

其他泌尿系统肿瘤

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003298

维迪西妥单抗和术后化疗用于治疗人表皮生长因子受体 2 阳性的局限性尿路上皮癌患者的临床疗效分析

许巧, 姜宇, 万士豪, 何云锋

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:初步探索人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)阳性的局限性尿路上皮癌患者术后辅助使用维迪西妥单抗的效果。**方法:**回顾性分析 32 例术后辅助使用维迪西妥单抗的局限性尿路上皮癌患者(维迪西妥组)和 104 例术后使用传统化疗的患者(术后化疗组)临床资料,随访患者的复发情况,对比分析 2 组患者的复发率和不良反应率。**结果:**2 组患者的基线数据和术前术后的相关数据没有统计学差异($P>0.05$)。维迪西妥组患者术后 1 人复发,其复发率(9.4%)远远低于术后化疗组(20.2%)($P=0.007$)。同时,维迪西妥组不良反应发生率(12.5%)低于术后化疗组(20.2%)($P=0.022$)。**结论:**术后治疗的 12 个月内,维迪西妥组患者与接受传统化疗的患者相比,复发率和不良反应率相对更低,提示维迪西妥在降低尿路上皮癌患者术后复发率和延缓疾病进展方面有探究意义。

【关键词】维迪西妥单抗;抗体偶联药物;化疗;人表皮生长因子受体 2;尿路上皮癌

【中图分类号】R730.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-11

Comparison of the clinical efficacy of Disitamab Vedotin and postoperative chemotherapy in the treatment of HER-2 positive locally advanced urothelial carcinoma

Xu Qiao, Jiang Yu, Wan Shihao, He Yunfeng

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the preliminary efficacy of Disitamab Vedotin (RC48) as postoperative adjuvant therapy in patients with Her-2 positive locally advanced urothelial carcinoma. **Methods:** The clinical data of 32 postoperative patients who received adjuvant therapy with RC48 (RC48 group) and 104 postoperative patients who received conventional chemotherapy for locally advanced urothelial carcinoma (chemotherapy group) were retrospectively analyzed. The recurrence status of patients was followed up. The recurrence rate and adverse reaction rate of the two groups were compared. **Results:** There were no significant differences in baseline data and preoperative/postoperative data between the two groups ($P>0.05$). The recurrence rate (9.4%, 1 case) of the RC48 group was significantly lower than that of the chemotherapy group (20.2%) ($P=0.007$). The incidence of adverse reactions in the RC48 group (12.5%) was significantly lower than that in the chemotherapy group (20.2%) ($P=0.022$). **Conclusion:** Within 12 months of postoperative treatment, the recurrence rate and adverse reaction rate of patients in the RC48 group were lower than those in the conventional chemotherapy group, suggesting that RC48 has clinical significance in reducing the recurrence rate and delaying the progression of urothelial carcinoma in postoperative patients.

【Key words】Disitamab Vedotin; antibody-drug conjugate; chemotherapy; human epidermal growth factor receptor 2; urothelial carcinoma

尿路上皮癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之

作者介绍:许巧, Email: 370748608@qq.com,

研究方向:泌尿系统肿瘤、前列腺疾病、泌尿系统结石。

通信作者:何云锋, Email: hyf028@126.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1637.016>

(2023-08-07)

一,且发病率呈逐年上升趋势,超过 90% 尿路上皮肿瘤起源于膀胱^[1],70% 以上的浅表膀胱癌在初次治疗后会复发,其中 1 年复发率为 15%~61%,5 年复发率为 31%~78%^[2];复发后浸润转移是影响膀胱癌患者长期生存的重要因素。转移性尿路上皮癌是一种死亡率极高的疾病,中位总生存率(median

overall survival, MOS) 仅为 14 个月, 局部晚期或转移的患者 5 年生存率仅为 5% 左右^[3]。目前, 该病的一线标准化疗方案为根治术后予以吉西他滨+顺铂或电切后行膀胱灌注化疗。但是, 一线化疗失败或不适合顺铂治疗的患者治疗手段有限^[4-5]。随着时间的推移, 免疫治疗和靶向治疗不断发展, 程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 或程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂及抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 相继问世; ADC 是一种新一代的以大分子为载体的靶向药物, 由抗体和小分子细胞毒药物 (载荷毒素) 通过连接子形成偶联物。抗体具有靶向性, 能够特异性识别靶细胞表面的抗原。ADC 通过网格蛋白介导的胞吞作用进入细胞, 并通过裂解或酶解的方式释放细胞毒药物, 从而实现杀伤靶细胞的目的^[6-7]。维迪西妥单抗是国内第一个用于治疗尿路上皮癌的 ADC 药物。该药物由人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) 抗体部分、连接子和细胞毒药物单甲基澳瑞他汀 E (monomethyl orestatin E, MMAE) 组成^[8-9]。

