DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220103

抗体偶联药物在胃癌治疗中的研究与思考

肖礼海[1,2]，夏钢[3]*，王坚成[1]*

（1.北京大学药学院，北京 100191；
2.浙江医药股份有限公司新昌制药厂，浙江 绍兴 312500；
3.浙江新码生物医药有限公司，浙江 绍兴 312366）

【摘要】抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugates, ADCs）是一类新型的肿瘤靶向治疗药物，一般由单克隆抗体和细胞毒药物通过连接子偶联而成，同时具有抗体药物高选择性和化疗药物高活性的优势。经过几十年的临床前和临床研究，目前已有多个抗体偶联药物在临床上被广泛用于治疗多种类型的肿瘤。本文就应用于胃癌治疗的抗体偶联药物的研究进展进行综述。

【关键词】抗体偶联药物；胃癌；研究进展

中图分类号：R730.5，R735.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）01-0020-12

Recent advances in antibody-drug conjugates for the treatment of gastric cancer

Xiao Lihai[1,2], Xia Gang[3]*, Wang Jiancheng[1]*

（1. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China;
2. Zhejiang Medicine Co., Ltd. Xinchang Pharmaceutical Factory, Shaoxing 312500, Zhejiang, China;
3. Zhejiang NovoCodex Biopharmaceuticals Co. Ltd., Shaoxing 312366, Zhejiang, China）

【**Abstract**】Antibody-drug conjugates (ADCs), generally consisting of cytotoxic agents conjugated to monoclonal antibodies via linkers, are a new class of targeted antitumor therapeutics that combine the advantages of high specificity of antibody and high cytotoxicity of chemotherapy drugs. After decades of preclinical and clinical research, a group of ADCs have been widely used for treatments of many types of tumors. This review summarizes recent advances in ADCs for the treatment of gastric cancer.

【**Keywords**】Antibody-drug conjugates; Gastric cancer; Recent advances

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一。根据世界癌症发病率和死亡率统计数据[1]，2020年，全球有超过100万新增胃癌病例以及大约76.8万死亡病例，发病率和死亡率分别排第五和第四；而在中国，2020年大约有47.8万新增胃癌病例以及大约37.3万死亡病例，新增和死亡胃癌患者总数居世界第一。近些年来，尽管胃癌的早期检出率有所提高，靶向及免疫治疗等多种治疗方式延长了胃癌患者的总生存期，但由于胃癌的高度异质性以及转移复发率极高，目前胃癌的临床治疗效果仍不尽人意[2]，进展期胃癌预后仍然很差，中位生存期仅有7.5~12.0个月[3]。抗体偶联药物（Antibody-Drug

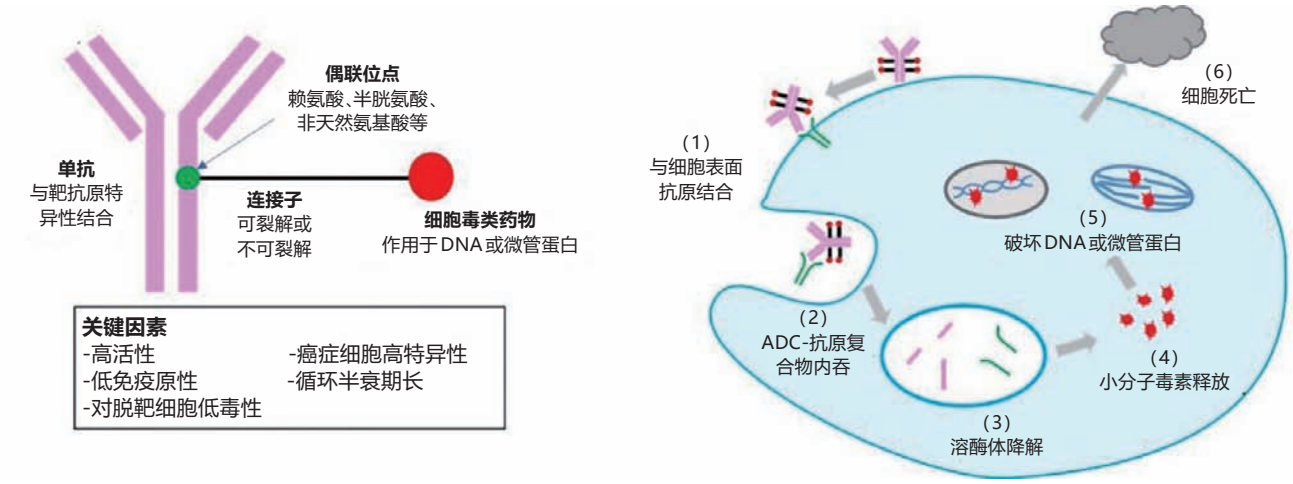
收稿日期：2021-12-17；**修回日期**：2022-01-14

通讯作者：夏　钢（1969-），男，江苏高邮人，博士，主要从事蛋白药物结构改造以及抗体偶联药物开发研究。E-mail：xiagang@zmc.top
王坚成（1974-），男，浙江东阳人，博士生导师，主要从事生物大分子药物（蛋白多肽和siRNA）体内给药系统和靶向性纳米药物递送系统研究。E-mail：wang-jc@bjmu.edu.cn

Conjugates, ADCs）是一类由单克隆抗体通过连接子与细胞毒类药物连接而成的抗肿瘤药物，兼具单抗药物高度的靶向性和小分子化疗药物强大的杀伤力，因此疗效更好、副作用更小，是癌症治疗的热门领域。近十年来，国内外开展了一系列ADCs药物研究，并取得了良好的临床肿瘤治疗效果。目前已有多个抗体偶联药物在临床上被广泛用于治疗多种类型的肿瘤，尤其在胃癌治疗领域备受瞩目。

1 抗体偶联药物

ADCs的结构组成包括三部分：与肿瘤表面靶抗原特异性结合的单克隆抗体、有效的细胞毒类药物（又称小分子毒素）以及稳定的化学连接子（见图1-A）。ADC药物注射给药后，血液循环中的ADC识别并结合肿瘤细胞表面靶抗原（见图1-B），ADC-抗原复合物通过内吞作用进入细胞，并进一步被溶酶体降解，从而释放小分子毒素，作用于



A: ADC结构组成　　B: ADC作用机制

图1 ADC结构组成和作用机制示意图[4]

