

治疗非小细胞肺癌新药:靶向 c-Met 蛋白的 抗体药物偶联物 Telisotuzumab Vedotin

黄佩文,王旭东

(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院药学部,安徽 合肥 230061)

摘要: Telisotuzumab Vedotin 是靶向作用于 c-Met 蛋白的抗体药物偶联物。2025 年 5 月 14 日,美国食品药品监督管理局通过加速评审,批准 Telisotuzumab Vedotin 用于治疗既往接受过全身治疗的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌且 c-Met 蛋白高表达的成年患者。Telisotuzumab Vedotin 是首个针对 c-Met 蛋白的抗体药物偶联物。本文主要介绍其作用机制、药动学、临床研究及安全性。

关键词: Telisotuzumab Vedotin; 抗体药物偶联物; c-Met 蛋白; 非小细胞肺癌; 作用机制; 临床研究

中图分类号:R979.1

文献标志码:A

A new drug for non-small cell lung cancer: Telisotuzumab Vedotin, an antibody-drug conjugate targeting c-Met protein

HUANG Peiwen, WANG Xudong

(Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/
Hefei First People's Hospital, Hefei 230061, Anhui, China)

Abstract: Telisotuzumab Vedotin is an antibody-drug conjugate targeting c-Met protein. Telisotuzumab Vedotin was approved for adult patients with locally advanced or metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer with high c-Met protein expression by the U.S. Food and Drug Administration on May 14, 2025. Telisotuzumab Vedotin is the first c-Met-targeted antibody-drug conjugate approved for clinical use. The mechanism, pharmacokinetics, clinical research and safety of Telisotuzumab Vedotin were reviewed in this article.

Key words: Telisotuzumab Vedotin; Antibody-drug conjugate; c-Met protein; Non-small cell lung cancer; Action mechanism; Clinical research

肺癌是目前全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其 2022 年新发和死亡病例数分别为 250 万例和 180 万例,占全球恶性肿瘤新发和死亡病例总数的 12.4%(位居第一)和 18.7%(位居第一)^[1]。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总病例数的 85%左右^[2-3]。尽管治疗手段有所进步,但肺癌仍是全球癌症相关死亡的首要原因。近年来,靶向治疗显著改善了 NSCLC 的临床预后,c-Met 蛋白成为 NSCLC 精准治疗的重要靶点^[4-7]。既往研究表明,c-Met 蛋白过表达在 NSCLC 患者中

发生率为 30%左右^[8-9]。然而,针对 c-Met 蛋白过表达型 NSCLC 患者的标准化治疗方案在国际范围内仍属空白。2025 年 5 月 14 日, Telisotuzumab Vedotin (Teliso-V) 获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 加速评审,用于治疗既往接受过全身治疗的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 且 c-Met 蛋白高表达的成年患者,c-Met 蛋白高表达定义为经 FDA 批准的免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 检测强 (3+) 染色的肿瘤细胞比例 $\geq 50\%$ 。该适应证的批准是基于客观缓

解率(objective response rate, ORR)和缓解持续时间(duration of response, DOR),其持续批准可能取决于验证性试验中对临床获益的验证^[10]。Teliso-V是一种靶向 c-Met 蛋白的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),是目前唯一获批用于目标患者群体的治疗药物。该药物由三部分构成,其中人源化 IgG1 κ 单克隆抗体作为靶向部分,微管蛋白抑制剂单甲基奥瑞他汀 E(monomethyl auristatin E, MMAE)作为细胞毒载荷,二者通过一个可被蛋白酶切割的缬氨酸-瓜氨酸连接子共价偶联^[11]。Teliso-V(研发代号:ABBV-399)的研发基于其裸抗体形式(人源化 IgG1 κ 单抗)的探索。临床前研究显示,该裸抗体能有效抑制 c-Met 信号通路,但在临床试验中对仅 c-Met 蛋白过表达(无 MET 基因扩增)的患者疗效有限。为克服此局限,研究人员通过 ADC 技术,将该抗体与强效细胞毒药物 MMAE

