

尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用专家共识

中华医学会泌尿外科学分会 膀胱癌研究协作组

[摘要] 尿路上皮癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,以铂类为基础的化疗是晚期尿路上皮癌的传统治疗方案,但存在毒副作用大、疗效持续时间短、易耐药等问题。近年来,抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)因其独特的靶向机制,在晚期的尿路上皮癌的治疗中显示出高效低毒的优势,同时在可根治性切除的肌层浸润性膀胱癌的围手术期及非肌层浸润性膀胱癌的研究中也展现出潜在的优势。然而 ADC 在尿路上皮癌的应用以及不良反应管理方面等仍然需要进一步规范。因此,中华医学会泌尿外科学分会和膀胱癌研究协作组就有关 ADC 在不同阶段尿路上皮癌的应用以及不良反应管理方面等具有临床参考意义的问题,通过会议讨论、投票形式形成共识,供全国同行在临床实践中参考。

[关键词] 尿路上皮癌;抗体偶联药物

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2025.07.001

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** C

Chinese expert consensus on the clinical application of antibody-drug conjugates for urothelial carcinoma

Chinese Urological Association(CUA) Chinese Bladder Cancer Consortium(CBCC)

Abstract Urothelial carcinoma(UC) is one of the most common malignancies of the urinary system. Platinum-based chemotherapy has been the traditional treatment for advanced UC, which faces challenges such as significant toxicity, short duration of efficacy, and drug resistance. Recently, antibody-drug conjugates(ADCs) have demonstrated advantages of high efficacy and low toxicity in advanced UC treatment due to their unique targeted mechanisms. They have also shown potential in perioperative settings for resectable muscle-invasive bladder cancer(MIBC) and in the management of non-muscle-invasive bladder cancer(NMIBC). However, the clinical application and adverse event management of ADCs in UC still require further standardization. To address these clinically relevant issues, the Chinese Urological Association(CUA) and Chinese Bladder Cancer Consortium(CBCC) have developed consensus recommendations through expert discussions and voting, focusing on the application of ADCs across different UC stages and adverse event management. This consensus aims to provide guidance for urologists nationwide in clinical practice.

Key words urothelial carcinoma; antibody-drug conjugates

晚期尿路上皮癌的传统系统性治疗方案是以铂类为基础的化疗^[1],但其对应的 5 年生存率长期处于较低水平,仅为 6%~13%^[2-3]。为进一步延长患者生存期、改善生活质量,具有更佳临床疗效和安全性的新型抗肿瘤药物仍在不断研发和探索中。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)由靶向肿瘤细胞表面特异性抗原的单克隆抗体和小分子毒素通过连接子偶联而成。与常规化疗相比,ADC 能够特异性地将小分子毒素精准输送至肿瘤细胞,在显著提高治疗效果的同时降低了全身毒副反应,以更加精准化和个体化的诊疗特点在尿路上皮癌的临床研究中取得重要进展^[4]。ADC 在尿路上皮癌治疗中取得突破,在获得尿路

上皮癌治疗适应证方面,维迪西妥单抗(RC48)获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准,维恩妥尤单抗(EV)先后获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和 NMPA 批准(表 1)。

国内外最新循证医学证据表明 ADC 在不同阶段的尿路上皮癌中均显示出了潜在的应用优势。维迪西妥单抗治疗既往接受过含铂化疗且 HER2 过表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌(locally advanced and metastatic urothelial cancer, la/mUC)的适应证已被纳入医保,这大大提高了药物的可及性。尽管进展显著,ADC 在尿路上皮癌的有效应用以及不良反应管理方面仍然缺乏足够的经验,需重点关注。同时,ADC 在可根治性切除的

通信作者:黄健, E-mail: urolhj@sina.com

引用本文:中华医学会泌尿外科学分会,膀胱癌研究协作组.尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用专家共识[J].临床泌尿外科杂志,2025,40(7):579-586.DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2025.07.001.

肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC) 的围手术期和非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 的

研究数据还相对缺乏。本共识旨在探讨 ADC 在尿路上皮癌不同治疗阶段的临床应用,供医生在临床实践中参考。

表 1 已获批上市治疗尿路上皮癌的 ADC(截至 2025 年 3 月)

药物名称	靶点	载药	获批适应证	推荐用法	获批国家
维迪西妥单抗 (Disitamabvedotin, 爱地希)	HER2	MMAE	既往接受过含铂化疗且 HER2 过表达 ^{a)} 局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者	静脉注射, 2.0 mg/kg, 每 1 周 1 次	中国
维恩妥尤单抗 (Enfortumabvedotin, 备思复)	NECTIN4	MMAE	既往接受过含铂化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗, 或不可耐受顺铂且既往接受过一种或多种治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者; 联合帕博利珠单抗治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者	单药, 静脉注射, 1.25 mg/kg, d1, d8, d15, 每 28 d 为 1 个周期; 联合帕博利珠单抗, 静脉注射, 1.25 mg/kg, d1, d8, 每 21 d 为 1 个周期	美国 中国

