



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.05

文章编号: 2095-1264(2024)04-0411-09

## 抗体药物偶联物治疗非小细胞肺癌的研究进展和展望<sup>\*</sup>

李雨凝<sup>1,2</sup>, 苏佳琳<sup>1,2</sup>, 罗永忠<sup>1</sup>, 张乐蒙<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>湖南省肿瘤医院 胸部内一科, 湖南 长沙, 410013; <sup>2</sup>湖南科技大学 生命科学与健康学院, 湖南 湘潭, 411201)

**摘要:** 抗体药物偶联物(ADC)代表一种新兴抗肿瘤治疗策略,融合了单克隆抗体的高度特异性和高细胞毒性药物的杀伤力。相对于传统化疗药物,ADC 不仅能够精准识别肿瘤靶点,还能够实现药物快速传递到肿瘤细胞内,在降低全身毒副作用的同时提供更高的治疗效力。ADC 已经在多种肿瘤类型中展现了出色的治疗效果,在非小细胞肺癌(NSCLC)中的应用也备受关注,本文就 ADC 在 NSCLC 治疗中的研究现状和前景进行综述。

**关键词:** 抗体药物偶联物; 非小细胞肺癌; 人表皮生长因子受体; 滋养层细胞表面抗原 2

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A

## Research progress and prospect of antibody–drug conjugates in the treatment of non–small cell lung cancer<sup>\*</sup>

LI Yuning<sup>1,2</sup>, SU Jialin<sup>1,2</sup>, LUO Yongzhong<sup>1</sup>, ZHANG Lemeng<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of the First Thoracic Medicine, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China; <sup>2</sup>School of Life and Health Science, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan, 411201, Hunan, China)

**Abstract:** Antibody–drug conjugates (ADCs) represent an emerging anticancer therapeutic strategy that combines the high specificity of monoclonal antibodies with the lethality of highly cytotoxic drugs to fully leverage the advantages of targeted therapies. Compared with traditional chemotherapy drugs, ADCs can not only accurately identify tumor targets, but also achieve rapid delivery of drugs into tumor cells, providing higher therapeutic efficacy while reducing systemic toxic side effects. ADCs have shown excellent therapeutic effect in a variety of cancer types, and its research and application in the treatment of non–small cell lung cancer has also attracted much attention. This paper reviews the research status and prospects of ADCs in the treatment of non–small cell lung cancer.

**Keywords:** Antibody–drug conjugates; Non–small cell lung cancer; Human epidermal growth factor receptor; Trophoblast cell surface antigen 2

### 0 前言

肺癌是目前全球最常见、致死率最高的恶性肿瘤,其中,非小细胞肺癌(non–small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的组织学类型,占比超过 80%<sup>[1]</sup>。NSCLC 呈现出复杂多样的生物学特征,包括腺癌、

鳞癌等病理亚型<sup>[2]</sup>。近年来,NSCLC 的治疗模式经历了革命性的转变,从传统的化疗演变为靶向、免疫等治疗。靶向治疗是根据肿瘤分子特征选择靶向药物,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂等<sup>[3]</sup>,实

<sup>\*</sup>基金项目:湖南省科技厅自然科学基金(2023JJ60039)。

作者简介:李雨凝,女,硕士研究生,研究方向:生物化学与分子生物学。

<sup>\*</sup>通信作者:张乐蒙,男,博士,研究方向:肺癌的基础与临床研究。

现卓越的临床疗效,大大改善了患者的生存。免疫治疗则通过激活患者自身免疫系统来攻击肿瘤细胞,程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂等免疫疗法成为标准治疗的一部分<sup>[4]</sup>。

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)作为新兴治疗方法,结合了单克隆抗体和高效细胞毒药物,具有高度靶向性和治疗潜力,可减少对正常细胞的毒性,为 NSCLC 患者提供了更多治疗选择。目前,越来越多的 ADCs 进入临床试验阶段<sup>[5-6]</sup>,但仍需进一步深入研究来验证其长期疗效和安全性。本文从 ADC 的作用原理、在 NSCLC 领域的最新研究进展、面临挑战及展望等方面进行综述。

## 1 ADC 的作用原理

ADC 起源于 1913 年,化学药物治疗奠基人、德国医学家 Pual Ehrlich 提出“魔术子弹”概念,即将毒性药物靶向递送至微生物或肿瘤细胞<sup>[7]</sup>。ADC 通过将单克隆抗体的特异性和高细胞毒性药物的效力相结合,可有效靶向肿瘤细胞,降低不良反应发生率和严重程度。ADC 由特异性抗体、连接子和细胞药物载荷组成<sup>[8]</sup>,单克隆抗体与肿瘤细胞特异性表达的靶抗原结合,随后 ADC“内化”进入肿瘤细胞,与溶酶体融合,靶向 DNA 或微管并释放细胞毒性药物,最终导致细胞死亡或凋亡(图 1)。

