

· 论 著 ·

三阴性乳腺癌含抗体偶联药物治疗方案的临床研究解析

黄璿燧, 王岑竹, 汪润添, 管晓翔

南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 解析关于三阴性乳腺癌(TNBC)含抗体偶联药物(ADC)治疗方案临床研究的进行情况和结果。**方法** 检索 <http://clinicaltrials.gov/>网站有关 TNBC 含 ADC 治疗方案的临床研究,时间截止 2023 年 2 月。**结果** 共检索相关临床研究 17 项,其中靶向人滋养细胞表面糖蛋白抗原 2(Trop-2)的研究 8 项(sacituzumab govitecan 4 项, datopotamab deruxitecan 3 项, SKB264 1 项),靶向人表皮生长因子受体 2(HER 2)的研究 4 项(trastuzumab deruxitecan 2, trastuzumab duocarmazine 2 项),靶向受体酪氨酸激酶样孤儿受体(ROR)1、ROR2、糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B(gpNMB)、肾上腺素 A4(EFNA4)、LIV-1 的研究各 1 项(NBE-002, CAB-ROR2-ADC, glebatumumab vedotin, PF-06647263, ladiratumumab vedotin)。17 项研究中只有 6 项(NCT03734029、NCT02277717、NCT01997333、NCT02078752、NCT01631552 和 NCT02574455)已完成并有研究结果。NCT03734029 研究结果提示与其他治疗方案相比, trastuzumab deruxitecan 能显著延长 HER2 低表达乳腺癌患者的中位无进展生存期(mPFS)和总生存期(OS)($P < 0.01$)。NCT02277717 研究表明进行单药 trastuzumab duocarmazine 治疗的晚期实体瘤患者中, HER2 低表达乳腺癌和 TNBC 的缓解率分别为 27%和 40%, PFS 分别为 4.1 个月和 4.4 个月。NCT01631552 研究显示 sacituzumab govitecan 单药对晚期 TNBC 患者的客观缓解率为 33.3%。ASCENT 试验(NCT02574455)研究结果显示 sacituzumab govitecan 能显著延长晚期 TNBC 患者的 PFS 和 OS。而在 METRIC 试验中, TNBC 患者使用 glebatumumab vedotin 后只能获得有限的生存优势。同样, NCT02078752 研究也提示了 PF-06647263 在 TNBC 患者中有限的抗肿瘤活性。**结论** ADC 治疗在 TNBC,尤其是晚期 TNBC 中显示出一定的临床获益,但更精准、安全的治疗方案还需要通过更多研究来探索和证实。

关键词: 乳腺癌, 三阴性; 抗体偶联药物; 单克隆抗体; 靶向性; 细胞毒性; 临床研究

中图分类号: R737.9 R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)07-1012-06

Analysis of clinical trials of antibody-drug conjugated for triple-negative breast cancer

HUANG Jinyi*, WANG Cen Zhu, WANG Runtian, GUAN Xiaoxiang

* Department of Oncology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: GUAN Xiaoxiang, E-mail: xguan@nju.edu.cn

Abstract: **Objective** To analyze the conduct and results of clinical trials on antibody-drug conjugates (ADC) in the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** The clinical trials on TNBC containing ADC treatment regimens were searched on the website (<http://clinicaltrials.gov/>). Search deadline was February 2023. **Results** Of 17 relevant clinical trials, there were 8 clinical trials of targeting human trophoblast cell surface glycoprotein antigen 2 (Trop-2), including sacituzumab govitecan(4), datopotamab deruxitecan(3) and SKB264(1); Four trials of targeting human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-related trials, including trastuzumab deruxitecan(2) and trastuzumab duocarmazine(2); Targeting receptor tyrosine kinase-like orphan receptor(ROR) 1, ROR2, glycoprotein non metastatic melanoma protein B(gpNMB), adrenaline A4(EFNA4) and LIV-1, each with one trial (NBE-002, CAB-ROR2-ADC, glebatumumab vedotin, PF-06647263, ladiratumumab vedotin). Only 6 of the 17 trials(NCT03734029, NCT02277717, NCT01997333, NCT02078752, NCT01631552 and NCT02574455) have been completed with research results. The results

