Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0391

·综　述·

抗体药物偶联物治疗转移性去势抵抗性前列腺癌研究进展

徐嘉程[1]，马宇涛[1]，胡鹏程[1]，姚家涛[1]，陈海潮[2]，马　琪[3]

1. 宁波大学医学部，浙江 宁波 315211
2. 宁波大学附属第一医院泌尿外科，浙江 宁波 315020
3. 宁波大学附属第一医院泌尿肿瘤综合诊治中心，浙江 宁波 315020

［**摘　要**］ 转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者因肿瘤异质性和耐药性预后不佳，抗体药物偶联物（ADC）治疗 mCRPC 部分临床试验中已展现出抗肿瘤活性及较好的安全性。在靶向前列腺特异性膜抗原（PSMA）的 ADC 中，相较于早期 ADC 如 MLN2704、PSMA-ADC、MEDI3726，ARX517 安全性更优，前列腺特异性抗原下降更显著。在靶向 B7-H3 的 ADC 中，MGC018 和 DB-1311 也展现出抗肿瘤活性。靶向前列腺六跨膜上皮抗原（STEAP）1 的 DSTP3086S、靶向滋养层细胞表面抗原（TROP）2 的戈沙妥珠单抗、靶向溶质载体（SLC）44A4 的 ASG-5ME 等 ADC 在早期试验中显示抗肿瘤活性，但存在疗效不佳或毒性问题。靶向组织因子的替索单抗则未显示治疗反应，靶向人表皮生长因子受体 2 的维迪西妥单抗以及双靶点 ADC（ABBV-969、DXC008）的疗效尚在探索中。针对 mCRPC 的 ADC ifinatamab deruxtecan 已于 2025 年 5 月启动了国际多中心Ⅲ期临床试验（NCT06925737）。本文综述了以 PSMA、B7-H3、STEAP1、TROP2 和 SLC44A4 等为 mCRPC 潜在靶点抗原的 ADC 及其联合治疗研究进展，以期为 mCRPC 临床治疗提供参考。

［**关键词**］ 转移性去势抵抗性前列腺癌；抗体药物偶联物；靶点抗原；综述
［**中图分类号**］ R737.25　　［**文献标志码**］ A

Recent advances in antibody-drug conjugates for metastatic castration-resistant prostate cancer

XU Jiacheng[1], MA Yutao[1], HU Pengcheng[1], YAO Jiatao[1], CHEN Haichao[2], MA Qi[3]
(*1. Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang Province, China;*

收稿日期（Received）：2025-06-04　修改返回日期（Revised）：2025-07-02　接受日期（Accepted）：2025-08-14　网络预发表日期（Online）：2025-08-22
基金项目（Funding）：泌尿系疾病创新技术与诊疗器械浙江省工程研究中心
第一作者（First author）：徐嘉程，硕士研究生，主要从事泌尿外科研究；E-mail：873511464@qq.com；ORCID：0009-0000-5015-9915
通信作者（Corresponding author）：陈海潮，主任医师，硕士生导师，主要从事泌尿外科研究；E-mail：nbdxchc@sina.com；ORCID：0009-0006-1717-3313. 马　琪，主任医师，硕士生导师，主要从事泌尿系肿瘤的基础和临床研究；E-mail：fyymaqi@nbu.edu.cn；ORCID：0000-0002-5350-0362

2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China; 3. Comprehensive Genitourinary Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China)
Corresponding authors: CHEN Haichao, E-mail: nbdxchc@sina.com, ORCID: 0009-0006-1717-3313; MA Qi, E-mail: fyymaqi@nbu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-5350-0362

[**Abstract**] Patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) face poor prognoses due to tumor heterogeneity and drug resistance. Antibody-drug conjugates (ADCs) have been under development for over two decades for mCRPC treatment. Several clinical trials have demonstrated promising antitumor activity and acceptable safety profiles for ADCs in this setting. Among prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted ADCs, ARX517 demonstrates superior safety and more significant prostate-specific antigen (PSA) reductions compared to earlier agents such as MLN2704, PSMA-ADC, and MEDI3726. ADCs targeting B7-H3, such as MGC018 and DB-1311, have also shown antitumor activity. ADCs targeting other antigens, including six-transmembrane epithelial antigen of the prostate (STEAP)1 (DSTP3086S), trophoblast cell surface antigen (TROP)2 (sacituzumab govitecan), and solute carrier (SLC) 44A4 (ASG-5ME), have shown preliminary antitumor activity in early trials but face challenges with insufficient efficacy or toxicity. Tisotumab vedotin (targeting tissue factor) has shown no significant therapeutic response in mCRPC. Meanwhile, disitamab vedotin (HER2-targeted), ABBV-969 and DXC008 (both dual PSMA/STEAP1-targeted) are currently under evaluation. Notably, an international multicenter phase Ⅲ clinical trial (NCT06925737) for mCRPC has been initiated in May 2025 for evaluating B7-H3-targeted ADC ifinatamab deruxtecan. This review summarizes recent advances in ADCs targeting key antigens in mCRPC (including PSMA, B7-H3, STEAP1, TROP2, SLC44A4, and others) and explores combination strategies, offering insights to inform the clinical management of mCRPC.