DNA或微管蛋白，从而发挥效应导致细胞死亡。

ADCs的概念最早可追溯到诺贝尔奖得主、德国免疫学家保罗·欧立希（Paul Ehrlich）于1913年提出的“魔法子弹”学说：通过靶向剂选择性地向肿瘤递送细胞毒性药物[5]。但直到2000年，首个抗体偶联药物（MYLOTARG）才被美国食品及药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于CD33阳性的急性髓性白血病的治疗（2010年由于严重副作用被撤市，2017年调整剂量后重新获批上市）；2013年，首个针对实体瘤治疗的ADC药物（KADCYLA）被FDA批准上市；2019年，ADC药物市场迎来重大突破，一年内有三款ADCs药物获得FDA批准上市；同时，FDA于2020年批准了另外2款ADCs产品上市。截止2021年，FDA和中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）分别批准了11款和3款ADC产品上市（见表1）。

目前，用于胃癌治疗的ADCs靶点主要包括人表皮生长因子受体2（Human Epidermal Growth Factor Receptor2，HER2）、人类滋养层细胞表面抗原2（Human Trophoblast Cell Surfaceantigen 2, Trop2）和Claudin 18.2，其他靶点还包括：癌胚抗原相关细胞粘附分子5（Carcinoembryonic Antigen Related Cell Adhesion Molecule 5，CEACAM-5）、间皮素（Mesothelin）、胆碱转运体样蛋白4（Solute Carrier Family 44, Member 4, SLC44A4）、鸟苷酸环化酶C（Guanylyl Cyclase C, GCC）、AG7、CanAg、富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5（Leucine-rich repeat containing G protein-coupled Receptor 5，LGR5）以及癌胚抗原（Carcinoembryonic Antigen，CEA）等。

2 HER2靶向ADCs

HER2也称ERBB2，属于表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）家族，位于人17号染色体（17q21），编码跨膜糖蛋白p185。HER2通过异二聚体化以及酪氨酸激酶自磷酸化调节信号传导，参与刺激多种下游通路（Ras/MAPK以及PI3K/AKt等），参与细胞增殖、分化和迁移[6]。研究发现HER2在多种肿瘤（乳腺癌、胃

表1 FDA和NMPA已批准上市ADC产品

批准机构	序号	商品名	药物名称	公司	靶点	获批时间
FDA	1	MYLOTARG	Gemtuzumab Ozogamicin	辉瑞	CD33	2017-09-01*
	2	ADCETRIS	Brentuximab Vedotin	武田制药/西雅图遗传医学（现更名为Seagen）	CD30	2011-08-19
	3	KADCYLA	Ado-trastuzumab Emtansine（T-DM1）	罗氏制药	HER2	2013-02-22
	4	BESPONSA	Inotuzumab Ozogamicin	辉瑞	CD22	2017-05-17
	5	LUMOXITI	Moxetumomab Pasudotox-tdfk	阿斯利康	CD22	2018-09-13
	6	POLIVY	Polatuzumab Vedotin	罗氏制药	CD79b	2019-06-10
	7	PADCEV	Enfortumab Vedotin	西雅图遗传学公司	Nectin-4	2019-12-18
	8	ENHERTU	Fam-trastuzumab Deruxtecan（DS-8201）	第一三共/阿斯利康	HER2	2019-12-20
	9	TRODELVY	Sacituzumab Govitecan	Immunomedics（现已被吉利德收购）	TROP-2	2020-04-22
	10	BLENREP	Belantamab Mafodotin-blmf	葛兰素史克	BCMA	2020-08-06
	11	ZYNLONTA	Loncastuximab Tesirine-lpyl	ADC Therapeutics	CD19	2021-04-23
NMPA	1	赫赛莱	恩美曲妥珠单抗（T-DM1）	罗氏制药	HER2	2020-01-21
	2	安适利	维布妥昔单抗	武田制药	CD30	2020-05-12
	3	爱地希	维迪西妥单抗（RC-48）	荣昌生物	HER2	2021-06-09

注：“*”表示2000年首次获批，于2010年被撤市，2017年调整剂量重新上市

癌、肺癌和膀胱癌等）中过表达[7]，胃和胃食管癌中HER2过表达发生率从4.4%到53.5%不等，平均为17.9%[8]。HER2过表达与胃癌患者预后之间的联系尚不明确，有研究认为HER2过表达导致患者预后不好[9]，但其他研究则发现HER2在胃癌中表达与患者总生存期（Overall Survival, OS）没有相关性[10]。HER2靶向ADCs用于胃癌治疗研究进展详见表2。

表2 HER2靶向ADCs治疗胃癌研究进展

序号	名称	公司	试验编号	临床状态	入组人数	组别	研究进展
1	DS-8201	第一三共/阿斯利康	NCT 03329690	Ⅱ期-完成	187	DS-8201单药vs化疗（伊立替康/紫杉醇）	基于DESTINY-Gastric01研究结果，2021年1月FDA批准DS-8201用于已接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性HER2阳性胃或胃食管交界（Gastric or Gastroesophageal Junction, GEJ）腺癌患者的治疗。
2	T-DM1	罗氏制药	NCT 01641939	Ⅱ/Ⅲ期-终止	415	T-DM1 vs 化疗（多西他赛/紫杉醇）	T-DM1组的中位总生存期（medium Overall Survival, mOS）和中位无进展生存期（medium Progression-Free Survival，mPFS）均不优于化疗组（分别为7.9个月 vs 8.6个月和2.7个月 vs 2.9个月），临床试验终止。
3	ARX788	Ambrx/浙江新码生物	NCT 03255070	Ⅰ期-招募中	190	ARX788	客观缓解率（Objective Response Rate，ORR）、mPFS和mOS分别为44.4%、4.1个月和10.7个月[(1)]。

