

·指南与共识·

非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2025版)

中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组

通信作者: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 200032, Email: dwyeli@163.com

【摘要】 膀胱癌是常见的恶性肿瘤之一,临床上 75% 新诊断的膀胱癌为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC),术后复发率高。膀胱灌注治疗是向膀胱内注入细胞毒性药物直接杀伤肿瘤细胞或注入免疫制剂(如卡介苗等)直接或间接诱导体内发生局部免疫反应,从而降低肿瘤复发和进展的风险。2021 年中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组发布了《非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识》。近年来,国内外在 NMIBC 的临床诊治方面取得了显著进展,包括对卡介苗治疗失败类型的细化评估、高危 NMIBC 的灌注治疗策略优化以及新型灌注药物的临床应用等。本共识基于国内外循证医学证据,并结合目前国内 NMIBC 膀胱灌注治疗的临床实践和应用经验,在 2021 版专家共识的基础上进行了相应的探讨和更新,旨在为国内 NMIBC 膀胱灌注的临床规范化诊治提供一定的指导意见。

【主题词】 膀胱肿瘤; 膀胱灌注; 专家共识

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1334)

Expert consensus on intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer (2025 edition)

Urological Chinese Oncology Group

Corresponding author: Ye Dingwei, Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: dwyeli@163.com

【Abstract】 Bladder cancer is one of the common malignant tumors, with 75% of bladder cancers being non-muscle invasive and having a high recurrence rate after surgery. Intravesical therapy is a useful method to either directly kill tumor cells by infusing cytotoxic drugs into the bladder, or directly or indirectly induce local immune responses of the body by infusing immune agents, such as Bacillus Calmette-Guérin, and thus reduce the risk of tumor recurrence and progression. In 2021, the Urological Chinese Oncology Group issued the "Expert consensus on intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer." Since then, great progress has been achieved domestically and abroad, including refined assessment of BCG failure disease, optimized intravesical strategies for high-risk non-muscle invasive bladder cancer, and the clinical application of novel intravesical agents. This updated consensus synthesizes the latest evidence-based data with current Chinese clinical practice and experience. Building upon the 2021 edition, it offers contemporary guidance for the standardized management of intravesical therapy in non-muscle invasive bladder cancer within China.

【Subject words】 Bladder neoplasms; Intravesical therapy; Expert consensus**Practice guideline registration:** Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN1334)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250913-00455

收稿日期 2025-09-13 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组.非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2025版)[J].中华肿瘤杂志,XXXX,XX(XX):1-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250913-00455.

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



膀胱癌是威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一。2022 年中国新诊断的膀胱癌病例数为 92,900 例,在所有恶性肿瘤新发病例中排名第 11 位。其中,男性新诊断膀胱癌 73,200 例,位居男性恶性肿瘤新发病例第 8 位^[1]。如何进一步规范和提高我国膀胱癌的诊断和治疗水平具有重要意义。

经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)治疗的首选方案。然而,高达 45% 的患者在单用 TURBT 治疗后 1 年内出现肿瘤复发,6%~17% 的患者会出现肿瘤进展^[2]。高复发率可能与以下五个方面相关:第一,膀胱镜检查时遗漏肿瘤;第二, TURBT 术后局部残留肿瘤病变;第三,肿瘤在手术创面的种植;第四,来自上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)的肿瘤种植;第五,多中心性生长的生物学特点^[3]。膀胱灌注治疗是通过向膀胱内注入药物来降低肿瘤复发和进展的风险。具体方法包括:(1)注入细胞毒性药物,直接杀伤肿瘤细胞;(2)注入免疫制剂,如卡介苗(bacillus calmette-guérin, BCG),直接或间接诱导体内免疫反应;(3)其他新型腔内治疗方法,如电化学灌注疗法、光动力疗法、热灌注疗法、基因疗法、溶瘤病毒疗法或白介素激动剂等^[4]。这些方法通过不同的机制发挥作用,共同目标是减少肿瘤细胞的残留和复发风险。膀胱灌注治疗可单独使用或作为 TURBT 术后的局部辅助治疗手段,对机体全身影响小,也是目前泌尿外科最常见的操作之一。

中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组在 2019 年和 2021 年分别发布了《非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识》和《非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2021 版)》^[5-6]。中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌联盟在 2015 年发布了《膀胱内灌注治疗操作规范》^[7]。近年来,国内外在 NMIBC 的临床诊治方面取得了显著进展,包括对 BCG 治疗失败类型的细化评估、高危 NMIBC 的灌注治疗策略优化、新型灌注药物的临床应用等。本共识基于国内外循证医学证据,并结合目前国内 NMIBC 膀胱灌注治疗的临床实践和应用经验,在 2021 版专家共识的基础上进行了相应的探讨和更新,旨在为国内 NMIBC 膀胱灌注的临床规范化诊治提供一定的指导意见。

一、共识制定方法

该共识是由中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组牵

头,在《非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2021 版)》的基础上,通过多次共识会议制定而成。

共识专家组系统检索了英文数据库包括 PubMed、Embase 和 Cochrane Library,中文数据库包括中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献数据库,检索时间范围为建库至 2025 年 5 月 16 日。英文文献检索词主要包括 non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)、intravesical therapy、Bacillus Calmette-Guérin (BCG)、bladder cancer recurrence、intravesical chemotherapy、immunotherapy、novel intravesical agents;中文文献检索词主要包括非肌层浸润性膀胱癌、膀胱灌注、卡介苗、膀胱癌术后复发、化疗灌注、免疫治疗、新型灌注药物。纳入文献类型包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、荟萃分析(meta-analysis)、系统评价、临床指南及专家共识等高质量证据。排除标准包括个案报告、非中英文文献及方法学质量较低的研究。通过文献筛选、证据提取与评价,结合国内临床实践现状与专家经验,经多轮专家会议讨论与修改,最终形成本版共识推荐意见。

二、NMIBC 的危险度评估

基于 NMIBC 复发进展风险和预后的差异,将 NMIBC 划分为不同的风险等级。2022 版《中国膀胱及尿道癌诊断治疗指南》、2024 版《中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)尿路上皮癌诊疗指南》、2024 版《欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU) NMIBC 诊治指南》、2016 版《美国泌尿外科学会(American Urological Association, AUA) NMIBC 诊治指南》及 2025 V1 版《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南:膀胱癌》对 NMIBC 的风险分层标准进行了阐述,详见表 1^[2, 4, 8-10]。

