

# 膀胱癌免疫耐药机制及其克服策略的新进展

刘 华, 刘建和

昆明医科大学第二附属医院泌尿外科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

## 摘 要

膀胱癌作为泌尿系统中发病率较高的恶性肿瘤, 近年来免疫治疗特别是免疫检查点抑制剂的应用取得了突破性进展, 显著改善了患者的预后。然而, 免疫耐药的出现成为限制其疗效的重要瓶颈, 严重影响临床治疗效果和患者生存质量。本文围绕膀胱癌免疫耐药的复杂机制展开综述, 重点分析肿瘤微环境中的免疫抑制因素、肿瘤细胞通过多种途径实现免疫逃逸以及免疫细胞功能的异常变化等关键环节。同时, 系统评述了当前克服免疫耐药的多种策略, 包括联合免疫治疗方案、新型免疫调节剂的研发以及精准免疫治疗的创新应用。通过整合最新的基础研究成果与临床试验数据, 本文旨在深化对膀胱癌免疫耐药机制的理解, 推动免疫治疗策略的优化与个体化发展, 为提升患者治疗效果提供科学依据和实践指导。

## 关键词

膀胱癌, 肿瘤微环境, 免疫检查点抑制剂, 联合治疗, 精准免疫治疗

# Recent Advances in Mechanisms of Immunotherapy Resistance in Bladder Cancer and Strategies to Overcome It

Hua Liu, Jianhe Liu

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

## Abstract

Bladder cancer is one of the most prevalent malignancies in the urinary system. In recent years, immunotherapy—particularly the use of immune checkpoint inhibitors—has achieved breakthrough progress and significantly improved patient outcomes. However, the emergence of immunotherapy resistance has become a major bottleneck limiting its therapeutic efficacy, thereby adversely affecting

**clinical outcomes and patients' quality of life. This review focuses on the complex mechanisms underlying immunotherapy resistance in bladder cancer, with an emphasis on key aspects such as immunosuppressive factors within the tumor microenvironment, tumor cell-mediated immune evasion through multiple pathways, and dysfunction of immune cells. In addition, current strategies to overcome immunotherapy resistance are systematically summarized, including combination immunotherapy regimens, the development of novel immunomodulatory agents, and innovative applications of precision immunotherapy. By integrating the latest findings from basic research and clinical trials, this review aims to deepen the understanding of immunotherapy resistance mechanisms in bladder cancer, promote the optimization and personalization of immunotherapeutic strategies, and ultimately provide a scientific basis and practical guidance for improving patient outcomes.**

## Keywords

**Bladder Cancer, Tumor Microenvironment, Immune Checkpoint Inhibitors, Combination Therapy, Precision Immunotherapy**

Copyright © 2026 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

膀胱癌作为泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全球范围内持续增长,给公共卫生带来了严重挑战。根据多项流行病学研究,膀胱癌的发病率受多种因素影响,包括吸烟、职业暴露以及寄生虫感染等。例如,在阿拉伯世界,尽管膀胱癌的发病率相对较低,但由于吸烟率高、血吸虫病流行以及遗传和社会经济因素的共同作用,导致该地区膀胱癌的死亡率居高不下,表现出更为侵袭性的肿瘤特征[1]。这表明膀胱癌的流行病学特征和临床表现存在地区差异,提示临床治疗策略需要结合当地具体病因和患者特点进行优化。

传统治疗方法如手术切除、放疗和化疗在膀胱癌的管理中发挥了重要作用,但其疗效受限于高复发率和肿瘤进展风险。近年来,免疫治疗的兴起为膀胱癌治疗带来了新的希望,尤其是免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用,显著改善了局部晚期及转移性尿路上皮癌患者的生存预后[2]。免疫治疗通过激活机体免疫系统识别并清除肿瘤细胞,克服了传统疗法的部分局限性。然而,临床数据显示,免疫检查点抑制剂的总体有效率仍较低,仅有约15%~25%的患者获得显著反应[3],这主要归因于肿瘤免疫逃逸和免疫耐药机制的存在。

免疫耐药是指肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫系统攻击,导致免疫治疗失败的现象。膀胱癌的免疫耐药机制涉及肿瘤微环境的复杂调控,包括免疫抑制细胞(如髓系抑制细胞 MDSCs、M2 型巨噬细胞)的浸润增加、免疫检查点分子的异常表达,以及肿瘤细胞内信号通路的改变[4][5]。此外,肿瘤细胞的代谢重编程、表观遗传调控和肿瘤相关基因突变(如 TP53、PIK3CA、ATM 等)也在调节免疫逃逸中发挥关键作用[6][7]。这些机制不仅降低了免疫细胞的肿瘤杀伤能力,还影响了免疫治疗的疗效。

鉴于免疫耐药对膀胱癌治疗效果的显著影响,深入研究其分子机制及寻找克服策略具有重要的临床意义和紧迫性。通过单细胞测序、空间转录组学等前沿技术,研究者揭示了肿瘤细胞与免疫微环境中各类细胞的复杂相互作用,发现特定转录因子(如 ZNF737)、代谢途径(如牛磺酸代谢和甲羟戊酸代谢)以及免疫调节分子在免疫逃逸和耐药中发挥关键作用[8]-[10]。此外,肿瘤免疫微环境中免疫抑制细胞的调控、

免疫检查点分子的表达动态以及肿瘤干细胞的存在被证实与免疫治疗反应密切相关[11] [12]。

为了克服免疫耐药, 当前研究重点放在联合治疗策略上, 包括免疫检查点抑制剂与化疗、放疗、靶向治疗及肿瘤疫苗的联合应用, 以及针对免疫抑制细胞的特异性靶向疗法[13] [14]。例如, 针对髓系抑制细胞的药物与免疫检查点抑制剂的联合使用已显示出增强抗肿瘤免疫反应的潜力[15]。同时, 基于患者基因突变特征和肿瘤免疫微环境的风险模型和预测工具也在不断完善, 为个体化精准治疗提供科学依据。

综上所述, 膀胱癌作为一种临床常见且复杂的恶性肿瘤, 其治疗面临免疫耐药的巨大挑战。免疫治疗的兴起为膀胱癌患者带来了生存获益, 但免疫耐药限制了其广泛应用。深入理解膀胱癌免疫耐药的分子机制, 探索预测生物标志物, 并发展多模式联合治疗策略, 已成为提升膀胱癌免疫治疗效果的关键方向, 具有重要的临床价值和研究意义。

## 2. 膀胱癌免疫耐药的分子机制

### 2.1. 肿瘤微环境中的免疫抑制机制

膀胱癌的肿瘤微环境(TME)构成了复杂的免疫抑制网络, 其中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和调节性 T 细胞(Tregs)是主要的免疫抑制细胞。TAMs, 尤其是 M2 型巨噬细胞, 通过分泌免疫抑制性细胞因子如 TGF- $\beta$  和 IL-10, 抑制效应 T 细胞的活性, 促进肿瘤的免疫逃逸和进展。例如, ENPP1 高表达与 M2 型巨噬细胞浸润正相关, 伴随 CD8+T 细胞浸润减少, 显示其在膀胱癌免疫抑制中的关键作用[16]。此外, 肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞因子如 TGF- $\beta$  和 IL-10 通过直接作用于免疫效应细胞, 抑制其增殖和功能, 进一步加强免疫耐受[17] [18]。

