

## • 病例报告 •

高级别浸润性膀胱癌在维迪西妥单抗新辅助治疗后  
行根治性膀胱切除术 1 例\*刘磊<sup>1</sup> 乐昶捷<sup>1</sup> 张远鹏<sup>1</sup> 车建强<sup>1</sup> 李侃<sup>1</sup> 蒋国松<sup>1</sup> 章小平<sup>1</sup>

**[提要]** 报道 1 例高级别浸润性膀胱癌在维迪西妥单抗新辅助治疗后行根治性膀胱切除术(RC)的治疗效果,探讨新辅助治疗对此类患者的临床意义。1 例 70 岁男性膀胱癌患者,因多支冠状动脉(冠脉)狭窄,需行冠脉旁路移植术(CABG),在 CABG 围手术期(3 个月内)暂时无法耐受 RC 手术。患者在局麻下行膀胱镜检查术,活检病理提示:高级别尿路上皮癌,HER2(2+),PD-L1(CPS=2)。综合考虑患者肿瘤的病理类型、免疫组化结果以及患者经济情况,对患者行维迪西妥单抗(RC48)新辅助治疗,CABG 术后 3 个月行 RC 手术。结果显示,患者在 CABG 术后 2 周开始行维迪西妥单抗新辅助治疗,每次 120 mg,每 2 周 1 次,共治疗 4 次,期间复查 2 次 CTU 显示肿瘤负荷明显缩小,达到部分缓解,疾病得到了有效控制。在 CABG 术后 3 个月,对患者行 RC 手术。术后病理检查提示膀胱高级别浸润性尿路上皮癌,T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>,切缘阴性。维迪西妥单抗为代表的抗体药物偶联物的新辅助治疗具有光明的前景,值得进一步探究。

**[关键词]** 膀胱癌;新辅助治疗;维迪西妥单抗;抗体药物偶联物

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.015

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标志码]** D

**A case report of high-grade muscle-invasive bladder cancer undergoing  
radical cystectomy after neoadjuvant therapy with RC48**LIU Lei YUE Changjie ZHANG Yuanpeng CHE Jianqiang LI Kan  
JIANG Guosong ZHANG Xiaoping

(Department of Urology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: JIANG Guosong; E-mail: jgs017@126.com

**Summary** We reported the efficacy of radical cystectomy (RC) after neoadjuvant therapy with RC48 for a case of high-grade muscle-invasive bladder cancer so as to explore the clinical significance of neoadjuvant therapy for this kind of patients. A 70-year-old male patient with bladder cancer underwent coronary artery bypass grafting (CABG) due to multiple coronary artery stenosis. During the perioperative period of CABG (within 3 months), RC was temporarily unable to be tolerated. Cystoscopy was performed under local anesthesia. Considering the pathological type of the tumor, the results of immunohistochemistry and the economic situation of the patient, the patient was treated with RC48 neoadjuvant therapy, and RC was performed three months after CABG. Then two weeks after CABG, the patient was treated with RC48 neoadjuvant therapy, 120mg each time, once every 2 weeks, for four times. During the period of RC48 therapy, two CTU reexamination showed the volume of tumor was significantly reduced, and the disease was effectively controlled. Three months after CABG, RC was performed. Postoperative pathological examination revealed high-grade muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, with negative surgical margins. As a conclusion, the neoadjuvant therapy with antibody-drug conjugations represented by RC48 shows a bright future, so it's worth further exploration.

**Key words** bladder cancer; neoadjuvant; RC 48; antibody-drug conjugate

膀胱癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内,膀胱癌发病率居恶性肿瘤的第

9 位,居男性恶性肿瘤的第 7 位(9.5/10 万),死亡率居恶性肿瘤的第 13 位<sup>[1]</sup>。2019 年全国肿瘤登

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82102787)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉,430022)

通信作者:蒋国松,E-mail:jgs017@126.com

引用本文:刘磊,乐昶捷,张远鹏,等.高级别浸润性膀胱癌在维迪西妥单抗新辅助治疗后行根治性膀胱切除术 1 例[J].临床泌尿外科杂志,2022,37(12):960-965. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.015.

