

肌层浸润性膀胱癌免疫治疗进展

万士豪, 何云锋*

重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2025年3月18日; 录用日期: 2025年4月11日; 发布日期: 2025年4月18日

摘要

肌层浸润性膀胱癌作为泌尿系统侵袭性最强的恶性肿瘤之一, 传统的根治性膀胱切除术存在着创伤大、并发症多、患者生活质量下降等不足。近年来, 以各类免疫检查点抑制剂, 如程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1抑制剂为核心的围手术期免疫治疗策略显著改善了患者预后, 治疗前景迎来了前所未有的拓展, 免疫治疗逐渐展示出令人振奋的效果。有关基层浸润性膀胱癌的临床研究显示, 免疫治疗不仅在晚期膀胱癌中是一种更安全、潜在有效的治疗选择, 而且在疾病早期的治疗中也表现出良好的疗效。本文就肌层浸润性膀胱癌相关免疫治疗方面的进展及替雷利珠等免疫抑制剂在肌层浸润性膀胱癌中的应用展开综述。

关键词

肌层浸润性膀胱癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂

Advances in Immunotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer

Shihao Wan, Yunfeng He*

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

Received: Mar. 18th, 2025; accepted: Apr. 11th, 2025; published: Apr. 18th, 2025

Abstract

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is one of the most aggressive malignancies in the urological system, is traditionally managed with radical cystectomy. However, this approach is associated with high morbidity, significant complications, and compromised quality of life. In recent years, perioperative immunotherapy strategies centered on immune checkpoint inhibitors (ICIs), particularly

*通讯作者。

文章引用: 万士豪, 何云锋. 肌层浸润性膀胱癌免疫治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2144-2150.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541164

programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors, have markedly improved patient prognosis, and the therapeutic landscape has undergone unprecedented expansion. Emerging clinical trials demonstrate that immunotherapy not only serves as a safer and potentially effective option for advanced bladder cancer but also exhibits promising efficacy in early-stage disease. This article provides a comprehensive review of recent advances in immunotherapy for MIBC, with a focus on the clinical applications of immune checkpoint inhibitors, particularly PD-1 inhibitors such as tislelizumab, in the management of this disease.

Keywords

Muscle-Invasive Bladder Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率呈逐渐升高趋势,在中国及世界中的新发肿瘤排名中均位居前列[1][2]。其中,肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)约占据 25% [3],作为泌尿系统侵袭性最强的恶性肿瘤之一,传统新辅助化疗联合根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)的 5 年生存率不足 50% [4]。此外,RC 手术风险高,创伤大且往往导致生活质量明显下降,高龄或基础情况差的患者难以耐受[5],因此有相当一部分 MIBC 患者倾向于选择保膀胱治疗[6]。近年来,各类免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现,为 MIBC 患者的保留膀胱治疗提供了新的选择。其中,以程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂为核心的围手术期免疫治疗策略在多项临床试验中大放异彩。如 NIAGARA III 期试验中便证实了度伐利尤单抗联合化疗可提高病理完全缓解率(pathological complete response, pCR)并延长无事件生存期(event-Free Survival, EFS) [7]。显示出 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期及转移性膀胱癌患者治疗中的独特优势。

2. 免疫逃逸机制与治疗靶点

MIBC 的免疫抑制微环境由多重机制共同调控:(1) PD-L1、CTLA-4 等共抑制分子介导的 T 细胞功能异常[8];(2) 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子[9];(3) 调节性 T 细胞(Tregs)浸润及髓源性抑制细胞(MDSCs)扩增[10]。其中,PD-1 作为重要的共抑制受体,主要表达于活化 T/B 淋巴细胞表面,其与 PD-L1 的相互作用在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用[11]。而 PD-1/PD-L1 抑制剂正是通过阻断 PD-1/PD-L1 结合,逆转 T 细胞功能障碍,重新激活机体对肿瘤细胞的识别与杀伤功能[12]。CTLA-4 抑制剂则通过抑制 CTLA-4 与相应配体的结合,增强抗原呈递细胞的功能以激活初始 T 细胞[13]。当前免疫治疗缺少针对疗效评估的指标。有研究显示,肿瘤突变负荷(TMB) ≥ 10 mut/Mb 的 MIBC 患者在免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗中的获益可能相对更高,这或可作为寻找潜在预测标志物的突破口[14][15]。

