

# 晚期尿路上皮癌免疫检查点抑制剂的进展

陈卫卫<sup>1</sup>, 孙 伟<sup>2</sup> 综述, 赵 涛<sup>1,2△</sup> 审校

1. 遵义医科大学临床医学院, 贵州遵义 563000; 2. 重庆大学附属涪陵医院泌尿外科, 重庆 408000

关键词: 尿路上皮癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡配体 1; 程序性死亡受体 1

中图分类号: R737.14

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)24-3448-04

膀胱癌是我国泌尿外科最常见肿瘤之一, 2020 年全球癌症统计数据显示, 膀胱癌居全球恶性肿瘤第 10 位, 位于男性最常见肿瘤的第 6 位, 2020 年, 全球新增病例约 57.3 万例, 死亡约 21.3 万例<sup>[1]</sup>。2021 年, 我国公布的流行病学调查数据显示, 其发病率居我国恶性肿瘤第 13 位, 居男性恶性肿瘤第 7 位<sup>[2]</sup>, 给我国社会带来了巨大的经济负担。

超过 90% 以上的膀胱癌是尿路上皮癌, 其次是鳞状细胞癌、腺癌。晚期尿路上皮癌包括局部晚期或转移性尿路上皮癌, 其中转移性尿路上皮癌患者的 5 年生存率仅为 5%, 常被认为是不治之症。自 20 世纪 80 年代以来, 以顺铂为基础的化疗一直是晚期膀胱癌的一线治疗标准<sup>[3]</sup>。然而, 接受顺铂联合化疗的患者中位生存期约为 15 个月, 5 年生存率约为 15%。尽管如此, 40%~50% 的患者不适合使用顺铂, 转而使用卡铂代替, 与顺铂相比, 其疗效并不令人满意<sup>[4]</sup>。一线治疗后复发的患者, 或接受一线治疗后出现进展的患者, 预后较差。二线化疗, 包括紫杉醇、培美曲塞、多西他赛和长春氟宁, 仅显示出中等疗效, 客观缓解率 (ORR) 为 12%, 中位总生存期 (mOS) 在 5~7 个月<sup>[5]</sup>。

在一段时间里, 其他常见肿瘤的治疗取得了很大进展, 但晚期尿路上皮癌的治疗并没有取得突破性进展。最近几年, 基于膀胱癌生物学研究的进展和对膀胱癌临床药物开发兴趣的增加, 膀胱癌免疫检查点抑制剂 (ICI)、抗体药物偶联物 (ADC) 和靶向药物等新药不断被研发。现就晚期尿路上皮癌的 ICI 治疗的研究进展进行回顾和展望。

## 1 程序性死亡配体 1 (PD-L1)/程序性死亡受体 1 (PD-1) 通路

PD-L1 可在肿瘤细胞上表达, PD-1 可在 T 淋巴细胞上表达, PD-1 通过与配体 PD-L1 和 PD-L2 相互作用, 诱导 T 淋巴细胞凋亡或失活。因此, PD-L1 介导的对 PD-1 阳性 T 淋巴细胞的抑制作用被认为是肿瘤免疫逃逸的主要机制, 研究表明 PD-L1 在膀胱癌细胞中水平较高<sup>[6]</sup>。ICI 类药物通过阻断 PD-L1/PD-1 信号通路, 保留了 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 从而抑制肿瘤生长。

## 2 ICI 类药物

从批准到现在, ICI 类药物的适应证有所变化, 例如度伐单抗在 2021 年取消了二线适应证, ICI 类药物的出现, 革命性地改变了膀胱癌的治疗现状。美国食品药品监督管理局 (FDA) 共批准了 3 种 PD-L1 抑制剂 (阿特珠单抗、度伐单抗、阿维单抗), 2 种 PD-1 抑制剂 (纳武单抗、帕博利珠单抗), 用于局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