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.07.038

通信作者: 管晓翔, E-mail: xguan@nju.edu.cn

数字出版日期: 2023-06-02 15:36:49

数字出版网址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1811.R.20230601.1537.001.html>

of NCT03734029 suggested that trastuzumab deruxtecan can significantly prolong the median progression-free survival (mPFS) and overall survival (OS) of breast cancer patients with HER2-low expression ($P < 0.01$). NCT02277717 trial showed that in the patients with advanced solid tumors treated with single agent trastuzumab duocarmazine the remission rates were 27% in patients with HER2-low expression and 40% in TNBC patients, and PFS were 4.1 months and 4.4 months, respectively. NCT01631552 trial showed that the objective response rate was 33.3% in the patients with advanced TNBC treated with sacituzumab govitecan monotherapy. NCT02574455 (ASCENT trial) showed that sacituzumab govitecan can significantly prolong PFS and OS in the patients with advanced TNBC. METRIC trial suggested that the patients with TNBC only obtained a limited survival advantage after using glembatumumab vedotin. NCT02078752 trial also suggested limited antitumor activity of PF-06647263 in patients with TNBC. **Conclusion** ADC therapy has certain clinical benefits in TNBC, especially advanced TNBC, but more accurate and safe treatment options need to be explored and confirmed by more clinical trials.

Keywords: Breast cancer, triple negative; Antibody-drug conjugate; Monoclonal antibody; Targeting; Cytotoxicity; Clinical trial

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)是一种新型的靶向性抗肿瘤生物制剂。它的概念源于 Paul Ehrlich 提出的“魔法导弹”理论^[1], 他的想法是开发一种将单克隆抗体的靶向性与药物的细胞毒性结合起来的制剂, 即通过“靶向化疗”将高细胞毒性药物传递到肿瘤中, 充分发挥化疗药物的杀伤力^[2-3]。全球已有多款 ADC 获批上市, 其中所涉及的癌种广泛。现有多种 ADC 正在开展临床试验, 大多数已从 I 期进展到 II 期, 一些 III 期试验也显示出积极的结果。乳腺癌已经成为女性发病率最高的恶性肿瘤, 尽管化疗及免疫治疗等多种治疗方式使乳腺癌患者获益, 但部分患者, 尤其是三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)患者, 仍易出现复发转移^[4]。目前获批治疗 TNBC 的 ADC 只有戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, IMMU-132), 多种 ADC 仍处于临床试验阶段。本文主要针对 TNBC 含 ADC 治疗方案的临床研究进行解析。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索网站 <http://clinicaltrials.gov/> 有关 TNBC 含 ADC 治疗方案的临床研究, 时间截止 2023 年 2 月。

1.2 纳入标准 (1) 年龄 > 18 周岁; (2) 签署相关知情同意书; (3) 组织学证实的 TNBC; (4) 能够提供新鲜或存档的病理组织; (5) 根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) v1.1 标准, 有可测量病变的患者; (6) 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 表现状态为 0 至 1, 预期生存期 ≥ 12 周的患者; (7) 因既往治疗导致的所有毒性 [不良事件通用术语标准 (CTCAE) v5.0 评估恢复到 ≤ 1 级, 或符合方案纳入标准] 必须恢复; (8) 有足够的血液及器官功能。

1.3 排除标准 (1) 有中枢神经系统转移史或目前有中枢神经系统转移的患者; (2) 影像学显示肿瘤已侵犯大血管或研究者在随访研究中判断肿瘤有可能侵犯重要血管并导致致命出血的患者; (3) 在首剂研究治疗前 4 周内接受其他临床研究药物治疗或大手术的患者; (4) 在第 1 次研究治疗前 6 个月内发生动静脉血栓的患者; (5) 既往接受过 ADC 治疗的患者; (6) 有严重或危急的心脏疾病的患者; (7) 已知对研究药物或其他单克隆抗体有严重过敏反应的患者; (8) 孕妇或哺乳期妇女。