注: HER2: 人表皮因子受体-2; NECTIN4: 连接蛋白-4; PD-1/L1: 程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1; MMAE: 甲基澳瑞他汀-E。^{a)}: HER2 过表达定义为免疫组织化学(IHC)检查结果为 2+ 或 3+。

中华医学会泌尿外科学分会 (Chinese Urological Association, CUA) 和膀胱癌研究协作组 (Chinese Bladder Cancer Consortium, CBCC) 就有关 ADC 在尿路上皮癌的有效应用以及不良反应管理方面等通过会议讨论及投票形成共识。投票选项包括赞成、反对和弃权。临床问题中, 对于未获批适应证的临床用药, 采用的建议程度为可选择。对于在中国尚未获批相应适应证的药物, 医生在临床实践中使用时需注意取得患者的充分知情同意。本次共识讨论会共有 124 家 CBCC 成员单位参加。成员单位来自 22 个省、自治区、直辖市。共识形成分为 2 个阶段: 第 1 阶段, 由 124 家 CBCC 成员单位讨论和初步投票拟定 ADC 临床相关的要点, 形

成 18 个重要临床问题; 第 2 阶段, 组织 19 名专家对共识问题进行正式投票, 产生最终的投票结果。形成共识的标准为: 超过 75% 的专家同意的选项定义为达成共识, 超过 90% 的专家同意则定义为达成强共识。本次会议达成共识的 9 个临床问题和未达成共识的 9 个临床问题见表 2。

本共识的证据级别参考英国牛津大学循证医学中心标准 (OCEBM 标准)^[6]: 1A = 严谨的 meta 分析、大型随机对照研究; 1B = 一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究; 2A = 设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究; 2B = 非对照的单臂临床研究; 3 = 病例报告或专家观点。

表 2 2025 年 ADC 在尿路上皮癌中应用共识讨论会投票结果

序号	内容	共识强度
达成共识		
1	顺铂不耐受且 HER2 过表达 (IHC 2+/3+) 的 la/mUC 患者, 一线治疗可选择使用维迪西妥单抗或联合免疫检查点抑制剂。(证据质量 3)	强共识
2	la/mUC 患者, 一线治疗可选择使用 EV 联合免疫检查点抑制剂。(证据质量 1A)	共识
3	含铂化疗失败且 HER2 过表达 (IHC 2+/3+) 的 la/mUC 患者, 推荐使用含维迪西妥单抗的治疗方案。(证据质量 2B)	强共识
4	含铂化疗和免疫治疗失败的 la/mUC 患者, 可选择使用含 EV 的治疗方案。(证据质量 1A)	强共识
5	铂类不耐受且免疫治疗失败的 la/mUC 患者, 可选择使用含 EV 的治疗方案。(证据质量 2B)	强共识
6	顺铂不耐受且 HER2 过表达 (IHC 2+/3+) 的 MIBC 患者, 新辅助治疗可选择使用含维迪西妥单抗的方案。(证据质量 3)	强共识
7	已接受新辅助化疗联合或不联合免疫治疗, 且 HER2 表达 (IHC 1+/2+/3+) 的 MIBC 患者, 根治性膀胱切除术后病理提示 $\geq$ ypT2/N+, 可选择使用含维迪西妥单抗的辅助治疗方案。(证据质量 3)	共识
8	顺铂不耐受的 MIBC 患者, 新辅助治疗可选择使用含 EV 的方案。(证据质量 2B)	共识
9	ADC 治疗过程中出现 $\geq$ 3 级不良反应, 应先暂停用药, 通过多学科诊治, 待不良反应恢复至 2 级以下, 可考虑恢复用药。	共识

续表2

序号	内容	共识强度
未达成共识		
1	含铂化疗失败,HER2 低表达或不表达(IHC 1+/0)的 la/mUC 患者,可选择使用含维迪西妥单抗的治疗方案。(证据质量 2B)	未达成共识
2	顺铂不耐受且 HER2 低表达或不表达(IHC 1+/0)的 la/mUC 患者,一线治疗可选择使用维迪西妥单抗联合免疫检查点抑制剂。(证据质量 3)	未达成共识
3	铂类不耐受的 la/mUC 患者,一线治疗可选择使用戈沙妥珠单抗联合免疫检查点抑制剂。(证据质量 3)	未达成共识
4	接受过 MMAE 为有效载荷的 ADC 药物治疗失败后的晚期尿路上皮癌患者,可选择使用含戈沙妥珠单抗的治疗方案。(证据质量 3)	未达成共识
5	顺铂耐受、HER2 过表达(IHC 2+/3+)的 MIBC 患者,新辅助治疗可选择使用含维迪西妥单抗的治疗方案。(证据质量 3)	未达成共识
6	顺铂不耐受且 HER2 低表达或不表达(IHC 1+/0)的 MIBC 患者,新辅助治疗可选择使用含维迪西妥单抗的方案。(证据质量 3)	未达成共识
7	卡介苗灌注治疗不耐受或治疗失败且 HER2 高表达(IHC 2+/3+)的高危 NMIBC 患者,可选择使用含维迪西妥单抗的治疗方案。(证据质量 3)	未达成共识
8	未接受新辅助治疗的 MIBC 患者,根治性膀胱切除术后病理提示 $\geq$ pT3 或 N+,辅助治疗可选择使用 ADC 单药或联合方案。(证据质量 3)	未达成共识
9	卡介苗灌注治疗不耐受或治疗失败的高危 NMIBC 患者,可选择使用 EV 进行膀胱灌注治疗。(证据质量 3)	未达成共识

