

膀胱肿瘤靶向治疗现状及研究进展

殷小涛¹, 高江平^{1,2}

¹解放军总医院 泌尿外科, 北京 100853; ²解放军总医院第一附属医院 泌尿外科, 北京 100048

摘要: 膀胱肿瘤是泌尿外科最常见的疾病之一, 以铂类为基础的全身化疗是晚期膀胱癌标准治疗方式, 但其仍然存在疗效有限、不良反应大、部分患者无法耐受等缺点。近年来膀胱肿瘤的靶向治疗成为一个新的治疗方向。本文总结了目前膀胱肿瘤靶向治疗的5类主要药物, 即抗肿瘤血管生成药物、成纤维细胞生长因子受体抑制剂、人类表皮生长因子受体家族抑制剂、MET信号通路抑制剂和免疫检查点抑制剂, 对其临床应用现状及研究进展作一综述。

关键词: 膀胱癌; 靶向治疗; 肌层浸润; 免疫检查点

中图分类号: R 737.14 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)01-0075-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.01.020

网络出版时间: 2016-11-30 17:09 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20161130.1709.002.html

The status quo of targeted drug therapy in bladder cancer

YIN Xiaotao¹, GAO Jiangping^{1,2}

¹Department of Urology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: GAO Jiangping. Email: jgao@163.com

Abstract: Bladder cancer is one of the most common diseases in urology. The platinum-based chemotherapy is the standard treatment for locally advanced or metastatic bladder cancer, but it still has some obvious limits such as low efficacy, severe adverse effects and intolerance for some patients. Recently, targeted therapy is becoming a new approach for bladder cancer, which attracts more and more attention. This review summarizes current status and research progress of the application of five main kinds of targeted-therapy drugs for bladder cancer, including anti-angiogenesis agents, fibroblast growth factor family inhibitors, epidermal growth factor family inhibitors, MET signal pathway inhibitors and immune checkpoint inhibitors.

Keywords: bladder cancer; targeted therapy; muscle invasive; immune checkpoint

膀胱肿瘤是泌尿外科最常见的肿瘤之一, 其发病率在世界范围内居全身恶性肿瘤的第11位^[1], 在我国居第12位^[2]。对于局部晚期肌层浸润和转移性的膀胱癌, 尽管以铂类为基础的全身化疗提高了治愈率, 改善了患者总体生存, 但其仍然存在治疗效果有限、全身不良反应明显、部分患者无法耐受等缺点。近年来, 随着针对膀胱肿瘤分子和细胞水平发病机制的研究逐渐深入, 人们可以更精确地认识膀胱肿瘤的生物学特征, 发现了越来越多重要的肿瘤治疗分子靶点。例如美国癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)最近发表的一项研究通过比对131例膀胱癌组织和正常膀胱组织的基因表达谱, 发现了与膀胱肿瘤相关的32个显著突变的基因, 其中2/3可以作为潜在的治疗靶点^[3]。目前针对膀胱肿瘤, 已有一系列作用于不同分子靶点的药物进入临床研究, 主要包括抗血管生成药物、成纤维细胞生长因子受体抑制剂、人类表皮生长因子家族受体抑制剂、MET信号通路抑制剂、免疫检查点抑制剂5大类。本文就各类靶向药物在膀胱肿瘤治疗中的应用现

状及研究进展作一综述。

1 抗血管生成类药物

和大多数实体肿瘤一样, 抗肿瘤血管生成也是膀胱癌的一个重要治疗策略^[4]。舒尼替尼(Sunitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、凡德他尼(Vandetanib)同属口服酪氨酸受体激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类药物, 通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)阻断血管生成的信号通路, 实现对肿瘤新生血管的抑制。已有多项II期临床试验对这类药物在膀胱癌术前新辅助治疗、术后辅助治疗、局部晚期或转移性肿瘤一线治疗和化疗后二线治疗中的作用进行了评价, 但这类药物只在小部分的膀胱癌患者中显示出了一定治疗效果, 并且不良反应发生率与预期一致, 与化疗药物的联合应用因不良反应较大受到限制^[5-12]。

