

FGFR3 突变尿路上皮癌术后快速复发 1 例报告

王韶婧¹ 崔吉丽² 崔演³

(延边大学附属医院 肿瘤科 吉林延吉 133000)

【摘要】 本文报道一例73岁男性左肾盂及输尿管高级别尿路上皮癌 (pT3N0M0) 患者, 术后4个月即出现广泛转移。基因检测显示FGFR3 c.746C>G、TERT启动子突变, 且PD-L1阴性 (TPS<1%)、微卫星稳定 (MSS)。一线吉西他滨联合顺铂化疗及替雷利珠单抗治疗失败, 二线维迪西妥单抗初期获部分缓解, 但最终因胆道梗阻死亡, 总生存期13个月。本病例揭示了高危尿路上皮癌术后辅助治疗的必要性及PD-L1阴性/MSS患者免疫治疗耐药性的临床挑战。

【关键词】 尿路上皮癌; FGFR3突变; 快速复发; 免疫治疗耐药

Rapid Postoperative Recurrence of FGFR3-Mutated Urothelial Carcinoma: A Case Report

Wang Shaojing¹ Cui Jili² Cui Yan³

(Yanbian University Hospital oncology, Yanji City, Jilin Province, 133000, China)

[Abstract] Ovarian granulosa cell tumours belong to the sex cord-mesenchymal tumours and are relatively rare low-grade malignant tumours of the ovary, accounting for 2-8% of all ovarian tumours. Based on its pathological pattern, it can be divided into adult-type granulosa cell tumour and juvenile-type granulosa cell tumour. It usually occurs during perimenopause or early menopause and recurs in 17% of patients after 10 years. Ovarian granulosa cell tumour rarely occurs outside the ovary and usually occurs after previous surgery for ovarian granulosa cell tumour. Therefore, the diagnosis of ovarian granulosa cell tumour is more difficult to make in patients who have undergone previous ovariectomy for benign ovarian disease, and the diagnosis is usually based on a combination of imaging, pathology, and genetic testing.

[Key words] Urothelial carcinoma; FGFR3 mutation; Rapid recurrence; Immunotherapy resistance

上尿路尿路上皮癌 (UTUC) 占尿路上皮癌的 5%~10%, 具有高侵袭性及早期转移倾向, 全球年发病率约 1-2/10 万, 5 年生存率低于 50%[1]。尽管免疫治疗 (如 PD-1 抑制剂) 及抗体偶联药物 (ADC) 的应用改善了部分患者预后, 但 PD-L1 阴性/MSS 患者的治疗反应率仍不足 20%[2]。本文报道一例 pT3N0M0 UTUC 术后快速复发转移病例, 结合分子分型与多学科诊疗经验, 探讨其耐药机制及管理策略, 为临床实践提供实证依据。

1 病例资料

患者男性, 73 岁, 既往偶有吸烟、饮酒史, 无恶性肿瘤家族史。2023 年 12 月因“间歇性肉眼血尿 1 个月”就诊,

泌尿系彩超提示左侧输尿管占位, 增强 CT 显示左肾体积增大, 肾盂及输尿管壁弥漫性增厚伴环形强化, 肾盂及输尿管全程积水扩张。2023 年 12 月 11 日行腹腔镜左肾输尿管切除术联合盆腔淋巴结清扫术, 术后病理示高级别浸润性尿路上皮癌伴鳞状分化, 浸润肾实质全层 (pT3), 未见脉管及神经侵犯, 淋巴结 0/4 转移。免疫组化显示肾实质肿瘤细胞 GATA-3 (灶状+), CK7 (+), P63 (+), Ki-67 (约 40%+), 输尿管肿瘤细胞 CK7 (+), GATA-3 (+), HER-2 (2+, 未行 FISH 检测)。患者术后未接受辅助治疗及定期随访。

2024 年 4 月 (术后 4 个月) 患者出现左下腹隐痛并逐渐加重。2024 年 7 月复查全腹 CT 平扫及增强显示腹主动脉旁软组织影 (5.6 × 4.4 cm), 腹膜后淋巴结肿大, 左侧盆壁

