



现代泌尿外科杂志
Journal of Modern Urology
ISSN 1009-8291, CN 61-1374/R

《现代泌尿外科杂志》网络首发论文

题目：尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识(第2版)
作者：毕兴, 曹明, 范晋海, 范欣荣, 关豹, 李倩茜, 李源, 李向东, 刘子玲, 刘希高, 吕强, 孟令超, 任珂, 沈益君, 盛锡楠, 瓦斯里江, 王凯, 王坤, 王永华, 吴开杰, 鄢阳, 杨恺惟, 叶明估, 曾浩, 张亚群
收稿日期：2024-11-30
网络首发日期：2024-12-24
引用格式：毕兴, 曹明, 范晋海, 范欣荣, 关豹, 李倩茜, 李源, 李向东, 刘子玲, 刘希高, 吕强, 孟令超, 任珂, 沈益君, 盛锡楠, 瓦斯里江, 王凯, 王坤, 王永华, 吴开杰, 鄢阳, 杨恺惟, 叶明估, 曾浩, 张亚群. 尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识(第2版)[J/OL]. 现代泌尿外科杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/61.1374.r.20241223.1040.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

· 诊疗安全共识 ·

尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识(第2版)

(中国医疗保健国际交流促进会泌尿外科学分会,中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会,中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌专委会)

关键词:尿路上皮癌;抗体偶联药物;安全性;共识

中图分类号:R737.13 文献标志码:A

晚期尿路上皮癌严重影响患者生存。长期以来,以顺铂为基础的化疗方案作为晚期转移性尿路上皮癌的一线标准治疗方案,患者中位生存期仅8~14个月^[1-3]。随着免疫时代的到来,多个PD-1/PD-L1抑制剂被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于晚期尿路上皮癌的治疗^[4-6]。另外,成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂与抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)的研究取得突破,并先后被批准用于临床^[7-11]。国内外已经有多个ADC药物被用于尿路上皮癌的治疗,包括维迪西妥单抗(Disitamab Vedotin, RC48/DV)、维恩妥尤单抗(Enfortumab Vedotin, EV)、戈沙妥珠单抗(Sacituzumab Govitecan, SG)以及德曲妥珠单抗(Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd)。

目前国内ADC药物已经用于晚期尿路上皮癌的临床治疗,随着越来越多ADC药物的获批上市,需要不断提升对于其合理应用和不良反应管理的水平。有效且安全合理使用ADC药物对提高抗肿瘤药物疗效及患者生活质量方面意义重大。本共识将从条件保障、人员培训、适宜人群选择、并发症防治和患者管理等方面,制定尿路上皮癌患者ADC药物临床应用安全共识,促进中国尿路上皮癌患者ADC药物的安全应用。

1 医院、科室条件保障

1.1 组织架构 开展尿路上皮癌ADC药物治疗的医院必须具备多学科(multi-disciplinary team, MDT)会诊机制,涉及的专业至少包括泌尿外科、肿瘤内科、肿瘤放疗科、重症医学科等。同时,还应具备处置严重不良反应的应急处理机制:包括院内外急会诊(呼吸科、心内科、眼科、皮肤科、神经科、内分泌科等)及科室间转运机制等,以保障接受ADC药物治疗患者的基本医疗安全。

开展尿路上皮癌ADC药物治疗的临床科室还应具备以下保障条件,包括:根据医院或科室实际情况开展日间或住院治疗、设置专用治疗床位或可调剂床位、配备化疗药物配液中心或化疗药物配液室等。

1.2 人员保障 开展ADC药物治疗的医院及科室需配备通过专业培训的专科医生和专科护士,相关医护人员必须熟练掌握应用ADC药物的适应证、方案选择和剂量制定原则、ADC药物配制及配伍禁忌、ADC毒副反应的防治及ADC药物配置防护等,最终保证ADC治疗过程中患者和医护人员双方的安全。

1.3 设备保障及药物输注 ADC药物具有细胞毒性,为保证医护人员的自身安全,ADC药物的配置应在专门的化疗药物配置地点进行集中配置,如医院通风设施完善的化疗配药间或层流净化操作台,同时配备特殊防护设备。配置后的残余药品和废弃物按照化疗相关废弃物处理流程进行处理。

通过密闭式静脉留置套管针给药是传统的静脉给药途径,此方式存在药物外渗等局部治疗风险,应充分告知患者。如有条件可选择深静脉导管或植入式静脉输液港作为给药途径,药物可通过导管直接输送到中心静脉。

每次给药前应根据患者实际体重计算药物实际用量,避免体重测量不准确或治疗过程中体重出现波动,造成药物过量,药物配制应严格按照说明书进行,配制及输注时间应符合说明书规定。

1.4 医患沟通与患者管理 ADC药物与现有抗肿瘤药物具有不同的药物机制,因此应重视其特有的相关的不良反应,尤其是与其他药物联合使用可能会出现的不不良反应加重。ADC药物治疗前患者需签署知情同意书,告知可能出现的不不良反应。治疗期间应对患者进行追踪和管理,按期访视,评价疗效,以患者教育、门诊随访、电话及网络等方式完成患者的安全数据收集分析及全程管理。

专家共识推荐:医院及科室应提供充分的条件保障,包括MDT会诊转诊机制和应对危急重症的应急处理能力。相关医师和护士在开展治疗工作之前,需认真接受相关专业培训,做好患者教育。这些均有助

于 ADC 药物治疗安全、顺利的开展。

2 临床具体实施操作

2.1 ADC 药物治疗患者适应证的合理化选择

国内外有 4 种 ADC 药物用于晚期尿路上皮癌的治疗,

表 1 晚期尿路上皮癌 ADC 药物指南推荐^[13-15]

药物名称	靶点	连接子	载药	FDA 适应证	中国获批适应证	推荐指南
维迪西妥单抗(RC48)	HER2	mc-vc	MMAE(单甲基奥瑞他汀 E)	/	既往接受过系统化疗且 HER2 表达阳性(IHC 2+/3+)的局部晚期或转移性尿路上皮癌(附条件批准)	CSCO 指南; CUA 指南
维恩妥尤单抗(EV)	Nectin-4	mc-vc	MMAE(单甲基奥瑞他汀 E)	联合帕博利珠单抗治疗既往未接受过系统治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌;既往接受过含铂化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂的局部晚期或转移性尿路上皮癌;不适宜顺铂治疗且既往接受 ≥ 1 线治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌	既往接受过含铂化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌;联合帕博利珠单抗用于既往未经系统治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌(审评中)	NCCN 指南; EAU 指南; CSCO 指南; CUA 指南
戈沙妥珠单抗(SG)	Trop-2	CL2A	SN-38(拓扑异构酶 I 抑制剂)	既往接受过铂类化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂的局部晚期或转移性尿路上皮癌	/	NCCN 指南; EAU 指南; CSCO 指南
德曲妥珠单抗(T-DXd)	HER2	特异性四肽	DXd(拓扑异构酶 I 抑制剂)	适用于不可切除或转移性 HER2 阳性(IHC3+)实体肿瘤且已接受过全身治疗、无其他令人满意的治疗选择的成年患者	/	NCCN 指南

