

• 综述 •

免疫治疗时代下膀胱癌保膀胱治疗的研究进展*

刘天遥¹ 孙影¹ 杨荣¹ 郭宏骞¹

[摘要] 膀胱癌是全球高发的恶性肿瘤之一,其中肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)患者的预后较差。新辅助治疗后的根治性膀胱切除加盆腔淋巴结清扫术是 MIBC 的标准治疗方案。然而,根治术造成的身体创伤和围术期并发症使患者的生活质量严重受损。各种保膀胱治疗策略逐渐成为无法耐受手术或拒绝手术患者的有效替代方案。免疫治疗具有疗效持久和高耐受性的优点,极大地改变了膀胱癌的治疗现状。免疫治疗的应用可能会显著提升保膀胱治疗的成功率。本文就常规保膀胱治疗方案和基于免疫治疗联合保膀胱治疗策略相关进展进行综述。

[关键词] 膀胱癌;肌层浸润性膀胱癌;保膀胱治疗;免疫治疗;标志物

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.03.014

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Advances in bladder-preserving therapy for bladder cancer in the era of immunotherapy

LIU Tianyao SUN Ying YANG Rong GUO Hongqian

(Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: YANG Rong, E-mail: doctoryr@gmail.com

Abstract Bladder cancer is one of the common malignant tumors worldwide, among which patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC) have a poor prognosis. Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection after neoadjuvant therapy is the standard treatment for MIBC. However, the physical trauma and perioperative complications caused by radical surgery have seriously impaired the quality of life of patients. Various bladder-preserving treatment strategies have emerged as effective alternatives for patients who cannot tolerate surgery or refuse surgery. Immunotherapy, with the advantages of long-lasting efficacy and high tolerability, has dramatically changed the treatment of bladder cancer. The application of immunotherapy may significantly improve the success rate of bladder-preserving treatment. This paper reviews the progress in conventional bladder-preserving treatment and immunotherapy-based combined bladder-preserving treatment strategies.

Key words bladder cancer; muscle invasive bladder cancer; bladder-preserving treatment; immunotherapy; biomarker

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,也是全球男性发病率排名第六和癌症相关死亡率第九的癌种。其高发病率、复发率和死亡率对全球公共卫生健康构成了严重威胁。根据肿瘤的浸润深度,可将膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)。对于 MIBC,标准治疗策略为新辅助化疗后进行根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)加双侧盆腔淋巴结清扫术(pelvic lymph node dissection,

PLND)^[1]。然而,根治术造成的身体创伤和围术期并发症使患者的生活质量(quality of life, QoL)严重受损,并可能导致严重的心理健康问题。此外,膀胱癌多发于老年人,这一患者群体因相对较弱的身体状态而增加了手术风险,有可能引发更多、更严重的并发症,甚至成为手术禁忌证^[2]。近年来,由于全球范围内的人口老龄化逐渐加剧和人们对于生活质量的需求增高,保膀胱治疗(bladder preservation treatment, BPT)成为了不符合 RC 和拒绝 RC 患者的有效替代治疗方案。伴随生物医学的快速发展和治疗手段的更新, BPT 模式也具有了多样化选择。本文就常规保膀胱治疗策略及免疫治疗时代下新的保膀胱治疗策略进行文献综

*基金项目:国家自然科学基金(No:82172691)

¹南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科(南京,210008)

通信作者:杨荣, E-mail: doctoryr@gmail.com

述,旨在为保膀胱治疗提供坚实的理论依据。

1 BPT的发展历程

BPT的主要目标是达到与RC相当的肿瘤控制效果,提高患者的生活质量。最早的BPT手术可追溯到20世纪70年代美国西北大学泌尿外科Resnick等^[3]报道的一项膀胱癌部分切除术(partial cystectomy,PC)的回顾性研究,102例患者接受了PC,其5年总生存率(overall survival,OS)和复发率分别为41.9%和75.6%。另一项来自Capitanio等^[4]的回顾性研究,通过匹配患者的基本信息和病理特征比较了PC和RC在MIBC治疗中的疗效,随访5年的OS和肿瘤特异性生存率(cancer specific survival,CSS)分别为57%与70%和55%与69%。虽然该研究中PC取得了类似于RC的预后效果,但理想的PC患者需要满足严苛的筛选条件,如肿瘤单发且直径 <5 cm,不伴发原位癌(carcinoma in situ,CIS),切缘距病灶至少2 cm,不需要输尿管再植,膀胱功能正常^[5]。经统计最终符合PC标准的患者不足5%。尽管如此,PC治疗的有效肿瘤控制结果仍然为BPT的发展奠定了基础^[6]。