偶联,从而成功研发出对 c-Met 蛋白过表达肿瘤具有广谱、高效活性的 Teliso-V^[12]。ADC 药物将单克隆抗体的高特异性靶向能力和细胞毒活性小分子的高效杀伤作用相结合,实现对肿瘤细胞的精准高效清除,同时最大限度减少对正常细胞的损伤,已成为肿瘤治疗药物研发的热点之一^[13-15]。本文对 Teliso-V 作用机制、药动学、临床研究和安全性等进行概述,使国内学者了解 Teliso-V,同时为药物研发人员提供参考。

1 作用机制

Teliso-V 杀伤 c-Met 阳性肿瘤细胞的关键环节包括靶向、内化、药物释放及最终诱导细胞死亡,其完整过程如图 1 所示。

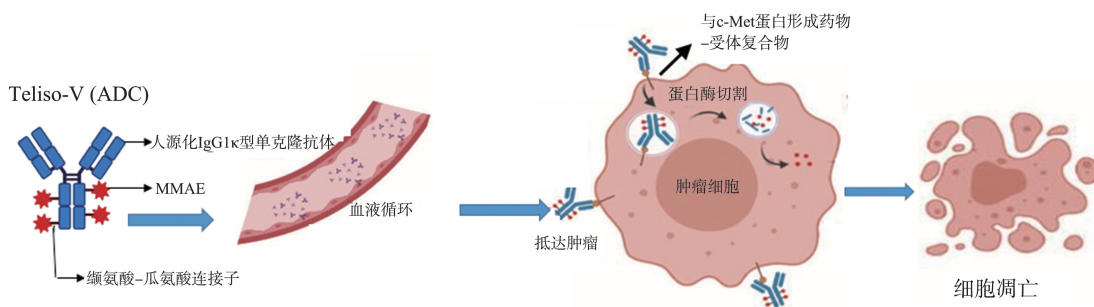


图 1 Teliso-V 作用机制示意图
Figure 1 Mechanism of action of Teliso-V

Teliso-V 通过高亲和力特异性识别 c-Met 阳性肿瘤细胞,药物-受体复合物经内化作用进入胞内,连接子被溶酶体蛋白酶特异性切割,释放的 MMAE 与微管蛋白结合,阻滞有丝分裂进程,最终诱导细胞周期阻滞和肿瘤细胞程序性死亡^[11]。MMAE 是一种强效微管蛋白抑制剂,是 ADC 药物最常用的细胞毒载荷。

c-Met 通路的异常激活可通过不同分子机制实现,主要包括既相互关联又存在区别的 c-Met 蛋白过表达与 MET 基因扩增^[16]。c-Met 蛋白过表达是指肿瘤细胞表面的 c-Met 受体数量异常增多,可通过 IHC 进行检测;而 MET 基因扩增则是指 MET 基因在基因组层面发生拷贝数增加,属于基因水平的变异,需通过荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)或二代测序(next-generation sequencing, NGS)等技术鉴定。值得注意的是,基因扩增是导致蛋白过表达的强效机制之一,但蛋白过表达并不全部由基因扩增引起。研究表明,在胶质母细胞瘤和 NSCLC 中,存在大量仅表现为 c-Met

蛋白过表达而无 MET 基因扩增的病例^[16-17]。

这种机制上的区别影响不同靶向药物的疗效。作为 Teliso-V 抗体部分的人源化 IgG1 κ 单抗(即其“裸抗体”形式),相较于其他 c-Met 靶向抗体具有独特性质。该抗体结合肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)细胞表面受体 c-Met,能够破坏其功能性二聚化,阻断其与 HGF 结合,抑制 c-Met 磷酸化,显著抑制 c-Met 所有下游功能,并且不依赖配体,突破传统 HGF/c-Met 信号阻断模式。体外实验证实,该抗体可全面抑制 c-Met 介导的细胞增殖、迁移侵袭、形态发生和血管生成^[18-20]。然而,尽管具有广泛的信号抑制功能,无论是此类裸抗体还是传统 c-Met 小分子抑制剂的疗效通常都局限于那些肿瘤生长高度依赖 c-Met 信号通路的特定患者人群,因此一般仅对伴有 MET 基因扩增的肿瘤有效^[12,17]。关键的临床前研究证实了这一点。Wang 等^[12]研究发现,Teliso-V 裸抗体仅能有效抑制 MET 基因扩增肿瘤细胞的增殖,而对不伴基因扩增的单纯 c-Met 蛋白过表达肿瘤细胞无效。然而,由该抗

