

维迪西妥单抗单药或联合免疫治疗对局部晚期或转移性尿路上皮癌的有效性和安全性：一项系统评价和Meta分析

王 浩¹, 窦永琪¹, 郭佳伟², 夏余能¹, 李 洁¹, 赵 涛^{2*}

¹重庆医科大学第五临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属永川医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2026年7月28日; 录用日期: 2026年8月22日; 发布日期: 2026年9月1日

摘 要

背景: 维迪西妥单抗是一种新型的抗HER2抗体-药物偶联物, 在局部晚期或转移性尿路上皮癌中显示出了初步疗效。本研究旨在系统评价维迪西妥单抗或联合免疫治疗的有效性和安全性。方法: 系统检索PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase数据库。纳入前瞻性研究, 包括RCT和单臂II期试验。采用随机效应模型进行Meta分析。结果: 共纳入6个研究, 包括436例患者。其中5项为单臂研究, 1项为随机对照试验(RCT)。总的客观缓解率(ORR)为62% (95% CI: 49%~74%), 疾病控制率(DCR)为89% (95% CI: 84%~93%), 中位无进展生存期(PFS)为7.9个月(95% CI: 5.0~12.4)。43% (95% CI: 30%~58%)患者发生≥3级的治疗相关不良事件, 最常见的为中性粒细胞减少(8%)、γ-谷氨酰转移酶升高(7%)和周围神经病变(6%)。然而, 上述结果主要基于单臂研究, 研究间存在显著异质性($I^2 > 50\%$), 联合治疗优势的观察仅为探索性亚组分析, 证据强度有限。结论: 维迪西妥单抗单药或联合免疫治疗在局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中显示出有前景的抗肿瘤活性和可控的安全性。初步观察提示联合治疗可能具有更强的疗效, 但这一发现需在设计良好的头对头随机对照试验中进一步验证。当前证据主要来自小样本单臂研究, 结论应被视为探索性的。

关键词

维迪西妥单抗, 尿路上皮癌, 抗体-药物偶联物, 免疫治疗, HER2

*通讯作者。

Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin Alone or in Combination with Immunotherapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hao Wang¹, Yongqi Dou¹, Jiawei Guo², Yuneng Xia¹, Jie Li¹, Tao Zhao^{2*}

¹The Fifth Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Urology, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: July 28, 2026; accepted: August 22, 2026; published: September 1, 2026

Abstract

Background: Disitamab vedotin is a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate that has shown preliminary efficacy in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). This study aimed to systematically evaluate the efficacy and safety of disitamab vedotin monotherapy or in combination with immunotherapy. **Methods:** A systematic search was conducted in PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases. Prospective studies, including RCTs and single-arm phase II trials, were included. Meta-analyses were performed using random-effects models. **Results:** Six studies comprising 436 patients were included. Five were single-arm studies and one was a randomized controlled trial (RCT). The pooled objective response rate (ORR) was 62% (95% CI: 49%~74%), disease control rate (DCR) was 89% (95% CI: 84%~93%), and median progression-free survival was 7.9 months (95% CI: 5.0~12.4). Grade ≥ 3 treatment-related adverse events occurred in 43% (95% CI: 30%~58%), with the most common being neutropenia (8%), γ -glutamyltransferase elevation (7%), and peripheral neuropathy (6%). However, these findings are primarily derived from single-arm studies with substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$), and the observed benefit of combination therapy is hypothesis-generating based on exploratory subgroup analyses. **Conclusions:** Disitamab vedotin monotherapy or in combination with immunotherapy demonstrates promising antitumor activity with a manageable safety profile in patients with la/mUC. Preliminary observations suggest that combination therapy may offer enhanced efficacy; however, this finding warrants confirmation in well-designed head-to-head randomized controlled trials. The current evidence, largely derived from small-sample single-arm studies, should be interpreted as exploratory.

Keywords

Disitamab Vedotin, Urothelial Carcinoma, Antibody-Drug Conjugates, Immunotherapy, HER2

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

尿路上皮癌(UC)是全球第九大常见恶性肿瘤，2021 年新发病例约 61.4 万例，死亡 22.1 万例[1]。约四分之一的患者存在局部晚期或转移性(la/mUC)，是一个进展性疾病，5 年生存率不足 10% [2]-[4]。含铂化疗是传统一线标准治疗，但效果有限，多数患者很快出现进展[5]。

HER2 阳性 UC 在所有局部晚期/转移性 UC 中占 13%~25%，并与不良预后相关[6]。然而，抗 HER2 单抗和酪氨酸激酶抑制剂在 UC 中均未显示明显生存获益[7]。近年来，抗体药物偶联物(ADC)在 UC 治疗中取得突破。其中，Disitamab Vedotin (RC48)是一种新型抗 HER2 ADC，由新型抗 HER2 单抗 disitamab 通过可切割的连接肽与单甲酯 auristatin E (MMAE)连接而成。在中国已获批用于 HER2 过表达 la/mUC 的二线治疗[8]。

