

• 综 述 •

抗体偶联药物联合免疫抑制剂治疗局部晚期或转移性
尿路上皮癌的研究进展邓奇郎,李志刚,李 成,刘波佑 综述,王英磊[△] 审校
(滨州医学院烟台附属医院泌尿外科,山东 烟台 264100)

[摘 要] 尿路上皮癌(UC)作为一种泌尿系统常见的恶性肿瘤,其患病人数不断增加,部分患者初治时已发展为无法外科手术的局部晚期或远处转移 UC(la/mUC),目前的标准治疗方案是以铂类为基础的化疗,但不良反应和治疗效果并不理想。近年来,抗体偶联药物联合免疫检查点抑制剂治疗策略正逐渐成为癌症精准医疗研究的新焦点,为该类药物带来了新的治疗选择。当前这一领域的相关临床试验取得诸多成果,该文旨在对最近的研究进展进行全面回顾。

[关键词] 抗体偶联药物; 免疫抑制剂; 尿路上皮癌; 联合治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.023 **中图法分类号:**R69

文章编号:1009-5519(2024)19-3353-06 **文献标识码:**A

**Advances in the treatment of locally advanced or metastatic uroepithelial carcinoma with
antibody-coupled drugs combined with immunosuppressive agents**

DENG Qilang, LI Zhigang, LI Cheng, LIU Boyou, WANG Yinglei[△]

(Department of Urology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University,
Yantai, Shandong 264100, China)

[Abstract] Urothelial carcinoma (UC), as a common malignant tumor of the urinary system, has an increasing number of patients. Some patients have developed into inoperable locally advanced or distant metastatic UC (la/mUC) at the initial treatment. At present, the standard treatment scheme is platinum-based chemotherapy, but the adverse reactions and therapeutic effects are not ideal. In recent years, antibody-drug conjugate combined with immune checkpoint inhibitors has gradually become a new focus of cancer precision medicine research, bringing new treatment options for these patients. Currently, there are many clinical trials in this field, and the purpose of this article was to provide a comprehensive review of the recent research progress.

[Key words] Antibody-coupled drugs; Immunosuppressive agents; Uroepithelial cancer; Combination therapy; Review

尿路上皮癌(UC)是全球第十大常见癌症,而局部晚期或远处转移 UC(la/mUC)病例占有 UC 病例的 5%~11%,这些患者预后和生活质量普遍不佳,据统计,5 年总生存(OS)率为 4.6%~34.0%^[1]。当前,针对 la/mUC 的标准治疗策略是以铂类为基础的化疗方案,但部分患者因肾功能损伤或其他合并症无法耐受。因此,亟须为 la/mUC 患者提供有效且可耐受的非铂类一线治疗方案。近年来,恩诺单抗(EV)、戈沙妥珠单抗(SG)、维迪西妥单抗(RC48)及德喜曲妥珠单抗(T-DXd)等针对 Nectin-4、Trop-2、HER2 等靶点的抗体偶联药物(ADC)相继获得 UC 治疗的批准。ADC 药物凭借其独特的机制,结合了小分子毒素的高效杀伤能力与抗体药物的精准靶向性,展现出

相较于传统化疗的显著优势。此外,ADC 与免疫检查点抑制剂(ICI)的联合治疗方案已被证实能产生协同作用。本文将对近期相关研究成果进行全面梳理与深入评述。

1 ADC 联合 ICI 的作用机制

与多数细胞毒性药物相同,ADC 药物作为单一治疗的持续时间有限,因为耐药性和肿瘤的高异质性,要求从多角度攻击肿瘤细胞。有证据表明,ADC 能够有效提升免疫治疗剂的疗效^[2]。通过免疫机制与癌细胞和免疫细胞相互作用,如诱导免疫原性细胞死亡、树突状细胞成熟、T 淋巴细胞浸润增加等,保持肿瘤微环境(TME)的免疫系统活化状态。ICI 能重振衰竭的 T 细胞,增强抗肿瘤免疫反应^[3]。而在免疫

