泌尿系统肿瘤

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003515

ADC联合PD-1抑制剂对比GC方案在膀胱癌新辅助治疗中的疗效及安全性研究

胡　潇，梅宇华，李　利，苟　欣
（重庆医科大学附属第一医院泌尿外科，重庆　400016）

【摘　要】目的：分析真实世界中抗体偶联药物（antibody－drug conjugates，ADC）联合程序性死亡受体1（programmed cell death 1，PD-1）抑制剂在膀胱癌新辅助治疗中的疗效和安全性。**方法：**回顾性纳入2017年8月至2023年12月于重庆医科大学附属第一医院接受ADC联合PD-1抑制剂和吉西他滨/顺铂（Gemcitabine/Cisplatin，GC）方案新辅助治疗的29例膀胱癌患者，分为A组（维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗）和B组（吉西他滨联合顺铂），对比分析2组患者的病理完全缓解率（pathological complete response，pCR）和病理降期率，同时评估用药期间患者所发生的不良事件（adverse events，AEs）。**结果：**A组共纳入17例患者，其中13例行膀胱根治切除术，4例选择保膀胱手术，B组共纳入12例患者，均行膀胱根治切除术。A组pCR为41.2%，B组的pCR为25.0%，*P*=0.449；A组的病理降期率为58.8%，B组的病理降期率为50.0%，*P*=0.716。A组中常见的AEs包括肝功能异常10例（58.8%），外周感觉神经功能减退8例（47.1%），贫血7例（41.2%）等，其中3～4级AEs共6例（35.3%）。B组中常见的AEs包括贫血9例（75%），中性粒细胞减少8例（66.7%），恶心8例（66.7%）等，其中3～4级AEs共3例（25.0%）。**结论：**在膀胱癌新辅助治疗中，ADC（维迪西妥单抗）联合PD-1抑制剂（替雷利珠单抗）较传统的GC方案具有更高的pCR和病理降期率，同时安全性可控，在人类表皮生长因子2阴性的患者中也有较好的疗效。

【关键词】抗体偶联药物；膀胱癌；新辅助治疗；不良事件
【中图分类号】R737.1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-03-13

Efficacy and safety of ADC combined with PD-1 inhibitors versus GC regimen in neoadjuvant therapy for bladder cancer

Hu Xiao，Mei Yuhua，Li Li，Gou Xin
（*Department of Urology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To analyze the efficacy and safety of antibody-drug conjugates（ADCs）combined with programmed cell death 1（PD-1）inhibitors in neoadjuvant therapy for bladder cancer in real-world settings. ***Methods*：**A retrospective study was conducted on 29 patients with bladder cancer who received ADC combined with PD-1 inhibitors or gemcitabine/cisplatin as neoadjuvant therapy at The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between August 2017 and December 2023. The patients were divided into Group A（disitamab vedotin combined with atezolizumab）and Group B（gemcitabine combined with cisplatin）. The pathological complete response rate and pathological downstaging rate were compared between the two groups. The adverse events that occurred during treatment were evaluated. ***Results*：**Group A included 17 patients，among whom 13 patients underwent radical cystectomy，and 4 patients opted for bladder-preserving surgery. Group B included 12 patients，all of whom underwent radical cystectomy. The pathological complete response rate was 41.2% in Group A and 25.0% in Group B（*P*=0.449）. The pathological downstaging rate was 58.8% in Group A and 50.0% in Group B（*P*=0.716）. Common adverse events in Group A included abnormal liver function（10 cases，58.8%），peripheral sensory neuropathy（8 cases，47.1%），and anemia（7 cases，41.2%），with 6 cases（35.3%）experiencing grade 3-4 AEs. In Group B，common adverse events included anemia（9 cases，75%），neutropenia（8 cases，66.7%），and nausea（8 cases，66.7%），with 3 cases（25.0%）experiencing grade 3-4 adverse events. ***Conclusion*：**In neoadjuvant therapy for bladder cancer，ADC（disitamab vedotin）combined with PD-1 inhibitor（atezolizumab）has higher pathological complete response rate and pathological downstaging rate compared to the traditional gemcitabine/cisplatin regimen. Additionally，its safety profile is manageable，and it demonstrates good efficacy in human epidermal growth receptor 2-negative patients.