注:CSCO 指南推荐 RC48 与特瑞普利单抗联用可用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌(II 级推荐);NCCN:美国国家综合癌症网络,National Comprehensive Cancer Network;CSCO:中国临床肿瘤学会,Chinese Society of Clinical Oncology;EAU:欧洲泌尿学会,European Association of Urology;CUA:中国泌尿外科学会,Chinese Urological Association

2.2 ADC 药物治疗用药前评估

ADC 药物治疗相关不良反应可累及全身多个器官,且由于抗体和细胞毒性药物不同,各药物不良反应谱之间存在差异。因此,患者在每次进行 ADC 药物治疗前应进行全面系统的评估。用药前除评估常规的体能状态[美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分]、血液学指标(血常规、生化等)和合并症外,还应对不良反应发生的靶器官功能状态进行评估。如有皮疹、皮损等,需记录发生部位及严重程度。并针对患者具体情况,必要时评估心肺

分别为 RC48、EV、SG 及 T-DXd,均显示出了优越的疗效^[8-12]。FDA 先后批准 EV、SG、T-DXd 用于晚期尿路上皮癌治疗的适应证。NMPA 也批准了 RC48 和 EV 用于晚期尿路上皮癌治疗适应证,并已获得国内指南的推荐(表 1)。

功能(心电图、心肌酶谱、心脏彩超、血氧饱和度等)、神经系统(触觉、痛觉、震感等)、有无眼部疾病,以及代谢和内分泌系统状态等。

2.3 用药方法和疗效评估

四种 ADC 药物用药方案和剂量见表 2,给药剂量按照体重进行计算。实施 ADC 治疗的科室必须具备心电监护、必要的抢救药物和措施。患者在输液过程中需进行心电监护,专科护士或医师在输液期间(尤其是首次输注时)需在床旁严密监测输液反应,并观察至输注结束后至少 1 h,尤其对于首次用药的患者。

表 2 ADC 药物用药方案和剂量

药物名称	用药方案及剂量
RC48	2 mg/kg,静脉输注(输注时间 30~90 min,推荐 60 min),每两周一次
EV	单药使用:1.25 mg/kg(最大剂量 125 mg),静脉输注(输注时间 > 30 min),第 1、8、15 d(28 d 为一个周期);与帕博利珠单抗联合使用:1.25 mg/kg(最大剂量 125 mg),静脉输注(输注时间 > 30 min),第 1、8 d(21 d 为一个周期)
SG	10 mg/kg,静脉输注(首次输注时间 3 h,后续输注时间 1~2 h),第 1、8 d(21 d 为一个周期)。用药前常规预处理。
T-DXd	5.4 mg/kg,静脉输注(首次输注时间 90 min,后续输注时间 > 30 min),每三周一

患者接受 ADC 药物治疗可能发生输注反应, T-DXd 输注反应发生率约 2.6%, EV 和 RC48 输注反应的发生率约 7%~8%, 在输液过程中不需要常规进行预处理, 而 SG 输注反应的发生率为 37%, 其中 1% 为 3~4 级, 故需提前给予苯海拉明以及抗组胺药物进行预处理, 必要时可给予糖皮质激素。对于发生输注反应的患者, 需及时停止输注, 给予糖皮质激素、抗组胺药物、苯海拉明等对症治疗^[16-19]。对于 1~2 级的输注反应, 可待症状缓解后在严密监测下调慢输液速度以尝试恢复给药; 而对于发生严重输液反应的患者需永久停药。

恶心和呕吐是部分 ADC 药物常见的不良反应, 在 ADC 药物治疗前可考虑选择使用止吐类药物(如甲氧氯普胺或 5-羟色胺抑制剂)及抑酸剂(如 H₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂)。使用 RC48 发生恶心和呕吐的比例分别为 20.9% 和 17.8%, 使用 EV 治疗的患者发生恶心的比例为 22.6% (呕吐未见报道), 而 SG 和 T-DXd 导致恶心和呕吐的比例更高^[8, 10-11, 20]。因此对于使用 SG 和 T-DXd 的患者, 可考虑联合两种或三种药物组合(如: 地塞米松与 5-羟色胺抑制剂和/或 NK1 受体抑制剂), 降低恶心和呕吐反应的发生率。

患者接受 ADC 药物治疗前和治疗过程中应根据实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1) 每 6~12 周进行疗效评估, 在每次接受 ADC 药物治疗前进行安全性评估, 治疗期间注意患者生活质量的评估。

专家共识推荐: 根据适应证获批情况、药物可及性及国内外实际临床应用场景, 在患者知情并充分沟通的情况下接受 ADC 药物治疗。在用药前和用药期间应全面评估患者身体情况, 特别是 ADC 药物需要关注的不良反应, 最大限度保障 ADC 药物治疗的安全性。使用 ADC 药物时, 应严格按照推荐用药方案和剂量给药。整个治疗过程中应按照 RECIST

表 3 4 种 ADC 药物不良反应表

系统分类	不良反应	RC48(n=107) ^[10]		EV(n=296) ^[24]		SG(n=113) ^[25]		T-Dxd ^a (n=347)	
		所有等级 (%)	≥3 级 (%)	所有等级 (%)	≥3 级 (%)	所有等级 (%)	≥3 级 (%)	所有等级 (%)	≥3 级 (%)
血液系统	中性粒细胞减少	42.1	12.1	10.5	6.1	47.0	35.0	66.0	21.0
	贫血	21.5	2.8	11.5	2.7	34.0	14.0	—	—
	白细胞减少	50.5	1.9	5.1	1.4	26.0	18.0	75.0	11.0
	血小板减少	24.3	0	—	—	—	—	51.0	7.0

1.1 标准每 6~12 周进行疗效评估。

3 临床不良反应的管理和控制

ADC 药物由大分子单克隆抗体、连接子和小分子的细胞毒药物偶联而成。因此, 其不良反应发生的机制主要来自以下几个方面: 首先是大分子单克隆抗体的脱靶效应; 其次来源于小分子细胞毒药物; 最后, 连接子可能被特定酶所降解, 进而导致某些特定组织器官的损伤。其中, ADC 药物导致的不良反应大多与载药密切相关, 与常见的细胞毒药物引起的不良反应谱类似。

