

·专家述评·

## 2024年膀胱癌诊治进展

任翔<sup>1</sup>, 曾晓勇<sup>1,2\*</sup>

(1. 空军军医大学第一医院 泌尿外科, 西安 710032;

(2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 泌尿外科, 武汉 430030)

**摘要:** 膀胱癌 (bladdercancer, BC) 是男性泌尿生殖系统三大恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和死亡率, 主要包括肌层浸润性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) 和非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)。诊断BC的金标准为膀胱镜检查结合病理活检, 此外还包括尿液细胞学检查和影像学检查。MIBC和NMIBC的治疗及预后因其组织病理学特征的不同而呈现出极大的差异。近年来MIBC的临床进展主要集中在新辅助免疫治疗与新辅助化疗联合免疫治疗、根治性膀胱切除术中淋巴结清扫术的范围、转移性BC的治疗进展等3方面, NMIBC的临床进展则重点关注Ta/T1期肿瘤和原位癌的管理, 本文主要就目前BC的诊断方法及治疗手段进行归纳、总结, 并展望其未来在更精确诊疗策略上的潜力和发展方向。

**关键词:** 肌层浸润性膀胱癌; 非肌层浸润性膀胱癌; 新辅助免疫治疗

中图分类号: 737.14

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2025)01-0022-09

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2025.01.04

## Advances in the diagnosis and treatment of bladder cancer in 2024

Ren Xiang<sup>1</sup>, Zeng Xiaoyong<sup>2</sup>

1. Department of Urology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;

2. Department of Urology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zeng Xiaoyong, E-mail: miwai@163.com

**Abstract:** Bladder cancer (BC) is one of the three major malignant tumors of the male urogenital system, with a high incidence and mortality rate. It mainly includes muscle-invasive bladder cancer (MIBC) and non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The gold standard for diagnosing BC is cystoscopy combined with pathological biopsy, along with urine cytology and imaging tests. The treatment and prognosis of MIBC and NMIBC differ greatly due to their distinct histopathological characteristics. In recent years, the clinical progress in MIBC primarily focuses on three areas: neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy, the extent of lymph node dissection during radical cystectomy, and advances in the treatment of metastatic BC. For NMIBC, the clinical progress emphasizes the management of Ta/T1 stage tumors and carcinoma in situ. This article summarizes the current methods for diagnosing and treating BC, while also looking ahead to the potential and future directions for more precise diagnostic and therapeutic strategies.

**Keywords:** Muscle-invasive bladder cancer; Non-muscle-invasive bladder cancer; Neoadjuvant immunotherapy

膀胱癌 (bladder cancer, BC) 是泌尿生殖系统肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率均位居恶性肿瘤前列, 严重威胁公共卫生安全。根据GLOBOCAN 2020的数据, 2020年全球新发BC病例为573 000例, 死亡人数为213 000人, 全球5年患病率为1 721 000例。膀胱癌的新发病例中, 超过3/4

发生在男性, 男女的年龄标准化发病率 (每10万人的比例) 因地区不同而异, 通常为6:1至2:1不等<sup>[1-2]</sup>。研究表明, BC是我国泌尿系统肿瘤中新发病例和死亡病例最多的类型<sup>[3]</sup>。BC的发病率差异与多种因素密切相关, 包括烟草的使用、职业性暴露于芳香胺类化学物质、饮用水中砷含量等环境因素。此外, 接受盆腔放疗、使用环磷酰胺等化疗药物或

\*通信作者: 曾晓勇, E-mail: miwai@163.com

经历慢性尿路刺激的患者,亦可能增加患病风险,形成医源性BC<sup>[4-5]</sup>。尽管近年来BC的研究与治疗不断进步,但在其诊治过程中仍面临诸多挑战。改善早期诊断及拓展新的治疗选择,对于提高BC的早期发现和预后改善至关重要。随着2024年BC诊疗领域的新进展,本文将对当前BC的诊断和治疗进行述评。

## 1 BC的分型

尿路上皮细胞是BC的主要起源细胞,而尿路上皮癌是最常见的膀胱肿瘤形式,约占95%<sup>[6]</sup>。故本文主要汇总膀胱尿路上皮癌研究进展。在BC的临床诊断中,当肿瘤已经侵犯到固有肌层时,尿路上皮癌可进一步分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC; Tis、Ta和T1期)和肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC; T2~T4期)。这两种亚型不仅在分子特征上存在显著差异,其临床治疗策略亦存在明显不同。在NMIBC中,Ta期肿瘤通常具有较为良性的病程,而T1和Tis期肿瘤的预后相对较差,因此治疗方案也有所不同<sup>[6]</sup>。不同的肿瘤分期与其独特的遗传特征密切相关。NMIBC中常见9号染色体的缺失和*FGFR3*基因的点突变<sup>[7-8]</sup>,而MIBC则通常伴随一个或多个肿瘤抑制基因的失活,如*TP53*、*RBI*和*PTEN*等<sup>[9]</sup>。NMIBC可能随着时间的推移逐渐进展为MIBC,两者在临床表现、病理特征、治疗策略和预后上存在显著差异。MIBC具有较高的复发率和较差的整体预后,因此术前准确评估BC是否存在肌层浸润对制定治疗方案和预测患者预后具有重要意义。

