差异的研究显示^[39], 在PD-L1高表达的人群中OS和ORR在阿替珠单抗与化疗组之间没有明显差异, 但是阿替珠单抗组的响应时间明显长于化疗组(分别为15.9和8.3个月), 同时阿替珠单抗组发生3/4级不良反应明显少于化疗组。

派姆单抗是另一种阻断PD-1与PD-L1结合的抗PD-1抗体。Nakanishi等^[40]已报道PD-L1表达量增加与膀胱癌患者的预后相关。在评估派姆单抗疗效和安全性的非盲开放的I期临床试验中(KEYNOTE-012, ClinicalTrials.gov, NCT01848834), 64.2%的患者为PD-L1阳性, ORR和CR分别为28%和9%, 中位PFS和OS分别为2.0和12.7个月, 60.6%的患者发生了药物相关的不良反应, 但是3~4级的不良反应只发生在5例患者中^[41]。基于此, 一项II期临床试验(KEYNOTE-052, ClinicalTrials.gov, NCT02335424)用于评价派姆单抗在未接受过任何全身治疗(或完成基于铂类化疗后已超过12个月)和不适合铂类为基础的化疗的晚期尿路上皮癌和肌层浸润性膀胱癌中的疗效已开展。同时, 一项随机的全球多中心的III期临床试验(KEYNOTE-045, ClinicalTrials.gov, NCT02256436)亦在进行中, 用于比较单药派姆单抗与化疗(联合紫杉醇、多西他赛和长春氟宁)在膀胱癌二线和三线治疗中的差异。

纳武单抗亦是一种抗PD-1单克隆抗体。已开展的临床试验(CheckMate 032, ClinicalTrials.gov, NCT01928394)主要评价纳武单抗在铂类化疗后病情进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌中的疗效。相关数据显示^[42], 78例患者接受了纳武单抗的治疗, 其客观反应率为24.4%, 其中5例完全缓解(6%), 14例部分缓解(18%), 22例病情稳定(28%), 30例病情进展(38%); 中位PFS和中位OS分别为2.8和9.7个月。

伊匹单抗(Ipilimumab)是靶向CTLA-4的单克隆抗体。CTLA-4与APC结合后将抑制T细胞的活性。伊匹单抗最初主要用于治疗转移性黑色素瘤患者并改善了该类患者的疗效。一项伊匹单抗联合GC化疗一线治疗转移性尿路上皮癌的Ⅱ期多中心临床研究结果显示^[43], ORR为69%, 1年的OS为61%, 联合伊匹单抗治疗后提高了22%的患者治疗反应, 较既往的研究疗效有所提高。伊匹单抗治疗还可以提高CD4⁺T淋巴细胞的数量, 但不能减少抑制性T淋巴细胞, 其作用机制仍不明确, 仍需要进一步临床研究。

3 其他免疫治疗

嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)是指利用基因工程改造技术使患者的T细胞表达嵌合抗原受体, 它主要由细胞膜外抗原结合区和细胞内信号转导区两部分通过多肽接头及跨膜区构成。膜外区能特异地识别并结合肿瘤细胞表面抗原, 而不受MHC的限制。与其他基于T细胞的治疗方法相比, CAR-T具有以下优势: ① 使用患者自体细胞降低了排异反应风险; ② 多种细胞表面分子均可成为嵌合抗原受体潜在靶点。CAR-T目前在血液肿瘤治疗中已取得良好的疗效。目前针对CAR-T治疗膀胱癌的临床研究正在开展中, 已注册的研究包括在现有治疗方法失败的局部进展或转移性膀胱癌中评价CAR-T治疗疗效及安全性的Ⅰ、Ⅱ期临床研究(NCT03185468)等。

4 展望

已有的或者正在进行的免疫治疗临床研究已实现局部进展或转移性膀胱癌一线治疗、二线治疗、维持治疗、辅助治疗以及非肌层浸润性膀胱癌灌注治疗的全覆盖。一线治疗包括在未接受治疗的局部进展或转移性尿路上皮癌中, 评估Durvalumab单药、Durvalumab与Tremelimumab联合用药以及吉西他滨联合铂类标准化疗疗效的研究(NCT02516241), 评估派姆单抗单药、派姆单抗与标准化疗(吉西他滨联合铂类)联合用药疗效的临床研究(NCT02853305), 评估阿替珠单抗单药、阿替珠单抗与标准化疗(吉西他滨联合

铂类)联合用药疗效的研究(NCT02807636)等。二线治疗的临床研究包括在铂类一线化疗失败的患者中评估阿替珠单抗对比其他化疗(包括多西他赛、紫杉醇等)疗效的试验(NCT02302807), 评估纳武单抗单药对比纳武单抗与伊匹单抗联合用药疗效的Ⅱ期临床研究(NCT01928394), 以及一项Ⅰb期临床研究评估派姆单抗与B-701(一种抗FGFR3)联合用药二线治疗铂类化疗失败患者的疗效(NCT02925533)等。辅助治疗包括评价纳武单抗单药与纳武单抗联合Urelumab用药治疗无法使用铂类的肌层浸润性膀胱癌的疗效(NCT02845323)。维持治疗主要是一项Ⅲ期研究(NCT02603432), 即在接受4~6个周期吉西他滨联合铂类化疗后无进展的膀胱癌患者中评估Avelumab对比最佳支持治疗对患者OS的影响等。目前正在开展的膀胱灌注免疫检查点抑制剂的临床试验主要有膀胱灌注派姆单抗联合BCG治疗高危的BCG难治性非肌层浸润性膀胱癌(NCT02808143)等。