EV 及 RC48 的载药为 MMAE, 是海兔毒素 10 的合成衍生物, 属于微管蛋白抑制剂, 其通过抑制微管蛋白聚合而起到有效抑制有丝分裂的作用, 从而实现抗肿瘤的目的^[21]。MMAE 导致的不良反应, 除了细胞毒药物引起的消化道与骨髓抑制以外, 值得关注的不良反应为脱发与神经系统不良反应。SG 使用的载药为 SN-38, 是拓扑异构酶 I 抑制剂, 其作用机制为抑制细胞 DNA 复制所必需的拓扑异构酶 I, 诱导 DNA 发生单链损伤、阻断 DNA 复制而产生细胞毒性, 该载药值得关注的不良反应为骨髓抑制与腹泻^[22]。T-DXd 的载药为 DXd, 也属于拓扑异构酶 I 抑制剂, 其作用机制与 SN-38 类似, 但其抗肿瘤活性更强, 使用过程中除了关注消化道和骨髓抑制的不良事件^[8]。由于抗体、连接子和细胞毒性药物不同, 各 ADC 药物的不良反应存在差异。本共识按照不良反应发生的不同系统将 4 种 ADC 药物常见的不良反应进行分类, 分别为皮肤黏膜不良反应、眼部不良反应、消化系统不良反应、血液系统不良反应、神经系统不良反应、呼吸系统不良反应、代谢异常以及其他不良反应等, 后文将对发生率较高或具有特定意义的不良反应的安全性管理进行简要介绍, 总体不良反应情况见表 3^[11, 23]。

续表 3

系统分类	不良反应	RC48(<i>n</i> =107) ^[10]		EV(<i>n</i> =296) ^[24]		SG(<i>n</i> =113) ^[25]		T-Dxd* (<i>n</i> =347)	
		所有等级 (%)	≥3 级 (%)	所有等级 (%)	≥3 级 (%)	所有等级 (%)	≥3 级 (%)	所有等级 (%)	≥3 级 (%)
呼吸系统	肺炎	—	—	—	—	—	—	6.0	2.3
	上呼吸道感染	—	—	—	—	—	—	20.0	0
	咳嗽	—	—	—	—	—	—	18.0	0
	间质性肺病	—	—	—	—	—	—	16.0	0.6
	呼吸困难	—	—	—	—	—	—	12.0	1.7
消化系统	恶心	29.0	0	24.0	1.0	60.0	4.0	69.0	7.0
	腹泻	—	—	25.0	3.4	65.0	10.0	31.0	4.3
	呕吐	17.8	0.9	—	—	30.0	1.0	35.0	3.5
	AST 升高	42.1	0.9	—	—	—	—	—	—
	ALT 升高	35.5	0	—	—	—	—	—	—
	食欲减退	31.8	0.9	31.1	3.0	36.0	3.0	34.0	2.6
神经系统	疲劳	—	—	31.1	6.8	52.0	4.0	59.0	10.0
	周围神经病变	68.2	18.7	34.8	5.1	5.0	0	—	—
	味觉障碍	—	—	24.7	0	—	—	—	—
眼部疾病	干眼症	—	—	15.9	0.7	—	—	—	—
	视物模糊	—	—	4.1	0	—	—	—	—
	角膜疾病	—	—	0.7	0	—	—	—	—
皮肤黏膜	皮疹	11.2	0	44.9	14.9	6.0	0	13.0	0.6
	瘙痒	19.6	0.9	32.4	1.4	14.0	—	—	—
	脱发	40.2	0.9	45.6	0	47.0	0	34.0	0.3

* DESTINY-Breast01、DESTINY-PanTumor02、DESTINY-Lung01 和 DESTINY-CRC02 研究中,对 347 名接受 ENHERTU 5.4 mg/kg 治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性(IHC 3+)实体瘤成人患者的安全性进行了评估。

3.1 皮肤黏膜系统不良反应 ADC 药物引起的皮肤不良反应多见于 EV 治疗的患者, EV 导致的皮肤反应发生率为 47.3%, 其中 14.9% 为严重皮肤反应^[24]。EV 导致的皮肤黏膜相关不良反应可能是由于皮肤角质形成细胞、汗腺和毛囊中存在低至中等水平的 Nectin-4, 易受到靶向 MMAE 递送的抗有丝分裂作用的影响。常见的皮肤反应包括皮疹、瘙痒、皮肤干燥等, 严重皮肤反应包括大疱性皮肤病、剥脱性皮炎, 还可能发生史蒂芬斯-强森综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) (报道发生率 0.1%)。大部分皮肤反应在 EV 治疗第一周期即出现, 少部分在后续治疗中发生。应用 SG 的患者发生皮疹和瘙痒的比例分别为 6% 和 14%, RC48 分别为 11.2% 和 19.6%^[10, 25]。

应用 ADC 药物治疗期间应监测患者皮肤状况, 同时关注有无口腔黏膜炎和结膜炎, 对于 1 级和 2 级

皮疹, 可给予患者局部皮质类固醇外用, 如卤米松乳膏或糠酸莫米松乳膏等, 早晚各一次; 还可配合口服抗组胺药, 如氯雷他定、盐酸西替利嗪或依巴斯汀片等, 单用一种或两种联合(早晚各一种)。对于覆盖 10%~30% 体表面积的 2 级皮肤反应应高度警惕, 如给予常规治疗后病期进一步加重恶化, 或发生覆盖 30% 以上面积的 3 级皮肤反应, 应暂停使用 ADC 药物治疗, 尽快就诊皮肤专科进行治疗直至皮肤状况改善或完全缓解, 再考虑在药物支持情况下恢复 ADC 药物使用。若无激素使用禁忌证, 建议 3 级皮疹患者尽早开始系统应用激素治疗, 如口服泼尼松(或静脉点滴甲泼尼龙琥珀酸钠) 0.5~1.25 mg/(kg·d), 根据皮疹治疗反应逐渐减量直至停药。对于出现 SJS、TEN, 4 级或复发性 3 级皮肤反应的患者, 应当立即请皮肤专科医生诊治并永久停用 ADC 药物治疗。以 EV 为例的推荐管理流程见图 1。