体构建的 ADC 药物 Teliso-V 对上述两种类型的肿瘤细胞均表现出显著的杀伤活性。这证明 Teliso-V 通过靶向递送细胞毒载荷 MMAE, 能够杀死所有表面表达足够水平 c-Met 蛋白的肿瘤细胞, 无论其是否存在 MET 基因扩增或是否依赖 c-Met 信号通路生存。这一独特机制使得 Teliso-V 的适用人群得以扩大, 超越了传统 c-Met 抑制剂的局限。随后的 LUMINOSITY 试验也证实, Teliso-V 在 c-Met 蛋白过表达的晚期非鳞状 NSCLC 患者中展现出显著的治疗效果^[21]。

2 药动学

I b 期临床试验 NCT02099058 评估了 Teliso-V 在局部晚期/转移性且 c-Met 蛋白过表达 NSCLC 患者中的药动学参数。治疗方案为 Teliso-V (静脉给药, 每 2 周 1 次) 联合奥希替尼(口服, $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 在研究的安全性导入期阶段, Teliso-V 的剂量设定为 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n = 20$), 后续可递增至 $1.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n = 18$)。年龄(40~79 岁)、性别、种族对 Teliso-V 药动学参数无明显影响。两种剂量组均在输注后 1 h 即达到血药峰浓度 C_{max} ; $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组几何平均 C_{max} 及其变异系数(coefficient of variation, CV) 分别为 $23.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (31%) 和 $29.6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (30%); 两剂量组药时曲线下面积(area under the curve, AUC) 及其 CV 分别为 $1510 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (31%) 和 $1950 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (33%); 平均药物消除半衰期为 72 h 左右^[22]。

Teliso-V 的体内代谢与其抗体药物偶联物的特性直接相关。它通过靶向结合 c-Met 过表达的肿瘤细胞, 经内吞进入溶酶体。随后, 其抗体部分被蛋白酶降解为小分子肽和氨基酸, 同时可切割连接子断裂, 释放出细胞毒载荷 MMAE。因此, Teliso-V 的清除涉及抗体部分的蛋白水解和 MMAE 的后续代谢。释放的 MMAE 是药物相互作用风险的主要来源。MMAE 主要通过肝药酶细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 酶代谢。研究表明, 与强效 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑)联用时, MMAE 的 AUC 预计增加约 140%, 可能增加相关不良反应风险; 而与强效 CYP3A4 诱导剂(如利福平)联用时, 其 AUC 将降低约 70%, 可能导致疗效减弱^[23]。因此, 在临床合并使用上述药物时, 需加强对疗效和安全性的监测。然而, 临床研究证实, Teliso-V 与多种作用机制的药物联用均未引发具有临床意义的药动学相互作用。无论是与免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗^[24]、还是与第一代(厄洛替尼)或第三代(奥希替尼)表皮生

长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)联合给药, Teliso-V 及其活性载荷 MMAE 的体内暴露量与单药治疗时相比, 均未发生显著变化^[22,25]。

3 临床前研究

为明确 MMAE 偶联是否影响裸抗体(人源化 IgG1 κ 单抗)的靶向性, Wang 等^[12]采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和荧光激活细胞分选(fluorescence-activated cell sorting, FACS)技术进行了系统验证。ELISA 检测显示, Teliso-V 对重组 c-Met 胞外结构域的半数有效结合浓度为 0.30 nmol/L , 与裸抗体活性相当。进一步通过 FACS 检测发现, 在一系列人源肿瘤细胞系表面 c-Met 蛋白的结合实验中, Teliso-V 的亲合力($0.2 \sim 1.5 \text{ nmol/L}$)与裸抗体保持高度一致。这些数据充分证明, MMAE 的偶联过程未改变人源化 IgG1 κ 单抗的固有结合特性。