随后多项研究针对经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder cancer,TURBT)在BPT中的疗效进行了探索。其中一项纳入133例MIBC的II期研究,经过长达15年的随访,133例接受TURBT患者的5年、10年和15年OS和CSS分别为73.7%、39.8%、24.8%和81.9%、79.5%、76.7%^[7]。同期,Herr^[8]报道了另一项TURBT与RC的对比研究结果,99例接受TURBT和52例接受RC患者的10年CSS分别为76%和71%。由此可见,TURBT在部分患者治疗中可达到长期的瘤控效果和生存预后,但作为RC的替代治疗方案同样需要满足严格的筛选标准,如肿瘤切除位置可及,肿瘤大小 <3 cm,无多灶性CIS,无肾积水,膀胱功能正常^[7-8]。MIBC是一种高度侵袭性疾病,近50%的患者在诊断时可能已存在微转移^[9]。因此,无论是PC还是TURBT单一手术的局部瘤控对于MIBC患者远期疗效仍然有限。

近年来,BPT的治疗模式也从单一治疗方案发展为多疗法联合的综合治疗方案。放疗的引入弥补了局部治疗难以控制的隐匿性潜在转移难题。1987年Shipley等^[10]报道了一项不符合RC治疗的MIBC患者接受放疗的多中心前瞻性研究,70例T2~T4期患者接受顺铂与全剂量外放疗治疗后70%获得了完全缓解(complete response,CR),中位OS达到了30个月。2017年麻省总医院报道了一项基于多模式联合BPT的长期结果。Giacalone等^[11]对1986—2013年的475例T2~T4期的MIBC患者进行了TURBT联合放疗。

随访5年、10年和15年的疾病特异性生存率(disease specific survival,DSS)分别为66%、59%和56%,相应OS分别为57%、39%和25%。随着外科技术的不断发展和同步放化疗方案的不断优化,BPT联合方案的CR从早期(1986—1995年)的66%提升至近期(2005—2013年)的88%,5年OS从早期的53%提升至近期的75%,同时5年DSS也从60%提高至84%,而补救性RC的风险从42%下降到了16%。这一研究结果为更多力求保留膀胱的患者提供了信心,同时为手术禁忌证患者带来了希望,而这种联合治疗方案也被正式命名为三联疗法(trimodality therapy,TMT)。BPT治疗可有效避免RC带来的创伤和并发症,并保留正常膀胱功能以及性功能等重要身体机能,显著提升患者的生活质量和社交能力。2019年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南将TMT疗法推荐为局部晚期MIBC的1类治疗方案。自此,TMT方案成了MIBC患者可供选择的RC替代治疗策略。

2 常规BPT治疗方案

2.1 TMT方案

TMT方案由最大程度经尿道膀胱肿瘤切除术(maximal transurethral resection of bladder tumor,mTURBT)、区域放射治疗和全身系统性化疗三部分组成。

mTURBT是TMT方案的核心环节。有研究显示,初次mTURBT完整切除肿瘤可提高患者的CR率约26%(84% vs 58%)。同时,降低补救性RC发生率(43% vs 24%)^[11]。为了获得最佳BPT疗效,2022年NCCN指南推荐适合TMT方案的患者应满足肿瘤单灶,最大径 <6 cm,无肾积水,不伴发广泛或多灶性CIS,膀胱功能正常等条件^[12]。

即使mTURBT能够切除肉眼可见的肿瘤,也难以避免局部残余灶和邻近隐匿性微转移。有研究指出MIBC患者至少30%存在盆腔淋巴结转移^[13]。因此,mTURBT后补充放疗有助于进一步提高局部瘤控、减少盆腔淋巴结转移和远处循环微转移。标准的放疗方案包含膀胱癌和盆腔淋巴结两部分。为平衡放疗疗效与不良反应,国际泌尿外科学会推荐膀胱照射剂量不高于65 Gy,盆腔照射剂量不高于50 Gy^[14]。化疗不仅可以协同增敏放疗的局部肿瘤杀伤力,还能清除循环及远处播散的隐匿微转移灶,显著提高患者的OS和CSS^[15-17]。联合化疗方案多样,国际指南建议使用顺铂、吉西他滨或丝裂霉素+5-FU进行放射增敏化疗^[18-20]。一项II期随机对照试验(RTOG 0712)报告了顺铂联合每日2次放疗与吉西他滨联合每日1次放疗的可行性,结果显示2种方案在总体疗效上没有差异^[21]。对于顺铂不耐受患者,吉西他滨显示出良好的耐受性和持久的反应率。

