



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.02
文章编号: 2095-1264(2025)01-0010-11

抗体偶联药物在妇科肿瘤中的研究进展

陆佩瑶, 陈丽华, 向阳*

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科/国家妇产疾病临床医学研究中心, 北京, 100730)

摘要: 以宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌为主的妇科肿瘤严重影响女性健康, 预防和治疗妇科肿瘤是妇女医疗保健中的重要任务。随着免疫治疗和多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂的应用, 妇科肿瘤在治疗上取得了重大进展, 但对于晚期和复发/转移性患者, 其预后仍不乐观。目前, 多线治疗后复发患者的治疗方式仍然有限, 需要探索新的治疗方案, 改善其预后。抗体偶联药物(ADC)兼具传统化疗药物的高活性和靶向药物的高选择性, 既对肿瘤细胞具有较强的杀伤作用, 又可以避免严重的全身毒性。基于合适的靶点选择, ADC可以提升治疗的有效性, 逐渐成为近年来的研究热点。目前, ADC在妇科肿瘤中的应用虽取得了一些成果, 但仍面临诸多挑战。双特异性ADC及ADC联合其他药物可能是未来治疗的新方向。本文对ADC在妇科肿瘤领域的应用进展进行了系统的综述。

关键词: 抗体偶联药物; 妇科肿瘤; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 卵巢癌; 研究进展

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A

Research progress of antibody–drug conjugates in gynecological tumors

LU Peiyao, CHEN Lihua, XIANG Yang*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College/Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Obstetric & Gynecologic Diseases, Beijing, 100730, China)

Abstract: Gynecological tumors, mainly cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer, seriously affect women's health. Prevention and treatment of gynecological tumors are important tasks in women's medical care. With the use of immunotherapy and poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors, significant progress has been made in the treatment of gynecological tumors, but the prognosis for patients with advanced, recurrent or metastatic gynecological tumors remains poor. At present, the treatment options for patients with relapse after multiline therapy are still limited, so it is still necessary to explore new treatment to improve the prognosis of these patients. Antibody–drug conjugates (ADCs) have both the high activity of traditional chemotherapy drugs and the high selectivity of targeted drugs. They not only have a strong killing effect on tumor cells, but also can avoid serious systemic toxicity, and thus higher effectiveness of therapy can be achieved based on appropriate target selection. Therefore, they have gradually become a research hotspot in recent years. At present, ADCs have made some achievements in the research and application of gynecological tumor treatment, but there are still many challenges to be faced. Bispecific ADCs as well as combination therapy with ADCs and other medicine may be new directions for development. This article will systematically review the progress of ADCs in gynecological oncology.

Keywords: Antibody–drug conjugate; Gynecological tumor; Cervical cancer; Endometrial cancer; Ovarian cancer; Research progress

基金项目: 中国医学科学院临床与转化医学研究专项(2023-I2M-C&T-B-037)。

作者简介: 陆佩瑶, 女, 博士研究生, 研究方向为妇科肿瘤。

*通信作者: 向阳, 男, 教授, 主任医师, 研究方向为妇科肿瘤。

0 前言

以宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌为主的妇科肿瘤是威胁女性健康的一大类疾病。2022 年我国女性宫颈癌发病率为 21.81/10 万,死亡率为 8.06/10 万;子宫体肿瘤发病率为 11.25/10 万,死亡率为 1.96/10 万;卵巢癌发病率为 8.84/10 万,死亡率为 4.73/10 万^[1]。目前,妇科恶性肿瘤的治疗仍以手术、放疗和化疗为主。传统化疗缺乏肿瘤特异性、对正常细胞损伤大,严重的不良反应常使患者难以耐受,进而影响治疗效果。近年来,免疫治疗和靶向治疗为肿瘤患者提供了新的治疗方向。免疫治疗副作用整体较轻,其中免疫检查点抑制剂(im-mune checkpoint inhibitor, ICI)在妇科肿瘤中取得了较好的成效。然而,不同人群疗效差异大,整体有效性低。精准有效的靶向治疗是近年来临床研究和治疗更新的热点之一,但传统靶向治疗往往缺乏

较强的细胞毒性,且易发生耐药。因此,如何精准地向目标肿瘤细胞输送细胞毒性药物,避免损伤正常细胞,是肿瘤药物治疗中待解决的难题。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)是一种新兴的治疗药物。2000 年,吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)作为第一款 ADC 被批准用于白血病的治疗,随后 ADC 研究在肿瘤领域快速进展,尤其在乳腺癌、尿路上皮癌和多种血液系统肿瘤中取得了良好的治疗效果。随着对 ADC 机制的不断深入了解和技术的更新与突破,目前全球已有 16 种 ADC 上市,其中 7 种在中国获批(表 1)。ADC 在妇科肿瘤领域也正在蓬勃发展,其中两种药物已获批上市。同时,多个临床试验正在进行,初步结果显示 ADC 在妇科肿瘤治疗中有较好的应用前景。本文对 ADC 的基本结构与作用特点、在妇科肿瘤中的应用进展及其未来发展趋势进行系统综述。

表 1 全球获批的 16 种 ADC
Tab. 1 16 ADCs approved globally

商品名	通用名	靶点	适应证	获批情况	国内获批情况
Mylotarg	吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)	CD33	急性髓系白血病	2000 年首次获批, 2010 年撤市, 2017 年再次获批	尚未获批
Zevalin	替伊莫单抗(ibrutinomab tiuxetan)	CD20	B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	2002 年获批	尚未获批
Adcetris	维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)	CD30	霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤	2011 年获批	批准上市
Kadcyla	恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)	HER2	HER2 阳性乳腺癌	2013 年获批	批准上市
Besponsa	奥加伊妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)	CD22	前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	2017 年获批	批准上市
Lumoxiti	帕西妥莫单抗(moxetumomab pasudotox)	CD22	成年复发性或难治性毛细胞白血病	2018 年获批	尚未获批
Polivy	维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)	CD79b	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019 年获批	批准上市
Padcev	维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin)	Nectin-4	尿路上皮癌	2019 年获批	尚未获批
Enhertu	德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)	HER2	乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌	2019 年获批	批准上市
Trodelyv	戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)	Trop2	三阴性乳腺癌	2020 年获批	批准上市
Blenrep	玛贝妥单抗(belantamab mafodotin)	BCMA	多发性骨髓瘤	2020 年获批, 2022 年撤市	尚未获批
Akalux	沙西妥昔单抗(cetuximab saratolacan)	EGFR	不可切除的局部晚期或复发性头颈部肿瘤	2020 年获批	尚未获批
Zynlonta	泰朗妥昔单抗(loncastuximab tesirine)	CD19	复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2021 年获批	尚未获批
Aidixi	维迪西妥单抗(disitamab vedotin)	HER2	胃癌、尿路上皮癌	2021 年获批	批准上市
Tivdak	替索单抗(tisotumab vedotin)	TF	宫颈癌	2021 年获批	尚未获批
Elahere	索米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine)	FR α	FR α 阳性、铂耐药成人上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	2022 年获批	尚未获批

注:数据更新于 2024 年 3 月。

Note: The data was updated in March, 2024.

