

抗体偶联药物在尿路上皮癌中的研究进展

王 娜^{1,2}, 孔凡铭^{1,2}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300380; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300380)

摘要: 尿路上皮癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤, 易复发、转移且临床预后较差, 现有治疗方案未能显著提高患者的临床获益。抗体偶联药物是一种通过化学连接子将单克隆抗体与小分子细胞毒性载荷高效偶联的新型抗肿瘤药物, 以更加精准化和个体化的诊疗特点在尿路上皮癌的临床研究中取得重要进展。全文重点对近年来抗体偶联药物在尿路上皮癌中的研究进展进行综述。

关键词: 尿路上皮癌; 抗体偶联药物; 抗肿瘤药物

中图分类号: R737.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)10-0815-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.10.A009

Research Progress of Antibody-drug Conjugates Therapy in Urothelial Carcinoma

WANG Na^{1,2}, KONG Fan-ming^{1,2}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300380, China)

Abstract: Urothelial carcinoma is a common malignant tumor of the urinary system, which is prone to recurrence and metastasis and has a comparatively dismal prognosis. The existing treatment regimens failed to significantly improve the clinical benefits of patients with advanced urothelial carcinoma. Antibody-drug conjugate is an innovative antineoplastic drug consisting of a monoclonal antibody effectively conjugated to a small molecular cytotoxic payload via the linker. It makes significant progress in the clinical research of urothelial carcinoma with more precise and individualized treatment characteristics. This article systematically reviews the recent progress of antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma.

Key words: urothelial carcinoma; antibody-drug conjugate; anti-cancer drug

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是一种起源于尿路上皮的多源性泌尿系统恶性肿瘤, 包括膀胱癌(90%)、肾盂癌(8%)、输尿管癌和尿道癌(2%)^[1]。根据 GLOBOCAN 2020 年报告, 我国膀胱癌新发病例数为 8.5 万例, 死亡病例数为 3.9 万例, 新发与死亡病例均占全球第一且具有逐年上升趋势^[2]。目前 UC 的治疗方案包括含铂化疗方案的一线治疗、以 ATR 抑制剂和 FGFR 抑制剂等为代表的靶向治疗、以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫治疗以及联合治疗方案^[3-5]。虽然一定程度上提高了 UC 患者的临床疗效和生存获益, 但晚期 UC 患者的 5 年生存率

仍低于 10%^[6]。因此能够显著提高晚期 UC 患者临床疗效和用药安全性的新型高效抗肿瘤药物仍在不断的研发和探索中。

抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADCs) 是一种由特异性靶向肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体通过化学连接子偶联高效生物活性的小分子细胞毒性载荷而组成的新型抗肿瘤药物^[7]。ADCs 经过血液循环后, 具有重要靶向作用的单抗与肿瘤细胞表面高表达的抗原特异性结合形成 ADC-抗原复合物, 该复合物通过内吞作用进入肿瘤细胞溶酶体内, 然后溶酶体释放细胞毒性载荷从而高效、精准杀伤肿瘤细胞^[8]。与传统的细胞毒药物化疗和靶向治疗相比, 这种以单抗为基础的新型抗肿瘤药物能够特异性地将小分子细胞毒药物精准输送至肿瘤

收稿日期: 2022-04-19; 修回日期: 2022-06-19

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1707400); 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程项目

通信作者: 孔凡铭, E-mail: kongfanming08@163.com

细胞,从而在显著提高治疗效果的同时降低了全身毒副反应^[9]。目前使用的细胞毒药物主要包括 DNA 损伤剂和微管蛋白抑制剂。DNA 损伤剂主要通过 DNA 双螺旋小沟结合,导致 DNA 的裂解和细胞死亡^[10]。微管蛋白抑制剂主要通过微管结合,阻止微管的聚合,从而阻滞细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡^[11]。近年来,ADCs 在 UC 患者中的疗效和安全性日益受到关注。本文对现阶段 ADCs 在 UC 中的研究进展进行综述,探讨 ADCs 在 UC 患者中的临床疗效、用药安全性及其应用前景(附表 1)。

1 ADCs 在 UC 中的研究进展

1.1 靶向 Nectin-4 的 ADC:Enfortumab vedotin (EV)