三、膀胱灌注的适应证

针对不同的 NMIBC 组别,建议膀胱灌注的适应证选择如下。

1. 低危组:术后即刻进行单次剂量化疗药物的膀胱灌注,不推荐进行后续诱导和维持灌注治疗。

2. 中危组:术后即刻进行单次剂量化疗药物的膀胱灌注,后续建议进行诱导和维持灌注治疗,灌注药物可选择化疗药物或 BCG 灌注,推荐灌注总时间不超过 1 年。



表1 不同膀胱癌治疗指南中对NMIBC的危险度分组

组别	2022版中国膀胱及尿道癌诊断治疗指南	2024版CSCO尿路上皮癌诊疗指南	2024版EAU NMIBC诊治指南***	2016版美国泌尿外科学会指南	2025 V1版NCCN临床指南:膀胱癌
低危组	<ul style="list-style-type: none">● 同时具备原发、单发、Ta/T1 LG/G1、肿瘤长径<3cm、无CIS、年龄<70岁● 无CIS的原发Ta LG/G1肿瘤,且临床相关危险因素*最多包含1种	低恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤或同时满足:单发,低级别,Ta期,肿瘤长径≤3cm	<ul style="list-style-type: none">● 原发、单发、肿瘤长径<3cm的Ta/T1 LG/G1肿瘤,且无CIS,患者年龄≤70岁● 无CIS的原发Ta LG/G1肿瘤,且临床相关危险因素*最多包含1种	<ul style="list-style-type: none">● Ta、单发、低级别尿路上皮癌、肿瘤长径≤3cm(必须同时具备上述条件)● 低恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤	<ul style="list-style-type: none">● 低恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤● 低级别尿路上皮癌同时满足Ta期、肿瘤长径≤3cm、单发
中危组	不符合低危、高危和极高危组条件,且无CIS	所有不包含在相邻类别定义中的肿瘤(介于低危和高危之间)	● 不符合低危、高危和极高危组条件,且无CIS	<ul style="list-style-type: none">● 1年内复发的Ta,低级别尿路上皮癌● Ta、单发、肿瘤长径>3cm的低级别尿路上皮癌● Ta、多发的低级别尿路上皮癌● Ta、肿瘤长径≤3cm的高级别尿路上皮癌● T1低级别尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none">● 低级别尿路上皮癌:<ul style="list-style-type: none">○ T1期○ 或肿瘤长径>3cm○ 或多发肿瘤○ 或1年内复发● 高级别尿路上皮癌同时满足Ta期、肿瘤长径≤3cm、单发
高危组	<ul style="list-style-type: none">● T1 HG/G3肿瘤,无CIS,且不符合极高危组条件● 肿瘤存在CIS,且不符合极高危组条件● Ta LG/G2或T1 G1,无CIS,且包含3种临床相关危险因素● Ta HG/G3或T1 LG,无CIS,且包含至少2种临床相关危险因素● T1 G2,无CIS,且包含至少1种临床相关危险因素	G3(高级别)肿瘤同时满足以下任意一项:CIS;T1期;肿瘤长径>3cm;多发肿瘤,复发肿瘤	<ul style="list-style-type: none">● T1 HG/G3肿瘤,无CIS,且不符合极高危组条件● 肿瘤存在CIS,且不符合极高危组条件● 分期/分级及额外的临床相关危险因素:<ul style="list-style-type: none">○ Ta LG/G2或T1 G1,无CIS,且包含3种临床相关危险因素○ Ta HG/G3或T1 LG,无CIS,且包含至少2种临床相关危险因素○ T1 G2,无CIS,且包含至少1种临床相关危险因素	<ul style="list-style-type: none">● T1 HG肿瘤● Ta复发的HG肿瘤● Ta肿瘤长径>3cm或多发的HG肿瘤● CIS● BCG治疗失败的HG NMIBC● 伴不良组织学变异亚型**● 伴脉管浸润● 前列腺尿道部的高级别尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none">● 高级别尿路上皮癌:<ul style="list-style-type: none">○ CIS○ 或T1期○ 或肿瘤长径>3cm○ 或多发肿瘤
极高危组	<ul style="list-style-type: none">● Ta HG/G3,有CIS,且包含3种临床相关危险因素● T1 G2,有CIS,且包含至少2种临床相关危险因素● T1 HG/G3,有CIS,且包含至少1种临床相关危险因素● T1 HG/G3,无CIS,且包含3种临床相关危险因素● 前列腺尿道部CIS● 伴不良组织学变异亚型**● 伴血管/淋巴管侵犯	满足以下任意一项:BCG难治性;变异组织类型;淋巴血管侵犯;前列腺尿道侵犯	<ul style="list-style-type: none">● 分期/分级及额外的临床相关危险因素:<ul style="list-style-type: none">○ Ta HG/G3,有CIS,且包含3种临床相关危险因素○ T1 G2,有CIS,且包含至少2种临床相关危险因素○ T1 HG/G3,有CIS,且包含至少1种临床相关危险因素○ T1 HG/G3,无CIS,且包含3种临床相关危险因素		<ul style="list-style-type: none">● 极高危特征(具备任何一项):<ul style="list-style-type: none">○ BCG无应答○ 特定的组织病理学亚型○ 淋巴血管侵犯○ 前列腺尿道侵犯

注:NMIBC:非肌层浸润性膀胱癌;Ta:非浸润性乳头状癌;T1:肿瘤浸润黏膜固有层;G1:分化好(1973年WHO组织学分级);G2:中分化(1973年WHO组织学分级);G3:分化差(1973年WHO组织学分级);LG:低级别;HG:高级别;CIS:原位癌;BCG:卡介苗;*.临床相关危险因素包括:年龄>70岁;多发乳头状肿瘤;肿瘤长径>3cm.**.不良组织学变异亚型包括:伴部分鳞状和(或)腺样或滋养细胞分化的尿路上皮癌,微乳头状尿路上皮癌,巢状变异型嵌套变体(包括大巢状变异型)和微囊变异型尿路上皮癌,浆细胞样、巨细胞型、印戒细胞型、弥漫型、未分化型尿路上皮癌,淋巴上皮瘤样癌,小细胞癌,肉瘤样尿路上皮癌,神经内分泌变异型尿路上皮癌,伴有其他罕见分化的尿路上皮癌。***.所有前列腺尿道部CIS、尿路上皮癌亚型或淋巴血管侵犯的患者,都应归为极高危组。



3. 高危组:术后即刻进行单次剂量化疗药物的膀胱灌注,后续建议进行诱导和维持灌注,推荐首选BCG灌注,灌注时间1年~3年。在BCG无法获得或患者拒绝使用的情况下,可以考虑使用化疗药物膀胱灌注。

4. 极高危组:在患者不适合或不愿接受根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)的情况下,可考虑BCG膀胱诱导和维持灌注,并应尽可能将灌注时间维持至3年。

四、膀胱灌注的禁忌证

1. 化疗药物膀胱灌注的禁忌证

(1) 术后即刻膀胱灌注化疗:TURBT术中膀胱穿孔或术后明显的肉眼血尿。

(2) 术后辅助膀胱灌注化疗:症状明显的化学性膀胱炎或急性尿路感染。

2. BCG膀胱灌注的禁忌证:TURBT术后2周内;肉眼血尿患者;创伤性导尿;有症状的尿路感染;免疫功能低下或受损者(如HIV/AIDS患者);活动性结核患者;对BCG过敏者。

五、膀胱灌注的种类

1. 即刻灌注:即刻灌注适用于低危、中危和高危NMIBC患者,建议在术后24h内完成,如条件允许,推荐在术后6小时内或手术室内完成。

2. 诱导灌注:适用于中危及高危NMIBC,可选用化疗药物或免疫制剂,通常在术后1~2周开始,每周1次,共6~8次。化疗药物诱导灌注的起始时间可根据患者术后恢复情况提前至术后1周左右,BCG诱导灌注应至少在术后2周后进行,以降低灌注不良反应的发生。

3. 维持灌注:适用于中危及高危NMIBC。维持灌注可选用化疗药物或免疫制剂,每2~4周进行1次或遵循相应药物的循证方案/指南推荐周期进行。维持灌注的总疗程视风险分组和药物类型而定。

推荐意见1: NMIBC患者应依据复发和进展风险进行危险度分层(低危、中危、高危、极高危),并依据危险度选择适宜的膀胱灌注方案,即:(1)低危组:术后24小时内即刻单次膀胱灌注化疗药物,不推荐后续诱导/维持治疗;(2)中危组:术后即刻单次灌注化疗,后续建议行诱导+维持灌注(化疗或BCG),总疗程≤1年;(3)高危组:术后即刻单次灌注化疗,后续首选BCG诱导+维持灌注(推荐全剂量维持3年);BCG不可及或拒绝时,可选化疗药物灌注;(4)极高危组:不适合或拒绝根治性膀胱切除

术者,推荐BCG诱导+维持灌注(尽可能全剂量维持3年)。

六、膀胱灌注治疗的常用药物、不良反应及灌注方案

膀胱灌注药物主要分两大类,第一类为细胞毒性药物(化疗药物):包括丝裂霉素C(mitomycin C, MMC)、表柔比星、吡柔比星(pirarubicin, THP)、吉西他滨和羟基喜树碱等。第二类膀胱灌注的药物为免疫制剂,最常用的是BCG。此外,还有IL-15激动剂和基因治疗同样属于免疫制剂的范畴。这两类药物具有不同的作用机制和不良反应。

(一)膀胱灌注化疗药物

1. 国内常用的膀胱灌注化疗药物

(1) MMC: MMC是一种抗生素化疗药物,具有烷化作用,能与肿瘤细胞DNA双链交叉连接或使DNA降解抑制其复制,从而发挥抗肿瘤作用。MMC常用治疗剂量为40~60mg,溶于注射用水(配置浓度为1~2mg/ml),膀胱内保留60分钟。MMC膀胱灌注也可以采用热灌注化疗或电动灌注化疗方式^[11-12]。MMC治疗的不良反应包括化学性膀胱炎、膀胱挛缩、外阴或生殖器皮疹等。