细胞增殖实验数据显示, 当细胞表面 c-Met 分子数 > 10 万时, Teliso-V 方能发挥显著杀伤作用。NSCLC 细胞模型中, FACS 技术定量检测显示, c-Met 表达量 < 10 万时, 杀伤曲线呈现平台期, 最大杀伤效应仅 13%~22%, 半数抑制浓度为 47.9 nmol/L 左右; c-Met 表达量突破此阈值后, 最大杀伤效应可达到 87%~96%, 半数抑制浓度仅为 0.06 nmol/L 左右^[12]。

在动物模型中, Teliso-V 同样表现出强大的抗肿瘤活性。Wang 等^[12]的进一步研究显示, 在 MET 扩增的胃癌模型和 c-Met 过表达(无基因扩增)的 NSCLC 模型中, Teliso-V 均能诱导肿瘤完全消退, 疗效显著优于其裸抗体形式。值得注意的是, Teliso-V 对裸抗体治疗产生耐药的肿瘤模型依然有效, 能够再次诱导肿瘤消退。此外, 在患者来源的异种移植瘤模型中, Teliso-V 的疗效与肿瘤的 c-Met 表达水平正相关, 进一步支持了 c-Met 表达作为其疗效预测生物标志物的潜力。

4 临床研究

Teliso-V 用于治疗 c-Met 过表达的晚期实体肿瘤患者的 I / I b 期临床试验(NCT02099058)于 2014 年 1 月正式启动, 旨在评估 Teliso-V 单药及联用奥希替尼、厄洛替尼、纳武利尤单抗对目标人群的安全性、药动学参数和初步疗效^[26]。

Strickler 等^[11]于 2018 年 10 月首次报道了 NCT02099058 临床试验的阶段性成果,该研究纳入 16 例接受 Teliso-V [(2.4~3.0) mg·kg⁻¹] 单药治疗的 c-Met 阳性 NSCLC 患者,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 56% (9/16), 其中 6 例疾病稳定 (stable disease, SD); 3 例部分缓解 (partial response, PR), 其 DOR 分别为 3.1、4.8 和 11.1 个月,无进展生存期 (progression free survival, PFS) 分别为 5.7、6.0 和 15.4 个月; 7 例患者病灶缩小。16 例患者的中位 PFS 为 5.7 个月 (95% CI: 1.2~15.4 个月)。Camidge 等^[25]报道了 Teliso-V (2.7 mg·kg⁻¹, 每 3 周一次) 联合厄洛替尼 (150 mg, 1 次/d) 的亚组研究成果,在该研究中, Teliso-V 的中位治疗持续时间为 18.1 周 (范围: 3.1~99.1 周), 厄洛替尼的中位治疗持续时间为 20.3 周 (范围: 3.1~110.4 周)。36 例疗效可评估患者的 ORR 为 30.6% (95% CI: 16.3%~48.1%), DCR 为 86.1% (95% CI: 70.5%~95.3%), 中位 PFS 为 5.9 个月 (95% CI: 2.8 个月~未达到)。Horinouchi 等^[22]报道了 Teliso-V 联合奥希替尼的亚组研究成果, 38 例患者分成 1.6 mg·kg⁻¹ (n=20) 和 1.9 mg·kg⁻¹ (n=18) 两个剂量组, 中位随访 7.4 个月, ORR 为 52.6% (95% CI: 35.8%~69.0%), DCR 为 71.1%, 中位 DOR 为 8.0 个月 (95% CI: 5.6 个月~未达到), 中位 PFS 为 6.8 个月 (95% CI: 5.3~9.2