1 ADC 概述

ADC 主要由抗体(antibody)、连接子(linker)和载药(payload)组成,可通过特异性识别肿瘤表面抗原进入肿瘤细胞内部,并释放载药,杀伤肿瘤细胞(图1)。其主要作用机制分为以下五个步骤:(1)抗体与肿瘤细胞上的靶抗原结合;(2)抗体-药物复合物通过受体介导的内吞作用进入内吞体;(3)复合

物在内吞体中裂解或抗体部分在溶酶体中降解;(4)载药被释放到细胞质中;(5)载药通过损伤DNA或抑制微管组装导致细胞死亡。因此,ADC兼具单克隆抗体的靶特异性与细胞毒素的毒性,既可以避免传统化疗药物严重的全身毒性,又可以基于肿瘤中普遍高表达的靶点提高治疗的有效性,还可以弥补传统靶向治疗毒性不足的缺陷(图1)。

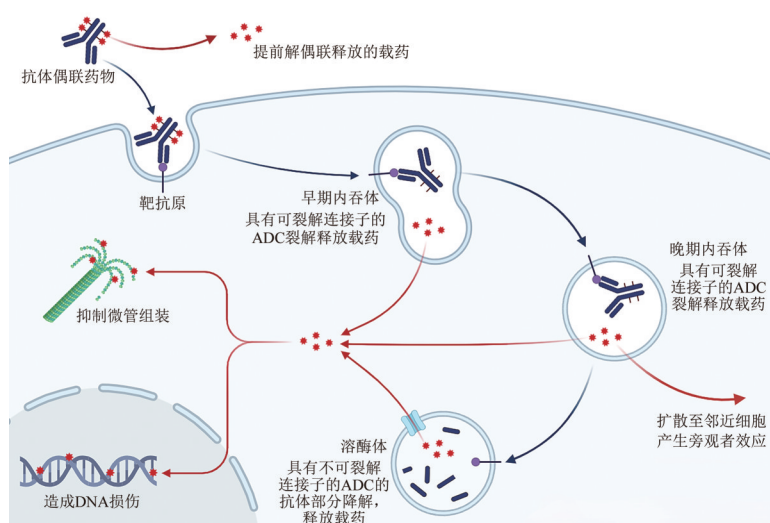


图1 ADC的作用机制

Fig. 1 The mechanism of ADC

1.1 ADC的一般结构

1.1.1 抗体 理想的ADC抗体应靶向仅在肿瘤组织中高表达、而在健康组织中低表达的肿瘤抗原。如人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在肿瘤中的表达较正常细胞高100倍^[2]。目前的靶点选择通常包括肿瘤细胞过表达的抗原或驱动基因编码的抗原,如FR α 、Trop2、PSMA、Mesothelin、CD56、CD70、Nectin4、HER2、EGFR等,以及肿瘤微环境中的重要抗原,如脉管结构中的VEGFR2和基质中的Collagen IV等^[3]。

抗体还应具有良好的亲和力,以实现与肿瘤抗原的结合,介导药物的内吞。目前的ADC主要基于IgG,尤其是具有较长血清半衰期的IgG1,其Fc片段具有高抗原亲和力,同时还具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖性的细胞毒性(complement dependent cytotoxicity, CDC)和抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP),可能产生额外的抗肿瘤

作用^[4]。

理想的抗体还应具备较低的免疫原性,尽可能减轻免疫反应并延长抗体在循环中的存续时间。从第二代ADC开始,人源化或嵌合抗体已经基本取代了鼠源抗体,降低了免疫原性,减少了药物的副作用。

1.1.2 连接子 连接子将载药结合于单克隆抗体,并使载药随抗体递送至靶细胞。因此,理想的连接子需要连接足够数量的载药,在循环中保持稳定,以避免过早解偶联导致的全身脱靶毒性,抵达肿瘤细胞后则应高效释放载药,使其发挥细胞毒性。连接子分为不可裂解和可裂解两类。使用不可裂解连接子的ADC在被内吞至细胞后,抗体部分被溶酶体降解,释放药物。而可裂解连接子,如二硫化物和二肽连接子,对肿瘤细胞内的酸性pH、高谷胱甘肽水平或蛋白酶作用具有敏感性,可较早准确释放细胞毒性药物,提高载药释放效率,但也可能因过早释放导致脱靶毒性。此时裂解释放的载药不含抗体降解产生的带电荷氨基酸残基,可以穿过细胞

膜,对邻近肿瘤细胞产生“旁观者效应”(图 1)^[5]。

1.1.3 载药 应用于 ADC 的载药需要兼具高细胞毒性和良好的稳定性,同时,具有强疏水性、可透膜的药物还可借助旁观者效应扩散至附近可能不表达靶抗原的肿瘤细胞,发挥杀伤作用。目前最常用的载药是微管蛋白抑制剂和可导致 DNA 损伤的化疗药物。如奥瑞他汀(应用最广泛的为 MMAE 和 MMAF)、美登素(应用最广泛的为 DM1 和 DM4)及艾日布林等可抑制微管的组装,引起细胞周期停滞,因此仅对增殖细胞起作用^[6]。而 DNA 损伤药物,如拓扑异构酶 I 抑制剂 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)和喜树碱类衍生物(DXd)等,可以结合并稳定拓扑异构酶-DNA 复合物,导致 DNA 双链断裂,进而诱发细胞凋亡,具有非细胞周期毒性,在有丝分裂不活跃的肿瘤中更有效^[7]。

1.2 ADC 的药物毒性

尽管理论上 ADC 能够靶向肿瘤细胞并减少对正常组织的损害,但仍然存在一定的药物毒性,包括血液学毒性、神经毒性、眼毒性和胃肠道毒性。荟萃分析显示,ADC 的治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)总体发生率为 91.2%,最常见的是淋巴细胞减少症、恶心、中性粒细胞减少症、视力模糊和周围神经病变等,大部分为低级别可控不良事件;严重不良事件主要为血液学毒性和神经毒性,最常见的包括中性粒细胞减少症、感觉迟钝、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少症和淋巴细胞减少症^[8]。