2 结果

共检索相关临床研究 17 项, 其中靶向人滋养细胞表面糖蛋白抗原 2 (Trop-2) 的研究 8 项 (sacituzumab govitecan 4 项, datopotamab deruxtecan 3 项, SKB264 1 项), 靶向人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的研究 4 项 (trastuzumab deruxtecan 2 项, trastuzumab duocarmazine 2 项), 靶向受体酪氨酸激酶样孤儿受体 (ROR) 1、ROR2、糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B (gpNMB)、肾上腺素 A4 (EFNA4)、LIV-1 的研究各 1 项 (NBE-002, CAB-ROR2-ADC, glembatumumab vedotin, PF-06647263, ladiratumumab vedotin), 见表 1、表 2。单药研究 10 项, 联合用药研究 7 项, 联合用药以免疫治疗为主。III 期临床研究 5 项, 其余 12 项为 I 期或 II 期临床研究。辅助研究 2 项, 主要研究终点为无侵袭性疾病生存期 (iDFS) 或循环肿瘤 DNA 未检出率; 局部晚期或转移研究 15 项, 主要研究终点为无进展生存期 (PFS) 和/或总生存期 (OS) 和/或不良事件 (AE) 和/或剂量限制性毒性 (DLT) 和/或最大耐受剂量 (MTD) 和/或客观缓解率 (ORR)。17 项研究中只有 6 项 (NCT03734029、NCT02277717、NCT01997333、

NCT02078752、NCT01631552 和 NCT02574455) 已完成或有初步研究结果,有 8 项在招募患者中,有 2 项未完成但不再招募患者,有 1 项还未开始招募患者。

共有 6 项临床研究公布了初步结果,NCT03734029 研究结果提示对于 HER2 低表达的晚期乳腺癌患者,DS-8201a 治疗组与医生选择治疗组的 mPFS 分别为 9.9 个月和 5.1 个月($HR=0.50,P<0.001$),OS 分别为 23.4 个

月和 16.8 个月($HR=0.64,P=0.001$)。NCT02277717 研究表明进行单药 SYD985 治疗的晚期实体瘤患者中,HER2 低表达乳腺癌和 TNBC 的缓解率分别为 27%和 40%,PFS 分别为 4.1 个月和 4.4 个月。METRIC 研究结果显示转移性 TNBC 患者中,化疗组与 CDX-011 治疗组的 mPFS 分别为 2.8 个月(95%CI: 1.6~3.3)和 2.9 个月(95%CI: 2.8~3.5)。NCT02078752 研究结果显示

表 1 ADC 在 TNBC 治疗中的临床研究 (进行中*)
Tab. 1 Clinical trials with ADCs in TNBC (ongoing*)