续表

序号	名称	公司	试验编号	临床状态	入组人数	组别	研究进展
			NCT05041972	Ⅱ/Ⅲ期-招募中	250	ARX788	Ⅱ/Ⅲ期临床进行中。
4	RC-48	荣昌生物	NCT03556345	Ⅱ期-完成	127	RC-48	至少接受过2种系统化疗、HER2过表达局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）适应症在中国附条件获批上市。
			NCT04714190	Ⅲ期-招募中	351	RC-48 vs 紫杉醇/伊立替康/阿帕替尼	Ⅲ期临床进行中。
5	MRG002	乐普生物	NCT04941339	Ⅰ期-招募中	74	MRG002	Ⅰa[11]：ORR和mPFS分别为45%和7.4个月[(2)]；Ⅰb：ORR为51%[(3)]。
6	A166	科伦博泰	NCT03602079	Ⅰ/Ⅱ期-招募中	82	A166	未披露
7	XMT-1522	Mersana Therapeutics	NCT02952729	Ⅰ期-完成	120	XMT-1522	因临床试验过程中出现药物相关的死亡案例，2017年临床试验被FDA暂停；方案改进之后获得FDA解除禁令，但Mersana Therapeutics于2019年宣布放弃该药物的开发。
8	ADCT-502	ADC Therapeutics	NCT03125200	Ⅰ期-终止	21	ADCT-502	I期临床试验结果没有显示出临床收益，产生疗效的给药剂量存在耐受性问题，基于此，ADC Therapeutics于2018年宣布停止其后续的ADCT-502的临床试验。
9	MEDI4276	MedImmune LLC	NCT02576548	Ⅰ期-终止	47	MEDI4276	最常见的不良反应是恶心（58%）、疲劳（42%）和转氨酶升高（37%）；≥3级不良反应为转氨酶升高（19%）；最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD）设置为0.9 mg/kg，鉴于不良反应，临床试验已终止[12]。
10	PF-06804103	Pfizer	NCT03284723	Ⅰ期-完成	106	PF-06804103	最常见的药物相关不良事件（任何级别）为脱发（48.6%）、疲劳（42.9%）和神经病变（25.7%）。剂量限制性毒性（Dose Limited Toxicity，DLT）发生在3个患者中（大多为3级），包括关节痛、神经病变、肌痛、疲劳和骨肌肉疼痛。剂量≥3 mg/kg患者的初步ORR为52.4%（11/21）[13]。
11	SYD985	Byondis B.V.	NCT02277717	Ⅰ期-完成	185	SYD985	ORR为6%（1/16），mPFS为3.2个月[14]。
12	ZW49	Zymeworks Inc.	NCT03821233	Ⅰ期-招募中	174	ZW49	未披露

（1）截止2021年6月30日，疗效可评估的27例患者数据；

（2）截止2021年7月30日，疗效可评估的22例患者数据，覆盖瘤种为乳腺癌、腮腺癌和胃癌；

（3）截止2021年7月30日，疗效可评估的51例患者数据，覆盖瘤种为乳腺癌、胃癌和直肠癌。

2.1 DS-8201

DS-8201由人源化抗HER2单克隆抗体、可裂解的四肽连接子（甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸）以及拓扑异构酶Ⅰ抑制剂DXd组成（见图2），药物-抗体比率（Drug Antibody Ratio, DAR）约为7~8。四肽连接子可被溶酶体酶（组织蛋白酶B和组织蛋白酶L等）裂解，而Dxd能够与拓扑异构酶Ⅰ-DNA复合物形成稳定结合，阻滞DNA的再连接，从而引起细胞凋亡。DS-8201最早是由日本第一三共开发和进行临床推广，2019年3月阿斯利康以13.5亿美元首付（合作协议总金额为69亿美元）的价格获得了DS-8201除日本以外的全球权益，第一三共保留在日本的市场专有权并全权负责全球市场的药品生产和供应。

在一项HER2阳性晚期胃或胃食管交界处腺癌患者的多中心、开放标签Ⅱ期临床研究（DESTINY-Gastric01，NCT03329690）中[15]，187名受试者2∶1随机接受DS-8201（6.4 mg/kg，三周给药一次，入组125人）和化疗（62人入组，55人使用伊立替康（150 mg/m^{2}体表面积），7人使用紫杉醇（80 mg/ m^{2}体表面积）治疗。研究结果表明，DS-8201组的ORR（51% vs 14%）、mOS（12.5个月 vs 8.4个月）以及mPFS（5.6个月 vs 3.5个月）均显著高于化疗组，具有统计学意义；安全性方面，3级或以上最常见的不良事件是中性粒细胞计数下降（DS-8201组51% vs 化疗组24%）、贫血（DS-8201组38% vs 化疗组23%）和白细胞计数下降（DS-8201组21% vs 化疗组11%）。共有12名患者患有ADC相关性间质性肺病或肺炎（9名患者出现1级或2级，3名患者出现3级或4级）。DS-8201组有1例药物相关死亡（肺炎导致），化疗组未发生药物相关死亡。基于DESTINY-Gastric01研究结果，FDA于2021年1月批准DS-8201用于已接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性HER2阳性胃或胃食管交界（Gastroesophageal Junction，GEJ）腺癌患者的治疗。

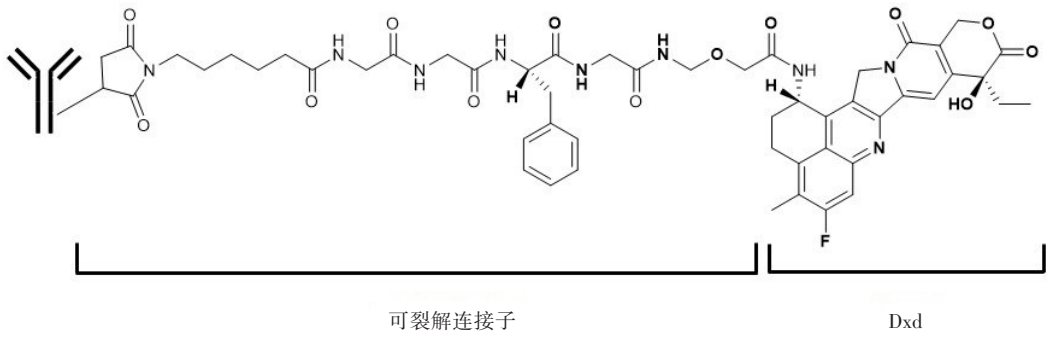


图2 DS-8201结构示意图[16]

2.2 T-DM1

T-DM1由人源化抗HER2单克隆抗体（曲妥珠单抗）、不可裂解硫醚连接子（马来酰亚胺基甲基-环已烷-羧酸琥珀酰亚胺酯）以及微管蛋白抑制剂DM1组成（见图3），由罗氏制药开发并进行临床推广。

