



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.01

文章编号: 2095-1264(2022)05-0549-11

抗体偶联药物在肺癌中的研究进展^{*}

项 菁^{1,2}, 斯锦斐^{1,2}, 宋正波^{2*}

(¹浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州, 310000; ²中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州, 310000)

摘要: 肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,传统化疗可有限地延长患者生存期,但结果仍不够理想。随着基因检测技术的提升,靶向和免疫治疗显著延长了肺癌患者的生存期,但仍有一部分患者无法从中获益。抗体偶联药物(ADC)是一类具有独特作用机制的抗肿瘤新药,包含具有高度特异性和亲和力的抗体、高效细胞毒药物和高稳定性连接子,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。目前,不少针对肺癌ADC的基础及临床研究正在开展。本文就ADC在肺癌中的研究进展进行综述。

关键词: 抗体偶联药物; 肺癌; 研究进展; 不良反应

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Research progress of antibody-drug conjugate in lung cancer^{*}

XIANG Jing^{1,2}, SI Jinfei^{1,2}, SONG Zhengbo^{2*}

(¹The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310000, Zhejiang, China;

²Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences / Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, 310000, Zhejiang, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common cancers in the world. Conventional chemotherapy can prolong the survival of lung cancer patients, but the results are still not ideal. With the improvement of gene detection technology, targeted therapy and immunotherapy have significantly prolonged the survival of patients with lung cancer, but a proportion of patients did not benefit from it. Antibody-drug conjugate (ADC) is a kind of antitumor drug with a unique mechanism of action, containing highly specific and affinity antibodies, sufficiently cytotoxic payloads and highly stable linkers, which couple the powerful cancer-killing impact of traditional chemotherapy drugs with the precision of the antibody. Recently, many ADCs targeting lung cancer are undergoing basic research and clinical trials. In this article, we mainly reviewed the recent development of ADCs in the treatment of lung cancer.

Keywords: Antibody-drug conjugate; Lung cancer; Research progress; Adverse reaction

前言

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,约占肿瘤相关死亡总数的25%^[1]。根据病理亚型,肺癌主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),分别

占肺癌的85%和15%^[2]。半个世纪以来,细胞毒药物化疗一直是传统抗肿瘤治疗的基础^[3]。随着靶向药物^[4]及免疫药物^[5]的出现,晚期肺癌患者的生存时间获得了显著延长。然而,无论是靶向还是免疫治疗,大多数患者仍然会产生耐药。为了延长患者的生存时间,研究者一直在寻找新的治疗策略:对

基金项目:浙江省卫生健康科技计划(2022KY653)。

作者简介:项菁,女,硕士研究生,研究方向:肺癌的免疫治疗。

*通信作者:宋正波,男,博士,副主任医师,研究方向:肺癌的基础和临床研究。

肿瘤细胞增加细胞毒性化学物质的输送,同时将正常组织的暴露降至最低,从而提高疗效^[6]。因此,一种用于向肿瘤细胞靶向输送细胞毒性化学物质的新型药物——抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)应运而生^[7]。

ADC 主要由以下三部分组成:单克隆抗体、细胞毒药物以及二者的连接物^[8]。早在 20 世纪初,保罗·埃尔利希(Paul Ehrlich)就提出了“魔力子弹(magic bullet)”的概念^[9],即以抗体为基础的药物能够特异性地将细胞毒药物精准输送至肿瘤细胞上。与传统化疗相比,ADC 结合了单克隆抗体的高选择

性和细胞毒药物的高效力的特性^[10],可显著提高疗效并降低全身毒性^[11]。ADC 进入血液循环后,其抗体部分可识别并结合肿瘤细胞表面的特异性抗原,形成 ADC-抗原复合物,通过内吞作用进入肿瘤细胞,被溶酶体降解后释放细胞毒药物,破坏 DNA 或阻止肿瘤细胞分裂,从而发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[12]。近年来,针对不同靶点的 ADC 在肺癌临床研究中已初显成效。本文就不同 ADC 在肺癌中的临床研究进展和相关不良反应进行综述,相关信息见表 1。

表 1 ADC 药物在肺癌中的部分临床试验

Tab. 1 Summary table of some clinical trials of the ADCs in lung cancer

ADC 药物	靶点	试验阶段	NCI 识别号 (研究名称)	研究人群	治疗策略	主要终点	研究结果	≥3 级 不良反应
TDM-1	HER2	II 期	02289833	HER2 免疫组 化阳性 NSCLC	T-DM1 3.6 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR	IHC2+; ORR 0%; IHC3+; ORR 20%	腹痛、肺炎、 肺栓塞、呼吸 困难、
		II 期	02675829	HER2 突变和 扩增的 NSCLC	T-DM1 3.6 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR	ORR:44%; 中位 PFS:5 个月	贫血
		II 期	03784599 (TRAEMOS)	NSCLC	T-DM1 3.6 mg·kg ⁻¹ q3w 联合奥希替尼	安全性、 ORR	—	—
T-DXd	HER2	I 期	02564900	晚期实体瘤	剂量递增及 剂量扩展阶段	ORR	ORR:28.3%; 中 位 PFS:7.2 个月	贫血、中性粒 细胞减少、白 细胞减少、食 欲减退
		II 期	03505710 (DESTI- NY-Lung01)	NSCLC	T-DXd 5.4/ 6.4 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR	ORR:55%; 中位 PFS:8.2 个月; 中 位 OS:17.8 个月	中性粒细胞 减少、贫血、 恶心、间质 性肺炎
		Ib 期	04686305 (DESTI- NY-Lung03)	局部晚期或转 移性 NSCLC	T-DXd 联合度伐 利尤单抗和化疗	安全性	—	—
U3-1402	HER3	II 期	04619004 (HER- THENA-Lung01)	NSCLC	U3-1402 5.6/ 6.4 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR	ORR:39%; 中位 PFS:8.2 个月	血小板减少; 中性粒 细胞减少
A166	HER2	I/II 期	03602079	HER2 表达/ 扩增的复发/ 难治性肿瘤	剂量递增的 A166 0.3~ 4.8 mg·kg ⁻¹ q3w	安全性、 ORR	ORR:26%	—
MRG003	EGFR	II 期	04838548	NSCLC	2.0 mg·kg ⁻¹ q3w MRG003	ORR	—	—
DS-1062a	Trop-2	I 期	03401385	晚期难治性 实体瘤	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性	4.0、6.0、 8.0 mg·kg ⁻¹ 的 ORR 分别为 31%、20% 和 26.3%	口腔炎、黏 膜炎症、恶 心、乏力和 贫血