2.2 基于 TMT 方案的四联疗法

基于 TMT 方案的四联疗法是在 TMT 基础上增加了膀胱部分切除术伴盆腔淋巴结清扫。日本的一项回顾性研究报道,154 例接受四联疗法的患者,不仅膀胱功能保留良好,同时肿瘤控制效果理想,5 年 OS 高达 91%,而局部复发率仅为 4%^[22]。相较于 TMT 方案,四联疗法在肿瘤控制上可能具有更好的效果,但也显著增加了患者的整体创伤和经济负担。对于初衷保膀胱患者,可能四联疗法并不容易被接受,但作为 BPT 局部复发的补救治疗措施具有很强的吸引力。

2.3 基于新辅助化疗联合放化疗的三联疗法

新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 是拟行 RC 前对 MIBC 患者的全身系统性化疗,也是目前 MIBC 的标准治疗方案。NAC 旨在缩小肿瘤体积和血管密度,实现肿瘤降期,清除微转移,从而获得更理想的切除率和手术机会,并降低复发率和改善 OS。BPT 和 RC 在肿瘤切除率和远期肿瘤控制上具有相同的目标,因此,将 NAC 作为 BPT 治疗也可能获得类似的生存获益。多项回顾性研究也证实了 NAC 联合放化疗的安全性和有效性。其 CR 可高达 73%~86%,5 年 OS 和 CSS 可分别达到 68%~72% 和 76%~79%^[23-25]。另外,NAC 联合放化疗也适用于有淋巴结转移的患者。在一项回顾性研究中报道,57 例包含淋巴结转移的人群接受 4 个周期的 NAC 治疗后,随即进行放化疗,其 OS 和 DSS 也与 RC 相当^[26]。这一结果显示出了 NAC 在局部转移性 MIBC 中的优势,

可进一步提高 BPT 的效果和拓宽受益人群。此外,另 2 项研究指出 NAC 还具有预后指导价值。接受 NAC 治疗后获得 CR 或肿瘤降期 < T2 期的患者,其 5 年 OS 显著高于对 NAC 治疗无反应的患者 (85% vs 40%)^[27-28]。

2.4 靶向治疗

对于经历常规化疗和免疫治疗失败的患者,靶向治疗或将成为部分局部晚期和转移性膀胱癌患者的一缕曙光。常见的靶向治疗包括 2 类:一是针对成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 的络氨酸激酶抑制剂 (如 Erdafitinib、Rogaratinib、Infigratinib 和 Vofatamab),另一类是针对 HER2⁺ 患者的抗 HER2 抗体偶联药物 (如 RC48-ADC,一种新型人源抗 HER2⁺ 抗体偶联单甲基溴瑞他汀 E 靶向药)。目前多项靶向药物正在临床试验阶段 (表 1)。其中一项 II 期临床试验结果显示,Erdafitinib 在免疫治疗无响应的晚期 MIBC 患者中具有 59% 的客观反应率 (ORR),同时将中位 OS 提升至 13.8 个月^[29]。另一项评估 Infigratinib 的临床研究也取得了类似的结果,达到了 25.4% 的 ORR 和 64.2% 的疾病控制率^[30]。此外,在 HER2⁺ 晚期患者的靶向治疗临床试验中,RC48-ADC 也同样展现出了不俗表现。43 例患者入组,中位随访 20.3 个月,其中 ORR 达到了 51.2%,12 个月 OS 率高达 55.8%,且无严重的治疗不良反应^[31]。基于靶向治疗在常规化疗抵抗或免疫治疗无反应的晚期肿瘤中所取得的疗效,或可成为保膀胱治疗的终末手段。

表 1 靶向治疗药物在 MIBC 中的临床试验项目汇总表

临床试验编号	药物	MIBC 疾病阶段	试验阶段	目的	开始时间	结束时间	纳入例数
NCT03390504	Erdafitinib vs 传统化疗或 Pembrolizumab	局部晚期或转移	III 期	安全性	2018-03-23	2024-04-26	629
NCT03410693	Rogaratinib	局部晚期或转移	II / III 期	安全性、耐受性	2018-05-31	2020-10-27	175
NCT04197986	Infigratinib	≥ T2	III 期	有效性	2020-03-11	2023-01-11	39
NCT02401542	Vofatamab	局部晚期或转移	I / II 期	安全性、有效性	2015-06-01	2019-11-01	71

2.5 BPT 随访方案

术后随访在 BPT 治疗中意义重大,科学规律的随访有助于评估治疗疗效和早期发现疾病复发,对于及时采取补救性措施至关重要。常规检查内容包括:膀胱镜检查、肿瘤位置重复活检、尿细胞学检查、胸腹部影像学检查。目前各机构对于随访方案仍存在差异。如 Solsona 等^[7] 建议术后 3 年内每 3 个月进行 1 次膀胱内镜检查和全身评估,随后 2 年内每 6 个月进行 1 次膀胱内镜检查,5 年后每年 1 次,直到 15 年。另外 2 家中心建议术后 2 年内每 3 个月及第 3 年每 6 个月分别进行膀胱镜和尿细胞

