

肺癌抗体偶联药物研究进展

杨勐航, 周彩存*

同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433

摘要 抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)兼有传统化疗药物的强大杀伤作用和抗体药物的精确靶向性,为解决肺癌治疗困境带来新的希望。概述了ADC的作用机制,介绍了ADC药物在肺癌中的临床研究进展,分析了ADC在肺癌中应用的挑战,展望了ADC在肺癌中的发展方向和应用前景。

关键词 肺癌;抗体偶联药物;精准治疗

肺癌是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,中国肺癌的发病率和死亡率居高不下,并呈逐年上升趋势^[1-2]。根据病理类型,肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),晚期NSCLC患者5年生存率低于15%;而SCLC恶性程度比NSCLC更高,晚期SCLC患者中位生存期仅10个月^[3-5]。近年来,基于化疗、靶向治疗和免疫治疗的综合治疗模式在很大程度上提升了晚期肺癌的疗效,为患者带来相对持久的获益。但现有方案均不可避免地会出现耐药,导致肿瘤进展。目前,晚期肺癌的二线治疗方案仍以化疗药物为基础,全身毒副反应明显,患者生存获益也十分有限,因此寻找替代治疗方法的需求十分迫切。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)是近年来出现并快速发展的新型抗肿瘤药物,兼具传统化疗药物的强大杀伤效应及抗体药物

的肿瘤靶向性,为解决肺癌耐药后的治疗困境带来新的希望。ADC由3个关键组分构成,即细胞毒性药物(有效载荷, payload)、特异性结合肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体以及将二者偶联的连接子(linker)^[6]。ADC药物进入机体后,抗体与表达相应抗原的肿瘤靶细胞特异性结合,通过内吞被肿瘤内化,之后在溶酶体蛋白或低pH作用下降解,细胞毒性药物在胞内以高效活性形式被释放,通过破坏微管蛋白或DNA等途径对肿瘤细胞进行有效杀伤。由于ADC药物具有“减毒增效”的巨大优势,使其成为抗癌药物研发的热点。自第一个ADC药物吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)于2000年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准,截至2023年1月,全球共有15款ADC药物获批用于血液系统肿瘤和实体瘤。ADC应用于肺癌的临床研究已取得一定突破进展,2022年8月11日,美国FDA批准首款靶向HER2的ADC药物DS-8201用于经治

收稿日期:2023-07-28;修回日期:2023-08-29

作者简介:杨勐航,副主任医师,研究方向为肺癌的临床与基础,电子信箱:yangmenghang@tongji.edu.cn;周彩存(通信作者),主任医师、教授,研究方向为肺癌的早期诊断与综合治疗,肺癌的临床、基础与转化,电子信箱:caicunzhou@163.com

引用格式:杨勐航,周彩存. 肺癌抗体偶联药物研究进展[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 43-51; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.006

NSCLC, 开启了ADC在肺癌领域的新纪元。本文综述ADC的作用机制、ADC在肺癌中的临床研究进展, 分析ADC在肺癌应用中面临的挑战等。

1 ADC的作用机制

ADC进入血液循环后, 发挥活性的首要条件是具备足够的肿瘤穿透力。虽然ADC能够通过被动扩散的方式到达靶标癌细胞, 但单克隆抗体通常为大分子, 在穿越肿瘤脉管系统和肿瘤基质时被动扩散能力有限^[7], 导致最终只有少部分ADC能够真正结合肿瘤细胞。因此早期研发的ADC药物主要针对血液系统肿瘤。为了将ADC药物更好运用于实体瘤, 国内外学者积极探索通过去除Fc片段来使抗体微型化, 不仅保留了高亲和力和特异性, 而且更容易穿透血管进入实体瘤, 从而大大提高了对实体瘤的杀伤效果^[8]。ADC发挥活性的第2个关键步骤为靶结合, 即ADC通过特异性单克隆抗体与癌细胞表面的靶抗原结合。为了降低脱靶毒性, 靶抗原应仅表达或主要表达在肿瘤细胞中, 而在正常组织中不表达或很少。例如, 肿瘤组织中HER2的表达大约高出正常细胞100倍, 靶向HER2的单克隆抗体能够极大降低脱靶效应^[9]。当前大多数ADC药物是基于IgG1结构开发的^[10], 与其他亚类的抗体相比, IgG1具有较高的血清溶解度、长血清半衰期和高Fc γ 受体亲和力。ADC与肿瘤细胞表达的靶抗原结合, 形成ADC-抗原复合物, 后者通过内吞作用进入靶细胞内部形成内体, 内体与溶酶体融合, 导致细胞毒性药物释放, 发挥对肿瘤的杀伤作用。

