泌尿系统肿瘤 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003528

特瑞普利单抗在膀胱肿瘤综合治疗中的疗效和安全性分析

粟 麟，许 巧，万士豪，张洪瑜，陈禹杰，何云锋
（重庆医科大学附属第一医院泌尿外科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：评价真实世界中特瑞普利单抗在膀胱尿路上皮癌（bladder urothelial carcinoma，UBC）及特殊类型膀胱肿瘤（atypical bladder tumor，ABT）综合治疗中的疗效及相关安全性。**方法**：纳入46例手术+特瑞普利单抗综合治疗的膀胱肿瘤患者（32例尿路上皮癌、14例特殊类型肿瘤）的资料，统计分析治疗期间出现的治疗相关不良反应发生率及疗效评估。**结果**：分组：尿路上皮癌患者32例，特殊类型膀胱肿瘤14例，在使用特瑞普利单抗的综合治疗中患者整体复发率为15.2%，46例患者常见不良反应包括皮肤瘙痒（17.4%），甲状腺功能异常（15.2%），食欲下降（10.9%）等，其中3～4级不良反应发生有14例，占总不良反应的36.8%。**结论**：特瑞普利单抗在UBC和ABT的综合治疗中的疗效显著，整体安全可控，但应警惕不良反应。

【关键词】特瑞普利单抗；综合治疗；膀胱尿路上皮癌；特殊类型膀胱肿瘤；不良反应
【中图分类号】R730.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-03-09

Analysis of the efficacy and safety of toripalimab in the comprehensive treatment of bladder tumors

Su Lin，Xu Qiao，Wan Shihao，Zhang Hongyu，Chen Yujie，He Yunfeng
（*Department of Urology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】***Objective***：To evaluate the efficacy and safety of toripalimab in the comprehensive treatment of bladder urothelial carcinoma（UBC）and atypical bladder tumor（ABT）in real-world settings. ***Methods***：Data from 46 patients with bladder tumors（32 with UBC and 14 with ABT）who underwent surgery combined with toripalimab treatment were included for analysis of occurrence rates of treatment-related adverse reactions and efficacy during the treatment period. ***Results***：For the 32 patients with UBC and 14 patients with ABT，the overall recurrence rate was 15.2% after the comprehensive treatment with toripalimab. Common adverse reactions observed in the 46 patients included pruritus（17.4%），thyroid dysfunction（15.2%），and decreased appetite（10.9%）. There were 14 events of grade 3-4 adverse reactions，accounting for 36.8% of the total adverse events. ***Conclusion***：Toripalimab demonstrates significant efficacy and overall manageable safety in the comprehensive treatment of UBC and ABT. However，vigilance is necessary for adverse reactions.

【**Key words**】toripalimab；comprehensive treatment；bladder urothelial carcinoma；special types of bladder tumor；adverse reaction

膀胱肿瘤是泌尿系统中常见的恶性肿瘤之一，其发病率在全球范围内呈现出一定的地域差异[1]。研究显示，膀胱肿瘤的发病率在男性中明显高于女性，在年龄较大的人群中发病率也较高。吸烟被确认为膀胱肿瘤的主要危险因素之一，与吸烟有关的膀胱肿瘤发病率明显升高[2]。膀胱尿路上皮癌（bladder urothelial carcinoma，UBC）是膀胱恶性肿瘤中最常见的病理类型，除此之外，还有包括膀胱腺癌、膀胱鳞癌、膀胱未分化癌、膀胱癌肉瘤、膀胱平滑肌肉瘤等特殊类型膀胱肿瘤（atypical bladder tumor，ABT）[3]。T1、T2期膀胱癌患者的主要治疗方式为手术治疗，对于T2或者高危T1期患者国内外权威指南更是推荐行膀胱根治性切除术[4]。膀胱根治手术后患者面临护理和生活质量无法保证的严峻挑战，因此，保留膀胱的综合治疗成为越来越多的患者的选择，根据研究显示，T2或者高危T1期患者保留膀胱联合化疗却无法提升患者的无疾病生存期和远期获益[5]。