肿瘤基质成分也是阻碍免疫细胞浸润的重要因素。癌相关成纤维细胞(CAFs)通过重塑细胞外基质(ECM)和分泌趋化因子, 如 CCL15, 促进免疫抑制性环境的形成, 限制 CD8+ T 细胞的浸润和活性[9] [19]。此外, 基质的物理屏障和化学信号共同作用, 形成“免疫冷”肿瘤微环境, 降低免疫治疗的效果[8] [20]。因此, 膀胱癌微环境中 TAMs 和 Tregs 的累积、免疫抑制性细胞因子的过度表达以及肿瘤基质的改造, 共同构筑了一个高度免疫抑制的微环境, 成为免疫耐药的重要分子机制。

### 2.2. 肿瘤细胞免疫逃逸策略

膀胱癌肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫监视, 其中免疫检查点分子的表达调控是核心环节。PD-L1 和 CTLA-4 的过表达抑制了 T 细胞的激活和增殖, 导致免疫效应功能下降。高表达的 ZNF737 通过转录抑制关键趋化因子 CXCL10, 阻碍 CD8+ T 细胞募集, 促使肿瘤形成“免疫排斥”状态, 从而导致抗 PD-1 治疗[8]。此外, CBX7 通过调节 POU2F2 表达间接抑制 PD-L1, 影响免疫反应, CBX7 缺失与 PD-1 阻断治疗耐药相关[21]。

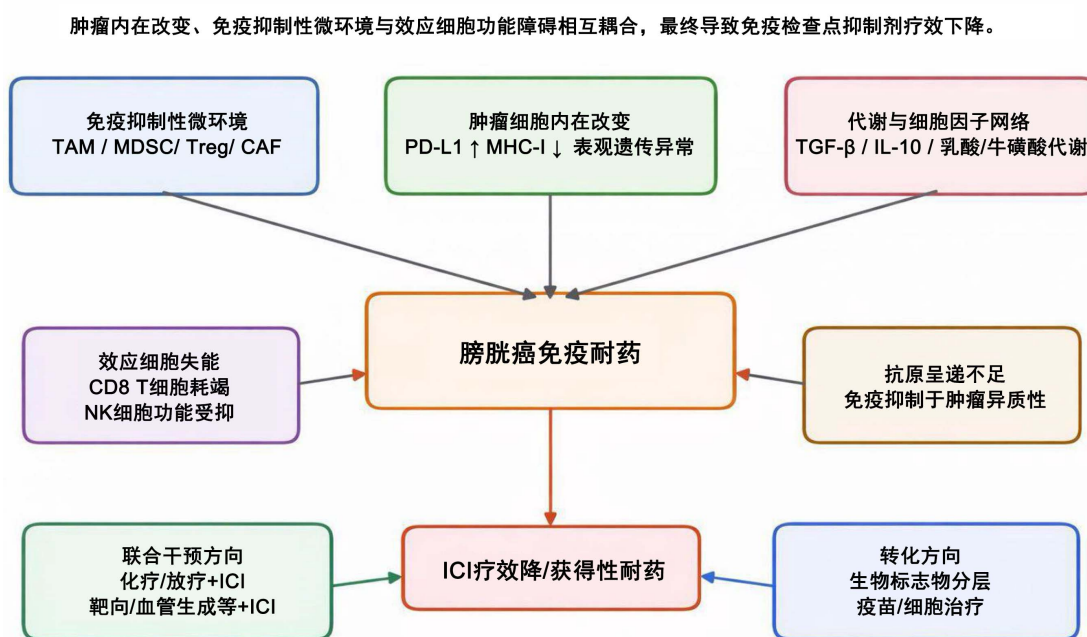
抗原呈递缺陷也是肿瘤免疫逃逸的重要策略。肿瘤通过下调 MHC-I 表达, 减少肿瘤抗原的呈递。ANGPTL2 通过与  $\alpha 5 \beta 1$  整合素信号通路促进多梳抑制复合物 2 介导的 MHC-I 表观遗传抑制, 加速肿瘤免疫逃逸[22]。同时, 肿瘤异质性的增加使得抗原多样性加大, 免疫系统难以有效识别和清除肿瘤细胞[23]。

代谢重编程在膀胱癌的免疫逃逸中也扮演着关键角色。糖酵解增强导致肿瘤微环境中的代谢竞争, 限制了免疫细胞对葡萄糖等营养物质的利用, 抑制其功能[3]。此外, 牛磺酸代谢失调通过调节肿瘤相关巨噬细胞和成纤维细胞的信号通路, 促进免疫抑制和抗 PD-1 耐药[9]。甲瓦龙酸代谢的重编程同样与顺铂耐药和免疫抑制相关, 靶向该通路的他汀类药物可增强顺铂敏感性[10]。综上, 免疫检查点表达调控、抗原呈递缺陷及代谢重编程构成了膀胱癌肿瘤细胞综合免疫逃逸的分子基础。

### 2.3. 免疫细胞功能障碍

膀胱癌免疫耐药还与肿瘤浸润免疫细胞的功能障碍密切相关。肿瘤微环境中的 CD8+T 细胞常表现为耗竭状态, 特征为多重抑制受体(如 PD-1、LAG-3)高表达及效应功能丧失[24] [25]。此外, 肿瘤分泌的因子及代谢产物可诱导 T 细胞耗竭, 限制其增殖和细胞毒功能[8]。自然杀伤细胞(NK 细胞)功能减弱是另一关键机制。膀胱癌细胞通过改变 NK 细胞表面拓扑结构, 阻断免疫突触形成, 降低 NK 细胞的杀伤活性[26]。同时, 肿瘤驱动代谢改变和免疫检查点表达也抑制 NK 细胞功能[27]。

免疫细胞的程序性死亡, 如凋亡和焦亡(Pyroptosis), 在膀胱癌免疫耐药中起到双重作用。肿瘤微环境中的免疫细胞因凋亡减少而积累免疫抑制性细胞, 如调节性 T 细胞和 MDSCs, 促进免疫逃逸[9] [28]。相反, 焦亡作为一种炎症性细胞死亡形式, 可释放促炎性信号, 调节肿瘤免疫反应, 但其具体作用机制及调控尚待深入研究[29]。此外, 肿瘤释放的外泌体也介导免疫细胞功能抑制, 促进免疫耐药[30]。综上, 免疫细胞的耗竭、功能减弱及程序性死亡共同导致膀胱癌免疫微环境的失衡, 成为免疫耐药形成的关键环节。见图 1。



**Figure 1.** Schematic diagram of bladder cancer immune resistance formation and intervention targets integration  
**图 1.** 膀胱癌免疫耐药形成与干预靶点的整合示意图

## 3. 克服膀胱癌免疫耐药的策略

### 3.1. 联合免疫治疗方案

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在膀胱癌治疗中取得了显著进展, 但单药治疗的有效率仍然有限, 约 15%~25%左右, 且存在免疫耐药问题。因此, 联合治疗方案成为克服免疫耐药的重要策略之一。联合免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂联合化疗或放疗、免疫检查点抑制剂与靶向治疗药物的联合应用, 以及多免疫检查点抑制剂联合应用。

首先, 免疫检查点抑制剂与化疗或放疗的协同作用基于化疗和放疗不仅具有直接杀伤肿瘤细胞的作用, 还能诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD), 释放肿瘤抗原, 增强抗肿瘤免疫反应, 从