## 2 BC的诊断

**2.1 膀胱镜检查** 临床上,约75%的BC患者表现为无痛性、肉眼可见的血尿,此外,患者还可能出现显微镜下或肉眼不可见的血尿<sup>[10]</sup>。若患者伴随刺激性排尿症状,如尿急、尿频和排尿困难,应尽早进行泌尿科评估,以排除泌尿道感染,因为这些症状可能与BC类似,或与之共存<sup>[11]</sup>。膀胱镜检查联合病理活检仍然是BC诊断的金标准。白光膀胱镜是常规检测膀胱癌的方法,但其可能漏诊部分病变。2024年美国泌尿外科协会(American Urological Association, AUA)明确提出对于NMIBC患者,临床医师可以考虑使用窄带成像来提高检出率并减少复发(有条件推荐;证据强度:C级)。另外也出现了多项先进的膀胱镜技术,如光动力荧光诊断和Image 1S技术,这

些技术通过增强癌组织中的代谢活动(蓝光)和血管结构(窄带)信号,从而提高膀胱镜对癌组织的检出能力,能够有效区分肿瘤与正常组织,较传统膀胱镜检查具有更高的特异性,并且均可通过灵活的内窥镜设备在门诊操作中实现<sup>[12]</sup>。尽管AUA2024提出了蓝光荧光膀胱镜检查能够提高BC的诊断率并降低了短期和长期复发率,但鉴于设备成本较高且存在较高的假阳性率等现状,仍具有一定的局限性。

**2.2 尿液细胞学检查** 尿液细胞学检查是一种非侵入性的诊断方法,主要用于检测尿液中是否存在脱落的癌细胞或相关标志物,广泛应用于BC的诊断。虽然该方法的敏感性较低,但具有较高的特异性,通常作为膀胱镜检查的辅助工具,用于检测已知或疑似的高级别尿路内皮癌。根据2016年发布的巴黎尿液细胞学报告系统,尿液细胞学样本可分为以下类别:非诊断性样本、高度尿路内皮癌阴性样本、非典型尿路内皮细胞样本、疑似高度尿路内皮癌样本、高度尿路内皮癌样本、低度尿路内皮肿瘤及其他恶性肿瘤<sup>[13]</sup>。需要注意的是,由于低级别病变细胞更具内聚性,且与正常细胞形态相似,其细胞学检测的敏感性通常低于高级别癌变。另外,AUA2024也对膀胱癌诊断后的尿液标记物作出说明,对于NMIBC患者,临床医师可以使用生物标志物UroVysion荧光原位杂交技术评估膀胱灌注卡介苗(*Bacillus Calmette Guerin*, BCG)的反应,并对可疑的标志物进行检测(UroVysion和ImmunoCyt)。

**2.3 生物标志物与分子诊断** 在过去的几十年里,人们做出了很大的努力来开发基于蛋白质和基于分子的尿液检测来诊断膀胱癌。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的几种分子生物标志物(包括NMP22 BC、NMP22 BladderChek、BTA Stat、BTA TRAK、UroVysion和uCyt+/ImmunoCyt)已被用于诊断原发性或复发性膀胱癌<sup>[14]</sup>。然而,在常规临床实践中,尿液生物标志物的应用和指南的采纳仍面临诸多挑战,包括试验设计的复杂性(例如血尿与膀胱癌的关系、低事件率及多变的主要结局等),以及这些检测方法的敏感性和特异性较低的问题。此外,BC的分子分层对于NMIBC至关重要,其中低级别和高级别分层尤为相关;所有MIBC通常被归类为高级别。MIBC的基因突变负担通常高于NMIBC,常见的突变基因包括*TERT*、*FGFR3*、*TP53*、*PIK3CA*、*STAG2*以及参与染色质修饰的相关基因。随着单细胞分析技术的不断发展,膀胱癌的亚型分类可能也会发生显著

变化<sup>[14]</sup>。

除了尿液中的肿瘤标志物外,肿瘤特异性改变的无细胞DNA主要通过细胞死亡释放到血液循环中,形成循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)。ctDNA在体内通过核酸酶降解、肾脏清除,以及肝脏和脾脏的吸收等途径被代谢排除。ctDNA的半衰期约为2 h,这使得其在实时监测手术后及肿瘤治疗过程中的肿瘤负荷方面具有潜力。血浆中ctDNA的检测已显示,在多种癌症类型(包括BC)的微小残留疾病和转移性复发的早期检测中具有良好的敏感性。根据一项前瞻性研究,ctDNA检测较CT扫描早约3个月发现临床复发,且相比病理反应,其在预测新辅助化疗后疗效方面表现更好<sup>[15-16]</sup>。此外,ctDNA水平与新辅助免疫治疗后的病理完全反应及治疗结果密切相关<sup>[17]</sup>。总体而言,ctDNA在微小残留疾病的检测和辅助治疗指导中显示出良好前景,但这些结果仍需在大规模队列中进一步验证,并且需要优化实验室检测流程以适应临床应用。同时,必须评估ctDNA检测的灵敏度和特异性,以降低特定情境下的假阳性和假阴性率。目前,ctDNA引导的临床干预试验(如IMVIGOR 011和TOMBOLA研究)正在进行,以探讨基于血液检测在辅助免疫治疗中的潜在应用价值<sup>[18]</sup>。值得注意的是,ctDNA分析还能够识别与转移性疾病相关的基因组改变,可能为潜在的治疗靶点提供依据。