Her-2 是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白, 属于表皮因子生长受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族成员之一^[10]。Her-2 由胞外的配体结合区、单链跨膜区及胞内的蛋白酪氨酸激酶区 3 部分组成, 由于尚未发现能与其直接结合的配体, Her-2 蛋白主要通过与其家族中其他成员包括 EGFR (Her-1/erbB-1)、Her-3/erbB3、Her-4/erbB4 形成异二聚体而与其各自的配体结合^[11-12]。Her-2 的表达与尿路上皮癌的复发具有高相关性, Her-2 蛋白在膀胱尿路上皮癌的发生发展中起重要作用, 且随组织学分级的增加而增强。从临床治疗过程和结果分析, 目前 Her-2 阳性尿路上皮癌患者术后辅助传统化疗后的复发率和抵抗率更高。为进一步提高此类患者的临床获益率, 使用抗体偶联药物相较于传统化疗是否能让患者有更大获益值得探讨^[13-15]。鉴于以曲妥珠单抗为基础的抗 Her-2 治疗的靶向治疗在乳腺癌患者中所取得的巨大成功以及维迪西妥单抗对治疗 Her-2 阳性晚期尿路上皮癌患者所展现的令人振奋的效果^[16-17], 尝试性地对 Her-2 阳性的尿路上皮癌患者术后辅助使用 ADC 可能会降低复发率和延缓疾病进展速度。

因为兼具抗体靶向性和小分子药物杀伤性的特性, ADC 能够在同一靶点上以肿瘤表面的 Her-2

蛋白为靶点精准识别和杀伤肿瘤细胞, 所以与单独使用抗体相比, ADC 显著提高了临床效果^[18-19]。目前国内少见 ADC 药物治疗 Her-2 阳性的尿路上皮癌患者的临床验证研究。ADC 用于尿路上皮癌的新辅助治疗的疗效尚未确定, 关于局限性 Her-2 阳性的尿路上皮癌患者术后辅助使用 ADC 的研究很少。本研究旨在初步探索局限性 Her-2 阳性的尿路上皮癌患者术后使用 ADC 的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究针对 2021 年 4 月至 2022 年 4 月在重庆医科大学附属第一医院收治的局限性尿路上皮癌患者进行了回顾性研究, 并于 2022 年 4 月至 2023 年 4 月完成随访。这些患者的肿瘤局限于膀胱或输尿管内, 在手术治疗方面根据肿瘤位置和大小分别选择经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder tumor, TURB) 或膀胱根治性切除术 (radical cystectomy, RC), 以及肾盂输尿管根治性切除术 (radical resection of renal pelvis and ureter carcinoma, RRPC), 术后病理检查结果均提示 Her-2 阳性 (表达量为 1+, 2+, 3+); 使用 ADC 维迪西妥单抗治疗的患者 32 例, 在了解传统化疗方案后, 明确要求避免接受化疗。同时选取 104 例术后常规使用膀胱灌注化疗 (吡柔吡星) 或者 GC 化疗 (吉西他滨+顺铂) 的 Her-2 阳性尿路上皮癌患者作为对照。这 2 组患者分别被分为维迪西妥组 (接受维迪西妥单抗治疗) 和术后化疗组 (接受术后化疗)。

1.2 病例选择标准

患者纳入标准: ①本院手术确诊的 Her-2 阳性尿路上皮癌患者; ②临床资料及随访信息齐全及手术患者均无其余地方转移灶; ③经临床评估身体基本状况可耐受维迪西妥单抗和吉西他滨、顺铂、吡柔吡星的药物治疗。患者排除标准: ①合并严重的心脑血管等其他器官系统原发病; ②术前有其他器官恶性肿瘤或者有转移灶可能; ③盆腔及前列腺手术史; ④膀胱和输尿管同时出现病灶的患者; ⑤无法完整完成整个治疗过程的患者, 或资料不齐全及失访者。