ADC 的主要药物毒性以脱靶、非肿瘤作用为主,与载药密切相关。临床数据表明,大多数 ADC 相关不良事件在发生谱、发生率和严重程度上与载药的不良事件相似^[8-9],并且无论靶抗原差异如何,相同载药的不同 ADC 通常具有相似的毒性特征^[10]。如携带奥瑞他汀的 ADC 通常会导致周围神经病变,而以美登素作为载药的 ADC 可诱导肝毒性和血小板减少症。这种不良反应的发生机制主要与作为载药的化疗药物提前释放有关,过早的解偶联使载药进入循环并扩散至正常细胞,造成典型的化疗相关毒性,如血细胞减少和胃肠道反应。在使用可裂解连接子的 ADC 中,旁观者效应也可通过载药的扩散增加对邻近正常组织的毒性。其他脱靶毒性机制还包括完整 ADC 在非肿瘤细胞中的非特异性内吞,以及抗体 Fc 结构域相关受体介导的非特异性摄取,前者可能与部分 ADC 特异性的眼毒性相关^[11],

而后者被认为可能是多种 ADC 诱发特异性间质性肺病的机制^[12]。

另一部分药物毒性由靶抗原在正常组织中的表达引起,为靶向的非肿瘤作用,其不良反应特征与靶抗原的分布紧密关联。例如,德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)可观察到特异性心脏毒性,这与曲妥珠单抗的分布特点有关;而同样以 DXd 为载药、靶向滋养层细胞表面抗原-2(trophoblast cell surface antigen 2, Trop2)的 Dato-DXd 则与其他 Trop2 靶向 ADC 相似,有较高的皮疹和口炎发病率,可能与皮肤和黏膜组织中 Trop2 高表达有关^[13]。因此,尽管 ADC 的主要不良反应往往与负载的细胞毒药物有关并表现出相似的毒性特征,但由于靶抗原不同,也可以观察到独特的不良反应,甚至可能出现与靶点相关的严重不良事件,如靶向新生血管生成相关受体 EphA2 的 ADC 可能引发危及生命的出血或凝血事件,需予以关注。

2 ADC 在妇科肿瘤中的应用

2.1 以 TF 为靶点

组织因子(tissue factor, TF)是一种重要的跨膜蛋白,可参与外源性凝血途径,对肿瘤的发展、转移和血管生成有重要作用。TF 在 94%~100% 的宫颈癌组织中表达,其水平显著高于宫旁正常组织^[14-15]。因此,TF 成为宫颈癌治疗的重要靶点。

Tisotumab vedotin(TV)由抗 TF 单克隆抗体与微管蛋白抑制剂 MMAE 通过可裂解连接子连接而成。I/II 期试验 InnovaTV 201 初步研究显示了 TV 在复发/转移性宫颈癌患者中的安全性与抗肿瘤活性,最常见的 TRAE 包括鼻出血、疲劳、恶心、结膜炎、脱发和食欲下降^[16]。随后进行的 InnovaTV 204 试验纳入 102 例复发/转移性宫颈癌患者给予 TV 单药治疗,结果显示,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 24%,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为 8.3 个月,中位无进展生存期(progress free survival, PFS)为 4.2 个月,中位总生存期(overall survival, OS)为 12.1 个月^[17]。基于 InnovaTV 204 试验的结果,2021 年 9 月, FDA 加速批准 TV 用于治疗期间或治疗后疾病进展的复发性或转移性宫颈癌。在日本针对复发/转移性宫颈癌患者开展的 I/II 期试验 InnovaTV 206 则确认了 TV 在日本患者中的安全性与疗效^[18]。另外一项 III 期试验 InnovaTV 301 比较了 TV 与化疗在复发/转移性宫颈癌患者中的疗

效,结果表明,与化疗相比,TV 组 ORR 明显改善(17.8% vs. 5.2%),死亡风险降低了 30%,中位 OS 显著延长(11.5 个月 vs. 9.5 个月),PFS 也显著延长^[19]。这些结果显示,对于化疗期间或化疗后出现疾病进展的复发/转移性宫颈癌患者,TV 可能成为有效的治疗选择。2022 年,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)宫颈癌指南推荐 TV 用于复发/转移性宫颈癌的二线及以上治疗,并已于 2023 年将 TV 更新为二线及以上复发/转移性宫颈癌的首选药物之一。

2.2 以 HER2 为靶点

HER2 是由 ERBB2 编码的受体酪氨酸激酶,属于表皮生长因子受体家族,在多种实体瘤中过表达。例如,子宫内膜癌组织标本中 HER2 阳性率为 39.7%~44%,其中浆液性子宫内膜癌的 HER2 阳性率可达 61%^[20-21]。

2.2.1 T-DXd

T-DXd 由靶向 HER2 的曲妥珠单抗、肿瘤选择性的可裂解连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂组成,在宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌的早期研究中均呈现出阳性结果。

针对 HER2 表达的局部进展期或转移患者的 II 期研究 DESTINY-PanTumor02 将患者分为 7 个队列,分别纳入 40 例 HER2 阳性宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌患者。研究结果显示,宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌患者的 ORR 分别为 50.0%、57.5% 和 45.0%,DOR 分别为 14.2 个月、未达到和 11.3 个月,中位 PFS 分别为 7.0 个月、11.1 个月和 5.9 个月,中位 OS 分别为 13.6 个月、26.0 个月和 13.2 个月^[22],最常见的 TRAE 是恶心、贫血、腹泻、呕吐和疲倦。经 T-DXd 治疗后,上述患者均获得了持久的临床效益,且安全性可控。不仅如此,T-DXd 在免疫组化 HER2 3+ 人群中的疗效也较其他人群更为突出。2023 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)大会公布了 DESTINY-PanTumor 01 研究的结果:针对 HER2 激活突变患者,其中 3 例宫颈癌患者和 2 例子宫内膜癌患者经 T-DXd 治疗后 ORR 分别为 66.7% (2/3) 和 100% (2/2)^[23]。2023 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会公布的 HERALD/EP-OC1806 研究结果指出,针对 cfDNA 检测到 HER2 基因扩增的宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌患者,经 T-DXd 治疗后可获得较高的 ORR、较长的缓解时间和可控的安全性^[24]。STATICE 试验则专门研究了 T-

DXd 在 HER2 阳性晚期或复发性子宫癌肉瘤患者中的作用,HER2 高表达组和 HER2 低表达组均显示出良好的疗效^[25]。这些阳性结果为 T-DXd 成为 HER2 过表达妇科肿瘤的潜在标准治疗提供了有力证据。然而,对于 HER2 突变妇科肿瘤患者的远期获益,仍需更大样本量的临床试验来证实。

2.2.2 维迪西妥单抗(RC-48)