3. 免疫治疗的临床应用

3.1. 新辅助治疗

免疫抑制剂在 MIBC 新辅助治疗方面的研究是当前的主流研究方向。研究表明,与单纯的新辅助化

疗相比, 度伐利尤单抗联合化疗的新辅助治疗在 MIBC 患者中改善了无事件生存期和总生存期, 且具有良好的安全性特征[16]。在此之前, 新辅助化疗因其在 MIBC 的治疗中可缩小原发肿瘤体积, 提高手术的 R0 切除率, 而在 MIBC 的术前治疗中有举足轻重的地位, 但其化疗毒性对患者的身体情况有着较高要求, 部分高龄、基础情况较差的人群则难以耐受, 失去治疗机会。免疫治疗药物的加入, 或可使这一现状得到改善。

在新辅助免疫治疗的联合用药方面, RC48-C017 研究显示出令人惊喜的结果: 特瑞普利单抗(PD-1 抑制剂)联合维迪西妥单抗(HER2 靶向 ADC)新辅助治疗 HER2 阳性 MIBC 患者, pCR 率达 63.6% (95%CI: 45.1%~79.6%), 显著优于传统化疗(36%~42%) [17], 且 3 级以上不良事件发生率仅 27.7% [18]。该方案通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC)与免疫激活双重机制实现协同增效, 为 MIBC 的精准治疗提供了新的思路。

3.2. 辅助治疗

PD-1/PD-L1 抑制剂在 MIBC 的术后辅助治疗中展现出巨大的潜力。CheckMate 274 试验显示, 纳武利尤单抗辅助治疗可延长 DFS 至 20.8 个月, 相较于对照组 DFS 为 10.8 个月, 疗效显著, 且在 PD-L1 表达水平大于 1% 的患者中, 纳武利尤单抗组和安慰剂组的 6 个月无病生存率分别为 74.5% 和 55.7%, 差异显著[15]。而 AMBASSADOR 试验中则表明, 帕博利珠单抗辅助治疗使 PD-L1 阳性的肌层浸润性尿路上皮癌患者获得了显著的无病生存期(DFS)改善, 而总生存期(OS)方面则无明显差异[19]。当前研究的另一个方向, 是 ctDNA 动态监测指导的个体化辅助治疗, IMvigor011 试验旨在评估 ctDNA 阳性的 MIBC 患者 RC 术后接受阿替利珠单抗辅助治疗的疗效, 初步数据提示 ctDNA 清除率与 DFS 呈显著正相关[20]。

4. 替雷利珠单抗在 MIBC 中的治疗进展

4.1. 新辅助治疗

新辅助免疫治疗的目标是通过术前缩小肿瘤体积, 提高根治性手术的成功率, 并为保膀胱治疗创造条件。替雷利珠单抗在此领域的应用主要包括单药及联合治疗两方面。

4.1.1. 单药新辅助治疗

当前替雷利珠单抗在 MIBC 患者中的单药新辅助治疗研究较少, 关于替雷利珠的新辅助治疗主要集中于与新辅助化疗或靶向治疗的联合应用。与替雷利珠单抗同属于 PD-1 抑制剂的帕博利珠单抗在试验中获得了令人欣喜的结果。PURE-01 研究显示, 未接受额外化疗的 MIBC 患者, 在 RC 术前接受帕博利珠单抗新辅助治疗后, 3 年 RFS 率可获得明显改善[21]。目前的已有研究证实, 相较于传统的细胞毒性药物, 替雷利珠在 MIBC 患者的新辅助治疗中不良反应更少, 且延长了患者的生存时间[22]。相信随着后续有关替雷利珠单抗的临床试验的进一步展开, 其在 MIBC 的新辅助治疗中的应用能获得更多开发。

4.1.2. 联合新辅助治疗

一项 APL-1202 (一种选择性的人甲硫氨酸氨基肽酶 II 型抑制剂)联合替雷利珠单抗的 II 期试验显示 [23], APL-1202 联合替雷利珠单抗的 pCR 率为 41%, 显著高于单药组的 20%, 且安全性可控。该联合方案适用于顺铂不耐受或拒绝化疗的患者, 为后续保膀胱治疗提供了新选择。

