

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk2024050111

妇科恶性肿瘤抗体偶联药物临床应用指南(2024年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词: 妇科恶性肿瘤; 抗体偶联药物; 指南

Keywords: gynecological malignancy; antibody-drug conjugate; guideline

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

1 引言

妇科恶性肿瘤严重威胁女性生命健康。尤其复发性肿瘤, 受限于传统治疗手段, 预后极差。抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 由抗体、连接子和细胞毒性药物组成。单克隆抗体作为载体将细胞毒性药物以靶向的方式高效地运输至目标肿瘤细胞中, 有效地提高了抗肿瘤治疗的效益风险比。此类药物随着靶点和适应证的不断扩展, 逐渐成为恶性肿瘤综合治疗的重要手段之一。目前国内尚未广泛开展 ADC 药物用于妇科肿瘤的治疗。中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织专家对现有妇科肿瘤 ADC 药物临床应用的证据进行总结, 在我国临床实践特定背景下制订了本指南, 以指导 ADC 药物的规范应用和科学管理, 提高妇科恶性肿瘤规范化治疗水平。

2 方法学

本指南由主编、副主编基于临床研究证据和临床经验, 整理形成初稿。编写专家组对指南内容进行讨论确定推荐意见, 最后由中国抗癌协会宫颈癌专业委员会指南编写专家委员会审定。指南中的推荐意见基于循证医学证据和专家组广泛认可的临床经验而形成。指南推荐等级遵循美国“国立综合癌症网络指南 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 证据等级和推荐级别”分级法。见表 1。

3 ADC 药物概况及分类

20 世纪初, 德国免疫学家保罗·欧立希 (Paul Ehrlich) 最早提出单克隆抗体的“魔法子弹” (magic bullets) 学说, 即

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目 (2023A1515010132); 北京康华中西医发展基金会横向项目 (KH-2021-LLZX-060); 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金 (2022A1515012432, 2024A1515013255); 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会 (Y-Young2022-0145)

通信作者: 周晖, 中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科, 广东广州 510120, 电子信箱: zhouhui3@mail.sysu.edu.cn; 张丙忠, 中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科, 广东广州 510120, 电子信箱: zhbzhong@mail.sysu.edu.cn; 林仲秋, 中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科, 广东广州 510120, 电子信箱: lin-zhongqiu@163.com

假设某些化合物可以直接结合细胞中的靶点以治疗疾病^[1]。抗原的特异性表达提供了通过单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 精确靶向肿瘤的可能性。1958 年 Mathe 首次将抗鼠白细胞免疫球蛋白与甲氨蝶呤偶联用于白血病的治疗^[2], 拉开了抗体偶联药物的研究序幕。1986 年, Greg Winter 开创了单克隆抗体人源化技术^[3]。越来越多的单克隆抗体逐步在全球范围内获得批准用于治疗各种实体瘤和血液系统肿瘤。但是和传统的化疗相比, 其治疗效果不尽人意。因此, ADC 药物, 一类结合了单克隆抗体和细胞毒性药物的靶向生物制剂的药物。2000 年首个 ADC 药物 Mylotarg[®] (gemtuzumab ozogamicin) 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗复发急性髓系白血病 (AML), 标志着恶性肿瘤靶向治疗 ADC 时代的开始。2013 年用于 HER2 阳性的乳腺癌的药物 ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) 是全球首个获得 FDA 批准针对实体瘤的 ADC 药物^[4]。目前全球已有 15 种 ADC 抗肿瘤药物被批准上市。

表 1 证据级别和推荐等级

证据等级和推荐等级	代表意义
1 级	基于高级别证据, 指南编写委员会一致认为该处理/干预是恰当的
2A 级	基于低级别证据, 指南编写委员会一致认为该处理/干预是恰当的
2B 级	基于低级别证据, 指南编写委员会成员多数认为该处理/干预是恰当的
3 级	基于任何级别证据, 指南编写委员会成员对于该处理/干预是否恰当存在较大争议
优先选择等级	代表意义
优先选择	干预手段疗效、安全性确定, 且有证据支持; 多数可负担
其他推荐	干预手段疗效、安全性欠佳, 或毒副反应显著, 或证据尚不充分; 得到相似效果时, 患者负担重
特定情况下可用	干预手段适用于特定人群 (会有特定定义和推荐)

ADC 药物按以下要素进行分类:(1)按目标抗原分类:ADC 药物通过肿瘤细胞上表达的靶抗原来识别肿瘤细胞。靶抗原通常是癌细胞过表达的特异性蛋白,如实体瘤中的靶点 Trop2、HER2、Nectin4 和 EGFR,以及血液恶性肿瘤的靶点 CD19、CD30、BCMA、CD22、CD33 和 CD79b 等。肿瘤微环境中的靶标如新生血管系统、内皮下细胞外基质和肿瘤基质等成分都可能是 ADC 药物的目标抗原。(2)按抗体分类:早期多采用小鼠来源的抗体,但由于较严重的免疫原性相关副反应导致失败。此后,越来越多采用免疫原性显著降低的完全人源化抗体。目前除 brentuximab vedotin 使用了嵌合抗体外,其他都是完全人源化抗体。抗体多为免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG),包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四种亚型。其中血清中含量最多的 IgG1 是 ADC 药物最常用的亚型。IgG1 与 Fc 受体的高亲和力可诱导强大的效应功能。大分子质量抗体(约 150kDa)很难穿透肿瘤组织中的毛细血管和基质。因而早期的 ADC 药物多用于血液系统肿瘤治疗。有研究通过微型化抗体(去除 Fc 片段)增加 ADC 药物的实体瘤渗透性而提高杀伤效果,但是会导致抗体的半衰期缩短。(3)按连接子分类:多数 ADC 药物使用的连接体包括可裂解和不可裂解两类。可裂解连接体利用体循环和肿瘤细胞之间的微环境差异来准确释放游离的细胞毒性药物,可进一步分类为化学裂解连接体(胺键和二硫键)和酶裂解连接体(葡萄糖苷酸键和肽键)。不可裂解的连接体具有较低的脱靶毒性,但是有效载荷的旁观者效应受到影响,只有耐受化学修饰的小分子才适用于基于硫醚的连接子,如 T-DM1。(4)按细胞毒性有效载荷:主要包括强效微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂和免疫调节剂。有 5 种使用 MMAE (monomethyl auristatin E)/MMAF 的强效微管蛋白抑制剂作为有效载荷。DNA 损伤剂包括卡奇霉素(促 DNA 双链断裂),duocarmycins (DNA 烷基剂),拓扑异构酶 I 抑制剂及 PBD (pyrrolobenzodiazepine, 促 DNA 交联)。小分子免疫调节剂又称免疫刺激抗体偶联物 (immune-stimulating antibody conjugates, ISACs),目前主要包括 toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 激动剂和干扰素基因刺激因子 (STING) 激动剂。(5)按偶联方式分类:早期通常通过赖氨酸或半胱氨酸残基的随机偶联,但此方法会导致药物-抗体比 (drug-antibody ratio, DAR) 分布较宽并影响 ADC 药物与靶向肿瘤细胞结合。而基于半胱氨酸的反应提供另一种偶联方式,该方法具有更好的均质性,是目前 ADC 药物中最常使用的偶联方式。