预防	监测	严重皮肤不良事件(包括SJS/TEN)的预警信号和症状
<p>一级预防:</p> <ul style="list-style-type: none"> 温和清洁、合理保湿和修复皮肤屏障 做好物理、化学防晒 <p>二级预防:</p> <ul style="list-style-type: none"> 皮肤干燥和瘙痒的高风险人群,可考虑在每日保湿的基础上,预防性使用弱效糖皮质激素乳膏 既往皮疹高风险人群,建议在排除禁忌证之后口服四环素类预防药疹 	<p>监测</p> <ul style="list-style-type: none"> 从第一个治疗周期开始进行常规皮肤评估和随访 对患者/护理者进行可能发生的皮肤事件的教育: <ol style="list-style-type: none"> 告知可能出现皮肤不良反应 告知患者皮肤不良反应的一级预防方法 如患者需进行二级预防,建议至皮肤科就诊 并告知他们一旦出现新的或恶化的皮肤事件以及严重皮肤不良反应的迹象时,需立即通知医生 	<ul style="list-style-type: none"> 前驱症状:包括发热、不适感、头痛、咳嗽及角膜结膜炎 随后突然出现:斑疹,常呈靶样,多分布于面部、颈部和躯干上部。这些斑疹可同时发生于身体任何部位,融合成松弛大疱,1~3天后剥脱 皮肤、黏膜及眼睛疼痛是常见的表现。有些病例中,弥漫性红斑是TEN的首发皮肤异常 重症TEN患者可出现压迫部位大片表皮从体表剥脱(尼氏症),暴露出湿润、疼痛、潮红的糜烂面

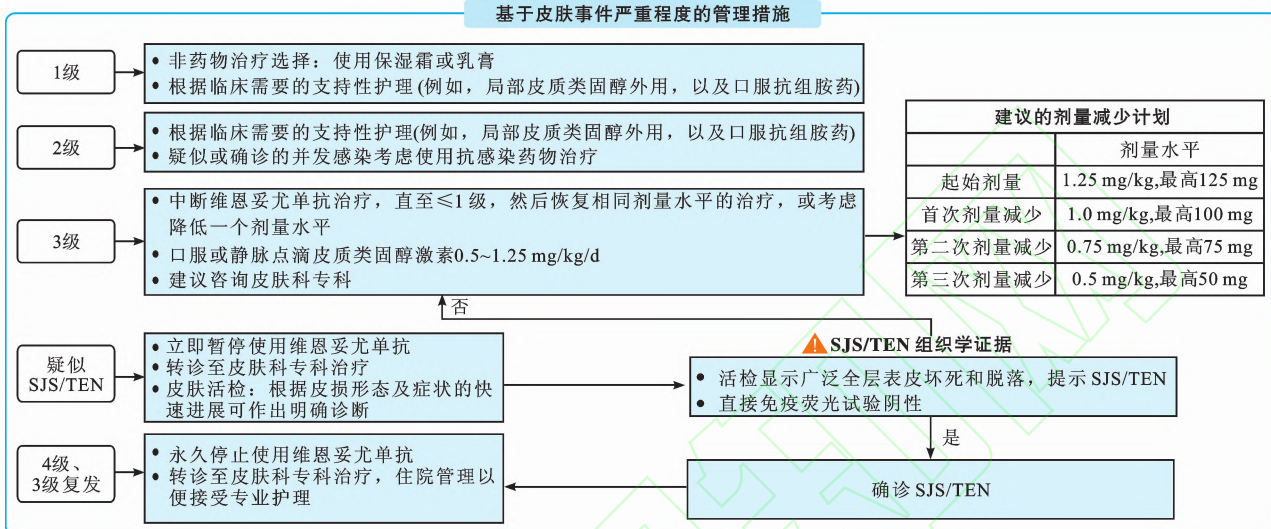


图1 以EV为例的皮肤不良反应管理流程图

3.2 眼部不良反应 眼部不良反应为应用EV需要特别关注的不良反应, EV导致的眼部疾病发生率为18.6%,大多涉及角膜,这与角膜分布有药物作用的靶点 Nectin-4 有关,包括角膜炎、流泪增多及干眼症等。大多数情况下症状轻微,主要表现为眼干,≥3级者发生率仅0.7%^[20]。研究报道的视力模糊发生率为4.1%,均为1~2级,角膜异常发生率为0.7%,均为1级^[20]。发病到出现症状性眼疾的中位时间为1.6(0.3~19.1)个月。使用EV治疗期间应监测患者的眼部状况,可考虑使用人工泪液进行干眼症预防。若眼部症状出现或未得到解决,应进行眼科评估。若眼科检查后显示有必要,可考虑使用局部类固醇药物治疗。对于有症状的眼部疾病,应考虑中断或减少EV剂量^[17]。

3.3 消化系统不良反应 消化系统不良反应包括消化道反应和肝功能异常。消化道不良反应是ADC药物常见的不良反应,包括恶心、呕吐、纳差和腹泻等。

3.3.1 恶心呕吐 SG导致的恶心和呕吐发生率分别为60%和30%^[11],膀胱癌队列患者使用T-DXd(后同)恶心呕吐的发生率分别51.2%和14.6%^[8]。RC48和EV发生比例较低,前者恶心和呕吐发生率分别为29%和17.8%,后者恶心发生率为22.6%。对于恶心呕吐,可应用止吐药物进行预防。

3.3.2 腹泻 SG、T-DXd和EV的腹泻发生率分别为65%、31.7%和24.3%,RC48则罕见发生腹泻^[20-21]。其中,SG和T-DXd导致的腹泻尤其需要关注,主要与其载药SN-38和DXd有关,包括早发性腹泻和迟发性腹泻^[8,11]。早发性腹泻是因为胆碱能作用所致,通常是暂时的,可同时伴有流涎增多、出汗、心动过缓和肠蠕动亢进引起的腹部绞痛。对于短时间内出现胆碱能综合征的患者可静脉或皮下注射阿托品。迟发型腹泻通常在应用SG或T-DXd 24h后发生,持续时间可能较长,可导致脱水、电解质紊乱或感染。一旦发生迟发性腹泻需及时给予盐酸洛哌丁胺治疗,在出现粪便不成形、稀便或排便频率增多时即开始治疗,首剂4mg,之后每2h给予2mg直至腹泻停止后12h,同时维持水和电解质平衡。不推荐连续使用以上剂量盐酸洛哌丁胺超过48h,因为有出现麻痹性肠梗阻的风险。

3.3.3 肝功能异常 转氨酶升高为ADC药物治疗常见的不良反应,部分伴有胆红素升高。EV、SG、T-DXd和RC48报道的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高的比例分别为9%~12%、26%~28%、7%~10%和36%~42%,且绝大多数为轻到中度^[8,16,17,19],经保肝对症治疗后可多能快速恢复。若患者发生药物相关的≥3级转氨酶升高,

建议每周 2 次进行血生化检查;若患者在暂停用药 28 d 后仍未恢复至常见不良反应评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) (评分为 0~2 级或开始治疗前水平),则建议停止治疗,参见表 4。应对使用上述药物治疗的患者进行常规肝功能监测,并在发生肝功能异常时及时进行干预。

3.4 血液系统不良反应 血液系统不良反应是 ADC 药物常见的不良反应,包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症,主要与偶联的细胞毒药物导致的骨髓抑制有关。