近年来，以免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗方式为膀胱癌的治疗带来新“曙光”。这种治疗方法能够有效激活抗肿瘤免疫，降低肿瘤的免疫逃逸率，为膀胱癌患者带来希望。免疫检查点抑制剂能够阻断T淋巴细胞表面的负性免疫检查点，主要原理为阻断PD-1/PD-L1的结合，并抑制结合后产生

作者介绍：粟 麟，Email：15223765123@163.com，研究方向：泌尿系统肿瘤、结石的诊治。
通信作者：何云锋，Email：hyf028@126.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240627.1634.038（2024-06-30）

的负性免疫调节作用[6]。目前，临床关于PD-1/PD-L1抑制剂的研究较多，这些抑制剂发挥良好的抗肿瘤作用，为膀胱癌患者的治疗提供了新的希望。2023年10月28日，我国自研自产的首个创新药特瑞普利单抗（拓益，JS001）获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市。

目前国内关于在一线标准治疗失败的晚期尿路上皮癌非选择人群开展的关键临床研究（POLARIS-03），不论PD-L1表达状况如何，晚期尿路上皮癌患者均可获益。另外，特瑞普利单抗的安全性及耐受性与先前研究结果一致[7]。关于特瑞普利能否在保留膀胱的综合治疗中发挥新的作用引起了广泛关注，此研究拟对此方向进行初步探索，验证特瑞普利单抗在膀胱尿路上皮癌及特殊类型肿瘤综合治疗中的疗效和安全性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究将2022年1月至2023年1月于重庆医科大学附属第一医院收治的T1、T2期膀胱肿瘤的手术患者纳入回顾性研究，这些患者均根据病情进行了经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of bladder tumor，TURBT）或者膀胱根治性切除术（radical cystectomy，RC），术后予以特瑞普利单抗治疗，部分患者联合化疗，收集随访资料。其中膀胱尿路上皮癌32例（TURBT 14例，RC 18例），特殊类型膀胱肿瘤14例（TURBT 5例，RC 9例），患者人口学资料、吸烟史、肿瘤大小、肿瘤是否多发、TNM分期见表1。

1.2 治疗方案

纳入标准：①T1、T2期膀胱肿瘤行手术+术后特瑞普利综合治疗的患者；②临床资料及随访信息齐全及患者均无其余地方转移灶；③经临床评估身体基本状况可耐受特瑞普利药物治疗。患者排除标准：①合并严重的心脑血管等其他器官系统原发病；②术前合并其他器官恶性肿瘤或者有转移灶可能；③盆腔及膀胱手术史；④膀胱和输尿管同时出现病灶的患者；⑤无法完整完成整个治疗过程的患者；资料不齐全及失访者。

纳入研究的患者均根据病情行TURBT和RC手术，手术均由1组经验丰富的泌尿外科医生完成；术后予以特瑞普利静脉滴注，用药方案为3 mg/kg，每2周1次，根据病情及患者耐受程度用药持续时间为2~10个月。RC患者每3~9周进行影像学检查，包括CT或MRI，对基线评估后至少有1次影像学检查的患者进行疗效分析，TURBT患者每1~3个月复查膀胱镜，评估肿瘤是否复发。

运用2019中国临床肿瘤学会（chinese society of clinical oncology，CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南将安全性分析纳入所有接受过特瑞普利单抗治疗的患者，每2周进行患者尿常规、血常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、甲功全套、心脏彩超及心电图的随访登记。

1.3 统计学方法

患者年龄、性别、合并症、吸烟史、肿瘤TNM分期、肿瘤位置、Her-2表达水平、用药时间、术后是否化疗、随访时间、术后是否复发、不良反应均为计数资料，以频数或者率（%）表示。检验水准α=0.05。