(2) 表柔比星:表柔比星是经半合成制得的蒽环类抗肿瘤药物,主要通过嵌入DNA碱基对之间,干扰其转录,从而阻止mRNA的合成。表柔比星对细胞周期各阶段均有作用,为细胞周期非特异性药物。表柔比星膀胱灌注常用剂量为50~80mg,可用生理盐水或5%葡萄糖溶液稀释为1~1.6mg/ml浓度的溶液,膀胱内保留60分钟。表柔比星局部刺激性较小,严重不良反应少见。

(3) THP: THP是多柔比星的衍生物,具有较强的抗肿瘤活性和广泛的抗癌谱。THP能迅速进入癌细胞,通过直接抑制核酸合成,在细胞分裂的G2期阻断细胞周期,发挥杀伤作用。常用剂量为40~50mg,以注射用水或5%葡萄糖溶液作为溶剂,配置浓度为1mg/ml,膀胱内保留30分钟。THP的主要不良反应为化学性膀胱炎^[13]。

(4) 吉西他滨:吉西他滨是一类抗代谢化疗药物,具有广泛的抗癌活性。当被细胞摄入后,吉西他滨被磷酸化成活性代谢物(吉西他滨二磷酸盐和三磷酸盐),阻断DNA合成,诱导细胞凋亡,属细胞周期特异性药物。吉西他滨常用的膀胱灌注剂量为1000~2000mg,用50ml生理盐水稀释,配置成20~40mg/ml浓度溶液,膀胱内保留60分钟。吉西他滨灌注的膀胱局部刺激反应少见,偶见恶心、呕



吐等全身不良反应^[14-15]。

(5) 羟基喜树碱:羟基喜树碱为植物来源的化疗药物,拓扑异构酶I的特异性抑制剂,主要作用于S期增殖细胞,为细胞周期特异性药物。常用膀胱灌注剂量为10~20mg,药物浓度为0.5~1mg/ml,膀胱内保留60分钟。不良反应包括恶心、呕吐、骨髓抑制等,化学性膀胱炎较少见^[16]。

2. 提高膀胱灌注化疗药物疗效的方法

(1) 通过提高化疗药物剂量与浓度,可增强膀胱灌注化疗的抗肿瘤效果^[17]。将表柔比星灌注浓度由50mg/50ml提高至80mg/50ml,患者30个月的复发率由25%降至17.6%,且高浓度化疗组(80mg/50ml)与不行膀胱灌注化疗者相比,复发率降低48%^[18]。将MMC灌注浓度由20mg/40ml提高至40mg/20ml,并通过减少尿量和尿液碱化等操作,患者中位复发时间由11.8个月延长至29.1个月,5年无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)由24.6%提升至41.0%^[19]。

(2) 电化学灌注疗法(electromotive drug administration, EMDA)通过利用膀胱内电极产生的“离子导入”现象,可增强化疗药物的吸收。在一项针对BCG无应答NMIBC患者的II期研究中,将40mg MMC溶解在100ml无菌水中,膀胱内保留30分钟,同时应用20mA脉冲电流。治疗方案包括6周的诱导治疗和6个月的维持治疗。三年随访结束时,TaG3、T1G3、CIS和TaT1G3+CIS的无疾病生存率分别为75%、71.4%、50%和25%,另外61.5%的患者仍保留其膀胱。。EMDA-MMC在CIS治疗中的疗效有限,但可以降低乳头状肿瘤的复发^[20]。

(3) 热灌注疗法是将化疗药物(如MMC)灌注液加热至42℃,灌注至膀胱内并保留60分钟。一项系统综述纳入了22项研究,发现热灌注化疗较传统化疗可降低59%的肿瘤复发风险^[11]。此外,一项针对中高危NMIBC患者的小型RCT显示,膀胱热灌注化疗的24个月RFS高于BCG灌注(78.1% vs 64.8%)^[21]。

(4) 化疗联合灌注方案可提高疗效。吉西他滨联合多西他赛序贯灌注(Gem/Doce)可发挥协同抗肿瘤作用。一项回顾性比较Gem/Doce和BCG膀胱灌注的队列研究中,患者先接受1g吉西他滨(溶于50ml无菌水或生理盐水)膀胱灌注,持续约90分钟;随后接受37.5mg多西他赛(溶于50ml生理盐水)灌注,持续约90分钟~120分钟。诱导治疗每周1次,共6次。维持治疗程序和剂量与诱导治疗相

同,每月灌注1次,最长24个月。结果表明,Gem/Doce组在6、12、24个月的无高级别癌复发率(high grade recurrence-free survival, HG-RFS)分别为92%、85%、81%,优于BCG组的76%、71%、69%^[22]。该方案最初为挽救性治疗手段,目前由于其较好的疗效、耐受性和相对成本优势,正成为BCG短缺或无应答情况下的重要替代选项^[23]。

(5) 新型药物释放技术能够延长药物在膀胱内的暴露时间,从而提高治疗效果^[24]。TAR-200通过一根双腔硅胶管将吉西他滨以渗透机制在膀胱内缓慢释放,可实现连续几周至几个月的给药,显著延长药物的有效暴露时间^[25]。在针对BCG无应答的高危NMIBC的IIb期、单臂SunRISe-1研究(NCT04640623)中,队列1(TAR-200+cetrelimab(抗PD-1抗体), n=53)、队列2(TAR-200, n=85)、队列3(cetrelimab, n=28)确认的总体完全缓解(complete response, CR)率分别为68%、84%和46%。12个月CR率则分别为57%、57%和23%^[26]。UGN-102是一种含有MMC的逆温敏水凝胶,在体外的低温状态为液体,进入膀胱后在人体温下转变为凝胶,可使膀胱黏膜更长时间的(4小时~6小时)暴露于MMC^[27]。在一项IIb期、开放标签、单臂研究(NCT03558503)中,UGN-102用于治疗低级别中危NMIBC的结果显示(患者未进行TURBT),65%的患者在治疗后3个月达到CR,其中95%、73%和61%的患者在第6、9、12个月时仍保持无病状态^[27]。

3. 膀胱灌注化疗的不良反应及处理

化疗药物膀胱灌注引起的不良反应主要为膀胱局部刺激症状,如膀胱痉挛、尿频、尿急、排尿困难、盆腔疼痛和血尿等,全身不良反应较少见,如乏力、肌肉酸痛、皮疹、关节痛、白细胞减少症、血小板减少症、恶心、呕吐等。不良反应具体处理方式见表2。

(二)膀胱灌注免疫制剂

膀胱灌注免疫制剂最常用的药物为BCG。在国内,还有其他生物免疫制剂亦被用于膀胱灌注^[28]。

1. BCG

BCG通过一系列复杂的免疫反应发挥抗肿瘤作用。首先,BCG可通过与纤维连接蛋白等分子的相互作用,附着于膀胱黏膜的尿路上皮细胞。随后,BCG被膀胱内的免疫细胞(如巨噬细胞)和尿路上皮肿瘤细胞内化。内化后的BCG激活先天免疫



