

文章编号 1006-8147(2019)02-0180-04

综述

自噬对肿瘤免疫微环境的调控作用及其相关治疗策略

姚庆娟 综述,孙龙昊,何向辉 审校

(天津医科大学总医院普通外科,天津 300052)

摘要 自噬在肿瘤进展过程中发挥着复杂甚至矛盾的作用,虽然目前自噬相关的临床实验多围绕自噬抑制展开,但是自噬增强对于肿瘤微环境中抗肿瘤免疫的激活作用不可小觑。本文对于应用自噬增强剂单药或联合免疫原性化疗药物及免疫检查点抑制剂等方式特异性提高自噬水平,增强肿瘤免疫治疗效果的研究作一综述。

关键词 自噬;肿瘤;免疫微环境;免疫治疗

中图分类号 R73

文献标志码 A

自噬广泛的影响着包括炎症反应,获得性免疫,免疫监视和恶性肿瘤在内的多种生理和病理过程,发挥着重要的调控作用^[1-3]。异常的自噬活性被认为是肿瘤的一个重要特点,在肿瘤发生、进展、存活和治疗反应等多方面发挥关键的作用^[4]。一般来说,自噬可帮助细胞维持内环境稳定,应对外界的代谢和治疗应激,排除毒性废物和代谢副产物^[5]。而在恶性肿瘤中,自噬与肿瘤微环境中各个组分相互作用,发挥着复杂甚至截然相反的调节作用。免疫细胞是肿瘤微环境中重要的组成成分,其与肿瘤生长的相互作用及针对其的免疫治疗策略是目前肿瘤研究的热点之一。本文将就自噬对于肿瘤免疫微环境的调控作用及其相关治疗策略进行综述。

1 自噬对肿瘤的双向调节作用

自噬与肿瘤微环境相互作用,发挥着复杂甚至矛盾的调节作用。一方面,自噬在肿瘤发生的过程中发挥着抑癌作用。在正常上皮细胞中自噬缺陷可以通过增强氧化应激和基因组不稳定促进肿瘤发生,但同时也上调编码抗氧化和药物代谢酶的基因^[6]。自噬缺陷还可干扰原癌基因诱导的细胞衰老,导致肿瘤祖细胞的无限制增殖^[7]。另一方面,一旦恶性表型确立,自噬则作为存活机制为快速增殖的肿瘤细胞提供营养物质,促进肿瘤进展^[8]。

自噬对于肿瘤微环境中抗肿瘤免疫反应也发挥着双向调节作用。一方面,在自噬活性上调的肿瘤微环境中可见更多的细胞毒性T细胞和更少的调节性T细胞浸润^[9],提示自噬增强与抗肿瘤免疫

激活相关,而下调自噬可能通过削弱免疫监视促进肿瘤生长。另一方面,肿瘤快速增长会导致核心部分的缺氧和坏死,诱导树突状细胞和巨噬细胞等抗原递呈细胞(APC)在肿瘤局部的募集和激活^[10]。上调自噬可帮助缺氧和饥饿的肿瘤细胞应对代谢应激,清除受损的线粒体,抑制局部炎症反应,促进肿瘤细胞存活以促进肿瘤进展。除肿瘤细胞自身以外,系统和局部的自噬反应也会影响肿瘤相关炎症和免疫反应。骨髓细胞中的自噬缺陷可增强促肿瘤炎症反应并削弱其抗原递呈功能。反之,激活自噬可抑制促肿瘤炎症反应,增强抗肿瘤免疫活性。肿瘤微环境中自噬与免疫的交互作用共同影响着肿瘤发生、进展和对免疫治疗的反应。

2 自噬对抗肿瘤免疫反应的激活作用

获得性免疫反应依赖于CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞分别识别被MHC II和MHC I分子递呈的外源性和内源性抗原表位肽。自噬在APC中可促进MHC II和MHC I分子的抗原递呈作用^[11]。APC摄取外源性肿瘤抗原后,自噬促进其转运、消化并负载至MHC II分子,最终被转运至质膜并递呈给CD4⁺T细胞。自噬还可促进MHC I分子对肿瘤抗原在内的外源性抗原的交叉递呈,从而激活抗原特异性CD8⁺T细胞。由于应激状态下蛋白酶体功能减弱,抗原表位肽无法被运送至内质网并负载于MHC I分子,自噬介导的交叉递呈对于T细胞激活至关重要。肿瘤患者的转移淋巴结中可见功能减弱的APC,其自噬水平代偿性升高以增强其对肿瘤抗原表位肽向MHC I分子的交叉递呈。自噬还可提高MHC I分子对IFN- γ 的反应以增强交叉递呈^[12]。自噬还可增强濒死肿瘤细胞中的肿瘤抗原向细胞外释放,从而间接促进交叉递呈。