2 结 果

此研究共收集病例46例，男性35例，女性11例；其中尿路上皮癌组32例，年龄23~87岁，平均年龄（63.02±2.96）岁，特殊类型膀胱肿瘤11例，年龄30~89岁，平均年龄（65.95±9.12）岁。见表1。

表1 46例膀胱肿瘤患者的基本资料和临床特征（n，%）

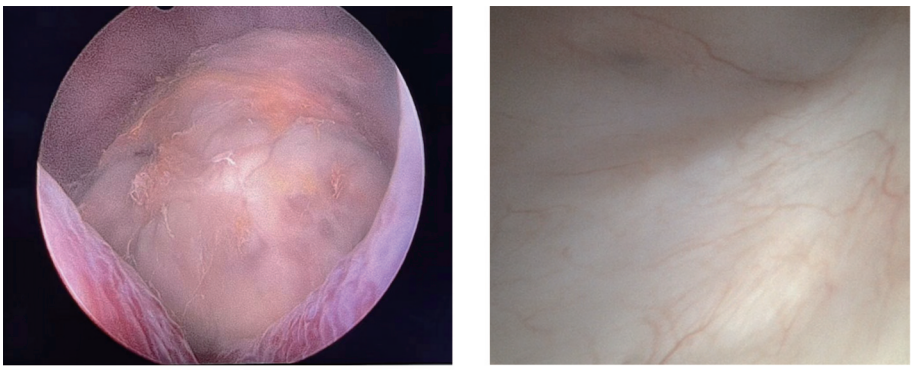
资料类型	尿路上皮癌（n=32）	特殊类型膀胱肿瘤（n=14）	总和（n=46）
年龄	63.0（41~92）	66.0（49~88）	64.0（41~92）
性别			
男	27（84.3）	8（57.1）	35（76.1）
女	5（15.7）	6（42.9）	11（23.9）
合并症			
高血压	10（31.2）	8（57.1）	18（39.1）
糖尿病	7（21.9）	4（28.6）	11（23.9）
冠心病	4（12.5）	3（21.4）	7（15.2）
吸烟史			
从不	8（25.0）	2（14.3）	10（21.7）
偶尔	10（31.2）	5（35.7）	15（32.6）
经常	14（43.8）	7（50.0）	21（45.7）
肿瘤大小（cm）			
0~	10（31.2）	4（28.6）	14（30.4）
2~	10（31.2）	4（28.6）	14（30.4）
5~	12（37.6）	6（42.9）	18（39.2）
肿瘤多发			
是	8（25.0）	1（7.1）	9（19.6）
否	24（75.0）	13（92.9）	37（80.4）
T			
T_1	16（50.0）	8（57.1）	24（52.1）
T_2	16（50.0）	6（42.9）	22（47.9）
N			
N_0	30（93.8）	14（100.0）	44（95.7）
N_1	2（6.2）	0（0.0）	2（4.3）
M			
M_0	30（93.8）	13（92.9）	43（93.5）
M_1	2（6.2）	1（7.1）	3（6.5）

2.1 临床疗效评价

截至2023年12月，46例使用特瑞普利单抗作为综合治疗的患者均获得随访资料。46例患者中有7例（15.2%）复发，其中病损切除4例（8.7%），根治性切除3例（6.5%）。这些患者的肿瘤位置、Her-2表达水平、用药时间、肿瘤复发情况等见表2。1例膀胱癌肉瘤患者随访2年未见肿瘤复发，见图1、2。

