·论　著·

维迪西妥单抗治疗晚期实体肿瘤的有效性和安全性研究Δ

杨　婧*,严　冬,高芸菲,程瑜蓉,吴　磊#(首都医科大学附属北京潞河医院肿瘤中心,北京　101100)

中图分类号　R979.1　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2023)07-0773-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.002

摘　要　目的:探讨维迪西妥单抗治疗晚期实体肿瘤的有效性和安全性。方法:选取2021年7月至2022年12月该院收治的20例人表皮生长因子受体2(HER2)表达的晚期实体瘤患者,所有患者均经一线或以上治疗后病情进展,单独使用注射用维迪西妥单抗进行治疗,评估患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和不良反应发生情况。结果:随访时间为1.5~15个月,中位随访时间为14个月。共入组20例患者,ORR为35%(7例),DCR为80%(16例),中位PFS为5.0个月。根据既往是否使用抗HER2治疗进行分组比较,两组患者中位PFS的差异无统计学意义($P=0.693$)。根据HER2过/低表达分组,两组患者中位PFS的差异无统计学意义($P=0.280$)。不良反应以1—2级为主,≥3级不良反应发生率为5%(1/20)。结论:对于HER2表达晚期实体肿瘤患者,无论既往是否使用抗HER2治疗,单独使用注射用维迪西妥单抗的,疗效相当;对于HER2过表达或低表达患者,单独使用注射用维迪西妥单抗的疗效相当;注射液维迪西妥单抗在HER2表达晚期实体肿瘤中应用的安全性较好。

关键词　实体肿瘤;抗体偶联药物;有效性;不良反应

Efficacy and Safety of Vedicetuzumab in the Treatment of Advanced Solid TumorsΔ

YANG Jing, YAN Dong, GAO Yunfei, CHENG Yurong, WU Lei (Cancer Center, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101100, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the efficacy and safety of vedicetuzumab in the treatment of advanced solid tumors. METHODS: Twenty patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expressing solid tumor admitted into the hospital from Jul. 2021 to Dec. 2022 were extracted. All patients progressed after first-line treatment or above, and were treated with vidicetuzumab for injection alone. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse drug reactions were evaluated. RESULTS: Follow-up time was 1.5 to 15 months, and median follow-up time was 14 months. A total of 20 patients were enrolled, the ORR was 35% (7 cases), the DCR was 80% (16 cases) and the median PFS was 5.0 months. There was no significant difference in median PFS between two groups based on whether or not be treated with anti-HER2 ($P=0.693$). There was no significant difference in median PFS between groups based on HER2 over/under expression ($P=0.280$). The majority of adverse drug reactions were grade 1 to 2, and the incidence of adverse drug reactions ≥ grade 3 was 5% (1/20). CONCLUSIONS: For HER2-positive patients with advanced solid tumors, there is no significant difference in the efficacy of vidicetuzumab for injection alone, regardless of prior anti-HER2 therapy. In patients with HER2 over/under expression, the efficacy of vedicizumab for injection alone is comparable; vedicizumab for injection is safe for use in advanced solid tumors with HER2 expression.

KEYWORDS　Solid tumors; Antibody-drug conjugate; Validity; Adverse drug reactions

据GLOBOCAN 2020全球癌症数据统计,2020年全球新发恶性肿瘤1 929万例,约有995万人死于恶性肿瘤[1]。抗肿瘤药的更新迭代给恶性肿瘤患者带来了更长的生存期。人表皮生长因子受体2(HER2)是实体瘤的有效治疗靶点,人源化抗HER2抗体曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂吡咯替尼等药物在临床中具有显著的抗恶性肿瘤作用。然而,患者在经上述药物抗HER2治疗后往往会出现疾病进展,而后续治疗药物选择匮乏,目前针对实体肿瘤的靶向化疗的新药物类别研发上市,即抗体偶联药物(ADC)[2]。其中,维迪西妥单抗是由具有对HER2更强的亲和力的抗人表皮生长因子受体2胞外区(HER2 ECD)抗体与细胞毒素单甲基澳瑞他汀E(MMAE)通

Δ 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(No.7232085)