**2.1 阿特珠单抗** ROSENBERG 等<sup>[7]</sup> 率先对局部晚期或转移性尿路上皮癌的阿特珠单抗二线治疗进行了评估, 结果表明, 阿特珠单抗具有持久的抗肿瘤活性。在该研究中, 所有人群的 ORR 为 15%; 在使用阿特珠单抗治疗的 IC2/3 组 [根据 PD-L1 阳性肿瘤浸润免疫细胞 (IC) 的数量, 分为 IC0 (<1%)、IC1 (1%~<5%)、IC2/3 (≥5%)] 中 ORR 为 26%, 中位随访时间为 11.7 个月, 这与传统化疗有明显差异。常见的治疗相关不良事件为疲劳、恶心和食欲减退。大多数治疗相关不良事件最高为 1 级或 2 级, 只有 50 例患者出现 3 级或 4 级治疗相关不良事件。基于这项研究, 阿特珠单抗于 2016 年 5 月成为首个被 FDA 以突破性疗法加速批准用于接受铂类药物化疗期间或之后仍进展的晚期尿路上皮癌患者, 或在接受含铂类药物化疗的新辅助或辅助治疗 12 个月内出现疾病进展的患者。

二线治疗成功后, BALAR 等<sup>[8]</sup> 开展了顺铂不耐受患者一线治疗试验。结果表明顺铂不耐受患者的 ORR 为 23%, 11 例患者获得完全缓解, 中位无进展生存期 (mPFS) 为 2.7 个月, mOS 为 15.9 个月。常见的治疗相关不良事件是疲劳、腹泻和瘙痒。大多数治疗相关的不良事件最高为 1 级或 2 级, 只有 19 例患者出现 3 级或 4 级治疗相关不良事件。基于这一结果, FDA 于 2017 年 4 月加速批准阿特珠单抗用于顺铂不耐受患者的一线治疗。

在 ROSENBERG 等<sup>[7]</sup> 的研究中, 阿特珠单抗似乎可以在 PD-L1 高表达人群中取得更好的疗效。但有研究表明, 在 PD-L1 高表达的人群中, 与化疗组比较, 阿特珠单抗组患者的 mOS 没有明显改善 (11.1 个月 vs. 10.6 个月); 两组的 ORR 较为一致 (23%

△ 通信作者, E-mail: 844417538@qq.com.

vs. 22%);阿特殊单抗组的中位缓解持续时间(mDoR)长于化疗组(15.9个月 vs. 8.3个月);阿特殊单抗组的耐受性优于化疗组(3级或4级不良事件发生率:20% vs. 43%),导致治疗中断的不良事件较少;阿特殊单抗组的24个月总生存率优于化疗组(23% vs. 13%),中位随访时间达33个月<sup>[9]</sup>。也有研究表明,无论患者PD-L1水平高低,接受阿特殊单抗治疗的耐受性优于化疗,与接受化疗的患者比较,接受阿特殊单抗治疗的患者寿命更长,耐受性更好,支持在接受铂类药物化疗期间或之后仍进展的晚期尿路上皮癌患者中使用阿特殊单抗<sup>[10]</sup>。

随着研究的深入,FDA将阿特殊单抗的一线适应证限制在顺铂不耐受且PD-L1阳性IC $\geq$ 5%的患者,或不能耐受任何铂类药物化疗的患者。有研究表明,与单药组比较,阿特殊单抗加铂类药物化疗作为转移性尿路上皮癌患者的一线治疗延长了PFS,且该组的安全性及与单药组一致。该研究结果支持使用阿特殊单抗加铂类药物作为转移性尿路上皮癌患者潜在的一线治疗选择<sup>[11]</sup>。

**2.2 纳武单抗** SHARMA等<sup>[12]</sup>对铂类药物化疗后进展或复发的转移性或不可切除尿路上皮癌患者的纳武单抗二线治疗进行了评估,在该研究中,所有人群的ORR为19.6%,其中有6例患者完全缓解,48例患者部分缓解,最常见的不良反应是疲劳、肌肉骨骼疼痛和恶心。基于这项研究,纳武单抗于2017年2月被FDA批准用于晚期尿路上皮癌患者的二线治疗。GALSKY等<sup>[13]</sup>的研究再次证明了纳武单抗治疗具有持久的抗肿瘤活性,该研究中患者的ORR为20.7%,mPFS为1.9个月,mOS为8.6个月。