而改善免疫微环境, 促进免疫细胞的浸润和激活。例如, 化疗药物如顺铂和吉西他滨能够调节肿瘤微环境, 抑制免疫抑制细胞如髓源抑制细胞(MDSCs), 释放更多的肿瘤相关抗原, 增强免疫检查点抑制剂的疗效[31] [32]。临床研究显示, 免疫检查点抑制剂联合化疗在非小细胞肺癌、膀胱癌等多种实体瘤中表现出优于单药治疗的疗效, 且安全性可控[33] [34]。此外, 放疗通过诱导肿瘤细胞死亡和释放肿瘤抗原, 激活抗肿瘤免疫反应, 被证明能够与免疫检查点抑制剂产生协同效应[35]。

其次, 免疫检查点抑制剂与靶向治疗药物的联合应用同样备受关注。膀胱癌中的多条信号通路, 如 PI3K/AKT、MAPK 等, 是肿瘤发生、发展及耐药的关键分子靶点[36] [37]。靶向治疗药物可直接抑制肿瘤细胞增殖, 调节肿瘤微环境, 提升肿瘤对免疫治疗的敏感性。例如, 靶向 FGFR3 的抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用, 显示出较好的临床前和临床效果。此外, 抗血管生成药物(如贝伐单抗)联合免疫检查点抑制剂在膀胱癌和其他泌尿系统恶性肿瘤中也展现出潜力[32] [38]。联合治疗可以同时阻断肿瘤的增殖信号和免疫逃逸通路, 增强抗肿瘤免疫反应。

最后, 多免疫检查点抑制剂的联合应用旨在克服单一免疫检查点抑制剂带来的耐药性和有限疗效。膀胱癌中, PD-1/PD-L1 轴和 CTLA-4 是最主要的免疫检查点靶点。联合阻断这两条通路可以增强 T 细胞的激活和肿瘤杀伤能力[32] [39]。然而, 多免疫检查点抑制剂联合使用面临免疫相关不良反应增加的挑战, 需要权衡疗效与安全性, 并且需要进一步探索最优给药方案和患者选择标准。

综上所述, 联合免疫治疗方案通过多靶点、多机制的协同作用, 有望提高膀胱癌患者对免疫治疗的响应率与生存获益, 成为克服免疫耐药的有效策略。未来, 精准的生物标志物指导联合方案的个体化应用, 将是提升治疗效果的关键方向。

### 3.2. 新型免疫调节剂的开发

小分子免疫调节剂的开发是当前免疫治疗领域的重要研究方向, 旨在针对免疫逃逸的关键分子和信号通路, 实现更有效的免疫激活或免疫抑制调节。其中, 靶向 IDO (吲哚胺 2,3-双加氧酶)抑制剂和 STING (刺激干扰素基因)激动剂是代表性的小分子免疫调节剂。

IDO 作为一种免疫抑制酶, 在肿瘤微环境中通过催化色氨酸代谢, 抑制效应性 T 细胞功能, 促进调节性 T 细胞扩增, 从而导致免疫耐受。IDO 抑制剂能够逆转这一过程, 恢复抗肿瘤免疫活性[34]。STING 激动剂通过激活先天免疫信号通路, 促进 I 型干扰素产生, 增强树突状细胞活化和 T 细胞介导的免疫反应, 已在多种肿瘤模型中显示出免疫增强效果, 是肿瘤免疫治疗的新兴分子靶点[40] [41]。

细胞治疗技术, 尤其是 CAR-T (嵌合抗原受体 T 细胞)和 TCR-T (T 细胞受体重定向 T 细胞)疗法, 在膀胱癌领域展现出巨大应用前景。这些技术通过基因工程改造患者自身 T 细胞, 使其特异性识别并杀伤肿瘤细胞。虽然 CAR-T 疗法在血液肿瘤中取得成功, 但在实体瘤(包括膀胱癌)中仍面临肿瘤异质性、免疫抑制微环境、T 细胞浸润受限等挑战[41] [42]。通过优化靶点选择、增强 T 细胞耐受性及联合免疫调节剂, CAR-T/TCR-T 疗法有望在膀胱癌治疗中发挥关键作用。

肿瘤疫苗作为激活和增强机体抗肿瘤免疫反应的策略, 近年来不断发展。基于蛋白纳米粒子、肿瘤相关外泌体、mRNA 疫苗等新型载体的肿瘤疫苗设计, 能够有效激活树突状细胞和 T 细胞, 诱导强烈的抗肿瘤免疫应答[43] [44]。肿瘤疫苗的免疫效果可通过联合免疫佐剂(如 TLR 激动剂、STING 激动剂)及优化给药途径进一步增强。未来, 肿瘤疫苗与其他免疫调节剂的组合应用将成为治疗膀胱癌的重要方向。

总体而言, 新型免疫调节剂的开发为膀胱癌免疫治疗提供了多元化的工具和策略。小分子调节剂因其良好的组织穿透性和口服便利性, 结合细胞治疗和肿瘤疫苗等技术, 有望实现免疫微环境的精准调控, 克服免疫耐药, 提升患者生存率。

### 3.3. 精准免疫治疗与生物标志物的应用

精准免疫治疗依赖于对患者免疫状态和肿瘤特征的精确把握, 生物标志物在预测免疫治疗反应中发挥关键作用。膀胱癌中, 免疫相关生物标志物的研究不断深化, 为个体化治疗提供了理论支持。

免疫相关生物标志物包括 PD-L1 表达水平、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)以及免疫基因表达谱等。PD-L1 在膀胱癌细胞及免疫细胞中的表达与免疫检查点抑制剂疗效密切相关, 尤其是在非肌层浸润膀胱癌的 BCG 治疗反应预测中展现价值[45] [46]。此外, TMB 和 MSI 作为肿瘤免疫原性的重要指标, 能够反映肿瘤新抗原负载, 预测免疫治疗反应[47] [48]。

基因组学和单细胞测序技术的应用, 为膀胱癌免疫治疗提供了高分辨率的分子和细胞层面视角。单细胞 RNA 测序揭示了肿瘤细胞异质性、免疫细胞亚群及其动态变化, 帮助识别免疫逃逸机制及潜在治疗靶点[49]-[51]。基因组学分析则揭示了肿瘤驱动基因、耐药相关基因及其调控网络, 为制定个性化治疗方案提供依据[36] [52]。通过整合多组学数据, 结合机器学习等人工智能技术, 能够构建更为精准的免疫治疗预测模型[53] [54]。

微生物组调控作为近年来免疫治疗研究的新兴领域, 也逐渐被认为影响膀胱癌免疫治疗效果的重要因素。肠道及尿道微生物群通过调节宿主免疫反应, 影响免疫检查点抑制剂的疗效。特定益生菌的补充或粪菌移植等微生物组干预措施, 有望改善免疫治疗的反应率和耐受性[55] [56]。

综上所述, 精准免疫治疗依托于免疫相关生物标志物的筛选和应用, 结合高通量组学技术和微生物组调控, 为膀胱癌患者提供个体化免疫治疗方案, 提高免疫治疗的成功率和患者预后, 推动膀胱癌治疗迈向精准医疗新时代。目前克服膀胱癌免疫耐药的主要策略及其优势与挑战见表 1。