续表1

ADC 药物	靶点	试验阶段	NCI 识别号 (研究名称)	研究人群	治疗策略	主要 终点	研究结果	≥3 级 不良反应
IMMU-132	Trop-2	I 期	04526691(TROPI-ON-LUNG02)	晚期或转移性 NSCLC	DS-1062a 联合帕博利珠单抗	安全性	—	—
		I 期	04612751(TROPI-ON-LUNG04)	晚期或转移性 NSCLC	DS-1062a 联合度伐利尤单抗	安全性	—	—
		I / II 期	01631552	转移性上皮 实体瘤	IMMU-132 8- 18 mg·kg ⁻¹ q3w	安全性、 ORR	NSCLC:ORR 16.7%; SCLC:ORR 17.7%	中性粒细胞 减少、贫血、 腹泻、乏力
IMMU-132	Trop-2	I / II 期	03337698 (Morpheus Lung)	晚期 NSCLC	IMMU-132 联合 阿替利珠单抗	ORR	—	—
		I / II 期	04826341	SCLC、同源重 组缺陷肿瘤、 实体瘤	IMMU-132 联合 ATR 抑制剂	安全性、 ORR	—	—
ABBV-399	c-Met	I / Ib 期	02099058	晚期实体瘤	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性	ORR:18.8%;中 位 PFS:5.7 个月	贫血、中性粒 细胞减少、低 蛋白血症、 乏力
		II 期	03574753 (Lung- MAP S1400K)	晚期/复发性 鳞状细胞癌	ABBV-399 2.7 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR	ORR:9%	肺炎、支气 管肺泡出血
		II 期	03539536	NSCLC	剂量递增阶段	ORR	非鳞状 <i>EGFR</i> 野生型:ORR 35.1%	肺炎、低钠 血症、贫血、 呼吸困难、 疲劳
Rova-T	DLL3	I / II 期	01901653	SCLC	剂量递增阶段	MTD、 ORR	ORR:18%;中位 PFS:3.1 个月;中 位 OS:4.6 个月	血小板减 少、胸腔积 液、血清脂 肪酶升高
		II 期	02674568 (TRINITY)	SCLC	Rova-T 0.3 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR、OS	ORR:12.4%;中 位 PFS:3.5 个月; 中位 OS: 5.6 个月	胸腔积液、 光过敏、心 包积液、血 小板减少、 贫血
		III 期	03061812 (TAHOE)	SCLC	Rova-T 0.3 mg·kg ⁻¹ q3w	OS	ORR:14.6%;中 位 PFS:3.0 个月	肺炎、呼吸 困难、胸腔 积液、血小 板减少、 乏力
		I / II 期	03026166	SCLC	Rova-T 联合纳武 利尤单抗或联合 纳武利尤单抗及 伊匹木单抗	安全性	ORR:30%	胸腔积液、 贫血、肺炎
		I 期	03000257	SCLC	Rova-T 联合布格 利单抗	安全性	ORR:24.1%; 中位 PFS: 3.48 个月;	血小板减 少、呼吸困 难、贫血

续表1

ADC 药物	靶点	试验阶段	NCI 识别号 (研究名称)	研究人群	治疗策略	主要 终点	研究结果	≥3 级 不良反应
Enav	AXL	I / II 期	02988817	晚期实体瘤	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性	ORR:19%	便秘、结肠 炎、腹泻腹 胀、恶心 呕吐
BA3011	AXL	I / II 期	03425279	实体瘤	BA3011 单药; BA3011 联合 PD-1 抑制剂	安全性、 ORR	—	—
Tisotumab vedotin	TF	I / II 期	02001623 (inno- vaTV 201)	实体瘤	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性	ORR:15.6%	乏力、贫血、 腹痛、低钾 血症、 结膜炎
PF- 06647020	PTK7	I 期	02222922	晚期实体瘤	剂量递增阶段	安全性	NSCLC:ORR 16%;中位 PFS 2.9 个月	乏力、头痛
		I 期	04189614	NSCLC	PF-06647020 2.8 mg·kg ⁻¹ q3w	ORR	—	—
SAR408701	CEACA M5	I / II 期	02187848	晚期实体瘤	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性、 ORR	ORR:16.3%	角膜炎、白 细胞减少
XMT-1536	NaPi2b	I / II 期	03319628	难治性卵巢 癌和肺腺癌	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性、 ORR	—	谷丙转氨酶 升高、γ-谷 氨酰转氨酶 升高
MGC018	B7-H3	I / II 期	03729596	晚期实体瘤	MGC018 单药或 联合抗 PD-1 抗体	安全性、 MTD	ORR:20%	乏力、中性 粒细胞减少
CX-2009	CD166	I / II 期	03149549 (PROCLAIM- CX-2009)	卵巢癌、乳腺 癌、头颈肿 瘤、NSCLC	剂量递增及 剂量扩展阶段	安全性、 ORR	—	—