在MIBC中,参与DNA损伤修复的基因表达及其突变与化疗及化疗后的疗效密切相关<sup>[19-21]</sup>。一些基因组改变已在保留膀胱治疗的临床试验中进行了评估,然而这些研究尚未达到预期的主要终点,仍需进一步探索<sup>[22]</sup>。进一步的基因表达谱研究表明,MIBC患者中免疫细胞渗透的增加与化疗后结局的改善相关,而间质渗透的增加则与新辅助化疗和膀胱切除术后的较差结局相关<sup>[23]</sup>。几项开创性研究采用单细胞及空间转录组分析发现,肿瘤内存在显著的异质性,这可能会使当前的亚型分类在临床诊断及预测中的实用性受到挑战<sup>[6]</sup>。我国较多的医研工作者也正在积极探索这方面的高地,其中,AUA2024报道了我国自主开发的基于甲基化的tumor-naive MRD assay-PredicineALERT™通过结合基因组学、片段组学和表观基因组学技术,有望为NMIBC患者提供一套更加全面且高效的诊断解决方案。

**2.4 影像学检查** CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)尿路造影是首选的影像学研究,与超声检查相比,其诊断准确性更高。确诊

MIBC的患者必须接受CT或MRI检查,以完成分期并评估远处扩散的可能性。CT尿路造影在很大程度上取代了静脉肾盂造影<sup>[24]</sup>。对于肾功能不佳或对碘化造影剂过敏的患者,可以考虑使用基于钆的造影剂进行MR尿路检查<sup>[25]</sup>。对无法接受碘或基于钆的对比剂的患者进行肾超声波检查或CT(不使用对比剂)结合逆行尿路尿路造影。

除了CT尿路造影外,对有或没有静脉注射对比剂的骨盆进行MRI,可以进行进一步的局部分期,特别是关于膀胱壁侵入的深度<sup>[26]</sup>。其中,AUA2024也分享了中国泌尿肿瘤学者在MRI膀胱癌诊断方面的最新研究进展,评估了双参数磁共振成像和多参数磁共振成像对肌层浸润性膀胱癌的诊断性能,表明多参数MRI提高了软组织分辨率,并且膀胱成像报告和数据系统(VI-RADS)评分已被开发用于预测肌肉侵入的可能性。MRI还可评估治疗后的反应,包括经膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)、新辅助化疗和/或放疗<sup>[27]</sup>。近年来,随着核医学PET-CT的迅速发展,其被广泛用于多种肿瘤性疾病的诊断与转移评估,但<sup>18</sup>F-氟去氧葡萄糖-PET(FDG PET)-CT并不常用,并且在局部疾病患者中没有明确的作用。在2024年欧洲泌尿外科协会(the European Association of Urology, EAU)、AUA2024、2024年泌尿肿瘤学会(Society of Urologic Oncology, SUO)及国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)均未提出该方面最新的研究进展。

### 3 BC的治疗

BC的治疗管理需要综合考虑疾病分期、肿瘤特征、患者的基本人口统计学信息、合并症及个人治疗偏好。最佳治疗方案通常依赖于多学科协作,可能包括手术、化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗等。BC的管理依据多个国际指南,如EAU、AUA、SUO、NCCN及中国抗癌协会等。这些指南为制定个体化治疗方案提供了框架。对于NMIBC,通常采用内窥镜切除术和基于风险评估的膀胱内辅助治疗。相比之下,MIBC的治疗则更为积极,通常包括新辅助或辅助全身化疗,并结合根治性膀胱切除术或三联疗法(包括TURBT、放疗和化疗)。

**3.1 TURBT和整块膀胱肿瘤切除术** 执行良好的TURBT,是管理好NMIBC患者的关键第一步。TURBT仍是BC诊断、分期以及治疗NMIBC的核心手段。TURBT的主要目标包括:对于NMIBC,

尽可能实现肿瘤的完全切除,达到治愈的效果;整块膀胱肿瘤切除术(en bloc resection of bladder tumor, ERBT)则通过一次性切除整个肿瘤,已被证明在某些方面优于传统TURBT手术<sup>[28]</sup>。根据最新研究,ERBT组的逼尿肌存在率与TURBT组相当(94%比95%),且ERBT组的T1亚分期评估成功率显著更高(100%比80%; $P=0.02$ )<sup>[29]</sup>。在另一项试验中,ERBT组的逼尿肌存在率更高(80.7%比71.1%; $P=0.01$ ),且膀胱穿孔发生率明显低于TURBT组(5.6%比12%;差异-6.4%,95%CI -12.2~-0.6%)<sup>[30]</sup>。