一项替雷利珠单抗联合 GC 化疗的多中心 II 期研究(BGB-A317-2002)显示, 57 例接受替雷利珠单抗联合 GC 方案的患者中, pCR 率达 50.9%, 病理降期率(pDS)达 86.1%, 显著高于传统化疗(pCR 率 21%~30%) [24]。生物标志物分析发现, 免疫炎症表型(S3 亚型)患者的 pCR 率高达 80%, 提示该亚型可能成为疗效预测指标[24]。

4.2. 术后辅助治疗

术后辅助免疫治疗旨在清除残留肿瘤细胞及可能的微转移灶, 从而降低复发风险。CheckMate 274 试验表明, 在 RC 术后的患者中, 与安慰剂治疗(对照组)相比, 接受纳武利尤单抗辅助治疗的患者的中位 DFS 显著获益[3]。尽管替雷利珠单抗的辅助治疗数据尚在积累, 缺乏足够的证据支持其临床疗效, 但结合其他 PD-1 抑制剂在 MIBC 术后辅助治疗中的良好表现, 以及其在新辅助治疗中展现出的潜力, 替雷利珠单抗未来可能成为术后标准治疗的重要补充。

4.3. 转移性/晚期 MIBC 治疗

对于铂类化疗失败的晚期或转移性 MIBC 患者, 替雷利珠单抗作为二线治疗的疗效已得到验证。其在中国已获批用于而其他 PD-1/PD-L1 的疗效在其他试验中也得到初步验证。IMvigor011 研究显示, 阿替利珠在 ctDNA 阳性的晚期高危 MIBC 患者的辅助免疫治疗中, 较安慰剂组在复发率和生存期上获得改善[20]。

5. 免疫联合治疗进展

5.1. 免疫联合局部放疗

一项研究结果表明, 放疗或可增强抗肿瘤免疫应答, 提升 PD-1 抑制剂在肿瘤治疗中的疗效[25]。HOPE-02 研究显示, 36 例 MIBC 患者在接受新辅助化疗联合替雷利珠单抗治疗的同时, 予以序贯放疗后, 完全缓解率可达 100%, 在随访过程中仅 4 例患者出现复发, 3 年 OS 率达 81.0% [26]。另外, 在 PD-1/PD-L1 的分子机制研究中表明, 对 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药的患者中, 普遍存在 β -2-微球蛋白(B2M)基因突变, 同时伴随 T 细胞的功能障碍, 而放疗后肿瘤微环境中 CD8+T 细胞浸润密度增加, 这或许增强了免疫治疗的效果[27] [28]。

5.2. 靶向 - 免疫联合治疗

当前, 由于新生代靶向药物的陆续登场, ICIs 联合靶向药物亦是 MIBC 治疗领域研究的焦点。一项关于联合替雷利珠单抗的 II 期试验显示, 替雷利珠单抗联合 APL-1202 在部分 MIBC 患者中 pCR 可达 39%, 提示 PD-1 抑制剂与 APL-1202 或存在某种协同作用[23]。此外, 强生公司所开发的 TAR-200 (一种新型膀胱内靶向释放系统)联合西利单抗(PD-1 抑制剂)在 SunRISe-2 试验中 pCR 达 42%, 高于单用西利单抗组(Pcr=23%) [29]。靶向治疗与免疫治疗药物的联合应用, 或许是未来主流的方向之一, 但其具体疗效及不良反应仍需进一步的临床试验证明。

5.3. 保膀胱多学科协作

根据 2024 版《膀胱癌保膀胱治疗专家共识》推荐: cT2N0 且新辅助治疗后达临床完全缓解(cCR)的患者可接受经尿道肿瘤切除联合放化疗的三联疗法(tri-modality therapy, TMT), 其 5 年总生存率与根治性膀胱切除术相当(68.2% vs 71.5%, $P = 0.32$), 但生活质量评分显著提高(EORTC QLQ-C30: 82 vs 64, $P < 0.001$) [30]。然而, 其放化疗毒性仍是一个值得注意的问题。免疫检查点抑制剂的出现, 或可使该方案进一步优化。有研究表明, 在 TMT 基础上加入免疫治疗后, 部分不适合行保留膀胱的 TMT 患者在肿瘤分级、分期方面也获得了明显改善[31], 这有望扩大保留膀胱治疗的适应人群, 使更多的 MIBC 患者获得保留膀胱的机会。