学检查,随后每年 1 次膀胱镜检查^[32-33]。除此之外,Tholomier 等^[34] 还建议在膀胱镜检查时,对影像学检查未发现肿瘤的先前瘢痕切除位置进行常规活检。目前多种随访方案都强调了早期高频率检查的重要性,然而是否应根据肿瘤的病理分期和分子分型进行不同的随访方案目前暂无相应研究支持。标准化和个体化的随访方案需要大样本、多中心、长时期的临床总结,我们也期待有更加详细和针对性的随访策略指导临床决策。

3 免疫治疗时代下的 BPT 前景

免疫治疗是近十年来兴起的肿瘤治疗新方向,

通过解除肿瘤细胞对机体免疫系统的抑制效应,重新激活自身免疫细胞,从而识别并杀灭肿瘤。免疫治疗药物主要包括抗 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 等免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)。目前美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于膀胱癌临床应用的 ICIs 有 6 种,包括 2 种 PD-1 抑制剂 (Nivolumab 和 Pembrolizumab), 3 种 PD-L1 抑制剂 (Atezolizumab、Durvalumab 和 Avelumab) 和 1 种 CTLA-4 抑制剂 (Ipilimumab)。除此之外,国产的 PD-1 抑制剂 Tislelizumab 也显示出了可靠的安全性和疗效,目前正处于 FDA 审批中。现在,PD-1/PD-L1 抑制剂已被推荐为系统性化疗后局部进展或转移性膀胱癌的二线治疗方案,以及不适合铂类化疗患者的一类治疗方案^[35-36]。免疫治疗的引入,极大地改变了中晚期膀胱癌治疗现状。尤其是在新辅助治疗阶段,免疫、免疫联合化疗可以使部分患者获得 CR,这提示我们可以基于免疫疗法进行保膀胱治疗。如下将免疫疗法在膀胱癌中的研究进展和疗效,以及免疫治疗在保膀胱治疗中的应用前景进行详述。

3.1 免疫治疗在膀胱癌新辅助治疗和辅助治疗中的应用进展和疗效

2018 年,意大利国家肿瘤研究所 Necchi 等^[37]报道了一项 Pembrolizumab 作为 MIBC (T2~T3b) 新辅助治疗的 II 期临床研究 (PURE-01)。在这项研究中,经过 3 个周期的 Pembrolizumab 治疗后,21 例患者获得了病理完全缓解 (pCR), pCR 率高达 42%, 此外 54% 的患者获得了病理降期 (< pT2)。而并发症和毒副作用与先前的新辅助化疗没有明显差异。这一可喜结果为膀胱癌免疫治疗发展奠定了基础。随后,在另一项顺铂不耐受患者的 II 期新辅助临床试验中也取得了类似疗效,95 例 MIBC (T2~T4a) 患者接受 2 个周期的 Atezolizumab 治疗, pCR 高达 31% (95% 置信区间: 21%~41%)。其中 T3~4 期患者 pCR 率为 17% (95% 置信区间: 5%~37%)。1 年无复发生存率达 79%^[38]。此外,在晚期 MIBC 辅助治疗研究中,PD-1 抑制剂 Nivolumab 和 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 也表现不俗,显著延长了患者的无病生存期 (disease free survival, DFS) 和 OS, 同时具有治疗相关毒副作用小,患者耐受性强等优点^[39-41]。

除了免疫单药治疗外,多免疫药物联合以及免疫治疗搭配常规化疗药物也展示出了强大的临床疗效。在 NABUCCO 试验中,24 例顺铂不耐受或拒绝化疗的 III 期尿路上皮癌患者在 RC 前接受了 2 个疗程 Ipilimumab 和 Nivolumab 联合治疗。最终,所有患者均达到了研究终点,并在 12 周内接受了 RC。其中 11 例 (46%) 获得了 pCR, 达到了次要

