

## 文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003194

## 抗体偶联药物治疗尿路上皮癌的研究进展

白雪松, 印胡滨, 匡幼林, 苟 欣

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

**【摘 要】**尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤,在手术、化疗和免疫治疗等多种治疗措施下,仍有部分患者经历疾病复发、转移,预后不佳。抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)兼有抗体药物的靶向性和化疗药物的细胞毒性,是近年来癌症个体化精准治疗的研究热点,成为这些患者新的选择。目前 ADC 治疗 UC 相关临床试验成果颇丰,靶向 Nectin-4 的 Enfortomab Vedotin、靶向 TROP-2 的 Sacituzumab Govitecan 和靶向 HER-2 的 Disitamab Vedotin 已获批应用于临床,针对其他靶点的新型 ADC 也开始崭露头角。本文拟对最近的研究进展进行综述。

**【关键词】**抗体偶联药物;尿路上皮癌;靶向治疗

**【中图分类号】**R69

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2022-07-01

## Advances in antibody-drug conjugate in the treatment of urothelial carcinoma

Bai Xuesong, Yin Hubin, Kuang Youlin, Gou Xin

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】**Urothelial carcinoma (UC) is a common malignancy of the urological system. Under a variety of treatment measures, such as surgery, chemotherapy and immunotherapy, some patients still suffer disease recurrence and metastasis, leading to poor prognosis. Antibody-drug conjugate (ADC) combining the targeting of antibody drugs and the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs, has recently become a research hotspot for individualized precision treatment of cancer and a new choice for these patients. At present, the clinical trials related to ADC in the treatment of UC have achieved fruitful results. Enfortomab Vedotin targeting Nectin-4, Sacituzumab Govitecan targeting TROP-2, and Disitamab Vedotin targeting HER-2 have been approved to be applied in clinical practice, and new ADCs for other targets have also begun to emerge. This article intends to review the latest research in this field.

**【Key words】**antibody-drug conjugate; urothelial carcinoma; targeted therapy

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)包括膀胱、上尿路和尿道近端的肿瘤,其中以膀胱尿路上皮癌占比最多,约为90%。2020年在全球范围内,膀胱癌新发约573 000例,死亡约213 000例<sup>[1]</sup>。UC的标准治疗一直是手术为主的多模式疗法,而对于晚期患者,尽管经典的铂类化疗、放疗,步入主流的免疫治疗以及新兴的靶向药物在一定程度上延长了总生存期<sup>[2]</sup>,但部分患者面临不能耐受或治疗后疾病进展等问题,仍然缺乏有效的治疗手段。近年来抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)相关研究成果令人鼓舞,明显提高客观缓解率(objective responding rate, ORR)的同时并没有带来更多的不良反应,使得治疗格局发生了显著变化<sup>[3]</sup>。

ADC的雏形最早起源于100多年前德国科学家Paul Ehrlich提出的“魔术子弹(magic bullet)”理论<sup>[4]</sup>,近30年来伴随抗体类药物的发展而日趋成熟,当下已有13个ADC药物获批上市。ADC由高度特异性的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)和高活性的细胞毒剂(cytotoxin)通过偶联链(linker)连接而成,主要依靠mAb与靶抗原结合在指定肿瘤细胞上,经内吞作用进入细胞中,在低pH或蛋白酶作用等条件下释放细胞毒剂以杀伤肿瘤细胞。此外,ADC还可以通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用以及“旁观者效应”等途径来发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。这类新型抗肿瘤药物如同精确制导的“生物导弹”:对比传统化疗药物其定位作用更为精准;对比普通靶向药物其杀伤作用更强大,同时具有疗效稳定、毒副作用小的特点<sup>[6]</sup>。作为时下肿瘤治疗药物中研发种类最为丰富、增长速度最快的药物之一,ADC在继免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)后,成为癌症个体化治疗的又一研究热点。经过诸多临床研究验证,ADC得以在UC领域大放异彩。本文主要从各靶点上ADC治疗UC的作用机制、最新研究进展来进行梳理与总结。

**作者简介:**白雪松, Email: 1193978249@qq.com,

研究方向:泌尿系统肿瘤。

**通信作者:**苟 欣, Email: gouxincq@163.com。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81874092);重庆市中青年医学高端人才培养资助项目。

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230319.1830.002.html>

(2023-03-20)

## 1 靶向 Nectin-4 的 ADC

Nectin-4 是一种 I 型跨膜蛋白,在多种实体肿瘤和大多数尿路上皮癌中过表达,对于细胞黏附起重要作用,还参与免疫逃逸和宿主-病原体相互作用等过程<sup>[7]</sup>。Enfortomab Vedotin (EV) 是由抗 Nectin-4 的人免疫球蛋白 G1 抗体 Enfortomab、微管破坏剂甲基瑞奥西汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) 以及含缬氨酸-瓜氨酸的酶解型连接器构成的 ADC,主要通过 MMAE 破坏细胞微管网络,从而诱导细胞周期停滞 (G<sub>2</sub>/M 期) 和凋亡<sup>[8]</sup>。

