



· 综述 ·

# Trastuzumab deruxtecan的临床研究进展及展望——HER2耐药患者的新希望

朱逸晖, 李 婷, 胡夕春

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 新型抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) trastuzumab deruxtecan (以下称为DS-8201a) 是人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 靶向抗体和DNA拓扑异构酶 I 抑制剂德卢替康 (deruxtecan, DXd) 的结合物。DS-8201a具有荷载新型细胞毒性药物、高药物抗体比例和较高细胞膜通透性等特征, 较传统抗HER2药物只针对HER2过表达患者相比, 对于HER2过表达或低表达的肿瘤皆可发挥作用。迄今已在乳腺癌、胃癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等多种实体瘤中开展 I~III期临床试验, 研究包括适应证、药物毒性与安全性、有效剂量的确定、与现有一线及后线多种标准化疗方案的疗效比较、单药与联合用药的疗效比较等, 均显示出良好效果, 可能为临床治疗HER2过表达或低表达肿瘤提供新的治疗方法, 使用时需监测肺部症状。概述DS-8201a的药物结构特点及相关临床研究进展。

**[关键词]** HER2; 抗体药物偶联物; 乳腺癌; 胃癌; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.08.009

中图分类号: R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)08-0754-08

**Clinical research progress and prospect of trastuzumab deruxtecan** ZHU Yihui, LI Ting, HU Xichun (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Xichun E-mail: xchu2009@hotmail.com

**[Abstract]** Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) is a novel antibody-drug conjugate (ADC) of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted antibody and DNA topoisomerase I inhibitor (deruxtecan, DXd). DS-8201a has the characteristics of loading new cytotoxic drugs, high proportion of drug antibodies and high cell membrane permeability. Compared to traditional anti-HER2 drugs only aimed at patients with overexpression of HER2, DS-8201a can also play a role in tumors with high and low expressions of HER2. So far, phase I to III clinical trials have been carried out in a variety of solid tumors, such as breast cancer, gastric cancer, colorectal cancer and non-small cell lung cancer. Studies have shown results, including indications, toxicity and safety, determination of effective dose, comparison with existing first-line and posterior-line standard chemotherapy regimens, and efficacy comparison between monotherapy and combination therapy. It may provide a new therapeutic method for clinical treatment of tumors with overexpression or low expression of HER2, and pulmonary symptoms should be monitored during use. In this review, the drug structure characteristics, related clinical research progress and prospect of DS-8201a were summarized.

**[Key words]** Human epidermal growth factor receptor 2; Antibody-drug conjugate; Breast cancer; Stomach cancer; Non-small cell lung cancer; Colorectal cancer

传统化疗是肿瘤治疗的主要方式之一<sup>[1]</sup>。虽然化疗药物主要杀伤快速分裂的肿瘤细胞, 但对正常细胞亦有影响, 通过联合应用不同作用机制的药物, 使其发挥协同抗肿瘤作用同时规避毒性重叠是传统化疗的主要策略<sup>[1-2]</sup>。化疗药物的非选择性作用和高全身毒性往往限制了其应用。

为减少不良事件的发生, 针对肿瘤细胞的靶向治疗成为抗肿瘤药物研发的方向<sup>[3-4]</sup>。筛选肿瘤细胞特异性表达的分子靶点, 并进一步开发相应的分子靶向药物可提高药物对于肿瘤细胞的选择性, 减少对于正常细胞的杀伤, 从而减轻不良反应。目前靶向治疗的主要方法包括: ① 酪氨酸

