非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗研究进展

李锦强[1]，薛阳[1]，郭昭群[1]，叶沙舟[2]，马琪[2]，贾晓龙[3]

(1. 宁波大学医学部，宁波 315211；2. 宁波大学附属第一医院泌尿肿瘤综合诊治中心，宁波 315000；
3. 宁波大学附属第一医院泌尿外科，宁波 315000)

[摘 要] 膀胱癌(bladder cancer，BCa)是泌尿系统常见的恶性肿瘤，非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer，NMIBC)约占初诊BCa的75%，目前其主要的治疗手段是经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor，TURBT)，但术后复发率较高，因此术后辅助药物治疗成为重要的治疗手段。近年来，NMIBC的药物治疗策略在免疫治疗、靶向治疗及新型给药系统等方面均取得了显著进展。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors，ICIs)已被证实对卡介苗无应答高危患者具有明确疗效。抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate，ADC)如RC-48在特定人群中展现出良好的抗肿瘤活性。靶向治疗方面，厄达替尼在伴*FGFR*突变或融合的BCa患者中取得突破性进展。新型给药系统如丝裂霉素水凝胶给药系统UGN-102已被美国食品药品监督管理局批准上市。此外，基因治疗如Nadofaragene firadenovec已进入临床应用阶段，病毒疗法等新型治疗模式已进入临床试验阶段。深入了解NMIBC膀胱灌注治疗的最新进展，有助于为NMIBC的临床决策提供循证依据，为未来联合治疗和个体化治疗提供参考。

[关键词] 膀胱癌；膀胱灌注治疗；免疫治疗；靶向治疗；药物递送系统

Advances in intravesical therapy for non-muscle-invasive bladder cancer

LI Jinqiang[1], XUE Yang[1], GUO Zhaoqun[1], YE Shazhou[2], MA Qi[2], JIA Xiaolong[3]

(1. School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211; 2. Comprehensive Genitourinary Cancer Center, First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000; 3. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China)

ABSTRACT Bladder cancer (BCa) is a common malignant tumor of the urinary system. Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) accounts for approximately 75% of newly diagnosed BCa cases. Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) is currently the principal treatment for NMIBC; however, the postoperative recurrence rate remains high, making adjuvant pharmacological therapy an important component of treatment. In recent years, substantial advances have been made in pharmacological strategies for NMIBC, including

收稿日期(Date of reception)：2026-04-03

第一作者(First author)：李锦强，Email: lijinqiang0921@163.com; ORCID: 0009-0000-8085-2825

通信作者(Corresponding author)：贾晓龙，主任医师，Email: fyyjiaxiaolong@nbu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-3832-8015

基金项目(Foundation item)：宁波市自然科学基金(2025J115)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Ningbo City, China (2025J115).

开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

immunotherapy, targeted therapy, and novel drug delivery systems. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have demonstrated definite efficacy in high-risk patients who are unresponsive to bacillus Calmette-Guérin. Antibody-drug conjugates (ADCs), such as RC-48, have shown favorable antitumor activity in selected patient populations. With regard to targeted therapy, erdafitinib has achieved breakthrough progress in patients with BCa harboring fibroblast growth factor receptor (*FGFR*) mutations or fusions. Novel drug delivery systems, such as the mitomycin-containing hydrogel formulation UGN-102, has been approved for marketing by the U. S. Food and Drug Administration (FDA). In addition, gene therapies such as nadofaragene firadenovec have entered clinical practice, while novel treatment modalities, including viral therapies, have progressed to the clinical trial stage. An in-depth understanding of the latest advances in intravesical therapy for NMIBC may provide evidence-based support for clinical decision-making and inform future combination and individualized treatment strategies.

KEY WORDS　bladder cancer; intravesical therapy; immunotherapy; targeted therapy; drug delivery system

膀胱癌(bladder cancer，BCa)是全球第9大常见的恶性肿瘤，非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer，NMIBC)是局限于膀胱黏膜和黏膜下层的癌症，约占BCa新发病例的75%[1]，主要包括原位癌(carcinoma in situ，CIS)、Ta(乳头状无浸润)和T1(肿瘤侵犯上皮下结缔组织)期肿瘤。目前，NMIBC最主要的治疗方式是经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor，TURBT)。这种手术方式能够切除视野内可见的肿瘤组织，但是术后的肿瘤复发率较高。临床研究[2]表明，经TURBT治疗后5年复发率为31%~78%，且少部分复发患者会出现病理级别增高。这不仅增加患者的痛苦和经济负担，也严重影响患者的生存率和生活质量。因此，NMIBC术后的药物辅助治疗至关重要。目前NMIBC的药物治疗主要为术后辅以膀胱灌注治疗，主要使用化疗药物或卡介苗(*Bacillus* Calmette-guérin，BCG)。据相关研究[3]统计，TURBT术后进行膀胱内辅助化疗的患者，其5年复发率比单纯进行TURBT的患者降低了35%。此外，一项多中心、随机对照研究[4]结果表明，与接受表柔比星灌注化疗比较，中高风险NMIBC患者接受BCG灌注治疗可以显著降低2年复发率(14.2% vs 27.7%)。尽管NMIBC患者在术后接受了规范的辅助膀胱灌注治疗，但仍有超过50%的患者在1~2年复发，其中30%~40%的患者对BCG治疗无反应。BCG的短缺也导致了大量患者失去治疗机会。近年来针对NMIBC的膀胱灌注药物治疗和给药系统的研究取得了一定的进展，本文重点讨论NMIBC膀胱内灌注药物和给药系统的研究进展。