自噬还可以进一步调节淋巴细胞分化和功能

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81702410);天津市自然科学基金资助项目(17JCQNJC11100);天津医科大学科学基金资助项目(2016KYZQ02)

作者简介 姚庆娟(1977-),女,主治医师,硕士,研究方向:肿瘤免疫微环境与免疫治疗;通信作者:孙龙昊,E-mail: sun_longhao@163.com。

多样性。缺乏线粒体自噬可导致幼稚 T 细胞数量显著减少,而成熟 T 细胞的生存也需要自噬维持。自噬还可通过限制固有免疫细胞分泌 IL-1 β 间接影响 Th17 细胞极化。肝细胞自噬缺陷导致细胞内脂肪滴积聚,促进亚油酸释放,导致肝脏 CD4⁺T 细胞耗竭,从而诱导免疫抑制性肿瘤微环境,促进肿瘤进展^[13]。T 细胞依赖和非依赖性抗体反应同样需要自噬,否则会引起内质网应激导致 T 细胞死亡^[14]。因此,自噬可抑制促癌炎症反应,促进获得性免疫反应以抑制肿瘤生存和进展。

3 自噬与肿瘤细胞免疫原性死亡

随着对于肿瘤生物学和肿瘤免疫学研究的深入,肿瘤免疫治疗也获得了很大进步。肿瘤免疫治疗手段包括:肿瘤疫苗,嵌合抗原受体表达 T 细胞,双特异性抗体和免疫检查点抑制剂^[15]。总的来说,所有的手段的目的都在于增强细胞毒性 T 细胞对于肿瘤细胞的杀伤能力和靶向性。然而,肿瘤细胞会通过各种手段逃避免疫监视,主要手段包括:下调 MHC 表达,招募和扩增调节性 T 细胞,以及诱导 T 细胞无能。随着相关研究的深入,笔者也发现了一些针对免疫逃逸的治疗策略,如免疫检查点抑制剂。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)和程序性死亡蛋白 1(PD-1)被称为免疫检查点,均为活性 T 细胞表达的抑制性受体,CTLA-4 与 CD28 协同刺激受体竞争性结合 APC 表达的 B7 分子,但与 CD28 的正性刺激作用不同,CTLA-4 抑制 T 细胞增殖并诱导死亡。阻滞 CTLA-4 可解除其负性调节作用,增强抗原介导的 T 细胞激活。PD-1 可与肿瘤细胞、骨髓细胞和免疫抑制性浆细胞等表达的程序性死亡配体 1 和 2(PD-L1 和 PD-L2)结合,从而诱导活性 CD8⁺T 细胞无能^[16]。对 PD-1 或 PD-L1 阻滞可激活 CD8⁺T 细胞的细胞毒性反应,直接靶向肿瘤抗原。虽然靶向 CTLA-4 或 PD-1 的免疫检查点抑制剂可有效治疗转移性皮肤黑色素瘤,非小细胞肺癌和肾细胞癌,但其在其他很多肿瘤中并未显出显著效果。即使在黑色素瘤这种对免疫检查点抑制剂高度敏感的免疫原性肿瘤中,也仅有不超过 50% 的患者可以获得完全缓解。治疗失败的原因并不完全清楚,但可能与肿瘤抗原的释放及递呈不足有关,目前一般通过联用检查点抑制剂和免疫原性死亡(ICD)诱导剂来解决这一问题,而这一反应高度依赖于自噬过程^[17]。

