

·专家述评·

## 2024年泌尿系肿瘤精准治疗进展

凌宏举<sup>1</sup>, 孙恺<sup>1</sup>, 夏庆华<sup>1,2\*</sup>

(1. 山东大学 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院) 泌尿外科, 济南 250021;

2. 山东第一医科大学 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院) 泌尿外科, 济南 250021)

**摘要:** 泌尿系肿瘤严重威胁患者健康与生命, 精准治疗已成为该领域的关键发展方向。近年来, 随着基因检测技术、分子影像学、生物信息学等多学科的迅猛发展, 泌尿系肿瘤精准治疗取得显著进展。在肾癌方面, 对其多种基因突变及信号通路的深入探究, 推动了靶向治疗与免疫治疗药物的研发与优化, 显著改善了患者预后。膀胱癌的精准治疗聚焦于特定分子标志物的检测, 精准分层以指导手术、化疗、免疫治疗等个性化方案的制定, 提高了治疗的有效性与针对性。前列腺癌则凭借精准的基因分型与新型内分泌治疗药物的应用, 以及多参数磁共振成像等先进诊断技术辅助, 为患者提供更精准的诊疗策略。同时, 液体活检技术在泌尿系肿瘤的早期诊断、疗效监测与复发预警中发挥着日益重要的作用。然而, 精准治疗仍面临诸多挑战, 如生物标志物的标准化、治疗耐药性的克服以及高昂的治疗成本等。未来, 跨学科合作与大数据共享有望进一步推动泌尿系肿瘤精准治疗的持续发展, 为患者带来更多生存获益并提升生活质量。

**关键词:** 泌尿系肿瘤; 靶向治疗; 免疫治疗; 个体化治疗

中图分类号: R737.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2025)01-0073-08

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2025.01.11

### Advances in precision treatment of urinary tumors in 2024

Ling Hongju<sup>1</sup>, Sun Kai<sup>1</sup>, Xia Qinghua<sup>1,2</sup>

1. Department of Urology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University  
(Shandong Provincial Hospital), Shandong University, Jinan 250021, China;

2. Department of Urology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University  
(Shandong Provincial Hospital), Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Corresponding author: Xia Qinghua, E-mail: xiaqh2016@163.com

**Abstract:** Urinary tumors seriously threaten the health and life of patients, and precision treatment has become a key development direction in this field. In recent years, with the rapid development of gene detection technology, molecular imaging, bioinformatics and other disciplines, the precision treatment of urinary tumors has made remarkable progress. In renal cancer, the in-depth investigation of its multiple gene mutations and signaling pathways has promoted the development and optimization of targeted therapy and immunotherapy drugs, and significantly improved patient prognosis. The precision treatment of bladder cancer focuses on the detection of specific molecular markers, and accurately stratifies to guide the formulation of personalized programs such as surgery, chemotherapy, and immunotherapy, thus improving the effectiveness and targeting of treatment. Prostate cancer relies on accurate genotyping and the application of new endocrine therapy drugs, as well as advanced diagnostic technologies such as multi-parameter magnetic resonance imaging to provide patients with more accurate diagnosis and treatment strategies. At the same time, liquid biopsy technology plays an increasingly important role in the early diagnosis, efficacy monitoring and recurrence warning of urinary tumors. However, precision therapy still faces many challenges, such as standardization of biomarkers, overcoming treatment resistance, and high treatment costs. In the future, interdisciplinary cooperation and big data sharing are expected to further promote

基金项目: 国家自然科学基金(82072816)

※通信作者: 夏庆华, E-mail: xiaqh2016@163.com

the sustainable development of precision therapy for urological tumors, bringing more survival benefits and improving the quality of life for patients.

**Keywords:** Urinary tumors; Targeted therapy; Immunotherapy; Personalized treatment

泌尿系肿瘤主要包括前列腺癌、肾癌和膀胱癌,根据2022年全球癌症统计,泌尿系三大肿瘤在所有癌症中的新发病例数约占12.6%,前列腺癌是男性中第二大常见癌症,在男性所有新发癌症中,前列腺癌占比为14.1%<sup>[1]</sup>。泌尿系肿瘤在不同区域的发病率存在显著差异,前列腺癌是男性中最常见的癌症之一,发病率在北美、欧洲和大洋洲较高,而在亚洲和非洲相对较低。膀胱癌的发病率在男性中排名靠前,且与吸烟、职业暴露等密切相关<sup>[2]</sup>。肾细胞癌近年来呈上升趋势,其发病率在高收入国家尤其显著<sup>[3]</sup>。泌尿系肿瘤的生存率和预后因肿瘤类型和诊断阶段而异。例如,前列腺癌的5年生存率较高,尤其是在早期发现时接近100%。然而,膀胱癌和肾癌在晚期的预后较差,其5年生存率分别降至约5%~10%。复发和转移是导致患者生存率下降的重要因素<sup>[2]</sup>。