4 ADC 药物作用机制

ADC 是结合了化疗和靶向疗法的高效药物,能特异性识别目标癌细胞,通过破坏 DNA、微管蛋白等阻止细胞分裂,起到杀死癌细胞的作用。成功的 ADC 分子需具备高选择性和高亲和力的单克隆抗体 (antibody),有高度稳定性的连接子 (linker) 及能够释放足够高浓度的细胞毒分子 (ADC

cytotoxin, payload),从而达到杀死肿瘤细胞的目的^[5]。其作用机制主要分为 6 步:(1)靶标识别与结合。(2)ADC-靶点复合物被细胞内吞。(3)ADC 在溶酶体中降解。(4)释放小分子化疗药。(5)纺锤体微管或 DNA 双螺旋遭到破坏。(6)肿瘤细胞凋亡。

由于生物利用度差,ADC 药物需采取静脉注射的方式进入体内,通过血液和淋巴系统进行转运。单克隆抗体通过识别细胞表面靶点,特异性结合靶肿瘤细胞。ADC-抗原复合物通过内吞作用进入细胞,并被包裹在包涵体中。对于具有可裂解连接子的 ADC,其裂解(如水解、蛋白酶裂解或还原性裂解)可发生在早期或晚期包涵体中。包涵体与溶酶体融合后,ADC 被组织蛋白酶 B 和纤溶酶降解。细胞毒分子由溶酶体释放到细胞质中,通过 DNA 插入和抑制微管合成等方式导致靶细胞凋亡。并且当目标细胞死亡后,仍旧活跃的细胞毒分子也能杀死周围的肿瘤细胞,称旁观者效应^[6]。ADC 的作用机制是多方面的,除细胞毒性分子直接诱导癌细胞凋亡外,如抗体介导的受体信号阻断、旁观者效应,以及参与免疫效应细胞引起的抗肿瘤免疫等,均可视为其抗肿瘤活性。

5 妇科肿瘤领域已获批准的 ADC 药物

目前,妇科肿瘤领域获 FDA 批准使用的 ADC 类药物是用于治疗子宫颈癌的 tisotumab vedotin (TV) 和治疗卵巢癌的 mirvetuximab soravtansine (MIRV)。2024 年 4 月 5 日, FDA 加速批准了 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd) 用于既往接受过全身治疗且没有令人满意的替代治疗方案的不可切除或转移性 HER2 阳性 [免疫组化 (IHC) 3+] 实体瘤成年患者。

5.1 tisotumab vedotin (TV) TV (维替索妥尤单抗) 是全球首个获批用于治疗复发或转移性子宫颈癌的 ADC 药物,商品名 Tivdak^[7]。由蛋白酶可切割的连接子将靶向组织因子 (tissue factor, TF) 的人源化 IgG1 抗体与强效的细胞毒性药物 MMAE 偶联而成。TF 在多种实体瘤中异常表达,可促进肿瘤血管生成、肿瘤生长、血栓形成、转移并且与不良预后相关。研究提示 TF 阳性表达率在子宫颈癌中约 94% ~ 100%, 卵巢癌中表达率约 75% ~ 100%, 子宫内膜癌中表达率约 14% ~ 100%^[8]。

目前没有获批的商用 TF 的检测试剂盒,既往研究中通过免疫组化、流式、聚合酶链式反应 (PCR)、蛋白免疫印记 (WB) 检测。1% 的肿瘤细胞表达 TF 被认为是阳性。TV 的抗癌机制可能有:(1)MMAE 介导的细胞毒性:ADC 药物与肿瘤细胞上 TF 结合后,ADC-TF 复合体迅速内化,蛋白水解酶裂解,释放 MMAE, MMAE 破坏分裂活跃的细胞的微管网络,导致细胞周期停滞和细胞凋亡。同时,细胞死亡释放或者 MMAE 扩散到肿瘤微环境,发挥旁观者效应。(2)抗体 Fc 介导的细胞毒性:TV 介导抗体依赖的细胞吞噬作用和抗体依赖的细胞毒作用。(3)抑制 TF: FV II a 复合物介导

的细胞内信号传导,进一步增强抗肿瘤作用^[9]。

5.2 mirvetuximab soravtansine (MIRV) MIRV (索米妥昔单抗)是首个获批用于治疗卵巢癌的ADC药物,商品名:Elahere。2022年FDA批准MIRV用于叶酸受体 α (FR α)阳性、铂耐药复发的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者^[10]。2024年5月,在中国澳门特区获批上市。MIRV是由人源抗叶酸受体 α (FR α)单克隆抗体与DM4(一种有效的微管蛋白靶向抗有丝分裂剂),通过可切割的二硫键链接组成。MIRV的靶点即叶酸受体 α (FR α)是一种细胞表面跨膜糖蛋白,其通过内吞作用促进叶酸单向转运到细胞中。该受体在正常组织中分布有限,然而在上皮肿瘤中通常过度表达,包括卵巢癌、子宫内膜癌和非小细胞肺癌。特别是在上皮性卵巢癌中,大约80%的肿瘤表达FR α ^[11]。此外,受体表达升高可能是肿瘤化疗反应较差的预后因素。有效载荷DM4是一种含硫醇的美登碱衍生物,其抑制微管组装的方式类似于长春花生物碱,但效力高达1000倍。MIRV与肿瘤细胞表面的FR α 具有高亲和力和特异性结合,FR α -ADC复合物迅速内化,DM4被释放到细胞内,随后充当有丝分裂抑制剂,抑制微管蛋白聚合并破坏微管组装,导致细胞周期停滞和凋亡。此外,MIRV的可切割接头设计允许活性DM4代谢物扩散到近端肿瘤细胞中,并以抗原非依赖性方式杀死周围肿瘤细胞,亦称为旁观者杀伤。

5.3 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd) T-DXd (德曲妥珠单抗,DS-8201,商品名Enhertu)是靶向HER2的ADC药物,它由靶向HER2的人源化单抗曲妥珠单抗、酶切肽连接子以及新型DNA拓扑异构酶I抑制剂偶联而成,药物抗体比(drug-to-antibody ratio, DAR)为8,高于常见的2~4。FDA于2019年12月通过快速通道批准T-DXd用于HER2阳性乳腺癌患者的后线治疗^[12]。