个月)。

基于上述 I / I b 期临床试验的研究成果, 一项多中心、开放标签、非随机的 II 期临床研究 LUMINOSITY (NCT03539536) 已于近期完成主要分析, 目前研究仍在进行长期随访。该研究旨在评价 Teliso-V 治疗经治 c-Met 阳性 NSCLC 患者的有效性和安全性, 纳入 84 例 c-Met 高表达 (≥50% 肿瘤细胞 3+ 染色) 患者和 84 例 c-Met 中等表达 (25%~50% 肿瘤细胞 3+ 染色) 患者。ORR 为 28.6% (95% CI: 21.7%~36.2%), 其中 c-Met 高表达组为 34.6% (95% CI: 24.2%~46.2%), 中等表达组为 22.9% (95% CI: 14.4%~33.4%); 中位 DOR 为 8.3 个月 (95% CI: 5.6~11.3 个月), c-Met 高表达组为 9.0 个月 (95% CI: 4.2~13.0 个月), 中等表达组为 7.2 个月 (95% CI: 5.3~11.5 个月); 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 14.5 个月 (95% CI: 9.9~16.6 个月), c-Met 高表达组达 14.6 个月 (95% CI: 9.2~25.6 个月), 中等表达组为 14.2 个月 (95% CI: 9.6~16.6 个月); 中位 PFS 为 5.7 个月 (95% CI: 4.6~6.9 个月), c-Met 高表达组为 5.5 个月 (95% CI: 4.1~8.3 个月), 中等表达组为 6.0 个月 (95% CI: 4.5~8.1 个月)^[21]。正是基于此项临床试验的成果, Teliso-V 获 FDA 的加速批准上市。Teliso-V 在 NSCLC 中的主要试验数据见表 1。

表 1 Teliso-V 关键临床试验数据总结

Table 1 Summary of key clinical trial data for Teliso-V

研究阶段	试验编号	治疗方案	患者特征	主要疗效结果
I / I b 期	NCT02099058	Teliso-V 单药 (2.4~3.0 mg·kg ⁻¹)	c-Met 阳性 NSCLC (n=16)	ORR: 18.8%; DCR: 56.3%; 中位 PFS: 5.7 个月 (95% CI: 1.2~15.4 个月)
	NCT02099058	Teliso-V (2.7 mg·kg ⁻¹) + 厄洛替尼	c-Met 阳性 NSCLC (n=36, 疗效可评估)	ORR: 30.6% (95% CI: 16.3%~48.1%); DCR: 86.1% (95% CI: 70.5%~95.3%); 中位 PFS: 5.9 个月 (95% CI: 2.8 个月~未达到)
	NCT02099058	Teliso-V (1.6/1.9 mg·kg ⁻¹) + 奥希替尼	c-Met 过表达 EGFR 突变 NSCLC (n=38)	ORR: 52.6% (95% CI: 35.8%~69.0%); DCR: 71.1%; 中位 DOR: 8.0 个月 (95% CI: 5.6 个月~未达到); 中位 PFS: 6.8 个月 (95% CI: 5.3~9.2 个月)
				总体: ORR: 28.6% (95% CI: 21.7%~36.2%); 中位 DOR: 8.3 个月 (95% CI: 5.6~11.3 个月); 中位 PFS: 5.7 个月 (95% CI: 4.6~6.9 个月); 中位 OS: 14.5 个月 (95% CI: 9.9~16.6 个月)
II 期	NCT03539536	Teliso-V 单药	c-Met 高表达 (n=84) 与中等表达 (n=84) NSCLC	高表达组: ORR: 34.6% (95% CI: 24.2%~46.2%); 中位 DOR: 9.0 个月 (95% CI: 4.2~13.0 个月); 中位 PFS: 5.5 个月 (95% CI: 4.1~8.3 个月); 中位 OS: 14.6 个月 (95% CI: 9.2~25.6) 个月 中等表达组: ORR: 22.9% (95% CI: 14.4%~33.4%); 中位 DOR: 7.2 个月 (95% CI: 5.3~11.5 个月); 中位 PFS: 6.0 个月 (95% CI: 4.5~8.1 个月); 中位 OS: 14.2 个月 (95% CI: 9.6~16.6 个月)
III 期	NCT04928846	Teliso-V vs. 多西他赛	既往治疗过的 NSCLC	进行中, 旨在评估疗效和安全性
II 期	NCT06568939	Teliso-V (不同剂量)	c-Met 过表达 NSCLC	进行中, 旨在评估疗效和安全性