除了对表达目标靶抗原的肿瘤细胞产生杀伤作用外, 某些ADC药物对邻近的、靶抗原阴性的肿瘤细胞也会施加细胞毒性作用, 即ADC药物的旁观者效应(bystander effect)^[11-13]。旁观者效应主要通过以下2种方式实现: 其一, 由于肿瘤微环境中低pH和高活性蛋白酶的特性, 携带可裂解连接子的ADC可以在进入细胞前将细胞毒性药物提前释放至肿瘤微环境中; 其二, 内化进入细胞内的ADC会在溶酶体作用下迅速解偶联, 胞内游离的细胞毒

性药物会通过被动扩散的方式到达邻近癌细胞, 产生杀伤效应。而含有不可裂解连接子的ADC, 其与溶酶体融合后连接子依然保持附着于单克隆抗体, 从而将细胞毒性药物滞留在靶细胞中, 因此不会引起旁观者效应。

2 肺癌ADC研究进展

2.1 ADC治疗NSCLC

2.1.1 靶向HER2的ADC

HER2是一种酪氨酸激酶受体, 属于表皮生长因子受体(EGFR)家族^[14]。HER2已是乳腺癌、胃癌的既有成药靶点。HER2在肺癌中的变异按发生率由高到低依次为过表达、突变和扩增^[15]。

Trastuzumab Emtansine (T-DM1) 由HER2单克隆抗体曲妥珠单抗、不可裂解的硫醚连接子以及微管抑制剂有效载荷DM1(emtansine)构成^[16], 是首个获FDA批准用于晚期HER2阳性乳腺癌的ADC (2013年), 也是第一个在晚期HER2阳性NSCLC中开展临床试验的ADC。在一项II期篮子试验中, 使用T-DM1治疗HER2阳性晚期NSCLC, 中位治疗线数为2, 客观缓解率(ORR)为44%, 中位无进展生存期(mPFS)为5个月^[17]。随后, 同一研究团队开展了另一项II期研究, 纳入更多HER2扩增或突变的转移性NSCLC患者, 中位治疗线数为2, 结果发现T-DM1治疗的ORR为51%, 中位PFS为5个月^[18]。尽管目前T-DM1尚未获批NSCLC适应证, 但已被美国国立综合癌症网络发布的指南作为2A类推荐用于HER2突变阳性的经治晚期NSCLC。

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201) 是一种靶向HER2的新型ADC药物, 由曲妥珠单抗、可裂解连接子和拓扑异构酶I抑制剂德鲁替康(deruxtecan)组成^[19]。T-DXd具有强大的穿透力, 且含有可裂解连接子, 能够充分发挥旁观者效应, 杀伤肿瘤细胞。T-DXd于2022年8月获得FDA的加速批准, 用于治疗HER2突变、经治的NSCLC患者, 成为首个被批准上市的肺癌ADC药物。T-DXd的快速获批得益于II期DESTINY-Lung01临

床研究(中位既往治疗线数为2)的结果:在HER2突变队列中(91例),ORR为55%,疾病控制率(DCR)为92%,中位缓解持续时间(mDOR)为9.3个月,mPFS为8.2个月,中位总生存期(mOS)为17.8个月;而HER2过表达队列(49例)的ORR为24.5%,DCR为69.4%,mPFS为5.4个月,且ORR不随HER2表达水平的升高而提升^[20]。可见T-DXd对HER2突变的晚期NSCLC疗效更佳。T-DXd的安全性总体可控,但值得注意的是,26%的患者发生与药物相关的间质性肺炎(ILD),并报告有2例ILD相关性死亡,因此在用药过程中应密切监测ILD的发生^[21]。

2.1.2 靶向HER3的ADC

HER3是EGFR家族的另一成员,在多种实体瘤中均有表达,83%的NSCLC表达HER3,使其成为肺癌ADC的重要靶点^[22]。Patritumab Deruxtecan(HER3-DXd,U3-1402)由人源化HER3单克隆抗体Patritumab、可裂解的四肽连接子以及拓扑异构酶I抑制剂有效载荷构成^[23]。在一项I期临床研究中,共有56例晚期NSCLC患者入组,所有患者均为奥西替尼耐药或第一代、第二代EGFR-TKI治疗后进展且无T790M突变,研究结果显示:HER3-DXd单药治疗的ORR为25%,mDOR为7个月,3级以上不良事件主要为血液学毒性,包括血小板减少和中性粒细胞减少^[24]。基于以上结果,HER3-DXd可能更加适合于三代TKI耐药及第一代、第二代TKI耐药后无T790M突变的NSCLC患者。