SG 发生任意级别中性粒细胞减少的比例为 47.0%,其中 35% 为 3 级及以上,10.0% 发生中性粒细胞减少性发热,因此给药期间需要密切监测血液学不良反应^[25]。EV 发生中性粒细胞减少的比例为 10.5%,其中 3 级及以上 6.1%^[24]。应用 RC48 的患者 42.1% 发生中性粒细胞减少,其中 3 级及以上 12.1%^[10]。T-DXd 发生中性粒细胞减少的比例为 26.8%。在任意治疗周期的第 1 天,绝对中性粒细胞计数低于 1500 个/mm³;或任意治疗周期的第 8 天,中性粒细胞计数低于 1000 个/mm³,应暂停使用 SG^[16]。出现发热性中性粒细胞减少症时,给予经验性抗生素治疗并完善病原学检查,同时考虑预防性应用重组人粒细胞刺激因子等升白细胞药物。

SG 贫血发生率为 34.0%,其中 3 级及以上者占 14.0%,T-DXd 贫血发生率为 29.3%。EV 和 RC48 贫血发生率分别为 11.5% 和 21.5%,3 级及以上发生率较低;四种药物发生血小板减少的比例都相对较低。贫血和血小板减少可依据一般化疗药物处理原则进行,必要时给予输血和药物支持治疗。

3.5 神经系统不良反应 EV 和 RC48 均有导致周围神经病变的风险,EV 报道的发生率为 34.8%,RC48 为 68.2%,这与其偶联的微管蛋白抑制剂 MMAE 相关^[19,24]。MMAE 引起周围神经病变的机制可能是引发轴突末端的损伤、背根神经节(Dorsal Root Ganglion, DRG)神经元细胞的损害,以及施旺细胞的功能障碍。3 级以上的周围神经病变发生率 RC48 和 EV 分别为 18.7% 和 3%^[10]。SG 在尿路上皮癌中报道的周围神经病变的发生率为 5%^[25]。周围神经病变发生率与载荷类型、药物剂量和用药时长相关,以 1~2 级周围神经病变为主^[26]。

在接受 EV 和 RC48 治疗过程中,应积极监测是否有周围神经病变发生。周围神经病变分为感觉神经病变和运动神经病变,感觉神经病变包括各种感觉减退、感觉过敏、感觉倒错及各种神经痛的症状;运动

神经病变主要为四肢无力,严重者可出现站立不稳、无法行走,甚至卧床。有条件的情况下,ADC 用药前对于患者的安全评估建议包括触觉、温度觉、震动觉,以及评估肌力:床旁进行四肢肌力检查。当患者出现周围神经病变时,可给予甲钴胺及其他 B 族维生素营养神经治疗;对于神经痛,可选择度洛西汀、普瑞巴林或加巴喷丁等对症治疗,并请神经内科协助诊治^[23]。当治疗过程中出现较为严重的周围神经病变(2 级及以上)时,如肢体无力、行走不稳,或因肢体麻木疼痛,经对症治疗后仍影响日常生活时,应暂缓 ADC 药物治疗;如症状改善,患者能够生活自理时,可考虑重新开始治疗,并调整 ADC 药物剂量至下一剂量水平(详情参见表 4);若症状无明显改善应建议永久性停药。周围神经病变一旦出现恢复时间较长,建议密切监测并及时进行减量或停药处理。

此外,EV 和 RC48 偶联的 MMAE 可能具有自主神经不良反应,出现麻痹性肠梗阻等表现,因此在用药过程中需注意保持大便通畅。一旦发生肠梗阻需暂时停药、灌肠通便,待肠道功能恢复后再继续给药。

3.6 呼吸系统不良反应 ADC 药物呼吸系统不良反应主要为肺部不良反应,T-DXd 发生率最高,在泛瘤种中发生率为 16.8%,在尿路上皮癌中为 10.5%,3 级及以上占 1.5%^[8,27]。其他 3 种 ADC 药物肺部不良反应在临床试验中均罕见报道,实际发生率可能更高,但多为无症状或轻度^[28]。对于 ADC 药物联合 PD-1 抑制剂治疗时,药物性肺损伤的发生率会升高,可能与 ADC 药物进一步激活体内的免疫反应产生协同作用相关。药物相关性肺损伤多表现为间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)。

在接受 ADC 药物联合免疫治疗期间,如患者出现咳嗽、呼吸困难、发热和/或任何新的恶化呼吸道症状时,应立即报告,同时密切关注患者是否具有 ILD 的症状、体征和影像学改变,及时发现 ILD 的证据,可疑 ILD 患者应及时请呼吸科会诊并指导进一步治疗。

3.7 代谢系统不良反应 常见的代谢系统不良反应包括血糖升高、血甘油三酯升高。使用 EV 的受试者中约 6.8% 出现血糖升高,4.4% 为 3 级或 4 级。在使用 RC48 治疗的患者中,15.0% 发生血糖升高,22.4% 发生血甘油三酯升高,均为轻度不良反应^[10]。SG 在尿路上皮癌中报道的血糖升高发生率 <1% 且 ≤2 级。

应在 EV 治疗期间密切关注基线糖尿病或高血糖患者的血糖水平;同时血糖升高亦可发生于既往无

糖尿病史的患者中,若血糖升高 >250 mg/dL(13.9 mmol/L),应暂停治疗,并警惕出现血糖升高引起的酮症酸中毒。血糖降至 13.9 mmol/L 以下,可考虑恢复同一剂量水平的 ADC 药物治疗并加强血糖监测和降糖治疗。RC48 所导致的高血糖可参考以上原则进行处理。

3.8 联合治疗方案的不良反应 目前 ADC 药物的联合方案主要是与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合。联合方案不良反应的总体发生率有所升高,严重不良反应的比例并未显著增加,但需特别关注呼吸系统和皮肤黏膜不良反应的发生情况。联合方案在加强监测、预防和对症处理不良反应的同时,需要判断不良反应与药物的相关性。针对不同的药物相关性进行针对性的停药和对症治疗,尤其是免疫性不良反应,应严格按照其不良反应管理原则进行处理。

EV/帕博利珠单抗联合方案的皮肤反应总发生率和 ≥ 3 级发生率分别为 66.8%和 15.5%^[9],EV 单药发生率分别为 44.9%和 14.9%^[24]。虽然 ADC 相关和免疫治疗相关皮肤反应的表现可能相似,但与 ADC 药物相关的皮肤反应最常出现在易摩擦、皱褶、肢端和躯干比较菲薄易碎的部位,且最早可在治疗的第 1 个周期出现(也可能发生在更晚的时间)。相反,免疫治疗相关皮疹通常不影响皮肤完整性,其中斑丘疹和瘙痒为最常见类型,发生时间相对更晚,停药后不良反应加重的可能也更倾向于免疫源性。对于皮肤不良反应应进行全面的临床检查,包括黏膜(眼部、口腔、消化道、生殖道等黏膜)的检查,注意有无发热、疲乏等系统症状,尤其是对于激素效果不佳或严重的皮肤不良反应,如 SJS/TEN,可能需要活检以协助诊断皮肤反应的类型。对于诊断不明确或严重的皮肤反应,两类药物都应该暂停使用,并转诊至皮肤专科就诊。

