

其他泌尿系统肿瘤 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003299

## 转移性上尿路上皮癌在维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗新辅助治疗后行根治性肾盂癌切除术 1 例报道

周颖琛, 赖海标, 郑东翔, 吴松, 罗巧, 熊亚琴, 刘毅豪, 黄智峰, 钟晓

(中山市中医院/广州中医药大学附属中山中医院泌尿外科, 广州 510006)

### Radical pyeectomy for metastatic urothelial carcinoma after neoadjuvant therapy with Vedcetuzumab combined with Tiralizumab: a case report

Zhou Yingchen, Lai Haibiao, Zheng Dongxiang, Wu Song, Luo Qiao, Xiong Yaqin, Liu Yihao, Huang Zhifeng, Zhong Liang

(Department of Urology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine/Guangzhou University of Chinese Medicine Affiliated Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【中图分类号】R114

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-05-17

上尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是泌尿系统肿瘤中最重要的病理类型之一。UTUC 占所有尿路上皮癌的 5%~10%, 其在西方国家的年发病率估计为 2/100 000, 尽管发病率低, 但 UTUC 的特点是病死率和复发率高<sup>[1-2]</sup>。在所有 UTUC 病例中, 只有 15%~25% 在诊断时是侵入性的, 侵袭肌壁的 pT2/pT3 期 UTUCs 的 5 年生存率为 50%<sup>[3]</sup>。在美国男性癌症患者中, 转移性上尿路上皮癌的病死率排名第八<sup>[1]</sup>。特别是对于转移性上尿路上皮癌, 由于缺乏有效的治疗, 转移性上尿路上皮癌患者的 5 年生存率仅为 5%<sup>[3]</sup>。目前, 欧洲泌尿外科协会指南指出上尿路上皮癌其主要的治疗方式仍是手术治疗, 然而对于转移性上尿路上皮癌主要为全身化疗, 甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素、顺铂(Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, Cisplatin, MVAC)或吉西他滨+顺铂(Gemcitabine, Cisplatin, GC)仍是治疗单纯放疗或手术无法治愈的转移性上尿路上皮癌的标准一线方案。对顺铂为主化疗不敏感的患者, 也可采用吉西他滨+卡铂联合化疗<sup>[4]</sup>。对于转移性上尿路上皮癌, 该类患者对铂类联合化疗方案的缓解率高达 40%~70%, 但总体 5 年生存率不足 15%<sup>[5-7]</sup>。即使在化疗开始时已达到完全缓解, 随着治疗的进

作者介绍: 周颖琛, Email: 316605121@qq.com,

研究方向: 泌尿肿瘤。

通信作者: 钟晓, Email: zsyzy@pub.zhongshan.gd.cn。

基金项目: 广东省中医药管理局资助项目(编号: 20231373)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1637.018>

(2023-08-07)

展, 疾病进展(progression of disease, PD)、部分缓解(partial remission, PR)或疾病稳定(stabilization disease, SD)是不可避免的结果。此外, 全身化疗有严重的心、肝、肾毒副作用。对于不能耐受的患者, 有必要重新考虑治疗方案。

近年来, 靶向治疗联合免疫抑制剂在转移性上尿路上皮癌患者中的作用引起越来越多的关注。由于缺乏临床实践证据, 能否作为转移性上尿路上皮癌的一线治疗尚不清楚<sup>[8]</sup>。随着手术技术和器械的进步, 手术越来越多地应用于转移性上尿路上皮癌患者, 并有更多的临床实践发表。越来越多的数据指出, 在适当的患者中, 特别是在肺转移患者中, 转移切除术/根治性切除术可以获得生存益处<sup>[9]</sup>。然而, 一些研究人员也认为, 与接受其他治疗策略的患者相比, 接受挽救性手术的患者可能没有明显的生存优势<sup>[10]</sup>。手术方法是否可以作为一种治疗方案来提高转移性上尿路上皮癌的生存效益仍然存在争议。转移性上尿路上皮癌的标准治疗包括以铂为基础的化疗和程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)或程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂作为一线、二线或维持治疗<sup>[11]</sup>。尽管治疗取得了进展, 但这种疾病仍然具有侵袭性, 通常无法治愈。不幸的是, 尿路上皮癌与化疗的内在和获得性耐药有关。尽管免疫疗法的副作用更容易被接受, 而且与化疗相比, 免疫疗法的反应持续时间更长, 但少数患者有持久的反应。这些疗法的中位总生存期仅为 10 至 14 个月<sup>[12]</sup>。最近, 免疫检查点抑制剂(ICI)、一种 EGFR 抑制剂(erdafitinib)和一种nectin4 靶向抗体-药物偶联物(enfortumab vedotin, EV)