终点; 14 例 (58%) 获得了临床降期 (pCR 或 pTisN0/pTaN0)^[42]。在免疫联合化疗研究中,2020 年美国临床肿瘤学会报道了一项 I b/II 期 (GU14-188) 临床试验对耐受和不耐受顺铂的 2 组患者分别进行了评估。其中,队列 1 招募了 40 例耐受顺铂的 MIBC 患者接受 Pembrolizumab+GC 方案。最终,40% 的患者获得了 pCR, 60% 的患者降期至 ≤ pT1。队列 2 招募了 37 例顺铂不耐受的 MIBC 患者接受 Pembrolizumab+吉西他滨治疗。45.2% 达到了 pCR, 51.6% 的患者降期至 ≤ pT1。虽然 Pembrolizumab 联合 GC 在 pCR 上并没有较 Pembrolizumab 单药有显著的提升 (40% vs 42%), 但联合用药在实现病理降期上有更好的获益 (60% vs 54%)。此外,章小平教授团队总结的 2023 年 AUA 年会关于膀胱癌免疫治疗的多项临床试验结果也提示了多重免疫联合治疗方案在顺铂不耐受 MIBC 患者中具有显著的治疗获益^[43]。同期,还有多项基于免疫治疗的新辅助和辅助临床研究正在进行中,我们也期待能取得更好的临床效果,为后期临床用药提供指导 (表 2、3)。

3.2 免疫治疗联合 TMT 在 BPT 中的应用前景

基于免疫治疗在 MIBC 围手术期治疗中的显著疗效, ICIs 作为 BPT 的联合治疗策略具有一定临床应用合理性和可行性。人们也正在努力尝试在 TMT 三联疗法中加入第 4 种治疗方案——围手术期免疫治疗。此前的多项临床前和临床研究结果显示,放疗可以直接或间接激活体液和细胞免疫,除了产生远隔效应在未照射处发挥抗肿瘤作用外,还能协同增强 ICIs 的抗肿瘤疗效^[44-45], 例如在转移性前列腺癌、黑色素瘤和局部晚期非小细胞肺癌的几项临床试验中获得的效果。放疗联合 ICIs 不仅在转移性肿瘤姑息治疗中有效,而且在局部晚期肿瘤的根治性治疗中也具有较高的使用价值,可显著延长患者 OS 和 PFS^[46-48]。

在膀胱癌 BPT 治疗中大部分为高龄患者,由于机体功能受损无法耐受化疗的毒副作用,导致保膀胱失败。而免疫治疗的高耐受性和协同抗肿瘤作用将填补传统治疗方案的缺陷,基于 MIBC 患者新辅助和辅助治疗中的疗效,免疫治疗联合 TMT 将有望进一步提升保膀胱成功率。

目前各项免疫联合 TMT 方案的综合保膀胱治疗方案正处于前瞻性临床试验阶段 (表 4)。2016 年启动的第一项 ICIs 联合 TMT 的临床试验 (NCT02662062) 旨在评估免疫联合 TMT 综合策略在 BPT 中的安全性和有效性。共纳入了 28 例经 mTURBT 证实的非转移性 MIBC 的患者。接受 4 个周期的顺铂 (35 mg/m²) 化疗及 64 Gy 的放疗,随后行 4 个周期 Pembrolizumab (200 mg) 治疗。目前该试验结果尚未公布。同期,另一项临床

试验(NCT02621151)也探索了 Pembrolizumab 联合吉西他滨和同步低分割放疗方案的可行性和有效性。此外,一项多中心、双盲、安慰剂对照的前瞻性Ⅲ期临床试验(NCT04241185)拟在大样本基础上进一步评估 Pembrolizumab 联合 TMT 方案在

提升保膀胱癌成功率上的可行性和安全性。该试验纳入 636 例经 mTURBT 证实为 cT2~4aN0M0 的 MIBC 患者,以 1:1 比例随机入组 Pembrolizumab+放化疗及安慰剂+放化疗组^[49]。

表 2 免疫治疗为基础的新辅助治疗在 MIBC 中的临床试验项目汇总表

临床试验编号	药物	MIBC 疾病阶段	试验阶段	目的	开始时间	结束时间	纳入例数
NCT02662309	Atezolizumab	T2~T4a	Ⅱ期	pCR	2016-02	2020-07	96
NCT02451423	Atezolizumab	T2~T3	Ⅱ期	pCR,安全性	2016-03-29	2023-03-31	23
NCT02845323	Nivolumab+ Urelumab	T2~T4,N0~ N2M0	Ⅱ期	CD8+肿瘤反应	2017-05-16	2024-12	15
NCT02812420	Durvalumab+ tremelimumab	≥T2	Ⅰ期	安全性和耐受性	2017-03-07	2023-03-31	54
NCT02736266	Pembrolizumab	T2~T4aN0	Ⅱ期	pCR	2017-07-27	2022-09-23	174
NCT03387761	Nivolumab+ Ipilimumab	T3~4aN0M0; T1~4aN1~3M0	Ⅰb期	有效性	2018-01-15	2021-09-13	54
NCT03294304	Nivolumab+ GC	≥T2	Ⅱ期	安全性和有效性	2018-01-29	2021-07-01	43
NCT02690558	Pembrolizumab /Placebo+GC	T2~T4aN0M0	Ⅱ期	病理降期	2016-05	2026-01-30	39
NCT02365766	Pembrolizumab +GC;Pembrol- izumab+C	T2~4aN0M0	Ⅰb/ Ⅱ期	安全性和有效性	2015-05-17	2023-05-31	83
NCT02256436	Pembrolizum- abvs. 传统化疗	局部晚期或转移	Ⅲ期	有效性	2014-10-22	2020-10-01	542
NCT03773666	Durvalumab +/ -Oleclumab	≥T2	Ⅰ期	可行性	2019-02-20	2021-08-02	12
NCT03832673	Enfortumab +/ Pembrolizumab	≥T2	Ⅱ期	安全性和有效性	2017-10-11	2026-12-31	348