**Table 1.** Major strategies to overcome immunotherapy resistance in bladder cancer and associated challenges

**表 1.** 克服膀胱癌免疫耐药的主要策略及挑战

策略类别	代表性证据/适用阶段	主要优势	主要挑战
ICI 联合化疗/放疗	通过诱导免疫原性细胞死亡、增加抗原释放并改善浸润; 适用于晚期疾病及围手术期联合探索, 已有 KEYNOTE 系列和多项 II 期研究支持。	可提高初始应答率, 有望将部分“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。	毒性叠加、最佳顺序与周期尚未统一, 获益人群仍需生物标志物进一步分层。
PD-(L)1 抑制剂联合 BCG	主要面向高危非肌层浸润性膀胱癌, 尤其是 BCG 无反应人群; 派姆单抗已用于相关场景, ALBAN 等研究持续推进。	有望延长保膀胱治疗机会, 强化局部与系统免疫协同。	复发模式异质性较大, 局部炎症反应与免疫相关不良反应需平衡。
双免疫检查点阻断	同时抑制 PD-1/PD-L1 与 CTLA-4、LAG-3 等通路, 以增强 T 细胞启动和持续激活。	可用于单药反应不足或高度免疫抑制表型的理论强化方案。	免疫相关不良反应更为突出, 剂量、时序和患者筛选标准尚未成熟。
ICI 联合靶向/抗血管生成治疗	围绕 FGFR3、PI3K/AKT 及血管生成等通路展开, 兼顾抑制肿瘤增殖信号与重塑微环境。	对分子分型明确或通路驱动型肿瘤更具吸引力, 利于精准治疗设计。	旁路耐药、联合成本增加, 且真实世界证据与长期获益数据仍不足。

续表

ICI 联合 ADC 及围手术期方案	在肌层浸润性膀胱癌中, 通过细胞毒作用与免疫激活协同降低微小残留病灶; CheckMate 274 等推动辅助治疗前移。	有望提升根治性治疗后的长期获益, 并扩大围手术期免疫治疗适用范围。	术前术后时序、病理缓解与长期生存的一致性仍需更高等级证据验证。
新型免疫调节策略	包括 STING/IDO 通路调节、肿瘤疫苗、细胞治疗及微生物组干预, 多处于转化研究或早期临床阶段。	为既往 ICIs 无效患者提供新的干预入口, 便于开展机制导向的精准组合。	靶点验证、递送效率、制造复杂度和标准化评价体系仍是临床转化瓶颈。

## 4. 最新研究进展与未来展望

### 4.1. 临床试验中的新进展

近年来, 膀胱癌免疫治疗领域的临床研究取得了显著进展。免疫检查点抑制剂(ICI)已被广泛批准用于转移性尿路上皮癌的二线治疗, 尤其是在铂类化疗失败后的患者中, 包括 PD-1 抑制剂(如派姆单抗、尼沃单抗)和 PD-L1 抑制剂(如阿特珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗) [57]。其中, 派姆单抗和阿特珠单抗基于三期临床试验获得批准, 派姆单抗在 KEYNOTE 研究中显示出显著的总体生存获益[57]。此外, 免疫治疗现已获准作为不适合顺铂治疗患者的一线用药[57]。

非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)中, 百年临床经验的膀胱内接种 BCG 仍是标准治疗, 能有效减少肿瘤复发和进展风险[58] [59]。但 BCG 治疗后约 30% 的患者仍有疾病进展[60], 因此免疫检查点抑制剂如派姆单抗已获 FDA 批准用于 BCG 无反应的高风险 NMIBC 患者[60]。多项临床试验(如法国 ALBAN 研究)正在评估 PD-(L) 1 抑制剂与 BCG 联合治疗的疗效与安全性[60]。

在肌层浸润性膀胱癌(MIBC)领域, 根治性膀胱切除术加围手术期铂类新辅助化疗是标准治疗, 但约 50% 的患者因肾功能不全等原因无法接受顺铂治疗[61]。免疫检查点抑制剂在围手术期的应用成为研究热点, 尼沃单抗已获 FDA 批准用于高风险 MIBC 患者术后的辅助治疗, 基于 CheckMate274 试验显示的无病生存获益[62] [63]。此外, 单药 ICIs 及其与化疗、抗体药物偶联物(ADC)联合的新辅助免疫治疗方案正处于多项 II 期临床研究中, 病理完全缓解率(pCR)达 31%~46%, 安全性可控[63] [64]。尽管如此, 更多大型随机对照试验的数据仍需进一步验证其临床价值[63]。

新型联合治疗方案方面, ICI 与化疗、靶向药物、ADC 的组合显示出协同抗肿瘤活性和较好的耐受性, 且有望克服单一治疗的耐药问题[63] [65]。例如, 联合抗 PD-1/PD-L1 与抗 CTLA-4 联合免疫治疗或与化疗联合的新策略正在临床中探讨[63]。总体而言, 当前膀胱癌免疫治疗的临床试验不断扩展至不同疾病阶段与患者群体, 强调治疗个体化和多模式联合的安全性及有效性评估。

### 4.2. 基础研究的新发现

基础研究方面, 膀胱癌免疫耐药机制的认识不断深化。新的免疫耐药相关信号通路靶点被发现, 包括调节肿瘤免疫微环境的关键分子及信号轴。例如, 肿瘤微环境中的 CCL2 趋化因子被证实促进免疫抑制细胞募集, 参与抗癌药物耐药[66]。此外, 研究发现肿瘤细胞通过上调 IDO1 酶活性, 诱导免疫代谢重编程, 形成免疫抑制性环境, 是内分泌肿瘤免疫逃逸的重要机制[67]。IDO1 途径作为免疫耐药的新靶点, 可能为膀胱癌免疫治疗提供新的干预策略[67]。

免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用方面, 除经典的 PD-1/PD-L1 免疫检查点外, Siglec 受体等新型免疫检查点被提出, 这些受体调控免疫细胞的抑制性功能, 是潜在的免疫耐药调控因子[68]。肿瘤相关巨噬细

胞的极化状态(M1/M2 型)对免疫治疗效果有重要影响, 通过纳米颗粒介导的巨噬细胞重编程策略成为研究热点[69]。此外, 抗雄激素治疗联合免疫治疗在膀胱癌中显示出改善免疫应答的潜力, 揭示了激素受体与免疫调控的交叉机制[70]。

肿瘤干细胞(TICs)在免疫耐药中扮演重要角色。TICs 具有免疫逃逸和治疗抵抗特性, 肠道菌群紊乱可通过破坏肠道免疫耐受促进 TICs 介导的免疫耐药[71]。此外, 肿瘤细胞通过调控表观遗传和基因表达, 影响抗原呈递及免疫识别, 导致免疫治疗失败[72]。这些新发现为膀胱癌免疫耐药机制提供了更丰富的分子基础。

### 4.3. 未来研究方向

未来膀胱癌免疫耐药机制的研究将更加依赖多组学整合分析。通过结合基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多层次数据, 能够更全面揭示耐药相关的分子网络和信号通路, 促进精准免疫治疗策略的设计[73]。此外, 单细胞测序和空间组学技术将有助于解析肿瘤微环境中不同免疫细胞亚群及其动态交互, 为免疫耐药的个体化治疗提供依据。

新型免疫治疗策略的设计理念正趋向于多靶点、多模式联合治疗。例如, 结合免疫检查点抑制剂与肿瘤疫苗、抗体药物偶联物、纳米载体递药系统及基因编辑技术(如 CRISPR)等, 旨在克服单一治疗的局限性, 提高疗效[74]-[76]。其中, 纳米技术在靶向递药和免疫调节中的应用日益突出, 为膀胱癌免疫治疗提供了新的平台[77]。此外, 工程化的免疫系统芯片技术(ISOC)可模拟免疫-肿瘤微环境交互, 助力新药筛选和治疗优化[78]。

