

• 论著—临床研究 •
肿 瘤维迪西妥单抗对比 GC 方案联合免疫治疗在膀胱癌
保膀胱治疗中的疗效和安全性分析*阮中天^{1,2} 林云知^{1,2,3} 柯志滨^{1,2,3} 方时兴^{1,2} 陈少豪^{1,2,3} 陈烨辉^{1,2,3}
陈东宁^{1,2,3} 薛学义^{1,2,3,4} 魏勇^{1,2,3} 许宁^{1,2,3,4}

[摘要] 目的:评估真实世界中维迪西妥单抗对比吉西他滨/顺铂(Gemcitabine/Cisplatin,GC)方案联合免疫治疗在膀胱癌保膀胱治疗中的疗效和安全性。方法:本研究是单中心真实世界的回顾性研究,连续纳入 2023 年 3 月—2024 年 3 月于福建医科大学附属第一医院接受维迪西妥单抗联合免疫治疗和 GC 方案联合免疫治疗的 33 例膀胱癌患者的临床资料,分为 A 组(维迪西妥单抗联合免疫治疗)和 B 组(GC 方案联合免疫治疗)。治疗后行影像学检查及二次根治性经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)评估靶病灶变化情况。对比分析 2 组患者的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率、病理降期率、保膀胱率及预后情况,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 21 例患者,其中 16 例选择保膀胱方案,5 例选择膀胱根治切除术,中位随访时间 9 个月;B 组共纳入 12 例患者,其中 5 例选择保膀胱方案,7 例选择膀胱根治切除术,中位随访时间 6 个月。A 组 pCR 率为 52.4%(11/21),B 组的 pCR 率为 16.7%(2/12),差异有统计学意义($P=0.047$);A 组的病理降期率为 81.0%(17/21),B 组的病理降期率为 58.3%(7/12),差异无统计学意义($P=0.159$)。A 组的保膀胱率为 76.2%(16/21),B 组的保膀胱率为 41.7%(5/12),差异无统计学意义($P=0.055$)。维迪西妥单抗联合免疫治疗常见的 AEs 包括高甘油三酯血症 14 例(66.7%)、血糖升高 12 例(57.1%)、肾功能减退 10 例(47.6%)等,其中 3~4 级 AEs 3 例(14.3%)。GC 方案联合免疫治疗常见的 AEs 包括贫血 7 例(58.3%)、白细胞减少 6 例(50.0%)、肾功能减退 5 例(41.7%)、AST 升高 5 例(41.7%)等,其中 3~4 级 AEs 2 例(16.7%)。结论:在膀胱癌治疗中,维迪西妥单抗联合免疫治疗较传统的 GC 方案联合免疫治疗具有更高的 pCR 率,病理降期率和保留膀胱率相仿,严重不良反应发生率低,且经治疗明显好转,在 HER-2 阴性的患者中亦有较好疗效。

[关键词] 膀胱癌;维迪西妥单抗;吉西他滨/顺铂方案;免疫治疗;保膀胱治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.012

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of Disitamab Vedotin compared with GC regimen
combined with immunotherapy in the bladder-preserving
treatment of bladder cancerRUAN Zhongtian^{1,2} LIN Yunzhi^{1,2,3} KE Zhibin^{1,2,3} FANG Shixing^{1,2} CHEN Shaohao^{1,2,3}
CHEN Yehui^{1,2,3} CHEN Dongning^{1,2,3} XUE Xueyi^{1,2,3,4} WEI Yong^{1,2,3} XU Ning^{1,2,3,4}

(¹Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, 350005, China; ²Department of Urology, National Region Medical Center, Binhai Campus of the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University; ³Institute of Urology, Fujian Medical University; ⁴Fujian Key Laboratory of Precision Medicine for Cancer)

Corresponding author: XU Ning, E-mail: drxun@fjmu.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of Disitamab Vedotin compared with Gemcitabine/

*基金项目:福建省自然科学基金(No:2021J01219);福建医科大学启航基金项目(No:2021QH1075)

¹福建医科大学附属第一医院泌尿外科(福州,350005)

²福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心泌尿外科

³福建医科大学泌尿外科研究所

⁴福建省肿瘤精准诊疗重点实验室

通信作者:许宁, E-mail: drxun@fjmu.edu.cn

引用本文:阮中天,林云知,柯志滨,等.维迪西妥单抗对比 GC 方案联合免疫治疗在膀胱癌保膀胱治疗中的疗效和安全性分析[J].临床泌尿外科杂志,2024,39(11):1000-1007. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.012.