二线治疗成功后,一线治疗的Ⅲ期临床试验也在进行中。有学者继续开展了纳武单抗免疫联合治疗的研究,研究表明,1 mg/kg纳武单抗联合3 mg/kg伊匹单抗的治疗组,最短中位随访时间为7.9个月,优于其他组,ORR为38%,mOS为15.3个月,mPFS为4.9个月,证明了免疫联合治疗的潜在优势,扩展了ICI治疗的思路<sup>[14-15]</sup>。

**2.3 度伐单抗** MASSARD等<sup>[16]</sup>率先评估了度伐单抗在铂类药物化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中的安全性和有效性,在该研究中,所有人群的ORR为17.0%。基于这项研究,度伐单抗于2017年5月被FDA批准用于晚期尿路上皮癌患者的二线治疗。POWLES等<sup>[17]</sup>的研究结果与MASSARD等<sup>[16]</sup>的研究较为一致,结果表明在铂类药物化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中ORR为17.8%,mOS为18.2个月,在PD-L1高表达的患者中ORR和mOS分别为27.6%和20.0个月,该研究与同一时期的其他研究略有不同,将PD-L1高表达定义为 $\geq$ 25%,低表达或阴性定义为 $\leq$ 25%。

由于缺乏数据支持,2021年2月19日该项适应

证已被FDA取消,但是两项全球Ⅲ期临床试验仍在进行中,旨在评估度伐单抗在晚期尿路上皮癌患者中的一线治疗效果。其中POWLES等<sup>[18]</sup>报道了他们的初步研究数据,度伐单抗治疗晚期尿路上皮癌患者的中位随访时间为41.2个月,在PD-L1高表达患者中,度伐单抗单药组和化疗组的mOS分别为14.4个月和12.1个月。另一项Ⅲ期临床试验尚无研究数据发表,该研究旨在评估在晚期尿路上皮癌患者中,度伐单抗联合化疗,或度伐单抗联合曲美木单抗及化疗是否比单独化疗更有效。

**2.4 阿维单抗** APOLO等<sup>[19]</sup>率先评估了阿维单抗在铂类药物化疗期间或之后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中的安全性和有效性,在该研究中,mOS为13.7个月,ORR为18.2%,1年总生存率为54.3%。所有患者均出现不良事件,最常见的不良反应是疲劳、输液相关反应和肌肉骨骼疼痛;与PD-L1阴性患者相比,PD-L1阳性患者的生存率呈升高趋势(PD-L1阳性细胞 $>$ 5%定义为PD-L1阳性)。基于这项研究,2017年5月,FDA加速批准阿维单抗用于在接受铂类药物化疗期间或之后仍进展的晚期尿路上皮癌患者,或在接受含铂类药物化疗的新辅助或辅助治疗12个月内出现疾病进展的患者。PATEL等<sup>[20]</sup>的研究结果与APOLO等<sup>[19]</sup>的研究较为一致,中位随访时间为9.9个月,在至少接受随访6个月的161例患者中,ORR为17%,完全缓解率为6%,疾病控制率为40%;mOS为6.5个月,6个月总生存率为53%,支持阿维单抗用于二线治疗。

二线治疗成功后,POWLES等<sup>[21]</sup>继续开展了在一线含铂类药物化疗后未进展的局部晚期或转移性膀胱癌患者维持治疗的研究。结果表明阿维单抗加最佳支持治疗的1年总生存率(71.3% vs. 58.4%)和中位总生存期(21.4 vs. 14.3个月)明显优于单独接受最佳支持治疗的患者,在PD-L1阳性患者中阿维单抗组和对照组的总体生存率分别为79.1%和60.4%。阿维单抗组的mPFS为3.7个月,对照组为2.0个月。在PD-L1阳性患者中,两组mPFS分别为5.7和2.1个月。基于该项研究,FDA批准阿维单抗用于一线含铂化疗后未进展的局部晚期或转移性膀胱癌患者的维持治疗。