1 共识解读

1.1 la/mUC 的二线及后线治疗

ADC 在 la/mUC 的二线及后线治疗中占据了重要的地位。中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南及 CSCO 尿路上皮癌诊疗指南均推荐维迪西妥单抗用于既往化疗失败的 HER2 表达的 la/mUC;对于既往化疗或免疫治疗失败的 la/mUC, CSCO 尿路上皮癌诊疗指南及 NCCN Bladder cancer(2024)推荐使用 EV;在三线治疗中,中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南、CSCO 尿路上皮癌诊疗指南、EAU MIBC(2023)和 NCCN Bladder cancer(2024)等推荐 ADC 作为 la/mUC 的治疗方案。目前多项 II 期和 III 期临床研究(RC48-C005/C009、EV-201/301/203 等)均证实,含铂化疗和(或)PD-1/L1 抑制剂治疗失败后,ADC 在二线及后线治疗不可切除的 la/mUC 中均具有较大的临床获益。但在临床研究证据相对缺乏的情况下,部分 ADC 的用药选择仍面临较大的争议,需进一步通过讨论形成共识,以协助临床决策。

1.2 维迪西妥单抗

2 项 II 期多中心单臂研究(RC48-C005 和 RC48-C009)结果表明,既往接受过 1 种及以上系统化疗失败后的 HER2 过表达(IHC 2+或 3+)局部晚期或转移性 UC 患者,维迪西妥单抗治疗的总体客观缓解率(objective response rate, ORR)为 50.5%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和生存期(overall survival, OS)分别为 5.9 个月和 14.2 个月;其安全性可控,最常见的治

疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)是外周感觉神经病变(68.2%)、白细胞减少(50.5%)、AST 升高(42.1%)和中性粒细胞减少(42.1%),有 54.2%的患者会出现 $\geq$ 3 级的 TRAEs,包括周围感觉神经病变(18.7%)和中性粒细胞减少症(12.1%)^[6]。鉴于维迪西妥单抗在既往接受过含铂化疗且 HER2 过表达(IHC 2+/3+)的 la/mUC 患者中已获得适应证且纳入医保,本次共识讨论会中,对于这部分患者,专家一致推荐使用含维迪西妥单抗的治疗方案,达成强共识。

对于含铂化疗失败,HER2 低表达或不表达(IHC 1+/0)的 la/mUC 患者,67%的专家赞成选择使用含维迪西妥单抗的治疗方案,未达成共识。主要原因考虑是样本例数太少,尚需进一步研究数据支持。19 例化疗失败的 HER2 阴性(IHC 0 或 1+)la/mUC 患者,维迪西妥单抗治疗的 ORR 为 26.3%,中位 PFS 和 OS 分别为 5.5 个月和 16.4 个月^[7]。另一项真实世界研究纳入 284 例中国尿路上皮癌患者,其中 100 例(38%)患者接受过维迪西妥单抗治疗,维迪西妥单抗中位治疗时间为 6.5 个月。在中位随访 44.1 个月时,HER2 表达(IHC 1+、2+、3+)患者 ORR 达到 54%,其中包括 67 例 IHC 1+患者,提示 HER2 表达这部分患者可从维迪西妥单抗治疗中获益^[8]。

1.3 戈沙妥珠单抗

戈沙妥珠单抗治疗含铂化疗和 PD-1/L1 抑制剂后进展的 la/mUC 患者的 ORR 为 27%,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)、PFS 和

OS 分别为 7.2、5.4 和 10.5 个月;安全性方面,107 例(94.7%)患者发生 TRAEs^[9]。对于不适合铂类化疗、经 PD-1/L1 抑制剂进展的 la/mUC 患者,戈沙妥珠单抗治疗的 ORR 为 32%,中位 PFS 和 OS 分别为 5.6 个月和 13.5 个月;最常见的 3 级及以上 TRAEs 包括中性粒细胞减少症(34%)、贫血(21%)、白细胞减少症(18%)等^[10]。因为 UGT1A1 基因型纯合型相对于野生型患者,3 级及以上不良反应、治疗中断发生率更高^[11-12],临床使用戈沙妥珠单抗时需注意 UGT1A1 基因型状态。然而,既往接受含铂化疗及免疫治疗的 la/mUC 患者应用戈沙妥珠单抗对比单药化疗治疗的 III 期临床(TROPiCS-04)最新结果表明未达到意向治疗人群 OS 的主要终点,导致戈沙妥珠单抗获用于先前接受过含铂化疗和抗 PD-(L)1 治疗的 la/mUC 患者的适应证被撤回。因此,本次共识讨论会未对含铂化疗和免疫治疗失败的 la/mUC 患者使用戈沙妥珠单抗的治疗方案进行讨论。