多发性低密度灶(9.5×6.5 cm)。腰椎MRI及骨扫描提示多发骨转移(L2椎体、右侧第6前肋及第11胸椎)。PET-CT证实局部复发、腹膜后淋巴结转移、盆壁转移及骨转移。基因检测(术后组织标本)显示FGFR3(外显子7 c.746C>G)、TERT启动子(c.-124C>T)、ARID1A/ARID1B、NOTCH1及PMS2突变,CDKN2A/2B纯合缺失,PD-L1阴性(TPS<1%),微卫星稳定(MSS),临床诊断为术后复发转移(rcT4N2M1, IV期)。

2024年7月6日开始一线吉西他滨(1250 mg/m², d1, 8)联合顺铂(70 mg/m², d1)化疗,1周期后出现II度骨髓抑制(ANC 0.8×10⁹/L)及中度消化道反应(恶心、呕吐),考虑化疗不耐受。2024年7月31日第2周期加用替雷利珠单抗(200 mg, q3w)联合治疗,1周期后CT示术区团块影增大至6.5×5.7 cm,盆壁病灶增大至11.5×7.2 cm,疗效评价PD,遂终止GP方案及替雷利珠单抗。2024年8月24日调整为二线维迪西妥单抗单药治疗(2.0 mg/kg, q2w),4周期后CT示肿瘤缩小(术区团块影2.8×1.6 cm,盆壁病灶厚度2.2 cm),疗效评价部分缓解(PR)。第5周期后出现乏力、纳差、上腹胀,但未出现显著肝功能异常。第6周期后进展为腰痛、尿色加深、巩膜黄染。全腹增强CT提示胰头区新发占位(直径4.0 cm)及门静脉癌栓,转氨酶及胆红素进行性升高。2024年12月25日MRCP检查明确胆总管结石梗阻,2025年1月2日行内镜取石术+支架置入术,术后胆红素短暂下降。患者最终因恶病质及多器官功能衰竭于2025年1月22日自动出院,2日后死亡,总生存期13个月。

2 讨论

本病例作为高级别上尿路尿路上皮癌(UTUC)术后快速复发的典型案例,其诊疗过程揭示了当前临床实践中的若干关键问题,现从以下几个方面进行分析:

首先,术后辅助治疗的缺失值得深入探讨。本例pT3N0M0患者在术后仅4个月即出现广泛转移,其快速发展的生物学行为与肿瘤的病理特征密切相关。病理学显示肿

瘤伴鳞状分化,基因检测发现包括FGFR3、TERT启动子、ARID1A/ARID1B、NOTCH1及PMS2在内的多重突变,这些分子特征均已被证实与尿路上皮癌的恶性进展显著相关。根据2024年CSCO尿路上皮癌诊疗指南,pT3期UTUC患者术后推荐接受辅助化疗(如顺铂联合吉西他滨方案)或免疫治疗(如替雷利珠单抗)以降低复发风险(I级推荐)[3]。本例患者术后未接受辅助治疗,可能直接加速了疾病进展进程,这一教训凸显了对于高危UTUC患者严格执行术后辅助治疗的重要性。

其次,治疗过程中的耐药现象及其分子机制具有重要启示意义。一线GP方案化疗的失败可能与肿瘤细胞DNA修复通路异常(如ERCC1过表达)相关[4]。而免疫治疗(替雷利珠单抗)的无效则明确归因于PD-L1阴性(TPS<1%)及MSS状态,这两种特征已被证实会显著降低PD-1抑制剂的疗效[5]。值得注意的是,治疗1周期后即出现的肿瘤快速进展现象,需警惕免疫超进展的可能,其潜在机制可能与MDM2/MDM4扩增相关[6]。二线维迪西妥单抗治疗初期达到的部分缓解(PR),印证了HER2低表达患者中ADC药物的"旁观者效应",但后期出现的肝毒性、胰头区新发占位及门静脉癌栓等严重不良反应,则凸显了ADC药物在临床应用中需要平衡疗效与安全性的挑战[7][8]。特别需要指出的是,本病例中最初归因于药物性的肝功能异常,最终证实为胆总管结石梗阻所致,这一误诊警示临床医师需全面评估肝功能异常的多种可能性。