EV 是目前首个也是唯一一个针对 Nectin-4 的 ADC,在 UC 治疗中因研发较早而有最多的相关临床试验 (表 1)。基于 EV-201 研究中的出色疗效和安全性, EV 在 2019 年被美国食品与药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准单药用于治疗局部晚期和转移性尿路上皮癌 (locally advanced/metastatic UC, la/mUC)<sup>[9]</sup>。EV-201 (NCT03219333) 是自 2017 年启动的一项单臂、开放标签、多中心的 II 期临床研究,纳入了先前使用程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 或程序性死亡受体-1 配体 (programmed

death receptor-1 ligand, PD-L1) 抑制剂治疗的 la/mUC 患者,分为两批队列:队列 1 为接受过铂类化疗,队列 2 为未接受过铂类化疗。队列 1 的重要研究结果于 2019 年发表<sup>[10]</sup>, 125 名患者接受 EV 单药 1.25 mg/kg 静脉注射治疗, 28 d 为一周期,于第 1、第 8 和第 15 天各给药 1 次,在 10.2 个月的中位随访时间内, ORR 为 44%, 15 例 (12%) 达到完全缓解 (complete response, CR), 中位缓解时间 (duration of response, DOR) 为 7.6 个月, 中位无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 为 5.8 个月, 中位总生存时间 (overall survival, OS) 为 11.7 个月, 包括肝转移和 ICI 无反应者在内的所有亚组均有相似的应答。最常见的治疗相关不良事件 (treatment emergent adverse events, TRAEs) 是乏力 (50%)、周围神经病变 (50%)、脱发 (49%)、皮疹 (48%)、食欲下降 (44%) 和感觉障碍 (40%), 且多数 TRAEs 严重程度为 1~2 级。2020 年更新的数据显示<sup>[11]</sup>, 队列 1 在额外随访 1 年后, 中位 OS 为 12.4 个月, 分别有约 50% 和 30% 的患者在 12 个月和 18 个月时存活。而 2021 年公布的队列 2 研究结果更令人振奋<sup>[12]</sup>, 89 人在 13.4 个月的中位随访时间内, ORR 达 52%, 其中 18 例 (20%) 获得 CR, 28 例 (31%) 获得部分缓解 (partial response, PR), 中位 PFS 为 5.8 个月, 中位 OS 为 14.7 个月。

表 1 ADC 用于 UC 患者的临床试验

| 靶点       | 药物 | 阶段       | 试验对象                                 | 干预措施                                                       | NCT 编号      | 状态                     |
|----------|----|----------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------|------------------------|
| Nectin-4 | EV | II       | Node positive UC or laUC             | EV+Pembrolizumab+Surgery                                   | NCT05239624 | Not yet recruiting     |
|          |    | III      | MIBC                                 | EV+Pembrolizumab+Surgery                                   | NCT03924895 | Recruiting             |
|          |    | I        | NMIBC                                | EV (Intravesical)                                          | NCT05014139 | Recruiting             |
|          |    | III      | la/mUC                               | EV+Pembrolizumab                                           | NCT04223856 | Recruiting             |
|          |    | /        | la/mUC (Expanded access)             | EV                                                         | NCT04136808 | Approved for marketing |
|          |    | II       | la/mUC                               | EV                                                         | NCT04995419 | Active, not recruiting |
|          |    | III      | la/mUC                               | EV                                                         | NCT03474107 | Active, not recruiting |
|          |    | I / II   | la/mUC                               | EV+Pembrolizumab/Cisplatin/Carboplatin/Gemcitabine/Surgery | NCT03288545 | Recruiting             |
|          |    | I        | la/mUC                               | EV                                                         | NCT03070990 | Completed              |
|          |    | II       | la/mUC                               | EV                                                         | NCT03219333 | Active, not recruiting |
|          |    | III      | MIBC                                 | EV+Durvalumab/+Tremelimumab+Surgery                        | NCT04960709 | Recruiting             |
|          |    | I / I b  | la/mUC                               | EV+Cabozantinib                                            | NCT04878029 | Recruiting             |
|          |    | I b      | mUC with FGFR2/3 genetic alterations | EV+Erdafitinib                                             | NCT04963153 | Recruiting             |
|          |    | III      | MIBC                                 | EV+Pembrolizumab+Surgery                                   | NCT04700124 | Recruiting             |
|          |    | I        | mUC                                  | SG+EV                                                      | NCT04724018 | Recruiting             |
|          |    | I        | Solid tumors                         | EV                                                         | NCT02091999 | Active, not recruiting |
|          |    | II       | la/mUC                               | EV+Sitravatinib+Pembrolizumab                              | NCT03606174 | Recruiting             |
|          |    | I b / II | mUC                                  | EV+Atezolizumab                                            | NCT03869190 | Recruiting             |

