

HER3 靶向抗体-药物偶联物德帕瑞妥单抗在泛实体瘤治疗中的研究进展

董 硕^{1,2}, 欧 妍^{1,2}, 魏金睿^{1,2}, 徐竞一^{1,2}, 杨佩颖^{1,3}, 贾英杰^{1,3*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

2. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

3. 天津市中医肿瘤研究所, 天津 300381

摘 要: 德帕瑞妥单抗是首款靶向人表皮生长因子受体 3 (HER3) 的抗体-药物偶联药物 (ADC), 由 HER3 单克隆抗体 Patritumab 通过可切割接头与有效载荷拓扑异构酶 I 抑制剂 DX-8951 衍生物 (DXd) 共价连接而成。多项临床前研究及临床试验已证实, 德帕瑞妥单抗在 HER3 表达阳性的实体恶性肿瘤中表现出显著的抗肿瘤活性及良好的安全性。其临床价值具体体现在: 对于表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变、且经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 及铂类治疗失败的非小细胞肺癌患者及各时期乳腺癌患者均能带来明确获益; 细胞及动物实验亦证实其对结直肠癌具有显著治疗作用。值得关注的是, 德帕瑞妥单抗具有中枢神经系统穿透性, 可有效改善实体瘤脑转移患者的预后, 具有极大的临床研究价值。对德帕瑞妥单抗的群体药动学特征、临床研究进展以及不良事件等方面进行综述, 以期为非小细胞肺癌、乳腺癌和结直肠癌患者的治疗提供新策略。

关键词: 德帕瑞妥单抗; 靶向治疗; 人表皮生长因子受体 3; 非小细胞肺癌; 乳腺癌; 结直肠癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2382-07

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.030

Research progress on HER3-targeted antibody-drug conjugate patritumab deruxtecan in treatment of pan-solid tumors

DONG Shuo^{1,2}, OU Yan^{1,2}, WEI Jinrui^{1,2}, XU Jingyi^{1,2}, YANG Peiying^{1,3}, JIA Yingjie^{1,3}

1. Oncology Department, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center of Acupuncture and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Cancer Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Tianjin Cancer Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Abstract: Patritumab deruxtecan is the first antibody-drug conjugate (ADC) targeting human epidermal growth factor receptor 3 (HER3). It is formed by covalently linking the HER3 monoclonal antibody Patritumab to the payload DXd (a derivative of the topoisomerase I inhibitor DX-8951) through a cleavable linker. Multiple preclinical studies and clinical trials have demonstrated that patritumab deruxtecan exhibits significant anti-tumor activity and good safety in solid malignancies with HER3 expression. It can bring clear benefits to patients with non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations and who have failed epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) and platinum-based treatments, as well as patients with breast cancer at all stages. In addition, both cell and animal experiments have confirmed that it has a significant therapeutic effect on colorectal cancer. Notably, Patritumab deruxtecan has central nervous system penetration and can effectively improve the prognosis of patients with brain metastases from solid tumors, demonstrating great clinical research value. This article reviews the population pharmacokinetic characteristics, clinical research progress, and adverse events of Patritumab deruxtecan, with the aim of providing new treatment strategies for patients with non-small cell lung cancer, breast cancer, and colorectal cancer.

Key words: patritumab deruxtecan; targeted therapy; human epidermal growth factor receptor 3; non-small cell lung cancer; breast cancer; colorectal cancer

收稿日期: 2025-02-07

作者简介: 董 硕 (1997—), 女, 博士研究生, 医师, 研究方向为中医肿瘤学。E-mail: dontsurecom@sina.com

*通信作者: 贾英杰 (1960—), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医肿瘤学。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

据报道,当前恶性肿瘤发病率和死亡率正呈逐步攀升态势^[1],《2023 世界卫生统计报告》显示,2019 年全球死于癌症的人数为 930 万^[2],减少肿瘤患者的发病率、改善患者不良预后,对维护国民健康至关重要。近年来,抗肿瘤药物研究不断取得突破,抗体-药物偶联物(ADC)作为肿瘤治疗的“魔法子弹”逐渐进入公众视野。ADC 由单克隆抗体(mAb)、有效载荷及连接两者的连接子共同组成,其作用机制为:单抗通过与肿瘤细胞表面抗原特异性结合,将抗肿瘤药物精准递送至肿瘤细胞中,从而发挥高效的细胞毒作用^[3]。凭借靶向治疗的高选择性及强特异性,ADC 相比传统化疗药物能显著减少不良反应^[4],目前已有越来越多的研究聚焦于将其应用于实体瘤及血液系统肿瘤的治疗中。