激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) ;  
② 单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) ;  
③ 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) [5]。其中, ADC是指通过用永久的或者不稳定的化学连接体将细胞毒小分子与抗体连接的一类药物 [6], 利用抗体选择性向肿瘤细胞递送细胞毒药物, 在肿瘤细胞内释放药物, 杀伤肿瘤细胞, 从而提高化疗效果并减少最大耐受剂量化疗相关的不良事件。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 靶向疗法的出现已使HER2阳性转移性乳腺癌患者的生存期明显延长, 但目前针对HER2靶向治疗无效的患者尚无更好的治疗手段 [7-10]。Trastuzumab deruxtecan (也称为DS-8201a或T-DXd, 以下使用DS-8201a) 是一种新型抗体偶联药物 [5], 临床前研究表明其对乳腺癌等多种肿瘤均展现出显著的抗肿瘤活性, 对恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 耐药的肿瘤细胞也具有抑制性 [11]。I 期临床试验中期分析显示, DS-8201a对既往接受HER2靶向治疗后耐药的患者有效 [12], 基于此项研究, 2017年8月DS-8201a被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 授予突破性疗法、快速通道和快速审批资格。DS-8201a有望为HER2耐药及HER2低表达乳腺癌患者带来获益。本文就DS-8201a的基本信息、作用机制和临床试验进展进行综述。

## 1 DS-8201a基本信息

DS-8201a是一种以HER2为靶点的新一代ADC, 由人源化抗HER2抗体、酶切肽连接体和新型DNA拓扑异构酶 I 抑制剂德卢替康 (deruxtecan, DXd) 组成。DS-8201a的抗HER2抗体成分是参照曲妥珠单抗相同的氨基酸序列生产的人单克隆IgG1 [11, 13]。DS-8201a在海外上市前的审批信息如下: 2016年12月被美国FDA授予药物快速审核资格; 2019年12月20日美国FDA加速批准DS-8201a, 用于治疗无法切除或转移性HER2阳性乳腺癌。此外DS-8201a于2020年3月在日本获批晚期乳腺癌后线治疗适应证, 5月在美国获得HER2阳性转移性胃癌和HER2阳性转移性非小细胞肺癌的突破性

治疗批复, 9月在日本获批HER2阳性转移性胃癌后线治疗适应证。

## 2 药物机制

### 2.1 药物结构设计特点

DS-8201a的药物结构有以下特点 [11, 13]:

① 荷载新型细胞毒性药物: DS-8201a使用一种新型DNA拓扑异构酶 I 抑制剂DXd, 与目前常用的抗代谢类或抑制微管蛋白形成等化疗药物机制不同。② 荷载药物活性较高: 与DNA拓扑异构酶 I 抑制剂伊立替康 (irinotecan) 的活性成分SN-38相比, DXd的活性是SN-38的10倍, 即能够以更小的剂量获得同样的疗效。③ 高水平的药物抗体比例 (drug antibody ratio, DAR): DAR是抗体所连接药物数量的平均值, 是ADC的重要属性, 如果DAR过低, 则无法产生足够的疗效。DS-8201a的DAR接近8, 是已经获批ADC的2~4倍, 有助于向靶细胞输送更多的药物。此外, 每个抗体连接的细胞毒药物数量稳定, 可表现出更佳的药代动力学特性和较低的毒性。④ 较短的药物半衰期: 在活体实验中, DXd在血液中的半衰期显著缩短, 与已经获批的ADC相比, 血液中的DXd能够更快地被排泄至体外, 快速降低DXd的血药浓度, 有助于减少不良反应的产生。⑤ 连接子和载荷的高稳定性: 基于GGFG四肽的连接子降低了DXd的疏水性, 使DXd在血液中高度稳定, 在循环中保持较低的清除率, 同样有助于减少不良反应的产生。⑥ 肿瘤特异性裂解的连接子: 基于GGFG四肽的连接子是一种酶促的多肽结构, 可以被肿瘤细胞中高表达的溶酶体蛋白酶一次性裂解, 保证化疗药物在肿瘤细胞中的精准释放, 从而降低全身毒性。⑦ 载荷的细胞膜通透性: DXd的设计使其具有很强渗透细胞膜的能力。在肿瘤细胞中释放的DXd杀伤了内吞ADC的癌细胞后, 可穿透附近肿瘤细胞的细胞膜, 杀伤靶细胞附近的其他肿瘤细胞, 这是DS-8201a具有旁观者效应的可能机制 [11]。DS-8201a的药物特性见表1。

### 2.2 临床前实验结果

HER2是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族跨膜受体的一员, 在乳腺癌、结直肠癌、胃癌、

