

• 综 述 •

抗体偶联药物治疗膀胱癌的研究进展

蒋 燕,张春霖 综述,苟 欣,邓远忠[△] 审校
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

[摘 要] 抗体偶联药物(ADC)是一类新型的肿瘤靶向治疗药物,同时,具有高选择性和化疗药物高活性等特点。目前,已有分别针对黏连蛋白-4、肿瘤相关钙信号传感器 2 和人表皮生长因子受体-2 的 3 种 ADC 用于晚期膀胱癌的治疗。该文就用于膀胱癌治疗的 ADC 研究进展进行了综述。

[关键词] 抗体偶联药物; 膀胱癌; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.025

中图法分类号:R737.14

文章编号:1009-5519(2023)20-3537-04

文献标识码:A

Advances in the treatment of bladder cancer with antibody-drug conjugates

JIANG Yan,ZHANG Chunlin,GOU Xin,DENG Yuanzhong[△]

(Department of Urology,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] Antibody-drug conjugates(ADCs) are a new class of tumor targeted therapy drugs with high selectivity and activity of chemotherapy drugs. Three antibody-conjugated drugs targeting Nectin-4,TROP-2 and Her2 have been used for the treatment of advanced bladder cancer. This article reviewed the advances in the treatment of bladder cancer with ADCs.

[Key words] Antibody-drug conjugates; Bladder cancer; Review

膀胱癌是泌尿系统常见恶性肿瘤之一,具有易复发、进展快等特点。全球范围内每年新增膀胱癌患者超过 50 万例,发病率位居所有恶性肿瘤第 11 位、男性恶性肿瘤第 4 位,病死率位居所有肿瘤的第 13 位、男性恶性肿瘤第 9 位。在我国,膀胱癌是泌尿生殖系统发病率最高的恶性肿瘤,近年来,呈逐年上升趋势^[1-2]。其中 25% 的患者就诊时已发生肌层浸润或远处转移。手术联合放化疗及靶向免疫治疗是目前膀胱癌主流的治疗方案,但现有的药物治疗多存在反应率较低及耐药问题,导致患者获益有限^[3]。根治性膀胱全切术后 5 年仍有 40% 左右的患者会出现局部复发或远处转移,总生存期(OS)仅为 14~15 个月^[4]。此外,膀胱癌作为高度异质性的疾病,不同患者可呈现出不同的肿瘤特性,从而对相同的治疗方法表现出不同的反应特征。随着基因组和蛋白组学的不断发展,癌症精准医疗进入快速发展阶段,近年来,不断有靶向肿瘤特异性蛋白的精准治疗手段问世,并逐渐用于临床治疗^[5]。

抗体偶联药物(ADC)是一种利用单克隆抗体的特异性,通过识别癌细胞靶抗原,传递细胞毒性药物的新型治疗手段^[6]。其不仅可实现药物精准传递,将

正常组织的毒性最小化,而且可扩大治疗窗口,增强药代动力学和药效学特性^[7-8]。ADC 的研究可追溯至 20 世纪 90 年代,TRAIL 等^[9]发现,单克隆抗体 BR96 和阿霉素的偶联物(BR96-DOX)可引起无胸腺小鼠皮下生长的异种移植人肺癌、乳腺癌和结肠癌的完全消退和治愈。ADC 进入循环后,其抗体部分将与相应的肿瘤细胞膜上的抗原结合并导致 ADC 和抗原复合物内化。内化后溶酶体介导 ADC 和抗原复合物降解,抗体连接的细胞毒性药物被释放至靶标,引起 DNA 链断裂或微管破坏,最终导致细胞凋亡和死亡^[7,10]。

ADC 是一种前景广阔的晚期膀胱癌治疗方法,目前,获批用于局部晚期或转移性膀胱癌的 ADC 药物有 Sacituzumab Govitecan(SG)和 Enfortumab vedotin(EV)。2023 年具有我国自主知识产权的 Disitamab Vedotin(RC48-ADC)也获批用于晚期膀胱癌的后线治疗。现针对这几种 ADC 药物在膀胱癌治疗中的现状和前景进行总结和展望如下^[8,11-12]。