此外,一项全球性、开放标签、随机对照Ⅲ期临床研究(NCT04928846)已于2022年3月启动,旨在评估 Teliso-V 对比多西他赛在既往接受过治疗的成年 NSCLC 患者中的疗效优势及安全性,同时系统评估疾病活动度变化及不良事件,正在招募患者,计划于2028年完成^[27];另一项全球性、开放标签、随机化Ⅱ期临床研究(NCT06568939)于2025年1月获批,也正在招募患者,旨在评估 Teliso-V 在 c-Met 过表达 NSCLC 成年患者中的安全性,同时监测疾病活动性变化及不良事件,受试者按 1:1:1 比例随机分配到3个治疗组,分别接受不同剂量的 Teliso-V 治疗^[28]。

基于以上临床研究,探索 Teliso-V 的联合治疗策略将成为未来的重要方向。随着免疫检查点抑制剂在晚期 NSCLC 治疗中的广泛应用,探索 Teliso-V 与免疫疗法的联合策略备受关注。该策略具有充分的理论基础:临床前研究证实,以微管蛋白抑制剂为载荷的 ADC(如 Teliso-V)能够诱导树突状细胞向肿瘤引流淋巴结归巢,从而启动并增强宿主的抗肿瘤免疫应答,这与免疫检查点抑制剂的作用形成互补,有望产生协同效应^[29]。一项 Ib 期研究评估了 Teliso-V 联合纳武利尤单抗在 c-Met 阳性 NSCLC 患者中的安全性与初步疗效,结果显示,联合治疗耐受性良好,药动学特征与 Teliso-V 单药治疗相似,为后续联合方案的优化提供了依据^[24]。尽管该研究中联合疗法的客观缓解率有限(7.4%),但在程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)阳性患者中观察到更长的治疗持续时间与 PFS 趋势,提示特定人群可能获益,未来需结合生物标志物进一步筛选有效治疗人群。此外, Teliso-V 与 EGFR-TKI 的联合也显示出潜力。研究显示,在与厄洛替尼的联合中观察到协同增效作用,且在 c-Met 高表达群体中疗效尤为突出^[25]。更重要的是,对于奥希替尼耐药后的患者, Teliso-V 联合奥希替尼方案的疗效,打破了后续治疗选择的局限,为患者提供了新的治疗选择^[22]。这些结果共同表明,针对 EGFR 突变型 NSCLC,尤其在 c-Met 过表达的耐药患者中,该联合策略可能改变目标人群的治疗现状。未来,应进一步探索 Teliso-V 与免疫疗法、EGFR-TKI 及其他靶向药物的联合策略,并依据 c-Met 表达、PD-L1 状态等生物标志物进一步筛选目标患者,以实现疗效最大化。多项关键的全球性临床研究正在进行中,其结果将为 Teliso-V 在联合治疗中的地位提供更多高级别证据。

5 安全性

Camidge 等^[21]开展的Ⅱ期临床研究对纳入的应用 Teliso-V 的 172 例患者进行了安全性评价,任意级别治疗期间突发不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)发生率为 97.1%, ≥3 级 TEAEs 发生率为 56.4%;治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)的发生率为 81.4%,其中 ≥3 级 TRAEs 发生率为 27.9%。最常见的 TRAEs 包括周围感觉神经病变(30.2%)、外周性水肿(16.3%)、疲乏(14.0%)、食欲下降(11.6%)、丙氨酸氨基转移酶升高(11.0%)、肺炎(10.5%)以及低蛋白血症(10.5%),且多为 1/2 级不良事件。治疗相关中性粒细胞减少发生率为 1.2%(2 例),未观察到 ≥3 级中性粒细胞减少或任意级别发热性中性粒细胞减少病例。

21.5% 的患者因 TRAEs 终止治疗,主要原因包括肺炎(7.6%)、周围感觉神经病变(7.0%)、周围感觉运动神经病变(2.3%)以及间质性肺病(1.2%)。导致治疗终止的 TRAEs 中位发生时间为 170 d(范围:1~519 d);导致治疗终止的间质性肺病中位发生时间为 48 d(范围:7~344 d);导致治疗终止的周围神经病变中位发生时间为 222.5 d(范围:57~519 d)。2 例(1.2%)患者发生 5 级不良事件(间质性肺病与呼吸衰竭各 1 例),经评估可能与 Teliso-V 相关^[21]。