1 膀胱内化学消融与装置辅助治疗

1.1 UGN-102

UGN-102是一种基于丝裂霉素的创新性膀胱内给药系统，采用UroGen公司独有的水凝胶缓释技术，可实现药物在膀胱内的持续释放，从而增强其抗肿瘤效应。

近几年有多项临床研究探讨了UGN-102治疗NMIBC患者的疗效，如一项IIb期前瞻性研究OPTIMA II[5]评估了UGN-102治疗低级别中危NMIBC的疗效和安全性。该试验纳入了63名接受每周1次，共6周UGN-102治疗的患者，结果表明，治疗开始后3个月，65%的患者达到完全缓解(complete response，CR)，其中95%、73%和61%在6、9和12个月时保持无病状态。随后的一项纳入282名低级别中危NMIBC患者的III期ATLAS研究[6]进一步表明，UGN-102组在3个月时的CR率(65%)与TURBT组(64%)相当，但其无疾病进展率在15个月时显著更优(72% vs 50%)，且药物反应持续性也更长。一项国际多中心单臂III期临床研究ENVISION[7]纳入240例复发的低级别中危NMIBC患者，经UGN-102治疗3个月后，CR率达80%，且CR患者1年无病生存率达

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

82%。OPTIMAII与ENVISION 2项研究的3个月CR率存在差异，可能是因为ENVISION入组患者病灶大于3 cm的比例远小于OPTIMA II(8.1% vs 27.9%)，且OPTIMA II样本量较小，单臂设计也使结果更易受基线差异影响。

上述结果显示，UGN-102更适合低级别中危复发性NMIBC患者的保膀胱、减少手术次数的策略，而非高危或BCG无反应患者的替代治疗。基于这些临床数据，2025年6月12日UGN-102被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)批准用于治疗复发性低级别中危NMIBC患者。

1.2 TAR-200

TAR-200是一种吉西他滨膀胱内缓释给药系统，采用硅胶双腔导管设计，可在置入膀胱后以受控方式持续释放吉西他滨，治疗结束后可经膀胱镜取出。与传统的灌注给药相比，TAR-200能够实现局部长期稳定释药，并通过低剂量递送策略降低膀胱及全身毒性。

目前有多项关于TAR-200治疗NMIBC的临床研究正在进行，如一项Ib期临床研究[8]展示了TAR-200治疗中等风险NMIBC患者的疗效和安全性，结果显示，入组的12名患者经过2次TAR-200治疗后的CR率为42%(5/12)，且未发生3级及以上的治疗相关不良事件(treatment-related adverse event，TRAE)。该结果为正在进行的多项II、III期临床研究奠定了良好的基础。SunRISe-1研究[9]是一项多中心、随机、开放标签的IIb期研究，入组人群为BCG无反应的CIS或仅乳头状病变的NMIBC患者。旨在比较TAR-200单药(*n*=85)、TAR-200联合西利单抗[程序性死亡受体-1(programmed death-1，PD-1)抑制剂](*n*=53)及西利单抗单药(*n*=28)在BCG无反应的高危非肌层浸润性膀胱癌(high-risk NMIBC，HR-NMIBC)患者中的疗效。中期结果显示，TAR-200单药治疗组3、6及12个月的CR率分别为82.8%、75.7%和61.9%，中位反应持续时间(duration of response，DOR)为25.8个月，TAR-200联合西利单抗组12个月持续缓解率为76.3%，而西利单抗单药组12个月持续缓解率约为38.5%。该结果展现了TAR-200单药治疗的良好效果，且与PD-1单药治疗相比，联合治疗的疗效显著提高。

对于BCG无反应的HR-NMIBC患者，传统的治疗方式为根治性膀胱切除术(radical cystectomy，RC)，但也有很多患者因年龄、健康状况、生活质量等因素无法接受此手术。因此，TAR-200为这些患者提供了一种新的治疗选择。由于TAR-200在SunRISe-1研究中的优良表现，FDA于2025年9月9日批准TAR-200用于治疗BCG无反应且伴有CIS的NMIBC患者。

1.3 TAR-210

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor，FGFR)是酪氨酸激酶膜受体的一类，其信号通路成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor，FGF)/FGFR在细胞的增殖、分化、迁移和凋亡中起重要作用，异常的FGF/FGFR通路却在肿瘤的发生、发展中起促进作用[10]。*FGFR*突变在NMIBC中普遍发生，有研究[11-12]表明在低危NMIBC患者中*FGFR*的突变率为60%~70%，而在HR-NMIBC患者中其突变率也达到43%，因此，靶向FGFR的治疗方式潜力巨大。

TAR-210是一种膀胱内给药系统，其结构设计与TAR-200类似，可局部持续释放FGFR选择性抑制剂厄达替尼，维持药物浓度长达3个月，并有助于降低全身毒性[13]。一项评估TAR-210在携带特定*FGFR*基因变异的NMIBC患者中的安全性和疗效的多中心I期研究[14]结果显示，队列1(携带*FGFR*基因变异的HR-NMIBC患者，*n*=21)12个月的无复发生存率达82%，队列3(携带*FGFR*基因变异的中危NMIBC患者，*n*=31)3个月的CR率为87%。目前TAR-210治疗NMIBC患者还处于临床探索阶段，初步的结果显示其在携带特定*FGFR*突变的NMIBC患者中具有一定的治疗作用。