Nectin-4 是一种 I 型膜蛋白,在 UC、乳腺癌等多种恶性肿瘤中过表达。其作用机制为通过激活 PI3K/AKT 途径,促进肿瘤细胞增殖、分化及侵袭,在恶性肿瘤的发生和转移中发挥重要作用^[12]。EV 是一种由靶向 Nectin-4 的人源化 IgG1 单抗 Enfortumab 通过可切割的连接子偶联微管蛋白抑制剂甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) 而组成的 ADC 药物^[13]。

EV-101 研究(NCT02091999)是一项剂量递增、剂量扩展的 I 期临床试验,该研究纳入 155 例既往接受过一线铂类化疗或 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期 UC 患者进行剂量递增的 EV 单药治疗。研究结果表明,2 期推荐剂量 (recommended phase 2 dose, RP2D) 为 1.25 mg/kg; 145 例(94%)患者出现治疗相关不良反应 (treatment-related adverse events, TRAEs),最常见的 TRAEs 是 1~2 级的皮疹、周围神经病变、疲劳等。在 112 例接受 1.25 mg/kg EV 治疗的转移性 UC 患者中,其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 43%; 缓解持续时间 (duration of response, DOR) 为 7.4 个月; 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 12.3 个月; 1 年生存率为 51.8%^[14]。EV-201 研究(NCT03219333)是一项单臂、多中心的 II 期临床试验,该研究的队列 2 纳入 89 例既往接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗、不耐受顺铂且未接受铂类治疗的局部晚期或转移性 UC 患者进行 1.25 mg/kg EV 单药治疗。研究结果表明,中位随访时间为 13.4 个月(IQR: 11.3~18.9), ORR 为 52%, 其中 18 例(20%)

患者完全缓解 (complete response, CR), 28 例(31%)患者部分缓解 (partial response, PR); 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 OS 分别为 5.8 个月和 14.7 个月。49 例 (55%) 患者发生 3 级及以上 TRAEs, 最常见的 3~4 级 TRAEs 是中性粒细胞减少 (9%)、斑丘疹 (8%) 和疲劳 (7%), 4 例患者发生治疗相关性死亡事件^[15-16]。EV-301 研究(NCT03474107)是一项全球性、开放标签的 III 期临床试验, 该研究纳入 608 例既往接受铂类化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗进展的局部晚期或转移性 UC 患者, 随机分配到治疗组接受 1.25 mg/kg EV 治疗 (301 例) 或对照组接受化疗 (307 例)。研究结果表明, 治疗组与对照组相比 OS 和 PFS 显著延长 (OS: 12.88 个月 vs 8.97 个月; PFS: 5.55 个月 vs 3.71 个月), TRAEs 发生率相近 (任何级别: 93.9% vs 91.8%; 3 级及以上: 51.4% vs 49.8%)^[17]。EV-103 研究(NCT03288545)是一项全球性、多队列、多中心的 Ib 期临床试验, 用于评估 EV 单药或联合其他治疗方案 (例如化疗、免疫检查点抑制剂等) 作为一线或二线治疗方案在 UC 患者中的疗效和安全性。根据 2020 年 ASCO 公布的 EV-103 队列 A (EV 联合帕博利珠单抗一线治疗局部晚期或转移性 UC 患者) 最新数据显示, 其中位随访时间为 24.9 个月, ORR 为 73.3%, PFS 为 12.3 个月, DOR 为 25.6 个月, OS 为 26.1 个月。长期分析显示安全性与以前的研究结果基本一致, 最常见的 TRAEs 为周围感觉神经病变 (55.6%)、疲劳 (51.1%) 和脱发 (48.9%); 最常见的 3 级及以上 TRAEs 为脂肪酶升高 (17.8%)、黄斑丘疹 (11.1%) 和疲劳 (11.1%)。

与标准治疗方案相比, EV 显著延长了局部晚期或转移性 UC 患者的 OS 和 PFS。鉴于 EV 在局部晚期或转移性 UC 患者治疗中表现出良好的疗效和安全性, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2019 年 12 月加速批准 EV 用于既往接受过含铂化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性 UC 患者的后线治疗^[18]。

1.2 靶向 Trop-2 的 ADC: Sacituzumab govitecan (SG)

Trop-2 是一种在肿瘤细胞增殖和转移过程中发挥重要作用的跨膜钙信号传导糖蛋白, 在 UC 等多种上皮细胞癌中过表达^[19]。SG 是一种由靶向 Trop-2 的人源化单抗 hRS7 通过可水解的连接子偶联拓扑异构酶 I 抑制剂 SN38 而组成的 ADC 药物^[20]。