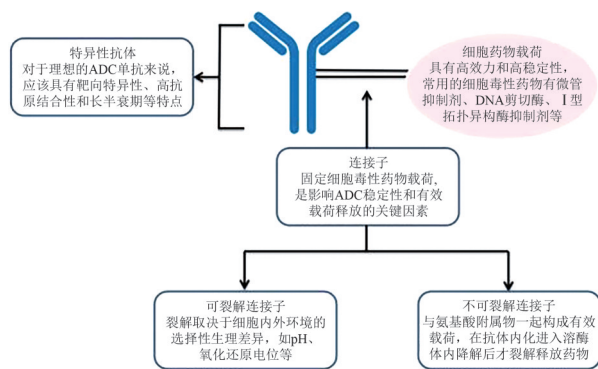


图 1 ADC 的基本结构

Fig. 1 Structure of ADC

载荷会产生“旁观者效应”,即 ADC 内化和降解后,游离药物会无意中从靶向肿瘤细胞膜穿过并释放,杀死邻近肿瘤细胞,包括表面可能不表达目标抗原的细胞。当释放的细胞毒性药物具有穿透性或跨膜性时,即可诱导旁观者效应,增强 ADC 的杀

伤作用<sup>[9]</sup>,还可能改变肿瘤微环境<sup>[10]</sup>。

### 1.1 特异性抗体

抗体是 ADC 的关键组成部分,作为糖蛋白分子,具有靶向特异性、高抗原结合性和长半衰期等特点。理想的靶点应仅表达或主要表达于肿瘤细胞中,以降低脱靶毒性。在 ADC 设计中最常用的抗体是人源化或嵌合免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG),包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4,其恒定域和铰链区域、Fc $\gamma$ 受体亲和力有所不同,导致抗体的溶解度和半衰期不同<sup>[11]</sup>。大多数 ADCs 是基于 IgG1 架构开发的,因其具有更大的溶解度、较长的半衰期和较高的 Fc $\gamma$ 受体亲和力<sup>[12]</sup>。

### 1.2 连接子

连接子的作用是固定细胞毒性药物载荷,是影响 ADC 稳定性和有效载荷释放的关键因素<sup>[13]</sup>,根据裂解机制分为可裂解连接子和不可裂解连接子<sup>[14]</sup>。可裂解连接子基于细胞内外环境的选择性生理差异,如 pH、氧化还原电位、蛋白酶/葡萄糖醛酸酶及谷胱甘肽浓度等,通过在细胞内或肿瘤微环境裂解并释放细胞毒素,实现对肿瘤细胞的针对性攻击,治疗精准性高。可裂解连接子虽能快速分解释放细胞毒性药物载荷,但也存在稳定性差、脱靶毒性风险高等不足。不可裂解连接子与氨基酸一起构成有效载荷,使得 ADC 在血液循环中更加稳定,不容易释放细胞毒素,只有在抗体内化进入溶酶体内降解后才裂解释放<sup>[15]</sup>,有助于维持 ADC 整体结构,确保抗体和细胞毒素传递至肿瘤细胞表面。不可裂解连接子虽稳定性高,但某些带电氨基酸药物不能穿透细胞膜,可能导致细胞毒素释放效率下降<sup>[16-17]</sup>。以恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)为例,它是一种利用不可裂解连接子(硫醚基)的 ADC,由抗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)单抗与 DM1 通过硫醚基连接子相连组成<sup>[13]</sup>,其不可裂解连接子使 ADC 在全身循环中保持稳定,然后在抗体降解后释放活性药物<sup>[14]</sup>。此外,还有一些不可裂解连接子,与赖氨酸残基结合后,一些带电残基可以促使药物保留在靶向肿瘤细胞内,从而减弱旁观者效应。因此,可裂解连接子适用于需要更精准释放细胞毒素的情况,而不可裂解连接子则适用于提高整体稳定性和延长半衰期的治疗策略。

### 1.3 细胞药物载荷

载荷药物必须具有高效力和高稳定性,目前常

用的细胞毒性药物包括微管抑制剂、DNA 剪切酶、I 型拓扑异构酶抑制剂等。这些药物可作用于 DNA 结构,诱导细胞周期 G<sub>2</sub>/M 期阻滞和细胞凋亡<sup>[18]</sup>。当前,超过半数细胞毒性药物载荷是基于微管抑制剂原理开发的<sup>[19]</sup>,例如微管抑制剂 MMAE,其作用原理是与微管蛋白结合并破坏微管稳定性<sup>[20-21]</sup>。近年来还开发了非细胞毒性免疫调节剂,也被称为免疫刺激抗体偶联物(immune-stimulating antibody conjugate, ISAC),目的在于促进肿瘤消退和诱导抗肿瘤免疫<sup>[22]</sup>。ISAC 作为非细胞毒性有效载荷,可激活髓系抗原呈递细胞,以不同于检查点阻断的机制刺激免疫系统。此外,药物抗体偶联比(drug-to-antibody ratio, DAR)是影响 ADC 药效的关键因素,代表每个抗体的平均有效载荷数量<sup>[11, 23]</sup>。DAR 过低会影响药物疗效,过高则会产生毒性,一般以 4~8 较为适宜。