精准治疗(precision medicine)是一种以患者的个体差异为基础,通过分析基因组学、蛋白质组学以及其他分子特征,制定个性化的疾病预防、诊断和治疗方案的医学模式。其核心理念是利用分子水平的技术手段识别疾病的特定驱动因素,从而实现靶向性治疗,避免传统“一刀切”治疗带来的低效和不良反应<sup>[4]</sup>。泌尿系肿瘤的精准诊断在近年来取得了显著进步,这得益于高通量测序(high-throughput sequencing)、生物信息学工具和人工智能(artificial intelligence, AI)技术的快速发展。这些技术为肿瘤的分子特征解析、个体化诊断和治疗决策提供了有力支持。

## 1 前列腺癌

前列腺癌(prostate cancer, PCa)的全球发病率在男性恶性肿瘤中位居第二位,是导致男性死亡的原因之一<sup>[5]</sup>。随着中国经济发展、人民生活水平提高,健康体检普及与人均寿命延长,我国PCa发病率呈上升趋势,严重影响中老年男性健康<sup>[6]</sup>。内分泌治疗、化疗及其连用,是临床上治疗局部进展性和转移性PCa的常见方法,其中雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)目前仍是前列腺癌治疗的基石。随着基因检测、药物研发技术的发展,近年来对PCa的耐药机制、治疗靶点、生物标志物研究不断深入,聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(poly

ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂等分子靶向药物为PCa患者的精准治疗提供了更多选择。

PARP抑制剂能够针对DNA修复缺陷,进而治疗前列腺癌。关于PARP抑制剂奥拉帕利的一项Ⅲ期临床研究PROfound,结果显示奥拉帕利单药治疗可延长BRCA1/2或ATM突变转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者的无进展生存(radiological progression-free survival, rPFS)和总生存期(overall survival, OS)<sup>[7]</sup>。另一项研究纳入mCRPC一线全人群,不根据基因分型做预分组,证实了PARP抑制剂奥拉帕利联合阿比特龙在治疗CRPC患者的疗效优于阿比特龙单药治疗<sup>[8]</sup>。在TALAPRO-2Ⅲ期临床实验中,结果表明他拉唑帕尼联合恩杂鲁胺作为mCRPC患者一线治疗与标准治疗恩杂鲁胺相比,无进展生存期rPFS有临床意义且具有统计学意义的改善<sup>[9]</sup>。2020年,FDA批准了两种PARP抑制剂(奥拉帕利及鲁卡帕利)用于BRCA1/2基因突变的mCRPC患者;2021年6月,奥拉帕利在中国获批用于BRCA1/2突变的mCRPC患者,mCRPC患者有了更多的精准治疗选择。2023年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)批准他拉唑帕利联合恩扎卢胺用于HRR基因突变mCRPC患者。《中国临床肿瘤学会前列腺癌指南(2024版)》推荐对于既往未经新型内分泌治疗和化疗治疗mCRPC的一线治疗,推荐奥拉帕利联合阿比特龙(HRR突变)(I级推荐)、他拉唑帕利联合恩扎卢胺(HRR突变)(I级推荐)、尼拉帕利联合阿比特龙(BRCA突变)(I级推荐)。

一项针对转移性去势抵抗性前列腺癌、半衰期延长且靶向前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的双特异性T细胞接合剂Acapatamab的I期临床研究的结果表明,Acapatamab在133例雄激素受体通路抑制剂治疗和紫杉烷类化疗难治性mCRPC患者中具有良好的安全性和耐受性,治疗中的不良事件具有可控性,并观察到初步的疗效,但持久的抗肿瘤活性有限<sup>[10]</sup>。

40%~60%的mCRPC中可以发现PTEN基因缺失介导磷酸化AKT水平升高、PI3K-AKT-mTOR信号通路异常激活,而导致肿瘤的进展<sup>[11]</sup>。帕他色替

