

抗体偶联药物的研究进展

李玲¹, 杨雪¹, 刘根利², 袁胜利¹

¹青岛大学附属青岛市市立医院肿瘤科, 山东 青岛

²大连医科大学附属青岛市市立医院肿瘤科, 山东 青岛

Email: 18865381750@163.com

收稿日期: 2021年8月17日; 录用日期: 2021年9月9日; 发布日期: 2021年9月18日

摘要

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)是一类由靶点特异的单克隆抗体(mAb)及具有强效细胞毒性的小分子药物(payload)通过生物活性连接子(linker)偶联而成的新型生物药物。ADC可以将高效的细胞毒药物直接递送到肿瘤细胞,同时对正常组织的毒性降至最低,这种对靶点的准确识别性及非癌细胞不受影响性,极大提高了药效并减少了毒副作用。迄今为止,全球已开展的ADC临床研究已接近200项,其中获美国食品药品监督管理局(FDA)批准的ADC有10个。在本文中,综述了ADC的发展过程、组成部分以及获批的10个ADC的临床试验及未来发展方向。

关键词

抗体偶联药物, 组成部分, 疗效, 临床试验

Research Progress of Antibody-Drug Conjugate

Ling Li¹, Xue Yang¹, Genli Liu², Shengli Yuan¹

¹Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital, Dalian Medical University, Qingdao Shandong

Email: 18865381750@163.com

Received: Aug. 17th, 2021; accepted: Sep. 9th, 2021; published: Sep. 18th, 2021

Abstract

Antibody-drug conjugate (ADC) is a type of new biologic drug couple target-specific monoclonal antibody (mAb) and small cytotoxic drug with strong cytotoxicity (payload) by a biologically active linker (linker). ADC can deliver high-efficiency cytotoxic drugs directly to tumor cells while mini-

mizing the toxicity to normal tissues. This specificity is unaffected to the non-tumor cell, which greatly improves the efficacy and reduces toxicity. So far, nearly 200 ADC clinical studies have been carried out worldwide, of which 10 ADCs have been approved by the Food and Drug Administration (FDA). In this article, the development process and components of ADC are reviewed, as well as the clinical trials and future development directions of 10 ADCs approved.

Keywords

Antibody-Drug Conjugate, Components, Effectiveness, Clinical Trial

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)的概念起源于 Paul Ehrlich 在 1913 年提出的“Magic bullets”(魔术子弹)设想,目前凭借其靶向药物的精准和化疗药物的高效,成为当前肿瘤治疗的热点之一[1]。ADC 是通过连接子将靶标特异性的单克隆抗体与高毒性的细胞毒药物相偶联,通过内吞作用进入肿瘤细胞,释放出细胞毒素导致细胞死亡。目前,FDA 批准了十种 ADC: gemtuzumab ozogamicin、brentuximab vedotin、ado-trastuzumab emtansine、inotuzumab ozogamicin、polatuzumab vedotin、enfortumab vedotin、trastuzumab deruxtecan、sacituzumab govitecan、belantamab mafodotin、loncastuximab tesirine。本文综述了 ADC 的组成以及已批准的 ADC 在肿瘤治疗中的安全性和有效性的现状。

在 20 世纪初,以保罗·埃利希(Paul Ehrlich)为代表的科学家们首次提出 ADC 概念,并将其描述为“魔术子弹”,希望药物可以借助引导系统输送到特定靶向部位发挥作用[2]。20 世纪 50 年代,Mathe 第一次将抗鼠白细胞免疫球蛋白通过不可切割的接头与甲氨蝶呤偶联用于白血病的治疗,从而开始了 ADC 的研究[3]。1986 年鼠源单克隆抗体 muro-monab-CD3 (OKT3)被 FDA 批准上市,但鼠源抗体存在强烈的免疫源性,极大影响了治疗效果。后来随着对单克隆抗体认识的加深,ADC 药物抗体从鼠源、人鼠嵌合单抗,逐渐发展为人源化和全人源化单抗[4]。20 世纪 90 年代,第一批基于人鼠嵌合和人源化单克隆抗体的 ADC 被证实[5]。同时随着单克隆抗体靶向性、细胞毒药物活性的提高、新型连接物稳定性等的开发,ADC 进入快速发展时期。

