

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0116

• 特约来稿 •



宋启斌 欧洲自然科学院院士，一级主任医师、教授、博士生导师。武汉大学人民医院肿瘤中心主任兼肿瘤学教研室主任；第五届“国之名医”——卓越建树专家；国家卫健委医政医管局《肺癌诊疗指南》专家组成员；国家癌症中心肺癌质控专家；中华医学继续医学教育教材《肺癌》分册副主编；中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会副主任委员兼总干事；世界华人肿瘤医师协会常委兼胸部肿瘤分会副主任委员；中国医促会胸部肿瘤分会副主任委员；中国临床肿瘤学会（CSCO）常务理事；CSCO老年肿瘤防治专委会副主任委员；CSCO非小细胞肺癌专委会常委、CSCO肿瘤大数据专委会常委；中国抗癌协会肺癌专业委员会常委、中国抗癌协会科普专业委员会常委、中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗专委会常委；湖北省临床肿瘤学会理事长、湖北省抗癌学会副理事长；武汉医学会放射肿瘤治疗学分会主任委员。

Dato-DXd治疗晚期非小细胞肺癌新进展

陈露露，宋启斌

New Advances in Dato-DXd Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

CHEN Lulu, SONG Qibin

Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding Author: SONG Qibin, E-mail: qibinsong@whu.edu.cn

Abstract: Approximately 50% of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) are diagnosed at advanced stages and face a challenging prognosis despite the integration of targeted therapies, immunotherapy, and systemic chemotherapy into current standard care. A key factor in this context is trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2), which is widely expressed in NSCLC and strongly associated with poor patient outcomes. This article examines the latest developments in the application of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062), a novel antibody-drug conjugate targeting TROP2, in the treatment of NSCLC. It provides a detailed assessment of Dato-DXd's technical design, evaluates its efficacy by using recent clinical trial data, and discusses its safety profile.

Key words: Non-small-cell lung cancer; Antibody-drug conjugate; TROP2; Dato-DXd

Funding: National Natural Science Foundation of China (Nos. 82102841, 82273094)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要：约50%的非小细胞肺癌（NSCLC）患者在确诊时已处于晚期，尽管目前的标准治疗已将靶向治疗、免疫治疗和全身化疗纳入其中，但患者的预后仍然充满挑战。研究发现，人滋养层细胞表面抗原2（TROP2）在NSCLC中广泛表达，并与患者不良预后密切相关。本文深入探讨了针对TROP2的新型抗体偶联药物datopotamab deruxtecan（Dato-DXd, DS-1062）在NSCLC治疗中的最新应用进展，详细分析了Dato-DXd的技术设计，通过最新的临床试验数据评估了其疗效及安全性。

关键词：非小细胞肺癌；抗体偶联药物；人滋养层细胞表面抗原2；Dato-DXd

中图分类号：R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）约占所有肺癌病例的85%^[1]，近50%的NSCLC患者确诊时已为晚期^[2]。当前，靶向治疗和免疫治疗有效补充了既往以化疗为主的晚期NSCLC治疗策略，但晚期患者的预后仍然不容乐观。抗体偶联药物（antibody-drug conjugates, ADCs）是一种复

收稿日期：2024-02-07；修回日期：2024-04-14
基金项目：国家自然科学基金（82102841, 82273094）
作者单位：430060 武汉，武汉大学人民医院肿瘤中心
通信作者：宋启斌（1962-），男，博士，教授，主要从事肺癌的基础、临床及转化研究，E-mail: qibinsong@whu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-4350-0916

作者简介：陈露露（1989-），女，博士，副主任医师，主要从事肿瘤代谢、糖生物学、肿瘤治疗抵抗相关基础与临床研究，ORCID: 0000-0002-2300-2768