2.1.3 靶向TROP2的ADC

滋养层细胞表面抗原2(TROP2)是一种跨膜糖蛋白钙信号转导子,介导肿瘤生长和转移^[25]。TROP2在64%的肺腺癌、75%的肺鳞癌及18%神经内分泌瘤中高表达,并预示较差预后^[26]。

Datopotamab Deruxtecan(Dato-DXd,DS-1062)由TROP2靶向的单克隆抗体、可裂解的四肽连接子和有效载荷强效拓扑异构酶抑制剂构成^[27]。I期TROPION-PanTumor01临床研究纳入了175例经治的NSCLC患者,中位既往治疗线数为3,在剂量扩增队列中3组患者分别以4、6和8 mg/kg的剂量每3周接受一次Dato-DXd治疗,3组患者对应的

ORR分别为23%、21%和25%,DCR分别为79%、75%和79%^[28]。值得注意的是,在34名驱动基因阳性的患者中(其中29人为EGFR突变),ORR为35%,mDOR为9.5个月,疗效显著优于总人群,提示Dato-DXd可能是驱动基因阳性NSCLC患者后线治疗的有效方案。Dato-DXd所报告的常见不良反应主要包括恶心、口腔炎,主要为1~2级。另有48%的患者出现3级及以上不良反应,其中最常见的是呼吸困难(5%)。9%的受试者出现治疗相关的ILD,大多数ILD病例发生在8 mg/kg组,11%的受试者因治疗相关不良事件停止治疗。

Sacituzumab Govitecan(SG,IMMU-132)是另一种靶向TROP2的ADC,由抗TROP2单克隆抗体、伊立替康活性代谢产物SN-38和可裂解连接子组成^[29]。I/II期IMMU-132-01试验纳入了495例难治性转移性癌症患者,在54例NSCLC患者中(中位既往治疗线数为3),ORR为16.7%,mPFS为4.4个月,mOS为7.3个月^[30]。其他I/II期临床研究正在进行中,旨在评估IMMU-132联合免疫检查点抑制剂对NSCLC的治疗效果。

2.1.4 靶向c-MET的ADC

c-MET是间质表皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor, MET)基因编码的受体酪氨酸蛋白激酶,被肝细胞生长因子激活,参与组织修复等功能^[31]。当MET突变、扩增或过度表达时,细胞生长不受控制,从而导致肿瘤发生。Telisotuzumab Vedotin(Teliso-V, ABBV-399)由抗人源化c-MET单克隆抗体ABT-700、可裂解的缬氨酸-瓜氨酸连接子和微管蛋白抑制剂MMAE有效载荷共同构成^[32]。I期临床研究纳入了16例c-MET过表达的NSCLC患者(中位既往治疗线数为4),经ABBV-399治疗后ORR为19%,mPFS为5.7个月,17%的患者发生3级及以上不良反应,包括肺炎、低钠血症、贫血等^[33]。进一步探索ABBV-399二线或三线治疗不同c-MET表达水平的NSCLC的II期研究显示,在EGFR野生型非鳞NSCLC患者中,c-MET高表达组ORR为53.8%,c-MET中等表达组ORR为25.0%^[34]。目前尚在进行中的临床研究包括ABBV-399与奥西替尼联合用于经治c-MET过表达

NSCLC的I期临床研究以及 ABBV-399 单药用于经治 c-MET 过表达 NSCLC 的 III 期临床研究。

2.2 ADC 治疗 SCLC

2.2.1 靶向 DLL3 的 ADC

DLL3 是 NOTCH 信号通路中关键配体之一,在正常组织呈低表达,而在超过 80% 的 SCLC 中表达阳性^[35]。Rovalpituzumab Teserine (Rova-T) 是针对 DLL3 设计的 ADC 药物,由 DLL3 单克隆抗体、蛋白酶可裂解连接子和有效载荷 DNA 损伤性细胞毒性药物吡咯并苯并二氮杂二聚体构成^[36]。然而,Rova-T 在 SCLC 临床研究中的结果却不尽人意。I 期临床研究表明,SCLC 一线治疗在含铂化疗基础上加入 Rova-T 未能实现 OS 或 PFS 获益。进一步的 III 期临床研究(TAHOE)对比 Rova-T 和拓扑替康二线治疗 DLL3 高表达 SCLC 的疗效,Rova-T 组的 mOS 比标准二线化疗组更短,分别为 6.3 个月和 8.6 个月^[37]。除了非常有限的疗效外,Rova-T 还面临着严重不良反应的挑战,胸腔积液发生率接近 30%。唯一观察到较好疗效的临床研究是 Rova-T 联合纳武利尤单抗±小剂量伊匹木单抗治疗既往治疗失败的广泛期 SCLC,在该研究中,Rova-T 治疗的 ORR 为 30%,中位 PFS 为 4.2 个月,中位 OS 为 7.4 个月,但 3 级及以上不良反应高达 64%,治疗相关死亡率为 7.1%^[38],该研究被提前终止。