表 1 DS-8201a的特征和性质

Tab. 1 Characteristics of DS-8201a

Item	Characteristics of DS-8201a
Other names	DS-8201, DS-8201a, Enhertu <sup>®</sup> , fam-trastuzumab deruxtecan, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, T-DXd
Classification	Anti-tumor, camptothecins, drug conjugates, immunoconjugates, monoclonal antibodies
Target	DNA topoisomerase I; HER2
Mechanism	Conjugate of HER2 targeted antibody and DNA topoisomerase I inhibitor
Administration	Intravenously guttae
Pharmacodynamics	6.4 mg/kg, every 3 weeks (for patients with HER2-positive metastatic breast cancer, the dose was 1.2 times the recommended dose), which had no clinically relevant effects on the QTc interval of patients with HER2-expressing metastatic breast cancer
Pharmacokinetics of the recommended dose for HER2-positive metastatic breast cancer (5.4 mg/kg, every 3 weeks)	C <sub>max</sub> of trastuzumab deruxtecan was 122 μg/mL, AUC after a single dose is 735 μg day/mL, t <sub>1/2</sub> ≈5.7 days, CL 0.42 L/day; C <sub>max</sub> of topoisomerase inhibitor released was 4.4 ng/mL, AUC 28 ng day/mL, t <sub>1/2</sub> ≈5.8 days, CL 19.2 L/h.
Adverse events	
The most common (≥20%)	Nausea, fatigue, vomiting, hair loss, constipation, loss of appetite, anemia, neutropenia, diarrhea, leukopenia, cough, thrombocytopenia
Occasionally	Infusion reaction, febrile neutropenia
Serious adverse events (>1%)	Interstitial lung disease, pneumonia, vomiting, nausea, cellulitis, hypokalemia, intestinal obstruction
ATC code	
WHO ATC code	L01X-X (other anti-tumor drugs)
EphMRA ATC dose	L1X9 (all other anti-tumor drugs)

AUC: Area under the curve

肺癌和卵巢癌等多种肿瘤中高表达<sup>[14-15]</sup>。10%~20%的乳腺癌患者中可有HER2的过表达[免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC) 3+或2+/原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) +]<sup>[16]</sup>, 约50%为HER2低表达(IHC 2+/FISH-或IHC 1+/FISH-)<sup>[17]</sup>。T-DM1是已获批上市的针对HER2阳性乳腺癌的ADC类药物, 但适应证不包括HER2低表达肿瘤<sup>[17]</sup>。不同水平HER2表达的小鼠移植瘤模型中, T-DM1仅对HER2高表达的乳腺癌KPL-4细胞株有效。而DS-8201a对Capan-1(HER2低表达的胰腺细胞株)、KPL-4和JIMT-1(T-DM1难治HER2阳性乳腺癌细胞系)均有效<sup>[11]</sup>。两种ADC在GCIY(一种HER2表达阴性的胃癌细胞系)中均不起作用。对照组使用与DS-8201a结构相似但DAR为3.4的ADC, 其对于所有水平的HER2表达均具有抗肿瘤活性, 但程度取决于HER2的表达, 并且DAR为3.4的ADC在HER2低表达的Capan-1细胞中的活性弱于DAR=8的DS-8201a<sup>[11]</sup>。这些结果表明, 与T-DM1和DAR为3.4的DS-8201a相比, DAR=8的DS-8201a能向肿瘤细胞输送更多药物, 因而在HER2低表

达肿瘤中具有活性。

DS-8201a释放的DXd通过细胞毒作用发挥抗肿瘤活性, 此外该细胞毒性对邻近肿瘤细胞也可发挥作用, 称之为旁观者效应<sup>[11]</sup>。基础研究结果提示, DS-8201a可望在HER2异质性肿瘤中显示出较高的疗效。临床前研究表明DXd循环半衰期短, 可以保证药物安全性<sup>[11]</sup>。从上述结果来看, DS-8201a即使在HER2表达水平较低的肿瘤中也可能有效, 可能机制是它具有高DAR和高连接物稳定性, 能够有效地传递细胞毒性载荷, 并且可通过旁观者效应综合发挥抗肿瘤作用。DS-8201a在多种来源(包括乳腺癌和胃癌)的移植瘤模型中均被证实具有抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。临床前研究数据为DS-8201a的抗肿瘤活性和良好的药代动力学和安全性提供了初步证据(表2)。

