

全球抗肿瘤抗体药物研究热点分析

张巍巍¹, 管同¹, 徐励², 李春英^{1*}

1. 北京大学医学图书馆, 北京 100191

2. 北京大学口腔医院, 北京 100081

摘要 分析了近10年全球抗肿瘤单克隆抗体核心文献的研究主题, 通过研究主题的演变揭示领域发展趋势, 确定近年来7个热点研究方向。通过专业数据库及机构网站对具体热点方向进行深度分析, 挖掘国内外处于临床试验阶段及已上市药品的靶点、作用机制等相关信息。研究发现, 已上市抗体药物有效性和安全性监测及药物联用、双特异性抗体及抗体药物偶联物等新型抗体药物研发, 以及以4-1BB为代表的新靶点开发是近年来的研究热点和重点。中国应加强对上市药品的不良事件监测, 加大力度支持新型抗体药物的研发。

关键词 免疫治疗; 单克隆抗体; 抗肿瘤药物; 双特异性抗体; 抗体药物偶联物

抗体(antibody, Ab)是免疫系统在抗原刺激下, 由B细胞或记忆B细胞增殖分化的浆细胞所产生的、可与相应抗原发生特异性结合并且具有特殊氨基酸序列的免疫球蛋白分子。单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)是由单一杂交瘤细胞产生, 针对单一抗原表位的特异性抗体。1986年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准了第一个治疗性mAb莫罗单抗-CD3(muromonab-CD3)。2000年后, 随着技术的成熟, 越来越多的治疗性mAb类药物获批用于临床。2021年4月, FDA批准第100个单克隆抗体类药物程序性死亡受体1(programmed death 1 receptor, PD-1)单抗Dostarlimab(葛兰素史克)用于子宫内膜癌治疗^[1]。据Antibody

Society网站统计, 抗肿瘤mAb一直是欧盟或美国批准上市mAb类药物的主要组成部分。近年来, 中国在抗肿瘤mAb研究领域内的研究也较为活跃, 但与美国等生物医药研究起步较早的国家相比, 仍存在一定差距。本文对2013—2022年之间抗肿瘤mAb核心文献研究主题的演变进行分析, 突出研究重点, 分析发展趋势及研究热点。

1 数据来源

数据来源于Web of Science核心合集(Web of Science Core Collection, WoS CC), 包括7个子集: SCI-EXPANDED、SSCI、AHCI、CPCI-S、ESCI、CCR-

收稿日期: 2022-11-30; 修回日期: 2023-04-10

作者简介: 张巍巍, 馆员, 研究方向为生物医学信息分析, 电子信箱: zhangww@bjmu.edu.cn; 李春英(通信作者), 副研究馆员, 研究方向为生物医学信息分析, 电子信箱: leecy@bjmu.edu.cn

引用格式: 张巍巍, 管同, 徐励, 等. 全球抗肿瘤抗体药物研究热点分析[J]. 科技导报, 2023, 41(10): 92-100; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.10.008

EXPANDED 以及 IC。检索条件为: 主题=(mAb OR “monoclonal antibody”) AND (cancer OR tumor OR neoplasm), 限定文献类型为 article, 时间范围为 2013 年 1 月 1 日至 2022 年 9 月 16 日(出版日期), 数据总量为 17358 条, 针对这一数据集进行聚类分析。

其他数据来源于 SciFinderⁿ 数据库、Embase[®] 数据库、ClinicalTrials.gov、FDA、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)、日本厚生劳动省医药食品局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 及中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA)。

2 数据分析方法

文献共被引分析是指 2 篇(多篇)文献被 1 篇(多篇)论文所引证, 则称这 2 篇(多篇)文献存在共被引关系(下文简称共引)。通过文献共被引关系的挖掘可以揭示文献与文献之间的关联强度。