目前, 国内正在开展和参与的膀胱癌免疫治疗临床试验主要包括: ① 在具有高危浸润性尿路上皮癌(T₃₋₄或者N₊)的患者中比较纳武单抗和安慰剂辅助治疗疗效的Ⅲ期研究(方案编号CA209274); ② 在全膀胱切除术后的患者(T₂₋₄或者N₊)中评价阿替珠单抗作为辅助治疗疗效的Ⅲ期研究(方案编号WO29636); ③ 在未接受过治疗的局部进展或转移性尿路上皮癌(Ⅳ期)中, 评估Durvalumab单药、Durvalumab与Tremelimumab联合用药以及吉西他滨联合铂类标准化疗疗效的研究(NCT02516241); ④ 在未接受过治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中比较阿替珠单抗单药以及阿替珠单抗与含铂化疗联合用药疗效的Ⅲ期研究(NCT02807636); ⑤ 在PD-L1阳性的局部晚期或转移性膀胱尿路上皮癌中评价抗PD-1单克隆抗体BGB-A317注射液的有效性和安全性Ⅱ期研究(方案编号BGB-A317-204); ⑥ 阿替珠单抗二线治疗局部晚期或转移性尿路上皮或非上皮癌的临床研究(方案编号WO29983)。

近年来, 免疫治疗的兴起打破了自20世纪70年代膀胱灌注BCG成功应用于非肌层浸润性

膀胱癌后膀胱癌研究和治疗停滞不前的状态, 同时也将改写晚期膀胱癌的标准治疗模式。然而, 免疫治疗在膀胱癌中获得重大突破的同时, 也面临着一些挑战和问题, 比如说为什么一些患者对免疫治疗有响应, 而另一些患者对免疫治疗完全没响应。目前用于预测患者是否对免疫治疗有响应的标志包括PD-L1的表达量、膀胱癌的luminal和basal分型、肿瘤的突变负荷、基因标签、ECOG评分以及转移的器官等^[44]。因此, 未来的研究应更加深入地探索影响抗肿瘤免疫反应的因素, 以进一步提高免疫治疗在膀胱癌中的疗效。同时, 应积极寻找能有效预测免疫治疗疗效的分子标志物, 以及探索特异性更高、不良反应更少的免疫治疗策略。

【参 考 文 献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7–30.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): 359–386.
- [3] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析 [J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89–95.
- [4] MARCOS-GRAGERA R, MALLONE S, KIEMENEY L A, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: results of the population-based study EUROCARE-5 [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(15): 2217–2230.
- [5] MORALES A, EIDINGER D, BRUCE A W. Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors [J]. J Urol, 1976, 116(2): 180–183.
- [6] ABIDA W, BAJORIN D F, ROSENBERG J E. First-line treatment and prognostic factors of metastatic bladder cancer for platinum-eligible patients [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(2): 319–328.
- [7] VON DER MAASE H, HANSEN S W, ROBERTS J T, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(17): 3068–3077.
- [8] GIANNATEMPO P, POND G R, SONPAVDE G, et al. The impact of adding Taxanes to gemcitabine and platinum chemotherapy for the first-line therapy of advanced or metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Urol, 2016, 69(4): 624–633.
- [9] OLD L J, CLARKE D A, BENACERRAF B. Effect of Bacillus Calmette–Guerin infection on transplanted tumours in the mouse [J]. Nature, 1959, 184(Suppl 5): 291–292.
- [10] DE BOER E C, DE JONG W H, VAN DER MEIJDEN A P, et al. Presence of activated lymphocytes in the urine of patients with superficial bladder cancer after intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette–Guerin [J]. Cancer Immunol Immunother, 1991, 33(6): 411–416.
- [11] BOHLE A, GERDES J, ULMER A J, et al. Effects of local Bacillus Calmette–Guerin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall [J]. J Urol, 1990, 144(1): 53–58.
- [12] ETO M, KOGA H, NOMA H, et al. Importance of urinary interleukin-18 in intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette–Guerin for superficial bladder tumors [J]. Urol Int, 2005, 75(2): 114–118.
- [13] LUO Y, CHEN X, O'DONNELL M A. Mycobacterium Bovis Bacillus Calmette–Guerin (BCG) induces human CC- and CXC-chemokines *in vitro* and *in vivo* [J]. Clin Exp Immunol, 2007, 147(2): 370–378.
- [14] LAGE J M, BAUER W C, KELLEY D R, et al. Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder Biopsies in Bacillus Calmette–Guerin treatment of superficial bladder cancer [J]. J Urol, 1986, 135(5): 916–919.
- [15] KELLEY D R, RATLIFF T L, CATALONA W J, et al. Intravesical Bacillus Calmette–Guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of Bacillus Calmette–Guerin viability on treatment results [J]. J Urol, 1985, 134(1): 48–53.
- [16] BIOT C, RENTSCH C A, GSPONER J R, et al. Preexisting BCG-specific T cells improve intravesical immunotherapy for bladder cancer [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(137): 137–172.
- [17] JOUDI F N, CRANE C N, O'DONNELL M A. Minimally invasive management of upper tract urothelial carcinoma [J]. Curr Urol Rep, 2006, 7(1): 23–30.
- [18] PALOU J, WOOD D, BOCHNER B H, et al. ICUD–EAU international consultation on bladder cancer 2012: urothelial carcinoma of the prostate [J]. Eur Urol, 2013, 63(1): 81–87.
- [19] KAVOUSSI L R, BROWN E J, RITCHEY J K, et al. Fibronectin-mediated Calmette–Guerin Bacillus attachment to murine bladder mucosa. Requirement for the expression of an antitumor response [J]. J Clin Invest, 1990, 85(1): 62–67.
- [20] CHEN F, ZHANG G, IWAMOTO Y, et al. BCG directly induces cell cycle arrest in human transitional carcinoma cell lines as a consequence of integrin cross-linking [J]. BMC Urol, 2005, 5: 8.
- [21] POOK S H, RAHMAT J N, ESUVARANATHAN K, et al. Internalization of mycobacterium bovis, Bacillus Calmette–Guerin, by bladder cancer cells is cytotoxic [J]. Oncol Rep, 2007, 18(5): 1315–1320.
- [22] HAN R F, PAN J G. Can intravesical Bacillus Calmette–Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials [J]. Urology, 2006, 67(6): 1216–1223.
- [23] SHELLEY M D, KYNASTON H, COURT J, et al. A systematic review of intravesical Bacillus Calmette–Guerin plus