膀胱癌免疫治疗的个体化和精准化发展趋势明显。基于分子分型、循环肿瘤 DNA (ctDNA)检测及免疫相关生物标志物的患者筛选, 将实现更精准的治疗决策[79] [80]。此外, 生物信息学和人工智能的发展将促进免疫治疗疗效预测模型的建立和临床转化[81]。未来研究还需关注免疫治疗相关副作用的管理及耐药机制的逆转策略, 推动膀胱癌免疫治疗迈向更高效、安全和个性化的阶段。

### 4.4. 当前争议、未解问题与整合性思考

尽管膀胱癌免疫治疗研究进展迅速, 但当前领域仍存在若干关键争议。首先, 单一生物标志物的预测能力尚不稳定。PD-L1、肿瘤突变负荷、ctDNA 以及分子分型等指标均显示出一定价值, 但不同样本来源、检测平台、取材时间点及既往治疗暴露均会影响其可重复性和外推性, 因此尚难单独解释非肌层浸润性膀胱癌、肌层浸润性膀胱癌与转移性尿路上皮癌之间复杂而异质的免疫耐药表型[79] [80]。

其次, 联合治疗“理论协同”与“真实获益”之间仍存在距离。现有研究普遍支持通过化疗、放疗、靶向治疗、BCG 或抗体药物偶联物与免疫治疗联用来放大抗肿瘤效应, 但不同治疗背景下肿瘤微环境究竟发生何种动态重塑、哪些患者是真正的长期获益者、疗效提升是否足以抵消毒性和经济负担, 仍缺乏充分的一致性证据。换言之, 当前不少联合方案在机制上“合理”, 但在精准筛选和时序优化方面仍不够“可执行”。

再次, 多数研究倾向于将免疫耐药拆解为若干孤立通路, 而缺乏一个能够解释“发生-演变-干预”全过程的整合框架。结合本文综述内容, 膀胱癌免疫耐药更适合被理解为一个“四层联动”过程: 肿瘤内在异常(基因突变、抗原呈递缺陷、表观遗传失衡和代谢重编程)构成起始基础, 随后驱动肿瘤微环境重塑(TAMs、MDSCs、Tregs、CAFs 及免疫抑制性细胞因子富集), 进一步诱发效应细胞失能(CD8 T 细胞耗竭、NK 细胞功能受抑和免疫排斥), 最终在治疗选择压力作用下形成稳定或进化性的耐药生态位。基于这一模型, 真正值得回答的核心科学问题不应局限于“哪个分子与耐药相关”, 而应进一步追问“不同疾病阶段和治疗背景下, 主导耐药的关键回路究竟是什么, 以及能否据此实现动态、分层、可逆转的联

合干预”。

因此, 未来研究需要从静态相关性描述转向动态机制验证: 一方面, 应加强治疗前 - 治疗中 - 进展后的连续取样研究, 结合单细胞测序、空间转录组和多组学整合分析, 识别真正具有时序意义的耐药驱动网络[49]-[51]; 另一方面, 应在前瞻性临床研究中验证这些机制导向标志物能否转化为治疗决策工具, 从而推动膀胱癌免疫治疗由“经验性联合”迈向“机制性组合”。

## 5. 结语

基于上述分析, 本文认为膀胱癌免疫耐药并非单一分子事件, 而是“肿瘤内在改变 - 微环境重塑 - 效应细胞失能 - 治疗选择压力”连续耦合的系统过程。因而, 未来研究的重点不应仅停留于寻找某一个“决定性耐药分子”, 而应转向识别不同疾病阶段、不同治疗暴露下的主导耐药回路, 并以此为基础建立分层、动态、可干预的组合治疗策略。这一整合视角既有助于理解现有研究结果之间的不一致性, 也为后续基础研究和临床试验设计提供了更具解释力的框架。当前研究揭示, 免疫耐药不仅涉及肿瘤细胞本身的遗传和表型变化, 还与肿瘤微环境中免疫抑制性细胞的作用密切相关, 如调节性 T 细胞、髓系抑制细胞以及免疫检查点分子的表达异常等多重因素共同作用, 构成了一个复杂的耐药网络。这一认识推动了研究者从单一靶点干预转向多维度、多靶点的综合治疗策略, 体现了现代肿瘤免疫学的系统思维。

从专家视角看, 克服膀胱癌免疫耐药的策略正趋向多样化和个体化。联合免疫治疗与传统化疗、靶向治疗的结合, 为提高疗效提供了新的可能性, 尤其是在临床试验中表现出较好的安全性和初步疗效。此外, 新型免疫调节剂的发现与应用, 如小分子免疫调节剂、溶瘤病毒以及基因编辑技术, 进一步拓宽了治疗手段的边界。然而, 面对不同研究中疗效和安全性数据的差异, 必须谨慎解读和综合分析, 避免过度依赖单一研究结果。跨学科合作和大型多中心临床试验的开展, 是验证这些新策略有效性和安全性的关键环节。

精准免疫治疗和生物标志物的应用成为提升膀胱癌免疫治疗效果的重要突破口。通过精准的分子分型和免疫微环境评估, 能够更准确地预测患者对免疫治疗的反应, 指导个性化治疗方案设计。生物标志物不仅有助于筛选合适患者, 也可用于监测治疗过程中的疗效变化和耐药机制的动态演变。这种基于生物信息学和多组学技术的精准医疗模式, 标志着膀胱癌治疗进入了更加科学和高效的新阶段。

未来研究应更加注重基础机制与临床应用的紧密结合。深入解析免疫耐药的分子机制, 尤其是肿瘤与免疫系统的相互作用机制, 将为新型免疫治疗靶点的发现提供理论支持。同时, 推动新型免疫治疗方案的快速临床转化, 建立完善的临床评价体系和随访机制, 是提升膀胱癌患者生存率和生活质量的关键。值得强调的是, 患者的个体差异和治疗耐受性需在研究设计中充分考虑, 以实现真正意义上的精准治疗。

综上所述, 膀胱癌免疫耐药机制的复杂性要求我们从多角度、多层面展开深入研究。通过整合基础科学发现与临床实践创新, 结合精准免疫治疗和生物标志物的应用, 未来有望开发出更为有效且个性化的治疗策略。这不仅将显著改善膀胱癌患者的预后, 也为免疫肿瘤学领域提供宝贵的经验和启示, 推动整个肿瘤免疫治疗的发展迈上新台阶。

## 参考文献

- [1] Abbas, N.F., Aoude, M.R., Kourie, H.R. and Al-Shamsi, H.O. (2024) Uncovering the Epidemiology of Bladder Cancer in the Arab World: A Review of Risk Factors, Molecular Mechanisms, and Clinical Features. *Asian Journal of Urology*, **11**, 406-422. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2023.10.001>
- [2] Jang, A., Adler, D.M., Rauterkus, G.P., Bilen, M.A. and Barata, P.C. (2021) Immunotherapies in Genitourinary Oncology: Where Are We Now? Where Are We Going? *Cancers*, **13**, Article 5065. <https://doi.org/10.3390/cancers13205065>
- [3] Afonso, J., Santos, L.L., Longatto-Filho, A. and Baltazar, F. (2020) Competitive Glucose Metabolism as a Target to Boost Bladder Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Urology*, **17**, 77-106.