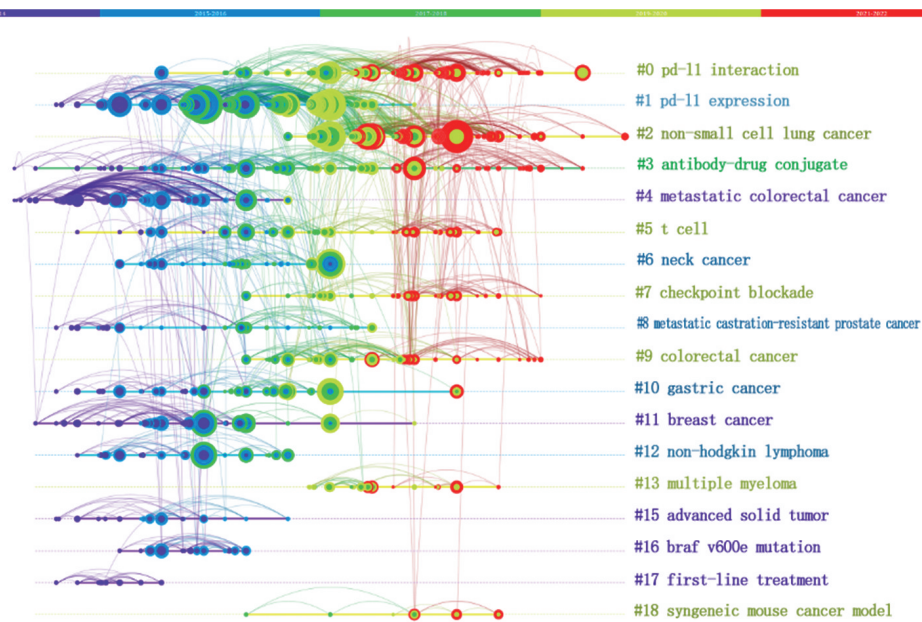
使用 CiteSpace 软件包 (6.1.3 版) 对数据进行分

析, 该软件是基于参考文献共引、作者共引及关键词共现的共引网络可视化分析软件, 能够对科技文献中的新趋势和突发变化进行可视化分析^[2]。以 2 年为 1 个时间段, 对 WoS 文献集中的参考文献主题、摘要、关键词及关键词 Plus 进行聚类, 利用 LLR 算法抽取聚类标签, 并根据每个聚类中的代表性文献进行类别解读。

3 结果

3.1 10 年研究全景概览

共被引网络中 18 个主要聚类的时间线图如图 1 所示。从图中可以看出根据发展趋势不同基本可将这些聚类划分为 4 个类型。第 1 类型为文献量较少且随着时间的推移研究已经基本停滞, 如 2013—2014 年关于晚期实体瘤 (#15)、BRAF v600e 突变 (#16) 的相关研究, 这些研究的相关文献突发引用较少, 在整个研究领域内的影响也相对较小。第 2 类型为文献突发引用量较大, 但目前研究也基本处于停滞状态。例如 2015—2016 年间关于



注: 1) 不同颜色代表不同时间切片: 紫色 (2013—2014 年), 蓝色 (2015—2016 年), 绿色 (2017—2018 年), 黄色 (2019—2020 年), 红色 (2021—2022 年); 2) 引文年轮 (圆圈) 代表该篇文献的引用历史, 年轮中的颜色代表对应引用的时间, 年轮的大小与对应时间切片中的引用数量成正比。

图 1 共引聚类时间线

程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的相关研究(#1), 事实上这一时间窗也与多数抗 PD-1/PD-L1 mAbs 于 2018 年前后获批上市相吻合。第 3 类型则为近年来兴起且仍处于活跃期的聚类, 如关于非小细胞肺癌(#2)、检查点阻滞(#7)以及结肠癌(#9)等的相关研究。第 4 类型为几乎跨越整个时间线且目前仍处于活跃状态的聚类, 如关于 PD-1 相互作用(#0)及抗体药物偶联物(#3)的相关研究。

3.2 研究热点分析

通过对突发引用文献分析, 并结合 SciFinder[®]、Embase[®]、Clinicaltrials 等数据库及相关政府机构网站对上文第 3 和第 4 类型中 2020—2022 年时间切片内引用较活跃的 7 个主题聚类(分别为#0、#2、#3、#5、#7、#9、#18)进行深入分析。