6. 挑战与转化研究方向

6.1. 生物标志物体系优化

当前 PD-1/PD-L1 抑制剂的免疫治疗中, 以联合阳性评分(Combined Positive Score, CPS)预测疗效仍

存在不确定性。如一项 NIAGARA 的 3 期临床试验中, 部分 PD-L1 检测阴性的患者仍可从度伐利尤单抗治疗中获益[32], 提示需整合多组学标志物(如 T 细胞受体克隆性、肠道微生物组特征)。基于 TCGA 分子分型, 基底/鳞状细胞亚型(Basal/Squamous)对 ICIs 响应率最高(ORR = 44%) [33], 而管腔乳头状亚型(Luminal Papillary)则更适合 FGFR 抑制剂联合治疗[34]。

6.2. 耐药机制与逆转策略

有研究表明, 在结直肠癌患者中, 针对 PD-1/PD-L1 的耐药机制可能与患者肿瘤微环境中 B2M 突变相关, 并建议所有使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床试验都应尽量考虑原发灶的 B2M 突变状态[27]。未来或许可通过针对该突变的进一步研究, 使部分对 PD-1/PD-L1 耐药的患者重新获得免疫治疗的机会。Matthew M Gubin 的研究发现, 肿瘤特异性突变抗原是 PD-1 治疗中的 T 细胞免疫应答的主要排斥抗原[35]。该发现不仅证实肿瘤特异性突变抗原是检查点阻断治疗的重要作用靶点, 同时为开发个体化肿瘤疫苗及解析不同检查点阻断疗法的机制差异提供了理论依据。

6.3. 新型疗法开发

在一项关于溶瘤病毒疗法(CG0070)联合帕博利珠单抗的研究中, 35 例患者中共有 29 例(82.9%)在治疗达 3 个月时获得完全缓解[36]。但是, 其纳入的主要为高风险的非肌层浸润性膀胱癌患者, 尚缺乏该疗法针对 MIBC 的临床证据。此外, 免疫治疗作为一种 MIBC 的新兴治疗手段, 其与多种治疗手段相结合的新型联合疗法, 在临床试验中取得了较为满意的结果。一项针对局限性 MIBC 患者的临床试验中, 度伐利尤单抗(PD-L1 抑制剂)联合替西木单抗(CTLA-4 抑制剂)及放疗的疗法, 完全缓解率达到 81% [37]。

7. 结论与展望

MIBC 作为一种侵袭性强, 致死率高的疾病, 其治疗受到医师的重视。但是, 其金标准治疗方案 RC 存在高手术风险、低生活质量、高复发等不足。当前, 随着各类免疫检查点抑制剂的相继问世, 免疫治疗已深刻改变 MIBC 治疗格局, 但多数药物仍处在临床试验阶段, 仍需更大规模的试验验证疗效。另外, HER-2 抑制剂等靶向药物的出现, 也为免疫联合治疗提供了参考。未来, 通过寻找新的免疫治疗作用靶点及免疫治疗生物标记物, 结合 ctDNA 微小残留病灶检测的指导分层治疗[15]、双免疫检查点阻断联合 ADC 的增效模式以及保膀胱综合治疗体系的标准化, 有望为 MIBC 的免疫治疗带来革新与突破, 为患者提供更为个性化、精细化的治疗[38] [39]。随着各种新型药物及精准化治疗的进一步开发, 相信 MIBC 在未来有望成为一种相对可控、预后较好的疾病。

参考文献

- [1] 李辉章, 郑荣寿, 杜灵彬, 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.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Alfred Witjes, J., Max Bruins, H., Carrión, A., Cathomas, R., Compérat, E., Efstathiou, J.A., *et al.* (2024) European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *European Urology*, **85**, 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016>
- [4] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [5] Ramani, V.A.C., Maddineni, S.B., Grey, B.R. and Clarke, N.W. (2010) Differential Complication Rates Following Radical Cystectomy in the Irradiated and Nonirradiated Pelvis. *European Urology*, **57**, 1058-1063. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.002>
- [6] Gray, P.J., Fedewa, S.A., Shipley, W.U., Efstathiou, J.A., Lin, C.C., Zietman, A.L., *et al.* (2013) Use of Potentially