一项 I/II 期研究纳入 45 例既往接受过铂类化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后进展的转移性 UC 患者进行 SG 单药治疗。研究结果表明,ORR 为 31% (2 例 CR 和 12 例 PR);DOR 为 12.6 个月;临床获益率(clinical benefit rate,CBR)为 47%;PFS 和 OS 分别为 7.3 个月和 18.9 个月;3 级及以上 TRAEs 为中性粒细胞减少(38%)、贫血(11%)、低磷血症(11%)等^[21]。TROPHY-U-01 研究(NCT03547973)是一项多队列、开放标签的 II 期临床研究,队列 1 纳入 113 例既往接受过铂类化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后进展的局部晚期或不可切除或转移性 UC 患者进行 10 mg/kg SG 治疗。研究结果表明,中位随访时间为 9.1 个月;ORR 为 27% (95%CI:19.5%~36.6%);DOR 为 7.2 个月 (95%CI:4.7~8.6);PFS 和 OS 分别为 5.4 个月(95%CI:3.5~7.2)和 10.9 个月(95%CI:9.0~13.8);3 级及以上 TRAEs 包括中性粒细胞减少症(35%)、白细胞减少症(18%)、贫血(14%)等^[22]。TROPiCS-04 研究(NCT04527991)是一项全球性、多中心的 III 期验证性试验,用于评估 SG 在既往接受铂类化疗和免疫治疗后发生进展的局部晚期或不可切除或转移性 UC 患者中的临床疗效和用药安全性。该研究预计招募 482 例 UC 患者,主要终点为 OS,次要终点包括 PFS、ORR、CBR 以及安全性和生活质量等^[23]。SG 的最终获批将取决于该试验的临床研究成果。

鉴于上述临床研究表现出良好的临床疗效和用药安全性数据,FDA 于 2021 年 4 月加速批准 SG 用于既往接受过铂类化疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后进展的局部晚期或转移性 UC 患者的后线治疗^[24]。

1.3 靶向 HER2 的 ADC: 纬迪西妥单抗

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2) 是一种跨膜受体酪氨酸激酶,其介导的信号转导途径主要有 RAS/RAF/ MAPK 途径、PI3K/AKT 途径等^[25]。研究证明 HER2 的过表达与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移有关,约 10%~20% 的 UC 患者 HER2 表达阳性^[26]。纬迪西妥单抗是一种由靶向 HER2 的赫妥珠单抗 (hertuzumab) 通过可切割的连接子偶联细胞毒性载荷 MMAE 而组成的 ADC 药物^[27]。

RC48-C005 研究是一项单臂、多中心的 II 期临床试验(NCT03507166),该研究纳入 43 例既往接受过至少一线标准化疗后失败的 HER2 阳性局部晚期

或转移性 UC 患者进行 2.0 mg/kg 纬迪西妥单抗治疗。研究结果表明,中位随访时间为 20.3 个月,ORR 为 51.2% (95%CI:35.5%~66.7%),PFS 和 OS 分别为 6.9 个月(95%CI:5.6~8.9)和 13.9 个月(95%CI:9.1~NE)。最常见的 TRAEs 是感觉减退(60.5%)、脱发(55.8%)和白细胞减少(55.8%)。25 例(58.0%)患者出现 3 级 TRAEs,包括感觉减退 (23.3%) 和中性粒细胞减少 (14.0%)^[28]。2021 年 ASCO 年会上公布了 RC48-C009 最新研究数据,该研究是一项纬迪西妥单抗治疗既往接受常规化疗药物(包括吉西他滨、铂类和紫杉类等) 治疗后进展且 HER2 阳性的局部晚期或转移性 UC 患者的 II 期研究。在入组的 64 例患者更靠后线(既往接受 2 线及以上系统治疗的患者比例高达 85.9%) 的情况下,研究结果表明其 ORR 仍达 50.0%;疾病控制率 (disease control rate,DCR) 为 76.6%;DOR 为 8.3 个月;PFS 为 5.1 个月;OS 为 14.2 个月。最常见的 3 级及以上 TRAEs 是中性粒细胞减少(10.9%)、感觉减退(7.8%)和谷氨酰转氨酶升高(7.8%);严重不良事件发生率仅为 6.3%,未观察到新的安全信号。此外,2022 年 ASCO-GU 大会公布了 RC48-C014 最新研究数据,该研究是一项评估纬迪西妥单抗联合特瑞普利单抗在转移性 UC 患者中疗效和安全性的 I b/II 期临床试验。已入组的 32 例患者的研究结果表明,接受纬迪西妥单抗联合特瑞普利单抗治疗的患者 ORR 高达 75%,其中一线治疗患者的 ORR 高达 80%,DCR 为 95%;最常见的 TRAEs 是厌食(72%)、乏力(56%)、转氨酶升高(56%)等。