1 SG

肿瘤相关钙信号传感器 2(TROP-2)又称为人滋养层细胞表面标志物,也称为肿瘤相关钙信号传感

[△] 通信作者,E-mail:dengyuanzhong123@163.com。

器,是一种在尿路上皮癌细胞表面高表达的跨膜糖蛋白,是疾病预后不良的标志物^[13-14]。SG 是由抗 Trop-2 人源化单克隆抗体与拓扑异构酶抑制剂伊立替康活性代谢物 SN-38 形成的偶联物^[15]。在一项 I/II 期临床试验中,45 例既往接受铂类和免疫检查点抑制剂治疗后进展的转移性尿路上皮癌患者在第 1、8 天接受 SG 治疗,每 21 天为 1 个周期,直至疾病进展或出现不可耐受。结果显示,客观缓解率达 28.9%,OS 为 16.8 个月。主要不良事件为 3 级以上中性粒细胞减少症、贫血、腹泻和发热性中性粒细胞减少症^[16]。这一研究结果继续推动了 TAGAWA 等^[17]进行的 TROPHY-U-01 试验的开展,其队列 1 纳入了铂类化疗和免疫检测点抑制剂后进展的局部晚期、不可切除或转移性尿路上皮癌患者,在 21 天周期的第 1、8 天接受 SG 治疗;其主要观察点为整体反应率(ORR),次要观察点为无进展生存期(PFS)、OS、缓解持续时间和安全性,中位随访时间为 9.1 个月,结果显示,ORR 为 27%,77%的患者实现了可测量的病灶缩小;中位缓解持续时间为 7.2 个月,中位 PFS、OS 分别为 5.4、10.9 个月;3 级以上治疗相关的主要不良事件有中性粒细胞减少症、贫血、腹泻和发热性中性粒细胞减少症;TROPHY-U-01 研究的其他队列也将继续揭示 SG 对接受过不同初始治疗的转移性尿路上皮癌患者的疗效和安全性,其队列 2 入组患者为铂类不耐受的转移性尿路上皮癌经过免疫检查点抑制剂治疗后进展,接受 SG 的单药治疗;队列 3 入组患者为铂类化疗进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌,未使用过免疫检查点抑制剂,接受 SG 与派姆单抗联合治疗;队列 4、5 入组患者为未经铂类化疗的局部晚期、不可切除或转移性尿路上皮癌,评估 SG 联合顺铂的疗效,其中队列 5 中的患者同时接受阿瓦鲁单抗治疗。KAPOOR 等^[18]报道了 2022 年队列 3 的中期研究结果,随访 5.8 个月 ORR 为 34%,中位 PFS 为 5.5 个月,中位 OS 未达到;63%的患者出现肿瘤缩小;最常见的不良事件是腹泻、恶心、贫血、中性粒细胞减少等。TROPICS-04 试验旨在探索 SG 在铂类和检查点抑制剂治疗后进展的转移性或局部晚期不可切除尿路上皮癌的疗效。这是一项全球、多中心、开放标签、随机对照研究,其仍在进展中。此外,PURE-01 研究发现,在肌肉浸润性膀胱癌的新辅助治疗中给予派姆单抗的单药治疗,病理完全缓解率为 42%^[19]。SG 单药或联合其他药物在肌肉浸润性膀胱癌的新辅助治疗中是否也具有相同作用?在 2021 年 ASCO GU 上 Andrea Necchi 介绍了 SURE 研究的设计,旨在评估新辅助治疗中 SG 作为单药(SURE-01)或联合派姆单

