

# 卡度尼利单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展



张晓青<sup>1</sup>, 刘 帅<sup>2</sup>, 张 凯<sup>1</sup>, 王玉超<sup>1</sup>, 贺 晶<sup>1</sup>, 栾 巍<sup>3</sup>

1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院 (呼和浩特 010017)
2. 武警内蒙古总队医院日间病房 (呼和浩特 010041)
3. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院肿瘤内科 (呼和浩特 010017)

**【摘要】**卡度尼利单抗是我国自主研发的程序性死亡受体-1 (PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 双特异性抗体, 同时也是全球首款获批的 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体。通过同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 两条免疫抑制通路, 以及本身结构优势, 不仅提高了恶性肿瘤的治疗效果, 还降低了可能带来的毒性风险, 提高了患者的生活质量。目前卡度尼利单抗已获批两个适应证, 包括用于局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗, 以及治疗复发或转移性宫颈癌, 且已在肝癌、肺癌、胰腺癌、食管鳞癌等多种晚期实体瘤方面开展了多项临床研究。本文拟对卡度尼利单抗的作用机制、临床研究、安全性等方面的最新进展作一综述, 为其后续研究及临床应用提供参考。

**【关键词】**卡度尼利单抗; 双特异性抗体; 免疫治疗; 肿瘤

**【中图分类号】**R 730.51 **【文献标识码】**A

## Clinical progress of cadonilimab in the treatment of malignant tumor

ZHANG Xiaqing<sup>1</sup>, LIU Shuai<sup>2</sup>, ZHANG Kai<sup>1</sup>, WANG Yuchao<sup>1</sup>, HE Jing<sup>1</sup>, LUAN Wei<sup>3</sup>

1. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China
  2. Day-care unit, Inner Mongolia Armed Police Crops Hospital, Hohhot 010041, China
  3. Department of Medical Oncology, Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China
- Corresponding author: LUAN Wei, Email: luan1977@126.com

**【Abstract】**Cadonilimab is a programmed death-1 (PD-1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) bispecific antibody independently developed in China, and is also the world's first approved PD-1/CTLA-4 bispecific antibody. By simultaneously blocking two immunosuppressive pathways, PD-1/CTLA-4, as well as its own structural advantages, it not only improves the therapeutic effect of malignant tumours, but also reduces the risk of toxicity and improves the quality of life of patients. Cadonilimab is currently approved for two indications, including for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction and for the treatment of recurrent or metastatic cervical cancer, and has been the subject of many clinical studies in a variety of advanced solid tumours, including liver cancer, lung cancer, pancreatic cancer and esophageal squamous carcinoma. This article reviewed the latest clinical progress of cadonilimab in terms of its mechanism of action, clinical research, safety and other aspects to provide reference for its

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202410132

基金项目: 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目 (YSXH2024KYD04)

通信作者: 栾巍, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: luan1977@126.com

subsequent research and clinical application.

**【Keywords】** Cadonilimab; Bispecific antibody; Immunotherapy; Tumors

近年来，免疫治疗取得巨大突破，已成为肺癌、胃癌、食管癌等多种肿瘤的晚期一线治疗标准推荐方案<sup>[1]</sup>。免疫治疗通过抑制负性免疫调节因子，激活免疫系统，增强识别能力，从而进一步增强免疫细胞对肿瘤的杀伤<sup>[2]</sup>。目前临床应用较为广泛的免疫检查点抑制剂包括抗程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) / 抗程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)，这些抑制剂通过抑制通路激活而恢复宿主免疫细胞对肿瘤的杀伤功能。随着研究不断深入，发现免疫单药治疗存在一定局限，双免疫联合治疗应运而生。一项多中心回顾性研究共纳入 355 例经 PD-1/PD-L1 治疗耐药的转移性黑色素瘤患者，分别接受伊匹木单抗单药治疗和伊匹木单抗联合 PD-1 抑制剂双免疫治疗，结果显示单药和双免疫治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 13% 和 32%，疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 27% 和 41%，中位总生存期 (median overall survival, mOS) 分别为 8.8 个月和 20.4 个月<sup>[3]</sup>。双免疫联合治疗可提高缓解率，带来长生存、长无治疗间期，对于微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H)、脑转移等难治人群，可能带来更好的生存获益，但双免疫治疗带来的不良反应仍需密切关注<sup>[4]</sup>。近期，我国自主研发的 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利单抗 (AK104, Cadonilimab)，被证实可同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 两条免疫抑制通路，不仅增强了疗效，还降低了双免疫联合治疗可能带来的毒性风险，现对其作用机制和临床研究进展作一综述。