综上所述,ADC 的主要核心作用机制是通过抗原-抗体特异性结合,内化进入细胞,溶酶体释放小分子细胞毒性药物,扰乱 DNA 及微管蛋白功能,从而发挥抗肿瘤效应,具有高度特异性,可实现药物高效传递,最大程度提高药物疗效并减轻不良反应。

## 2 ADC 的优势

作为一种前沿治疗策略,ADC 具有靶点识别精准、药物传递迅速及不良反应轻微等优势,为个体化治疗提供了新的可能性。

### 2.1 靶点识别精准

ADC 的独特之处在于其可利用单克隆抗体对肿瘤细胞表面特异性抗原进行精准识别,有效区分肿瘤细胞与正常细胞,从而最大程度减少对周围组织的伤害。这种精准的靶点识别不仅提高了治疗有效性,而且有望为个体化治疗开辟新的途径。

### 2.2 药物传递迅速

ADC 的设计不仅注重靶点的选择,还关注 DAR,以确保药物能够在抗体结合后迅速释放,有助于克服肿瘤细胞的免疫逃逸,在短时间内实现对肿瘤细胞的强效打击。快速的药物传递可提高治疗效率,为临床治疗提供可行性更高的选择。

### 2.3 不良反应轻微

ADC 的精准性不仅有助于减轻对正常组织的损害,也使得患者在治疗过程中经历的不良反应更为轻微。相比于传统化疗药物,ADC 的高度选择性

可降低治疗导致的毒副作用,提高患者的生活质量。这为长期治疗和联合治疗方案的实施提供了更为有利的条件,为广泛应用 ADC 奠定了坚实的基础。

## 3 ADC 在 NSCLC 中的研究进展

### 3.1 T-DM1

HER 家族包括 4 个成员,即 HER1、HER2、HER3、HER4,其中 HER2 具有较强的酪氨酸激酶活性<sup>[24]</sup>。在 NSCLC 中证实的 HER2 异常包括 HER2 基因突变、HER2 基因扩增和 HER2 蛋白过表达,其中 HER2 基因突变发生率为 2%~4%<sup>[25-26]</sup>,基因扩增发生率为 10%~20%<sup>[27]</sup>,蛋白过表达发生率为 6%~35%<sup>[28]</sup>。

T-DM1 是第一个应用于实体瘤治疗的 ADC,由曲妥珠单抗通过不可裂解的硫醚键与细胞毒性药物 DM1 偶联而成,在 2013 年被批准治疗转移性 HER2 阳性乳腺癌<sup>[29]</sup>。一项 II 期临床试验使用 T-DM1 治疗 HER2 突变晚期 NSCLC,总缓解率(overall remission rate, ORR)为 38.1%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 2.8 个月,血小板减少是最显著的 3 级不良反应(4 例,18.2%)<sup>[30]</sup>。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐 T-DM1 用于 HER2 突变患者的后线治疗。

### 3.2 德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)

T-DXd 是全球首款获批用于治疗肺癌的 ADC,由曲妥珠单抗、拓扑异构酶 I 抑制剂通过可裂解的四肽连接子偶联而成,DAR 高达 8,且具有旁观者效应<sup>[31]</sup>。T-DXd 在晚期 HER2 过表达或 HER2 突变实体瘤患者中的 I 期剂量研究显示,ORR 为 55.6%,中位 PFS 为 11.3 个月,中位缓解持续时间(duration of remission, DOR)10.7 个月<sup>[32-33]</sup>。基于前期研究数据,HER2 过表达或 HER2 突变晚期 NSCLC 患者被纳入 DESTINY-Lung01 研究。DESTINY-Lung01 研究是一项国际多中心、II 期临床研究,探索 T-DXd (6.4 mg·kg<sup>-1</sup>)用于 HER2 突变阳性、经标准治疗失败的晚期 NSCLC 患者。2022 年,《New England Journal of Medicine》报道了该研究中位随访时间为 13.1 个月的结果,中位 PFS 为 8.2 个月,总生存期(overall survival, OS)为 17.8 个月;在 49 例接受过多线治疗的 HER2 过表达 NSCLC 患者中,ORR 为 24.5%,其中 1 例完全缓解(complete response, CR);免疫组织化学