### 3 临床研究结果

#### 3.1 乳腺癌

##### 3.1.1 I期临床试验

DS8201-A-J101(NCT02564900)是一项旨在探索DS-8201a在晚期实体恶性肿瘤受试者中应用的I期、两部分、多中心、非随机、开放标签、多次给药的临床试验。研究的第一部

表2 临床试验总结: DS-8201a的相关临床研究现状

Tab. 2 Summary of clinical trials: status of related clinical trials on DS-8201a

Trails	Indications	Phase	Region	Registration number
DS8201-A-J101	Advanced HER2-expressing solid tumor	Phase I	Japan, United States	NCT02564900
DS8201-A-J102	Advanced HER2-expressing breast cancer (study on QT/QTc)	Phase I	Japan	NCT03366428
DS8201-A-U105	Advanced HER2-expressing breast cancer or urothelial carcinoma	Phase I/II	Global	NCT03523572
DESTINY-Breast01	Advanced HER2-positive breast cancer	Phase II	Global	NCT03248492
DESTINY-Breast02	Advanced HER2-positive breast cancer	Phase III	Global	NCT03523585
DESTINY-Breast03	Advanced HER2-positive breast cancer	Phase III	Global	NCT03529110
DESTINY-Breast04	Advanced HER2 low-expressing breast cancer	Phase III	Global	NCT03734029
DESTINY-Gastric01	Advanced HER2-expressing gastric cancer or gastroesophageal junction cancer	Phase II	Japan, South Korea	NCT03329690
DESTINY-Gastric02	Advanced HER2-positive gastric cancer or gastroesophageal junction cancer	Phase II	Global	NCT04014075
DESTINY-Lung01	Advanced non-small cell lung cancer with high expression or mutation of HER2	Phase II	Global	NCT03505710
DESTINY-CRC01	Advanced HER2-expressing colorectal cancer	Phase II	Global	NCT03384940
HERB	Advanced HER2-positive cholangiocarcinoma	Phase II	Japan	JMA-IIA00423
HUDSON	Advanced non-small cell lung cancer	Phase II	Global	NCT03334617
STATICE	Advanced HER2-positive cervical cancer	Phase II	Japan	UMIN000029506
JapicCTI-152978	Advanced HER2-expressing solid tumor	Phase I	Japan, United States	NCT02564900

分剂量递增部分,以0.8 mg/kg作为初始剂量进行3+3剂量爬坡,直至8.0 mg/kg均未出现剂量限制毒性(dose limited toxicity, DLT),基于安全考虑选择5.4 mg/kg或6.4 mg/kg作为Ⅱ期推荐剂量(recommended phase II dose, RP2D)。在研究第二部分,共计111例既往接受过T-DM1治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者中,使用5.4 mg/kg或6.4 mg/kg DS-8201a的客观缓解率(objective response rate, ORR)是59.5%<sup>[18]</sup>。在54例晚期/转移性HER2低表达乳腺癌标准治疗(之前接受治疗的中位线数为7.5)无效患者中,独立中心证实的ORR为37.0%(20/54; 95% CI: 24.3%~51.3%),中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为11.1个月(95% CI: 7.6个月~未达到)<sup>[19]</sup>。作为DS-8201a的首项人体研究,该研究确定5.4 mg/kg或6.4 mg/kg为RP2D,在HER2阳性乳腺癌中取得近60%的ORR结果外,同样展示出对HER2低表达乳腺癌的显著疗效,为后续的Ⅱ、Ⅲ期临床试验供了可靠的数据。

此外,还有其他关于DS8201a的Ⅰ期临床研

究正在开展,如探索DS-8201a与纳武单抗联合的临床研究DS8201-A-U105(NCT03523572)、DS-8201a对心脏QT间期影响及其代谢动力学的临床研究DS8201-A-J102(NCT03366428)<sup>[20]</sup>和探索DS-8201a药物相互作用的临床研究DS8201-A-A104(NCT03383692)<sup>[21]</sup>等。