1.4 膀胱内热灌注化疗

膀胱内热灌注化疗(hyperthermic intravesical chemotherapy，HIVEC)是一种将化疗药物加热到特定温度后灌注到膀胱内，通过热效应和化疗药物的协同作用来增强对肿瘤细胞的杀伤作用的治疗方式。HIVEC不仅可以通过升高温度来改变癌细胞的代谢并导致DNA损伤，而且可以增加化疗药物的溶解度并提高细胞膜的通透性，使化疗药物的渗透性升高[15]。一项回顾性、单中心研究[16]纳入了51名HR-NMIBC患者，这些患者接受6周的诱导治疗(每周1次)和6个月的维持治疗(每月1次)，使用80 mg的丝裂霉素C的HIVEC治疗，结果显示，患者3个月、1年和2年的无复发生存率分别为92%、67%和40%，其中2年无进展生存率为98%，仅1名患者进展为肌

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer，MIBC)。该研究结果显示，HIVEC可阻止NMIBC的进展，但长期控制疾病复发的效果有待进一步提高。另一项开放标签、II期随机对照试验[17]对HIVEC在中危NMIBC中的疗效进行了评估，该试验纳入了259名中危NMIBC患者，随机分配为实验组和对照组，实验组接受43 ℃下含丝裂霉素C的辅助治疗，对照组接受室温丝裂霉素C治疗。2组每周注射6次40 mg丝裂霉素C，每次注射60 min。结果显示2组在24个月时的无病生存率无明显差别(61% vs 60%)，提示HIVEC在中危NMIBC患者中治疗效果有限，但相对适用于HR-NMIBC患者(可显著降低疾病的进展风险)，能成为这类患者保膀胱治疗的一种新选择。

2 分子标志物驱动的膀胱内局部治疗

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate，ADC)是一种由抗体、连接头和细胞毒性药物组成的新型靶向治疗药物。与传统的细胞毒性药物相比，ADC能通过与癌细胞上的特异性靶抗原结合，从而把细胞毒性药物定向输送到肿瘤组织中，使其在肿瘤局部形成高浓度的药物分布，达到高效的肿瘤杀伤作用并且降低全身的药物暴露和脱靶毒性[18]。与传统的靶向治疗相比，即使选择的靶点蛋白不直接参与细胞的生长调控，但只要该蛋白在肿瘤微环境中具有高选择性表达并能促进ADC内化，就可以发挥ADC药物的抗肿瘤效果[19]。近几年ADC在尿路上皮癌的治疗研究中已经有了不错的进展，如靶向连接蛋白细胞黏附分子4(nectin cell adhesion molecule 4，Nectin-4)、滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell surface antigen 2，Trop-2)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2，HER-2)和抗上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule，EpCAM)的药物已经进入临床开发阶段[20]。一项对BCG治疗后复发的NMIBC患者的基因研究[21]发现，BCG治疗后患者肿瘤中包括*Nectin-4*、*Trop-2*、*HER-2*等多个基因表达量上升。该项研究展示了ADC治疗NMIBC患者的潜力。目前已有多种ADC药物在膀胱内灌注治疗中取得了不错的进展，如恩诺单抗/维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin，EV)、Disitamab vedotin(RC-48)及Vicinium(oportuzumab monatox，VB4-845)治疗NMIBC已经进入了临床试验阶段，且有些已经取得了可观的临床效果。

2.1 EV

EV是美国Seattle Genetics公司和日本Astellas Pharma公司联合开发的一种ADC药物，由靶向Nectin-4的全人源IgG1单克隆抗体、马来酰亚胺己酰缬氨酸-瓜氨酸连接子、微管破坏剂单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E，MMAE)偶联而成。Nectin-4在绝大多数晚期尿路上皮癌中过表达，并且在转移性尿路上皮癌患者的治疗中也表现出较好的效果[22]。2019年EV被FDA批准上市，用于治疗接受过铂类和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor，ICI)治疗的局部晚期和转移性尿路上皮癌患者。

近期，一项研究[23]探索了HR-NMIBC患者肿瘤组织中的Nectin-4表达量，发现大多数患者呈现出Nectin-4高表达，且与其恶性程度相关。目前，EV已经被批准用于NMIBC患者的临床试验。EV治疗NMIBC患者的首个临床试验EV-104[24]正在进行中，该研究是一项I期开放性、多中心研究，旨在评估EV在BCG无反应的HR-NMIBC伴或不伴CIS的患者中的安全性、耐受性和有效性。该研究招募了58名BCG无反应的HR-NMIBC伴有CIS患者，接受膀胱内EV的剂量递增治疗以确定最高耐受性。该研究的中期结果显示，6例患者接受2个剂量(125和250 mg)的EV治疗后表现出了良好的耐受性，并且4例接受125 mg剂量治疗3个月后，3例达到了CR并持续缓解[25]。该项研究仍处于剂量探索、安全性和初步疗效评估阶段，中期结果尚不足以支持其疗效的确定性判断。后续应重点关注Nectin-4表达水平与疗效相关性、局部给药后MMAE系统吸收、神经毒性或皮肤毒性风险，以及复发后能否继续接受系统性EV治疗等问题。