临床研究 (参与人数)	研究状态	ADC	靶点	单药 or 联合	研究 阶段	入组对象	方案	主要研究终点
NCT04556773 (n=182)	招募中	trastuzumab deruxtecan (DS- 8201a, T-DXd)	HER2	联合	I 期	HER2 低表达的晚期或转移 性乳腺癌患者	T-DXd(5.4 mg/kg Q3W) (1) T-DXd+capecitabine (2) T-DXd+durvalumab+paclitaxel (3) T-DXd+capivasertib (4) T-DXd+anastrozole (5) T-DXd+fulvestrant	AE;SAE
NCT04602117 (n=27)单臂	招募中	trastuzumab duocar- mazine(SYD985)	HER2	联合	I 期	HER 阳性的晚期实体瘤或 HER2 低表达的乳腺癌患者	SYD985+paclitaxel (1) Dose-escalation Cohort (2) Expansion Cohort	DLT; MTD; CBR; ORR
NCT04441099 (n=100)	进行中, 不招募	NBE-002	ROR1	单药	I 期; II 期	I 期(DEC+SEC): 晚期疾病 进展的实体瘤患者 II 期: EC1 为晚期疾病进展的 TNBC 患者,EC2 为除 TNBC 外 的疾病进展的晚期实体瘤患者	每个队列静脉注射 NBE-002 Q4W I 期: Dose-escalation Cohort (DEC); Safety-expansion Cohort (SEC) II 期: Expansion Cohort 1 (EC1); Ex- pansion Cohort 2 (EC2)	I 期: II 期推荐剂量(根据 DLT 和所有其他可用的研究 数据确定) II 期: 抗肿瘤活性(根据实体 肿瘤反应评价标准进行评估)
NCT01969643 (n=290)	进行中, 不招募	ladiratuzumab vedotin(SGN-LIV1A/ LV)	LIV-1	单药; 联合	I 期	局部晚期或转移性乳腺癌患者	(1) LV Dose Escalation: 静脉使用 LV (2) LV(静脉使用)+trastuzumab(6 mg/kg Q3W)	(1) AE 发生率 (2) 实验室异常的发生率 (3) DLT
NCT04595565 (n=1 200)	进行中, 招募中	sacituzumab govitecan (IMMU- 132)	Trop-2	单药	III 期	新辅助化疗后有残留病变的 HER2 阴性乳腺癌患者	(1) sacituzumab govitecan (10 mg/kg d1, d8, Q3W) (2) 医生选择的化疗	iDFS
NCT05460273 (n=118)	进行中, 招募中	datopotamab derux- tecan (Dato-DXd)	Trop-2	单药	I 期; II 期	Cohort 1(NSCLC): 无手术机会 或无明确的放疗的 III B 或 III C 期 NSCLC; IV 期 NSCLC Cohort 2(TNBC): 无法手术的 局部晚期或转移性 TNBC	静脉使用 Dato-DXd 6.0 mg/kg d1, Q3W Cohort 1(NSCLC) Cohort 2(TNBC)	ORR
NCT04434040 ASPRIA (n=40)	进行中, 招募中	sacituzumab govitecan (IMMU- 132)	Trop-2	联合	II 期	新辅助化疗后,乳房或淋巴结 有残留的浸润性乳腺癌患者	静注预先确定的剂量 (1) atezolizumab (2) sacituzumab govitecan	循环肿瘤 DNA 未检出率-6 个周期
NCT03504488 (n=420)	进行中, 招募中	CAB-ROR2-ADC (BA3021)	ROR2	单药; 联合	I 期; II 期	局部晚期或转移性实体瘤患 者,失败于所有可用的标准治 疗或不耐受或拒绝标准治疗	(1) BA3021 (2) BA3021+PD-1 inhibitor	I 期: DLT;MTD;AE II 期: ORR;AE
NCT05629585 (n=1 075)	进行中, 招募中	datopotamab derux- tecan (Dato-DXd)	Trop-2	单药; 联合	III 期	浸润性 TNBC	Arm1: Dato-DXd+durvalumab Arm2: Dato-DXd Arm3: 研究者治疗选择	iDFS
NCT05374512 (n=600)	进行中, 招募中	datopotamab derux- tecan (Dato-DXd)	Trop-2	单药	III 期	局部复发、不能手术或转移 性 TNBC	Arm1: Dato-DXd(100 mg IV) Arm2: chemotherapy(医生选择)	PFS; OS
NCT05445908 (n=95)	还未招募	SKB264	Trop-2	单药; 联合	II 期	复发或转移性 TNBC	Part1: SKB264(5 mg/kg Q2W)+KL- A167(900 mg Q2W) Part2: (1) SKB264(5 mg/kg Q2W); (2) SKB264(5 mg/kg Q2W)+KL- A167(900 mg Q2W)	AE 的发生率和严重程 度;ORR