2. ADC 的组成部分

ADC 是由肿瘤抗原特异性单克隆抗体、化学连接子和细胞毒药物组成,因此 ADC 的研发需要考虑诸多因素。

2.1. 靶抗原

靶点和抗体的选择是 ADC 设计的起点。理想的靶抗原首先应在靶细胞表面高度均匀表达,但在正常组织或细胞表面不表达或少表达[6]。此外,抗原在循环系统中的脱落应该尽可能地少,以防止游离的抗原与抗体结合[7],从而减少 ADC 与肿瘤细胞的结合,并影响药物的疗效与安全。同时 ADC 药物与抗原结合以后,需要具有合适的内吞转运途径及内吞速率,更好发挥小分子毒素细胞毒作用[8]。

在十种已批准的 ADC 中,针对血液肿瘤的靶标主要有 CD22、CD30、CD33、CD79b 和 BCMA,实

体瘤的靶标主要有 HER2、Nectin4、Trop-2。

2.2. 抗体

ADC 单克隆抗体的理想特性为：1) 选择人源化或全人源化抗体，使得免疫原性最小；2) 抗体抗原间具有抗原特异性和适当的亲和力，并能够有效内化；3) 有较长的循环半衰期。

IgG 的较长半衰期，并对靶抗原的高亲和力，因此，目前 ADCs 的单克隆抗体都是 IgG 分子。IgG 有 4 种类型，IgG3 分子循环半衰期较短，IgG1 分子对靶抗原的亲和力较高，在血液中半衰期较长，通常表现出较强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖的细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity, CDC)，所以更广泛地应用在 ADC 设计中[9]。抗体的功能区包括两部分：识别特定抗原的 Fab 区和介导免疫细胞效应的 Fc 恒定区。早期的单克隆抗体多使用鼠源或嵌合抗体，会引起强烈的免疫反应，目前单克隆抗体均采用是人源化抗体或全人源化抗体。

2.3. 毒素分子

毒素分子是决定 ADC 的杀伤力的关键因素。除需具有较高毒性外，小分子毒素在水性缓冲液中通常需具有适当的溶解度[10]，以便于与抗体偶联，偶联后的小分子毒素应具有一定的稳定性。目前，根据作用机制不同，用于 ADC 的毒素分子主要分为两类：1) 微管抑制剂，通过与微管结合阻止微管的聚合从而阻滞 G2/M 期细胞周期[11]，代表性的为奥瑞他汀类衍生物 auristatins (MMAE、MMAF、MMAD)，美登素及美登素类衍生物(DM1、DM4)；2) DNA 损伤剂，通过与 DNA 的小沟结合并促进 DNA 链烷基化、断裂或交联，以 Calicheamicin、卡奇霉素、阿霉素类为代表。

2.4. 连接子

连接子是 ADC 有效提供细胞毒药物的基础，必须在血液循环中保持稳定，以避免细胞毒性药物的早期释放损害正常的组织和细胞，此外，当 ADC 被内吞到靶细胞后，连接子能够快速释放有效的活性成分[12]。

连接子从性能上可分为可裂解连接子和不可裂解连接子。可裂解连接子可利用肿瘤微环境和正常生理环境的差异，如低 pH 值、蛋白水解或细胞内高谷胱甘肽浓度等，来释放可能透膜并产生旁观者效应的小分子毒素[13]。可裂解连接子也是当前 ADC 研发热点。不可裂解连接子由抗蛋白酶裂解的稳定结构构成，在血浆中稳定性更好。不可裂解连接子有效载荷的释放主要发生在 ADC 内化后的溶酶体中，一般不在胞外释放细胞毒药物，因此旁观者杀伤效应几乎可以忽略[14]。

3. ADC 临床试验

目前，有十种 ADC 已获得 FDA 的批准，用于治疗不同类型的肿瘤。下面我们详细介绍这十种 ADC 的临床试验。

3.1. Gemtuzumab Ozogamicin

Gemtuzumab ozogamicin (GO; Mylotarg)是首个获批上市的 ADC，通过酸不稳定胺基连接子将抗 CD33 人源化 IgG4 单抗与卡其霉素偶联而成[15]。CD33 在多达 90%的急性髓系白血病(AML)患者中高表达。当 GO 与 CD33 抗原结合后在癌细胞内释放卡其霉素，诱导肿瘤细胞凋亡。

