

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0161-10

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.01

抗体偶联药物在乳腺癌治疗中的研究进展

赵诗迪^{a,b,c}, 冉然^{a,b,c}, 汪泉方^d, 杭新月^{a,b,c}, 杨谨^{a,b,c}, 杨姣^{a,b,c}

(西安交通大学医学院第一附属医院 a. 癌症中心, b. 精准医学中心, c. 肿瘤内科, d. 药学部, 陕西西安 710061)

[关键词] 乳腺肿瘤; 受体, erbB-2; 临床研究; 抗体偶联药物

[摘要] 抗体偶联药物 (ADC) 是一类治疗乳腺癌的新型靶向药物, 由连接子将化疗药物同单克隆抗体 (单抗) 抗偶联而成, 以单抗作为载体将化疗药物靶向运输至目标肿瘤细胞内发挥抗肿瘤作用。根据 ADC 作用于不同靶点的抗原, 分为靶向人表皮生长因子受体 2 (HER2)、人滋养细胞表面抗原 2 (Trop-2) 及其他分子等类型。目前, 全球范围内已有 3 种 ADC 获批治疗乳腺癌, 除用于 HER2 阳性乳腺癌的曲妥珠单抗-美坦新偶联物 (T-DM1)、曲妥珠单抗-德鲁替康 (T-DXd) 外, 还有可使三阴性乳腺癌 (TNBC) 获益的戈沙妥珠单抗 (SG)。ADC 在 HER2 阳性乳腺癌治疗中疗效显著, 同时在治疗晚期 TNBC 和部分 HER2 低表达的乳腺癌中也取得了重要进展, 为不同乳腺癌分子分型的人群提供了更多选择。

[中图分类号] R736.1; R979.1

[文献标志码] A

Research progress of antibody-drug conjugate in treatment of breast cancer

ZHAO Shi-di^{a,b,c}, RAN Ran^{a,b,c}, WANG Quan-fang^d, HANG Xin-yue^{a,b,c}, YANG Jin^{a,b,c}, YANG Jiao^{a,b,c}

(a. Cancer Center, b. Precision Medicine Center, c. Department of Medical Oncology, d. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an SHAANXI 710061, China)

[KEY WORDS] breast neoplasms; receptor, erbB-2; clinical study; antibody-drug conjugate

[ABSTRACT] Antibody-drug conjugate (ADC), a new type of targeted drugs for breast cancer, is formed by connecting a chemotherapeutic drug with a monoclonal antibody using a linker. The monoclonal antibody is used as a carrier to transport the chemotherapeutic drug to the specific tumor cells, thereby exerting anti-tumor effects. ADCs are classified into human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), human trophoblast surface antigen 2 (Trop-2), and other molecules according to antigens that act on the different target. At present, there are three ADCs approved worldwide for the treatment of breast cancer. In addition to trastuzumab emtansine (T-DM1) and trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for HER2-positive breast cancer, sacituzumab govitecan (SG) is beneficial for triple-negative breast cancer (TNBC). ADCs are effective in the treatment of HER2-positive breast cancer, and also have made important progress in the treatment of advanced TNBC and some HER2 low-expressing breast cancer. These ADCs provide more options for patients with different molecular types of breast cancer.

[收稿日期] 2022-10-03 [接受日期] 2023-09-26

[基金项目] 西安交通大学第一附属医院临床研究重点项目 (XJTU1AF-CRF-2020-006); 吴阶平医学基金会项目 (320.6750.2021-14-8); 北京科创医学发展基金会项目 (KC2021-JF-0167-12)

[作者简介] 赵诗迪, 女, 硕士在读, 主要从事乳腺癌治疗的研究, E-mail: zsd19981220@stu.xjtu.edu.cn

[责任作者] 杨姣, E-mail: jiaojiaolucy@qq.com

乳腺癌是严重威胁世界女性健康的第一大恶性肿瘤。2020 年全球最新癌症数据显示, 乳腺癌新发病例约 230 万例, 首次成为诊断数量最多的癌症类型^[1]。早期乳腺癌虽可行根治性手术, 但仍有 30%~40% 的患者会发展成转移性乳腺癌。对于转移性乳腺癌, 尽管指南有推荐前线的治疗方案, 但患者终将发生耐药; 且乳腺癌异质性强, 即使相同分子亚型接受同种治疗方案的疗效差异较大。因此, 除当前可及的化疗及靶向治疗, 急需新兴疗法改善转移性乳腺癌患者的生存质量。抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 的出现, 为这些患者提供了新选择。本文围绕 ADC 分别从药效学、临床研究、耐药机制及相关策略三方面提供参考。

ADC 的药效学 ADC 是由单克隆抗体 (单抗)、化疗药物及连接子三部分组成的靶向生物制剂。ADC 通过特定的连接子将高特异性单抗与高杀伤性化疗药物偶联起来, 以单抗作为载体将小分子高效化疗药物靶向运输至目标肿瘤细胞中^[2]。ADC 作用机制: 首先, 抗体通过抗原结合片段识别并结合细胞表面的靶抗原, 借助内吞作用诱导 ADC 内化; 其次, ADC 进入肿瘤细胞内部后, 通过蛋白水解/酸化裂解溶酶体中的连接体, 致使癌细胞内化疗药物部分释放^[3], 破坏微管蛋白或 DNA, 从而发挥高效杀伤肿瘤细胞的作用。此外, 一旦膜通透性化疗药物在细胞中释放, 就可扩散到邻近的细胞中发挥旁观者效应, 该效应使得部分 ADC 在靶抗原低表达或异质性表达的癌症中也具有广泛活性。见图 1 左和中^[4]。

肿瘤靶向抗体介导靶抗原和 ADC 之间的特异性结合至关重要。除了 ADC 单抗与靶抗原的高结合亲

和力外, 理想的抗体部分还应促进有效的内化。目前 ADC 越来越多地采用免疫原性显著降低的完全人源化抗体。现如今, ADC 使用的抗体多为血清中免疫球蛋白的主要成分, 即球蛋白 IgG, 包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四种亚型, 其中以 IgG1 最为常用。

ADC 连接子分为不可裂解型和可裂解型。不可裂解型连接子在体内常见的化学和酶环境中是惰性的, 稳定性较高, 有较低的脱靶毒性; 且其降解依赖于溶酶体中的抗体^[5], 但降解过程中仍有氨基酸残基与连接子和化疗药物相连, 这种带电荷的代谢产物无法有效穿过细胞膜, 因此不具备旁观者效应。可裂解型连接子可进一步被分为化学裂解型和酶裂解型, 可在低 pH 和富含蛋白酶的溶酶体环境中快速裂解, 释放效应分子。如果效应分子可以跨膜, 则可通过发挥潜在的旁观者效应消灭肿瘤。