维迪西妥的 MMAE 载荷不仅直接杀伤肿瘤细胞，还可以通过诱导免疫原性细胞死亡(ICD)释放肿瘤抗原，增强 T 细胞浸润，从而与免疫检查点抑制剂(ICI)产生协同效应[9]。初步研究(如 RC48-C014)显示维迪西妥联合特瑞普利单抗的 ORR 高达 73.2%，提示联合治疗可能进一步改善疗效[10]。

目前关于维迪西妥单药或联合 ICI 治疗 la/mUC 的循证证据多来自小样本 II 期研究，尚无系统评价整合其疗效与安全性。本研究旨在对现有前瞻性研究进行系统综述和 Meta 分析，量化评估维迪西妥单药及联合免疫治疗的客观缓解率、疾病控制率、生存获益及不良事件风险，为临床决策提供高级别证据。

2. 方法

我们进行了系统评价和荟萃分析，并根据系统评价和荟萃分析的首选报告项目(PRISMA)报告指南报告了研究结果[11]。本荟萃分析的方案已在 PROSPERO (标识符 CRD420251175193)预注册。

2.1. 检索策略和研究选择

我们使用 4 个主要数据库进行全面的文献检索：PubMed、Web of science、Cochrane 和 Embase。搜索策略结合了主题词和自由文本词(如“Urinary Bladder Neoplasms” “Carcinoma, Transitional Cell” “Disitamab Vedotin” 等)。完整检索策略(以 PubMed 为例)如表 1 所示。文献检索从数据库建立到 2025 年 11 月 31 日进行。

Table 1. PubMed search strategy
表 1. PubMed 检索策略

Search	Query
#1	((("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]) OR (("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR "Ureteral Neoplasms"[Mesh])) OR (((((((((((((((((((Transitional Cell Carcinoma) OR (Transitional Cell cancer)) OR (Transitional Cell tumor) OR (Transitional Cell Neoplasm)) OR (Transitional Cell malignancy)) OR (urothelial tract tumor) OR (urothelial tract cancer)) OR (urothelial tract malignancy)) OR (urothelial tract Neoplasm)) OR (urothelial tract carcinoma)) OR (Urothelial cancer)) OR (Urothelial tumor)) OR (Urothelial malignancy)) OR (Urothelial carcinoma)) OR (Urothelial Neoplasm)) OR (Bladder Tumor)) OR (Bladder Neoplasm)) OR (Bladder Cancer)) OR (Bladder malignancy)) OR (Bladder carcinoma)) OR (Ureteral neoplasm)) OR (Ureteral Cancer)) OR (Ureteral tumor)) OR (Ureteral malignancy)) OR (Ureteral carcinoma)) OR (Renal Pelvis cancer)) OR (Renal Pelvis tumor)) OR (Renal Pelvis neoplasm)) OR (Renal Pelvis malignancy)) OR (Renal Pelvis carcinoma))
#2	(Disitamab Vedotin) OR (RC48)
#3	#1 AND #2

我们纳入了随机临床试验(RCT)和前瞻性单臂研究,调查了成年 la/mUC 患者使用维迪西妥单药或与免疫抑制剂联合治疗的疗效和安全性。

采用排除标准以确保纳入研究的质量和相关性。我们排除了在标题中标记为真实世界数据或回顾性队列的研究。此外,综述文章、社论、评论、病理报告和临床前研究未被纳入考虑。

2.2. 数据提取和质量评价

由两位研究者从纳入的研究中提取数据。提取的信息包括研究特征、患者人口统计、干预细节、结果测量和随访时间。对于重复队列,我们选择样本量较大或最近发表的研究。数据提取中的任何差异都通过讨论解决,必要时由第三位研究者担任仲裁者。

对纳入的非随机前瞻性单臂研究,采用非随机研究方法学指数工具(methodological index for non-randomized studies, MINORS)进行质量评估。MINORS 针对无对照组的研究设 8 个条目,评估内容包括研究设计、研究目标、随访比例以及终点指标合理性等,每项评分 0~2 分,总分为 16 分。针对随机对照试验,使用 Cochrane 偏倚风险评估工具(2.0 版)对随机化过程、干预措施偏离、缺失数据、结局测量和选择性报告 5 个领域进行评估。这些评估由两位研究者独立进行,分歧通过与第三位研究者达成共识或协商解决。

2.3. 关注的结局

在系统评价和荟萃分析中,我们收集了纳入研究的各种结果的数据。主要结局为客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)。ORR 定义为达到完全缓解或部分缓解的患者比例,DCR 定义为达到完全缓解、部分缓解或病情稳定的患者比例。