(Ipatasertib) 是 AKT 的选择性 ATP 竞争性小分子抑制剂, II 期临床试验表明, Ipatasertib 与阿比特龙联用, 能够减缓 mPCa 进展或死亡风险, 且不良反应在可控范围<sup>[12]</sup>。III 期临床试验 IPATential150 的结果显示, 联合使用 Ipatasertib 和阿比特龙是 PTEN 基因缺失的 mCRPC 患者的潜在治疗方案。相比单独使用雄激素受体 (androgen receptor, AR) 阻断剂, 联用 PI3K/AKT 通路抑制剂和 AR 通路抑制剂具有更强的抗肿瘤效能<sup>[13]</sup>。

免疫检查点抑制剂通过阻断 T 细胞的共抑制通路, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性。帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 是一种程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂, I b 期 Keynote-028 和 II 期 Keynote-199 临床试验表明单用 PD-1 抑制剂可延长 mCRPC 患者 FPS<sup>[14]</sup>。KEYNOTE365 (NCT02861573) 临床研究发现, Pembrolizumab 联合 PARP 抑制 olaparib 在治疗 mCRPC 患者时, 延长了放射学 rPFS 和 OS<sup>[15]</sup>。2017 年, FDA 批准 Pembrolizumab 用于包括 PCa 在内的 DNA 错配修复缺陷 (dMMR) 的实体肿瘤患者以 PD-1 抑制为代表免疫检查点抑制剂的出现及发展, 为转移性前列腺癌患者提供了新的治疗选择。

Sipuleucel-T 是首个获批用于无症状或症状轻微的去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 患者的免疫治疗性肿瘤疫苗<sup>[16]</sup>。其原理是收集患者的免疫细胞, 与前列腺酸性磷酸酶抗原结合后重新注入体内, 以刺激 T 淋巴细胞, 提高机体对癌细胞的免疫反应。临床试验发现使用 sipuleucel-T 延长了转移性去势抵抗性前列腺癌男性的总生存期, 未观察到对疾病进展时间的影响<sup>[16]</sup>。

继 CAR-T 细胞疗法在血液系统恶性肿瘤中取得重大进展之后, 目前正在探索 PCa 中的过继性 T 细胞疗法。靶向前列腺特异性抗原如 PSA、前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 和前列腺干细胞抗原的 CAR-T 细胞目前正处于临床开发阶段。多种新一代 PSMA CAR-T 细胞具有额外的免疫调节配体以抑制免疫抑制信号<sup>[17]</sup>。KLOSS 等<sup>[17]</sup>在 PCA 小鼠模型中显示了其 PSMA 指导的 CAR-T 的细胞持久性和功效。另一种具有显性负性 TGFb 受体的 PSMA 靶向 CAR-T 产品已在 10 例 mCRPC 患者的首次人体 I 期试验中进行了评估, 结果证实了安全性、T 细胞扩增和肿瘤位点运输, 6 例患者的 PSA 下降 (中位数下降 -33.2%, 范围 -11.6% ~ -98.3%)<sup>[17-18]</sup>。

内分泌治疗与化疗仍是 mPCa 治疗的主要手段,

而 PARP 抑制剂等分子靶向药物为 mPCa 患者的精准治疗提供了更多选择。PARP 抑制剂、AKT 抑制剂等药物可单独用于治疗晚期 PCa, 也可与阿比特龙、多西他赛等药物联合使用, 增强对 mCRPC 等晚期 PCa 的疗效, 提高患者的生存质量。对前列腺癌的认识不断加深, 精准治疗不断发展, 为前列腺肿瘤患者提供了更多的个体化综合治疗方案。

## 2 肾癌

肾癌的精准治疗在近年来取得了显著进展, 特别是在分子分型方面的深入研究, 第 5 版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 肾肿瘤分类将驱动基因明确的肾细胞癌单列一类, 例如 SMARCB1 缺失的髓质肾细胞癌 (SMARCB1-deficient medullary-like renal cell carcinoma)、TFEB 改变的肾细胞癌 (TFEB-altered renal cell carcinomas)、ALK 重排的肾细胞癌 (ALK-rearranged renal cell carcinomas) 和 ELOC 突变的肾细胞癌 (ELOC-mutated renal cell carcinoma) 等<sup>[2]</sup>。此外, 嗜酸性实体和囊性肾细胞癌是一种新型的形态学定义的肾细胞癌实体, 主要发生在女性患者中, 与 mTOR 通路激活相关。肾癌的分子分型为精准治疗提供了重要依据。通过深入了解不同亚型的分子特征, 制定个体化的治疗策略, 可望进一步提高患者的生存率和生活质量。