【Key words】antibody-drug conjugate；bladder cancer；neoadjuvant therapy；adverse event

作者介绍：胡　潇，Email:215838985@qq.com，
研究方向：泌尿系统肿瘤的诊治及研究。
通信作者：苟　欣，Email: gouxincq@163.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240627.1605.012
（2024-06-29）

膀胱癌是常见的泌尿系恶性肿瘤，其中最常见的病理类型为尿路上皮癌，约占90%[1]。在全世界范围内，膀胱癌年新增人数超50万例，居所有恶性肿瘤发病率的第12位，死亡率位于第14位，且发病率及死亡率呈逐年上升的趋势[2-3]。根据肿瘤浸润的深度，可分为非肌层浸润性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer，NMIBC）和肌层浸润性膀胱癌（muscle-invasive bladder cancer，MIBC），其中MIBC约占新诊断的膀胱癌的25%，约10%~20%的NMIBC患者后期也会进展为MIBC，因此，无论是NMIBC或MIBC均面临较高的复发及转移风险[4-5]。

新辅助治疗是通过手术治疗前系统性地给予化疗药物、免疫抑制剂、靶向药物等，达到缩小肿瘤体积、减少肿瘤复发转移、肿瘤降期等目的。研究表明新辅助治疗在不增加手术相关并发症的风险的情况下，可以让膀胱癌患者获得生存收益[6-8]。因此，对于cT2-T4aN0M0期MIBC患者，国内外各大指南推荐的是以铂类为基础的新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy，NAC）。但在现实情况中，部分患者由于肾功能不全或者对化疗副作用的恐惧而无法或者拒绝接受NAC方案。

近年来，随着抗ADC和PD-1抑制剂的问世，为该类膀胱癌患者提供新的选择。国内外开展的临床研究，如EV-103、PURE-01等，均证实ADC或PD-1抑制剂在膀胱癌的新辅助治疗中均获得较好pCR及病理降期率[9]，同时NABUCCO研究结果显示联合用药具有更好的肿瘤反应率[10]，因此也开启了膀胱癌新辅助治疗的新时代。目前国内尚缺乏ADC联合PD-1抑制剂联合用于膀胱癌新辅助治疗的研究报告。维迪西妥单抗是国内首个批准上市的以HER2为靶点治疗膀胱癌的ADC药物[11]。因此，本研究重点分析真实世界中维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗对比GC方案在膀胱癌新辅助治疗中的疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 患者队列

连续性纳入2017年8月至2023年12月于重庆医科大学附属第一医院泌尿外科行新辅助治疗的膀胱癌患者。纳入标准：①经病理活检诊断为膀胱尿路上皮癌患者；②临床分期为T2-4aN0-2M0；③接受维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗或者GC方案新辅助化疗；④年龄大于18岁；⑤美国东部肿瘤协作组（Easten Cooperative Oncology Group，ECOG）评分为0~2分。排除标准：①存在严重的心肺系统性疾病；②合并其它恶性肿瘤；③中途退出治疗或失访，临床及病理资料不全；④既往接受过其它靶向药物或免疫药物治疗。

根据新辅助治疗方式不同，分为A组和B组，其中A组患者为接受维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗新辅助治疗，B组患者为接受吉西他滨联合顺铂新辅助治疗。通过临床电子病历系统收集患者基本信息年龄、性别、ECOG评分、临床TNM分期、肿瘤级别。A组患者新辅助治疗前均通过免疫组化方法检测肿瘤标本中的HER2表达情况，根据表达程度不同分为阴性（0或1+）和阳性（2+或3+）。本研究通过了重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审核。

1.2 治疗方案

A组：维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗，方案为维迪西妥单抗120 mg，静脉滴注，每2周为1周期。替雷利珠单抗200 mg，静脉滴注，每3周为1周期。

B组：吉西他滨联合顺铂，方案为吉西他滨1 000 mg/m^{2}第1、8天，顺铂70 mg/m^{2}第2天，静脉滴注，每3周为1周期。

A组与B组新辅助治疗疗程均为3个周期，新辅助治疗期间，每次用药前根据临床实践指南复查患者的血尿常规、肝肾功能和心脏功能等。新辅助治疗结束后行增强CT或者MRI检查，评估靶病灶的变化情况，最后一次用药后2~3周内行膀胱癌根治性切除术或经尿道膀胱肿瘤电切术。