6 结语

Teliso-V 的上市填补了 c-Met 过表达 NSCLC 靶向治疗领域的空白,可为多线化疗方案治疗失败后提供新的治疗选择,并为其他 c-Met 驱动肿瘤(如胃癌、肝癌)的治疗提供新思路。Teliso-V 通过 ADC 技术实现了对 c-Met 通路更精准、更强效的抑制,其“生物导弹”特性在疗效和安全性上显著超越传统 c-Met 小分子抑制剂(如克唑替尼、卡博替尼),有望重塑 c-Met 过表达肿瘤的治疗格局。然而, Teliso-V 的临床应用仍面临诸多挑战,这亦是未来研究的重点:①Teliso-V 的安全性管理至关重要,特别是周围神经病变、间质性肺病等需要重点管理的不良反应,必须建立规范的预防、监测与处理策略;②c-Met 蛋白表达的检测和判读标准仍需优化与统一,以进一步提高患者选择的精准性;③与免疫疗法等联合治疗的协同内在机制目前尚不明确,且

当前疗效在未经生物标志物筛选的人群中较为有限,如何利用新型生物标志物识别潜在获益者,是突破当前治疗困境的关键。同时,作为新近获批的药物,其长期安全性、耐药机制以及在真实世界中的疗效仍需持续关注。针对上述挑战,未来的研究应聚焦于生物标志物的优化、探索克服耐药的联合策略,并建立规范化的不良反应管理路径,最终实现患者临床获益的最大化。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] American Cancer Society. Cancer facts & figures 2025 [EB/OL]. (2025-05-16) [2025-06-22]. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2025/2025-cancer-facts-and-figures-acs.pdf>
- [3] 艾静, 杜玉萍, 王崇霖, 等. 197例早期非小细胞肺癌患者营养风险状况及其相关因素[J]. *卫生研究*, 2025, 54(3): 444-448.
AI Jing, DU Yuping, WANG Chonglin, et al. Nutritional risk investigation and related factors of 197 patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2025, 54(3): 444-448.
- [4] Tsakonas G, Botling J, Micke P, et al. c-MET as a biomarker in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 69-74. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.028
- [5] Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 721-730.
- [6] 高洋, 项鹏程, 岳林, 等. 非小细胞肺癌中 PD-L1 与 C-Met 基因表达的相关性研究[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(12): 1066-1071.
- [7] 赵博晨, 路丹. c-Met 在肺癌中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(1): 174-178.
ZHAO Bochen, LU Dan. Research progress of c-Met in lung cancer[J]. *Modern Oncology*, 2022, 30(1): 174-178.
- [8] Zhan ST, Li JF, Cheng B, et al. Landscape of c-Met overexpression in non-small cell lung cancer: a large-scale study of clinicomolecular features and prognosis based on Chinese data[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16:17588359241279715. doi: 10.1177/17588359241279715
- [9] Bai QM, Shi XH, Zhou XY, et al. Chinese expert consensus on clinical practice of MET detection in non-small cell lung cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359231216096. doi: 10.1177/17588359231216096
- [10] FDA. FDA grants accelerated approval to Emrelis[EB/OL]. (2025-05-14) [2025-06-22]. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-grants-accelerated-approval-emrelis-telisotuzumab-vedotin-tllv-non-small-cell-lung-cancer-c-met-6519.html>
- [11] Strickler JH, Weekes CD, Nemunaitis J, et al. First-in-human phase I, dose-escalation and -expansion study of Telisotuzumab Vedotin, an antibody-drug conjugate targeting c-Met, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(33): 3298-3306.
- [12] Wang JY, Anderson MG, Oleksijew A, et al. ABBV-399, a c-Met antibody drug conjugate that targets both MET amplified and c-Met overexpressing tumors, irrespective of MET pathway dependence[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4): 992-1000.
- [13] Mer AH, Mirzaei Y, Misamogoe F, et al. Progress of antibody-drug conjugates (ADCs) targeting c-Met in cancer therapy; insights from clinical and preclinical studies[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(11): 2963-2988.
- [14] 李雨凝, 苏佳琳, 罗永忠, 等. 抗体药物偶联物治疗非小细胞肺癌的研究进展和展望[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(4): 411-419.
LI Yuning, SU Jialin, LUO Yongzhong, et al. Research progress and prospect of antibody-drug conjugates in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Anti-Tumor Pharmacy*, 2024, 14(4): 411-419.
- [15] 沈娟, 刘炬, 于蒙蒙, 等. 抗体偶联药物组成及质量控制概述[J]. *解放军药学报*, 2025, 38(2): 209-215.
SHEN Juan, LIU Ju, YU Mengmeng, et al. A survey of composition and quality control of antibody-drug conjugates[J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2025, 38(2): 209-215.
- [16] Kwak Y, Kim SI, Park CK, et al. C-MET overexpression and amplification in gliomas[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14932-14938.
- [17] Remon J, Hendriks LEL, Mountzios G, et al. MET alterations in NSCLC - current perspectives and future challenges[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(4): 419-435.
- [18] Wang JY, Goetsch L, Tucker L, et al. Anti-c-Met monoclonal antibody ABT-700 breaks oncogene addiction in tumors with MET amplification[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 105. doi: 10.1186/s12885-016-2138-z
- [19] Gonzalez A, Broussas M, Beau-Larvor C, et al. A novel antagonist anti-cMet antibody with antitumor activities targeting both ligand-dependent and ligand-independent