人表皮生长因子受体(HER)3 与表皮生长因子受体(EGFR)、HER2 及 HER4 同属 HER 蛋白家族。研究表明,HER3 在非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中呈高表达状态^[5-6],且其过表达与恶性肿瘤的不良预后^[7]及肿瘤细胞耐药密切相关^[8]。在配体神经调节蛋白-1(NRG1)作用下 HER3 可与 HER 家族内其他成员、间质表皮转化因子(MET)受体或成纤维细胞生长因子受体 2(FGFR2)等分子结合形成异源二聚体,进而激活下游胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路^[9-10],通过调控肿瘤细胞的生长增殖、复发转移及耐药过程^[11]参与疾病进展。因此,靶向 HER3 成为改善恶性肿瘤预后、逆转肿瘤细胞耐药的重要干预手段。

德帕瑞妥单抗作为靶向 HER3 的 ADC,已有研究证实其在 NSCLC、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等多种癌种中均表现出抗肿瘤活性,尤其在 HER3 表达阳性的 NSCLC、乳腺癌、结直肠癌的临床试验中,展现出显著的抗肿瘤效果及可耐受的不良反应,基于此,德帕瑞妥单抗有望成为泛实体瘤 HER3 靶向治疗领域的重要突破。本文总结德帕瑞妥单抗的作用机制、群体药动学特征及其在多种癌症中的治疗机制、疗效及安全性,旨在为临床合理用药提供参考依据。

1 结构及作用机制

德帕瑞妥单抗由针对 HER3 胞外结构域的人源单克隆抗体 Patritumab 通过基于四肽的可切割接头

与拓扑异构酶 I 抑制剂(DXd, DX-8951 衍生物)共价连接而成。作为抗肿瘤药物有效载荷,DXd 此前已在德曲妥珠单抗及德达博妥单抗上展现出充分的抗肿瘤作用及安全性^[12]。在德帕瑞妥单抗中 DXd 与抗体以 8:1 的比例偶联实现药物的高稳定性及高效的抗肿瘤作用。其作用机制如下:德帕瑞妥单抗与肿瘤细胞表面 HER3 特异性结合后,通过内吞作用进入癌细胞,转移至溶酶体中释放 DXd;DXd 进而介导肿瘤细胞的 DNA 损伤,诱导细胞凋亡^[13]。值得注意的是,在德帕瑞妥单抗给药后,细胞中 HER3 及其下游分子的表达无明显变化,表明德帕瑞妥单抗的细胞毒作用依赖于 DXd 的直接作用,而非通过阻断 HER3 相关信号通路^[14]。另一项实验证实,德帕瑞妥单抗在结直肠癌中的疗效依赖于 HER3 的表达水平,HER3 高表达的异种肿瘤移植模型可展现出更显著的抗肿瘤效果,同时在该实验中观察到德帕瑞妥单抗的抑瘤效果具有剂量相关性,随着给药时间延长及给药剂量增加,德帕瑞妥单抗抗肿瘤作用增强,疗效优于传统药物伊立替康^[15]。这一特性为 HER3 高表达肿瘤的靶向治疗提供了新的思路与潜在方案。

2 群体药动学特征

在 3 项 1/2 期临床研究中共纳入 425 例乳腺癌、肺癌和结直肠癌患者进行德帕瑞妥单抗群体药动学特征研究^[16],所有患者给予每周 2 次或 3 次的德帕瑞妥单抗单药治疗(给药剂量 1.6~8.0 mg·kg⁻¹)后,对德帕瑞妥单抗及有效载荷 DXd 进行群体药动学特征评估。研究结果表明,每周 3 次、每次剂量为 5.6 mg·kg⁻¹ 的给药方案所收获的临床疗效及安全性最佳,在该给药方案下,德帕瑞妥单抗及 DXd 半衰期差别不大,在 NSCLC 患者中均为 7.6 d 左右;但在 3 个不同癌种中,德帕瑞妥单抗浓度-曲线下面积(AUC)远大于 DXd 单体,表明德帕瑞妥单抗的血药浓度远高于 DXd 单体,HER3 的靶向作用是增加 DXd 入血发挥细胞毒性的主要原因。