注: *截止 2023 年 2 月;(前文已给出中文注释者,此处不再重复) trastuzumab deruxtecan(德曲妥单抗); sacituzumab govitecan(戈沙妥珠单抗); paclitaxel(紫杉醇); capivasertib(卡帕塞替尼); anastrozole(阿那曲唑); fulvestrant(氟维司群); Dose-escalation Cohort(剂量递增队列); Safety-expansion Cohort(SEC)(安全扩展队列); Expansion Cohort(EC2)(扩展队列 2); ladiratuzumab vedotin(纬拉妥珠单抗); trastuzumab(曲妥珠单抗); SAE(严重不良反应); datopotamab deruxtecan(德达博妥单抗); NSCLC(非小细胞肺癌); CBR(临床获益率); atezolizumab(阿替利珠单抗); inhibitor(抑制剂); PD-1(程序性细胞死亡受体 1); durvalumab(度伐利尤单抗); IV(静脉注射); KL-A167[一种完全人源化单克隆抗体,靶向程序化细胞死亡配体 1(PD-L1)]; Q * W(每 * 周)。

对晚期 TNBC 患者使用 MTD 的 PF-06647263, ORR 为 8.3% (95% CI: 0.2~38.5)。NCT01631552 研究结果显示对于转移性 TNBC, 将 IMMU-132 作为三线治疗的 ORR 为 33.3% (95% CI: 24.6~43.1)。NCT02574455 研究结果显示在转移性 TNBC 患者中, ADC 治疗组与化疗组的 mPFS 分别为 4.8 个月

和 1.7 个月, mOS 分别为 11.8 个月和 6.9 个月, ORR 分别为 35% 和 5%。METRIC 研究和 NCT02574455 研究还总结了 ADC 治疗组与化疗组的治疗相关不良反应事件发生率, 常见不良反应事件主要有疲劳、恶心、食欲下降、脱发、中性粒细胞减少、便秘等, 见表 3、表 4。

表 2 ADC 在 TNBC 治疗中的临床研究 (有结果*)
Tab. 2 Clinical trials with ADCs in TNBC (with results*)

临床研究 (参与人数)	研究状态	ADC	靶点	单药 or 联合	研究阶段	入组对象	方案	主要研究终点及结果
NCT03734029 (n=557)	进行中, 不招募	trastuzumab derux-tecan (DS-8201a, T-DXd)	HER2	单药	III 期	无法手术的 HER2 低表达乳腺癌患者	(1) DS-8201a 100 mg/5 mL 静脉使用 (2) 医生选择的治疗	mPFS 9.9 个月 vs 5.1 个月 OS 23.4 个月 vs 16.8 个月
NCT02277717 (n=185)	已完成	trastuzumab duocarmazine (SYD985)	HER2	单药	I 期	局部晚期或转移性实体瘤患者	静脉使用 SYD985 (1) Dose-escalation Cohort (2) Expansion Cohort	HER2 低表达乳腺癌与 TNBC 的 RR 为 27% 和 40%; PFS 为 4.1 个月和 4.4 个月
NCT01997333 (n=327)	已完成	glembatumumab vedotin (CDX-011)	gpNMB	单药	II 期	转移性表达 gpNMB 的 TNBC 患者	(1) capecitabine d1~14, Q3W (2) CDX-011 d1, Q3W	mPFS 2.8 个月 vs 2.9 个月
NCT02078752 (n=60)	已结束	PF-06647263	EFNA4	单药	I 期	(1) 晚期或转移性实体瘤, 对标准治疗有耐药性或没有标准治疗可用; (2) 第 2 部分包括晚期 TNBC 患者。	Part1: PF-06647263 以 0.015 mg/kg 起始剂量静注 Q3W 或 QW, 确定 MTD Part2: TNBC 按 Part1 中确定的 MTD 或推荐剂量治疗	Part1: DLT Part2: ORR 8.3%
NCT01631552 (n=515)	已完成	sacituzumab govitecan (IMMU-132)	Trop-2	单药	I 期; II 期	转移性 TNBC	(1) 8 mg/kg d1, d8, Q3W; (2) 10 mg/kg d1, d8, Q3W; (3) 12 mg/kg d1, d8, Q3W; (4) 18 mg/kg d1, d8, Q3W	ORR 33.3%
NCT02574455 (n=529)	已完成	sacituzumab govitecan (IMMU-132)	Trop-2	单药	III 期	转移性 TNBC	(1) IMMU-132 10 mg/kg 静注 (2) 医生选择的化疗	mPFS 4.8 个月 vs 1.7 个月 mOS 11.8 个月 vs 6.9 个月