静脉给药后, ADC 只有 2% 能到达目标肿瘤部位, 所以化疗药物需有较高的毒性 [半数抑制浓度 (IC₅₀) 需在 nmol · L⁻¹ 和 pmol · L⁻¹ 范围内]。ADC 荷载的化疗药物按作用方式可大致分为三类: (1) 微管蛋白抑制剂, 主要包括奥瑞他汀类和美登素类 (如 DM1 和 DM4), 通过破坏微管阻断细胞有丝分裂, 导致细胞死亡; (2) DNA 损伤剂, 如卡奇霉素、多柔比星等, 通过与 DNA 小沟结合并诱导双自由基或与作为 DNA 烷基化剂的腺嘌呤残基反应而发挥作用, 从而导致双链 DNA 裂解和细胞死亡; (3) 转录抑制剂, 转录由直接与 DNA 结合的 RNA 聚合酶 II 调控。

影响 ADC 疗效的另一重要因素是药物抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR), 可反映与每个抗体相连的化疗药物的平均数量^[6], 通常在 2 到 4 个分子

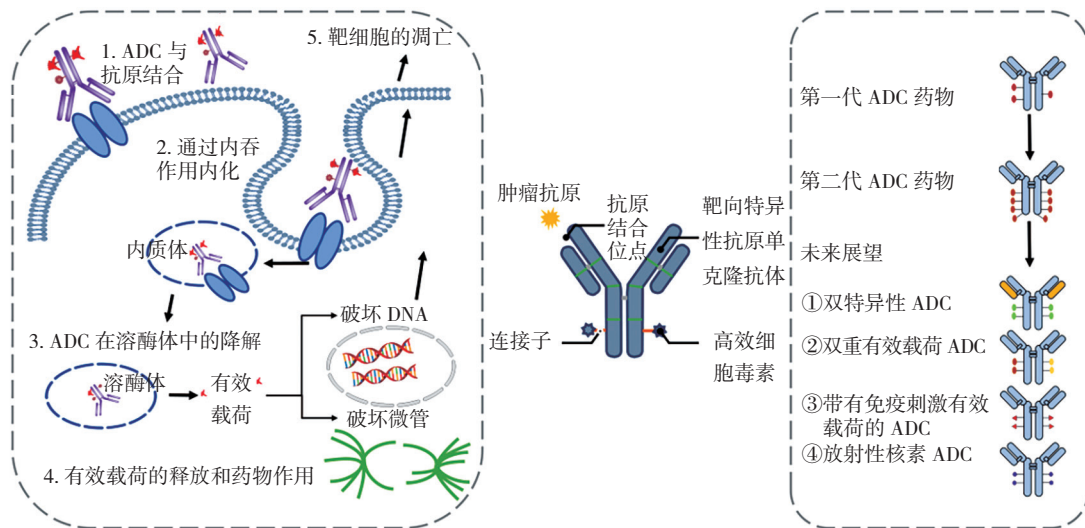


图 1 抗体偶联药物 (ADC) 的作用机制 (左)、组成部分 (中) 以及未来发展方向 (右)^[4]

之间。在极少数情况下,使用亲水性连接器可实现高达 8 的 DAR,如曲妥珠单抗-德鲁替康(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)和戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)。此外,DAR 可影响药物在体循环中的稳定性、疗效和毒性。

ADC 在乳腺癌治疗中的研究进展 在肿瘤精准治疗时代,多种 ADC 获批开展临床研究,其中曲妥珠单抗-美坦新偶联物(trastuzumab emtansine, T-DM1)、T-DXd 和 SG 因在乳腺癌中观察到确切疗效而获批上市。ADC 选择的靶点可分为驱动基因靶点与非驱动基因靶点,驱动基因主要包括人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或 HER1,非驱动基因包括人滋养细胞表面抗原(trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2)、组织因子、Nectin4、锌离子转运蛋白(zinc ion transporter protein 6, ZIP6,又名 LIV-1)等。根据靶向抗原的不同,将 ADC 分为靶向 HER2、靶向 Trop2 及其他^[7],以下将具体阐述其研究进展。相关已获批或处于临床研究的 ADC 见表 1。

1 靶向 HER2 的 ADC HER2 是一种跨膜生长因子受体,与 HER1 (EGFR)、HER3 和 HER4 同属于 HER 蛋白家族。HER2 是一种致癌基因,其过表达会促进 HER 成员二聚体形成,诱导细胞转化和致瘤生长。

1.1 T-DM1 T-DM1 是由曲妥珠单抗、非还原性硫醚接头和微管蛋白抑制剂美坦辛衍生物 DM1 所组成^[8],

DAR 为 3.5。T-DM1 与 HER2 靶向性结合使复合物可通过受体介导的内吞作用进入靶细胞。T-DM1 中的抗体在溶酶体中被降解,将 DM1 释放至细胞质中抑制微管蛋白聚合,最终导致细胞周期停滞并诱导细胞凋亡^[9]。

T-DM1 临床研究始于 2008 年, I ~ II 期临床试验均提示对于既往多种抗 HER2 靶向治疗失败的 HER2+ 转移性乳腺癌后线患者, T-DM1 有效且耐受性良好。III 期 EMILIA 研究^[10] 结果表明,在曲妥珠单抗和紫杉醇治疗进展的 HER2+ 转移性乳腺癌患者中($n=911$), T-DM1 相较于卡培他滨联合拉帕替尼中位总生存期(OS)显著延长(30.9 个月 vs. 25.1 个月, $HR=0.68, P<0.001$)。因此,2013 年 2 月 TDM-1 被首次批准用于 HER2+ 转移性乳腺癌患者的标准二线治疗^[11]。此外,PRETE 等^[12] 的研究表明,即使在一线接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛(THP)方案治疗的 HER2+ 转移性乳腺癌患者进展后,二线使用 T-DM1 仍有临床获益。

2019 年 5 月, KATHERINE 研究纳入 1486 例 HER2+ 早期乳腺癌且未达到病理完全缓解(pCR,即新辅助治疗后手术时乳腺/腋窝残留浸润性疾病)的患者,新辅助治疗方案为紫杉烷(± 蒽环类药物或 ± 铂类)联合曲妥珠单抗(± 帕妥珠单抗)。所有患者随机分配至 T-DM1 组($n=743$)或曲妥珠单抗组($n=743$)进行强化辅助治疗 14 个周期。主要研究终点为无浸润性疾病生存(iDFS)率。T-DM1 组 3 年 iDFS 率相较于曲妥珠单抗组显著升高(88.3% vs.