3 基础与临床研究

近年来,德帕瑞妥单抗在基础研究与临床试验中持续突破,针对 NSCLC、乳腺癌、结直肠癌等实体瘤的多项临床试验(表 1)均展现出良好的研究基础与临床应用前景,为晚期或难治性实体瘤患者的治疗带来新的方向。

3.1 NSCLC

据 2024 年发布的《2022 年全球癌症报告》

表 1 德帕瑞妥单抗相关临床研究

Table 1 Clinical studies related to patritumab deruxtecan

癌种	类型	试验编码	阶段	年份	样本量/ 例	主要研究终点	次要研究终点
NSCLC	转移性或不可切除的 NSCLC	NCT03260491	I	2017	264	ORR	DCR、DoR、TTR、PFS、OS、安全性、药动学特征
	接受过 EGFR-TKI 及铂类治疗的 EGFR 突变转移性或局部晚期 NSCLC	NCT04619004 (HERTHENA-Lung01)	II	2021	277	ORR	DoR、PFS、ORR、DCR、TTR、OS、安全性
	第 3 代 EGFR-TKI 治疗失败后转移性或局部晚期 EGFR 突变 NSCLC	NCT05338970 (HERTHENA-Lung02)	III	2022	586	PFS	OS、ORR、DoR、安全性
	未经奥希替尼治疗的局部晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC	NCT04676477	I	2021	未公布	安全性	ORR、DoR、CBR、DCR、TTR、PFS、OS、药动学特征
乳腺癌	转移性乳腺癌	NCT02980341	I/II	2016	182	ORR	DoR、PFS、OS、安全性、药动学特征
	HR ⁺ /HER2 乳腺癌及三阴性乳腺癌	NCT04610528 (SOLTI-TOT HER3)	II	2020	115	CeTIL 评分	HER3 表达水平、CCCA、安全性
	不可切除的 HR ⁺ /HER2 局部晚期或转移性乳腺癌	NCT04965766 (ICARUS-BREAST)	II	2021	99	ORR	DoR、PFS、CBR、OS
	局部晚期或转移性乳腺癌	NCT04699630	II	2021	60	ORR、PFS-6	DoR、PFS、CBR、安全性
	高危 HR ⁺ /HER2-乳腺癌	NCT05569811 (VALENTINE Trial)	II	2022	122	术时 pCRBL	RCB、pCRB、ORR、CeTIL 评分、HER3 表达、安全性
结直肠癌	既往接受过至少 2 线治疗晚期或转移性结直肠癌	NCT04479436	II	2020	40	ORR	DoR、DCR、TTR、PFS、OS、安全性
伴脑转移的恶性肿瘤	转移性结直肠癌或晚期 NSCLC 伴活动性脑转移、活动性软脑膜癌	NCT05865990	II	2023	未公布	ORR、OS	PFS、CBR、DCR、TTR、DoR、安全性
	实体瘤脑转移	NCT05620914 (PARAMETer)	I	2024	未公布	脑转移肿瘤组织 DXd 浓度	药动学特征、γH2AX 水平、安全性

DoR-缓解持续时间；ORR-客观缓解率；DCR-疾病控制率；TTR-缓解时间；PFS-无进展生存期；OS-总生存期；CBR-临床获益率；pCRBL-乳腺和腋窝淋巴结病理完全缓解率；RCB-残余癌症负担率；pCRB-乳房病理完全反应；CCCA-完全细胞周期停滞率；γH2AX-磷酸化组蛋白 H2A.X。

DoR-duration of response; ORR-objective response rate; DCR-disease control rate; TTR-time to response; PFS-progression-free survival; OS-overall survival; CBR-clinical benefit rate; pCRBL-pathological complete response in breast and axillary lymph node; RCB-rate of residual cancer burden; pCRB-pathological complete response in the breast; CCCA-complete cell cycle arrest; γH2AX- phosphorylated histoneH2A.X.