### 3.1.2 Ⅱ期临床试验

DS8201-A-U201(DESTINY-Breast01, NCT03248492)是一项旨在研究DS-8201a在HER2阳性、不可切除和(或)转移性乳腺癌且既往接受治疗的受试者中应用的Ⅱ期、多中心、开放性临床试验。该研究分为两个阶段,第一阶段确定RP2D,第二阶段确定RP2D下的疗效。第一阶段确定5.4 mg/kg剂量作为RP2D,研究共招募184位对现有抗HER2药物(包括T-DM1)耐药的HER2阳性乳腺癌患者,治疗前中位接受过6种前期疗法。结果显示应用DS-8201a(5.4 mg/kg),中位随访时间为11.1个月,可达到60.9%的ORR和97.3%的疾病控制率(disease control rate, DCR)。患者的中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为14.8个月,中位

PFS为16.4个月<sup>[22]</sup>。该研究表明, DS-8201a在多条治疗失败的HER2阳性转移性乳腺癌患者中显示出可靠的抗肿瘤活性。这些研究结果促成了美国FDA和日本对DS-8201a的加速批准上市。

### 3.1.3 III期临床试验

DS8201-A-U301 (DESTINY-Breast02, NCT03523585) 研究是一项比较DS-8201a与研究选择治疗对既往接受过T-DM1治疗的不可切除和(或)转移性HER2阳性乳腺癌患者的疗效和安全性的多中心III期随机对照临床试验。该研究于2018年8月1日开始, 目前受试者招募中, 预计2022年2月结束。约600名受试者将随机(2:1)分配至DS-8201a组或研究者选择方案组。主要研究终点为独立中心评审的PFS。这是继刚发布的Destiny-Breast 01 II期临床研究结果后的III期临床研究, 将进一步验证T-DM1治疗后患者中DS-8201a的有效性和安全性。

DS8201-A-U302 (DESTINY-Breast03, NCT03529110) 是一项在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类药物治疗的HER2阳性、不可切除和(或)转移性乳腺癌受试者中对DS-8201a与T-DM1进行评估比较的III期、多中心、随机、开放标签、阳性对照试验。该试验是与现行标准二线治疗的头对头III期研究, 试验结果可能改变HER2阳性乳腺癌二线治疗格局, 让HER2阳性晚期乳腺癌患者从更好的ADC类药物中获益。该研究于2018年7月20日开始, 目前已停止受试者招募, 预计2022年2月结束。

DS8201-A-U303 (DESTINY-Breast04, NCT03734029) 是一项在HER2低表达的不可切除和(或)转移性乳腺癌受试者中对DS-8201a与医师选择治疗方案进行评估比较的III期、多中心、开放标签、随机对照试验, 本研究入组人群为HER2低表达乳腺癌, 定义为IHC 1+和IHC 2+/FISH-, 研究人群中也包含中国患者。该研究于2018年12月27日开始, 目前受试者招募中, 预计2023年1月结束。由于HER2低表达乳腺癌占有所有乳腺癌的50%, 若此III期确证性试验取得阳性结果, 将在HER2低表达人群中首次明确DS-8201a的疗效。

## 3.2 胃癌

### 3.2.1 I期临床试验

DS8201-A-J101 (NCT02564900) 是一项旨在探索DS-8201a在晚期实体恶性肿瘤受试者中应用的I期、两阶段、多中心、非随机、开放标签首次人体研究。本试验同时纳入了44例晚期HER2阳性胃癌或胃食管交界癌患者, 其中19例(43.2%, 95% CI: 28.3%~59.0%)对DS-8201a有明确的客观反应。研究<sup>[13]</sup>表明, DS-8201a在HER2阳性胃癌或胃食管交界处癌患者中初步显示出作用。