3.2.1 免疫检查点类 mAb 耐药及联合用药

图 1 中#0 的研究主题为 PD-L1 免疫检查点类 mAb 耐药机制以及联合用药^[3]。肿瘤免疫学中利用免疫系统治疗肿瘤的概念使肿瘤治疗领域取得了显著的进展。然而免疫检查点抑制剂的抗肿瘤治疗中仍存在一些挑战, 如对一些类型肿瘤的反应较差(如胶质瘤和胰腺癌)。在疗效较好的肿瘤类型中, 部分患者也存在原发性耐药和获得性耐药的情况。在此背景下, 对耐药机制进行深入研究的同时还需要改变治疗策略。耐药机制方面, 主要从患者内在因素(肿瘤特异性因素及系统因素)和外在因素(环境因素/暴露组学)对治疗应答、耐药及毒性

的相关机制进行研究^[4]。据 Embase[®] 数据库揭示, 药物联用主要集中于研究贝伐单抗(Bevacizumab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、西妥昔单抗(Cetuximab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、纳武单抗(Nivolumab)、伊匹木单抗(Ipilimumab)等 mAbs 类药物联用以及 mAbs 与多烯紫杉醇、多柔比星、顺铂、卡铂和吉西他滨等化疗药物联用。

3.2.2 非小细胞肺癌治疗性 mAb 临床试验

图 1 中#2 的研究主题为阿替利珠单抗(Atezolizumab)^[5]、帕博利珠单抗^[6]、纳武单抗^[7]等 mAbs 类药物在非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者中进行的临床试验。ClinicalTrials.gov 网站在 2013—2022 年间共有 3607 项关于 NSCLC 的相关临床试验登记, 涉及相关干预药物 623 种, 其中 mAbs 类药物 34 种。图 2 显示了 NSCLC 领域开展临床试验数量排名前 10 位的 mAb 类药物在中国及全球范围内进行的临床试验概况, 从图中可以看出目前有 9 种已经在国内开展了 III 期临床试验, 其中阿替利珠单抗已在国内开展了 IV 期临床。除这 10 种 mAbs 外, 西米普利单抗(Cemiplimab)、埃万妥单抗(Amivantamab)及地舒单抗(Denosumab)、Patritumab deruxteca、巴维妥昔单抗(Bavituximab)已进入 III 期临床, 斯巴达珠单抗(Spartalizumab)、耐昔妥珠单抗(Necitumumab)、恩美曲妥珠单抗(Ado-Trastuzumab Emtansine)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab)、达雷妥尤单抗(Daratumumab)、依洛尤单抗(Evolocumab)、英夫利昔单抗(Inflix-

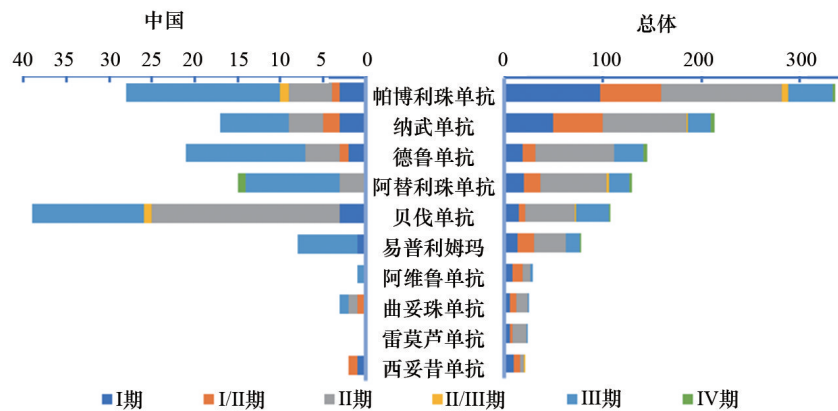


图 2 NSCLC 治疗性 mAbs 临床试验概览

imab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、维得利珠单抗(Vedolizumab)、维布妥昔单抗(Brentuximab Vedotin)、奥妥珠单抗(Obinutuzumab)已进入II期临床,来沙木单抗(Lexatumumab)已进入II/III期临床,而贝马里妥珠单抗(Bemarituzumab)、Farletuzumab等则仍处于I期临床试验阶段。

3.2.3 抗体药物偶联物

图1中#3的研究主题为抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)。ADC是由抗体、连接头和细胞毒性药物组成的靶向生物制剂。这一主题分别对ADC类药物设计^[8-9]以及Trastuzumab emtansine (T-DM1)和Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201)在乳腺癌治疗中的应用进行的研究^[10-11]。目前共有14种ADC类药物获临床用于肿瘤治疗(表