T-DXd在泛癌种的应用正在进行临床研究。DESTINY-PanTumor02 (DPT-02, NCT04482309)研究是一项全球性、多中心的开放标签II期临床研究。2023年6月美国临床肿瘤协会(ASCO)^[13]及2023年10月欧洲肿瘤内科学会(ESMO)分别报告了研究结果:研究提示T-DXd在宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌HER2高表达亚组(IHC 2+和3+)的患者中显示出了令人鼓舞的ORR和良好的持续缓解能力,并且安全可控^[14]。

2024年4月5日,FDA加速批准了T-DXd用于既往接受过全身治疗且没有令人满意的替代治疗方案的不可切除或转移性HER2阳性[IHC 3+]实体瘤成年患者。主要基于在192例接受过治疗、不可切除或转移性HER2 (ERBB2)阳性(IHC 3+)实体瘤成人患者中的疗效评估结果,这些患者包括了参加涵盖宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌的DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309)试验、针对HER2过表达非小细胞肺癌患者(NSCLC)人群的临床研究DESTINY-Lung01 (NCT03505710)试验和针对HER2阳性(IHC 3+或IHC 2+/FISH+),RAS野生型或突变型、BRAF野生型且既往接受过标准治疗转移性结直肠癌患者的临床

研究DESTINY-CRC02 (NCT04744831)试验。该适应证的推荐剂量为5.4mg/kg,每3周(21d为1个周期)静脉滴注1次,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

6 妇科肿瘤领域在研的ADC药物

在研的ADC药物按不同靶点简要介绍如下,并介绍相关检测方法。

6.1 HER2 除上述DESTINY-PanTumor02临床研究外,近期STATICE试验结果提示,T-DXd在HER2阳性晚期或复发性子宫癌肉瘤中也有较好的疗效^[15]。其有效性超过了在复发性子宫癌肉瘤临床试验中的其他药物。T-DXd对先前接受过化疗的HER2高和低表达的晚期或复发性子宫癌肉瘤患者均有效,T-DXd有可能成为子宫癌肉瘤的新型治疗方法。

国产维迪西妥单抗(RC48)是靶向HER2的抗体通过链接子与细胞毒性药物MMAE偶联而成。2023年ASCO上报告了II期PRaG3.0 (NCT05115500)临床研究结果^[16],在包括宫颈癌、卵巢上皮性癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的妇科肿瘤中,客观缓解率(ORR)为66.7%。且HER2 IHC 1+患者与IHC 2+~3+患者反应相似,ORR分别为43.8%和30.0%,安全性良好。在子宫内膜癌和其他妇科恶性肿瘤(外阴癌、阴道癌、妇科生殖系统原发性肉瘤等)的II期临床研究正在进行中。2024 ESGO上RC48-C018 (NCT04965519)更新了研究数据,在22例宫颈癌患者中,ORR为36.4%,中位缓解持续时间(mDoR)为5.52个月,中位无进展生存期(mPFS)为4.37个月,12个月的总生存(OS)率为66%。在HER2表达(IHC 1+,2+,3+)的复发、转移子宫癌患者中,RC48显示了积极的疗效和可管理的安全性^[17]。

IHC、荧光原位杂交FISH和二代高通量基因测序(NGS)是目前临床上常规可及的HER2检测方法。这些检测方法各有优缺点。Hscoring系统和ASCO/CAP等指南推荐将免疫组化作为检测乳腺癌、胃癌、肠癌、NSCLC等实体肿瘤中HER2表达的标准方法。在包含妇科恶性肿瘤的DESTINY-PanTumor02试验中采用了胃癌的判读标准。

6.2 FR α STRO-002 (luveltamab tazevibulin,商品名luvelta)是一种新型FR α 靶向ADC,具有稳定的可裂解接头和诱导细胞毒性和免疫原性细胞死亡的微管蛋白靶向剂哈米特林(hemiasterlin),DAR为4。2023年ASCO和ESMO会议上分别报道了针对复发性卵巢癌和子宫内膜癌的I期剂量扩展队列的结果^[18-19]。研究显示,STRO-002在复发性卵巢癌和子宫内膜癌中应用具有安全性和一定的临床活性。

FR α 检测方法包括单克隆抗体的免疫组织化学检测,叶酸配体结合测定,通过实时荧光定量PCR (Real time fluorescence quantitative PCR, qPCR)和流式细胞学检测。

6.3 Trop2 戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG,又名IMMU-132,商品名Trodelvy),是一种靶向人滋养层细胞表面糖蛋白抗原2(Trop2)的ADC,有效载荷为拓扑异构酶

I 抑制剂 SN-38,最早于2020年被FDA批准用于三阴性乳腺癌的治疗,后来相继获批用于尿路上皮癌、雌激素受体(HR)阳性HER2阴性乳腺癌。

Trop-2的表达存在肿瘤内异质性。检测方法有qRT-PCR及IHC法。IHC通常判读标准如下:1+是指在>10%肿瘤细胞的细胞膜或细胞质中呈弱染色;2+是指在>10%

肿瘤细胞的细胞膜或细胞质中呈中等染色;3+是指在>10%肿瘤细胞的细胞膜或细胞质中呈强染色。TROP2表达状态可采用H-score评分标准:0~100分为低表达,100~200分为中等表达,200~300分为高表达。