1.3 疗效评估

本研究主要结局指标为病理完全缓解率，次要结局指标为病理降期率。

1.4 安全性评价

统计本研究中A组和B组所有患者新辅助治疗期间发生的治疗相关不良事件，以及出现的免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）。分级标准按照美国卫生及公共服务部发布的不良事件通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）5.0版，通常将AEs的严重程度分为1至5级：1~2级为轻度或中度，3~4级为严重AEs，5级指于AEs相关的死亡。AEs和irAE的处理原则依照国内外相关的临床实践指南。

1.5 统计学方法

计数资料用频数与和百分比表示，计量资料用中位数与四分位间距表示。数据的统计分析使用SPSS 23.0软件处理，计数资料Fisher精确检验，计量资料用Mann-Whitney U检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 一般临床特征

截至2023年12月31日，共纳入29例患者，其中A组17例，B组12例。A组中位年龄为65（56.0~72.0）岁，男性16例（94.1%），ECOG评分≤1有14例（82.4%），高级别尿路上皮癌13例（76.5%），免疫组化显示HER2（0）1例（5.9%），HER2（1+）3例（17.6%），HER2（2+/3+）13例（76.5%）；B组中位年龄为53.5（48.0~63.8）男性9例（75.0%），ECOG评分≤1有12例（100%），高级别尿路上皮癌11例（91.7%）。各组患者的基线特征比较见表1。

2.2 疗效评估

截至2023年12月31日，A组中17例接受维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗新辅助治疗的患者均接受了手术治疗，其中13例行膀胱根治性切除术（radical cystectomy，RC），4例选

表1　各组患者的基线特征[$M(P_{25},P_{75})$;n,%]

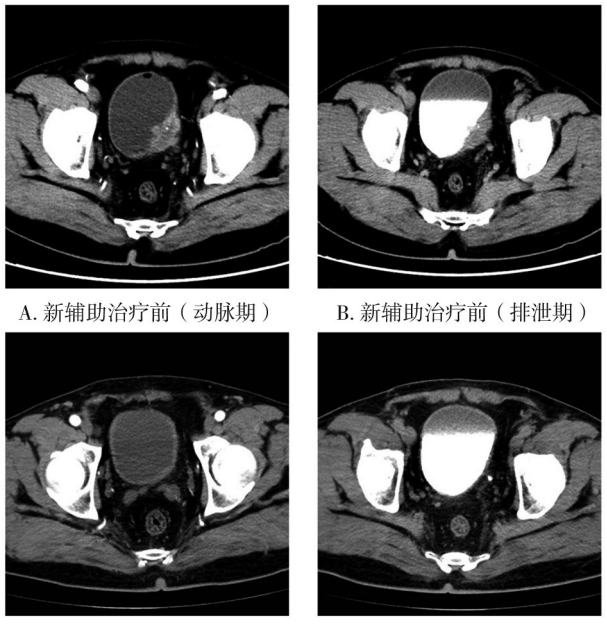
基线特征	总计(n=29)	A组(n=17)	B组(n=12)	P值[a]
年龄(岁)	58(52.5~67.5)	65(56.0~72.0)	53.5(48.0~63.8)	0.018
性别				0.279
男	25(86.2)	16(94.1)	9(75.0)	
女	4(13.8)	1(5.9)	3(25.0)	
ECOG				0.246
≤1	26(89.7)	14(82.4)	12(100.0)	
>1	3(10.3)	3(17.6)	0(0.0)	
吸烟史				0.710
无	15(51.7)	8(47.1)	7(58.3)	
有	14(48.3)	9(52.9)	5(41.7)	
肿瘤分级				0.370
低级别	5(17.2)	4(23.5)	1(8.3)	
高级别	24(82.8)	13(76.5)	11(91.7)	
HER2表达				–
0/1+	–	4(23.5)	–	
2+/3+	–	13(76.5)	–	
T-分期				0.112
T_2	22(75.9)	15(88.2)	7(58.3)	
T_3	5(17.2)	2(11.8)	3(25.0)	
T_4	2(6.9)	0(0.0)	2(16.7)	
N-分期				1.000
N_0	25(86.2)	15(88.2)	10(83.3)	
N_1	4(13.8)	2(11.8)	2(16.7)	