1)^[12]。国内有5种ADC药物获批上市,分别为维布妥昔单抗(Brentuximab Vedotin,商品名:安适利,2020年获批)、恩美曲妥珠单抗(商品名:赫赛莱,2020年获批)、奥加伊妥珠单抗(Inotuzumab Ozo-gamicin,商品名:贝博萨,2021年获批)、维迪西妥单抗(Disitamab Vedotin,商品名:爱地希,2021年获批)、戈沙妥珠单抗(Sacituzumab Govitecan,商品名:拓达维,2022年获批),其中维迪西妥单抗为国内荣昌生物制药研发的原创ADC药物。从药物设计角度,当前获批ADCs药物多为免疫球蛋白G1(IgG1)亚型的骨架,接头类型多为可裂解型,细胞毒药物主要为加利车霉素及奥瑞他汀,相应的细胞毒药物作用机制多为DNA裂解和微管抑制。

表1 全球获批上市抗肿瘤ADCs概览(截至2022年9月)

商品名	通用名	抗原靶点	mAb亚型	接头类型	细胞毒药物	细胞毒药物类别	细胞毒药物作用	获批适应症	获批年份	批准机构
Adcetris	维布妥昔单抗	CD30	IgG1	可裂解	MMAE	奥瑞他汀	微管抑制	淋巴瘤	2011	FDA/ EMA/ PMDA/ NMPA
Kadcyla	恩美曲妥珠单抗	HER2	IgG1	不可裂解	DM1	美登素	微管抑制	乳腺癌	2013	FDA/ EMA/ PMDA/ NMPA
Besponsa	奥加伊妥珠单抗	CD22	IgG4	可裂解	Ozo-gamicin	卡奇霉素	DNA裂解	R/R B-ALL	2017	FDA/ EMA/ PMDA/ NMPA
Mylotarg	吉妥珠单抗奥加米星(gemtuzumab ozogamicin)	CD33	IgG4	可裂解	Ozo-gamicin	卡奇霉素	DNA裂解	CD33+ R/R AML	2000; 2017	FDA/ EMA/ PMDA
Lumoxiti	莫塞妥莫单抗(moxetumomab pasudotox-tdfk)	CD22	重组鼠IgG Fv	可裂解	PE38	细菌外毒素	ADP核糖基化	毛细胞白血病	2018	FDA/ EMA
Polivy	泊洛妥珠单抗(polatuzumab vedotin-piiq)	CD79b	IgG1	可裂解	MMAE	奥瑞他汀	微管抑制	DLBCL	2019	FDA/ EMA
Padcev	enfortumab vedotin-efv	Nectin4	IgG1	可裂解	MMAE	奥瑞他汀	微管抑制	尿路上皮癌	2019	FDA

表1 全球获批上市抗肿瘤ADCs概览(截至2022年9月)(续)

商品名	通用名	抗原靶点	mAb亚型	连接头类型	细胞毒药物	细胞毒药物类别	细胞毒药物作用	获批适应症	获批年份	批准机构
Enhertu	德喜曲妥珠单抗 (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)	HER2	IgG1	可裂解	DXd	卡奇霉素	DNA裂解	乳腺癌	2019	FDA/ EMA/ PMDA
Trodelyv	戈沙妥珠单抗(saci- tuzumab govitecan- hziy)	TROP2	IgG1	可裂解	SN38	卡奇霉素	TOPO1抑制	乳腺癌	2020	FDA/ NMPA
Blenrep	belantamab mafodo- tin-blmf	BCMA	IgG1	不可裂解	MMAF	澳瑞他汀	微管抑制	黑色素瘤	2020	FDA/ EMA
Zynlonta	loncastuximab tes- irine-lpyl	CD19	IgG1	可裂解	PDB dimer	吡咯并苯 二氮杂卓	DNA烷基 化	淋巴瘤	2021	FDA
Tivdak	tisotumab vedotin- tftv	TF	IgG1	可裂解	MMAE	澳瑞他汀	微管抑制	宫颈癌	2021	FDA
Akalux	cetuximab sarotalo- can	EGFR	IgG1	不可裂解	IRDye7 00DX	光敏剂	光活化诱 导细胞死 亡	头颈鳞 状细胞 癌	2020	PMDA
爱地希 (Aidixi)	维迪西妥单抗(dis- tamab vedotin)	HER2	IgG1	可裂解	MMAE	澳瑞他汀	微管抑制	胃癌	2021	NMPA