续表 1

|               |      |         |                                                   |                                       |             |                        |
|---------------|------|---------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|------------------------|
| HER-2         | RC48 | I       | HER-2-positive advanced solid tumors              | RC48+JS001                            | NCT04280341 | Not yet recruiting     |
|               |      | II      | HER-2 overexpressing MIBC                         | RC48+Triplizumab+Surgery              | NCT05016973 | Not yet recruiting     |
|               |      | I       | HER-2-positive advanced solid tumors              | RC48                                  | NCT02881190 | Completed              |
|               |      | I b/ II | la/mUC                                            | RC48+JS001                            | NCT04264936 | Recruiting             |
|               |      | II      | HER-2 overexpressing la/mUC                       | RC48                                  | NCT03809013 | Active, not recruiting |
|               |      | II      | HER-2 positive la/mUC                             | RC48                                  | NCT03507166 | Active, not recruiting |
|               |      | II      | HER-2 negative la/mUC                             | RC48                                  | NCT04073602 | Active, not recruiting |
|               |      | II      | HER-2 expressing la/mUC                           | RC48                                  | NCT04879329 | Not yet recruiting     |
|               |      | T-DM1   | HER-2 overexpressing solid tumors                 | T-DM1                                 | NCT02999672 | Completed              |
|               |      | II      | HER-2 amplified or mutant cancers                 | T-DM1                                 | NCT02675829 | Recruiting             |
|               |      | T-Dxd   | HER-2 expressing tumors                           | T-Dxd                                 | NCT04482309 | Recruiting             |
|               |      | I       | HER-2 expressing advanced UC                      | T-Dxd+Nivolumab                       | NCT03523572 | Active, not recruiting |
|               |      | I       | Solid tumors harboring HER-2 activating mutations | T-Dxd                                 | NCT04639219 | Recruiting             |
| TROP-2        | SG   | I / II  | Advanced solid tumors                             | T-Dxd+AZD5305                         | NCT04644068 | Recruiting             |
|               |      | I       | mUC                                               | SG+EV                                 | NCT04724018 | Recruiting             |
|               |      | III     | la/mUC                                            | SG                                    | NCT04527991 | Recruiting             |
|               |      | II      | MIBC                                              | SG+Surgery                            | NCT05226117 | Recruiting             |
|               |      | I / II  | mUC                                               | SG+Ipilimumab+Nivolumab               | NCT04863885 | Recruiting             |
|               |      | II      | mUC                                               | SG/+Cisplatin+Avelumab/+Pembrolizumab | NCT03547973 | Recruiting             |
| Tissue Factor | TV   | I b/ II | mUC                                               | SG+Atezolizumab                       | NCT03869190 | Recruiting             |
|               |      | I / II  | Solid tumors                                      | TV                                    | NCT02001623 | Completed              |
|               |      | III     | NMIBC                                             | OM                                    | NCT02449239 | Active, not recruiting |
|               |      | II      | NMIBC <i>in Situ</i>                              | OM                                    | NCT00462488 | Completed              |
|               |      | III     | NMIBC                                             | OM                                    | NCT04859751 | Recruiting             |
| EpCAM         | OM   | I       | NMIBC                                             | OM+Durvalumab                         | NCT03258593 | Recruiting             |

注:更新于 2022 年 4 月 12 日。Enfortumab Vedotin, EV; Disitamab Vedotin, RC48; Trastuzumab Emtansine, T-DM1; Trastuzumab Deruxtecan, T-Dxd; Sacituzumab Govitecan, SG; Tisotumab Vedotin, TV; Oporetumab Monatox, OM; UC, urothelial cancer; mUC, metastatic urothelial cancer; la/mUC, locally advanced or metastatic urothelial cancer; BC, bladder cancer; MIBC, muscle-invasive bladder cancer; NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer

随后开展的 EV-301(NCT03474107)是一项全球性、开放标签的Ⅲ期临床研究,目的在于比较 EV 与标准单药化疗(多西紫杉醇、紫杉醇或长春花碱)的疗效。该研究针对既往接受过铂类药物化疗且使用过的 PD-1 或 PD-L1 抑制剂,经历疾病进展的 la/mUC 患者,将 608 名患者随机分配至 EV 组(301 例)和化疗组(307 例)。2021 年公布的结果表明<sup>[13]</sup>,在

11.1 个月中位随访时间内, EV 组对比化疗组, 中位 OS 更长(12.88 个月 vs. 8.97 个月,  $P=0.001$ ), 中位 PFS 也明显延长(5.55 月 vs. 3.71 月,  $P<0.001$ ), 并且 2 组 TRAEs 发生率相似(93.9% vs. 91.8%)。在经治后疾病进展的 la/mUC 患者中, 与标准单药化疗对比, EV 是第一个表现出 OS 获益的 ADC 药物。

