

## 妇科肿瘤研究

DOI: 10.12280/gjfcx.20250043

## · 综述 ·

## Nectin-4 在妇科恶性肿瘤中的研究进展

张昊晟, 魏芳<sup>△</sup>

**【摘要】** 连接蛋白-4(Nectin-4)是一种与肿瘤相关的细胞黏附分子,在多种妇科恶性肿瘤(如宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌)中高表达,与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。近年来,Nectin-4 已成为抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)开发的重要靶点。恩诺单抗(Enfortumab vedotin, EV)是一种靶向 Nectin-4 的 ADC,已获美国食品药品监督管理局批准用于尿路上皮癌治疗。然而,目前尚无临床试验直接评估 EV 在妇科恶性肿瘤中的应用。多项研究表明,Nectin-4 在妇科恶性肿瘤中的高表达可能使其成为潜在的治疗靶点。此外,国内自主研发的 ADC 药物如 9MW2821 和 SHR-A2102 正在开展临床试验,有望为妇科恶性肿瘤治疗提供新选择。未来开展针对 Nectin-4 的 ADC 在妇科恶性肿瘤中的疗效和安全性研究,有望为耐药的或晚期妇科恶性肿瘤患者的治疗带来新希望。

**【关键词】** 连接蛋白;生殖器肿瘤,女(雌)性;免疫轭合物;分子靶向治疗;Nectin-4;恩诺单抗

**Research Progress of Nectin-4 in Gynecologic Malignancies** ZHANG Hao-sheng, WEI Fang. Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (ZHANG Hao-sheng); Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (WEI Fang)

Corresponding author: WEI Fang, E-mail: 2yuanweifang@163.com

**【Abstract】** Nectin-4 is a tumor-associated cell adhesion molecule that is highly expressed in various gynecologic malignancies, such as cervical, ovarian, and endometrial cancers, and is closely related to tumor development, progression, and prognosis. In recent years, Nectin-4 has emerged as an important target for the development of antibody-drug conjugate (ADC). Enfortumab vedotin (EV), an ADC targeting Nectin-4, has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of urothelial cancer. However, no clinical trials have directly evaluated the application of EV in gynecologic malignancies. Nevertheless, multiple studies have shown that the high expression of Nectin-4 in gynecologic malignancies may make it a potential therapeutic target. In addition, domestic ADCs such as 9MW2821 and SHR-A2102 are currently in clinical trials and are expected to offer new treatment options for gynecologic malignancies. Future studies on the efficacy and safety of Nectin-4-targeted ADCs in gynecologic malignancies are highly anticipated and may bring new hope to patients with drug resistant or advanced disease.

**【Keywords】** Nectins; Genital neoplasms, female; Immunoconjugates; Molecular targeted therapy; Nectin-4; Enfortumab vedotin

(J Int Obstet Gynecol, 2025, 52:165-168)

连接蛋白-4(Nectin-4)又称脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白 4,是 Nectin 蛋白家族成员之一,属于免疫球蛋白超家族,是一类新发现的与肿瘤相关的细胞黏附分子,其不仅参与细胞的黏附连接,且在多种肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。近年研究表明,Nectin-4 可能在乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、结直肠癌等恶性肿瘤组织的发生、浸润及转移过程中起关

键作用<sup>[1-2]</sup>。妇科恶性肿瘤是严重威胁女性健康的疾病之一,根据国际癌症研究机构 2020 年的数据,全球每年新发妇科恶性肿瘤病例约为 133 万例,死亡病例约为 54 万例。宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤,年龄标准化发病率分别为每 10 万人中 13.3 例、8.7 例和 6.6 例<sup>[3]</sup>。目前,手术治疗、放射治疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗都可用于妇科恶性肿瘤,但其患病率和死亡率仍在逐年上升,对于复发性或晚期宫颈癌,一线联合贝伐珠单抗以外的治疗选择有限,二线单药化疗的缓解率为 15%~20%,中位生存时间仍在 2 年以下,因

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二临床医学院(张昊晟);山西医科大学第二医院妇产科(魏芳)