表 1 已获批或尚处于临床研究的抗体偶联药物

药物名称	抗体靶标	连接器	化疗药物	瘤种	研究状态
T-DM1	HER2	不可裂解	DM1	乳腺癌	已上市
T-DXd	HER2	可裂解的四肽	DXd	乳腺癌、胃癌、食管癌、肺癌	已上市
ARX788	HER2	不可裂解	dolastatin monomethyl auristatin F	乳腺癌	I
SYD985	HER2	可裂解的 vc-seco-DUBA	duocar	乳腺癌	II
MEDI-4276	HER2	可裂解的马来酰亚胺卡前酰	tubulysin	乳腺癌、胃癌	I
RC48	HER2	可裂解	MMAE	乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌	III
A166	HER2	可裂解的缬氨酸瓜氨酸	duostatin-5	乳腺癌、胃癌、胃食管结合部腺癌、结直肠癌	I
TAA013	HER2	硫醚键	MCC-DM1	乳腺癌	III
SG	Trop-2	acid-labile 酯	SN38	乳腺癌、尿路上皮癌	已上市
DS1062	Trop-2	可选择性裂解的四肽	DX-8951f 衍生物, DXd	肺癌、乳腺癌	I
SGN-LIV1A	LIV-1	可裂解的二肽	MMAE	乳腺癌、肺癌	II
U3-1402	HER3	基于四肽的连接子	DXd	乳腺癌	I / III
SAR566658	CA6	可裂解的二硫化物	DM4	乳腺癌	II
CDX-011	pNMB	可裂解的二肽	MMAE	乳腺癌、黑色素瘤	II
SAR408701	Ceacam5	可裂解的 SPDB	DM4	实体肿瘤	I
AVID100	EGFR	可裂解的 SMCC	DM1	乳腺癌、头颈部鳞癌、肺癌	I / II

HER2: 人表皮生长因子受体 2, Trop-2: TACSTD2 基因编码的跨膜糖蛋白, LIV-1: 锌离子转运蛋白, HER3: 人表皮生长因子受体 3, CA6: 肿瘤相关糖基化的 MUC-1, pNMB: 蛋白非转移蛋白 B, Ceacam5: 癌胚抗原相关细胞黏附分子 5, EGFR: 表皮生长因子受体

77.0%, HR=0.50, 95%CI: 0.39~0.64, $P<0.001$), 复发或死亡相对风险降低 50%。其中 T-DM1 组内根据新辅助治疗方案中所含靶向药物数量不同分为 2 个亚组, 亚组分析显示无论患者在新辅助治疗阶段接受曲妥珠单抗单个靶向药物治疗还是曲帕双靶 (联合应用曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗) 治疗, T-DM1 辅助治疗临床获益均与主要研究终点一致 (两亚组 3 年 iDFS 率分别为 91.4% 和 80.9%, HR=0.498)^[13]。因此指南推荐 T-DM1 作为抗 HER2 新辅助治疗后仍未达到 pCR 的乳腺癌患者强化辅助治疗的标准方案^[14]。

1.2 T-DXd T-DXd 由靶向 HER2 的人源化单抗曲妥珠单抗、酶切肽连接子以及新型 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂偶联而成, 具有良好的透膜性。被释放的 DXd 在杀伤内吞 ADC 的癌细胞后, 进而发挥旁观者效应。其 DAR 显著高于 T-DM1 (8 vs. 3.5)。T-DXd 的连接子是一种基于 Gly-Gly-Phe-Gly (GGFG) 四肽的酶促结构, 可被肿瘤细胞中高表达的溶酶体蛋白酶一次性裂解, 在肿瘤细胞精准释放化疗药物, 降低全身毒副作用^[15]。因此, 相比于 T-DM1, T-DXd 在结构和作用机制上更具优势。该药于 2019 年 12 月通过美国食品和药物管理局 (FDA) 快速通道获批用于无法切除或转移性的 HER2+ 乳腺癌患者的后线治疗, 对经过曲妥珠单抗和 T-DM1 治疗后耐药的患者疗效确切。在 DESTINY-Breast 03 研究中^[16], 524 例既往接受过紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的 HER2+ 不可切除 / 转移性乳腺癌患者被随机分配至 T-DXd 组 ($n=261$) 或 T-DM1 组 ($n=263$)。结果显示, 与 T-DM1 组比较, T-DXd 组疾病进展风险下降 72% (HR=0.28, 95%CI: 0.22~0.37, $P<0.01$) 且客观缓解率 (ORR) 显著上升 (34.2% vs. 79.7%, $P<0.01$)。

HER2+ 转移性乳腺癌患者常伴随脑转移, T-DXd 打破大分子单抗难以透过血脑屏障这一难点, 提高了颅内病灶缓解率, 降低潜在中枢神经系统疾病的发生风险, 为转移性乳腺癌患者赢得更长的生存时间。在基线无脑转移的患者中, T-DXd 组和 T-DM1 组的 ORR 分别为 82.1% 和 36.6%。而在 82 例基线伴有脑转移患者中, T-DXd 组和 T-DM1 组的 ORR 分别为 67.4% 和 20.5%, 中位无进展生存期 (PFS) 为 15.0 个月和 3.0 个月, T-DXd 显示出强效的颅内控制效果。BARTSCH 等^[17] 的研究数据显示, T-DXd 在 HER2+ 新发脑转移或者既往局部治疗进展后有脑转移的乳腺癌患者中, 颅内病灶的有效率为 73.3%, 为 T-DXd 在 HER2+ 乳腺癌发生活动性脑转移患者的治疗提供了证据。总之, 无论患者基线是否伴有脑转移, T-DXd

都表现出更佳的疗效。间质性肺疾病 (ILD) 是导致 T-DXd 停药的最常见不良事件 (AE), T-DXd 组发生率为 10.5%, 而 T-DM1 组为 1.9%, 但 T-DXd 组大多数 ILD 患者停药后可恢复^[16]。T-DXd 被多种指南推荐为 HER2+ 转移性乳腺癌二线标准治疗方案, 证据级别 IA, 高于 T-DM1。同时 T-DXd 也向 HER2+ 转移性乳腺癌一线治疗发起挑战, 目前 III 期临床试验 DESTINY-Breast 09 正在开展中, 旨在比较 T-DXd ± 帕妥珠单抗与晚期一线标准治疗 (THP 方案) 的疗效和安全性, 该研究首次探索了 T-DXd 在 HER2+ 转移性乳腺癌患者一线治疗的价值。