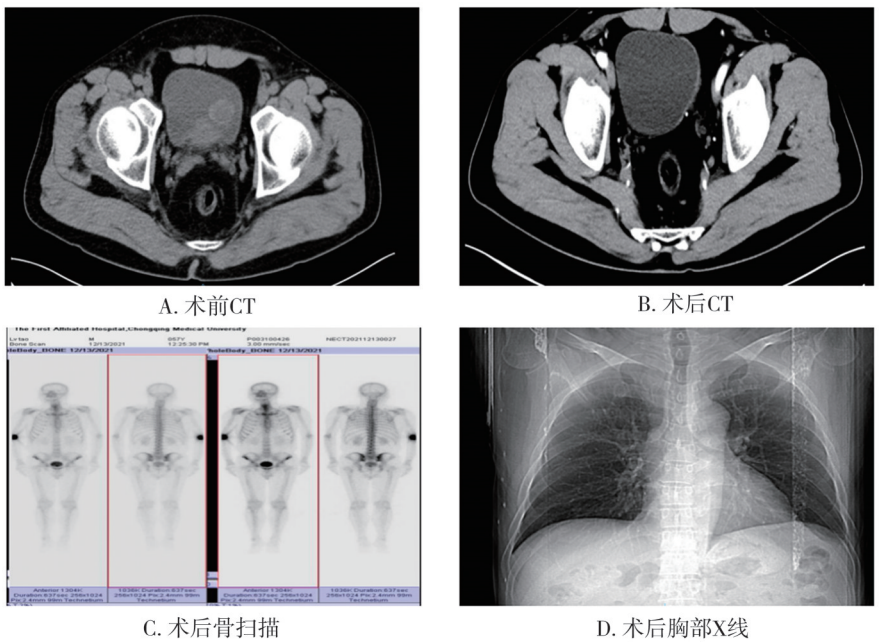
表2　46例膀胱肿瘤患者的临床特点接受特瑞普利综合治疗的患者随访时间以及复发率统计(*n*,%)

项目	尿路上皮癌(*n*=32)		特殊类型膀胱肿瘤(*n*=14)		总和(*n*=46)
	病损切除(*n*=14)	根治手术(*n*=18)	病损切除 (*n*=5)	根治手术(*n*=9)	
肿瘤位置					
侧壁	4(28.6)	2(11.1)	2(40.0)	5(55.6)	13(28.3)
三角区	8(57.1)	16(88.9)	3(60.0)	4(44.4)	31(67.4)
前壁及其他	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)
Her-2表达水平					
0	9(64.3)	14(77.8)	4(80.0)	7(77.8)	34(73.9)
1	2(14.3)	1(5.6)	0(0.0)	1(11.1)	4(8.7)
2	2(14.3)	2(11.1)	1(20.0)	0(0.0)	5(10.9)
3	1(7.1)	1(5.6)	0(0.0)	1(11.1)	3(6.5)
用药时间(月)					
<3	2(14.3)	3(16.7)	0(0.0)	1(11.1)	6(13.0)
4~6	2(14.3)	2(11.1)	1(20.0)	2(22.2)	7(15.2)
>6	10(71.4)	13(72.2)	4(80.0)	6(66.7)	33(71.8)
术后化疗	14(100.0)	12(66.7)	5(100.0)	5(55.6)	36(78.3)
随访时间(月)	11.3	12.0	10.8	11.8	11.6
复发	2(14.3)	1(5.6)	2(40.0)	2(22.2)	7(15.2)



A. 术前膀胱镜检查　　B. 术后膀胱镜检查

图1　术前术后膀胱镜检查



A. 术前CT　　B. 术后CT

C. 术后骨扫描　　D. 术后胸部X线

图2　术前术后影像学资料

表3 不良反应及免疫相关反应分析

项目	尿路上皮癌（n=32）		特殊类型膀胱肿瘤（n=14）		总和（n=46）	
	总数	3～4级	总数	3～4级	总数	3～4级
呼吸道感染	2	1	0	0	3	1
尿路感染	1	1	0	0	1	1
贫血	1	0	1	0	2	0
白细胞减少症	1	0	1	1	2	1
甲状腺功能减退	3	2	2	0	5	2
甲状腺功能亢进	1	0	1	1	2	1
食欲下降	4	2	1	0	5	2
肝功能异常	2	1	0	0	2	1
失眠	1	0	0	0	1	0
心率失常	2	1	0	0	2	1
皮肤瘙痒	5	1	3	2	8	3
发热	1	1	1	0	2	1
听力减退	2	0	1	0	3	0
总人次	26	10	11	4	38	14