ICD 可激活免疫系统,诱导肿瘤抗原释放,并被 APC 摄取及递呈,最终激活 T 细胞的细胞毒性反应清除肿瘤^[18]。很多传统抗肿瘤药物包括:蒽环类药

物、奥沙利铂和环磷酰胺等都可诱导肿瘤细胞 ICD。放疗和部分溶瘤病毒也可以诱导肿瘤细胞 ICD^[19-20]。濒死细胞可产生并在细胞表面暴露 3 种主要危险相关分子模式(DAMP),包括钙网蛋白、ATP 和核高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)。ICD 诱导剂可能通过刺激内质网应激导致钙网蛋白转移至细胞膜,暴露于细胞表面,钙网蛋白结合 CD91 后释放信号招募吞噬细胞摄取濒死肿瘤细胞,在肿瘤微环境中激活细胞毒性 T 淋巴细胞。同时,热休克蛋白 70(HSP70)和 90(HSP90)进一步促进 APC 成熟以及抗原交叉递呈^[21]。ICD 也可引起 ATP 释放,在肿瘤微环境中招募免疫细胞,这一过程同样依赖于自噬激活。细胞外 ATP 通过嘌呤受体 P2Y2 招募巨噬细胞和树突状细胞吞噬濒死的肿瘤细胞,通过结合嘌呤受体配体门控离子通道 7(P2X7),激活细胞毒性 T 淋巴细胞反应。化疗可以 ATP 浓度依赖模式通过激活自噬在肿瘤微环境中招募不同的免疫细胞:ATP 浓度<1 $\mu\text{mol/L}$ 时,ATP 主要结合于 P2Y2 以诱导单核细胞浸润;ATP 浓度>100 $\mu\text{mol/L}$ 时,ATP 主要结合于 P2X7 以激活 NLRP3 炎症小体,刺激 IL-1 β 分泌,招募细胞毒性 T 淋巴细胞^[22]。抑制自噬可减少 ATP 的释放并削弱对免疫细胞的招募。HMGB1 对于化疗药物诱导结直肠癌 ICD 激活抗肿瘤免疫也非常重要。ICD 肿瘤细胞释放的 HMGB1 与抗原递呈细胞上的 TLR4 作用,增强细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润,结合免疫检查点抑制剂可进一步增强抗肿瘤作用^[23]。HMGB1-TLR4 信号通路又可激活 NLRP3 炎症小体,进一步增强细胞毒性 T 淋巴细胞的抗肿瘤反应。在乳腺癌中,肿瘤标本 LC3II 斑点增多并可见 HMGB1 的患者肿瘤微环境中可见更多免疫细胞浸润,并提示患者无转移生存和乳腺癌特异性生存较好^[24]。放化疗可通过诱导自噬反应引起黑色素瘤细胞表面甘露糖-6-磷酸受体的增加,使肿瘤细胞对细胞毒性 T 淋巴细胞的细胞溶解作用更加敏感^[25-26]。自噬在促进肿瘤抗原和 DAMP 释放中发挥关键作用,刺激肿瘤细胞自噬对于 ICD 至关重要^[27]。ICD 过程中,负载肿瘤抗原、HSP 和 DAMP 的自噬小体被完整的释放至细胞外并被抗原提呈细胞摄取,促进抗原递呈细胞的成熟、激活和抗原交叉递呈。敲除肿瘤细胞 ATG5、ATG7 和 BECN1 等自噬基因可抑制肿瘤细胞被化疗药物杀死后释放 DAMP,从而削弱抗肿瘤免疫反应。自噬也可控制磷脂酰丝氨酸(PS)的暴露,促进死亡的肿瘤细胞被吞噬并递呈肿瘤抗原。但是,自噬依赖性 DAMP 和抗原释放的具体分子机制还不清楚。

4 自噬促进肿瘤免疫治疗

自噬可抑制早期肿瘤发生,但对于进展期肿瘤的作用仍有争议。在部分肿瘤中,自噬可促进肿瘤进展影响患者预后,自噬抑制剂可有效应用于这部分肿瘤的治疗^[28];但在另一些肿瘤中,自噬抑制并不能阻滞肿瘤生长^[29],自噬可介导肿瘤抗原和 DAMP 释放,刺激肿瘤抗原交叉递呈,具有高自噬水平的肿瘤可见更多细胞毒性 T 淋巴细胞浸润,这些结果提示应用自噬抑制剂进行抗肿瘤治疗有待商榷,应用自噬抑制剂治疗可能会帮助这部分肿瘤逃脱免疫监视,损害机体的抗肿瘤免疫反应,而联合应用免疫检查点抑制剂和自噬抑制剂可能引起副反应抵消部分免疫反应和自噬抑制的抗肿瘤作用^[30],促进肿瘤进展。