被批准用于铂类难治环境, EV-301 试验(NCT03474107)显示, 与标准化疗相比, 先前接受过铂基治疗和 PD-1 或 PD-L1 抑制剂的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者, EV 可显著延长生存期<sup>[13]</sup>。EV 于 2021 年 7 月 9 日获得美国食品和药物管理局的监管批准, 适用于先前接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂和铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者, 或先前接受过顺铂不符合条件的一条或多条治疗线的患者<sup>[14]</sup>。因此, 本研究基于现有数据来阐明维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗新辅助治疗后行手术治疗的作用, 以期为今后的临床工作提供一些参考。

## 1 临床资料

患者, 男, 61岁, 因无痛性肉眼血尿于门诊检查考虑左肾肿瘤, 建议增强 CT 检查。住院后增强 CT 提示: 左肾肿块及左侧输尿管壁盆段增厚, 考虑恶性肿瘤, 肾门区肿大淋巴结, 考虑转移瘤, 可疑脾脏受侵; 肺多发结节, 考虑转移瘤(病理结果已证实)。结合患者病情, 为了明确诊断结合增强 CT 予以行彩超引导下左肾肿物穿刺活检术, 术后病理提示浸润性上尿路上皮癌, 人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)(+), PD-L1(-), 综合患者临床病理资料、免疫组化结果、患者家属意愿及经济情况, 经患者及家属同意。予以行维迪西妥单抗+替雷利珠单抗新辅助治疗, 其治疗方案如下, 替雷利珠: 200 mg 1 次/3 周, 维迪西妥: 120 mg 1 次/2 周。期间替雷利珠单抗治疗 2 次, 维迪西妥单抗治疗 4 次, 达到部分缓解。

经过治疗, 患者左侧肾盂癌在第一层面较前缩小 21.3 mm×17.1 mm(图 1), 第二层面较前缩小 19.1 mm×12.0 mm(图 2), 免疫组化如图(图 3); 淋巴结在第一层面较前缩小 4.6 mm×0.4 mm, 第二层面淋巴结明显消失; 右肺转移病灶较前缩小 7.2 mm(图 4); 外周血液中白细胞、血红蛋白、血小板数值未见明显变化, 肝功能在第一疗程后 3 d 升高后恢复正常, 肌酐略有升高(图 5)。患者使用该方案治疗 2 个月后选择了左肾盂癌根治性切除术, 术后病理提示: 考虑浸润性上尿路上皮癌, 累及输尿管下端, 膀胱及端断端未见肿瘤细胞, 肾门淋巴结转移(2/6), 髂血管周围未见淋巴结转移。

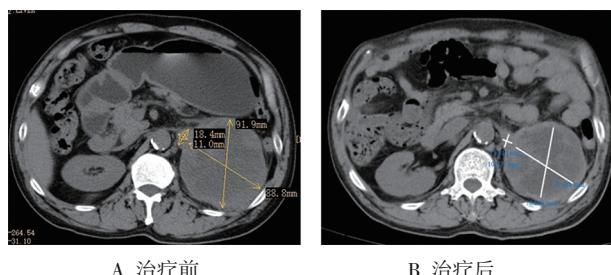


图 1 治疗前后左侧肾脏、肾门淋巴结大小变化(第一层面)