通信作者:魏芳, E-mail: 2yuanweifang@163.com

<sup>△</sup>审校者

此需要重新研究新的化合物,以增强治疗效果并降低目前使用的治疗方法的相关毒性。Nectin-4 已被用作抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)开发的潜在靶点。ADC 是一类相对较新的抗癌药物,旨在将单克隆抗体的选择性与化疗的细胞杀伤特性相结合,把细胞毒药物(有效载荷)直接传送到肿瘤空间,从而实现化疗药物的靶向递送,减少对正常组织的毒性,并提高抗肿瘤疗效<sup>[4]</sup>。恩诺单抗(Enfortumab vedotin, EV)是一种针对 Nectin-4 的 ADC,其已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗尿路上皮癌<sup>[5]</sup>。综述目前关于 Nectin-4 与妇科恶性肿瘤的相关研究进展、EV 作为针对 Nectin-4 的 ADC 在临床试验中的疗效,以期 Nectin-4 靶向疗法在妇科恶性肿瘤中的应用提供参考。

## 1 Nectin 家族及 Nectin-4 的表达

Nectin 家族是  $Ca^{2+}$  独立的免疫球蛋白样分子,由 Nectin-1、Nectin-2、Nectin-3 和 Nectin-4 组成,它们能够通过同嗜性和异嗜性反式相互作用,并在细胞黏附中发挥作用。Nectin-1、Nectin-2 和 Nectin-3 在成人组织中广泛表达,Nectin-4 特异性地在胚胎和胎盘中表达。值得注意的是,Nectin-4 在成人某些正常组织中表达较弱,但其过度表达与肿瘤进展有关,如增殖、血管生成、上皮-间质转化、转移、DNA 修复、肿瘤复发及多种癌症预后不良等<sup>[6]</sup>。已有研究发现,Nectin-4 在各种癌细胞中表达较高,包括乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌、甲状腺癌、黑色素瘤以及妇科恶性肿瘤等。

有研究发现,乳腺癌组织及血清中 Nectin-4 高表达,且淋巴结转移患者表达更高,表明 Nectin-4 可能促进乳腺癌细胞的浸润和转移,Nectin-4 有望成为乳腺癌诊断和预后监测的潜在标志物<sup>[7-9]</sup>。Hoffman-Censits 等<sup>[9]</sup>对 169 例膀胱癌患者进行 Nectin-4 免疫组织化学检测,发现 83 例非肌层浸润性膀胱癌患者中 Nectin-4 阳性 72 例,86 例肌层浸润性膀胱癌患者中 Nectin-4 阳性 50 例。Kobecki 等<sup>[10]</sup>回顾性分析了 92 例结直肠癌患者的肿瘤标本,发现 Nectin-4 在 80 例标本中高表达,Nectin-4 表达升高与较差的 5 年生存率和总体生存率有关,具有预测预后的价值。Toda 等<sup>[11]</sup>使用不同的 ADC 靶标染色 54 例未分化甲状腺癌患者的肿瘤标本,发现 Nectin-4 表达较高,其是未分化甲状腺癌潜在的治疗靶点。Tanaka 等<sup>[12]</sup>发现 Nectin-4 在黑色素瘤中高表达,且在 *BRAF* 突变

的黑色素瘤中表达更高,且与较差的预后有关。此外,Nectin-4 还参与了多种其他癌症的进展。以上研究提示了 Nectin-4 可能在肿瘤治疗中具有重要的应用前景。

## 2 针对 Nectin-4 的 ADC:用于癌症治疗的 EV

Nectin-4 作为一种潜在靶点,已被应用于多种治疗癌症的 ADC 开发中。2019 年 12 月,美国 FDA 加速批准 EV 用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌患者,这些患者之前接受过程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和含铂化疗。EV 由全人源抗 Nectin-4 单克隆抗体通过蛋白酶可裂解的连接子与细胞毒性药物单甲基澳瑞他汀 E(Monomethyl auristatin E, MMAE)偶联而成。EV 与细胞膜上的 Nectin-4 结合后, EV-抗原复合物被内化并沿内体途径运输,在此过程中, EV 首先被各种酶水解,最后被溶酶体完全分解,释放出的 MMAE 破坏微管,导致细胞因分裂抑制而凋亡<sup>[13]</sup>。据报道,超过 5% 的患者出现  $\geq 3$  级的不良反应,包括皮疹、腹泻和疲劳。美国 FDA 将高血糖、周围神经病变、眼部疾病、皮肤反应、输注部位渗出和胚胎-胎儿毒性列为警告和注意事项。目前, EV 主要应用于尿路上皮癌的治疗中。此外,有一项开放标签、多中心、多队列的非随机 II 期研究正在进行中 [EV-202 (NCT04225117)],旨在探索 EV 在尿路上皮癌以外的多种实体瘤中的应用<sup>[14]</sup>。该项研究的估计目标入组患者 240 例,入组的 6 种肿瘤特异性队列不包括妇科恶性肿瘤。目前,虽然尚无临床试验评估 EV 在妇科恶性肿瘤中的作用,但是上述临床试验的结果可能为开展 Nectin-4 用于妇科恶性肿瘤治疗的潜在靶点的临床试验提供参考<sup>[15]</sup>。