记中心发布的数据显示,膀胱癌在中国发病率居恶性肿瘤的第 13 位,居男性恶性肿瘤的第 7 位(8.83/10 万)<sup>[2]</sup>。膀胱癌以尿路上皮癌最常见,占膀胱癌总数的 90% 以上,肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)占膀胱癌总数的 30%<sup>[3]</sup>,其进展快、易复发,预后较差。国内外指南推荐 MIBC 的治疗方式包括新辅助化疗、根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)、膀胱部分切除术、术后辅助化疗、保留膀胱综合治疗等。RC 是临床分期为 cT<sub>2</sub>~T<sub>4a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 的 MIBC 患者的标准治疗。为改善治疗效果,以顺铂为基石的新辅助化疗已广泛应用,采用新辅助化疗可降低 MIBC 的分期并延长总生存期(overall survival, OS),新辅助含顺铂的化疗方案可提高 5 年 OS 约 8%<sup>[4]</sup>。但由于患者高龄、ECOG 评分高、肾功能不良以及心理因素等原因,新辅助化疗在 MIBC 患者中的总体应用率偏低,仅约 19%<sup>[5]</sup>。免疫检查点抑制剂在膀胱癌的新辅助治疗领域显现出其潜力,但研究多为小样本研究,且长期临床数据有限,无法作为指导临床的循证证据。在未来的探索研究中,需要更多的 III 期临床研究来证实新辅助免疫治疗安全性、有效性及对生活质量的影响<sup>[6]</sup>。厄达替尼、Enfortumab Vedotin、戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)、维迪西妥单抗(RC48)等精准靶向治疗的涌现,为膀胱癌新辅助治疗提供了更多的替代选择方案。本文将结合病例及文献,探讨各种新辅助治疗方案在 MIBC 中的应用价值。

## 1 临床资料

患者,男,70 岁,因无痛性肉眼血尿于门诊彩超检查发现膀胱肿瘤 2.9 cm × 1.3 cm。住院后 CTU 检查示:膀胱壁增厚强化,考虑为肿瘤性病变,左侧输尿管膀胱壁内段受累可能。术前冠脉 CTA 检查发现冠状动脉(冠脉)呈粥样硬化性改变,造成前降支、回旋支、对角支以及右冠严重狭窄,CAD-RADS 4,钙化积分 1069.5,左室前壁心肌强化略减低,不除外心肌缺血可能。请心内科和心外科专家会诊后,考虑先行冠脉旁路移植术(CABG),CABG 术后患者需至少恢复 3 个月方可行 RC 手术。在此期间,选择何种方法进行新辅助治疗控制肿瘤进展对患者预后起到至关重要的作用。研究者团队对该患者行局麻下膀胱镜检查+取活检术,活检组织提示:高级别尿路上皮癌,HER2(2+),PD-L1(CPS=2)。综合考虑患者肿瘤的病理类型、免疫组化结果以及患者经济情况,对患者行维迪西妥单抗(RC48)新辅助治疗。

患者于我院心外科行 SV-RA、SV-LCX、SV-D1、LIMA-LAD 移植,在 CABG 术后半个月开始行 RC48 新辅助治疗,每次 120 mg,每 2 周 1 次,共

治疗 4 次,期间复查 2 次 CTU 显示肿瘤负荷明显缩小,达到部分缓解(图 1)。在 CABG 术后 3 个月,复查冠脉 CTA 提示桥血管未见明显管腔狭窄。与患者沟通下一步治疗方案,患者在最大限度经尿道膀胱肿瘤电切术联合同步放化疗(tri-modality therapy, TMT)和 RC 之间,选择了后者。RC 术后病理检查提示膀胱高级别浸润性尿路上皮癌,癌组织侵及膀胱壁固有深肌层(外 1/2 层),癌周查见神经侵犯,未见脉管内侵犯,盆腔淋巴结未见转移,前列腺尿道切缘、双侧输尿管切缘、精囊切缘、输精管切缘未见癌组织累及。此外在前列腺标本中检出前列腺腺泡腺癌(术前 tPSA 3.7 μg/L),Gleason 评分:3+4=7 分,癌组织累及前列腺双侧叶,肿瘤占送检前列腺组织 10%,前列腺手术切缘阴性(图 2)。