表 3 辅助免疫治疗在 MIBC 中的临床试验项目汇总表

临床试验编号	药物	MIBC 疾病阶段	试验阶段	目的	开始时间	结束时间	纳入例数
NCT03244384	Pembrolizumab	局部晚期	Ⅲ期	DFS、OS	2017-09-21	2025-06-01	739
NCT02450331	Atezolizumab	>T2	Ⅲ期	安全性和有效性	2015-10-05	2022-06-14	809
NCT02632409	Nivolumab	>T2	Ⅲ期	安全性和有效性	2016-03-22	2027-05-15	709

表 4 免疫治疗联合 TMT/放化疗方案保膀胱治疗临床试验汇总表

临床试验编号	药物	治疗模式	试验阶段	观察指标	开始时间	结束时间	纳入例数
NCT03768570	Durvalumab	TMT+Durvalumab	Ⅱ期	有效性	2019-10-25	2026-03-31	82
NCT03171025	Nivolumab	放化疗+Nivolumab	Ⅱ期	安全性和有效性	2017-07-10	2027-09	28
NCT02621151	Pembrolizumab	Pembrolizumab+TMT	Ⅱ期	安全性	2016-08-11	2025-12	60
NCT03747419	Avelumab	Avelumab+放疗	Ⅱ期	安全性和有效性	2018-12-13	2031-01-31	24
NCT03775265	Atezolizumab	放化疗 + Atezoli- zumab 对比放化疗	Ⅲ期	有效性	2019-04-19	2027-06-01	475
NCT03617913	Avelumab	Avelumab+放化疗	Ⅱ期	安全性和有效性	2018-09-19	2020-07-27	2
NCT02891161	Durvalumab	Durvalumab+放疗+ Durvalumab	Ⅱ期	有效性	2016-11	2022-03	26
NCT02662062	Pembrolizumab	TMT+Pembrolizumab	Ⅱ期	安全性和可行性	2016-08	2024-01	28
NCT05072600	Pembrolizumab	TMT+Pembrolizumab	Ⅱ期	有效性	2021-12-07	2029-11-01	54

目前的临床试验除了评估免疫联合方案在BPT安全性和耐受性上的优势,也在探索ICIs作为TMT治疗后获得CR患者的维持治疗用药的长效作用。如2021年北京大學第一醫院開啟的一項基於Pembrolizumab作為維持治療用藥的Ⅱ期單臂臨床試驗(NCT05072600)。

ICIs的毒理作用較弱,能滿足幾乎所有患者治療的身體條件,從而彌補鉑類不耐受導致化療不足帶來的影響。例如,一項PD-L1抑制劑聯合放療的Ib/Ⅱ期臨床試驗(NCT02891161)早期數據顯示出令人鼓舞的治療結果和高度耐受的毒性特徵。該研究納入26例不適合手術和順鉑不耐受的MIBC(T2~4N0~2M0)患者。經過前期2次Durvalumab治療和7周放療,再輔以1年的Durvalumab維持治療。臨床CR率高達62.5%,同時疾病控制率達72.7%。隨訪27個月,1年OS為83.8%,中位OS為30.8個月,最常見的治療相關不良事件僅是疲勞,其次是腹瀉和尿路感染^[50]。此外,對鉑類化療後進展的患者進行免疫治療也同樣能增加生存獲益。一項Ⅲ期臨床試驗(KEYNOTE-045)對比研究了Pembrolizumab與傳統化療藥物(紫杉醇、多西他賽、長春氟寧)在轉移性或局部晚期/不可切除的尿路上皮癌患者(經鉑類化療後復發或進展)中的治療療效。研究納入542例患者,以1:1比例分別隨機入Pembrolizumab與傳統化療藥物治療組。中位隨訪27.7個月,免疫治療組的1年和2年OS顯著高於化療組(44.2% vs 29.8%;26.9% vs 14.3%)。而治療相關不良反應事件顯著低於化療(62.0% vs 90.6%)。長期隨訪結果也顯示Pembrolizumab在治療局部晚期/轉移性鉑難治尿路上皮癌的有效性和安全性方面持續臨床獲益明顯優於化療方案^[51]。