注:1) 数据来源:FDA/EMA/PMDA及NMPA官方网站;2) 缩写:MMAE=单甲基澳瑞他汀E,DM1=美登素1衍生物,MMAF=单甲基澳瑞他汀F,DXd=依喜替康衍生物,SN38=伊立替康活性代谢物,PE38=假单胞菌外毒素PE38,PDB dimer=吡咯并苯二氮杂卓二聚体,ALL=急性淋巴细胞白血病,DLBCL=弥漫大B细胞淋巴瘤,R/R=难治/复发;3) 多国获批药物显示FDA获批年份。

3.2.4 双特异性抗体与嵌合抗原受体T细胞疗法

图1中#5的研究主题为双特异性抗体(bispecific antibody, bsAb)^[13]及嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)^[14]。bsAb是能够与2个不同抗原或同一抗原的2个不同表位相结合的一大类分子的总称。截至2022年,肿瘤领域共有5种bsAb类药物获批

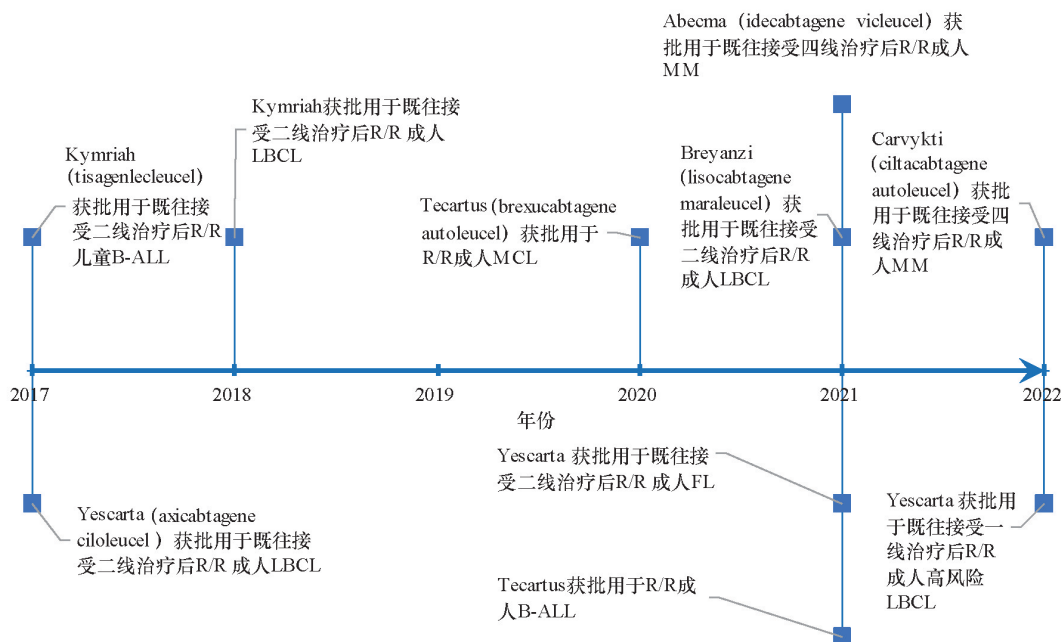
上市(表2)。中国于2020年批准贝林妥欧单抗(Blinatumomab,商品名:倍利妥)上市。2022年6月,NMPA批准国内首个双抗药物卡度尼利(靶点PD-1/CTLA-4,康方生物)用于宫颈癌治疗。当前处于III期临床试验阶段的血液肿瘤bsAb主要靶点为CD20和BCMA,实体瘤bsAb主要靶点为CTLA4、PD1/PDL1、LAG3、EGFR及HER2/HER3等^[15]。

表2 FDA和EMA批准抗肿瘤bsAb类药物概览

商品名	通用名	靶点	FDA批准/年份	EMA批准/年份	适应症
倍利妥(Blinicyto)	贝林妥欧单抗 (blinatumomab)	CD3/CD19	2014	2015	R/R 前体B细胞 ALL
Rybrevent	amivantamab-vmjw	EGFR/cMet	2021	2021	NSCLC
Kimtrak	tebentafusp-tebn	GP100/CD3	2022	2022	不可切除/转移性 葡萄膜黑色素瘤
Lunsumio	mosunetuzumab	CD20/CD3	—	2022	R/R 滤细胞淋巴瘤
Tecvayli	teclistamab	BCMA/CD3	—	2022	R/R 多发性骨髓瘤