患者采取回肠通道术进行尿流改道,术后 1 个月拔除体内单 J 管后复查 CTU 提示膀胱癌术后改变,双肾轻度积水,盆腔及腹膜后未见肿大淋巴结。

## 2 讨论

在一项涉及 3005 例患者的 11 项临床试验的荟萃分析中,基于顺铂的多药新辅助化疗能够改善膀胱癌 5 年 OS 和无病生存率(disease-free survival, DFS)(分别为 5% 和 9%)<sup>[7]</sup>。基于前期临床研究,新辅助化疗后 RC 是第 1 类推荐。听力丧失或神经病变、工作状态不佳或肾功能不全的患者可能不适合采用顺铂为基础的化疗。如果不能给予以顺铂为基础的化疗,则不建议新辅助化疗。卡铂没有显示出生存效益,不应在围手术期替代顺铂,单纯膀胱切除术对这些患者是一种合适的选择<sup>[6]</sup>。根据 VESPER 临床试验结果,ddMVAC 是肌层浸润膀胱癌围手术期治疗的首选方案,另外 GC 作为肌层浸润膀胱癌的新辅助治疗有效且耐受性更好<sup>[8-12]</sup>。尽管一些研究报告显示,在病理反应、无进展生存时间(progression-free survival, PFS)等方面,ddMVAC 优于 GC 方案,但 GC 方案在三级以上不良反应(包括消化道反应、贫血等)发生率上优于 ddMVAC 方案<sup>[13-14]</sup>。一项荟萃分析显示,与 GC 相比,ddMVAC 新辅助治疗的病理完全缓解率(pCR)和 OS 显著更高<sup>[15]</sup>。我国 2021 年 CUA 膀胱癌指南以及 2022 年卫健委膀胱癌指南,均推荐对 T<sub>2-4a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 的膀胱癌行顺铂为基础的新辅助化疗,然后进行 RC, ddMVAC 和 GC 都是可选择的方案<sup>[2,16]</sup>。

在新辅助免疫治疗方面,目前在一些 II 期临床试验中 PD-1/PD-L1 抑制剂在膀胱癌的新辅助治疗领域显现出其潜力,但研究多为小样本研究,无法作为指导临床的循证证据,需要更多的 III 期临床研究来证实新辅助免疫治疗安全性、有效性及生活

质量的影响。目前具有代表性的几项研究包括：PURE-01(Ⅱ期临床试验)中,114 例 MIBC 患者,在 RC 前接受 Pembrolizumab 新辅助免疫治疗 3 周期,结果显示 pCR 达到 37%,病理降期率为 55%。此外 PD-L1 综合阳性评分(CPS)和肿瘤突变负荷(TMB)对治疗反应性有一定提示作用<sup>[17]</sup>。ABACUS(Ⅱ期临床研究)中,95 例不符合使用顺铂化疗条件的 MIBC 患者接受 Atezolizumab 新辅

助免疫治疗 2 周期,结果显示 pCR 达到 31%,PD-L1(+)患者的 pCR 为 37%,PD-L1(-)患者的 pCR 为 24%<sup>[18]</sup>。几项临床研究均显示了较好的安全性和耐受性。KEYNOTE-905(Ⅲ期临床研究)计划招募 610 例患者,按照 1:1 分组,实验组进行 3 周期新辅助免疫治疗+RC+12 周期辅助免疫治疗,对照组单纯进行 RC,CPS $\geq$ 10 或 $<$ 10 作为分层条件,临床试验正在进行中<sup>[19]</sup>。



图 1 患者 CTU 显示

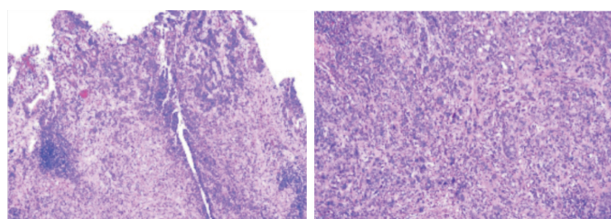


图 2 患者术后病理切片

在新辅助免疫联合治疗方面,免疫治疗联合化疗的临床试验中 HCRN GU14-188(Ⅰb/Ⅱ期临床试验)显示 Pembrolizumab 联合 GC 方案,pCR 达到 44.4%<sup>[20]</sup>。BLASST-1(Ⅱ期临床研究)显示 Nivolumab 联合 GC 方案,pCR 达到 35%<sup>[21]</sup>。SAKK 06/17(Ⅱ期临床研究)显示 Durvalumab 联合 GC 方案,pCR 达到 33%<sup>[22]</sup>。但以上几项研究长期临床随访数据有限,目前难以判断患者在 OS、PFS 等方面能够获益。KEYNOTE-905/EV-303(Ⅲ期临床研究)旨在比较 RC、RC 联合 Pembrolizumab 新辅助、RC 联合 Pembrolizumab+Enfortumab vedotin 新辅助这 3 种治疗策略,研究终点包括 pCR、病理降期率、OS、DFS 等,试验目前正在进行中<sup>[23]</sup>。