因此,笔者可考虑通过增强自噬以抑制促肿瘤炎症反应和诱导抗肿瘤免疫反应发挥其抑癌作用,但是直接控制自噬过程并不容易,大多数自噬诱导剂并不能直接且特异性地激活自噬通路,而可能同时影响多条其他通路。间接的自噬诱导剂包括一些抑制能量产生和代谢通路的抑制剂,例如:热量限制类似物、自噬抑制性乙酰转移酶抑制剂和自噬激活活性组蛋白去乙酰酶诱导剂;二甲双胍及相关双胍类药物;雷帕霉素及其衍生物,这些药物中大部分都具有抗衰老和抗肿瘤特性^[31]。由于肿瘤是一类年龄相关性疾病,因此通过饮食和药物性的热量控制可以延长寿命,增强抗肿瘤活性,抑制肿瘤进展并不意外,这一治疗策略的关键在于如何获得显著的治疗效果。为了达到这一目的,热量限制类似物需要与免疫原性化疗药物合用以诱导 ICD,其中热量限制类似物不应具有免疫抑制功能,而联用的免疫原性化疗药物也应使用无骨髓抑制作用的小剂量,其联用不应增加免疫抑制作用。另一个诱导自噬的导致的潜在并发症是自噬可能减弱 ICD 通过诱导 DAMP 释放而导致的 NLRP3 炎症小体激活。由于 IL-1 β 对于 ICD 介导的树突状细胞成熟和抗原递呈非常重要,抑制 IL-1 β 产生会影响这一过程。为解决这个问题,笔者可以联用 IKK β 拮抗剂等 p62 抑制剂,IKK β 拮抗剂可增加肿瘤细胞对化疗和放疗诱导细胞死亡的敏感性^[32]。笔者希望自噬增强剂可通过联合免疫原性化疗药物和免疫检查点抑制剂增强肿瘤免疫治疗的效果,进一步的研究应围绕这些药物联用策略对抗肿瘤免疫的反应展开。

自噬对于抗原特异性 T 细胞也非常重要,但其作用也同样复杂。肿瘤疫苗中大多数疫苗佐剂都是通过 NLRP3 炎症小体激活来发挥其免疫刺激作用,

而自噬会削弱 NLRP3 炎症小体激活。除非联用 p62 激活抑制剂,否则系统性使用自噬增强剂可能降低肿瘤疫苗的作用。我们也可通过抗体-药物偶联或者配体包被的纳米颗粒直接且特异性地将自噬增强剂投递至肿瘤细胞,实现特异性的自噬激活。

5 结语

自噬在肿瘤进展过程中发挥着复杂甚至矛盾的作用,虽然目前自噬相关的临床实验多围绕自噬抑制展开,但是自噬增强对于肿瘤微环境中抗肿瘤免疫的激活作用不可小觑。笔者希望自噬增强剂可单药或联合免疫原性化疗药物及免疫检查点抑制剂等方式特异性提高自噬水平,增强肿瘤免疫治疗的效果,进一步的研究应围绕药物联用策略和特异性投递方式展开。

参考文献:

- [1] Xu X J, Araki K, Li S Z, et al. Autophagy is essential for effector CD8(+) T cell survival and memory formation[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(12):1152
- [2] Rao S, Yang H, Penninger J M, et al. Autophagy in non-small cell lung carcinogenesis: A positive regulator of antitumor immunosurveillance [J]. *Autophagy*, 2014, 10(3):529
- [3] Chen M, Hong M J, Sun H H, et al. Essential role for autophagy in the maintenance of immunological memory against influenza infection[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5):507
- [4] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next Generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646
- [5] Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, et al. Metabolic control of autophagy[J]. *Cell*, 2014, 159(6):1263
- [6] Umemura A, He F, Taniguchi K, et al. p62, upregulated during preneoplasia, induces hepatocellular carcinogenesis by maintaining survival of stressed HCC-Initiating cells[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6):935
- [7] Dou Z X, Xu C Y, Donahue G, et al. Autophagy mediates degradation of nuclear lamina[J]. *Nature*, 2015, 527(7576):105
- [8] Perera R M, Stoykova S, Nicolay B N, et al. Transcriptional control of autophagy-lysosome function drives pancreatic cancer metabolism[J]. *Nature*, 2015, 524(7565):361
- [9] Ladoire S, Enot D, Senovilla L, et al. The presence of LC3B puncta and HMGB1 expression in malignant cells correlate with the immune infiltrate in breast cancer[J]. *Autophagy*, 2016, 12(5):864
- [10] Ma Y T, Galluzzi L, Zitvogel L, et al. Autophagy and cellular immune responses[J]. *Immunity*, 2013, 39(2):211
- [11] Shibutani S T, Saitoh T, Nowag H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(10):1014
- [12] Li B, Lei Z, Lichty B D, et al. Autophagy facilitates major histocompatibility complex class I expression induced by IFN- γ in B16 melanoma cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(2):313
- [13] Ma C, Kesarwala A H, Eggert T, et al. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis[J]. *Nature*, 2016, 531(7593):253