## 1 卡度尼利单抗的作用机制

卡度尼利单抗是一种对称的四价双特异性抗体，同时结合 PD-1 和 CTLA-4，并阻断 PD-1 和 CTLA-4 与其配体 PD-L1/PD-L2 和 B7.1/B7.2 的相互作用，从而阻断 PD-1 和 CTLA-4 信号通路的免疫抑制反应，促进肿瘤特异性 T 细胞免疫活化相应的免疫抑制通路，表现出与 CTLA-4 和

PD-1 抗体组合相似的生物活性，其结构如图 1 所示<sup>[5]</sup>。研究发现，与传统单克隆抗体不同的是，相较于 PD-1 低表达环境，卡度尼利单抗在 PD-1 和 CTLA-4 高表达的肿瘤微环境中，展现出更强的抗原结合亲和力<sup>[6]</sup>。肿瘤浸润淋巴细胞共表达 PD-1 和 CTLA-4 水平较正常组织和外周血细胞显著升高，因此，抗 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体在肿瘤组织富集方面优于正常组织，将有助于提高疗效和安全性，降低 PD-1/CTLA-4 双抗毒性<sup>[7]</sup>。

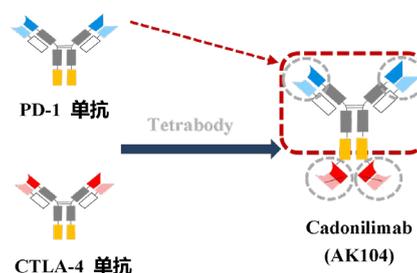


图1 卡度尼利单抗结构示意图

Figure 1. Schematic diagram of Cadonilimab

注：使用Adobe Photoshop软件绘制。

在抗 PD-1 和抗 CTLA-4 免疫检查点抑制剂联合治疗中，Fc 段介导的依赖抗体的细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、依赖抗体的吞噬作用 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) 以及补体依赖的细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 对疗效和安全性的影响显著。而卡度尼利单抗在设计之时即在抗体的 Fc 片段部分引入突变，消除其与 Fc $\gamma$  受体和 C1q 的结合，避免了 Fc 介导的效应功能，从而减少药物的毒性反应<sup>[8]</sup>。此外，肿瘤微环境中活化的巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子 (如白细胞介素 -6 和白细胞介素 -8)，在介导免疫抑制中发挥关键作用。Fc 段改造能最大限度减少淋巴细胞损失和巨噬细胞释放抗体依赖性细胞因子，从而有效减少免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 和免疫治疗中的不良预后<sup>[9]</sup>。卡度尼利单抗在肿瘤环境中的较高结合亲和力以及 Fc 段改造设计可能导致肿瘤中更好的药物滞留，有助于提升安全性，同时实现抗肿瘤疗效<sup>[6]</sup>。