维迪西妥单抗是另一种靶向 HER2 的 ADC,以 MMAE 为载药,最早应用于胃癌和尿路上皮癌。2023 年一项研究显示,包含维迪西妥单抗的联合方案(联合放疗、PD-1/PD-L1 抑制剂、GM-CSF 和 IL-2)在 HER2 阳性妇科肿瘤中 ORR 达 66.7%^[26]。最新研究结果表明,维迪西妥单抗单药应用于 HER2 阳性复发/转移性宫颈癌患者的二线及以上治疗,ORR 为 36.4%,中位 DOR 为 5.52 个月,疾病控制率(disease control rate, DCR)达 86.4%,中位 PFS 为 4.37 个月,中位 OS 未达到,最常见的 TRAE 包括肝酶升高和白细胞减少^[27]。该研究进一步支持了维迪西妥单抗在 HER2 阳性复发/转移性宫颈癌患者中的应用,尤其是多线治疗失败的患者。

2.2.3 DB-1303

DB-1303 也是靶向 HER2 的 ADC,载药为拓扑异构酶 I 抑制剂 P1003。一项 I/II a 期研究对既往全身治疗失败的 HER2 阳性或突变肿瘤患者应用 DB-1303 治疗,结果表明,DB-1303 在晚期/转移性实体瘤患者中耐受性良好,并具有令人鼓舞的初步抗肿瘤活性。其中 1 例子宫内膜癌患者达到客观缓解(33.3%, 1/3)^[28]。基于上述初步结果,FDA 已批准 DB-1303 用于治疗晚期或转移性 HER2 阳性子宫内膜癌的快速通道认定。

2.3 以 FR α 为靶点

叶酸是一种细胞生长、增殖过程中必需的物质,而叶酸受体- α (folate receptor α , FR α)在叶酸的细胞摄取过程中起着重要作用。研究发现,FR α 在 64% 的子宫内膜癌和 82% 的卵巢癌中表达^[29]。

2.3.1 索米妥昔单抗

索米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine, MIRV)是全球首个靶向 FR α 的 ADC,由抗 FR α 抗体、二硫化物连接子和抗微管蛋白 DM4 组成。MIRV 在子宫内膜癌中目前仅有一项 I 期临床研究数据,11 例 FR α 阳性子宫内膜癌患者经过 MIRV 治疗后,有 2 例临床获益^[30],表明 MIRV 在子宫内膜癌患者中的应用价值仍需要更多支持证据。而 MIRV 对于晚期或复发性卵巢癌患者的治疗作用已有较强证据支持,尤其是既往接受过 1~3

线全身治疗的FR α 阳性、铂耐药卵巢癌患者可能从MIRV治疗中获益。如II期试验SORAYA研究纳入106例FR α 高表达铂耐药卵巢癌患者进行MIRV单药治疗,ORR为32.4%,中位DOR为6.9个月,中位PFS为4.3个月,中位OS为13.8个月,最常见的TRAE包括视物模糊、角膜病变和恶心^[31]。基于此,MIRV已成为首个被FDA批准用于铂耐药复发性卵巢癌的ADC。MIRASOL试验是一项比较MIRV与标准化疗在铂耐药晚期高级别上皮性卵巢癌患者中的疗效的III期临床试验,结果显示,MIRV组中位PFS(5.62个月 vs. 3.98个月)、中位OS(16.46个月 vs. 12.75个月)和ORR(42.3% vs. 15.9%)均明显优于化疗组,且TRAE发生率较低^[32]。III期临床试验FORWARD I也在FR α 高表达铂耐药卵巢癌患者中得到了相似的结果,MIRV治疗组ORR优于化疗组(24% vs. 10%)^[33]。

2.3.2 Luveltamab tazevibulin (STRO-002)

STRO-002是一种靶向FR α 的新型ADC。STRO-002-GM 1研究中,STRO-002在复发/进展的子宫内膜样癌中DCR达到68.8%^[34]。该研究也探索了STRO-002在晚期进展的铂耐药/难治性上皮性卵巢癌患者中的疗效与安全性,结果显示,31例患者中有10例获得客观缓解,最常见的3~4级TRAE为中性粒细胞减少、关节痛和神经病变^[35]。STRO-002已于2021年通过应用于卵巢癌的FDA快速通道认证。

2.3.3 Farletuzumab ecteribulin (MORAb-202)

MORAb-202也是一种以FR α 为靶点的ADC,载药为甲磺酸艾日布林。MORAb-202在FR α 阳性晚期实体瘤患者中的I期研究纳入12例卵巢癌患者,显示出有效活性和安全性^[36]。随后扩展部分纳入45例FR α 阳性铂耐药卵巢癌患者,前期和后期队列的ORR分别为25.0%和52.4%,中位PFS分别为6.7个月和8.2个月,前期队列的中位OS为10.5个月,后期队列的OS目前尚未达到^[37]。初步试验结果表明,MORAb-202也可能成为FR α 阳性铂耐药卵巢癌患者的治疗药物。

2.4 以Trop2为靶点

Trop2是一种肿瘤相关钙信号转导蛋白,62%~96.2%的子宫内膜癌中有Trop2表达^[38-39]。戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, IMMU-132)是首个靶向Trop2的新型ADC,由抗Trop2抗体、可裂解连接子与SN-38组成。SN-38是伊立替康的活性代谢

产物,是一种拓扑异构酶I抑制剂。IMMU-132-0118试验纳入18例难治性转移性子宫内膜癌患者,采用戈沙妥珠单抗治疗,ORR为22.2%,中位PFS为3.2个月,中位OS为11.9个月^[40]。针对28例晚期子宫内膜癌患者的II期试验TROPiCS-03也显示了相似的疗效^[41]。在Trop2过表达复发性子宫内膜癌患者中,戈沙妥珠单抗疗效更佳,21例患者ORR为35%,中位PFS为5.7个月,中位OS为22.5个月^[42]。但整体而言,戈沙妥珠单抗治疗复发或转移性子宫内膜癌仍需更多证据支持。

2.5 以NaPi2b为靶点

钠依赖性磷酸盐转运蛋白2B(sodium-dependent phosphate transport protein 2B, NaPi2b)是一种在全身磷酸盐稳态中起关键作用的转运蛋白。免疫组化染色结果显示,高达93%的卵巢癌组织样本表达NaPi2b,而正常卵巢组织染色大多呈阴性^[43]。

2.5.1 Lifestuzumab vedotin (LIFA)

LIFA是一种靶向NaPi2b的ADC,以MMAE为载药。Ia期试验结果显示,30例铂耐药卵巢癌患者经LIFA单药治疗后,46%达到部分缓解(partial response, PR),中位DOR为342天^[44]。一项II期试验比较了LIFA与聚乙二醇脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)在铂耐药卵巢癌患者中的疗效,结果显示,LIFA组与PLD组中位PFS分别为5.3个月和3.1个月,ORR分别为34%和15%,但差异均无统计学意义^[45]。