次要结局集中在安全性方面,特别是任何级别和高级别(3 级或更高)治疗相关不良事件(AE)的发生率。我们还收集了无进展生存期(PFS)和反应持续时间(DoR)的数据。

在信息不清楚或缺失的情况下,我们联系研究作者进行澄清。当无法澄清时,我们记录了缺失的数据,并从相关分析中排除了这些数据。

2.4. 统计分析

所有统计分析均使用 R,版本 4.5.3 (R 统计计算项目)进行。将纳入的研究通过 meta 分析进行合并,并绘制森林图。首先对纳入的研究进行异质性分析。当各研究结果之间不存在统计学异质性($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行 meta 分析。当存在统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$)时,采用随机效应模型进行 meta 分析。

对于中位无进展生存期(PFS)和缓解持续时间(DoR),我们提取了各研究的中位数及其 95%置信区间。采用 metamedianR 包中的逆方差法合并 log 转换后的中位数,结果以几何平均数及 95%CI 表示。若原文未提供置信区间,则尝试根据样本量和删失比例估算,否则仅描述性报告。

2.5. 敏感性分析

为评估主要分析结果的稳健性,本研究进行了两项敏感性分析:1) 仅纳入已正式发表的同行评议文章,排除两项会议摘要(RC48G001 cohort C 和 Wahafu *et al.*的研究),观察合并效应量是否发生显著变化;2) 仅对 5 项单臂研究进行 Meta 分析,将 1 项 RCT 的结果作为独立证据进行对比讨论,而非合并入主要分析。这些分析旨在检验研究设计和数据来源质量对主要结论的潜在影响。

3. 结果

3.1. 文献纳入

根据搜索策略,从数据库中检索到 489 项研究。在去掉重复项后,总共还剩下 309 篇文章。然后,

通过阅读标题和摘要排除了 289 篇文章，剩下的 20 篇文章中有 14 篇因为不符合纳入标准而被删除。最后 6 篇文章纳入 meta 分析，详细的文献筛选过程如图 1 所示。