综上,纬迪西妥单抗在既往接受过至少一线标准化疗后失败的 HER2 阳性局部晚期或转移性 UC 患者中表现出良好的安全性和抗肿瘤活性。2020 年纬迪西妥单抗获得 FDA 突破性疗法认定,适应证为 HER2 阳性 (IHC 2+或 IHC 3+) 局部晚期或转移性 UC 患者的二线治疗^[29]。2022 年 4 月 16 日,纬迪西妥单抗在中国获批 UC 适应证并正式上市。作为国内首个获批上市治疗 UC 适应证的 ADC 药物,纬迪西妥单抗在与其他治疗方案的联合应用以及不同治疗时机的探索方面具有广阔的应用前景。

1.4 靶向 EpCAM 的 ADC: Oportuzumab monatox (OM)

上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecular,EpCAM) 是一种 I 类细胞表面跨膜糖蛋

白, 由于其在多种肿瘤细胞中过表达而作为癌症诊断与治疗的靶点^[30]。EpCAM 具有加快细胞周期, 促进细胞增殖、分化、迁移及免疫逃逸等多种生物学功能^[31]。OM 是一种由靶向 EpCAM 的人源化单链抗体片段 (scFv) 与铜绿假单胞菌外毒素 A (pseudomonas exotoxin A, ETA252-608) 通过基因融合而组成的 ADC 药物^[32]。

在剂量递增的 I 期临床试验中, 64 例难治性或不耐受卡介苗治疗的非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC) 患者接受 OM 治疗。研究结果表明最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD) 未确定且未发现剂量限制性毒性; OM 治疗的安全性和耐受性良好; 39% 的患者达到 CR^[33]。在一项开放标签、多中心的 II 期临床研究 (NCT00462488) 中, 46 例既往接受卡介苗治疗失败的膀胱原位癌患者分为两个队列, 分别接受 6 个周期或 12 个周期的 30 mg OM 膀胱滴注治疗。研究结果表明, 队列 1 中的 CR 为 41% (9/22) 而队列 2 中的 CR 为 39% (9/23); 两个队列中达到 CR 的患者中位复发时间分别为 274 d 和 408 d; 最常见的 TRAEs 是轻至中度的局部膀胱症状例如疼痛、感染、尿频等^[34]。虽然两组 CR 相似, 但队列 2 的中位复发时间较长, 表明强化治疗可能更有优势。VB4-845-02-III A 研究 (NCT02449239) 是一项开放标签、多中心的 III 期临床试验, 用于评估 OM 治疗既往接受过卡介苗治疗的 NMIBC 的安全性和有效性。此外, 一项单臂的 I 期临床试验 (NCT03258593) 用来评估度伐利尤单抗联合 OM 治疗既往接受过卡介苗治疗的 NMIBC 的安全性和有效性, 以上研究结果尚未公布^[35]。综上, OM 对既往接受过卡介苗治疗的 NMIBC 患者表现出初步的抗肿瘤活性且耐受性良好, 具体的临床疗效和用药安全性仍需进一步的临床数据支持。

1.5 靶向 SLITRK6 的 ADC: ASG-15ME

SLITRK 家族蛋白是一种 I 型跨膜蛋白, 具有调节神经元生长发育的重要作用^[36]。SLITRK6 在内耳、前庭器官和视网膜的感觉神经元的生长和神经支配中发挥作用, 对人和小鼠正常听力和视力的形成具有重要意义^[37]。ASG-15ME 是一种由靶向 SLITRK6 的单抗 ASG-15C 通过蛋白酶可切割的连接子偶联细胞毒性载荷 MMAE 而组成的 ADC 药物^[38]。