[△] 通信作者, E-mail: 2951314743@qq.com。

耐药患者的治疗中,临床前证据显示,ADC 联合治疗方案可恢复免疫敏感性^[4]。提高 ICI 活性并导致 TME 的促炎改变。新型基于免疫的抗体药物偶联 ADC,可靶向癌细胞并调节 TME 元素,改变免疫反应。为实现这一效果,已设计出免疫刺激抗体偶联物 (ISACs)。通过免疫刺激分子如 Toll 样受体激动剂发挥作用,ISACs 依赖肿瘤抗原识别、Fcγ 受体依赖性吞噬和 TLR 介导的活化,驱动髓系细胞杀伤肿瘤并引发 T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[5]。具有不同靶点的 ISACs,如癌胚抗原、HER2、TAA1,经过体外和体内双重评估后进入临床试验^[6]。临床前研究显示,ISACs 通过诱导 T 细胞浸润、巨噬重组、抗体依赖性吞噬和持久免疫记忆,促进适应性免疫和激活先天免疫反应。ISACs 与抗程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抗体联合使用时可提高 ICI 的抗肿瘤活性,并在单药抗 PD-1 治疗耐药的模型中成功诱导出免疫反应^[7]。虽然 ICIs 和 ISACs 都旨在增强对癌细胞的免疫反应性,但它们的组合可能增加严重免疫相关不良事件的风险。当前正在进行相关试验,其主要目标是评估 ISACs 与 ICIs 联合使用的安全性和有效性。此项研究旨在更深入地了解这 2 种药物联合应用时可能存在的风险与益处,从而为未来的临床操作提供科学指导。

2 不同 ADC 药物联合免疫治疗

2.1 EV 与 ICI 的联合疗法 EV 是一种靶向 Nectin-4 的 ADC,由抗 Nectin-4 的人免疫球蛋白 G1 抗体与微管破坏剂 MMAE 偶联而成。Nectin-4 在胚胎、胎盘组织中表达强烈,而肿瘤组织部分表达,在肿瘤发生过程中起着至关重要的作用,其表达还与肿瘤侵袭、血管生成、转移和化疗耐药相关^[8]。在膀胱癌中,Nectin-4 的组织表达率为 30%~60%。NIKLAS 等^[9]研究发现,EV 的临床效果主要依赖于膜蛋白 Nectin-4 的表达。

既往若铂类不耐受的 la/mUC 患者,若 PD-L1 表达高,推荐使用帕博利珠单抗或阿替利珠单抗作为一线治疗,客观缓解率 (ORR) 分别为 28.9%、24.0%^[10]。经过 EV-103 试验的 A 队列筛选,患者为一线顺铂不耐受的 la/mUC。接受 EV 和帕博利珠单抗的联合治疗方案,ORR 为 73.3%,优于免疫抑制剂。队列 K 比较 EV 单药与 EV 联合帕博利珠单抗的疗效,联合组 76 例,EV 组 73 例。联合组较单药组中位 ORR (64.5% vs. 45.2%)、中位 OS (22.3 个月 vs. 21.7 个月) 均明显升高。联合组中位缓解持续时间 (DOR) 和中位无进展生存期 (PFS) 未达到,EV 联合帕博利珠单抗的 DOR 和中位 PFS 的数据尚未达到预设的标准。EV 组中位 DOR 为 13.2 个月,中位 PFS 为 8.2 个月。经过统计分析,2 组中 ≥3 级治疗

相关不良事件 (TRAEs) 的发生率分别为 63.2% 和 47.9%^[11]。队列 A 和 K 汇总结果显示,121 例接受联合组治疗的患者中,ORR 为 68%,均高于吉西他滨联合卡铂的历史 ORR (41.2%)^[12]。EV-103 的其他队列尚未报道,B 队列在二线或以上测试 EV 联合帕博利珠单抗。队列 G 将展开对 EV 联合帕博利珠单抗联合铂类化疗在转移性 UC 一线治疗中的三联组方案的临床测试。若三联组方案所引发的不良反应在患者可承受范围内,那么其潜在的治疗效果可能超越当前的标准治疗方案。同时,EV 联合帕博利珠单抗在非尿路上皮和纯变异组织学 UC 中的治疗效果也在研究^[12]。现有数据表明,对于一线顺铂治疗不耐受 la/mUC 患者,EV 联合帕博利珠单抗效果更佳,优于 EV 单药和 ICI。此外,联合疗法耐受性良好,未发现额外增加的不良反应风险^[13]。