3.3 免疫治療相關的生物標志物

膀胱腫瘤的複雜異質性極大程度地限制了免疫治療的臨床應用,目前僅有30%患者對免疫治療具有ORR並從中獲益。生物標志物有助於識別產生應答的腫瘤,探索這些免疫治療反應相關的生物標志物對於預測受益人群尤為重要,或可用於指導臨床個性化免疫治療策略。

Necchi等^[37]在PURE-01臨床研究中发现PD-L1聯合陽性評分(CPS)≥10%和腫瘤突變負荷(TMB)≥15 mut/Mb與Pembrolizumab治療後的pCR率顯著相關。DNA損傷修復(DDR)相關基因PBRM1也與病理降期相關。另一項研究還發現TMB和PD-L1 CPS具有線性相關性,當TMB≥11 mut/Mb時,隨著CPS的增加,患者的pCR率也顯著增加^[52]。此外,基因組譜分析顯示,TP53、EZH2、APC、TERT、CDKN1A、CDKN1B和ARID1A基因的體細胞突變以及BRCA2基因的截斷也與免疫治療應答相關^[53]。

在ABACUS研究中,腫瘤內CD8⁺T細胞的高表達和8個與細胞毒性T細胞的轉錄水平相關的基因(IFN、CXCL9、CD8A、GZMA、GZMB、CXCL10、PRF1和TBX21)與Atezolizumab治療後pCR密切相關^[38]。在Avelumab治療研究中同樣發現,患者的生存獲益與PD-L1高表達或TMB高狀態相關。此外,DDR相關基因(BRCA1和BRCA2)和免疫應答相關的趨化因子(包括CD8A、CD8B、IFNG、CXCR3、CXCL8、CXCL9、CXCL10和CXCL11)也與Avelumab治療後更長的OS相關,而成纖維細胞生長因子/成纖維細胞生長因子受體(FGF/FGFR)家族成員(FGFR1/2/3)的突變與尿路上皮癌患者免疫細胞腫瘤浸潤減少和ICIs治療預後不良有關^[54]。

綜合目前的各項研究結果,PD-L1和TMB水平仍然是ICIs治療反應的主要生物標志物。在未來開發更有效的和標準化現有的標志物,將有助於指導基於ICI的單藥和聯合治療,並為更好的保留膀胱治療提供可靠的療效預測。

4 總結與展望

儘管RC是MIBC治療金標準,但隨著膀胱腫瘤發病年輕化和患者對術後生活質量需求增高,BPT逐漸成為MIBC患者的青睞選擇。對於嚴格挑選的患者,BPT治療可獲得與RC相當的腫瘤控制結果,同時保留更好的身體狀態,更好的腸道功能和更少的腸道症狀,更好的情緒和認知功能,以及完整的身體形象和性功能。此外,選擇保膀胱治療的患者已經從手術不耐受的高齡患者向身體條件更好的年輕患者轉變,對以TMT為核心的綜合治療方案耐受性更好,從而能大大提升保膀胱的成功率。免疫治療的橫空出世,為不適合鉑類化療的患者提供了更多的替代治療選擇和信心。免疫聯合TMT的新四聯療法有望改變BPT受限的候選患者群體。但BPT治療策略仍需要進一步優化,包括:①BPT患者的最佳候選條件;②標準化放化療體系;③最優的免疫聯合TMT方案;④最佳的維持治療療程;⑤最優的隨訪方案和周期;⑥有效的療效預測生物標志物。

利益衝突 所有作者均聲明不存在利益衝突

參考文獻

- [1] Witjes JA, Bruins HM, 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.
- [2] Song YP, McWilliam A, Hoskin PJ, et al. Organ preservation in bladder cancer: an opportunity for truly personalized treatment[J]. Nat Rev Urol, 2019, 16(9): 511-522.
- [3] Resnick MI, O'Connor VJ Jr. Segmental resection for carcinoma of the bladder: review of 102 patients[J]. J Urol, 1973, 109(6): 1007-1010.