2.2.2 靶向 CD56 的 ADC

CD56 作为神经内分泌肿瘤标志物,几乎在所有 SCLC 中均有表达。以 CD56 为靶点的 ADC 药物 Lorvotuzumab Mertansine (LM, IMG901) 由抗 CD56 单抗、可裂解的连接子和 DM1 有效载荷构成^[39]。在 I/II 期研究中对比了 LM 联合化疗与标准化疗一线治疗广泛期 SCLC 患者的疗效。然而,研究结果显示 LM 联合化疗的疗效并不优于标准化疗^[40]。值得注意的是,LM 在临床研究中 3~4 级不良事件发生率在 70% 以上,其安全性有待进一步优化提升。

2.2.3 靶向 TROP2 的 ADC

Sacituzumab Govitecan (SG, IMMU-132) 在 SCLC 中也有一定的研究。I/II 期研究纳入了 62 例复发/难治性的广泛期 SCLC 患者,IMMU-132 后线治疗的 ORR 为 17.7%,mDOR 和 mOS 分别为 5.7 个

月和 7.1 个月,3 级及以上不良事件主要包括中性粒细胞减少(34%)、疲劳(13%)、腹泻(9%)和贫血(6%)^[41]。该研究初步提示 IMMU-132 可以作为经治广泛期 SCLC 安全有效的后线备选治疗方案,但仍需进一步论证。

ADC 药物在肺癌中的主要临床研究见表 1。

3 肺癌 ADC 面临的挑战

3.1 复杂的药代动力学

ADC 通过静脉输注给药后,体循环中可能存在 3 种主要形式,即完整的 ADC、裸抗体和游离细胞毒性药物^[42]。由于 ADC 经历了靶向结合、清除和解偶联等过程,这 3 种形式的比例会发生动态变化。在 ADC 的典型药代动力学特征中,偶联的 ADC 和裸抗体的浓度会随着 ADC 的内化和抗体清除而持续降低^[43]。影响抗体清除的因素包括单核吞噬细胞系统和 Fc 受体 (FcRn) 介导的再循环^[44]。通过与内吞的 ADC 高亲和力结合,FcRn 将 ADC 输出到细胞外区室进行循环利用。因此,与传统小分子药物相比,ADC 药物通常具有更长的半衰期。ADC 释放出的游离细胞毒性药物主要在肝脏中代谢,并通过肾脏(尿液)或粪便排出体外,可能受到药物间相互作用和不同患者肝肾功能差异的影响^[45]。上述这些因素加上不同患者之间的高度变异性,导致难以建立相应的药物代谢动力学和药效学模型描绘 ADC 的临床特征来协助设计新的 ADC 药物。

3.2 毒副作用

FDA 批准的 15 种 ADC 药物中,最常见的严重不良反应(3 级及以上)是血液系统毒性^[46]。血液系统毒性、肝毒性和胃肠道反应可能与细胞毒性药物过早释放到血液循环中有关。此外,ADC 的抗体部分引起的免疫反应可能会导致继发性损伤,从而引起肾毒性^[47]。尤其应当注意的是,ADC 治疗期间潜在的肺毒性(如 ILD),特别是在靶向 HER2 的 ADC(T-DM1 和 DS-8201)的临床试验中,有数例死亡病例被报道与 ILD 相关^[48-49]。然而,引起 ILD 的详细作用机制仍不清楚,有报道提示可能与健康肺