与针对VEGFR的TKI类药物不同, 贝伐珠单抗与循环血液中的血管内皮生长因子结合并阻断其生物学活性, 发挥抑制血管生成的作用^[13]。一项贝伐珠单抗联合顺铂、吉西他滨(GC方案)治疗转移性膀胱癌的II期临床试验显示, 随访27.2个月时的客观反应率(objective response rate, ORR)达到72%, 中位总生存期(overall survival, OS)19.1个月, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)达到8.2个月, 均优于以往单独化疗的治疗效果^[14]。目前一项进一步评估该联合治疗方案治疗效果的多中心III期临床试验

收稿日期: 2016-08-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(51375494)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(51375494)

作者简介: 殷小涛, 男, 在读博士, 医师。研究方向: 泌尿男生殖系肿瘤。Email: yxtfwy@163.com

通信作者: 高江平, 男, 主任医师, 博士生导师。Email: jgao@163.com

正在进行中(NCT00942331)。

2 成纤维细胞生长因子受体抑制剂

在肌层浸润性膀胱癌中,有接近40%的患者存在成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)的过表达,并且有越来越多研究表明FGFR3是肿瘤血管生成过程中的一个关键的介导分子^[15-16],因此联合VEGFR和FGFR3的双重靶向治疗应有更好的效果,被临床寄予厚望。Milowsky等^[17]进行了一项多韦替尼(口服VEGFR/FGFR3 TKI类药物)治疗化疗后进展性膀胱癌的临床研究,结果显示无FGFR3突变组(31例)ORR为3%,中位PFS仅1.8个月;而FGFR3突变组(10例),ORR为0,中位PFS 3个月,与传统治疗对照组相比未获得明显的治疗优势。另一项广谱FGFR抑制剂(pan-FGFR inhibitor, JNJ-42756493)的I期临床试验纳入了8例进展期膀胱癌患者,其中2例具有FGFR突变的进展期膀胱癌患者在治疗后达到缓解(1例完全缓解,1例部分缓解),目前试验仍然在进行随访(NCT01703481)^[18]。目前还有其他几项不同的FGFR靶向药物治疗包括膀胱癌在内的实体肿瘤的I~II期临床试验正在进行中(NCT001004224, NCT01976741)。FGFR靶向治疗在膀胱肿瘤中的治疗作用还有待进一步评价。

3 人类表皮生长因子受体家族抑制剂

人类表皮生长因子受体家族介导的信号转导通路在肿瘤细胞的生存、转移和血管形成过程中均发挥重要作用^[19]。人类表皮生长因子受体1型(Her-1,又称EGFR)和2型(Her-2,又称ErbB2)是研究最为广泛的两个治疗靶点。

Her-1在70%的膀胱癌中过表达,并且与不良预后相关^[20]。易瑞沙(gefitinib,又名吉非替尼)为Her-1酪氨酸激酶抑制剂,体外研究表明其可与化疗协同抑制膀胱癌细胞的增殖、侵袭^[21]。一项易瑞沙联合GC方案化疗作为一线方案治疗膀胱癌的II期临床研究显示,治疗总体的ORR为51%,中位PFS 8个月,中位OS 14个月,与传统的单独化疗相比并未显示出明显优势^[22]。