[**Key words**] Metastatic castration-resistant prostate cancer; Antibody-drug conjugate; Target antigen; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(5): 685-693.]

[**缩略语**] 去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC);转移性CRPC(metastatic CRPC,mCRPC);抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate,ADC);前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen,PSMA);前列腺六跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate,STEAP);滋养层细胞表面抗原(trophoblast cell surface antigen,TROP);溶质载体(solute carrier,SLC);人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor,HER);前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA);单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E,MMAE);免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG);免疫组织化学染色(immunohistochemical staining,IHC);免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI);药物抗体比值(drug-to-antibody ratio,DAR)

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一。转移性前列腺癌初期通常依赖雄激素,因此雄激素剥夺治疗联合阿比特龙或恩扎卢胺等新型内分泌治疗药物可有效控制病情[1]。然而,绝

大多数前列腺癌患者在接受雄激素剥夺治疗后，即使血清雄激素达到去势水平，仍会进展为mCRPC[2]。目前，治疗mCRPC的方法包括新型内分泌治疗、化学治疗、免疫治疗、放射性核素治疗、靶向治疗等[3]。尽管现有疗法对mCRPC显示出一定的积极作用，但由于mCRPC的异质性及耐药性，患者病死率仍然很高，因此需要探索更多有效的治疗方法[4]。

ADC已应用于淋巴瘤、胃癌、乳腺癌、尿路上皮癌等多种肿瘤的治疗，研究者也尝试将其用于mCRPC的治疗[5]。ADC主要由抗体、连接子和载荷三部分组成，其作用机制主要为抗体特异性识别并结合肿瘤细胞表面的特异性抗原，抗原和ADC的复合物通过受体介导的内吞作用内化至靶细胞并被溶酶体分解，释放出细胞毒性载荷，触发细胞死亡。ADC结合了抗体介导的肿瘤抗原靶向的精确性和细胞毒性药物的强效性，可减少有效载荷在正常组织中的暴露，降低了肿瘤外的细胞毒性[5]。多个用于治疗mCRPC的ADC已进入临床前研究或Ⅰ/Ⅱ期临床试验阶段，并展现出一定的效果。本文拟综述靶向PSMA、B7-H3、STEAP1、TROP2、SLC44A4、组织因子、HER2等抗原的ADC以及ADC联合治疗在mCRPC治疗中的研究进展，为临床提供参考。表1为这些ADC及其临床试验结果一览[6-29]。

1 靶向前列腺特异性膜抗原的抗体药物偶联物

PSMA是一种Ⅱ型跨膜糖蛋白，在正常前列腺上皮细胞中表达水平非常低，而在前列腺癌细胞中普遍过表达，其表达水平可升高至正常前列腺上皮细胞中的1000倍[30]，因此成为ADC的理想靶点。目前，已进入临床试验的靶向PSMA的ADC包括MLN2704、PSMA-ADC、MEDI3726和ARX517等。

MLN2704是一种由靶向PSMA的人源化单克隆抗体MLN591与美登素1偶联的ADC[6]。一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验评估了MLN2704在62例mCRPC患者中的疗效以及安全性[7]。结果显示，62例患者中5例(8%)PSA下降50%及以上，5例(8%)PSA持续低于25%及以下超过90 d。由于MLN2704

表1 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的ADC及其临床试验结果

Table 1 ADCs for metastatic castration-resistant prostate cancer and the results of clinical trails

ADC	靶点	抗体	载荷	连接子	研究阶段	NCT编号	时间	PSA反应率*	参考文献
MLN2704	PSMA	IgG1	美登素1	可裂解连接子	临床Ⅰ/Ⅱ期	NCT00070837	2003-10	8%	[6-7]
PSMA-ADC	PSMA	IgG1	MMAE	可裂解连接子	临床Ⅱ期	NCT01695044	2012-09	13.4%	[8-9]
MEDI3726	PSMA	IgG1	PBD二聚体	不可裂解连接子	临床Ⅰ期	NCT02991911	2017-01	3%	[10-11]
ARX517	PSMA	IgG1	AS269	不可裂解连接子	临床Ⅰ期	NCT04662580	2024-12	12.5%	[12-13]
MGC018	B7-H3	IgG1	多卡霉素	可裂解连接子	临床Ⅰ期	NCT05293496	2022-04	17.2%	[14-15]
DB-1311	B7-H3	IgG1	DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂	可裂解连接子	临床Ⅰ/Ⅱ期	NCT05914116	2023-08	—	[16-17]
ifinatamab deruxtecan	B7-H3	IgG1	拓扑异构酶Ⅰ抑制剂	可裂解连接子	临床Ⅲ期	NCT06925737	2025-05	—	[18]
DSTP3086S	STEAP1	IgG1	MMAE	可裂解连接子	临床Ⅰ期	NCT01283373	2011-03	18%	[19]
戈沙妥珠单抗	TROP2	IgG1	SN-38	可裂解连接子	临床Ⅱ期	NCT03725761	2018-10	—	[20-22]
ASG-5ME	SLC44A4	IgG2	MMAE	可裂解连接子	临床Ⅰ期	NCT01228760	2010-10	25%	[23-24]
替索单抗	组织因子	IgG1	MMAE	可裂解连接子	临床Ⅰ/Ⅱ期	NCT02001623	2013-11	—	[25-26]
维迪西妥单抗	HER2	IgG1	MMAE	可裂解连接子	临床Ⅱ期	NCT05955209 NCT06227156	2023-08 2024-04	—	[27]
ABBV-969	PSMA、STEAP1	IgG1	DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂	—	临床Ⅰ期	NCT06318273	2024-03	—	[28]
DXC008	PSMA、STEAP1	IgG1	管裂霉素B类似物	可裂解连接子	临床前研究	—	—	—	[29]