注: * 截止 2023 年 2 月; (前文和表 1 已给出中文注释者, 此处不再重复) trastuzumab duocarmazine (曲妥珠单抗-多卡马嗪); mPFS (中位无进展生存期) Expansion Cohort (扩展队列); RR (缓解率); glembatumumab vedotin (格巴妥木单抗); capecitabine (卡培他滨); mOS (中位总生存期)。

表 3 NCT01997333 研究中 CDX-011 在转移性 TNBC 治疗中的主要不良事件 [例(%)]

Tab. 3 Major adverse events of CDX-011 in the treatment of metastatic TNBC in the NCT01997333 study [case(%)]

不良反应	化疗组 (n=92)	CDX-011 组 (n=213)
常见不良反应		
中性粒细胞减少	5 (5.34)	49 (23.00)
便秘	13 (14.13)	61 (28.64)
腹泻	44 (47.83)	55 (25.82)
恶心	39 (42.39)	91 (42.72)
口腔炎	24 (26.09)	37 (17.37)
呕吐	17 (18.48)	46 (21.60)
疲劳	37 (40.22)	101 (47.42)
食欲下降	17 (18.48)	63 (29.58)
周围感觉神经病变	4 (4.35)	47 (22.07)
脱发	1 (1.09)	88 (41.31)
掌跖红肿综合征	40 (43.48)	10 (4.69)
瘙痒	4 (4.35)	69 (32.39)
严重不良反应	19 (20.65)	71 (33.33)

表 4 NCT02574455 研究中 IMMU-132 在转移性 TNBC 治疗中的主要不良事件 [例(%)]

Tab. 4 Major adverse events of IMMU-132 in the treatment of metastatic TNBC in the NCT02574455 study [case(%)]

不良反应	IMMU-132 组 (n=258)	化疗组 (n=224)
任何不良反应	252 (97.67)	192 (85.71)
中性粒细胞减少	163 (63.18)	96 (42.86)
贫血	89 (34.50)	54 (24.11)
腹泻	153 (59.30)	27 (12.05)
便秘	44 (17.05)	32 (14.29)
恶心	147 (57.00)	59 (26.34)
呕吐	75 (29.07)	23 (10.27)
疲劳	115 (44.57)	68 (30.36)
皮肤和皮下组织疾病	119 (46.12)	35 (15.63)
代谢和营养紊乱	51 (19.77)	32 (14.29)
神经系统疾病	64 (24.81)	53 (23.66)
呼吸、胸椎和纵隔疾病	41 (15.89)	17 (7.59)

3 讨论

TNBC 是一种最具侵袭性的乳腺癌亚型,根据分子分类,TNBC 分为 6 种类型,包括基底样 1 型、基底样 2 型、间充质型、间充质干细胞型、免疫调节亚型和雄激素受体阳性型^[5]。由于 TNBC 肿瘤细胞中缺乏雌激素受体、孕激素受体和 HER2 的表达,TNBC 患者很少从常规化疗、内分泌治疗及靶向治疗中获益^[6]。近年来随着很多研究证实了 ADC 在其他类型肿瘤中的显著疗效,大量有关 TNBC 的 ADC 临床试验也在开展中,部分研究结果已经提示 ADC 在 TNBC 患者中的疗效和安全性。