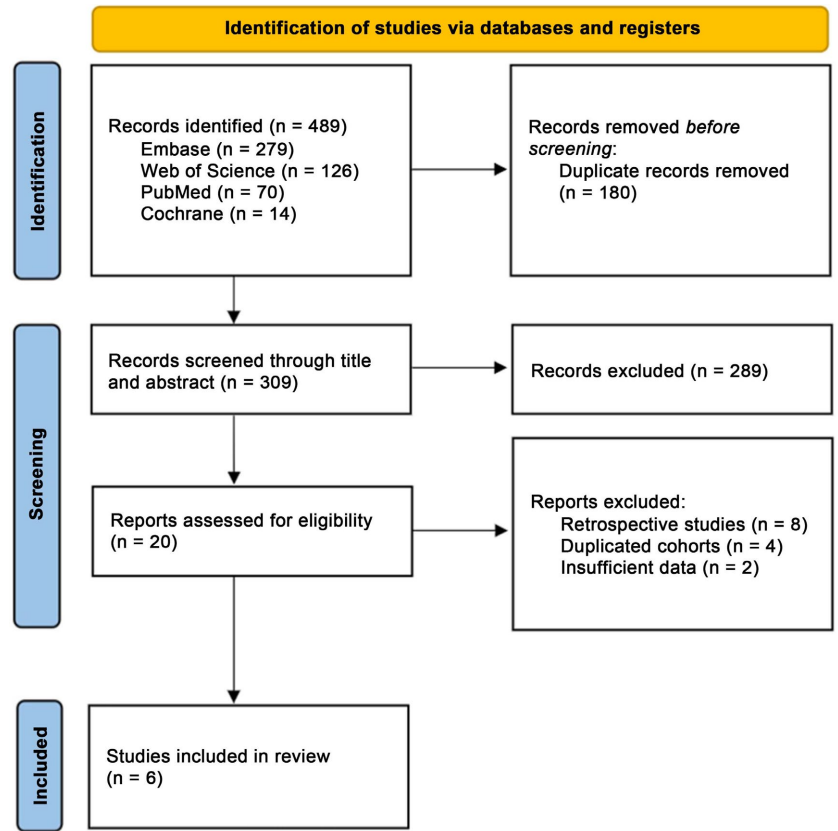


Figure 1. Flow diagram of literature screening
图 1.文献筛选流程

Table 2. Characteristics and outcomes of included studies
表 2. 纳入研究的特征和结果

Study name; source; design	Patients, No.	Treatment	Responses or disease control/total evaluated, No. (%)		Median PFS (95% CI), mo	TRAEs No./total No.(%)		
			ORR	DCR		Overall	Highgrade	Death
RC48-C016; X. Sheng 2025 <i>et al.</i> ; RCT	243	RC48 plus toripalimab	185/243 (76.1)	222/243 (91.4)	13.1 (11.1~16.7)	240/243 (98.8)	134/243 (55.1)	3
RC48-C005 and RC48-C009; X. Sheng 2024 <i>et al.</i> ; phase 2	107	RC48 alone	54/107 (50.5)	88/107 (82.2)	5.9 (4.3~7.2)	107/107 (100.0)	58/107 (54.2)	1
RC48-C014; L. Zhou 2025 <i>et al.</i> ; phase 1 b/2 dose-escalation and dose-expansion study	41	RC48 plus toripalimab	30/41 (73.2)	37/41 (90.2)	9.3 (5.7~11.2)	41/41 (100.0)	21/41 (51.2)	1
RC48-C011; X. Yan 2025 <i>et al.</i> ; phase 2	19	RC48 alone	6/19 (31.6)	18/19 (94.7)	5.5 (3.9~5.7)	19/19 (100.0)	3/19 (15.8)	0

续表

NA; W. Wahafu <i>et al.</i> ; phase 2 (会议摘要)	13	RC48 plus cadonilimab	6/8 (75.0)	8/8 (100.0)	NA	9/13 (69.2)	2/13 (15.4)	1
RC48G001 cohort C; M. D. Galsky <i>et al.</i> ; phase 2 (会议摘要)	20	RC48 plus pembrolizumab	11/18 (61.1)	17/18 (94.4)	NA	20/20 (100.0)	NA	NA

在纳入的 6 项研究中, 1 项为随机对照试验, 5 项为非随机前瞻性研究(其中 2 项为会议摘要)。干预措施方面, 2 项给予维迪西妥单药治疗, 4 项给予维迪西妥联合免疫抑制剂治疗(其中 2 项为维迪西妥联合特瑞普利, 1 项为维迪西妥联合帕博利珠, 1 项为维迪西妥联合卡度尼利)。表 2 显示了 6 项研究的特点和结果。每项研究的详细背景、治疗计划和患者情况见表 3, 其中还提供了背景信息, 包括患者人口统计学、疾病特征、治疗细节、既往治疗和东部肿瘤合作组绩效状态评分。

Table 3. Baseline patient characteristics of included studies**表 3.** 纳入研究的基线患者特征

Study name	RC48-C016	RC48-C005/C009	RC48-C014	RC48-C011	RC48G001 cohort C	NA
Age (year), median (range)	66 (39~84)	63 (40~79)	66 (42~76)	64.0 (46~77)	75 (58~86)	72 (61~83)
Follow up duration (months)	18.2	20.5	33.2	31.1	NA	NA
Line of therapy	1st line	≥2 line	≥1 line	≥2 line	1st line	1st line
Dosage of treatment	DV 2.0 mg/kg + Toripalimab 3.0 mg/kg	DV 2.0 mg/kg	DV 2.0 mg/kg + Toripalimab 3.0 mg/kg (recommended phase II dose)	DV 2.0 mg/kg	NA	DV 2.0 mg/kg + Cadonilimab 4.0 mg/kg
Schedule of treatment	Q2W	Q2W	Q2W	Q2W	DV Q2W + Pembrolizumab day1 Q6W (cycle length = 6 weeks)	Q2W
Proportion of males, No. (%)	176/243 (72.4%)	80/107 (74.8%)	22/41 (53.7%)	13/19 (68.4%)	NA	8/13 (61.5%)
ECOG = 0, No. (%)	61 (25.1)	40/107	12/41 (29.3%)	11/19 (57.9)	8/20 (40)	NA
ECOG = 1, No. (%)	182 (74.9)	NA	29/41 (70.7)	8/19 (42.1)	12/20 (60)	NA
Primary tumor site	Upper tract 45.7%, Lower tract 53.5%	Bladder 51.4%, Renal pelvis 26.2%, Ureter 28.0%	Upper tract 58.5%, Lower tract 31.7%, Multi 9.8%	Bladder 31.6%, Renal pelvis 31.6%, Ureter 36.8%	Bladder 60%	NA
Metastatic sites	Visceral 51.0%, Lung 35.8%, Liver 19.8%	Lymph nodes 80.4%, Lung 49.5%, Liver 44.9%, Bone 44.9%	Liver 24.4%, Lung 41.5%, Bone 22.0%	Lymph nodes 84.2%, Lung 63.2%, Bone 42.1%, Liver 31.6%, Kidney 31.6%, Adrenal gland 5.3%	Visceral 70%, Lymph nodes 25%	Distant metastasis 77%

3.2. 研究质量评估和发表偏倚分析

RoB2 评估显示, 这项随机对照试验在所有领域的偏倚风险都很低。对于非随机研究, 其中 3 项研究 MINORS 评分均为 15 分。2 项会议摘要研究由于信息不足, 无法进行全面的偏倚评估, 仅提取了已报告的数据。由于仅纳入 6 项研究, 漏斗图的对称性检验效能不足, 故未进行 Egger 或 Begg 检验。漏斗图(图 2)显示基本对称, 提示发表偏倚风险较低。