2.2 RC-48

RC-48是荣昌生物制药(烟台)股份有限公司自主研发的一种靶向HER-2的ADC药物，由抗HER-2单克隆抗体、组织蛋白酶可切割连接子(mc-VC-PABC)和一甲基澳瑞他汀E(monomethyl auristatin E，MMAE)组成。作为国内创新药物，RC-48在国内BCa药物研究领域具有较高的参考价值，其研发过程和初步临床数据为国内的NMIBC治疗方案提供了新思路，并促进了国产ADC药物的研究。

HER-2已被证明在多种肿瘤(BCa、乳腺癌和胃癌)中过表达并与患者肿瘤的高侵袭性和不良预后相关[26]。此外，HER-2过表达在NMIBC患者的复发预测上也起辅助作用。有研究[27]表明，HER-2是预测

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

NMIBC预后的生物学指标，HER-2高表达患者在TURBT术后进展和复发风险相对较高。目前RC-48膀胱内治疗NMIBC的临床证据尚不充分，仍处于初步阶段。一项膀胱内灌注RC-48治疗BCa的临床前模型研究[28]的结果初步展示了RC-48治疗NMIBC的安全性和有效性。一项旨在评估RC-48术后辅助膀胱内灌注治疗HER-2高表达的NMIBC的I期单臂研究[29]纳入了9名HER-2高表达的HR-NMIBC患者，初步结果显示6和12个月的无复发生存率分别为100%和87.5%，无进展生存率均为100%；安全性方面，未出现3级及以上的不良事件。相对于全身治疗，RC-48的膀胱内灌注治疗展现了一种更高效的治疗方式，且减少了MMAE带来的肝功能损害和白细胞减少等不良事件，但该研究样本较少且随访时间较短，其疗效和安全性需要更多的大样本、多中心、随机对照试验来进一步验证。此外，患者的HER-2表达水平和治疗依从性也是影响RC-48治疗效果的重要因素。但对于HER-2表达阳性的HR-NMIBC患者，RC-48可能是其潜在的治疗方案。

2.3 Vicinium

Vicinium是一种靶向EpCAM的ADC药物，它由EpCAM人源性抗体片段和假单胞菌外毒素A(pseudomonas exotoxin A，PEA/ETA)组成。它通过与癌细胞表面的EpCAM相结合，使癌细胞内吞ETA，通过不可逆地阻止蛋白质合成来诱导癌细胞死亡。

近期已开展了多项Vicinium治疗NMIBC患者的临床研究。一项II期研究[30]纳入了46名接受6或12周Vicinium诱导治疗并维持3个周期的患者，结果显示3个月的CR率达到44%，16%患者1年内保持无病状态。一项III期临床试验[31]纳入134名BCG无反应的NMIBC患者，这些患者接受12周Vicinium的诱导治疗并维持21个月。结果表明3个月CR率为40%，中位DOR为9.4个月，其中52%的患者维持了12个月的CR，且乳头状瘤患者队列(n=38)3、6、12和24个月无复发生存率分别为71%、58%、50%和37%。52%患者出现TRAE，但大部分为1~2级。在联合治疗方面，一项正在进行的I期单臂临床研究[32]评估了Durvalumab联合Vicinium治疗NMIBC患者的有效性。中期研究结果显示，43%患者维持了3个月的无病状态，33%患者维持了6个月的无病状态[33]。上述结果说明Vicinium可在BCG无反应的NMIBC患者的治疗中产生短期缓解，但长期维持效果有限，且该药与Durvalumab联合的早期研究亦未能充分证明长期疾病控制优势。因此，Vicinium仅仅作为ADC局部治疗BCG无反应的NMIBC患者的探索性治疗的代表，而未能成为替代RC或BCG的标准治疗方案。

3 病毒载体与基因治疗

3.1 CG0070

溶瘤病毒是一类新兴的癌症治疗药物，是一类能选择性感染并杀伤肿瘤细胞的病毒，具有靶向性好、杀伤机制多样、可基因编辑等优势。其作用机制包括直接裂解肿瘤细胞和激活宿主抗肿瘤免疫，主要分为天然病毒(如单纯疱疹病毒1型、腺病毒及新城疫病毒)和基因工程改造病毒[34]。目前溶瘤病毒(如CG0070)治疗NMIBC已经进入了临床试验阶段且取得了不错的结果。CG0070是一种基因改造腺病毒，它被嵌入了肿瘤选择性启动子E2F-1和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF)2种编码基因，经过修饰后CG0070能够选择性地在视网膜母细胞瘤通路缺陷的肿瘤细胞中复制，并产生GM-CSF刺激免疫系统增强对肿瘤的免疫反应。一项II期多中心临床研究[35]报道了CG0070治疗BCG无反应的NMIBC患者的安全性和可行性，该研究纳入了45名BCG无反应且伴有CIS的NMIBC患者，这些患者接受每周1次持续6周CG0070膀胱内治疗，结果显示6个月的总体CR率为47%，且表现出了较好的安全性。在III期BOND-003研究[36]中，115例BCG无反应的HR-NMIBC患者接受CG0070治疗后，任意时间点CR率达75.2%，其中53.8%患者经重复诱导后达到CR，12个月无进展生存率为96.7%。此外，CORE-001II期试验[37]对CG0070联合帕博利珠单抗治疗BCG无反应NMIBC的疗效进行了探究。35例患者接受CG0070诱导治疗和为期2年的帕博利珠单抗维持治疗，CR率在3、12和24个月时分别为82.9%、57.1%和51.4%。CG0070作为一种新型溶瘤病毒治疗药物，在BCG无反应且伴有CIS的HR-NMIBC患者中显示出一定的疗效，其为无法接受RC或BCG无反应的HR-NMIBC患者提供了一个新的治疗选择。基于上述研究结果，CG0070单药作为BCG无反应且伴有CIS的HR-NMIBC患者的快速治疗药物已获得FDA认定。

