

# 维恩妥尤单抗治疗晚期尿路上皮癌临床应用 专家指导建议(2026年)

中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌研究协作组

**[摘要]** 维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin, EV)是一种靶向细胞表面黏附蛋白(Nectin-4)的抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)。该药物与表达 Nectin-4 的细胞结合,形成 ADC-抗原复合物会被肿瘤细胞内吞,释放一种微管抑制剂破坏细胞内微管蛋白聚合,进而诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。2024 年 8 月, EV 在中国获批用于既往接受过含铂化疗和程序性死亡受体-1 或程序性死亡配体-1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌(locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, LA/mUC)成人患者。研究表明, EV 与 PD-1 抑制剂联合治疗可上调免疫功能并增加抗肿瘤活性。2025 年 1 月, EV 联合帕博利珠单抗在中国获批用于 LA/mUC 成人患者。随着 EV 的临床应用,临床经验也在不断积累。为给我国尿路上皮癌领域医师提供更加规范化的临床实践指导,专家组成员经充分讨论,结合相关临床循证医学证据,聚焦 EV 临床应用的关键问题,制定了本专家指导建议,供临床参考。本建议的推荐标准为:“强共识”, $\geq 90\%$  专家投票“推荐或强推荐”;“共识”, $\geq 75\%$  的专家投票“推荐或强推荐”;“未达成共识”, $< 75\%$  的专家投票“推荐或强推荐”。

**[关键词]** 维恩妥尤单抗;尿路上皮癌;抗体偶联药物;临床应用;专家建议

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2026.08.002

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标志码]** C

## Expert consensus recommendations on clinical application of enfortumab vedotin in advanced urothelial carcinoma(2026)

*Bladder Cancer Consortium of the Chinese Urological Association*

Corresponding author: LIN Tianxin, E-mail: lintx@mail.sysu.edu.cn

**Abstract** Enfortumab vedotin(EV) is an antibody-drug conjugate(ADC) targeting Nectin-4, an adhesion protein located on the surface of the urothelial cancer cells. Due to its binding to Nectin-4-expressing cells, followed by the internalization and release of the anti-tumor agent monomethyl auristatin E into the cell, which result in the cell not reproducing (cell cycle arrest) and in programmed cell death (apoptosis). In August 2024, EV was approved in China for adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (LA/mUC) who have previously received programmed death-1 or programmed death-ligand 1 inhibitor and platinum-containing chemotherapy. Studies have shown that the combination of EV with a PD-1 blocking antibody resulted in up-regulation of immune function and increased antitumor activity. In January 2025, EV in combination with pembrolizumab for the treatment of adult patients with LA/mUC was approved in China. With the expanding clinical utilization of EV, clinical experience pertaining to its administration continues to accumulate. To provide more standardized guidance for the clinical management of urothelial carcinoma in China, an expert panel convened to discuss key questions regarding the clinical application of EV. Based on extensive deliberation and a comprehensive review of the available clinical evidence, this expert guidance was developed as a practical reference for clinicians. The recommendation categories were defined as follows: strong consensus,  $\geq 90\%$  of experts voted "recommend" or "strongly recommend"; consensus,  $\geq 75\%$  of experts voted "recommend" or "strongly recommend"; no consensus reached,  $< 75\%$  of experts voted "recommend" or "strongly recommend".

**Key words** enfortumab vedotin; urothelial carcinoma; antibody-drug conjugate; clinical application; expert advice

### 1 概览

#### 1.1 维恩妥尤单抗的作用机制

维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin, EV)是一

种抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC),其抗体是一种靶向 Nectin-4 的人源化 IgG1- $\kappa$  小分子单甲基奥瑞他汀 E(monomethyl auristatin E,

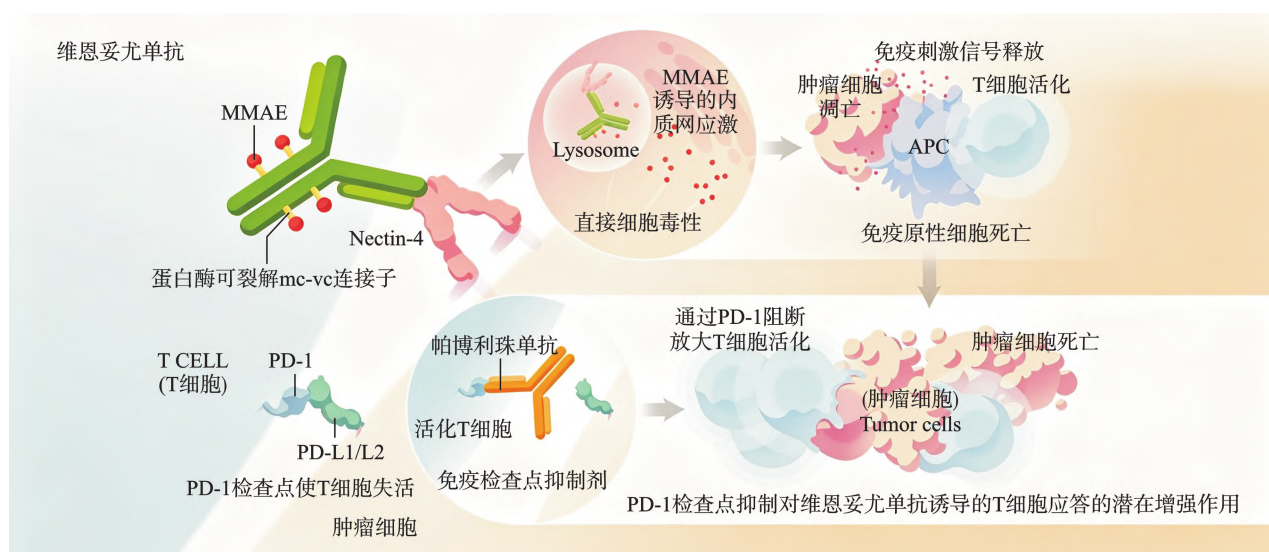
国际实践指南注册与透明化平台唯一码:PREPARE-2026CN552

通信作者:林天歆, E-mail: lintx@mail.sysu.edu.cn

引用本文:中华医学会泌尿外科学分会膀胱癌研究协作组.维恩妥尤单抗治疗晚期尿路上皮癌临床应用专家指导建议(2026年)[J].临床泌尿外科杂志,2026,41(8):621-629. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2026.08.002.