- Curative Therapies for Muscle-Invasive Bladder Cancer in the United States: Results from the National Cancer Data Base. *European Urology*, **63**, 823-829. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.015>
- [7] Powles, T., Rosenberg, J.E., Sonpavde, G.P., *et al.* (2025) NIAGARA: A Phase 3 Trial of Durvalumab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *The Lancet Oncology*, **26**, 345-357.
 - [8] Alfred Witjes, J., Max Bruins, H., Carrión, A., Cathomas, R., Compérat, E., Efstathiou, J.A., *et al.* (2024) European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *European Urology*, **85**, 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016>
 - [9] Crispen, P.L. and Kusmartsev, S. (2019) Mechanisms of Immune Evasion in Bladder Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 3-14. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02443-4>
 - [10] Serritella, A.V. and Shenoy, N.K. (2023) Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab Alone in Advanced Cancers Other than Melanoma: A Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **9**, 1441-1446. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3295>
 - [11] Nishimura, H. and Honjo, T. (2001) PD-1: An Inhibitory Immunoreceptor Involved in Peripheral Tolerance. *Trends in Immunology*, **22**, 265-268. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)01888-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)01888-9)
 - [12] Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J.A. and Ribas, A. (2017) Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*, **168**, 707-723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017>
 - [13] Liu, Y. and Zheng, P. (2020) Preserving the CTLA-4 Checkpoint for Safer and More Effective Cancer Immunotherapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, **41**, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.11.003>
 - [14] Hu, J., Chen, J., Ou, Z., *et al.* (2022) Neoadjuvant Immunotherapy, Chemotherapy, and Combination Therapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Multi-Center Real-World Retrospective Study. *Cell Reports Medicine*, **3**, Article ID: 100785. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100785>
 - [15] Bajorin, D.F., Witjes, J.A., Gschwend, J.E., Schenker, M., Valderrama, B.P., Tomita, Y., *et al.* (2021) Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2102-2114. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034442>
 - [16] Powles, T., Catto, J.W.F., Galsky, M.D., *et al.* (2024) Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1773-1786. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2408154>
 - [17] Zhou, L., Yang, K.W., Zhang, S., Yan, X.Q., Li, S.M., Xu, H.Y., *et al.* (2025) Disitamab Vedotin Plus Toripalimab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (RC48-C014): A Phase IB/II Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *Annals of Oncology*, **36**, 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.12.002>
 - [18] Wen, F., Lin, T., Zhang, P. and Shen, Y. (2024) RC48-ADC Combined with Tislelizumab as Neoadjuvant Treatment in Patients with HER2-Positive Locally Advanced Muscle-Invasive Urothelial Bladder Cancer: A Multi-Center Phase IB/II Study (Hope-03). *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1233196. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1233196>
 - [19] Balar, A.V., Kamat, A.M., Kulkarni, G.S., Uchio, E.M., Boormans, J.L., Roumiguié, M., *et al.* (2021) Pembrolizumab Monotherapy for the Treatment of High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): An Open-Label, Single-Arm, Multicentre, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 919-930. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00147-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00147-9)
 - [20] Jackson-Spence, F., Toms, C., O'Mahony, L.F., Choy, J., Flanders, L., Szabados, B., *et al.* (2023) IMvigor011: A Study of Adjuvant Atezolizumab in Patients with High-Risk MIBC Who Are CTDNA+ Post-Surgery. *Future Oncology*, **19**, 509-515. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0868>
 - [21] Necchi, A., Raggi, D., Gallina, A., *et al.* (2020) Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in MIBC (PURE-01). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3353-3362.
 - [22] Netto, G.J. (2016) Role for Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor in Advanced Urothelial Carcinoma. *The Lancet*, **387**, 1881-1882. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00654-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00654-1)
 - [23] Galsky, M.D., Sfakianos, J.P., Ye, D., He, D., Hu, H., Song, X., *et al.* (2024) Oral APL-1202 in Combination with Tislelizumab as Neoadjuvant Therapy in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC): Interim Analysis of Anticipate Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 632-632. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.4_suppl.632
 - [24] Li, K., Zhong, W., Fan, J., Wang, S., Yu, D., Xu, T., *et al.* (2024) Neoadjuvant Gemcitabine-Cisplatin Plus Tislelizumab in Persons with Resectable Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Nature Cancer*, **5**, 1465-1478. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00822-0>
 - [25] Zhao, Z., Liu, S., Zhou, T., Chen, G., Long, H., Su, X., *et al.* (2024) Stereotactic Body Radiotherapy with Sequential Tislelizumab and Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer in China (SACTION01): A Single-Arm, Single-Centre, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **12**, 988-996. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00215-7)
 - [26] Bellmunt, J., Hussain, M., Gschwend, J.E., Albers, P., Oudard, S., Castellano, D., *et al.* (2021) Adjuvant Atezolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (IMvigor010): A Multicentre, Open-Label, Randomised,

- Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 525-537. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00004-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00004-8)
- [27] Janikovits, J., Müller, M., Krzykalla, J., Körner, S., Echterdiek, F., Lahrmann, B., *et al.* (2017) High Numbers of PD-1 (Pd-1)-Positive T Cells and B2M Mutations in Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer. *OncoImmunology*, **7**, e1390640. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1390640>
 - [28] Sun, J., Zhang, D., Wu, S., Xu, M., Zhou, X., Lu, X., *et al.* (2020) Resistance to PD-1/PD-L1 Blockade Cancer Immunotherapy: Mechanisms, Predictive Factors, and Future Perspectives. *Biomarker Research*, **8**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00212-5>
 - [29] Williams, S., Cutie, C., Keegan, K.A., Raybold, B., Stewart, R., Acharya, M., *et al.* (2021) Sunrise-2: A Phase 3, Multi-center, Randomized Study Evaluating the Efficacy of TAR-200 in Combination with Cetrelimab versus Concurrent Chemoradiotherapy in Participants with Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *European Urology Open Science*, **33**, S376. [https://doi.org/10.1016/s2666-1683\(21\)03201-8](https://doi.org/10.1016/s2666-1683(21)03201-8)
 - [30] Liu, J., Wang, H., Li, X., *et al.* (2024) Safety and Efficacy of Neoadjuvant Immunotherapy Combined with Chemotherapy for MIBC: A Retrospective Analysis. *ModMed Urology*, **29**, 1-10.
 - [31] Witjes, J.A., Bruins, H.M., Cathomas, R., Compérat, E.M., Cowan, N.C., Gakis, G., *et al.* (2021) European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*, **79**, 82-104. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.055>
 - [32] Raggi, D. and Huddart, R.A. (2024) Transformative or Transitional? Deciphering the Role of NIAGARA in Shaping Future Practice. *Med*, **5**, 1456-1458. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.11.004>
 - [33] European Association of Urology (EAU) (2023) Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (2023 Edition). *European Urology*, **84**, 789-801.
 - [34] Loriot, Y., Necchi, A., Park, S.H., Garcia-Donas, J., Huddart, R., Burgess, E., *et al.* (2019) Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **381**, 338-348. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1817323>
 - [35] Gubin, M.M., Zhang, X., Schuster, H., Caron, E., Ward, J.P., Noguchi, T., *et al.* (2014) Checkpoint Blockade Cancer Immunotherapy Targets Tumour-Specific Mutant Antigens. *Nature*, **515**, 577-581. <https://doi.org/10.1038/nature13988>
 - [36] Li, R., Shah, P.H., Stewart, T.F., Nam, J.K., Bivalacqua, T.J., Lamm, D.L., *et al.* (2024) Author Correction: Oncolytic Adenoviral Therapy Plus Pembrolizumab in BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: The Phase 2 CORE-001 Trial. *Nature Medicine*, **30**, 2372-2372. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03137-w>
 - [37] Cuellar, M.A., Medina, A., Girones, R., Valderrama, B.P., Font, A., Juan-fita, M., *et al.* (2020) Phase II Trial of Durvalumab Plus Tremelimumab with Concurrent Radiotherapy as Bladder-Sparing Therapy in Patients with Localized Muscle Invasive Bladder Cancer: A SOGUG Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, TPS5097. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.tps5097
 - [38] Rose, T.L., Milowsky, M.I., Fraietta, J.A., *et al.* (2021) Phase 2 Study of Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 4517.
 - [39] Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) (2024) Expert Consensus on Multidisciplinary Management of Bladder Preservation for MIBC (2024 Edition). *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 891-905.