EV-103(NCT03288545)是另一项正在进行中的 I/II 期临床研究,用于评估 EV 联合 ICI 和(或)化疗在多队列 mUC 患者中的应用。队列 A 包含 45 例不适合顺铂化疗的 la/mUC 患者,2020 年初公布了令人鼓舞的结果<sup>[14]</sup>,在 11.5 个月的中位随访时间内,ORR 达到惊人的 71%,其中 PD-L1 高表达者 ORR 为 78.6%,PD-L1 低表达者 ORR 为 63.2%,中位 PFS 为 12.3 个月。基于以上证据,FDA 在 2020 年 2 月予以批准突破性治疗指定,将 EV 联合 Pembrolizumab 作为一线治疗方案用于不适合顺铂化疗的 la/mUC<sup>[15]</sup>。有趣的是,研究结果似乎还表明 EV 的临床获益与 PD-L1 表达高低无明显关联,这提示 EV 在与 ICI 联合用药在增强疗效的同时,在一定程度上可以规避 ICI 发挥作用受制于 PD-L1 表达的问题。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)2022 年展示了 EV-103 队列 H 的成果<sup>[16]</sup>,EV 单药用于新辅助治疗 22 例顺铂不耐受的肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)患者,其中 36.4% 的患者达到病理完全缓解,50.0% 出现病理降期,且没有患者因此延误手术,EV 在将来或有希望投入到膀胱癌的术前新辅助治疗阶段发挥重要作用。

## 2 靶向 HER-2 的 ADC

人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)是一种促生长酪氨酸激酶受体,由 HER-2/neu 癌基因编码,参与细胞增殖和肿瘤发生的过程<sup>[17]</sup>。研究表明 HER-2 在膀胱癌中有 27.8%~85.2% 的阳性率,且这类患者病情进展快、术后易复发、化疗耐药性高、生存期短<sup>[18]</sup>。在 2021 年 10 月发布的中国尿路上皮癌 HER-2 检测临床病理专家共识中,将 HER-2 阳性定义为免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC) 3+ 或 IHC 2+ 且荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阳性,HER-2 过表达的定义为 IHC 2+ 或 IHC 3+,不论 FISH 结果,此外指南还推荐所有 la/mUC 以及 MIBC 患者常规进行 HER-2 的 IHC 检测<sup>[19]</sup>。目前在乳腺癌和胃癌领域,抗 HER-2 的曲妥珠单抗已成为其靶向治疗的基石,但在膀胱癌中以往曲妥珠单抗、拉帕替尼等 HER-2 拮抗药物的试验结果普遍令人失望,而将 HER-2 作为 ADC 的靶点可能才是更有潜力的方向。

### 2.1 Trastuzumab Emtansine

Trastuzumab Emtansine (T-DM1)是由曲妥珠单抗和细胞毒性药物 Emtansine(美登素衍生物,一种微管蛋白抑制剂)通过不可还原的硫醚连接物偶联而成的抗 HER-2-ADC 药物<sup>[20]</sup>。对于 HER-2 阳性的经新辅助治疗且术后未达到病理完全缓解的以及晚期乳腺癌患者,T-DM1 已是标准治疗方案<sup>[21]</sup>。在一项针对 HER-2 扩增的多种晚期实体肿瘤的 II 期多组织学篮子试验(NCT02881190)中,T-DM1 的 ORR 为 26%,但尿路上皮癌队列中没有观察到患者应答<sup>[22]</sup>。另一项 II 期试验 KAMELEON(NCT02999672)用于评估 HER-2 过表达的晚期膀胱癌、胆管癌和胰腺癌患者对 T-DM1 反应,在

2019 年公布了部分研究结果,在膀胱癌队列 13 名患者中有 5 人(38.5%)达到 PR,中位 PFS 为 2.2 个月,中位 OS 为 7.03 个月,但由于项目提前终止,该试验没能完全达到研究目标<sup>[23]</sup>。

### 2.2 Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd, DS-8201a)是曲妥珠单抗和伊立替康(一种拓扑异构酶 I 抑制剂)的衍生物 Dxd 通过可酶解的肽基连接子构成的新型抗 HER-2-ADC 药物<sup>[24]</sup>。作为继 T-DM1 后的新一代 ADC,T-Dxd 的药物抗体比率(drug-antibody ratio, DAR)高达 8:1[T-DM1 的 DAR 仅为(3~4):1],T-Dxd 不仅仅依靠 Dxd 的拓扑异构酶抑制作用导致双链 DNA 断裂和细胞凋亡,还可通过“旁观者效应”等途径对邻近 HER-2 低表达的肿瘤细胞产生作用<sup>[25]</sup>,这些可能是 T-Dxd 在乳腺癌中疗效优于 T-DM1 的原因。基于 II 期多中心研究 DESTINY-Breast01 的结果<sup>[26]</sup>,T-Dxd 已获批成为乳腺癌抗 HER-2 治疗进程中曲妥珠单抗和 T-DM1 耐药患者的新选择。有研究发现在异种移植小鼠模型中,T-Dxd 和 ICI 联合应用对比单用有更好的抗肿瘤效果<sup>[27]</sup>,由此也催生了一项将 T-Dxd 与 Nivolumab 联合治疗晚期乳腺癌和尿路上皮癌的 I b 期试验(NCT03523572)<sup>[28]</sup>,该试验纳入患者的条件允许任何 HER-2 表达(IHC 1+、IHC 2+、IHC 3+ 或 FISH 阳性),目前已完成招募工作,试验进行中结果尚未公布。