2000 年 GO 被 FDA 加速批准用于治疗复发性 CD33 阳性 AML 患者[16]。然而，在上市后的 III 期 SWOG S0106 随机对照试验中，GO 联合常规化疗(柔红霉素和阿糖胞苷)与单独常规化疗相比，673 名患者无复发生存率(43% vs. 42%)及总生存率(46% vs. 59%)没有观察到显著益处，并且联合治疗的死亡率相

对较高(6% vs. 1%) [17], 所以 GO 在 2010 年退出了市场。

2017 年 9 月, FDA 基于新的数据重新批准上市 GO (EMA2018 年批准), 该数据显示, 使用低剂量的分级给药策略(3 mg/m² D1、4、7)并不影响 GO 的临床疗效, 反而降低了高剂量带来的安全性风险。GO 依据 AML-19 [18]、ALFA-0701 [19]、MyloFrance-1 [20] 试验被批准作为单药或与柔红霉素和阿糖胞苷联合用于治疗新确诊的 CD33+ AML 成人患者, 以及 2 岁及以上复发或难治性 CD33+ AML 患者。

2020 年 6 月, FDA 将在新确诊的 CD33 阳性 AML 患者中, GO 的适应症范围可扩大至 1 个月及以上的小儿患者。试验 AAML0531 的数据支持了药物对小儿人群的有效性和安全性[21]。

目前, ClinicalTrials.gov 正在进行不同剂量 GO 单药给药方案以及与化疗联合治疗 AML、急性早幼粒细胞白血病或骨髓增生异常综合征的临床研究, 相信 GO 在血液恶性肿瘤中应用会更成熟。

3.2. Brentuximab Vedotin

第二个获 FDA 批准的 ADC 为 brentuximab vedotin (BV; SGN-35; Adcetris), 由抗 CD30 嵌合单抗通过蛋白酶可裂解连接子与微管抑制剂 MMAE 偶联而成。BV 与 CD30 抗原结合释放 MMAE, 然后 MMAE 与微管蛋白结合, 破坏细胞内的微管网络, 诱导细胞周期停滞及凋亡[22]。

BV 于 2011 年获 FDA 加速批准用于治疗自体干细胞移植后复发或难治性 CD30+经典霍奇金淋巴瘤(cHL)及全身间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)患者[23]。批准是基于两个单臂 2 期临床试验的数据。对于霍奇金淋巴瘤患者, 102 例患者中客观缓解率(ORR)为 73%, 中位缓解持续时间(DOR)为 6.7 个月, 33 例(32%)获得完全缓解[24]。在全身间变大细胞淋巴瘤中, 58 例患者中 ORR 为 86%, DOR 为 12.6 个月, 33 例(57%)获得完全缓解[25]。

2017 年, BV 根据一项 III 期 ALCANZA 试验获得了 FDA 批准用于治疗先前已经接受过至少一种全身治疗的 CD30 阳性的蕈样真菌病(mycosis fungoides, MF)和原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤(pcALCL)患者[26]。

2018 年, 根据 ECHELON-1 和 ECHELON-2 试验, FDA 批准 BV 与化疗联合用作成人 III 期或 IV 期经典霍奇金淋巴瘤(HL)患者的一线治疗, 以及未经治疗的全身性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)或 CD30 阳性的外周 T 细胞淋巴瘤(CD30+ PTCL)患者[27] [28]。

同时, BV 也正在进行与化疗或免疫治疗联合用于血液系统肿瘤的临床试验, 包括复发性或难治性 HL 作为自体干细胞移植的替代方案、初治 HL 联合化疗与免疫疗法以及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤联合来那度胺和利妥昔单抗等, 另外, BV 联合免疫治疗用于转移性实体瘤的试验也正在招聘中。

3.3. Ado-Trastuzumab Emtansine

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla)是由人源化抗 HER2IgG1 抗体曲妥珠单抗与微管抑制剂 DM1 通过不可还原的硫醚键连接, 将 DM1 递送至 HER2 阳性乳腺癌细胞, 诱导细胞周期停滞和凋亡[29]。