T-DXd 除对 HER2+ 晚期乳腺癌患者有效, 对 HER2 低表达的患者也有效, 原因有以下几点: (1) HER2 低表达定义为免疫组化 (IHC) 1+/2+ 且原位杂交 (ISH) 阴性, 细胞膜上有 HER2 表达, 只是表达强度略低于 HER2+ 亚型。(2) T-DXd 的 DAR 较高, 能引起更强的细胞毒性效应。(3) T-DXd 的载药 DXd 具有很高的细胞毒性, 体外研究中 DXd 的毒性约为 SN-38 的 10 倍; 此外, 改造后的 DXd 在体外被证实可以更好地抵抗由药物泵 P-糖蛋白导致的耐药性^[15]。(4) 旁观者杀伤效应, T-DXd 可裂解的连接子使得游离的化疗药物从死亡的抗原阳性细胞内部扩散后, 可杀死周围抗原阴性的细胞^[18]。因此, HER2 过表达的肿瘤细胞附近的低 / 不表达 HER2 的细胞也会受到 T-DXd 荷载化疗药物的影响^[19]。一项 IB 期临床试验显示, T-DXd 可使 HER2 低表达转移性乳腺癌患者 (中位治疗线数达 7.5 线) 的 ORR 达 37.0%, 中位 PFS 达 11.1 个月, 中位缓解持续时间 (DOR) 达 10.4 个月^[20]。DESTINY-Breast 04 研究中纳入既往接受过一线或二线化疗的 HER2 低表达 (分为 HR+ 和 HR- 型 HER2 低表达) 不可切除 / 转移性乳腺癌患者 540 例, 按 2:1 的比例随机接受 T-DXd (5.4 mg · kg⁻¹, 静脉注射, 每 3 周 1 次) 或医生选择的治疗方案 (treatment of physician's choice, TPC)^[21]。结果显示, 在 HR+ 患者中, T-DXd 组相较于 TPC 组 PFS 显著延长 (10.1 个月 vs. 5.4 个月, HR=0.51, 95% CI: 0.40~0.64, $P<0.01$)、中位 OS 亦显著延长 (23.9 个月 vs. 17.5 个月, HR=0.64, 95% CI: 0.48~0.86, $P<0.01$)。在 HR- 患者中, T-DXd 组与 TPC 组的中位 PFS 为 8.5 个月和 2.9 个月 (HR=0.46, 95% CI: 0.24~0.89), 中位 OS 为 18.2 个月和 8.3 个月 (HR=0.48, 95% CI: 0.24~0.95)。该研究提示无论 HR 表达状态如何, T-DXd 均能显著提高 HER2 低表达患者的 PFS 和 OS。

DAISY 研究将转移性乳腺癌患者根据 HER2 表

达水平分配至 HER2 过表达 (队列 1)、HER2 低表达 (队列 2) 和 HER2 不表达 (队列 3) 三个队列中, 分别给予相同剂量的 T-DXd 治疗 ($5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射, 每 3 周 1 次), 主要终点是 ORR。结果显示, 三个队列患者的 ORR 分别为 70.6%、37.5% 和 29.7% ($P < 0.001$), T-DXd 分布和 HER2 表达在治疗样本中呈现中度相关性 ($r=0.75$)。同时, T-DXd 在 HER2 不表达患者中也观察到临床活性, 改变了 HER2 相关乳腺癌的传统治疗模式^[22]。

1.3 维迪西妥单抗 (RC48) RC48 是抗 HER2 的单抗通过蛋白酶可裂解连接子与四个分子 (DAR 为 4) 的单甲基 auristatin E (monomethyl auristatin E, MMAE) 弹头偶联形成的 ADC。相比 DAR 高的药物, 安全性更好。相比于曲妥珠单抗或拉帕替尼, RC48 在体外实验中显示出更高的抑瘤能力^[23]。

2021 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 报道了 RC48 的临床研究结果, C003CANCER 是一项 Ib 期临床试验, 纳入 70 例 HER2+ 及 48 例 HER2 低表达晚期乳腺癌患者。给予 HER2+ 患者 RC48 1.5、2.0 和 2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 其 ORR 分别为 22.2%、42.9% 和 40.0%, 中位 PFS 分别为 4.0 个月、5.7 个月和 6.3 个月。在 HER2 低表达患者中给予 RC48 2.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, HER2 表达为 IHC (2+) / FISH (-) 患者和 IHC (1+) 患者的 ORR 分别为 42.9% 和 30.8%^[24]。上述研究证实 RC48 在 HER2+ 和 HER2 低表达患者中具有一致的疗效和安全性, 且 RC48 2.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 显示出比其他剂量更高的效益-风险比。目前已开展进一步研究以评估 RC48 在特定人群中的有效性和安全性。

1.4 SYD985 SYD985 是曲妥珠单抗通过可裂解连接子 (vc-seco-DUBA) 与 DNA 烷基化多卡霉素缀合得到。SYD985 与 HER2 结合后, 被细胞内化, 随后连接子在蛋白酶的作用下断裂, 释放出化疗药物 seco-DUBA, 诱导 DNA 损伤, 最终导致肿瘤细胞死亡。在 HER2 低表达细胞系中, SYD985 的细胞毒性比 T-DM1 高 3 至 50 倍; 在 HER2 低表达的患者来源乳腺癌异种移植模型中, SYD985 显示出较强的抗肿瘤活性, 而 T-DM1 则没有活性。SYD985 和 T-DM1 具有相似的结合和内化特征, 且前者 DAR 更低 (2.8 vs. 3.7), 其细胞毒性的差异可能源于: (1) SYD985 中可裂解的连接子能被肿瘤细胞中的组织蛋白酶 B 识别和裂解, 随后释放膜渗透性的化疗药物可进入细胞外肿瘤环境, 发生旁观者效应^[25]; T-DM1 的连接子不可裂解, 因此不具备旁观者效应。(2) SYD985 释放的化疗药物, 较既往的抗微管类药物 DM1 更有效。此外,

与 T-DM1 相比, SYD985 在血液循环中更加稳定, 若化疗药物提前被释放, 该药物会迅速自毁, 从而减少对正常组织的损害^[15]。I 期和 II 期临床试验证实了 T-DM1 在 HER2+ 和 HER2 低表达转移性乳腺癌中均显示出显著的抗癌活性。基于此, III 期 TULIP 研究将既往接受过 ≥ 2 种治疗方案或既往接受过 T-DM1 治疗的 HER2+ 局部晚期或转移性乳腺癌患者随机分配至 SYD985 组 (SYD985 1.2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射, 每 3 周 1 次, $n=291$) 或 TPC 组 ($n=146$)。结果显示, SYD985 组中位 PFS 相比 TPC 组更长 (盲态独立中心评估: 7.0 个月 vs. 4.9 个月, $P < 0.01$; 研究者评估: 6.9 个月 vs. 4.6 个月, $P < 0.01$)。SYD985 最常见的治疗相关 AE 为疲劳 (33%)、结膜炎 (31%) 和干眼症 (31%, 有 7% 发生 3 级 AE)。眼部毒性在 SYD985 的 AE 中占主导地位, 可能与该药产生的脱靶效应有关, 过度的全身化疗药物释放可能会导致眼部 AE, 还需要更多研究数据来明确如何管理药物毒性及其发生机制^[25], 但大多数眼部毒性是可控的, 因此患者能继续应用 SYD985^[26, 27]。

1.5 TAA013 TAA013 是由曲妥珠单抗和微管抑制剂美坦新衍生物通过稳定的硫醚键连接而成 (trastuzumab-MCC-DM1), 为 T-DM1 类似物, 已进行 I 期和 II 期临床试验。在安全性方面, TAA013 优势突出, 大部分 AE 为 1~2 级, 停药后可自动恢复^[28]。目前正在开展多中心、随机对照的 III 期临床试验, 为 TAA013 对比卡培他滨 + 拉帕替尼用于既往曲妥珠单抗治疗后疾病进展的 HER2+ 晚期或转移性乳腺癌, 结果值得期待。