肺炎,包括严重的危及生命的或致命的事件,在 EV 和免疫单药中发生率分别为 3%和 3.4%^[29-30],在联合治疗中发生率更高,为 10%左右^[9]。一旦发生症状性肺炎,两种治疗均应立即停止,根据临床指征使用糖皮质激素、免疫抑制剂和支持治疗。活检或支气管镜检查可资鉴别,或排除感染等其他呼吸道疾病病因,但不应因此延迟有症状患者及时启动糖皮质激素治疗。肺炎症状缓解后,一般应先重新启动 EV,并密切监测,然后再进行免疫治疗。

EV/帕博利珠单抗和 RC48/特瑞普利单抗联合方案的外周神经不良反应无明显升高(见表 4)。周围神经病变是一种预期的与含 MMAE 的 ADC 相关的不良事件,免疫介导的神经病变很少发生。中位发

病时间为 6 个月,中位缓解时间为 5.2 个月。由于周围神经病变是一种累积性的不良事件,早期识别并及时干预,适当调整药物剂量,才可能使患者保持更长的治疗时间。应告知患者周围神经病变可表现为感觉和/或运动功能障碍,任何手或足的麻木刺痛或肌无力应迅速报告。如果观察到与外周神经病变不一致的神经症状,肌无力和/或瘫痪、视力改变、上睑下垂、吞咽困难、呼吸困难、畏光、意识模糊和言语异常,建议转诊神经科医生进行进一步的神经系统检查,因为这些可能是严重神经疾病的征象,如重症肌无力、格林-巴利综合征或脑炎,并且可能与免疫不良反应相关。

EV/帕博利珠单抗联合方案血糖升高总发生率和 ≥ 3 级发生率分别为 10.9%和 5.0%^[9],EV 单药发生率分别为 6.8%和 4.4%^[24]。免疫单药和 EV 均可出现高血糖和糖尿病酮症酸中毒,前者被认为是胰岛细胞的自身免疫破坏所致,类似于 I 型糖尿病的过程,可能伴随着 C 肽水平的降低以及 GAD65 和胰岛细胞抗体的存在,发生率较低(1.8%),很难恢复。EV 导致的高血糖的病理生理学尚不完全清楚,但大部分发生高血糖的患者在末次随访时高血糖均有改善或消退,中位消退时间为 1.6 个月。在酮症或 ≥ 3 级高血糖的情况下两种药物均应停药。血糖改善至 ≤ 250 mg/dL(13.9 mmol/L),且患者临床及代谢稳定,EV 可恢复至相同水平。

EV/帕博利珠单抗联合方案腹泻及严重腹泻发生率稍有增高,分别为 27.5%和 3.6%^[9](单药方案中 EV 分别为 25%和 3.4%^[24])。ADC 和免疫治疗均可发生腹泻,监测症状和评估体液和电解质状态非常重要。用药后迅速出现并缓解,或在最初的几个周期中一过性恶化随后好转的腹泻很可能归因于 ADC 药物。相比之下,随着时间的推移而持续和/或恶化的腹泻最有可能是由免疫介导的。也可进行粪便研究,以排除感染和检测炎症标志物,包括粪便乳铁蛋白和钙卫蛋白。如果腹泻并伴有腹痛、血便和发热,应及时转诊胃肠专科医生排除结肠炎,这可能是严重的免疫相关不良反应。对于非复杂性腹泻,应使用口服补液、饮食调整和抗腹泻药进行症状管理。如果有临床指征,可以经验性地开始使用类固醇激素。对大剂量糖皮质激素无反应的腹泻可能需要使用免疫抑制治疗。

ADC 和 PD-1/PD-L1 抑制剂都可能导致一些 AE,如皮肤反应、肺炎和腹泻,这可能使 AE 的归因和管理更加复杂。根据目前的临床经验,当无法确定 AE 的归因或尚未明确时,应对两种药物都进行适当

的剂量调整。如果可以明确 AE 归因,应根据临床需要对相关药物进行推荐的剂量调整。在所有情况下,对于患者快速出现的严重临床表现(≥ 3 级)和/或尽管采取了缓解措施但症状仍在恶化,应暂停使用两种药物,直到完成适当的临床评估、患者获得适当的支持治疗并且 AE 已改善到 ≤ 1 级。免疫检查点抑制剂治疗可能导致与免疫相关的不良事件 (immune-related adverse event, irAE),这是由免疫系统的非靶向激活引起的,可能影响任何器官或组织,因此对于正在接受 ADC+PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者,密切监测潜在的 irAEs 尤为重要。irAEs 常见于皮

肤、胃肠道、肺部、内分泌系统和肌肉骨骼系统,而心血管、血液、肾脏、神经系统和眼科的 irAEs 较少见,但可能更为严重。在许多情况下,irAEs 可以通过暂停用药和/或支持治疗来管理,治疗方式包括使用皮质类固醇和/或免疫抑制剂。ADC 和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗过程中若出现 irAEs,不建议减少 PD-1/PD-L1 抑制剂剂量,应暂停治疗直至 irAE 得到改善。尽管 irAEs 可以在治疗早期出现,其发作可能会延迟且持续时间较长。相反,与 ADC 相关的许多 AE 通常在治疗开始后的最初几周内出现,但一些病例也可能在数月后才出现。

表 4 ADC 联合免疫检查点抑制剂的不良反应发生率

系统分类	不良反应	EV+帕博利珠单抗($n=440$)		RC48+特瑞普利单抗($n=41$)	
		所有等级(%)	≥ 3 级(%)	所有等级(%)	≥ 3 级(%)
血液系统	中性粒细胞减少	3.6	2.5	24.4	4.9
	贫血	13.9	3.4	34.2	0
	白细胞减少	—	—	34.2	2.4
	血小板减少	0.7	0	—	—
呼吸系统	肺炎	9.5	3.6	—	4.9
消化系统	恶心	20.2	1.1	39.0	0
	腹泻	27.5	3.6	—	—
	呕吐	—	—	22.0	0
	AST 升高	—	—	65.9	4.9
	ALT 升高	—	—	63.4	7.3
	食欲减退	26.8	1.1	56.1	0
	高甘油三酯血症	—	—	—	7.3
神经系统	疲劳	29.3	3.0	—	—
	周围神经病变	50.0	3.6	63.4	0
	味觉障碍	21.0	0	—	—
代谢系统	高血糖	10.9	5.0	—	7.3
眼部疾病	干眼症	18.6	0	—	—
皮肤黏膜	斑丘疹	32.7	7.7	—	—
	瘙痒	39.8	1.1	24.4	0
	脱发	33.2	0.5	41.5	0