2013 年 2 月, FDA 批准 T-DM1 用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌(mTNBC)患者, 这是第一个用于实体瘤的 ADC。这项批准是基于 EMILIA III 期临床试验的数据, 对比 T-DM1 和拉帕替尼加卡培他滨, 中位 PFS 分别为 9.6 个月和 6.4 个月, 中位 OS 分别为 30.9 个月和 25.1 个月[30]。

T-DM1 在另一个 TH3RESA III 期试验中进一步评估在既往已接受 2 中或 2 中以上抗 HER2 治疗的晚期 HER2 阳性乳腺癌患者中, 对比 T-DM1 与已有治疗药物(即任何获批过的全身治疗), T-DM1 的 PFS 显著延长。此外, 最终分析证明, T-DM1 治疗的 OS 明显长于医生选择的治疗(22.7 个月 vs. 15.8 个月) [31]。

2019 年 5 月, FDA 批准 T-DM1 用于新辅助紫杉烷和赫赛汀为基础治疗后残留浸润性疾病的 HER2

阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗,是基于 KATHERINE III 期研究结果。结果显示对于 non-pCR 患者,中位随访 41 个月时, T-DM1 对比赫赛汀显著降低了 50% 的复发风险,增加了 11.3% 的无侵袭性癌生存率 (iDFS) 绝对获益[32]。

T-DM1 用于 HER2 阳性肺癌、胃癌等其他实体瘤的临床试验也有了结果,现在, T-DM1 联合免疫治疗或靶向治疗用于乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的试验正在进行。

3.4. Inotuzumab Ozogamicin

Inotuzumab ozogamicin (Beponsa)是由抗 CD22 人源化 IgG4 单抗通过酸不稳定连接子与细胞毒制剂卡奇霉素衍生物 ozogamicin 偶联而成。Beponsa 靶向结合抗原后被细胞迅速内化和转运,并在溶酶体内断裂连接子,与 DNA 小沟结合以诱导双链 DNA 断裂、细胞周期停滞和凋亡[33]。

2017 年 8 月, FDA 批准 Beponsa 用于成人复发或难治性 CD22 阳性急性淋巴细胞白血病(ALL)患者。该批准基于 INO-VATE III 期临床试验的数据,数据显示,与化疗相比, Beponsa 显著提高了 ORR (80.7% vs. 29.4%),同时, PFS 分别为 5.0 个月和 1.8 个月, OS 分别为 7.7 与 6.7 个月[34]。

目前, Beponsa 不同给药方案或联合化疗在急性淋巴细胞白血病中临床研究正在进行。

3.5. Polatuzumab Vedotin

Polatuzumab vedotin (Polivy)是由一种人源化抗 CD79b 单抗通过一个蛋白酶剪切的连接子与细胞毒药物 MMAE 相偶联。CD79b 是广泛表达于 B 细胞表面的跨膜蛋白[35]。Polivy 靶向结合 CD79b 释放 MMAE,破坏微管网络结构,诱导细胞死亡。

2019 年 6 月, FDA 加速批准 Polivy 联合“苯达莫司汀 + 利妥昔单抗”(BR)治疗至少接受过 2 次前期治疗的复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)成人患者。该药获批是基于一项全球性随机 1b/2 期 GO29365 研究(NCT02257567),用于比较 Polivy 联合 BR 和单用 BR 的治疗效果,结果显示中位 PFS 分别为 9.5 和 3.7 个月,中位 OS 是 12.4 和 4.7 个月[36]。

Polivy 也在一线 DLBCL 中进行研究,其他正在进行的研究包括 Polivy 与化疗、利妥昔单抗等联合治疗,以确定 Polivy 在医疗需求未满足领域提供临床益处的潜力。

3.6. Enfortumab Vedotin

Enfortumab vedotin (EV, Padcev)由抗连接蛋白-4 (Nectin-4)的人源化 IgG1 抗体通过酶可裂解连接子与细胞毒制剂 MMAE 偶联而成。EV 与 Nectin-4 结合释放 MMAE,破坏细胞内的微管结构,诱导细胞周期停滞及细胞凋亡。

2018 年 3 月,根据一项 I 期临床研究的中期结果, EV 获 FDA 突破性疗法认定,2019 年 11 月, FDA 正式批准 EV 用于治疗接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂和含铂化疗治疗后病情进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌(mUC)患者。该批准基于一项 II 期临床研究 EV-201 (NCT03219333),其数据显示, ORR 44%,其中完全缓解率 12%,部分缓解率为 32%, DOR 7.6 月,中位 PFS 为 5.8 月;中位 OS 为 11.7 月[37]。