染色 (immunohistochemical staining, IHC) 3+ 和 2+ 患者 ORR 分别为 20.0% 和 25.6%, 中位 DOR 为 6.0 个月, 中位 PFS 为 5.4 个月<sup>[34]</sup>。DESTINY-Lung02 研究的中期分析结果在 2022 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 大会发表, 进一步证实了 5.4 mg·kg<sup>-1</sup> T-DXd 在 HER2 突变 NSCLC 患者中的临床获益和安全性<sup>[35]</sup>。目前, 探索 T-DXd 联合铂类化疗一线治疗 HER2 Exon19/20 突变 NSCLC 的 DESTINY-Lung04 研究和探讨 T-DXd 治疗 HER2 Exon19/20 突变 NSCLC 中国患者的 DESTINY-Lung05 研究正在开展中, 尽管有 2 例治疗相关间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 死亡事件, 但 T-DXd 在安全性方面总体可控。46% 的患者发生 3 级及以上毒性反应, 其中最常见的是中性粒细胞减少、贫血、恶心和疲劳 (发生率分别为 19%、10%、9% 和 7%)<sup>[34]</sup>。

### 3.3 Patritumab deruxtecan (HER3-DXd, U3-1402)

HER3 不具有调控酪氨酸激酶的活性<sup>[36]</sup>, 广泛表达于乳腺癌、结肠癌、肺癌等肿瘤细胞<sup>[37-38]</sup>。HER3 下游通路激活是 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 耐药的重要机制<sup>[39]</sup>。HER3-DXd 是由帕妥珠单抗、DXd 通过可裂解四肽连接子偶联构成, DAR 为 4, 具有旁观者效应<sup>[40]</sup>, 基于 I 期 U3-1402-A-U102 研究的积极结果, HER3-DXd 已于 2021 年 12 月获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 突破性疗法认定。研究显示, 57 例接受 5.6 mg·kg<sup>-1</sup> HER3-DXd 治疗的患者, ORR 为 39%, PFS 为 8.2 个月, 在已知或未知 EGFR-TKI 耐药机制的患者中均观察到应答, 并且在不同 HER3 表达水平的患者中也观察到应答<sup>[41]</sup>。剂量扩展阶段, 5.6 mg·kg<sup>-1</sup> HER3-DXd 在既往接受过多线治疗的晚期 EGFR 阳性 NSCLC 患者中显示出良好的抗肿瘤活性<sup>[42]</sup>, 并且在 EGFR-TKI 不同耐药机制的患者中均观察到疗效, 包括 C797S 突变、MET 扩增、HER2 突变、BRAF 融合和 PIK3CA 突变。目前, 有多项研究将探讨 HER3-DXd 用于 EGFR 突变 NSCLC 的疗效, 例如 HER3-DXd 对比铂类用于 EGFR-TKI 治疗失败的 III 期 HERTHENA-Lung02 研究、HER3-DXd 用于后线治疗的 II 期 HERTHENA-Lung01 研究、HER3-DXd 联合奥希替尼用于一线、二线治疗的 I 期研究等均在进行中。总体而言, HER3-DXd 的安全性是可控的, 最常见

的 3 级以上治疗相关不良事件为骨髓抑制, HER3-DXd 治疗相关 ILD 发病率为 5%, 尚未发生死亡事件<sup>[43]</sup>。

### 3.4 戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, IMMU-132)

人滋养层细胞表面抗原 2 (trophoblast cell surface antigen 2, Trop2) 是表达于上皮细胞表面的跨膜糖蛋白, 与多种细胞信号转导途径有关, 包括钙转导、MAPK、JAK2/STAT3、PI3K/Akt 和 JNK 等<sup>[44]</sup>。Trop2 在乳腺癌、尿路上皮癌、肺癌等多种实体瘤中高表达, 而在正常组织中表达很低或几乎不表达, 是近年来 ADC 研发的热门靶点<sup>[45-46]</sup>。高达 64% 的肺腺癌和 75% 的肺鳞癌中均观察到 Trop2 过表达<sup>[47]</sup>, 与较差的生存预后相关<sup>[48-49]</sup>。

IMMU-132 是首个抗 Trop2 的 ADC, DAR 高达 7.6。在 I/II 期 IMMU-132-01 篮子试验中, 不考虑 Trop2 表达, 纳入的肺癌患者在第 1 天和第 8 天给予 8~18 mg·kg<sup>-1</sup> IMMU-132 治疗, 为 NSCLC 队列, 其中 54 例患者给药剂量为 8、10 或 12 mg·kg<sup>-1</sup>, ORR 为 16.7%, DOR 为 6.0 个月, PFS 为 4.4 个月, OS 为 7.3 个月<sup>[50]</sup>; 59.6% 的患者发生 3 级及以上治疗相关不良事件, 包括中性粒细胞减少 (42.4%)、贫血 (10.3%)、腹泻 (7.9%)、疲劳 (6.3%) 和发热性中性粒细胞减少 (5.2%)<sup>[51]</sup>。