EV-302 III 期试验比较了 EV 联合帕博利珠单抗与标准铂类化疗在既往未接受过治疗的 la/mUC 患者中的疗效和安全性。试验涉及 886 名受试者,其中 EV 联合帕博利珠单抗组 442 例,化疗组 444 例。结果显示,在 EV 联合帕博利珠单抗组与化疗组之间,中位 PFS 存在显著差异,前者为 12.5 个月,而后者仅为 6.3 个月。同样,中位 OS 和中位 ORR 也呈现出类似的优势,分别为 31.5 个月和 67.7% 对比 16.1 个月和 44.4%。在亚组分析中,无论顺铂耐受性、PD-L1 表达情况、种族、肿瘤转移部位、肝脏受损程度或肾脏状况等因素如何,EV 联合帕博利珠单抗组在 PFS 和 OS 方面带来更优的表现。安全性方面,EV 联合帕博利珠单抗组和化疗组的 ≥3 级 TRAEs 发生率分别为 55.9% 和 69.5%^[14]。综上所述,EV 联合帕博利珠单抗联合疗法在初治 la/mUC 患者中显著改善了生存和预后,且安全性可控,优于铂类化疗。这为 EV 联合帕博利珠单抗成为新的 la/mUC 一线标准治疗方案提供了有力支持。但经济成本不应被忽视。使用 EV 联合帕博利珠单抗的经济成本约为铂基化疗后使用阿维鲁单抗维持的 3.8 倍。此外,对于复发或难治性疾病患者的最佳后续治疗顺序,尚缺乏充分证据来回答这一问题^[15]。

2.2 SG 与 ICI 的联合疗法 SG 是一种针对 Trop-2 蛋白的 ADC,由 hRS7 单抗和 SN-38 通过蛋白酶可切割连接子偶联而成。Trop-2 是一种与细胞增殖相关的跨膜糖蛋白,存在于胚胎和胎盘组织中,并在干细胞成熟和器官形成中发挥关键作用,其表达受促瘤细胞信号和抑瘤基因平衡的调控,通过钙动员和多种细胞信号级联的磷酸化激活细胞内通路,促进肿瘤生长。TROP2 在晚期 UC 中广泛表达,独立于 PD-L1 的表达^[16]。

经过 TROPHY U-01 试验的队列 1 的验证,对于

接受铂类化疗和 ICI 治疗后疾病仍然进展的患者,采用 SG 治疗方案能有效控制病情,证实 SG 在 mUC 治疗中的显著疗效。目前正尝试将 SG 与 ICIs 联合使用。队列 3 涵盖了铂治疗无效的 la/mUC 患者,他们接受了 SG 联合帕博利珠单抗的治疗方案。该队列 41 例患者的 ORR 为 41%,PFS 为 5.3 个月,OS 为 12.7 个月。ORR 在不同亚组之间相似。最常出现的不良反应主要包括腹泻、恶心及中性粒细胞计数的减少。近 2/3 的患者出现 3 级以上不良反应,其中最普遍的是中性粒细胞减少、腹泻和白细胞减少,但未出现治疗相关死亡^[17]。另外,在其他队列联合使用的结果尚未被报道。JAVELIN 膀胱混合试验招募 252 例铂类化疗后无进展的患者,随机分组接受 SG+阿维鲁单抗维持治疗,以评估其与其他抗癌药物联合治疗的疗效和安全性。试验旨在探究这种治疗方案是否能延长晚期 UC 患者的生存期并延缓癌症恶化^[18]。最终结果将公布以确定 SG+阿维鲁单抗组是否优于其他组。ADC 联合单药免疫治疗领域已展现良好疗效,但 ADC 与双免疫联合尚待进一步研究。相关研究显示,SG 与伊匹木单抗、纳武利尤单抗联合展现出积极的抗肿瘤活性。该研究涉及 9 例患者,其中 6 例可评估,4 例达到缓解,ORR 为 66.6%。DOR 为 9.2 个月,PFS 为 8.78 个月,中位 OS 数据未达。小样本研究显示,SG 与双免疫联合相对安全,未出现 5 级 TRAEs,但仍有一定比例的 ≥ 3 级 TRAEs^[19]。