3.2 Nadofaragene firadenovec

Nadofaragene firadenovec是一种基于腺病毒载体的非复制基因疗法，它是由重组腺病毒-干扰素α-2b和表面活性物质Syn3组成。作为一个基因载体，其能够将编码干扰素α-2b基因的病毒通过导管递送到

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

尿路上皮细胞中，从而提高病毒在尿路上皮的转导效率，使膀胱上皮细胞持续表达并分泌干扰素α-2b，从而抑制肿瘤细胞的生长，同时Nadofaragene firadenovec会激活BCa细胞抗肿瘤免疫反应，从而延缓疾病进展或防止复发。在一项III期单臂临床研究[38]中，157例BCG无反应的HR-NMIBC患者(其中68%伴有CIS±Ta/T1病变)接受每3个月1次，每次75 mg的Nadofaragene firadenovec膀胱内灌注治疗，主要终点为3个月时CIS患者的CR率。结果显示，103例CIS患者中CR率为53.4%，其中24.3%在12个月内维持缓解。在安全性方面，3~4级不良事件发生率为18%，TRAE发生率仅为4%。基于此项研究结果，2022年12月Nadofaragene firadenovec被FDA批准用于治疗CIS、伴有或不伴有高级别乳头状肿瘤、BCG无反应的HR-NMIBC的成年患者，这使其成为了第1个获批的BCa基因疗法。2026年Nadofaragene firadenovec被美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network，NCCN)指南推荐为BCG无反应HR-NMIBC的2A类治疗药物。

4 细菌来源膀胱内免疫治疗

TARA-002是一种由OK-432开发而来的研究性细胞疗法，它是一种被青霉素处理后的化脓性链球菌Su菌株制剂，处理后丧失了细菌的复制能力但依旧保留了免疫激活能力。OK-43用于治疗一些囊肿和淋巴管瘤已经有了多年历史，该药可以激活肿瘤内的先天性和适应性的免疫细胞，促进机体炎性反应，此外，它可以通过诱导免疫原性细胞死亡触发宿主的免疫反应进一步增强抗肿瘤作用[39]。目前有一项I a/b期临床研究[40]评估TARA-002治疗成人HR-NMIBC患者的安全性和毒性，该研究纳入了无法获得BCG治疗或接受过一剂膀胱内BCG治疗或化疗的患者，这些患者接受每周6剂为期6周的TARA-002治疗，在接受再诱导治疗前进行评估，结果显示16名患者3个月的CR率为38%，其中单纯CIS患者的CR率远高于合并Ta/T1患者(63% vs 13%)，对BCG治疗无反应或既往接受过BCG治疗的NMIBC患者的CR率稍高于未接受过BCG治疗患者的CR率(43% vs 33%)[41]。基于TARA-002局部释放药物模式，CIS因病灶表浅更易被膀胱内灌注药物直接作用，而Ta/T1病灶结构复杂，药物无法完全接触肿瘤核心区域，故治疗效果更差。因此，TARA-002对于单纯CIS或早期表浅病变的患者更有效。目前，TARA-002在NMIBC治疗中仍处于临床探索阶段，已有研究的样本量较少且随访时间较短，其在NMIBC中的疗效需更多多中心临床试验验证。但对HR-NMIBC尤其是单纯CIS患者，TARA-002能成为其潜在的治疗方式。

5 BCG灌注联合免疫治疗

目前BCG膀胱灌注仍是HR-NMIBC术后辅助治疗的标准方案，但其在部分患者中的疗效有限及供应短缺，使NMIBC治疗面临不少挑战。近年来，BCG联合新型免疫治疗策略发展迅速，2024年白细胞介素(interleukin，IL)-15超级激动剂N-803联合BCG成为首个获批用于BCG无反应NMIBC的免疫联合方案，ICI联合BCG治疗NMIBC临床试验也取得了不错的进展。

5.1 ICI联合BCG

PD-1是一种在活化T细胞上表达的膜受体，与其配体——程序性死亡受体配体(programmed death-ligand 1，PD-L1)相互作用以抑制外周组织的效应T细胞，从而调节免疫反应[42]。一项队列研究[43]发现BCG无反应的NMIBC患者的*PD-L1*的基因水平远高于BCG治疗反应者，表明PD-1/PD-L1可能是肿瘤细胞产生免疫逃逸和耐药的重要因素。这些发现强调了PD-1/PD-L1作为靶点的治疗潜力，使得ICI成为了NMIBC治疗的关注点。目前大多数ICI的临床研究为BCa的系统治疗，但也有少数研究了ICI(如度伐利尤单抗)膀胱灌注治疗NMIBC。度伐利尤单抗是一种PD-L1抑制剂，能抑制PD-L1与PD-1及CD80结合。一项I期研究[44]评估了其在BCG无反应的NMIBC患者中联合BCG或外照射放疗(external beam radiation therapy，EBRT)的疗效与安全性。结果显示，度伐利尤单抗单药(n=3)、度伐利尤单抗+BCG(n=13)、度伐利尤单抗+EBRT(n=12)治疗组患者12个月的CR率分别为46%、73%、33%，这项研究证明了该药联合BCG治疗BCG无反应NMIBC患者的有效性。而另一项II期研究[45]评估了度伐利尤单抗膀胱内治疗BCG无反应的HR-NMIBC患者的可行性。该研究纳入30例每6周接受1次1 000 mg度伐利尤单抗膀胱内治疗的患者，结果发现在治疗完成1年后无高级别复发率为39%(二阶段开始人数为20，其中1人完成治疗3个月时因新冠病毒感染去世，还有1人治疗后5个月因骨转移去世，故总随访人数为18人，其中7位无高级别复发)，并且唯一的TRAE为5例患者出现1级血尿。这一结果进一步展现了度伐利尤单抗膀胱灌注治疗BCG无反应NMIBC患者的可行性。