2.5.2 Upifitamab rilsodotin (UpRi)

UpRi是另一种以NaPi2b为靶点的ADC,载药为抗有丝分裂化合物AF-HPA。一项针对多种实体瘤的I期剂量递增研究结果显示,22例卵巢癌患者经UpRi治疗后,有2例达到PR^[46]。该试验的扩展研究入组了27例卵巢癌患者,其结果在2020年ESMO大会上公布,ORR为35%,DCR为80%^[47]。基于以上初步数据在268例铂耐药卵巢癌患者中开展的II期试验UP-LIFT却未能复制同样的结果,NaPi2b阳性人群中ORR仅15.6%,置信区间下限低于标准治疗单药治疗的12%,因主要终点未达到,已停止研发^[48]。

2.6 以间皮素为靶点

研究显示,细胞表面糖蛋白间皮素(mesothelin)在71%的卵巢癌中表达,成为卵巢癌药物治疗的可能靶点之一^[49]。Anetumab ravtansine(AR)是一种抗间皮素抗体、可裂解二硫化物连接子和DM4组成的ADC。AR在针对晚期或转移性实体瘤的I期研究

中显示出良好的安全性与潜在的治疗价值,在 61 例卵巢癌患者中,观察到 1 例完全缓解 (complete response, CR), 4 例 PR, 29 例疾病稳定 (stable disease, SD), 最常见的 TRAE 是疲乏、恶心、腹泻、厌食和呕吐^[50]。然而,在比较 AR+贝伐珠单抗与紫杉醇+贝伐珠单抗治疗铂耐药或难治性卵巢癌的疗效的 II 期随机临床研究中,由于无效性分析时后者的结局优于前者(中位 PFS 为 5.3 个月 vs. 9.6 个月),研究已经终止^[51]。

2.7 以 CDH6 为靶点

人钙黏蛋白 6 (human cadherin-6, CDH6) 是一种单跨膜蛋白,在浆液性卵巢癌中表达特异性升高,可增强上皮-间充质转化,促进细胞迁移和侵袭,参与淋巴结转移,并与预后相关^[52]。Raludotatug deruxtecán (R-DXd) 是一种靶向 CDH6 的 ADC,以拓扑异构酶抑制剂 DXd 作为载药。R-DXd 单药治疗在既往接受过治疗的卵巢癌患者中表现良好且安全性可控,首次人体 I 期研究显示 ORR 为 38%,最常见的 TRAE 是恶心、疲劳、呕吐和腹泻^[53]。

3 ADC 耐药

随着 ADC 研发和应用的快速进展,其耐药性也成为需要关注的问题。耐药包括治疗失败及治疗有效性降低,可能在药物治疗后发生(继发性耐药),也可能在治疗开始时就存在(原发性耐药)^[54]。主要的耐药机制与 ADC 的作用机制密切相关,任何水平的改变均可能导致肿瘤细胞获得耐药性,包括:(1)抗体与靶抗原结合的改变,如靶抗原数量减少、结构改变及掩蔽作用。(2)内吞作用的改变,主要通过改变内吞和运输途径干扰 ADC 进入溶酶体中降解。(3)溶酶体降解作用的改变,如通过提高溶酶体内的 pH 值降低其蛋白水解活性,干扰 ADC 的降解。(4)载药释放的改变,主要通过抑制载药进入细胞质所需转运蛋白的表达,使 ADC 裂解或降解释放的载药在溶酶体中积累并失效。(5)载药作用的改变,包括通过靶标突变、细胞周期静止、凋亡途径改变降低载药作用靶点对载药的敏感性,以及增加载药外排。(6)其他尚不明确的机制,例如 PI3K/AKT 等多种信号通路的激活均可能增加肿瘤细胞对 ADC 的抗性^[54-55]。值得注意的是,由于目前 ADC 尚未在妇科肿瘤患者中长期广泛应用,其耐药相关数据和结论主要来源于乳腺癌领域的研究,ADC 在妇科肿瘤中的耐药情况及机制仍待进一步探索。

4 双特异性 ADC

针对当前存在的毒性和耐药问题,一个改良方向是研发双特异性 ADC。双特异性 ADC 可分为两类:针对同一抗原不同表位的双表位 ADC 和针对不同抗原的双靶点 ADC。双表位 ADC 多以 HER2、间充质上皮转换因子 (mesenchymal epithelial transition factor, MET) 和 FR α 为靶点,而双靶点 ADC 主要结合表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和其他靶点。双表位/靶点通过增加内吞和促进溶酶体运输产生协同作用,减少耐药可能,并增强药物对肿瘤细胞的选择性,降低其毒性^[56-57]。

目前,双特异性 ADC 均处于临床研究阶段,大部分研究对象为乳腺癌、胃癌和肺癌患者,但也有部分试验同时招募多种晚期实体瘤患者。这些临床试验未来公布的结果中,可能包含对妇科肿瘤领域双特异性 ADC 研究有价值的内容。IMGN-151 是一种靶向 FR α 的双表位 ADC,以美登素衍生物 DM21 为载药,在复发性子宫内膜癌和复发性高级别浆液性上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者中的首次人体研究 (NCT05527184) 正在进行中。

5 ADC 的联合使用策略

面对减少毒性和耐药的挑战,另一个探索方向是 ADC 与其他治疗联合应用,包括化疗、靶向治疗和免疫治疗。ADC 与化疗药物联合可在肿瘤杀伤方面表现出协同活性;靶向药物可与 ADC 同时抑制多个信号通路或对一种信号通路进行双重阻断,从而以更小剂量达到有效杀伤肿瘤的目标;抗血管生成药物可促进肿瘤血管正常化,有助于提高 ADC 在肿瘤内的渗透性;而 ADC 与免疫治疗联合可以通过不同机制降低肿瘤的免疫耐受,促进免疫治疗对肿瘤的作用^[58]。目前,多项临床试验聚焦于 ADC 与其他治疗的联合策略,并已初步显示出令人鼓舞的结果。

InnovaTV 205 研究探索了 TV 联合卡铂或帕博利珠单抗治疗复发/转移性宫颈癌患者的疗效,结果显示,一线 TV+卡铂组 ORR 为 54.5%,中位 PFS 为 6.9 个月,中位 OS 未达到;一线 TV+帕博利珠单抗组 ORR 为 40.6%,中位 PFS 为 5.3 个月,中位 OS 未达到;二/三线 TV+帕博利珠单抗组 ORR 为 35.3%,中位 PFS 为 5.6 个月,中位 OS 为 15.3 个月^[59],表明 TV