- transurethral resection vs transurethral resection alone in T_a and T₁ bladder cancer [J]. BJU Int, 2001, 88(3): 209–216.
- [24] SHANG P F, KWONG J, WANG Z P, et al. Intravesical Bacillus Calmette–Guerin versus epirubicin for T_a and T₁ bladder cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(5): D6885.
- [25] SHELLEY M D, WILT T J, COURT J, et al. Intravesical Bacillus Calmette–Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials [J]. BJU Int, 2004, 93(4): 485–490.
- [26] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P, LAMM D L. Intravesical Bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials [J]. J Urol, 2002, 168(5): 1964–1970.
- [27] O'DONNELL M A, LILLI K, LEOPOLD C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination Bacillus Calmette–Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer [J]. J Urol, 2004, 172(3): 888–893.
- [28] LAMM D L, DEHAVEN J I, RIGGS D R. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer: laboratory and clinical studies [J]. Eur Urol, 2000, 37(Suppl 3): 41–44.
- [29] KRUMMEL M F, ALLISON J P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. J Exp Med, 1995, 182(2): 459–465.
- [30] 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.
- [31] PROBST H C, LAGNEL J, KOLLIAS G, et al. Inducible transgenic mice reveal resting dendritic cells as potent inducers of CD8+ T cell tolerance [J]. Immunity, 2003, 18(5): 713–720.
- [32] YI J S, COX M A, ZAJAC A J. T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion [J]. Immunology, 2010, 129(4): 474–481.
- [33] LINDAU D, GIELEN P, KROESEN M, et al. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells [J]. Immunology, 2013, 138(2): 105–115.
- [34] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443–2454.
- [35] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J]. Nature, 2014, 515(7528): 568–571.
- [36] POWLES T, EDER J P, FINE G D, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. Nature, 2014, 515(7528): 558–562.
- [37] PETRYLAK D P, POWLES T, BELLMUNT J, et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): Updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC) [C] // ASCO Annual Meeting Proceedings, 2015, 33(15_suppl): 4501.
- [38] HOFFMAN-CENSITS J H, GRIVAS P, VAN DER HEIJDEN M S, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) [C] // ASCO Annual Meeting Proceedings, 2016, 34(2_suppl): 355.
- [39] POWLES T, DURAN I, VAN DER HEIJDEN M S, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet, 2017. [Epub ahead of print].
- [40] NAKANISHI J, WADA Y, MATSUMOTO K, et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers [J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(8): 1173–1182.
- [41] PLIMACK E R, BELLMUNT J, GUPTA S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012 [C]. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2015, 33(15_suppl): 4502.
- [42] SHARMA P, CALLAHAN M K, BONO P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1590–1598.
- [43] GALSKEY M D, WANG H, HAHN N M, et al. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer and impact of DNA damage response gene mutations on outcomes [J]. Eur Urol, 2017, pii: S0302-2838(17): 31033. [Epub ahead of print].
- [44] FARINA M S, LUNDGREN K T, BELLMUNT J. Immunotherapy in urothelial cancer: recent results and future perspectives [J]. Drugs, 2017, 77(10): 1077–1089.

(收稿日期: 2017-11-05 修回日期: 2018-01-15)