抗 HER2 的 ADC 最早研发用于治疗乳腺癌,恩美曲妥珠单抗(T-DM1)已经在 HER2 阳性乳腺癌患者中显示出临床效益,成为首个被批准上市的针对乳腺癌的 ADC^[7]。随后新一代抗 HER2 的 ADC 如 DS-8201 也被证实在 HER2 阳性乳腺癌患者中的疗效^[8]。一项 III 期临床研究(NCT03734029)揭示了 DS-8201 在 HER2 低表达乳腺癌中的有效性,与医生选择的其他治疗相比,DS-8201 显著延长了 HER2 低表达乳腺癌患者的 mPFS 和 OS^[9]。DS-8201 在 HER2 低表达乳腺癌中的有效性,考虑与其发挥的旁观者效应有一定关系^[10]。同样,SYD985 也被证实可以对 HER2 低表达乳腺癌细胞产生杀伤作用^[11]。一项针对晚期实体瘤的 I 期临床试验(NCT02277717)提示了 SYD985 在 HER2 低表达乳腺癌和 TNBC 患者中的疗效^[12]。此外,关于 DS-8201 和 SYD985 联合其他药物治疗的临床试验也在开展中,可能为 HER2 低表达乳腺癌患者,尤其是 TNBC 患者提供新的治疗选择。

由于 Trop-2 在 90% 以上的 TNBC 中过表达,Trop-2 已成为 TNBC 的潜在治疗靶点^[13],越来越多靶向 Trop-2 的 ADC 被应用于临床研究。关于 TNBC 患者 IMMU-132 治疗的单臂临床研究(NCT01631552)显示患者 ORR 为 33.3%,且伴有长期的缓解持续时间(DOR;中位 DOR = 7.7 个月)^[14]。考虑到风险与效益评估结果令人满意^[15],FDA 加速批准 IMMU-132 用于转移性 TNBC 的三线治疗^[16]。该研究针对的是既往接受过至少两次治疗的 TNBC 患者,未来 IMMU-132 的改进策略可以专注于先前没有接受过治疗的人群,这有助于更好地评估它。ASCENT 试验用于评估局部晚期或转移性 TNBC 患者使用 IMMU-132 的疗效和安全性,其结果显示,与医生选择的其他治疗方案相比,IMMU-132 显著延长了患者的 PFS 和 OS。

而且据观察结果推断,无论患者初始诊断时的 TNBC 亚型如何,IMMU-132 均显示出对转移性 TNBC 患者的临床获益,且安全性可控^[17]。以上两项研究都是针对晚期 TNBC 的 IMMU-132 单药临床研究,目前针对 TNBC 新辅助治疗后的 IMMU-132 单药及联合治疗的临床试验(NCT04595565、NCT04434040)也在开展中,联合治疗以免疫治疗为主,这些都预示着 IMMU-132 对改善 TNBC 患者预后的巨大潜力。同时,靶向 Trop-2 的其他药物如 Dato-DXd、SKB264 等也被应用于各期临床试验。一项名为“METRIC”的双臂随机临床试验首次探索了 CDX-011 在 327 名晚期伴 gpNMB 表达的 TNBC 患者中的有效性,对照物为卡培他滨。其结果显示 CDX-011 组与卡培他滨组的 mPFS 与 mOS 差异并不明显(mPFS 2.9 个月 vs 2.8 个月;mOS 8.9 个月 vs 8.7 个月)^[18]。由于与卡培他滨相比,CDX-011 获得的 mPFS 及 mOS 只有微不足道的优势,CellDex 宣布自愿停止使用该 ADC^[19]。这项研究结果提示 CDX-011 可能对 TNBC 亚型有特异性作用,未来的研究需要对此进行更明确的区分。除了 IMMU-132 和 CDX-011,一项靶向 EFNA4 的 ADC(PF-06647263)也被应用于临床试验,但初步证据表明了其有限的抗肿瘤活性^[20]。