肾癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 早期肾癌发病隐匿, 以手术治疗为主, 但术后存在复发风险。转移性肾癌对常规放疗不敏感, 预后较差, 死亡率高, 对患者的生命构成了极大的威胁和影响<sup>[19]</sup>。近年来随着肾癌分子靶向药及免疫药物的先后获批上市, 开启了肾癌治疗新时代。

靶向治疗是晚期肾癌药物治疗不可或缺的手段, 肾细胞癌是最富于血管化的实体性肿瘤之一, 因此抗肿瘤血管形成是肾细胞癌的重要治疗策略<sup>[20]</sup>。肾细胞癌抗血管生成治疗主要是通过各种机制抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及 VEGF 受体的表达或阻断两者的结合, 从而抑制血管形成, 切断肿瘤给养, 抑制肿瘤生长和转移。舒尼替尼等酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI) 可抑制 VEGF 信号转导通路和肿瘤的血管生成, 并已被公认为晚期肾透明细胞癌的一线药物<sup>[21]</sup>。但长期使用 TKI 后的原发性耐药或获得性耐药已成为延长肾透明细胞癌患者生存时间的障碍<sup>[22]</sup>。

免疫治疗在肾癌, 特别是晚期肾细胞癌 (renal

cell carcinoma, RCC)的治疗中发挥着重要作用,免疫检查点抑制剂(如PD-1抑制剂)已显示出显著疗效<sup>[23]</sup>。例如,Pembrolizumab和纳武利尤单抗等药物已被批准用于治疗晚期RCC<sup>[24-25]</sup>。免疫治疗为肾癌患者提供了新的治疗选择,显著改善了预后。

晚期肾癌和转移性肾癌的治疗进入了靶向联合免疫检查点抑制剂时代。多项临床研究证实,多种免疫联合靶向治疗方案(帕博利珠单抗+阿昔替尼、阿维鲁单抗+阿昔替尼)的一线疗效均优于单纯靶向治疗,客观缓解率(objective response rate, ORR)从30%~40%提高到60%~70%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)由11个月左右提高到近2年的时间,中位OS从2~3年提高到4年左右<sup>[26-27]</sup>。基于KEYNOTE-426<sup>[28]</sup>研究,美国FDA批准Pembrolizumab加阿昔替尼作为晚期肾癌一线治疗。国外多个大型临床研究已经证实了对于转移性肾癌,靶向治疗联合免疫治疗相比单纯靶向治疗优势显著,但中国缺乏靶免联合治疗数据,RENOTORCH研究填补了这一空白<sup>[29]</sup>。RENOTORCH是国内首个探索免疫治疗联合靶向药物用于晚期肾癌一线治疗的研究,也是唯一一个针对中、高危人群开展的探索靶向联合免疫治疗的随机、对照、Ⅲ期临床试验<sup>[29]</sup>。在既往未接受治疗的中/高风险晚期RCC患者中,特瑞普利单抗联合阿昔替尼相比舒尼替尼显著延长了PFS,提高了ORR,且具有可控的安全性<sup>[29]</sup>。基于RENOTORCH研究结果,中国临床肿瘤学会肾癌诊疗指南2024将“阿昔替尼联合特瑞普利单抗”在转移性或不可切除性透明细胞肾细胞癌一线治疗推荐等级提升为I级推荐(1A类证据)。

以靶向药物联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)为基础的治疗方案为晚期肾癌的治疗带来了革命性的改变,在制定治疗方案时,必须综合考虑药物的可获得性、患者的耐受性、疾病特征、肿瘤风险分层、患者的身体状况以及经济因素,全面权衡利弊。

随着研究的不断进步,研究者们对于肾癌发生、发展及耐药等机制的认识逐步加深。结合了临床指标、分子标记物及基因组信息的诊断及预测模型,让临床医生能够针对不同患者、不同生物学特性肿瘤采取更加个体化的治疗方案,为指导临床治疗决策提供了重要参考。

### 3 膀胱癌

膀胱癌的病理类型主要包括尿路上皮癌(urothelial

carcinoma, UC)、鳞状细胞癌和腺癌,其中UC是最常见的类型。UC又可以根据分化程度和侵袭性分为不同的亚型,如乳头状尿路上皮癌、低级别和高级别尿路上皮癌。特殊类型的膀胱癌包括小细胞癌、浆细胞样癌和神经内分泌癌等。