MMAE)是一种微管抑制剂,通过蛋白酶可裂解的连接子与抗体相连<sup>[1]</sup>。EV 可与 Nectin-4 相结合,该分子在多种肿瘤中呈高表达水平。药物与靶点结合后形成的 ADC-抗原复合物会被肿瘤细胞内吞,进而将 MMAE 递送至肿瘤细胞内部。经溶酶体降解,MMAE 被释放,可通过直接的细胞毒性作用诱导肿瘤细胞凋亡,同时也会诱发免疫原性细胞死亡。凋亡细胞释放的信号能够募集并激活免疫细胞,进而可能增强抗肿瘤免疫记忆<sup>[2]</sup>。肿瘤细胞也会利用程序性死亡受体-1(programmed death-

1, PD-1)与程序性死亡配体-1/2(programmed death-ligand 1/2, PD-L1/PD-L2)的结合实现免疫逃逸机制逃避免疫细胞的识别。PD-1 抑制剂类药物可阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 的相互作用,使肿瘤细胞更易被免疫系统识别,并增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫效应<sup>[3]</sup>。综上所述,EV 的潜在作用机制,可与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI)形成协同并增强抗肿瘤活性。作用机制见图 1。



注:mc-vc,马来酰亚胺基己酰基-缬氨酸-瓜氨酸;APC,抗原递呈细胞。

图 1 EV 的作用机制

## 1.2 Nectin-4 靶点具有高特异性和均一性

Nectin-4 在尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)中具有高特异性及均一性<sup>[4-5]</sup>,在多个靶点中脱颖而出。EV-101 研究<sup>[4]</sup>对不同实体瘤 Nectin-4 表达进行了评估,其中转移性 UC 患者(152 例)的 Nectin-4 表达呈现高表达(96.7%),中位 H 评分为 290(最高值 300)。基于 EV-101 中 Nectin-4 检测的结果,后续研究方案删除了患者必须进行 Nectin-4 检测的入组标准。此外,EV-302 研究亚组分析<sup>[5]</sup>显示,局部晚期或转移性尿路上皮癌(locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, LA/mUC)患者的肿瘤原发灶和转移灶的 Nectin-4 表达呈现高度一致性。因此,EV 无须常规检测 Nectin-4 靶点表达水平。

## 1.3 EV 用于 LA/mUC 患者的临床证据

EV 联合治疗:EV-103 是一项 EV+帕博利珠单抗(pembrolizumab, P)用于铂类不能耐受的 LA/mUC 的 I b/II 期临床研究:其中剂量递增及队列 A<sup>[4]</sup>入组了 45 例患者,一线使用 EV+P,确认的客观缓解率(overall response rate, ORR)为

73.3%[95% 置信区间(confidence interval, CI): 58.1%~85.4%],完全缓解率(complete response rate, CRR)为 15.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 93.3%,中位持续缓解时间(duration of response, DOR)为 25.6 个月[95% CI: 8.28~尚未达到(not reached, NR)]。中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和中位总生存期(overall survival, OS)分别为 12.3 个月(95% CI: 7.98~NR)和 26.1 个月(95% CI: 15.74~NR)。≥3 级的治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)包括斑丘疹、疲劳等,特殊关注的不良事件(adverse event of special interest, AE-SI)为周围神经病变、皮疹及高血糖等,整体安全性可控。5 年长期随访数据显示<sup>[6]</sup>,EV+P 组 5 年的 PFS 率达 38.2%,5 年 OS 率达 41.5%,与之前的安全性一致。

EV-302 是一项开放性、随机对照、多中心的 III 期研究<sup>[7]</sup>,比较了 EV+P 对比化疗(吉西他滨+顺铂/卡铂)在未经治疗的 LA/mUC 患者中的疗效和安全性。886 例患者随机分成 2 组,中位随访

29.1个月,相较于化疗,EV+P显著改善了患者的中位OS(33.8个月 vs 15.9个月; $HR=0.51, P<0.000\ 01$ )和中位PFS(12.5个月 vs 6.3个月; $HR=0.48, P<0.000\ 01$ )、延长了中位DOR(23.3个月 vs 7.0个月)并提升了ORR(67.5% vs 44.2%)和CRR(30.4% vs 14.5%)。EV联合治疗组患者至应答的中位时间和至完全缓解(complete response, CR)的中位时间分别为2.1(1.3~12.3)个月和4.3(2~22)个月。EV+P组达到客观缓解(overall response, OR)的患者,在2年时仍有1/2的患者能够维持缓解,生存率达76.3%;CR患者在2年时仍有3/4的患者能够维持缓解,生存率达95.4%。值得注意的是,CR患者中有66.2%是由部分缓解(partial response, PR)转化而来的,首次PR至CR的中位时间是4.5(2~20)个月<sup>[8]</sup>。EV联合组与化疗组 $\geq 3$ 级TRAE的发生率分别为55.0%和57.3%。经过额外1年的随访,并未发现新的安全性信号。TRAE的发生率和严重程度、EV治疗相关的AESI(如皮肤不良反应、周围神经病变、高血糖等)发生率与主要分析结果(随访1.5年)一致。EV-302研究的亚洲人群分析显示<sup>[9]</sup>,相较于化疗,EV联合治疗改善了患者的中位PFS(23.8个月 vs 6.3个月; $HR=0.37$ )和中位OS(NR vs 18.0个月; $HR=0.33$ )、提升了确认的ORR(72.2% vs 35.0%)和CRR(41.1% vs 17.5%)。EV联合组与化疗组 $\geq 3$ 级TRAE的发生率分别为64.9%与66.0%,安全性总体可控,无新的AESI。