注：a，A组和B组的年龄特征的比较使用Mann-Whitney U检验，其它基线特征的比较采用Fisher精确检验

表2　各组的疗效比较(n,%)

疗效评价	A组(n=17)	B组(n=12)	P值[a]	总计(n=29)
术后病理分期				
pT0	7(41.2)	3(25.0)	–	10(34.5)
pT1	3(17.6)	3(25.0)	–	6(20.7)
pT2	6(35.3)	5(41.7)	–	11(37.9)
pT3	1(5.9)	1(8.3)	–	2(6.9)
pCR	7(41.2)	3(25.0)	0.449	10(34.5)
≤pT1	10(58.8)	6(50.0)	0.716	16(55.2)

注：pCR，病理完全缓解率；a，A组和B组的pCR和病理降期率的比较采用Fisher精确检验



A. 新辅助治疗前（动脉期）　B. 新辅助治疗前（排泄期）

C. 新辅助治疗后（动脉期）　D. 新辅助治疗后（排泄期）

图1　ADC联合PD-1抑制剂新辅助治疗后达到病理完全缓解病例影像学资料

择经尿道膀胱肿瘤电切手术。A组中有7例术后病理显示为病理完全缓解，10例评估为病理降期。在HER2表达为阴性的4例患者中，有1例达病理完全缓解，1例达病理降期，2例表现为稳定。B组中12例接受GC方案新辅助化疗的患者均接受了RC，其中有3例患者达到了病理完全缓解，6例评估为病理降期。A组与B组pCR分为41.2%和25.0%（P=0.449），病理降期率分为58.8%和50.0%（P=0.716），差异均无统计学意义。各组的疗效比较见表2。图1中展示了1例经维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗新辅助治疗后达到病理完全缓解的病例影像学资料。该病例新辅助治疗前CT增强提示左侧占位病（图1A和图1B），新辅助治疗3个周期后复查CT提示左侧壁未见明显占位病变（图1C和图1D）。行全膀胱根治性切除术后病理显示未见肿瘤细胞残留，达到病理完全缓解。

2.3　安全性评价

A组中最常见AEs为肝功能异常10例（58.8%），其中包含丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、谷氨酰转移酶（gamma-glutamyl transferase，GGT）的异常，其次为外周感觉神经功能减退8例（47.1%），贫血7例（41.2%），中性粒细胞减少6例（35.3%），食欲下降7例（41.2%），皮疹6例（35.3%），高血糖症4例（23.5%）等，其中共发生6例（35.3%）3~4级AEs，分别是肝功能异常2例，皮疹1例，免疫性结肠炎1例，高血糖症1例，外周感觉神经功能减退1例。B组中常见AEs为贫血9例（75.0%），中性粒细胞下降8例（66.7%），血小板减少2例（16.7%），食欲下降7例（58.3%），恶心8例（66.7%），皮疹3例（25.0%）等，其中共发生3例（25.0%）3~4级AEs，1例为患者使用GC方案第2周期时血小板降低至25×10^9/L，予以特比澳皮下注射升血小板治疗得到缓解，另2例为中性粒细胞下降，均予以欣粒升对症治疗后恢复正常。A组中特有的AEs为外周感觉神经功能减退，主要表现为手指末梢麻木感，停药后部分患者仍不能明显缓解。irAEs最常见的为皮肤毒性，A组约占35.3%，B组约占25.0%，并于A组中观察到2例（11.8%）3~4级免疫相关不良事件，分别为皮肤毒性1例（5.9%），免疫性结肠炎1例（5.9%），予以激素治疗后病情得到有效控制，而B组中暂未观察的3~4级免疫相关不良事件。各组治疗相关不良事件见表3。