近年来,临床越来越多地采用核磁共振的VI-RADS评分系统进行影像学诊断分期,特别是在T2至T3的区分,是鉴别肿瘤是否浸润的关键<sup>[30]</sup>。目前VI-RADS评分系统的普及度尚不够高,其准确率也未达到期望,为了更准确地进行临床分期,需要引入新型的技术,比如人工智能算法、新型影像学手段,甚至分子探针等。这些技术有望提高影像分析的准确性,特别是在区分肌层浸润与非肌层浸润方面<sup>[31-32]</sup>。另外尿液肿瘤DNA的检测与分析对于临床诊疗也展示了其优越性,可用于监测膀胱癌状态和治疗反应<sup>[33]</sup>。

在精准治疗时代下,膀胱癌的分子分型也在不断发展。膀胱癌的分子分类和病理特征的研究仍在不断进展中,膀胱癌的分子病理分型目前还没有统一标准,但已经识别出许多基因与膀胱癌的发生发展高度相关,例如KDM6A、ARID1A、TP53、PIK3CA、FGFR3、KRAS等基因的突变以及HER2、ERBB2等基因的扩增,新的分子标志物和治疗靶点的发现有望进一步改善膀胱癌的诊断和治疗效果<sup>[34-36]</sup>。

免疫检查点是调节免疫反应的关键分子,可通过负性调节防止过度免疫反应。在肿瘤微环境中,癌细胞通过上调免疫检查点分子(如PD-L1),抑制T细胞活性,逃避免疫监视。免疫检查点抑制剂通过阻断这些分子,恢复T细胞的抗肿瘤活性。在KEYNOTE-057研究中,评估了PD-1抑制剂pembrolizumab在卡介苗治疗无反应的非肌层浸润性膀胱癌中的疗效,结果显示Pembrolizumab单药治疗是可耐受的,并且在卡介苗治疗无反应的非肌层浸润性膀胱癌患者中显示出有希望的抗肿瘤活性,这些患者拒绝或不适合根治性膀胱切除术,应被视为这一难治人群的临床活性非手术治疗选择<sup>[37]</sup>;Pembrolizumab单药治疗在卡介苗治疗无反应的高危Ta或T1膀胱癌患者中显示出抗肿瘤活性和可控的毒性<sup>[38]</sup>。在KEYNOTE-045研究中,比较pembrolizumab与化疗(多西他赛或紫杉醇)治疗化疗失败的转移性膀胱癌患者,结果显示Pembrolizumab显著改善了晚期尿路上皮癌患者生存期<sup>[39]</sup>。一项随机Ⅲ期试验JAVELIN Bladder 100中,长期随访显示阿维单抗(avelumab)一线维持治疗联合最佳支持治疗(best supportive care, BSC)与单独BSC相比,aUC患者

显著延长患者的OS, 具有临床意义的疗效益处<sup>[40]</sup>。另外 pembrolizumab 与化疗联合使用, 在一些研究中也显示了更高的ORR和延长的PFS<sup>[41]</sup>。对于不适合含铂化疗的患者, 可选择阿替利珠单抗或 Pembrolizumab 作为一线治疗。对于含铂化疗失败患者, 免疫检查点抑制剂已成为标准选择。Avelumab 已成为化疗后的标准维持治疗药物, 可延长生存期。

TKI是一类靶向药物, 能够通过抑制细胞内酪氨酸激酶的活性, 阻断肿瘤细胞的生长、扩散和转移。近年来, 随着膀胱癌治疗的不断发展, TKI在膀胱癌中的应用也日益增多。尤其是在晚期、转移性膀胱癌中, TKI为患者提供了新的治疗选择。成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 是一个在膀胱癌中广泛表达的受体酪氨酸激酶, FGFR的过度激活与膀胱癌的发生、转移及耐药性密切相关。一项针对FGFR突变阳性患者的 Erdafitinib 治疗临床研究表明, Erdafitinib 对FGFR突变阳性膀胱癌患者有较好的疗效, 表现为较高的ORR和较长的PFS<sup>[42]</sup>。在FIGHT-201 II期发现在具有FGFR2或FGFR3突变的患者中, Pemigatinib 也显示了显著的抗肿瘤活性, 特别是在铂类化疗后进展的膀胱癌患者中<sup>[43]</sup>。TKI在膀胱癌中的应用, 尤其是在晚期和转移性膀胱癌的治疗中, 展示了良好的前景。FGFR抑制剂如厄达替尼 (Erdafitinib) 和佩米替尼 (Pemigatinib) 在临床中已显示出显著的疗效, 尤其是对于存在FGFR突变的患者。然而, 如何克服耐药性、优化治疗策略以及选择合适的患者群体, 将是未来研究和临床应用的关键。

抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADC) 是一类新型靶向治疗药物, 由单克隆抗体与强效小分子药物通过化学连接子偶联而成。ADC利用单克隆抗体的靶向性, 将细胞毒性药物精确递送至肿瘤细胞, 减少对正常组织的损害, 提高疗效。在膀胱癌的治疗中 (特别是晚期尿路上皮癌), ADC显示出显著的潜力, 特别是对传统疗法无效的患者。在膀胱癌中, 常见的靶点包括Nectin-4和Trop-2, 这些抗原在UC细胞中高度表达。在一项 III期临床试验EV-301中, 评估恩诺单抗 (Enfortumab Vedotin, EV) 对比化疗在既往接受含铂化疗和免疫检查点抑制剂后进展的晚期UC患者中的疗效, 结果表明结果EV显著延长总生存期, ORR达40.6%<sup>[44]</sup>。EV已被FDA批准用于治疗既往接受铂类化疗和PD-1/PD-L1抑制剂治疗后进展的局部晚期或转移性UC患者。在TROPHY-U-01研究中<sup>[45]</sup>, 单臂 II期试验, 评估戈沙

妥珠单抗 (Sacituzumab Govitecan, SG) 在既往化疗和免疫治疗失败的尿路上皮癌患者中的疗效, 结果显示ORR达27.4%, 中位PFS为5.4个月。SG已被FDA批准用于治疗含铂化疗和免疫检查点抑制剂治疗失败的膀胱癌患者。

嵌合抗原受体T细胞疗法 (Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy, CAR-T) 是一种突破性免疫治疗, 通过基因工程改造患者的T细胞, 使其表达特异性靶向肿瘤抗原的嵌合受体, 精准杀伤肿瘤细胞。在膀胱癌中, CAR-T疗法主要针对肿瘤特异性抗原或高度表达的靶点, 如HER2、EGFR、Trop-2、EpCAM和Nectin-4。

目前CAR-T处于早期临床试验阶段, 在临床前研究的动物模型中, 针对HER2、Trop-2等靶点的CAR-T细胞在膀胱癌动物模型中显示出显著的抗肿瘤活性, 能够抑制肿瘤生长并延长生存时间<sup>[46]</sup>。

CAR-T细胞疗法在膀胱癌治疗中具有巨大的潜力, 尤其是在晚期和复发性患者中。然而, 其应用仍处于临床前或早期临床试验阶段, 存在靶点选择、脱靶毒性和肿瘤免疫微环境等诸多挑战。未来, 通过优化CAR-T设计、联合治疗和改善肿瘤微环境, CAR-T疗法有望成为膀胱癌个体化治疗的重要组成部分。

治疗膀胱癌的手段也日益丰富, 使得我们有机会探索化疗以外的治疗方案, 即Chemo-free疗法。通过免疫疗法联合靶向药物, 甚至结合物理治疗手段如放疗, 可以为部分患者提供更加温和且有效的治疗方案。

#### 4 多学科诊疗模式指导精准治疗

多学科诊疗模式 (multidisciplinary team, MDT) 是指由多个相关专业领域的专家组成团队, 为患者制定个性化的综合治疗方案。MDT在泌尿系肿瘤 (如膀胱癌、肾癌、前列腺癌等) 的诊疗中发挥了重要作用, 尤其在疾病复杂、治疗方案多样化的情况下, 能够显著提高诊疗质量和患者预后<sup>[47]</sup>。

泌尿系肿瘤的治疗方式多样, 包括药物治疗、手术治疗、放射治疗、化学治疗等。传统的“一对一”医疗模式往往难以全面考虑患者的具体情况, 导致治疗效果不佳。而MDT模式则能够充分发挥各学科专家的专业优势, 从多个角度对病情进行分析, 制定出更加符合科学逻辑且人性化的治疗策略。