表2 膀胱灌注化疗的不良反应及处理

出现症状的时间	体征或症状	治疗
TURBT术后	膀胱穿孔、尿道损伤	延迟灌注,留置导尿
	膀胱痉挛、盆腔不适/疼痛	留置导尿,速释抗胆碱能药物,对乙酰氨基酚,非甾体抗炎药,苯二氮卓类药物(如安定);若为MMC引起的重度症状可考虑使用类固醇激素(如泼尼松60mg/d,使用时间为1周)
门诊治疗后 灌注后48h内	膀胱痉挛、盆腔不适/疼痛	速释抗胆碱能药物,对乙酰氨基酚,非甾体抗炎药,安定;后续灌注预防使用利多卡因
	轻-中度尿频、尿急、排尿困难、盆腔不适/疼痛	对乙酰氨基酚,非甾体抗炎药
	血尿	观察,多喝水,严重血尿使用止血药,膀胱冲洗并确保导尿管通畅
	重度排尿刺激症状和骨盆/腹部疼痛	重度炎性或嗜酸性膀胱炎,尤其是使用MMC时,需要尿培养,膀胱镜检查 and 膀胱造影;膀胱镜检查显示溃疡或纤维化:类固醇激素+抗组胺药、对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药;膀胱造影阳性:留置导尿、缓释抗胆碱能药、对乙酰氨基酚;检查阴性:非甾体抗炎药、缓释抗胆碱能药、对乙酰氨基酚,考虑推迟灌注;后续灌注预防使用利多卡因
	乏力、肌肉酸痛	支持治疗,多喝水,对乙酰氨基酚,非甾体抗炎药
	皮疹、关节痛	根据严重程度考虑皮肤科会诊,抗组胺药,对乙酰氨基酚,严重时讨论换用其他化疗药物的可能性
	白细胞减少症、血小板减少症	监测并对症处理,严重时讨论换用其他化疗药物的可能性
	恶心、呕吐	对症处理,严重时讨论换用其他化疗药物的可能性
	轻-中度尿频、尿急、尿痛、骨盆不适、疼痛、血尿	建议行尿培养并根据结果调整抗生素;经验性抗生素(优先选择覆盖尿路病原体的抗菌药物);观察,多喝水,严重血尿使用止血药,膀胱冲洗并确保导尿管通畅;缓释抗胆碱能药物;对乙酰氨基酚;非甾体抗炎药;推迟下一次灌注,直至症状消退
	重度排尿刺激症状和骨盆/腹部疼痛	重度炎性或嗜酸性膀胱炎,尤其是使用MMC时,需要尿培养,膀胱镜检查 and 膀胱造影;膀胱镜检查显示溃疡或纤维化:类固醇激素+抗组胺药、对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药;膀胱造影阳性:留置导尿、缓释抗胆碱能药、对乙酰氨基酚;膀胱造影阴性:非甾体抗炎药、缓释抗胆碱能药物、对乙酰氨基酚,考虑推迟灌注;后续灌注预防使用利多卡因
灌注后48h后	皮疹、关节痛	根据严重程度考虑皮肤科会诊,抗组胺药,对乙酰氨基酚,严重时讨论换用其他化疗药物的可能性
	白细胞减少症、血小板减少症	监测并对症处理,严重时讨论换用其他化疗药物的可能性
	恶心、呕吐	对症处理,严重时讨论换用其他化疗药物的可能性

反应,诱导产生多种细胞因子和趋化因子,如IL-6、IL-8、GM-CSF、TNF等,吸引中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞的浸润。这些免疫细胞的激活和相互作用进一步促进适应性免疫反应的启动,特别是诱导以TH1细胞为主的免疫反应,产生IL-2、IL-12、IFN γ 等细胞因子,激活细胞毒性CD8 $^{+}$ T细胞,识别并攻击肿瘤细胞。此外,BCG还能诱导尿路上皮细胞表达MHC II类分子,增强其作为抗原呈递细胞的功能,进一步促进T细胞的激活和肿瘤特异性免疫反应的形成。然而,BCG诱导抗肿瘤反应的具体机制尚未完全明确,仍有许多问题需要进一步研究^[29]。BCG适用于高危NMIBC的治疗,可降低膀胱癌的复发率,并能延缓肿瘤的进展。鉴于BCG灌注可能产生明显不良反应,且其对低危NMIBC患者病程无显著影响,因此不推荐用于该类人群。对于中危NMIBC患者,BCG可作为膀胱灌注治疗的选项,但需综合评估个体复发/进展风险以及BCG相关不良反应的耐受程度^[30-31]。

(1) BCG膀胱灌注的有效性

五项荟萃分析证实,TURBT后BCG治疗NMIBC复发率低于单独TURBT或TURBT联合化疗方案^[32-36]。三项针对中危及高危NMIBC的RCT通过比较BCG对比单用MMC^[37]或表柔比星^[30]或表柔比星联合干扰素^[38],证实了BCG在降低复发率方面更优。这种疗效持久^[30, 37],且在中危NMIBC的单独分析中也得到证实^[30]。两项荟萃分析已表明,BCG可延缓并降低肿瘤进展风险^[39-40]。一项长期随访的RCT研究显示,与表柔比星治疗相比,接受BCG治疗的患者远处转移发生率显著降低,总生存期和疾病特异性生存期更优^[30]。

(2) BCG菌株

目前,国内上市的治疗用BCG菌株来源于中国D2PB302菌株。近年的临床研究显示,国产BCG治疗中高危及NMIBC的近期疗效确切,1年RFS可达79%~91.5%^[41-45]。一项国内多中心RCT研究表明,国产BCG膀胱灌注(19或15次方案)较表柔比星显著降低中高危及NMIBC患者2年复发率(14.2%~14.8% vs 27.7%),且安全可控^[43]。另一项中高危及



NMIBC 研究中位随访 45 个月, 30.7% 的患者发生复发, 中位 RFS 为 37 个月, 1 年、3 年、5 年无复发累积生存率分别为 83.9%、71.6%、67.3%^[44]。

(3) BCG 膀胱灌注的安全性

BCG 灌注引起的局部和全身不良反应发生率高于膀胱灌注化疗。但严重不良反应的发生率较低, 且大多数可经及时干预获得缓解^[46]。BCG 灌注后出现结核感染的概率 < 1%, 多为肺外感染, 泌尿生殖道为相对高发部位^[47]。由于不良反应导致的 BCG 灌注中断多发生在治疗的第 1 年, 约 5.4%。第 2 或 3 年中断率为 3.2%^[48]。BCG 膀胱灌注治疗的疗效和不良反应与患者年龄无关^[49]。BCG 不良反应在不同 BCG 菌株之间差异无统计学意义, 国产 BCG 灌注的不良反应发生率为 40.4%~86.6%, 与国外报道类似, 绝大多数不良反应为 I~II 级, 发生率为 29.9%~75.9%, III~IV 级不良反应发生率为 2.4%~6.2%^[41-45]。BCG 膀胱灌注的不良反应及处理见表 3。

(4) 推荐 BCG 灌注方案

BCG 膀胱灌注建议在术后 2 周后开始进行, 先采用诱导灌注方案, 即每周 1 次共 6 次, 休息 4~6 周, 为了获得最佳疗效, 在第 12 周 (3 个月) 复查后开始进行维持灌注。美国西南肿瘤协作组

(SWOG) 推荐对高危患者在 6 周诱导灌注完成后, 于第 3、6、12、18、24、30、36 个月进行维持灌注, 每周 1 次共 3 次, 整个疗程共 27 次, 持续 3 年^[50]。若将 BCG 灌注总次数从 1 年 15 次减少至 9 次, 患者首次复发风险将增加约 60%^[51]。对于高危患者, 全剂量 BCG 维持治疗 3 年比治疗 1 年的复发率显著降低^[52]。国产 BCG 推荐的灌注方案为每周 1 次共 6 次的诱导灌注治疗后, 行每 2 周 1 次共 3 次强化灌注, 复查后开始每月 1 次共 10 次的维持灌注, 整个灌注时间为 1 年共 19 次, 第 2 年和第 3 年的国产 BCG 维持灌注尚需要更多的临床证据。BCG 灌注剂量应尽可能使用推荐的标准剂量灌注。国产 BCG 推荐的标准剂量为每次 120mg, 膀胱内保留 120 分钟。BCG 灌注剂量降至 1/3 量会影响治疗效果, 且膀胱灌注不良反应未见明显减少^[52]。

(5) BCG 短缺问题的应对方案

由于 BCG 生产和供应商有限, 近几年国外普遍存在 BCG 治疗短缺的问题。目前, 限制国内 BCG 膀胱灌注的可能原因, 如在一些地区的基层医疗机构存在 BCG 可及性不足^[53], 部分患者也因担忧不良反应而拒绝 BCG 治疗。在 BCG 短缺的情况下, 治疗优先级应明确: 优先保障高危 NMIBC 患者获得有效治疗, 同时为中危患者提供合适的替代方