2.2 安全性分析

特瑞普利耐受性较好，46例患者输注期间未发生不良反应。截至2023年12月，共有35例患者出现过治疗相关不良反应，但多数为1～2级。常见不良反应为皮肤瘙痒、甲状腺功能减退、食欲下降等，见表3。免疫相关的不良反应甲状腺功能异常共有7例，其中2例甲状腺功能亢进、5例甲状腺功能减退患者予以左甲状腺钠片后好转。皮肤瘙痒患者予以对症治疗后好转。

3 讨 论

T1期UBC按照病理特点、肿瘤情况可分为低危、中危和高危三组。高危非肌层浸润性膀胱癌指的是多发或高复发、T1、G3（高级别）、原位癌[8]。T2期UBC涉及尿路上皮或固有层，其特点为浸润程度深，恶性程度较高、进展快、症状不典型。此外，ABT包括膀胱癌伴小细胞神经内分泌分化、鳞状细胞癌、腺癌、尿路上皮癌伴微乳头状分化、膀胱癌肉瘤等。手术是膀胱癌诊断和治疗的基础，单纯的TURBT治疗后复发率较高，高危T1期和T2期膀胱癌的常用术式是膀胱根治性切除术，可降低复发风险、延长生存时间，但对患者膀胱造成很大创伤，影响生理功能和心理状态[9]。近年来，膀胱肿瘤患者保留膀胱的意愿增强，希望提升生活质量。欧洲泌尿外科指南不推荐这类病人单纯行TURBT，因为大多数病人不会因此受益[10]。因此，随着PD-1联合手术治疗作为综合治疗方式逐渐受到重视，特瑞普利作为国内首个自研自产的免疫抑制剂创新药将扮演重要角色。

T1期UBC在TURBT完全切除膀胱肿瘤的患者中，有50%的患者会在12个月内复发[11]。而对于高危T1期膀胱癌患者的膀胱保留治疗方案，主要包括经尿道膀胱癌电切术后接受卡介苗（Bacilli Calmette Guerin，BCG）膀胱灌注。1项跨多中心的研究指出，在2 451例接受术后BCG膀胱灌注治疗的高危T1期患者中，最终有79%的患者保留了膀胱，但有近51%的患者出现了复发。如果无法继续进行灌注化疗，这一比例将上升至65%~70%[12]。T2期UBC和ABT，标准治疗方案是RC，然而，RC仅提供约50%患者的5年生存率，为了提高患者的生存率，自20世纪80年代以来，就开始使用RC联用基于顺铂的新辅助治疗方案，随着时间的推移，越来越多的患者出现化疗敏感性降低或者是出现严重的化疗相关不良反应[13]。因此，对于T1和T2膀胱肿瘤患者来说，在保留膀胱的综合治疗中，免疫治疗为不能耐受标准化疗的患者提供了治疗选择。

特瑞普利单抗是一种重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液，具有独特的双重作用机制。它不仅高亲和地结合PD-1，选择性地阻断PD-1与PD-L1的相互作用，重新激活T细胞，增强对肿瘤的杀伤效应，还能诱导PD-1的内吞作用，减少其在细胞表面的表达，提高T细胞对抗原刺激的应答能力，从而有效治疗PD-L1阴性肿瘤患者[14]。1项POLARIS-03研究结果显示：在136例含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中，在独立中心影像评估下，整体人