### 2.3 Disitamab Vedotin

Disitamab Vedotin(RC48,维迪西妥单抗)是由荣昌生物公司开发的国产抗 HER-2-ADC 药物,由新型的人源化抗 HER-2 抗体 hertuzumab 通过可切割接头与 MMAE 偶联成,对比 T-DM1 可以更好克服 HER-2 过表达的瘤内异质性和 HER-2 阴性克隆的生长所引起的耐药性<sup>[29]</sup>。作为首个在国内提交上市的 ADC,RC48 在消化系统、乳腺、妇科等实体肿瘤中的临床试验众多,并且已于 2021 年 6 月经我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于既往至少接受 2 种以上化疗的 HER-2 过表达局部晚期或转移性胃癌患者。

RC48 一项已完结的 I 期临床研究(NCT02881190)纳入了 57 名 HER-2 过表达的(IHC 2+ 或 IHC 3+)晚期实体瘤患者,24 名可评估的患者中,ORR 为 33.3%,纳入的 2 例尿路上皮癌患者中有 1 例达到 PR<sup>[29]</sup>。RC48 的 II 期研究(NCT03507166)初步结果在 2019 年公布<sup>[30]</sup>,43 例局部晚期或之前至少 1 次全身化疗失败的 mUC 患者接受 RC48 单药 2.0 mg/kg 静脉注射治疗,每 2 周 1 次,在 20.3 个月的中位随访时间内,ORR 达到 51.2%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 90.7%,中位 PFS 和 OS 分别为 6.9 个月和 13.9 个月,在经过二线及以上治疗和有内脏转移(包括肝转移)的患者中也有良好应答。TRAEs 主要为 1/2 级,包括感觉减退(60.5%)、脱发(55.8%)和白细胞减少(55.8%)等。基于此研究,RC48 在 2020 年同时获得 FDA 和 NMPA 授予的突破性疗法资格,未来有望得到在尿路上皮癌领域的完全批准。除了以上研究,还有数个正在进行中还未公布结果的试验如 NCT04073602(RC48 用于 HER-2 阴性 la/mUC 患者),以及数

个启动不久尚未招募的试验如 NCT05016973 (RC48 联合 Triplizumab 用于 MIBC 的新辅助治疗)。

### 3 靶向 TROP-2 的 ADC

滋养细胞表面抗原-2 (trophoblast cell surface antigen 2, TROP-2) 是一种细胞表面糖蛋白, 在多种上皮性癌中高表达, 且与肿瘤的侵袭性、转移性以及不良预后相关, 是治疗三阴性乳腺癌的主要靶点之一<sup>[31]</sup>。Sacituzumab Govitecan (SG, IMMU-132) 是由抗 TROP-2 的人源化单抗 hRS7 与伊立替康的活性代谢物 SN-38 通过可水解 linker 偶联而成的第三代 ADC 药物<sup>[32]</sup>。SN-38 导入细胞内后可以通过结合和稳定拓扑异构酶 I-DNA 切割复合物诱导双链 DNA 发生断裂, 从而抑制肿瘤细胞增殖。另外, TROP-2 抗体本身也可诱发抗体依赖的细胞毒性反应来抗肿瘤<sup>[33]</sup>。

FDA 在 2021 年 4 月加速批准了 SG 用于既往接受过含铂化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂的 la/mUC 患者<sup>[34]</sup>, 这主要基于 TROPY-U-01 试验的成果。TROPY-U-01 (NCT03547973) 是一项全球、多队列、开放标签的 II 期研究, 其队列 1 为局部晚期、不能切除或既往行铂类治疗和 ICI 治疗后进展的 mUC 患者, 在 2021 年公布的结果中<sup>[35]</sup>, 113 名患者接受 SG 单药 10 mg/kg 静脉注射治疗, 28 d 为一周期, 于第 1 天和第 8 天给药, 在 9.1 个月的中位随访时间内, ORR 为 27.7%, 其中 6 例 (5.4%) 获得 CR, 25 例 (22.3%) 获得 PR, 中位 DOR 为 7.2 个月, 中位 PFS 和 OS 分别为 5.4 个月和 10.9 个月。主要的 TRAEs 为中性粒细胞减少 (35%)、白细胞减少 (18%)、贫血 (14%) 和腹泻 (10%)。最近的 ASCO 2022 年会上更新了队列 3 的中期数据<sup>[36]</sup>, SG 和 Pembrolizumab 联合治疗 41 例在铂类化疗后进展且未使用过 ICI 的 mUC 患者, 在 5.8 个月的中位随访时间内, ORR 为 34%, 中位 PFS 为 5.5 个月。值得一提的是, 还有一项正在招募中的双抗体药物偶联物 I 期临床试验 (NCT04724018)<sup>[37]</sup>将 EV 和 SG 联合治疗既往使用铂类和 ICI 进展后的 mUC 患者, 主要研究终点为最大耐受剂量 (maximal tolerance dose, MTD) 和剂量限制性毒性 (dose limiting toxicities, DLTs), 其后续研究结果令人期待。