CAR-T细胞疗法是一种通过基因修饰使T细胞表达肿瘤特异性嵌合抗原受体的肿瘤免疫疗法, CAR结构由抗体单链可变片段sc Fv与细胞内信号转导结构域连接而成,经CAR修饰后的T细胞能够识别肿瘤细胞的特异性抗原,从而起到杀伤肿瘤细胞的作用。近5年来,这一疗法在血液肿瘤治疗领域取得了巨大成功。图3显示了FDA批准CAR-T的时间线图,目前有6种CAR-T在美国获批,除Abecma[®](通用名idecabtagene vicleucel)和Carvykti[®](通用名ciltacabtagene autoleucel)以BCMA为靶点之外,其他4种CAR-T的靶点均为CD19。6种药

物的获批适应症多为经过治疗后R/R的肿瘤,主要原因是当靶抗原密度较低时,多数CAR-T模型的灵敏度有限,从而导致肿瘤抗原逃逸或引起耐药。此外,细胞因子风暴、免疫效应细胞相关神经毒性综合征、感染并发症等CAR-T相关毒性也在临床上受到广泛关注。因此现阶段改善有效性和降低毒性也成为CAR-T类药物研究的关注重点之一^[16]。国内方面,2021年,NMPA批准复星凯特生物科技有限公司生产的阿基仑赛注射液(商品名:奕凯达)的上市申请,成为中国首个获批的CAR-T细胞疗法类药物。



注: MCL=套细胞淋巴瘤; FL= 滤泡性淋巴瘤; MM=多发性骨髓瘤, B-ALL=急性B淋巴细胞白血病, LBCL=大B细胞淋巴瘤。

图3 FDA获批CAR-T时间线

3.2.5 4-1BB靶向药物

图1中#7的研究主题为4-1BB(CD137,肿瘤坏死因子受体超家族9, TNFRS9)靶向免疫治疗^[17-20]。4-1BB是表达于激活T细胞和NK细胞的一种可诱导共刺激受体。4-1BB激动剂 urelumab(非配体阻断全人IgG4 mAb,百时美施贵宝)和 utomilumab(配体阻断全人IgG2 mAb,辉瑞)分别由于肝毒性和抗肿瘤活性较弱而没有能够进入III期临床。截至2022年9月, urelumab完成了1项黑色素瘤II期临床试验, utomilumab与ISA101b疫苗联用

完成了1项HPV-16阳性口咽癌II期临床试验。在此背景下, urelumab或 utomilumab与其他mAb类药物联用以及抗4-1BB bsAb、三/四特异性抗体及CAR-T等4-1BB激动联合方案成为近年研究热点^[21-22]。目前, urelumab或 utomilumab与靶向PD-1/PD-L1、CTLA4、EGFR、HER2等mAbs协同抗肿瘤治疗处于I期或II期临床受试者招募阶段。以靶向PD-L1/4-1BB为代表的bsAb类药物的最高临床试验状态为II期受试者招募阶段,三/四特异性抗体(百利天恒)也处于I/II期受试者招募阶段(表3)。

表3 4-1BB靶向抗体类药物研发管线概览(截至2022年9月)

药物	靶点	最高临床试验状态	
双特异性抗体	GEN1046	PD-L1/4-1BB	II期
	PRS343	HER2/4-1BB	II期
	INBRX-105(ES101)	PD-L1/4-1BB	I期
	FS120	OX40/4-1BB	I期
	PRS-344/S095012	PD-L1/4-1BB Anticalin fusion	I/II期
	ABL503	PD-L1/4-1BB	I期
	FS222	PD-L1/4-1BB	I期
三特异性抗体	CB307	PSMA/HAS/4-1BB	I期
	NM21-1480	PD-L1/HAS/4-1BB	I/II期
四特异性抗体	GNC035	PD-L1/CD3/4-1BB/ROP1	I期
	GNC038	PD-L1/CD3/4-1BB/CD19	I/II期
	GNC039	PD-L1/CD3/4-1BB/EGFRvIII	I期