联合卡铂或帕博利珠单抗都可能成为复发/转移性宫颈癌患者的可选治疗方案。

FORWARD II 研究分别评估了 MIRV 联合贝伐珠单抗、联合卡铂和贝伐珠单抗,以及联合帕博利珠单抗在 FR α 阳性卵巢癌患者中的治疗效果。最终结果显示, MIRV 联合贝伐珠单抗的 ORR 为 47%, 中位 DOR 为 9.7 个月, 中位 PFS 为 8.3 个月^[60]; 联合卡铂和贝伐珠单抗的 ORR 为 81%, 中位 DOR 为 10.7 个月, 中位 PFS 为 12.0 个月^[61], 均有良好的治疗效果; 而联合帕博利珠单抗的疗效则不理想。基于该试验的结果, 2023 年 NCCN 指南将 MIRV 和贝伐珠单抗联合治疗推荐用于 FR α 阳性的铂耐药复发卵巢癌患者

6 总结与展望

ADC 是一种新型抗肿瘤药物, 因其独特的结构有弥补现有抗肿瘤治疗不足的潜力, 在妇科肿瘤中也具有令人期待的应用前景, 特别是对于治疗选择有限的复发/转移性患者。目前, TV 治疗复发/转移性宫颈癌和 MIRV 治疗铂耐药复发性卵巢癌已获得 FDA 批准, 并已成为 NCCN 宫颈癌指南推荐的二线及以上复发/转移性宫颈癌的首选药物之一, 但尚未在国内上市。在国内获批后, 将为复发/转移性妇科肿瘤患者提供更多有效的治疗选择。德曲妥珠单抗、维迪西妥单抗和戈沙妥珠单抗已在国内上市, 但适应证尚不包含妇科肿瘤。当前的临床试验结果初步显示了这些药物在妇科肿瘤领域的应用潜能, 但均以小样本量早期试验为主。期待未来开展更多这几种药物针对妇科肿瘤的临床研究, 以获得更强的证据支持, 进而使其获批用于妇科肿瘤患者。其他正在研发中的药物, 包括 DB-1303 用于子宫内膜癌、STRO-002 用于子宫内膜癌和卵巢癌、MORAb-202 和 R-DXd 用于卵巢癌等, 都处于更早的研究阶段, 尽管获得了积极的结果, 但在妇科肿瘤领域的作用仍待更多有效证据的确认。

虽然研究和应用已表明 ADC 具有独特的优势和令人鼓舞的疗效, 但是其药物毒性与耐药性仍不可忽视。特别是部分 ADC 与细胞毒药物不同的特异性不良反应, 如 MIRV 的眼毒性, 需要在使用过程中重点关注。而不同 ADC 在妇科肿瘤中的耐药情况及机制尚不明确, 需要更多样本和相关研究进行探索。

为了增加 ADC 的有效性, 减少毒性和耐药, 首

先可以从其结构和作用机制入手进行优化。ADC 作为一种靶向特异性抗原的药物, 靶抗原的基因突变或蛋白表达对于其疗效至关重要。以靶向 HER2 的 T-DXd 为例, 其在 HER2 激活突变或基因扩增的患者中均显示出良好的治疗效果, 在 HER2 阳性妇科肿瘤患者中也有持久的临床效益, 且在高表达人群中疗效更突出。因此, 在复发/转移性妇科肿瘤患者中进行各靶点的检测, 可能为对应 ADC 的应用提供针对性支持, 为高表达患者带来较好的疗效。这也为妇科肿瘤 ADC 的进一步创新研发提供了一个重要方向, 即寻找各类肿瘤患者中普遍具有基因突变或蛋白表达的靶抗原。以 T-DXd 为例, 在子宫癌肉瘤中分别检测到 5%~25%、15%~35% 和 20%~40% 的免疫组织化学 HER2 3+、2+ 和 1+。基于此高阳性率, 研究者设计了 STATICE 试验, 并获得了 T-DXd 用于治疗子宫癌肉瘤患者的有利结果。沿着相似的路径, 除上述提到的 TF、HER2、FR α 、Trop2、NaPi2b、间皮素、CDH6 外, 目前尚有多个潜在的优良靶点值得进一步研究并设计成为可能的 ADC 靶抗原, 如子宫内膜癌中的 CD116, 卵巢癌中的 MUC16、PTK7、CD116、AXL、EFNA-4、DPEP3 等。

ADC 的下一步更新迭代还依赖于抗体、连接子和载药的进一步创新发展。抗体的亲和力对 ADC 的靶向性调节至关重要, 过低的亲和力使其不足以有效结合至靶抗原并被内吞发挥抗肿瘤作用, 而过高的亲和力则可能使其过度结合于表达靶抗原的正常细胞, 造成严重的毒性。一种研究方向是开发可变抗原亲和力的工程化抗体, 如使用对肿瘤过表达蛋白酶敏感的肽来掩蔽抗体的 Fab 结构域, 增强其肿瘤特异性。连接子的特性也是 ADC 有效性和特异性的关键。目前临床获批使用的 ADC 中, 超过 80% 采用了可裂解连接子, 通过在肿瘤细胞环境中裂解增强了特异性, 但仍存在因提前释放产生毒性的情况。因此, 重要的更新方向是设计裂解条件更具有选择性的可裂解连接子, 如受肿瘤细胞中过表达的水解酶硫酸酯酶、 β -半乳糖苷酶等切割的连接子。载药方面, 目前以微管蛋白抑制剂和可导致 DNA 损伤的化疗药物为主, 下一代载药的拓展方向包括毒性更强的小分子降解物、可激活免疫的药物及多药负载等。

除 ADC 的设计更新外, 增加特异性和有效性的其他研究方向主要包括研发双特异性 ADC 和将 ADC 与其他治疗联合。前者仍处于起步阶段, 可开

发的方向包括针对同一抗原不同表位的双表位 ADC 和针对不同抗原的双靶点 ADC。然而,其在妇科肿瘤领域的临床数据仍接近空白,需要更多研究探索双特异性 ADC 对妇科肿瘤患者的疗效。ADC 联合策略已经在妇科肿瘤中取得一些有效成果。MIRV 与贝伐珠单抗联合治疗铂耐药复发性卵巢癌已获得 NCCN 指南推荐,ADC 与免疫治疗联合的研究也正在如火如荼地开展,可能是未来的突破口之一。

总的来说,ADC 在国内尤其在妇科肿瘤领域应用时间尚短,因此需要格外谨慎地对其适应证和 TRAE 进行评估和处理,也亟待开展更多临床试验探索其适宜的应用场景和下一步改良策略。随着对 ADC 的不断研究和改进,未来有望进一步改善妇科肿瘤患者的结局。