UNITE研究对EV+P用于既往接受过ICI治疗患者的疗效结局进行了分析<sup>[10]</sup>,结果显示ORR为48%(95%CI:31%~66%),其中PR率达到39%,CRR为9%,DCR为79%。经14个月的随访,中位PFS为6.9个月(95%CI:3.9个月~12.2个月),中位OS为15.4个月(95%CI:8.7个月~NR)。可见,在既往接受过ICI治疗的患者在后续接受EV联合治疗时,仍能获得一定的ORR和DCR。

EV单药治疗:EV-301是一项EV与常规化疗对照用于既往接受过铂类与免疫治疗失败后晚期UC随机对照的Ⅲ期临床研究<sup>[11]</sup>,共入组608例患者,接受EV单药与化疗的患者分别为301例和307例。主要终点为中位OS。结果显示,相较于化疗,EV的中位OS(12.88个月 vs 8.97个月; $HR=0.70, P=0.001$ )、中位PFS(5.55个月 vs 3.71个月; $HR=0.62, P<0.001$ )显著更长,ORR也显著高于化疗组(40.6% vs 17.9%, $P<0.001$ )。EV组与化疗组 $\geq 3$ 级TRAE发生率分别为52.4%和50.5%。EV组治疗相关的AESI

为皮肤反应、周围神经病变和高血糖等。EV-203研究<sup>[12]</sup>是一项单臂、开放标签、Ⅱ期临床研究,探索EV治疗既往接受过铂类化疗和PD-1/PD-L1抑制剂治疗的LA/mUC中国患者的疗效和安全性,该研究的疗效及安全性与全球人群一致。

综上所述,EV重塑了LA/mUC患者以铂类为基础的治疗格局。国内外指南<sup>[13-15]</sup>均首选、强推荐EV+P用于LA/mUC患者一线治疗(将其作为LA/mUC首选治疗的分层因素)、EV单药用于后线治疗。

**专家推荐建议:**①EV用于UC治疗时,无须进行Nectin-4表达水平的检测。②推荐EV联合方案与单药分别作为LA/mUC患者的一线及后线治疗的首选方案,用药时机越早,患者可能获得的疗效越好。③合并未控制的糖尿病、 $\geq 2$ 级神经病变或严重皮肤疾病的LA/mUC患者使用EV并非禁忌,但需谨慎评估治疗获益或潜在风险。(以上均为强共识)

## 2 EV全程剂量优化管理和疗程

### 2.1 起始足量

相比于起始0.75 mg/kg和1.00 mg/kg,EV起始1.25 mg/kg标准剂量的临床缓解效果更优。早期EV剂量强度越高,获得的缓解率可能会更高<sup>[16]</sup>。一项日本多中心回顾性分析<sup>[17]</sup>纳入了接受EV单药治疗的83例LA/mUC患者,在第1次疗效评估时,足剂量组DCR(96%)显著高于其他降低剂量组( $P=0.01$ ),可见足剂量对肿瘤控制的重要性。同时足剂量组、相对高剂量组相较于低剂量组具有更长的PFS( $P=0.041$ )。研究表明,EV起始标准剂量是促成患者获得最佳疗效应答及更长生存期的重要因素。

### 2.2 根据患者实际情况进行剂量调整

EV的剂量调整多因TRAE,其与药物暴露量存在关联,提示剂量调整是管理不良事件(adverse event, AE)的有效手段<sup>[16]</sup>。若治疗期间发生AE,可以参照药品说明书<sup>[1]</sup>进行剂量调整。

关键临床试验采用剂量降低策略管理AE<sup>[1]</sup>,见表1。多数患者(50%以上)在治疗的前7个周期内可维持1.25 mg/kg的剂量,剂量降低多见于后续治疗周期。EV-302研究显示<sup>[18]</sup>,EV联合组中停药、治疗中断、剂量降低的患者比例分别为35.0%、68.0%和40.7%。同时,其亚组分析<sup>[19]</sup>中,治疗持续时间较长的应答患者更易因TRAE调整剂量。应答者中,EV治疗中断、剂量降低的患者比例分别69.2%和53.9%(总人群的数据为59.8%和43.0%)。但经剂量中断或减量后恢复治疗,应答患者仍可持续获益<sup>[16]</sup>。

表 1 针对不良反应的剂量降低建议

| 调整阶段      | 剂量水平                   |
|-----------|------------------------|
| 起始剂量      | 1.25 mg/kg, 最高至 125 mg |
| 首次剂量降低    | 1.0 mg/kg, 最高至 100 mg  |
| 第 2 次剂量降低 | 0.75 mg/kg, 最高至 75 mg  |
| 第 3 次剂量降低 | 0.5 mg/kg, 最高至 50 mg   |