另外,在晚期尿路上皮癌患者的 I 期临床试验中,将 EV 与化疗进行了比较。EV 和免疫疗法的组合也在另一项针对晚期尿路上皮癌患者的 III 期临床试验中进行评估。EV 也在其他表达 nectin-4 的实体器官肿瘤中进行研究。

3.7. Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201, Enhertu)是靶向 HER2 的 ADC。通过一种可特异性酶解的四肽连接子将曲妥珠单抗的 IgG1 与一种新型拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物(DX-8951 derivative, DXd)偶联,将

细胞毒制剂传递到肿瘤细胞内, 促进肿瘤细胞凋亡。

2019年12月, DS-8201获得FDA的加速批准用于治疗HER2阳性、不可切除或转移性乳腺癌成人患者, 这些患者已接受过2种或2种以上抗HER2药物治疗。批准基于DESTINY-Breast01II期临床试验的结果, 结果显示ORR达到60.9%, 其中6.0%为完全缓解, 54.9%为部分缓解。疾病控制率(DCR)为97.3%, 中位DOR为14.8个月, 中位PFS为16.4个月[38]。

DS-8201也用于HER2阳性的其他难治性晚期实体瘤。2021年1月, FDA批准其用于接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性HER2阳性胃或胃食管结合部(GEJ)腺癌患者。基于DESTINY-Gastric01II期研究, 结果显示ORR为51.3%, 中位DoR为11.3个月; 中位PFS为5.6个月, 中位OS为12.5个月[39]。此外, 在DESTINY-Lung01(NCT03505010)研究中, HER2突变的非小细胞肺癌患者接受DS-8201治疗, ORR达72.7%, 中位PFS达到11.3个月。在一项II期临床试验中(DESTINY-CRC01), 初期结果显示DS-8201对至少接受过2线治疗的晚期结直肠癌患者的ORR为45.3%, DCR为83.0%, 中位PFS为6.9个月[40]。

同时, DS-8201在其他HER2阳性实体瘤患者的临床试验也在继续, 包括子宫内膜癌、卵巢癌等, DS-8201与帕姆单抗联合治疗用于乳腺癌及非小细胞肺癌患者也正在研究。

3.8. Sacitumab Govitecan

Sacituzumab govitecan (Trodelvy)是靶向TROP-2抗原的人源化单克隆抗体hRS7 IgG1k通过酸不稳定酯连接子与伊立替康代谢活性产物SN-38偶联而成[41]。TROP-2在90%以上的TNBC中表达, Trodelvy的临床应用几乎无需进行靶点检测。Trodelvy与TROP-2靶向结合并传递SN-38来杀死癌细胞。

2020年4月, FDA加速批准Trodelvy用于治疗不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌(mTNBC)患者, 既往接受至少2种系统治疗, 这是首个获批治疗mTNBC患者的TROP-2靶点ADC, 开启了TNBC治疗新突破。此次批准是基于Trodelvy在三阴性乳腺癌(TNBC)中进行的I/II期研究的结果, 结果显示Trodelvy单药治疗的ORR为33.3%, 中位DOR为8.3个月, 中位PFS为5.5个月, 中位OS达13.0个月[42]。

2021年4月, ASCENT研究再次力证了Trodelvy治疗TNBC的优越性。结果显示Trodelvy较化疗显著延长了mPFS(5.6月 vs. 1.7月), 显著延长了mOS(12.1月 vs. 6.7月), 同时提高了ORR(35% vs. 5%)[43]。

2021年4月, Trodelvy获FDA加速批准用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌(mUC)患者, 既往接受过含铂化疗以及PD-1/PD-L1抑制剂治疗。此加速批准基于II期临床试验TROPY-U-01数据, 结果显示ORR为27.7%, 包括5.4%完全缓解率及22.3%的部分缓解率, 中位DOR为7.2个月[44]。

Sacituzumab govitecan正在子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、尿路上皮癌患者中进行临床试验。Sacituzumab goviteca联合治疗也在晚期乳腺癌患者、其他实体瘤患者中进行疗效及安全性研究。