合药物，由具有针对性的特异性抗体、起连接作用的连接子以及作为载荷的细胞毒性药物组成。ADC的工作机制在于通过特异性抗体精确地识别并结合肿瘤细胞表面的特异性抗原，进而确保细胞毒性药物载荷能够精准地释放至肿瘤细胞，从而有效降低了脱靶副作用的发生^[3-4]，如今已成为继传统化疗、靶向治疗及免疫治疗之后，肿瘤治疗领域的新兴力量。人滋养层细胞表面抗原2（trophoblast cell-surface antigen 2, TROP2）是一种由TACSTD2基因编码的细胞表面I型跨膜糖蛋白，充当钙离子信号转导器，参与肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭相关的MAPK和PI3K/AKT途径^[5]。TROP2在肿瘤细胞中的内吞作用相较于正常组织更为显著，这使得肿瘤细胞表面过表达的TROP2成为ADC药物优先结合的理想靶点^[6]。TROP2广泛表达于多种上皮组织，如肺、乳腺、胃等器官和组织。与正常组织相比，TROP2在肿瘤组织中的表达水平明显升高，特别是在肺鳞癌和肺腺癌中的表达相较于其他肿瘤类型更为突出。在NSCLC中，TROP2在64%的肺腺癌和75%的鳞癌中高表达^[7-8]，而这种高表达与肿瘤患者的生存期缩短和不良预后紧密相关^[9-10]。TROP2目前已经成为肺癌治疗领域的重要靶点之一。靶向TROP2的ADC药物 datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062) 作为肺癌治疗领域研发速度领先、临床研究布局广泛的TROP2 ADC药物，在新型TROP2 ADC药物中脱颖而出。该药物能够选择性地与肿瘤细胞表面过表达的TROP2结合，随后被TROP2表达的肿瘤细胞内吞进入细胞内部。在这一过程中，Dato-DXd中的四肽连接子被肿瘤细胞内上调表达的溶酶体蛋白酶裂解，使得有效载荷DXd得以释放至肿瘤细胞中。DXd作为一种高效的拓扑异构酶I抑制剂，在成功进入肿瘤细胞核后，能够损伤其DNA结构，进而有效诱导肿瘤细胞的凋亡。此外，DXd还具备高细胞膜渗透性，能产生旁观者效应，有效消除目标肿瘤细胞及其周围的异质性肿瘤细胞^[5]。Dato-DXd凭借其独特的设计结构，以及在NSCLC患者的多项临床研究中展现出的多重循证益处，尤其引人关注。本文旨在探讨Dato-DXd在NSCLC治疗领域的广阔前景，期望为这一难治性疾病带来新的治疗策略。

1 Dato-DXd的独特设计结构及意义

ADC药物经历了三代技术变革，通过位点特异性偶联优化药物抗体比（drug-to-antibody ratio, DAR），针对单克隆抗体、连接子以及有效载荷，持续不断地进行优化升级，使第三代ADC具有更

低的毒性、更高的抗癌活性以及更高的稳定性^[10]。Dato-DXd、戈沙妥珠单抗（商品名：拓维达，Trode-lvy）(Sacituzumab govitecan-hziy, SG) 以及SKB2-64等靶向TROP2的第三代ADC药物，均以人源化IgG1抗体为基础，通过与高活性的载荷进行特异性偶联，从而形成具有强大抗癌能力的药物。虽同为TROP2 ADC，在结构上都基于相同的抗体类型，但它们的具体组成部分和连接方式仍存在差异，见表1。经过精细的设计和严谨的优化处理，Dato-DXd展现出独特的分子结构特性，这使其在同类TROP2 ADC药物中凸显出卓越的疗效和出色的的安全性潜力。

1.1 抗体

肿瘤靶向抗体对于靶抗原与ADC的特异性结合至关重要，理想的ADC抗体可促进有效内化，表现出低免疫原性并且保持较长的药物半衰期^[10-11]。解离常数（dissociation constant, KD）是影响ADC内化至肿瘤细胞的主要因素，KD越低，抗体与存在于肿瘤细胞表面的新生Fc受体的亲和力越高，但并非亲和力越高越好，较高的亲和力可能会导致更快的内化，但是也可能降低抗体对某些实体瘤的渗透^[10]。hRS7人源化IgG1抗体的KD值仅约为0.3 nmol/L，虽具有高亲和力，但与正常组织细胞靶点结合的能力也更强，而Dato-DXd所采用的MAAP-9001a人源化IgG1抗体具有相对较高的KD值（27 nmol/L），提高了治疗窗口并降低了潜在的不良反应^[12]。