表1 ADC药物在肺癌中的主要临床研究

ADC药物	靶点	有效载荷	NCT识别号	研究阶段	样本量(n)	客观缓解率(ORR)	3级及以上不良事件	
非小细胞肺癌(NSCLC)	HER2	微管抑制剂	NCT02675829 (Basket)	II	18	44%	贫血(6%)	
			NCT02675829	II	48	51%	贫血(2%)、血小板减少(2%)	
	HER2	拓扑异构酶1抑制剂	NCT03505710 (DESTINY-Lung01)	II	91	55%	—	
			NCT04644237 (DESTINY-Lung02)	II	49	24.5%	间质性肺炎(6.1%), 5级	
	HER3	拓扑异构酶1抑制剂	NCT03260491	I	49	25%	血小板减少(28%)、中性粒细胞减少(19%)、疲劳(9%)、间质性肺炎(5.3%)	
	TROP2	拓扑异构酶1抑制剂	NCT01631552	Ib	54	17%	中性粒细胞减少(28%)、腹泻(7%)、恶心(7%)、疲劳(6%)、粒细胞缺乏伴发热(4%)	
TROP2	拓扑异构酶1抑制剂	NCT03401385	I	159	23%(4 mg/kg) 21%(6 mg/kg) 25%(8 mg/kg)	恶心、口腔炎、疲劳、呕吐、食欲下降、便秘、输液相关反应、间质性肺炎		
小细胞肺癌(SCLC)	c-MET	抗有丝分裂剂	NCT02099058	I	16	19%	疲劳、贫血、中性粒细胞减少、低白蛋白血症(均4%)	
			DNA损伤性细胞毒性药物	NCT03026166	I/II	42	总体:30% 队列1:27.6% 队列2:36.4%	贫血(21%)
				NCT03061812	III	148	—	血小板减少(9%)、贫血(7%)、呼吸困难(7%)
	DLL3	DNA损伤性细胞毒性药物	NCT03033511	III	748	10%	血小板减少(9%)、光敏反应(4%)、胸腔积液(4%)	
			CD56	微管抑制剂	NCT01237678	I/II	33	—
	TROP2	拓扑异构酶1抑制剂	NCT01631552	I	62	17.7%	中性粒细胞减少(28.9%)、腹泻(7.9%)	

细胞对ADC的不良摄取和ADC释放的游离有效载荷有关^[50]。由于肺部血流丰富,药物滞留时间长,ADC的不良摄取和血液中的游离有效负载最常发生在肺部,从而诱发ILD。因此,ADC用药期间应密切监测并预防不良反应,发现不良反应后及时给予支持治疗,同时也需要对下一代ADC进行相应的优化,以尽量减少相关副作用。

3.3 靶向结合及有效载荷释放效率有待提升

与传统的细胞毒性药物相比,ADC的分子量较大,药物渗入肿瘤的效率因此受限,有效载荷的递送效率低下、药物杀伤效力不足,均会影响ADC的疗效^[51]。对于ADC药物,有效载荷的递送取决于抗原依赖性内吞作用和抗原非依赖性胞饮作用,二者均是ADC-抗原复合物内化的重要途径。内化

后的 ADC-抗原复合物将被转运至内体或溶酶体以释放有效载荷。携带酸性可裂解连接子的 ADC 很可能在早期内体中释放有效载荷,对于需要特定蛋白酶的 ADC,有效载荷的释放则发生在晚期内体或溶酶体中。无论有效载荷释放途径如何,某些 ADC 都具有旁观者效应,可以杀伤周围不表达靶抗原的癌细胞。旁观者效应要求有效载荷能够顺利穿过细胞膜,被动扩散至周围肿瘤细胞^[52]。因此,在设计 ADC 时优先选择非极性的有效载荷,因为极性分子更有可能保留在细胞中。

3.4 耐药性

耐药性是 ADC 面临的另一个重要挑战。ADC 进入体内后药物作用机制较为复杂,相应的耐药机制也尚未得到充分论证。目前的证据表明,肿瘤可以通过多种方式逃避 ADC 的杀伤作用,如对有效载荷化疗药物产生耐药、自发减少特异性抗原的表达、药物内吞和向溶酶体运输失调、抑制 ADC 胞内转递以及药物外排泵上调等^[53]。一些临床前研究证实了上述可能的 ADC 耐药机制,如长期暴露于 HER2 靶向 ADC,乳腺癌细胞系 HER2 受体的表达会相应减少,溶酶体酸化减弱,从而减缓蛋白质降解和代谢过程^[54]。ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白在细胞毒性药物的输出过程中扮演重要角色^[55],ADC 中常用的有效载荷(如 MMAE、MMAF 和 calicheamicin),可以通过 ABC 转运蛋白输出到肿瘤细胞外,从而使肿瘤产生耐药性^[56]。由于 ADC 的临床应用时间相对不长,其耐药机制以及克服耐药的策略还有待进一步探索。

4 肺癌 ADC 展望

为提升疗效及解决 ADC 耐药问题,ADC 与免疫检查点抑制剂(ICIs)、抗血管生成药物等的联合疗法的探索正在进行中,旨在通过改变肿瘤微环境,增强 ADC 与肿瘤的特异性识别、提高免疫效应器功能 ADC 的细胞毒作用,有望延缓耐药进程。尤其是 ADC 与 ICIs 联合应用,有望提升免疫治疗的获益,为患者提供更加安全、有效的治疗方案。TROPION-Lung02 是一项探索 Dato-DXd 联合帕博