Cisplatin(GC) regimen combined with immunotherapy in the bladder-preserving treatment of bladder cancer in the real-world setting. **Methods:** This single-center retrospective study included 33 bladder cancer patients treated between March 2023 and March 2024 at the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. Patients received either Disitamab Vedotin combined with immunotherapy(Group A) or GC regimen combined with immunotherapy(Group B). Post-treatment imaging evaluations and secondary rigorous radical transurethral resection of bladder tumor(TURBT) at the original tumor site were performed to assess changes in target lesions. Pathological complete response(pCR), pathological downstaging rate, bladder preservation rate, and prognosis were compared between the two groups. Adverse events(AEs) during treatment were also evaluated. **Results:** Group A included 21 patients, with 16 opting for bladder-preserving treatment and 5 undergoing radical cystectomy, with an average follow-up of 9 months. Group B included 12 patients, with 5 opting for bladder preservation and 7 undergoing radical cystectomy, with an average follow-up of 6 months. The pCR rate was 52.4%(11/21) in Group A and 16.7%(2/12) in Group B($P=0.047$). Pathological downstaging rates were 81.0%(17/21) in Group A and 58.3%(7/12) in Group B($P=0.159$). Bladder preservation rates were 76.2%(16/21) in Group A and 41.7%(5/12) in Group B($P=0.055$). Common AEs during Disitamab Vedotin combined with immunotherapy included hypertriglyceridemia in 14 cases(66.7%), hyperglycemia in 12 cases(57.1%), and renal dysfunction in 10 cases(47.6%), with grade 3–4 AEs in 3 cases(14.3%). Common AEs during GC regimen combined with immunotherapy included anemia in 7 cases(58.3%), leukopenia in 6 cases(50.0%), renal dysfunction in 5 cases(41.7%), and AST elevation in 5 cases(41.7%), with grade 3–4 AEs in 2 cases(16.7%). **Conclusion:** In bladder cancer treatment, Disitamab Vedotin combined with immunotherapy showed higher pCR rate compared to the traditional GC regimen combined with immunotherapy, similar pathological downstaging rate and bladder preservation success rate, lower incidence of severe adverse reactions, and significant therapeutic improvement, even in HER-2 negative patients.

Key words bladder cancer; Disitamab Vedotin; Gemcitabine/Cisplatin regimen; immunotherapy; bladder preservation treatment

膀胱癌是泌尿系统中常见的恶性肿瘤之一,对人类寿命和生活质量造成严重影响^[1]。在膀胱癌中,人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor2,HER-2)的过表达与肿瘤的发展和进展密切相关^[2]。针对 HER-2 的靶向治疗策略近年来得到广泛关注,尤其是新型抗体偶联药物(antibody drug conjugates,ADC)维迪西妥单抗,已在局部晚期或转移性膀胱癌患者中证实具有良好的疗效和安全性^[3-5]。最新的研究显示,维迪西妥单抗与免疫治疗联合应用可以协同促进治疗效果。然而,目前国内尚缺乏 ADC 联合免疫治疗在膀胱癌的保膀胱治疗的研究报告。

本研究旨在分析真实世界中维迪西妥单抗联合免疫治疗对比吉西他滨/顺铂(Gemcitabine/Cisplatin,GC)方案联合免疫治疗在膀胱癌的保膀胱治疗中的疗效和安全性,回顾性纳入 2023 年 3 月—2024 年 3 月于福建医科大学附属第一医院接受 ADC 联合免疫治疗和 GC 方案联合免疫治疗的 33 例膀胱癌患者的临床资料,包括高危非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)、极高危 NMIBC 以及肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC),探讨其疗效和不良反应,为维迪西妥单抗联合免疫治疗在膀胱癌的保膀胱治疗中的应用提供更多实证数据和临床指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续性纳入 2023 年 3 月—2024 年 3 月于福建医科大学附属第一医院泌尿外科接受 ADC 或 GC 方案联合免疫治疗的膀胱癌患者。纳入标准:①经过诊断性电切确诊为尿路上皮癌;②未曾接受过全身系统治疗;③符合实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1)可测量病灶的要求;④超声、CT、多参数 MRI、PET-MRI 等影像学检查未显示远处转移;⑤临床分期为高危或极高危 Tis、Ta、T1N0M0 以及 T2~4N0M0 期;⑥未合并其他恶性肿瘤;心、肝、肾功能未受到严重损害;⑦美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 分。排除标准:①既往接受过其他靶向药物或免疫药物治疗;②合并其他恶性肿瘤;③存在严重的系统性疾病;④中途退出治疗或失访,临床及病理资料不全。根据治疗方式分为 A 组(维迪西妥单抗联合免疫治疗)和 B 组(GC 方案联合免疫治疗)。随访收集患者基本信息年龄、性别、ECOG 评分、临床 TNM 分期、肿瘤级别。本研究已获得福建医科大学附属第一医院伦理委员会批准(No:[2015]084-2)。