3.9. Belantamab Mafodotin

Belantamab Mafodotin (Blenrep)是一种靶向B细胞成熟抗原(BCMA)的ADC。由抗BCMA去岩藻糖人源化IgG1抗体通过不可裂解连接子与MMAF偶联而成。Blenrep经抗BCMA单抗靶向结合BCMA, 之后被内化在溶酶体中降解并释放出MMAF, 杀死肿瘤细胞。

2020年8月, FDA加速批准了Blenrep上市, 用于接受过至少4种治疗(包括抗CD38单抗、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂)的复发性或难治性多发性骨髓瘤(MM)成人患者的单药治疗。此批准基于DREAMM-2研究结果, 结果显示在既往接受7线治疗的患者中, 本品治疗(2.5 mg/kg)的ORR为31%,

与既往疗法(ORR 为 15%)相比具有显著统计学差异; 中位 DoR 为 11 个月, 中位 OS 为 14.9 个月[45]。

DREAMM 临床试验共包括 10 项研究, 评估 Blenrep 作为单药或联合治疗用于一线、二线及多线治疗 MM 的疗效和有效性, 同时, Blenrep 也正被研究用于其他表达 BCMA 的晚期血液恶性肿瘤患者。

3.10. Loncastuximab Tesirine

Loncastuximab tesirine (Zynlonta)是一款靶向 CD19 的 ADC。由全人源 IgG1κ 单抗通过可裂解的缬氨酸-丙氨酸连接子偶联于 SG3199 构成。Zynlonta 与 CD19 结合后, 释放出 SG3199 与 DNA 小凹槽结合, 形成高细胞毒性的 DNA 链间交联, 随后诱导细胞死亡。

2021 年 4 月, FDA 加速批准 Zynlonta 上市, 用于单药治疗成人复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)患者, 之前至少接受过 2 线及以上系统治疗后, 包括非特定类型的 DLBCL、低分化、高分化淋巴瘤引起的 DLBCL。这是首个获批治疗 DLBCL 的靶向 CD19 的 ADC 药物。此加速批准是基于一项 LOTIS-2 (NCT03589469)的 II 期临床研究结果, 结果显示, 患者 ORR 为 48.3%, 其中, CR 为 24.1%, 70 例达到缓解的患者中, 中位 DOR 为 13.4 个月[46]。

另外, 目前正在开展 Zynlonta 联合依鲁替尼或利妥昔单抗用于治疗复发性/难治性 DLBCL 或套细胞淋巴瘤患者临床研究。

4. 展望

抗体偶联药物(ADC)自提出至今一直不断地创新优化, 目前在治疗各种血液肿瘤及实体瘤方面取得了成功, 使之成为癌症治疗领域重要手段之一。据预测, 全球 ADC 市场规模到 2026 年预计超过 164 亿美元。然而, ADC 仍然存在一些局限性, 并出现耐药性。所以我们需要发展新的抗体形式、新的递送系统、偶联方式等。

ADC 药物发展至今已经经历了三代, 药物适应症从血液系统恶性肿瘤发展到实体瘤, 特别对于 HER2 阳性乳腺癌、肺癌等实体瘤, T-DM1、DS-8201 等 ADC 进入到指南推荐, 相信 ADC 在恶性肿瘤的应用会有很大的发展空间。另外, 联合用药正在成为一种趋势。目前, ADC 联合治疗方面有超过 20 项临床研究正在进行, 包括常规化疗方案、TKI 和免疫检查点抑制剂等。未来, 基于 ADC 的联合治疗方案将会最大限度地提高疗效。