抗(SURE-02)在根治性膀胱切除术中的作用,主要观察终点为病理完全缓解率的比例,次要观察终点为评估可测量病灶的变化等^[20]。

2 EV

黏连蛋白-4 是一种跨膜黏附分子,在大多数尿路上皮癌中均有表达。EV 是一种与单甲基溴瑞他汀 E 偶联的抗黏连蛋白-4 单克隆抗体。EV-101 1 期研究中入组 155 例铂类和(或)免疫检测点抑制剂治疗后进展的转移性尿路上皮癌患者,主要观察终点为药物的安全性、耐受性和药代动力学,次要观察终点为药物的疗效,结果显示,中位反应时间为 7.4 个月,中位 OS 为 12.3 个月,PFS 为 5.4 个月^[21]。EV-201 入组条件与 1 期试验相同,结果显示,ORR 为 44%,中位反应时间为 1.8 个月,中位 DOR 为 7.6 个月,OS、PFS 分别为 11.7、5.8 个月^[22]。这些良好的数据推进了在全球范围进行 3 期研究(EV-301)。EV-301 是一项开放的随机对照研究,入组患者为铂类化疗或免疫检查点抑制剂治疗进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌。随机以 1:1 的比例分为 2 组,EV 组在每 28 天周期的第 1、8、15 天接受 EV 治疗;化疗组在每 21 天周期的第 1 天接受多西他赛或紫杉醇或长春氟宁治疗,结果显示,中位 OS 分别为 12.88、8.97 个月,中位 PFS 分别为 5.55、3.71 个月,ORR 分别为 40.6%、17.9%,EV 组患者完全缓解率为 4.9%^[23]。基于以上研究结果,EV 获美国食品药品监督管理局优先批准用于治疗铂类化疗或程序性死亡受体-1/抑制剂治疗后进展的转移性尿路上皮癌。

EV-103 是一项多队列、开放 1/2 期研究。其评估了 EV 单药或与其他抗癌药物联合作为转移性尿路上皮癌的一、二线治疗的疗效。EV-103 队列 A 入组患者为铂类不耐受的局部晚期或转移性尿路上皮癌,21 d 为 1 个周期给药,第 1、8 天接受 EV 治疗,第 1 天接受派姆单抗治疗,主要观察终点为安全性,次要观察终点为客观缓解率、疾病控制率、缓解持续时间、PFS 和 OS,随访 24.9 个月中位 PFS 为 12.3 个月,中位生存期 26.1 个月,2 年生存率为 56.3%^[24]。

EV-103 队列 H 针对拟行根治性膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫术而又无法耐受铂类新辅助化疗的肌肉浸润性膀胱癌患者 22 例,术前接受 3 个周期的 EV 新辅助治疗,主要观察终点为病理完全缓解率,次要观察终点包括病理降期率和安全性,结果显示,22 例患者中 19 例患者完成了 3 个周期的 EV 治疗,21 例患者接受了根治性膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫术,病理完全缓解率为 36.4%,病理降期率为 50.0%^[18]。

EV-103 队列 L 评估了 EV 单药用于铂类不耐受

的肌层浸润性膀胱癌患者围手术期的疗效,入组条件包括以前未接受过肌层浸润性膀胱癌治疗、体力状况评分 0~2 分、肌酐清除率大于或等于 30 mL/min、拟接受根治性膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫术等,患者接受 3 个周期的新辅助 EV 治疗后进行根治性膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫术,术后 8 周开始接受 6 个周期的 EV 治疗,主要观察终点为病理完全缓解率,次要观察终点包括无事件生存和无病生存、病理降期率、OS、安全性和耐受性^[18]。尽管含顺铂的化疗被各大指南推荐为局部晚期和转移性尿路上皮癌的一线治疗,但在实际的临床工作中有较多患者因肾功能不全等原因而无法完成。因此,迫切需要寻找既有疗效,患者又能耐受的其他一线治疗方案。作为二线和后线治疗 EV 和派姆单抗分别显示明显的生存获益。临床前研究表明, EV 可诱导免疫原性细胞死亡并增强抗肿瘤免疫力。因此, EV 联合免疫检查点抑制剂可能会有协同效应。EV-103 队列 K 旨在回答这个问题,入组患者为以前未接受过系统治疗而且铂类不耐受的局部晚期或转移性尿路上皮癌, EV 单药治疗组在每 4 周治疗周期的第 1、8 天接受 EV 治疗, EV 联合派姆单抗治疗组则在单药组的基础上每 3 周的第 1 天接受派姆单抗治疗,主要观察终点为客观缓解率,次要观察终点包括缓解持续时间和安全性。入组 149 例患者中 76 例接受了 EV 联合派姆单抗, 73 例接受了 EV 单药治疗,结果显示,接受联合治疗患者客观缓解率为 64.5%,中位缓解持续时间尚未达到, EV 单药治疗患者客观缓解率为 45.2%,中位缓解持续时间为 13.2 个月,联合治疗组中 97.1% 的患者肿瘤体积减少,尽管 OS 的数据不成熟,但从初步分析结果可见,接受联合治疗患者的中位 PFS 好于 EV 单药治疗^[18]。