1.2 有效载荷

有效载荷是ADC内化到癌细胞后发挥细胞毒作用的药物^[10]。Dato-DXd所搭载的有效载荷DXd，展现出卓越的抗肿瘤活性，其效果是SN-38载荷的10倍。此外，DXd具有膜渗透性，能穿过邻近肿瘤细胞发挥旁观者效应，有助于克服肿瘤异质性。DXd的半衰期仅为1.37小时，游离载药可快速代谢，有利于用药的安全性。Dato-DXd的DAR值为4，这一特点进一步扩大了药物治疗窗口，平衡了疗效与安全性，为患者提供了更佳的治疗选择^[11]。

1.3 连接子

连接子是抗体和有效载荷之间的桥梁，对ADC的稳定性和有效性发挥重要作用^[11]。Dato-DXd采用了独特的四肽连接子，这种连接子经特异性受体介导的内吞途径被肿瘤细胞内溶酶体蛋白酶识别并切割，继而迅速释放有效载荷，诱导肿瘤细胞死亡，并产生旁观者效应，从而消除靶细胞和邻近肿瘤细胞^[12]。区别于传统连接子的pH敏感性，Dato-DXd的连接子通过特异性酶促机制，避免未结合药

表1 TROP2 ADC药物对比

Table 1 Comparison of TROP2 ADC drugs

TROP2 ADC drug	Dato-DXd	SG	SKB264
Humanized IgG1 antibody	MAAP-9001a	hRS7	hRS7
Dissociation constant	27 nmol/L	0.29 nmol/L	0.31 nmol/L
Payload	DXd	SN-38	KL610023
Payload category	Topoisomerase I Inhibitor	Topoisomerase I Inhibitor	Topoisomerase I Inhibitor
Type of payload drug	Exatecan Derivative	Active metabolite of irinotecan	Belotocan derivative
Payload IC_{50}	0.31 μ mol/L	2.78 μ mol/L	0.7 μ mol/L
Payload half-life	1 mg/kg DXd $T_{1/2}$ 1.37 hours	Approx. 15-20 hours	0.24 mg/kg KL610023 $T_{1/2}$ 5.7 hours
Linker	Tetrapeptide linker	CL2A Linker	Modified CL2A Linker
Linker type	Enzymatically cleavable	pH-dependent and enzymatically cleavable	pH-dependent and enzymatically cleavable
Linker stability	High	Low	Medium
ADC whole drug half-life	Non-small-cell lung cancer, 6 mg/kg, 4.8 days	Metastatic triple-negative breast cancer, 10 mg/kg, approx. 1 day	Locally advanced or metastatic solid tumors, approx. 1.5 days
Dosing regimen	6 mg/kg, Q3W	10 mg/kg, d1/d8, Q3W	6 mg/kg, Q2W
Drug-to-antibody ratio	4	7.6	7.4
Bystander effect	Yes	Yes	Yes

Notes: Q3W: every three weeks, Q2W: every two weeks.

物在循环及非瘤组织中提前释放。Dato-DXd在血液中的半衰期长达4.8天，这一特性使得Dato-DXd的血药浓度更为稳定，能够实现更为优化的给药方案，为患者带来更便利的治疗体验^[5,12-13]。

综上，ADC兼具单克隆抗体的精确靶向性和有效载荷的高抗肿瘤活性^[14]，可精准靶向癌细胞，提高治疗窗口，减少脱靶副作用^[10]。Dato-DXd具有第三代ADC的结构优势，包括高活性载荷、稳定的特异性四肽可裂解连接子，以及经过优化的DAR值。通过与TROP2特异结合，Dato-DXd进入细胞内的溶酶体，并释放出更具细胞渗透性的细胞毒性有效载荷。这种释放机制能够产生更强的旁观者效应，进一步提升治疗效果^[15]。

2 Dato-DXd单药在晚期NSCLC二线及后线治疗中取得突破

目前，晚期NSCLC（局部晚期/转移性）二线及后线治疗方案提供的临床获益有限，并且通常面临耐药性问题，亟需更有效、安全的新型治疗策略以延长患者的生存期和改善患者生活质量^[12]。Dato-DXd的出现或可为解决上述难题提供新的选择。

TROPION-PanTumor01研究(NCT03401385)^[12]是Dato-DXd的首个人体研究，旨在评估不同剂量Dato-DXd在实体瘤患者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。该研究的核心关注点在于评估药物的安全性与耐受性，以此作为研究的主要终点。在NSCLC队列中，纳入210例伴或不伴有可靶向基因组改变(actionable genomic alterations, AGA)或