2.3 RC-48 与 ICI 的联合疗法 RC48 是一种靶向 HER2 的 ADC,由 hertuzumab 抗体与微管蛋白抑制剂(MMAE)结合而成。HER2 是表皮生长因子(EGFR)受体家族成员之一,具有酪氨酸激酶活性,可促进侵袭、增殖和血管生成。HER2 过表达主要见于乳腺癌,也存在于部分 UC 中^[1]。HER2 过表达与 UC 进展和不良预后密切相关,影响生存率^[20]。过去几十年,HER2 中低表达的晚期恶性肿瘤主要依赖化疗治疗。但随着抗 HER2 靶向 ADC 的出现,其展现了对低表达或不表达 HER2 肿瘤细胞的选择性增敏和治疗作用^[1]。

ZHOU 等^[21]研究发现,在 284 例 UC 患者中,接受免疫治疗或 RC48 治疗是独立的保护因素,HER2 表达不再是预后不良的因素。WANG 等^[22]研究发现,对于 HER2 免疫组织化学至少 1+ 表达,经过全身化疗失败的晚期癌症患者,采用 RC48 联合 PD-1 抑制剂的队列,ORR 为 53.8%,中位 PFS 为 8 个月,优于 RC48 组。研究证实了 RC48 联合免疫治疗对 HER2 表达晚期实体瘤的临床效果。但由于其他实体肿瘤的干扰,不能确定联合治疗对 UC 的真实疗效。一项针对 mUC 的 RC48 联合特瑞普利单抗的 I b/II 期临床试验。41 例 mUC 患者参与,其中 61%接

受一线治疗,ORR 为 76.0%。仅 59% 的患者免疫组织化学 2+/3+ HER2 阳性,但即使 HER2 不表达的患者,ORR 仍为 33.3%^[23]。ZHU 等^[1]研究发现,晚期 UC 患者在全身化疗失败后接受 RC48 联合替雷利珠单抗治疗。16 例患者接受此治疗,中位时间为 14 个月,DCR 为 87.5%,ORR 为 62.5%。HER2(免疫组织化学 2+/3+)组的 ORR 高于 HER2(免疫组织化学 1+)组。TRAEs 发生率为 68.8%,均为 1 级或 2 级。RC48 联合替雷利珠单抗治疗晚期 UC 疗效好、安全、不良反应可控。经统计,TRAEs 发生率达到 68.8%,但均为 1 级或 2 级,RC48 联合替雷利珠单抗治疗晚期 UC 展现出了良好的疗效,且安全性较高,不良反应得到有效控制。ZHAO 等^[24]研究铂类化疗不耐受的晚期 UC 患者,采用 RC48 和 PD-1 抑制剂(特瑞普利单抗或替雷利珠单抗)联合治疗。无论 HER2 和 PD-L1 表达如何,ORR 为 62.5%。安全性尚不确定。该研究局限性在于未提供肿瘤细胞中 HER2 和 PD-L1 的表达。RC48-C014 研究评估了 RC48 联合 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗联合治疗 la/mUC 的效果。研究涉及 41 例患者,结果显示 ORR 为 73.2%,DCR 为 90.2%,完全缓解率为 9.8%,中位 PFS 为 9.2 个月,2 年 OS 率为 63.2%。亚组分析的结果表明,不论治疗线数、HER2 和 PD-L1 的表达状态如何,患者均可从联合治疗中获益。同时,随着 HER2 表达水平的升高,患者的 ORR 也相应提升。在安全性方面,观察到的不良反应主要包括肝功能异常、外周感觉神经病变和乏力等,其中 3 级以上 TRAEs 发生率为 43.9%^[25]。综上所述,RC48-C014 的总 ORR 似乎结合了 RC48 单独使用及 PD-1 抑制剂单独使用的效应之和^[26]。优于单独使用任一药物的效果。然而,需要注意的是,RC48-C014 中大多数受试者为未经治疗的一线患者,且肺、肝、骨转移比例较低。目前,RC48 在西方人群中的适用性尚不确定,因此国外正在进行 DV-001 III 期试验。研究的主要目的是评估在既往未经治疗的 HER2 阳性 la/mUC 患者中,RC48 联合帕博利珠单抗与化疗的治疗效果对比。目前,此研究正在招募中^[27]。在 la/mUC 患者单独 RC48 治疗与联合免疫治疗的比较中,XU 等^[28]研究提示,联合治疗组与 RC48 单药治疗组的 ORR (66.7% vs. 50.0%)、DCR (90.0% vs. 87.5%)、PFS (8.2 个月 vs. 6.9 个月)均有升高。无患者出现 3 级或更高级别的 TRAEs。联合治疗组 TRAEs 发生率较高,与使用的 PD-1 抑制剂类型之间的相关性需进一步探讨。CHEN 等^[29]研究得出类似结果,联合治疗均显示出更好的获益。RC48 联合免疫治疗在 la/mUC 患者的治疗中,表现出了显著的抗肿瘤活性,为临床治疗提供了有力的支持。