### 2.3 治疗持续时间

在 EV-302 研究中<sup>[7]</sup>, EV+P 组 EV 在总人群、ORR 及 CR 人群的中位治疗周期(duration of treatment, DOT)分别为 9、12 和 13 个周期。值得注意的是, CR 患者中有 66.2% 是由 PR 转化而来的。这提示越深度的缓解, 可能需要更多周期数的治疗。亚洲亚组中<sup>[9]</sup> EV 的中位 DOT 为 12 个周期, 这提示亚洲人群疗效更为突出的原因之一可能为接受了更多周期数的治疗。

一项美国真实世界研究显示<sup>[20]</sup>, EV 联合治疗的 DOT 为 8.2 个月, 其中 EV 的 DOT 为 7.2 个月, 与 EV-302 研究结果相近。中国台湾的一项研究显示<sup>[21]</sup>, 一线治疗的 LA/mUC 患者达 CR 的中位 DOT 达 10.5 个月, CR 与更长的 DOT 显著相关。部分患者获得疗效后因过早停药而出现疾病进展(progressive disease, PD), 凸显持续治疗对维持临床获益的重要性。

**专家推荐建议:**①推荐以 1.25 mg/kg 标准剂量起始给予 EV, 后续根据患者 AEs 等情况进行个体化剂量调整。②DOT 与生存预后密切相关, 建议持续使用 EV 方案直至出现 PD 或不可耐受毒性。③约 2/3 的 CR 由 PR 转化而来, 达到 PR 的患者应尽量持续用药以获得最大化获益。④达到 CR 的患者需结合临床情况综合判断, 重视持续治疗在维持临床获益中的关键作用, 以期获得更优的远期生存。(以上均为强共识)

## 3 EV 在特殊人群的用药

### 3.1 高龄患者

一般情况下,  $\geq 65$  岁的患者无须调整剂量。群体药代动力学分析表明, 年龄 ( $60\% > 65$  岁,  $19\% > 75$  岁) 对 EV 的药代动力学无有临床意义的影响<sup>[1]</sup>。

一项专家投票显示<sup>[22]</sup>, 约 91.4% 的专家认为可为任一年龄的 LA/mUC 患者提供 EV 联合治疗, 年龄本身不应被视为禁忌证。一项日本真实世界研究显示<sup>[23]</sup>,  $\geq 80$  岁的患者与  $< 80$  岁患者相比, 接受 EV 展现出相似的疗效 (ORR、中位 OS、PFS、DOR) 和耐受性。

### 3.2 低或高体重患者

EV 的推荐剂量均为 1.25 mg/kg<sup>[1]</sup>。该剂量设定已充分兼顾低体重患者的用药安全性与有效性。对于体重  $\geq 100$  kg 的患者, 最高剂量为 125 mg。

### 3.3 高 ECOG PS 患者

EV-302 研究显示<sup>[7]</sup>: 相对于化疗, EV 联合治疗均能降低患者的疾病进展或死亡风险, 且该获益不受患者东部肿瘤协作组体力状态评分 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) 0 或 1~2 分影响。UNITE 研究显示<sup>[24]</sup>, ECOG PS 0~1 分和 2~3 分的患者 ORR 分别为 56% 和 41% ( $P=0.18$ ), 提示无论患者基线 ECOG PS 评分如何, 均能从 EV 方案中获益。

### 3.4 体弱患者

目前体弱状态的概念尚未统一, 临床实践中需结合多因素进行个体化评估。临床试验和真实世界研究通常会使用替代指标 (如体能状态), 而体能状态只是体弱综合征的众多影响因素之一, 其他影响因素还包括年龄等<sup>[25]</sup>。对于体弱患者可参照老年患者和高 ECOG PS 患者的用药原则。

### 3.5 肾功能不全患者

轻度、中度和重度肾功能损害患者无须调整给药剂量<sup>[1]</sup>。尚未在终末期肾病患者中对 EV 进行评估<sup>[26]</sup>。

美国食品药品监督管理局指出, 各肌酐清除率分层中,  $\geq 3$  级 TRAE 的发生率相似, 肾功能损害程度不影响 EV+P 方案的临床安全<sup>[27]</sup>。EV-302 长期随访数据证实, 肾功能不全患者 PFS 和 OS 获益一致, 均能将疾病进展或死亡风险降低约 50%<sup>[7]</sup>。真实世界数据显示<sup>[28]</sup>, 肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl)  $< 30$  mL/min 的患者接受 EV 联合治疗的疗效与肾功能较好的患者相当。

**3.5.1 肾移植患者** 未专门研究过肾移植对 EV 药物代谢动力学的影响<sup>[1]</sup>。针对 EV 联合 ICI 的用药方案, 因在上市后接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中有实体器官移植排斥反应报告, 可能会增加实体器官移植排斥的风险。在肾移植患者中应权衡 ICI 的获益与可能的器官排斥风险<sup>[29]</sup>。

**3.5.2 透析患者** 透析对 EV 药代动力学的影响尚未开展研究。考虑到透析通常每周进行 3 次, 医护人员应考虑将 EV 给药和透析操作间隔 24 h。①血液透析: 病例报告显示<sup>[30-31]</sup> 血液透析的 mUC 患者接受 EV 单药或联合治疗, 均于给药前或后 24 h 行血液透析 (即非透析日给药), 其间未出现需紧急透析的电解质异常, 其中 1 例患者使用 EV 2 个周期达到 CR, 无严重 AE, 且 CR 持续 2 年, 无严重并发症; 另 1 例患者 3 个月时无新发病灶, 完成 10 个周期 EV 治疗, 全程维持血液透析。②腹膜透析: 1 例腹膜透析患者使用 EV 单药治疗 3 个周期后, PET-CT 提示患者接近 CR。其间仅出现 2 级皮疹, 经局部和口服糖皮质激素及苯海拉明治疗后缓解。患者仍在继续接受治疗<sup>[32]</sup>。