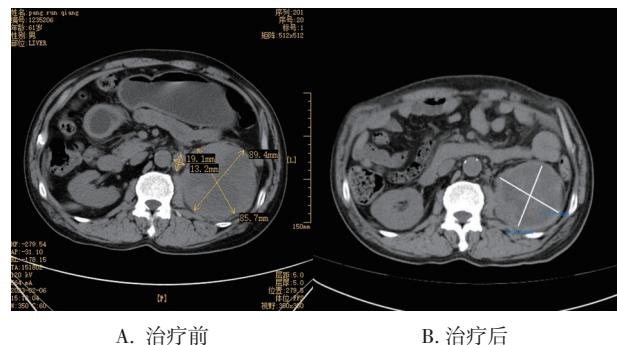


图 2 治疗前后左侧肾脏、肾门淋巴结大小变化(第二层面)

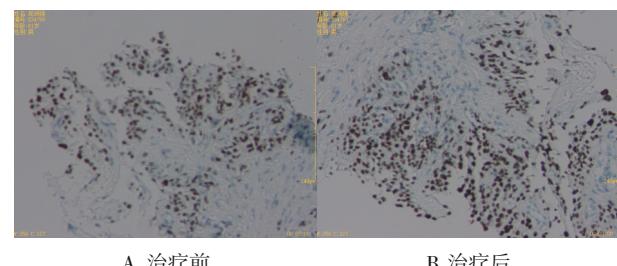


图 3 治疗前后左侧肾脏免疫组化结果(HE 染色, 10×)

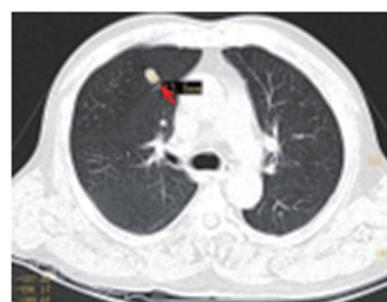


图 4 治疗前后患者转移性肺部病灶变化情况(红色箭头所指为病灶)

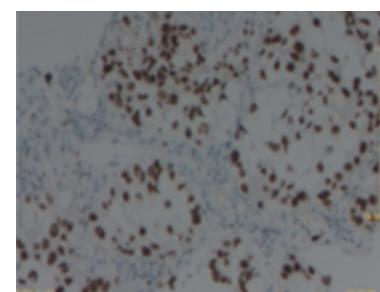


图 5 肺转移病灶穿刺病理组织结果(HE 染色, 40×)



图 6 治疗前后患者转移性肺部病灶变化情况(红色箭头所指为病灶)