随着更多 ADC 获得尿路上皮癌适应证,如何在不同的 ADC 之间进行序贯使用已成为研究的热点。UNITE 研究显示,对于经 EV 治疗后的 84 例晚期尿路上皮癌患者,戈沙妥珠单抗治疗的 ORR 为 23%;亚组分析显示,既往在 EV 治疗获益[完全缓解(complete response, CR)/部分缓解(partial response, PR)/疾病稳定(stable disease, SD)]的患者中,戈沙妥珠单抗治疗的 ORR、中位 PFS 和 OS 分别为 24%、3.7 个月和 7.1 个月^[13]。因此,戈沙妥珠单抗在 EV 治疗失败的患者中可得到一定程度的获益,但尚未有其他 ADC 相关的序贯使用治疗研究,循证医学证据相对缺乏。在本次共识讨论会中,对于接受过 MMAE 为有效载荷的 ADC 药物治疗失败后的晚期尿路上皮癌患者,67%的专家赞成可选择使用含戈沙妥珠单抗的治疗方案,未达成共识。

1.4 维恩妥单抗(EV)

美国 FDA 于 2019 年 12 月加速批准 EV 用于既往接受过含铂化疗和 PD-1/L1 抑制剂治疗的 la/mUC 患者的后线治疗^[14]。该加速批准是基于 EV-201 队列 1 研究,对于既往接受过含铂化疗和 PD-1/L1 抑制剂治疗的晚期尿路上皮癌的患者,EV 治疗的 ORR 为 44%,其中 CR 率达 12%;中位 DOR、PFS 和 OS 分别为 7.6、5.8 和 11.7 个月^[15]。一项纳入 608 例曾接受含铂化疗且 PD-1/L1 抑制剂治疗进展的 la/mUC 患者的全球性 III 期 RCT(EV-301 研究)结果表明,EV 相对于标准化疗有更好的疗效结局,包括 ORR(41.3% vs 18.6%)、中位 PFS(5.55 个月 vs 3.71 个月)以及 OS(12.91 个月 vs 8.94 个月)^[16]。安全性方面,EV 组和标准化疗组的 3 级及以上 TRAEs 分别为

52.4%、50.5%,EV 治疗主要的 3 级及以上 TRAEs 包括斑丘疹(7.4%)、疲劳(6.48%)和外周感觉神经病变(5.1%)等。EV 中国桥接试验(EV-203)结果表明,对于既往接受过含铂化疗和 PD-1/L1 抑制剂治疗的 la/mUC 患者,EV 治疗的 ORR 为 37.5%,中位 PFS 为 4.67 个月,目前中位 OS 未达到^[17]。基于以上临床试验的结果,对于含铂化疗和免疫治疗失败的 la/mUC 患者,专家一致赞成可选择使用含 EV 的治疗方案,达成强共识。

EV 治疗顺铂不耐受、既往接受过 PD-1/L1 抑制剂治疗进展的尿路上皮癌患者的 ORR 达到 52%,其中 CR 率达 20%;中位 PFS 及 OS 分别为 5.8 个月及 14.7 个月^[18]。对于铂类不耐受且免疫治疗失败的 la/mUC 患者,专家一致赞成可选择使用含 EV 的治疗方案,达成强共识。

2 la/mUC 的一线治疗

2.1 维迪西妥单抗

在一项维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗治疗晚期尿路上皮癌患者的 Ib/II 期的临床研究(RC48-C014 研究)中,共纳入了 41 例患者,ORR 为 73.20%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 90.2%,中位 PFS 为 9.3 个月,中位 OS 为 33.1 个月,3 年的 OS 为 49.2%;在 HER2 IHC 3+、2+、1+、0 亚组中,ORR 分别为 80.0%、84.2%、64.3%和 33.3%;在 PD-L1 阳性(CPS $\geq$ 10)和阴性亚组中,ORR 分别为 68.0%和 78.6%^[19],提示 HER2 表达的患者更能从联合治疗中获益(76.0% vs 33.3%)。在一项真实世界研究中,维迪西妥单抗单药治疗或联合 PD-1/L1 抑制剂治疗 la/mUC 患者的 ORR 为 38.9%,HER2 表达(IHC 3+、2+、1+)的患者 ORR 分别为 60.0%、39.1%和 28.6%^[20]。维迪西妥单抗联合帕博利珠单抗治疗 HER2 表达的初治 la/mUC 患者(RC48G001)的研究显示 ORR 为 75%,其中 35%的患者实现 CR,且在 HER2 阳性和低表达的 la/mUC 患者中均可观察到响应,HER2 阳性组 ORR 为 66.7%,HER2 低表达组 ORR 为 78.6%^[21]。2024 年 ESMO Asia 报告了 RC48 单药治疗或联合免疫治疗 HER2 低表达和无表达的 la/mUC 的一项多中心真实世界回顾性研究,ORR 和 DCR 分别为 30.8%和 76.9%,中位 PFS 为 7.4 个月,中位 OS 为 13.8 个月,未观察到 4 级事件或治疗相关的死亡^[22]。目前维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗对比含铂化疗方案一线治疗 la/mUC 的 III 期确证性临床试验(RC48-C016)正在进行中。对于顺铂不耐受且 HER2 过表达(IHC 2+/3+)的 la/mUC 患者,专家一致赞成一线治疗可选择使用维迪西妥单抗或联合免疫检查点抑制剂,达成强共识;目前尚缺乏顺铂不耐受且 HER2 低表达或不表达(IHC 1+/0) la/mUC 患者的强相关研究证据支持,仅