**3.2 NMIBC的膀胱内灌注化疗** 膀胱内维持灌注化疗已被提出作为中危NMIBC患者的替代治疗方案,然而其在高风险NMIBC中的疗效则相对有限<sup>[31]</sup>。除膀胱灌注经典药物以外,新的膀胱内灌注化疗方案,如AUA2024/SUO2024提出使用nadofaragene firadenovec的膀胱内基因疗法和使用帕博利珠单抗的系统性免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)疗法,已获得FDA批准用于BCG无反应的伴或不伴乳头状肿瘤的NMIBC患者<sup>[32-35]</sup>。另外,AUA2024也报道了SunRiSe-1试验结果即一种膀胱内疗法给予吉西他滨联合PDL-1抑制剂,原位癌患者的完全缓解率显著提高<sup>[34]</sup>。

BCG疫苗膀胱内治疗作为BC的免疫疗法,已成为中高危NMIBC和膀胱原位癌的标准免疫疗法。近期相关随机研究评估了中高危NMIBC患者的最佳BCG治疗方案,结果建议应向中、高危NMIBC患者分别给予为期1年和3年的全剂量BCG治疗<sup>[35]</sup>。然而,自2013年以来,全球范围内BCG供应短缺问题一直存在,亟需开发替代治疗方案<sup>[35]</sup>。值得关注的是,AUA2024上公布的2期临床试验的结果显示,美国强生公司开发的新型药物靶向释放系统TAR-200,给高危NMIBC患者带来了快速、强劲且持久的疗效。2023年12月,FDA已授予TAR-200突破性疗法资格,用于治疗不适合/不愿接受根治性膀胱切除术的高危NMIBC患者,这些患者此前对BCG免疫治疗没有反应。另外AUA2024也报道了Ⅲ期单臂研究BOND-003的最新结果,表明膀胱内溶瘤病毒可用于治疗高危、卡介苗无反应的NMIBC。

**3.3 根治性膀胱切除术** 根治性膀胱切除术是局限性MIBC和对BCG治疗无反应的高危NMIBC患者的标准治疗方法。该手术主要包括三大部分:膀胱切除、盆腔淋巴结清扫(pelvic lymph node dissection, PLND)以及尿流改道。膀胱切除术可通过开放、腹

腔镜或机器人辅助途径进行,这些方案的获益性比较报道已较多,本文不再阐述。值得一提的是,近来提倡加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念,通过实施特定的ERAS方案,根治性膀胱切除术后的恢复取得了长足的进步。术前,通过促进免疫营养、避免肠道准备(以避免脱水),除非在结肠打开或使用的情况下。术后鼓励患者早期下床活动、早期进食(通常在术后第二天保持规律饮食)和尽量减少阿片类药物疼痛治疗。这种ERAS方案明显缩短了住院时间并加快了恢复速度。

标准的PLND包括切除双侧闭孔肌以及内、外髂淋巴结。AUA2024大会报道了两项前瞻性随机试验:德国LEA试验和美国/加拿大SWOG S1011试验评估了扩大淋巴结清扫术(extended PLND, E-PLND)(包括总髂动脉、骶骨前淋巴结及至少延伸至主动脉分叉)的效果,结果显示,E-PLND在无复发生存期(relapse-free survival, RFS)、肿瘤特异性生存期(cancer-specific survival, CSS)、无疾病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存时间(overall survival, OS)方面并未展现出显著优势,反而还会增加副反应发生率和术后死亡率<sup>[36-37]</sup>。基于以上结果,EAU2024指南明也确指出:“扩大淋巴结清扫不能提高患者生存率,但会增加副反应的发生率”。

关于尿流改道,通常采用输尿管皮肤造口术、回肠通道术或原位新膀胱术,另外还包括一些其他可控性尿流改道术,如经皮可控尿流改道术、利用肛门控尿术式等,但由于这些术式并发症发生率高、住院时间长,目前已逐渐弃用。总之,尿流改道的选择应依据患者的个体化因素(如年龄、肾功能、自我导尿能力和患者偏好)及疾病因素(如尿路受累、局部晚期疾病及是否需要辅助治疗)来决定<sup>[4]</sup>。应当充分告知患者每种尿流改道方法的优缺点,以便做出符合患者最大利益的共同决策。

**3.4 三联疗法** 三联疗法(tri modality therapy, TMT)是MIBC的一种保留膀胱治疗方案,包括最大程度的TURBT,理想情况下达到显著完全切除,随后联合化疗和外照射放射治疗(放疗)。对于部分希望保留膀胱或因医学原因不适合进行根治性膀胱切除术的MIBC患者,TMT已被广泛认可作为根治性膀胱切除术的有效替代方案,并可能在具有特定临床特征的患者中发挥更好的疗效<sup>[38]</sup>。尽管由于累积数据不足,TMT与根治性膀胱切除术的随机对照试验已经中止,但来自前瞻性TMT研究(包括美国的NRG/RTOG试验和英国相关研究)、荟萃分析及多