1.3 治疗方法

患者均考虑诊断尿路上皮癌后根据肿瘤位置、大小分别行 RC、RPPC 和 TURB。维迪西妥组纳入未经膀胱灌注和静脉化疗的术后患者, 予以维迪西妥单抗 [荣昌生物制药 (烟台) 股份有限公司, 国药准字 S20210017] 2.5 mg/kg, 根据体质量计算用量, 加入至氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中, 每 2 周 1 次, 连续治疗 3 个月。术后化疗组: 行 RPPC 和 RC 的患者予以 GC 方案化疗 [第 1 天吉西他滨 (1 000 mg/m²)、第 2 天顺铂 (50 mg/m²)、第 8 天吉西他滨 (1 000 mg/m²)、第 15 天吉西他滨 (1 000 mg/m²), 休息 15 d 开始下一个疗程], 连续 4 个疗程; 行 TURB 的患者予以吡柔吡星灌注化疗 (吡柔吡星 30 mg 加入 50 mL 5% 葡萄糖注射液中进行膀胱灌注, 前 2 个月

每周 1 次,后 4 个月改为每 2 周 1 次,共 16 次灌注治疗)后行疗效评价。

1.4 观察指标和方法

随访时间 1 年,随访终止时间为 2023 年 4 月 15 日。随访终点:RC 和 RPPC 患者术后下腹部 CT 增强评价肿瘤有无复发和转移;TURB 患者术后定期膀胱镜和下腹部 CT 增强评价肿瘤有无复发和转移。各患者术后不良(恶心、呕吐、中性粒细胞、膀胱炎症等)反应的综合评估。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。计数资料以频数或者率(%)表示,采用卡方检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般资料

本研究共收集病例 136 例,男性 94 例,女性 42 例;其中维迪西妥组 32 例,年龄 46~87 岁,平均年龄(69.22 ± 8.96)岁,术后化疗组 94 例,年龄 29~89 岁,平均年龄($68.95 \pm$

10.12)岁。

2.2 临床疗效评价

随访时间 1 年内,维迪西妥组复发 1 例,复发率为 9.4%,其中复发 1 例为 67 岁女性,病理诊断是高级别尿路上皮癌,Her-2(3+),肿瘤最大直径 10 cm;术后化疗组复发 21 例,复发率 20.2%;2 组患者复发率差异有统计学意义($\chi^2=5.257$, $P=0.022$)。

2.3 基线数据和术前数据比较

2 组患者性别、年龄、并发症、术前肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤是否多发差异无统计学意义,术后病理分级、Her-2 表达水平均差异无统计学意义;维迪西妥组行 TURB 16 例(50%),术后行维迪西妥治疗;术后化疗组行 TURB 57 例(54.8%),术后行膀胱灌注治疗;2 组间差异无统计学意义。见表 1。

2.4 不良反应比较

2 组患者治疗过程中不良反应发生率,维迪西妥组发生不良反应 7 例(21.9%),其中全身不良反应 7 例,其中消化系统 2 例(呕吐 1 例、食欲不振 1 例),血液系统 3 例(贫血 2 例、中性粒细胞降低 1 例),皮肤黏膜系统 1 例(脱发),神经系统

表 1 维迪西妥组和术后化疗组基线数据和术前数据比较($\bar{x} \pm s; n, \%$)

项目	维迪西妥组($n=32$)	术后化疗组($n=104$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	69.22 ± 8.96	68.95 ± 10.12	0.134	0.894
性别			0.239	0.625
男性	21(65.6)	73(70.2)		
女性	11(34.4)	31(29.8)		
合并症				
高血压	12(30.0)	36(34.6)	0.890	0.765
糖尿病	7(21.9)	15(14.4)	1.002	0.317
冠心病	8(25.0)	15(14.4)	1.948	0.163
病理分级			2.586	0.274
低级别尿路上皮癌	10(31.3)	22(21.2)		
高级别尿路上皮癌	8(25.0)	41(39.4)		
浸润性高级别尿路上皮癌	14(43.8)	41(39.4)		
Her-2 表达水平			0.436	0.804
1+	11(34.4)	40(38.5)		
2+	16(50.0)	52(50.0)		
3+	5(15.6)	12(11.5)		
肿瘤位置			0.697	0.404
膀胱	24(75.0)	85(81.3)		
肾盂输尿管	8(25.0)	19(18.7)		
手术方式			1.502	0.472
TURB	16(50.0)	57(54.8)		
RRPC	9(28.1)	19(18.7)		
RC	7(21.9)	28(26.9)		
最大肿瘤直径/cm	2.44 ± 1.96	2.60 ± 1.17	-0.574	0.567
肿瘤是否多发			0.300	0.584
是	22(68.7)	66(63.5)		
否	10(31.3)	38(36.5)		