1 针对 HER 家族的 ADC

人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, ErbB)家族又称 HER 家族,主要包括 4 个成员,即 HER1 (EGFR/ErbB1)、HER2、HER3 (ErbB3)、HER4(ErbB4)。HER 家族在多种肿瘤细胞中过表达或发生突变,相关通路的激活会导致细胞过度增殖,从而导致肿瘤的发生发展。除了相应的靶向治疗外,ADC 也可通过作用于 HER 家族显示出良好的抗肿瘤活性。

1.1 T-DM1 T-DM1 (trastuzumab emtansine) 由 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗和微管蛋白抑制剂美坦新(emtansine)通过非还原性硫醚接头组成^[13],每个抗体平均偶联 3.5 个有效载荷分子。一项 II 期篮

子试验纳入 18 例 HER2 突变晚期 NSCLC 患者,其中 8 例患者获得部分缓解(partial response, PR),中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)达 5 个月^[14]。另一项 II 期研究观察到了类似的结果,49 例 HER2 突变或扩增的晚期 NSCLC 患者客观缓解率(objective response rate, ORR)为 51%,中位 PFS 达 5 个月^[15]。此外,另外两项 II 期临床研究结果显示,T-DM1 在 HER2 阳性或过表达的 NSCLC 患者中疗效有限^[16-17]。探究 T-DM1 联合奥希替尼作用于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗期间进展且 HER2 过表达和/或扩增 NSCLC 患者的疗效和安全性的 II 期临床研究正在进行中。

目前,相关临床数据表明,T-DM1在HER2突变NSCLC中疗效较好,中位PFS可达5个月。因此,NCCN指南(2021.V2)推荐T-DM1用于治疗HER2突变NSCLC患者。关于T-DM1的毒性,其主要不良反应有转氨酶升高、血小板减少和恶心^[14]。

1.2 T-DXd T-DXd(trastuzumab deruxtecan)又名DS-8201a,是一种新型HER2靶向ADC药物,由曲妥珠单抗、可切割连接子和拓扑异构酶I抑制剂德鲁替康(deruxtecan)组成^[18]。T-DXd有着良好的膜通透性,既可以杀死HER2阳性肿瘤细胞,又可同时杀死周边的肿瘤细胞,发挥“旁观者效应”^[19]。T-DM1的药物抗体偶联比(drug-to-antibody ratio, DAR)为3.5,而T-DXd的DAR可达8,即每个曲妥珠单抗平均可以偶联8个有效载荷分子^[19-20]。在一项I期临床研究中,T-DXd在HER2基因突变实体瘤(乳腺癌、胃癌除外)中显示出了良好的抗肿瘤活性^[21]。最新数据显示,11例接受HER2突变预处理的NSCLC患者总体ORR达72.7%,中位PFS为11.3个月^[22]。随后,具有HER2过表达或突变的晚期NSCLC患者被纳入一项开放标签、多中心全球II期DESTINY-Lung01临床研究,91例HER2突变NSCLC患者中,ORR为55%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为92%,中位PFS为8.2个月,中位OS为17.8个月^[23]。2021年1月,世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)公布了HER2过表达NSCLC患者使用T-DXd的数据^[24],49例患者的ORR为24.5%,DCR为69%,中位PFS为5.4个月。在亚组分析中,IHC3+和IHC2+组的ORR分别为20%和25.6%,表明HER2 IHC的表达对ORR无明显影响。目前,探究T-DXd联合度伐利尤单抗和化疗在初治HER2阳性晚期NSCLC患者中的临床疗效的DESTINY-Lung03 Ib期临床研究正在开展中。由此可见,T-DXd对HER2突变晚期NSCLC的疗效更好,最新数据显示PFS可达到8.2个月,而在HER2过表达NSCLC患者中的中位PFS仅为5.4个月^[24]。关于T-DXd的毒性,其最常见的不良反应是胃肠道反应和血液系统毒性,其中中性粒细胞减少是最常见的3级不良反应^[25]。值得注意的是,间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)在11.9%的HER2突变患者中被观察到(均为2级),其中位发生时间为86天^[26]。而在HER2过表达队列中,ILD的发生率略高,为16.3%,其中包括3例5级ILD^[27]。总的来说,T-DXd的整体安全性良好,但接受T-DXd

治疗的患者需密切监测ILD的发生。

1.3 U3-1402 U3-1402(patritumab deruxtecan)为靶向HER3的ADC,由人源化抗HER3抗体与拓扑异构酶I抑制剂有效载荷组成^[28]。2021年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会公布了一项针对39例局部晚期/转移性EGFR突变和EGFR-TKI治疗后进展的NSCLC患者的I期剂量递增/扩展试验^[29]的最新数据,ORR为39%,DCR为72%。中位随访时间为10.2个月时,中位缓解持续时间(duration of response, DoR)为6.9个月,中位PFS为8.2个月。亚组分析中,U3-1402在携带耐药性EGFR突变的NSCLC患者中也显示出了抗肿瘤活性。安全性方面,47%的患者发生3级及以上的不良事件,其中血小板减少(28%)和中性粒细胞减少(19%)最为常见。4例患者在接受U3-1402治疗期间出现ILD,其中1例严重程度达到3级。