3.2.6 抗体药物对错配修复/高度微卫星不稳定 结直肠癌的治疗作用

图1中#9的研究主题为mAb类药物对错配修复缺陷(mismatch-repair-deficient, dMMR)/高度微卫星不稳定(microsatellite-instability-high, MSI-H)转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的治疗作用评价^[23-24]。2017年3月, FDA批准首个抗-PD-1药物帕博利珠单抗作为dMMR/MSI-H mCRC患者的二线治疗药物。同年7月, 批准纳武单抗作为2线治疗药物。2018年7月, FDA加速批准纳武单抗+伊匹木单抗(Ipilimumab)作为二线药物, 2020年6月, 批准帕博利珠单抗单药作为一线治疗药物^[25]。

3.2.7 光免疫疗法

图1中#18的研究主题为肿瘤光免疫疗法(Photoimmunotherapy, PIT)。PIT是通过将特异性抗体与光敏剂交联形成光免疫偶联物(photoimmun-conjugate, PIC), 在光暴露条件下能够实现高度特异性细胞杀伤作用, 这类药物也属于ADC类药物。2017年, 首个近红外PIT(NIR-PIT)类药物RM1929(西妥昔单抗与酞菁染料IR-700的偶联物)开展了首次人类I/II期临床试验。2020年9月, 日本PMDA批准全球首款PIC类药物Akalux(ce-tuximab sarotalocan)用于手术无法切除的头颈恶性肿瘤的治疗(表1)。

4 结论

通过对肿瘤治疗性mAb的核心论文进行共引分析, 对10年间该领域的发展脉络进行梳理, 确定了近年来较为活跃的7个研究方向, 即免疫检查点阻滞、NSCLC治疗性抗体药物、bsAb、ADC、CAR-T免疫疗法、4-1BB靶向药物以及光免疫偶联物。

从研究的发展路径来看, 以PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)开启了肿瘤治疗的新格局, 同时ICIs类mAb的耐药性及免疫相关不良事件等因素推动了对该类药物耐药机制的深入研究, 而双/多特异性抗体及ADC等其他类型抗体药物的研发以及新靶点探索也在一直是肿瘤免疫治疗领域的研究热点。从临床应用角度看, ICIs类药物带来生存获益的同时也伴随着免疫相关AEs(immune-related AEs, irAEs)以及耐药的发生。据2018年的一项统计, 肿瘤免疫治疗相关irAEs中有2/3与ICIs相关, 其中帕博利珠单抗、纳武单抗、伊匹木单抗这3种药物与近60%的事件相关^[26]。这3种药物已分别于2018年(商品名: 可瑞达, 默沙东)、2019年(商品名: 欧狄沃, 百时美施贵宝)及2021年(商品名: 逸沃, 百时美施贵宝)在中国获批上市。近年来已陆续有5种ADC、2种bsAb以及1种CAR-T类药物在国内获批上市, 对这些新类型

抗体药物的有效性及安全性进行监测、评价和综合诊治也应值得临床医生及药监部门的关注。从市场竞争角度看,2021年全球肿瘤 mAb 市场份额高达 620 亿美元,预计 2022 至 2030 年将以 11.2% 的复合年增长率持续增加。而以罗氏、强生、默沙东、诺华、礼来、艾伯维等为代表的制药巨头已成为这一领域的主导企业。国内方面,与强生联合开发 CAR-T 类药物 Carvykti 的传奇生物、开发国内首个上市 ADC 维迪西妥单抗的荣昌生物、开发国内首个上市 bsAb 卡度尼利的康方生物、以及布局 4-1BB 多特异抗体的百利天恒等企业也在抗肿瘤抗体药物的赛道上加速跟进。未来中国一方面应注重对已上市抗肿瘤 mAb 类药物的疗效评价及不良事件的收集、诊治及综合治疗。另一方面应加大力度支持新型抗体药物的研发。

参考文献(References)