临床前研究表明 SLITRK6 在 88% 的膀胱癌、100% 的转移性 UC 样本中存在过表达, 在上尿路上皮癌中过表达的意义更大。在分别来源于 UC 细胞系和来源于 UC 患者的异种移植肿瘤模型中, 以 5 mg/kg ASG-15ME 每两周一次的治疗剂量给药, 结果分别导致 49% 和 45% 的显著肿瘤消退^[39]。一项剂量递增的 I 期临床试验 (NCT01963052), 用于评估 ASG-15ME 单药治疗转移性 UC 患者的安全性和药代动力学特征。中期分析报告 49 例可评估患者的结果, 其 ORR 为 38%, RP2D 为 1.0 mg/kg。最常见的 TRAEs 是疲劳 (44%), 3 级及以上 TRAEs 包括贫血 (6%)、脂肪酶升高 (6%)、尿路感染 (6%)^[40]。该研究的最终结果尚未公布。虽然 ASG-15ME 仍处于早期研发阶段, 但初步研究结果表明 ASG-15ME 在既往接受过常规化疗或 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后进展的转移性 UC 患者的后线治疗中具有良好的应用前景。

2 展 望

随着个体化诊疗技术和精准医学治疗理念的不断深入发展, 基于抗体的靶向治疗、免疫治疗以及 ADCs 是 UC 药物治疗的重点应用方向。ADCs 将单克隆抗体的高度选择性与小分子细胞毒性药物的抗肿瘤活性高效联合应用, 具备特异性地结合肿瘤抗原表面及内化于肿瘤细胞内部产生强大杀伤作用, 同时降低了全身毒副作用, 给 UC 患者带来了新的治疗希望。EV、SG 和 RC48 在局部晚期或不可切除或转移性 UC 患者的后线治疗中表现出良好的抗肿瘤活性和安全性, 已经先后被 FDA 批准用于晚期 UC 患者的临床治疗。OM 和 ASG-15ME 等其他尚处于研发阶段的 ADCs, 其临床疗效和耐受性仍需进一步的研究数据支持。此外, ADCs 仍存在半衰期短、药物抗体比不均质、免疫原性强等不利药代动力学特征和非靶向效应。ADCs 各组成部分的优化方向, 包括使用完全人源化的单克隆抗体以降低免疫原性, 利用不同作用机制的强细胞毒药物, 优化连接子设计和连接方法以减少其脱靶毒性等。未来 ADCs 的不断优化以及和其他治疗方案的联合应用, 将得到进一步的深入研究以期更大幅度地提高 UC 患者的生存获益。

参考文献:

- [1] Takahara T, Murase Y, Tsuzuki T. Urothelial carcinoma: variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes [J]. *Pathology*, 2021, 53(1):56–66.
- [2] 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.
- [3] Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1):62–79.
- [4] Tregunna R. Combination treatment in advanced urothelial carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(7):383.
- [5] Lalani AA, Sonpavde GP. Systemic treatments for metastatic urothelial carcinoma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(2):201–208.
- [6] Tran L, Xiao JF, Agarwal N, et al. Advances in bladder cancer biology and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2):104–121.
- [7] Lattanzi M, Rosenberg JE. The emerging role of antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(7):551–561.
- [8] Sarfaty M, Rosenberg JE. Antibody-drug conjugates in urothelial carcinomas[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(2):13.
- [9] Ravi P, McGregor BA. Antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7):915–922.
- [10] Ungaro A, Tucci M, Audisio A, et al. Antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma; a new therapeutic opportunity moves from bench to bedside[J]. *Cells*, 2022, 11(5):803.
- [11] Abel M, Burkenroad A, Sun A, et al. The evolving landscape of antibody-drug conjugates for urothelial carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2021, 19(3):183–193.
- [12] Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma [J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(2):93–103.
- [13] Wong JL, Rosenberg JE. Targeting nectin-4 by antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7):863–873.
- [14] Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. Ev-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(10):1041–1049.
- [15] 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.
- [16] McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, et al. Health-related quality of life of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer treated with enfortumab vedotin after platinum and PD-1/PD-L1 inhibitor therapy: results from cohort 1 of the phase 2 EV-201 clinical trial [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(5):515–522.
- [17] 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.
- [18] Chang E, Weinstock C, Zhang L, et al. FDA approval summary: Enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4):922–927.
- [19] Vranic S, Gatalica Z. Trop-2 protein as a therapeutic target: a focused review on trop-2-based antibody-drug conjugates and their predictive biomarkers [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(1):14–21.
- [20] Goldenberg DM, Sharkey RM. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(8):871–885.
- [21] Tagawa ST, Faltas BM, Lam ET, et al. Sacituzumab govitecan (immu-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (muc): results from a phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7_suppl):354.
- [22] 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.
- [23] Grivas P, Tagawa ST, Bellmunt J, et al. Tropics-04: study of sacituzumab govitecan in metastatic or locally advanced unresectable urothelial cancer that has progressed after platinum and checkpoint inhibitor therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6_suppl):TPS498.
- [24] Mathew Thomas V, Tripathi N, Agarwal N, et al. Current and emerging role of sacituzumab govitecan in the management of urothelial carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4):335–341.
- [25] Nini A, Hoffmann MJ, Lampignano R, et al. Evaluation of HER2 expression in urothelial carcinoma cells as a biomarker for circulating tumor cells [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2020, 98(4):355–367.
- [26] Nini A, Hoffmann MJ, Lampignano R, et al. Evaluation of HER2 expression in urothelial carcinoma cells as a