59.6%的专家赞成一线治疗可选择使用维迪西妥单抗联合免疫检查点抑制剂,未达成共识。

2.2 戈沙妥珠单抗

戈沙妥珠单抗联合PD-1抑制剂一线治疗la/mUC的疗效和安全性也在探索中。一项I期研究中,戈沙妥珠单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单抗三药联合一线治疗顺铂不耐受的9例la/mUC患者,结果显示ORR达66.6%,中位PFS为8.8个月;3级及以上的TRAEs包括中性粒细胞减少(55.5%)、贫血(33.3%)、关节痛(11.1%)和淀粉酶/脂肪酶升高(11.1%)^[23]。鉴于该研究临床例数偏少,缺乏更高级别的循证医学证据支持,在本次共识讨论会议中,对于铂类不耐受的la/mUC患者,仅有33%的专家赞成一线治疗可选择使用戈沙妥珠单抗联合免疫检查点抑制剂,未达成共识。

2.3 EV

EV-103队列A和队列K初步证明了EV联合帕博利珠单抗在一线治疗顺铂不耐受的晚期尿路上皮癌患者中的有效性和安全性^[24-25]。EV-302是一项全球多中心的随机、对照研究,纳入了886例既往未经治疗的la/mUC患者,比较EV联合帕博利珠单抗与单独化疗的治疗效果,该研究结果显示,与化疗组相比,EV联合帕博利珠单抗组的PFS显著延长(12.5个月vs 6.3个月);OS显著延长(33.8个月vs 15.9个月);ORR显著升高(67.5%vs 44.2%)^[26]。在安全性方面,3级及以上TRAEs在EV联合帕博利珠单抗组和化疗组患者中的发生率分别为55.9%和69.5%^[26]。2024年ESMO Asia公布了EV-302队列中176例(联合治疗组94例,化疗组82例)亚洲患者的亚组分析结果,发现相对于一线标准化疗方案组,EV联合帕博利珠单抗组延长了患者的中位PFS,将疾病进展与死亡风险降低70%(NE vs 6.3个月,HR=0.30),对于中位OS,联合治疗组将死亡风险降低66%(HR=0.34),且具有更高ORR(72.2%vs 35.0%),数据均优于全球数据,提示亚洲地区的la/mUC患者在EV联合帕博利珠单抗的方案中有更显著的治疗获益^[27]。在本次共识讨论会议中,对于la/mUC患者,无论铂类是否耐受,83%的专家赞成一线治疗可选择使用EV联合免疫检查点抑制剂,达成共识。

3 可根治性切除的MIBC的治疗

3.1 新辅助治疗

对于适合顺铂治疗的MIBC,含顺铂化疗方案依然是标准治疗。对于不适合顺铂治疗的MIBC患者,目前缺乏标准新辅助治疗方案。ADC在这类患者的新辅助治疗中初见成效^[20]。2025年ASCO GU上一项维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗用于HER2表达MIBC围术期的临床研究(RC48-

C017),共纳入47例患者,结果显示在HER2表达人群的病理完全缓解(pathological-CR, pCR)为63.6%,病理降期(pathological-DS, pDS)率为75.8%,12个月无事件生存率(event-free survival, EFS)为90%,3级以上的治疗相关不良反应为27%^[28]。2022年ESMO Asia公布的Ib/II期研究(HOPE-03),已纳入6例患者,有4例已行疗效评估,临床完全缓解(clinical-CR, cCR)率为100%,其中3例为T0^[29]。一项MIBC患者接受新辅助维迪西妥单抗联合免疫治疗的多中心真实世界研究显示,38例(37.3%)患者达到CR,77例(75.5%)患者达到PR,1年DFS率为97.4%,且疗效不受HER2表达的影响^[30]。一项探索维迪西妥单抗联合吉西他滨作为MIBC的新辅助治疗方案展现了良好的疗效和安全性,共招募了20例患者,pCR率为56.3%,病理降期率($\leq$ pT1N0)为75%,ORR为100%(17/17)^[31]。本次共识讨论会中,对于顺铂不耐受且HER2过表达(IHC 2+/3+)的MIBC患者,94%的专家赞成新辅助治疗可选择使用含维迪西妥单抗的方案,达成强共识;目前尚缺乏顺铂耐受患者使用维迪西妥单抗的新辅助治疗研究证据,且基于顺铂的新辅助治疗方案能够让MIBC患者明显获益,因此对于顺铂耐受、HER2过表达(IHC 2+/3+)的MIBC患者,72%的专家赞成新辅助治疗可选择使用含维迪西妥单抗的治疗方案,未达成共识;而对于顺铂不耐受且HER2低表达或不表达(IHC 1+/0)的MIBC患者,目前缺乏相关循证医学证据,仅17.7%的专家赞成新辅助治疗可选择使用含维迪西妥单抗的方案,未达成共识。

