

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250328.1900.023\(2025-03-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250328.1900.023(2025-03-31))

抗体偶联药物治疗尿路上皮癌的研究进展*

尹飞宇,白 宇[△]

(云南省肿瘤医院泌尿外科,昆明 650118)

[摘要] 局部晚期或转移性尿路上皮癌(LA/mUC)患者往往在铂类化疗后出现耐药现象,近年随着尿路上皮癌(UC)细胞不同标志物被发现,各类抗体偶联药物(ADC)不断涌现,让铂类化疗和免疫治疗后进展的 LA/mUC 患者有了治疗机会。目前,恩诺单抗(EV)、维迪西妥单抗(RC48)、戈沙妥珠单抗(SG)3 种药物已获得美国食品药品监督管理局(FDA)或我国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市。本文主要就 ADC 在 UC 治疗中的研究进展进行综述,探讨其应用价值。

[关键词] 抗体偶联药物;尿路上皮癌;治疗;靶向治疗

[中图分类号] R731.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)07-1703-06

Research progress of antibody-drug conjugates in the treatment of urothelial carcinoma*

YIN Feiyu, BAI Yu[△]

(Department of Urology, Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunnan 650118, China)

[Abstract] Patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (LA/mUC) often develop resistance after platinum-based chemotherapy. In recent years, with the discovery of different biomarkers in UC cells and the continuous emergence of various antibody-drug conjugates (ADCs), treatment opportunities have emerged for LA/mUC patients who have progressed after platinum-based chemotherapy and immunotherapy. Currently, Enfortumab vedotin (EV), Disitamab vedotin (RC48), and Sacituzumab govitecan (SG) have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) or China's National Medical Products Administration (NMPA). This article reviews research progress of ADCs in UC treatment to explore their application value for UC patients.

[Key words] antibody-drug conjugate; urothelial carcinoma; treatment; targeted therapy

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是目前世界上第五大最常见恶性肿瘤,以膀胱癌(bladder cancer, BC)最为常见,约占 90%。2020 年全球 BC 新发人数约 57.3 万,死亡约 21.3 万^[1],已成为影响人们健康的重要疾病。对于不能接受手术的局部晚期或转移性尿路上皮癌(locally advanced/metastatic urothelial carcinoma, LA/mUC)患者,虽然以铂类为基础的化疗展现出不错的疗效,但多数患者在不久后出现铂类耐药现象。近些年随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂等多种新型治疗药物的出现,患者治疗有了更多选择。

ADC 在 UC 治疗方面拥有着不错的前景,当 ADC 的特异性靶点单抗与癌细胞表面的特异性靶抗

原结合、内化后,ADC 在细胞酸性环境内被蛋白降解、切割,从而使细胞毒性药物在细胞中被释放,达到精准杀伤癌细胞的目的^[2]。部分细胞毒性药物可以穿透细胞膜扩散至细胞外基质,并杀死邻近靶抗原阴性的细胞,该现象称为旁观者效应,这进一步增强了 ADC 的能效^[3]。据研究报道,具有旁观者效应的 ADC 药物主要有恩诺单抗(enfortumab vedotin, EV)、维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)和戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)^[4]。目前 ADC 已被广泛探索, EV、RC48、SG 已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)或我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于 UC 患者的治疗,本文就 ADC 在 UC 治疗中的研究进展展开综述。

1 EV

Nectin-4 属于免疫球蛋白样分子 Nectin 家族的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8216110765);国家肿瘤中心攀登基金项目(NCC201925B01);云南省科技厅中青年学术和技术带头人后备人才项目(202305AC160053);云南省董金堂专家工作站(202405AF140052)。 [△] 通信作者, E-mail: baiyuff@126.com。