在新辅助联合免疫治疗方向,Durvalumab 联合 Tremelimumab 新辅助治疗的临床试验中 24 例 RC 手术患者 pCR 达到 37.5%,58%患者术后病理降到 T<sub>1</sub> 或以下<sup>[24]</sup>。Nivolumab 联合 Ipilimumab 新辅助治疗的临床试验中,23 例 RC 手术患者 pCR 达到 46%,58%患者治疗后无残留浸润性癌(pCR 或 pTisN<sub>0</sub>/pT<sub>a</sub>N<sub>0</sub>)<sup>[25]</sup>。

新型精准靶向药物的问世,为膀胱癌的治疗提供了新的思路,国内外各大指南推荐 FGFR 抑制剂和抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)可作为局部晚期或转移性膀胱癌的三线治疗。厄达替尼是一种泛 FGFR 抑制剂,目前已在了一项全球开放标签Ⅱ期临床试验中对 99 例 FGFR 改变患者进行了评估,这些患者之前接受过化疗或顺铂不耐受/不敏感,客观缓解率(objective response rate, ORR)达到 40%(95%CI:31%~50%),其中 CR 率为 3%,PR 率为 37%。在之前接受过免疫治疗的患者中,ORR 达到 59%。目前数据显示中位 PFS 为 5.5 个月,中位 OS 为 13.8 个月。基于这些数据,FDA 已批准厄达替尼用于在铂基化疗期间或化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌伴 FGFR3 或 FGFR2 易感基因改变的患者<sup>[26-27]</sup>。

ADC 是新一代的以大分子为载体的靶向药物,由抗体和小分子细胞毒药物(载荷毒素)通过连接子形成偶联物,利用抗体的靶向性,特异性识别靶细胞表面的抗原,经由网格蛋白介导的内吞作用进入细胞,通过裂解或酶解的方式,释放细胞毒药物,达到杀伤靶细胞的目的。

Enfortumab vedotin(EV)是靶向 nectin-4 的 ADC 类药物。EV201(Ⅱ期临床研究)显示接受过化疗和免疫治疗的患者,队列 1 接受 EV 单药治疗作为三线治疗,ORR 为 44%,CR 为 12%<sup>[28]</sup>;队列 2 化疗不耐受,接受过免疫治疗的患者,接受 EV 单药作为二线治疗,ORR 为 52%,CR 为 20%<sup>[29]</sup>。EV301(Ⅲ期临床研究)显示接受过化疗和免疫治疗的患者,EV 比单药化疗方案(多西他赛、紫杉

醇、长春氟宁等)中位 OS 延长 4 个月<sup>[30]</sup>。EV103 (II 期临床研究)显示 EV 联合 Pembrolizumab 治疗化疗不耐受局部晚期或转移性膀胱癌, ORR 达到 73.3%, CR 为 15.6%<sup>[31]</sup>。基于以上研究数据, FDA 批准 EV 可作为局部晚期或转移性膀胱癌化疗和免疫治疗后三线治疗和化疗不耐受免疫治疗后二线治疗。

戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)是另一种靶向 Trop-2 的 ADC 药物。TROPHY-U-01 (II 期临床研究)显示接受过化疗和免疫治疗的局部晚期或转移性膀胱癌患者,应用 SG 单药 ORR 达到 27%, 77% 出现靶病灶缩小<sup>[32]</sup>。基于此研究, FDA 批准 SG 可作为局部晚期或转移性膀胱癌化疗和免疫治疗后三线治疗选择。

维迪西妥单抗(RC48)是一种靶向 HER2 的 ADC 药物。RC48-C005 (II 期临床研究)显示既往至少接受一线系统治疗、且 HER2 阳性(IHC 3+ 或 2+)的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者, RC48 单药治疗的 ORR 达到 51.2%, 中位 PFS 和 OS 分别达到 6.9 个月和 13.9 个月<sup>[33]</sup>。RC48-C009 (II 期临床研究)显示既往化疗失败的 HER2 过表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌, RC48 单药治疗 ORR 达到 50.0%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 76.6%<sup>[34]</sup>。RC48-C014 (II 期临床研究)2022 ASCO GU 更新数据显示, 不限 HER2 表达, RC48 联合特瑞普利单抗治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌, ORR 71.8%, CR 8%, DCR 96.7%。分层 ORR 显示: HER2 (3+) 100%, HER2 (2+) 77.8%, HER2 (1+) 66.7%, HER2 (0) 50%<sup>[35]</sup>。基于以上临床研究, 美国食品药品监督管理局(FDA)与中国国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)均授予 RC48“突破性疗法认定”。