西妥昔单抗(Cetuximab)是一种针对Her-1的单克隆抗体,Hussain等^[23]开展了一项II期随机对照临床试验评价其联合GC化疗治疗转移性膀胱癌患者的疗效,该研究共纳入88例未经化疗的患者,随机分配至西妥昔单抗联合GC化疗组和单独GC化疗组,结果表明西妥昔单抗联合治疗组中位PFS 7.6个月(对照组8.5个月, $P=0.47$)、中位OS 14.3个月(对照组17.4个月, $P=0.43$),反而劣于对照组,且存在更多的治疗相关不良反应。另一项II期临床试验纳入了39例一线化疗后进展的晚期膀胱癌患者,随机分至西妥昔单抗单药治疗组、西妥昔单抗联合紫杉醇化疗组,结果显示单独治疗组患者在第一个评估周期内均出现疾病进展,而联合紫杉醇化疗组ORR达25%,中位PFS 16.4周,中位OS 42周,表明西妥昔单抗与紫杉醇具有协同治疗效应,可提高治疗效果^[24]。

Her-2受体同样在超过一半的转移性膀胱癌患者中处于高表达状态^[20]。曲妥单抗(Trastuzumab)是一种针对Her-2的单克隆抗体,已被证明能够显著延长Her-2表达阳性的

乳腺癌患者的总体生存期^[25]。Hussain等^[26]开展了曲妥单抗联合紫杉醇、卡铂、吉西他滨化疗治疗Her-2阳性的转移性膀胱癌患者的II期临床试验,结果表明大多数患者可以耐受这种联合治疗方案,约22%的患者出现1~3级心血管不良反应,共发生3例治疗相关死亡。联合治疗的ORR为70%,中位PFS为9.3个月,中位OS为14.1个月,与既往联合化疗效果类似。Oudard等^[27]开展了另一项II期随机对照试验,将61名Her-2高表达的进展期膀胱癌患者随机分至GC化疗联合曲妥单抗组和单独GC化疗组,结果显示两组ORR分别为65%和53.2%($P=0.39$),中位PFS分别为10.2个月与8.2个月($P=0.684$),中位OS为15.7个月和14.1个月($P=0.684$),联合曲妥单抗组均优于单独化疗组,但由于研究纳入的样本量有限,两组结果尚无统计学差异。

拉帕替尼(Lapatinib)是一种新型TKI类靶向药,能够同时特异性的抑制Her-1和Her-2。Wulfing等^[28]开展了拉帕替尼作为转移性膀胱癌二线治疗的单臂临床试验,虽然拉帕替尼总体客观反应率较低,但亚组分析显示拉帕替尼在Her-1或Her-2高表达患者组中的中位OS为30.3周,显著高于Her-1/Her-2低表达组的10.6周($P=0.0001$)。因此另一项随机对照临床试验进一步对拉帕替尼在Her-1和(或)Her-2高表达的转移性膀胱癌患者中的治疗作用进行探索,目前正在进行中(NCT00949455)。

4 MET通路抑制剂

MET信号通路在膀胱尿路上皮癌的发生、侵袭和转移过程中均发挥着重要的作用,并且膀胱癌组织中MET的表达量与肿瘤分级、分期及体积呈正相关^[29]。卡博替尼(Cabozantinib)是一类MET和VEGFR2双重酪氨酸激酶受体抑制剂,在体外试验中能够通过阻断MET、VEGFR2双重信号通路抑制膀胱癌细胞的增殖、浸润能力。一项针对卡博替尼作为转移性膀胱癌二线治疗方案的II期临床试验正在进行(NCT01688999),初期结果显示卡博替尼治疗的总体ORR为11%,约37%的患者病情稳定超过16个月,有望取得较好的治疗效果^[30]。

5 免疫检查点抑制剂

肿瘤的形成与人体内T细胞调节异常密切相关,调节性T细胞和Th1类细胞分泌的抑制性细胞因子均可以引起体内免疫功能的异常,从而促进肿瘤的发生^[31]。Sharma等^[31]发现在69名肌层浸润性膀胱癌患者中,肿瘤浸润性细胞毒性T淋巴细胞数量与患者的PFS($P < 0.001$)和OS($P=0.018$)呈明显的正相关,从而将肿瘤组织内CD8阳性T细胞数量作为肌层浸润膀胱癌的预后预测指标^[32]。