利珠单抗(二联)或 Dato-DXd 联合帕博利珠单抗及含铂化疗(三联)治疗驱动基因阴性晚期 NSCLC 的 I 期研究,2023 年美国临床肿瘤学会(ASCO)最新数据显示,在纳入的 136 例患者中,Dato-DXd 二联和三联方案用于任何治疗线数人群的 ORR 分别为 38% 和 49%,而在初治人群中疗效更优,二联和三联方案一线治疗的 ORR 分别为 50% 和 57%^[57]。此外,Dato-DXd 联合方案的安全性良好,该研究论证了 Dato-DXd 联合 ICIs 用于晚期 NSCLC 一线治疗的潜力。III 期 TROPION-Lung07 和 TROPION-Lung08 研究则进一步探索 Dato-DXd 联合帕博利珠单抗在 PD-L1 低表达或高表达的驱动基因阴性晚期 NSCLC 一线治疗疗效,而 III 期 AVANZAR 研究正在探索一线 Dato-DXd+度伐利尤单抗±化疗对未选择 PD-L1 表达水平驱动基因阴性晚期 NSCLC 的疗效。相信随着这些 ADC 联合方案研究结果的公布,将进一步优化晚期 NSCLC 治疗格局,为临床带来更丰富的选择。

在抗体偶联技术的不断发展下,ADC 药物的潜力被逐渐开掘,ADC 药物的研发也迎来新机遇。肿瘤抗原靶点、单克隆抗体、连接子及有效载荷是影响 ADC 药物疗效和安全性的关键因素,针对以上 4 个关键因素进行设计及改良,有望开发出具有低毒、高效、强靶向性特征的下一代 ADC。目前肺癌领域中有效的抗原靶点较少,许多在肺癌中高表达或对肺癌具有高驱动性的靶蛋白尚未被开发应用于 ADC。研究表明,突变蛋白较野生型蛋白具有更高的泛素化水平,更容易被内化和降解^[58],提示使用 ADC 靶向致癌突变蛋白(如 EGFR 突变体)可能会带来更加显著的临床反应,最大限度地提高 ADC 治疗的肿瘤特异性。双靶点 ADC(包括识别同一抗原的 2 个不同表位或识别 2 个不同抗原)可以提升药物对肿瘤的特异性,减少毒副作用,并提高 ADC 内化效率以提升疗效^[59-60],双靶点 ADC(靶向 HER2 和 LAMP-3)已经在临床前模型中显示出更好的溶酶体聚集和载荷传递^[61],推动双特异性抗体的 ADC 药物研发将是未来一大趋势。双有效载荷 ADC 的研发也在进行中,即在 ADC 中偶联 2 种作用机制独立的有效载荷,通过合

理的方式让2个协同有效载荷发挥作用,以提供更高效的细胞毒作用,减缓ADC耐药进程,例如含有MMAE和MMAF这2种有效载荷的HER2靶向ADC,在动物模型中表现出较好的疗效^[62]。同时,通过新药研发利器PROTAC技术,利用泛素-蛋白酶系统对靶蛋白进行降解,获得兼具稳定与灵敏的连接子,其在血液中保持稳定,而在靶细胞内迅速裂解释放。此外,ADC有效载荷的设计已不再局限于细胞毒性药物,搭载新型有效载荷(如放射性核素、细胞凋亡诱导剂、免疫调节剂)的ADC药物也在研发当中。

随着精准医学的发展和技术的迭代更新,具有高效力和高特异性的ADC药物开启了肺癌治疗新篇章,期待在肺癌ADC研发领域有更多技术突破,为广大肺癌患者带来更为有效、安全的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Oliver A L. Lung cancer: Epidemiology and screening[J]. Surgical Clinics of North America, 2022, 102(3): 335-344.
- [3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(1): 39-51.
- [4] Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, et al. Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments[J]. The Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
- [5] Lu T, Yang X, Huang Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades[J]. Cancer Management and Research, 2019, 11: 943-953.
- [6] Hafeez U, Parakh S, Gan H K, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Molecules, 2020, 25(20): 4764.
- [7] Matsumura Y. Cancer stromal targeting therapy to overcome the pitfall of EPR effect[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2020, 154: 142-150.
- [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] Yan M, Schwaederle M, Arguello D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: Review of results from 37992 patients[J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2015, 34(1): 157-164.
- [10] Glover Z K, Weckslar A, Aryal B, et al. Physicochemical and biological impact of metal-catalyzed oxidation of IgG1 monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates via reactive oxygen species[J]. MAbs, 2022, 14(1): 2122957.
- [11] Giugliano F, Corti C, Tarantino P, et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: Fact or fiction?[J]. Current Oncology Reports, 2022, 24(7): 809-817.
- [12] Ogitali Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity[J]. Cancer Science, 2016, 107(7): 1039-1046.
- [13] Staudacher A H, Brown M P. Antibody drug conjugates and bystander killing: Is antigen-dependent internalisation required?[J]. British Journal of Cancer, 2017, 117(12): 1736-1742.
- [14] Oh D Y, Bang Y J. HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2020, 17(1): 33-48.
- [15] Cocco E, Lopez S, Santin A D, et al. Prevalence and role of HER2 mutations in cancer[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2019, 199: 188-196.
- [16] García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Trastuzumab emtansine: Mechanisms of action and resistance, clinical progress, and beyond[J]. Trends in Cancer, 2020, 6(2): 130-146.
- [17] Li B T, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: Results from a Phase II basket trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(24): 2532-2537.
- [18] Li B T, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers[J]. Cancer Discovery, 2020, 10(5): 674-687.
- [19] Wolska-Washer A, Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer[J]. Drug Safety, 2019, 42(2): 295-314.
- [20] Li B T, Smit E F, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2022, 386(3): 241-251.
- [21] Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): A glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations[J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 100260.
- [22] Yonesaka K. HER2-/HER3-targeting antibody-drug conjugates for treating lung and colorectal cancers resistant to EGFR inhibitors[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(5): 1047.