—：无相关数据。*治疗后PSA下降50%及以上患者的比例。ADC：抗体药物偶联物；NCT：国家临床试验；PSA：前列腺特异性抗原；PSMA：前列腺特异性膜抗原；IgG：免疫球蛋白G；MMAE：单甲基奥瑞他汀E；PBD：吡咯并苯二氮䓬；STEAP：前列腺六跨膜上皮抗原；TROP：滋养层细胞表面抗原；SN-38：7-乙基-10-羟喜树碱；SLC：溶质载体；HER：人表皮生长因子受体。

的神经毒性为剂量限制性,研究者采用三周治疗方案(每三周静脉注射一次MLN2704)和六周治疗方案(六周内第1、15天各注射一次MLN2704,随后休息四周)延长给药间隔,以降低神经毒性。在接受三周治疗方案和六周治疗方案的35例患者中,仅2例实现PSA下降50%及以上。此外,44例(71%)患者出现周围神经病变,可见即使延长给药间隔,MLN2704的神经毒性发生率依然很高。鉴于MLN2704在mCRPC治疗中的疗效有限,且神经毒性明显,目前MLN2704的研发已终止。

PSMA-ADC由人源化抗PSMA单抗通过蛋白酶可裂解的连接子与MMAE偶联而成。在一项Ⅰ期临床试验中,52例mCRPC患者接受了0.4~2.8 mg/kg剂量PSMA-ADC治疗,结果表明患者在接受1.8 mg/kg及以上PSMA-ADC时,其PSA水平下降和循环肿瘤细胞数减少常同步发生且具有一定的持续性,同时对2.5 mg/kg及以下PSMA-ADC具有良好的耐受性,提示PSMA-ADC具有一定的抗肿瘤活性[8]。随后的Ⅱ期临床试验进一步招募了119例mCRPC患者,结果显示16例患者PSA下降超过50%,77例患者循环肿瘤细胞数下降超过50%,但3级及以上治疗相关不良事件较为常见,2例接受2.5 mg/kg PSMA-ADC的患者死于败血症[9]。因此,PSMA-ADC在mCRPC中虽然显示出了一定的抗肿瘤活性,但其安全性不容忽视。

MEDI3726是一款将人源化的抗PSMA抗体(IgG1)与吡咯并苯二氮䓬二聚体相偶联的ADC[10]。一项Ⅰ期临床试验招募了33例阿比特龙或恩扎卢胺治疗失败的mCRPC患者,评估了MEDI3726的疗效。研究显示,所有患者均出现治疗相关不良事件,其中23例出现3~4级治疗相关不良事件,18例出现严重治疗相关不良事件,最终确定的最大给药剂量为0.3 mg/kg,综合响应率为12.1%,接受0.2 mg/kg剂量治疗的1例患者PSA下降超过50%[11]。因此,MEDI3726在阿比特龙或恩扎卢胺治疗失败的mCRPC患者中虽初步显示出抗肿瘤活性,但治疗相关不良反应较严重。

ARX517由人源化抗PSMA抗体与微管抑制剂AS269通过不可裂解的聚乙二醇连接子特异性偶联而成。体外实验显示,ARX517对PSMA阳性肿瘤细胞系具有选择性细胞毒性;在小鼠和非人灵长类动物模型中,ARX517显示出长终末半衰期和高血清暴露量;在对恩扎卢胺敏感和耐药的前列腺癌异种移植小鼠模型中,ARX517表现出剂量依赖的抗肿瘤活性[12]。在Ⅰ期临床试验中,24例mCRPC患者每三周接受一次ARX517剂量递增治疗,未观察到剂量限制性毒性、治疗相关的严重不良事件或4~5级不良事件,提示ARX517具有较好的安全性;接受2.0 mg/kg剂量治疗的3例患者PSA下降均超过50%,其中2例患者PSA下降超过90%[13]。ARX517在临床前研究和Ⅰ期临床试验中均展现出积极的疗效以及良好的安全性,为其应用于mCRPC治疗奠定了基础。

2 靶向B7-H3的抗体药物偶联物

B7-H3是一种由316个氨基酸组成的Ⅰ型跨膜蛋白,其在正常组织中呈低水平表达,而在分化的恶性细胞和癌症起始细胞中过表达,且与前列腺癌细胞的迁移和侵袭相关[31]。B7-H3在mCRPC组织中的表达水平高于正常前列腺组织,且其表达与PSMA的表达水平无关,即使在PSMA低表达的肿瘤中,B7-H3仍可维持高表达状态[32]。此外,B7-H3表达水平与mCRPC耐药性密切相关,其在恩扎卢胺耐药的mCRPC细胞中表达升高[32]。因此,B7-H3是治疗mCRPC有潜力的靶点。目前,靶向B7-H3的ADC有MGC018、DB-1311和ifinatamab deruxtecan等。