1.2 方法

A 组:维迪西妥单抗 120 mg 静脉输注,每 2 周

为 1 周期,共 3 周期。B 组:吉西他滨联合顺铂,方案为吉西他滨 $1\,000\text{ mg/m}^2$ 第 1、8 天,顺铂 70 mg/m^2 第 2 天,静脉输注,每 3 周为 1 个周期,共 3 个周期。联合免疫治疗包括:特瑞普利单抗注射液 240 mg 静脉输注;替雷利珠单抗注射液 200 mg 静脉输注;帕博利珠单抗注射液 200 mg 静脉输注,每 3 周为 1 个周期,共 3 个周期。

1.3 疗效判定及不良反应评估

维迪西妥单抗或 GC 方案联合免疫治疗期间如出现疾病进展,则直接手术治疗;如未出现进展,则在末次用药结束后 2~3 周内行在原肿瘤位置严格的二次根治性经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)评估疗效。

病理完全缓解(pathological complete response, pCR)指在原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT 后,病理学检查未发现残留癌细胞。完成维迪西妥单抗或 GC 方案联合免疫治疗的膀胱癌治疗预定周期后,进行多参数 MRI 或 PET-MRI 检查,参考基线影像学资料对靶病灶的变化情况进行评估。根据 RECIST v1.1 标准进行疗效判定,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。主要评价指标为客观缓解(完全缓解+部分缓解)和疾病控制(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)。

临床完全缓解(clinical complete resection, cCR)定义为维迪西妥单抗或 GC 方案联合免疫治疗后在原肿瘤位置进行严格的二次根治性 TURBT,病理结果显示无肿瘤且多参数 MRI 或 PET-MRI 显示无局部肿瘤、无淋巴结或远处转移证据。

在每个治疗周期开始前,对上一个周期的不良反应进行评估。统计本研究中 A 组和 B 组所有患者治疗期间发生的治疗相关不良事件(adverse events, AEs)。免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的评估遵循 2023 年中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关毒性指南^[6],每 3 周复查血常规、生化指标、凝血功能、尿常规、粪便常规、皮质醇激素水平、甲状腺功能、心肌损伤标志物、心电图等项目。分级标准按照美国卫生及公共服务部发布的 AEs 通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版对 AEs 进行分级。

1.4 HER-2 检测

根据《中国尿路上皮癌 HER-2 检测临床病理专家共识》^[7]及 HER-2 相关临床研究^[4,8],病理实验中心通过免疫组化染色,检测 2 组患者治疗前的肿瘤组织标本,评估 HER-2 的表达水平,分为(0)、(+)、(++)、(+++);其中 HER-2(+++)(+++)定义为阳性表达,HER-2(0)、(+)定义为阴性表达。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征

截至 2024 年 3 月 31 日,共纳入 33 例患者,其中 A 组 21 例, B 组 12 例。A 组:男 16 例,女 5 例;平均年龄为 (65.0 ± 10.1) 岁;肿瘤临床 T 分期为 Tis、Ta、T₁ 期 14 例, T₂ 期 4 例, T₃ 期 3 例, T₄ 期 0 例;电切病理结果显示低级别尿路上皮癌 5 例,高级别尿路上皮癌 16 例;免疫组织化学染色结果显示 HER-2 为(0)、(+)、(++)、(+++)的患者分别为 0、5、10、6 例。B 组:男 9 例,女 3 例;平均年龄为 (61.8 ± 8.2) 岁;肿瘤临床 T 分期为 Tis、Ta、T₁ 期 6 例, T₂ 期 1 例, T₃ 期 3 例, T₄ 期 2 例;电切病理结果显示低级别尿路上皮癌 3 例,高级别尿路上皮癌 9 例;免疫组化染色结果显示 HER-2 为(0)、(+)、(++)、(+++)的患者分别为 3、3、5、1 例。2 组患者的基线特征比较见表 1。

A 组 21 例患者按照计划完成 3 周期维迪西妥单抗联合免疫治疗:18 例(85.7%)客观缓解,19 例(90.5%)疾病控制。在 16 例 HER-2 阳性和 5 例 HER-2 阴性患者中分别有 11 例和 3 例完全缓解,分别有 14 例和 4 例客观缓解,分别有 14 例和 5 例疾病控制。亚组分析结果表明,维迪西妥单抗联合免疫治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)与患者的膀胱癌类型、年龄、性别、生活质量、联合免疫治疗药物类型、吸烟状态、临床 T 分期、病理分级均无显著相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 疗效分析

截至 2024 年 3 月 31 日, A 组 21 例接受维迪西妥单抗联合免疫治疗,其中 5 例行膀胱根治性切除术(radical cystectomy, RC), 14 例行原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT, 2 例行膀胱镜检查未见肿瘤; 11 例达 pCR 且影像学评估均完全缓解(图 1), 17 例评估为病理降期;在 HER-2 表达为阴性的 5 例患者中, 2 例达 pCR, 1 例达 pT₁ 期, 1 例为 pT₂ 期, 1 例膀胱镜检查未见肿瘤。B 组 12 例接受 GC 方案联合免疫治疗,其中 7 例行 RC, 3 例行原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT, 2 例行膀胱镜检查未见肿瘤; 2 例达 pCR, 7 例评估为病理降期。A 组与 B 组 pCR 率分别为 52.4% 和 16.7%, 差异有统计学意义($P = 0.047$)。病理降期率分别为 81.0% 和 58.3% ($P = 0.159$), 保膀胱率分别为 76.2% 和 41.7% ($P = 0.055$), 差异无统计学意义。