- <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0263-6>
- [4] Klein, C., Mebroukine, S., Madéry, M., Moisan, A., Boyer, T., Larmonier, N., *et al.* (2024) Myeloid-Derived Suppressor Cells in Bladder Cancer: An Emerging Target. *Cells*, **13**, Article 1779. <https://doi.org/10.3390/cells13211779>
- [5] Germanà, E., Pepe, L., Pizzimenti, C., Ballato, M., Pierconti, F., Tuccari, G., *et al.* (2024) Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immunohistochemical Expression in Advanced Urothelial Bladder Carcinoma: An Updated Review with Clinical and Pathological Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 6750. <https://doi.org/10.3390/ijms25126750>
- [6] Pan, Y., Zhang, J., Chen, X., Liu, F., Cao, J., Chen, Y., *et al.* (2021) Predictive Value of the TP53/PIK3CA/ATM Mutation Classifier for Patients with Bladder Cancer Responding to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 643282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643282>
- [7] Baldi, S., Alnaggar, M., AL-Mogahed, M., Khalil, K.A.A. and Zhan, X. (2025) Monoclonal Antibody Immune Therapy Response Instrument for Stratification and Cost-Effective Personalized Approaches in 3PM-Guided Pan Cancer Management. *EPMA Journal*, **16**, 465-503. <https://doi.org/10.1007/s13167-025-00403-w>
- [8] Gao, X., Liu, J., Deng, D., Xiao, J., Liu, Y., Yan, L., *et al.* (2026) The ZNF737-CXCL10 Axis Drives Immune Exclusion and Resistance to Anti-Pd-1 Therapy in Bladder Cancer. *International Immunopharmacology*, **175**, Article ID: 116443. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2026.116443>
- [9] Liang, Z., Nong, F., Li, Z., Chen, R., Zhao, H. and Huang, Y. (2025) Taurine-mediated Metabolic Immune Crosstalk Indicates and Promotes Immunosuppression with Anti-Pd-1 Resistance in Bladder Cancer. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1618439. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1618439>
- [10] Fang, Q., You, C., Xiao, X., Liu, Y., Yang, W., Li, Q., *et al.* (2025) Mevalonate Metabolic Reprogramming Drives Cisplatin Resistance in Bladder Cancer: Mechanisms and Therapeutic Targeting. *Protein & Peptide Letters*, **32**, 597-609. <https://doi.org/10.2174/0109298665403178250806111943>
- [11] Ibrahim, O.M. and Kalinski, P. (2024) Breaking Barriers: Modulation of Tumor Microenvironment to Enhance Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy of Bladder Cancer. *Cells*, **13**, Article 699. <https://doi.org/10.3390/cells13080699>
- [12] Li, K., Li, Y., Zhang, Y., Lv, J., Zhao, T., Dong, Y., *et al.* (2025) N6-Methyladenosine-Modified RNF220 Induces Cisplatin Resistance and Immune Escape via Regulating PDE10A K48-Linked Ubiquitination in Bladder Cancer. *Biochemical Pharmacology*, **236**, Article ID: 116903. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116903>
- [13] Liu, S., Chen, X. and Lin, T. (2022) Emerging Strategies for the Improvement of Chemotherapy in Bladder Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Journal of Advanced Research*, **39**, 187-202. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.010>
- [14] Takeyama, Y., Kato, M., Tamada, S., Azuma, Y., Shimizu, Y., Iguchi, T., *et al.* (2020) Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Essential Partners for Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Cisplatin-Resistant Bladder Cancer. *Cancer Letters*, **479**, 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.03.013>
- [15] Lu, X. and Lu, X. (2022) Enhancing Immune Checkpoint Blockade Therapy of Genitourinary Malignancies by Co-Targeting PMN-MDSCs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1877**, Article ID: 188702. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188702>
- [16] You, C., Fang, Q., Xiao, X., Liu, Y., Yang, W., Qing, L., *et al.* (2025) ENPP1 Promotes Immune Suppression, Drug Resistance, and Adverse Outcomes in Bladder Cancer: Potential for Targeted Therapy. *Cancer Genetics*, **294**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2025.03.001>
- [17] Shin, J., Park, J., Kim, S., Lee, J., Choi, W. and Kim, H. (2024) Strategies for Overcoming Immune Evasion in Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3105. <https://doi.org/10.3390/ijms25063105>
- [18] Bouchard, A., Collin, B., Garrido, C., Bellaye, P. and Kohli, E. (2021) GARP: A Key Target to Evaluate Tumor Immunosuppressive Microenvironment. *Biology*, **10**, Article 836. <https://doi.org/10.3390/biology10090836>
- [19] Liu, X., Wang, D., Cheng, X., Ma, Y., Li, S., Deng, J., *et al.* (2026) Fibroblast-Immune Crosstalk in Oral Squamous Cell Carcinoma: From Tumor Promotion to Immune Evasion. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1703277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1703277>
- [20] Di Spirito, A., Balkhi, S., Vivona, V. and Mortara, L. (2025) Key Immune Cells and Their Crosstalk in the Tumor Microenvironment of Bladder Cancer: Insights for Innovative Therapies. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, **6**, Article ID: 1002304. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002304>
- [21] Ren, W., Ren, J., Zhang, N., Liu, X., Deng, Y., Jiang, Y., *et al.* (2022) CBX7 Represses the POU2F2 to Inhibit the PD-L1 Expression and Regulate the Immune Response in Bladder Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **613**, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.114>
- [22] Kadomatsu, T., Hara, C., Kurahashi, R., Horiguchi, H., Morinaga, J., Miyata, K., *et al.* (2023) ANGPTL2-Mediated Epigenetic Repression of MHC-I in Tumor Cells Accelerates Tumor Immune Evasion. *Molecular Oncology*, **17**, 2637-2658. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13490>