统计^[17]，肺癌新发病例为 248 万人，占新发恶性肿瘤的 12.4%，其中 NSCLC 占比 85%。在 40 岁以下的患者中，大约 90% 的 NSCLC 患者确诊时即为晚期，70% 左右的患者表现为 EGFR 突变阳

性^[18]。EGFR 突变是 NSCLC 最常见的驱动基因变异，表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）被 CSCO 指南推荐，用作 EGFR 20 外显子插入突变以外的晚期 EGFR 突变 NSCLC

的一线治疗方案^[19]。然而,由于肿瘤克隆及 EGFR 驱动的 NSCLC 具有异质性^[20],EGFR-TKI 治疗通常在 10~18 个月内可发生获得性耐药^[21]。临床数据显示,EGFR-TKI 耐药后的 NSCLC 患者在接受含铂双药化疗后的中位无进展生存期(mPFS)仅为 5 个月^[22],因此,如何逆转 EGFR-TKI 耐药,改善晚期 EGFR 突变型 NSCLC 患者的预后是当前亟待解决的问题。

Yonesaka 等^[14]在 EGFR-TKI 耐药细胞系中发现,获得性 EGFR-TKI 耐药的 EGFR 突变 NSCLC 细胞中 HER3 表达水平是非耐药细胞的 2~3 倍,且与 EGFR 突变类型无关。且经 EGFR-TKI 预处理后,德帕瑞妥单抗内化程度较常规状态增强 3~5 倍,而 IgG-ADC 的内化水平无明显改变,这一结果表明,EGFR-TKI 诱导的内化增加是特异性的。德帕瑞妥单抗在 NSCLC 耐药细胞中敏感性增加可能与高表达的 HER3 加速德帕瑞妥单抗内化,导致细胞内 DXd 浓度增高进而诱导更多细胞凋亡相关^[23]。

多项临床试验证实了德帕瑞妥单抗在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中的临床疗效。HERTHENA-Lung01 (NCT04619004)^[24]是一项多中心、开放性、随机 II 期双臂临床试验,该研究共纳入 225 例既往接受过 EGFR-TKI 治疗和铂类化疗的晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者,旨在观察德帕瑞妥单抗的疗效及安全性。研究者将患者分为 2 组,采用 2 种剂量方案进行德帕瑞妥单抗 iv 给药,给药频率为每 3 周 1 次:第 1 组予以 5.6 mg·kg⁻¹ 固定剂量治疗;第 2 组采用剂量递增方案,即第 1 周期给予 3.2 mg·kg⁻¹,第 2 周期给予 4.8 mg·kg⁻¹,自第 3 周期起调整剂量为 6.4 mg·kg⁻¹。该试验中位随访时间为 18.9 个月[95%置信区间(CI):14.9~27.5],随访完成后可观察到 ORR 为 29.8% (95% CI: 23.9~36.2),其中 1 例患者达到完全缓解(CR),19.1%的患者病变稳定(SD),DCR 为 73.8% (95% CI: 67.5~79.4),中位缓解持续时间(mDOR)为 6.4 个月(95% CI: 4.9~7.8),mPFS 为 5.5 个月(95% CI: 5.1~5.9),中位总生存期(mOS)为 11.9 个月(95% CI: 11.2~13.1)。该项研究脑转移患者占比 51%,经德帕瑞妥单抗治疗后 ORR 为 28.7% (95% CI: 20.6~37.9),DCR 为 70.4% (95% CI: 61.2~78.6),mPFS 为 4.3 个月(95% CI: 4.0~5.5),mOS 为 11.6 个月(95% CI: 10.0~12.6);在未接受放疗的脑转

移患者中,中枢神经系统 ORR 为 33.3% (95% CI: 17.3~52.8),结果表明德帕瑞妥单抗对 EGFR-TKI 耐药及铂类治疗失败的患者均有显著疗效,且德帕瑞妥单抗对脑转移患者也具有同等的抗肿瘤活性。为晚期耐药患者提供了新的治疗选择。