- [1] Mullard A. FDA approves 100th monoclonal antibody product[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2021, 20(7): 491-495.
- [2] Chen C M, Dubin R, Kim M C. Emerging trends and new developments in regenerative medicine: A scientometric update (2000—2014) [J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2014, 14(9): 1295-1317.
- [3] Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [4] Morad G, Helmink B A, Sharma P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J]. Cell, 2021, 184(21): 5309-5337.
- [5] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.
- [6] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung Cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [7] Brahmer J, Reckamp K L, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 373(2): 123-135.
- [8] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody - drug conjugates[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(5): 315-337.
- [9] Drago J Z, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, 18(6): 327-344.
- [10] von Minckwitz G, Huang C S, Mano M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2019, 380(7): 617-628.
- [11] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab derux-tecan in previously treated HER2-positive breast cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 382(7): 610-621.
- [12] Fu Z W, Li S J, Han S F, et al. Antibody drug conjugate: The "biological missile" for targeted cancer therapy [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1):93
- [13] Labrijn A F, Janmaat M L, Reichert J M, et al. Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2019, 18(8): 585-608.
- [14] Si Lim S J, Grupp S A, Dinofia A M. Tisagenlecleucel for treatment of children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatric Blood & Cancer, 2021, 68(9): e29123.
- [15] Esfandiari A, Cassidy S, Webster R M. Bispecific antibodies in oncology[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2022, 21(6): 411-412.
- [16] Maakaron J E, Hu M, El Juridi N. Chimeric antigen receptor T cell therapy for cancer: Clinical applications and practical considerations[J]. British Medical Journal, 2022, 378: e068956.
- [17] Chester C, Sanmamed M F, Wang J, et al. Immunotherapy targeting 4-1BB: Mechanistic rationale, clinical results, and future strategies[J]. Blood, 2018, 131(1): 49-57.
- [18] Hinner M J, Aiba R S B, Jaquin T J, et al. Tumor-localized costimulatory T-cell engagement by the 4-1BB/HER2 bispecific antibody-anticalin fusion PRS-343[J]. Clinical Cancer Research, 2019, 25(19): 5878-5889.
- [19] Claus C, Ferrara C, Xu W, et al. Tumor-targeted 4-1BB agonists for combination with T cell bispecific antibody

- ies as off-the-shelf therapy[J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(496): eaav5989.
- [20] Lakins M A, Koers A, Giambalvo R, et al. FS222, a CD137/PD-L1 Tetraivalent bispecific antibody, exhibits low toxicity and antitumor activity in colorectal cancer models[J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, 26(15): 4154-4167.
- [21] Wang Y T, Ji W D, Jiao H M, et al. Targeting 4-1BB for tumor immunotherapy from bench to bedside[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 975926.
- [22] Kim A M J, Nemeth M R, Lim S O. 4-1BB: A promising target for cancer immunotherapy [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 968360.
- [23] Overman M J, McDermott R, Leach J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [24] Andre T, Shiu K K, Kim T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [25] Weng J, Li S, Zhu Z, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1):1-28.
- [26] Ramos-Casals M, Brahmer J R, Callahan M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020, 6(1): 38.

Development trends of global antineoplastic antibody

ZHANG Weiwei¹, GUAN Tong¹, XU Li², LI Chunying^{1*}

1. Peking University Health Science Library, Beijing 100191, China

2. Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China

Abstract Immune checkpoint antibody drugs have opened up a new era in the field of tumor treatment since the 20th century. In 2021, the global market share of antitumor monoclonal antibody drugs has reached 62 billion US dollars. In recent years, domestic enterprises have also accelerated their development in this field. However, a big gap still exists between these enterprises and international pharmaceutical giants. In this context, it is of vital significance to fully grasp the international research and development trends and the panorama of the R&D pipeline. The research topics of core articles in this research field in the past 10 years were analyzed, and the development trend of the field was revealed through the evolution of the research topics. Seven active research directions were identified. In-depth analysis of specific research directions was carried out through further data mining from professional databases and institutional websites. Comprehensive analysis indicated that three directions including the efficacy and safety surveillance of marketed antibody drugs and drug combination, new antibody drugs such as bispecific antibodies and antibody-drug conjugates, and new targets represented by 4-1BB have been the research hotspots and focuses in recent years. Adverse event monitoring of marketed drugs should be strengthened, and efforts should be stepped up to support the research and development of new antibody drugs.

Keywords immunotherapy; monoclonal antibody; antineoplastic agents; bispecific antibody; antibody-drug conjugate ●



(责任编辑 徐丽娇)