### 3.6 肝功能不全患者

轻度肝损害患者无须调整剂量<sup>[1]</sup>。仅在少数中度或重度肝损害患者中对 EV 进行了评估。

基于临床研究数据的群体药代动力学分析,与肝功能正常患者相比,轻度肝功能损伤的 LA/mUC 患者,其 ADC 和游离的 MMAE 的平均浓度无显著差异<sup>[26]</sup>。

采用美国国家癌症研究所器官功能障碍工作组的标准,对肝功能损害进行定义,判定依据为总胆红素和丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶比值(alanine aminotransferase/aspartate transferase ratio, ALT/AST)的水平。

### 3.7 UC 合并其他组织学变异亚型的患者

UNITE 研究<sup>[24,33-34]</sup>探索了 EV 单药或联合治疗用于伴有组织学变异亚型(histologic variants, HV)的晚期 UC 患者的疗效,结果显示,UC 合并 HV 患者与纯 UC 患者的 ORR、中位 PFS 和中位 OS 比较均差异无统计学意义。纯 UC 患者与各 HV 亚组(HV, <50%; 50%~99%; 100%)的疗效相似。

### 3.8 其他特殊患者

高血糖的患者:在合并糖尿病(持续高血糖或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ )的 LA/mUC 患者中<sup>[35]</sup>, EV 联合治疗能够为患者带来更多生存获益。一项专家投票显示<sup>[22]</sup>, 94.1%支持在糖化血红蛋白 $>8\%$ 的患者中启动 EV 联合治疗,无须等待血糖完全达标,同时需考虑转诊内分泌科。73.5%认为急性高血糖( $>300$  mg/dL)应暂缓治疗,直至血糖控制得到改善。

高血压/高血脂:合并经治疗控制的高血压/高血脂并非 EV 的用药禁忌。治疗期间需定期监测血压、血脂水平,维持基础疾病稳定。

**专家推荐建议:**①高龄患者( $\geq 75$ 岁)可考虑使用 EV 单药或联合治疗方案。②肾功能不全患者可考虑使用 EV 单药或联合治疗方案。③对于能正常活动(0分)、有症状(1分)、能行走及自理(2分)或仅部分自理(3分)的患者,可以考虑使用 EV 单药或联合治疗方案。④体弱患者的用药策略参照高龄患者和高 ECOG PS 患者,强调个体化评估与密切监测。⑤透析患者应在 EV 给药间隔 24 h 行血液或腹膜透析治疗(或非透析日给药)。⑥肾移植患者推荐使用 EV 单药,不建议联用 PD-1/PD-L1 抑制剂。⑦推荐 EV 单药或联合治疗用于纯 UC 或合并 HV 的患者。纯 HV 患者,可能具有一定的获益,需结合临床情况综合判断。⑧轻度肝损害患者接受 EV 单药或联合治疗时,无须调整剂量。中、重度肝功能不全的患者需个体化制定用药方案。⑨合并基础疾病的患者应启动多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)会诊,全面评

估后制定个体化治疗策略。(以上均为强共识)

## 4 EV 联合方案在转化治疗中的应用价值

通过全身性治疗使肿瘤降期,从而达到可切除状态的治疗方式,为部分不可切除的 III~IV 期 UC 患者提供了根治性手术的机会,可改善患者长期预后,甚至实现临床治愈<sup>[36]</sup>。

转化治疗周期数:一项真实世界研究<sup>[37]</sup>证实了晚期 UC 患者经术前中位 4 个周期 EV 联合治疗后行巩固性手术,可显著提高手术切除率。

手术时间:LA/mUC 患者接受转化治疗后,建议在治疗结束后 4~6 周内进行根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)<sup>[13]</sup>。停药和手术间隔时间 $\geq 11$ 周会导致患者 OS 下降,提示 RC 延迟可能存在时间依赖性的不良影响<sup>[38]</sup>。

转化治疗术后管理:经转化治疗并完成 RC 的患者,术后治疗方案需根据手术切除情况、病理结果个体化制定。若术后无残留病灶但复发风险高、术后存在残留淋巴结病灶或远处转移风险的患者,则需 EV 相关方案持续用药。

**专家推荐建议:**①成功的转化治疗可能为患者带来治愈机会,推荐至少 4 个周期 EV 联合方案的转化治疗,之后评估患者进行 RC 的可能性。②通常在转化治疗后 4~6 周内进行手术,具体时间根据患者的身体状况、病情控制和手术创伤程度综合确定。③术后辅助治疗: i, 对于接受过根治性膀胱或上尿路(肾盂或输尿管)UC 切除术且伴有高复发风险(定义:既往接受过新辅助治疗者术后病理分期为 ypT2~ypT4a 或 ypN+;既往未接受过新辅助治疗者术后病理分期为 pT3~pT4a 或 pN+)的患者,建议至少行 5~6 个周期 EV 联合治疗,后续是否治疗,需结合临床情况及影像学检查评估; ii, 术后镜下切缘阳性或肉眼切缘阳性的患者,参照 mUC 的治疗策略,采用 EV 联合疗法长程治疗,应定期复查,及时调整治疗方案。④术后病理 CR 且不符合 i 及 ii 类的 UC 患者,可在循环肿瘤 DNA 或尿液肿瘤 DNA 检测结果指导下,个体化决策是否启动 EV 相关治疗。(①②④为强共识,③为共识)