## 2 临床研究进展

### 2.1 宫颈癌

COMPASSION-03研究<sup>[10]</sup>是一项PD-1/CTLA-4双免疫检查点抑制剂治疗晚期实体瘤的多中心临床研究,纳入既往一线治疗失败的不可切除晚期实体瘤患者,并予以卡度尼利单抗治疗。在Ib期剂量递增阶段,患者接受卡度尼利单抗6 mg/kg和10 mg/kg,每2周静脉注射治疗;在剂量扩展阶段,患者接受卡度尼利单抗6 mg/kg和450 mg固定剂量,每2周静脉注射治疗。在II期研究中,包括宫颈癌、食管鳞癌和肝癌3个队列患者接受卡度尼利单抗6 mg/kg,每2周静脉注射治疗。结果显示,在Ib期剂量递增阶段未见剂量限制性毒性,28%发生3~4级治疗相关不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs),最常见的 $\geq 3$ 级TEAEs为贫血(3%)、脂肪酶升高(2%)、食欲下降(2%)、中性粒细胞计数减少(1%)和输液相关反应(1%)等,其中7%患者因TEAEs停药。在II期宫颈癌队列中,中位随访时间为14.6个月时,由独立影像评估委员会评估的卡度尼利单抗治疗既往含铂化疗失败的晚期宫颈癌患者,ORR为32.3%[95%CI(23.3, 42.5)],包括14例(14.1%)完全缓解(complete response, CR),18例(18.2%)部分缓解(partial response, PR)。DCR为51.5%[95%CI(41.3, 61.7)],中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为3.7个月[95%CI(1.9, 6.3)],mOS未达到,12个月OS率为59.9%[95%CI(48.7, 69.3)],18个月OS率为51.2%[95%CI(36.8, 63.9)]。在63例PD-L1联合阳性评分(combined positive score, CPS) $\geq 1$ 分的宫颈癌患者中,11例(17%)达到CR,16例(25%)达到PR,ORR为42.9%[95%CI(30.5, 56.5)],mPFS为5.8个月[95%CI(3.1, 9.1)],12个月PFS率为30.0%[95%CI(18.1, 42.9)],mOS未达到,12个月OS率为66.8%[95%CI(53.0, 77.4)]。该项研究显示,卡度尼利单抗在晚期实体瘤尤其是复发或转移性宫颈癌患者的治疗中显示出可管理的安全性和良好的抗肿瘤活性。

II期研究(COMPASSION-13)<sup>[11]</sup>进一步探索了卡度尼利单抗宫颈癌一线治疗效果,结果显示卡度尼利单抗联合化疗 $\pm$ 贝伐珠单抗在复

发转移宫颈癌一线治疗中疗效优异,ORR约为80%,即使在PD-L1阴性患者中也可达到75%,1年OS率超过80%。COMPASSION-16研究<sup>[12]</sup>(AK104-303)是首项卡度尼利单抗随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期研究,旨在评估卡度尼利单抗联合标准治疗方案作为晚期宫颈癌一线治疗的疗效。纳入的445名患者被随机分配至卡度尼利单抗组(222名)和安慰剂组(223名),卡度尼利单抗组24个月OS率、ORR、DCR、中位反应持续时间(median duration of response, mDOR)、中位起效时间、中位治疗持续时间分别为62.2%、79%、92%、15.7个月、1.5个月、10.4个月,而安慰剂组分别为48.4%、68%、93%、8.3个月、1.5个月、8.5个月。在卡度尼利单抗组226例患者(包括随机后追加的4名患者)中,225例( $> 99\%$ )发生了TEAEs,安慰剂组219例接受治疗的患者中全部(100%)发生了TEAEs。基于卡度尼利单抗在宫颈癌治疗中展现出了良好的疗效,其已被批准用于治疗既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者,且卡度尼利单抗用于其他妇科肿瘤的研究仍在不断开展中<sup>[13-15]</sup>。

### 2.2 胃癌

COMPASSION-04<sup>[16]</sup>是一项开放标签、多中心、Ib/II期临床研究,该研究纳入98例人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阴性局部晚期不可切除或转移性胃/胃食管结合部腺癌患者,所有患者被随机分配接受卡度尼利单抗联合奥沙利铂加卡培他滨(XELOX方案)或联合改良XELOX(mXELOX方案)。结果显示,ORR为52.1%,包括4.3%的CR和47.9%的PR,mDOR、PFS分别为13.73和8.18个月;无论PD-L1表达情况如何,mOS为17.48个月,12个月OS率为61.8%;PD-L1 CPS $\geq 5$ 分时,mOS为20.32个月;PD-L1 CPS $< 1$ 分时,mOS为17.64个月。安全性方面,PD-1/CTLA-4双抗联合化疗耐受性好,3级及以上TEAEs包括中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白和白细胞计数下降。更重要的是,PD-1/CTLA-4双抗针对该瘤种的治疗优势在III期COMPASSION-15临床研究中持续。