* 主治医师。研究方向:消化系统肿瘤的诊断及治疗。E-mail:yjkiki2022@163.com

通信作者:住院医师。研究方向:肺癌的发生及转移的基础与临床研究。E-mail:wulei2015h@163.com

过连接子偶联而成的,我国自主研发的 ADC 类药物[3]。由于维迪西妥单抗的生物学特性,临床实践中,HER2 表达的恶性肿瘤,经化疗失败或抗 HER2 治疗失败后,可将维迪西妥单抗作为后线治疗选择。本研究主要观察 HER2 表达的实体瘤患者经一线或以上治疗后应用注射用维迪西妥单抗的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2021 年 7 月至 2022 年 12 月我院收治的 20 例 HER2 表达的晚期实体瘤患者的临床资料,所有患者经一线或以上治疗后病情进展,年龄 35~78 岁,中位年龄为 66 岁。其中胃癌 8 例,尿路上皮癌 5 例,乳腺癌 5 例,肺癌 1 例,宫颈癌 1 例,见表 1。患者均在充分知情后自愿应用维迪西妥单抗单药行抗肿瘤治疗。(1)纳入标准:细胞学或组织学证实为 HER2 过表达(IHC 3+或 IHC 2+/FISH+)或 HER2 低表达(IHC 2+/FISH-或 IHC 1+);存在远处转移;单独使用注射用维迪西妥单抗至少 2 周期;体力状态评分 0~2 分;预计生存时间≥3 个月;血常规、肝肾功能基本正常。(2)排除标准:既往曾使用其他 ADC 类药物抗 HER2 治疗;单独使用注射用维迪西妥单抗不足 2 周期;体力状态评分>2 分;预计生存期<3 个月;存在任何重度和(或)未能控制的基础疾病。

表 1 20 例晚期实体瘤患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of 20 patients with advanced solid tumors

项目	特征	病例数(%)
性别	男性	9(45)
	女性	11(55)
肿瘤类型	胃腺癌	8(40)
	尿路上皮癌	5(25)
	乳腺癌	5(25)
	肺腺癌	1(5)
	宫颈癌	1(5)
HER2 状态	IHC 3+	4(20)
	IHC 2+/FISH+	2(10)
	IHC 2+/FISH-	7(35)
	IHC 1+	7(35)
抗 HER2 用药史	有	8(40)
	无	12(60)

1.2 方法

患者均给予注射用维迪西妥单抗(规格:60 mg)。(1)胃癌患者 1 次 2.5 mg/kg,每 2 周给药 1 次,静脉滴注;(2)其他肿瘤患者 1 次 2 mg/kg,每 2 周给药 1 次,静脉滴注。用药至患者发生疾病进展、不可耐受的毒性、或死亡。

1.3 疗效评定标准

根据实体瘤疗效评价标准 1.1(RECIST 1.1)[4] 进行疗效评价。入组患者必须有 1 个可测量病灶,用药期间每 6 周进行肿瘤评估,直至患者发生疾病进展、不可耐受的毒性或死亡。完全缓解(CR):肿瘤所有靶病灶完全消失,且无复发,肿瘤标志物持续 4 周处于正常范围。部分缓解(PR):所有靶病灶最大径之和≥30%。疾病稳定(SD):所有靶病灶最大径之和增大<20%且缩小<30%。疾病进展(PD):所有靶病灶最大径之和增大≥20%或出现新病灶,或出现新病灶或非靶病灶进展。客观缓解率(ORR)为 CR 和 PR 病例数的合计占比;疾病控制率(DCR)为 CR、PR 和 SD 病例数的合计占比;总生存期(OS)指患者从用药开始至死亡的时间;无进展生存期(PFS)指患者开始治疗至疾病进展或死亡的时间。

1.4 不良反应

将不良反应记录后分级,参照标准为常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用率(%)表示,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存曲线的比较采用 Log-rank 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

随访截至 2023 年 3 月 10 日,随访时间为 1.5~15 个月,中位随访时间为 14 个月。共入组 20 例患者,CR 0 例,PR 7 例(占 35%),SD 9 例(占 45%),PD 4 例(20%);ORR 为 35%,DCR 为 80%;中位 PFS 为 5.0 个月(95% CI = 2.332~7.668);中位 OS 尚未达到,见图 1(A)。根据是否曾进行抗 HER2 治疗进行分组比较,采用 Log-Rank 检验,结果显示,两组患者中位 PFS 的差异无统计学意义(P = 0.693),见图 1(B)。根据 HER2 过/低表达进行分组比较,结果显示,两组患者中位 PFS 的差异无统计学意义(P = 0.280),见图 1(C)。