1.6 ARX788 ARX788 由连接子将化疗药物 AS269 偶联至抗 HER2 单抗组成, DAR 仅为 1.8^[29]。2021 年 1 月 FDA 授予 ARX788 快速通道资格, 作为单药用于接受过 ≥ 1 种抗 HER2 治疗的 HER2+ 转移性乳腺癌患者^[30]。2022 年美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (SABCS) 公布其 II 期临床试验结果, 共纳入 7 例 HER2+ 转移性乳腺癌患者, 均既往接受过 T-DM1 治疗进展, 且有 57% (4/7) 既往接受过 TKI 治疗。给予 ARX788 治疗 ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 静脉注射, 每 4 周 1 次) 后, 阶段性研究结果显示, 患者 ORR 为 71.4%, 疾病控制率 (DCR) 为 100%, 中位 PFS 为 7.2 个月, 该研究目前还在进行中^[31]。

1.7 A166 A166 是由蛋白酶可裂解连接子将 duostatin-5 定点偶联至曲妥珠单抗组成。2021 年 ASCO 公布了在我国进行的 I 期临床试验数据, 共纳入 HER2+ 转移性乳腺癌患者 58 例, 既往均接受过靶向 HER2 治疗,

中位治疗线数为 4。A166 针对后线 HER2+ 乳腺癌患者, 在有效剂量 $4.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 水平的 ORR 为 73.9% 与 68.6%, 远高于 T-DM1 (ORR 约 40%); 中位 PFS 为 12.3 个月与 9.4 个月, 显示 A166 在经多线治疗的 HER2+ 乳腺癌患者中仍具有抗肿瘤活性^[32]。

2 靶向 Trop-2 的 ADC Trop-2 是一种由 *TACSTD2* 基因编码的跨膜糖蛋白, 可作为细胞内钙信号转导器。与正常组织相比, Trop-2 在多种上皮肿瘤中过表达并与不良预后相关^[33], 因此是一个较好的抗肿瘤治疗靶点。

2.1 SG SG 亦称 IMMU-132, 是靶向 Trop-2 的第三代 ADC, 由抗 Trop-2 人源化抗体 hRS7 和化疗药物 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN38) 通过 pH 依赖的可裂解连接子偶联, DAR 为 7.5~8^[34]。SN38 毒性是其前体药物伊立替康的 100 至 1 000 倍^[35]。此外, 在肿瘤组织的梯度酸性环境中, pH 依赖的连接子可介导 hRS7 在肿瘤细胞周围释放 SN38, 杀死 Trop-2 过表达及表达缺乏的肿瘤细胞, 发挥旁观者效应, 以克服 Trop-2 表达的异质性^[36]。

IMMU-132-01 研究纳入的患者中包括 108 例 (21.8%) 晚期 TNBC, 据独立中心审查委员会评估, 在晚期三阴性乳腺癌 (TNBC) 中予 SG ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 1 日和第 8 日静脉注射, 每 3 周为 1 个周期) 治疗的 ORR 和中位 DOR 分别为 34.3% 和 9.1 个月; 患者的临床获益率为 45.4%, 中位 PFS 为 5.6 个月, OS 为 13.0 个月^[37,38]。鉴于以上研究, 2020 年 4 月 FDA 加速批准 SG 用于既往已接受 ≥ 2 线治疗的晚期 TNBC 患者。2021 年 4 月, ASCENT 研究^[37] 旨在比较 SG 或 TPC 治疗 TNBC 的疗效, 共纳入 468 例既往接受 ≥ 2 种治疗的复发难治性晚期 TNBC 患者。结果发现, SG 组较 TPC 组中位 PFS (5.6 个月 vs. 1.7 个月, $\text{HR}=0.41, P<0.01$) 和中位 OS (12.1 个月 vs. 6.7 个月, $\text{HR}=0.48, P<0.01$) 均显著延长^[39]。

SG 在 HR+/HER2- 的转移性乳腺癌患者中也显示出良好的效果。TROPiCS-02 研究纳入既往接受过内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂且 2~4 线化疗的 HR+/HER2- 转移性乳腺癌患者 543 例, 以 1:1 的比例随机分配至 SG 组 ($n=272$) 或 TPC 组 ($n=271$)。结果显示, SG 组和 TPC 组中位 PFS 分别为 5.5 个月和 4.0 个月 ($\text{HR}=0.66, 95\% \text{ CI}: 0.53\sim 0.83, P<0.01$)。HR+/HER2- 转移性乳腺癌的 Trop-2 表达率高达 95%, 中高表达率为 58%, 且该研究中不同 Trop-2 表达水平患者的 PFS 和 OS 均相似^[40]。既往 ASCENT 研究也报道了不同 Trop-2 表达水平的疗效分析^[41]。在晚期 TNBC 患者中,

Trop-2 中高表达率约为 80%, 中高表达人群 PFS (5.6 个月 vs. 6.9 个月) 和 OS (14.9 个月 vs. 14.2 个月) 相似, 但低表达人群 PFS (2.7 个月) 和 OS (9.3 个月) 相较于中高表达者稍差, 仍需更多前瞻性试验和转化研究来证实 Trop-2 表达水平的疗效预测价值。

2.2 DS1062 DS1062 由可被选择性裂解的四肽连接子将靶向 TROP-2 的单抗同拓扑异构酶抑制剂相连而成。I 期临床试验纳入 21 例至少接受 1 种标准治疗后出现疾病复发或进展的晚期 TNBC 患者, 接受 DS1062 ($6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射, 每 3 周 1 次) 治疗, 患者初步 ORR 为 43%, DCR 达到 95%^[42]。有 6 例患者因 AE 而减少用药剂量, 主要为口腔炎 (13%) 和黏膜炎症 (8%)。33% 的患者发生了 ≥ 3 级治疗相关 AE, 目前该药正在进行 I / II 期临床试验。

3 靶向 LIV-1 的 ADC LIV-1 (ZIP6) 是锌离子转运蛋白的一员, 通常存在于受激素调节的组织中。大多数转移性乳腺癌中存在 LIV-1 表达。ladiratuzumab vedotin (LV) 是一种新型 ADC, 由靶向 LIV-1 的单抗通过可裂解的二肽连接子与强效微管抑制剂 MMAE 连接。该化合物与 LIV1 的细胞外结构域结合, 内化后被运输到溶酶体通过蛋白水解释放化疗药物, 进而发挥细胞毒杀伤作用。I 期临床试验结果表明, LV 在接受过治疗的转移性 TNBC 患者中的缓解率与 SG 相似, 此外 LV 可通过诱导免疫原性细胞死亡激活免疫反应, 创造有利于免疫检查点抑制剂治疗的肿瘤微环境^[43]。目前 LV 与帕博利珠单抗联合应用于晚期 TNBC 一线治疗的研究正在进行中, 已入组的 26 例患者中, ORR 为 54%, 安全性可控^[44]。