### 3.5 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)

Dato-DXd 是由人源化抗 Trop2 单克隆抗体通过四肽连接子与新型拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷连接而成, DAR 为 4<sup>[52]</sup>。2021 年, 国际肺癌大会 (World Congress of Lung Cancer, WCLC) 报告了 159 例接受不同剂量 Dato-DXd (4、6、8 mg·kg<sup>-1</sup>) 治疗的 NSCLC 患者的疗效, 大多数患者既往接受过免疫治疗和含铂化疗, ORR 为 21%~25%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 67%~80%, 中位 PFS 为 4.3~8.2 个月<sup>[53]</sup>; 4 mg·kg<sup>-1</sup> 和 6 mg·kg<sup>-1</sup> 的耐受性更好, 最常见的 3 级不良事件包括贫血、口腔黏膜炎和疲劳, 高剂量 (8 mg·kg<sup>-1</sup>) 组 ILD 发生率较高<sup>[52]</sup>。6 mg·kg<sup>-1</sup> 被确定为已注册的 TROPION-Lung01 III 期临床研究的推荐剂量<sup>[53]</sup>。2023 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 公布的 TROPION-Lung02 研究结果显示, 接受 Dato-DXd 治疗的患者 ORR 为 38%, 其中, 接受 ADC 与免疫治疗+铂类化疗的患者 ORR 高达 49%; 特别是在一线治疗中, 联合治疗组 ORR 为 50%, 三药联合治

疗组 ORR 达 57%。联合治疗组 PFS 为 8.3 个月,三药联合治疗组 PFS 为 7.8 个月。尽管目前对于无驱动基因突变的肺癌,免疫治疗已经成为一线标准疗法,但仍有约 40% 的患者因没有响应而导致疾病进展。Trop2 表达于几乎所有肺癌亚型中,Dato-DXd 有望成为靶向 Trop2 的晚期 NSCLC 治疗第一梯队候选药物。

### 3.6 Telisotuzumab vedotin (Teliso-V)

临床上约有 3% 的 NSCLC 存在 MET 基因突变,主要为 MET 外显子 14 跳跃突变<sup>[54-55]</sup>,3%~4% 未经治疗的 NSCLC 存在 MET 扩增<sup>[56]</sup>。Teliso-V 由 MET 单克隆抗体、微管聚合抑制剂 MMAE 通过可裂解缬氨酸-瓜氨酸连接子偶联构成,DAR 为 3.1<sup>[57]</sup>。2022 年,ASCO 报道的一项多中心 II 期研究纳入 136 例 MET 过表达、接受过 TKI 治疗的晚期 NSCLC 患者,在 EGFR 野生型和 EFR 突变型非鳞 NSCLC 患者中,ORR 分别为 36.5% 和 11.6%,在鳞状 NSCLC 患者中,ORR 为 11.1%<sup>[58]</sup>;12.8% 和 33.3% 的患者出现与 Teliso-V 治疗有关的 3~4 级不良反应,包括疲劳、低蛋白血症、贫血和中性粒细胞减少<sup>[57]</sup>。Teliso-V 对比多西他赛用于晚期 MET 过表达 NSCLC 患者二线治疗的 III 期临床研究已经启动;另一项 II 期临床研究将探讨 Teliso-V 用于晚期 MET 扩增 NSCLC 患者一线治疗的疗效。

### 3.7 Tusamitanib ravtansine (SAR408701)

癌胚抗原相关细胞黏附分子 5 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, CEACAM5) 是一种细胞表面糖蛋白,在正常成人组织中表达有限,但在肺癌中呈过表达<sup>[59]</sup>。SAR408701 由 CEACAM5 单克隆抗体、美登素衍生物 DM4 通过可裂解 SPDB 连接子连接而成,DAR 为 3.8<sup>[60]</sup>。2022 年 ASCO 大会报告的一项 I/II 期研究纳入 92 例经过多重治疗、CEACAM5 表达阳性的非鳞 NSCLC 患者,SAR408701 在 CEACAM5 高表达、中表达患者中的 ORR 分别为 20.3% 和 7.1%<sup>[61]</sup>,提示其在晚期非鳞 NSCLC 中具有抗肿瘤活性。CARMENLC03 III 期临床研究进一步评估了 SAR408701 对比多西他赛在晚期、经治、CEACAM5 高表达 NSCLC 患者中的疗效,47.8% 的患者发生 3 级及以上不良反应,最显著的毒性包括角膜病变/角膜炎、恶心、食欲减弱和乏力<sup>[61]</sup>。