群的客观缓解率为27.2%，疾病控制率为46.3%，中位总生存期（mOS）达14.6个月。达到客观缓解的受试者中，12个月时仍持续缓解的比例为67.1%[15]。目前国内关于UBC和ABT综合治疗手段非常有限，术后主要依赖化疗作为有效的手段，患者生存时间及生活质量都有待提高。由于特瑞普利单抗在局部晚期尿路上皮癌和转移性尿路上皮癌患者治疗中的优异表现，将其纳入到保留膀胱的综合治疗中是一种新的尝试，也是新的挑战。本研究重点探讨特瑞普利单抗在真实世界中对于T1、T2期UBC和ABT术后综合治疗的疗效，结果显示在截至随访时间其复发率为15.7%，3~4级不良反应率为36.8%，其不良反应与同类产品的不良反应相似，较标准化疗方案有所提升[16-17]。

本研究有以下不足：①本研究为小样本观察性研究，病例数较少，同时纳入了UBC和ABT患者，手术方式为TURBT和RC；②未能对比特瑞普利单抗与单用化疗作为膀胱肿瘤术后综合治疗的疗效；③本研究随访时间较短，未能达到中位OS等。本研究仅可作初步探索，还需后续大规模的临床研究来证实。

4 结 论

特瑞普利单抗在UBC和ABT的综合治疗中表现出显著疗效，整体安全性可控，但需注意不良反应，可以作为膀胱肿瘤综合治疗的新选择。

参 考 文 献

[1] Bilim V, Kuroki H, Shirono Y, et al. Advanced bladder cancer: changing the treatment landscape[J]. J Pers Med, 2022, 12(10): 1745.

[2] Liu YC, Zhao YC, Lu YJ, et al. The role of smoking in explaining racial/ethnic disparities in bladder cancer incidence in the United States [J]. Urol Oncol, 2023, 41(9): 389. e1-389389. e6.

[3] Robertson AG, Groeneveld CS, Jordan B, et al. Identification of differential tumor subtypes of T1 bladder cancer[J]. Eur Urol, 2020, 78(4): 533-537.

[4] Kaseb H, Aeddula NR. Bladder Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Narothama Aeddula declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.

[5] Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(35): 5536-5544.

[6] Seidl C. Targets for therapy of bladder cancer[J]. Semin Nucl Med, 2020, 50(2): 162-170.

[7] Sheng XN, Chen HG, Hu B, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma: results from a multicenter phase II trial POLARIS-03 [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(3): 489-497.

[8] Webber C, Gospodarowicz M, Sobin LH, et al. Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review[J]. Int J Cancer, 2014, 135(2): 371-378.

[9] Han BM, Liang SJ, Jing YF, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by preoperative intra-arterial chemotherapy and transurethral resection[J]. Med Oncol, 2014, 31(4): 912.

[10] Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines[J]. Eur Urol, 2014, 65(4): 778-792.

[11] Rahman ZA, Hidayatullah F, Lim J, et al. A systematic review and meta-analysis of intraarterial chemotherapy for non muscle invasive bladder cancer: promising alternative therapy in high tuberculosis burden countries[J]. Arch Ital Urol Androl, 2024, 96(1): 12154.

[12] Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with *Bacillus* Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients[J]. Eur Urol, 2015, 67(1): 74-82.

[13] Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer[J]. J Urol, 2010, 184(2): 475-480.

[14] Wen F, Lin TH, Zhang P, et al. Bladder sparing by short-course radiotherapy combined with toripalimab in high-risk/extremely high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HOPE-04): study protocol for a single-arm, prospective, phase II trial[J]. BMJ Open, 2024, 14(1): e076663.

[15] Zang JY, Zhang RY, Jin D, et al. Integrated longitudinal circulating tumor DNA profiling predicts immunotherapy response of metastatic urothelial carcinoma in the POLARIS-03 trial[J]. J Pathol, 2023, 261(2): 198-209.

[16] Xin ZD, You LT, Na FF, et al. Immunogenetic variations predict immune-related adverse events for PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2023, 184: 124-136.

[17] Zhang YC, Zhu TC, Nie RC, et al. Association between early immune-related adverse events and survival in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 736.

（责任编辑：李青颖）