3 期临床研究 EV-302 比较了 EV 联合免疫检查点抑制剂作为一线治疗与铂类化疗在局部晚期或转移性尿路上皮癌的疗效,与 EV-103 队列 K 不同, EV-302 的入组条件中包含了耐受铂类的患者,以 1:1 的比例随机接受 EV 联合派姆单抗治疗和 GC 化疗, EV 联合派姆单抗组在第 1、8 天接受 EV 治疗,第 1 天接受派姆单抗治疗; GC 化疗组在每个治疗周期第 1 天接受顺铂治疗,第 1、8 天接受吉西他滨治疗,主要观察终点为 OS 和 PFS,次要观察终点为客观缓解率、缓解持续时间和疾病控制率等,此项研究目前正在全球范围招募患者。

3 RC48-ADC

RC48-ADC 是一种针对人表皮生长因子受体-2 (HER2) 的单克隆抗体与甲基溴瑞他汀 E 偶联物。

临床前研究发现, RC48 对许多具有 HER2 表达的肿瘤细胞系和动物模型均具有很强的抗肿瘤作用。在 1 期临床试验中对 HER2 过表达[免疫组织化学(IHC) 2+或 3+]晚期膀胱癌显示出明显的抗肿瘤活性,客观缓解率为 50%,疾病控制率为 100%^[25]。基于这些发现, 2 期临床研究(RC48-C005)入组了 43 例一线治疗后进展、HER2 过表达的转移性尿路上皮癌患者,随访 20.3 个月后客观缓解率为 51.2%,疾病控制率为 90.7%,中位 PFS、生存期分别为 6.9、13.9 个月^[26]。基于以上结果, RC48-ADC 被美国食品药品监督管理局认定为突破性疗法,用于铂类化疗后进展且 HER2 过表达的 LA/转移性尿路上皮癌的二线治疗。

近期一项用于评估 RC48-ADC 在表达 HER2 的局部晚期/转移性尿路上皮癌中的疗效的研究——RC48G001(NCT04879329)正在注册,这是一项 2 期、多队列、开放标签、多中心研究,其根据 HER2 表达情况分成 2 个队列,即队列 A(IHC3+/IHC2+和原位杂交+)和队列 B(IHC2+和原位杂交-/IHC1+)。其他入组条件要求包括具有可测量病灶和 1 或 2 线接受过含铂化疗,患者将接受 RC48-ADC 或 RC48-ADC 联合派姆单抗治疗,主要观察终点为客观反应率,次要观察终点包括研究者评估的客观反应率、反应持续时间、PFS、疾病控制率、OS、安全性等,通过观察这些指标将进一步明确 RC48-ADC 的疗效,为指导临床用药提供依据。

4 小 结

近年来, ADC 为晚期膀胱癌的精准治疗提供了一种新的途径。从已获批的 SG、EV、RC48-ADC 3 种药物的各项临床试验表明, ADC 在局部晚期或转移性尿路上皮癌的后线治疗中均产生了获益,延长了患者的生存期。ADC 联合免疫治疗、ADC 在肌层浸润性膀胱癌的新辅助治疗的研究正在进行。随着 ADC 临床应用的逐渐增加,需重视药物不良事件的发现和管理。

参考文献

- [1] GRAYSON M. Bladder cancer[J]. Nature, 2017, 551(7679): S33.
- [2] BHANVADIA S K. Bladder cancer survivorship[J]. Curr Urol Rep, 2018, 19(12): 111.
- [3] DOBRUCH J, OSZCZUDLOWSKI M. Bladder cancer current challenges and future directions [J]. Medicina(Kaunas), 2021, 57(8): 749.
- [4] VON DER MAASE H, SENGELOV L, ROBERTS J T, et al. Long-term survival results of a

randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (21): 4602-4608.

[5] SIRACUSANO S, RIZZETTO R, PORCARO A B. Bladder cancer genomics[J]. *Urologia*, 2020, 87(2):49-56.

[6] BIRRER M J, MOORE K N, BETELLA I, et al. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: state of the science[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(6):538-549.

[7] HAFEEZ U, PARAKH S, GAN H K, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Molecules*, 2020, 25(20):4764.

[8] THOMAS A, TEICHER B A, HASSAN R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):e254-262.

[9] TRAIL P A, WILLNER D, LASCH S J, et al. Cure of xenografted human carcinomas by BR96-doxorubicin immunoconjugates [J]. *Science*, 1993, 261(5118):212-215.