A 组和 B 组中位随访时间分别为 9 个月和 6 个月,由于随访时间较短,未能评估无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总体生存期(overall survival,OS)。2 组的疗效比较见表 3。

2.3 安全性分析

维迪西妥单抗或 GC 方案联合免疫治疗均未发生输注反应。A 组中常见 AEs 包括高甘油三酯血症 14 例(66.7%),血糖升高 12 例(57.1%),肾功能减退 10 例(47.6%),贫血 8 例(38.1%),天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)升高 8 例(38.1%),丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)升高 7 例(33.3%),外周神经感觉异常 6 例(28.6%),脱发 4 例(19.0%)。3 例(14.3%)出现 3~4 级 AEs,其中 1

例血糖升高,1 例 ALT 升高,1 例 AST 升高,均经治疗后好转。A 组共出现 irAEs 10 例,均<3 级,其中皮疹 5 例;甲状腺功能减退 4 例,予甲状腺激素替代治疗后好转;免疫性结肠炎 1 例,予激素治疗后好转。B 组中常见 AEs 包括贫血 7 例(58.3%),白细胞减少 6 例(50.0%),肾功能减退 5 例(41.7%),AST 升高 5 例(41.7%),中性粒细胞减少 4 例(33.3%),泌尿系统刺激症状 3 例(25.0%)。2 例(16.7%)出现 3~4 级 AEs,均为肾功能减退,经治疗后好转。B 组共出现 irAEs 2 例,均<3 级,其中皮疹 1 例;甲状腺功能减退 1 例,予甲状腺激素替代治疗后好转。各组治疗相关 AEs 见表 4。

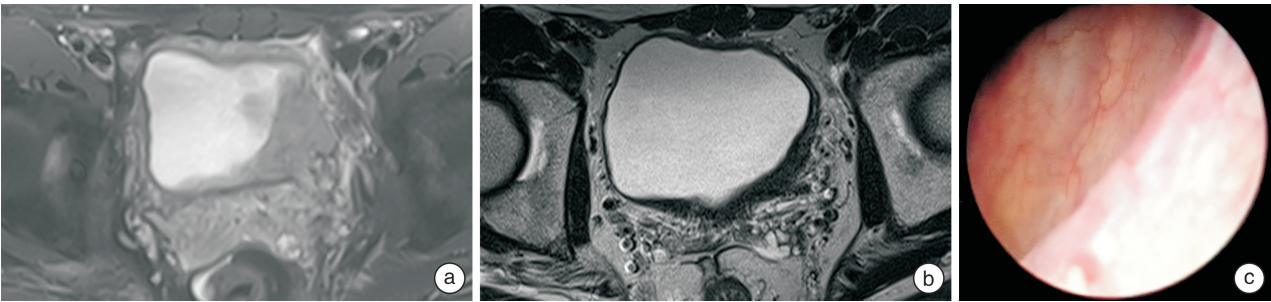
表 1 2 组患者基线特征比较

项目	总例数(33 例)	A 组(21 例)	B 组(12 例)	例(%)
膀胱癌				0.320
MIBC	13(39.4)	7(33.3)	6(50.0)	
高危 NMIBC	14(42.4)	11(52.4)	3(25.0)	
极高危 NMIBC	6(18.2)	3(14.3)	3(25.0)	
年龄				0.469
<65 岁	18(54.5)	10(47.6)	8(66.7)	
≥65 岁	15(45.5)	11(52.4)	4(33.3)	
性别				1.000
男	25(75.8)	16(76.2)	9(75.0)	
女	8(24.2)	5(23.8)	3(25.0)	
ECOG 评分				0.719
≤1	13(39.4)	9(42.9)	4(33.3)	
2	20(60.6)	12(57.1)	8(66.7)	
HER-2 表达水平				0.149
阴性	11(33.3)	5(23.8)	6(50.0)	
阳性	22(66.7)	16(76.2)	6(50.0)	
联合免疫治疗药物				0.819
特瑞普利单抗	16(48.5)	11(52.4)	5(41.7)	
替雷利珠单抗	16(48.5)	9(42.9)	7(58.3)	
帕博利珠单抗	1(3.0)	1(4.7)	0(0)	
吸烟史				1.000
有	8(24.2)	5(23.8)	3(25.0)	
无	25(75.8)	16(76.2)	9(75.0)	
临床 T 分期				0.222
Tis、Ta、T ₁ 期	20(60.6)	14(66.7)	6(50.0)	
T2 期	5(15.1)	4(19.0)	1(8.3)	
T3 期	6(18.2)	3(14.3)	3(25.0)	
T4 期	2(6.1)	0(0)	2(16.7)	
病理分级				1.000
低级别	8(24.2)	5(23.8)	3(25.0)	
高级别	25(75.8)	16(76.2)	9(75.0)	