是经标准治疗后疾病复发或呈现难治性，亦或当前无标准治疗方案可供选择的晚期或转移性NSCLC患者，其中，180例患者在剂量递增和剂量扩展阶段接受Dato-DXd 4~8 mg/kg(每3周一次，4 mg/kg 50例，6 mg/kg 50例，8 mg/kg 80例)。基线数据表明，54%~64%的患者既往接受了3线及以上的治疗，而20%~24%的患者既往接受了5线及以上的治疗。与4 mg/kg和8 mg/kg剂量组比较，结果显示6 mg/kg剂量组的疗效更佳或至少与之相当。因此，推荐将6 mg/kg作为进一步研究的剂量。在6 mg/kg剂量组中，经确认的客观缓解率(objective response rate, ORR)为26%，显示出一定的治疗效果；疾病控制率(disease control rate, DCR)为70.0%，表明大部分患者的病情得到了有效控制。此外，中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为10.5个月，说明患者的缓解状态能够维持相对较长的时间。在生存期方面，中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为6.9个月，而中位总生存期(overall survival, OS)达到了11.4个月，这些数据显示了患者在接受该剂量治疗后的生存状况。此外，亚组分析^[16]显示，在多线治疗并伴有AGA的NSCLC患者中，Dato-DXd组的ORR达到了35%，中位DOR为9.5个月。这一结果与总体NSCLC人群获益一致。总的来说，TROPION-PanTumor01研究为Dato-DXd在晚期/转移性NSCLC患者中的安全性和抗肿瘤活性提供了有力证据。这些数据为Dato-DXd在NSCLC治疗领域的应用提供了重要依据。

2023年,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会上首次公布了ADC药物针对肺癌的Ⅲ期注册临床研究——TROPION-Lung01研究(NCT04656652)^[17]。该研究是一项全球多中心、随机、开放标签的临床试验,主要目的是评估Dato-DXd(剂量为6 mg/kg,每3周给药一次)单药治疗方案与多西他赛(剂量为75 mg/m²,每3周给药一次)在局部晚期或转移性NSCLC患者中的疗效差异与安全性表现,主要终点是由盲态独立中央审查委员会(blinded independent central review, BICR)评估的PFS和OS。研究数据显示,有43.1%的患者在此前已接受过至少两种治疗方案。在意向治疗人群中,Dato-DXd单药治疗的患者中位PFS较多西他赛组有改善,差异具有统计学意义(4.4个月 vs. 3.7个月, HR=0.75, 95%CI: 0.62~0.91, P=0.004)。进一步分析显示,无论是否伴有AGA,非鳞NSCLC患者均能从Dato-DXd治疗中获得PFS改善,且伴有AGA的患者PFS获益更为明显;然而,对于鳞癌患者,Dato-DXd并未表现出PFS获益。在总人群和非鳞NSCLC患者中,Dato-DXd相较于多西他赛展现出更好的OS结果。综上所述,对于局部晚期/转移性NSCLC患者,Dato-DXd相比多西他赛可显著改善PFS,可能主要归因于Dato-DXd对非鳞NSCLC的治疗作用。2024年欧洲肺癌大会(European Lung Cancer Congress, ELCC)上进一步公布了TROPION-Lung01研究非鳞癌亚组数据^[18]。结果显示,在非鳞癌亚组中,与多西他赛相比,Dato-DXd治疗患者的中位PFS更长(5.5个月 vs. 3.6个月, HR=0.63, 95%CI: 0.51~0.79)。在安全性方面,Dato-DXd未引发新的安全问题。这项全球多中心研究提供了强有力的证据,证明Dato-DXd单药治疗在既往接受过至少一种治疗的局部晚期或转移性非鳞NSCLC患者中,相比多西他赛具有更好的疗效和安全性。