COMPASSION-15研究<sup>[17]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究,纳入标准

为未经治疗、不可切除、局部晚期或转移性胃/胃食管交界腺癌成人患者（不论 PD-L1 表达情况如何），符合入组标准的患者按照 1:1 随机分配至卡度尼利单抗（10 mg/kg）+ 化疗（XELOX 方案）或安慰剂 + 化疗，每 3 周为 1 个给药周期。结果显示，卡度尼利联合化疗组和单纯化疗组 mOS 分别为 15.0 和 10.8 个月（HR=0.62,  $P < 0.001$ ），PFS 分别为 7.0 个月和 5.3 个月（HR=0.53,  $P < 0.001$ ），ORR 分别为 65.2% 和 48.9%。基于此项研究结果，国家药品监督管理局于 2024 年 9 月 30 日正式批准卡度尼利单抗联合 XELOX 一线治疗不可手术切除的局部晚期复发或转移性胃或胃食管结合部腺癌。在最新的《CSCO 胃癌诊疗指南》（2024 版）及《CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南》（2024 版）中，卡度尼利单抗联合化疗方案已被推荐用于晚期胃癌（HER2 阴性）一线治疗（无论 PD-L1 表达情况如何）。

### 2.3 肺癌

2021 年欧洲肿瘤内科学会会议上报道了一项肺癌患者临床研究（AK104-208 研究）<sup>[18]</sup>，该研究旨在评估卡度尼利联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的安全性和有效性。截至 2021 年 8 月 1 日，在 17 例疗效可评估的 PD-L1 阳性初治患者中，12 例患者达到 PR，ORR 为 70.6%，DCR 为 94.1%，该数据提示卡度尼利联合安罗替尼一线治疗 PD-L1 阳性 NSCLC 具有极大潜能。另一项开放性、多中心、Ib/II 期 AK104-207 临床研究<sup>[19]</sup>，目的是评估卡度尼利联合化疗作为一线治疗不能手术且不能接受根治性同步/序贯放疗治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的有效性和安全性。中位随访时间为 16.1 个月（4.2~19.5 个月），全人群中 ORR 为 63.2%，mPFS 为 13.34 个月，mOS 未达到。值得注意的是，对于 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数（tumor proportion score, TPS） $< 1\%$  人群，ORR 高达 85.7%，mPFS 为 8.54 个月。后续的 AK104-202 研究<sup>[20]</sup> 是一项多中心、单臂、Ib/II 期临床研究，旨在评估卡度尼利单抗在既往治疗过的晚期转移性 NSCLC 患者中的疗效和安全性。结果显示，队列 A 为含铂化疗后免疫初治的患者，采用卡度尼利单抗治疗的 ORR 为 10%（3/30），mPFS 为 1.91 个月，mOS 为 19.61 个月，ORR 和 mPFS 与 PD-1/L1 抑制剂相当<sup>[21-24]</sup>；队

列 B 为经免疫和含铂化疗（联合或序贯）且免疫原发性耐药患者，采用卡度尼利单抗治疗的 ORR 为 0%，DCR 为 14.3%（1/7），mPFS 为 1.87 个月，mOS 为 4.93 个月；队列 C 为经免疫和含铂化疗（联合或序贯）且免疫获得性耐药患者，采用卡度尼利单抗治疗的 ORR 为 0%，DCR 为 37.5%（6/16），mPFS 为 1.84 个月，mOS 为 13.16 个月。虽然卡度尼利单抗不能克服免疫耐药，但在延长患者生存期方面展现出一定潜能。