## 3 Nectin-4 与妇科恶性肿瘤

### 3.1 宫颈癌

宫颈癌是全球女性第四大常见癌症,是女性健康的主要问题,每年新发病例 528 000 例,死亡病例 266 000 例<sup>[16]</sup>。早期宫颈癌可以通过手术治疗,一旦发展为转移性宫颈癌,治疗难度极大,而耐药性宫颈癌的治疗更为困难。因此,需要新的治疗方法,以增强治疗效果并降低目前使用的治疗方法的相关毒性<sup>[17]</sup>。目前已有研究报道 Nectin-4 可能与转移性宫颈癌对 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的耐药性相关;且通过研究高转移性宫颈癌细胞系,发现 Nectin-4 与多种肿瘤干细胞标志物的表达水平平均升高<sup>[18]</sup>。另有研究发现,在 5-FU 耐药的宫颈癌细胞

中,纳米奎纳克林(Nanoquinacrine, NQC)通过调节 Nectin-4 的结构域特异性功能,抑制 DNA 修复和血管生成,诱导癌细胞凋亡,从而增强化疗药物的敏感性<sup>[19]</sup>。替索单抗(Tisotumab vedotin)是一种靶向组织因子(tissue factor)的 ADC。2024 年 4 月 29 日,美国 FDA 批准 Tisotumab vedotin 用于治疗化疗期间或化疗后疾病进展的复发性或转移性宫颈癌患者。此外,9MW2821 是迈威生物(Mabwell)自主研发的靶向 Nectin-4 的 ADC 创新药物,已获得美国 FDA 授予的快速通道认定,用于治疗晚期、复发性或转移性食管鳞癌,以及既往接受过含铂化疗方案治疗失败的复发性或转移性宫颈癌和局部晚期或转移性 Nectin-4 阳性三阴性乳腺癌。这表明 9MW2821 对宫颈癌等肿瘤具有潜在的治疗价值。因此,与组织因子靶向疗法类似,Nectin-4 靶向疗法可能是转移性或复发性宫颈癌的新治疗选择。

**3.2 卵巢癌** 卵巢癌是第三大常见的妇科恶性肿瘤,在妇科恶性肿瘤中,其死亡率居于首位。由于症状的非特异性,该病早期不易被发现。2020 年全球卵巢癌新发病例 313 959 例,死亡病例 207 252 例<sup>[20]</sup>。尽管目前采用了肿瘤细胞减灭术实现 R0 切除(无肿瘤残留的切除),并引入了新的治疗药物,如多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi],但大多数患者的预后仍不容乐观,而且与非小细胞肺癌和黑色素瘤等大多数具有免疫原性的肿瘤类型相比,免疫治疗在卵巢癌中的成功率也较低<sup>[21]</sup>。因此,研究新的治疗手段至关重要。

Rogmans 等<sup>[22]</sup>的研究收集了 231 份血清,包括 131 例卵巢癌患者和 100 例健康对照者,结果显示,与对照者相比,卵巢癌患者血清中的 Nectin-4 和肝素结合表皮生长因子样生长因子 (heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)表达显著增加,且在 26 例 I ~ II 期卵巢癌患者中的表达水平更高。19 例糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)检测值低的卵巢癌患者 Nectin-4 的检测值高,其中 7 例患者处于卵巢癌早期。另一方面,在 23 例 Nectin-4 检测值低的卵巢癌患者中,只有 3 例 CA125 检测值低。此外,所有 CA125 和 Nectin-4 检测水平均低的卵巢癌患者中,HB-EGF 检测值高。这些结果提示 Nectin-4 和 HB-EGF 可能作为血液生物标志物用于筛选 CA125 无法检测到的卵巢癌患者。Boylan 等<sup>[23]</sup>在卵巢癌患者的原发肿瘤组织、腹膜转移灶以及腹水细胞中检测到了 Nectin-4 及其结合伴侣 Nectin-