**2.5 帕博利珠单抗** BELLMUNT等<sup>[22]</sup>率先对局部晚期或转移性尿路上皮癌的帕博利珠单抗二线治疗进行了评估,结果表明帕博利珠单抗组和化疗组的mOS分别为10.3、7.4个月,ORR分别为21%、11%。在PD-L1综合阳性分数(CPS) $\geq$ 10%的人群中帕博利珠单抗和化疗组的mOS分别为8.0和5.2个月。基于这项研究,帕博利珠单抗于2017年5月被FDA批准用于接受铂类药物化疗期间或之后仍进展的晚期尿路上皮癌患者,或在接受含铂类药物化疗的新辅助或辅助治疗12个月内出现疾病进展的患

者。FRADET 等<sup>[23]</sup> 研究表明,帕博利珠单抗组的 1 年和 2 年中位总生存率明显高于化疗组 ( $P < 0.05$ ),帕博利珠单抗组的 ORR、完全缓解率和部分缓解率仍高于化疗组 ( $P < 0.05$ ),再次证明了帕博利珠单抗的治疗优势。

BALAR 等<sup>[24]</sup> 率先对帕博利珠单抗在不适合接受含顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中的一线治疗进行评估,研究表明,中位随访时间为 7.8 个月,ORR 为 28.6%。2017 年 5 月,帕博利珠单抗获 FDA 加速批准,用于顺铂不耐受患者的一线治疗。VUKY 等<sup>[25]</sup> 研究表明,帕博利珠单抗组的 ORR 为 28.6%,33 例患者(8.9%)完全缓解,73 例患者(19.7%)部分缓解,mDoR 为 30.1 个月,mOS 为 11.3 个月,1 年和 2 年的总生存率分别为 46.9% 和 31.2%。在 PDL-1 CPS $\geq$ 10% 的患者中,ORR 为 47.3%,mOS 为 18.5 个月,支持帕博利珠单抗用于顺铂不耐受患者的一线治疗。

也有研究表明,在未经治疗的晚期尿路上皮癌患者中帕博利珠单抗联合化疗组和单纯化疗组的 mPFS 分别为 8.3、7.1 个月,mOS 分别为 17.0、14.3 个月;OS 分别为 15.6、14.3 个月;在 CPS $\geq$ 10% 的人群中,两组的 OS 分别为 16.1、15.2 个月。最常见的 3 级或 4 级治疗相关不良事件是贫血<sup>[26]</sup>,该研究结果不支持在一线铂类药物化疗中加入帕博利珠单抗,也不支持帕博利珠单抗在未经治疗的晚期尿路上皮癌患者中广泛应用。随着研究的深入,FDA 将帕博利珠单抗的一线适应证限制在顺铂不耐受且 PD-L1 CPS $\geq$ 10%,或不能耐受任何铂类药物治疗的患者。

在一线和二线治疗的研究取得成功后,研究者们将目光集中在联合化疗、联合其他新药物和维持治疗中。GALSKY 等<sup>[27]</sup> 开展了在转移性尿路上皮癌患者中,一线化疗后维持帕博利珠单抗治疗的研究,结果表明帕博利珠单抗组的 ORR 为 23%,安慰剂组的 ORR 为 10%。与安慰剂组比较,维持帕博利珠单抗组的中位 PFS 明显更长(5.4 个月 vs. 3.0 个月)。帕博利珠单抗组的中位 OS 为 22 个月,安慰剂组为 18.7 个月。帕博利珠单抗组是否可用于晚期尿路上皮癌患者的维持治疗仍需进一步研究。