2.2 不良反应

20 例使用注射用维迪西妥单抗的晚期实体瘤患者最常见的治疗相关不良反应为白细胞减少、脱发,治疗相关不良反应发生率为 60%(12 例);以 1—2 级不良反应为主,≥3 级不良反应发生率为 5%(1 例),见表 2。

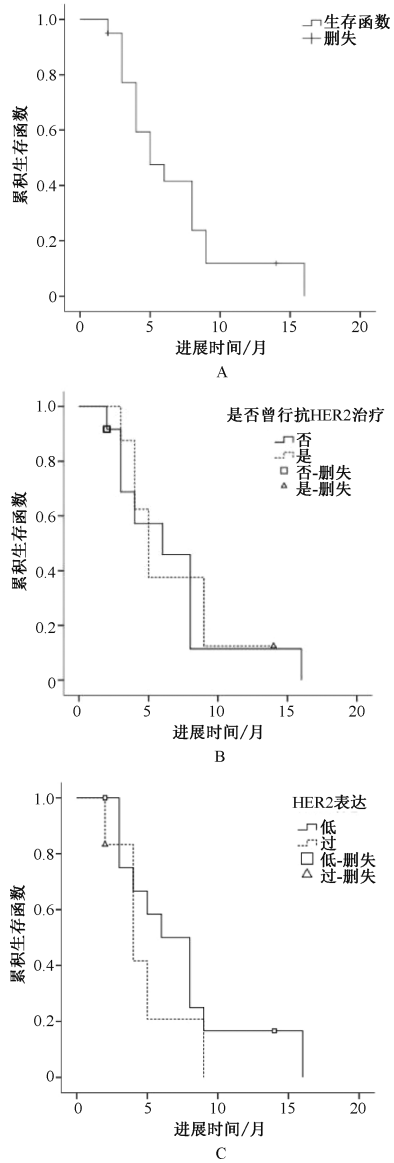
表 2 20 例晚期实体瘤患者的不良反应发生情况[例(%)]

Tab 2 Occurrence of adverse drug reactions in 20 patients with advanced solid tumors[cases(%)]

治疗相关不良反应(发生率≥5%)	CTCAE 分级	
	所有级别	3—4 级
脱发	5(25.0)	0(0)
皮疹	2(10.0)	0(0)
丙氨酸转氨酶(ALT)升高	2(10.0)	0(0)
天冬氨酸转氨酶(AST)升高	2(10.0)	0(0)
胆红素升高	0(0)	0(0)
白细胞减少	6(30.0)	0(0)
中性粒细胞减少	4(20.0)	0(0)
贫血	1(5.0)	0(0)
血小板减少	3(15.0)	1(5.0)
感染	0(0)	0(0)
感觉迟钝	1(5.0)	0(0)
恶心	2(10.0)	0(0)
呕吐	2(10.0)	0(0)
耳鸣	0(0)	0(0)
蛋白尿	1(5.0)	0(0)

2.3 典型病例及靶病灶的 CT 成像变化

1 例 72 岁男性患者,于 2019 年体检发现肝占位,PET-CT 检查提示胃体小弯侧胃壁局部增厚伴代谢增高,考虑恶性,肝脏多个肿物及结节,考虑转移瘤。胃镜检查提示:胃底体交界溃疡型肿物。胃镜病理:胃中分化腺癌(局部溃疡型),Lauren 分型肠型;免疫组化检查显示,HER2(2+),MLH1(+),MSH2



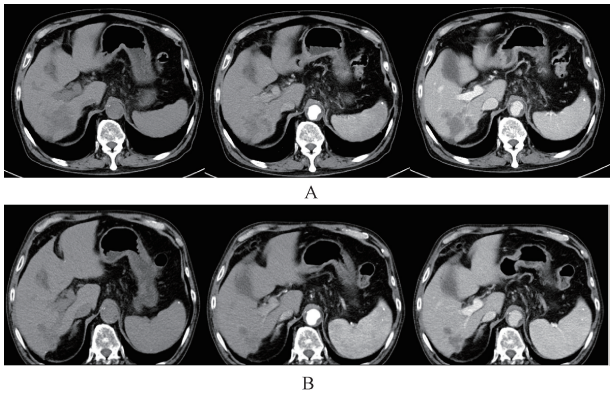
A. 所有入组患者；B. 根据是否曾行抗 HER2 治疗分组；C. 根据 HER2 过/低表达分组。

A. all enrolled patients; B. patients were grouped according to whether they had received anti-HER2 therapy; C. groups were grouped according to HER2 over/low expression.