4 靶向 HER3 的 ADC HER3 是 HER 家族的成员, 其特征是细胞内酪氨酸激酶的活性较弱。为了将信号转导到下游, HER3 必须进行异二聚化。多种癌症组织学过度表达 HER3, 如肺癌、卵巢癌、前列腺癌和乳腺癌等^[45]。

HER3-DXd (U3-1402) 是将靶向 HER3 胞外结构域的单抗 patritumab 和 DXd 通过可裂解连接子组合而成, DAR 为 8^[33]。一项 I / II 期临床试验纳入表达 HER3 的转移性乳腺癌患者, 其中包括 HR+/HER2- 乳腺癌 ($n=113$)、HER3 高表达 TNBC ($n=53$) 和 HER2+ 乳腺癌 ($n=14$), 给予 U3-1402 ($U3-1402 6.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $4.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射, 每 3 周 1 次) 治疗, ORR 分别为 30.1%、22.6% 及 42.9%, 中位 DOR 分别为 7.2 个月、5.9 个月和 8.3 个月, 中位 PFS 为 7.4 个月、5.5 个月和 11.0 个月, 中位 OS 分别为 14.6 个月、14.6 个月和 19.5 个月^[46]。提示 U3-1402 治疗 HER2+ 患者的疗

效更好,但因患者数量较少,仍需进一步的研究;对于 TNBC 亚组,U3-1402 显示出与 SG 相似的获益潜力,有望进一步为 TNBC 提供基于不同生物标志物的可选择治疗手段。

耐药机制及相关策略

1 耐药机制 尽管 ADC 获批数量逐年增加,且在临床中表现出较好的安全性和有效性,但仍然面临着诸多挑战,主要包括耐药现象等。ADC 耐药的发生机制十分复杂,主要包括:(1) 抗体介导耐药, T-DM1 耐药细胞系观察到 HER2 表达降低和结合降低^[47], SG 原发耐药的 TNBC 患者也观察到靶点表达缺乏^[48]。(2) 内吞作用受阻, 内皮素 A2 是细胞内化过程中需要的支架蛋白,参与网格蛋白非依赖性内吞作用,在 HER2+ 乳腺癌模型中,内皮素 A2 表达受损(或降低),与 T-DM1 响应降低相关^[49]。(3) 溶酶体功能受损, ADC 的溶酶体降解依赖于溶酶体酸性环境和活跃的溶酶体酶,在 T-DM1 耐药乳腺癌细胞系中,可见溶酶体碱性和蛋白水解酶活性受损^[50]。(4) 化疗相关耐药,化疗药物是 ADC 的主要成分,许多细胞通过上调药物外排泵和干扰药物沉积而出现耐药性^[51]。

2 应对耐药策略 ADC 耐药后可开发新型 ADC,也可联合其他药物,将 ADC 与其他不同作用机制的化疗/靶向疗法联合似乎是克服或预防耐药的有效方法;将 ADC 与免疫疗法相结合可以增强抗肿瘤作用并发挥长期的临床效益。此外,还可使用生物标志物预测患者对 ADC 治疗的敏感性。

2.1 开发新型 ADC 抗体递送药物最近已经扩大到化疗药物之外。如放射性核素偶联药物 (radionuclide drug conjugates, RDC) 与 ADC 最大的差异是载荷为放射性核素,旨在选择性地传递放射性载荷;人们正在尝试将 ADC 与免疫刺激分子结合,以诱导靶向抗肿瘤免疫反应和或协同免疫检查点抑制;携带双重不同有效载荷的 ADC 在 HER2+ 乳腺癌模型中显示了克服 HER2 异质性的能力等;还有研究将双特异性抗体药物偶联,抑制多种途径或调节免疫效应物与肿瘤细胞之间的结合,有研究者将 auristatin 有效载荷与 zanidatamab 连接,获得了新的化合物 ZW49,一种双特异性 ADC,目前正处于早期试验阶段^[52-54]。新型 ADC 的出现,将为现有 ADC 耐药提出一种可能的解决策略,ADC 未来发展方向见图 1 右。

2.2 联合用药 目前多项研究正在尝试 ADC 联合化疗/靶向药物治疗。T-DM1 联合多西他赛可进一步提升疗效,但半数患者发生严重 AE^[55]。T-DM1 和帕妥珠单抗具有协同作用,但汇总分析显示两者联合并不

产生更佳临床结局^[56]。PATEL 等^[57]的研究发现,在 HER2+ 乳腺癌新辅助治疗中,与标准 THP 方案相比, T-DM1、拉帕替尼和白蛋白结合型紫杉醇联合治疗可显著提高病理缓解率 (100% vs. 62.5%, $P < 0.01$)。

另一方面, ADC 联合免疫治疗可产生协同作用。多个 HER2 靶向 ADC,包括 T-DM1、T-DXd 及 RC48 已与免疫检查点抑制剂联合进行体内和体外实验,证实了协同作用^[58-60]。在 KATE2 研究中,对经治的转移性 HER2+ 乳腺癌, T-DM1 联合阿替利珠单抗与 T-DM1 联合安慰剂相比未能显著改善中位 PFS (8.2 个月 vs. 6.8 个月, HR=0.82, 95% CI: 0.55~1.23, $P = 0.33$),且发生严重 AE。尽管该研究未达到其在意向治疗人群中 PFS 的主要终点,但观察到阿替利珠单抗对 PD-L1 阳性(或肿瘤浸润淋巴细胞 $\geq 5\%$) 患者亚组 PFS 的有利影响,以及 OS 有改善趋势,考虑可能在 PD-L1 阳性和高肿瘤浸润淋巴细胞人群中观察到 OS 获益^[61]。目前正探索联合给药方案的适宜人群。

2.3 生物标志物预测 应用 ADC 时,还可使用生物标志物来预判患者对 ADC 是否敏感,尽早剔除原发耐药患者。靶抗原表达水平是主要的生物标志物,如 HER2 低表达是已知的 T-DM1 耐药标志;对于 SG,除了 Trop-2 的表达外,预测临床获益时还应考虑其他要素,如同源重组修复能力^[62]。期待挖掘出更多的预测标志物应用于临床。

结语 多项临床研究证实,以 T-DXd 为代表的 ADC 已有确切的疗效,目前正在开展晚期一线或围手术期的临床研究。较多 ADC 在早期和晚期乳腺癌中均表现出良好的疗效,且在 HER2 低表达和三阴性等难治乳腺癌中疗效优越,但仍需要更多的研究解决 ADC 耐药这一问题。未来有待于更多临床研究和临床实践来优化 ADC 在转移性乳腺癌患者治疗中的应用,包括用药选择、给药顺序以及联合治疗等。目前 ADC 已开始挑战现有的标准治疗方案,未来有望逐步改写乳腺癌治疗的指南。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] KHONGORZUL P, LING CJ, KHAN FU, *et al.* Antibody-drug conjugates: a comprehensive review [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18 (1): 3-19.
- [3] DRAGO JZ, MODI S, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Nat*