在一项既往接受过治疗、HER2阳性晚期或转移性胃及胃或胃食管交界处腺癌患者的随机、多中心Ⅱ/Ⅲ期临床试验（GATSBY，NCT01641939）中[17]，第一阶段受试者2∶2∶1随机接受3.6 mg/kg（三周给药一次，入组70名）T-DM1、2.4 mg/kg（每周给药一次，入组75名）以及化疗（多西他赛或紫杉醇，入组37名）治疗，中期分析选定2.4 mg/kg T-DM1（每周给药一次）作为第二阶段给药剂量；第二阶段受试者2∶1随机接受2.4 mg/kg T-DM1（每周给药一次，入组153名）以及化疗（多西他赛或紫杉醇，入组80名）治疗。研究结果表明，2.4 mg/kg T-DM1组的mOS（7.9个月 vs 8.6个月）和mPFS（2.7个月 vs 2.9个月）与化疗组相比均不具有显著优势，临床试验终止。安全性方面，2.4 mg/kg T-DM1组相对于化疗组，3级及以上不良反应发生率（60% vs 70%）、致死严重不良反应发生率（4% vs 4%）、严重不良反应发生率（29% vs 28%）以及导致治疗终止不良反应发生率（14% vs 14%）均接近；最常见的3级及以上不良事件为贫血（26% vs 39%）和血小板减少（11% vs 18%）；2.4 mg/kg T-DM1组最常见的严重不良事件为贫血（4%）、上消化道出血（4%）、肺炎（3%）、胃出血（3%）以及胃肠道出血（2%），化疗组为肺炎（4%）、发热性中性粒细胞减少（4%）、贫血（3%）以及中性粒细胞减少（3%）。

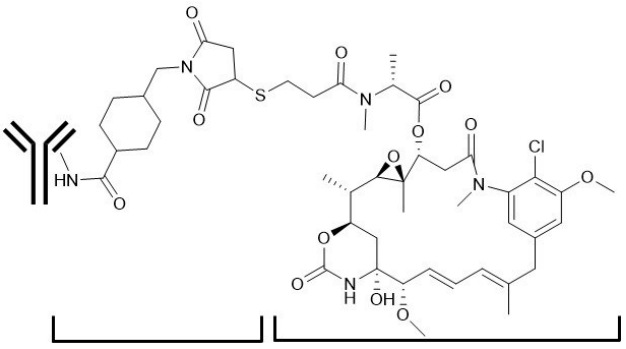


图3 T-DM1结构示意图[16]

2.3 ARX788

ARX788由非天然氨基酸定点修饰的人源化抗HER2单克隆抗体与AS269（微管蛋白抑制剂MMAF与一段稳定的不可裂解连接子）偶联而成[18]（见图4），由Ambrx开发和进行临床推广，浙江新码生物获得中国市场开发、临床推广和销售权益。ARX788利用非天然氨基酸定点偶联专利技术，精确控制偶联有效负载（DAR值约为2），产生的ADC均一性和稳定性显著提高。

在2021年中国临床肿瘤协会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）学术年会上公布了ARX788治疗HER2阳性晚期胃癌的Ib期临床研究数据[19]：在疗效可评估的27例患者中，12例（12/27，44.4%）受试者最佳疗效为部分缓解（Partial Response，PR），4例（4/27，14.8%）为疾病稳定（Stable Disease，SD），总的ORR为44.4%，疾病控制率（Disease Control Rate，DCR）为59.3%；其中1.7 mg/kg Q3W剂量组的ORR为42.9%，DCR达到了85.7%；总的中位PFS为4.1个月，中位OS为10.7个月。安全性方面，绝大多数不良事件为1~2级，仅3例受试者发生与研究药物相关的3级及以上不良事件，2例受试者发生与研究药物相关的严重不良事件（Serious Adverse Event，SAE）。最常见的不良事件包括干眼症（50%）、谷草转氨酶（Aspartate Transaminase，AST）升高（33.3%）和血小板下降（33.3%）。研究结果显示，ARX788在胃癌患者中具有良好的安全性和耐受性，在扩展至1.7 mg/kg Q3W剂量时，毒性在可接受范围内，并观察到令人鼓舞的总缓解率。综合考虑获益/风险比，Ⅱ/Ⅲ期临床研究（NCT05041972）推荐采用1.7 mg/kg Q3W剂量。

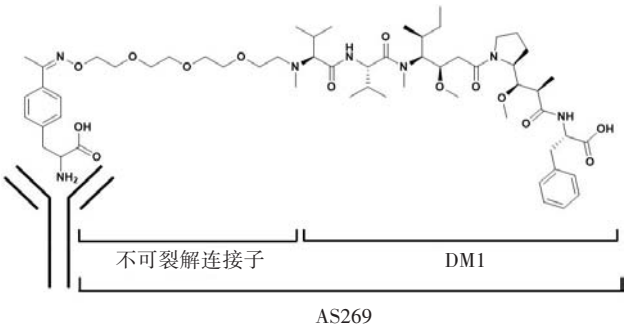


图4 ARX788结构示意图[20]

2.4 RC-48

RC-48由抗HER2单抗、可裂解连接子（缬氨酸-瓜氨酸）以及微管蛋白抑制剂MMAE组成（见图5），由荣昌生物开发和进行临床推广。

在一项至少接受过2种系统化疗、HER2阳性局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）单臂、多中心Ⅱ期临床试验（NCT03556345）中[21]，127名受试者接受2.5 mg/kg RC-48治疗（两周给药一次），ORR、mPFS以及mOS分别为18.1%、3.8个月和7.6个月；最常见3级及以上不良反应事件主要包括中性粒细胞减少、白细胞减少以及贫血。基于Ⅱ期临床研究结果，NMPA附条件批准RC-48用于至少接受过2种系统化疗、HER2过表达局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管结合部腺癌）的治疗。目前，一项随机、多中心、开放标签Ⅲ期临床（NCT04714190）正在进行中，以确认RC-48与标准疗法对于延长HER2阳性晚期胃癌患

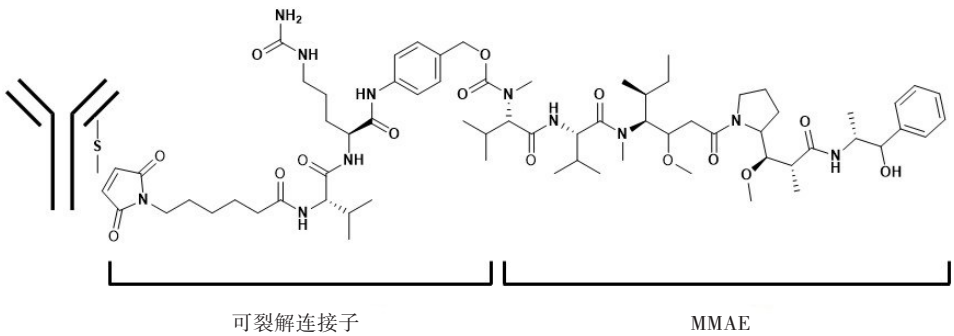


图5 RC-48结构示意图[22]