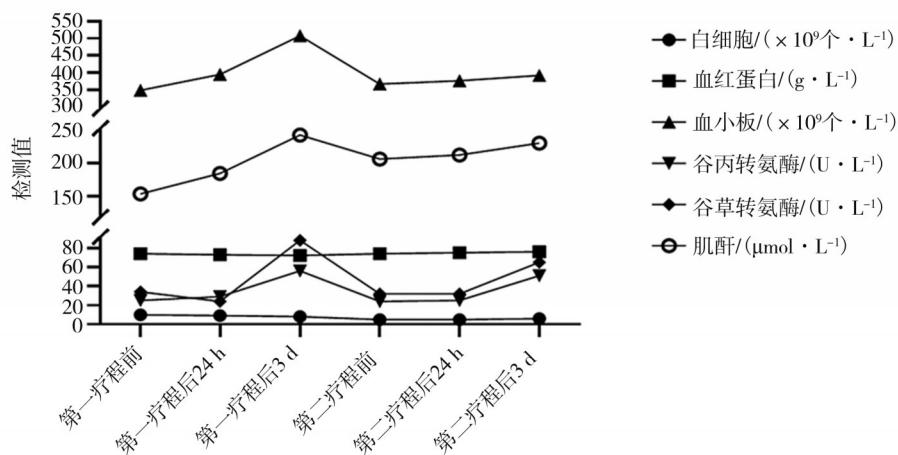


图5 治疗过程中血细胞、肝功能及肾功能检测值的变化

## 2 讨 论

目前UTUC的总发病率降低,但转移性UTUC的发病率增加。大多数非转移性UTUC为T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期,然而,T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>、T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>和T<sub>1-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>阶段分别占所有事件病例的28.9%、4.6%和10.0%。在转移性UTUC中,化疗和根治性肾输尿管膀胱切除术对总病死率都有重要的保护作用,表现出更有利的生存率<sup>[15]</sup>。在该病例报告中观察到维迪西妥单抗+替雷利珠单抗静脉注射给患者带来了良好的抗肿瘤效果,肿瘤完全应答。在后期的随访中,患者无畏寒、发热,无其他系统相关并发症,肺部转移病灶未见进展。目前,患者继续予以维迪西妥单抗+替雷利珠单抗治疗。本例患者新辅助治疗为根治性切除术提供可能,又避免了化疗带来的骨髓抑制及其他并发症风险。这也充分证明了这种联合治疗的可行性。

维迪西妥单抗是一种抗体偶联药物,由抗人表皮生长因子受体2胞外结构域抗体、连接物和细胞毒素(monomethyl auristatin E, MMAE)三部分组成。维迪西妥单抗作用于胃癌细胞显示了抑制增殖的效应,且呈时间依赖性和剂量依赖性<sup>[16]</sup>。2022年ASCO GU会议上,研究者首次公布了EV103(Ⅱ期临床研究)队列H的研究结果,将EV用于不适合顺铂新辅助化疗的膀胱癌患者,pCR达到36.4%,病理降期率达50.0%<sup>[17]</sup>。维迪西妥单抗的作用机制,部分抗体与肿瘤细胞表面HER2胞外结构域结合后,其复合物被细胞吞噬并转运至溶酶体,连接物被酶消化释放微管抑制剂MMAE,破坏细胞内微管网络,导致有丝分裂细胞周期阻滞和凋亡。在体外研究表明,可以抑制HER2受体信号传导,并表现出抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,其常见的不良反应包括血液学异常(白细胞和中性粒细胞计数减少)和转氨酶(天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶)升高<sup>[18]</sup>。抗HER2药物与化疗药物联合

使用可以产生最高的抗肿瘤效果。此外,HER2过表达的细胞具有高增殖率,细胞毒性药物治疗HER2过表达的肿瘤细胞有显著反应。

本课题组病例患有晚期上尿路上皮癌并有多发全身转移。课题组治疗方案结合了国内外最新的相关临床研究及2022年泌尿外科指南,国内泌尿外科肿瘤领域专家的意见及自己的临床经验,结合患者的情况制定了个性化的治疗方案。该方案最重要的是获得患者信任和同意。其采用不同的处理方法的原因有:①PD-L1基因阴性,存在微卫星稳定性。课题组使用了中国开发的PD-1抑制剂替雷利珠单抗,因为有报道称PD-1抑制剂可以使PD-L1阴性的晚期上尿路上皮癌患者受益,课题组治疗经验也支持这一点,其机制可能与未知的免疫检查点有关<sup>[19]</sup>。此外,在其他治疗之前使用了替雷利珠单抗,认为PD-1抑制剂的作用机制是通过抑制T细胞的PD-1与肿瘤细胞表达的PD-L1的结合,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答。靶向治疗和化疗导致骨髓抑制,从而减少了体内粒细胞及减弱了粒细胞的功能,PD-1抑制剂的疗效可能会减弱。②在2022年CSCO上尿路上皮癌诊疗指南中,I级推荐新辅助孵化+上尿路上皮癌根治性切除术。二线及多线上尿路上皮癌受试者中,确证客观反应率cORR高达51.2%,疾病控制率(DCR)高达90.7%,中位无进展生存时间6.9个月,中位生存时间为13.9个月<sup>[20]</sup>。在这些研究中,维迪西妥单抗显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性和可控的毒性。课题组病案报告也证实了以上的结果,反应了维迪西妥单抗对于转移性晚期上尿路上皮癌。③由于肿瘤位于肾脏,体积较大并有肺转移,按GC方案治疗有失败可能导致手术风险增大可能,甚至无法手术。④最新的上尿路上皮癌新辅助治疗显示,在不同的新辅助治疗中,维迪西妥单抗对转移性上尿路上皮癌患者的预后最好<sup>[21]</sup>。⑤使用维迪西妥单抗是最后的治疗手段。患者治疗2个疗程后行根治性