目前在妇科肿瘤中正在开展的针对Trop2^[20]及其他靶点的ADC药物见表2。

表2 正在进行的针对妇科肿瘤的临床试验的ADC药物

靶点	药物名称	临床试验	入组人群
FR α	STRO-002	I期 NCT03748186	晚期卵巢上皮性癌、子宫内膜癌
		I期 NCT05200364	难治性晚期卵巢癌:+贝伐
		II期 NCT05870748 REFRAme	复发性铂耐药上皮性卵巢癌
	MORAb-202 mirvetuximab soravtansine(Mirv)	I/II期 NCT04300556	晚期实体瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌
		III期 NCT05445778 GLORIOSA	铂敏感复发卵巢癌,MIRV+贝伐vs.单独贝伐维持治疗
		II期 NCT05041257 PICCOLO	铂敏感复发卵巢癌,MIRV单药
		II期 NCT04274426 MIROVA	铂敏感复发卵巢癌,MIRV+卡铂vs.卡铂+PLD/吉西他滨/紫杉醇
		II期 NCT05887609	铂敏感复发卵巢癌,MIRV+奥拉帕利维持治疗
		II期 NCT04606914	适合新辅助化疗的新诊断晚期上皮性卵巢癌,MIRV+卡铂一线
		II期 NCT05456685	铂敏感复发卵巢癌,MIRV+卡铂二线
		I期 NCT03552471	复发子宫内膜癌、卵巢癌,MIRV+芦卡帕利
I期 NCT002996825	铂耐药复发卵巢癌、子宫内膜癌,MIRV+吉西他滨		
III期 NCT05622890	FR α 高表达的铂耐药卵巢癌(中国入组)		
TF	tisotumab vedotin(TV)	I/II期 NCT03786081 innovaTV 205	复发性或IVB期子宫颈癌 TV+帕博利珠单抗 TV+卡铂 TV+卡铂+贝伐+帕博利珠单抗
		II期 NCT03485209 innovaTV 207	结直肠癌、头颈鳞癌、鳞状非小细胞肺癌、胰腺癌
		III期 NCT04697628 innovaTV 301	复发性或转移性子宫颈癌
HER2	T-DXd(DS-8201)	II期 NCT04482309 DP-02	晚期实体瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌
		I期 NCT04585958	子宫内膜癌,T-DXd+奥拉帕利
		I/II期 NCT04644068	晚期实体瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌,AZD5305(PARPi)+T-DXd
	RC48	II期 NCT04965519	子宫颈癌、上皮性卵巢癌、子宫内膜癌、其他妇科恶性肿瘤(外阴癌、阴道癌、妇科生殖系统原发性肉瘤等)
Trop2	sacituzumab govitecan,SG (IMMU-132)	II期 NCT04251416	复发子宫内膜癌
		II期 NCT05838521	复发子宫颈癌
		II期 NCT06028932	铂耐药复发卵巢癌
		I期 NCT06040970	铂敏感复发性卵巢癌、子宫内膜癌,SG+顺铂
		II期 NCT03964727	转移性实体瘤包括子宫内膜癌
		II期 NCT05119907	局部晚期或转移性实体瘤包括子宫颈癌队列(中国入组)
	I/II期 NCT04826341	HRD阳性肿瘤:+Berzosertib(选择性ATR激酶抑制剂)	
	SKB264	I/II期 NCT04152499	晚期实体瘤包括上皮性卵巢癌、子宫内膜癌(中国入组)
mesothelin	anatumab ravtansine	II期 NCT03587311	难治性卵巢癌:+贝伐vs.紫杉醇+贝伐
B7-H4	XMT-1660	I期 NCT05377996	晚期实体瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌
	AZD8205	I/II期 NCT05123482	晚期实体瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌
	SGN-B7H4V	I期 NCT05194072	晚期实体瘤包括卵巢癌、子宫内膜癌
CDH6	raludotatug deruxtecan (R-DXd, DS-6000)	I期 NCT04707248	卵巢癌

7 ADG 药物在妇科肿瘤中的临床应用

7.1 在卵巢癌的临床应用证据及推荐 目前卵巢癌获批适应证的药物是MIRV。基于SORAYA研究结果,2022年FDA批准接受过1~3次系统性治疗的FR α 强阳性、铂耐药的卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者使用MIRV,对患者此前是否用过贝伐单抗、PARP抑制剂等无严格限制^[21-22]。根据ASCO及MIRASOL试验证据,2023年NCCN推荐MIRV/贝伐单抗用于FR α 强阳性的铂耐药复发卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者^[23-25],2024年NCCN增加MIRV用于铂敏感复发卵巢癌的推荐。2023年底*N Engl J Med*报道,MIRV在FR α 阳性的铂耐药复发卵巢癌患者中的中位无进展生存期,缓解率及总生存期均优于传统化疗方案^[26]。MIRV在卵巢癌中的联合用药、新辅助化疗及在铂敏感复发FR α 高表达卵巢癌中的作用正在研究中^[27-29]。

FDA同时批准使用VENTANA FOLR1(FOLR1-2.1) RxDx作为使用MIRV伴随诊断试剂盒,通过免疫组化方法筛选FR α 高表达的卵巢癌患者,当 $\geq 75\%$ 的肿瘤细胞染色强度(+++)时,判定患者适合使用MIRV治疗^[30]。MIRV的说明书推荐MIRV的剂量为6mg \times AIBW[AIBW:调整后理想体重(kg),AIBW=理想体重(kg)+0.4 \times (实际体重(kg)-理想体重(kg)),理想体重(kg)=0.9 \times 身高(cm)-92,每3周为1个疗程^[23]。若患者不能耐受该剂量,可按不良反应级别减量或停药,每次减量1mg/AIBW(kg),不能耐受4mg/AIBW(kg)剂量者需永久停药。MIRV不可溶于生理盐水,仅能用5%葡萄糖注射液,将MIRV稀释为1~2g/L静脉使用。初始输注速度为1mg/min,若30min后耐受良好可提高为3mg/min,隔30min后仍耐受良好,可提升为最高5mg/min。

为降低不良反应,用药前建议进行预处理:至少提前30min使用皮质类固醇类药物、抗组胺药物、退热药物;根据需要使用止吐药物。此外,眼毒性反应发生率达60%,可表现为视物模糊、眼痛、畏光、视野改变等症状,需加强监测和预防。在使用MIRV的前8个周期内,每隔1周期,给药前需常规做视力和裂隙灯检查以评估眼毒性。推荐常规使用类固醇滴眼液和润滑滴眼液进行眼毒性预防,从给药周期前1d起,至第4天,每眼使用1滴类固醇滴眼液,每天6次;给药周期的第5~8天,每眼使用1滴类固醇滴眼液,每天4次。同时,用药期间建议每天至少使用4次润滑眼药水(类固醇滴眼液后至少间隔10min使用)。除眼毒性外,用药期间还需警惕间质性肺炎、周围神经病变等。

靶向HER2的T-DXd和RC48临床试验见上述DESTINY-PanTumor02(DPT-02,NCT04482309)和PRaG3.0(NCT05115500)及RC48-C018(NCT04965519)研究。

推荐意见:(1)MIRV可用于既往接受过1~3次系统性治疗的FR α 强阳性、铂耐药的卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗(1级推荐)。(2)MIRV/贝伐单抗可用于表达FR α 的铂耐药的卵巢上皮性癌、输卵管癌或

原发性腹膜癌患者的治疗(2A级推荐)。(3)MIRV/贝伐单抗可用于表达FR α 的铂敏感的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗(2B级推荐)。(4)T-DXd可用于HER2阳性(IHC 3+ or 2+)铂耐药的卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗(IHC 3+为2A级推荐,IHC 2+为2B级推荐)。(5)RC48可用于HER2表达(IHC 1+, 2+, 3+)/复发卵巢上皮性癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗(2B级推荐)。

7.2 在宫颈癌的临床应用证据及推荐 TV是全球首个获批用于治疗复发或转移性宫颈癌的ADC药物。最初的I/II期innovaTV 201研究确定推荐剂量为每3周2.0mg/kg^[31]。研究显示,该药在宫颈癌中ORR为26.5%;其中鳞癌29%;腺癌16%,中位无进展生存期(PFS)为4.2个月,6个月PFS率为29%^[32]。

innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 II期研究中纳入全球多中心既往接受过 ≤ 2 次全身化疗在治疗期间进展或之后复发或转移性宫颈癌(包括鳞癌、腺癌或腺鳞癌)患者,入组患者无需测定TF的表达水平^[33]。ORR为24%,疾病控制率(DCR)72%,79%患者靶病灶较基线减小。中位DOR为8.3个月,中位缓解时间(TTR)1.4个月,中位PFS 4.2个月,中位OS 12.1个月。该研究纳入了传统上难治的腺癌和腺鳞癌患者,ORR与总体人群一致。