MGC018由靶向B7-H3的人源化抗体PRCA157通过天然半胱氨酸与基于多卡霉素的DNA烷基化有效载荷偶联而成[14]。在针对晚期实体瘤的Ⅰ期MGC018剂量递增临床试验中,29例患者均发生至少1次紧急不良事件,5例mCRPC患者PSA水平下降50%及以上[15]。可见MGC018虽然在mCRPC中展现出一定的抗肿瘤活性,但其不良反应仍较为突出。

DB-1311由人源化B7-H3抗体通过可切割连接物与新型DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂P1021偶联而成[16]。DB-1311在临床前研究中表现出良好的稳定性和耐受性:在体外实验中,DB-1311对B7-H3阳性肿瘤细胞系表现出特异性、剂量依赖性的细胞毒性;在体内模型中,DB-1311表现出较强的抗肿瘤活性[16]。目前,DB-1311正在进行Ⅰ/Ⅱ期临床试验。截至2024年5月24日,126例晚期实体瘤患者至少接受了1次DB-1311治疗,在77例可评估反应的患者中,22例患者达到部分缓解(其中3例为CRPC患者),42例患者疾病

稳定，未确认的客观缓解率为28.6%（95%置信区间：18.9~40.0），疾病控制率为83.1%[17]。鉴于DB-1311具有较高的疾病控制率，其有可能在mCRPC治疗领域获得进一步发展。

ifinatamab deruxtecan由靶向B7-H3的人源化抗体通过四肽连接子与拓扑异构酶Ⅰ抑制剂DXd偶联而成。研究显示，ifinatamab deruxtecan对表达B7-H3的肿瘤表现出有效的抗肿瘤活性，并具有良好的耐受性和稳定性[18]。目前正在进行的Ⅲ期临床试验（NCT06925737）旨在评估ifinatamab deruxtecan与化疗方案（多西他赛+泼尼松）在mCRPC患者中的疗效差异，包括能否提高患者的存活率，以及能否持久地抑制肿瘤生长和扩散。实验组每三周接受12 mg/kg ifinatamab deruxtecan治疗，对照组则接受每三周75 mg/m^{2}多西他赛联合每日10 mg泼尼松治疗。研究的主要终点为总生存期和影像学无进展生存期，次要终点包括PSA反应率（PSA下降50%及以上的患者比例）、PSA进展时间等。作为全球首个针对mCRPC的ADC Ⅲ期临床试验，该研究有望推进ADC类药物在mCRPC领域的应用。

3 靶向前列腺六跨膜上皮抗原1的抗体药物偶联物

STEAP1（相对分子量为39 900）是一种含有339个氨基酸的蛋白质，拥有六个跨膜α螺旋和细胞内的亲水性氨基端和羧基端结构域[33]。STEAP1在人类前列腺癌细胞中高表达，且与肿瘤的发生发展相关[34]，因此是ADC的理想靶点。

DSTP3086S由人源化抗STEAP1单克隆抗体MSTP2109A通过Mc-Val-Cit-PABC与MMAE偶联而成。一项针对mCRPC的Ⅰ期临床试验中，77例患者每三周接受一次DSTP3086S治疗，其中超过20%的患者报告了治疗相关不良事件，主要包括疲劳、周围神经病变、恶心、便秘、厌食、腹泻和呕吐等，安全性可接受[19]。结果显示，每次接受2 mg/kg以上DSTP3086S的62例患者中11例（18%）PSA下降50%及以上。在这62例患者中，36例基线存在可测量病灶，其中2例（6%）达到放射学部分缓解；27例基线循环肿瘤细胞数每7.5 mL血液大于5，其中16例（59%）下降至每7.5 mL血液小于5。虽然DSTP3086S显示一定的抗肿瘤活性，但PSA下降超过50%患者的比例及影像学缓解率偏低，提示其抗肿瘤活性较弱。

4 靶向滋养层细胞表面抗原2的抗体药物偶联物

TROP2是一种由323个氨基酸组成的Ⅰ型跨膜糖蛋白，其在前列腺癌、食管鳞状细胞癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中高表达，而在正常组织中几乎不表达，因此成为ADC的理想靶点[35]。

戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan）由伊立替康的活性代谢产物SN-38（govitecan）通过一个可水解的CL2A连接子与TROP2的人源化单克隆抗体hRS7共价连接而成[20]。一项Ⅱ期临床试验（NCT03725761）评估了戈沙妥珠单抗在雄激素受体信号抑制剂治疗后进展的mCRPC患者中的疗效[21]。该研究共纳入20例患者，基线中位PSA水平为47.2 ng/mL，戈沙妥珠单抗治疗持续时间最长为62周。结果显示，患者6个月影像学无进展总存活率为45%，其中未接受化疗的14例患者的6个月影像学无进展存活率为64%；虽然所有达到6个月影像学无进展存活的患者均表现为PSA稳定，但未观察到PSA下降超过50%的患者。临床检查和液体活组织检查结果显示，TROP2表达缺失是预测戈沙妥珠单抗疗效不佳的生物标志物[22]，提示在mCRPC的ADC治疗中应重视靶抗原缺失的问题。