中心队列研究的最佳数据表明, TMT与根治性膀胱切除术在生存率方面具有可比性<sup>[39-40]</sup>。目前, 正在进行的随机临床试验正在研究免疫疗法(如阿替利珠单抗或帕博利珠单抗)在TMT中的联合应用效果。

终生膀胱监测对于及时发现膀胱内复发(10年复发率: NMIBC为20%~26%, MIBC为13%~18%)或第二原发性肿瘤至关重要。10%~15%的TMT患者可能需要进行挽救性膀胱切除术, 这一比例高于原发性膀胱切除术, 并且通常伴随较高的晚期并发症风险, 最常见的并发症为需要进行失禁性尿流改道术<sup>[41]</sup>。对于MIBC患者及其他合适候选人, 应在根治性膀胱切除术和TMT之间做出选择。MIBC的治疗, 尤其是TMT, 要求高度的多学科合作和协作, 以实现共同决策和知情同意。一项针对722例患者(440名接受根治性膀胱切除术, 282例接受TMT治疗)的多中心研究, 采用倾向评分匹配和逻辑回归分析, 表明这两种治疗方法在肿瘤学结局方面相似<sup>[40]</sup>。尽管目前缺乏结论性的随机试验来支持TMT与根治性膀胱切除术在选定膀胱癌患者中的等效性, 但当前的证据表明, 在多学科共同决策的框架下, TMT应作为一种治疗选择, 提供给所有合适的MIBC患者, 而不仅限于那些存在严重合并症且不愿接受手术的患者。

**3.5 围手术期系统治疗** 尽管对MIBC患者进行局部治疗(如根治性膀胱切除术或膀胱保留治疗), 但术后复发转移的风险仍然较高。BA06 30894研究在临床分期为T2-T4aN0M0的患者中, 比较了新辅助化疗(包括甲氨蝶呤和长春碱)与单独的局部治疗(根治性膀胱切除术或膀胱保留治疗), 这是迄今为止报道的最大规模的新辅助治疗研究<sup>[42]</sup>。该研究结果表明, 新辅助化疗显著改善了患者的生存率。MIBC中新辅助化疗的荟萃分析进一步证实了其在改善生存方面的优势, 使得新辅助治疗这一策略成为当前的标准治疗方案。然而, 新辅助化疗的最佳方案, 如吉西他滨联合铂类(GC方案)或剂量密集型甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素与顺铂(ddMVAC方案)依然存在争议。尽管今两年多项临床试验已经证明ddMVAC组的DFS、OS及无进展生存期均较高, 但吉西他滨联合顺铂仍然是一种公认的替代药物, 尤其是对于无法耐受ddMVAC更大毒性的患者<sup>[43-44]</sup>。

近年来, ICIs也越来越多被用于新辅助免疫治疗与新辅助化疗联合免疫治疗。在新辅助免疫治疗方面, EAU在该方面的报道可谓大放异彩, 其中一项关于PD-1抑制剂帕博利珠单抗的II期试验结果显示

42%的患者达到病理完全缓解(pT0), 54%的患者达到病理缓解(<pT2), 而且无事件生存率和总生存率分别为74%和84%, 这项结果展示了PD-1抑制剂在BC新辅助治疗方面的获益。另一项ABACUS试验, 最新数据表明使用阿替利珠单抗的两年DFS和OS分别为68% (95%CI 58~76) 和7% (95%CI 68~85), 其中实现病理完全缓解的患者的两年DFS高达85% (95%CI 65~94)<sup>[45]</sup>。在NABUCCO研究中, 联合使用CTLA4抑制剂伊匹单抗和PD-1抑制剂纳武单抗, 病理完全缓解率为46%, 其中58%无残留侵袭性病变(pT0N0/pTisN0/pTaN0)<sup>[46]</sup>。因此, 从这些最新的EAU2024论文中已经能够证明PD-1/PD-L1检查点抑制对二线治疗中不可切除或转移性BC患者以及作为使用不同药物的一线治疗中不适合铂类治疗的患者具有显著益处。

在新辅助化疗联合免疫治疗方面, EAU2024也有3项最新研究报道了GC联合不同PD-1抑制剂包括帕博利珠单抗、阿替利珠单抗及度伐利尤单抗, 均可使MIBC患者显著获益<sup>[47-49]</sup>。其中, 在一项针对MIBC患者GC联合帕博利珠单抗的II期研究中, 39例患者中有22例(56%, 95%CI 40~72)达到病理<pT2N0, 有14例(36%, 95%CI 21~53)达到pT0N0<sup>[47]</sup>。在另一项评估阿替利珠单抗联合GC的新辅助治疗的第二阶段II期研究中, 39例患者中有27例(69%)达到病理<pT2N0, 16例(41%)为pT0N0<sup>[48]</sup>。第三项II期研究评估了度伐利尤单抗与GC联合治疗的疗效, 结果显示3年无事件生存率为73% (95%CI 59~83); 52例患者中有17例(33%)获得完全病理缓解, 31例(60%)病理缓解<pT2N0; 3年OS为81% (95%CI 67~89)<sup>[49]</sup>。因此, 通过这些EAU2024最新研究可以看出, 在现代医学的众多研究领域, 免疫治疗无疑是最具前景和潜力的方向之一。其中, ICIs作为目前应用最广泛的抗肿瘤免疫治疗手段, 已经在临床实践中取得了显著的疗效。另外由于新辅助化疗联合免疫疗法对MIBC患者治疗效果显著, 目前有几项更大规模的研究正在开展。