## 5 EV 联合治疗方案的选择

### 5.1 P

在中国, P 获批用于联合注射用 EV 用于 LA/mUC 成人患者<sup>[29]</sup>。十分常见的 AE 为贫血、甲状腺功能减退症、食欲减退、头痛、呼吸困难、腹泻、腹痛、恶心、呕吐、便秘、瘙痒、皮疹、肌肉骨骼疼痛、关节痛、疲乏、水肿、发热<sup>[29]</sup>。

### 5.2 特瑞普利单抗

在中国, 特瑞普利单抗获批用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的 LA/mUC 的治疗<sup>[39]</sup>。十分常见的 AE 为贫血、白细胞

减少症、甲状腺功能减退症、食欲减退,高血糖症、皮疹、瘙痒、咳嗽、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能检查异常等<sup>[39]</sup>。

### 5.3 替雷利珠单抗

在中国,替雷利珠单抗获批用于 PD-L1 高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的 LA/mUC 的治疗<sup>[40]</sup>。十分常见的 AE 为甲状腺功能减退症、异常感觉、皮疹、乏力、ALT 升高及 AST 升高<sup>[40]</sup>。

**专家推荐建议:**从作用机制的角度,无论是哪种 PD-1/PD-L1 抑制剂均可阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的结合,解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制,从而促进 T 细胞增殖,激活 T 细胞功能,这与 EV 的作用机制形成协同。目前 EV 联合治疗的临床数据以 P 为主,联合其他 ICI 的数据有限。不同 ICI 的安全谱存在差异,EV 与不同 ICI 联用时,需重点关注安全性问题,评估个体化用药风险。(强共识)

### 6 EV 的不良反应处理原则

EV-302 研究中<sup>[18]</sup>,按治疗暴露量校正后,EV+P 组和化疗组 $\geq 3$  级 TRAE 的发生率分别为 1.273 例/患者年和 5.358 例/患者年。尽管相较于化疗,EV+P 组在 AE 方面有大幅的改善,但针

对 AE,仍需重视并遵循规范处理原则,见表 2。EV $\geq 3$  级的 AESI,如皮肤反应、周围神经病变、高血糖、肺炎及眼部 AEs 的发生率和中位发生时间见表 3。

**专家推荐建议:**①早期识别和及时干预 AEs 有助于减轻症状,减少治疗延误,帮助患者持续治疗并最大化获益。②治疗期间鼓励患者主动开展症状自我监测和评估,及时发现异常并告知医护人员。③针对联合用药的 AE(尤其 $\geq 3$  级),若能明确不良反应的归因药物,建议优先停用该药物,如尽管停用 EV 和 P 2 种药物后皮肤不良反应仍然持续或恶化,这种情况最有可能是与 P 相关,因为 EV 相关的皮肤反应可能由于皮肤中 Nectin-4 表达产生的直接细胞毒性而对停药反应更快。无法判断具体归因,建议同时停用 2 种药物。④因 AE 中断治疗的患者,需待 AE 恢复至 $\leq 1$  级后再恢复用药,可采用原剂量或降低 1 个剂量水平,恢复治疗前需进行全面临床评估。⑤推荐建立院内或跨院 MDT 会诊机制,为复杂 AEs 的诊疗提供综合支持,诊疗早期即启动 MDT 并固定参与团队成员,积累经验以保障患者治疗安全与疗效。(以上均为强共识)

表 2 EV 的不良反应处理原则

| 不良反应     | 严重程度 <sup>[1]</sup>          | 剂量调整 <sup>[1]</sup>                                                            |
|----------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 皮肤反应     | 持续或复发的 2 级皮肤反应               | 考虑暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后采用原剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗                                  |
|          | 3 级皮肤反应                      | 暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后采用原剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗                                    |
|          | 疑似 SJS 或 TEN                 | 立即暂停治疗,由专科医生进行确诊。如果不是 SJS/TEN,参见 2~4 级皮肤反应                                     |
|          | 确诊 SJS 或 TEN;4 级或复发性 3 级皮肤反应 | 永久停药                                                                           |
| 高血糖      | 血糖 $>250$ mg/dL              | 暂停给药直至血糖降低至 $\leq 250$ mg/dL 的水平,之后采用原剂量恢复治疗                                   |
| 肺炎/ILD   | 2 级                          | 暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后采用原剂量或考虑降低 1 个剂量水平恢复治疗                                  |
|          | $\geq 3$ 级                   | 永久停药                                                                           |
| 周围神经病变   | 2 级                          | 暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后采用原剂量水平恢复治疗。如为复发,暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后应降低 1 个剂量水平恢复治疗 |
|          | $\geq 3$ 级                   | 永久停药                                                                           |
| 其他非血液学毒性 | 3 级                          | 暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后采用原剂量或考虑降低 1 个剂量水平恢复治疗                                  |
|          | 4 级                          | 永久停药                                                                           |
| 血液学毒性    | 3 级或 2 级血小板减少症               | 暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后采用相同剂量水平或考虑降低 1 个剂量水平恢复治疗                               |
|          | 4 级                          | 暂停治疗直至恢复至 $\leq 1$ 级,之后降低 1 个剂量水平恢复治疗或终止治疗                                     |

注:1 级为轻度,2 级为中度,3 级为重度,4 级为危及生命;SJS 为史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome),TEN 为中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis);ILD 为间质性肺病(interstitial lung disease)。