者生存期的优劣。

3 Trop2靶向ADCs

人类滋养层细胞表面抗原2（Human Trophoblast Cell Surfaceantigen 2，Trop2 ）是由TACSTD2基因编码表达的细胞表面糖蛋白，又被称为肿瘤相关钙信号转导因子2（Tumor Associated Calciumsignal Transducer2，TACSTD2）或胃肠肿瘤相关抗原(Gastrointestinal tumor associated Antigen，GA733-1)。Trop2主要在上皮细胞中表达，一般情况下Trop2在正常组织中不表达或低表达，但在多种恶性肿瘤如胃癌、卵巢癌、肺癌、尿路上皮癌等中高表达，是潜在的恶性肿瘤标记及治疗的靶点[23]。Trop2主要通过介导ERK-MAPK、IGF-1R以及PI3K/AKT等信号通路调节细胞生长、细胞凋亡和细胞分化。2019年，靶向Trop2的首个ADC药物Sacituzumab Govitecan被FDA批准治疗三阴性乳腺癌，该药物由靶向Trop2的单克隆抗体Sacituzumab（hRS7）和拓扑异构酶抑制剂SN-38组成。

统计数据表明[24]，胃癌组织中Trop2呈高表达，高表达的Trop2在胃癌的发生及细胞分化过程中发挥重要作用，并可促进癌细胞发生淋巴结转移及远处转移。虽然目前有多款Trop2 ADCs获批临床，但主要集中在三阴性乳腺癌、尿路上皮癌和肺癌等适应症，胃癌领域进展缓慢（见表3）。

表3 Trop2靶向ADCs治疗胃癌研究进展

序号	名称	公司	试验编号	临床状态	入组人数	组别	研究进展
1	Sacituzumab Govitecan (IMMU-132)	Immunomedics（现吉利德）	NCT01631552	Ⅰ/Ⅱ期-已完成	515	IMMU-132	2例胃癌患者入组，均为疾病稳定[25]。
2	SKB264	科伦博泰	NCT04152499	Ⅰ/Ⅱ期-招募中	250	SKB264	1例*胃管状腺癌入组并获得PR（1/1）[26]。

注：“*”表示截止2021年4月28日，疗效可评估的1例患者数据

4 Claudin 18.2靶向ADCs

Claudin是一类存在于上皮和内皮紧密连接中的膜蛋白，最早由Shorichiro Tsukita等[27]于1998年发现；Claudin是细胞紧密连接的重要组成部分，其作用是维持和控制细胞间的分子交换；Claudin 18.2属于紧密连接蛋白家族中的一种胃特异性亚型，正常情况下仅在分化的胃粘膜上皮细胞上特异表达，不表达于其他任何健康组织，但在病理状态下，Claudin 18.2蛋白在胃癌、卵巢癌、食管癌、肺癌、胰腺癌以及结肠癌等多种实体肿瘤中高表达[28]。Claudin 18.2通常埋藏在胃粘膜中，恶性肿瘤的发生会导致紧密连接的破坏，使肿瘤细胞表面的Claudin 18.2表位暴露出来，成为特定的靶点[29]。

因Claudin 18.2在正常组织中高度特异性表达，再加上在多种癌症中激活表达，使其成为胃癌治疗的理想靶点。目前，国内外针对Claudin 18.2用于胃癌治疗展开差异化布局，包括单抗、双抗、ADC和CAR-T等[29]，其中Claudin 18.2靶向单抗Zolbetuximab进展最快（Ⅲ期临床），Claudin 18.2靶向ADCs大多处于早期临床研究阶段（见表4）。

表4 Claudin 18.2靶向ADCs治疗胃癌研究进展

序号	名称	公司	试验编号	临床状态	入组人数	组别	研究进展
1	SYSA1801	石药集团	NCT05009966	Ⅰ期-招募中	272	SYSA1801	2021年6月[30]和7月[31]分别获得中国和美国临床批件。
2	CMG901	康诺亚生物	NCT04805307	Ⅰ期-招募中	122	CMG901	2020年10月和2021年3月[32]分别获得中国和美国临床批件。
3	RC118	荣昌生物	NCT04914117	Ⅰ期-招募中	33	RC118	2021年7月[33]获得澳大利亚临床批件。
4	SKB315	科伦博泰	暂无信息	暂无信息	暂无信息	暂无信息	2021年11月[34]获得中国临床批件。

5 其他靶点靶向ADCs

其他靶点包括CEACAM-5、Mesothelin（间皮素）、SLC44A4、GCC、AG7、CanAg、LGR5以及CEA等，大部分都处于临床早期研究（见表5），未披露临床疗效数据。

表5 其他靶点靶向ADCs治疗胃癌研究进展

序号	名称	靶点	公司	试验编号	临床状态	入组人数	组别	研究进展
1	SAR408701	CEACAM-5	赛诺菲	NCT 02187848	Ⅰ/Ⅱ期-正在进行，不再招募	263	SAR408701	MTD为100 mg/m^2（两周给药一次）；在较高剂量（≥120 mg/m^2）下观察到剂量限制性不良反应，如疲劳、恶心、食欲减退、视力/眼睛变化和胃肠道紊乱[35]。
2	BAY94-9343	Mesothelin	拜耳/Immuno-Gen /MorphoSys	NCT 03102320	Ⅰ期-已完成	173	BAY94-9343	未披露
3	BMS-986148	Mesothelin	百时美施贵宝	NCT 02341625	Ⅰ/Ⅱ期-正在进行，不再招募	407	BMS-986148/ BMS-986148+纳武单抗	单药和联合用药（三周给药一次）的MTD分别为1.2 mg/kg和0.8 mg/kg，治疗相关不良反应包括肝功能改变、疲劳、恶心、食欲下降和血碱性磷酸酶升高[36]。
4	ASG-5ME	SLC44A4	Seagen/Agensys	NCT 01166490	Ⅰ期-已完成	51	ASG-5ME	疗效不佳，15例胃癌患者入组，仅一例出现PR；MTD为1.2 mg/kg，常见药物相关不良反应包括疲乏（33%）和食欲降低（33%）[37]。
5	MLN0264	GCC	Millennium Pharmaceuticals /武田制药	NCT 02202759	Ⅱ期-已终止	38	MLN0264	商业决策而非安全性或疗效因素终止临床。
6	TAK-164	GCC	Millennium Pharmaceuticals	NCT 03449030	Ⅰ期-已终止	31	TAK-164	对受试者临床益处不足而终止。
7	AbGn-107	AG7	AbGenomics	NCT 02908451	Ⅰ期-已终止	39	AbGn-107	在胃癌患者中显示出活性[38]，但受新冠肺炎疫情影响，临床终止。
8	SC-007	未披露	艾伯维	NCT 03253185	Ⅰ期-已终止	7	SC-007	因收益/风险不平衡而终止临床研究。
9	huC242-DM1	CanAg	ImmunoGen	临床前	NA	NA	NA	未披露
10	huC242-DM4	CanAg	ImmunoGen	NCT 00620607	Ⅱ期-已撤回	未披露	huC242-DM4	因缺少应计而撤回临床研究。