此外，一项研究<sup>[25]</sup> 回顾性收集了卡度尼利单抗后线治疗晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性数据，纳入 41 例晚期难治性抗 PD-1/PD-L1 NSCLC 患者。结果显示，ORR 和 DCR 分别为 4.3% 和 39.1%，所有评估患者的 mPFS 为 108 d，由于随访时间短，未达到 OS。研究显示卡度尼利单抗具有良好的抗肿瘤疗效和可控的安全性。然而，在 AK104-202 研究<sup>[20]</sup> 中，卡度尼利单抗未达到预期结果。该研究于 2019 年 12 月 20 日至 2020 年 12 月 17 日在中国 5 个研究中心开展，入组 53 例既往接受过治疗的晚期 NSCLC 患者，分为 A、B、C 三组。A 组为接受铂类双药化疗后病情进展但未接受过免疫治疗药物的患者，B 组为接受铂类双药化疗后病情进展且对免疫治疗原发性耐药的患者，C 组为接受铂类双药化疗后病情进展且接受免疫治疗后病情进展的患者，分别予以卡度尼利 6 mg/kg 和 10 mg/kg，每 2 周静脉注射治疗。结果显示，A 组治疗应答率为 10%，B 组和 C 组无治疗缓解患者，该研究不得不提前终止招募。因此，卡度尼利单抗治疗晚期肺癌仍存在挑战，在未来研究中需优化治疗方案，更精准地选择合适治疗对象。

### 2.4 肝癌

COMPASSION-03<sup>[10]</sup> 初步评估了卡度尼利在晚期肝癌患者中单药治疗的疗效和安全性。COMPASSION-08 研究<sup>[26]</sup> 显示，卡度尼利单抗 + 仑伐替尼一线治疗肝癌的 2 周方案（6 mg/kg）和 3 周方案（15 mg/kg），ORR 分别为 35.5% 和 35.7%，mPFS 分别为 8.6 和 9.8 个月，显示出积极的抗肿瘤活性。AK104-216<sup>[18]</sup> 是一项多中心 II 期临床试验（NCT05319431），初步研究结果显示，卡度尼利单抗联合仑伐替尼和经肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）治疗中晚期不可切除肝细胞癌的肿瘤缓

解率高,可有效控制肿瘤进展,给患者带来生存获益,ORR 和 DCR 分别为 85.0% 和 95.0%,其中 15% 的患者达到 CR,70% 的患者达到 PR,mPFS 尚未达到,6 个月和 9 个月 PFS 率分别达到 75.6% 和 60.4%,且安全性可控。目前,卡度尼利单抗用于早期阶段肝细胞癌新辅助治疗等适应症均已进入注册性临床试验。此外,一项回顾性研究<sup>[27]</sup>纳入 29 名患者,接受卡度尼利单抗联合仑伐替尼治疗的 ORR 为 37.9%,DCR 为 82.8%,mPFS 为 8.1 个月,中位疾病进展时间为 8.2 个月,未达到 mOS,其中有 93.1% 的患者经历了至少一次 TEAEs,最常见不良事件是体重减轻(51.7%)、天冬氨酸转氨酶升高(48.3%)、白细胞减少症(48.3%)和中性粒细胞减少症(48.3%),51.7% 的患者发生 $\geq 3$ 级 TEAEs。

近期,在第 18 届国际肝癌协会年会上有专家对广西医科大学第一附属医院肝胆外科开展的一项针对多结节原发性肝癌的初步探索性临床试验进行了介绍。该研究选择卡度尼利单抗联合奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX)方案经肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy,HAIC)作为新辅助治疗方案,旨在为可切除、多结节性原发性肝癌患者提供更为有效的治疗策略。该研究已招募 30 多例患者,所有接受治疗的患者 DCR 达 100%,且不良反应发生率均处于可控范围。在 FOLFOX-HAIC 治疗后接受 2 次卡度尼利单抗治疗的患者均达到主要病理学缓解(major pathological response,MPR),即瘤床中残余肿瘤活性细胞比例 $< 50\%$ ,提示卡度尼利单抗和 FOLFOX-HAIC 联合有良好协同效应,促进肿瘤坏死。目前这项研究仍在进行中,尚未发布长期随访结果,但初步结论表明卡度尼利单抗在肝癌新辅助治疗中具有一定潜力。