表 2 膀胱癌患者不同亚组维迪西妥单抗联合免疫治疗后 ORR 比较

例(%)

特征	例数	客观缓解	P 值	特征	例数	客观缓解	P 值
膀胱癌			0.363	联合免疫治疗药物			1.000
MIBC	7(33.3)	7(100.0)		特瑞普利单抗	11(52.4)	9(81.8)	
高危 NMIBC	11(52.4)	8(72.7)		替雷利珠单抗	9(42.9)	8(88.9)	
极高危 NMIBC	3(14.3)	3(100.0)		帕博利珠单抗	1(4.7)	1(100.0)	
年龄			0.538	有无吸烟史			0.579
<65 岁	10(47.6)	9(90.0)		有	5(23.8)	4(80.0)	
≥65 岁	11(52.4)	9(81.8)		无	16(76.2)	14(87.5)	
性别			0.579	临床 T 分期			1.000
男	16(76.2)	14(87.5)		Tis、Ta、T1 期	14(66.7)	11(78.6)	
女	5(23.8)	4(80.0)		T2 期	4(19.0)	4(100.0)	
ECOG 评分			0.388	T3 期	3(14.3)	3(100.0)	
≤1	9(42.9)	7(77.8)		T4 期	0(0)	0(0)	
2	12(57.1)	11(91.7)		病理分级			0.579
HER-2 表达水平			0.579	低级别	5(23.8)	4(80.0)	
阴性	5(23.8)	4(80.0)		高级别	16(76.2)	14(87.5)	
阳性	16(76.2)	14(87.5)					



a: 治疗前膀胱 MRI 检查,膀胱后壁及左侧壁不规则异常增厚,范围约 4.8 cm×2.7 cm,病灶突破浆膜面,累及膀胱周围脂肪间隙;b: 治疗后复查膀胱 MRI,膀胱左侧壁稍增厚,未见明显充盈缺损;c: 原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT,术中见膀胱后壁及左侧壁肿瘤完全消失,炎症瘢痕形成。
图 1 1 例维迪西妥单抗联合免疫治疗后行原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT 达 pCR 患者的影像学表现及膀胱镜图像

表 3 2 组疗效比较

例(%)

组别	术后病理分期				
	pT0	pT1	pT2	pCR	≤pT1
A 组(21 例)	11(52.4)	6(28.6)	2(9.5)	11(52.4)	17(81.0)
B 组(12 例)	2(16.7)	5(41.7)	3(25.0)	2(16.7)	7(58.3)
P 值	0.047	0.347	0.242	0.047	0.159

3 讨论

保留膀胱的治疗方式能达到肿瘤控制和生活质量方面的综合获益,为不适合或不愿意接受 RC 的患者提供了新的、可供选择的治疗方案,是 RC 的替代及补充,目前已成为膀胱癌治疗研究的热点。本研究纳入共计 33 例膀胱癌患者,其中包括高危 NMIBC、极高危 NMIBC 以及 MIBC,这类患者在诊断时常呈现出较高的侵袭性和复发风险,是临床医师面临的重大治疗挑战。

高危 NMIBC 包括高级别尿路上皮癌、原位癌(carcinoma in situ,CIS)以及同时满足多发、复发和直径>3 cm 非浸润性乳头状癌或低级别尿路上皮癌。极高危 NMIBC 包括:高级别尿路上皮癌并发膀胱 CIS;多发、复发、直径>3 cm 的高级别尿路上皮癌;高级别尿路上皮癌并发前列腺部尿道 CIS;尿路上皮癌伴不良组织学变异亚型;卡介苗(bacillus calmette-guerin,BCG)治疗失败的 NMIBC。尧凯等研究回顾性纳入 112 例 HER-2 阳性

的高危 NMIBC 患者,5 年无复发生存率和 PFS 率分别仅为 19.0%和 58.2%,BCG 治疗失败的风险显著高于 HER-2 阴性患者^[9]。一项 II 期临床研究(NCT05495724)前瞻性纳入 24 例 HER-2 过表达的高危 NMIBC 患者,对比维迪西妥单抗单药与维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗疗效,16 例(66.7%)达完全缓解,且在 HER-2(3+)和 HER-2(2+)亚组的完全缓解率差异无统计学意义($P=0.412$)^[10]。KEYNOTE-057 研究奠定帕博利珠单抗在 BCG 无应答的合并 CIS 的极高危 NMIBC 患者良好的治疗效果,3 个月 cCR 率为 41%,中位有