近年来免疫检查点阻断逐渐成为肿瘤免疫治疗的新热点。目前已知的几个关键的免疫检查点包括细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体PD-L1和PD-L2。

CTLA-4又名CD152,是T细胞上的一种跨膜受体,与CD28共同竞争结合抗原递呈细胞表面的B7分子(CD80和CD86),而CTLA-4与这两种配体的亲和性更高、从而减弱

了CD28的免疫刺激活性,同时CTLA-4与B7结合后可抑制T细胞的激活,在免疫反应中发挥负性调节作用。伊匹单抗(Ipilimumab)是一种CTLA-4单克隆抗体,通过阻断了CTLA-4和B7的结合促进T细胞的激活,打破肿瘤患者体内细胞免疫耐受的状态。Galsky等^[33]开展了一项伊匹单抗联合GC方案治疗转移性尿路上皮癌的单臂II期多中心临床研究,所有入组患者(36例)初始阶段接受2个周期GC方案化疗,从第3个周期开始联合伊匹单抗治疗,6个周期化疗结束后如果没有出现肿瘤进展,每3周接受伊匹单抗维持治疗,结果显示总体ORR达到了64%,较传统GC化疗提高了17%,但中位OS仅为14.6个月,并未显著优于传统化疗。进一步分析显示,联合伊匹单抗后可以提高肿瘤组织中CD4及CD8阳性T淋巴细胞数目,但并未减少抑制性T淋巴细胞,其机制仍不明确。一线化疗联合伊匹单抗治疗是否能让患者获益,仍需要进一步临床研究。

PD-1是存在于淋巴细胞表面的负性共刺激分子,在激活的T细胞中表达量增加,与其配体PD-L1结合后提供抑制性信号,诱导T细胞凋亡,抑制T细胞的免疫功能^[34]。Boorjian等^[35]发现膀胱癌组织中PD-1和PD-L1的表达量与肿瘤的分期呈明显正相关;此外Inman等^[36]对280例膀胱癌患者进行分析,发现在高级别肿瘤组织中PD-L1的表达量明显升高,因此PD-1/PD-L1信号通路在膀胱癌的发生、发展中具有重要的促进作用。Atezolizumab(MPDL3280A)是一种针对PD-L1的单克隆抗体药物,通过抑制PD-L1与T细胞表面的PD-1结合,解除后者介导的T细胞免疫抑制作用,进而诱导T细胞活化,重建机体对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。Powles等^[37]开展了一项I期临床试验。该研究共纳入67例化疗等其他治疗失败后的转移性膀胱癌患者,对所有患者病理标本中肿瘤浸润性免疫细胞的PD-L1表达水平进行免疫组化检测,根据结果分为IC2/3(PD-L1 \geq 5%)、IC1(1% \leq PD-L1<5%)、IC0(PD-L1<1%)3组;治疗结果显示,Atezolizumab的总体ORR为25%(17/67),包括15例部分缓解和2例完全缓解;而在30例免疫组化结果为IC2/3的亚组患者中ORR达到了43%(13/30,包含2例完全缓解),IC0/1亚组患者中ORR也能达到11%(4/35)。整个治疗过程没有发生4/5级的治疗相关不良反应,仅4%的患者出现3级不良反应,最常见的为疲劳、纳差。另一项Atezolizumab治疗铂类化疗失败后的局部进展或转移性尿路上皮癌的单臂II期临床研究显示,纳入研究的310例患者中Atezolizumab治疗的ORR达到了15%(45/310),显著高于传统治疗(10%, $P=0.0058$),在PD-L1表达阳性患者中ORR为18%(37/207),IC2/3亚组患者中ORR为26%(26/100)、且完全缓解率高达11%,中位随访11.7个月,84%(38/45)的患者持续有效^[38]。正是基于以上出色的治疗效果,FDA已于2016年6月正式批准Atezolizumab作为局部晚期或转移性尿路上皮癌的二线治疗药物。此外,另一项单臂II期临床研究对Atezolizumab在不能耐受顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌初治患者中的作用进行了探索,初步结果显示总体ORR为19%(23/119),并且截止发表仍