跨膜蛋白之一,最常在 BC 和乳腺癌中表达^[5],其表达与预后呈负相关^[6]。EV 是日本 Astellas 制药公司研制的首个靶向 Nectin-4 的 ADC,由可切割的马来酰亚胺丙基缬氨酸-瓜氨酸将 Nectin-4 与小分子微管破坏剂单甲基奥瑞他汀 E(monomenthyl auristatin E, MMAE)缀合而成^[7],药物抗体比(drug-to-antibody ratio, DAR)约 4 : 1。EV 进入细胞后释放出 MMAE,进而破坏细胞内微管网络系统,诱导细胞周期停滞及细胞凋亡^[5]。因其具有旁观者效应,EV 的抗肿瘤活性得到了增强^[4]。2021 年 EV 获得了欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南委员会的 1 级证据支持,被批准用于铂类化疗失败和 ICI 治疗失败后的 mUC 患者^[8]。2024 年 ESMO 推荐 EV 联合帕博利珠单抗作为 LA/mUC 患者的首选一线治疗方案,不论患者是否具有铂类治疗资格^[9]。

EV-101(NCT02091999)是一项 I 期剂量递增型研究,201 例表达 Nectin-4 的实体肿瘤患者中有 155 例(77%)为 UC 患者,其中 112 例 UC 患者接受了 II 期剂量水平(dose levels, DL)为 1.25 mg/kg EV 的给药模式,在中位随访 13.4 个月后,总体客观缓解率(objective response rate, ORR)、中位缓解持续(median duration of response, mDOR)时间、中位总生存(median overall survival, mOS)时间、1 年总生存(overall survival, OS)率分别为 43%、7.4 个月、12.3 个月、51.8%。最常见的治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TRAEs)为疲劳、脱发、皮疹、食欲下降。在 1.25 mg/kg DL 扩展队列研究中,出现了 4 例致死性 TRAEs,分别为呼吸衰竭、尿路梗阻、糖尿病酮症酸中毒和多器官衰竭^[10]。

EV-201(NCT03219333)是一项 II 期双臂多中心研究。在 DL 为 1.25 mg/kg EV 的治疗模式下,队列 1 中 125 例既往接受过铂类化疗和程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)或程序性死亡受体-1 配体(programmed death receptor ligand-1, PD-L1)抑制剂治疗的 LA/mUC 患者,在第 1、8 和 15 天予以 1.25 mg/kg EV 治疗,治疗周期 28 d。在中位随访 10.2 个月后 ORR 为 44%,包括 12%的完全缓解(completion response, CR),mDOR 时间为 7.6 个月^[11]。正是基于上述研究结果,EV 获得了 FDA 加速批准被应用于既往接受过铂类化疗和(或)PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 LA/mUC 患者^[12]。队列 2 中 89 例因顺铂不耐受而既往接受 PD-1/PD-L1 单抗治疗的 LA/mUC 患者,在第 1、8 和 15 天予以 1.25 mg/kg EV 治疗,治疗周期 28 d。中位随访 13.4 个月后 ORR 为 52%,包括 20%的 CR, mDOR 时间、中位无进展生存(median progression-free survival, mPFS)时间、mOS 时间分别为 10.9、5.8、14.7 个月。最常见的 TRAEs 为脱发、周围感觉神经病变和疲乏,

该研究 4 例患者发生治疗相关死亡(急性肾损伤、代谢性酸中毒、多器官功能障碍综合征和肺炎各 1 例),均发生在 ≥ 75 岁且伴有多种合并症的患者中^[13]。

EV-301(NCT03474107)是一项 III 期随机对照试验^[14],EV 组($n=301$)第 1、8 和 15 天予以 1.25 mg/kg EV 治疗,治疗周期 28 d;化疗组($n=307$)予以多西他赛、紫杉醇或长春氟宁的化疗方案,治疗周期 21 d。在中位随访 11.1 个月后,EV 组的 mOS 时间较化疗组明显延长(12.88 个月 *vs.* 8.97 个月),mPFS 时间(5.55 个月 *vs.* 3.71 个月)和 ORR(40.6% *vs.* 17.9%)也较化疗组有所提升,且 EV 组的死亡风险较化疗组降低了 30%,EV 组和化疗组疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 71.9%、53.4%。EV 组和化疗组 TRAEs 的总体发生率相似,两组 ≥ 3 级 TRAEs 的发生率也相似,EV 组的 TRAEs 主要为皮肤反应、周围神经病变和高血糖。