根治性膀胱切除术后辅助治疗的作用仍不确定, 这可能是由于现有研究的局限性。最近, 一项对来自10项随机试验的1 183例患者的荟萃分析显示, 与单独手术相比, 以顺铂为基础的辅助化疗的死亡风险相对降低18%, 这意味着5年OS绝对提高6%, 另外还确定了RFS相对改善29%, 绝对益处为11%<sup>[50]</sup>。因此, NCCN指南建议, 对于适合以顺铂为基础的治疗且在手术前未接受基于顺铂的新辅助化疗的患

者,对于膀胱切除术时病理性 $\geq T3$ 和/或淋巴结阳性的患者,考虑以顺铂为基础的辅助化疗<sup>[51]</sup>。关于ICIs进行辅助治疗,两项设计相似的III期临床试验试图通过随机分配患者接受1年期辅助PD-1或PD-L1抑制剂治疗与观察或安慰剂对照,评估辅助免疫治疗在这些患者群体中的疗效。CHECKMATE<sup>[44]</sup>研究显示,在总体人群以及PD-L1表达阳性的肿瘤患者亚组中,纳武单抗显著改善了DFS,从而促欧洲药品管理局批准纳武单抗作为膀胱癌的辅助治疗方案。

**3.6 转移性膀胱癌的系统性治疗** 临床上以顺铂为基础的联合化疗仍然是转移性BC的标准治疗方案。EAU2024指南在转移性膀胱癌的治疗方面有较大变动:以患者是否能够耐受化疗联合免疫治疗为核心,将患者分为2大类:能够耐受联合治疗和不能耐受联合治疗。目前两组的区分主要基于EV-302/KEYNOTE 39A试验的纳入标准,主要包括:ECOG性能状态评分0~2分,肾小球滤过率 $\geq 30$  ml/min,以及脏器功能达到耐受抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)恩诺单抗(enfortumab vedotin, EV)联合帕博利珠单抗治疗的标准。

随着临床上越来越多的ADC药物的应用,特别是成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)抑制剂类药物的不断应用,在病理免疫组化方面需要增加HER2的检测。这是因为现在有了相关的药物,这是临床上一个重大的需求。随着临床工作的进一步开展,尤其是FGF抑制剂类药物的临床应用,未来分子病理的一些基因检测方面需要被

纳入推荐。但是,鉴于我国目前基因检测的现状,这些推荐可能只能作为低等级证据。

欧洲肿瘤内科学会会议上发布了ADC药物EV与帕博利珠单抗的联合治疗在无进展生存期和OS方面均取得了显著提升,其中,OS延长了一倍,达31.5个月。目前,国内针对HER2的ADC药物-维迪西妥单抗联合PD-L1抑制剂的一线临床研究成果取得了病理学完全缓解率为61.3%、病理学部分缓解率为74.2%、12个月无事件生存率为85.0%的初步疗效。有关公司也正在加急推进ADC药物,提高其可及性,但在药物获批之前,临床医疗或许无法将其推荐等级提升到最高。值得一提的是,如果存在EV禁忌证或无EV可用,仍建议提供含铂的联合化疗(顺铂或卡铂联合吉西他滨),然后对化疗后病情至少处于稳定状态的患者使用阿维鲁单抗维持治疗。如果存在EV禁忌证或EV不可用但能够耐受顺铂,建议考虑GC化疗联合纳武利尤单抗。如果存在免疫检查点抑制剂治疗禁忌证,建议应使用含铂的联合化疗(顺铂或卡铂联合吉西他滨)。这些方案均代表了能够耐受联合治疗患者的一线治疗。值得一提的是,本研究团队也初步证实了替雷利珠单抗联合GC方案能够显著改善转移性或者局部高危BC患者肿瘤治疗结局<sup>[52]</sup>。有关该方面的更大规模后续研究仍在继续,以期对膀胱癌防治事业贡献更多的智慧和力量,共同推动抗癌事业的进步与发展。对于转移性膀胱癌的具体治疗意见见表1。