5 靶向溶质载体44A4的抗体药物偶联物

SLC44A4（也称为CTL4）是SLC蛋白家族的成员，其在胰腺和前列腺肿瘤中的阳性表达率超过90%。尽管SLC44A4在正常前列腺上皮中也有表达，但在正常组织中SLC44A4位于上皮细胞顶端膜上，因此循环系统中的ADC难以接触正常组织的SLC44A4，而在肿瘤组织中SLC44A4靠近血管内间隙，ADC易结合并内化[23]。基于SLC44A4的表达水平和位置差异，SLC44A4可以作为ADC的一个靶点。

ASG-5ME是以MMAE作为有效载荷，通过Mc-Val-Cit-PAB将其偶联至AGS-5M2（靶向SLC44A4的全人源IgG2k单克隆抗体）构成[23]。一项纳入46例mCRPC患者的Ⅰ期临床试验评估了ASG-5ME的抗肿瘤活性、药代动力学特性及安全性，同时确定其最大耐受剂量及Ⅱ期临床试验推荐剂量[24]。结果显示，除两例死亡患者外，

其余44例患者中,15例(34%)患者的PSA较基线下降超过25%,其中11例PSA下降超过50%;ASG-5ME的常见不良反应为疲劳和腹泻,最大耐受剂量为2.7 mg/kg,4例患者出现剂量限制性毒性,其中可能与药物相关的死亡患者2例。因此,尽管ASG-5ME表现出一定抗肿瘤效果,但因治疗指数窄,其进一步开发被终止。

6 靶向组织因子的抗体药物偶联物

组织因子是一种跨膜受体,在血管周围细胞和体表细胞中表达,在止血中起关键作用。研究显示,前列腺癌细胞中组织因子呈过表达,且常与肿瘤的不良预后相关[36]。

替索单抗(tisotumab vedotin)由MMAE通过Mc-Val-Cit-PABC连接子与靶向组织因子的全人源单克隆抗体IgG1偶联而成[25]。一项针对晚期或转移性实体瘤的多中心Ⅰ/Ⅱ期临床试验(NCT02001623)评估替索单抗的疗效和安全性结果显示,前列腺癌患者既未出现影像学上的缓解,也未检测到PSA水平显著下降;46%的患者出现治疗相关严重不良事件,其中27%与替索单抗治疗相关[26],提示可能并非所有mCRPC潜在治疗靶点都适用于ADC开发。

7 靶向人表皮生长因子受体2的抗体药物偶联物

HER2是一种跨膜酪氨酸激酶受体,在促进细胞增殖、存活和迁移的过程中发挥重要作用。HER2的过表达或扩增与肿瘤侵袭及患者不良预后有关,同时HER2的激活和变异会促进肿瘤的生长和转移[37]。研究显示,部分未经治疗的原发性前列腺肿瘤、mCRPC以及内分泌治疗后局部肿瘤中HER2过表达[38],因此HER2是mCRPC潜在的治疗靶点。

维迪西妥单抗(disitamab vedotin)由MMAE通过Mc-Val-Cit-PABC连接子与靶向HER2的全人源单克隆抗体disitamab偶联而成[27]。目前正在开展两项针对mCRPC患者的维迪西妥单抗Ⅱ期临床试验。其中一项为单臂、开放、单中心的临床研究(NCT05955209),旨在评估维迪西妥单抗在新型内分泌治疗后进展的mCRPC患者中的疗效和安全性。该研究计划招募40例IHC证实HER2表达且在接受至少一种新型内分泌治疗后仍进展的mCRPC患者,主要终点为PSA反应率,次要终点为客观缓解率、总生存期以及无进展生存期。另一项为多中心开放Ⅱ期临床试验(NCT06227156),旨在评估维迪西妥单抗在CRPC患者中的有效性、安全性和药代动力学特征。该研究计划招募40例既往接受过雄激素剥夺治疗和新型内分泌治疗且局部晚期或转移性HER2表达(IHC 1+及以上)的CRPC患者,主要终点为影像学无进展生存期,次要终点为客观缓解率、疾病控制率、PSA进展时间、PSA反应率及总生存期等。

8 双靶点抗体药物偶联物

双特异性ADC包含双靶点ADC和双表位ADC两种形式,其独特的结合模式不仅可以结合肿瘤中共表达的抗原以提高靶向选择性,而且可以显著改善ADC的内化[39]。

ABBV-969是一种靶向PSMA和STEAP1的ADC,以拓扑异构酶1抑制剂作为有效载荷。ABBV-969的一项Ⅰ期临床试验(NCT06318273)计划招募约60例mCRPC患者,旨在评估ABBV-969单药治疗在mCRPC患者中的安全性和耐受性,通过递增剂量来确定最大耐受剂量和/或Ⅱ期临床试验推荐剂量,并评估药物的初步疗效[28]。