目前, 新型精准靶向药物在局部晚期或转移性尿路上皮癌中治疗效果令人振奋, 顺铂不耐受/不敏感/化疗失败的晚期尿路上皮癌(UC)患者中的疗效和安全性已被认可, 但将其用于新辅助领域效果如何, 目前国际上正在开展的研究不多。在 2022 年 ASCO GU 大会口头报告专场, 研究者首次公布了 EV103 (II 期临床研究)队列 H 的研究结果, 将 EV 用于不适合顺铂新辅助化疗的膀胱癌患者, pCR 达到 36.4%, 病理降期率达 50.0%, 无患者因 EV 治疗出现手术延误<sup>[36]</sup>。因此我们认为新型精准靶向药物也是新辅助治疗的一个可考虑的治疗选择。

综合以上的研究证据, 本例患者的新辅助治疗考虑有 4 类药物选择: ①铂类化疗; ②免疫治疗或免疫联合治疗; ③厄达替尼治疗; ④ ADC 类药物治

疗。铂类化疗副反应相对较大, 且疗程时间固定, CABG 术后短期内, 考虑患者心肺功能尚未完全恢复, 体能营养状态欠佳, 对化疗耐受性不佳, 因此该患者新辅助化疗方案不是最佳选择。免疫治疗总体安全, 但患者处在 CABG 围手术期, 免疫性心肌炎一旦发生, 可能危及患者生命; 且患者 CPS 评分不高(<10), 受益相对不确切。厄达替尼尚未在国内批准上市, 仅在临床试验中用于合并 FGFR2/3 基因改变的局部晚期或转移性尿路上皮癌, 该患者不满足入组条件, 故该治疗方案不可及。因此我们的治疗选择只剩下 ADC 药物。截至 2022 年 2 月, 全球已上市 ADC 药物共 14 种, 目前国内上市仅 4 种。国内外指南推荐用于尿路上皮癌的 ADC 药物有 3 种<sup>[37]</sup>; 其中包括 1 种(RC48)被 CSCO2021 指南以及 CUA2022 指南推荐用于局部晚期及转移性尿路上皮癌, 并且该药物国内已上市; 而 NCCN, EAU 两大指南推荐的 EV 和 SG 国内还未上市, 也没有可及的两种药用于新辅助治疗的临床试验可以参加。因此该患者最终选择了 RC48 作为新辅助用药。

通过查阅相关文献, 目前尚无 RC48 作为膀胱癌新辅助治疗的相关文献报道, 本例患者在 RC48 新辅助治疗 4 个周期后, 出现了病灶缩小, CABG 围手术期有效地控制了肿瘤进展。围手术期后, 与患者及家属充分沟通后, 患者在 RC 和保膀胱综合治疗中选择了 RC, 对患者行 RC 手术, 治疗效果满意, 远期治疗效果仍需长期随访。在局部晚期和转移性尿路上皮癌中, RC48 作为一线/二线/三线全身系统治疗的效果已在临床试验中得到初步证实。但在新辅助领域, 还未见相关应用的报道, 本文作为病例报告, 在 1 例特殊的患者中率先尝试了 RC48 作为新辅助治疗的方法, 效果满意, 希望该结果能为 RC48 治疗适应证前移, 提供一定依据。同时该结果也提示出 RC48 单药或联合疗法作为尿路上皮癌新辅助治疗未来可期。患者术后病理检查提示膀胱左侧壁近三角区可见 1.7 cm × 1.3 cm 的溃疡区, 由于患者在 RC 之前仅进行过局麻下取活检, 而局麻膀胱镜下所见病变区主要为隆起性病变, 因此考虑溃疡性改变为 RC48 新辅助治疗后反应, 其病理改变的机制有待进一步深入研究。我们期待未来在膀胱癌新辅助治疗方面, 能出现更多精准靶向药物领域的大规模多中心随机对照研究, 为患者个体化选择新辅助治疗方案提供更多依据, 开启膀胱癌精准治疗的新篇章。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-inva-