## 2.5 食管癌

基于 COMPASSION-03 和 AK104-IIT-014 研究,卡度尼利单抗已获得晚期食管癌一线和二线治疗推荐。COMPASSION-03 研究<sup>[10]</sup>共入组 22 例晚期食管癌患者,其中 PD-L1 低表达/阴性(CPS $< 10\%$ )的比例达到 78%。结果显示,卡度尼利单抗二线单药治疗 PFS 达到 3.5 个月,6 个月 PFS 率为 30.4%,12 个月 PFS 率为 15.2%;OS 为 9.4 个月,6 个月 OS 率为 60.6%,12 个月 OS 率为 39.8%,高于其他 PD-1 单抗;而在

PD-L1 低表达/阴性人群中,PFS 也达到了 5.5 个月,OS 达到了 11.8 个月,此部分数据高于全人群,同时也高于其他 PD-1 单抗。由此可见,卡度尼利单抗二线免疫治疗食管癌疗效较好,且整体安全性良好,三级以上 TEAEs 发生率仅为 36.4%。

AK104-IIT-014 研究<sup>[28]</sup>则评估了卡度尼利单抗联合化疗在晚期食管癌一线治疗中的应用,截至 2024 年 2 月 5 日,研究共入组 35 例患者,结果显示,整体人群 ORR 高达 89.7%,DCR 为 100.0%。对于 PD-L1 CPS $\geq 10$  分的患者,ORR 达到 100%;即便在 CPS $< 10$  分的患者中,ORR 也达到 81.3%。在安全性方面,初步统计数据显示,3 级以上 TEAEs 发生率仅为 25.7%。表明卡度尼利单抗联合化疗有望实现全人群获益,但结果仍需更大规模的研究来进一步验证。

另一项由浙江大学医学院附属第一医院发起的 II 期临床试验<sup>[29]</sup>,旨在评估卡度尼利单抗联合白蛋白紫杉醇、顺铂和氟尿嘧啶(APF)方案在局部晚期食管鳞状细胞癌新辅助治疗中的疗效和安全性。结果显示,术后病理完全缓解率和 MPR 分别为 43.8%(7/16)和 62.5%(10/16),R0 切除率为 100%。安全性分析显示,TEAEs 发生率为 71.4%(20/28),其中 $\geq 3$ 级 TEAEs 发生率为 21.4%(6/28),反映卡度尼利单抗联合改良 APF 可作为可切除局部晚期食管鳞状细胞癌的新辅助治疗方法。

## 2.6 尿路上皮癌

在首个评估 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体联合 HER2 靶向抗体偶联药物治疗晚期尿路上皮癌的研究<sup>[30]</sup>中,共纳入 13 例未接受过系统性治疗或顺铂不耐受或拒绝化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。结果显示,8 例有疗效评价的患者中,ORR 为 75.0%(6/8),其中 CR 为 12.5%(1/8),DCR 为 100.0%,mPFS 和 mOS 均未达到。69.2%(9/13) 患者出现 TEAEs,初步结果表明两药联合一线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌疗效显著,并安全性可控,该方案可为局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗提供更多潜在选择,尤其对于含顺铂化疗不耐受人群。此外,也有研究探讨了卡度尼利单抗联合仑伐替尼对既往接受过免疫治疗的晚期/转移性透明细胞肾细胞癌患者的疗效和安全性。



癌等癌种方面研究仍在全面开展中,但同时也面临一些问题有待进一步研究和解决。首先,卡度尼利单抗在晚期肺癌免疫耐药方面疗效有限,可进行卡度尼利单抗联合治疗相关研究进一步探索;其次,仍需考虑双特异性抗体治疗耐药后的应对策略。因此,未来的研究应制定个性化的治疗策略克服耐药性,通过卡度尼利单抗联合治疗在多瘤种多线方面进行更多探索,为肿瘤临床治疗带来更多可能。