DXC008也是一种靶向STEAP1和PSMA的ADC,通过可裂解的多肽连接子将抗STEAP1抗体与管裂霉素B类似物偶联而成。DXC008不仅对STEAP1具有良好的亲和力,对PSMA也具有适度的亲和力。临床前研究显示,DXC008对多种前列腺肿瘤细胞具有良好的抑制活性;体外实验显示,其在90 min内的内化率超过60%;在STEAP1和PSMA共同中度及高表达的异种移植物模型中,低剂量(1 mg/kg)DXC008单次注射即可显示出持久的抗肿瘤活性;此外,DXC008呈现出良好的药代动力学特性,其最大耐受剂量超过120 mg/kg[29]。

9 抗体药物偶联物联合内分泌治疗和免疫检查点抑制剂

与单一疗法比较,ADC与其他抗癌治疗(如内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗等)联合应用可能可以增强药物的疗效以及延缓ADC耐药性产生[40]。内分泌治疗是mCRPC常用的治疗方法,ADC与内分泌治疗药物能协同阻碍肿瘤细胞的存活和增殖,降低肿瘤细胞产生耐药的可能

性[40]。一项临床前研究结果显示,PSMA-ADC与抗雄激素药物(恩扎卢胺和阿比特龙)联合应用可产生协同抗肿瘤效应[41]。

ICI是一类通过调节机体自身免疫系统,增强免疫细胞对肿瘤细胞的攻击能力,从而抑制肿瘤生长的药物。但前列腺癌是一种典型的"冷"肿瘤,其对ICI治疗的应答率非常低。当ADC与ICI联合使用时,ICI可增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力,而ADC可直接靶向并杀死肿瘤细胞,具有协同效应。如维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin)联合帕博利珠单抗(pembrolizumab)已在转移性尿路上皮癌中展现出较高的客观缓解率及持久的疗效,且联合治疗的安全性与单一疗法相近[42]。目前虽无ADC联合ICI治疗mCRPC患者的临床研究结果,但其仍是一种可以进一步探索的治疗方案。

10 结 语

尽管ADC在血液系统恶性肿瘤和部分实体瘤中展现出积极的疗效,但在mCRPC中并未取得预期的效果,这或许与前列腺癌进展的机制相关。前列腺癌的进展是由雄激素信号驱动,由于生长动力学缓慢和雄激素受体的激活,导致其对传统化疗药物反应有限。而大多数治疗mCRPC的ADC,其有效载荷主要是通过抑制癌细胞分裂来发挥作用,因此疗效相对较低[43]。此外,ADC在治疗mCRPC时仍面临诸多挑战,包括:①靶点抗原缺乏特异性,部分抗原在正常组织中表达;②连接子在血液循环中可能存在不稳定性,导致有效载荷释放,引起不良反应,ADC在临床前试验中显示的稳定性可能无法转化到人体试验中;③合适的DAR需要进一步探索,过高的DAR可能会损害ADC的稳定性、结构及抗原结合能力,而过低的DAR则导致ADC疗效不佳;④耐药性问题,耐药性产生的机制包括抗体介导的耐药、溶酶体功能破坏,以及有效载荷相关的耐药等[44]。

未来,通过对ADC结构设计的进一步优化或能改变ADC在治疗mCRPC中疗效不佳的困境,包括抗体、连接子、载荷及偶联技术四大方面[5]。在抗体方面,优化策略包括采用双表位或双特异性抗体促进内化并增加低抗原密度肿瘤对ADC的摄取;精细调节抗体亲和力,亲和力过低会影响抗原与抗体结合,而过高会阻碍内化及增加正常组织毒性;优化抗体净电荷,减轻靶点非依赖性毒性。对于连接子,重点在于增强稳定性和优化药代动力学,具体措施包括使用载荷掩蔽技术降低疏水性、开发亲水性聚合物连接子,以及设计双裂解连接子,使载荷药物在肿瘤溶酶体中特异性释放,以减少系统毒性,保留旁观者效应。在有效载荷方面,升级策略包括开发可在肿瘤微环境中激活的前药型载荷以降低瘤外毒性、设计亲水性细胞毒性药物,使ADC具有恰当的DAR且维持良好药代动力学;探索双功能载荷组合以协同增强抗肿瘤活性。偶联技术发展方向则聚焦于实现位点特异性偶联,以产生DAR均一、理化性质稳定的ADC。

综上,ADC作为前列腺癌治疗领域极具前景的新策略,为肿瘤的个性化治疗提供了重要选择。然而,与尿路上皮癌等肿瘤比较,ADC在前列腺癌治疗领域的进展相对缓慢。虽然全球范围内尚无ADC获批用于前列腺癌治疗,但ifinatamab deruxtecan已进入国际多中心Ⅲ期临床试验。随着肿瘤特异性靶点的不断发现和生物制药技术的持续发展,ADC有望成为前列腺癌患者的治疗选择。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到泌尿系疾病创新技术与诊疗器械浙江省工程研究中心支持

Acknowledgements This study was supported by Zhejiang Engineering Research Center of Innovative Technologies and Diagnostic and Therapeutic Equipment for Urinary System Diseases

作者贡献 徐嘉程、马宇涛、胡鹏程、姚家涛、陈海潮和马琪参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions XU Jiacheng, MA Yutao, HU Pengcheng, YAO Jiatao, CHEN Haichao and MA Qi participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] FERRETTI S, MERCINELLI C, MARANDINO L, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: insights on current therapy and promising experimental drugs [J]. **Res Rep Urol**, 2023, 15: 243-259.