- [4] Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis[J]. *Urology*, 2009, 74(4): 858-864.
- [5] Smelser WW, Austenfeld MA, Holzbeierlein JM, et al. Where are we with bladder preservation for muscle-invasive bladder cancer in 2017? [J]. *Indian J Urol*, 2017, 33(2): 111-117.
- [6] Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience[J]. *J Urol*, 2006, 175(6): 2058-2062.
- [7] Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol*, 2010, 184(2): 475-480.
- [8] Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 89-93.
- [9] Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic Urothelial Cancer: a rapidly changing treatment landscape[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211047352.
- [10] Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery[J]. *JAMA*, 1987, 258(7): 931-935.
- [11] Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(6): 952-960.
- [12] Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 2. 2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 866-878.
- [13] Goldsmith B, Baumann BC, He J, et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(3): 603-610.
- [14] Leow JJ, Bedke J, Chamie K, et al. SIU-ICUD consultation on bladder cancer: treatment of muscle-invasive bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2019, 37(1): 61-83.
- [15] Pauwels B, Korst AE, Lardon F, et al. Combined modality therapy of gemcitabine and radiation[J]. *Oncologist*, 2005, 10(1): 34-51.
- [16] Korpics MC, Block AM, Martin B, et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy[J]. *Cancer*, 2017, 123(18): 3524-3531.
- [17] Choudhury A, Swindell R, Logue JP, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6): 733-738.
- [18] Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 462-475.
- [19] Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline [J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 552-559.
- [20] Kulkarni GS, Black PC, Sridhar SS, et al. Canadian Urological Association guideline: Muscle-invasive bladder cancer [J]. *Can Urol Assoc J*, 2019, 13(8): 230-238.
- [21] Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RT0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*[J]. 2019, 37(1): 44-51.
- [22] Kijima T, Tanaka H, Koga F, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients[J]. *BJU Int*, 2019, 124(2): 242-250.
- [23] Cobo M, Delgado R, Gil S, et al. Conservative treatment with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy followed by radiochemotherapy in stage T2-3 transitional bladder cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2006, 8(12): 903-911.
- [24] Perdonà S, Autorino R, Damiano R, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience[J]. *Cancer*, 2008, 112(1): 75-83.
- [25] Sabaa MA, El-Gamal OM, Abo-Elenen M, et al. Combined modality treatment with bladder preservation for muscle invasive bladder cancer [J]. *Urol Oncol*, 2010, 28(1): 14-20.
- [26] Jiang DM, Jiang H, Chung P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Before Bladder-Sparing Chemoradiotherapy in Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(1): 38-45.
- [27] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(9): 859-866.
- [28] Buttigliero C, Tucci M, Vignani F, et al. Molecular biomarkers to predict response to neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 1-9.
- [29] Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338-348.
- [30] Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 812-821.
- [31] Sheng X, Yan X, Wang L, et al. Open-label, Multi-center, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeted

- ting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43-51.
- [32] Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3801-3809.
- [33] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(4): 705-711.
- [34] Tholomier C, Souhami L, Kassouf W. Bladder-sparing protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer[J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(6): 2920-2937.
- [35] Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1483-1492.
- [36] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [37] 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.
- [38] Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABA-CUS trial[J]. *Nat Med*, 2019, 25(11): 1706-1714.
- [39] Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, 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.
- [40] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(22): 2102-2114.
- [41] Apolo AB, Rosenberg JE, Kim WY, et al. Alliance A031501: Phase III randomized adjuvant study of MK3475 (pembrolizumab) in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (MIBC) (AMBAS-SADOR) versus observation[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 77: 439-46.
- [42] van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1839-1844.
- [43] 阮海龙,章小平. AUA 2023 热点速递: 免疫治疗在膀胱癌新辅助治疗中的进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(6): 439-441.
- [44] Demaria S, Formenti SC. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 95.
- [45] Lauber K, Ernst A, Orth M, et al. Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 116.
- [46] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 700-712.
- [47] Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e28780.
- [48] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903.
- [49] Tissot G, Xylinas E. Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Chemoradiotherapy Versus Chemoradiotherapy Alone in Muscle-invasive Bladder Cancer: The MK-3475-992/KEYNOTE-992 Trial [J]. *Eur Urol Focus*, 2023, 9(2): 227-228.
- [50] Joshi M, Tuanquin L, Zhu J, et al. Concurrent durvalumab and radiation therapy (DUART) followed by adjuvant durvalumab in patients with localized urothelial cancer of bladder: results from phase II study, BTCRC-GU15-023 [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e006551.
- [51] Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6): 970-976.
- [52] Bandini M, Ross JS, Raggi D, et al. Predicting the Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(1): 48-53.
- [53] Pederzoli F, Bandini M, Marandino L, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Immunotherapy for Clinical T2N0 Muscle-invasive Bladder Cancer: Time to Change the Paradigm [J]? *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(6): 1006-1010.
- [54] Powles T, Sridhar SS, Loriot Y, et al. Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(12): 2200-2211.

(收稿日期: 2023-09-09)