### 3.2.2 II期临床试验

DS8201-A-J202 (DESTINY-Gastric01, NCT03329690) 是一项DS-8201a在HER2高表达晚期胃癌或胃食管交界部腺癌受试者中进行的II期、多中心、开放性研究。该研究纳入来自日本和韩国的、先前接受过至少2种方案(包括5-FU、铂类药物、曲妥珠单抗)后疾病进展的188例患者, 随机分配至DS-8201a 6.4 mg/kg组和医师选择化疗组, 两组分别有125例和62例患者, 截至2019年11月8日, 两组分别有22%和5%的患者继续接受治疗, 中位治疗持续时间为4.6个月, 两组ORR分别为51%和14% ( $P < 0.001$ )。DS-8201a组中10例患者达到确认的完全缓解, 而化疗组(56例)无。DS-8201a组和化疗组分别有超过80%和约50%的患者肿瘤缩小, 两组的中位DOR分别为11.3个月和3.9个月, 两组的DCR分别为86%和62%, DS-8201a组和化疗组的中位总生存期(overall survival, OS)分别为12.5个月和8.4个月 ( $P=0.01$ ), 6个月和12个月OS率分别为80%和66%, 52%和29%, 中位PFS为5.6个月和3.5个月。结果进一步证实了DS-8201a在晚期HER2阳性胃癌或胃食管交界处腺癌中的疗效。

与其他三线治疗或后线治疗方案相比, DS-8201a可明显提高晚期患者的ORR(51% vs 14%)<sup>[23]</sup>, 不仅显著优于该研究中的化疗对照组, 与现今晚期胃癌的标准三线治疗手段相比, DS-8201a也表现出了优秀的疗效。在中国血管生成抑制剂阿帕替尼被批准用于胃癌三线治疗, 中位OS为6.5个月, 中位PFS为2.6个月, ORR仅

为2.8%<sup>[24]</sup>；而以纳武利尤单抗为代表的免疫检查点抑制剂于2017年获批胃癌三线治疗，其中位OS为5.3个月，ORR仅为11.2%<sup>[25]</sup>。鉴于DS-8201a在ORR和OS上优于医师选择组治疗方案，因此其在美国已被列为进展期胃癌的突破性疗法并获得孤儿药审评资格<sup>[23]</sup>。

与其他正处于研究阶段的胃癌晚期后线抗HER2治疗相比，DS-8201a也显示出优势。另一种ADC药物RC48治疗HER2高表达的局部晚期或转移性胃癌Ⅱ期多中心临床研究（CTR20180844）结果公布于2020年美国临床肿瘤协会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会，研究共入组127例既往接受过2线及以上化疗的HER2高表达（包括IHC 3+、IHC 2+/FISH+及IHC 2+/FISH-患者）晚期胃癌（包括胃食管结合部腺癌）患者，RC48治疗组患者的ORR为23.6%，PFS为4.1个月，OS为7.5个月<sup>[26]</sup>。另一项评估HER2靶向抗体margetuximab联合帕博利珠单抗治疗HER2阳性晚期胃食管腺癌患者疗效和安全性的Ⅱ期研究（CP-MGAH22-0, NCT02689284）结果表明，margetuximab（15 mg/kg，每3周1次）治疗的92例患者中，ORR为18%，DCR为53%，PFS为2.7个月，OS为12.5个月<sup>[27]</sup>。

### 3.3 非小细胞肺癌

#### 3.3.1 I期临床试验

DS8201-A-J101（NCT02564900）是一项旨在探索DS-8201a在晚期实体恶性肿瘤中应用的I期、两阶段、多中心、非随机的首次人体研究，共纳入18例非小细胞肺癌患者。结果表明在HER2阳性或HER2基因突变型非小细胞肺癌亚组中，ORR为55.6%（10/18），中位DOR为10.7（95% CI：6.9~11.5）个月。共有50.0%（9/18）的非小细胞肺癌患者发生PFS事件，中位PFS为11.3（95% CI：7.2~14.3）个月。存在HER2基因突变的非小细胞肺癌患者中，确认的ORR为72.7%（8/11），中位DOR为9.9（95% CI：6.9~11.5）个月，DCR为90.9%（10/11），中位PFS为11.3（95% CI：8.1~14.3）个月<sup>[28]</sup>。