5.2 IL-15超激动剂联合BCG

N-803(ALT-803)是一种IL-15超激动剂复合物，

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

由IL-15突变体(N72D)与IL-15受体α-Fc融合蛋白构成。该分子通过激活IL-2/IL-15受体βγ链通路，增强$CD8^+$ T细胞与自然杀伤细胞的抗肿瘤活性，并因半衰期延长而实现持续免疫刺激[46]。一项II/III期多中心研究[47]评估了N-803联合BCG治疗BCG无反应HR-NMIBC患者的疗效。研究纳入160例患者，分为队列A(CIS患者，n=83)与队列B(非CIS患者，n=77)。结果显示，队列A的任意时间点CR率为71%，中位DOR达24.1个月；队列B的12个月与24个月无病生存率分别为57%与48%。在安全性方面，3~4级不良事件发生率为22%，主要为血尿与尿路感染。对于BCG无应答的高危NMIBC(特别是CIS)患者，N-803+BCG显示出高CR率、持久缓解、极低进展率和高膀胱保留率。凭借这些优势，N-803联合BCG可作为BCG无反应HR-NMIBC除RC外的另一种选择。基于该研究表现出的良好结果，N-803已被FDA批准用于治疗BCG无反应且伴有CIS的NMIBC患者。

6 结 语

近年来，NMIBC的膀胱灌注治疗取得显著进展，多种新型药物、治疗方案及递送系统不断涌现，为患者带来新的治疗希望。从ICI到溶瘤病毒疗法，再到分子靶向治疗和创新药物递送系统，这些策略在改善预后、降低复发率及提高安全性方面显示出潜力。这些新型药物的相关临床研究结果详见附表1(https://doi.org/10.57760/sciencedb.44136)。

综合当前研究进展，上述药物在NMIBC的治疗中已展现出差异化的临床适用场景。针对低级别中危复发患者，UGN-102作为创新的水凝胶给药系统，为这部分患者提供了一种“保留膀胱、减少反复TURBT手术创伤”的有效替代策略；对于BCG无反应且拒绝/不适合RC的高危患者，TAR-200、CG0070、Nadofaragene firadenovec及N-803联合BCG均已展现出优异的挽救性治疗效果，成为了RC手术之外的重要选择；此外，对于具有特定分子标志物的难治性人群，TAR-210、EV、RC-48及Vicinium则分别对*FGFR*突变、Nectin-4高表达、HER-2过表达及EpCAM阳性的复杂难治性患者有效。

然而，现有研究仍存在若干局限性，如目前多数研究为单臂或开放标签设计，缺乏与标准治疗或其他新药的直接对照，限制了疗效比较和临床推广的可靠性。此外，有些早期研究样本量较小，随访时间有限，主要依赖短期终点如3个月的CR率，对中长期疗效指标如12和24个月DOR、无进展生存率及无复发生存率缺乏系统报道。因此，未来需要更多大样本、多中心、随机对照试验及标准化的疗效和安全性终点来进一步验证这些新型疗法的临床价值。

虽然NMIBC药物研究有了不少进展，但仍然面临不少问题，如针对不同风险分层的NMIBC患者的精准化和个性化治疗，以及如何减少治疗带来的不良反应等。此外，NMIBC治疗正在从单纯基于病理分期和危险分层，逐步转向危险分层结合分子标志物的综合决策。*FGFR*突变与TAR-210、HER-2表达与RC-48、Nectin-4与EV、EpCAM与Vicinium、PD-L1或免疫炎症表型与ICI联合策略之间的关系均提示分子检测可能需要参与治疗选择。未来值得探讨的问题是TURBT后是否应对中高危或复发性NMIBC常规进行FGFR、HER-2、PD-L1、Nectin-4等检测，以指导局部靶向治疗或联合免疫治疗。

随着对NMIBC的发病机制认识的不断深入和生物技术的不断发展，未来NMIBC治疗领域可能出现更多的创新手段，如纳米技术在药物递送系统的应用及新型免疫靶点的发现，这些均为NMIBC药物治疗带来希望。

作者贡献声明：李锦强 论文撰写与修改；薛阳、郭昭群 文献收集；叶沙舟、马琪 论文撰写与指导；贾晓龙 论文构思、指导与审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018[J]. Eur Urol, 2018, 74(6): 784-795. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001.

[2] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials [J]. Eur Urol, 2006, 49(3): 466-465. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031.

[3] Lopez-Beltran A, Cookson MS, Guercio BJ, et al. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer[J/OL]. BMJ, 2024, 384: e076743[2026-02-22]. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076743.