续表

序号	名称	靶点	公司	试验编号	临床状态	入组人数	组别	研究进展
11	Anti-LGR5-mp-MMAE	LGR5	Carmon	临床前	NA	NA	NA	体外研究结果表明可裂解连接子ADC（Anti-LGR5 mAb-mcvc-PAB-MMAE）对于LGR5高表达的胃肠癌细胞活性更好[39]。
12	Anti-LGR5 mAb-mcvc-PAB-MMAE							
13	15-1-32-vc-MMAE	CEA	协和发酵麒麟有限公司	临床前	NA	NA	NA	体外研究结果表明该ADC对于胃癌细胞株具有加强的活性[40]。

6 连接子和小分子毒素

除靶点选择之外，作为ADCs的重要组成部分，连接子和小分子毒素的选择也至关重要。

6.1 连接子

连接子需要确保ADCs在体内循环过程中足够稳定，并且到达目标位置后能够快速释放毒素，因此，连接子的选择对于ADCs的稳定性、药代动力学和药效学有很大影响。连接子包括可断裂和不可断裂两种，可断裂连接子按照断裂机理又可分成pH敏感型（一般含有腙键）、溶酶体蛋白酶敏感型（一般为多肽类）、谷胱甘肽敏感型（一般含有二硫键）以及其他四类。用于胃癌治疗的ADCs最常用的连接子为可断裂连接子mc-VC（见图6-A），此外还包括不可断裂连接子SMCC（见图6-B）、可断裂连接子SPDB（见图6-C）、PEG片段（如ARX788）以及其他连接子。

6.2 小分子毒素

作为ADCs的最终效应成分，小分子毒性活性非常高（IC_{50}在纳摩尔范围内），主要作用于微管蛋白或DNA。用于胃癌治疗的ADCs最常用的小分子毒素为微管蛋白抑制剂MMAE（见图7-A）、MMAF（见图7-B）、DM1（见图7-C）和DM4（见图7-D），此外还包括拓扑异构酶Ⅰ抑制剂Dxd（见图7-E）和SN-38（见图7-F）等。

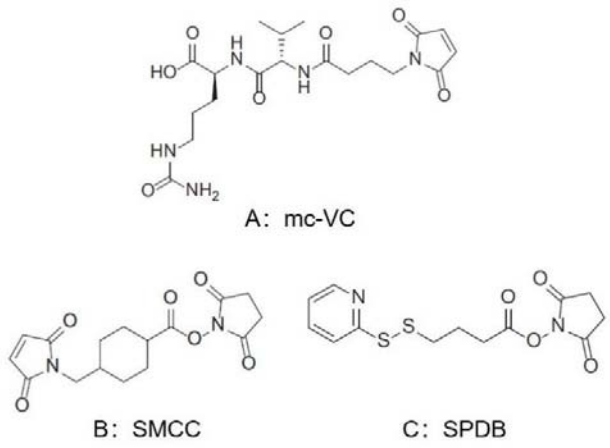


图6 胃癌治疗ADCs常用连接子结构式[20]

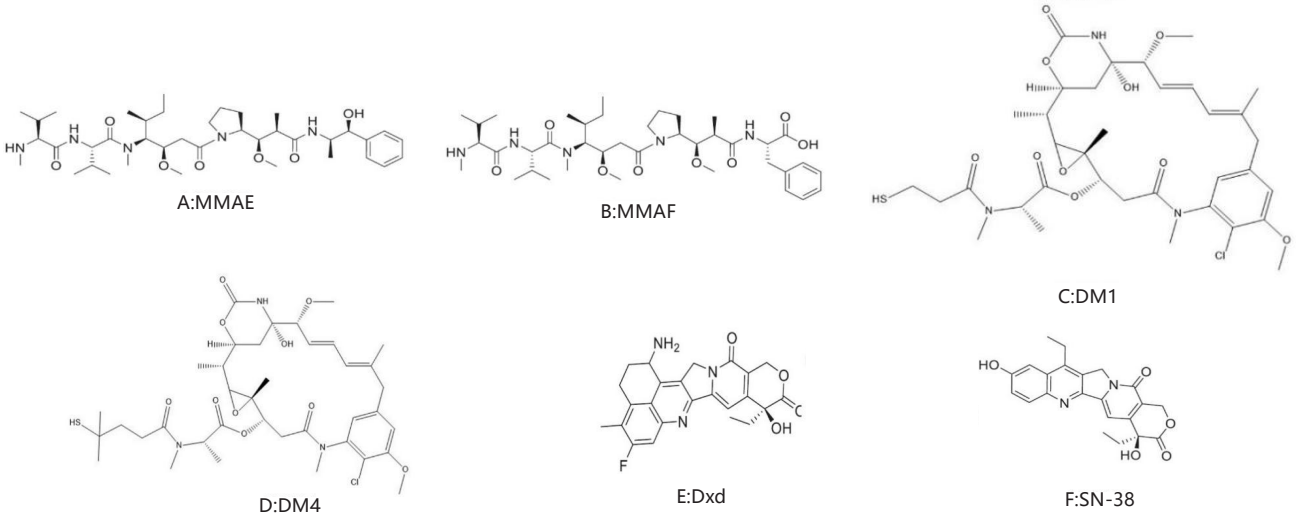


图7 胃癌治疗ADCs常用小分子毒素结构式[20]

7 ADCs-IO联用治疗胃癌

随着近几年来免疫检查点（如CTLA-4、PD-1及PD-L1等）抑制剂在临床上的成功，肿瘤免疫疗法（Immuno-Oncology，IO）成为当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一；免疫检查点抑制剂单药已被批准用于淋巴癌、霍奇金淋巴癌、肾癌、非小细胞肺癌、头颈癌以及胃癌等多种肿瘤治疗。然而，临床中仅约20%~30%的患者表现出有效的免疫应答，免疫检查点抑制剂单药疗法对多数患者无效。对检查点阻断疗法反应最好的患者在治疗前肿瘤中显示出较高水平的$CD8^+$ T细胞[41]，而某些种类的细胞毒性化合物以及辐射已被证明可诱导免疫原性细胞死亡（Immunogenic Cell Death，ICD），从而导致有效刺激效应T细胞的激活以及它们在肿瘤中的募集。