手术,不良反应主要是肝功能轻度受损,停药后患者肝功能恢复正常,证明本课题的治疗选择是正确的。然而,对于转移性的晚期上尿路上皮癌患者,根治性手术后下一步尚不清楚,使用维迪西妥单抗需要多长时间?手术应该在什么时候进行最安全?这些问题的答案是未知的。

总之,本课题不能否认一线治疗的益处,但对于转移性上尿路上皮癌患者在控制疾病进展及减轻肿瘤负荷方面,维迪西妥单抗给患者带来了新的希望,同时安全性较吉西他滨联合顺铂治疗方案高。维迪西妥单抗有望成为治疗转移性上尿路上皮癌的有效药物。

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68:7-30.
- [2] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update[J]. Eur Urol, 2018, 73(1):111-122.
- [3] Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature[J]. Eur Urol, 2012, 62(1):100-114.
- [4] Necchi A, Pond GR, Raggi D, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus either taxane or carboplatin in the first-line setting of metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(1):23-30.
- [5] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21):4602-4608.
- [6] Bamias A, Tzannis K, Bamia C, et al. The impact of cisplatin-or non-cisplatin-containing chemotherapy on long-term and conditional survival of patients with advanced urinary tract cancer[J]. Oncologist, 2019, 24(10):1348-1355.
- [7] Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(3):462-475.
- [8] Peng Z, Liu T, Wei J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11):1173-1182.
- [9] Kim T, Ahn JH, You D, et al. Pulmonary metastasectomy could prolong overall survival in select cases of metastatic urinary tract cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2015, 13(4):e297-e304.
- [10] Abe T, Matsumoto R, Shinohara N. Role of surgical consolidation in metastatic urothelial carcinoma[J]. Curr Opin Urol, 2016, 26 (6):573-580.
- [11] Warren M, Kolinsky M, Canil CM, et al. Canadian urological association/genitourinary medical oncologists of Canada consensus statement: management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma[J]. Can Urol Assoc J, 2019, 13(10):318-327.
- [12] van Dijk N, Funt SA, Blank CU, et al. The cancer immunogram as a framework for personalized immunotherapy in urothelial cancer[J]. Eur Urol, 2019, 75(3):435-444.
- [13] 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.
- [14] Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5):404-423.
- [15] Collà Ruvolo C, Nocera L, Stolzenbach LF, et al. Incidence and survival rates of contemporary patients with invasive upper tract urothelial carcinoma[J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(5):792-801.
- [16] 金洋冰,蔡 劲,计 骏,等.抗体偶联药物维迪西妥单抗对HER-2不同表达水平胃癌细胞抑制效应的体外研究[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(1):1-7.
- Jin YB, Cai Q, Ji J, et al. Inhibitory effect of antibody-coupled drug Vedotinumab on gastric cancer cells with different expression levels of HER-2 *in vitro*[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 28(1):1-7.
- [17] 刘 磊,乐昶捷,张远鹏,等.高级别浸润性膀胱癌在维迪西妥单抗新辅助治疗后行根治性膀胱切除术 1 例[J].临床泌尿外科杂志,2022,37(12):960-965.
- Liu L, Le CJ, Zhang YP, et al. Radical cystectomy for high-grade invasive bladder cancer after vedotinumab neoadjuvant therapy: a case report[J]. Journal of Clinical Urology, 2022, 37(12):960-965.
- [18] Dai L, Jin X, Wang L, et al. Efficacy of Disitamab Vedotin in treating HER2 2+/FISH- gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2022, 15:267-275.
- [19] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet, 2016, 387 (10031):1909-1920.
- [20] 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.
- [21] 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.

(责任编辑:冉明会,曾 玲)