EV-103(NCT03288545)是一项 I b/II 期多队列研究。队列 A 中不符合顺铂治疗条件的 45 例 UC 患者在一线环境中接受 EV 联合帕博利珠单抗治疗。在中位随访 11.5 个月后,ORR 为 73.3%,包含 15.6%的 CR, DCR 达 93.3%,mPFS 时间为 12.3 个月。PD-L1 高表达和低表达患者的 ORR 分别为 78.6%和 63.2%。该研究中最常见的 TRAEs 与 EV 单药使用相似,有 1 例发生治疗相关死亡(多器官衰竭)。基于此数据, FDA 认定 EV 联合帕博利珠单抗可用于一线环境中不能耐受顺铂治疗的 LA/mUC 患者^[15]。

EV-303(NCT03924895)是一项 III 期随机研究,旨在不符合顺铂治疗范围的肌肉浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)患者中比较 EV+帕博利珠单抗+标准根治性膀胱/盆腔淋巴清扫术组、帕博利珠单抗+标准根治性膀胱/盆腔淋巴清扫术组、单独行标准根治性膀胱/盆腔淋巴清扫术组之间的疗效,该项目还在进行中^[15]。

2 RC48

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是唯一通过与其他成员结合形成二聚体来调节细胞增殖与存活信号通路的酪氨酸激酶受体^[16]。UC 是第三大 HER2 过表达的癌症^[17], T₁、T₂ 期表达高于 T_a 期^[18],其过表达与不良预后有关^[19]。

RC48 是人源化 HER2 特异性单抗(Hertuzumab)通过可切割 MC-Val-cit-PABC 与 MMAE 偶联而成的 ADC, DAR 为 4 : 1^[20]。内吞后释放出的 MMAE 破坏细胞内的微管结构,导致细胞有丝分裂周期停滞和凋亡^[20],其旁观者效应也展现出明显的抗肿瘤活性^[4, 21]。2022 年 4 月 16 日 RC48 首次获 NMPA 批准用于铂类化疗治疗失败后进展且 HER2 $\geq 2+$ 的 LA/mUC 患者。

NCT02881190 是一项 I 期多中心剂量递增和剂量扩展研究,该研究纳入了 57 例 HER2 $\geq$ 3+ 的局部晚期或者远处转移实体肿瘤患者,予以 RC48 单药治疗。总体 ORR 和 DCR 分别为 21.1%(12/57) 和 49.1%(28/57)。其中 4 例 UC 患者在 DL 为 2.0 mg/kg RC48 的治疗模式下,有 2 例实现了部分缓解(partial response,PR),2 例病情稳定(stable disease,SD),ORR 和 DCR 分别为 50%、100%。最常见 $\geq$ 3 级 TRAEs 包括中性粒细胞减少、白细胞减少、感觉减退和结合血胆红素升高^[22]。

NCT03507166 是一项 II 期单臂多中心研究,该研究纳入了 43 例 HER2 2+ / + 的 LA/mUC 患者,给予 RC48 2.0 mg/kg 的 DL,治疗周期 2 周。中位随访 20.3 个月,总体 ORR 为 51.2%,总体 mPFS 时间和 mOS 时间分别为 6.9 个月和 13.9 个月。在仅接受一种化疗方案($n=31$)、接受两种及以上化疗方案($n=12$)的患者的 ORR 分别为 51.6%、50.0%^[23],铂类化疗失败后接受 PD-1/PD-L1 治疗患者($n=8$)的 ORR 分别为 75.0%。8 例化疗和免疫治疗均无效的患者中,ORR 和中位 PFS 时间分别为 75.0% 和 8.2 个月。该研究中 20 例肝转移患者的 ORR 为 65.0%,高于 EV-201 研究中的肝转移患者 ORR(38.0%)^[11-12]。最常见的 TRAEs 是感觉减退、脱发和白细胞减少。