表 3 BCG 膀胱灌注不良反应及处理

局部不良反应	处理方法
膀胱炎症状	非甾体类消炎镇痛药, 如果症状在几天内改善, 继续灌注; 如果症状持续或加重: (1) 延迟灌注; (2) 行尿液培养检查; (3) 经验性应用抗生素治疗 如果使用抗生素治疗后症状依然持续: (1) 尿培养阳性: 根据药敏结果调整抗生素; (2) 尿培养阴性: 喹诺酮类 (左氧氟沙星、吉米沙星等) 和有潜在止痛抗炎作用的药物进行膀胱灌注 (1 次/d, 持续使用 5d) 如果症状仍持续: 抗结核药物异烟肼 (300mg/d)、利福平 (600mg/d) 和糖皮质激素; 如果对治疗无反应和 (或) 膀胱挛缩: 根治性膀胱切除术
血尿	如果有其他症状, 进行尿培养以排除出血性膀胱炎; 如果血尿持续, 膀胱镜检查以评估是否有膀胱肿瘤复发
症状性肉芽肿性前列腺炎	罕见症状: 进行尿培养; 喹诺酮类; 如果喹诺酮类无效, 异烟肼 (300mg/d) 和利福平 (600mg/d) 持续使用 3 个月; 停止 BCG 灌注
睾丸附睾炎	尿培养和应用喹诺酮类抗生素; 停止 BCG 灌注; 如果形成脓肿或对治疗无反应, 睾丸切除术
全身不良反应	处理方法
全身不适、发热	多数患者无论是否使用退热药, 症状一般于 48 小时内自行缓解
关节痛和/或关节炎	很少见的并发症, 应该考虑自身免疫反应; 关节痛: 非甾体类消炎镇痛药治疗; 关节炎: 非甾体类消炎镇痛药治疗; 如果没有或部分有反应, 使用皮质激素, 高剂量的喹诺酮或抗结核药物
持续高热 (> 38.5℃ 持续 48h 以上)	应立即进行系统性评估: 尿培养, 血液检查, 胸部 X 线检查; 在进行诊断评估同时, 尽早使用二联及以上抗生素治疗; 与感染科专家讨论对策; 停止 BCG 灌注
BCG 脓毒血症	预防建议: TURBT 术后至少间隔 2 周再启动 BCG 灌注, 前提是无肉眼血尿及其他相关症状 严重感染: (1) 高剂量的喹诺酮类或异烟肼 (300mg/d)、利福平 (600mg/d) 和乙胺丁醇 (1200mg/d), 使用时间为 6 个月; (2) 如果症状持续, 早期使用大剂量糖皮质激素; (3) 考虑经验性使用覆盖革兰氏阴性细菌和 (或) 肠球菌的非特异性抗生素
过敏反应	抗组胺药和抗炎药; 若症状持续存在, 可联合大剂量喹诺酮类或异烟肼与利福平。延迟灌注, 直至症状完全消退后再评估是否继续治疗。



案^[54-55],推荐如下:(1)高危 NMIBC 患者,应优先确保其接受全剂量的 BCG 诱导治疗。如有用于维持治疗的 BCG 供应,可进行 1 年维持治疗。在 BCG 供应短缺的情况下,将药物优先给 BCG 初治的高危 NMIBC 诱导治疗。如 BCG 无法获得,可考虑使用膀胱灌注化疗。(2)中危 NMIBC 患者,膀胱灌注化疗药物可替代 BCG。

2. 其他生物制剂:其他生物制剂如铜绿假单胞菌注射液,该制剂成分为灭活的铜绿假单胞菌甘露糖敏感血凝菌毛株,作用机制包括直接诱导膀胱癌细胞凋亡以及改变局部免疫微环境,增强抗肿瘤免疫反应^[56]。多中心临床研究的推荐方案为 10ml 铜绿假单胞菌注射液,使用 40ml 生理盐水稀释后进行膀胱灌注,保留 60 分钟;诱导期共 8 次,每周灌注 1 次;维持治疗期每月灌注 1 次,共 10 次。铜绿假单胞菌注射液膀胱灌注不良反应少,耐受性良好^[28]。

推荐意见 2:建议术后至少 2 周开始 BCG 灌注,按国产 BCG 方案(1 年 19 次)或 SWOG 方案(3 年 27 次)。BCG 灌注剂量应尽可能使用推荐的标准剂量灌注,国产 BCG 推荐标准剂量为 120mg/次,保留 120 分钟。

推荐意见 3:BCG 短缺时,高危患者优先保障全剂量 BCG 诱导治疗;维持治疗可用 1 年方案。中危患者可选用化疗药物替代 BCG。

七、膀胱 CIS 治疗的特殊性考量

合并存在的膀胱 CIS 会显著增加 Ta 或 T1 期膀胱乳头状肿瘤的复发与进展风险。研究显示, T1G3 合并 CIS 的患者 1 年和 5 年的进展率分别为 29% 和 74%,而未合并 CIS 的患者,1 年和 5 年的进展率仅为 10% 和 29%^[57]。病理确诊 CIS 后,单纯经 TURBT 无法治愈,需行膀胱灌注等后续治疗。

回顾性研究显示,膀胱内化疗治疗 CIS 的 CR 率为 48%,而 BCG 治疗的 CR 率可达 72%~93%^[58-62]。但高达 50% 的完全缓解者最终可能出现复发,并存在侵袭性和/或膀胱外复发的风险^[61-64]。一项荟萃分析显示,BCG 治疗与膀胱灌注化疗相比具有更高的 CR 率(68.1% vs 51.5%),且治疗失败的风险降低 59%^[64]。欧洲癌症研究与治疗协作机构泌尿生殖组(EORTC-GUCG)的荟萃分析进一步证实,在 403 例 CIS 患者的亚组分析中,BCG 治疗较膀胱灌注化疗或其他的免疫治疗可降低 35% 的肿瘤进展风险^[40]。BCG 联合 MMC 并未表现出优于 BCG 单药的治疗优势^[65]。综上所述,BCG 相较于单纯化

疗更具优势。

推荐意见 4:膀胱 CIS 患者单纯经 TURBT 无法治愈,需行膀胱灌注治疗。灌注药物建议首选 BCG。

八、BCG 膀胱灌注治疗失败后的治疗选择

(一)定义与诊断标准

BCG 治疗失败是指在 BCG 治疗期间或之后出现的任何高级别癌复发。BCG 治疗后出现非高级别癌复发不被视为 BCG 治疗失败。由于 BCG 治疗失败人群具有高度异质性,为统一临床决策并促进国际循证研究,依据对 BCG 的应答特征、复发时间及治疗耐受性等进一步细分,详见表 4。

BCG 无应答型肿瘤是指那些不太可能从额外的 BCG 治疗带来获益的患者。在这些患者中,进一步的 BCG 膀胱灌注与进展风险增加有关^[66-67]。BCG 无应答包括 BCG 难治型肿瘤和部分 BCG 复发型肿瘤^[68]。评估 BCG 无应答型肿瘤的患者应接受了充分的 BCG 治疗(即至少完成 6 次诱导治疗中的 5 次,以及 3 次维持疗程中的 2 次或 6 次第二诱导疗程中的 2 次)^[8, 69]。

BCG 暴露型肿瘤是指在 BCG 治疗后出现高级别癌复发但未达到 BCG 无应答标准的患者,这些患者可能会从额外的 BCG 治疗中获益^[70-71]。

推荐意见 5:BCG 治疗失败包括不同类别。BCG 无应答患者不太可能从额外的 BCG 治疗获益;BCG 暴露患者可能会从额外的 BCG 治疗中获益。建议明确 BCG 治疗失败类别后给予对应治疗。

(二)BCG 无应答型肿瘤患者的膀胱灌注治疗方案

BCG 无应答型肿瘤患者不太可能从额外的 BCG 治疗中获益。因此,RC 是标准且首选的治疗方案。RC 虽然能够消除肿瘤原发灶,但围术期并发症、远期并发症以及根治术后的尿流改道会极大程度降低患者的生活质量。围手术期并发症可达 28%~64%,围手术期死亡率为 2%~3%,主要死亡原因有心血管并发症、败血症、肺栓塞、肝衰竭和出血^[72-74]。在与 NMIBC 患者讨论是否选择 RC 作为治疗方案时,需要综合权衡 RC 术后的获益以及手术风险,包括手术死亡率和对生活质量的影响。在充分与患者沟通后,共同做出决策。真实世界中,由于患者自身基础疾病以及手术导致的生活质量下降,许多患者不适合或拒绝 RC。因此,探索 RC 以外能够达到疾病控制甚至治愈的新型保膀胱治疗