效时间为 16.2 个月,结果表明,对于不适合或拒绝 RC 的极高危 NMIBC 患者,免疫治疗具有良好治疗前景^[11]。通过 ADC 联合免疫治疗的新型保膀胱治疗模式,本研究 A 组中已纳入 11 例高危 NMIBC 和 3 例极高危 NMIBC 患者,保留膀胱率分别为 63.6%和 100%,后续继续接受相应 ADC 药物联合免疫治疗保膀胱。保膀胱治疗已在此类膀胱癌患者中显示一定治疗前景,对于有手术指征但不适合或拒绝 RC 的膀胱癌患者而言,维迪西妥单抗联合免疫治疗的保膀胱策略是一种有效的治疗选择。

表 4 33 例膀胱癌患者治疗相关 AEs 统计 例(%)

AEs	A 组(21 例)		B 组(12 例)		合计(33 例)	
	所有等级	3~4 级	所有等级	3~4 级	所有等级	3~4 级
高甘油三酯血症	14(66.7)	0(0)	2(16.7)	0(0)	16(48.5)	0(0)
血糖升高	12(57.1)	1(4.7)	2(16.7)	0(0)	14(42.4)	1(3.0)
肾功能减退	10(47.6)	0(0)	5(41.7)	2(16.7)	15(45.5)	2(6.1)
贫血	8(38.1)	0(0)	7(58.3)	0(0)	15(45.5)	0(0)
AST 升高	8(38.1)	1(4.7)	5(41.7)	0(0)	13(39.4)	1(3.0)
ALT 升高	7(33.3)	1(4.7)	2(16.7)	0(0)	9(27.3)	1(3.0)
外周神经感觉异常	6(28.6)	0(0)	1(8.3)	0(0)	7(21.2)	0(0)
皮疹	5(23.8)	0(0)	1(8.3)	0(0)	6(18.2)	0(0)
脱发	4(19.0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(12.1)	0(0)
GGT 升高	4(19.0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(12.1)	0(0)
甲状腺功能减退	4(19.0)	0(0)	1(8.3)	0(0)	5(15.2)	0(0)
瘙痒	3(14.3)	0(0)	2(16.7)	0(0)	5(15.2)	0(0)
泌尿系统刺激症状	1(4.7)	0(0)	3(25.0)	0(0)	4(12.1)	0(0)
白细胞减少	1(4.7)	0(0)	6(50.0)	0(0)	7(21.2)	0(0)
中性粒细胞减少	1(4.7)	0(0)	4(33.3)	0(0)	5(15.2)	0(0)
结合胆红素升高	1(4.7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.0)	0(0)
乏力	1(4.7)	0(0)	2(16.7)	0(0)	3(9.1)	0(0)
恶心	1(4.7)	0(0)	2(16.7)	0(0)	3(9.1)	0(0)
呕吐	1(4.7)	0(0)	2(16.7)	0(0)	3(9.1)	0(0)
腹胀	1(4.7)	0(0)	1(8.3)	0(0)	2(6.1)	0(0)
腹泻	1(4.7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.0)	0(0)
下肢肿胀	1(4.7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.0)	0(0)
免疫性结肠炎	1(4.7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.0)	0(0)

注:GGT 为谷氨酰转移酶。

免疫时代下,基于新辅助的保膀胱方案已作为 MIBC 治疗的重要组成部分^[12]。目前对于新辅助治疗达 pCR,后续是否需要进一步进行 RC 是临床上亟待解决的争议问题^[13]。Moran 等^[14]纳入 10 项新辅助化疗联合 TURBT 保膀胱的系统评价,共 266 例患者,接受中位 3 周期的新辅助化疗方案,经评估患者 5 年预估生存率可达 72%。一项 II 期临床试验 HCRN GU 16-257 研究前瞻性纳入 76 例 MIBC 患者,采用基于新辅助 GC 方案联合纳武

利尤单抗的保膀胱治疗策略,4 周期治疗后评估 33 例(43%)患者达到 cCR,其中 32 例患者选择进一步保膀胱治疗^[15]。目前对于保留膀胱治疗方式的 TURBT 的切除策略、治疗方案及治疗完成后的评估手段尚无明确定论。本研究中,A 组中纳入 7 例基于新辅助的维迪西妥单抗联合免疫治疗的 MIBC 患者,影像评估均完全缓解,保留膀胱率为 85.7%,其中 6 例通过在原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT 评估疗效,达 pCR 率为 100%,1 例