一些临床前证据表明，ADCs可以改善肿瘤微环境，并可能增强检测点抑制剂的应答[42]。在小鼠模型中，肿瘤微环境中的T细胞和巨噬细胞显示出CTLA-4和PD-1/L1过表达，T-DM1和检测点抑制剂具有协同活性[43]。ADCs-IO组合协同活性可能的机理包括两方面：一是ADCs结构中的单抗或可上调PD-1/L1的表达水平，并增加免疫细胞浸润，促进树突状细胞的抗原呈递，从而提升PD-1/L1抑制剂的疗效，例如已有动物研究显示，HER2靶向药物和PD-1抑制剂联合使用存在协同增效性[44]；二是ADCs的有效负载能够直接诱导树突状细胞活化和成熟，以及引发ICD[45]，从而提高免疫应答。Beacon Targeted Therapies统计数据表明[46]，截止2019年，ADCs-IO联用的临床试验数量多达40项，与ADCs联用最多的免疫检查点抑制剂包括纳武单抗、派姆单抗和阿替利珠单抗，但用于胃癌治疗的临床研究较少且处于早期阶段，数据披露较少（见表6）。

表6 ADCs-IO联用治疗胃癌研究进展

序号	ADC	IO	公司	试验编号	临床状态	入组人数	研究进展
1	T-DM1	派姆单抗	Western Regional Medical Center	NCT 02318901	Ⅰ/Ⅱ期-已终止	1	仅入组1人，PI离开临床中心，临床试验终止。
2	BMS-986148	纳武单抗	百时美施贵宝	NCT 02341625	Ⅰ/Ⅱ期-正在进行，不再招募	407	单药和联合用药（三周给药一次）的MTD分别为1.2 mg/kg和0.8 mg/kg，治疗相关不良反应包括肝功能改变、疲劳、恶心、食欲下降和血碱性磷酸酶升高[36]。
3	RC-48	JS001	荣昌生物	NCT 04280341	Ⅰ期-未招募	50	暂未开始招募。

8 总结

ADCs药物作为一种新型的肿瘤治疗方法，兼具单抗药物高度的靶向性和小分子化疗药物强大的杀伤力，近几年得到迅猛发展，显示出癌症治疗的巨大前景。当前，ADCs在胃癌治疗领域中初见成效，除DS-8201和RC-48已经获批用于晚期胃癌治疗之外，国内外有多项针对胃癌不同靶点（HER2、Trop2、Claudin 18.2、CEACAM-5及Mesothelin等）ADCs临床试验正在如火如荼开展，且有些已经取得积极的临床疗效数据（如ARX788），同时ADCs与免疫检查点抑制剂联用也在积极探索中。但由于胃癌的高度异质性以及缺乏明确的组织或血清学标志物，胃癌领域的ADCs靶点集中在HER2，HER2之外其他靶点进展缓慢；同时，ADCs结构复杂，靶点选择、抗体结构设计、小分子毒素选择、连接子设计、偶联方式、DAR以及均一性等都会影响ADCs药代动力学和稳定性，从而影响疗效和安全性。HER2靶向ADCs胃癌临床试验中，多款药物（如XMT-1522、ADCT-502和MEDI4276等）由于安全性问题而终止临床，在乳腺癌领域有效的T-DM1也在胃癌临床试验中失败，提示胃癌治疗仍然任重而道远。

在精准医学的时代背景下，通过对胃癌肿瘤生物学行为的进一步研究，明确胃癌分子分型、肿瘤异质性与治疗应答/耐药之间的关系，探索ADCs治疗胃癌的有效生物标志物；对ADCs结构进行优化，推动研发出更加低毒、高效的ADCs药物；同

时，积极探索ADCs与其他药物的联用，最大限度地提高ADCs的治疗指数，都是未来ADCs治疗胃癌的重要研究方向。

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 梁学军, 陈佳丽, 叶谋田, 等. 进展期胃癌靶向及免疫治疗的临床研究进展[J]. 中国药师, 2019, 22(3): 527-533.

[3] WAGNER A D, SYN N L, MOEHLER M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 8, CD004064.

[4] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. Protein Cell, 2018, 9(1): 33-46.

[5] EHRLICH P. Chemotherapy[J]. Proceedings of 17th Congress of Medicine,1913, 505-518.

[6] TEBBUTT N, PEDERSEN M W, JOHNS T G, et al. Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2013, 13(9): 663-673.

[7] SAKAI K, MORI S, KAWAMOTO T, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas[J]. J Natl Cancer Inst, 1986, 77(5): 1047-1052.

[8] ABRAHAO-MACHADO L F, SCAPULATEMPO-NETO C. HER2 testing in gastric cancer: an update[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(19): 4619-4625.

[9] KUROKAWA Y, MATSUURAN, KIMURA Y, et al. Multicenter large-scale study of prognostic impact of HER2 expression in patients with resectable gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2015, 18(4): 691-697.

[10] FISHER S B, FISHER K E, SQUIRES M H, et al. HER2 in resected gastric cancer: is there prognostic value? [J]. J Surg Oncol, 2014, 109(2): 61-66.

[11] 李进. 评价注射用重组人源化抗HER2单抗-MMAE偶联物(MRG002)在HER2阳性晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性的剂量递增及扩展入组的临床研究[EB/OL]. [2021-09-26]. https://www.sohu.com/a/492116167_556318.

[12] PEGRAM M, HAMILTON E, TAN A R, et al. Phase 1 study of bispecific HER2 antibody-drug conjugate MEDI4276 in patients with advanced HER2-positive breast or gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl 3).

[13] MERIC-BERNSTAM F, CALVO E, MORENO V, et al. A phase I dose escalation study evaluating the safety and tolerability of a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate (PF-06804103) in patients with HER2-positive solid tumors[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38 (15_suppl): 1039.

[14] BANERJI U, VAN HERPEN C M L, SAURA C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): 1124-1135.

[15] SIENA S, DI BARTOLOMEO M, RAGHAV K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 779-789.

[16] JIN Y M, SCHLADETSCH M A, HUANG X T, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development [J]. Pharmocology&Therapeutics, 2021：107917.