基于上述研究结果,2021年9月20日FDA加速批准TV用于复发性或转移性宫颈癌患者。2022年NCCN指南首次推荐TV用于 ≥ 2 线复发/转移性宫颈癌的治疗,2023年起NCCN指南更新为 ≥ 2 线复发/转移性宫颈癌患者的“首选”推荐之一。

亚洲人群数据可见于在日本进行的innovaTV 206 I/II期研究。ORR为29.4%,DCR为70.6%,中位PFS为3.1个月, ≥ 6 个月PFS率为26.1%,中位OS为11.4个月, ≥ 6 个月和 ≥ 12 个月OS率分别为81.6%和25.7%,该结果与欧美人群相似。

评估TV联合PD-1抑制剂或铂类或贝伐单抗用于1线(1L)或2线/3线(2L/3L)复发性或转移性宫颈癌的innovaTV 205/ENGOT Cx8/GOG-3024研究正在进行中,2022年ASCO报告的中期研究结果为1L TV+帕博利珠单抗(pembro)队列ORR为41%,中位反应时间为1.4个月,中位PFS为5.3个月。1L TV+卡铂队列ORR为55%,中位反应时间为1.4个月,中位PFS为6.9个月,OS数据尚未成熟。2L/3L TV+帕博利珠单抗队列ORR为38%,中位反应时间为1.4个月,中位PFS为5.6个月,中位OS为15.3个月^[34]。innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057研究(NCT 04697628)是一项全球性III期研究,比较TV与研究选择的化疗方案在2L或3L复发或转移性宫颈癌(r/mCC)患者中的疗效。2023年ESMO会议报告了研究结果^[35]:与化疗组相比,TV组的死亡风险降低了30%,mOS显著延长(11.5个月 vs. 9.5个月)。TV组的PFS明显优于化疗组(HR 0.67, $P < 0.0001$)。TV组

和化疗组的 ORR 分别为 17.8% 和 5.2% (OR 4.0, $P < 0.0001$)。该研究显示 TV 在 2L/3L 复发/转移性子宫颈癌患者中显示出在 OS、PFS 和 ORR 上显著的有统计学和临床意义的改善,且安全性可控,耐受良好。

T-DXd 在泛癌种中的临床研究 DESTINY-PanTumor 结果显示:不同 HER2 阳性的晚期实体肿瘤包括子宫颈癌患者可从 T-DXd 治疗中获益。入组一线治疗后复发子宫颈癌队列患者接受 T-DXd 5.4mg/kg 每 3 周 1 次, ORR 为 50.0%, mPFS 分别为 7.0 个月, mOS 分别为 13.6 个月;而在 IHC 3+ 表达亚组中,临床疗效更为突出, ORR 高达 75.0%^[13]。2024 NCCN 推荐在 HER2 免疫组化检测 2+ 或 3+ 的 2 线或后线复发子宫颈癌患者系统治疗中选用 T-DXd。

靶向 HER2 的药物还有国产的维迪西妥单抗 (RC48), 针对子宫颈癌的 II 期临床研究结果详见前文 6.1 部分。

SG 是一种靶向 Trop-2 (在子宫颈癌中表达的表皮抗原) 的新型抗体药物偶联物, 携带有效载荷拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38 (伊立替康的活性代谢物)。SG 已在美国、欧洲和中国获批用于二线及后线的转移性三阴性乳腺癌患者 (mTNBC), 在美国和欧洲用于 HR+/HER2- 的转移性乳腺癌患者, 在美国用于二线转移性尿路上皮癌患者。2024 SGO 报道了该药治疗中国复发/转移性子宫颈癌患者 II 期 EVER-132-003 研究的中期结果^[36]: 18 例患者中, 完全缓解 (CR) 0 例, 部分缓解 (PR) 9 例, ORR 50%, 中位 DCR 9.2 个月, 中位 PFS 8.1 个月。

9MW2821 是全球首个公布子宫颈癌初步临床数据的靶向 Nectin-4 的 ADC 药物。2024 SGO 报道单药在含铂化疗±贝伐珠单抗期间或之后进展的复发性/转移性子宫颈癌患者中 ORR 为 40.54%, DCR 为 89.19%^[36]。

推荐意见: (1) TV 可用于 2 线或 3 线复发、转移性子宫颈癌、腺癌或腺鳞癌患者的治疗 (1 级推荐)。(2) T-DXd 可用于 HER2 阳性 (IHC 3+ 或 2+) 的 2 线或 3 线复发转移性子宫颈癌患者的治疗 (IHC 3+ 为 2A 级推荐, IHC 2+ 为 2B 级推荐)。(3) RC48 可用于 HER2 表达 (IHC 1+, 2+, 3+) 转移性子宫颈癌患者的治疗 (2B 级推荐)。(4) SG 是 Trop2 阳性多线复发、转移性子宫颈癌患者可选择的药物之一 (3 级推荐)。

7.3 在子宫肿瘤的临床应用证据及推荐 T-DXd 在泛癌种中的临床研究 DESTINY-PanTumor 结果显示: T-DXd 在 HER2 表达阳性的子宫内膜癌 ORR 为 57.5%, 而在 IHC 3+ 表达亚组中, 临床疗效更为突出, ORR 可达到 84.6%^[37]。2024 NCCN 推荐在 HER2 免疫组化检测 2+ 或 3+ 的复发子宫内膜癌患者系统治疗中选用 T-DXd^[38]。

STATICE 试验是针对晚期或复发性子宫癌肉瘤 (UCS) 患者的单臂研究, 结果显示 HER2 高表达 (2+/3+) 患者的缓解率为 55%, PFS 为 6.2 个月, HER2 低表达 (1+) 患者 ORR 为 70%, PFS 为 6.7 个月^[39]。该研究表明, T-DXd 用于复发性子宫癌肉瘤疾病控制率良好, 其或将成为既往经标准治疗获益不佳的泛癌种人群的新型治疗选择。

DB-1303 是靶向 HER2 的药物, 在 HER2 阳性和 HER2 低水平肿瘤模型中均显示出良好的抗肿瘤活性和安全性^[40]。目前, 正在进行的 DB-1303-O-1001 临床试验 (NCT05150691), 初步研究结果显示: 在子宫内膜癌患者中 ORR 达到 58.8%, 7mg/kg 和 8mg/kg 剂量组患者的 ORR 分别为 50.0% 和 61.5%, DCR 达到 94.1%^[41]。靶向 HER2 的 ADC 药物还有恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)、SYD985, 在子宫肿瘤中的研究也正在进行中。