2.4 T-DXd 与 ICI 的联合疗法 T-DXd 是靶向 HER2 的 ADC,由曲妥珠单抗和伊立替康衍生物 Dxd 经可酶解肽基连接子构成。已在乳腺癌和肺癌中取得疗效,并正在研究用于膀胱癌^[8]。DESTINY-Pan-Tumor02(DPT-02)试验经过研究^[30],T-DXd 在治疗 HER2 阳性的局部晚期或转移性实体瘤方面表现出积极效果。初步分析显示,接受治疗患者的总体 ORR 为 37.1%,其中膀胱癌患者的 ORR 达到了 39.0%。这些数据支持 T-DXd 作为 HER2 阳性实体瘤患者的潜在治疗方案。T-DXd 在低 HER2 表达实体瘤中也表现出优秀的抗肿瘤活性^[31]。在非临床研究中,T-DXd 与 ICI(如抗 PD-1/PD-L1 抗体)联合使用效果更好。因此,该联用方法将作为潜在的癌症治疗方法在临床研究中进行评估^[32]。T-DXd 联合纳武单抗的 Ib 期试验在 30 例 mUC 表达 HER2 免疫组织化学 2+/3+ 患者中展开,结果显示,ORR 为 36.7%,完全缓解率为 13.3%,中位 PFS 为 6.9 个月,中位 OS 为 11.0 个月。尽管疗效显著,但联合治疗的毒性也较大,3 级以上的不良事件发生率高达 73.5%。仍需进一步研究^[33]。

3 小结与展望

综合传统化疗与 ADC 联合免疫疗法的分析,新兴治疗方法在提升患者生存率上优势明显,与化疗历史数据相当,潜力巨大。但关于其对患者生活质量的具体影响,数据仍不足。研究局限性在于样本规模小且基于 II 期试验,期待未来 III 期试验数据验证。目前,研究人员正在深入探索 ADC 在新辅助或辅助环境下与免疫治疗的联合应用,以期能为晚期 UC 治疗带来突破性的进展。然而,成本问题仍是其广泛采用和推广的主要障碍。展望未来,联合治疗将成为主流趋势,包括 ADC 与 ADC 的联合^[34],如 SG+EV;ADC 与靶向药物的联合,如 EV 和厄达替尼、EV 和卡博替尼;以及 ADC 与化疗药物的联合^[35]等,有望为晚期 UC 患者提供更多有效治疗选择,改善患者生存率和生活质量。