#### 3.3.2 II期临床试验

DS8201-A-U204（DESTINY-Lung01, NCT03505710）是一项研究DS-8201a用于治疗HER2高表达或突变、不可切除和（或）转移性非小细胞肺癌疗效的Ⅱ期、多中心、2队列研究。2020年ASCO年会公布的结果显示HER2基因突变的非小细胞肺癌患者对DS-8201a的治疗反应显著，ORR为61.9%（95% CI：45.6%~76.4%），中位PFS为14个月。

HUDSON Study（NCT03334617）是一项有关新抗癌药物（含DS-8201a）在非小细胞肺癌患者中应用程序性死亡受体-1（programmed death-1, PD-1）单抗或程序性死亡配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）单抗治疗的Ⅱ期、开放性、多中心、伞式研究。主要研究对象为接受抗PD-1/PD-L1治疗后病情进展的非小细胞肺癌患者。研究于2017年12月18日开始，目前受试者招募中，预计2022年12月结束。

### 3.4 结直肠癌

#### 3.4.1 II期临床试验

DS8201-A-J203（DESTINY-CRC01, NCT03384940）是一项检验DS-8201a对HER2阳性晚期结直肠癌患者安全性和有效性的Ⅱ期、多中心临床研究。2020年ASCO年会公布的结果显示DS-8201a在HER2阳性（IHC 3+, IHC 2+/FISH+）的转移性结直肠癌患者中表现出良好的治疗效果，ORR为45.3%，中位PFS为6.9个月。但在HER2低表达（IHC 2+/1+）的转移性结直肠癌患者中未观察到显著疗效。

## 4 DS-8201a的不良反应及毒性

根据I期和Ⅱ期研究结果，DS-8201a最常见的安全性事件为胃肠道和血液学事件，多为轻至中度。根据DESTINY-Breast01研究和DS8201-A-J101研究的联合分析，对于5.4 mg/kg剂量组乳腺癌患者，发生率≥10%的所有级别的不良事件或发生率≥2%的3~4级不良事件见表3。

DS-8201a的心脏毒性较低，传统抗HER2药物发生的心力衰竭、左心室射血分数降低和QT间期延长等在内的心脏不良事件发生率较低。

表 3 DESTINY-Breast01和DS8201-A-J101研究中不良事件总结

**Tab. 3 Summary of adverse events in DESTINY-Breast01 and DS8201-A-J101**

Adverse reactions or abnormal indicators	All levels percentage/%	Level 3/4 percentage/%
Nausea	79	7.0
Vomiting	47	3.8
Constipation	35	0.9
Diarrhea	29	1.7
Stomach ache	19	1.3
Stomatitis	14	0.9
Indigestion	12	0.0
Fatigue	59	6.0
Hair loss	46	0.4
Rash	10	0.0
Decreased appetite	32	1.3
Hypokalemia	12	3.4
Anemia	31	7.0
Neutropenia	29	16.0
Leukopenia	22	6.0
Thrombocytopenia	20	3.4
Cough	20	0.0
Dyspnea	13	1.3
Rhinorrhagia	13	0.0
Interstitial lung disease	9	2.6
Headache	19	0.0
Dizziness	10	0.0
Upper respiratory tract infection	15	0.0
Elevated alanine aminotransferase (ALT)	14	0.9
Elevated aspartate aminotransferase (AST)	10	0.9
Dry eye	11	0.4

间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 被视为重要的已确定风险, 在DESTINY-Breast01研究中, 25例 (13.6%) 受试者发生判定为药物相关ILD的事件, 其中, 5例 (2.7%) 受试者为1级ILD, 15例 (8.2%) 为2级、1例 (0.5%) 为3级、无4级ILD发生, 4例 (2.2%) 为5级ILD<sup>[22]</sup>。在25个事件中, 至研究者报告的中位时间为193 d (42~535 d),  $\geq 2$ 级ILD的20例患者中有13例接受了肾上腺皮质激素类药物治疗。在4例死亡病例中, 发生时间为63~148 d, 3例接受肾上腺皮质激素类药物治疗, 死亡发生在ILD诊断后9~60 d。在DS-8201a用药过程中明确建议密