1.4 A166 和 MRG003 A166是靶向HER2的ADC,通过可切割连接子将微管蛋白酶抑制剂连接到曲妥珠单抗上。一项评估A166在35例晚期难治性HER2表达或扩增实体瘤的I/II期临床研究数据显示,ORR为26%。目前该研究仍在进行中,期待后续结果。安全性方面,最常见的不良反应包括角膜炎、干眼症、视力模糊和食欲减退^[30]。

MRG003是靶向EGFR的新型ADC,在其他实体瘤的I期临床研究中的初步疗效令人惊喜。因此,中国一项II期临床研究旨在评估MRG003作用于晚期EGFR突变NSCLC的疗效^[31],MRG003有望成为中国首个抗EGFR的ADC。

2 针对Trop-2的ADC

人滋养层表面细胞-2(trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2)是一种跨膜蛋白,与细胞增殖分化密切相关。Trop-2在人体正常组织中表达水平很低或几乎不表达,而在多种肿瘤中过表达。Trop-2过表达可能与实体瘤患者的生存率降低和预后不良相关^[32],因此成为抗肿瘤治疗的新靶点。

2.1 DS-1062a DS-1062a(datopotamab deruxtecan)是Trop-2靶向抗体通过四肽连接物连接到拓扑异构酶I抑制剂有效载荷上的一种ADC。一项TROPION-PanTumor01研究正在招募晚期难治性实体瘤患者,其最新报道显示,DS-1062a可能对多种肿瘤均具有抗肿瘤效应^[33-34]。在125例接受不同剂

量 DS-1062a 的 NSCLC 患者中,4.0、6.0、8.0 mg·kg⁻¹ 组的 ORR 分别为 31%、20% 和 26.3%,DCR 分别为 79%、75% 和 79%^[33]。分别评估 DS-1062a 联合帕博利珠单抗和度伐利尤单抗在晚期 NSCLC 中疗效的 I 期临床试验 TROPION-Lung02 和 TROPION-Lung04 正在进行中,现有数据表明 DS-1062a 在肺癌中有着良好的抗肿瘤活性^[33]。在不同剂量下,DS-1062a 最常见的 3 级及以上不良反应包括口腔炎、黏膜炎症、恶心、乏力和贫血。最高剂量组有 15% 的患者出现 ILD,其中 3 例为 5 级^[35]。

2.2 IMM-132 IMM-132 (sacituzumab govitecan) 是一种由拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38(伊立替康的活性代谢物)通过可切割连接子连接到人源化抗 Trop-2 抗体上的 ADC,DAR 为 7.6^[36]。一项纳入 25 例标准治疗失败的转移性上皮实体瘤(包括 NSCLC 和 SCLC)的 I 期临床试验中,2 例患者获得 PR,16 例患者为 SD^[37]。基于此结果,该试验进入第二阶段的探索,共纳入 495 例患者。研究者评估了 54 例晚期 NSCLC 患者,ORR 为 16.7%,中位 DoR 为 6.0 个月,中位 PFS 为 4.4 个月,中位 OS 为 7.3 个月。另一组 62 例对一线化疗耐药或敏感的转移性 SCLC 患者中,ORR 为 17.7%,中位 DoR 为 5.7 个月,中位 PFS 为 3.7 个月,中位 OS 为 7.1 个月^[38]。目前,IMMU-132 联合阿替利珠单抗在 NSCLC 中的 I b/II 期临床研究及联合 ATR 抑制剂 berzosertib 在 SCLC 中的 I b/II 期临床研究正在进行中。毒性方面,3 级不良反应包括腹泻、乏力、贫血、恶心和中性粒细胞减少^[39-40]。上述数据表明,IMMU-132 可能是治疗 NSCLC 和 SCLC 的一种有前景的药物。

3 针对 c-Met 的 ADC

间充质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, Met)编码的 c-Met 蛋白是一种表达于上皮细胞和内皮细胞表面的酪氨酸激酶受体,被激活后可促进细胞增殖、生长、迁移和血管生成。在 NSCLC 中,c-Met 通路的异常激活主要包括 Met14 外显子跳跃突变、Met 扩增、Met 融合和 Met 过表达。目前,靶向治疗在 Met14 外显子跳跃突变中显示了良好的抗肿瘤活性,而针对 Met 扩增等尚无标准治疗。

3.1 ABBV-399 ABBV-399 (telisotuzumab vedotin) 由微管蛋白抑制剂一甲基澳瑞他汀 E(mono methyl auristatin E, MMAE)通过可切割连接子与人源化抗 c-Met 单克隆抗体偶联,DAR 为 3.1^[41]。一项