参考文献

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] ERICKSON B K, ZEYBEK B, SANTIN A D, et al. Targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gynecologic malignancies [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2020, 32(1): 57–64. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000599.
- [3] FU Z W, LI S J, HAN S F, et al. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 93. DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7.
- [4] DE CECCO M, GALBRAITH D N, MCDERMOTT L L. What makes a good antibody–drug conjugate? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7): 841–847. DOI: 10.1080/14712598.2021.1880562.
- [5] BARGH J D, ISIDRO-LLOBET A, PARKER J S, et al. Cleavable linkers in antibody–drug conjugates [J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(16): 4361–4374. DOI: 10.1039/c8cs00676h.
- [6] CHEN H, LIN Z T, ARNST K E, et al. Tubulin inhibitor-based antibody–drug conjugates for cancer therapy [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1281. DOI: 10.3390/molecules22081281.
- [7] 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.
- [8] ZHU Y W, LIU K, WANG K L, et al. Treatment-related adverse events of antibody–drug conjugates in clinical trials: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer*, 2023, 129(2): 283–295. DOI: 10.1002/encr.34507.
- [9] COLOMBO R, RICH J R. The therapeutic window of antibody drug conjugates: a dogma in need of revision [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(11): 1255–1263. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.09.016.
- [10] SABER H, LEIGHTON J K. An FDA oncology analysis of antibody–drug conjugates [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015, 71(3): 444–452. DOI: 10.1016/j.yrtp.2015.01.014.
- [11] ZHAO H, ATKINSON J, GULESSERIAN S, et al. Modulation of macropinocytosis–mediated internalization decreases ocular toxicity of antibody–drug conjugates [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(8): 2115–2126. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3202.
- [12] NGUYEN T D, BORDEAU B M, BALTHASAR J P. Mechanisms of ADC toxicity and strategies to increase ADC tolerability [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3): 713. DOI: 10.3390/cancers15030713.
- [13] TARANTINO P, RICCIUTI B, PRADHAN S M, et al. Optimizing the safety of antibody–drug conjugates for patients with solid tumours [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(8): 558–576. DOI: 10.1038/s41571-023-00783-w.
- [14] COCCO E, VARUGHESE J, BUZA N, et al. Expression of tissue factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: implications for immunotherapy with h1-con1, a factor VII–IgGfc chimeric protein targeting tissue factor [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 263. DOI: 10.1186/1471-2407-11-263.
- [15] ZHAO X T, CHENG C, GOU J H, et al. Expression of tissue factor in human cervical carcinoma tissue [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4075–4081. DOI: 10.3892/etm.2018.6723.
- [16] HONG D S, CONCIN N, VERGOTE I, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1220–1228. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2962.
- [17] COLEMAN R L, LORUSSO D, GENNIGENS C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 609–619. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5.
- [18] YONEMORI K, KUBOKI Y, HASEGAWA K, et al. Tisotumab vedotin in Japanese patients with recurrent/metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 206 study [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(8): 2788–2797. DOI: 10.1111/cas.15443.
- [19] VERGOTE I B, GONZALEZ MARTIN A, FUJIWARA K, et al. LBA9 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: a global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator’s choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1276–S1277. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.029.
- [20] CIANCIULLI A M, GUADAGNI F, MARZANO R, et al. HER-2/neu oncogene amplification and chromosome 17 aneuploidy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein expression and conventional pathological parameters [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2003, 22(2): 265–271.
- [21] GRUSHKO T A, FILIACI V L, MUNDT A J, et al. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(1): 3–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.09.007.
- [22] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2–expressing solid tumors: primary results from the DESTINY–PanTumor02 phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005.
- [23] LI B T, MERIC-BERNSTAM F, BARDIA A, et al. 6540 efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with solid tumors harboring specific HER2–activat-

- ing mutations (HER2m): primary results from the international phase II DESTINY-PanTumor01 (DPT-01) study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S459-S460. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1840.
- [24] TANIGUCHI H, YAGISAWA M, SATOH T, et al. Tissue-agnostic efficacy of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in advanced solid tumors with *HER2* amplification identified by plasma cell-free DNA (cfDNA) testing: results from a phase 2 basket trial (HERALD/EPOC1806) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 3014. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.3014.
- [25] NISHIKAWA T, HASEGAWA K, MATSUMOTO K, et al. Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-expressing advanced or recurrent uterine carcinosarcoma (NCCH1615): the *STATICE* trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(15): 2789-2799. DOI: 10.1200/JCO.22.02558.
- [26] XU M L, CHEN R Z, XING P F, et al. A multicenter, phase II trial of RC48-ADC combined with radiotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitor, GM-CSF, and sequential IL-2 (PRaG3.0 regimen) for salvage therapy in patients with HER2-expressing advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e14614. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e14614.
- [27] YUAN G W, LI G L, LI Q S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of disitamab vedotin in HER2-expressing 2L recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC): interim results of RC48-C018 [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 5528. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.5528.
- [28] MOORE K N, SABANATHAN D, DU Y Q, et al. Safety and efficacy of DB-1303 in patients with advanced/metastatic solid tumors: a multicenter, open-label, first-in-human, phase 1/2a study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 3023. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.3023.
- [29] ASSARAF Y G, LEAMON C P, REDDY J A. The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment [J]. *Drug Resist Updat*, 2014, 17(4/5/6): 89-95. DOI: 10.1016/j.drug.2014.10.002.
- [30] MOORE K N, BORGHAEI H, O' MALLEY D M, et al. Phase I dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α -targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors [J]. *Cancer*, 2017, 123(16): 3080-3087. DOI: 10.1002/cncr.30736.
- [31] MATULONIS U A, LORUSSO D, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(13): 2436-2445. DOI: 10.1200/JCO.22.01900.
- [32] MOORE K N, ANGELERQUES A, KONECNY G E, et al. Phase III MIRASOL (GOG 3045/ENGOT-ov55) study: initial report of mirvetuximab soravtansine *vs.* investigator's choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17_suppl): LBA5507. DOI: 10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba5507.
- [33] MOORE K N, OZA A M, COLOMBO N, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 757-765. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.017.
- [34] POTHURI B, NAUMANN R W, MARTIN L P, et al. 741M0 luveltamab tazevibulin (STRO-002), an anti-folate receptor alpha (FolR α) antibody drug conjugate (ADC), demonstrates clinical activity in recurrent/progressive epithelial endometrial cancer (EEC): STRO-002-GM1 phase I dose expansion [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S508. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1920.
- [35] NAUMANN R W, BRAITEH F S, MARTIN L P, et al. Phase I dose-escalation study of STRO-002, an antifolate receptor alpha (FR α) antibody drug conjugate (ADC), in patients with advanced, progressive platinum-resistant/refractory epithelial ovarian cancer (EOC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 5550. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5550.
- [36] SHIMIZU T, FUJIWARA Y, YONEMORI K, et al. First-in-human phase 1 study of MORAb-202, an antibody-drug conjugate comprising farletuzumab linked to eribulin mesylate, in patients with folate receptor- α -positive advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3905-3915. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4740.
- [37] NISHIO S, YUNOKAWA M, MATSUMOTO K, et al. Safety and efficacy of MORAb-202 in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC): results from the expansion part of a phase 1 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 5513. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.5513.
- [38] BIGNOTTI E, RAVAGGI A, ROMANI C, et al. Trop-2 overexpression in poorly differentiated endometrial endometrioid carcinoma: implications for immunotherapy with hRS7, a humanized anti-trop-2 monoclonal antibody [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(9): 1613-1621. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318228f6da.
- [39] VARUGHESE J, COCCO E, BELLONE S, et al. Uterine serous papillary carcinomas overexpress human trophoblast-cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized anti-Trop-2 monoclonal antibody [J]. *Cancer*, 2011, 117(14): 3163-3172. DOI: 10.1002/cncr.25891.
- [40] 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.
- [41] SANTIN A, CORR B, SPIRA A I, et al. TROPiCS-03: a phase 2 basket study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic solid tumors—early analysis in pts with advanced/metastatic endometrial cancer (EC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 5610. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5610.
- [42] SANTIN A, MCNAMARA B, SIEGEL E R, et al. Preliminary results of a phase II trial with sacituzumab govitecan-hzyi in patients with recurrent endometrial carcinoma overexpressing Trop-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 5599. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5599.
- [43] LEVAN K, MEHRYAR M, MATEOIU C, et al. Immunohistochemical evaluation of epithelial ovarian carcinomas identifies three different expression patterns of the MX35 antigen, NaPi2b [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 303. DOI: 10.1186/s12885-017-3289-2.
- [44] GERBER D E, INFANTE J R, GORDON M S, et al. Phase Ia