1 例(感觉减退),局部炎症 0 例;术后化疗发生不良反应的人数为 41 例,不良反应发生率为 39.4%,其中全身不良反应 25 例(24%),其中消化系统 11 例(5 例恶心且 2 例伴有呕吐、食欲不振 5 例、肝功能异常 1 例),血液系统 2 例(粒细胞减少),皮肤黏膜系统 10 例(皮疹 3 例、皮肤和皮炎 3 例、皮肤瘙痒 2 例、脱发 2 例),神经系统 2 例(惊厥 1 例、感觉减退 1 例),膀胱局部炎症 16 例(15.4%),其中 3 例因局部严重炎症反应终止治疗;2 组患者全身不良反应发生率差异无统计学意义($P=0.801$),局部炎症反应差异有统计学意义($P=0.018$),见表 2。

表 2 维迪西妥妥组和术后化疗组不良反应情况对比($n, \%$)

不良反应	维迪西妥妥组 ($n=32$)	术后化疗组 ($n=104$)	χ^2 值	P 值
全身不良反应	7(21.9)	25(24.0)	0.064	0.801
消化系统	2(6.2)	11(10.6)		
血液系统	3(9.4)	2(1.9)		
皮肤黏膜系统	1(3.1)	10(9.6)		
神经系统	1(3.1)	2(1.9)		
局部炎症	0(0.0)	16(15.4)	5.579	0.018

3 讨 论

尿路上皮癌发病率越来越高,近几年不断攀升,并且约 17% 的患者都会伴随有血尿的症状,血凝块甚至堵塞尿道,严重降低了患者生活质量,需得到及时治疗,而外科手术疗效明显,成为临床治疗尿路上皮癌的首选方案^[20]。由于尿路上皮癌具有多病灶、多中心性生成以及较多表达 Her-2 等特点,术后复发率较高^[21]。在治疗尿路上皮癌的过程中,术后常常需要给患者进行静脉化疗和灌注化疗,以提高临床疗效。尽管这些化疗方案在一定程度上降低了尿路上皮癌患者术后的复发率,但仍无法完全满足患者和临床医生的期望。此外,还有一部分患者无法耐受化疗带来的不良反应而中止治疗,导致失去治疗机会。而 ADC 的出现为这些问题带来了极大的改善,因为 ADC 能够提供更为个性化的治疗方案,减少不良反应,提高治疗效果。维迪西妥妥单抗是国内第一个用于治疗尿路上皮癌的 ADC 药物,利用 Her-2 抗体的靶向性,特异性识别靶细胞表面的抗原,经由网格蛋白介导的胞吞作用进入细胞,通过裂解或酶解的方式,释放单甲基澳瑞他汀 E,达到杀伤靶细胞的目的。

本研究结果显示,在随访的 1 年内,维迪西妥妥组患者与普通灌注化疗和膀胱灌注化疗的患者相比,

2 组人群在年龄、性别、肿瘤大小、病理分级、肿瘤位置、手术方式、并发症、肿瘤是否为多发上并没有明显差异,而复发率和不良反应率明显更低,维迪西妥妥组复发 1 例,为 1 例浸润性高级别尿路上皮癌患者(Her-2, 3+),肿瘤大小 10 cm,复发可能与其肿瘤体积较大和病理级别为浸润性的尿路上皮癌有关,手术完全根治难度较大;在不良反应率方面,2 组患者全身不良反应率无明显差别,而维迪西妥妥组局部炎症明显低于术后化疗组,而术后膀胱灌注导致局部炎症是术后化疗组和维迪西妥妥组总体不良反应差异明显的主要原因;由此可见,维迪西妥妥在降低尿路上皮癌患者术后复发率、延缓疾病进展和降低局部不良反应率有显著作用,这对未来积极将其应用于早期尿路上皮癌术后的辅助治疗有很大指导意义,为尿路上皮癌患者术后的辅助治疗提供了新的思路。

截至目前,全球已上市 ADC 药物共 10 余种,而国内仅有 4 种。国内外指南推荐用于尿路上皮癌的 ADC 药物有 3 种,其中包括 1 种(RC48,即维迪西妥妥单抗)被 CSCO 2022 指南及 CUA 2022 指南推荐用于局部晚期及转移性尿路上皮癌的一线治疗,并且该药物已在国内上市^[9]。而美国国家癌症综合治疗联盟(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和欧洲泌尿外科协会(The European Association of Urology, EAU)两大指南推荐的 Enfortumab vedotin (EV) 和 sacituzumab govitecan (SG) 在国内还未上市。同时,关于抗体偶联药物用于尿路上皮癌患者的大型多中心随机对照研究国内目前处于空白。因此,期待未来在尿路上皮癌术后辅助治疗方面能出现更多精准靶向药物领域的大规模多中心随机对照研究,为患者个体化选择术后辅助治疗方案提供更多依据,开启尿路上皮癌精准治疗的新篇章。