一项 II 期多中心真实世界回顾性临床试验纳入了 36 例 LA/mUC 患者,18 例接受了 RC48 单药治疗,18 例接受了 RC48 联合 PD-1 治疗。随访结束时,总体 mPFS 时间、mORR、mDCR 分别为 5.4 个月、38.9%、69.4%,6 个月和 1 年 PFS 率分别为 38.8% 和 15.5%,1 年 OS 率为 79.6%,其中 14 例和 11 例患者分别实现了 PR 和 SD。HER2 表达 3+、2+ 和 1+ 患者的 ORR 分别为 60.0%、39.1% 和 28.6%;PD-L1 阳性和阴性患者的 ORR 分别为 44.4% 和 37.5%。RC48 单药治疗和接受 RC48 联合 PD-1 治疗的患者 mPFS 时间分别为 5.4 个月、8.5 个月。主要的 TRAEs 包括贫血、感觉减退、疲劳和转氨酶升高^[24]。

一项在中国探索 RC48 治疗 mUC 的多中心真实世界研究纳入了 103 例患者,29 例(28.2%)患者接受 RC48 单药治疗,73 例(70.9%)接受 RC48 联合 ICI 治疗,1 例接受 RC48 联合化疗。在中位随访 9 个月后,该研究的总体 mOS 时间未达到,总体 mPFS 时间为 6.0 个月,总体 ORR 为 50.5%。其中,有 2 例(1.9%)、50 例(48.5%)、30 例(29.1%)患者分别实现了 CR、PR、SD。最常见的 TRAEs 为外周感觉神经病变、脱发、乏力等^[25]。

3 SG

TROP2 是一种钙信号转导跨膜蛋白,它是 SG 的靶点,由基因 TACSTD2/TROP2 编码^[26]。

SG 是由可切割的 CL2A 连接子将人源化单抗

hRS7 IgG1 与 TROP2 靶向的拓扑异构酶抑制剂 SN-38 连接而成的 ADC,DAR 为 7.6^[27],是药品伊立替康的活性代谢产物。SG 内吞入细胞后释放 SN-38,进而诱导癌细胞双链 DNA 断裂,抑制癌细胞增殖;同时 SG 产生的旁观者效应也可以杀伤周围肿瘤细胞^[4]。

IMMU-132-01(NCT01631552)是一项 I / II 期单臂多中心研究,该研究纳入了 45 例既往接受过至少一种标准治疗方案后出现疾病进展的 mUC 患者,在第 1、8 天予以 10 mg/kg SG 治疗,治疗周期 21 d。治疗结束时,ORR 为 28.9%,mOS 时间、mPFS 时间、mDOR 时间分别为 16.8、6.8、12.9 个月^[28]。

TROPHY-U-01(NCT03547973)是一项 II 期开放多队列研究。队列 1 纳入了 113 例既往接受过铂类化疗或 ICI 治疗的 mUC 患者,在第 1、8 天予以 10 mg/kg SG 治疗,治疗周期 21 d。中位随访 10.5 个月后 ORR 为 28%,mPFS、mOS 时间分别为 5.4、10.9 个月。基于此研究结果,SG 在 2021 年 4 月获得了 FDA 的快速批准被用于铂类化疗和 ICI 治疗失败后的 LA/mUC 患者。在该队列中,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸糖基转移酶 1A1(uridine diphosphate glucuronyl transferase 1A1,UGT1A1)状态为野生型(*1J*1)、杂合子(*1J*28)、纯合子(*28J*28)的患者各占 40%、42%、12%,缺失率为 6%。在 *1J*1、*1J*28 和 *28J*28 基因型患者中,TRAEs 发生率分别为 93%、94% 和 100%^[29]。队列 2 纳入了 38 例不适合接受铂类化疗且在 ICI 治疗后进展的患者,在第 1、8 天予以 10 mg/kg SG 治疗,治疗周期 21 d。中位随访 9.3 个月后,ORR 为 32%,mOS、mPFS、mDOR 时间分别为 13.5、5.6、5.6 个月,常见的 TRAEs 为白细胞减少和疲劳^[30]。队列 3 纳入了 41 例既往接受铂类化疗后出现进展,或在铂类新辅助治疗后 12 个月内出现进展,并且之前未接受过检查点抑制剂(check-point inhibitor,CPI)治疗的 LA/mUC 患者,在第 1、8 天予以 10 mg/kg SG,第 1 天予以帕博利珠单抗 200 mg 治疗,治疗周期 21 d。中位随访 14.8 个月后,ORR 为 41%(20% 为 CR),临床获益率(clinical benefit rate,CBR)为 46%,mDOR、mPFS、mOS 时间分别为 11.1、5.3、12.7 个月。其中 61% 的患者发生了 >3 级的 TRAEs,最常见的是中性粒细胞减少、白细胞减少和腹泻^[31]。其余 3 个队列研究目前还在探索阶段。