靶向 Trop-2 的抗体偶联药物戈沙妥珠单抗的研究 (NCT01631552) 入组了 18 例先前至少接受 1 次系统含铂化疗的转移性子宫颈癌患者, SG 给药方案为: 10mg/kg, 静脉滴注 (第 1、8 天, 21d 为 1 个周期)。ORR 为 22.2%, 中位 PFS 为 3.2 个月, 中位 OS 为 11.9 个月。最大耐受剂量确定为 12mg/kg, 10mg/kg 剂量达到最大疗效和安全性^[42]。

新型靶向 FR α 的 ADC 药物 luvelta, 在复发/进展性上皮性子宫颈癌 (EEC) 中显示临床活性^[43]。剂量为 5.2mg/kg, q3w (先前盆腔照射的患者, 剂量改为 4.3mg/kg, q3w), 2023 ESMO 公布的 STRO-002-GM1 研究中, luvelta 治疗 FolR α 表达的子宫内膜癌, 在低表达和高表达组均显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性, 尤其是 FolR α $\geq 25\%$ 人群治疗后的 PR 达 25%, DCR 达 87.5%。

推荐意见: (1) T-DXd 可用于 HER2 阳性 (IHC 3+ 或 2+) 的复发子宫内膜癌患者的治疗 (IHC 3+ 为 2A 级推荐, IHC 2+ 为 2B 级推荐)。(2) T-DXd 可用于晚期或复发性子宫癌肉瘤, HER2 表达至少 1+ 且既往接受过标准治疗效果不佳患者的治疗 (2B 级推荐)。(3) RC48 可用于 HER2 表达 (IHC 1+, 2+, 3+) 复发、转移性子宫颈癌患者的治疗 (2B 级推荐)。(4) SG 是 Trop2 阳性多线复发、转移性子宫颈癌患者可选择的药物之一 (3 级推荐)。

8 ADC 药物不良反应及管理

ADC 药物高效靶向抗肿瘤作用降低了传统化疗的不良不良反应。然而在使用过程中仍存在脱靶毒性、靶标毒性和其他难以预知的不良不良反应^[44]。

8.1 血液学不良反应

8.1.1 中性粒细胞减少症 是 ADC 药物常见的不良反应之一。T-DXd 治疗患者中 ≥ 3 级中性粒细胞减少症发生率可达 21%^[45]。 ≥ 3 级中性粒细胞减少症患者应适当减量 (第 1 次减少初始剂量的 25%, 第 2 次减少初始剂量的 50%, 第 3 次终止治疗) 或暂停给药, 直至恢复至中性粒细胞减少 ≤ 2 级; 出现 3 级发热性中性粒细胞减少症 ($\geq 38.5^\circ\text{C}$) 的患者, 应暂停给药, 如停药 3 周以上则终止治疗。用药前对于发热性中性粒细胞减少症高风险或合并其他危险因素的患者, 可给予粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 预防治疗。中性粒细胞绝对计数 $< 0.1 \times 10^9/\text{L}$ 预期将持续 1 周以上时, 可给予预防性抗生素治疗, 并进行相应感染指标监测。

8.1.2 贫血 应根据临床症状、恶性肿瘤病程、治疗反应、共病状态或潜在病因以及患者意愿来衡量输血的获益与风险以选择恰当的治疗,必要时给予促红细胞生成药物或红细胞输注等。

8.1.3 血小板减少症 为接受T-DM1治疗患者中最常见的药物不良反应,其发生率及严重程度在亚裔患者中更高,可能是由DM1或其代谢物lys-SMCC-DM1引起^[46]。治疗期间若患者出现2级或3级血小板减少症,建议暂停用药,直至恢复至≤1级。若初治患者因2~3级血小板减少症导致两次延迟治疗,则应考虑ADC减量。若出现4级血小板减少症即需减量。如晚期肿瘤患者出现3/4级血小板减少症,并且在42d内未恢复至≤1级,应考虑停止ADC药物治疗^[47]。有指征时(如血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 合并发热时)输注血小板以及采取促血小板生成治疗,及时请血液专科医师会诊,给予相应检测和处理方案。

8.2 神经系统不良反应 多见于以MMAE为载药的ADC药物中,周围神经对ADC的非特异性摄取和MMAE的释放引起对微管依赖性轴突运输的抑制导致神经退行性变等主要表现为感觉神经损伤,如各种感觉减退、感觉过敏等,严重者可能出现无法行走直至卧床不起等重度依赖状态。针对周围神经病变可给予各种B族维生素营养神经治疗;神经痛可选择加巴喷丁、普瑞巴林、阿米替林、文拉法辛或度洛西汀等对症治疗。当患者出现2级及以上周围神经病变,尤其是周围运动神经病变时,建议完善肌电图检查。如结果提示免疫相关的神经损伤可考虑糖皮质激素、丙种球蛋白或免疫抑制剂治疗。对于无法耐受的神经病变和(或)功能损害,可考虑剂量延迟、减量、转换方案或终止ADC治疗。

8.3 肝不良反应 T-DM1治疗与丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆红素升高风险增加有关。如血清转氨酶水平升高超过3倍、总胆红素升高超过2倍,应及时停药。T-DM1治疗中有观察到出现肝脏结节再生性增生的患者,这种罕见病变仅可通过组织病理学确诊。当出现门脉高压临床症状和(或)CT显示肝硬化样改变,但转氨酶正常且无其他肝硬化征象时,所有患者均应考虑肝脏结节再生性增生的可能性。

8.4 肺不良反应 主要表现为间质性肺病(ILD)或肺炎。轻症ILD时无明显的临床特征,病情发展,患者可能会出现呼吸困难、干咳、乏力、发热、皮疹等全身症状。双肺底湿啰音为典型体征,全血细胞检查可提示嗜酸性粒细胞增多;X线检查最常见的特征为网状阴影,也可见结节状或混合状。高分辨率CT典型改变主要累及胸膜下和基底膜,表现为网状、蜂窝状伴或不伴牵拉性支气管扩张。在抗HER-2的ADC中,T-DXd的ILD相关死亡率为1.7%~2.2%,其他HER-2 ADC的ILD相关死亡率为0.1%~0.6%,建议有肺疾病既往史的患者谨慎使用T-DXd或T-

DM1^[48-49]。若开始治疗,需密切关注肺部病变的征象,以早期发现和避免重度ILD或非感染性肺炎。建议每4~6周监测并及时评估体征和新发或恶化的呼吸道症状。治疗期间,一旦疑诊ILD或非感染性肺炎,应暂停治疗并考虑立即使用皮质类固醇治疗。确诊后,应根据ILD或非感染性肺炎严重程度来调整剂量。