表3 治疗相关不良事件统计（n,%）

不良事件	A组（n=17）		B组（n=12）		总计（n=29）	
	所有等级	3～4级	所有等级	3～4级	所有等级	3～4级
皮肤瘙痒	6(35.3)	0	3(25.0)	0	9(31.0)	0
贫血	7(41.2)	0	9(75.0)	0	16(55.2)	0
食欲下降	7(41.2)	0	7(58.3)	0	14(48.3)	0
恶心	4(23.5)	0	8(66.7)	0	12(41.4)	0
乏力	6(35.3)	0	4(33.3)	0	10(34.5)	0
中性粒细胞下降	6(35.3)	0	8(66.7)	2(16.7)	14(48.3)	2(6.9)
皮疹	6(35.3)	1(5.9)	3(25.0)	0	9(31.0)	1(3.4)
血肌酐升高	1(5.9)	0	2(16.7)	0	3(10.3)	0
脱发	6(35.3)	0	2(16.7)	0	8(27.6)	0
ALT升高	9(52.9)	1(5.9)	2(16.7)	0	11(37.9)	1(3.4)
肌钙蛋白升高	1(5.9)	0	0	0	1(3.4)	0
AST升高	9(52.9)	0	0	0	9(31.0)	0
GGT升高	4(23.5)	1(5.9)	0	0	4(13.8)	0
腹泻	2(11.8)	1(5.9)	0	0	2(6.9)	1(3.4)
甲状腺功能亢进	3(17.6)	0	0	0	3(10.3)	0
甲状腺功能减退	1(5.9)	0	0	0	1(3.4)	0
血小板减少	0	0	2(16.7)	1(8.3)	2(6.9)	1(3.4)
外周感觉神经功能减退	8(47.1)	1(5.9)	0	0	8(27.6)	1(3.4)
高血糖症	4(23.5)	1(5.9)	0	0	4(13.8)	1(3.4)

3 讨 论

目前，以铂类为基础的NAC已成为可手术切除的MIBC患者的标准治疗方案，被EAU、AUA、CUA等权威泌尿外科指南作为A类推荐指导临床实践[4,12]。临床上常使用的NAC方案是MVAC和GC等[13-14]，但因MVAC方案毒副反应大、耐受性差，而逐渐被GC方案所取代[15-17]。SWOG-8710研究结果显示，新辅助化疗组和单纯手术治疗组5年生存率分别为57%和38%，同时pCR分别为38%和15%[6]。英国开展的1项Meta分析结果显示，含铂类的新辅助化疗可以明显提高MIBC患者的总生存率，死亡风险可降低13%，5年生存率提高5%[18]。尽管如此，现实中接受NAC的患者仍然较少，其中重要的原因是部分患者年龄大、肾功能损害、体能状况差或合并其他疾病等因素而无法耐受铂类为主的化疗方案。随着新型靶向治疗药物的问世，为该部分膀胱癌患者提供了新的选择。ADC是1种由高亲和力和高特异性的人源化单克隆抗体、高稳定性的连接子和高效的细胞毒性荷载组成的新型靶向药物，发挥抗肿瘤作用的同时又避免了对正常组织细胞的损伤[11,19]。同时ADC的“旁观者效应”可以改变肿瘤细胞的微环境，从而提高了其他药物的抗肿瘤作用[20]。与本研究在A组中观察到的维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗对HER2阴性患者仍有疗效的结果相符合，但因病例数量少，后续还需进一步证实。

除单药新辅助治疗外，免疫治疗联合化疗、靶向治疗联合化疗、靶向治疗联合免疫治疗的新辅助治疗方案也正在逐步开展，并初显成效。Rose TL等[21]开展的1项关于免疫治疗（帕博利珠单抗）联合化疗（GC方案）在MIBC新辅助治疗中疗效的研究，结果显示，pCR为36.0%，病理降期率为56.0%。NEODURVARIB研究则分析了膀胱癌新辅助免疫治疗（德瓦鲁单抗）联合靶向治疗（奥拉帕利）的疗效，共纳入29例MIBC患者，结果显示，pCR为50.0%[22]。由此可以看出新辅助联合治疗似乎具有更高的病理完全缓解率和病理降期率。而本研究也初步分析了靶向治疗联合免疫治疗在膀胱癌新辅助治疗中的疗效，同时与传统的新辅助化疗方案对比，终点事件为pCR，结果显示，A组pCR为41.2%，B组pCR为25.0%，P=0.449，A组病理降期率为58.8%，B组病理降期率为50.0%，P=0.716，差异虽无统计学意义，但也显示出ADC联合PD-1抑制剂的新辅助治疗方案较GC新辅助化疗方案具有更高的pCR和病理降期率，结果与国内外相关临床研究类似，对临床实践具有指导意义。安全性分析显示，ADC联合PD-1抑制剂组中不良事件发生率并无明显上升。相反，在血液毒性和胃肠道反应方