4 EV+SG

由于受到了如靶抗原表达下降、内化失败、溶酶体功能受损等机制的影响,ADC 在使用一段时间后会 出现疗效下降的情况,这称为 ADC 的耐药现象。UC 患者在 EV 治疗后也出现了耐药现象,但相关耐药机制研究尚不明确,KLÜMPER 等^[32] 的研究显示,Nectin-4 表达缺失或低表达患者在 EV 治疗后发生进展的风险较中高表达组增加了 4 倍,Nectin-4 表达缺

失或低表达可以预测 EV 耐药性,这表明 UC 患者 EV 耐药与 Nectin-4 表达下调有关。CHOU 等^[26]研究发现,虽然 UC 细胞 Nectin-4 表达下调致使 EV 耐药,但却保留了 TROP2 的表达,表明 ADC 的耐药机制不重叠。在临床 UC 样本中也发现 Nectin-4 和 TROP2 的互补表达和频繁共表达的现象^[33]。

NCT04724018 是一项 EV 联合 SG 治疗的 I 期临床试验,该研究纳入了 23 例既往接受过铂类化疗和 ICI 治疗的 mUC 患者,在第 1、8 天分别予以 EV+SG 的治疗,治疗周期 21 d。在中位随访 14 个月后,9 例患者持续缓解,其中 6 例缓解持续时间超过 12 个月。总体 ORR 为 70%,其中 3 例为 CR,3 例患者实现了最佳缓解。在中位随访时间尚不成熟,只有 14 个月的情况下,12 个月 的 PFS 率和 OS 率分别为 41%和 86%。最常见的 TRAEs 是神经病变和腹泻,且 78%的患者在任何 DL 中都经历了 3 级 TRAEs,1 例患者出现了 5 级 TRAEs(肺炎,可能与 EV 相关)^[34]。最终该研究推荐的 II 期治疗方案 DL 为 EV 1.25 mg/kg+SG 8 mg/kg+粒细胞集落刺激因子。

5 AGS15E

SLITRK6 是一种神经元跨膜蛋白,在正常组织中表达有限,但在 UC(90%)和 mUC(100%)中高表达。AGS15E 将细胞毒性药物 MMAE 传递给表达 SLITRK6 的细胞,进而破坏微管蛋白聚合并导致细胞凋亡。

NCT01963052 是一项 I 期单臂多中心的剂量递增适应性试验,该研究纳入了 93 例 UC 患者,有 33 例患者先前接受过 CPI 治疗,在第 1、8、15 天予以 AGS15E DL 递增的治疗,治疗周期 28 d。研究发现,在中位持续治疗 16.4 周,总体人群和 CPI 暴露亚组的 ORR 分别为 18.3%和 27.3%,总体 mPFS 时间分别为 16 周。且随着剂量的增加,AGS15E 抗肿瘤活性有增加的趋势,在 1.00 mg/kg 时,ORR 为 35.7%,确认的 CR/PR 为 35.7%;在 0.50 mg/kg 和 0.75 mg/kg 时,确认的 CR/PR 分别为 12.5%和 14.3%。最常见的 TRAEs 为疲劳、恶心和食欲下降^[35]。

6 MRG002

MRG002 是靶向 HER2 的 ADC,其抗体成分 MAB802 由可切割连接体缬氨酸-瓜氨酸蛋白酶与 MMAE 共价连接形成。由于其抗体 MAB802 在 Fc 区的岩藻糖基化增加,从而降低了抗体依赖性细胞介导的细胞毒活性^[36]。