- biomarker for circulating tumor cells [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2020, 98(4):355–367.
- [27] Li L, Xu MZ, Wang L, et al. Conjugating mmae to a novel anti-HER2 antibody for selective targeted delivery [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(24): 12929–12937.
- [28] Sheng X, Yan X, 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.
- [29] Shi F, Liu Y, Zhou X, et al. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. Drug Deliv, 2022, 29(1):1335–1344.
- [30] Brown TC, Sankpal NV, Gillanders WE. Functional implications of the dynamic regulation of epCAM during epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Biomolecules, 2021, 11(7):956.
- [31] Fagotto F, Aslemar A. Epcam cellular functions in adhesion and migration, and potential impact on invasion: a critical review [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(2):188436.
- [32] 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.
- [33] 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 bcgrefractory and bcg-intolerant patients [J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 4:313–320.
- [34] 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.
- [35] Beinfeld M, Atlas SJ, Touchette D, et al. The effectiveness and value of nadofaragene firadenovec, oportuzumab monatox, and pembrolizumab for bcg-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2021, 27(6):797–804.
- [36] Morlet T, Rabinowitz MR, Looney LR, et al. A homozygous slitrk6 nonsense mutation is associated with progressive auditory neuropathy in humans [J]. Laryngoscope, 2014, 124(3):E95–E103.
- [37] Tekin M, Chioza BA, Matsumoto Y, et al. Slitrk6 mutations cause myopia and deafness in humans and mice [J]. J Clin Invest, 2013, 123(5):2094–2102.
- [38] Salime S, Riahi Z, Elrharchi S, et al. A novel mutation in slitrk6 causes deafness and myopia in a moroccan family [J]. Gene, 2018, 659:89–92.
- [39] Morrison K, Challita-Eid PM, Raitano A, et al. Development of asg-15me, a novel antibody-drug conjugate targeting SLITRK6, a new urothelial cancer biomarker [J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(6):1301–1310.
- [40] Petrylak D, Health E, Sonpavde G, et al. 780PD-Interim analysis of a phase I dose escalation trial of the antibody drug conjugate(ADC) AGS15E(ASG-15ME) in patients(Pts) with metastatic urothelial cancer(mUC)[J]. Ann Oncol, 2016, 27(Suppl 6):vi 269.

附表 1 抗体偶联药物在尿路上皮癌中的研究进展

抗体偶联药物	靶点	单克隆抗体	细胞毒性载荷	连接子	获批适应证	全球/国内上市情况
Enfortumab vedotin	Nectin-4	Enfortumab	甲基溴瑞他汀 E	可切割连接子	局部晚期或转移性尿路上皮癌患者	FDA 于 2019 年 12 月批准 EV 用于局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的后线治疗;国内尚未上市
Sacituzumab govitecan	Trop-2	hRS7	SN38	可水解连接子	局部晚期或转移性尿路上皮癌患者;转移性三阴性乳腺癌	FDA 于 2021 年 4 月批准 SG 用于局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的后线治疗;国内尚未上市
纬迪西妥单抗	HER2	赫妥珠单抗	甲基溴瑞他汀 E	可切割连接子	HER2 阳性局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌);HER2 阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌	FDA 于 2020 年 8 月授予纬迪西妥单抗用于局部晚期或转移性尿路上皮癌突破性疗法认定;国内于 2022 年 4 月批准纬迪西妥单抗尿路上皮癌适应证并正式上市
Oportuzumab monatox	EpCAM	scFv	铜绿假单胞菌外毒素 A	稳定的基因工程肽链	无	尚未上市
ASG-15ME	SLITRK6	ASG-15C	甲基溴瑞他汀 E	可切割连接子	无	尚未上市