[2] SCHAEFFER E M, SRINIVAS S, ADRA N, et al. Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. **J Natl Compr Canc Netw**, 2023, 21(10): 1067-1096.

[3] HATANO K, NONOMURA N. Systemic therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer: an updated review[J]. **World J Mens Health**, 2023, 41(4): 769-784.

[4] CAI M, SONG X L, LI X A, et al. Current therapy and drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. **Drug Resist Updat**, 2023, 68: 100962.

[5] MAECKER H, JONNALAGADDA V, BHAKTA S, et al. Exploration of the antibody-drug conjugate clinical landscape[J]. **MAbs**, 2023, 15(1): 2229101.

[6] HENRY M D, WEN S, SILVA M D, et al. A prostate-specific membrane antigen-targeted monoclonal antibody-chemotherapeutic conjugate designed for the treatment of prostate cancer[J]. **Cancer Res**, 2004, 64(21): 7995-8001.

[7] MILOWSKY M I, GALSKY M D, MORRIS M J, et al. Phase 1/2 multiple ascending dose trial of the prostate-specific membrane antigen-targeted antibody drug conjugate MLN2704 in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. **Urol Oncol**, 2016, 34(12): 530.e15-530.530.e21.

[8] PETRYLAK D P, KANTOFF P, VOGELZANG N J, et al. Phase 1 study of PSMA ADC, an antibody-drug conjugate targeting prostate-specific membrane antigen, in chemotherapy-refractory prostate cancer[J]. **Prostate**, 2019, 79(6): 604-613.

[9] PETRYLAK D P, VOGELZANG N J, CHATTA K, et al. PSMA ADC monotherapy in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer following abiraterone and/or enzalutamide: efficacy and safety in open-label single-arm phase 2 study[J]. **Prostate**, 2020, 80(1): 99-108.

[10] CHO S, ZAMMARCHI F, WILLIAMS D G, et al. Antitumor activity of MEDI3726 (ADCT-401), a pyrrolobenzodiazepine antibody-drug conjugate targeting PSMA, in preclinical models of prostate cancer[J]. **Mol Cancer Ther**, 2018, 17(10): 2176-2186.

[11] DE BONO J S, FLEMING M T, WANG J S, et al. Phase Ⅰ study of MEDI3726: a prostate-specific membrane antigen-targeted antibody-drug conjugate, in patients with mCRPC after failure of abiraterone or enzalutamide[J]. **Clin Cancer Res**, 2021, 27(13): 3602-3609.

[12] SKIDMORE L K, MILLS D, KIM J Y, et al. Preclinical characterization of ARX517, a site-specific stable PSMA-targeted antibody-drug conjugate for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. **Mol Cancer Ther**, 2024, 23(12): 1842-1853.

[13] SHEN J, PACHYNSKI R, NORDQUIST L T, et al. 1804P APEX-01: first-in-human phase Ⅰ/Ⅱ study of ARX517 an anti- prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibody-drug conjugate (ADC) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. **Ann Oncol**, 2023, 34: S974-S975.

[14] SCRIBNER J A, BROWN J G, SON T, et al. Preclinical development of MGC018, a duocarmycin-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3 for solid cancer[J]. **Mol Cancer Ther**, 2020, 19(11): 2235-2244.

[15] JANG S, POWDERLY J D, SPIRA A I, et al. Phase 1 dose escalation study of MGC018, an anti-B7-H3 antibody-drug conjugate (ADC), in patients with advanced solid tumors[J]. **J Clin Oncol**, 2021, 39(15_suppl): 2631.

[16] LI C, YAO J, QU C, et al. Abstract 2967: preclinical development of a B7-H3-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase Ⅰ inhibitor for solid tumors[J]. **Cancer Res**, 2023, 83(7_Supplement): 2967.

[17] CHENG Y, WU L, PARSONSON A, et al. 57O A phase Ⅰ/Ⅱ multicenter, first-in-human study of DB-1311/BNT324 (a novel B7H3 ADC) in patients with advanced solid tumors[J]. **Ann Oncol**, 2024, 35: S1426.

[18] YAMATO M, HASEGAWA J, MAEJIMA T, et al. DS-7300a, a DNA topoisomerase Ⅰ inhibitor, DXd-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3, exerts potent antitumor activities in preclinical models[J]. **Mol Cancer Ther**, 2022, 21(4): 635-646.

[19] DANILA D C, SZMULEWITZ R Z, VAISHAMPAYAN U, et al. Phase Ⅰ study of DSTP3086S, an antibody-drug conjugate targeting Si_x-transmembrane epithelial antigen of prostate 1, in metastatic castration-resistant

prostate cancer[J]. **J Clin Oncol**, 2019, 37(36): 3518-3527.