1,发现 Nectin-4 可促进细胞黏附、迁移和增殖,并在上皮-间质转化中发挥作用。另有研究表明球体对化疗药物的敏感性较低,发现 Nectin-4 肽是 Nectin-4 蛋白的片段或衍生物,可以明显抑制腹水中 3D 多细胞球体的形成,表明使用 Nectin-4 肽抑制细胞黏附和球体形成可能是提高卵巢癌化疗敏感性的一种新方法<sup>[24]</sup>。目前索米妥昔单抗(Mirvetuximab soravtansine)是一种靶向叶酸受体  $\alpha$  的 ADC,已获得中国、美国和欧盟的批准,用于治疗铂类耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。中国恒瑞医药自主研发的 SHR-A2102 是一种靶向 Nectin-4 的 ADC,其有效载荷为拓扑异构酶抑制剂,正在开展针对晚期妇科恶性肿瘤(包括卵巢癌)的 II 期临床研究。因此,未来需进一步探索 Nectin-4 作为卵巢癌诊断及治疗靶标的潜力。

**3.3 子宫内膜癌** 由于饮食结构和生活方式西化,子宫内膜癌变得越来越普遍,据报道,2018 年全球子宫内膜癌新发病例 382 069 例,死亡病例 89 929 例<sup>[25]</sup>。子宫内膜癌的治疗以手术为主,术后常配合放疗或化疗。近年靶向治疗和免疫治疗取得突破,为晚期或复发性子宫内膜癌患者带来新希望。其中,靶向 Nectin-4 的 ADC 成为研究热点。Chang 等<sup>[26]</sup>研究了 320 例子宫内膜癌患者的组织样本,发现 Nectin-4 在子宫内膜癌组织中的表达明显高于非相邻正常组织,表明 Nectin-4 可能是子宫内膜癌诊断的潜在生物标志物,并且错配修复缺陷型 (mismatch repair deficiency, dMMR)子宫内膜癌患者中 Nectin-4 的高表达可能预测较短的无进展生存期。尽管目前尚无批准用于治疗子宫内膜癌的 ADC,但仍有许多临床试验正在积极地评估中<sup>[27]</sup>。

## 4 结语

综上,Nectin-4 是一种与肿瘤相关的抗原,在多种恶性肿瘤中存在过度表达,其在肿瘤的发生和发展中发挥关键作用,如促进细胞的增殖、运动和侵袭等。因此,Nectin-4 已成为开发新型肿瘤靶向治疗的有效靶点之一。尽管早期的妇科恶性肿瘤可通过手术进行治疗,但转移性妇科恶性肿瘤尚无法治愈,且耐药的妇科恶性肿瘤的治疗难度更大,未来亟需开发新的治疗方法。目前 EV 是针对 Nectin-4 的一种 ADC,已证实其对实体恶性肿瘤具有潜在的疗效,可用于治疗尿路上皮癌,但尚无临床试验评估 EV 对妇科恶性肿瘤的作用。未来可开展 EV 在妇科恶性肿瘤中疗效和安全性的研究,以及获得更多关于