有96%(22/23)的患者持续缓解,中位缓解持续时间等终点指标尚无法衡量,研究仍然在继续(NCT02108652)^[39]。Pembrolizumab是一种靶向PD-1的单克隆抗体,在早期的临床试验中也展示出一定的抗肿瘤活性。2015年发表的一项Pembrolizumab治疗进展型尿路上皮癌的I期临床试验结果显示11%的入组患者(3/28)治疗后出现完全缓解,14%(4/28)部分缓解,随访1年时的疾病无进展生存率为19%,治疗过程中15%的患者出现3~4级不良反应(NCT02496208)^[40]。PD-1/PD-L1、CTLA-4多靶点联合抑制方案目前也正在包括膀胱癌在内的多种肿瘤中进行临床试验(NCT01928394, NCT02496208),期待能够获得更好的治疗效果。

此外,T细胞表面的其他一些受体也被研究发现能够调节T细胞的激活和免疫效应,如B7-H3、OX40等,同样可以作为潜在的治疗靶点,而针对这些靶点的抗体药物也正在积极地进行初步临床试验(NCT01391143, NCT02221960, NCT02219724)。

6 小结与展望

随着基因芯片、高通量测序等技术的进步,人们对膀胱肿瘤发生、发展、转移等机制的认识逐渐深入,越来越多的膀胱肿瘤治疗靶点被发掘、研究,已有多种靶向治疗药物正在进行临床试验评价。随着Atezolizumab 2016年被FDA批准用于膀胱癌二线治疗,膀胱肿瘤靶向药物的研究又掀起了新的高潮。随着精准医疗的逐渐深入,未来可以根据每名患者肿瘤的生物学特征选择更适合、更有效的个性化靶向治疗药物,我们有理由相信靶向治疗能够为晚期膀胱肿瘤的治疗提供更多的选择和帮助。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (1): 5-29.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- 3 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma [J]. Nature, 2014, 507 (7492): 315-322.
- 4 Mitra P, Datar H, Cote J. Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression, and target identification [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (35): 5552-5564.
- 5 Galsky MD, Hahn NM, Powles T, et al. Gemcitabine, cisplatin, and sunitinib for metastatic urothelial carcinoma and as preoperative therapy for muscle-invasive bladder cancer [J]. Clin Genitourin Cancer, 2013, 11 (2): 175-181.
- 6 Bellmunt J, González-Larriba JL, Prior C, et al. Phase II study of sunitinib as first-line treatment of urothelial cancer patients ineligible to receive cisplatin-based chemotherapy: baseline interleukin-8 and tumor contrast enhancement as potential predictive factors of activity [J]. Ann Oncol, 2011, 22 (12): 2646-2653.
- 7 Gallagher J, Milowsky I, Gerst R, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (8): 1373-1379.
- 8 Sridhar S, Winquist E, Eisen A, et al. A phase II trial of sorafenib in first-line metastatic urothelial cancer: a study of the PMH Phase II Consortium [J]. Invest New Drugs, 2011, 29 (5): 1045-1049.
- 9 Krege S, Rexer H, Vom Dorp F, et al. Prospective randomized double-blind multicentre phase II study comparing gemcitabine and