针对具有至少一种AGA(包括EGFR、ALK、ROS1、NTRK、BRAF、RET或METex 14跳跃突变)的NSCLC患者,TROPION-Lung05是一项单臂设计的Ⅱ期临床研究,旨 在全面评估Dato-DXd治疗方案在患者中的疗效与安全性表现。这些患者已接受过至少一种靶向治疗和一种含铂化疗,疾病分期为ⅢB、ⅢC或Ⅳ期。主要终点是由BICR评估的ORR^[19]。研究结果显示,共有137例患者参与此次研究。在参与研究的患者中,有高达72%的患者先前已接受过至少三线治疗,显示出其疾病治疗的复杂性和挑战性。此外,36%的患者曾接受过程序性

死亡受体1(programmed death 1, PD-1)或程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)免疫检查点抑制剂治疗。值得注意的是,还有60%的患者至少接受过二线靶向治疗。在疗效评估方面,所有患者经确认的ORR达到了35.8%,其中包括3%的完全缓解(complete response, CR)和33%的部分缓解(partial response, PR)。同时,中位DOR为7.0个月,DCR为78.8%,中位PFS为5.4个月。对于EGFR突变的患者,Dato-DXd的疗效更为显著,经确认的ORR达到了43.6%,中位DOR为7个月,经确认的DCR为82.1%,中位PFS为5.8个月。在68例既往接受过奥希替尼治疗的EGFR敏感突变或T790M阳性患者中,ORR达49.1%。安全性方面,Dato-DXd的整体表现良好。在2023年的ESMO ASIA大会上,公布了TROPION-Lung05研究的亚洲人群数据^[20]。在这66例亚洲患者中,有68.2%的患者既往接受过至少三线治疗,46%的患者存在脑转移,71%的患者伴有EGFR突变。分析结果显示,亚洲队列的ORR为42.4%,其中包括3%的CR和39.4%的PR。中位DOR达到4.4个月,DCR保持在80.3%的高水平。另外,中位PFS为5.4个月。尤其需要注意的是,在携带EGFR突变的患者群体中,观察到了更高的疾病缓解率,ORR达到48.9%,其中包括4.3%的CR和44.7%的PR。中位DOR为4.4个月,DCR高达87.2%,中位PFS为5.7个月。安全性方面,与整体人群基本一致。综上所述,对于亚洲NSCLC患者,尤其是伴有EGFR突变的患者,Dato-DXd展现出了良好的疗效和可控的安全性。

3 Dato-DXd联合疗法或成为晚期NSCLC一线治疗的潜在选择

目前,晚期NSCLC的一线标准治疗手段涵盖了靶向疗法、免疫检查点抑制剂疗法以及系统化疗等多种方法。对于携带EGFR突变的晚期或转移性NSCLC成人患者,EGFR酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼已获得中国药监局的批准作为一线治疗的选择;对于不伴驱动基因突变(如EGFR或ALK)的NSCLC患者,免疫检查点抑制剂与化疗联合的一线治疗方案可改善预后,但大多数患者最终还是会面临疾病进展。因此,急需探索新的治疗方案来应对这一挑战^[21]。

I B期TROPION-Lung02研究(NCT0452669-1)^[21]是一项全球性的、剂量递增与剂量扩展的研究,首次评估了Dato-DXd与帕博利珠单抗(PD-1抑制剂)双药以及铂类化疗三药联合在不伴

AGA的晚期NSCLC患者中的安全性和有效性。该研究的主要目的是评估药物安全性和耐受性。研究结果显示，一线治疗人群中，Dato-DXd与帕博利珠单抗联合治疗组的ORR为50%，而Dato-DXd、帕博利珠单抗和铂类化疗联合组的ORR为57%，两组的DCR均为91%。研究未观察到新的不良事件发生。总的来说，TROPION-Lung02研究提供了初步证据，表明Dato-DXd与帕博利珠单抗以及铂类化疗联合使用在不伴AGA的晚期NSCLC患者一线治疗中具有较好的疗效和可耐受的不良反应，为进一步的临床试验和药物开发提供了有价值的信息。