- study of anti-NaPi2b antibody-drug conjugate lifastuzumab vedotin DNIB0600A in patients with non-small cell lung cancer and platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 364–372. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3965.
- [45] BANERJEE S, OZA A M, BIRRER M J, et al. Anti-NaPi2b antibody-drug conjugate lifastuzumab vedotin (DNIB0600A) compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer in a randomized, open-label, phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 917–923. DOI: 10.1093/annonc/mdy023.
- [46] TOLCHER A W, ULAHANNAN S V, PAPADOPOULOS K P, et al. Phase 1 dose escalation study of XMT-1536, a novel NaPi2b-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with solid tumors likely to express NaPi2b [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 3010. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3010.
- [47] HAMILTON E P, BARVE M A, TOLCHER A W, et al. 836P safety and efficacy of XMT-1536 in ovarian cancer: a subgroup analysis from the phase I expansion study of XMT-1536, a NaPi2b antibody-drug conjugate [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S627–S628. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.975.
- [48] FREDETTE J. Mersana therapeutics announces topline data from UPLIFT clinical trial in patients with platinum-resistant ovarian cancer and strategic reprioritization [EB/OL]. (2023-07-23) [2024-06-20]. <https://ir.mersana.com/news-releases/news-release-details/mersana-therapeutics-announces-topline-data-uplift-clinical>.
- [49] HASSAN R, KREITMAN R J, PASTAN I, et al. Localization of mesothelin in epithelial ovarian cancer [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, 13(3): 243–247. DOI: 10.1097/01.pai.00000141545.36485.d6.
- [50] HASSAN R, BLUMENSCHEN G R Jr, MOORE K N, et al. First-in-human, multicenter, phase I dose-escalation and expansion study of anti-mesothelin antibody-drug conjugate anetumab ravtansine in advanced or metastatic solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1824–1835. DOI: 10.1200/JCO.19.02085.
- [51] LHEUREUX S, ALQAISSI H, COHN D E, et al. A randomized phase II study of bevacizumab and weekly anetumab ravtansine or weekly paclitaxel in platinum-resistant or refractory ovarian cancer NCI trial#10150 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 5514. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.5514.
- [52] SUZUKI H, NAGASE S, SAITO C, et al. Raludotatug deruxtecán, a CDH6-targeting antibody-drug conjugate with a DNA topoisomerase I inhibitor DXd, is efficacious in human ovarian and kidney cancer models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(3): 257–271. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0287.
- [53] MOORE K N, PHILIPOVSKIY A, HARANO K, et al. 745MO raludotatug deruxtecán (R-DXd; DS-6000) monotherapy in patients with previously treated ovarian cancer (OVC): subgroup analysis of a first-in-human phase I study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S510. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1924.
- [54] 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.
- [55] KHOURY R, SALEH K, KHALIFE N, et al. Mechanisms of resistance to antibody-drug conjugates [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9674. DOI: 10.3390/ijms24119674.
- [56] BEISHENALIEV A, LOKE Y L, GOH S J, et al. Bispecific antibodies for targeted delivery of anti-cancer therapeutic agents: a review [J]. *J Control Release*, 2023, 359: 268–286. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.05.032.
- [57] HONG Y J, NAM S M, MOON A. Antibody-drug conjugates and bispecific antibodies targeting cancers: applications of click chemistry [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(3): 131–148. DOI: 10.1007/s12272-023-01433-6.
- [58] FUENTES-ANTRÁS J, GENTA S, VIJENTHIRA A, et al. Antibody-drug conjugates: in search of partners of choice [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(4): 339–354. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.01.003.
- [59] VERGOTE I, VAN NIEUWENHUYSEN E, O'CEARB-HAILL R E, et al. Tisotumab vedotin in combination with carboplatin, pembrolizumab, or bevacizumab in recurrent or metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36): 5536–5549. DOI: 10.1200/JCO.23.00720.
- [60] O'MALLEY D M, OAKNIN A, MATULONIS U A, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients (pts) with platinum-agnostic ovarian cancer: final analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 5504. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5504.
- [61] O'MALLEY D M, RICHARDSON D L, VERGOTE I B, et al. 833P mirvetuximab soravtansine (MIRV), a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with carboplatin (CARBO) and bevacizumab (BEV): final results from a study in patients (pts) with recurrent platinum sensitive ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S626–S627. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.972.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 陆佩瑶, 陈丽华, 向阳. 抗体偶联药物在妇科肿瘤中的研究进展 [J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(1): 10–20. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.02.

Cite this article as: LU Peiyao, CHEN Lihua, XIANG Yang. Research progress of antibody-drug conjugates in gynecological tumors [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 10–20. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.02.