- [23] Li, J. and Stanger, B.Z. (2020) How Tumor Cell Dedifferentiation Drives Immune Evasion and Resistance to Immunotherapy. *Cancer Research*, **80**, 4037-4041. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1420>
- [24] Xia, A., Zhang, Y., Xu, J., Yin, T. and Lu, X. (2019) T Cell Dysfunction in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1719. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01719>
- [25] Chen, L., Huang, Q. and Zhou, P. (2025) Multimodal Cell-Cell Communication Driving CD8+ T Cell Dysfunction and Immune Evasion. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1691746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1691746>
- [26] (2023) Tumor Cells Alter NK Cell Surface Topology for Immune Evasion. *Cancer Discovery*, **13**, 1283. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-RW2023-052>
- [27] Freeman, A.J., Vervoort, S.J., Ramsbottom, K.M., Kelly, M.J., Michie, J., Pijpers, L., *et al.* (2019) Natural Killer Cells Suppress T Cell-Associated Tumor Immune Evasion. *Cell Reports*, **28**, 2784-2794.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.017>
- [28] Wang, Z., Du, X., Xing, X., Xie, W., Xin, H. and Liu, W. (2025) Myeloid-Derived Suppressor Cells: Orchestrators of Tumor Immune Evasion and Therapeutic Vulnerabilities. *Molecular Cancer Research*, **23**, 829-838. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-25-0251>
- [29] Xie, Q., Zheng, J., Ding, J., Wu, Y., Liu, L., Yu, Z., *et al.* (2022) Exosome-Mediated Immunosuppression in Tumor Microenvironments. *Cells*, **11**, Article 1946. <https://doi.org/10.3390/cells11121946>
- [30] Liu, X., To, K.K.W., Zeng, Q. and Fu, L. (2025) Effect of Extracellular Vesicles Derived from Tumor Cells on Immune Evasion. *Advanced Science*, **12**, e2417357. <https://doi.org/10.1002/advs.202417357>
- [31] Liu, W., Zhang, L., Xiu, Z., Guo, J., Wang, L., Zhou, Y., *et al.* (2020) Combination of Immune Checkpoint Inhibitors with Chemotherapy in Lung Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 7229-7241. <https://doi.org/10.2147/ott.s255491>
- [32] Leblond, M.M., Tillé, L., Nassiri, S., Gilfillan, C.B., Imbratta, C., Schmittnaegel, M., *et al.* (2020) CD40 Agonist Restores the Antitumor Efficacy of Anti-Pd1 Therapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer in an IFN I/II-Mediated Manner. *Cancer Immunology Research*, **8**, 1180-1192. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-19-0826>
- [33] Larroquette, M., Domblides, C., Lefort, F., Lasserre, M., Quivy, A., Sionneau, B., *et al.* (2021) Combining Immune Checkpoint Inhibitors with Chemotherapy in Advanced Solid Tumours: A Review. *European Journal of Cancer*, **158**, 47-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.013>
- [34] Kawakami, A., Kuroda, H., Suzuki, T., *et al.* (2022) [Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma after Immune Checkpoint Inhibitor-Combined Chemotherapy for Lung Cancer]. *Rinsho Ketsueki*, **63**, 759-763.
- [35] Remic, T., Sersa, G., Levpuscek, K., Lamprecht Tratar, U., Ursic Valentinuzzi, K., Cör, A., *et al.* (2022) Tumor Cell-Based Vaccine Contributes to Local Tumor Irradiation by Eliciting a Tumor Model-Dependent Systemic Immune Response. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 974912. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974912>
- [36] Huang, P., Wang, J., Yu, Z., Lu, J., Sun, Z. and Chen, Z. (2025) Redefining Bladder Cancer Treatment: Innovations in Overcoming Drug Resistance and Immune Evasion. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1537808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1537808>
- [37] Hushmandi, K., Farahani, N., Einollahi, B., Salimimoghadam, S., Alimohammadi, M., Liang, L., *et al.* (2026) Deciphering Molecular Pathways in Urological Cancers: A Gateway to Precision Therapeutics. *Journal of Advanced Research*, **81**, 967-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.06.009>
- [38] Tan, J.K., Gullapalli, S.V.N., Chapagain, P., Ghose, A., Grollemund, A., Speechley, A., *et al.* (2026) Unlocking Precision: Bispecific T Cell Engagers and the Next Frontier in Uro-Oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **217**, Article ID: 105039. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.105039>
- [39] Hu, Z.I., Ghafoor, A., Sengupta, M. and Hassan, R. (2021) Malignant Mesothelioma: Advances in Immune Checkpoint Inhibitor and Mesothelin-Targeted Therapies. *Cancer*, **127**, 1010-1020. <https://doi.org/10.1002/cncr.33433>
- [40] Kim, H., Tagirasa, R. and Yoo, E. (2021) Covalent Small Molecule Immunomodulators Targeting the Protease Active Site. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 5291-5322. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00172>
- [41] Liu, D., Liu, L., Zhao, X., Zhang, X., Chen, X., Che, X., *et al.* (2025) A Comprehensive Review on Targeting Diverse Immune Cells for Anticancer Therapy: Beyond Immune Checkpoint Inhibitors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **210**, Article ID: 104702. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104702>
- [42] Lin, P., Xing, Z., Hong, Y., Xu, H., Shao, S., Luo, L., *et al.* (2026) Integrin  $\beta 4$  Drives Immune Evasion and Therapeutic Resistance to PD-1 Blockade in Bladder Cancer via MEK/ERK Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **302**, Article ID: 110941. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110941>
- [43] Li, E., Butkovich, N., Tucker, J.A., Nelson, E.L. and Wang, S. (2023) Evaluating Anti-Tumor Immune Responses of Protein Nanoparticle-Based Cancer Vaccines. In: Ueno, T., Lim, S. and Xia, K., Eds., *Protein Cages*, Springer, 321-333. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3222-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3222-2_18)
- [44] Yuan, J., Chang, Y., Dai, Y., Chen, Y., Yue, R. and Zeng, L. (2024) Tumor-Derived Autophagosome Vaccines Combined