- [23] Koyama K, Ishikawa H, Abe M, et al. Patritumab derux-tecan (HER3-DXd), a novel HER3 directed antibody drug conjugate, exhibits in vitro activity against breast cancer cells expressing HER3 mutations with and without HER2 overexpression[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0267027.
- [24] Jänne P A, Baik C, Su W C, et al. Efficacy and safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discovery*, 2022, 12(1): 74-89.
- [25] Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: Regulation and clinical/therapeutic implications[J]. *Genes Cancer*, 2015, 6(3-4): 84-105.
- [26] Liu X, Deng J, Yuan Y, et al. Advances in Trop2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast cancer[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 239: 108296.
- [27] Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab Deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2021, 20(12): 2329-2340.
- [28] Spira A, Lisberg A, Sands J, et al. OA03.03 Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062), a TROP2 A DC, in patients with advanced NSCLC: Updated results of TROPION-PanTumor01 phase 1 study[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(3): S106-S107.
- [29] Syed Y Y. Sacituzumab Govitecan: First approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(10): 1019-1025.
- [30] Heist R S, Guarino M J, Masters G, et al. Therapy of advanced non-small-cell lung cancer with an SN-38-Anti-Trop-2 drug conjugate, Sacituzumab Govitecan[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(24): 2790-2797.
- [31] Park K C, Richardson D R. The c-MET oncoprotein: Function, mechanisms of degradation and its targeting by novel anti-cancer agents[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2020, 1864(10): 129650.
- [32] Wang J, Anderson M G, Oleksijew A, et al. ABBV-399, a c-Met antibody-drug conjugate that targets both MET-amplified and c-Met-overexpressing tumors, irrespective of MET pathway dependence[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(4): 992-1000.
- [33] Strickler J H, Weekes C D, Nemunaitis J, et al. First-in-Human Phase I, dose-escalation and -expansion study of telisotuzumab vedotin, an antibody-drug conjugate targeting c-Met, in patients with advanced solid tumors[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(33): 3298-3306.
- [34] Camidge D R, Moiseenko F, Cicin I, et al. OA15 Telisotuzumab Vedotin (teliso-v) monotherapy in patients with previously treated c-Met+ advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(10): S875.
- [35] Owen D H, Giffin M J, Bailis J M, et al. DLL3: An emerging target in small cell lung cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019, 12(1): 61.
- [36] Rudin C M, Pietanza M C, Bauer T M, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: A first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study[J]. *Lancet Oncology*, 2017, 18(1): 42-51.
- [37] Blackhall F, Jao K, Greillier L, et al. Efficacy and safety of Rovalpituzumab Tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3-High SCLC: Results from the phase 3 TAHOE study[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(9): 1547-1558.
- [38] Malhotra J, Nikolinakos P, Leal T, et al. A phase 1-2 study of Rovalpituzumab Tesirine in combination with Nivolumab plus or Minus Ipilimumab in patients with previously treated extensive-stage SCLC[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(9): 1559-1569.
- [39] Whiteman K R, Johnson H A, Mayo M F, et al. Lorvotuzumab mertansine, a CD56-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against small cell lung cancer in human xenograft models[J]. *MAbs*, 2014, 6(2): 556-566.
- [40] Socinski M A, Kaye F J, Spigel D R, et al. Phase 1/2 study of the CD56-targeting antibody-drug conjugate Lorvotuzumab Mertansine (IMGN901) in combination with Carboplatin/Etoposide in small-cell lung cancer patients with extensive-stage disease[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2017, 18(1): 68-76.
- [41] Bardia A, Messersmith W A, Kio E A, et al. Sacituzumab govitecan, a trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: Final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial[J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32(6): 746-756.
- [42] Guo J, Kumar S, Chipley M, et al. Characterization and higher-order structure assessment of an interchain cysteine-based ADC: Impact of drug loading and distribution on the mechanism of aggregation[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2016, 27(3): 604-615.
- [43] Malik P, Phipps C, Edginton A, et al. Pharmacokinetic considerations for antibody-drug conjugates against cancer[J]. *Pharmaceutical Research*, 2017, 34(12): 2579-2595.
- [44] Hamblett K J, Le T, Rock B M, et al. Altering antibody-drug conjugate binding to the neonatal Fc receptor impacts efficacy and tolerability[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2016, 13(7): 2387-2396.
- [45] Khera E, Thurber G M. Pharmacokinetic and immunological considerations for expanding the therapeutic window of next-generation antibody-drug conjugates[J]. *BioDrugs*, 2018, 32(5): 465-480.
- [46] Mahalingaiah P K, Ciurlionis R, Durbin K R, et al. Potential mechanisms of target-independent uptake and toxicity of antibody-drug conjugates[J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2019, 200: 110-125.