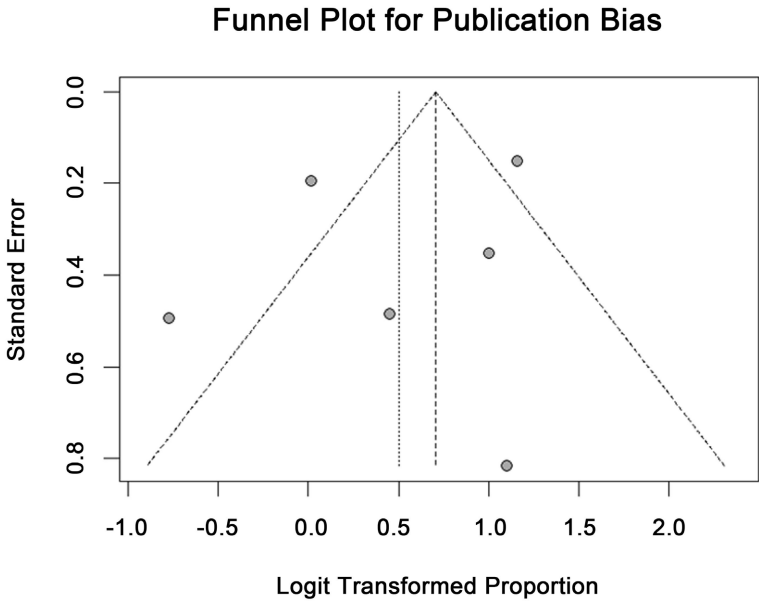


Figure 2. Funnel plot for publication bias assessment
图 2. 发表偏倚评估的漏斗图

3.3. Meta 分析结果

436 例患者($n = 243 + 107 + 41 + 19 + 18 + 8$)的反应数据进行荟萃分析(表 4)。ORR 为 62% [95%置信区间(CI), 49~74], DCR 为 89% (95% CI, 84~93), CR 为 6% (95% CI, 4~11), 部分缓解(PR)为 55% (95% CI, 42~67)。在这些患者中, 28%的患者在病情稳定(SD) (95% CI, 15~47)时获得了最佳缓解, 8%的患者出现了病情进展(95% CI, 5~14)。中位缓解持续时间(DoR)为 9.8 个月(95% CI, 6.2~15.7) ($n = 243 + 107 + 41$), 中位无进展生存期(PFS)为 7.9 个月(95% CI, 5.0~12.4) ($n = 243 + 107 + 41 + 19$)。

Table 4. Pooled efficacy outcomes
表 4. 合并疗效结果

Response evaluation	Results of meta-analysis
ORR (%) (95% CI)	62 (49~74) [10] [12]-[16]
DCR (%) (95% CI)	89 (84~93) [10] [12]-[16]
CR (%) (95% CI)	6 (4~11) [10] [12]-[16]
PR (%) (95% CI)	55 (42~67) [10] [12]-[15]
SD (%) (95% CI)	28 (15~47) [10] [12]-[14]
PD (%) (95% CI)	8 (5~14) [10] [12]-[14]
Median DoR (months) (95% CI)	9.84 (6.17~15.71) [10] [12] [13]
Median PFS (months) (95% CI)	7.92 (5.04~12.43) [10] [12]-[14]

总体而言, 97%的患者(95% CI, 89~99)经历了任何级别的治疗相关不良事件(AEs), 而 ≥ 3 级 AEs 发生在 43%的患者(95% CI, 30~58)。如表 5 详细展示, 最常见的任何级别不良反应是 AST 升高[51% (95% CI, 43~60)]、ALT 升高[46% (95% CI, 37~56)]、乏力[44% (95% CI, 36~53)]、周围神经病变[42% (95% CI, 20~67)]和脱发[41% (95% CI, 36~46)]。最常见的 AEs $\geq G3$ 为中性粒细胞减少症[8% (95% CI, 5~12)]、 γ -谷氨酰转氨酶升高[7% (95% CI, 5~10)]和周围神经病变[6% (95% CI, 2~17)]。