除上述靶点以外,基于受体酪氨酸激酶 AXL、非转移性黑色素瘤糖蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB)、蛋白酪氨酸激酶 7 (protein tyrosine kinase 7, PTK7) 等其他靶点的 ADC 治疗肺癌的研究也在进行中(表 1)。

## 4 ADC 的挑战与展望

### 4.1 毒副作用管理

虽然 ADC 可能降低不良反应,但研究表明,由于其载荷不同可能导致肝脏<sup>[62]</sup>、肺部<sup>[63]</sup>和眼部<sup>[63-65]</sup>病变,过早释放有效载荷引发脱靶反应、ADC 与表达目标抗原的非肿瘤细胞结合可能是造成不良反应的主要原因<sup>[66]</sup>。例如 DESTINY-Lung01,当每周给药 6.4 kg·mg<sup>-1</sup>时,ILD 的发生率为 26%<sup>[34]</sup>。另一项 T-DXd 单药治疗研究分析了 ILD 的发生风险,在 1 000 多例乳腺癌和肺癌患者中,ILD 发生率为 15.4%,其中 2.2% 为 5 级<sup>[67]</sup>。临床需掌握 ADC 的毒性特征,充分了解其毒副作用,并制定相应的安全性管理策略和评估方法。

### 4.2 对耐药机制的理解

由于 ADC 在肺癌领域的应用相对不成熟,关于耐药机制的临床数据很少,但是临床前数据可以提供一些参考。例如,在临床前乳腺癌模型中,长期暴露于 T-DM1 后,细胞表面 HER2 表达水平降低,T-DM1 结合减少<sup>[68]</sup>。蛋白质组学分析发现,在 T-DM1 耐药细胞株中,药物外排泵表达上调<sup>[68]</sup>,而 ADC 溶酶体运输的胞吞作用失调机制也参与了 T-DM1 耐药<sup>[68-69]</sup>。临床前 NSCLC 模型显示,SLC46A3 表达缺失是获得性耐药 T-DM1 的机制<sup>[70]</sup>。随着 ADC 在临床实践中的应用,对其耐药机制的理解可能对未来的药物开发至关重要。

### 4.3 优势人群的筛选

现有研究提示,ADC 的疗效并非完全依赖于肿瘤细胞表面抗原表达水平,例如,T-DXd 在 HER2 低表达患者中也观察到治疗响应<sup>[34]</sup>。细胞表面抗原表达水平是一个连续变量,因此,是否应该根据特定水平的抗原对患者进行预先筛选,仍需要进一步研究确定。如何筛选 ADC 的优势人群、只纳入表达特定靶点的患者还是纳入特定靶点高表达患者,仍有待进一步研究。

### 4.4 联合治疗策略的探索

合理的联合治疗策略可以增强 ADC 活性,克服潜在耐药。ADC 联合其他抗肿瘤疗法的临床试验已经开始进行,例如抗血管生成药物、免疫检查点抑制剂等<sup>[11]</sup>。这些药物与 ADC 联合使用可增加肿

表 1 ADC 在肺癌中的临床研究汇总

Tab. 1 Summary table of some clinical trials of the ADCs in lung cancer

| ADC       | 靶点      | DAR | 入组人群                     | 主要终点                                   | 不良反应                                | 临床试验注册号/阶段                            |
|-----------|---------|-----|--------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
| T-DM1     | HER2    | 3.5 | HER2 突变<br>晚期 NSCLC      | ORR 38.1%, PFS<br>2.8 个月               | 血小板减少                               | NCT02675829/ II 期                     |
| T-DXd     | HER2    | 8   | HER2 过表达 NSCLC<br>或突变实体瘤 | ORR 55.6%, PFS 11.3<br>个月, DOR 10.7 个月 | 中性粒细胞减少、贫血、<br>恶心、疲劳                | NCT04644237/ II 期<br>NCT04686305/ I 期 |
| HER3-DXd  | HER3    | 4   | 晚期 EGFR 阳性突变<br>NSCLC    | ORR 39%, PFS<br>8.2 个月                 | 间质性肺炎、血小板减少                         | NCT04619004/ II 期                     |
| IMMU-132  | Trop2   | 7.6 | 晚期 NSCLC                 | ORR 16.7%, PFS<br>4.4 个月               | 中性粒细胞减少、贫血、<br>腹泻、疲劳、发热性中性<br>粒细胞减少 | NCT03337698/ II 期                     |
| Dato-DXd  | Trop2   | 4   | 晚期 NSCLC                 | ORR 21%~25%, PFS<br>4.3~8.2 个月         | 贫血、肺炎、口炎、黏膜<br>炎、疲劳                 | NCT04526691/ I 期                      |
| Teliso-V  | MET     | 3.1 | EGFR 突变<br>非鳞 NSCLC      | ORR 11.6%                              | 疲劳、低白蛋白血症、贫<br>血、中性粒细胞减少            | NCT03539536/ II 期                     |
| SAR408701 | CEACAM5 | 3.8 | CEACAM5 表达阳性<br>非鳞 NSCLC | ORR 7.1%~20.3%                         | 角膜病变/角膜炎、恶心、<br>食欲减弱、乏力             | NCT04154956/ III 期                    |
| ABBV-647  | PTK7    | 4   | 晚期 NSCLC                 | ORR 16%, PFS 2.9 个月                    | 疲劳、乏力                               | NCT04189614/ I 期                      |