EV-103研究的队列H探索了EV单药作为新辅助治疗顺铂不耐受的MIBC患者的抗肿瘤活性和安全性。该研究纳入22例MIBC患者(cT2~T4aN0M0),EV新辅助治疗的pCR率和pDS率分别为36.4%和50.0%;19例(86%)患者完成了全部3个周期的EV新辅助治疗并接受了手术,且没有因TRAEs导致的手术延迟^[32]。此外,EV-103队列L研究初步结果显示,对于既往未经治疗的MIBC患者,EV新辅助治疗的pCR率和pDS率分别为34.0%和42.0%;82.4%的患者完成手术,1例患者获得了cCR并选择不接受手术^[33]。对于顺铂不耐受的MIBC患者,78%的专家赞成新辅助治疗可选择使用含EV的方案,达成共识。

3.2 辅助治疗

基于CheckMate 274研究,纳武利尤单抗获得NMPA批准用于尿路上皮癌的辅助治疗,其中接受新辅助未达pCR的患者,辅助免疫治疗获益明显。对于HER2表达的MIBC患者,如果已经接受过新辅助治疗未达pCR的患者,选择含有维迪西妥单抗的辅助治疗方案是可行的。C005/C009/

C014 的研究显示,维迪西妥单抗单药具有较好抗肿瘤效果,且在联合 PD-1/L1 抑制剂的临床试验中显示了更长的 PFS。在安全性方面,维迪西妥单抗的 3/4 级不良事件发生率较低,使得患者通过辅助治疗,进一步降低了术后复发风险。因此,结合既往辅助化疗的周期数和已有注册在研研究干预方案,对于维迪西妥单抗的围术期应用,推荐的治疗时间不少于 3 个月。既往研究表明 HER2 过表达尿路上皮癌患者的预后更差^[34-35],且目前尚无标准的辅助治疗方案用于新辅助治疗后仍有高复发风险的尿路上皮癌患者。因此,对于已接受新辅助化疗联合或不联合免疫治疗,且 HER2 表达(IHC 1+/2+/3+)的 MIBC 患者,根治性膀胱切除术后病理提示 $\geq$ ypT2/N+,89%的专家赞成可选择使用含维迪西妥单抗的辅助治疗方案,达成共识。

对于 MIBC 未接受新辅助化疗的患者,传统选择辅助化疗作为治疗选择。由于目前缺乏这方面的循证医学证据,本次讨论会上,对于未接受新辅助治疗的 MIBC 患者,根治性膀胱切除术后病理提示 $\geq$ pT3 或 N+,44%的专家赞成辅助治疗可选择使用 ADC 单药或联合方案,未达成共识。

4 NMIBC 的治疗

对于高危 NMIBC 患者,经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)联合术后卡介苗(BCG)膀胱灌注是标准治疗方案。然而,对于不适合 BCG 治疗或 BCG 治疗失败且不适合进行根治性膀胱切除术的患者,寻找有效且适宜的膀胱保留治疗方案变得至关重要。

EV-104 研究(NCT05014139)是一项正在进行的 I 期、多中心、剂量递增和扩展的临床研究,其初步数据显示,膀胱内灌注 EV 125 mg 剂量时耐受良好,没有全身暴露的证据。在 125 mg 剂量下初步观察到抗肿瘤活性,4 例患者中有 3 例达到 CR^[36]。鉴于该临床研究病例数偏少,同时缺乏国内的研究数据支持和 EV 可及性等原因,在本次讨论会中,对于 BCG 灌注治疗不耐受或治疗失败的高危 NMIBC 患者,仅有 11%的专家赞成可选择使用 EV 进行膀胱灌注治疗,未达成共识。

对于不适合或拒绝接受根治性膀胱切除术的 NMIBC 患者,维迪西妥单抗的初步研究数据显示出良好的抗肿瘤疗效。回顾性研究显示,静脉输注维迪西妥单抗单药治疗或联合替雷利珠单抗治疗 19 例 NMIBC 患者,可使 73.7%的患者实现 CR, ORR 为 78.9%^[37]。2024 年 EAU 报道的 II 期临床研究显示,19 例 HER2 过表达(IHC 2+或 3+)的高危 NMIBC 患者,接受维迪西妥单抗单药或与替雷利珠单抗联合治疗,16 例(66.7%)患者达到 CR,8 例(33.3%)患者达到 SD^[38]。由于缺乏相关的大型前瞻性临床研究,因此对于 BCG 灌注治疗不耐受或治疗失败且 HER2 高表达(IHC 2+/3