- [14] Pengo N, Scolari M, Oliva L, et al. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 298
- [15] Sharma P, Allison J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 205.
- [16] Shalapour S, Immunity K M. Inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3347
- [17] Bezu L, Gomes -De -Silva L C, Dewitte H A, et al. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 187
- [18] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 51
- [19] Twyman -Saint Victor C, Rech A J, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non -redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373
- [20] Kaufman H L, Kohlhapp F J, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642
- [21] Krysko D V, Garg A D, Kaczmarek A A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 860
- [22] Michaud M, Martins I, Sukkurwala A Q, et al. Autophagy -Dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice[J]. *Science*, 2011, 334(662): 1573
- [23] Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 343
- [24] Ladoire S, Penault -Llorca F, Senovilla L A, et al. Combined evaluation of LC3B puncta and HMGB1 expression predicts residual risk of relapse after adjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1878
- [25] Ramakrishnan R, Huang C, Cho H I, et al. Autophagy induced by conventional chemotherapy mediates tumor cell sensitivity to immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5483
- [26] Kim S, Ramakrishnan R, Lavilla -Alonso S A, et al. Radiation -induced autophagy potentiates immunotherapy of cancer via up -regulation of mannose 6 -phosphate receptor on tumor cells in mice[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(10): 1009
- [27] Martins I, Wang Y, Michaud M, et al. Molecular mechanisms of ATP secretion during immunogenic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1, SI): 79
- [28] White E. The role for autophagy in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 42
- [29] Eng C H, Wang Z C, Tkach D, et al. Macroautophagy is dispensable for growth of KRAS mutant tumors and chloroquine efficacy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(1): 182
- [30] Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320
- [31] Bhullar K S, Hubbard B P. Lifespan and healthspan extension by resveratrol[J]. *Biochim Biophys Acta Mole Basis Dis*, 2015, 1852(6): 1209
- [32] Zhong Z Y, Umemura A, Sanchez -Lopez E, et al. NF -kappa B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896

(2018-06-08 收稿)

(上接第 175 页)

- serotonin and serotonin antagonists on bladder cancer cell proliferation[J]. *BJU Int*, 2006, 97(3): 634
- [9] Trias I, Algaba F, Condom E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases[J]. *Eur Urol*, 2001, 39(1): 85
- [10] Roy C, Deb A R, Pal M, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature[J]. *J Indian Med Assoc*, 2014, 112(1): 57
- [11] Pasquier D, Barney B, Sundar S, et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(4): 904
- [12] Cheng L, Pan C X, Yang X J, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients[J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 957
- [13] Ploeg M, Aben K K, Hulsbergen -Van De Kaa C A, et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry[J]. *J Urol*, 2010, 183(3): 915
- [14] Urrea Y R, Epstein J I. Sarcomatoid carcinoma associated with small cell carcinoma of the urinary bladder: a series of 28 cases[J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 169
- [15] Terada T. Small cell carcinoma of the urinary bladder[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(6): 596
- [16] Ismaili N, Arifi S, Flechon A, et al. Small cell cancer of the bladder: pathology, diagnosis, treatment and prognosis[J]. *Bull Cancer*, 2009, 96(6): E30
- [17] Mukesh M, Cook N, Hollingdale A E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network[J]. *BJU Int*, 2009, 103(6): 747
- [18] Spiess P E, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(10): 1240
- [19] Siefker -Radtko A O, Dinney C P, Abrahams N A, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience[J]. *J Urol*, 2004, 172(2): 481
- [20] Moretto P, Wood L, Emmenegger U, et al. Management of small cell carcinoma of the bladder: Consensus guidelines from the Canadian Association of Genitourinary Medical Oncologists (CAGMO)[J]. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7(1/2): E44
- [21] Bex A, Nieuwenhuijzen J A, Kerst M, et al. Small cell carcinoma of bladder: a single -center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer[J]. *Urology*, 2005, 65(2): 295

(2018-04-18 收稿)