表4 BCG 治疗失败分类^[8]

分类	定义
BCG 暴露型肿瘤	①仅接受不充分(仅诱导期)BCG, 3个月时仍存在 Ta HG/G3 或 CIS ②在充分或不充分 BCG 治疗后的晚期复发
BCG 无应答型肿瘤	包括所有 BCG 难治型肿瘤, 以及在完成充分 BCG 治疗**后 6 个月内出现 T1/Ta HG 复发, 或在完成充分 BCG 治疗后 12 个月内出现 CIS 的患者
BCG 难治型肿瘤	①经过 3 个月治疗后, 出现 T1 G3/HG 肿瘤复发 ②经过 3 个月和/或 6 个月治疗后, 再次诱导治疗或 1 个周期的维持治疗后, 出现 Ta G3/HG 肿瘤复发 ③治疗 3 个月 CIS 复发, 且治疗 6 个月 CIS 仍存在 ④BCG 维持治疗期间, HG 肿瘤复发*
BCG 不耐受	因出现严重不良反应, 导致无法完成既定 BCG 治疗方案

注: * 在 BCG 治疗期间或之后出现低级别复发的患者不被视为 BCG 失败。**: 充分 BCG 是指完成至少 6 次初始诱导疗程中的 5 次, 以及至少 3 次维持治疗中的 2 次或至少 6 次第二次诱导疗程中的 2 次。

方案就显得极为重要。

在尝试进行针对 BCG 无应答的相关临床试验中, 发现难以选择合适的阳性对照。在 BCG 无应答的情况下再次选择无论 BCG 或化疗药物都有违伦理原则, 因此美国食品药品监督管理局建议在此临床阶段进行临床试验时不设对照组, 但对单臂研究的疗效做了相应的规定, 即对 BCG 无应答且伴 CIS 者有临床意义的有效治疗应为治疗后 6 个月 CR 率达 50%, 治疗至第 12 个月和 18 个月, 维持 CR 百分比应为 30% 及 25% 以上; 对 BCG 无应答且为乳头状肿瘤者, 治疗第 12 个月和 18 个月 RFS 应在 30% 及 25% 以上^[69]。了解此推荐意见, 能更好地理解 BCG 无应答相关临床研究的结果和临床意义。

1. 基因疗法

Nadofaragene firadenovec (rAd-IFN/Syn3NODA) 是一种携带人干扰素 $\alpha 2b$ (IFN α -2b) 基因的非复制型重组 5 型腺病毒载体, 通过将 IFN α -2b 基因递送至膀胱上皮细胞并在细胞内表达 IFN α -2b 来发挥抗肿瘤作用。美国一项 III 期研究 (NCT02773849) 纳入 157 例对 BCG 无应答的 NMIBC 患者, 分为 CIS 队列 (n=107) 和 HG Ta/T1 队列 (n=50)。患者每 3 个月接受一次 nadofaragene firadenovec 膀胱灌注治疗。在 CIS 队列中, 53.4% 的患者在首次给药后 3 个月内达到 CR, 中位 CR 持续时间为 9.7 个月, 12 个月时 45.5% 维持无高级别癌复发。HG Ta/T1 队列 3 个月时的 HG-RFS 为 72.9%, 中位无高级别癌复发时间为 12.4 个月, 12 个月时 60% 维持无高级别癌复发。常见的与药物相关的不良事件 (adverse event, AE) 包括灌注期间导尿管周围分泌物、疲劳、膀胱痉挛和尿急等, 多数为一过性且程度较轻 (I/II 级)^[75]。第 57 个月时, CIS 队列和 HG

Ta/T1 队列 HG-RFS 分别为 5.8% 和 15%。第 60 个月时, 未进行膀胱切除比例分别为 43% 和 59%^[76]。

日本 III 期研究 (NCT05704244) 的初步结果显示, BCG 无应答的 NMIBC 伴 CIS \pm HG Ta/T1 患者 (n=20) 3 个月时的 CR 率为 75%。所有治疗相关的 AE 均为 I 级 (84.2%) 或 II 级 (15.8%), 未报告 III~V 级 AE^[77]。

另一项真实世界研究回顾性分析 24 例接受 nadofaragene firadenovec 的 CIS \pm HG Ta/T1 的 NMIBC 患者, 3 个月时 CR 率为 79%, 中位随访 7.3 个月, 84% 的应答者仍维持 CR。在仅 HG Ta/T1 患者中, 3 个月时 RFS 为 68%, 中位随访 8.9 个月, 77% 的应答者维持无复发^[78]。

2. 免疫疗法

(1) IL-15 激动剂

Nogapendekin alfa inbakicept (NAI, 曾称 N-803) 是一种 IL-15 超级激动剂复合物, 由 IL-15 突变体与 IL-15 受体 α /igg1 Fc 融合蛋白结合, 能激活并促进自然杀伤细胞 (NK 细胞)、效应 T 细胞和记忆 T 细胞的增殖^[79]。

QUILT 3.032 研究 (NCT03022825) 是一项开放标签、三队列、多中心的 II/III 期研究, 旨在评估膀胱灌注 NAI 联合 BCG 治疗 BCG 无应答的高级别 NMIBC 患者的疗效和安全性。研究结果显示, 在队列 A (NAI+BCG 治疗 CIS, n=82) 中, 3 个月、6 个月、12 个月和 18 个月时的 CR 率分别为 55%、56%、45% 和 33%, 中位 CR 持续时间为 26.6 个月。对于 3 个月时未达到 CR 但接受再诱导治疗的患者, 后续评估中 54% 达到 CR, 6 个月、12 个月和 18 个月时的反应率分别为 46%、42% 和 21%。队列 B (NAI+BCG 治疗仅 HG Ta/T1, n=72) 的 12 个月、18 个月和



24个月的无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为55.4%、51.1%和48.3%,中位DFS为19.3个月。接受NAI+BCG治疗的患者大多数与治疗相关的AE为I/II级(86%)^[79]。

(2) 免疫检查点抑制剂

度伐利尤单抗是一种人源化的PD-L1单克隆抗体,能够阻断PD-L1与PD-1和CD80的结合。该阻断机制可有效阻断肿瘤免疫逃逸,解除对免疫反应的抑制。在一项单臂II期研究(NCT03759496)中,30例BCG治疗失败的高危NMIBC患者接受了每6周一次1000 mg的膀胱灌注度伐利尤单抗治疗。1年HG-RFS为39%,1个月、3个月和6个月的HG-RFS分别为70%、55%和39%。1年保膀胱率为78%^[80]。

卡瑞利珠单抗是一种人源化抗PD-1单克隆抗体,能够特异性地结合PD-1分子,阻断PD-1与PD-L1的相互作用,从而重新激活T细胞的抗肿瘤活性,促使T细胞识别并杀伤肿瘤细胞。在一项针对BCG无应答的高危NMIBC患者的II期研究(NCT04706598)中,膀胱灌注卡瑞利珠单抗(200mg,每周一次,共6周诱导治疗,随后每3周一次维持治疗,最长2年)显示出良好的耐受性和抗肿瘤活性。在中位随访23.1个月时,3个月、6个月和12个月的无事件生存率分别为92.3%、75.5%和50.3%,中位RFS和无进展生存期(progression-free survival, PFS)均为12.7个月^[81]。

帕博利珠单抗是人源化抗PD-1单克隆抗体,作用机制与卡瑞利珠单抗相似。在一项针对BCG无应答NMIBC患者的I期研究(NCT02808143)中,患者在诱导治疗前2周接受单次膀胱灌注帕博利珠单抗(1或2mg/kg),随后进行BCG(TICE, 50mg)治疗(第0-5周),同时在第0、2、4周进行帕博利珠单抗灌注。诱导治疗后,维持治疗期间仅灌注帕博利珠单抗,每2周一次至第17周,之后每4周一次,持续1年。帕博利珠单抗联合BCG治疗显示出良好的安全性和耐受性。6个月和12个月RFS分别为67%和22%^[82]。