总之, ADC 是在治疗血液恶性肿瘤和实体瘤方面具有巨大潜力的药物, 控制毒性和提高疗效方面值得进一步探索。

参考文献

- [1] Strebhardt, K. and Ullrich, A. (2008) Paul Ehrlich's Magic Bullet Concept: 100 Years of Progress. *Nature Reviews Cancer*, **8**, 473-480. <https://doi.org/10.1038/nrc2394>
- [2] Ford, C.H., Newman, C.E., Johnson, J.R., et al. (1983) Localisation and Toxicity Study of a Vindesine-Anti-CEA Conjugate in Patients with Advanced Cancer. *British Journal of Cancer*, **47**, 35-42. <https://doi.org/10.1038/bjc.1983.4>
- [3] Dimitrov, D.S. and Marks, J.D. (2009) Therapeutic Antibodies: Current State and Future Trends Is a Paradigm Change Coming Soon. *Methods in Molecular Biology*, **525**, 1-27. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-554-1_1
- [4] Trail, P.A., Willner, D., Lasch, S.J., et al. (1993) Cure of Xenografted Human Carcinomas by BR96-Doxorubicin Immunoconjugates. *Science*, **261**, 212-215. <https://doi.org/10.1126/science.8327892>
- [5] Damelin, M., Zhong, W., Myers, J., et al. (2015) Evolving Strategies for Target Selection for Antibody-Drug Conjugates. *Pharmaceutical Research*, **32**, 3494-3507. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1624-3>
- [6] Damle, N.K. and Frost, P. (2003) Antibody-Targeted Chemotherapy with Immunoconjugates of Calicheamicin. *Current Opinion in Pharmacology*, **3**, 386-390. [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(03\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(03)00083-3)
- [7] Donaghy, H. (2016) Effects of Antibody, Drug and Linker on the Preclinical and Clinical Toxicities of Antibody-Drug

- Conjugates. *MAbs*, **8**, 659-671. <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1156829>
- [8] Carter, P.J. (2006) Potent Antibody Therapeutics by Design. *Nature Reviews Immunology*, **6**, 343-357. <https://doi.org/10.1038/nri1837>
- [9] Nasiri, H., Valedkarimi, Z. and Aghebati-Maleki, L. (2018) Antibody-Drug Conjugates: Promising and Efficient Tools for Targeted Cancer Therapy. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6441-6457. <https://doi.org/10.1002/jcp.26435>
- [10] Francisco, J.A., Cervený, C.G., Meyer, D.L., et al. (2003) cAC10-vcMMAE, an Anti-CD30-Monomethyl Auristatin E Conjugate with Potent and Selective Antitumor Activity. *Blood*, **102**, 1458-1465. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0039>
- [11] Alley, S.C., Benjamin, D.R., Jeffrey, S.C., et al. (2008) Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates. *Bioconjugate Chemistry*, **19**, 759-765. <https://doi.org/10.1021/bc7004329>
- [12] Beck, A., Goetsch, L. and Dumontet, C. (2017) Strategies and Challenges for the Next Generation of Antibody-Drug Conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 315-337. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.268>
- [13] Tsuchikama, K. and An, Z. (2018) Antibody-Drug Conjugates: Recent Advances in Conjugation and Linker Chemistries. *Protein & Cell*, **9**, 33-46. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0323-0>
- [14] Ducry, L. and Stump, B. (2010) Antibody-Drug Conjugates: Linking Cytotoxic Payloads to Monoclonal Antibodies. *Bioconjugate Chemistry*, **21**, 5-13. <https://doi.org/10.1021/bc9002019>
- [15] European Medicines Agency (2018) Mylotarg: Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0>
- [16] Bross, P.F., Beitz, J., Chen, G., et al. (2001) Approval Summary: Gemtuzumab Ozogamicin in Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **7**, 1490-1496.
- [17] Petersdorf, S.H., Kopecky, K.J., Slovak, M., et al. (2013) A Phase 3 Study of Gemtuzumab Ozogamicin during Induction and Postconsolidation Therapy in Younger Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **121**, 4854-4860. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-466706>
- [18] Amadori, S., Suciú, S., Selleslag, D., et al. (2016) Gemtuzumab Ozogamicin versus Best Supportive Care in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTCGIMEMA AML-19 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 972-979.
- [19] Castaigne, S., Pautas, C., Terré, C., et al. (2012) Effect of Gemtuzumab Ozogamicin on Survival of Adult Patients with De-Novo Acute Myeloid Leukaemia (ALFA-0701): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **379**, 1508-1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60485-1)
- [20] Taksin, A., Legrand, O., Raffoux, E., et al. (2007) High Efficacy and Safety Profile of Fractionated Doses of Mylotarg as Induction Therapy in Patients with Relapsed Acute Myeloblastic Leukemia: A Prospective Study of the Alfa Group. *Leukemia*, **21**, 66. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404434>
- [21] Brodersen, L.E., Gerbing, R.B., Pardo, M.L., et al. (2020) Morphologic Remission Status Is Limited Compared to Δ N Flow Cytometry: A Children's Oncology Group AAML0531 Report. *Blood Advances*, **4**, 5050-5061. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002070>
- [22] Katz, J., Janik, J.E. and Younes, A. (2011) Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clinical Cancer Research*, **17**, 6428-6436. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0488>
- [23] Senter, P.D. and Sievers, E.L. (2012) The Discovery and Development of Brentuximab Vedotin for Use in Relapsed Hodgkin Lymphoma and Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Nature Biotechnology*, **30**, 631-637. <https://doi.org/10.1038/nbt.2289>
- [24] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. (2012) Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2190-2196. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0402>
- [25] Younes, A., Gopal, A.K., Smith, S.E., et al. (2012) Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2183-2189. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410>
- [26] Prince, H.M., Kim, Y.H., Horwitz, S.M., et al. (2017) Brentuximab Vedotin or Physician's Choice in CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): An International, Open-Label, Randomised, Phase 3, Multicentre Trial. *The Lancet*, **390**, 555-566. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)
- [27] Connors, J.M., Jurczak, W., Straus, D.J., et al. (2018) Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 331-344. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1802363>
- [28] Horwitz, S., O'Connor, O.A., Pro, B., et al. (2019) Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma (ECHELON-2): A Global, Double-Blind, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **393**, 229-240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2)