另一项I期TROPION-Lung04(NCT0461-2751)研究在6个队列中评估了Dato-DXd联合度伐利尤单抗(PD-L1抑制剂)以及可选的卡铂在不伴AGA的初治或经治晚期/转移性NSCLC中的安全性和有效性^[22]。在2023年举办的世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)上，队列2和队列4的相关研究数据得以公布，为肺癌领域的专家学者提供了重要的参考信息。在队列2中，一线治疗患者占73.7%，接受Dato-DXd与度伐利尤单抗双联治疗的ORR为50.0%，DCR为92.9%。在队列4中，一线治疗患者占92.9%，接受了Dato-DXd、度伐利尤单抗与卡铂三联治疗的ORR为76.9%，DCR为92.3%。在总人群中，双联治疗组和三联治疗组的ORR分别为47.4%和71.4%。该研究结果揭示了联合治疗方案在无论PD-L1表达水平如何的情况下，均展现出了显著的缓解效果。值得注意的是，三联治疗的缓解率相较于双联治疗表现出了明显的优势。TROPION-Lung04研究提供了确凿的证据，表明Dato-DXd与度伐利尤单抗的双药或三药联合方案在治疗晚期NSCLC时具有显著疗效和良好的安全性，为临床实践提供了新的治疗选择。

目前，还有正在进行的三项Ⅲ期研究旨在评估基于Dato-DXd的联合免疫治疗方案在晚期/转移性NSCLC一线治疗中的潜力。这些研究主要关注不伴AGA的患者，并评估Dato-DXd与帕博利珠单抗(PD-1抑制剂)以及可选的铂类化疗的联合治疗效果。(1)TROPION-Lung07研究(NCT055557-32)的主要目标是对比评估Dato-DXd与帕博利珠单抗的联合使用方案，其中可选择性地加入铂类化疗，与另一组合——帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗的疗效差异。这项研究针对的是PD-L1肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)小于50%的初治晚期/转移性NSCLC患者。主要目的是评估两种治疗方案在疗效和安全性方面的差

异^[23]。(2)Ⅲ期TROPION-Lung08研究(NCT0521-5340)的主要目的是评估Dato-DXd与帕博利珠单抗联合治疗的疗效，并将其与帕博利珠单抗单药治疗方案进行直接比较。这项研究针对的是不伴AGA(EGFR/ALK/ROS1阴性)且PD-L1 TPS≥50%的初治晚期/转移性NSCLC患者^[24]。该研究计划纳入约740例患者，并将其进行随机分配，分别接受Dato-DXd与帕博利珠单抗的联合治疗方案或仅接受帕博利珠单抗单药治疗。主要终点是BICR评估的PFS和OS。(3)Ⅲ期AVANZAR研究(NCT05687266)评估Dato-DXd与度伐利尤单抗和化疗的三药联合治疗。这项研究针对的是不伴AGA的晚期/转移性NSCLC患者^[24]。研究计划招募来自230个不同地区约1 000例NSCLC患者参与，按1:1比例随机分配接受Dato-DXd与度伐利尤单抗和卡铂(AUC 5)联合序贯Dato-DXd联合度伐利尤单抗维持治疗，或将依据组织学类型接受帕博利珠单抗联合化疗的标准一线治疗方案。该研究设定了双重主要终点，即基于BICR评估的TROP2阳性患者的PFS和OS。这些Ⅲ期研究的结果将为Dato-DXd联合治疗方案在晚期/转移性NSCLC一线治疗中的疗效和安全性提供更确切的证据，有望为患者提供新的治疗选择。

4 Dato-DXd药物安全性

总体说来，ADC的独特设计使其在提高疗效的同时，也能降低对正常组织的毒性。由于其定向释放的特性，ADC药物在安全性与可控性方面也具有显著优势^[25]。ADC药物最常见的严重不良反应(≥3级)主要涉及血液学毒性，具体表现为中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症以及贫血等症。血液毒性、肝毒性和胃肠道反应可能与细胞毒性载荷过早释放到血液循环有关^[10]。抗肿瘤药物相关性间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)同样属于ADC药物常见的不良反应之一。虽然ADC介导肺毒性的机制较为复杂，但临床诊疗已逐渐步入常态化和规范化。

相较于其他ADC药物，Dato-DXd在安全性方面的显著特点主要得益于其精细的设计和优化的结构。首先，为了降低药物在正常组织中的毒性，抗体MAAP-9001a在设计阶段便进行了亲和力改造，从而显著增强了ADC的耐受性，这对于TROP2在正常组织和器官中广泛表达的特性尤为重要。其次，Dato-DXd的半衰期设计较短，确保游离的DXd能够迅速从体内清除，这不仅降低了全身暴露