- [47] Mecklenburg L. A brief introduction to antibody–drug conjugates for toxicologic pathologists[J]. *Toxicologic Pathology*, 2018, 46(7): 746–752.
- [48] Hackshaw M D, Danysh H E, Singh J, et al. Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2–targeting therapy for HER2–positive metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2020, 183(1): 23–39.
- [49] Abuhelwa Z, Alloghbi A, Alqahtani A, et al. Trastuzumab Deruxtecan–induced interstitial lung disease/pneumonitis in ERBB2–positive advanced solid malignancies: A systematic review[J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 979–987.
- [50] Tarantino P, Modi S, Tolaney S M, et al. Interstitial lung disease induced by anti–ERBB2 antibody–drug conjugates: A review[J]. *JAMA Oncology*, 2021, 7(12): 1873–1881.
- [51] Jin Y, Schladetsch M A, Huang X, et al. Stepping forward in antibody–drug conjugate development[J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2022, 229: 107917.
- [52] Singh A P, Shah D K. A "Dual" cell–level systems PK–PD model to characterize the bystander effect of ADC [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 108(7): 2465–2475.
- [53] Abelman R O, Wu B, Spring L M, et al. Mechanisms of resistance to antibody–drug conjugates[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4).
- [54] Irie H, Kawabata R, Fujioka Y, et al. Acquired resistance to trastuzumab/pertuzumab or to T–DM1 in vivo can be overcome by HER2 kinase inhibition with TAS0728[J]. *Cancer Science*, 2020, 111(6): 2123–2131.
- [55] Sipos G, Kuchler K. Fungal ATP–binding cassette (ABC) transporters in drug resistance & detoxification [J]. *Current Drug Targets*, 2006, 7(4): 471–481.
- [56] Buongervino S, Lane M V, Garrigan E, et al. Antibody–drug conjugate efficacy in neuroblastoma: Role of payload, resistance mechanisms, target density, and antibody internalization[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2021, 20(11): 2228–2239.
- [57] Goto Y, Su W C, Levy B P, et al. TROPION–Lung02: Datopotamab deruxtecan(Dato–DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt–CT) in advanced non–small cell lung cancer[C]//ASCO Annual Meeting 2023. Chicago: American Society of Clinical Oncology, 2023.
- [58] Lee Y T, Tan Y J, Oon C E. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 834: 188–196.
- [59] Andreev J, Thambi N, Perez Bay A E, et al. Bispecific antibodies and antibody–drug conjugates (ADCs) bridging HER2 and prolactin receptor improve efficacy of HER2 ADCs[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2017, 16(4): 681–693.
- [60] 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.
- [61] de Goeij B E, Vink T, Ten N H, et al. Efficient payload delivery by a bispecific antibody–drug conjugate targeting HER2 and CD63[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, 15(11): 2688–2697.
- [62] Yamazaki C M, Yamaguchi A, Anami Y, et al. Antibody–drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3528.

Antibody–drug conjugates in lung cancer: Current research status, challenges and prospects

YANG Menghang, ZHOU Caicun*

Department of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China

Abstract Antibody–drug conjugates (ADC) drugs have both the powerful killing effect of traditional chemotherapy drugs and the precise targeting of antibody drugs, bringing new hope for solving the dilemma of lung cancer treatment. This review article summarized the mechanism of action of antibody–drug conjugates (ADC), introduced the clinical research progress of ADC in lung cancer, analyzed the challenges of ADC application in lung cancer, and looked forward to the development direction and application prospects of ADC in lung cancer.

Keywords lung cancer; antibody–drug conjugates; precision therapy ●



(责任编辑 王丽娜)