[4] 于浩, 李锴文, 胡海龙, 等. 膀胱灌注国产卡介苗对比表柔比星预防中高危NMIBC复发的多中心、随机、对照研究2年疗效报告及复发风险因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(10): 724-730. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112330-20200712-00535.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

YU Hao, LI Kaiwen, HU Hailon, et al. The efficacy of intravesical instillation of domestic BCG versus epirubicin in the prevention of recurrence of intermediate-risk or high-risk non-muscular invasive bladder cancer and predictive factors of BCG instillation: a randomized, controlled, multi-center clinical trial with 2 years' follow-up[J]. Chinese Journal of Urology, 2020, 41(10): 724-730. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112330-20200712-00535.

[5] Chevli KK, Shore ND, Trainer A, et al. Primary chemoablation of low-grade intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer using UGN-102, a mitomycin-containing reverse thermal gel (optima II): a phase 2b, open-label, single-arm trial [J]. J Urol, 2022, 207(1): 61-69. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002186.

[6] Prasad SM, Huang WC, Shore ND, et al. Treatment of low-grade intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer with UGN-102 ± transurethral resection of bladder tumor compared to transurethral resection of bladder tumor monotherapy: a randomized, controlled, phase 3 trial (ATLAS) [J]. J Urol, 2023, 210(4): 619-629. https://doi.org/10.1097/ju.0000000000003645.

[7] Prasad SM, Shishkov D, Mihaylov NV, et al. Primary chemoablation of recurrent low-grade intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer with UGN-102: a single-arm, open-label, phase 3 trial (ENVISION)[J]. J Urol, 2025, 213(2): 205-216. https://doi.org/10.1097/ju.0000000000004296.

[8] van Valenberg FJP, van der Heijden AG, Cutie CJ, et al. The safety, tolerability, and preliminary efficacy of a gemcitabine-releasing intravesical system (TAR-200) in American urological association-defined intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients: a phase 1b study[J]. Eur Urol Open Sci, 2024, 62: 8-15. https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.01.013.

[9] Daneshmand S, Van der Heijden MS, Jacob JM, et al. TAR-200 for *Bacillus* Calmette-guérin-unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results from the phase IIb SunRISe-1 study[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(33): 3578-3588. https://doi.org/10.1200/jco-25-01651.

[10] Zhang P, Yue L, Leng Q, et al. Targeting FGFR for cancer therapy[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 39. https://doi.org/10.1186/s13045-024-01558-1.

[11] Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(1): 25-41. https://doi.org/10.1038/nrc3817.

[12] Mayr R, Eckstein M, Wirtz RM, et al. Prognostic and predictive value of fibroblast growth factor receptor alterations in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer treated with and without *Bacillus* Calmette-guérin immunotherapy[J]. Eur Urol, 2022, 81(6): 606-614. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.02.028.

[13] Pichler R, van Creij NCH, Subiela JD, et al. Biological and therapeutic implications of FGFR alterations in urothelial cancer: a systematic review from non-muscle-invasive to metastatic disease[J]. Actas Urológicas Españolas Engl Ed, 2025, 49(5): 501719. https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2025.501719.

[14] Vilaseca A, Jayram G, Raventos C, et al. LBA104 First safety and efficacy results of the TAR-210 erdafitinib (erda) intravesical delivery system in patients (pts) with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with select FGFR alterations (alt)[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1343. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.110.

[15] Tan WS, Kelly JD. Intravesical device-assisted therapiesfor non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(11): 667-685. https://doi.org/10.1038/s41585-018-0092-z.

[16] Kastner L, Rieger C, Pfister D, et al. HIVEC as an alternative option in non-muscle-invasive bladder cancer: Experiences from a high-volume center[J/OL]. Urol Oncol Semin Orig Investig, 2024, 42(8): 245.e19-245.e26[2026-01-23]. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.01.300.

[17] Tan WS, Prendergast A, Ackerman C, et al. Adjuvant intravesical chemohyperthermia versus passive chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HIVEC-II): a phase 2, open-label, randomised controlled trial[J]. Eur Urol, 2023, 83(6): 497-504. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.003.

[18] Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates: an emerging class of cancer treatment[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4): 362-367. https://doi.org/10.1038/bjc.2015.435.

[19] Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy[J/OL]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): e254-e262[2026-02-11]. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30030-4.

[20] Lattanzi M, Rosenberg JE. The emerging role of antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(7): 551-561. https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1782201.

[21] Choi W, Lombardo K, Patel S, et al. A molecular inquiry into the role of antibody-drug conjugates in *Bacillus* Calmette-guérin-exposed non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2022, 81(2): 138-142. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.10.009.

[22] Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang JS, 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]. JCO, 2020, 38(10): 1041-1049. https://doi.org/10.1200/jco.19.02044.

[23] Garczyk S, Degener S, Bischoff F, et al. Heterogenous NECTIN4 expression in urothelial high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Virchows Arch, 2022, 481(1): 83-92. https://doi.org/10.1007/s00428-022-03328-1.

[24] Astellas Pharma Global Development, Inc. A study of intravesical enfortumab vedotin for treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): NCT05014139 [R/OL]. clinicaltrials.gov, 2025(2025-04-21) [2025-05-07]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014139.

[25] Kamat AM, Lotan Y, Roupret M, et al. A first-in-human trial of intravesical enfortumab vedotin (EV), an antibody-drug conjugate (ADC), in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): Interim results of a phase 1 study (EV-104) [J]. JCO, 2023, 41(16_suppl): 4596. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4596.

[26] Cheng X. A comprehensive review of HER2 in cancer biology

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

and therapeutics[J]. Genes, 2024, 15(7): 903. https://doi.org/10.3390/genes15070903.