### 4 靶向组织因子的 ADC

组织因子 (tissue factor, TF) 又称凝血因子 III 或 CD142, 作为主要起始物通过与因子 VII/VIIa 结合而启动凝血级联反应, 在包括宫颈癌在内的多种癌症中异常表达, 被认为可以通过其促凝血剂活性和蛋白酶激活受体-2 信号途径来促进肿瘤进展<sup>[38]</sup>。Tisotumab Vedotin (TV) 是人类首个针对细胞表面表达的 TF 的 ADC, 由一种靶向 TF 的全人单克隆抗体 TF-011 与 MMAE 偶联构成, 已于 2021 年 9 月获 FDA 批准用于部分晚期宫颈癌患者<sup>[39]</sup>。InnovaTV201 (NCT02001623) 是一项对于复发、进展或转移的实体瘤患者的 I/II 期研究, 2019 年公布了初步结果, 在 ORR 方面膀胱癌亚组为 26.7% (4/15), 与宫颈癌亚组的结果即 26.5% (9/34) 相当<sup>[40]</sup>。

### 5 靶向 EpCAM 的 ADC

上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 是一种亲水性细胞黏附糖蛋白, 表达于上皮性肿瘤和循环中的肿瘤细胞以及肿瘤干细胞上, EpCAM 信号通路与上皮性癌细胞的增殖、分化和黏附密切相关<sup>[41]</sup>。Opportuzumab Monatox (OM, Vicinium, VB4-845) 是由抗 EpCAM 的人源化单链抗体片段 scFv 与假单胞菌外毒素 ETA252-608 融合而成的 ADC, 通过外毒素部分诱导细胞凋亡, 目前主要应用于头颈部恶性肿瘤<sup>[42]</sup>和卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG) 耐药的非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)。在 NMIBC 治疗中 OM 采用的是膀胱腔内灌注的给药方式, 因此理论上可以最大程度减少全身给药有关的毒性反应。

OM 的 I 期临床试验纳入 EpCAM 阳性的 G2/3、Ta/T1 期 UC 或膀胱原位癌 (carcinoma in situ, CIS), 且对 BCG 治疗无效或不耐受的患者, 最终可评估疗效的 61 名患者中, 24 名 (39%) 获得 CR, 没有确定最大耐受量, 最常见的 TRAEs 为排尿困难和血尿, 且所有 TRAEs 严重程度为 1~2 级<sup>[43]</sup>。随后的 II 期试验 (NCT00462488) 对 46 例卡介苗无效或不耐受的 CIS 患者进行了评估, 诱导期进行 6 次 (队列 1) 或 12 次 (队列 2) OM 30 mg 的每周 1 次膀胱灌注, 之后的维持期为每 3 个月进行 3 次每周 1 次膀胱灌注, 最长达 3 个维持期, 共有 20 名患者 (44%) 获得完全缓解, 16% 的患者在 1 年的随访中保持无病状态<sup>[44]</sup>。Vista 研究 (NCT02449239) 是一项针对 BCG 无反应的 NMIBC 的 III 期试验, 分为 3 个队列 (队列 1: 卡介苗治疗后原位癌复发 <6 个月; 队列 2: 卡介苗治疗后原位癌复发 >6 个月且 <11 个月; 队列 3: 卡介苗治疗后乳头状癌复发 <6 个月), 在 2018 年全球膀胱癌大会上公布的初步成果显示<sup>[45]</sup>, 入组 133 名患者经 OM 单药治疗 3 个月后, 各队列的分别有 39%、80% 和 68% 的患者达到 CR, CIS 患者中有 42% 达到 CR, Ta/T1 患者无复发生存率为 68%。另外还有一项 OM 与 Durvalumab 联合应用的 I 期临床试验 (NCT03258593), 在美国泌尿外科学会 (American Urological Association, AUA) 2021 年会上公布了第一批数据<sup>[46]</sup>, 共 12 例患者进行每周膀胱内灌注 OM 30 mg, 共 12 周 (诱导期), 然后加上每月静脉滴注 Durvalumab 1 500 mg, 最多共 52 周 (维持期), 在 3、6、12 个月时分别有 41.7%、33.3%、16.7% 的患者达到 CR。遗憾的是, FDA 在 2021 年 8 月拒绝了 OM 用于 NMIBC 的批准<sup>[47]</sup>。