**伦理声明:** 不适用

**作者贡献:** 文献查阅: 张晓青、王玉超、贺晶; 论文撰写: 张晓青; 文章修改: 刘帅、张凯; 文章审阅和经费支持: 栾巍

**数据获取:** 不适用

**利益冲突声明:** 无

**致谢:** 不适用

## 参考文献

- 1 Hang Y, Huang J, Ding M, et al. Extracellular vesicles reshape the tumor microenvironment to improve cancer immunotherapy: current knowledge and future prospects[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112820. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112820](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112820).
- 2 Lefler DS, Manobianco SA, Bashir B. Immunotherapy resistance in solid tumors: mechanisms and potential solutions[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2315655. DOI: [10.1080/15384047.2024.2315655](https://doi.org/10.1080/15384047.2024.2315655).
- 3 张天奇, 曹钰哲, 左孟轩, 等. 肝癌靶向联合免疫治疗耐药后的二线治疗方案研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 386–390. [Zhang TQ, Cao YZ, Zuo MX, et al. Research advances in second-line therapies for hepatocellular carcinoma after resistance to targeted therapy combined with immunotherapy[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(2): 386–390.] DOI: [10.12449/JCH240227](https://doi.org/10.12449/JCH240227).
- 4 André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1052–1060. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.06.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008).
- 5 Zhang T, Lin Y, Gao Q. Bispecific antibodies targeting immunomodulatory checkpoints for cancer therapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(3): 181–195. DOI: [10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0002](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0002).
- 6 Pang X, Huang Z, Zhong T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity[J]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2180794. DOI: [10.1080/19420862.2023.2180794](https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2180794).
- 7 Liang W, Guo Z, Zhang Y, et al. Infusion-related reactions induced by cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody): seven case reports[J]. *Case Rep Oncol*, 2024, 17(1): 361–369. DOI: [10.1159/000535504](https://doi.org/10.1159/000535504).
- 8 Huang Z, Pang X, Zhong T, et al. Penpulimab, an FC-engineered IgG1 Anti-PD-1 antibody, with improved efficacy and low incidence of immune-related adverse events[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924542. DOI: [10.3389/fimmu.2022.924542](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.924542).
- 9 Tsukamoto H, Fujieda K, Miyashita A, et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 5011–5022. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-18-0118](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-18-0118).
- 10 Gao X, Xu N, Li Z, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1134–1146. DOI: [10.1016/s1470-2045\(23\)00411-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00411-4).
- 11 Lou H, Cai H, Huang X, et al. Cadonilimab combined with chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment in recurrent or metastatic cervical cancer (COMPASSION-13): a phase 2 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(8): 1501–1508. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-23-3162](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-23-3162).
- 12 Wu X, Sun Y, Yang H, et al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China[J]. *Lancet*, 2024, 404(10463): 1668–1676. DOI: [10.1016/s0140-6736\(24\)02135-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02135-4).
- 13 Tang J, Tian W, Huang S, et al. An open, prospective, single arm, phase II study of cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) with neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: interim analysis from the AK104-IIT-003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16\_suppl): e17552. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.e17552](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e17552).
- 14 Lan C, Yang X, Zhao J, et al. Cadonilimab plus lenvatinib in patients with advanced endometrial cancer: a multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16\_suppl): 5600. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.5600](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5600).
- 15 Zhang Q, Liu Z, Zhang J, et al. Efficacy and safety of cadonilimab plus anti-EGFR monoclonal antibody as de-chemotherapy regimen in persistent, recurrent, or metastatic gynecologic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16\_suppl): 5538. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.5538](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5538).
- 16 Gao X, Ji K, Jia Y, et al. Cadonilimab with chemotherapy in HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 1b/2 COMPASSION-04 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1943–1951. DOI: [10.1038/s41591-024-03007-5](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03007-5).
- 17 Shen L, Zhang Y, Li Z, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1163–1170. DOI:

- 10.1038/s41591-024-03450-4.
- 18 Keam SJ. Cadonilimab: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1333–1339. DOI: [10.1007/s40265-022-01761-9](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01761-9).
- 19 Cheng W, Kang K, Zhao A, et al. Dual blockade immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 in lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 54. DOI: [10.1186/s13045-024-01581-2](https://doi.org/10.1186/s13045-024-01581-2).
- 20 Zhao Y, Ma Y, Fan Y, et al. A multicenter, open-label phase Ib/II study of cadonilimab (anti PD-1 and CTLA-4 bispecific antibody) monotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (AK104-202 study)[J]. *Lung Cancer*, 2023, 184, 107355. DOI: [10.1016/j.lungcan.2023.107355](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107355).
- 21 Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7): 1073–1085. DOI: [10.1016/j.jtho.2024.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.008).
- 22 Mathew D, Marmarelis ME, Foley C, et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients[J]. *Science*, 2024, 384(6702): eadf1329. DOI: [10.1126/science.adf1329](https://doi.org/10.1126/science.adf1329).
- 23 Zhong H, Sun S, Chen J, et al. First-line penpulimab combined with paclitaxel and carboplatin for metastatic squamous non-small-cell lung cancer in China (AK105-302): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(5): 355–365. DOI: [10.1016/s2213-2600\(23\)00431-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00431-9).
- 24 Zhou C, Hu Y, Arkania E, et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004)[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 198–208. e3. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.12.004).
- 25 Li H, Zhao W, Li C, et al. The efficacy and safety of a novel PD-1/CTLA-4 bispecific antibody cadonilimab (AK104) in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective observational study[J]. *Thorac Cancer*, 2024, 15(32): 2327–2338. DOI: [10.1111/1759-7714.15455](https://doi.org/10.1111/1759-7714.15455).
- 26 Qiao Q, Han C, Ye S, et al. The efficacy and safety of cadonilimab combined with lenvatinib for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (COMPASSION-08): a phase Ib/II single-arm clinical trial[J]. *Front Immunol*, 2023, 14, 1238667. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1238667](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238667).
- 27 Yuan G, Chen Y, Zhu P, et al. Cadonilimab (PD-1/CTLA-4) in combination with lenvatinib in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective real-world study[J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e37616. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e37616](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37616).
- 28 Qu W, Gao J, Zhang B, et al. Efficacy, safety and DNA methylation analysis of cadonilimab combined with taxane and cisplatin as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): updated results from an open-label, multicenter phase II trial (AK104-IIT-014)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4\_suppl): 463. DOI: [10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.463](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.463).
- 29 Miao H, Fu S, Ruan L, et al. 1446P Efficacy and safety of cadonilimab combined albumin-paclitaxel, cisplatin and fluorouracil (APF) in neoadjuvant therapy for resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (LA-ESCC): results from the CAPITAL trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S898–S899. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.08.1512](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1512).
- 30 Wahafu W, Wei S, Qiao X, et al. Disitamab vedotin (DV, RC48-ADC) combined with cadonilimab (anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): an open-label, single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16\_suppl): e16572. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.e16572](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16572).
- 31 Chen QY, Guo SS, Luo Y, et al. Efficacy and safety of cadonilimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (COMPASSION-06): a phase II multicenter study[J]. *Oral Oncol*, 2024, 151: 106723. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2024.106723](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106723).
- 32 Frentzas S, Gan HK, Cosman R, et al. A phase 1a/1b first-in-human study (COMPASSION-01) evaluating cadonilimab in patients with advanced solid tumors[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101242. DOI: [10.1016/j.xcrm.2023.101242](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101242).
- 33 Mai H, Lin S, Chen D, et al. A phase II study of AK104, a bispecific antibody targeting PD-1 and CTLA-4, in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) who had progressed after two or more lines of chemotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(Suppl 2): A1–A1054. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-SITC2021.436>

收稿日期: 2024 年 10 月 27 日 修回日期: 2025 年 01 月 21 日

本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 张晓青, 刘帅, 张凯, 等. 卡度尼利单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(6): 708–715. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410132](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410132).  
Zhang XQ, Liu S, Zhang K, et al. Clinical progress of cadonilimab in the treatment of malignant tumor[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(6): 708–715. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410132](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410132).