Table 5. Pooled treatment-related adverse events

表 5. 合并治疗相关不良反应

Adverse event	Grade	% (95% CI)	References
Treatment-related AE	Any	97 (89~99)	[10] [12]-[16]
	$\geq G3$	43 (30~58)	[10] [12]-[16]
Increased AST	Any	51 (43~60)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	4 (3~7)	[10] [12]-[14]
Increased ALT	Any	46 (37~56)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	4 (2~7)	[10] [12]-[14]
Fatigue	Any	44 (36~53)	[10] [12]-[15]
	$\geq G3$	5 (3~7)	[10] [12]-[14]
Peripheral neuropathy	Any	42 (20~67)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	6 (2~17)	[10] [12]-[14]
Alopecia	Any	41 (36~46)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	1 (0~3)	[10] [12]-[14]
Hypoesthesia	Any	39 (34~45)	[12] [14]
	$\geq G3$	5 (3~9)	[12] [14]
Leukopenia	Any	38 (25~53)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	3 (2~6)	[10] [12]-[14]
Decreased appetite	Any	36 (27~46)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	2 (1~3)	[10] [12]-[14]
Anemia	Any	33 (22~46)	[10] [12] [13] [16]
	$\geq G3$	5 (3~7)	[10] [12] [13]
Hypertriglyceridemia	Any	33 (21~46)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	5 (3~7)	[10] [12]-[14]
Neutropenia	Any	32 (23~42)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	8 (5~12)	[10] [12]-[14]
Nausea	Any	30 (25~34)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	1 (0~3)	[10] [12]-[14]
Weight decreased	Any	29 (24~35)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	1 (0~3)	[10] [12]-[14]
γ -Glutamyltransferase increased	Any	26 (15~42)	[10] [12]-[14]
	$\geq G3$	7 (5~10)	[10] [12]-[14]
Pruritus	Any	23 (20~28)	[10] [12] [13] [16]
	$\geq G3$	1 (0~3)	[10] [12] [13]

3.4. 敏感性分析结果

3.4.1. 仅纳入正式发表研究的亚组分析

排除两项会议摘要后,仅对4项正式发表的同行评议文章(RC48-C016、RC48-C005/C009、RC48-C014、RC48-C011)进行 Meta 分析。结果显示:合并 ORR 为 61% (95% CI: 47%~75%), DCR 为 89% (95% CI: 84%~94%), 中位 PFS 为 7.9 个月(95% CI: 4.9~12.6)。上述结果与主分析(62%、89%、7.9 个月)基本一致,提示两项会议摘要的纳入未对主要结论产生显著影响。

3.4.2. 仅纳入单臂研究的亚组分析

排除 1 项 RCT (RC48-C016)后,仅对 5 项单臂研究进行 Meta 分析。结果显示:合并 ORR 为 55% (95% CI: 40%~70%), DCR 为 91% (95% CI: 86%~96%), 中位 PFS 为 6.5 个月(95% CI: 5.3~8.0)。相比之下,唯一 RCT (RC48-C016)中 DV 联合特瑞普利单抗的 ORR 为 76.1%, DCR 为 91.4%, 中位 PFS 为 13.1 个月。单臂研究的合并 ORR (55%)低于 RCT 报告的结果(76.1%),这一差异可能反映了研究人群、治疗线数(单臂研究多为后线治疗, RCT 为一线治疗)以及研究设计本身的差异。上述敏感性分析提示,单臂研究与 RCT 的结果不宜直接合并,主分析结果应谨慎解读。

4. 讨论

局部晚期/转移性尿路上皮癌即使在接受根治性治疗后,仍面临较高的复发和转移风险。化疗作为进展期 UC 的传统一线治疗,预后并不理想。然而, DV 的批准给 la/mUC 患者带来了令人鼓舞的希望。

本研究是首个整合维迪西妥单抗及联合免疫治疗在 la/mUC 中疗效与安全性的系统评价和 Meta 分析。共纳入 6 项前瞻性研究[10][12]-[16],累计 436 例患者。但需注意,其中 5 项为单臂研究,仅 1 项为 RCT,且研究间存在显著异质性($I^2 > 50\%$)。主要结果显示:客观缓解率(ORR)为 62% (95% CI 49%~74%),疾病控制率(DCR)为 89% (95% CI 84%~93%),中位无进展生存期(PFS)为 7.9 个月(95% CI 5.0~12.4)。这一疗效数据与既往恩诺妥单抗(enfortumab vedotin)联合帕博利珠单抗在初治患者中的结果(ORR 67.7%, PFS 12.5 个月)具有可比性,但需注意人群差异[17]。由于 OS 数据缺乏,所以我们未对 OS 进行 meta 分析。在 RC48-C016 研究中[12], DV 联合特瑞普利单抗的中位 OS 为 31.5 个月,明显长于化疗的 16.9 个月。既往, la/mUC 铂基化疗的 ORR 为 40%至 50% [18]。因此,与化疗相比, DV 有更好的获益。