切监测咳嗽、呼吸困难和发热症状。一旦被怀疑发生ILD后需尽快停止用药并开始肾上腺皮质激素类药物治疗。

## 5 总结与展望

传统化疗无法只针对恶性细胞而不伤及正常细胞, 往往因剂量限制性毒性而阻碍了其临床应用。使用高选择性分子靶向药物是一种可能的解决方案, ADC类药物利用抗体的选择性可特异性地向肿瘤细胞递送细胞毒性药物, 在肿瘤细胞内释放药物来杀死肿瘤细胞, 从而提高化疗效果并减少最大耐受剂量化疗相关不良事件。DS-8201a作为一种新型ADC, 具有荷载新型细胞毒性药物、高药物抗体比例和较高细胞膜通透性等特征, 现有临床试验结果表明, DS-8201a较传统抗HER2药物只针对HER2过表达患者相比, 对于HER2高表达或低表达的乳腺癌、胃癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等多种实体瘤中均可发挥肿瘤杀伤作用, 可达到更长的PFS和OS, 且安全性可控, 但使用时需监测肺部症状。DS-8201a可能为临床治疗HER2高表达或低表达肿瘤提供新的选择。

本文总结了DS-8201a的结构特点及相关临床研究进展。DS-8201a使得HER2这一早已发现的经典抗肿瘤靶点焕发出新的活力。更多相关临床研究结果的公布将为DS-8201a治疗HER2阳性实体肿瘤提供更多、更可靠的依据。

## [参 考 文 献]

- [1] THOMAS A, TEICHER B A, HASSAN R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): e254-e262.
- [2] HANOVICH E, ASMIS T, ONG M, et al. Rechallenge strategy in cancer therapy [J]. *Oncology*, 2020, 98(10): 669-679.
- [3] ESTEVA F J, HUBBARD-LUCEY V M, TANG J, et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): e175-e186.
- [4] HIRSCH F R, SUDA K, WIENS J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10048): 1012-1024.
- [5] 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*, 2019, 67(3): 173-185.
- [6] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315-337.

- [ 7 ] XU Z Y, GUO D D, JIANG Z L, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (vic-)trastuzumab duocarmazine (SYD985) [ J ] . *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682.
- [ 8 ] MERIC-BERNSTAM F, JOHNSON A M, DUMBRAVA E E I, et al. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2033-2041.
- [ 9 ] COSTA R L B, CZERNIECKI B J. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond [ J ] . *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6: 10.
- [ 10 ] KREUTZFELDT J, ROZEBOOM B, DEY N, et al. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies [ J ] . *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1045-1067.
- [ 11 ] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1 [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097-5108.
- [ 12 ] DOI T, SHITARA K, NAITO Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase I dose-escalation study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1512-1522.
- [ 13 ] SHITARA K, IWATA H, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 827-836.
- [ 14 ] YAN M, PARKER B A, SCHWAB R, et al. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy [ J ] . *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(6): 770-780.
- [ 15 ] YAN M, SCHWAEDERLE M, ARGUELLO D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37 992 patients [ J ] . *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 157-164.
- [ 16 ] GOLDFIRSCH A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [ J ] . *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [ 17 ] SCHALPER K A, KUMAR S, HUI P, et al. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Criteria [ J ] . *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(2): 213-219.
- [ 18 ] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study [ J ] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 816-826.
- [ 19 ] MODIS, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase I b study [ J ] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887-1896.
- [ 20 ] T Y. The 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2019 [ C ] .
- [ 21 ] BANG Y J. The European Society for Medical Oncology Congress, Barcelona, Spain, 2019 [ C ] .
- [ 22 ] 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.
- [ 23 ] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2419-2430.
- [ 24 ] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [ J ] . *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [ 25 ] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [ J ] . *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471.
- [ 26 ] 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.
- [ 27 ] CATENACCI D V T, KANG Y K, PARK H, et al. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076.
- [ 28 ] 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.

( 收稿日期: 2021-03-10 修回日期: 2021-07-15 )