针对 58 例晚期 c-Met 阳性 NSCLC 患者的 I 期研究结果显示,ORR 为 18.8%,中位 DoR 为 4.8 个月,中位 PFS 为 5.7 个月^[42]。基于这些令人鼓舞的结果,II 期 SWOG S1400K 研究旨在评估 ABBV-399 对 23 例 c-Met 阳性晚期鳞状 NSCLC 患者的疗效,但因未达到预期结果而提前中止^[43]。另一项 II 期研究纳入 52 例 c-Met 阳性 NSCLC 患者,其中 9 例(23%)获得客观缓解,中位 DoR 为 8.7 个月,中位 PFS 为 5.2 个月^[44]。一项探索 ABBV-399 在 113 例 c-Met 阳性晚期 NSCLC 中的 II 期研究显示^[45],非鳞 EGFR 野生型队列的 ORR 为 35.1%,其中 c-Met 高表达组 ORR 为 53.8%,c-Met 中等表达组 ORR 为 25.0%,而鳞癌和 EGFR 突变队列的 ORR 分别为 13.3% 和 14.3%。非鳞 EGFR 野生型 NSCLC 组的 ORR 令人鼓舞,该队列已经进入下一阶段探索。根据上述研究结果,ABBV-399 显示了一定的疗效及可耐受的安全性,最常见的 3 级及以上不良反应为贫血、中性粒细胞减少、低白蛋白血症和乏力。

4 针对 DLL3 的 ADC

Delta 样蛋白 3(delta-like protein 3, DLL3)是一种 Notch 信号通路的抑制性配体,涉及生长发育的多个过程。DLL3 在 SCLC 和神经内分泌细胞中高表达,而在正常组织中很少表达,使得其成为一种有前景的靶点^[46]。

4.1 Rova-T Rova-T (rovalpituzumab tesirine) 是一种针对 DLL3 抗体的 ADC,由抗 DLL3 单克隆抗体、DNA 损伤性吡咯并苯并二氮杂二聚体毒素和蛋白酶可切割连接物组成^[47]。一项 I 期临床研究中,74 例接受 Rova-T 治疗的复发性 SCLC 患者 ORR 为 18%,中位 PFS 为 3.1 个月,中位 OS 为 4.6 个月^[48]。TRINITY 研究是将 Rova-T 应用于 339 例 DLL3 表达 SCLC 三线治疗的 II 期研究,ORR 为 12.4%,中位 PFS 为 3.5 个月,中位 OS 为 5.6 个月^[49]。TAHOE 研究比较了 Rova-T 和拓扑替康在 SCLC 二线治疗中的疗效^[50],Rova-T 组和拓扑替康组分别纳入 296 例和 148 例患者,结果显示,Rova-T 组中位 PFS 和 OS 分别为 3.0 个月和 6.3 个月,而拓扑替康组中位 PFS 和 OS 分别为 4.3 个月和 8.6 个月,表明 Rova-T 的 PFS 和 OS 更差,因此该研究提前终止。另一项 III 期 MERU 研究也因有限的疗效而提前终止^[51]。基于以上单药治疗的结果,一项 I/II 期临床研究探索了 Rova-T 联合纳武利尤单抗或联合纳武利尤单抗及

伊匹木单抗在 42 例广泛期 SCLC 患者中的疗效, ORR 为 30%, 中位 PFS 为 4.2 个月, 中位 OS 为 7.4 个月^[52]。另一项 I 期研究评估了 31 例接受 Rova-T 联合布格利单抗治疗的 SCLC 患者的疗效, ORR 为 24.1%, 目前该研究已结束^[53]。综上, SCLC 患者从 Rova-T 单药治疗中获益有限, 期待其联合治疗的疗效。安全性方面, 有 38%~64% 的患者发生 3 级以上不良反应, 其中最常见的是血小板减少、胸腔积液及脂肪酶升高^[46, 54]。

5 针对 AXL 的 ADC

AXL 是一种受体酪氨酸激酶, 可通过多种途径促进肿瘤的发生发展, 并与多种肿瘤的化疗和免疫治疗耐药有关^[55]。在 NSCLC 中, AXL 的激活与 EGFR 靶向治疗的耐药性和晚期 NSCLC 患者的低生存率有关^[56]。因此, AXL 是抗肿瘤治疗的一个有吸引力的靶点。针对该靶点的 ADC 有 Enav(enapotamab vedotin) 和 BA3011。

Enav 是由抗 AXL 单克隆抗体通过可切割连接子与微管蛋白抑制剂 MMAE 结合而成的 ADC^[57]。一项探索 Enav 在复发或难治性实体瘤患者中的疗效的 I/II 期临床研究显示, 26 例 EGFR/ALK 阴性、既往化疗或免疫治疗耐受的 NSCLC 患者 ORR 为 19%, 中位 DoR 为 18.1 个月, 表明 Enav 对免疫治疗耐受的患者具有不错的疗效。该药物最常见的 3 级及以上不良反应是胃肠道反应, 包括便秘、结肠炎、腹泻腹胀、恶心呕吐^[58]。但在后续研究中, 研究人员基于其微弱的疗效中止了临床开发。

BA3011 是由抗 AXL 单克隆抗体、可切割接头和微管蛋白抑制剂 MMAE 组成的 ADC。BA3011 在晚期实体瘤患者中的 I 期临床研究及联合 PD-1 抑制剂的 II 期临床研究正在进行中, 结果尚未公布^[59]。

6 其他 ADC

Tisotumab vedotin 是一种由抗组织因子(tissue factor, TF)单克隆抗体、蛋白酶可切割连接子和微管蛋白抑制剂 MMAE 组成的 ADC, DAR 为 4.1^[60]。针对 Tisotumab vedotin 在晚期实体瘤中的 InnovaTV 201 I/II 期临床研究^[61], 剂量递增和剂量扩展阶段分别招募 77 例和 147 例患者。在不同肿瘤类型中观察到的 ORR 为 15.6%, 其中包括 15 例 NSCLC 患者中的 2 例(13%)。鉴于 TF 靶点在宫颈癌治疗中令人