除了靶向 HER2 和 Trop-2 的 ADC 被广泛研究外,其他靶点相关的 ADC 临床试验也逐渐开展,如靶向 ROR1 的 NBE-002、靶向 LIV-1 的 ladiratuzumab vedotin、靶向 ROR2 的 CAB-ROR2-ADC 等。随着越来越多 ADC 临床试验的开展,不仅 ADC 的疗效受到关注,其安全性也不可忽视。NCT01997333 和 NCT02574455 的研究结果显示,对于转移性 TNBC 来说,单药使用 ADC 的不良反应主要有中性粒细胞减少、恶心、便秘、疲劳等,不良反应发生率都较化疗组高。与以上研究一样,之前关于 ladiratuzumab vedotin 的研究中也提示主要治疗不良反应有中性粒细胞减少、贫血等^[21]。因此,需要进一步研发具有最佳治疗潜力和最小细胞毒性的 ADC。基于双特异性抗体设计的双抗 ADC 也许会让治疗更具指向性,并且可减少脱靶毒性,相关研究也将成为 ADC 研发的新趋势。

综上所述,ADC 作为 TNBC 的一种新的治疗方法,为 TNBC 患者带来了很大的临床获益,ADC 已经在复杂的 TNBC 领域获得了至关重要的认可。ADC 的优点是引发旁观者杀伤效应,这扩大了治疗的目标人群,并最终增加其适用性。在所有治疗 TNBC 的 ADC 中,IMMU-132 表现出了优异的成绩,且一直是探索和实践最多的 ADC,其他 ADC 如 CDX-011、la-

diratuzumab vedotin 和 DS-8201 似乎表现出边际优势。关于 ADC 的很多临床试验仍在进行中,包括耐药性及安全性在内的许多问题还未得到解决。通过克服有效载荷释放不足、肿瘤靶向不准确和耐药性等问题,ADC 有希望成为治疗 TNBC 和其他癌症的一种有效方法。通过很多临床试验的探索,TNBC 患者已经被证实可以在单药 ADC 治疗中获益。同时,ADC 具有复杂的分子结构和异质性,这让其如何与其他药物联合治疗 TNBC 成为探索的新方向。很多关于 ADC 的临床研究正在进行中,期待 TNBC 患者能从 ADC 中获得更加精准的个体化治疗。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Zipfel PF, Skerka C. From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term ‘complement’ [J]. *Mol Immunol*, 2022, 150: 90-98.
- [2] Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): e254-e262.
- [3] Marei HE, Cenciarelli C, Hasan A. Potential of antibody-drug conjugates(ADCs) for cancer therapy [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 1-12.
- [4] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [5] Chang-Qing Y, Jie L, Shi-Qi Z, et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 151: 40-53.
- [6] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61.
- [7] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [8] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143-1154.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] van der Lee MMC, Groothuis PG, Ubink R, et al. The preclinical profile of the duocarmycin-based HER2-targeting ADC SYD985 predicts for clinical benefit in low HER2-expressing breast cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3): 692-703.
- [12] 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 I dose-escalation and dose-expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1124-1135.
- [13] Shvartsur A, Bonavida B. Trop-2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications [J]. *Genes Cancer*, 2015, 6(3/4): 84-105.
- [14] 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.
- [15] Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2141-2148.
- [16] 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.
- [17] Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529-1541.
- [18] Vahdat LT, Schmid P, Forero-Torres A, et al. Glembatumumab vedotin for patients with metastatic, gpNMB overexpressing, triple-negative breast cancer (METRIC): a randomized multicenter study [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 57.
- [19] Wolska-Washer A, Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer [J]. *Drug Saf*, 2019, 42(2): 295-314.
- [20] Garrido-Laguna I, Krop I, Burris HA III, et al. First-in-human, phase I study of PF-06647263, an anti-EFNA4 calicheamicin antibody-drug conjugate, in patients with advanced solid tumors [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 1798-1808.
- [21] Nagayama A, Vidula N, Ellisen L, et al. Novel antibody-drug conjugates for triple negative breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12, 1758835920915980.

收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-03-29 编辑: 石嘉莹