MRG002-006 是一项 II 期开放单臂多中心临床研究,该研究纳入了 43 例 HER2 阳性的 LA/mUC 患者,在第 1 天予以起始 DL 2.6 mg/kg MRG002 的治疗,治疗周期 21 d。在中位随访 9.7 个月后,mPFS、mOS 时间分别为 6.4、14.9 个月。在铂类、吉西他滨和 ICI 治疗失败的患者中,mPFS、mOS 时间分别为

7.0、14.9 个月,ORR、CR 率、DCR 分别为 53.0%、6.9%、83.7%。最常见的 TRAEs 为贫血、脱发和中性粒细胞减少。研究发现,2.2 mg/kg DL 的 MRG002 给药模式患者耐受性良好,毒性可控^[36]。

7 莫妥组单抗(Oportuzumab monatox,OM)

上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule,EpCAM)是一种由 GA-733-2 基因编码的跨膜糖蛋白。人源化抗 EpCAM 单链抗体与假单胞菌外毒素 a 连接形成 OM。OM 内化入胞后释放毒素到细胞质中,进而诱导细胞凋亡。

NCT00462488 是一项 II 期双臂多中心研究,一共纳入了 46 例 BC 原位癌患者,旨在探索卡介苗治疗失败后膀胱内灌注 OM 对膀胱尿路上皮原位癌患者的疗效和耐受性。队列 1($n=22$)进行了 6 周 30 mg OM 灌注,队列 2($n=23$)进行了 12 周 30 mg OM 灌注,3 个月后队列 1($n=9$)和队列 2($n=9$)分别有 41%和 39%的患者实现了 CR。队列 1 和队列 2 达到 CR 的患者中位复发时间分别为 274 d 和 408 d。研究中共有 7 例患者(16%)保持无病状态,这些患者在最后随访时(随访时间为 18~25 个月)仍处于无病状态。最常见的 TRAEs 为轻至中度可逆性膀胱症状^[37]。

8 小 结

ADC 展现了一种区别于传统细胞毒疗法给药的创新概念,精准结合,高效杀伤,不仅降低了药物毒性,也增强了治疗活性。EV、RC48、SG 单药治疗及 EV 和 SG 的联合治疗都展现了不错的疗效和安全性,但药物的耐药机制仍需进一步探索。AGS15E、MAB802、OM 目前虽然展现了不错的疗效,但还需要更多的临床试验进一步验证。期待将来能够有更多的研究揭露更多 ADC 在治疗 UC 方面的作用。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.

[2] 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.

[3] SAMANTASINGHAR A, SUNILDUTT N P, AHMED F, et al. A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate [J]. Biomed Pharmacother, 2023,161:114408.