+)的高危 NMIBC 患者,56%的专家赞成可选择使用含维迪西妥单抗的治疗方案,未达成共识。

5 ADC 安全管理

ADC 治疗期间可能出现的血液系统、消化系统、神经系统和皮肤黏膜系统等药物不良反应不容忽视^[39]。由于 ADC 中抗体与细胞毒药物的不同,各药物的不良反应谱之间存在差异,在进行 ADC 治疗前,患者应接受全面的系统评估,包括常规的体能状态、血液学指标、合并症及可能发生不良反应的靶器官功能状态,对于常见的不良反应,可以参考药物说明书进行相应处理,如果发生严重或者罕见的不良反应,建议通过开展多学科会诊进行处理。在本次共识讨论会议中,对于 ADC 治疗过程中出现 $\geq$ 3 级不良反应,89%的专家赞成应先暂停用药,通过多学科诊治,待不良反应恢复至 2 级以下,可考虑恢复用药,达成共识。

6 展望

ADC 作为尿路上皮癌治疗重要药物,在国内外开展了一系列的探索性研究,旨在探索新的应用场景。在一线治疗 mUC 方面,ADC 联合免疫治疗的多个 III 期临床研究正在开展(RC48-C016、DV-001、EV-302 等),目前结果显示治疗效果优于标准化疗,同时兼具可控的安全性。在 ADC 后线治疗 mUC 方面,多个关键 II/III 期临床研究(TROPiCS-04、EV-203、MRG002-010 等)也正在开展。在 ADC 新辅助/辅助治疗方面,有包括 EV-303/304/VOLGA/103 队列 L 和 RC48-C017/C-037 在内的重要 II/III 期临床研究在进行。在 NMIBC 辅助治疗方面,EV-104、RC48-C028 队列 2/C029 等多个 I/II 期的临床试验也正处于研究阶段。随着 ADC 相关临床研究结果的陆续公布,尿路上皮癌的治疗有望取得新的突破,期待 ADC 药物能够进一步提高中国尿路上皮癌患者的生存获益和生活质量。

执笔专家:何旺,覃涛,李锴文,谢锐辉(中山大学孙逸仙纪念医院)

共识牵头专家:黄健(中山大学孙逸仙纪念医院)

共识讨论、投票及审定专家(按姓氏汉语拼音为序):陈海戈(上海交通大学医学院附属仁济医院),韩苏军(中国医学科学院肿瘤医院),郝瀚(北京大学第一医院),何旺(中山大学孙逸仙纪念医院),胡海龙(天津医科大学第二医院),黄健(中山大学孙逸仙纪念医院),金百冶(浙江大学医学院附属第一医院),李宏召(中国人民解放军总医院),林天歆(中山大学孙逸仙纪念医院),盛锡楠(北京大学肿瘤医院),覃涛(中山大学孙逸仙纪念医院),王国良(北京大学第三医院),王少刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院),王增军(南京医科大学第一

附属医院),肖克峰(深圳市人民医院),许传亮(上海市第一人民医院),尧凯(中山大学附属肿瘤医院),张朋(四川大学附属华西医院),章小平(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] European Association of Urology. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines [J]. Eur Urol, 2024, 85(1): 17-31.
- [2] Audisio M, Buttigliero C, Turco F, et al. Metastatic urothelial carcinoma; have we take the road to the personalized medicine? [J]. Cells, 2022, 11(10): 1614.
- [3] 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.
- [4] Ungaro A, Tucci M, Audisio A, et al. Antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma: a new therapeutic opportunity moves from bench to bedside [J]. Cells, 2022, 11(5): 803.
- [5] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进 [J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2): 127-133.
- [6] Sheng X, Wang L, He Z, et al. Efficacy and safety of disitamab vedotin in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a combined analysis of two phase II clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(12): 1391-1402.
- [7] Xu HY, Sheng XN, Zhou L, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 4519.
- [8] Zhou L, Shao ZT, Liu YQ, et al. HER2 expression associated with clinical characteristics and prognosis of urothelial carcinoma in a Chinese population [J]. Oncologist, 2023, 28(8): e617-e624.
- [9] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(22): 2474-2485.
- [10] Petrylak DP, Tagawa ST, Jain RK, et al. Primary analysis of TROPHY-U-01 cohort 2, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in platinum (PT)-ineligible patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after prior checkpoint inhibitor (CPI) therapy [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6_suppl): 520.
- [11] Loriot Y, Petrylak DP, Rezazadeh A, et al. Safety analysis by *UGT1A1* status of TROPHY-U-01 cohort 1, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) who progressed after platinum (PT)-based chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4514.
- [12] Grivas P, Pouessel D, Park CH, et al. Primary analysis of TROPHY-U-01 cohort 3, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in combination with pembrolizumab (Pembro) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after platinum (PT)-based therapy [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6_suppl): 518.
- [13] Jindal T, Jiang C, Alhalabi O, et al. Biomarkers of response to sacituzumab govitecan (SG) and efficacy after treatment with enfortumab vedotin (EV) in advanced urothelial carcinoma (aUC): Analysis of the UNITE study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4572.
- [14] Center for Drug Evaluation and FDA grants accelerated approval to enfortumabvedotin-efv for metastatic urothelial cancer [EB/OL]. [2023-08-01]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-enfortumab-vedotin-efv-metastatic-urothelial-cancer>.
- [15] Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(29): 2592-2600.
- [16] Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 4516.
- [17] Li S, Shi Y, Dong H, et al. EV-203: Phase 2 trial of enfortumabvedotin in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma in China [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): e16574.
- [18] Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 872-882.
- [19] Zhou L, Yang KW, Zhang S, et al. Disitamab vedotin plus toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (RC48-C014): a phase I b/II dose-escalation and dose-expansion study [J]. Ann Oncol, 2025, 36(3): 331-339.
- [20] Chen MT, Yao K, Cao MM, et al. HER2-targeting antibody-drug conjugate RC48 alone or in combination with immunotherapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a multicenter, real-world study [J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(7): 2309-2318.
- [21] Galsky MD, Koshkin VS, Campbell MT, et al. 1967MO