满意的数据, Tisotumab vedotin 应用于晚期实体瘤(包括 NSCLC)的 II 期研究成果正被人们热切期待。

PF-06647020(cofetuzumab pelidotin)是一种由抗蛋白酪氨酸激酶 7(protein tyrosine kinase 7, PTK7)单克隆抗体通过可切割连接子与微管抑制剂 Auristatin-0101 偶联而成的 ADC 药物^[62]。一项 I 期临床试验纳入 112 例晚期实体瘤患者^[63], 其中接受 PF-06647020 治疗的 25 例 NSCLC 患者, 无论 PTK7 的表达如何, ORR 为 16%, DCR 为 56%, 中位 DoR 为 5.8 个月, 中位 PFS 为 2.9 个月。当 PTK7 表达增加, PF-06647020 的抗肿瘤活性也相应增加, 表明 PTK7 的表达与 PF-06647020 的临床获益之间可能存在线性相关。一项在 PTK7 阳性晚期 NSCLC 患者中使用 PF-06647020 的多中心 I 期研究正在进行。

SAR408701 是一种由靶向癌胚抗原相关黏附分子 5(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule 5, CEACAM5)的抗体通过可切割连接子与美登素 DM4 偶联的 ADC。一项纳入 92 例非鳞状 NSCLC 的临床研究结果显示, CEACAM5 高表达患者的 ORR 达 20.3%^[64]。目前, 针对一线化疗或免疫治疗失败且 CEACAM5 高表达的非鳞 NSCLC 的 III 期临床试验正在进行中。同时, SAR408701 联合雷莫西尤单抗或帕博利珠单抗治疗既往经治的非鳞 NSCLC 的两项 II 期临床研究也正在进行中。

目前, 还有针对钠依赖性磷酸转运蛋白(sodium-phosphate cotransporter protein type II, NaPi2b)的 XMT-1536、抗 B7-H3(也称 CD276)的 MGC018 和靶向活化白细胞黏附分子(CD166)的 CX-2009 正处于初步研究阶段, 尚缺乏临床数据, 我们期待进一步的临床研究结果。

7 ADC 的局限性

近年来, FDA 已批准多款 ADC 上市, 但 ADC 在临床研究开发阶段仍存在亟待解决的问题, 如连接子与有效载荷之间的不稳定性、药物非特异性细胞毒性等造成的特定毒副作用等。有效载荷的不同使得不同的药物具有不同的毒性: 拓扑异构酶抑制剂 I 与中性粒细胞减少有关; MMAF 与眼毒性有关; 美登素(DM1)会导致肝酶升高、血小板减少及中性粒细胞减少; MMAE 可诱导周围神经病变和中性粒细胞减少^[65]。值得注意的是, 在 T-DXd 和 DS-1062a 的临床研究中均发生了 5 级间质性肺炎。大多数 ADC 在临床研究中主要因严重的不良反应而不得

不中止试验,因此,使用ADC时需密切监测其毒性^[66]。有效载荷之间的药理毒性差异可能会影响ADC的整体毒性,然而,未结合的有效载荷并不能解释使用ADC期间出现的所有毒性,仍需更多的研究来明确ADC毒性的产生机制^[67]。此外,当治疗失败或治疗有效性降低时,患者会出现耐药。产生耐药性的机制很多,包括溶酶体功能缺陷、药物外排泵、内吞和迁移、抗体水平下降等^[68],但仍存在不明确的耐药机制,需进一步探索。

8 ADC的未来发展方向

为了扩大ADC的治疗窗,研究者深入分析了ADC的组成部分,在有效载荷、连接子和偶联技术上不断取得突破,试图开发更有效和更安全的ADC。探索优化ADC的设计策略,最大化发挥ADC的抗肿瘤潜力,开发双特异性ADC就是其中一种^[67]。双特异性ADC可以同时识别一个靶点的两个表位或是两个靶点,从而达到更好的治疗效果,还能高度特异性地靶向肿瘤细胞,增加药物的安全性。针对ADC的耐药性,我们可以选择联合治疗模式,特别是那些以强效微管蛋白抑制剂为有效载荷的ADC,可以与免疫检查点抑制剂或者酪氨酸激酶抑制剂联合使用,以增强抗肿瘤效果,甚至克服耐药。除此之外,探索预测ADC预后的有效生物标志物,寻找肺癌患者中潜在的ADC治疗获益者等,也是未来临床应用的重要研究方向。

9 结语

目前,靶向治疗、免疫治疗以及化疗是晚期肺癌患者的常规治疗方法。ADC作为新兴抗肿瘤药物已被批准上市,用于治疗多种血液系统肿瘤和实体瘤。虽然ADC还未被批准用于治疗NSCLC和SCLC,但针对HER2、Trop-2、c-Met靶点的ADC的临床前数据和I/II期临床试验都显示出了令人鼓舞的结果。为了进一步提高疗效,目前除了ADC单药的临床研究,与化疗、靶向或免疫联合治疗的临床研究也在不断推进中,其疗效同样值得期待。针对不同的ADC,应密切关注其特异性不良反应,如间质性肺炎等,及早发现并给予对症处理。近年来,研究者不断优化ADC的结构,同时也在探索更多新的靶点,研发新的靶向药物。未来的研究不仅要考虑ADC各组分的优化,还要考虑临床治疗方案的优化,开发更精准、更低毒性及更有效的药物。