### 6 小结与展望

目前尿路上皮癌领域已经加入了 ADC 药物研发的主战场, 暂时有 EV、SG 和 RC48 共 3 个 ADC 获 FDA 或 NMPA 批准, 以 HER-2、TF、EpCAM 等肿瘤细胞表面抗原的为靶点的新型 ADC 正不断涌现, 并且在临床试验中展现出积极的成效。然而要实现真正 ADC 对 UC 的精准治疗, 仍面临一些安全性和药物疗效上的挑战, 这些问题或可以通过进一步优化

改进链接子及偶联技术、开发新型亲水性的小分子细胞毒剂、选择小型的人源化或全人源化单抗等途径来解决<sup>[48]</sup>。不过鉴于 ADC 所展现的令人惊喜的结果和高应答率,已经有研究在一线或者在新辅助条件下使用,接下来的试验可能尝试会在疾病的不同阶段引入这些药物。而 ADC 与化疗或 ICI 等的联合疗法,不同 ADC 药物的联用或序贯疗法等也可能给患者带来更多获益。此外,探索预后预测的有效生物标志物,通过更精确的分子分型检测确定 UC 患者中潜在的 ADC 治疗获益者等,仍将成为未来重要的研究命题,期待将来开展更广泛的研究为我们揭晓答案。

## 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] Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder cancer: a review[J]. JAMA, 2020, 324(19): 1980-1991.
- [3] Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic urothelial cancer: a rapidly changing treatment landscape[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 175883592110473.
- [4] Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(6): 473-480.
- [5] Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, et al. Antibody-drug conjugates: a comprehensive review[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(1): 3-19.
- [6] Zhao PX, Zhang YB, Li WQ, et al. Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9): 1589-1600.
- [7] Samanta D, Almo SC. Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(4): 645-658.
- [8] Hanna KS. Clinical overview of enfortumab vedotin in the management of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Drugs, 2020, 80(1): 1-7.
- [9] FDA. FDA grants accelerated approval to enfortumab vedotin-ejfv for metastatic urothelial cancer[EB/OL]. (2019-12-19) [2022-02-26]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-enfortumab-vedotin-ejfv-metastatic-urothelial-cancer>.
- [10] Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(29): 2592-2600.
- [11] Goldberg H. ESMO Virtual Congress 2020: Long-term results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer in the EV-201 study in patients previously treated with platinum and PD-1/PD-L1 inhibitors[EB/OL]. (2021-06-25) [2022-02-25]. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/bladder-cancer/124501-esmo-virtual-congress-2020-long-term-results-of-enfortumab-vedotin-monotherapy-for-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-in-the-ev-201-study-in-patients-previously-treated-with-platinum-and-pd-1-pd-l1-inhibitors.html>.
- [12] Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 872-882.
- [13] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1125-1135.
- [14] SEAGEN. Seattle genetics and astellas announce updated results from phase 1b/2 Trial of PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv) in combination with immune therapy pembrolizumab as investigational first-line treatment for advanced bladder cancer[EB/OL]. (2020-02-11) [2022-02-26]. <https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2020/Seattle-Genetics-and-Astellas-Announce-Updated-Results-from-Phase-1b2-Trial-of-PADCEV-enfortumab-vedotin-ejfv-in-Combination-with-Immune-Therapy-Pembrolizumab-as-Investigational-First-Line-Treatment-for-Advanced-Bladder-Cancer/default.aspx>.
- [15] ASTELLAS. Astellas and seattle genetics receive FDA breakthrough therapy designation for PADCEV™ (enfortumab vedotin-ejfv) in Combination with pembrolizumab in first-line advanced bladder cancer [EB/OL]. (2020-02-19) [2022-02-26]. <https://newsroom.astellas.us/2020-02-19-Astellas-and-Seattle-Genetics-Receive-FDA-Breakthrough-Therapy-Designation-for-PADCEV-TM-enfortumab-vedotin-ejfv-in-Combination-with-Pembrolizumab-in-First-Line-Advanced-Bladder-Cancer>.
- [16] Daniel PTW, Nataliya MAR. ASCO GU 2022: study EV-103 cohort H: antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients with MIBC who are cisplatin ineligible[EB/OL]. (2022-01-19) [2022-03-16]. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2022/asco-gu-2022-bladder-cancer/135463-asco-gu-2022-study-ev-103-cohort-h-antitumor-activity-of-neoadjuvant-treatment-with-enfortumab-vedotin-monotherapy-in-patients-with-mibc-who-are-cisplatin-ineligible.html>.
- [17] Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(1): 55-62.
- [18] Zhao JJ, Xu WD, Zhang ZS, et al. Prognostic role of HER2 expression in bladder cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(1): 87-94.
- [19] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会. 中国尿路上皮癌表皮生长因子受体 2 检测临床病理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1001-1006. Tumor Pathology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee on Urothelial Carcinoma of Chinese Society of Clinical Oncology. Clinical pathological expert consensus on HER-2 testing in urothelial carcinoma in China[J]. Chin J Oncol, 2021, 43(10): 1001-1006.
- [20] Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer[J]. Future Oncol, 2013, 9(3): 319-326.
- [21] 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.
- [22] Li BT, Makker V, Buonocore DJ, et al. A multi-histology basket trial of ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified can-

cers[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15\_suppl):2502.