3.2 乳腺癌

乳腺癌患者虽已在化疗、靶向治疗及内分泌治疗中获益,但乳腺癌复发、内分泌治疗抵抗及乳腺癌脑转移等问题仍是乳腺癌治疗的难题。HER3 在上述病理过程中扮演着重要角色,靶向 HER3 不仅能增强化疗或靶向治疗的抗肿瘤活性^[25],还可以通过调控 HER3 相关通路信号通路逆转内分泌治疗耐药,增强雌激素受体阳性(ER⁺)乳腺癌对内分泌治疗的敏感性^[26],进而延长患者生存期。靶向 HER3 治疗成为改善晚期乳腺癌患者预后的曙光。德帕瑞妥单抗作为靶向 HER3 的 ADC,在 HER3 表达的异种移植动物模型中表现出持续性的抗肿瘤活性^[27],其作用机制为:德帕瑞妥单抗与 HER3 表达的乳腺癌细胞特异性结合后,通过内吞作用易位至溶酶体中,释放有效载荷 DXd 发挥细胞毒作用^[28];同时德帕瑞妥单抗的使用会导致肿瘤组织内分化决定簇抗原(CD)4、CD8 等免疫保护基因表达上调,同时下调 CD8 阳性肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)抑制分子程序性死亡受体 1(PD-1)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)和 T 细胞免疫球蛋白和含黏蛋白结构域的蛋白-3(TIM-3)等抑制分子表达,表明德帕瑞妥单抗能通过拯救耗竭的 CD8 和 TIL 发挥免疫保护作用^[29]。故德帕瑞妥单抗可能通过细胞内吞作用及免疫浸润双重机制改善晚期乳腺癌患者的不良预后。Haratani 等^[29]在体外实验中发现,德帕瑞妥单抗抗肿瘤活性与 HER2 表达水平及 HER3 突变情况无关,而与乳腺癌细胞中 HER3 表达水平相关,其作用具有时间及浓度相关性^[27]。

德帕瑞妥单抗在不同病程阶段的乳腺癌中都能表现出显著的抗肿瘤活性,SOLTI-TOT HER3 (NCT04610528)^[30]多中心、开放性临床试验针对 HER2 阴性早期乳腺癌患者的研究结果显示,肿瘤细胞与肿瘤浸润淋巴细胞比例(CeITIL)评分与基线相比显著增加,在激素受体阳性(HR⁺)/HER2 早期乳腺癌患者中 ORR 为 45%,其中 CR 及部分缓解(PR)患者各占 22.6%,展现出明确临床活性。另一项 U31402-A-J101 (NCT02980341)研究表明,

德帕瑞妥单抗在晚期转移性乳腺癌中也具有显著疗效。无论 HER3 表达水平高低或 HER2 是否表达均可观察到客观缓解。相比之下,戈沙妥珠单抗在 HER2 阴性乳腺癌中 5.5 个月的 mPFS 及 12 个月的 mOS^[31-32],德帕瑞妥单抗展现出更优疗效,德帕瑞妥单抗在 HER2 阴性乳腺癌中具有进一步的探索价值。

3.3 结直肠癌

结直肠癌作为最常见的消化道肿瘤之一,其发病率和死亡率呈逐年上升趋势,美国国家癌症研究所数据显示^[33],预计到 2040 年,结直肠癌的全球新发病例和死亡病例将达到 320 万和 160 万,或将成为人类健康的重大威胁,在已确诊的结直肠癌病例中,约 20% 病例在诊断时已经转移,而几乎一半的结直肠癌患者最终发展为远处转移。值得关注的是,20%~75% 的结直肠癌存在 HER3 过表达^[34],且 HER3 高表达与该病的不良预后显著相关^[35]。作为 HER 家族成员,HER3 可通过与其他受体形成异源二聚体,激活 PI3K/MAPK 下游通路,在转移性结直肠癌抗 EGFR 治疗耐药机制中发挥至关重要的作用。德帕瑞妥单抗在 HER3 高表达的结直肠癌中展现出显著临床前活性,Koganemaru 等^[15]使用 9 种结直肠癌细胞系研究德帕瑞妥单抗的抗肿瘤活性,结果表明,所有结直肠癌细胞系对 DXd 载荷均高度敏感,其疗效优于 Patritumab 单药和伊立替康,且该效应不受 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变状态影响。德帕瑞妥单抗的独特设计结合了靶向特异性和强效细胞毒性,为传统治疗耐药的患者提供了新希望。

目前,与德帕瑞妥单抗相关的其他临床研究仍在积极开展中(表 1),包括德帕瑞妥单抗单药在 EGFR 突变晚期或转移性 NSCLC 中的作用、德帕瑞妥单抗联合铂类用于 EGFR-TKI 治疗失败后转移性或局部晚期 EGFR 突变 NSCLC 的 III 期临床试验、德帕瑞妥单抗联合奥希替尼治疗局部晚期或转移性 EGFR 突变的 NSCLC、HER3-DXd 单药治疗不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌、德帕瑞妥单抗联合或不联合内分泌药物治疗高危 HR⁺/HER2-乳腺癌)、德帕瑞妥单抗对脑转移患者的药理学研究及免疫功能的影响及德帕瑞妥单抗治疗结直肠癌