参考文献

- [1] ZHU K J, CHANG Y, ZHAO D L, et al. Expression of HER2 in high-grade urothelial carcinoma based on Chinese expert consensus and the clinical effects of disitamab vedotin-tislelizumab combination therapy in the treatment of advanced patients[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1355081.
- [2] FUENTES-ANTRÁS J, GENTA S, VIJENTHIRA A, et al. Antibody-drug conjugates: In search of partners of choice[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(4):339-354.
- [3] NICOLÒ E, GIUGLIANO F, ASCIONE L, et al. Combining antibody-drug conjugates with immunotherapy in solid tumors: Current landscape and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106:102395.
- [4] CHANG H L, SCHWETTMANN B, MCARTHUR H L, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer: overcoming resistance and boosting immune response[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(18):e172156.
- [5] ACKERMAN S E, PEARSON C I, GREGORIO J D, et al. Immune-stimulating antibody conjugates elicit robust myeloid activation and durable antitumor immunity[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(1):18-33.
- [6] BLUM L K, PEARSON C I, DULGEROFF L B T, et al. The CEA-targeted ISAC, BDC-2034, shows preclinical efficacy associated with innate immune activation, phagocytosis, and myeloid reprogramming[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Supplement):2911.
- [7] KENKEL J A, GADKARI R, HO P Y, et al. PD-L1-targeted ISAC combines myeloid cell activation, immune-checkpoint inhibition and ADCP to improve anti-tumor efficacy over anti-PD-L1 antibodies in preclinical models[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Suppl.):4252.
- [8] ALAMEDDINE R, MALLEA P, SHAHAB F, et al. Antibody drug conjugates in bladder cancer: Current milestones and future perspectives[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(9):1167-1182.
- [9] KLÜMPER N, RALSER D J, ELLINGER J, et al. Membranous NECTIN-4 expression frequently decreases during metastatic spread of urothelial carcinoma and is associated with enfortumab vedotin resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(8):1496-1505.
- [10] NECCHI A, JOSEPH R W, LORIOT Y, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12):3044-3050.
- [11] QIN Q, SHEFFIELD H, TAASAN S M, et al. Genitourinary cancers updates: Highlights from

- ASCO 2023[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 112.
- [12] PATEL D M, MATEEN R, QADDOUR N, et al. A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: Immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(2): 335.
- [13] ROSENBERG J E, MILOWSKY M, RAMAMURTHY C, et al. LBA73 study EV-103 Cohort K: Antitumor activity of enfortumab vedotin (EV) monotherapy or in combination with pembrolizumab (P) in previously untreated cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) [J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1441.
- [14] POWLES T, VALDERRAMA B P, GUPTA S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer [J]. N Engl J Med, 2024, 390(10): 875-888.
- [15] NIEGISCHE G. Enfortumab vedotin and pembrolizumab: A new perspective on urothelial cancer [J]. N Engl J Med, 2024, 390(10): 944-946.
- [16] BÄHLINGER V, BRÄNZ A, STRISSEL P L, et al. Associations of TACSTD2/TROP2 and NECTIN-4/NECTIN-4 with molecular subtypes, PD-L1 expression, and FGFR3 mutational status in two advanced urothelial bladder cancer cohorts [J]. Histopathology, 2024, 84(5): 863-876.
- [17] GRIVAS P, POUESSEL D, PARK C H, et al. Sacituzumab govitecan in combination with pembrolizumab for patients with metastatic urothelial cancer that progressed after platinum-based chemotherapy: TROPHY-U-01 cohort 3 [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(12): 1415-1425.
- [18] HOFFMAN-CENSITS J, GRIVAS P, POWLES T, et al. The JAVELIN bladder medley trial: Avelumab-based combinations as first-line maintenance in advanced urothelial carcinoma [J]. Future Oncol, 2024, 20(4): 179-190.
- [19] JAIN R K, YANG Y, 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.
- [20] PATELLI G, ZEPPELLINI A, SPINA F, et al. The evolving panorama of HER2-targeted treatments in metastatic urothelial cancer: A systematic review and future perspectives [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 104: 102351.
- [21] ZHOU L, SHAO Z, LIU Y, et al. HER2 expression associated with clinical characteristics and prognosis of urothelial carcinoma in a Chinese population [J]. Oncologist, 2023, 28(8): e617-e624.
- [22] WANG P, XIA L. RC48-ADC treatment for patients with HER2-expressing locally advanced or metastatic solid tumors: A real-world study [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1083.
- [23] SHENG X, ZHOU L, YANG K, et al. Disitamab vedotin, a novel humanized anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC), combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: An open-label phase 1b/2 study [J]. JNCI Cancer Spectr, 2024, 8(3): pkae030.
- [24] ZHAO H, XU Z, LI C, et al. Efficacy and safety of disitamab vedotin combined with programmed death-1 inhibitor for advanced urothelial cancer: A case-series study [J]. Adv Ther, 2024, 41(2): 857-866.
- [25] 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.
- [26] SHENG X, CHEN H, HU B, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma: Results from a multicenter phase II trial POLARIS-03 [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(3): 489-497.
- [27] GÄLSKY M D, GRANDE E, NECCHI A, et al. Phase 3 open-label, randomized, controlled study of disitamab vedotin with pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic

urothelial carcinoma that expresses HER2 (DV-001)[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(4_suppl):TPS717.

[28] XU J, ZHANG H, 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.

[29] CHEN M, YAO K, CAO M, 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.

[30] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(1):47.

[31] CORTÉS J, KIM S, CHUNG W, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(12):1143-1154.

[32] QU M, ZHOU L, YAN X, et al. Advances in HER2-targeted treatment for advanced/metastatic urothelial carcinoma [J]. Bladder (San Franc), 2023, 10:e21200012.

[33] DE PADUA T C, MOSCHINI M, MARTINI A, et al. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review [J]. Urol Oncol, 2022, 40(10):413-423.

[34] MCGREGOR B A, SONPAVDE G P, KWAK L, et al. The double antibody drug conjugate (DAD) phase I trial: Sacituzumab govitecan plus enfortumab vedotin for metastatic urothelial carcinoma [J]. Ann Oncol, 2024, 35(1):91-97.

[35] CARDILLO T M, ZALATH M B, ARROJO R, et al. Sacituzumab govitecan plus platinum-based chemotherapy mediates significant anti-tumor effects in triple-negative breast, urinary bladder, and small-cell lung carcinomas [J]. Oncotarget, 2024, 15:144.

(收稿日期:2024-03-25 修回日期:2024-08-23)

(上接第 3352 页)

lymphoma/leukemia cells derived from the Jurkat cell line [J]. Exp Hematol, 2009, 37(7):831-837.

[22] ADAMS J. The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs [J]. Cancer Cell, 2004, 5(5):417-421.

[23] KISSELEV A F, LINDEN V D, et al. Proteasome inhibitors: An expanding army attacking a unique target [J]. Chem Biol, 2012, 19(1):99-115.

[24] CHEN D, FREZZA M, SCHMITT S, et al. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: Current status and future perspectives [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2011, 11(3):239-253.

[25] LÜ S Q, CHEN Z L, YANG J M, et al. Overexpression of the PSMB5 gene contributes to bortezomib resistance in T-lymphoblastic lymphoma/leukemia cells derived from Jurkat line [J]. Exp Hematol, 2008, 36(10):1278-1284.

[26] HUBER E M, HEINEMEYER W, GROLL M. Bortezomib-resistant mutant proteasomes: Structural and biochemical evaluation with carfilzomib and ONX 0914 [J]. Structure, 2015, 23(2):407-417.

[27] RICHARDSON P G, BARLOGIE B, BERENSON J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma [J]. N Engl J Med, 2003, 348(26):2609-2617.

[28] FISHER R I, BERNSTEIN S H, KAHL B S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(30):4867-4874.

(收稿日期:2024-04-16 修回日期:2024-08-03)