MDT模式在泌尿系统肿瘤的治疗中取得了显著成效。通过对比分析采用MDT模式前后患者的治疗

效果、生活质量和五年生存率等指标,可以明显看到采用MDT模式治疗的患者其各项指标均得到显著提高<sup>[48-49]</sup>。

MDT在指导泌尿系肿瘤精准治疗中发挥了重要作用。其汇聚了各专科专家的智慧,综合考量患者的具体情况,制定出更加符合科学逻辑且人性化的治疗策略。随着医学技术的不断进步和跨学科合作的深入,MDT模式将在未来发挥更加重要的作用,为更多泌尿系统肿瘤患者带来生命的希望。

## 5 总结与展望

内分泌治疗与化疗仍是PCa治疗的主要手段,而PARP抑制剂等分子靶向药物为mPCa患者的精准治疗提供了更多选择。PARP抑制剂、AKT抑制剂等药物可单独用于治疗晚期PCa,也可与阿比特龙、多西他赛等药物联合使用,增强对mCRPC等晚期PCa的疗效,提高患者的生存质量。对前列腺癌的认识不断加深,精准治疗不断发展,为前列腺肿瘤患者提供了更多的个体化综合治疗方案。

以靶向药物联合ICI为基础的治疗方案为晚期肾癌的治疗带来了革命性的改变,靶免联合治疗已经在肾癌治疗领域发挥不可或缺的作用,尤其在转移性mRCC中表现出显著优势。基于患者基因测序结果可以进行精准靶点选择,个性化治疗方案,使患者获益。然而,在实际应用中仍需关注毒性管理、患者筛选和个体化治疗优化。随着新型靶点和联合方案的不断探索,靶免治疗有望为更多肾癌患者带来长期生存获益。

治疗膀胱癌的手段也日益丰富,ICI、TKI、ADC等提供了多种选择,有望看到更多保器官、保膀胱的治疗方法出现,为患者提供更加个性化、精准的治疗方案。

MDT是精准治疗泌尿系肿瘤中不可或缺的一环,为患者提供了更加细致全面的诊疗方案,为患者的治疗寻找最优解决办法,随着医学技术的不断进步和跨学科合作的深入,MDT模式将在泌尿系统肿瘤治疗领域发挥更加重要的作用。

## 参考文献:

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] MOCH H, AMIN MB, BERNEY DM, et al. The 2022

World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5): 458-468.

- [3] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] COLLINS FS, VARMUS H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 793-795.
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 98-102.
- [7] HUSSAIN M, MATEO J, FIZAZI K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2345-2357.
- [8] CARDOSO HJ, CARVALHO TMA, FONSECA LRS, et al. Revisiting prostate cancer metabolism: From metabolites to disease and therapy [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1499-1538.
- [9] AGARWAL N, AZAD AA, CARLES J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10398): 291-303.
- [10] DORFF T, HORVATH LG, AUTIO K, et al. A Phase I Study of Acapatamab, a Half-life Extended, PSMA-Targeting Bispecific T-cell Engager for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(8): 1488-1500.
- [11] CLARKE N, WIECHNO P, ALEKSEEV B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 975-986.
- [12] OLIVEIRA M, SAURA C, NUCIFORO P, et al. FAIRLANE, a double-blind placebo-controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1289-1297.
- [13] SWEENEY C, BRACARDA S, STERNBERG CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATentia150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10295): 131-142.
- [14] ANTONARAKIS ES, PIULATS JM, GROSS-GOUPIL M, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase I KEYNOTE-199 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 395-405.
- [15] YU EY, PIULATS JM, GRAVIS G, et al. Pembrolizumab