9MW2821、SHR-A2102 等治疗妇科恶性肿瘤临床试验的可靠数据。

### 参 考 文 献

- [1] Wang H, Sun D, Chen J, et al. Nectin-4 has emerged as a compelling target for breast cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176129. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176129.
- [2] Nanamiya T, Takane K, Yamaguchi K, et al. Expression of PVRL4, a molecular target for cancer treatment, is transcriptionally regulated by FOS[J]. *Oncol Rep*, 2024, 51(1): 17. doi: 10.3892/or.2023.8676.
- [3] 首都医科大学肿瘤学系妇科肿瘤学组, 白文佩. 妇科常见恶性肿瘤全专结合管理专家共识[J]. *中国全科医学*, 2025, 28(8): 911-922. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0204.
- [4] Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(2): 93-103. doi: 10.1038/s41585-020-00394-5.
- [5] Moussa M, Papatsois A, Abou Chakra M, et al. Profile of Enfortumab Vedotin in the Treatment of Urothelial Carcinoma: The Evidence to Date [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 453-462. doi: 10.2147/DDDT.S240854.
- [6] Chatterjee S, Sinha S, Kundu CN. Nectin cell adhesion molecule-4 (NECTIN-4): A potential target for cancer therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174516. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174516.
- [7] 万洋洋, 接晶, 陶国华. Nectin 4 在乳腺癌中的表达及其临床意义 [J]. *交通医学*, 2021, 35(1): 13-16. doi: 10.19767/j.cnki.32-1412.2021.01.004.
- [8] Sethy C, Goutam K, Das B, et al. Nectin-4 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer by regulating CXCR4-LYVE-1 axis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 140: 106865. doi: 10.1016/j.vph.2021.106865.
- [9] Hoffman-Censits JH, Lombardo KA, Parimi V, et al. Expression of Nectin-4 in Bladder Urothelial Carcinoma, in Morphologic Variants, and Nonurothelial Histotypes[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(8): 619-625. doi: 10.1097/PAI.0000000000000938.
- [10] Kobecki J, Gajdzis P, Mazur G, et al. Prognostic Potential of Nectin Expressions in Colorectal Cancer: An Exploratory Study[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15900. doi: 10.3390/ijms242115900.
- [11] Toda S, Sato S, Saito N, et al. TROP-2, Nectin-4, GPNMB, and B7-H3 Are Potentially Therapeutic Targets for Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 579. doi: 10.3390/cancers14030579.
- [12] Tanaka Y, Murata M, Shen CH, et al. NECTIN4: A Novel Therapeutic Target for Melanoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 976. doi: 10.3390/ijms22020976.
- [13] Li K, Zhou Y, Zang M, et al. Therapeutic prospects of nectin-4 in cancer: applications and value [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1354543. doi: 10.3389/fonc.2024.1354543.
- [14] Bruce JY, Pusztai L, Braith F, et al. EV-202: A phase II study of enfortumab vedotin in patients with select previously treated locally advanced or metastatic solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (suppl 15): tps3647. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.TPS3647.
- [15] Nieto-Jiménez C, Sanvicente A, Díaz-Tejero C, et al. Uncovering therapeutic opportunities in the clinical development of antibody-drug conjugates[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1329. doi: 10.1002/ctm2.1329.
- [16] Shen S, Zhang S, Liu P, et al. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer[J]. *Cancer Genet*, 2020, 248/249: 25-30. doi: 10.1016/j.cancergen.2020.09.003.
- [17] Sharma S, Deep A, Sharma AK. Current Treatment for Cervical Cancer: An Update[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(15): 1768-1779. doi: 10.2174/1871520620666200224093301.
- [18] Nayak A, Das S, Nayak D, et al. Nanoquinacrine sensitizes 5-FU-resistant cervical cancer stem-like cells by down-regulating Nectin-4 via ADAM-17 mediated NOTCH deregulation [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(2): 157-171. doi: 10.1007/s13402-018-0417-1.
- [19] Chatterjee S, Kundu CN. Nanoformulated quinacrine regulates NECTIN-4 domain specific functions in cervical cancer stem cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173308. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173308.
- [20] Richardson DL, Eskander RN, O'Malley DM. Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(6): 851-859. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0197.
- [21] Morand S, Devanaboyina M, Staats H, et al. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6532. doi: 10.3390/ijms22126532.
- [22] Rogmans C, Feuerborn J, Treeck L, et al. Nectin-4 as Blood-Based Biomarker Enables Detection of Early Ovarian Cancer Stages [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5867. doi: 10.3390/cancers14235867.
- [23] Boylan KL, Buchanan PC, Manion RD, et al. The expression of Nectin-4 on the surface of ovarian cancer cells alters their ability to adhere, migrate, aggregate, and proliferate [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9717-9738. doi: 10.18632/oncotarget.14206.
- [24] Boylan K, Manion RD, Shah H, et al. Inhibition of Ovarian Cancer Cell Spheroid Formation by Synthetic Peptides Derived from Nectin-4[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4637. doi: 10.3390/ijms21134637.
- [25] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [26] Chang HK, Park YH, Choi JA, et al. Nectin-4 as a Predictive Marker for Poor Prognosis of Endometrial Cancer with Mismatch Repair Impairment[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(10): 2865. doi: 10.3390/cancers15102865.
- [27] Karpel HC, Powell SS, Pothuri B. Antibody-Drug Conjugates in Gynecologic Cancer [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023, 43: e390772. doi: 10.1200/EDBK\_390772.

(收稿日期: 2025-01-13)

[本文编辑 秦娟]