- [29] Amiri-Kordestani, L., Blumenthal, G.M., Xu, Q.C., *et al.* (2014) FDA Approval: Ado-Trastuzumab Emtansine for the Treatment of Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **20**, 4436-4441. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0012>
- [30] Verma, S., Miles, D., Gianni, L., *et al.* (2012) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 1783-1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
- [31] Krop, I.E., Kim, S.-B., Martin, A.G., Lorusso, P.M., Ferrero, J.-M., Badovinac-Crnjevic, T., Hoersch, S., Smitt, M. and Wildiers, H. (2017) Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (TH3RESA): Final Overall Survival Results from a Randomised Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 743-754. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3)
- [32] Von Minckwitz, G., Huang, C.S., *et al.* (2019) Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 617-628.
- [33] Wynne, J., Wright, D. and Stock, W. (2019) Inotuzumab: From Preclinical Development to Success in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Advances*, **3**, 96-104. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026211>
- [34] Kantarjian, H.M., DeAngelo, D.J., Advani, A.S., *et al.* (2017) Hepatic Adverse Event Profile of Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia: Results from the Open-Label, Randomised, Phase 3 INO-VATE Study. *The Lancet Haematology*, **4**, e387-e398. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30103-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30103-5)
- [35] Pfeifer, M., Zheng, B., Erdmann, T., *et al.* (2015) Anti-CD22 and Anti-CD79B Antibody Drug Conjugates Are Active in Different Molecular Diffuse Large B-Cell Lymphoma Subtypes. *Leukemia*, **29**, 1578-1586. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.48>
- [36] Sehn, L.H., Herrera, A.F., Flowers, C.R., *et al.* (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 155-165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172>
- [37] Rosenberg, J.E., O'Donnell, P.H., Balar, A.V., *et al.* (2019) Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma after Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2592. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01140>
- [38] Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 610-621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
- [39] Shitara, K., Bang, Y.J., Iwasa, S., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 2419-2430. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>
- [40] Siena, S., Di Bartolomeo, M., Raghav, K., *et al.* (2021) Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201) in Patients with HER2-Expressing Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC01): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 779-789. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3)
- [41] Starodub, A.N., Ocean, A.J., Shah, M.A., *et al.* (2015) First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, **21**, 3870-3878. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3321>
- [42] Bardia, A., Mayer, I.A., *et al.* (2019) Sacituzumab Govitecanhziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 741-751. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213>
- [43] Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolaney, S.M., *et al.* (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1529-1541.
- [44] Tagawa, S.T., Balar, A.V., Petrylak, D.P., *et al.* (2021) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2474-2485. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.049>
- [45] Lonial, S., Lee, H.C., Badros, A., *et al.* (2020) Belantamab Mafodotin for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-2): A Two-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 207-221.
- [46] Caimi, P.F., Ai, W., Alderuccio, J.P., *et al.* (2021) Loncastuximab Tesirine in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 790-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X)