3. 溶瘤病毒疗法

CG0070是一种人工改造的腺病毒,可靶向膀胱癌细胞,在细胞内表达粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。CG0070通过溶瘤作用和免疫激活发挥双重抗肿瘤效果^[83]。在II期BOND-002研究(NCT02365818)中,BCG无应答的NMIBC患者接受CG0070治疗,6个月时CR率为47%,与治疗相

关的AE为I~III级,主要表现为膀胱痉挛、血尿等^[84]。基于此,开展III期BOND-003研究(NCT04452591),其中队列C(BCG无应答的NMIBC伴CIS±Ta/T1患者, n=112)的结果显示,任何时间点的CR率为75.2%。在三个月时未达到CR的患者中,53.8%通过再诱导治疗达到CR。52例患者缓解持续时间(duration of response, DoR)≥6个月,29例DoR≥12个月,14例DoR≥21个月。CG0070总体耐受性良好^[85]。

4. 抗体偶联药物

维迪西妥单抗(RC48)是一种人源化的抗人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)单克隆抗体,通过可切割连接子与微管抑制剂偶联,以肿瘤表面的HER2蛋白为靶点,能精准识别和杀伤肿瘤细胞。在一项针对高危NMIBC的I期研究中,纳入了BCG无应答或未经BCG治疗的患者,采用3+3剂量递增设计,包括60mg、120mg和180mg三个剂量水平。患者接受每周一次、持续6周的诱导治疗,随后接受每4周一次、共10次的维持治疗。9例患者均完成6次治疗,未发生剂量限制性毒性或III-IV级药物相关AE。最常见的药物相关AE包括尿路感染(55.6%)、尿频(11.1%)和膀胱炎(11.1%)。诱导治疗后中位随访9.3个月,2例患者肿瘤复发但未进展,6个月和12个月RFS分别为100%和66.7%,PFS均为100%^[86]。

推荐意见6:BCG无应答患者的首选治疗为根治性膀胱切除术;若患者拒绝或不适宜手术,可考虑参加临床试验或使用已有循证医学证据支持的灌注药物。

九、总结

膀胱灌注治疗可以有效降低NMIBC复发和进展风险,在TURBT手术后的患者管理中发挥着重要作用。膀胱灌注方案需要根据患者肿瘤复发和进展的风险来制定,采用规范化的即刻灌注、诱导灌注和维持灌注方案,并且合理应用各种化疗药物和免疫制剂。同时,在膀胱灌注治疗过程中,应努力提高膀胱灌注的疗效,优化不良反应管理策略。随着NMIBC治疗领域的不断发展,多种新型膀胱灌注药物在疗效和安全性方面展现出了令人鼓舞的潜力。未来的研究应优先进行比较分析,重点关注成本效益、患者报告结局和序贯治疗的顺序,以改善NMIBC临床决策和疗效。

目前膀胱灌注治疗NMIBC的现状中存在一些



亟待解决的问题。首先,部分药物可及性有限且未纳入医保,导致患者面临一定经济负担,影响治疗选择和预后。其次,药物选择缺乏个体化标准,难以实现精准治疗。最后,区域医疗资源差异大,基层医院药物选择性欠佳,患者就医不便。针对这些问题,需要进一步加强膀胱灌注药物的可及性与医保覆盖,优化药物的选择与个体化治疗,加强患者教育与随访管理,均衡区域医疗资源配置,以提高膀胱灌注治疗的效果和患者预后。

参与共识讨论的专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 边家盛(山东省肿瘤医院泌尿外科)、陈海戈(上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科)、陈惠庆(山西省肿瘤医院泌尿外科)、范晋海(西安交通大学附属第一医院泌尿外科)、范欣荣(中国医学科学院北京协和医院泌尿外科)、何朝宏(河南省肿瘤医院泌尿外科)、何志嵩(北京大学第一医院泌尿外科)、胡滨(辽宁省肿瘤医院泌尿外科)、胡海龙(天津医科大学第二医院泌尿外科)、胡志全(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科)、李长岭(中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科)、廖洪(四川省肿瘤医院泌尿外科)、刘南(重庆大学附属肿瘤医院泌尿外科)、刘卓炜(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科)、沈益君(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、涂新华(江西省肿瘤医院泌尿外科)、王小林(南通市肿瘤医院泌尿外科)、魏强(四川大学华西医院泌尿外科)、徐丹枫(上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿外科)、杨勇(北京大学肿瘤医院泌尿外科)、姚欣(天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科)、叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、张爱莉(河北医科大学第四医院泌尿外科)、张崔建(北京大学第一医院泌尿外科)、张朋(四川大学华西医院泌尿外科)、朱绍兴(福建医科大学附属协和医院泌尿外科)、邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)

执笔专家 沈益君(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline[J]. J Urol, 2016, 196(4): 1021-1029. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049.
- [3] Teoh JY, Kamat AM, Black PC, et al. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer - a clinical perspective[J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(5): 280-294. DOI: 10.1038/s41585-022-00578-1.
- [4] 黄健,张旭.中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南:2022版[M].北京:科学出版社,2022.11.
- [5] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组.非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1): 42-45. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.012.
- [6] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组.非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2021版)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(10): 1027-1033. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210811-00605.
- [7] 中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌联盟.膀胱内灌注治疗操作规范(2015年版)[J].中华泌尿外科杂志,2015,36(7): 481-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.07.001.
- [8] Gontero P, Birtle A, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-A Summary of the 2024 Guidelines Update[J]. Eur Urol, 2024, 86(6): 531-549. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.07.027.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌诊疗指南2024版[M].北京:人民卫生出版社,2024.
- [10] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer (Version 1.2025).
- [11] Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2011, 60(1): 81-93. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.04.023.
- [12] Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9): 871-879. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70190-5.
- [13] 李宇忱,陈忠,金杰,等.西施泰与吡柔比星联合灌注减少膀胱灌注化疗所致膀胱并发症的多中心临床研究[J].中华泌尿外科杂志,2011,32(1): 47-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2011.01.017.
- [14] 曹明,马辰凯,马俊,等.吉西他滨膀胱灌注治疗复发性浅表性膀胱肿瘤的安全性及有效性[J].中华肿瘤杂志,2011,33(5): 385-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.05.018.
- [15] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2018, 319(18): 1880-1888. DOI: 10.1001/jama.2018.4657.
- [16] 朱育春,魏强,李虹,等.TUR-BT术后吡柔比星与羟喜基树碱BCG膀胱灌注的疗效比较[J].中国肿瘤临床,2006,33(21): 1254-1255. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2006.21.015.
- [17] Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer: the 6th trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml[J]. Eur Urol, 2004, 45(5): 600-605. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.12.010.
- [18] Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study[J]. J Urol, 1997, 158(1): 68-73. DOI: 10.1097/00005392-199707000-00018.
- [19] Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(8): 597-604. DOI: 10.1093/jnci/93.8.597.