瘤细胞靶抗原的表达,促进抗体抗原结合及抗原的转化或降解<sup>[11]</sup>。为了扩大 ADC 的治疗窗口,位点特异性(site-specific)ADC、双特异性(bispecific)ADC、双有效载荷(dual-payload)ADC 和前药型(prodrug-type)ADC 等新型 ADC 正在研发中。药物技术的快速发展也推动了 ADC 研发的不断进步。例如,pClick 技术可以为 ADC 的开发提供一种全新的、更方便、更有效的位点特异性共轭选择<sup>[71]</sup>,双特异性技术可能改善 ADC 的内化并提高肿瘤特异性<sup>[72-73]</sup>。双有效载荷 ADC 是另一种克服潜在耐药机制的方法,通过合理可控的方式传递两种不同作用机制的载荷,发挥更有效的细胞毒性作用<sup>[74-75]</sup>。例如,一种含有 MMAE 和 MMAF 的抗 HER2 ADC 在临床前动物模型中已显示出较好的疗效<sup>[75-76]</sup>。

#### 4 总结

ADC 在 NSCLC 治疗中取得了巨大进展,越来越多的 ADC 正在进行临床前和临床试验,对于部分难治性 NSCLC 患者具有革命性的潜力。相对于传统化疗,ADC 的细胞毒性更为强效,即使在较低剂量下也能取得显著的抗肿瘤效果。与免疫治疗在某些情况下面临的肿瘤逃逸和免疫抑制等问题相比,ADC 通过特异性结合肿瘤细胞,具有克服耐药性的优势。深入了解 ADC 的作用机制,全面审视 ADC 在 NSCLC 领域的最新研究进展,包括联合治疗模式、

优势人群及耐药机制,对优化治疗具有重要意义。我们相信,ADC 将在 NSCLC 治疗中发挥更加重要的作用。

#### 参考文献

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002108.
- [2] CHEN Q, GUO Z, LIU S Z, et al. The cancer incidence and mortality among children and adolescents during the period of 2010-2014 in Henan Province, China [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2): 814-823. DOI: 10.1002/cam4.1952.
- [3] TAN A C, TAN D S W. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 611-625. DOI: 10.1200/jco.21.01626.
- [4] MAMDANI H, MATOSEVIC S, KHALID A B, et al. Immunotherapy in lung cancer: current landscape and future directions [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 823618. DOI: 10.3389/fimmu.2022.823618.
- [5] ALAMEDDINE R, MALLEA P, SHAHAB F, et al. Antibody drug conjugates in bladder cancer: current milestones and future perspectives [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(9): 1167-1182. DOI: 10.1007/s11864-023-01114-y.
- [6] EPAILLARD N, BASSIL J, PISTILLI B. Current indications and future perspectives for antibody-drug conjugates in brain metastases of breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 119: 102597. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102597.
- [7] JIANG H W, LI A M, YE J B. The magic bullet: Niclosamide [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1004978. DOI: 10.3389/fonc.2022.1004978.
- [8] DUMONTET C, REICHERT J M, SENTER P D, et al.