相信在不久的将来,ADC在肺癌的治疗中将占据一席之地。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- [3] MILLER D R. A tribute to Sidney Farber—the father of modern chemotherapy [J]. Br J Haematol, 2006, 134(1): 20–26. DOI: 10.1111/j.1365–2141.2006.06119.x.
- [4] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN M J, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 640–649. DOI: 10.1056/NEJMoa1916623.
- [5] HORVATH L, PIRCHER A. ASCO 2020 non-small lung cancer (NSCLC) personal highlights [J]. Memo, 2021: 2021Jan13; 1–2021Jan13;4. DOI: 10.1007/s12254–020–00673–2.
- [6] HAAG R, KRATZ F. Polymer therapeutics: concepts and applications [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2006, 45(8): 1198–1215. DOI: 10.1002/anie.200502113.
- [7] DRAGO J Z, MODI S N, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 327–344. DOI: 10.1038/s41571–021–00470–8.
- [8] LEUNG D, WURST J M, LIU T, et al. Antibody conjugates—recent advances and future innovations [J]. Antibodies (Basel), 2020, 9(1): 2. DOI: 10.3390/antib9010002.
- [9] STREBHARDT K, ULLRICH A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(6): 473–480. DOI: 10.1038/nrc2394.
- [10] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(5): 315–337. DOI: 10.1038/nrd.2016.268.
- [11] ABDOLLAHPOUR-ALITAPPEH M, LOTFINIA M, GHARIBI T, et al. Antibody–drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: Strategies, challenges, and successes [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5628–5642. DOI: 10.1002/jcp.27419.
- [12] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody–drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries [J]. Protein Cell, 2018, 9(1): 33–46. DOI: 10.1007/s13238–016–0323–0.
- [13] GARCÍA-ALONSO S, OCAÑA A, PANDIELLA A. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and resistance, clinical progress, and beyond [J]. Trends Cancer, 2020, 6(2): 130–146. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.010.
- [14] LI B T, SHEN R L, BUONOCORE D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2532–2537. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9777.
- [15] LI B T, MICHELINI F, MISALE S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers [J]. Cancer Discov, 2020, 10(5): 674–687. DOI: 10.1158/2159–8290.CD–20–0215.
- [16] HOTTA K, AOE K, KOZUKI T, et al. A phase II study of