- c-Met receptors[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8): 1851-1863.
- [20] 罗梦珺, 张丽瑾, 陈涛. c-Met 在非小细胞肺癌中的作用及中药干预的研究进展[J]. *生命的化学*, 2021, 41(1): 84-90.
- LUO Mengjun, ZHANG Lijin, CHEN Tao. Role of c-Met in non-small cell lung cancer and research progress in the intervention of traditional Chinese medicine [J]. *Chemistry of Life*, 2021, 41(1): 84-90.
- [21] Camidge DR, Bar J, Horinouchi H, et al. Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-Met protein – overexpressing advanced non-squamous EGFR-wildtype NSCLC in the Phase 2 LUMINOSITY trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(25): 3000-3011.
- [22] Horinouchi H, Cho BC, Camidge DR, et al. Results from a phase 1b study of telisotuzumab vedotin in combination with osimertinib in patients with c-Met protein – overexpressing, EGFR-mutated locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after progression on prior osimertinib[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(5): 583-591.
- [23] FDA. EMRELISTM (telisotuzumab vedotin-tllv) for injection, for intravenous use [EB/OL]. (2025-05-14) [2025-06-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/761384s000lbl.pdf
- [24] Camidge DR, Barlesi F, Goldman JW, et al. A phase 1b study of telisotuzumab vedotin in combination with nivolumab in patients with NSCLC [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 3(1): 100262. doi: 10.1016/j.jtocrr.2021.100262
- [25] Camidge DR, Barlesi F, Goldman JW, et al. Phase 1b study of Telisotuzumab Vedotin in combination with erlotinib in patients with c-Met protein – expressing non small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(5): 1105-1115.
- [26] NIH. A Study evaluating the safety, pharmacokinetics (PK), and preliminary efficacy of ABBV-399 in participants with advanced solid tumors[EB/OL]. (2025-02 -26) [2025-06-22]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02099058?term=Telisotuzumab%20Vedotin&rank=6>
- [27] NIH. A study to assess disease activity and adverse events of intravenous (IV) Telisotuzumab Vedotin compared to IV docetaxel in adult participants with previously treated non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [EB/OL]. (2025-05-29) [2025-06-22]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928846?term=Telisotuzumab%20Vedotin&rank=5>
- [28] NIH. A study to assess adverse events and how intravenously (IV) infused Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399) moves through the body as a monotherapy in adult participants with previously treated non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [EB/OL]. (2025-05-29) [2025-06-22]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06568939?term=Telisotuzumab%20Vedotin&rank=2&tab=table>
- [29] Müller P, Martin K, Theurich S, et al. Microtubule-depolymerizing agents used in antibody-drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(8): 741-755.

(编辑:相峰)