图 1　疗效-疾病进展时间

Fig 1　Clinical efficacy-progressio free survival

(+)，MSH6(+)，PMS2(+)，FISH 检测 HER2 扩增。肝穿刺活检病理：符合胃中分化腺癌；免疫组化检查显示，HER2(2+)，MLH1(+)，MSH2(+)，MSH6(+)，PMS2(+)，FISH 检测 HER2 扩增。诊断为胃恶性肿瘤 cT4aN2M1 Ⅳ期，肝转移，腹腔淋巴结转移。经一线给予曲妥珠单抗+奥沙利铂+替吉奥治疗、二线给予白蛋白结合型紫杉醇+阿帕替尼治疗、三线给予曲妥珠单抗+阿帕替尼+免疫治疗后病情再次进展，于 2022 年 1 月 20 日至 2022 年 7 月 22 日行维迪西妥单抗 165 mg(2.5 mg/kg)治疗。2022 年 1 月，患者肝实质内可见多发类圆形及不规则病灶，大者位于肝 S6，长径约 4.7 cm，见图 2(A)；2022 年 7 月，患者肝实质内多发类圆形及不规则密度灶较前缩小，肝 S6 段病灶长径约 3.6 cm，见图 2(B)。



A. 2022 年 1 月；B. 2022 年 7 月。

A. Jan. 2022; B. Jul. 2022.

图 2　肝转移病灶变化图

Fig 2　Changes in liver metastases

3　讨论

ADC 是一类由单克隆抗体和小分子细胞毒性药物通过连接子偶联而成的新型生物治疗药物，靶向性强、不良反应小，已在临床上展现较好的治疗潜力。KATHERINE 研究[5]、EMILIA 研究[6]和 TH3RESA 研究[7]结果证实，HER2 表达乳腺癌患者应用恩美曲妥珠单抗的疗效优于曲妥珠单抗，使恩美曲妥珠单抗成为首个在我国获批的应用于实体瘤的 ADC 类药物。也有多个 ADC 类药物的临床研究，并取得了相应阳性数据。C008 研究[8]结果表明，维迪西妥单抗在 HER2 阳性局部晚期或转移性胃癌患者中的 ORR 为 24.4%。C005 研究[9]中，维迪西妥单抗被用于 HER2 阳性尿路上皮癌患者，ORR 高达 51.2%，中位 PFS 为 6.9 个月，中位 OS 为 13.9 个月。C009 研究[10]结果进一步证实了维迪西妥单抗在 HER2 阳性尿路上皮癌患者中的疗效，且安全性良好。C001、C003 研究结果表明，维迪西妥单抗在转移性 HER2 表达乳腺癌患者中的 ORR 达 42.9%，中位 PFS 为 5.7 个月，且低表达患者的疗效与高表达患者存在一致性[11]。目前，ADC 类药物用于多种实体瘤的一线治疗研究正在开展中[12-14]。本研究选取 HER2 表达晚期实体瘤患者，均经一线或以上治疗后病情进展，包括了低表达及高表达人群，以及既往曾行抗 HER2 或未行抗 HER2 治疗的患者，中位 PFS 为 5.0 个月，OS 未达到，与既往临床研究结果类似[5,8-9]。将患者是否曾行抗 HER2 治疗进行分组，两组患者中位 PFS 的差异无统计学意义($P>0.05$)，提示既往抗 HER2 治疗对疗效无明显影响。将患者按 HER2 低表达或高表达分组，两组患者中位 PFS 的差异无统计学意义($P>0.05$)，提示 HER2 表达低或高对疗效无显著影响。本研究结果初步显示了 ADC 类药物良好的 DCR 及 ORR，因此，对于 HER2 表达晚期实体瘤患者，经化疗或抗 HER2 治疗后病情再次进展，注射用维迪西妥单抗可考虑为后续治疗的选择方案，但本研究样本量较小，有待更大样本量研究进一步证实。

不良反应方面，既往研究结果显示，维迪西妥单抗的主要不良反应表现为 AST 升高、ALT 升高、白细胞减少、贫血、血小

(下转第 779 页)