- sive bladder cancer(tat1 and carcinoma in situ)-2019 update[J]. *Eur Urol*,2019,76(5):639-657.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 膀胱癌诊疗指南(2022年版)
- [3] Nielsen ME, Smith AB, Meyer AM, et al. Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States:1988 to 2006[J]. *Cancer*,2014,120(1):86-95.
- [4] Witjes JA. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. *Eur Urol*,2021,79:82-104.
- [5] Hanna N, Trinh QD, Seisen T, et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the current real world setting in the USA[J]. *Eur Urol Oncol*,2018,1(1):83-90.
- [6] 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.
- [7] Advanced Bladder Cancer(ABC)Meta-analysis Collaboration. 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.
- [8] Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder:a retrospective experience[J]. *Cancer*,2008,113(9):2471-2477.
- [9] Sherif A. Re:Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with resectable bladder carcinoma[J]. *Int Braz J Urol*,2007,33(6):840-841.
- [10] Khaled HM, Shafik HE, Zabhloul MS, et al. Gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for invasive transitional and squamous cell carcinoma of the bladder: effect on survival and bladder preservation[J]. *Clin Genitourin Cancer*,2014,12(5):e233-240.
- [11] Niedersüss-Beke D, Puntus T, Kunit T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in patients with locally advanced bladder cancer[J]. *Oncology*,2017,93(1):36-42.
- [12] Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol*,2013,189(5):1682-1686.
- [13] Pfister C. 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*,2022,40:2013-2022.
- [14] 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.
- [15] Chung DY. Comparison of oncologic outcomes of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin(ddMVAC) with Gemcitabine and Cisplatin(GC) as neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*,2021, doi: 10.3390/cancers13112770(2021).
- [16] 中华医学会泌尿外科分会. 中国膀胱癌诊断治疗指南(2021版).
- [17] Chang SS. Re: Surgical safety of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection following neoadjuvant pembrolizumab in patients with bladder cancer: prospective assessment of perioperative outcomes from the PURE-01 Trial[J]. *J Urol*,2020,204(5):1094-1095.
- [18] Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Publisher Correction: Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial[J]. *Nat Med*,2020,26(6):983.
- [19] Galsky MD. Phase III study of perioperative pembrolizumab(pembro) plus cystectomy versus cystectomy alone in cisplatin-ineligible patients(pts) with muscle-invasive bladder cancer(MIBC); KEYNOTE-905[J]. *J Clin Oncology*,2020,38:TPS593-TPS593.
- [20] Hoimes CJ. Phase Ib/II neoadjuvant(N-) pembrolizumab(P) and chemotherapy for locally advanced urothelial cancer(laUC): Final results from the cisplatin(C)-eligible cohort of HCRN GU14-188[J]. *J Clin Oncology*,2020,38:5047-5047.
- [21] Gupta S. Results from BLASST-1(Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer(MIBC) undergoing cystectomy[J]. *J Clin Oncol*,2020,38:439-439.
- [22] Cathomas R. Safety and efficacy of perioperative cisplatin/gemcitabine(cis/gem) and durvalumab(durva) for operable muscle-invasive urothelial carcinoma(MIUC); SAKK 06/17[J]. *J Clin Oncol*,2021,39:430-430.
- [23] Galsky MD, Hoimes CJ, Necchi A, et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303[J]. *Future Oncol*,2021,17(24):3137-3150.
- [24] Gao J. Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in

- patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma [J]. *Nat Med*, 2020, 26: 1845-1851.
- [25] 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.
- [26] Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; long-term follow-up of a phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 248-258.
- [27] Franza A, Pirovano M, Giannatempo P, et al. Erdafitinib in locally advanced/metastatic urothelial carcinoma with certain FGFR genetic alterations [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(19): 2455-2464.
- [28] Chang E, Weinstock C, Zhang L, et al. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 922-927.
- [29] Yu EY. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22: 872-882.
- [30] Powles T. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1125-1135.
- [31] Rosenberg JE. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 441-441.
- [32] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-label study of sacituzumab govitican in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22): 2474-2485.
- [33] Sheng X. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 43-51.
- [34] Sheng X. An open-label, single-arm, multicenter, phase II study of RC48-ADC to evaluate the efficacy and safety of subjects with HER2 overexpressing locally advanced or metastatic urothelial cancer (RC48-C009) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4584-4584.
- [35] Zhou L. Study RC48-C014: Preliminary results of RC48-ADC combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 515-515.
- [36] Petrylak DP. Study EV-103 Cohort H: Antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer who are cisplatin-ineligible [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 4582-4582.
- [37] 李博乐. 肿瘤抗体药物偶联物的研发进展和挑战 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49: 850-857.

(收稿日期: 2022-10-10)