4.1. 安全性与临床管理

总体任何级别治疗相关不良事件(TRAEs)发生率为 97% (95% CI 89%~99%), ≥ 3 级 TRAEs 为 43% (95% CI 30%~58%)。最常见的 ≥ 3 级事件为中性粒细胞减少(8%)、 γ -谷氨酰转移酶升高(7%)和周围神经病变(6%)。这些事件多为可逆,通过剂量调整和支持治疗可管理。导致治疗停止或治疗剂量减少最常见的是周围神经病变,这可能与单甲基 Auristatin E 有效载荷对微管轴突运输的破坏有关[19]。值得注意的是,仅报告了 6 例治疗相关死亡,提示总体安全性可控。此外,传统铂类化疗在进展期尿路上皮癌中常伴随显著的血液学毒性和肾毒性。CheckMate 901 [20]试验数据显示,吉西他滨联合顺铂(GC)方案的 ≥ 3 级不良事件发生率为 51.7%,中性粒细胞减少为主要毒性。相比之下,本研究中维迪西妥单抗的主要不良事件谱有所不同(如周围神经病变、肝功能异常等),且 ≥ 3 级 AEs 发生率较低,这可能为特定患者提供新的治疗选择。

4.2. 联合治疗与单药治疗的比较

既往, ICIs 在 la/mUC 治疗中的 ORR 约为 20%,不管是一线还是二线,效果不尽人意[21] [22]。本研究亚组分析(非预先计划,仅为探索性分析)提示,维迪西妥联合免疫治疗的 ORR (约 75%)似乎高于单

药治疗(约 48%), 与 ADC+ICIs 协同作用的机制一致。然而, 这一观察受到研究间基线差异(如 HER2 表达水平、既往治疗线数)的显著影响: 联合治疗组中多数研究为一线治疗, 而单药治疗组多为后线治疗, 这可能是疗效差异的重要混杂因素。联合治疗组中 ≥ 3 级不良事件发生率为 53%, 高于单药组(37%), 这一差异可能源于 ICIs 促进 T 细胞活化, 这可能同时放大了免疫相关不良事件(irAE)的风险[23]。此外, 联合治疗组的中位治疗持续时间较长, 累积暴露也可能导致严重 AE 增加。上述关于联合治疗优势的推论应被视为假设驱动的初步观察, 而非确定性结论, 需在头对头 RCT 中进一步验证。

4.3. 异质性与局限性

纳入研究间存在较高的异质性($I^2 > 50\%$), 主要源于研究设计(RCT vs 单臂)、治疗方案(单药 vs 联合)、HER2 表达阈值及既往治疗线数不同。我们采用随机效应模型以保守估计。敏感性分析进一步揭示了这一异质性的来源: 仅纳入单臂研究时, 合并 ORR 为 55%, 显著低于 RCT 报告的 76.1%, 提示研究设计本身对效应量估计有显著影响。此外, 排除两项会议摘要后, 主要结果未发生显著变化, 说明纳入非正式发表文献对结论的稳健性影响有限。其他局限性包括: ① 仅 6 项研究, 样本量有限; ② 多数为单臂研究, 缺乏对照, 证据等级较低; ③ 发表偏倚检验效能不足, 漏斗图仅提供视觉参考; ④ 中位 PFS 和 DoR 的合并基于近似正态假设, 可能存在偏倚; ⑤ 大部分研究均来自中国或亚洲人群, 外推性需验证。

4.4. 对未来研究的启示

本研究支持维迪西妥联合免疫治疗作为 HER2 表达 la/mUC 的有效方案(尽管当前证据主要为探索性)。正在进行的国际 III 期随机试验(如 SGNDV-001)将提供更高等级的生存数据。尤其重要的是, 未来需要设计头对头比较维迪西妥联合 ICI 与标准化疗(或与恩诺妥单抗联合方案)的随机对照试验, 以明确联合治疗的真正增量获益。未来研究应关注: ① 明确 HER2 表达的最佳阈值(IHC 1+ vs 2+/3+); ② 探索联合治疗的耐药机制; ③ 开展头对头比较维迪西妥与恩诺妥单抗的试验。

5. 结论

维迪西妥单药或联合免疫抑制剂治疗局部晚期/转移性尿路上皮癌具有较高的客观缓解率和可管理的安全性。初步观察提示联合治疗可能具有改善疗效的潜力, 但这一发现受限于研究设计的异质性(多数为单臂研究)和小样本量, 应被视为探索性结论。联合治疗可作为 HER2 表达患者的一种有前景的治疗选择, 但其确切的增量获益需在设计良好的头对头随机对照试验中进一步验证。

致 谢

本研究得到重庆医科大学附属永川医院泌尿外科团队的支持与帮助。感谢所有参与文献筛选和数据提取的研究人员。

作者贡献

王浩和窦永琪构思并设计了文章, 撰写了论文。王浩和郭佳伟对该研究进行了可行性分析。王浩和夏余能收集了数据。李洁进行数据整理。窦永琪进行统计分析处理。赵涛对结果进行了分析和解释, 并对论文进行了修正。王浩负责文章的质量控制和审查, 以及文章的整体分析。所有作者均投稿并批准了投稿版本。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer*

- Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Park, J.C., Citrin, D.E., Agarwal, P.K. and Apolo, A.B. (2014) Multimodal Management of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Current Problems in Cancer*, **38**, 80-108. <https://doi.org/10.1016/j.currproblecancer.2014.06.001>
- [3] Bilim, V., Kuroki, H., Shirono, Y., Murata, M., Hiruma, K. and Tomita, Y. (2022) Advanced Bladder Cancer: Changing the Treatment Landscape. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 1745. <https://doi.org/10.3390/jpm12101745>
- [4] Bloudek, L., Wright, P., McKay, C., Derleth, C.L., Lill, J.S., Lenero, E., *et al.* (2023) Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of First-Line Therapies (1L) for Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC). *Current Oncology*, **30**, 3637-3647. <https://doi.org/10.3390/curroncol30040277>
- [5] von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J.T., Ricci, S., Dogliotti, L., Oliver, T., *et al.* (2005) Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, with Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients with Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 4602-4608. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.07.757>
- [6] Ciciriello, F., Pezzicoli, G., Biasi, A., D'Addario, C., Salonne, F., Porta, C., *et al.* (2025) HER2-Positive Urothelial Carcinoma: Current Evidence on Targeted Agents and Immunotherapy-Based Combinations. *Targeted Oncology*, **20**, 755-765. <https://doi.org/10.1007/s11523-025-01165-1>
- [7] Sheng, X., Yan, X., Wang, L., Shi, Y., Yao, X., Luo, H., *et al.* (2021) Open-Label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **27**, 43-51. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2488>
- [8] Fu, Z., Li, S., Han, S., Shi, C. and Zhang, Y. (2022) Antibody Drug Conjugate: The “Biological Missile” for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- [9] Gray, E., Ulrich, M., Epp, A., Younan, P., Sahetya, D., Hensley, K., *et al.* (2023) SGN-B7H4V, an Investigational Vedotin ADC Directed to the Immune Checkpoint Ligand B7-H4, Shows Promising Activity in Preclinical Models. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e007572. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007572>
- [10] Zhou, L., Yang, K.W., Zhang, S., Yan, X.Q., Li, S.M., Xu, H.Y., *et al.* (2025) Disitamab Vedotin Plus Toripalimab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (RC48-C014): A Phase Ib/II Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *Annals of Oncology*, **36**, 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.12.002>
- [11] Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., *et al.* (2021) The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal*, **372**, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [12] Sheng, X., Zeng, G., Zhang, C., *et al.* (2025) Disitamab Vedotin Plus Toripalimab in HER2-Expressing Advanced Urothelial Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **393**, 2324-2337.
- [13] Sheng, X., Wang, L., He, Z., Shi, Y., Luo, H., Han, W., *et al.* (2024) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 1391-1402. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02912>
- [14] Yan, X., Li, J., Xu, H., Liu, Y., Zhou, L., Li, S., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of DV in HER2-Negative and HER2-Low Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Results of a Phase 2 Study. *Med*, **6**, Article 100637. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100637>
- [15] Galsky, M.D., Koshkin, V.S., Campbell, M.T., Drakaki, A., Bowman, I., Rose, A.A.N., *et al.* (2024) 1967MO Preliminary Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin (DV) with Pembrolizumab (P) in Treatment (Tx)-Naive HER2-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC): RC48G001 Cohort C. *Annals of Oncology*, **35**, S1138-S1139. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2052>
- [16] Wahafu, W., Wei, S., Qiao, X., Zhang, X., Wang, M., Han, S., *et al.* (2024) Disitamab Vedotin (DV, RC48-ADC) Combined with Cadonilimab (Anti-PD-1/CTLA-4 Bispecific Antibody) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, e16572. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e16572
- [17] Powles, T., Valderrama, B.P., Gupta, S., Bedke, J., Kikuchi, E., Hoffman-Censits, J., *et al.* (2024) Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 875-888. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2312117>
- [18] von der Maase, H., Hansen, S.W., Roberts, J.T., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M.J., *et al.* (2023) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3881-3890. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02763>
- [19] Fu, Z., Gao, C., Wu, T., Wang, L., Li, S., Zhang, Y., *et al.* (2023) Peripheral Neuropathy Associated with Monomethyl

- Auristatin E-Based Antibody-Drug Conjugates. *iScience*, **26**, Article 107778. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107778>
- [20] van der Heijden, M.S., Sonpavde, G., Powles, T., Necchi, A., Burotto, M., Schenker, M., *et al.* (2023) Nivolumab Plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1778-1789. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309863>
- [21] Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D.J., Fradet, Y., Lee, J., Fong, L., *et al.* (2017) Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1015-1026. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1613683>
- [22] Balar, A.V., Castellano, D., O'Donnell, P.H., Grivas, P., Vuky, J., Powles, T., *et al.* (2017) First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (KEYNOTE-052): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 1483-1492. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30616-2)
- [23] Ramos-Casals, M., Brahmer, J.R., Callahan, M.K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M.A., *et al.* (2020) Immune-Related Adverse Events of Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>