脑转移、NSCLC 脑转移及晚期实体瘤软脑膜疾病患者的 II 期临床试验。

此外,临床前实验显示,德帕瑞妥单抗在结直肠癌模型中表现出与 KRAS 突变状态无关的抗肿瘤活性,然而该作用依赖于 HER3 的表达水平,在 HER3 高表达的结直肠癌小鼠模型中展现出明显抑制作用,而对 HER3 低表达的肿瘤细胞未表现出抗肿瘤活性。目前,针对晚期或转移性结直肠癌患者的 II 期临床研究(NCT04479436)已终止,其临床数据结果值得关注,其或将为 HER3 靶向治疗在结直肠癌中的应用提供重要参考。

4 德帕瑞妥单抗的药品不良事件

多项临床研究已证实了德帕瑞妥单抗在人体中的安全性。德帕瑞妥单抗的不良反应主要以胃肠道和血液学毒性为主,SOLTI-TOTHER3 试验 A 部分研究中约 96% 的患者均出现了治疗相关不良反应,但多数为 1 级或 2 级,以恶心(67.9%)、乏力(39.7%)、脱发(35.9%)、呕吐(25.6%)、腹泻(24.4%) 最常见,3 级以上的不良事件主要为中性粒细胞减少症(7.7%)^[30];HERTHENA-Lung01 试验同样证明了不良反应以 1、2 级为主,主要表现为恶心(66%)、血小板减少症(44%)、食欲下降(42%)、中性粒细胞减少症(36%)及便秘(34%),≥3 级的不良反应主要为血液学毒性,以血小板减少症(21%)及中性粒细胞减少症(19%)为主,但 2 者常发生在治疗早期,且持续时间短,一般在半月内即可逐步减轻^[24]。故德帕瑞妥单抗在恶性肿瘤中具有继续研发的价值。

5 结语与展望

德帕瑞妥单抗作为首款靶向 HER3 治疗的 ADC,在经 EGFR-TKI 治疗耐药的 EGFR 突变的 NSCLC、各时期 HER3 表达阳性乳腺癌及晚期或转移性结直肠癌中均展现出优异疗效,尤其在脑转移患者中取得的临床客观缓解率令人瞩目。该药物的问世,标志着 HER3 靶向治疗进入全新阶段,但其全面临床应用仍需科研与临床领域的持续探索。未来,随着更多研究数据的积累及创新疗法的迭代,靶向 HER3 的 ADC 有望为实体瘤患者带来更持久的生存获益与更高的生活质量,最终推动肿瘤治疗实现从“带瘤生存”到“临床治愈”的跨越。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何小双, 徐丽娜, 刘冬, 等. 基于年龄-时期-队列模型的 2005—2016 年中国老年人恶性肿瘤流行特征分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(11): 631-638.
He X S, Xu L N, Liu D, et al. Epidemiological characteristics of malignant tumors in the elderly in China from 2005 to 2016 based on age period cohort model [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2023, 30(11): 631-638.
- [2] Organization W H. World health statistics 2023: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [J/OL]. (2023-5-19) [2023-5-19.] <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>
- [3] Dan N, Setua S, Kashyap V K, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy: Chemistry to clinical implications [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2018, 11(2): 32.
- [4] Wolska-Washer A, Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer [J]. Drug Saf, 2019, 42(2): 295-314.
- [5] Tomasich E, Steindl A, Paiato C, et al. Frequent overexpression of HER3 in brain metastases from breast and lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(16): 3225-3236.
- [6] Capone E, Tryggvason T, Cela I, et al. HER-3 surface expression increases in advanced colorectal cancer representing a potential therapeutic target [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 400.
- [7] Yan Q Y, Guo K B, Feng G, et al. Association between the overexpression of HER3 and clinical pathology and prognosis of colorectal cancer: A Meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(37): e12317.
- [8] Watanabe S, Yonesaka K, Tanizaki J, et al. Targeting of the HER2/HER3 signaling axis overcomes ligand-mediated resistance to trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. Cancer Med, 2019, 8(3): 1258-1268.
- [9] Lee L, Ramos-Alvarez I, Moody T W, et al. Neuropeptide bombesin receptor activation stimulates growth of lung cancer cells through HER3 with a MAPK-dependent mechanism [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(4): 118625.
- [10] Chakrabarty A, Sánchez V, Kuba M G, et al. Feedback upregulation of HER3 (ErbB3) expression and activity attenuates antitumor effect of PI3K inhibitors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(8): 2718-2723.
- [11] Takeda T, Tsubaki M, Genno S, et al. HER3/Akt/mTOR pathway is a key therapeutic target for the reduction of triple-negative breast cancer metastasis via the inhibition of CXCR4 expression [J]. Int J Mol Med, 2023, 52(3): 80.
- [12] Shastri M, Jacob S, Rugo H S, et al. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer [J]. Breast, 2022, 66: 169-177.
- [13] Hashimoto Y, Koyama K, Kamai Y, et al. A novel HER3-targeting antibody-drug conjugate, U3-1402, exhibits potent therapeutic efficacy through the delivery of cytotoxic payload by efficient internalization [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 7151-7161.
- [14] Yonesaka K, Takegawa N, Watanabe S, et al. An HER3-targeting antibody-drug conjugate incorporating a DNA topoisomerase I inhibitor U3-1402 conquers EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant NSCLC [J]. Oncogene, 2019, 38(9): 1398-1409.
- [15] Koganemaru S, Kuboki Y, Koga Y, et al. U3-1402, a novel HER3-targeting antibody-drug conjugate, for the treatment of colorectal cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(11): 2043-2050.
- [16] Lu Y S, Shimizu S, Sawamura R, et al. Population pharmacokinetics of patritumab deruxtecan in patients with solid tumors [J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(1): 77-90.
- [17] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [18] Corrales-Rodríguez L, Arrieta O, Mas L, et al. An international epidemiological analysis of young patients with non-small cell lung cancer (AduJov-CLICaP) [J]. Lung Cancer, 2017, 113: 30-36.
- [19] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南-2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 96
Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines Working Committee. *Guidelines of Chinese society of clinical oncology (CSCO): non-small cell lung cancer* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2022: 96
- [20] Taniguchi H, Yamada T, Wang R, et al. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 259.
- [21] Ramalingam S S, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50.
- [22] Soria J C, Wu Y L, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in

- EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): A phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 990-998.
- [23] Haikala H M, Lopez T, Köhler J, et al. EGFR inhibition enhances the cellular uptake and antitumor-activity of the HER3 antibody-drug conjugate HER3-DXd [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(1): 130-141.
- [24] Yu H A, Goto Y, Hayashi H, et al. HERTHENA-Lung01, a phase II trial of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and platinum-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(35): 5363-5375.
- [25] Lyu H, Shen F, Ruan S B, et al. HER3 functions as an effective therapeutic target in triple negative breast cancer to potentiate the antitumor activity of gefitinib and paclitaxel [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 204.
- [26] Duan L, Calhoun S J, Perez R E, et al. Prolylcarboxypeptidase promotes IGF1R/HER3 signaling and is a potential target to improve endocrine therapy response in estrogen receptor positive breast cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 1-10.
- [27] Kotake T, Suzuki E, Pu F L, et al. Abstract 2120: Human epidermal growth factor receptor 3 might be a targetable molecule for treatment of chemotherapy resistant breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13_Supplement): 2120.
- [28] Koyama K, Ishikawa H, Abe M, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd), a novel HER3 directed antibody drug conjugate, exhibits *in vitro* activity against breast cancer cells expressing HER3 mutations with and without HER2 overexpression [J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0267027.
- [29] Haratani K, Yonesaka K, Takamura S, et al. U3-1402 sensitizes HER3-expressing tumors to PD-1 blockade by immune activation [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 374-388.
- [30] Oliveira M, Falato C, Cejalvo J M, et al. Patritumab deruxtecan in untreated hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: Final results from part A of the window-of-opportunity SOLTI TOT-HER3 pre-operative study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 670-680.
- [31] Kalinsky K, Diamond J R, Vahdat L T, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: Final results from a phase I/II, single-arm, basket trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1709-1718.
- [32] Bardia A, Mayer I A, Vahdat L T, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 741-751.
- [33] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [J]. *Gut*, 2023, 72(2): 338-344.
- [34] Wang Y D, Yang H Y, Duan G C. HER3 over-expression and overall survival in gastrointestinal cancers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42868-42878.
- [35] Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Dual targeting of HER3 and EGFR in colorectal tumors might overcome anti-EGFR resistance [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 101: 151-157.

[责任编辑 孙英杰]