[27] Moustakas G, Kampantais S, Nikolaidou A, et al. HER-2 overexpression is a negative predictive factor for recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer on intravesical therapy[J]. J Int Med Res, 2020, 48(1): 300060519895847. https://doi.org/10.1177/0300060519895847.

[28] Hong X, Chen X, Wang H, et al. A HER2-targeted antibody-drug conjugate, RC48-ADC, exerted promising antitumor efficacy and safety with intravesical instillation in preclinical models of bladder cancer[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(32): e2302377[2026-01-25]. https://doi.org/10.1002/advs. 202302377.

[29] Chen X, Huang M, Chen ZH, et al. Intravesical disitamab vedotin (RC48) for HER2-expressing high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, dose-escalation phase I trial study[J/OL]. MedComm, 2025, 6(7): e70288[2026-02-11]. https://doi.org/10. 1002/mco2.70288.

[30] Kowalski M, Guindon J, Brazas L, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: an immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma in situ previously treated with *Bacillus* Calmette-Guérin[J]. J Urol, 2012, 188(5): 1712-1718. https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.020.

[31] AUA 2020: Phase 3 results of Vicinium in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer[EB/OL]. (2025-04-20)[2025-05-14]. https://www. urotoday. com/conference-highlights/aua-2020/aua-2020-bladder-cancer/122653-aua-2020-phase-3-results-of-vicinium-in-bcg-unresponsive-non-muscle-invasive-bladder-cancer.html.

[32] National Cancer Institute (NCI). Durvalumab and Vicineum in subjects with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer previously treated with bacillus calmette-guerin (BCG): NCT03258593[R/OL]. clinicaltrials. gov, 2025(2025-01-27)[2025-06-14]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03258593.

[33] AUA 2021: Interim analysis of a phase I single-arm study of the combination of durvalumab and vicineum in subjects with high-grade NMIBC previously treated with BCG[EB/OL]. (2025-04-20)[2025-05-14]. https://www.urotoday.com/conference-highlights/aua-2021-program/aua-2021-bladder-cancer/131953-aua-2021-interim-analysis-of-a-phase-i-single-arm-study-of-the-combination-of-durvalumab-and-vicineum-in-subjects-with-high-grade-nmibc-previously-treated-with-bcg.html.

[34] Malhotra J, Kim ES. Oncolytic viruses and cancer immunotherapy[J]. Curr Oncol Rep, 2023, 25(1): 19-28. https://doi.org/10.1007/s11912-022-01341-w.

[35] Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results[J]. Urol Oncol, 2018, 36(10): 440-447. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.07.005.

[36] AUA 2024: Pivotal results from BOND-003: A phase 3, single-arm study of intravesical cretostimogene grenadenorepvec for the treatment of high risk, BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer[EB/OL]. (2025-02-08)[2025-03-25]. https://www.urotoday. com/conference-highlights/aua-2024/aua-2024-bladder-cancer/151709-aua-2024-pivotal-results-from-bond-003-a-phase-3-single-arm-study-of-intravesical-cretostimogene-grenadenorepvec-for-the-treatment-of-high-risk-bcg-unresponsive-non-muscle-invasive-bladder-cancer.html.

[37] Li R, Shah PH, Stewart TF, et al. Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the phase 2 CORE-001 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(8): 2216-2223. https://doi. org/10.1038/s41591-024-03025-3.

[38] Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 107-117. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30540-4.

[39] Sun J, Wang CF, Song D, et al. Efficacy of OK-432 sclerotherapy for different types of lymphangiomas: a review and meta-analysis[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2023, 89(4): 101270. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.03.007.

[40] Protara T. Safety and toxicity of intravesical instillation of TARA-002 in adults with high-grade non-muscle invasive bladder cancer: NCT05085990[R/OL]. clinicaltrials.gov, 2025(2025-01-27)[2025-04-13]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05085990.

[41] Cell therapy TARA-002 shows initial promise in NMIBC [EB/OL]. (2024-04-09)[2025-04-13]. https://www.urologytimes.com/view/cell-therapy-tara-002-shows-initial-promise-in-nmibc.

[42] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. Immunol Rev, 2010, 236(1): 219-242. https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2010.00923.x.

[43] Kates M, Matoso A, Choi W, et al. Adaptive immune resistance to intravesical BCG in non-muscle invasive bladder cancer: implications for prospective BCG-unresponsive trials[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(4): 882-891. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1920.

[44] Hahn NM, O'Donnell MA, Efstathiou JA, et al. A phase 1 trial of durvalumab in combination with *Bacillus* Calmette-Guerin (BCG) or external beam radiation therapy in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the Hoosier cancer research network GU16-243 ADAPT-BLADDER study[J]. Eur Urol, 2023, 83(6): 486-494. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.01.017.

[45] Fragkoulis C, Bamias A, Gavalas N, et al. Intravesical administration of durvalumab for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 study by the Hellenic GU cancer group[J]. Eur Urol, 2025, 87(3): 281-284. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.12.018.

[46] Chen W, Liu N, Yuan Y, et al. ALT-803 in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: Preclinical and clinical evidence and translational potential[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1040669. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1040669.

[47] Chamie K, Chang SS, Kramolowsky E, et al. IL-15 superagonist NAI in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer[J]. NEJM Evid, 2023, 2(1): EVIDoa2200167. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200167.

（责任编辑 彭敏宁）

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.