从分子分型与个体化治疗的角度来看,本病例的基因检测结果具有重要指导价值。FGFR3突变作为尿路上皮癌的常见驱动突变,约20%–40%的患者可能受益于FGFR抑制剂(如厄达替尼)[9]。TERT启动子突变通过端粒酶激活维持肿瘤干细胞特性,与不良预后密切相关[10]。而ARID1A/ARID1B突变可能导致染色质重塑异常,促进肿瘤转移[11]。针对本病例PD-L1阴性/MSS的特征,未来可考虑探索联合治疗(如ADC+免疫)或新型靶点(如Nectin-4)等治疗策略[12]。

最后,本病例充分体现了多学科协作(MDT)在晚期肿

瘤治疗中的核心价值。晚期 UTUC 患者常合并胆道梗阻、远处转移、门静脉癌栓等复杂并发症，本病例通过及时的内镜干预成功解除了胆道梗阻，但胰头占位性质的不确定性（转移灶或原发癌）则凸显了病理确诊的重要性。这一诊疗过程表明，只有通过多学科团队的紧密协作，才能为患者制定最优化的诊疗决策，最终改善患者的生存质量。

综上所述，本病例虽然存在单病例分析的局限性，但为临床实践提供了重要启示：对于高危 UTUC 患者，术后辅助治疗不可或缺；分子分型应作为个体化治疗的基石；新型 ADC 药物需要谨慎评估其疗效与安全性；复杂并发症的管理必须依靠多学科协作。未来需要进一步探索耐药机制及联合治疗策略，以突破晚期尿路上皮癌的治疗瓶颈。

参考文献：

- [1]陶子豪, 关豹, 徐纯如, 等. 2024 年上尿路尿路上皮癌诊治进展[J]. 泌尿外科杂志 (电子版), 2025, 17 (1): 55-61.
- [2]卢智杰, 李源. 抗体偶联药物联合免疫治疗用于上尿路尿路上皮癌的现状与挑战[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(8): 737-743.
- [3]中国临床肿瘤学会 (CSCO). CSCO 尿路上皮癌诊疗指南 (2024 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (3): 201-210.
- [4]Tse J, Ghandour R, Singla N, et al. Molecular Predictors of Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy in Urothelial Carcinoma of the Bladder and Upper Tracts. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (4): 793. Published 2019 Feb 13.
- [5]Li T, Hu W, Jin L, et al. Case Report: PD-L1-negative advanced bladder cancer effectively treated with atezolizumab and tislelizumab: A report of two cases. *Front Oncol.* 2023; 13: 1164368. Published 2023 Apr 14.
- [6]Kato S, Goodman A, Walavalkar V, et al. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Cl in Cancer Res.* 2017; 23 (15): 4242-4250.
- [7]尹晓玉, 路明, 于泽芳, 等. 新型抗体偶联药物——维迪西妥单抗[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(11): 1315-1320.
- [8]谈墨, 闻隰, 刘丽, 等. 甘草酸二铵通过上调 CYP3A4 拮抗雷公藤甲素诱导肝细胞毒性[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(12): 1349-1353, 1357.
- [9]Pezzicoli G, Cicirillo F, Musci V, et al. Genomic Profiling and Molecular Characterisation of Metastatic Urothelial Carcinoma. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60 (4): 585. Published 2024 Mar 31.
- [10]Kunitoshi Chiba, Joshua Z Johnson, Jacob M Vogan, et al. (2015) Cancer-associated TERT promoter mutations abrogate telomerase silencing *eLife* 4: e07918.
- [11]Wanna-Udom S, Aluksanasuwan S, Somsuan K, et al. ARID1A overexpression inhibits colorectal cancer cell migration through the regulation of epithelial-mesenchymal transition. *Mol Med Rep.* 2024; 30 (5): 201.
- [12]Jin J, Yang Q, Yu Y, et al. Complete response to tislelizumab in a metastatic urothelial carcinoma after surgery associated with high tumor mutational burden: a case report. *Anticancer Drugs.* 2023; 34 (4): 595-598.

作者简介：王韶婧（1997-8-），女，汉族，河南禹州人，硕士研究生，研究方向：抗肿瘤药物个体化治疗研究；

崔吉丽（2001-02-），女，汉族，江苏盐城人，硕士研究生，研究方向：抗肿瘤药物个体化治疗研究；

崔演（1972-），女，朝鲜族，吉林延吉人，博士生导师，教授，主要研究方向：实体瘤的个体化治疗。