- Rev Clin Oncol, 2021, 18 (6) : 327–344.
- [4] CHAU CH, STEEG PS, FIGG WD. Antibody-drug conjugates for cancer [J] . Lancet, 2019, 394 (10200) : 793–804.
- [5] BURRIS HA, TIBBITTS J, HOLDEN SN, *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) : a novel agent for targeting HER2+ breast cancer [J] . Clin Breast Cancer, 2011, 11 (5) : 275–282.
- [6] TANG Y, TANG F, YANG Y, *et al.* Real-time analysis on drug-antibody ratio of antibody-drug conjugates for synthesis, process optimization, and quality control [J] . Sci Rep, 2017, 7 (1) : 7763.
- [7] TEICHER BA, MORRIS J. Antibody-drug conjugate targets, drugs, and linkers [J] . Curr Cancer Drug Targets, 2022, 22 (6) : 463–529.
- [8] GARCIA-ALONSO S, OCANA A, PANDIELLA A. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and resistance, clinical progress, and beyond [J] . Trends Cancer, 2020, 6 (2) : 130–146.
- [9] HUNTER FW, BARKER HR, LIPERT B, *et al.* Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer [J] . Br J Cancer, 2020, 122 (5) : 603–612.
- [10] TWELVES C, ANTHONY A, SAVULSKY CI, *et al.* A phase 1b/2, open-label, dose-escalation, and dose-confirmation study of eribulin mesilate in combination with capecitabine [J] . Br J Cancer, 2019, 120 (6) : 579–586.
- [11] CARDOSO F, PALUCH-SHIMON S, SENKUS E, *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) [J] . Ann Oncol, 2020, 31 (12) : 1623–1649.
- [12] PRETE SD, MONTELLA L, ARPINO G, *et al.* Second line trastuzumab emtansine following horizontal dual blockade in a real-life setting [J] . Oncotarget, 2020, 11 (22) : 2083–2091.
- [13] von MINCKWITZ G, HUANG CS, MANO MS, *et al.* Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J] . N Engl J Med, 2019, 380 (7) : 617–628.
- [14] MAMOUNAS EP, UNTCH M, MANO MS, *et al.* Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE [J] . Ann Oncol, 2021, 32 (8) : 1005–1014.
- [15] XU Z, GUO D, JIANG Z, *et al.* Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (Vic-) trastuzumab duocarmazine (SYD985) [J] . Eur J Med Chem, 2019, 183 : 111682.
- [16] CORTES J, KIM S, CHUNG W, *et al.* LBA1 trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC) : results of the randomized phase III DESTINY-Breast 03 study [J] . Ann Oncol, 2021, 32 : S1287–S1288.
- [17] BARTSCH R, BERGHOF AS, FURTNER J, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial [J] . Nat Med, 2022, 28 (9) : 1840–1847.
- [18] STAUDACHER AH, BROWN MP. Antibody drug conjugates and bystander killing: is antigen-dependent internalisation required? [J] . Br J Cancer, 2017, 117 (12) : 1736–1742.
- [19] OGITANI 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 Sci, 2016, 107 (7) : 1039–1046.
- [20] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study [J] . Lancet Oncol, 2019, 20 (6) : 816–826.
- [21] HORISAWA N, ADACHI Y, TAKATSUKA D, *et al.* The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status [J] . Breast Cancer, 2022, 29 (2) : 234–241.
- [22] DIERAS V, DELUCHE E, LUSQUE A, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC) , regardless HER2 status: a phase II study with biomarkers analysis (DAISY) [J] . Can Res, 2022, 82 (4_Suppl) : PD8–02.
- [23] RINNERTHALER G, GAMPENRIEDER SP, GREIL R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer [J] . Int J Mol Sci, 2019, 20 (5) : 1115.
- [24] WANG J, LIU Y, ZHANG Q, *et al.* RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis of two studies [J] . J Clin Oncol, 2021, 39 (15_Suppl) : 1022.
- [25] CANINO F, OMARINI C, CERMA K, *et al.* Ocular toxicity in breast cancer management: manual for the oncologist [J] . Clin Breast Cancer, 2022, 22 (4) : 289–299.
- [26] BANERJI U, van HERPEN CML, SAURA C, *et al.* Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study [J] . Lancet Oncol, 2019, 20 (8) : 1124–1135.
- [27] EIGER D, AGOSTINETTO E, SAUDE-CONDE R, *et al.* The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment [J] . Cancers (Basel) , 2021, 13 (5) : 1015.
- [28] ZHANG L, WANG Z, WANG Z, *et al.* A simple and efficient method to generate dual site-specific conjugation ADCs with cysteine residue and an unnatural amino acid [J] . Bioconjug Chem, 2021, 32 (6) : 1094–1104.
- [29] BAROK M, le JONCOUR V, MARTINS A, *et al.* ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effects in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer [J] . Cancer Lett, 2020,