[23] CLINICALTRIALS. GOV. A study to determine best tumor response with trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpressing solid tumors (KAMELEON)[EB/OL]. (2019-08-28) [2022-02-28]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02999672?term=NCT02999672&draw=2&rank=1>.

[24] 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.

[25] 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.

[26] Modi SN, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7):610-621.

[27] Iwata TN, Ishii C, Ishida S, et al. A HER2-targeting antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), enhances antitumor immunity in a mouse model[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(7):1494-1503.

[28] CLINICALTRIALS. GOV. Trastuzumab deruxtecan with nivolumab in advanced breast and urothelial cancer[EB/OL]. (2021-08-12) [2022-04-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523572?term=NCT03523572&draw=1&rank=1>.

[29] Xu YY, Wang YK, Gong JF, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4):913-925.

[30] Sheng XN, Yan XQ, Wang L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1):43-51.

[31] Cubas R, Zhang S, Li M, et al. Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway[J]. Mol Cancer, 2010, 9:253.

[32] Syed YY. Sacituzumab govitecan: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(10):1019-1025.

[33] Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(10):789-802.

[34] FDA. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan for advanced urothelial cancer[EB/OL]. (2021-04-13) [2022-02-26]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-advanced-urothelial-cancer>.

[35] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(22):2474-2485.

[36] Petros Grivas DP, Chandler H. PARK. ASCO GU 2022: TROPHY-U-01 Cohort 3: sacituzumab govitecan in combination with pembrolizumab in patients with metastatic urothelial cancer who progressed after platinum-based regimens[EB/OL]. (2022-02-18) [2022-03-21]. <https://www.urotoday.com/site-search.html?term=sacituzumab+govitecan+2022&task=search.query&limitstart=0>.

[37] CLINICALTRIALS. GOV. Sacituzumab govitecan plus EV in metastatic UC[EB/OL]. (2021-10-15) [2022-04-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04724018?term=NCT04724018&draw=2&rank=1>.

[38] Breij ECW, de Goeij BECG, 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.

[39] Markham A. Tisotumab vedotin: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(18):2141-2147.

[40] de Bono JS, Concin N, Hong DS, 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.

[41] Eyvazi S, Farajnia S, Dastmalchi S, et al. Antibody based EpCAM targeted therapy of cancer, review and update[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2018, 18(9):857-868.

[42] MacDonald GC, Rasamoeliso M, Entwistle J, et al. A phase I clinical study of VB4-845: weekly intratumoral administration of an anti-EpCAM recombinant fusion protein in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Drug Des Devel Ther, 2009, 2:105-114.

[43] Kowalski M, Entwistle J, Cizeau J, et al. A Phase I study of an intravesically administered immunotoxin targeting EpCAM for the treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer in BCG-refractory and BCG-intolerant patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 4:313-320.

[44] Kowalski M, Guindon J, Brazas L, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: an immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma *in situ* previously treated with *Bacillus calmette-guérin*[J]. J Urol, 2012, 188(5):1712-1718.

[45] Dickstein R, Wu N, Cowan B, et al. phase 3 trial of vicinium, an epcam-targeted pseudomonas exotoxin, in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer[EB/OL]. (2018-03-20) [2022-03-16]. [https://sesenbio.com/wp-content/uploads/2019/01/BLADDR\\_Congress\\_2018\\_Poster1.pdf](https://sesenbio.com/wp-content/uploads/2019/01/BLADDR_Congress_2018_Poster1.pdf).

[46] Deininger S, Törzsök P, Mitterberger M, et al. From interferon to checkpoint inhibition therapy—a systematic review of new immune-modulating agents in *Bacillus calmette-guérin* (BCG) refractory non-muscle-invasive bladder cancer(NMIBC)[J]. Cancers, 2022, 14(3):694.

[47] GERSHMAN J. FDA Denies vicineum approval for non-muscle invasive bladder cancer[EB/OL]. (2021-09-01) [2022-04-12]. <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/approval-of-vicineum-for-bladder-cancer-denied>.

[48] 宋洪彬, 刘冬连, 李鹏飞, 等. 抗体偶联药物发展与进展[J]. 药学报, 2019, 54(10):1810-1817.

Song HB, Liu DL, Li PF, et al. Advanced research and technology development of antibody-drug conjugates[J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(10):1810-1817.

(责任编辑:唐秋姗)