[4] GIUGLIANO F, CORTI C, TARANTINO P,

- et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(7):809-817.
- [5] MANTIA C M, SONPAVDE G. Enfortumab vedotin-ejfv for the treatment of advanced urothelial carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(5):449-455.
- [6] BOULEFTOUR W, GUILLOT A, MAGNE N. The anti-nectin 4: a promising tumor cells target. A systematic review[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(4):493-501.
- [7] TANG M, GARG A, BONATE P L, et al. Clinical pharmacology of the antibody-drug conjugate enfortumab vedotin in advanced urothelial carcinoma and other malignant solid tumors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(4):423-438.
- [8] POWLES T, BELLMUNT J, COMPERAT E, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3):244-258.
- [9] POWLES T, BELLMUNT J, COMPERAT E, et al. ESMO clinical practice guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(6):485-490.
- [10] ROSENBERG J, SRIDHAR S S, ZHANG J, et al. Ev-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(10):1041-1049.
- [11] ROSENBERG J E, O'DONNELL P H, BAL-AR A V, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and antiprogrammed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *Clin Oncol*, 2019, 37(29):2592-2600.
- [12] 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.
- [13] YU E Y, PETRYLAK D P, O'DONNELL P H, 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.
- [14] POWLES T, ROSENBERG J E, SONPAVDE G P, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12):1125-1135.
- [15] WONG J L, ROSENBERG J E. Targeting nectin-4 by antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7):863-873.
- [16] SANGUEDOLCE F, ZANELLI M, PALICELLI A, et al. Her-2 expression in bladder cancer: a focused view on its diagnostic, prognostic, and predictive role[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3720.
- [17] ALBARRÁN V, ROSERO D I, CHAMORRO J, et al. Her-2 targeted therapy in advanced urothelial cancer: from monoclonal antibodies to antibody-drug conjugates[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12659.
- [18] CHAE H K, NAM W, KIM H G, et al. Identification of new prognostic markers and therapeutic targets for non-muscle invasive bladder cancer: Her-2 as a potential target antigen[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:903297.
- [19] YANG M, YAO Y, WANG K, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic significance of HER2 status evaluation in patients with urothelial carcinoma: a retrospective single-center experience in China [J/OL]. *Virchows Arch*, [2025-02-26]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40011272/>.
- [20] SHI F, LIU Y, ZHOU X, et al. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):1335-1344.
- [21] AL-JARROUDI O, EL-BAIRI K, CURIGLIANO G, et al. Antibody-drug conjugates: a new therapeutic approach for triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Treat Res*, 2023, 188:1-27.
- [22] XU Y Y, WANG Y K, GONG J F, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-Her-2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with Her-2-positive advanced solid tumors[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4):913-925.
- [23] SHENG X, YAN X, 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.
- [24] CHEN M,YAO K,CAO M,et al. Her-2-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.
- [25] CHEN J,WANG M,QI X,et al. RC48-antibody-drug conjugate in metastatic urothelial carcinoma; a multicenter real-world study in china [J]. Clin Genitourin Cancer, 2024, 22 (3): 102093.
- [26] CHOU J,TREPKA K,SJÖSTRÖM M,et al. TROP2 expression across molecular subtypes of urothelial carcinoma and enfortumab vedotin-resistant cells[J]. Eur Urol Oncol, 2022, 5 (6):714-718.
- [27] YU J,WU S,LI R,et al. Novel ADCs and combination therapy in urothelial carcinoma:latest updates from the 2023 ASCO-GU cancers symposium[J]. J Hematol Oncol,2023,16(1):85.
- [28] BARDIA A,MESSERSMITH W A,KIO E A,et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer; final safety and efficacy results from the phase I / II IMMU-132-01 basket trial[J]. Ann Oncol,2021,32(6):746-756.
- [29] LORIOT Y,PETRYLAK D P,REZAZADEH KALEBASTY A, et al. TROPHY-U-01, a phase II open-label study of sacituzumab govitecan inpatients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors; updated safety and efficacy outcomes[J]. Ann Oncol,2024,35(4):392-401.
- [30] PETRYLAK D P,TAGAWA S T,JAIN R K, et al. TROPHY-U-01 cohort 2; a phase II study of sacituzumab govitecan in cisplatin-ineligible patients with metastatic urothelial cancer progressing after previous checkpoint inhibitor therapy[J]. J Clin Oncol,2024,42(29):3410-3420.
- [31] 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]. Clin Oncol,2024,42(12):1415-1425.
- [32] 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.
- [33] BERTUCCI F,DE NONNEVILLE A,FINETTI P,et al. The co-expression of antigen targets as a rationale for ADC combination in urothelial cancer[J]. Ann Oncol,2024,35(5):477-478.
- [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] PETRYLAK D P,EIGL B J,GEORGE S,et al. Phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics OFAGS15E monotherapy in patients with metastatic urothelial carcinoma [J]. Clin Cancer Res,2024,30(1):63-73.
- [36] QU W,FU C,HAN W,et al. A single-arm, multicenter, phase 2 clinical study of recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate (MRG002) in HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2024,205:114096.
- [37] KOWALSKI M,GUINDON J,BRAZAS L,et al. A phase II study of oportuzumab monatox; an immunotoxin therapy for patients with non-invasive urothelial carcinoma in situ previously treated with bacillus Calmette-Guérin [J]. Urol,2012,188(5):1712-1718.

(收稿日期:2024-11-23 修回日期:2025-03-25)

(编辑:姚 雪)