- 473 : 156–163.
- [30] SKIDMORE L, SAKAMURI S, KNUDSEN NA, *et al.* ARX788, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate, demonstrates potent and selective activity in HER2-low and T-DM1-resistant breast and gastric cancers [J] . *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 (9) : 1833–1843.
- [31] HURVITZ S, KALINSKY K, TRIPATHY D, *et al.* A phase II study patients with HER2-positive metastatic breast cancer whose disease is resistant or refractory to T-DM1, and/or T-DXd, and/or tucatinib-containing regimens treated with ARX788 [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S662–S663.
- [32] HU X, ZHANG J, LIU R, *et al.* Updated results and biomarker analyses from the phase I trial of A166 in patients with HER2-expressing locally advanced or metastatic solid tumors [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_Suppl) : 1037.
- [33] CRISCITIELLO C, MORGANTI S, CURIGLIANO G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1) : 20.
- [34] CARDILLO TM, GOVINDAN SV, SHARKEY RM, *et al.* Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers [J] . *Bioconjug Chem*, 2015, 26 (5) : 919–931.
- [35] GOLDENBERG DM, SHARKEY RM. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy [J] . *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20 (8) : 871–885.
- [36] HAFEEZ U, PARAKH S, GAN HK, *et al.* Antibody-drug conjugates for cancer therapy [J] . *Molecules*, 2020, 25 (20) : 4764.
- [37] WAHBY S, FASHOYIN-AJE L, OSGOOD CL, *et al.* FDA approval summary: accelerated approval of sacituzumab govitecan-hziy for third-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (7) : 1850–1854.
- [38] BARDIA A, MAYER IA, VAHDAT LT, *et al.* Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380 (8) : 741–751.
- [39] BARDIA A, HURVITZ SA, TOLANEY SM, *et al.* Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2021, 384 (16) : 1529–1541.
- [40] RUGO HS, BARDIA A, TOLANEY SM, *et al.* TROPiCS-02: a phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer [J] . *Future Oncol*, 2020, 16 (12) : 705–715.
- [41] BARDIA A, TOLANEY SM, PUNIE K, *et al.* Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32 (9) : 1148–1156.
- [42] BARDIA A, JURIC D, SHIMIZU T, *et al.* LBA4 datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), a TROP2-directed antibody-drug conjugate (ADC), for triple-negative breast cancer (TNBC): preliminary results from an ongoing phase I trial [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32 : S60.
- [43] McGUINNESS JE, KALINSKY K. Antibody-drug conjugates in metastatic triple negative breast cancer: a spotlight on sacituzumab govitecan, ladiratuzumab vedotin, and trastuzumab deruxtecan [J] . *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21 (7) : 903–913.
- [44] HAN H, DIAB S, ALEMANY C, *et al.* Open label phase 1b/2 study of ladiratuzumab vedotin in combination with pembrolizumab for first-line treatment of patients with unresectable locally-advanced or metastatic triple-negative breast cancer [J] . *Cancer Res*, 2020, 80 (4_Suppl) : PD1-06-PD01-06.
- [45] MISHRA R, PATEL H, ALANAZI S, *et al.* HER3 signaling and targeted therapy in cancer [J] . *Oncol Rev*, 2018, 12 (1) : 355.
- [46] KROP IE, MASUDA N, MUKOHARA T, *et al.* Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC) [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_Suppl) : 1002.
- [47] LI G, GUO J, SHEN BQ, *et al.* Mechanisms of acquired resistance to trastuzumab emtansine in breast cancer cells [J] . *Mol Cancer Ther*, 2018, 17 (7) : 1441–1453.
- [48] COATES JT, SUN S, LESHCHINER I, *et al.* Parallel genomic alterations of antigen and payload targets mediate polyclonal acquired clinical resistance to sacituzumab govitecan in triple-negative breast cancer [J] . *Cancer Discov*, 2021, 11 (10) : 2436–2445.
- [49] BALDASSARRE T, TRUESDELL P, CRAIG AW. Endophilin A2 promotes HER2 internalization and sensitivity to trastuzumab-based therapy in HER2-positive breast cancers [J] . *Breast Cancer Res*, 2017, 19 (1) : 110.
- [50] RIOS-LUCI C, GARCIA-ALONSO S, DIAZ-RODRIGUEZ E, *et al.* Resistance to the antibody-drug conjugate T-DM1 is based in a reduction in lysosomal proteolytic activity [J] . *Cancer Res*, 2017, 77 (17) : 4639–4651.
- [51] CHEN YF, XU YY, SHAO ZM, *et al.* Resistance to antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms and solutions [J] . *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 43 (3) : 297–337.
- [52] LEE JM, LEE SH, HWANG JW, *et al.* Novel strategy for a bispecific antibody: induction of dual target internalization and degradation [J] . *Oncogene*, 2016, 35 (34) : 4437–4446.
- [53] YAMAZAKI CM, YAMAGUCHI A, ANAMI Y, *et al.* Antibody-drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance [J] . *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 3528.
- [54] HAMBLETT KJ, HAMMOND PW, BARNSCHER SD, *et al.* ZW49, a HER2-targeted biparatopic antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-expressing cancers [J] . *Cancer Res*, 2018, 78 (13_Suppl) : 3914.
- [55] MARTIN M, FUMOLEAU P, DEWAR JA, *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) plus docetaxel with or without pertuzumab in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast

- cancer: results from a phase Ib/IIa study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (7): 1249–1256.
- [56] ZHANG J, LI J, ZHU C, *et al.* Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 ± taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3235–3244.
- [57] PATEL TA, ENSOR JE, CREAMER SL, *et al.* A randomized, controlled phase II trial of neoadjuvant ado-trastuzumab emtansine, lapatinib, and nab-paclitaxel versus trastuzumab, pertuzumab, and paclitaxel in HER2-positive breast cancer (TEAL study) [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21 (1): 100.
- [58] HUANG L, WANG R, XIE K, *et al.* A HER2 target antibody drug conjugate combined with anti-PD-(L)1 treatment eliminates hHER2+ tumors in hPD-1 transgenic mouse model and contributes immune memory formation [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 191 (1): 51–61.
- [59] XIA L, WEN L, QIN Y, *et al.* HER2-targeted antibody-drug conjugate induces host immunity against cancer stem cells [J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28 (5): 610–624.
- [60] D'AMICO L, MENZEL U, PRUMMER M, *et al.* A novel anti-HER2 anthracycline-based antibody-drug conjugate induces adaptive anti-tumor immunity and potentiates PD-1 blockade in breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 16.
- [61] EMENS LA, ESTEVA FJ, BERESFORD M, *et al.* Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (10): 1283–1295.
- [62] CARDILLO TM, ROSSI DL, ZALATH MB, *et al.* Predictive biomarkers for sacituzumab govitecan efficacy in Trop-2-expressing triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2020, 11 (43): 3849–3862.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 03-0170-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.02

卡维地洛药理作用与临床应用研究进展

周子豪, 杨帆, 汤雅东, 李茹艳, 罗思琦, 于航, 杨瑞楠, 刘亚婧

(沈阳药科大学基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁沈阳 110016)

[关键词] 卡维地洛; 药理作用; 受体; G蛋白偶联; 临床应用

[摘要] 卡维地洛作为肾上腺素 β 受体阻滞药, 对 α_1 和 β 受体均有阻断作用, 在临床上已广泛应用于高血压、心力衰竭、心律失常等心血管疾病。近年来, 在预防动脉粥样硬化、保护不同并发症患者的心脏功能、改善糖尿病患者血糖调节能力、防治乳腺癌和抗阿尔茨海默病等方面进行了多项卡维地洛的临床研究。此外, 随着对G蛋白偶联受体(GPCR)的深入研究, 发现卡维地洛存在独特的偏向 β -抑制蛋白的GPCR信号传导, 高选择性作用于靶细胞, 可减少药物不良反应的发生。

[中图分类号] R914

[文献标志码] A

Research progress in pharmacological action and clinical application of carvedilol

ZHOU Zi-hao, YANG Fan, TANG Ya-dong, LI Ru-yan, LUO Si-qi, YU Hang, YANG Rui-nan, LIU Ya-jing

(Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang LIAONING 110016, China)

[收稿日期] 2022-07-20 [接受日期] 2023-04-06

[基金项目] 2021年辽宁省教育厅面上项目(LJKZ0958); 2022年辽宁省应用基础研究计划项目(2022JH2/101)

[作者简介] 周子豪, 男, 本科在读, 主要从事卡维地洛衍生物设计、合成与抗阿尔茨海默病药物的研究, E-mail: zzhpharm@163.com。刘亚婧, 女, 教授, 博士, 主要从事抗肿瘤、抗阿尔茨海默病药物设计与合成的研究, Phn: 86-24-4352-0217, E-mail: lyjpharm@126.com

[责任作者] 刘亚婧