作为一个单中心的小样本回顾性研究,本方案存在一些不足。首先,国内目前推荐使用维迪西妥妥治疗晚期失去手术机会的尿路上皮癌,而且本研究中的术后辅助用药尚未得到常规使用。一方面是由于大多数患者无法承担高昂的费用,另一方面是术后辅助用药的经验尚缺乏。其次,在完全尊重患者意愿的情况下随访并收集了 34 例临床患者的资料,但与同时期 104 例患者的术后化疗组相比,34 例患者数量仍然显得过少。此外,由于分组不够细致,无法进行准确的统计学分析,也无法对尿路上皮癌的复发因素进行较为准确的危险因素分析。

最后,本研究的尿路上皮癌患者包括上尿路的肾盂输尿管癌和下尿路的膀胱癌,而膀胱癌的手术方式又包括 TURB 和 RC。严格来说,应该将其单独分组验证才更有说服力。但由于患者数量过小,分开验证无法得到准确的统计学结果。

本研究发现维迪西妥单抗作为术后辅助治疗尿路上皮癌的一种方法,显示出了降低患者复发率和不良反应率的趋势。这表明维迪西妥可能对尿路上皮癌患者的术后辅助治疗有一定的作用。需要注意的是,本研究为单中心回顾性研究,存在回顾性研究的信息偏倚,因此结论仅作为 ADC 类药物术后辅助治疗尿路上皮癌领域的初步探索,需要进一步开展更大规模、多中心、前瞻性的临床研究来验证。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 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.
- [3] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21):4602-4608.
- [4] Cathomas R, Lorch A, Bruins HM, et al. The 2021 updated European association of urology guidelines on metastatic urothelial carcinoma[J]. Eur Urol, 2022, 81(1):95-103.
- [5] Vlachostergios PJ, Faltas BM. Treatment resistance in urothelial carcinoma: an evolutionary perspective[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(8):495-509.
- [6] Sternschuss M, Sarfaty M. Antibody-drug conjugates: a novel approach for the treatment of metastatic urothelial carcinoma[J]. Harefuah, 2022, 161(1):49-54.
- [7] Ravi P, McGregor BA. Antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(7):915-922.
- [8] Shi F, Liu YL, Zhou XX, et al. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1):1335-1344.
- [9] 刘磊, 乐昶捷, 张远鹏, 等. 高级别浸润性膀胱癌在维迪西妥单抗新辅助治疗后行根治性膀胱切除术 1 例[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(12):960-965.
- [10] Liu L, Le CJ, Zhang YP, et al. A case report of high-grade muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy after neoadjuvant therapy with RC48[J]. J Clin Urol, 2022, 37(12):960-965.
- [11] Patelli G, Zeppellini A, Spina F, et al. The evolving panorama of HER2-targeted treatments in metastatic urothelial cancer: a systematic review and future perspectives[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 104:102351.
- [12] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy[J]. Semin Cancer Biol, 1999, 9(2):125-138.
- [13] Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis[J]. Oncogene, 2007, 26(45):6469-6487.
- [14] Brandau S, Böhle A. Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis[J]. Eur Urol, 2001, 39(5):491-497.
- [15] Baffa R, Letko J, McClung C, et al. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2006, 25(2):145-160.
- [16] Disis ML, Cheever MA. HER-2/neu protein: a target for antigen-specific immunotherapy of human cancer[J]. Adv Cancer Res, 1997, 71:343-371.
- [17] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3):288-300.
- [18] Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72:123-135.
- [19] Manzano A, Ocaña A. Antibody-drug conjugates: a promising novel therapy for the treatment of ovarian cancer[J]. Cancers, 2020, 12(8):2223.
- [20] Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10200):793-804.
- [21] Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, et al. Systematic review of the incidence of and risk factors for urothelial cancers and renal cell carcinoma among patients with haematuria[J]. Eur Urol, 2022, 82(2):182-192.
- [22] Alifrangis C, McGovern U, Freeman A, et al. Molecular and histopathology directed therapy for advanced bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2019, 16(8):465-483.

(责任编辑:冉明会,曾玲)