和组织滞留的风险，还有效减少了脱靶毒性的可能，从而进一步提升了治疗的安全性。在DAR值的选择上，过高的DAR值可能对正常细胞造成潜在损害。因此，Dato-DXd将DAR值控制在合理范围内，以最大化治疗窗，并显著提高治疗的安全性。此外，Dato-DXd采用了半胱氨酸偶联方式，相较于赖氨酸偶联，这种方式更为简单且均一。通过还原IgG链间的二硫键为半胱氨酸基团，偶联的载药数量得以精确控制，从而降低了ADC的异质性，确保了ADC在体内分布的均匀性和代谢的稳定性^[26]。这些特点共同确保了Dato-DXd在治疗过程中的安全性和有效性，为患者提供了更加可靠和高效的治疗方案。

在Dato-DXd相关临床研究中发现，口腔炎和恶心是其最常见的治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAE)，主要为1级或2级^[17-22]。与传统化疗相比，Dato-DXd展现出更加安全和可控的特性，其≥3级TRAE的总体发生率以及导致减量或停药的风险均更低，尤其降低了传统化疗常见的中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症等血液学毒性；Dato-DXd相关的干眼和流泪增多等特别关注的不良事件 (adverse event of special interest, AESI) 发生率约为7%，且均≤2级；3%的患者发生了3级及以上的药物相关ILD事件，研究者判断疾病进展是导致其死亡的主要原因^[17-18]。Dato-DXd为基础的联合治疗方案中未发现新的安全性信号，其中，Dato-DXd与帕博利珠单抗双药以及铂类化疗三药联合治疗最常见的任意级别TRAE为口腔炎、恶心、贫血和疲劳；相比双药联合治疗，三药联合治疗组血液学TRAE（特别是≥3级）更常见，TRAE相关的Dato-DXd停药率更高，两组各有3%的患者发生了≥3级药物相关的ILD/肺炎事件^[21]。同样，Dato-DXd联合度伐利尤单抗的安全性特征与两种药物已知安全性特征一致，最常见的TRAE是口腔炎、脱发和恶心；三药联合治疗组≥3级TRAE较双药联合治疗组更为常见，主要归因于更多的血液学事件；4例ILD被判定为与药物相关（3例≤2级，1例5级）^[22]。综上所述，Dato-DXd整体安全性可控，单药和联合治疗均未发现新的安全信号，Dato-DXd相关的ILD发生风险较低，进一步说明了其安全性^[17-22]。

5 总结和展望

ADC兼具抗体药物的肿瘤靶向性和传统小分子细胞毒性药物的强大杀伤效应，同时因其定向释放

的特性在安全性与可控性方面也具有显著优势^[14]。TROP-2在NSCLC中呈现高表达，使得Dato-DXd成为了一个在NSCLC治疗领域极具前景的ADC药物。由于其独特的技术设计，Dato-DXd能够精准靶向TROP2，并在众多的ADC药物中脱颖而出。Dato-DXd单药在晚期NSCLC的二线及后线治疗中取得了令人瞩目的重大进展。与此同时，Dato-DXd联合治疗方案在晚期NSCLC一线治疗领域展现出了巨大的潜力，有望成为这一领域的新颖且有效的治疗选择。Dato-DXd不仅在疗效上表现出色，同时也兼顾了安全性，使得更多的患者能够从中获益。Dato-DXd的其他联合治疗方案，如联合免疫治疗、抗血管生成药物等在治疗晚期NSCLC方面的潜力正在被逐步发掘和验证。因此，我们有理由相信Dato-DXd将为NSCLC患者提供更多的治疗选择，为他们带来新的希望和更好的治疗结果。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- Zhang T, Qiu L, Cao J, et al. ZFP36 loss-mediated BARX1 stabilization promotes malignant phenotypes by transactivating master oncogenes in NSCLC[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 527.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- 中国药学会医院药学专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 抗体偶联药物安全性跨学科管理中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 1-10, 60. [Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Tumor Clinical Chemotherapy Committee of China Anti-cancer Association. Interdisciplinary management of the safety associated with antibody-drug conjugates: Chinese expert consensus[J]. Zhongguo Yi Yuan Yao Xue Za Zhi, 2023, 43(1): 1-10, 60.]
- Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 93.
- Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotabamab 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.
- Hammond M, Craig AW, Leyton JV. Impact of Endocytosis Mechanisms for the Receptors Targeted by the Currently Approved Antibody-Drug Conjugates (ADCs)-A Necessity for Future ADC Research and Development[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(7): 674.
- Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, et al. Association of tumor TROP2 expression with prognosis varies among lung cancer subtypes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28725-28735.