表 3 AESI 的发生率和中位发生时间

| 不良反应类型                 | EV 单药     |                  | EV 联合治疗   |                  |
|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
|                        | 发生率<br>/% | 中位发<br>生时间<br>/月 | 发生率<br>/% | 中位发<br>生时间<br>/月 |
| 皮肤反应(严重皮肤<br>反应)       | 14.9      | 0.7              | 15.9      | 1.7              |
| 周围神经病变( $\geq 2$<br>级) | 7.4       | 5.0              | 7.5       | 6.0              |
| 高血糖                    | 4.4       | 0.5              | 6.4       | 0.5              |
| 肺炎/ILD                 | $<1.0$    | 2.7              | 2.8       | 4.0              |
| 眼部 AEs(干眼症)            | 0.4       | 1.7              | 0         | —                |

注:参考文献为[1,41];除周围神经病变为 $\geq 2$ 级外,其余不良反应均为 $\geq 3$ 级;—表示因发生率为 0 无对应发生时间数据。

7 展望

针对 UC 不同疾病阶段, EV 已开展了多项 III 期国际多中心临床研究, 系统性评估了其在多类临床治疗场景下的疗效与安全性。针对肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)阶段的 EV-303 和 EV304 研究均已取得阳性结果, 无论顺铂是否耐受, 均为 MIBC 患者带来了新的治疗选择。

保膀胱治疗是 RC 的重要替代和补充策略, 可在肿瘤控制与患者生活质量之间取得良好的平衡。目前, EV 联合治疗在保膀胱领域的临床研究(NCT06470282、NCT06809140)正在积极推进, 有望为 UC 患者提供更多兼顾疗效和生活质量的治疗方案。

EV 治疗后疾病进展患者的后续治疗策略已成为 UC 领域的重要研究方向。尽管 EV 显著改善了患者预后, 但仍有少部分患者会出现耐药, 提示是 MMAE 载荷相关耐药。值得关注的是, 以拓扑异构酶 I 抑制剂为载荷的新一代 ADC 在 EV 经治患者中展现出良好的抗肿瘤活性。基于其不同于 MMAE 的作用机制, 这类 ADC 有望克服部分微管抑制剂相关耐药, 为 EV 治疗失败患者提供新的治疗选择<sup>[42-43]</sup>。未来, 基于不同载荷机制 ADC 的序贯应用及联合治疗策略, 或将进一步优化治疗路径并改善患者长期生存获益。

本专家指导建议基于当前的循证医学证据和临床经验制定, 随着 EV 临床应用的不断深入和相关研究的开展, 内容将适时更新。

牵头专家:

林天歆 李宏召

编撰专家组成员(按姓氏汉语拼音首字母排序):

毕良宽 毕 兴 卞晓洁 曹 明 陈敏丰

顾良友 顾朝辉 郭 炬 何 旺 胡海龙  
胡 遐 黄 航 蒋国松 李宏召 李和程  
李 伟 李 源 刘希高 刘晓龙 刘子玲  
刘 南 吕 强 倪晓辰 鄢 阳 乔建坤  
覃 涛 沈益君 沈亚丽 王 亮 王明超  
王 坤 王子琦 王 硕 王 龙 王海峰  
王永华 唐 琦 吴开杰 吴震杰 尤泊森  
张 墨 张 朋 张志强 钟文龙 周昌东  
朱 意

审稿专家组成员(按姓氏汉语拼音首字母排序):

毕建斌 陈 鹏 丁明霞 傅 斌 何志嵩  
黄 健 黄玉华 林天歆 刘 明 牛远杰  
史本康 王春喜 王林辉 王少刚 魏 强  
姚 欣 叶烈夫 张爱莉 张 旭 章小平

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 安斯泰来(中国)投资有限公司. 注射用维恩妥尤单抗说明书[Z]. (2026-03-08 ) [2026-07-27]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=81d3afa053f092b194e1ee019bd15df3>

[2] Labani-Motlagh A, Ashja-Mahdavi M, Loskog A. The tumor microenvironment; a milieu hindering and obstructing antitumor immune responses[J]. Front Immunol, 2020, 11:940.

[3] Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors; recent progress and potential biomarkers[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(12):1-11.

[4] Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang JS, 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.

[5] Powles TB, Valderrama BP, Gupta S, et al. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) [J]. Ann Oncol, 2023, 34:S1340.

[6] Rosenberg JE, Donnell PH, Petrylak D, et al. Study EV-103 Dose escalation/cohort A: 5y follow-up of first-line enfortumab vedotin+ pembrolizumab in cisplatin-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. ESMO Open, 2026, 11(6):107700.

[7] Powles TB, Van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; 2. 5-year Median follow-up of the phase III EV-302/KEYNOTE-A39 trial [J]. Ann Oncol, 2025, 36(10):1212-1219.