8.5 消化道不良反应 多数为轻度消化道反应,若发生严重消化道反应需要密切关注并予积极处理。在DESTINY-04试验中,建议所有接受T-DXd治疗的患者采用2~3种药物预防性止吐方案[5-羟色胺3受体拮抗剂和地塞米松和(或)神经激肽1拮抗剂]。

8.6 心脏不良反应 是抗HER-2药物常见的不良反应。由于心肌细胞上表达的HER-2受体调节细胞生长、体内平衡和氧化应激,抗HER-2药物可能会导致不可逆和可逆的心脏损伤,包括Q-T间期延长、心律失常、心肌缺血、高血压、左心室功能不全和心力衰竭,通常表现为左心室射血分数(LVEF)下降^[50]。在DESTINY-04试验中,T-DXd组11.9%的患者LVEF较基线降低10%~19%,1.5%的患者LVEF较基线降低超过20%。在应用T-DXd之前,应对患者全面评估,包括个人史和家族史,规范治疗合并的基础心血管疾病,测定肌钙蛋白和B型利钠肽,记录基础心电图和超声心动图^[51]。治疗期间应动态定期复查心电图和心脏超声,监测心功能指标,客观评价心脏功能及相关心脏不良反应事件的发生风险。降压药物首选血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和 β 受体阻滞剂。对于无症状性心功能不全的患者,服用上述药物基础治疗的同时继续ADC药物治疗并加强LVEF监测频率(如每4周1次),如LVEF绝对值 $< 50%$ (下降 $\geq 16%$)或在正常范围但治疗过程中LVEF下降幅度 $\geq 10%$,应暂停ADC药物治疗。并于3~4周内复查LVEF,LVEF恢复正常后再进行治疗。如LVEF降低不可恢复或严重降低,或发生有症状的充血性心力衰竭应永久停药。

8.7 眼部不良反应 常发生于 ≥ 2 个治疗周期后,包括眼表毒性和眼内毒性,包括角膜炎、干眼症、角膜小囊或沉积物、结膜炎等。最常见症状为视力模糊,其次为视力下降和复视。TV治疗的患者中眼部不良事件多见结膜炎和干眼症,发生率为23~26%,少见的3级以上不良事件中包括溃疡性角膜炎,发生率2%。T-DM1和T-DXd研究也有干眼症的报告,发生率分别为4%和11%。裂隙灯检查为诊断与评估的常规手段。1级不良事件可应用无防腐剂的人工泪液,同时继续原剂量治疗^[52];2~3级不良事件需暂停ADC治疗。可使用自体血清滴眼液,缓解后降级1个剂量水平的ADC继续治疗;4级不良事件应停药。应避免使用类固醇类药物治疗。当症状恶化或出现2级以上不良事件时,应请眼科会诊。

8.8 输注相关反应 发生率较低,且大部分为轻症。常见症状包括潮红、寒战、发热、恶心、呕吐、疼痛、头痛、眩晕、

皮疹、乏力、呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛及心动过速等。严重输液反应症状则包括呼吸窘迫、室上性快速性心律失常和荨麻疹等。对于高风险的患者,可预先使用皮质类固醇激素、对乙酰氨基酚和(或)苯海拉明,以最大程度地减少输液反应风险。发生输液反应的患者,应立即中断ADC输注,并给予类固醇激素或抗组胺药对症治疗。发生严重输液反应建议永久停药。

9 结语

ADC 作为一类抗癌新药在晚期和复发性妇科恶性肿瘤治疗中显示出巨大的潜力,除全球已获批的用于治疗子宫颈癌的TV 和治疗卵巢癌的MIRV 和实体瘤的T-DXd 以外,尚有大量ADC类药物及联合化疗、免疫治疗、抗血管生成药物的临床研究正在进行中。该类药物有望成为改善复发、晚期妇科恶性肿瘤患者预后的重要手段。目前TV 和MIRV 尚未在国内上市,T-DXd,RC48 和SG 已在国内上市,但其适应证未包含妇科肿瘤。期待这些药物尽快在国内上市或开展更多和妇科肿瘤相关的临床试验,得以获批用于妇科肿瘤患者。该类药物在国内、特别是妇科肿瘤应用时间短,需谨慎对其适应证及药物相关不良反应进行全面评估和科学处理,才能有助于保证患者的肿瘤治疗效果和生存质量。

编写本指南旨在推动ADC药物在我国妇科肿瘤临床治疗中的规范应用,以期患者从该类药物中获得更充分的益处。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

专家委员会:林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);刘开江(上海交通大学附属仁济医院);田小飞(陕西省肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

主编:张丙忠(中山大学孙逸仙纪念医院);周晖(中山大学孙逸仙纪念医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院)

副主编:何善阳(广东省人民医院);李俊东(中山大学肿瘤防治中心);杨琳琳(云南省肿瘤医院)

编委(按姓氏汉语拼音排序):何勉(中山大学附属第一医院);贺红英(广西柳州市柳铁中心医院);黄舒婷(广东省人民医院);林少丹(中山大学孙逸仙纪念医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);罗喜平(广东省妇幼保健院);饶群仙(中山大学孙逸仙纪念医院);申复进(武汉大学人民医院);魏薇(中山大学肿瘤防治中心);徐国才(中山大学孙逸仙纪念医院);徐沁(福建省肿瘤医院);尧良清(广州市妇儿医院);殷霞(上海交通大学医学院附属仁济医院);曾定元(柳州市妇幼保健院);郑敏(中山大学肿瘤防治中心);张宇(中山大学附属第三医院);赵丹(中国医学科学院

肿瘤医院)

参考文献

- [1] Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(6): 473-480.
- [2] Mathe G, Tranba LOC, Bernard J. Effect on mouse leukemia 1210 of a combination by diazo-reaction of amethopterin and gamma-globulins from hamsters inoculated with such leukemia by heterografts [J]. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1958, 246(10):1626-1628.
- [3] Jones PT, Dear PH, Foote J, et al. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse [J]. *Nature*, 1986, 321(6069): 522-525.
- [4] García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Trastuzumab Emtansine: Mechanisms of Action and Resistance, Clinical Progress, and Beyond [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 130-146.
- [5] Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, et al. Antibody-drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2): 165-182.
- [6] Jin Y, Schladetsch MA, Huang X, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107917.
- [7] FDA. FDA grants accelerated approval to tisotumab vedotin-tftv for recurrent or metastatic cervical cancer [EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tisotumab-vedotin-tftv-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer>. [2024-04-24].
- [8] de Bono JS, Harris JR, Burm SM, et al. Systematic study of tissue factor expression in solid tumors [J]. *Cancer reports*, 2023, 6(2): e1699.
- [9] FDA. FDA lable: tivdak [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761208Orig1s000lbletd.pdf. [2024-04-24].
- [10] FDA. FDA grants accelerated approval to mirvetuximab soravtansine-gynx for FRα positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer [EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-mirvetuximab-soravtansine-gynx-fra-positive-platinum-resistant>. [2024-04-24].
- [11] Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3): 619-626.
- [12] O'Malley DM, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 379-385.
- [13] Meric-Bernstam F, Makker V. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-ex-

- pressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (17_suppl) : LBA3000-LBA3000.
- [14] Meric-Bernstam F, Makker V. LBA34 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for pretreated patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: Primary analysis from the DESTINY-PanTumor02 (DP-02) study [J]. *Annals Oncology*, 2023, 34: S1273-S1274.
- [15] 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.
- [16] Xu M, Chen R. 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-e14614.
- [17] Lingying W, Guiling L. 342 Evaluation of the effectiveness and safety of disitamab vedotin for HER2-expressing recurrent cervical cancer after progression on platinum-based treatment—a single-arm, multicenter, open-label, phase II clinical study [J]. *Int J Gynecologic Cancer*, 2024, 34 (Suppl 1) : A6.
- [18] Oaknin A, Fariñas-Madrid L. Luveltamab tazevibulin (STRO-002), an anti-folate receptor alpha (FolR α) antibody drug conjugate (ADC), safety and efficacy in a broad distribution of FolR α expression in patients with recurrent epithelial ovarian cancer (OC): Update of STRO-002-GM1 phase 1 dose expansion cohort [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (16_suppl) : 5508-5508.
- [19] Pothuri B, Naumann RW. 741MO 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]. *Annals Oncology*, 2023, 34: 458.
- [20] Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Solid Tumor. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05119907?cond=Sacituzumab%20govitecan&rank=10>.
- [21] Matulonis UA, 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.
- [22] FDA. FDA report [EB/OL]. <https://fda.report/DailyMed/00c424b5-6ccd-48ab-9e88-1986451120e2>. [2024-04-24].
- [23] FDA. FDA official website (Highlights of elahere prescribing information) [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2022/761310s000lbl.pdf. [2024-04-24].
- [24] Moore KN, Van Gorp T. MIRASOL (GOG 3045/ENGOT OV-55) : a randomized, open-label, phase III study of mirvetuximab soravtansine versus investigator's choice of chemotherapy in advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate-alpha (FR α) expression [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15_suppl) : TPS6103-TPS6103.
- [25] O'Malley DMMLP, Gilbert L. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer: Maturing safety and activity profile from the FORWARD II phase 1b study [J]. *Am Society Clin Oncol*, 2018, 35, : 698.
- [26] Moore KN, Angelegues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (23) : 2162-2174.
- [27] O'Malley DM, Myers TKN. GLORIOSA: A randomized, open-label, phase 3 study of mirvetuximab soravtansine with bevacizumab vs. bevacizumab as maintenance in platinum-sensitive ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (16_suppl) : TPS5622-TPS5622.
- [28] FDA. Study of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine in First-Line Treatment of Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [EB/OL]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04606914?cond=Mirvetuximab+Soravtansine&draw=2&rank=2>. [2024-04-24].
- [29] FDA. An Evaluation of Maintenance Therapy Combination Mirvetuximab Soravtansine and Olaparib [EB/OL]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05887609?cond=Mirvetuximab+Soravtansine&draw=2&rank=7>. [2024-04-24].
- [30] FDA. FDA official website (VENTANA FOLR1 (FOLR-2. 1) Rx/Dx Assay - P220006) [EB/OL]. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/ventana-folr1-folr-21-rxdx-assay-p220006>. [2024-04-24].
- [31] de Bono JS, Concin N, Hong DS, et al. tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201) : a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (3) : 383-393.
- [32] Hong DS, 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.
- [33] Coleman RL, 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.
- [34] Lorusso D, Vergote I. Tisotumab vedotin (TV) + pembrolizumab (pembro) in first-line (1L) recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC) : Interim results of ENGOT Cx8/GOG 3024/innovaTV 205 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (16_suppl) : 5507-5507.
- [35] Vergote IB, Gonzalez MA. 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]. *Annals Oncol*, 2023, 34: S1276-S1277.
- [36] SGO. Sacituzumab govitecan for Chinese patients with recurrent/metastatic cervical cancer; interim analysis of the phase II basket study EVER-132-003, Efficacy and safety of 9MW2821, an antibody-drug conjugate targeting Nectin-4 monotherapy, in patients with recurrent or metastatic cervical cancer; a multicenter, open-label, phase I/II study [EB/OL]. <https://clin.larvol.com/conference/abstract/SGO%202024>. [2024-04-24].
- [37] 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.
- [38] 谢玲玲, 林仲秋. 《2024 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1122-1127.
- [39] Hasegawa K, Nishikawa T, Hirakawa A, et al. 813P efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing uterine carcinosarcoma (STATICE trial, NCCH1615); a multicenter, phase II clinical trial [J]. *Annals Oncol*, 2021, 32: S767.
- [40] FDA. DualityBio Announces DB-1303 Granted Fast Track Designation by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) for the Treatment of Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Carcinoma with HER2 Overexpression. 20 Jan, 2023, [EB/OL] <https://www.prnewswire.com/news-releases/dualitybio-announces-db-1303-granted-fast-track-designation-by-the-us-food-and-drug-administration-fda-for-the-treatment-of-advanced-recurrent-or-metastatic-endometrial-carcinoma-with-her2-overexpression-301726478.html>, <https://www.dualitybiologics.com/newsinfo/index/67.html>. [2024-04-24].
- [41] Moore K, Makker V. #430 DB-1303, a HER2-targeting ADC, for patients with advanced/metastatic endometrial cancer: preliminary clinical results from an ongoing phase 1/2a trial (NCT05150691) [C]. Oral Sessions, 2023.
- [42] Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, 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]. *Annals Oncology*, 2021, 32(6): 746-756.
- [43] Li X, Zhou S, Abrahams CL, et al. Discovery of STRO-002, a Novel Homogeneous ADC Targeting Folate Receptor Alpha, for the Treatment of Ovarian and Endometrial Cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(2): 155-167.
- [44] Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, et al. Optimizing the safety of antibody-drug conjugates for patients with solid tumours [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(8): 558-576.
- [45] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610-621.
- [46] Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates [J]. *MAbs*, 2016, 8(4): 659-671.
- [47] Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA [J]. *Annals Oncology*, 2015, 26(1): 113-119.
- [48] Cortés J, Kim SB. LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study [J]. *Annals Oncol*, 2021, 32: S1287-S1288.
- [49] Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 688-701.
- [50] Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy [J]. *Nat Med*, 2002, 8(5): 459-465.
- [51] 刘川, 李秀琴. 晚期/复发子宫内膜癌的免疫靶向治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1095-1098.
- [52] 李一帆, 李宁, 吴令英. 铂耐药复发卵巢上皮性癌的治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5): 503-507.

(2024-04-28收稿)