- with Immune Adjuvants Mediate Antitumor Immune Responses via the Neoantigen Pathway. *Neoplasma*, **70**, 747-760. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2023\\_230125n41](https://doi.org/10.4149/neo_2023_230125n41)
- [45] Kates, M., Matoso, A., Choi, W., Baras, A.S., Daniels, M.J., Lombardo, K., *et al.* (2020) Adaptive Immune Resistance to Intravesical BCG in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Implications for Prospective BCG-Unresponsive Trials. *Clinical Cancer Research*, **26**, 882-891. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1920>
- [46] Yuan, X. and Wang, X. (2023) An *in Situ* Chemotherapy Drug Combined with Immune Checkpoint Inhibitor for Chemotherapy. *Nanomaterials*, **13**, Article 3144. <https://doi.org/10.3390/nano13243144>
- [47] Zeng, Z., Yang, B. and Liao, Z. (2021) Biomarkers in Immunotherapy-Based Precision Treatments of Digestive System Tumors. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 650481. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650481>
- [48] Sajjadi, E., Venetis, K., Scatena, C. and Fusco, N. (2020) Biomarkers for Precision Immunotherapy in the Metastatic Setting: Hope or Reality? *ecancermedicalscience*, **14**, Article No. 1150. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1150>
- [49] Yadollahvandmiandoab, R., Jalalzadeh, M., Dionato, F.A.V., Buosi, K., Leme, P.A.F., Col, L.S.B.D., *et al.* (2024) Clinical Implications of Single Cell Sequencing for Bladder Cancer. *Oncology Research*, **32**, 597-605. <https://doi.org/10.32604/or.2024.045442>
- [50] Grausenburger, R., Herek, P., Shariat, S.F. and Englinger, B. (2024) Recent Contributions of Single-Cell and Spatial Profiling to the Understanding of Bladder Cancer. *Current Opinion in Urology*, **34**, 236-243. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000001183>
- [51] Yoshihara, K., Ito, K., Kimura, T., Yamamoto, Y. and Urabe, F. (2025) Single-Cell RNA Sequencing and Spatial Transcriptome Analysis in Bladder Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Bladder Cancer*, **11**. <https://doi.org/10.1177/23523735251322017>
- [52] Yi, L., Wang, H., Li, W., Ye, K., Xiong, W., Yu, H., *et al.* (2021) The FOXM1/RNF26/p57 Axis Regulates the Cell Cycle to Promote the Aggressiveness of Bladder Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 944. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04260-z>
- [53] Chang, L., Liu, J., Zhu, J., Guo, S., Wang, Y., Zhou, Z., *et al.* (2025) Advancing Precision Medicine: The Transformative Role of Artificial Intelligence in Immunogenomics, Radiomics, and Pathomics for Biomarker Discovery and Immunotherapy Optimization. *Cancer Biology & Medicine*. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0376>
- [54] Weaver, J.M.J., Nagy, B., Wilson, C., Lewis, A., Armstrong, A. and Cooksley, T. (2025) Low-Risk Febrile Neutropenia: Does Combined Chemotherapy/Immune Checkpoint Inhibitor Necessitate a Change in Approach? *Supportive Care in Cancer*, **33**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09168-4>
- [55] Drobner, J., Doppalapudi, K., Saraiya, B., Packiam, V. and Ghodoussipour, S. (2024) The Role of Tumor and Host Microbiome on Immunotherapy Response in Urologic Cancers. *Journal of Cancer Immunology*, **6**, 1-13. <https://doi.org/10.33696/cancerimmunol.6.078>
- [56] Li, T., Liu, T., Zhao, Z., Pan, Y., Xu, X., Zhang, Y., *et al.* (2022) Antifungal Immunity Mediated by C-Type Lectin Receptors May Be a Novel Target in Immunotherapy for Urothelial Bladder Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 911325. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.911325>
- [57] Konala, V.M., Adapa, S. and Aronow, W.S. (2022) Immunotherapy in Bladder Cancer. *American Journal of Therapeutics*, **29**, e334-e337. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000934>
- [58] Jiang, S. and Redelman-Sidi, G. (2022) BCG in Bladder Cancer Immunotherapy. *Cancers*, **14**, Article 3073. <https://doi.org/10.3390/cancers14133073>
- [59] Liatsos, G.D., Mariolis, I., Hadziyannis, E., Bamias, A. and Vassilopoulos, D. (2025) Review of BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, **38**, e0019423. <https://doi.org/10.1128/cmr.00194-23>
- [60] Lorient, Y. and Rouprêt, M. (2020) Immunothérapie des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle: Immunothérapies et TVNIM. *Bulletin du Cancer*, **107**, S49-S55. [https://doi.org/10.1016/s0007-4551\(20\)30278-2](https://doi.org/10.1016/s0007-4551(20)30278-2)
- [61] Kim, I. and Lee, H.J. (2020) Perioperative Immunotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Translational Andrology and Urology*, **9**, 2976-2985. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.11.31>
- [62] Alqarni, K.A. (2025) Recent Advances in Immunotherapy for Bladder Cancer Treatment. *Cureus*, **17**, e79002. <https://doi.org/10.7759/cureus.79002>
- [63] Singh, A., Osbourne, A.S. and Koshkin, V.S. (2023) Perioperative Immunotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1213-1230. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01113-z>
- [64] Peyrottes, A., Ouzaid, I., Califano, G., Hermieu, J. and Xylinas, E. (2021) Neoadjuvant Immunotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Medicina*, **57**, Article 769. <https://doi.org/10.3390/medicina57080769>
- [65] Abd El-Salam, M.A., Smith, C.E.P. and Pan, C. (2022) Insights on Recent Innovations in Bladder Cancer Immunotherapy. *Cancer Cytopathology*, **130**, 667-683. <https://doi.org/10.1002/cncy.22603>
- [66] Shi, Z., Tu, J., Ying, Y., Diao, Y., Zhang, P., Liao, S., *et al.* (2022) CC Chemokine Ligand-2: A Promising Target for

- Overcoming Anticancer Drug Resistance. *Cancers*, **14**, Article 4251. <https://doi.org/10.3390/cancers14174251>
- [67] Passarelli, A., Pisano, C., Cecere, S.C., Di Napoli, M., Rossetti, S., Tambaro, R., *et al.* (2022) Targeting Immunometabolism Mediated by the IDO1 Pathway: A New Mechanism of Immune Resistance in Endometrial Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 953115. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953115>
- [68] Stanczak, M.A. and Läubli, H. (2023) Siglec Receptors as New Immune Checkpoints in Cancer. *Molecular Aspects of Medicine*, **90**, Article ID: 101112. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101112>
- [69] Kapitanova, K.S., Naumenko, V.A., Garanina, A.S., Melnikov, P.A., Abakumov, M.A. and Alieva, I.B. (2019) Advances and Challenges of Nanoparticle-Based Macrophage Reprogramming for Cancer Immunotherapy. *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 729-745. <https://doi.org/10.1134/s0006297919070058>
- [70] Besançon, M., Gris, T., Joncas, F., Picard, V., Bergeron, A., Fradet, Y., *et al.* (2022) Combining Antiandrogens with Immunotherapy for Bladder Cancer Treatment. *European Urology Open Science*, **43**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.06.007>
- [71] Machida, K. and Tahara, S.M. (2022) Immunotherapy and Microbiota for Targeting of Liver Tumor-Initiating Stem-Like Cells. *Cancers*, **14**, Article 2381. <https://doi.org/10.3390/cancers14102381>
- [72] Kawakami, Y., Ohta, S., Sayem, M.A., Tsukamoto, N. and Yaguchi, T. (2020) Immune-Resistant Mechanisms in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 810-817. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01611-x>
- [73] Su, P., Tao, Y., Wang, A. and Xiao, Y. (2025) Mapping the Knowledge Landscape: A Bibliometric Analysis of Gut Microbiota in Cancer Immunotherapy with Implications for Clinical Translation. *International Journal of Surgery*, **112**, 8148-8163. <https://doi.org/10.1097/j.s9.0000000000004476>
- [74] Islam, A., Singh, V., Murkute, P.S., *et al.* (2025) Revolutionizing Cancer Treatment: Exploring Novel Immunotherapeutics, Checkpoints, Bispecifics, and Vaccines in Development. *Advances in Immunology*, **166**, 169-210. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2024.10.005>
- [75] Fatima, H., Raja, H.A., Amir, R., Gul, A., Babar, M.M. and Rajadas, J. (2024) Current Progress in CRISPR-Cas Systems for Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **208**, 211-229. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.07.007>
- [76] Hou, Y., Li, Y., Zhang, Y., Zhang, J. and Wu, D. (2024) Current Status and Future Directions of Nanovaccine for Cancer: A Bibliometric Analysis during 2004-2023. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1423212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1423212>
- [77] Chen, Q., Wang, J., Liu, W.N. and Zhao, Y. (2019) Cancer Immunotherapies and Humanized Mouse Drug Testing Platforms. *Translational Oncology*, **12**, 987-995. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.04.020>
- [78] Dabbagh Moghaddam, F., Anvar, A., Ilkhani, E., Dadgar, D., Rafiee, M., Ranjbaran, N., *et al.* (2025) Advances in Engineering Immune-Tumor Microenvironments On-a-Chip: Integrative Microfluidic Platforms for Immunotherapy and Drug Discovery. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02479-4>
- [79] (2021) Adjuvant Immunotherapy Best for ctDNA+ Bladder Cancer. *Cancer Discovery*, **11**, 1867-1868. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0365>
- [80] Griffin, J., Down, J., Quayle, L.A., Heath, P.R., Gibb, E.A., Davicioni, E., *et al.* (2024) Verification of Molecular Subtyping of Bladder Cancer in the Gusto Clinical Trial. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, **10**, e12363. <https://doi.org/10.1002/2056-4538.12363>
- [81] Zhou, L., Zhou, J. and Wang, Z. (2026) Research on the Mechanism of “Cold Tumor” Formation and Immunotherapy for Its Transformation into “Hot Tumor”. *Oncology Research*, **34**, 1-10. <https://doi.org/10.32604/or.2026.069317>