[8] Gupta S, Bedke J, Van Der Heijden MS, et al. Explor-

- atory analysis of responders from the phase 3 EV-302 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV + P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) [J]. JCO, 2025, 43(16\_suppl):4502.
- [9] Kikuchi E, Van der Heijden MS, Valderrama BP, et al. Pan-Asian subgroup analysis of EV-302/KEY-NOTE-A39; a phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin and pembrolizumab in patients with untreated advanced urothelial carcinoma [J]. Int J Clin Oncol, 2026, 31(3):436-446.
- [10] Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, et al. Outcomes of enfortumab vedotin and pembrolizumab for patients previously treated with immune checkpoint inhibitors in the UNITE study [J]. JCO, 2025, 43(5\_suppl):867.
- [11] 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.
- [12] Li SM, Shi YX, Dong HY, et al. Phase 2 trial of enfortumab vedotin in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in China [J]. Cancer Med, 2024, 13(21):e70368.
- [13] Van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [EB/OL]. [2026-04-16]. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>.
- [14] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Bladder Cancer [EB/OL]. [2026-06-22]. <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines>.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 尿路上皮癌诊疗指南 [M]. 人民卫生出版社, 2026:84.
- [16] Petrylak DP, Chia YL, Yu EY, et al. Impact of Exposure on Outcomes with Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl16):4503.
- [17] Miyake M, Nishimura N, Iemura Y, et al. Impact of initial relative dose intensity on tumor response and survival outcomes in enfortumab vedotin monotherapy for previously treated advanced urothelial carcinoma; a real-world analysis from a multicenter study [J]. Clin Genitourin Cancer, 2025, 23(3):102326.
- [18] 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.
- [19] Gupta S, Bedke J, Van Der Heijden MS, et al. Exploratory analysis of responders from the phase 3 EV-302 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV + P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl):4502.
- [20] Mayer M, Seewald N, Perez EU, et al. Real-world time on treatment (rwTOT) with first-line (1 L) enfortumab vedotin and pembrolizumab (EV + P) after U. S. Food and Drug Administration approval for advanced urothelial cancer (aUC) [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(5\_suppl):731.
- [21] Hsueh FJ, Su PJ, Yang CK, et al. 572P Real-world outcomes of enfortumab vedotin plus pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma: First multicenter results from Taiwan [J]. Ann Oncol, 2025, 36: S1930-S1931.
- [22] McKay RR, Pal S, Xie WL, et al. Advanced Urologic Cancer Consensus Conference (AUC3) 2025: Expert consensus on the management of renal cell and urinary tract cancers [J]. CA Cancer J Clin, 2026, 76:e70052.
- [23] Nishio K, Hirotsuna K, Uchimoto T, et al. Real-world outcomes of enfortumab vedotin in elderly patients with metastatic urothelial carcinoma [J]. Anticancer Res, 2025, 45(10):4575-4583.
- [24] Koshkin VS, Henderson N, James M, et al. Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study [J]. Cancer, 2022, 128(6):1194-1205.
- [25] Russell BM, Boussi L, Bellmunt J. Management of advanced urothelial carcinoma in older and frail patients; have novel treatment approaches improved their care? [J]. Drugs Aging, 2022, 39(4):271-284.
- [26] Tang M, Garg A, Bonate PL, 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.
- [27] Brave MH, Maguire WF, Weinstock C, et al. FDA approval summary: enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(21):4815-4821.
- [28] Litt HK, Mamtani R, Chow RD. Outcomes of enfortumab vedotin plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer and severe renal dysfunction [J]. Urologic Oncol Semin Orig Investig, 2026, 44(2):118.e1-118.e5.
- [29] 默沙东(中国)投资有限公司. 帕博利珠单抗注射液说明书 [Z]. (2026-07-10) [2026-07-27]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?ac-ceptidCODE=539ca442b323d8199253d3533eeec088>.

- [30] Tsubonuma Y, Nagata Y, Higashijima K, et al. Safety and efficacy of enfortumab vedotin in a patient with metastatic urothelial carcinoma on dialysis; a case report[J]. *Cureus*, 2025, 17(1): e77948.
- [31] Khosla H, Bhatt S, Wang MJ, et al. Enfortumab-vedotin use for urothelial carcinoma in two patients on hemodialysis[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2024, 30(5): 941-944.
- [32] Collette KR, Myint ZW, Parasramka SV, et al. Case report; safety and efficacy of enfortumab vedotin in a patient with metastatic urothelial carcinoma undergoing peritoneal dialysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 25(12): 892793.
- [33] Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, et al. Outcomes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma and histology variants; Analysis of the UNITE study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(4\_suppl): 652.
- [34] Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, et al. 3077P Enfortumab vedotin with pembrolizumab (EVP) treatment outcomes in patients with histologic subtypes of advanced urothelial carcinoma; Analysis of the UNITE study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1489.
- [35] Mar N, Gupta S, Powles TB, et al. 3073P Enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): an exploratory analysis in older patients (pts) and those with comorbidities from EV-302[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1486-S1487.
- [36] Spiess PE, Flaig TW. Newer approaches to treatment of bladder cancer[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2025, 23: e255005.
- [37] Ghoreifi A, Hoimes C, Ramalingam S, et al. MP05-20 Perioperative outcomes of consolidative surgery following immunotherapy with pembrolizumab plus enfortumab vedotin for advanced urothelial cancer[J]. *J Urol*, 2025, 213(5S): e140.
- [38] Scilipoti P, Zaurito P, Longoni M, et al. Impact of timing between neoadjuvant therapy and radical cystectomy on survival in muscle-invasive bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2025, 43(1): 673.
- [39] 上海君实生物医药科技股份有限公司. 特瑞普利单抗注射液说明书[Z]. (2026-02-13)[2026-07-27]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=764aae0f5b8122c2a07a4c699fc52cf6>.
- [40] 广州百济神州生物制药有限公司. 替雷利珠单抗注射液说明书[Z]. (2026-07-23)[2026-07-27]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=7b23e32dac85e092691225770407d218>.
- [41] Brower B, McCoy A, Ahmad H, et al. Managing potential adverse events during treatment with enfortumab vedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1326715.
- [42] Iyer G, Gao X, Wei AZ, et al. Initial results from NEXUS-01, a phase 1 study of LY4052031, an antibody-drug conjugate targeting Nectin-4, in participants with advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(Suppl16): 4508.
- [43] Xu J, Shi S, Wei MY, et al. SHR-A2102, a Nectin-4 targeted antibody-drug conjugate, combined with HRS-4642 in previously treated pancreatic ductal adenocarcinoma harboring KRAS G12D mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(Suppl16): 4191.

(收稿日期: 2026-04-16; 修回日期: 2026-07-27)