- [20] Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1224. DOI: 10.1186/s12885-018-5134-7.
- [21] Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer[J]. Eur Urol, 2016, 69(6): 1046-1052. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.006.
- [22] McElree IM, Steinberg RL, Mott SL, et al. Comparison of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel vs Bacillus Calmette-Guérin for the Treatment of Patients With High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(2): e230849. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0849.
- [23] Scilipoti P, Longoni M, de Angelis M, et al. Gemcitabine and docetaxel for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: EuroGemDoce group results[J]. BJU Int, 2025, 135(6):969-976. DOI: 10.1111/bju.16645.
- [24] Filon M, Schmidt B. New Treatment Options for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2025, 45(2): e471942. DOI: 10.1200/EDBK-25-471942.
- [25] Daneshmand S, Kamat AM, Shore ND, et al. Development of TAR-200: A novel targeted releasing system designed to provide sustained delivery of gemcitabine for patients with bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2025, S1078-1439(24) 01044-5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2024.12.264.
- [26] van der Heijden MS, Simone G, Bögemann M, et al. TAR-200 +/- cetrelimab (CET) and CET alone in patients (pts) with bacillus Calmette-Guérin-unresponsive (BCG UR) high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC): Updated results from SunRISe-1 (SR-1). ESMO2024. LBA 85.
- [27] 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 Urol, 2022, 207(1):61-69. DOI: 10.1097/JU.0000000000002186.
- [28] 谢欣,沈周俊,钟山,等.铜绿假单胞菌注射液膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的多中心研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(12): 904-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2016.12.007.
- [29] Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(10):615-625. DOI: 10.1038/s41585-018-0055-4.
- [30] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
- [31] Eraky A, Kolanukuduru KP, Hug B, et al. Differential response of low- and high-grade intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer to bacillus Calmette-Guérin and gemcitabine-docetaxel therapy[J]. Urol Oncol, 2025:S1078-1439(25)00105-X. DOI: 10.1016/j.urolonc.2025.03.009.
- [32] Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2009, 56(2):247-256. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
- [33] Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials[J]. Urology, 2006, 67(6): 1216-1223. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014.
- [34] Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x.
- [35] Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity[J]. J Urol, 2003, 169(1): 90-95. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64043-8.
- [36] Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer[J]. BJU Int, 2001, 88(3): 209-216. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x.
- [37] Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up[J]. Eur Urol, 2009, 56(2):260-265. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.009.
- [38] Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study[J]. Eur Urol, 2010, 57(1): 25-31. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.038.
- [39] Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression[J]. Urology, 2004, 63(4):682-686; discussion 686-7. DOI 10.1016/j.urology.2003.11.049.
- [40] Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. 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. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64273-5.
- [41] 徐佩行,陆晓霖,沈益君,等.高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗灌注的近期疗效与预测因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(1): 20-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.01.004.



- [42] 孙卫兵,刘志宇,李泉林,等.卡介苗膀胱灌注预防中、高危非肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及并发症分析[J].中华泌尿外科杂志,2019,40(1):14-19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.01.003.
- [43] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20200712-00535.
- [44] 赵子懿,吴玉伟,李明东,等.卡介苗膀胱灌注用于中高危NMIBC患者治疗的有效性和安全性:一项真实世界研究[J].临床泌尿外科杂志,2023,38(12):910-914. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2023.12.004.
- [45] 宋家璇,应毅蝶,张振声,等.中、高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗膀胱灌注的疗效与不良反应分析[J].第二军医大学学报,2021,42(12):1369-1373. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.12.1369.
- [46] van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial [J]. Eur Urol, 2003, 44(4):429-434. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00357-9.
- [47] Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, et al. The epidemiology of bacille Calmette-Guérin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study[J]. BJU Int, 2019, 124(6):910-916. DOI: 10.1111/bju.14793.
- [48] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG[J]. Eur Urol, 2014, 65(1):69-76. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.021.
- [49] Matsuoaka Y, Taoka R, Kohashiguchi K, et al. Efficacy and toxicity of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy in elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Curr Urol, 2021, 15(1):16-21. DOI: 10.1097/CU9.000000000000011.
- [50] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study[J]. J Urol, 2000, 163(4):1124-1129. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67707-5.
- [51] Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, et al. Treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder carcinoma by standard number and dose of BCG instillations versus reduced number and standard dose of BCG instillations: results of the European Association of Urology Research Foundation randomised phase III clinical trial "NIMBUS" [J]. Eur Urol, 2020, 78(5):690-698. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.066.
- [52] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance[J]. Eur Urol, 2013, 63(3):462-472. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
- [53] Jin YH, Zeng XT, Liu TZ, et al. Treatment and surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: a clinical practice guideline (2021 edition) [J]. Mil Med Res, 2022, 17;9(1):44. DOI: 10.1186/s40779-022-00406-y.
- [54] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
- [55] Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline: 2024 amendment[J]. J Urol, 2024, 211(4):533-538. DOI: 10.1097/JU.0000000000003846.
- [56] Chang L, Xiao W, Yang Y, et al. Pseudomonas aeruginosa-mannose-sensitive hemagglutinin inhibits epidermal growth factor receptor signaling pathway activation and induces apoptosis in bladder cancer cells in vitro and in vivo[J]. Urol Oncol, 2014, 32(1):36.e11-8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.02.013.
- [57] 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):466-477. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
- [58] Lamm D, Herr H, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ[J]. Urol Oncol, 1998, 4(4-5):130-138. DOI: 10.1016/s1078-1439(99)00020-4.
- [59] Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results[J]. J Urol, 2000, 163(1):68-72. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67974-8.
- [60] Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance[J]. J Urol, 2002, 167(6):2408-2412. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64994-4.
- [61] Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder[J]. Int J Urol, 2008, 15(4):309-313. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02012.x.
- [62] Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861[J]. Eur Urol, 2001, 40(2):144-150. DOI: 10.1159/000049765.
- [63] Gofrit ON, Podes D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy[J]. Urol Oncol, 2009, 27(3):258-262. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.12.011.
- [64] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials[J]. J Urol, 2005, 174(1):86-91. DOI: 10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c.
- [65] Kaasinen E, Wijkström H, Rintala E, et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder[J]. Scand J Urol, 2016, 50(5):360-368. DOI: 10.1080/21681805.2016.1210672.
- [66] Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for



- progression in patients with high risk superficial bladder cancer[J]. *J Urol*, 2000, 164(3 Pt 1): 685-689. DOI: 10.1097/00005392-200009010-00016.
- [67] Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2009, 27(2):155-159. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.11.033.
- [68] 沈益君, 王彦浩. 高危非肌层浸润性膀胱癌治疗的现状与展望[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(23): 2507-2511. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202106156.
- [69] Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1935-1944. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.4070.
- [70] Roumigué M, Kamat AM, Bivalacqua TJ, et al. International Bladder Cancer Group Consensus Statement on Clinical Trial Design for Patients with Bacillus Calmette-Guérin-exposed High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(1):34-46. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.005.
- [71] Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, et al. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy[J]. *Urology*, 2008, 71(2): 297-301. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.050.
- [72] Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy[J]. *J Urol*, 2006, 175(3 Pt 1): 886-890. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00421-0.
- [73] Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(1): 164-174. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
- [74] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(3): 666-675. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
- [75] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30540-4.
- [76] Narayan VM, Boorjian SA, Alemozaffar M, et al. Efficacy of Intravesical Nadofaragene Firadenovec for Patients With Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: 5-Year Follow-Up From a Phase 3 Trial[J]. *J Urol*, 2024, 212(1):74-86. DOI: 10.1097/JU.0000000000004020.
- [77] Inoue K, Kikuchi E, Nishiyama H, et al. Efficacy and Safety of Nadofaragene Firadenovec for BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Initial Results From an Ongoing Japanese Phase 3 Trial. Presented at the 112th Annual Meeting of the Japanese Urological Association, April 19, 2025.
- [78] Moyer JA, Durant A, Nguyen M, et al. Real-world outcomes of nadofaragene firadenovec in BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(Suppl 5):716. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.716.
- [79] 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. DOI: 10.1056/EVIDoa2200167.
- [80] Fraggoulis 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.12.018.
- [81] Shen Y, Peng L, Xu P, et al. Phase II trial of intravesical camrelizumab in BCG-unresponsive high-risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16): 4594. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4594.
- [82] Meghani K, Cooley LF, Choy B, et al. First-in-human Intravesical Delivery of Pembrolizumab Identifies Immune Activation in Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(6): 602-610. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.004.
- [83] Ramesh N, Ge Y, Ennist DL, et al. CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor-armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1):305-313. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1059.
- [84] 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. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.07.005.
- [85] Tyson MD, Uchio E, Nam JK, et al. Pivotal Results from BOND-003: A Phase-3, Study of Intravesical Cretostimogene Grenadenorepvec for the Treatment of BCG Unresponsive, High-Risk, NMIBC with CIS[J]. *J Urol*, 2024, 211(5S2): P2-02. DOI: 10.1097/01.JU.0001015816.87470.c9.02.
- [86] Chen X, Huang M, Huang J, et al. Intravesical Disitamab Vedotin (RC48) for HER2-expressing high-risk non-muscleinvasive bladder cancer: An open-label, single-arm, dose-escalation phase[J]. *Eur Urol Suppl* 2025/S;87 (S 1). Abs. A0880.