行膀胱镜检查未见肿瘤。在原肿瘤位置严格的二次根治性 TURBT 作为一种可靠的评估方式,在维迪西妥单抗联合免疫治疗保膀胱策略的疗效评估中发挥重要作用。

新辅助治疗后,疗效评估达 cCR 的患者后续保留膀胱的方案选择包括密切随访、放化疗及免疫治疗^[16-18]。采用密切随访的患者 5 年 OS 率约为 75%~86%^[16,19];采用放化疗方案的患者远期 OS 率也可达 70%以上^[17-18]。HCRN GU 16-257 研究表明进行 4 周期新辅助化疗联合免疫治疗后,cCR 率达 48%,并继续接受纳武利尤单抗维持治疗,1 年 OS 率为 100%,无患者发生远处转移,81.2% 的患者仍保留膀胱^[15]。本研究中,A 组中成功保留膀胱率达 76.2%(16/21),其中 9 例达 pCR 且影像学评估完全缓解,其联合免疫治疗方案包括特瑞普利单抗 5 例、替雷利珠单抗 3 例、帕博利珠单抗 1 例,后续均行 ADC 联合相应的免疫药物维持治疗。ADC 联合免疫治疗或将为膀胱癌患者降期至保膀胱治疗的疗效维持提供重要治疗选择。

ADC 单药或 ADC 联合免疫治疗,在局部晚期或转移性尿路上皮癌中发挥重要作用。RC48-C005 纳入 43 例接受维迪西妥单抗治疗的 HER-2 过表达转移性尿路上皮癌患者,ORR 近 50%,中位 PFS 为 6.9 个月,中位 OS 达 13.9 个月^[4];RC48-C009 进一步入组 64 例既往多线化疗治疗失败后 HER-2 过表达转移性尿路上皮癌患者,85.9% 的患者既往接受二线及以上系统治疗,接受维迪西妥单抗治疗中位缓解持续时间(duration of response,DOR)为 8.3 个月,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 76.6%,各亚组均有明显获益,且严重不良反应发生率低^[8];RC48-C014 研究显示维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗在局部晚期或转移性膀胱癌中显示出较好的疗效,无论 HER-2 表达是否阳性,ORR 达 75%,完全缓解率达 15%,DCR 达 95%。Wei 等^[20]研究回顾性纳入两中心 9 例 T2~4aN0~3M0 期患者,维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗 5 例,联合特瑞普利单抗 4 例,整体研究 ORR 为 88.9%,5 例达完全缓解,3 例达部分缓解,1 例疾病进展,中位 PFS 为 12.0 个月,3 级以上不良反应发生率低。Xu 等^[21]研究回顾性纳入多中心 38 例局部晚期或转移性尿路上皮癌患者,维迪西妥单抗单药 8 例,联合替雷利珠单抗或特瑞普利单抗治疗 30 例,整体 ORR 为 63.2%,DCR 为 89.5%,中位 PFS 8.2 个月,未达到中位 OS,12 个月 OS 率为 76.7%,维迪西妥单抗联合免疫治疗患者的 ORR 为 66.7%,DCR 为 90.0%,PFS 为 8.2 个月。

无论 HER-2 表达如何,维迪西妥单抗联合免

疫治疗在局部晚期或转移性尿路上皮癌中都显示了卓越的疗效,这表明 ADC 和免疫治疗之间可能存在协同促进作用。国内外关于新辅助维迪西妥单抗联合免疫治疗的研究相对较少,尚缺乏大样本的研究报道。II 期临床试验 WUTSUP-02-II-Neo-Dis-Tis 研究正在全面入组,旨在评估维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗新辅助治疗、并补充替雷利珠单抗辅助治疗在高危上尿路上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma,UTUC)患者中的疗效和安全性。基于维迪西妥单抗单药及联合免疫治疗在晚期或转移性膀胱癌中的良好疗效以及对于新辅助治疗的初步探索,本中心首次报道维迪西妥单抗联合免疫治疗对比 GC 方案联合免疫治疗在膀胱癌的新型保膀胱治疗策略的疗效和安全性分析,探究基于临床疗效评估的保膀胱策略,相较于单队列研究,更具说服力,且病例具有连续性,初步结果显示 A 组的保留膀胱率为 76.2%,病理降期率达 81.0%,pCR 率达 52.4%;B 组的保留膀胱率为 41.7%,病理降期率达 58.3%,pCR 率达 16.7%。ADC 联合免疫治疗的 pCR 率显著优于传统 GC 方案联合免疫治疗,病理降期率与保膀胱率相较 GC 方案联合免疫治疗虽未达到统计学差异,但也显示 ADC 联合免疫治疗在保膀胱治疗中的初步成效。ADC 联合免疫治疗组的有效率与国内外研究结果相似,并且优于 GC 方案联合免疫治疗,有利于指导临床实践。安全性分析显示,ADC 联合免疫治疗胃肠道反应及血液毒性等 AEs 发生率低,且并未增加 3~4 级 AEs 的发生风险,安全性结果同样令人鼓舞,但总体病例数有限,仍需进一步研究加以证实。