- trastuzumab emtansine in HER2-positive non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(2): 273-279. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.032.
- [17] PETERS S, STAHEL R, BUBENDORF L, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: efficacy, safety, and biomarkers [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 64-72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1590.
- [18] WOLSKA-WASHER A, ROBAK T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer [J]. *Drug Saf*, 2019, 42(2): 295-314. DOI: 10.1007/s40264-018-0775-7.
- [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. DOI: 10.1111/cas.12966.
- [20] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097-5108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822.
- [21] TSURUTANI J, PARK H, DOI T, et al. OA02.07 updated results of phase 1 study of DS-8201a in HER2-expressing or-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): S324. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.244.
- [22] TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 688-701. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1014.
- [23] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2112431.
- [24] NAKAGAWA K, NAGASAKA M, FELIP E, et al. OA04.05 trastuzumab deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: interim results of DESTINY-Lung01 [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S109-S110. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.285.
- [25] 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. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100260.
- [26] REUSS J E, GOSA L, LIU S V. Antibody drug conjugates in lung cancer: state of the current therapeutic landscape and future developments [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(6): 483-499. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.07.011.
- [27] AZAR I, ALKASSIS S, FUKUI J, et al. Spotlight on trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for HER2 mutation positive non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 103-114. DOI: 10.2147/LCTT.S307324.
- [28] KOGANEMARU S, KUBOKI Y, KOGA Y, et al. U3-1402, a novel HER3-targeting antibody-drug conjugate, for the treatment of colorectal cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2043-2050. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0452.
- [29] 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 Discov*, 2022, 12(1): 74-89. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0715.
- [30] LIU Y H, LIAN W, ZHAO X, et al. A first in-human study of A166 in patients with locally advanced/metastatic solid tumors which are HER2-positive or HER2-amplified who did not respond or stopped responding to approved therapies [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 1049. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1049.
- [31] XU R H, QIU M Z, ZHANG Y, et al. First-in-human dose-escalation study of anti-EGFR ADC MRG003 in patients with relapsed/refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 3550. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3550.
- [32] CHEN R Q, MANOCHAKIAN R, JAMES L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 58. DOI: 10.1186/s13045-020-00881-7.
- [33] SPIRA A, LISBERG A, SANDS J, et al. OA03.03 datopotamab deruxtecan (dato-DXd; DS-1062), a TROP2 ADC, in patients with advanced NSCLC: updated results of TROPION-PanTumor01 phase 1 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S106-S107. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.280.
- [34] 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.213.
- [35] MERIC-BERNSTAM F, SPIRA A I, LISBERG A E, et al. TROPION-PanTumor01: dose analysis of the TROP2-directed antibody-drug conjugate (ADC) datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062) for the treatment (Tx) of advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9058. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9058.
- [36] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, 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. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00223.
- [37] STARODUB A N, OCEAN A J, SHAH M A, et al. First-in-human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3870-3878. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3321.
- [38] 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]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746-756. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.005.
- [39] 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]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2790-2797. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1894.
- [40] GRAY J E, HEIST R S, STARODUB A N, et al. Therapy of small cell lung cancer (SCLC) with a topoisomerase-I-inhibiting antibody-drug conjugate (ADC) targeting trop-2, sacituzumab govitecan [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5711-5719. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0933.
- [41] WANG J Y, 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]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4): 992–1000. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1568.
- [42] 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(33): 3298–3306. DOI: 10.1200/jco.2018.78.7697.
- [43] WAQAR S N, REDMAN M W, ARNOLD S M, et al. A phase II study of telisotuzumab vedotin in patients with c-MET-positive stage IV or recurrent squamous cell lung cancer (LUNG-MAP sub-study S1400K, NCT03574753) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(3): 170–177. DOI: 10.1016/j.clc.2020.09.013.
- [44] CAMIDGE D R, MORGENZTERN D, HEIST R S, et al. Phase I study of 2- or 3-week dosing of telisotuzumab vedotin, an antibody-drug conjugate targeting c-Met, monotherapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5781–5792. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0765.
- [45] CAMIDGE D R, MOISEENKO F, CICIN I, et al. OA15.04 telisotuzumab vedotin (teliso-v) monotherapy in patients with previously treated c-Met+ advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): S875. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.085.
- [46] OWEN D H, GIFFIN M J, BAILIS J M, et al. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 61. DOI: 10.1186/s13045-019-0745-2.
- [47] SAUNDERS L R, BANKOVICH A J, ANDERSON W C, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells *in vivo* [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(302): 302ra136. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9459.
- [48] 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 I study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 42–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30565-4.
- [49] MORGENZTERN D, BESSE B, GREILLIER L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6958–6966. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1133.
- [50] 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]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1547–1558. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.009.
- [51] RICCIUTI B, LAMBERTI G, ANDRINI E, et al. Antibody-drug conjugates for lung cancer in the era of personalized oncology [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 268–278. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.12.024.
- [52] 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]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1559–1569. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.022.
- [53] CALVO E, SPIRA A, DE MIGUEL M, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of budigalimab with rovalpituzumab tesirine in patients with small cell lung cancer [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28: 100405. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100405.
- [54] SERZAN M T, FARID S, LIU S V. Drugs in development for small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 6298–6307. DOI: 10.21037/jtd-2019-sclc-10.
- [55] KIM K C, BAEK S H, LEE C. Curcumin-induced downregulation of Axl receptor tyrosine kinase inhibits cell proliferation and circumvents chemoresistance in non-small lung cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(6): 2296–2303. DOI: 10.3892/ijo.2015.3216.
- [56] ISHIKAWA M, SONOBE M, NAKAYAMA E, et al. Higher expression of receptor tyrosine kinase Axl, and differential expression of its ligand, Gas6, predict poor survival in lung adenocarcinoma patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(Suppl 3): S467–S476. DOI: 10.1245/s10434-012-2795-3.
- [57] BOSCHUIZEN J, KOOPMAN L A, KRIJGSMAN O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 203–212. DOI: 10.1038/nm.4472.
- [58] RAMALINGAM S, LOPEZ J, MAU-SORENSEN M, et al. OA02.05 first-in-human phase 1/2 trial of anti-AXL antibody-drug conjugate (ADC) enapotamab vedotin (EnaV) in advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S209. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.414.
- [59] RODON AHNERT J, TAYLOR M H, O'REILLY E M, et al. A phase 1/2 dose-escalation and expansion study of a conditionally active anti-AXL humanized monoclonal antibody (BA3011) in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): TPS12126. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps12126.
- [60] BREIJ E C W, DE GOEIJ B E C G, VERPLOEGEN S, et al. An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1214–1226. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2440.
- [61] DE BONO J S, CONCIN N, HONG D S, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1–2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 383–393. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30859-3.
- [62] DAMELIN M, BANKOVICH A, BERNSTEIN J, et al. A PTK7-targeted antibody-drug conjugate reduces tumor-initiating cells and induces sustained tumor regressions [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(372): eaag2611. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag2611.
- [63] SACHDEV J C, MAITLAND M L, SHARMA M, et al. PF-06647020 (PF-7020), an antibody-drug conjugate (ADC) targeting protein tyrosine kinase 7 (PTK7), in patients (pts) with advanced solid tumors: results of a phase I dose escalation and expansion study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 5565. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.5565.
- [64] GAZZAH A, RICORDEL C, COUSIN S, et al. Efficacy and safety of the antibody-drug conjugate (ADC) SAR408701 in patients (pts) with non-squamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC) expressing carcinoembryonic antigen-related

- cell adhesion molecule 5 (CEACAM5) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 9505. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9505.
- [65] DEAN A Q, LUO S, TWOMEY J D, et al. Targeting cancer with antibody-drug conjugates: promises and challenges [J]. *mAbs*, 2021, 13(1): 1951427. DOI: 10.1080/19420862.2021.1951427.
- [66] LAMBERT J M, MORRIS C Q. Antibody-drug conjugates (ADCs) for personalized treatment of solid tumors: a review [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(5): 1015–1035. DOI: 10.1007/s12325-017-0519-6.
- [67] TARANTINO P, CARMAGNANI PESTANA R, CORTI C, et al. Antibody-drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2): 165–182. DOI: 10.3322/caac.21705.
- [68] GARCÍA-ALONSO S, OCAÑA A, PANDIELLA A. Resistance to antibody-drug conjugates [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2159–2165. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3671.
- 收稿日期: 2022-01-20 校稿: 李征 于静
- 本文引用格式:** 项菁, 斯锦裴, 宋正波. 抗体偶联药物在肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 549–559. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.01.
- Cite this article as:** XIANG Jing, SI Jinfei, SONG Zhengbo. Research progress of antibody drug conjugate in lung cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(5): 549–559. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.01.