### 3 小 结

在过去几年中,随着阿特利珠单抗的出现,为晚期尿路上皮癌患者的治疗提供了更多治疗方案。综上所述,不仅 ICI 类药物的研究发展迅速,ADC 类药物和靶向药物的研究也在如火如荼地进行。ADC 类药物 Enfortumab Vedotin,基于 ROSENBERG 等<sup>[28]</sup> 的研究结果,2019 年 12 月被 FDA 批准用于晚期膀胱癌患者。2021 年 4 月,ADC 类药物 Sacituzumab Govitecan,基于 TAGAWA 等<sup>[29]</sup> 的研究结果,获 FDA 批准,用于治疗晚期尿路上皮癌。此外,新治疗靶点药物也在不断开发中,如新注册的 NCT04879329,旨

评估在接受过含铂类药物化疗且表达 HER2 的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中,Ddisitamab Vedotin(RC48-ADC)作为二线治疗的有效性和安全性。

在未来一段时间内,优化已批准疗法的顺序和组合,寻找其他高效的可预测反应的生物标志物,探索新的治疗靶点,以及开发新型安全、有效的治疗方法仍然是重要的研究方向。

### 参考文献

- [1] SAGINALA K, BARSOUK A, ALURU J S, et al. Epidemiology of bladder cancer[J]. Med Sci (Basel), 2020, 8 (1): 15.
- [2] 李辉章, 杜灵彬, 郑荣寿, 等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 293-298.
- [3] FLAIG T W, SPIESS P E, AGARWAL N, et al. Bladder cancer, version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 329-354.
- [4] DE SANTIS M, BELLMUNT J, MEAD G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(2): 191-199.
- [5] GALSKY M D, PAL S K, LIN S W, et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States [J]. Bladder Cancer, 2018, 4(2): 227-238.
- [6] FARAJ S F, MUNARI E, GUNER G, et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8<sup>+</sup> T cells in urothelial carcinoma [J]. Urology, 2015, 85(3): 703-703.
- [7] ROSENBERG J 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(10031): 1909-1920.
- [8] BALAR A V, GALSKY M D, ROSENBERG J E, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet, 2017, 389(10064): 67-76.
- [9] POWLES T, DURÁN I, VAN DER HEIJDEN M S, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet, 2018, 391 (10122): 748-757.
- [10] VAN DER HEIJDEN M S, LORIOT Y, DURÁN I, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update

from the phase 3 IMvigor211 clinical trial[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(1):7-11.

[11] GALSKY M D, ARIJA J Á A, BAMIAS A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10236):1547-1557.

[12] SHARMA P, RETZ M, SIEFKER-RADTKE A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):312-322.

[13] GALSKY M D, SACI A, SZABO P M, et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate275[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19):5120-5128.

[14] SHARMA P, CALLAHAN M K, BONO P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11):1590-1598.

[15] SHARMA P, SIEFKER-RADTKE A, DE BRAUD F, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(19):1608-1616.

[16] MASSARD C, GORDON M S, SHARMA S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26):3119-3125.

[17] POWLES T, O'DONNELL P H, MASSARD C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9):e172411.

[18] POWLES T, VAN DER HEIJDEN M S, CASTELLANO D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12):1574-1588.

[19] APOLO A B, INFANTE J R, BALMANOUKIAN A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand<sub>1</sub> antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase I b study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19):2117-2124.

[20] PATEL M R, ELLERTON J, INFANTE J R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum

failure (JAVELIN solid tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):51-64.

[21] POWLES T, PARK S H, VOOG E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *New Eng J Med*, 2020, 383(13):1218-1230.

[22] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN D J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. *New Engl J Med*, 2017, 376(11):1015-1026.

[23] FRADET Y, BELLMUNT J, VAUGHN D J, 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.

[24] BALAR A V, CASTELLANO D, O'DONNELL P H, 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.

[25] VUKY J, BALAR A V, CASTELLANO D, et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: Phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23):2658-2666.

[26] POWLES T, CSÖSZI T, ÖZGÜROĞLU M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):931-945.

[27] GALSKY M D, MORTAZAVI A, MILOWSKY M I, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16):1797-1806.

[28] ROSENBERG J E, O'DONNELL P H, BALAR A V, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2592-2600.

[29] TAGAWA S T, BALAR A V, PETRYLAK D P, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22):2474-2485.