本研究中,A 组的 16 例 HER-2 阳性的患者 ORR 和 DCR 均为 87.5%(14/16)。11 例 pCR 患者中 9 例为 HER-2 阳性,2 例为 HER-2 阴性。在 HER-2 阴性的 5 例患者中 ORR 为 80%(4/5),DCR 为 100.0%(5/5),临床疗效显著,这提示维迪西妥单抗疗效与 HER-2 表达水平相关性尚未达到显著差异。可能存在以下几个原因:首先,本研究的病例数量相对有限,可能影响结果的普适性;其次,免疫组织化学染色判定 HER-2 的表达可能存在主观误差;另外,维迪西妥单抗联合免疫治疗可能协同促进 HER-2 阴性膀胱癌的应答,也是导致上述结果的潜在因素之一。

本研究还存在以下不足之处:首先,本研究为回顾性单中心观察性研究,不可避免地存在选择偏倚,仍需外部多中心前瞻性循证医学证据证明。其次,本研究中患者的随访时间较短,有待进一步随访并评估生存预后情况。

综上所述,维迪西妥单抗联合免疫治疗的新型

治疗策略在膀胱癌患者的保膀胱治疗中效果显著,病理降期率及保留膀胱率高,且 pCR 率显著优于传统 GC 方案联合免疫治疗,严重不良反应发生率低,是免疫时代下保膀胱治疗的一种重要策略。对于无法耐受铂类化疗及无法行 RC 的患者,维迪西妥单抗联合免疫治疗的保膀胱策略可作为一种新型治疗选择,在 HER-2 阴性患者中亦有较好疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Yan M, Schwaederle M, Arguello D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37, 992 patients [J]. Cancer Metastasis Rev, 2015, 34(1): 157-164.
- [3] Bolenz C, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression status provides independent prognostic information in patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder [J]. BJU Int, 2010, 106(8): 1216-1222.
- [4] Sheng XN, Yan XQ, Wang L, et al. 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(1): 43-51.
- [5] Bai XS, He WY, Yin HB, et al. Prognostic significance of HER2 status evaluation using immunohistochemistry in patients with urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective single-center experience [J]. Exp Ther Med, 2022, 24(5): 704.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 204.
- [7] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会. 中国尿路上皮癌表皮生长因子受体 2 检测临床病理专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1001-1006.
- [8] Sheng XN, Wang L, He ZS, 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.
- [9] Tan X, Liu Z, Cai T, et al. Prognostic significance of HER2 expression in patients with Bacillus calmette-guérin-exposed non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Eur Urol Oncol, 2024, 7(4): 760-769.
- [10] Hu HL, Guo SZ, Huang SW, et al. MP16-09 TRUCE04: A Phase II clinical trial of RC48 for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR-NMIBC) (NCT05495724) [J]. J Urol, 2024, 211(5S): e243.
- [11] 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.
- [12] 周明, 杨潇, 曹强, 等. 新辅助化疗及联合免疫治疗在肌层浸润性膀胱癌中的疗效分析: 单中心真实世界回顾性研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(6): 513-517.
- [13] Cahn DB, Handorf EA, Smaldone MC. Bladder extirpation vs preservation: the treatment debate [J]. JAMA Surg, 2018, 153(10): 889-890.
- [14] Moran GW, Li G, Robins DJ, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of chemotherapy with transurethral resection of bladder tumors as definitive therapy for muscle invasive bladder cancer [J]. Bladder Cancer, 2017, 3(4): 245-258.
- [15] 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.
- [16] Mazza P, Moran GW, Li G, et al. Conservative management following complete clinical response to neoadjuvant chemotherapy of muscle invasive bladder cancer: contemporary outcomes of a multi-institutional cohort study [J]. J Urol, 2018, 200(5): 1005-1013.
- [17] Shi HZ, Zhang W, Bi XG, et al. Neoadjuvant chemotherapy-guided bladder-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot phase II study [J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(4): 1156-1165.
- [18] Hussain SA, Porta N, Hall E, et al. Outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by (chemo) radiotherapy in the BC2001 trial [J]. Eur Urol, 2021, 79(2): 307-315.
- [19] Herr H. Urologic principles define the standards for successful bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer [J]. Eur Urol Focus, 2020, 6(4): 630-631.
- [20] Wei YB, Zhang RC, Yu CB, et al. Disitamab vedotin in combination with immune checkpoint inhibitors for locally and locally advanced bladder urothelial carcinoma: a two-center's real-world study [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1230395.
- [21] Xu JW, Zhang HQ, Zhang L, et al. Real-world effectiveness and safety of RC48-ADC alone or in combination with PD-1 inhibitors for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a multicenter, retrospective clinical study [J]. Cancer Med, 2023, 12(23): 21159-21171.

(收稿日期: 2024-05-29; 修回日期: 2024-10-06)