- [8] Mito R, Matsubara E, Komohara Y, et al. Clinical impact of TROP2 in non-small lung cancers and its correlation with abnormal p53 nuclear accumulation[J]. *Pathol Int*, 2020, 70(5): 287-294.
- [9] Pak MG, Shin DH, Lee CH, et al. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non-small cell lung cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 53.
- [10] Li Z, Jiang X, Zhang W. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 197-204.
- [11] Yu X, Orr CM, Chan HTC, et al. Reducing affinity as a strategy to boost immunomodulatory antibody agonism[J]. *Nature*, 2023, 614(7948): 539-547.
- [12] Shimizu T, Sands J, Yoh K, et al. First-in-Human, Phase I Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2-Directed Antibody-Drug Conjugate Datopotamab Deruxtecan in Non-Small-Cell Lung Cancer: TROPION-PanTumor01[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(29): 4678-4687.
- [13] Cheng Y, Yuan X, Tian Q, et al. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 951589.
- [14] Wang Z, Li H, Gou L, et al. Antibody-drug conjugates: Recent advances in payloads[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(10): 4025-4059.
- [15] Qiu S, Zhang J, Wang Z, et al. Targeting trop-2 in cancer: recent research progress and clinical application[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(4): 188902.
- [16] Garon EB, Johnson ML, Lisberg AE, et al. LBA49 Efficacy of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients (pts) with advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC) and actionable genomic alterations (AGAs): Preliminary results from the phase I TROPION-PanTumor01 study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl_5): S1326-S1327.
- [17] Ahn MJ, Lisberg A, Paz-Ares L, et al. LBA12 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs docetaxel in previously treated advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the randomized phase III study TROPION-Lung01[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S1305-S1306.
- [18] Girard N, Okamoto I, Lisberg AE, et al. 59P Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Nonsquamous (NSQ) histology in the phase III TROPION -Lung01 trial[J]. EMPO Open, 2024, 9(suppl_3): 102638.
- [19] Kitazono S, Paz-Ares L, Ahn MJ, et al. 518MO TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_4): S1671-S1672.
- [20] Ahn MJ, Cho BC, Goto Y, et al. 552P TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in Asian patients (pts) with previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_4): S1684-S1685.
- [21] Goto Y, Su WC, Levy BP, et al. TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 9004.
- [22] Papadopoulos KP, Bruno D, Kitazono S, et al. OA05.06 Dato-potamab Deruxtecan (Dato-DXd) + Durvalumab ± Carboplatin in Advanced/mNSCLC: Initial Results from Phase 1b TROPION-Lung04[J]. *J Thoracic oncology*, 2023, 18(11): S55.
- [23] Okamoto I, Kuyama S, Girard N, et al. 1505Tip TROPION-Lung07: A Phase III trial of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab(pembro) with or without platinum chemotherapy(Pt-CT) as first-line(1L) therapy in advanced/metastatic(adv/met) non-small cell lung cancer(NSCLC) with PD-L1 expression[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S847-S848.
- [24] Levy BP, Felip E, Reck M, et al. TROPION-Lung08: phase III study of datopotamab deruxtecan plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(21): 1461-1472.
- [25] Aggarwal C, Cheema P, Arrieta O, et al. P2.04-02 AVANZAR: Phase III Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato -DXd) + Durvalumab + Carboplatin as 1L Treatment of Advanced/mNSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11): S305-S306.
- [26] 季双敏, 王玉珠, 杨进波. 抗体偶联药物的分子特点及其药代动力学研究考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 777-782.
[Ji SM, Wang YZ, Yang JB. Characteristics and considerations for pharmacokinetics of antibody-drug conjugates[J]. Zhongguo Lin Chuang Yao Li Xue Za Zhi, 2021, 37(6): 777-782.]

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

陈露露: 文献检索、论文构思及撰写

宋启斌: 研究选题、论文设计、指导及修改