专家共识推荐:ADC 药物由于独特的组织结构与作用机制,不同于既往的化疗药物、靶向药物以及免疫治疗药物,其不良反应主要来自针对靶点的单克隆抗体产生脱靶效应以及偶联的细胞毒药物等,可累及多个脏器系统,严重者可威胁生命,处理不良反应过程中应充分结合其发生机制,早期发现、及时处理,避免出现严重的不良反应。必要时咨询或转诊至相应专科诊治。

4 剂量调整及停药原则

ADC 药物相关不良反应主要依据 CTCAE 进分

级,根据发生级别的不同进行减量或停药的处行理(表 5)。临床管理中要对特殊的不良反应予以重视,建立并积极开展 MDT 会诊,保障患者的用药安全。总体原则是 1 级不良反应可继续用药;2 级不良反应大部分情况下可维持原剂量继续用药,部分不良反应如神经系统不良反应及呼吸系统不良反应需暂停用药,待恢复至 1 级后继续用药;3 级不良反应,应及时暂停 ADC 药物治疗,在不良反应恢复至 1 级后给予减量治疗,部分不良反应如呼吸系统不良反应及反复发生的皮肤黏膜不良反应应永久停药;4 级不良反应或反复多次发生 3 级反应则应考虑停止治疗(表 6)。

表 5 ADC 药物用药推荐减量方案

药物名称	减量方案		
	第 1 次减量	第 2 次减量	第 3 次减量
RC48	1.5 mg/kg	1.0 mg/kg	停药
EV	1.0 mg/kg, 最多 100 mg	0.75 mg/kg, 最多 75 mg	0.5 mg/kg, 最多 50 mg
SG	7.5 mg/kg	5 mg/kg	停药
T-DXd	4.4 mg/kg	3.2 mg/kg	停药

表 6 ADC 药物剂量调整基本原则

不良反应	级别	剂量调整建议
血液学不良反应*	1 级	维持原剂量继续用药
	2 级	维持原剂量继续用药;对 2 级血小板减少,暂停药直至恢复至 \leq 1 级继续用药
	3 级	暂停药直至恢复至 \leq 1 级,可原剂量或降低一个剂量继续用药;必要时输血或生长因子对症治疗;对于 SG 用药出现 3 级发热性中性粒细胞减少症,首次发生即需要降低一个剂量,对于 3 级及以上中性粒细胞减少,导致治疗延迟超过 3 周以恢复至 \leq 1 级,首次发生需停止治疗;对于 T-DXd 用药后出现 3 级中性粒细胞减少,暂停药直至恢复至 \leq 2 级,然后维持原剂量继续给药
	4 级	暂停药直至恢复至 \leq 1 级,降一个剂量再继续用药或停药;必要时输血或生长因子对症治疗;对于 T-DXd 用药后出现 4 级中性粒细胞减少,暂停药直至恢复至 \leq 2 级,然后降低 1 个剂量水平
非血液学不良反应	1 级	维持原剂量继续用药;对于 T-DXd 用药后出现 1 级 ILD/肺炎,暂停药直至 0 级,原剂量(恢复时间 \leq 28 d)或降低一个剂量(恢复时间 $>$ 28 d)继续用药
	2 级	维持原剂量继续用药;对于 2 级神经系统不良反应,暂停药直至恢复至 \leq 1 级继续用药;对反复出现的 2 级神经系统不良反应降低一个剂量继续用药;对于 T-DXd 用药后出现 \geq 2 级 ILD/肺炎,停药并立即开始皮质类固醇治疗;对于 EV 用药后出现 2 级 ILD/肺炎,暂停药直至 \leq 1 级再减量继续用药;对于 EV 用药后出现持续或复发的 2 级皮肤反应,暂停药直至 \leq 1 级,然后以原剂量或降低一个剂量恢复治疗
	3 级	暂停药直至恢复至 \leq 1 级,降一个剂量继续用药;对于 3 级神经系统不良反应,永久停药;对于 EV 用药后确认 SJS 或 TEN、复发性 3 级皮肤反应,永久停药;对于 EV 用药出现的 3 级及以上 ILD/肺炎,永久停药;对于 3 级血糖升高,暂停药直至恢复至 \leq 1 级或临床稳定;对于 SG 治疗出现 3~4 级的非血液学不良反应,且在 3 周内未恢复至 \leq 1 级,停药
	4 级	停止治疗;对于 EV 用药出现 4 级的非血液学不良反应,且在 3 周内未恢复至 \leq 1 级,停药;对于 4 级呕吐或腹泻在 72 h 内缓解至 2 级不需停药

* 包括贫血、血小板减少和中性粒细胞减少。

专家共识推荐:对于 ADC 药物应用过程中可能的不良反应,治疗前应给予积极评估;用药后应密切监测相关不良反应,及时诊断并给予对应处置方案,同时重新评估药物治疗方案,必要时进行延期治疗或减量处理;对于严重不良反应要及时停药,积极开展 MDT 会诊,探讨解决方案。

5 特殊人群处理

5.1 糖尿病患者 ADC 药物可能影响体内糖脂代谢,但具体机制不明。建议糖尿病患者将血糖控制稳定后再开始治疗。EV 和 RC48 报道的血糖升高发生率均超过 10%^[10,24],SG 报道的血糖升高发生率更低,不到 1%^[11]。

5.2 眼部疾病 患有活动性角膜炎或角膜溃疡的患者在疾病未得控制的情况下不建议应用 EV 治疗。

5.3 肾功能不全 肾功能不全患者无需调整 EV 剂

量,包括重度肾功能不全(肌酐清除率 $<$ 30 mL/min)。SN-38 几乎不从肾进行清除,但对于肾功能不全或终末期肾病无药代动力学数据。RC48 对于轻、中度肾功能损害患者无需进行剂量调整,尚无重度肾功能损害患者的研究数据。

5.4 肺部疾病 T-DXd 发生肺部不良反应的风险较高,ADC 联合方案也可能增加肺部不良反应。因此,对于患有严重慢性阻塞性肺疾病、弥漫性肺转移等肺功能储备可能不足的患者,建议谨慎使用 T-DXd。用药前需要完善肺功能等基线检查,必要时呼吸科专科会诊,进行充分的评估和病情沟通,与呼吸专科、患者及家属共同制定治疗、随访方案。