- plus Olaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Long-term Results from the Phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort A Study [J]. *Eur Urol*, 2023, 83(1): 15–26.
- [16] KANTOFF PW, HIGANO CS, SHORE ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411–422.
- [17] KLOSS CC, LEE J, ZHANG A, et al. Dominant-Negative TGF- $\beta$  Receptor Enhances PSMA-Targeted Human CAR T Cell Proliferation And Augments Prostate Cancer Eradication [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7): 1855–1866.
- [18] NARAYAN V, BARBER-ROTENBERG JS, JUNG IY, et al. PSMA-targeting TGF $\beta$ -insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 724–734.
- [19] MONTIRONI R, CIMADAMORE A. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs: 2022 World Health Organization Classification and Multidisciplinarity [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5): 483–486.
- [20] SCHÖDEL J, GRAMPP S, MAHER ER, et al. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 646–657.
- [21] ATKINS MB, TANNIR NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 127–137.
- [22] JIAO Q, BI L, REN Y, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 36.
- [23] BRAUN DA, HOU Y, BAKOUNY Z, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 909–918.
- [24] ZHU Z, JIN Y, ZHOU J, et al. PD1/PD-L1 blockade in clear cell renal cell carcinoma: mechanistic insights, clinical efficacy, and future perspectives [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 146.
- [25] AU L, HATIPOGLU E, ROBERT DE MASSY M, et al. Determinants of anti-PD-1 response and resistance in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1497–1518.e1411.
- [26] PLIMACK ER, POWLES T, STUS V, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study [J]. *Eur Urol*, 2023, 84(5): 449–454.
- [27] TOMITA Y, MOTZER RJ, CHOUERI TK, et al. Efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib by numbers of IMDC risk factors and target tumor sites at baseline in advanced renal cell carcinoma: long-term follow-up results from JAVELIN Renal 101 [J]. *ESMO Open*, 2023, 8(6): 102034.
- [28] POWLES T, PLIMACK ER, SOULIÈRES D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563–1573.
- [29] YAN XQ, YE MJ, ZOU Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 190–199.
- [30] PANEBIANCO V, NARUMI Y, ALTUN E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System) [J]. *Eur Urol*, 2018, 74(3): 294–306.
- [31] PANEBIANCO V. VI-RADS for the diagnosis and management of urinary bladder cancer [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(10): 7209–7211.
- [32] TSILI AC. VI-RADS scoring system for predicting 1- to 5-year recurrence of bladder cancer [J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(5): 3032–3033.
- [33] STRANDGAARD T, NORDENTOFT I, BIRKENKAMP-DEMTRÖDER K, et al. Field Cancerization Is Associated with Tumor Development, T-cell Exhaustion, and Clinical Outcomes in Bladder Cancer [J]. *Eur Urol*, 2024, 85(1): 82–92.
- [34] LIU L, CUI J, ZHAO Y, et al. KDM6A-ARHGDI1 axis blocks metastasis of bladder cancer by inhibiting Rac1 [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 77.
- [35] NOERAPARAST M, KRAJINA K, PICHLER R, et al. FGFR3 alterations in bladder cancer: Sensitivity and resistance to targeted therapies [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(10): 1189–1208.
- [36] TAN X, LIU Z, CAI T, et al. Prognostic Significance of HER2 Expression in Patients with Bacillus Calmette-Guérin-exposed Non-muscle-invasive Bladder Cancer [J]. *Eur Urol Oncol*, 2024, 7(4): 760–769.
- [37] BALAR AV, KAMAT AM, KULKARNI GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 919–930.
- [38] NECCHI A, ROUMIGUIÉ M, KAMAT AM, et al. Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ and unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(6): 720–730.
- [39] FRADET Y, BELLMUNT J, VAUGHN DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6): 970–976.
- [40] POWLES T, PARK SH, CASERTA C, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After  $\geq 2$  Years

- of Follow-Up [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(19): 3486–3492.
- [41] LI S, SHI Y, DONG H, et al. Phase 2 Trial of Enfortumab Vedotin in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in China [J]. *Cancer Med*, Nov 2024, 13(21): e70368.
- [42] 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.
- [43] NECCHI A, POUESSEL D, LEIBOWITZ R, et al. Pemigatinib for metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma with FGF/FGFR genomic alterations: final results from FIGHT-201 [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 200–210.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] DING M, LIN J, QIN C, et al. Novel CAR-T Cells Specifically Targeting SIA-CIgG Demonstrate Effective Antitumor Efficacy in Bladder Cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(40): e2400156.
- [47] GIL M, GUERRA J, ANDRADE V, et al. The impact of multidisciplinary team conferences in urologic cancer in a tertiary hospital [J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(1): 41–47.
- [48] WINTERS DA, SOUKUP T, SEVDALIS N, et al. The cancer multidisciplinary team meeting: in need of change? History, challenges and future perspectives [J]. *BJU Int*, 2021, 128(3): 271–279.
- [49] RONAN K, JORDAN E, LEONARD C, et al. Frequency of next-generation sequencing, prevalence of targetable mutations and response to targeted therapies amongst patients with metastatic urothelial cancer in Ireland: a multi-centre retrospective study of real-world data [J]. *Ir J Med Sci*, 2024, 193(3): 1155–1161.