- cisplatin plus sorafenib chemotherapy with gemcitabine and cisplatin plus placebo in locally advanced and/or metastasized urothelial cancer : SUSE (AUO-AB 31/05) [J]. *BJU Int*, 2014, 113 (3) : 429-436.
- 10 Dreicer R, Li HL, Stein M, et al. Phase 2 trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Cancer*, 2009, 115 (18) : 4090-4095.
 - 11 Necchi A, Mariani L, Zaffaroni N, et al. Pazopanib in advanced and platinum-resistant urothelial cancer : an open-label, single group, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (8) : 810-816.
 - 12 Choueiri K, Ross W, Jacobus S, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (5) : 507-512.
 - 13 Shih T, Lindley C. Bevacizumab : an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies [J]. *Clin Ther*, 2006, 28 (11) : 1779-1802.
 - 14 Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma : Hoosier Oncology Group GU 04-75 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (12) : 1525-1530.
 - 15 Knowles A. Novel therapeutic targets in bladder cancer : mutation and expression of FGF receptors [J]. *Future Oncol*, 2008, 4 (1) : 71-83.
 - 16 Carneiro A, Meeks J, Kuzel M, et al. Emerging therapeutic targets in bladder cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41 (2) : 170-178.
 - 17 Milowsky I, Dittrich C, Durán I, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50 (18) : 3145-3152.
 - 18 Tabernero J, Bahleda R, Dienstmann R, et al. Phase I Dose-Escalation study of JNJ-42756493, an oral Pan-Fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (30) : 3401-3408.
 - 19 Bellmunt J, Hussain M, Dinney CP. Novel approaches with targeted therapies in bladder cancer. Therapy of bladder cancer by blockade of the epidermal growth factor receptor family [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 46 Suppl : S85-S104.
 - 20 Chow H, Chan H, Tzai S, et al. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7 (7) : 1957-1962.
 - 21 Dai Q, Ling YH, Lia M, et al. Enhanced sensitivity to the HER1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib hydrochloride in chemotherapy-resistant tumor cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (4) : 1572-1578.
 - 22 Philips GK, Halabi S, Sanford BL, et al. A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma : results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102 [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (6) : 1074-1079.
 - 23 Hussain M, Daignault S, Agarwal N, et al. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma [J]. *Cancer*, 2014, 120 (17) : 2684-2693.
 - 24 Wong YN, Litwin S, Vaughn D, et al. Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28) : 3545-3551.
 - 25 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (16) : 1673-1684.
 - 26 Hussain H, Macvicar R, Petrylak P, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma : results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (16) : 2218-2224.
 - 27 Oudard S, Culine S, Vano Y, et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine + Platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2 [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (1) : 45-54.
 - 28 Wulfing C, Machiels JP, Richel DJ, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115 (13) : 2881-2890.
 - 29 Cheng L, Trink B, Tzai S, et al. Overexpression of c-met as a prognostic indicator for transitional cell carcinoma of the urinary bladder : a comparison with p53 nuclear accumulation [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (6) : 1544-1550.
 - 30 Loskog A, Ninalga C, Paul-Wetterberg G, et al. Human bladder carcinoma is dominated by T-regulatory cells and Th1 inhibitory cytokines [J]. *J Urol*, 2007, 177 (1) : 353-358.
 - 31 Sharma P, Old LJ, Allison JP. Immunotherapeutic strategies for high-risk bladder cancer [J]. *Semin Oncol*, 2007, 34 (2) : 165-172.
 - 32 Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (17) : 1974-1982.
 - 33 Galsky MD, Hahn NM, Albany C, et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl) : abstract 357.
 - 34 Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways : next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (24) : 6580-6587.
 - 35 Boorjian A, Sheinin Yuri, Crispen L, et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma : clinicopathologic correlations and association with survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (15) : 4800-4808.
 - 36 Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata : associations with localized stage progression [J]. *Cancer*, 2007, 109 (8) : 1499-1505.
 - 37 Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. *Nature*, 2014, 515 (7528) : 558-562.
 - 38 Rosenberg E, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy : a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10111) : 1909-1920.
 - 39 Balar AV, Galsky MD, Loriot Y, et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC) : Primary analysis of IMvigor210 cohort 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl) : abstract LBA4500.
 - 40 Plimack E, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer : Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (Suppl) : abstract 4502.