- Preliminary efficacy and safety of disitamab vedotin(DV) with pembrolizumab(P) in treatment(Tx)-naive HER2-expressing, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma(la/mUC): RC48G001 cohort C[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35; S1138-S1139.
- [22] Wang D, Ni M, Wu Z, et al. 287P RC48-ADC alone or in combination with immunotherapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with HER2 low/null expression; a multicenter, real-world, retrospective study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35; S1515.
- [23] Jain RK, Yang YQ, Chadha J, et al. Phase I / II study of ipilimumab plus nivolumab combined with sacituzumab govitecan in patients with metastatic cisplatin-ineligible urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6_suppl): 521.
- [24] Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 22-31.
- [25] O'Donnell PH, Milowsky MI, Petrylak DP, et al. Enfortumab vedotin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(25): 4107-4117.
- [26] Powles T, Van Der Heijden MS, Loriot Y, et al. EV-302: Updated analysis from the phase 3 global study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab(EV+P) vs chemotherapy(chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma(la/mUC) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(5_suppl): 664.
- [27] Kikuchi E, van der Heijden MS, Valderrama BP, et al. 269O Enfortumab vedotin plus pembrolizumab(EV+P) vs chemotherapy(Chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma(la/mUC): Pan-Asian subgroup analysis from EV-302/KEYNOTE-A39[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35; S1507-S1508.
- [28] Sheng XN, Zhang CJ, Ji YP, et al. Neoadjuvant treatment with disitamab vedotin plus perioperative toripalimab in patients with muscle-invasive bladder cancer(MIBC) with HER2 expression; Updated efficacy and safety results from the phase II RC48-C017 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(5_suppl): 665.
- [29] Wen F, Lin TH, Liu JM, et al. A multi-center phase Ib/II study of RC48-ADC combined with tislelizumab as neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive locally advanced muscle-invasive urothelial bladder cancer(Hope-03)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_9): S1485.
- [30] Yan L, Hu J, Liu J, et al. Efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant disitamabvedotin combined immunotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer; A multi-center real-world study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(suppl_2): S1135-S1169.
- [31] Yang C, Huang H, Zeng X, et al. 1984P Efficacy and safety of disitamab vedotin combined with gemcitabine as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer; a multi-center, single-arm, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35; S1148.
- [32] Petrylak DP, Flaig TW, Mar N, et al. Study EV-103 cohort H; antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients(pts) with muscle invasive bladder cancer(MIBC) who are cisplatin-ineligible[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl): 435.
- [33] Sridhar S, O'Donnell PH, Flaig TW, et al. 2365MO study EV-103 cohort L: perioperative treatment w/enfortumab vedotin (EV) monotherapy in cisplatin(Cis)-ineligible patients(pts) w/muscle invasive bladder cancer(MIBC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34; S1203.
- [34] Helal DS, Darwish SA, Awad RA, et al. Immunohistochemical based molecular subtypes of muscle-invasive bladder cancer; association with HER2 and EGFR alterations, neoadjuvant chemotherapy response and survival[J]. *Diagn Pathol*, 2023, 18(1): 11.
- [35] Gandour-Edwards R, Lara PN Jr, Folkens AK, et al. Does HER2/neu expression provide prognostic information in patients with advanced urothelial carcinoma? [J]. *Cancer*, 2002, 95(5): 1009-1015.
- [36] Kamat AM, Steinberg GD, Inman BA, et al. Study EV-104: phase 1 study of intravesical enfortumab vedotin for treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer(NMIBC); trial in progress[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6_suppl): TPS582.
- [37] Li HZ, Hu HL, Niu YJ, et al. The efficacy and safety of antibody drug conjugate for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e16616.
- [38] Hu H, Guo S, Shen C, et al. TRUCE04: a Phase clinical trial of RC48 for High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer(HR-NMIBC)[J]. *Eur Urol*, 2024, 85; S1711.
- [39] 中国医疗保健国际促进交流会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会. 尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识(第1版)[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(8): 628-634.

(收稿日期: 2025-01-15)