专家共识推荐:对于 ADC 药物治疗前患者的基础器官功能需进行充分评估,对于有特定基础疾病的患者需排除禁忌证后在严密监测下应用,以保障患者的用药安全。

6 小结

ADC 药物在尿路上皮癌治疗中的应用越来越广泛,在临床实践中仍需要进一步积累经验,特别是新型 ADC 药物以及 ADC 药物的联合使用。本共识为临床应用提供参考,增进临床医生对 ADC 药物在实际使用情况下安全性的了解,有助于不断完善 ADC 药物的不良反应管理。本共识强调医院在开展 ADC 治疗时需建立 MDT 机制,配备专业培训的医护人员、完善的药物配制场所及设备,并通过患者教育和长期管理保障治疗安全。临床应用中需根据患者的体能状态、血液学指标及靶器官功能状态进行全面评估,同时严格监测和管理皮肤黏膜、神经系统、消化系统及肺部等常见不良反应。针对糖尿病、眼部疾病及肺功能受损等特殊人群,治疗前需综合评估基础病情,并在治疗过程中密切监测以保障用药安全。在联合免疫治疗的情况下,不良反应管理更加复杂,应特别关注皮肤反应和肺炎等免疫相关不良事件,及时调整治疗方案或停药。根据 CTCAE 分级的不良反应类型,本共识还提供了明确的剂量调整和停药建议,以最大程度降低治疗相关风险。本共识指出,ADC 药物的应用和管理需要结合实际临床情况,不断积累经验,通过规范化的安全评估和个体化治疗策略,优化尿路上皮癌患者的治疗效果,并为未来新型 ADC 药物和联合疗法的开发与实践提供参考。

编写秘书(按姓氏拼音排序)

陈俊儒 四川大学华西医院泌尿外科
鄢谢桥 北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科

编辑与撰写专家(按姓氏拼音排序)

毕兴 新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科
曹明 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
范晋海 西安交通大学第一附属医院泌尿外科
范欣荣 北京协和医院泌尿外科
关豹 河南省肿瘤医院泌尿外科
李倩茜 北京大学第一医院皮肤科
李源 中南大学湘雅二院泌尿外科
李向东 中山大学附属肿瘤医院泌尿外科
刘子玲 吉林大学第一医院肿瘤科
刘希高 山东大学齐鲁医院泌尿外科
吕强 江苏省人民医院泌尿外科
孟令超 北京大学第一医院神经内科
任珂 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科

沈益君 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
盛锡楠 北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科
瓦斯里江 中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科
王凯 辽宁省肿瘤医院泌尿外科
王坤 天津市肿瘤医院泌尿外科
王永华 青岛大学附属医院泌尿外科
吴开杰 西安交通大学第一附属医院泌尿外科
鄢阳 上海市第十人民医院泌尿外科
杨恺惟 北京大学第一医院泌尿外科
叶明信 湖南省肿瘤医院泌尿外科
曾浩 四川大学华西医院泌尿外科
张亚群 北京医院泌尿外科

审稿与讨论专家(按姓氏拼音排序)

陈鹏 新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科
苟欣 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科
郭军 北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科
何志嵩 北京大学第一医院泌尿外科
贺大林 西安交通大学第一医院泌尿外科
胡滨 辽宁省肿瘤医院泌尿外科
李源 中南大学湘雅二院泌尿外科
刘明 北京医院泌尿外科
刘卓炜 中山大学附属肿瘤医院泌尿外科
牛海涛 青岛大学附属医院泌尿外科
史本康 山东大学齐鲁医院泌尿外科
魏强 四川大学华西医院泌尿外科
谢宇 湖南省肿瘤医院泌尿外科
薛蔚 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
杨铁军 河南省肿瘤医院泌尿外科
姚欣 天津市肿瘤医院泌尿外科
姚旭东 上海市第十人民医院泌尿外科

参考文献:

- [1] BELLMUNT J, VON DER MAASE H, MEAD GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987 [J]. J Clin Oncol, 2012,30(10):1107-1113.
- [2] STERNBERG CN, YAGODA A, SCHER HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse [J]. Cancer, 1989, 64(12): 2448-2458.
- [3] VON DER MAASE H, HANSEN SW, ROBERTS JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine,

- doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17): 3068-3077.
- [4] BALAR AV, GALSKEY MD, ROSENBERG JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 67-76.
- [5] POWLES T, PARK SH, VOOG E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1218-1230.
- [6] VAN DER HEIJDEN MS, SONPAVDE G, POWLES T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(19): 1778-1789.
- [7] LORIOT Y, MATSUBARA N, PARK SH, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1961-1971.
- [8] 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): 47-58.
- [9] POWLES T, VALDERRAMA BP, GUPTA S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(10): 875-888.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] ZHOU L, XU H, LI S, et al. 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(6_suppl): 515.
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 79, 88, 94.
- [14] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Bladder Cancer (Version 4. 2024) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Accessed September 1, 2024.
- [15] EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [EB/OL]. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>. Accessed September 1, 2024.
- [16] TRODELVYTM (sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use Initial U. S. Approval: 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&-AppNo=761115>.
- [17] PADCEVTM (enfortumab vedotin-ejfv) for injection, for intravenous use Initial U. S. Approval: 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process\[Z\]](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process[Z]).
- [18] ENHERTU (trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use Initial U. S. Approval: 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761139s011lbl.pdf\[Z\]](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761139s011lbl.pdf[Z]).
- [19] 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.
- [20] POWLES T, ROSENBERG JE, SONPAVDE GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1125-1135.
- [21] DOSIO F, BRUSA P, CATTEL L. Immunotoxins and anticancer drug conjugate assemblies: the role of the linkage between components[J]. *Toxins (Basel)*, 2011, 3(7): 848-883.
- [22] 尹卫平, 梁菊, 吴文澜. 抗癌天然药物研究进展[M]. 抗癌天然药物研究进展, 2009: 22-24.
- [23] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 13(1): 1-15
- [24] ROSENBERG JE, POWLES T, SONPAVDE GP, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(11): 1047-1054.
- [25] LORIOT Y, PETRYLAK DP, REZAZADEH KALEBASTY A, 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: updated safety and efficacy outcomes[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(4): 392-401.
- [26] ROSENBERG J, SRIDHAR SS, 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.
- [27] TARANTINO P, MODI S, TOLANEY SM, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Anti-ERBB2 Antibody-Drug Conjugates: A Review [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): 1873-1881.
- [28] YOON S, SHIN SJ, KIM HC, et al. Enfortumab vedotin-related pneumonitis is more common than expected and could lead to acute respiratory failure[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 81-89.
- [29] Seagen, Astellas Pharma US Inc. PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) for injection (2023). Available online at: https://astellas.us/docs/PADCEV_label.pdf (Accessed January 18, 2024)[Z].
- [30] Merck & Co. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection (2024). Available online at: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf (Accessed January 17, 2024)[Z].

(编辑 何婷)