[20] GOLDENBERG D M, CARDILLO T M, GOVINDAN S V, et al. TROP-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC)[J]. **Oncotarget**, 2015, 6(26): 22496-22512.

[21] LANG J, TAGAWA S T, SLOVIN S, et al. 1406P Interim results of a phase Ⅱ trial of sacituzumab govitecan (SG) in patients (Pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on androgen receptor signaling inhibitors (ARSI)[J]. **Ann Oncol**, 2022, 33: S1188.

[22] LANG J M, TAGAWA S T, SLOVIN S, et al. 1648P Final clinical and liquid biopsy (LBx) results of phase Ⅱ trial of sacituzumab govitecan (SG) in patients (Pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on androgen receptor signaling inhibitors (ARSI)[J]. **Ann Oncol**, 2024, 35: S993-S994.

[23] MATTIE M, RAITANO A, MORRISON K, et al. The discovery and preclinical development of ASG-5ME, an antibody-drug conjugate targeting SLC44A4-positive epithelial tumors including pancreatic and prostate cancer[J]. **Mol Cancer Ther**, 2016, 15(11): 2679-2687.

[24] MCHUGH D, EISENBERGER M, HEATH E I, et al. A phase Ⅰ study of the antibody drug conjugate ASG-5ME, an SLC44A4-targeting antibody carrying auristatin E, in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. **Invest New Drugs**, 2019, 37(5): 1052-1060.

[25] BOGANI G, COLEMAN R L, VERGOTE I, et al. Tisotumab vedotin in recurrent or metastatic cervical cancer [J]. **Curr Probl Cancer**, 2023, 47(3): 100952.

[26] DE BONO J S, CONCIN N, HONG D S, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial[J]. **Lancet Oncol**, 2019, 20(3): 383-393.

[27] SHI F, LIU Y, ZHOU X, et al. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. **Drug Deliv**, 2022, 29(1): 1335-1344.

[28] BERGER R, TOLCHER A W, DORFF T B, et al. 1660TiP first-in-human study of ABBV-969, a dual variable antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. **Ann Oncol**, 2024, 35: S1000-S1001.

[29] YANG Q, HUANG Y, JIA J, et al. Abstract 5821: DXC008, a novel STEAP1 antibody-tubulysin analog conjugate with a function linker, demonstrates a potential to broaden therapeutic opportunities for prostate tumors [J]. **Cancer Research**, 2024, 84(6_Supplement): 5821.

[30] WANG F, LI Z, FENG X, et al. Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer[J]. **Prostate Cancer Prostatic Dis**, 2022, 25(1): 11-26.

[31] KONTOS F, MICHELAKOS T, KUROKAWA T, et al. B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy[J]. **Clin Cancer Res**, 2021, 27(5): 1227-1235.

[32] SHI X, DAY A, BERGOM H E, et al. Integrative molecular analyses define correlates of high B7-H3 expression in metastatic castrate-resistant prostate cancer[J]. **NPJ Precis Oncol**, 2022, 6(1): 80.

[33] XU M, EVANS L, BIZZARO C L, et al. STEAP1-4 (Si_x-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1-4) and their clinical implications for prostate cancer[J]. **Cancers**, 2022, 14(16): 4034.

[34] NAKAMURA H, ARIHARA Y, TAKADA K. Targeting STEAP1 as an anticancer strategy[J]. **Front Oncol**, 2023, 13: 1285661.

[35] 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.

[36] HISADA Y, MACKMAN N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth, and metastasis[J]. **Semin Thromb Hemost**, 2019, 45(4): 385-395.

[37] CHENG X. A comprehensive review of HER2 in cancer biology and therapeutics[J]. **Genes**, 2024, 15(7): 903.

[38] BARVE A, JIN W, CHENG K. Prostate cancer relevant antigens and enzymes for targeted drug delivery[J]. **J Control Release**, 2014, 187: 118-132.

[39] GU Y, WANG Z, WANG Y. Bispecific antibody drug conjugates: making 1+1>2[J]. **Acta Pharm Sin B**, 2024, 14(5): 1965-1986.

[40] WEI Q, LI P, YANG T, et al. The promise and challenges of combination therapies with antibody-drug conjugates in solid tumors[J]. **J Hematol Oncol**, 2024, 17(1): 1.

[41] MURGA J D, MOORJI S M, HAN A Q, et al. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer[J]. **Prostate**, 2015, 75(3): 242-254.

[42] YU P, ZHU C, YOU X, et al. The combination of immune checkpoint inhibitors and antibody-drug conjugates in the treatment of urogenital tumors: a review insights from phase 2 and 3 studies[J]. **Cell Death Dis**, 2024, 15(6): 433.

[43] YANG C, WANG L, GONG C, et al. Antibody-drug conjugates in prostate cancer: emerging strategies to enhance therapeutic index and current clinical landscape (Review)[J]. **Oncol Rep**, 2025, 53(2): 21.

[44] MJAESS G, AOUN F, RASSY E, et al. Antibody-drug conjugates in prostate cancer: where are we?[J]. **Clin Genitourin Cancer**, 2023, 21(1): 171-174.

［本文编辑　余　方　刘丽娜］