[17] THUSS-PATIENCE P C, SHAH M A, OHTSU A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(5): 640-653.

[18] HUMPHREYS R C, KIRTELY J, HEWIT A, et al. Abstract 639: site specific conjugation of ARX-788, an antibody drug conjugate (ADC) targeting HER2, generates a potent and stable targeted therapeutic for multiple cancers[J]. Cancer Res, 2015, 75: 639.

[19] 徐瑞华, 张阳, 邱妙珍, 等. 重组人源化抗HER2单抗-AS269偶联药物（ARX788）治疗HER2阳性晚期转移性胃癌及胃食管连接部腺癌患者的单臂、非盲、安全性及有效性Ib期临床研究[EB/OL]. [2021-09-29]. http://www.novocodex.cn/article-13246-139499.html.

[20] SINGH D, DHEER D, SAMYKUTTY A, et al. Antibody drug conjugates in gastrointestinal cancer: from lab to clinical development[J]. Journal of Controlled Release, 2021, 340: 1-34.

[21] PENG Z, LIU T S, WEI J, et al. A phase II study of efficacy and safety of RC48-ADC in patients with locally advanced or metastatic HER2-overexpressing gastric or gastroesophageal junction cancers[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 4560.

[22] DEEKS E D. Disitamab vedotin: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(16): 1929-1935.

[23] 蒋小华, 魏淑红. Trop2靶向药物在肿瘤治疗中的前景[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(7): 1239-1246.

[24] 俞程彬, 毛伟征 . Trop2在胃癌组织中的表达及其临床意义的Meta分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23 (8): 621-627.

[25] STARODUB A N, OCEAN A J, SHAH M A, et al. First-in-human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17): 3870-3878.

[26] 李群 . SKB264在局部晚期或转移实体瘤患者中的开放、国际多中心Ⅰ-Ⅱ期首次人体试验（FIH）的初步结果[EB/OL]. [2021-09-27]. https://yangsheng. eastday. com/mobile/21092715493529563 5672.html.

[27] FURUSE M, FUJITA K, HIIRAGI T, et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occluding[J]. J Cell Biol, 1998, 141(7):1539-1550.

[28] SAHIN U, KOSLOWSKI M, DHAENE K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7624-7634.

[29] ZHANG J W, DONG R L, SHEN L. Evaluation and reflection on claudin 18.2 targeting therapy in advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(2): 263-270.

[30] 石药集团 . 石药集团(01093. HK) 抗体药物偶联物“SYSA1801”获临床试验批准[EB/OL]. [2021-06-16]. https://baijiahao. baidu. com/s? id=1702720695074844283&wfr=spider&for=pc.

[31] 石药集团 . 石药集团(01093):抗体药物偶联物“SYSA1801”获美国临床试验批准[EB/OL]. [2021-07-16] . https://guba. eastmoney.com/news,hk01093,1059344357.html.

[32] 康诺亚生物医药科技有限公司官网 . CMG901获得FDA临床试验批准[EB/OL]. [2019-03]. http://www. keymedbio.com/list-1-1.html.

[33] 荣昌生物 . 荣昌生物首获澳洲临床试验许可！RC118，靶向 Claudin18.2 ADC[EB/OL]. [2021-07-30]. http://www.remegen.cn/Invest2.aspx?ID=364.

[34] 科伦药业 . 关于公司创新药物注射用CLAUDIN18.2-ADC SKB315获临床试验通知书的公告 代码：002422[EB/OL]. [2021-11-05]. https://gg. cfi. cn/DetailsInfo2. aspx?dm=gpdm&type=gg&id=689362336205.

[35] GAZZAH A, STJEPANOVIC N, RYU M H, et al. First-in-human phase I trial of the anti-CEACAM5 antibody–drug conjugate SAR408701 in patients with advanced solid tumors (NCT02187848)[J]. Eur J Cancer, 2016, 69 (S1): S14-S15.

[36] CLARKE J, CHU S C, SIU L L, et al. Abstract B057: BMS-986148, an anti-mesothelin antibody-drug conjugate (ADC), alone or in combination with nivolumab demonstrates clinical activity in patients with select advanced solid tumors[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2019, 18 (12_Suppl).

[37] COVELER A L, KO A H, CATENACCI D V T , et al. A phase 1 clinical trial of ASG-5ME, a novel drug-antibody conjugate targeting SLC44A4, in patients with advanced pancreatic and gastric cancers[J]. Investigational New Drugs, 2016, 34(3): 319-328.

[38] KO A H, COVELER A L, SCHLECHTER B L, et al. Phase I, first-in-human study of AbGn-107, a novel antibody-drug conjugate (ADC), in patients with gastric, colorectal, pancreatic or biliary cancers[J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15_suppl. e16771).

[39] GONG X, AZHDARINIA A, GHOSH S C, et al. LGR5-targeted antibody-drug conjugate eradicates gastrointestinal tumors and prevents recurrence[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(7): 1580-1590.

[40] SHINMI D, NAKANO R, MITAMURA K, et al. Novel anticarcinoembryonic antigen antibody-drug conjugate has antitumor activity in the existence of soluble antigen [J]. Cancer Med, 2017, 6(4): 798-808.

[41] LESOKHIN A M, CALLAHAN M K, POSTOW M A, et al. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation[J]. Sci Transl Med, 2015, 7 (280), 280sr1.

[42] MARTIN K, SCHREINER J, ZIPPELIUS A. Modulation of APC function and anti-tumor immunity by anti-cancer drugs [J]. Front Immunol, 2015.

[43] MÜLLER P, KREUZALER M, KHAN T, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2^{+} breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(315): 315ra188.

[44] STAGG J, LOI S, DIVISEKERA U, et al. Anti–ErbB-2 mAb therapy requires type Ⅰ and Ⅱ interferons and synergizes with anti–PD-1 or anti-CD137 mAb therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(17): 7142-7147.

[45] CAO A, HEISER R, LAW C L, et al. Abstract4914: auristatin-based antibody drug conjugates activate multiple ER stress response pathways resulting in immunogenic cell death and amplified T-cell responses[J]. Cancer Res, 2016, 76(14_suppl): 4914.

[46] JOHNSON C. The evolving shape of the ADC market[J]. Pharmaceutical Outsourcing, 2019, online publication. https://www. pharmoutsourcing. com/Featured-Articles/358918-The-Evolving-Shape-of-the-ADC-Market-The-Widening-Application-of-ADCs-and-Manufacturing-Improvements-Meeting-Demand/.