[10] BAAH S, LAWS M, RAHMAN K M. Antibody-drug conjugates-a tutorial review [J]. *Molecules*, 2021, 26(10):2943.

[11] NAKADA T, SUGIHARA K, JIKOH T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a), for HER2 cancer therapy[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67 (3):173-185.

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

[13] GOLDENBERG D M, STEIN R, SHARKEY R M. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(48):28989-29006.

[14] FENN K M, KALINSKY K. Sacituzumab govitecan: Antibody-drug conjugate in triple-negative breast cancer and other solid tumors[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2019, 55(9):575-585.

[15] OKAJIMA D, YASUDA S, MAEJIMA T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel trop2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12):2329-2340.

[16] BARDIA A, MESSERSMITH W A, KIO E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I / II IMMU-132-01 basket trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6):746-756.

[17] TAGAWA S T, BALAR A V, PETRYLAK D P, 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.

[18] KAPOOR A, NIAZI T, NOONAN K, et al. 2022 American society of clinical oncology (ASCO) genitourinary cancers symposium: Meeting highlights [J]. *Can Urol Assoc J*, 2022, 16(4):125-131.

[19] LINCH M, LEE A J X. Positioning checkpoint blockade in urothelial cancer: PURE-01 and PEANUTS[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12):1601-1602.

[20] PADUA T C, MOSCHINI M, MARTINI A, et al. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review [J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(10):413-423.

[21] ROSENBERG J, SRIDHAR S S, 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.

[22] ROSENBERG J E, O'DONNELL P H, BALAR A V, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2592-2600.

[23] POWLES T, ROSENBERG J E, SONPAVDE G P, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12):1125-1135. (下转第 3546 页)

[31] JELINEK A, HEYDER L, DAUDE M, et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 117: 45-57.

[32] OH S J, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondrial event as an ultimate step in ferroptosis[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 414.

[33] WU T, LIANG X, LIU X, et al. Induction of ferroptosis in response to graphene quantum dots through mitochondrial oxidative stress in microglia[J]. Part Fibre Toxicol, 2020, 17(1): 30.

[34] PAUL B T, MANZ D H, TORTI F M, et al. Mitochondria and iron: Current questions[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(1): 65-79.

[35] BATTAGLIA A M, CHIRILLO R, AVERSA I, et al. Ferroptosis and cancer: Mitochondria meet the “Iron Maiden” cell death[J]. Cells, 2020, 9(6): 1505.

[36] LI N, WANG W, ZHOU H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160: 303-318.

[37] ZUO Y, XIE J, LI X, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis involved in paraquat-induced neurotoxicity of dopaminergic neurons: Implication for Neurotoxicity in PD[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9961628.

[38] YUAN H, LI X, ZHANG X, et al. Cisd1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(2): 838-844.

[39] WANG P, CUI Y, REN Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 447.

[40] GAO S, HU J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(1): 62-74.

[41] LI C, LIU J, HOU W, et al. STING1 promotes ferroptosis through MFN1/2-dependent mitochondrial fusion[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 698679.

[42] LONCKE J, KAASIK A, BEZPROZVANNY I, et al. Balancing ER-mitochondrial Ca²⁺ fluxes in health and disease[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(7): 598-612.

[43] NAKAMURA T, OGAWA M, KOJIMA K, et al. The mitochondrial Ca⁽²⁺⁾ uptake regulator, MICU1, is involved in cold stress-induced ferroptosis[J]. EMBO Rep, 2021, 22(5): e51532.

[44] TA N, QU C, WU H, et al. Mitochondrial outer membrane protein FUNDC2 promotes ferroptosis and contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(36): e2117396119.

[45] WU S, MAO C, KONDIPARTHI L, et al. A ferroptosis defense mechanism mediated by glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2 in mitochondria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(26): e2121987119.

[46] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261.

(收稿日期: 2023-03-16 修回日期: 2023-05-28)

(上接第 3540 页)

[24] GALSKEY M D, HOIMES C J, NECCHI A, et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303[J]. Future Oncol, 2021, 17(24): 3137-3150.

[25] XU Y, WANG Y, GONG J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 913-925.

[26] 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.

(收稿日期: 2023-02-14 修回日期: 2023-04-19)