表1 2024欧洲泌尿外科协会转移性膀胱癌治疗建议

	推荐	推荐强度
能够耐受联合治疗的一线治疗		
EV(ADC类药物)+帕博利珠单抗(CPI类药物)		强
如果存在EV禁忌证或无EV可用:使用含铂的联合化疗(顺铂或卡铂联合吉西他滨),然后对化疗后病情至少处于稳定状态的患者使用阿维鲁单抗维持治疗		强
如果存在EV禁忌证或无EV可用,但能够耐受顺铂:建议GC化疗联合纳武利尤单抗		强
如果存在免疫检查点抑制剂治疗禁忌证:建议应用含铂的联合化疗(顺铂或卡铂联合吉西他滨)		强
不能耐受联合治疗的一线治疗		
如果PD-1高表达,使用帕博利珠单抗或阿替利珠单抗		弱
二线治疗		
一线EV+CPI治疗之后		
以铂为基础的联合化疗(顺铂或卡铂联合吉西他滨)		弱
如果存在可控的FGFR基因改变:建议使用厄达替尼		弱
ADC戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)		弱
单剂化疗药(多西他赛、紫杉醇、长春氟宁)		弱
一线以铂为基础的化疗+/-CPI治疗之后		
EV		强

续表 1

推荐	推荐强度
如果存在可控的FGFR基因改变;建议使用厄达替尼	强
如果一线治疗未使用CPI;建议使用帕博利单抗	强
ADC 戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)	弱
单剂化疗药(多西他赛、紫杉醇、长春氟宁)	弱
接受过EV、CPI及以铂为基础的化疗的后续治疗	
一般性声明:提供临床试验进行治疗。如果患者未入组肿瘤特异性系统治疗,建议行最佳支持治疗(BSC)	强
如果存在可控的FGFR基因改变;建议使用厄达替尼	弱

注: ADC为抗体药物偶联物; CPI为免疫检查点抑制剂; EV: cnfortumab vedotin; FGFR为成纤维细胞生长因子受体。

#### 4 总结

2024年, BC的诊疗取得了显著进展, 尤其是在免疫治疗方面。免疫检查点抑制剂(如PD-1和PD-L1抑制剂)正逐步成为MIBC新辅助或转移性BC一线治疗的标准选择, 尤其对于无法耐受顺铂的患者。此外, 抗体-药物偶联物联合免疫检查点抑制剂的实施也提高了转移性BC的临床前景。目前, 许多新型试验纳入了免疫检查点抑制剂, 在减少NMIBC的复发和进展方面均初步取得了有希望的结果。总的来说, BC的治疗前景在精准医疗和免疫治疗的推动下更加光明。

#### 参考文献:

[1] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative [J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197–e206.

[2] 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.

[3] WILLIAMSON SR, MONTIRONI R, LOPEZ-BELTRAN A, et al. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 76(2): 112–126.

[4] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 96–108.

[5] RICHTERS A, ABEN KKH, KIEMENEY L. The global burden of urinary bladder cancer: an update [J]. *World J Urol*, 2020, 38(8): 1895–1904.

[6] DANKIC GM, OWENS CR, ICZKOWSKI KA, et al. A cell of origin gene signature indicates human bladder cancer has distinct cellular progenitors [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(4): 974–982.

[7] CHENG L, ZHANG S, WANG M, et al. Biological and

clinical perspectives of TERT promoter mutation detection on bladder cancer diagnosis and management [J]. *Hum Pathol*, 2023, 133: 56–75.

[8] CHENG L, LOPEZ-BELTRAN A, WANG M, et al. Frequent Telomerase Reverse Transcriptase Promoter and Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Mutations Support the Precursor Nature of Papillary Urothelial Hyperplasia of the Urinary Bladder [J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(7): 100151.

[9] LOPEZ-BELTRAN A, COOKSON MS, GUERCIO BJ. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer [J]. *Bmj*, 2024, 384: e076743.

[10] AHMADI H, DUDDALWAR V, DANESHMAND S. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(3): 531–541.

[11] OSAKUNOR DNM, ISHIDA K, LAMANNA OK, et al. Host tissue proteomics reveal insights into the molecular basis of Schistosoma haematobium-induced bladder pathology [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16(2): e0010176.

[12] RINK M, BABJUK M, CATTO JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(4): 624–638.

[13] BARKAN GA, WOJCIK EM, NAYAR R, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology [J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(4): 193–201.

[14] DYRSKJØT L, HANSEL DE, EFSTATHIOU JA, et al. Bladder cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 58.

[15] CHRISTENSEN E, BIRKENKAMP-DEMTRÖDER K, SETHI H, et al. Early Detection of Metastatic Relapse and Monitoring of Therapeutic Efficacy by Ultra-Deep Sequencing of Plasma Cell-Free DNA in Patients With Urothelial Bladder Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(18): 1547–1557.

[16] CHRISTENSEN E, NORDENTOFT I, BIRKENKAMP-DEMTRÖDER K, et al. Cell-Free Urine and Plasma DNA Mutational Analysis Predicts Neoadjuvant Chemotherapy Response and Outcome in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(8): 1582–1591.

[17] VAN DORP J, PIPINIKAS C, SUELMANN BBM, et al.