面，较GC方案组发生率更低。由此可见，新辅助联合治疗似乎并不会增加不良事件的发生率，但因本研究缺少新辅助靶向治疗或新辅助免疫治疗相关研究队列，该结论还需后续研究去验证。

本研究初步分析了ADC联合PD-1抑制剂在膀胱癌新辅助治疗的疗效及安全性，同时设立GC方案组为对照，相比于单队列研究，结果更具有说服力。研究中得到的结果显示出较高的病理完全缓解率及病理降期率，为临床实践提供了理论依据。另外本研究具有连续性，初步结果显示出ADC联合PD-1抑制剂在膀胱癌新辅助治疗有较好的疗效，同时安全性可控，后续会纳入更多病例进行进一步分析。本研究中也存在以下不足。首先，本研究为单中心的观察性研究，样本量较小，不可避免地存在选择偏倚。其次，本中心接受维迪西妥单抗单药或者维迪西妥单抗联合化疗的膀胱癌新辅助病例较少，因此本研究没有纳入相关的队列与GC队列进行比较。最后，本研究中患者的随访时间较短，无法进行生存预后相关评估。

综上所述，国内首个获批的ADC（维迪西妥单抗）联合PD-1抑制剂（替雷利珠单抗）在膀胱癌新辅助治疗中较传统的GC化疗方案具有更高的病理完全缓解率和病理降期率，在HER2阴性患者中也有较好的疗效。同时骨髓抑制等化疗药物的不良反应也有较明显的下降，减少了围手术期继发感染的概率，其余不良反应也可控。

参 考 文 献

[1] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 447-461.

[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] Bhanvadia SK. Bladder cancer survivorship[J]. Curr Urol Rep, 2018, 19(12): 111.

[4] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 82-104.

[5] Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic Urothelial Cancer: a rapidly changing treatment landscape[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211047352.

[6] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(9): 859-866.

[7] Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis[J]. Oncologist, 2016, 21(6): 708-715.

[8] Collaboration ABCMA. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration[J]. Eur Urol, 2005, 48(2): 202-205; discussion 205-206.

[9] Kapoor A, Niazi T, Noonan K, et al. 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium: meeting highlights[J]. J De L' association Des Urol Du Can, 2022, 16(4): 125-131.

[10] 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.

[11] Li L, Xu MZ, Wang L, et al. Conjugating MMAE to a novel anti-HER2 antibody for selective targeted delivery[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(24): 12929-12937.

[12] Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. NCCN guidelines® insights: bladder cancer, version 2.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 866-878.

[13] Trifanescu OG, Gales LN, Paun MA, et al. Long-term outcome of patients with stage Ⅱ and Ⅲ muscle-invasive urothelial bladder cancer after multimodality approach. which is the best option?[J]. Medicina, 2022, 59(1): 50.

[14] Miyagi H, Kwenda E, Ramnaraign BH, et al. Predicting complete response to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. Cancers, 2022, 15(1): 168.

[15] Roviello G, Catalano M, Santi R, et al. Neoadjuvant treatment in muscle-invasive bladder cancer: from the beginning to the latest developments[J]. Front Oncol, 2022, 12: 912699.

[16] Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Cancer, 2015, 121(15): 2586-2593.

[17] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21): 4602-4608.

[18] Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2003, 361(9373): 1927-1934.

[19] Birrer MJ, Moore KN, Betella I, et al. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: state of the science[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(6): 538-549.

[20] Coats S, Williams M, Kebble B, et al. Antibody-drug conjugates: future directions in clinical and translational strategies to improve the therapeutic index[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(18): 5441-5448.

[21] 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.

[22] Rodriguez-Moreno JF, de Velasco G, Bravo Fernandez I, et al. Impact of the combination of durvalumab (MEDI4736) plus olaparib (AZD2281) administered prior to surgery in the molecular profile of resectable urothelial bladder cancer: NEODURVARIB Trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(6_suppl): 542.

（责任编辑：李青颖）