- High- or low-dose preoperative ipilimumab plus nivolumab in stage III urothelial cancer: the phase 1B NABUCCO trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 588–592.
- [18] SFAKIANOS JP, BASU A, LALIOTIS G, et al. Association of Tumor-informed Circulating Tumor DNA Detectability Before and After Radical Cystectomy with Disease-free Survival in Patients with Bladder Cancer [J]. *Eur Urol Oncol*, 2024.
- [19] VAN ALLEN EM, MOUW KW, KIM P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(10): 1140–1153.
- [20] LIU D, PLIMACK ER, HOFFMAN-CENSITS J, et al. Clinical Validation of Chemotherapy Response Biomarker ERCC2 in Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1094–1096.
- [21] MAGLIOCCO AM, MOUGHAN J, MIYAMOTO DT, et al. Analysis of MRE11 and Mortality Among Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer Managed With Trimodality Therapy [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2242378.
- [22] GALSKY MD, DANESHMAND S, IZADMEHR S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(11): 2825–2834.
- [23] EFSTATHIOU JA, MOUW KW, GIBB EA, et al. Impact of Immune and Stromal Infiltration on Outcomes Following Bladder-Sparing Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(1): 59–68.
- [24] HENSLEY PJ, PANEBIANCO V, PIETZAK E, et al. Contemporary Staging for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Accuracy and Limitations [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(4): 403–411.
- [25] SWINNEN G, MAES A, POTTEL H, et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(4): 641–647.
- [26] CORNELISSEN SWE, VEENBOER PW, WESSELS FJ, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI for Local Staging of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Urology*, 2020, 145: 22–29.
- [27] BANDINI M, CALARESO G, RAGGI D, et al. The Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Sequences to Assist in the Decision Making of Muscle-invasive Bladder Cancer [J]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(5): 829–833.
- [28] TEOH JY, MAYOR N, LI KM, et al. En-bloc resection of bladder tumour as primary treatment for patients with non-muscle-invasive bladder cancer: routine implementation in a multi-centre setting [J]. *World J Urol*, 2021, 39(9): 3353–3358.
- [29] GALLIOLI A, DIANA P, FONTANA M, et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Single-center Prospective Randomized Noninferiority Trial [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(4): 440–448.
- [30] D'ANDREA D, SORIA F, HURLE R, et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial [J]. *Eur Urol Oncol*, 2023, 6(5): 508–515.
- [31] BABJUK M, BURGER M, CAPOUN O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1): 75–94.
- [32] BOORJIAN SA, ALEMOZAFFAR M, KONETY BR, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 107–117.
- [33] BALAR AV, KAMAT AM, KULKARNI GS, et al. 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 919–930.
- [34] MOHANTY SK, LOBO A, MISHRA SK, et al. Precision Medicine in Bladder Cancer: Present Challenges and Future Directions [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(5): 756.
- [35] BALASUBRAMANIAN A, GUNJURA, WEICKHARDT A, et al. Adjuvant therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: advances during BCG shortage [J]. *World J Urol*, 2022, 40(5): 1111–1124.
- [36] HWANG EC, SATHIANATHEN NJ, IMAMURA M, et al. Extended versus standard lymph node dissection for urothelial carcinoma of the bladder in patients undergoing radical cystectomy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5(5): Cd013336.
- [37] GSCHWEND JE, HECK MM, LEHMANN J, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4): 604–611.
- [38] COMP&RAT E, AMIN MB, CATHOMAS R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments [J]. *Lancet*, 2022, 400(10364): 1712–1721.
- [39] VASHISTHA V, WANG H, MAZZONE A, et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(5): 1002–1020.
- [40] ZLOTTA AR, BALLAS LK, NIEMIERKO A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): 669–681.
- [41] PIERETTI A, KRASNOW R, DRUMM M, et al. Complications and Outcomes of Salvage Cystectomy after

- Trimodality Therapy [J]. *J Urol*, 2021, 206(1): 29–36.
- [42] International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2171–2177.
- [43] PFISTER C, GRAVIS G, FLÉCHON A, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 214–221.
- [44] PFISTER C, GRAVIS G, FLÉCHON A, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(18): 2013–2022.
- [45] SZABADOS B, KOCKX M, ASSAF ZJ, et al. Final Results of Neoadjuvant Atezolizumab in Cisplatin-ineligible Patients with Muscle-invasive Urothelial Cancer of the Bladder [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(2): 212–222.
- [46] VAN DIJK N, GIL-JIMENEZ A, SILINA K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial [J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1839–1844.
- [47] ROSE TL, HARRISON MR, DEAL AM, et al. Phase II Study of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3140–3148.
- [48] FUNT SA, LATTANZI M, WHITING K, et al. Neoadjuvant Atezolizumab With Gemcitabine and Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1312–1322.
- [49] CATHOMAS R, ROTHSCCHILD SI, HAYOZ S, et al. Perioperative Chemoimmunotherapy With Durvalumab for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Primary Analysis of the Single-Arm Phase II Trial SAKK 06/17 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5131–5139.
- [50] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1): 50–61.
- [51] FLAIG TW, SPIESS PE, ABERN M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 216–225.
- [52] REN X, TIAN Y, WANG Z, et al. Tislelizumab in combination with gemcitabine plus cisplatin chemotherapy as first-line adjuvant treatment for locally advanced or metastatic bladder cancer: a retrospective study [J]. *BMC Urol*, 2022, 22(1): 128.