- Antibody–drug conjugates come of age in oncology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641–661. DOI: 10.1038/s41573-023-00709-2.
- [9] GIUGLIANO F, CORTI C, TARANTINO P, et al. Bystander effect of antibody–drug conjugates: fact or fiction? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(7): 809–817. DOI: 10.1007/s11912-022-01266-4.
- [10] STAUDACHER A H, BROWN M P. Antibody drug conjugates and bystander killing: is antigen–dependent internalisation required? [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(12): 1736–1742. DOI: 10.1038/bjc.2017.367.
- [11] DRAGO J Z, MODI S N, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327–344. DOI: 10.1038/s41571-021-00470-8.
- [12] TONG J T W, HARRIS P W R, BRIMBLE M A, et al. An insight into FDA approved antibody–drug conjugates for cancer therapy [J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5847. DOI: 10.3390/molecules26195847.
- [13] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody–drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33–46. DOI: 10.1007/s13238-016-0323-0.
- [14] FU Z W, LI S J, HAN S F, et al. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 93. DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7.
- [15] SU Z, XIAO D, XIE F, et al. Antibody–drug conjugates: recent advances in linker chemistry [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3889–3907. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.042.
- [16] PYSZ I, JACKSON P J M, BARLOW D J, et al. UPLC–based assay to assess the hydrophobicity of antibody–drug conjugate (ADC) payloads [J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1146: 122075. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122075.
- [17] KHONGORZUL P, LING C J, KHAN F U, et al. Antibody–drug conjugates: a comprehensive review [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 3–19. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0582.
- [18] PONZIANI S, DI VITTORIO G, PITARI G, et al. Antibody–drug conjugates: the new frontier of chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5510. DOI: 10.3390/ijms21155510.
- [19] BECK A, REICHERT J M. Antibody–drug conjugates: present and future [J]. *mAbs*, 2014, 6(1): 15–17. DOI: 10.4161/mabs.27436.
- [20] WAIGHT A B, BARGSTEN K, DORONINA S, et al. Structural basis of microtubule destabilization by potent auristatin anti–mitotics [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160890. DOI: 10.1371/journal.pone.0160890.
- [21] OROUDJEV E, LOPUS M, WILSON L, et al. Maytansinoid–antibody conjugates induce mitotic arrest by suppressing microtubule dynamic instability [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(10): 2700–2713. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0645.
- [22] ACKERMAN S E, PEARSON C I, GREGORIO J D, et al. Immune–stimulating antibody conjugates elicit robust myeloid activation and durable antitumor immunity [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(1): 18–33. DOI: 10.1038/s43018-020-00136-x.
- [23] GAUZY-LAZO L, SASSOON I, BRUN M P. Advances in antibody–drug conjugate design: current clinical landscape and future innovations [J]. *SLAS Discov*, 2020, 25(8): 843–868. DOI: 10.1177/2472555220912955.
- [24] PETERS S, STAHEL R, BUBENDORF L, et al. Trastuzumab emtansine (T–DM1) in patients with previously treated HER2–overexpressing metastatic non–small cell lung cancer: efficacy, safety, and biomarkers [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 64–72. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1590.
- [25] PILLAI R N, BEHERA M, BERRY L D, et al. *HER2* mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium [J]. *Cancer*, 2017, 123(21): 4099–4105. DOI: 10.1002/cncr.30869.
- [26] XU F, WANG Y. Current management and future prospect of HER–2 mutant non–small cell lung cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2020, 42(10): 829–837. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200303-00163.
- [27] WANG M W, ZHANG D, WANG G Q, et al. *HER2* amplification as a potential mechanism of acquired resistance to afatinib in an advanced non–small–cell lung cancer patient [J]. *Lung Cancer*, 2021, 151: 106–107. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.11.004.
- [28] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non–small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446–454. DOI: 10.1038/nature25183.
- [29] MONTEMURRO F, DELALOGUE S, BARRIOS C H, et al. Trastuzumab emtansine (T–DM1) in patients with HER2–positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single–arm phase IIIb clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1350–1358. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
- [30] IWAMA E, ZENKE Y, SUGAWARA S, et al. Trastuzumab emtansine for patients with non–small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon–20 insertion mutations [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 162: 99–106. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.021.
- [31] HABARA H, OKAMOTO H, NAGAI Y, et al. Transition of average drug–to–antibody ratio of trastuzumab deruxtecan in systemic circulation in monkeys using a hybrid affinity capture liquid chromatography–tandem mass spectrometry [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2023, 44(5): 380–384. DOI: 10.1002/bdd.2371.
- [32] TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, et al. Targeting *HER2* with trastuzumab deruxtecan: a dose–expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 688–701. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1014.
- [33] SHARPENSEEL H, HANSEN A, LOGES S, et al. *EGFR* and *HER3* expression in circulating tumor cells and tumor tissue from non–small cell lung cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 7406. DOI: 10.1038/s41598-019-43678-6.
- [34] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in *HER2*–mutant non–small–cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241–251. DOI: 10.1056/nejmoa2112431.
- [35] HOTTA K, HIDA T, NOKIHARA H, et al. Final overall survival analysis from the phase III J–ALEX study of alectinib versus crizotinib in *ALK* inhibitor–naïve Japanese patients with *ALK*–positive non–small–cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100527. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100527.
- [36] ULIANO J, CORVAJA C, CURIGLIANO G, et al. Targeting *HER3* for cancer treatment: a new horizon for an old target [J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 100790. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100790.

- [37] LYU H, HOU D F, LIU H, et al. HER3 targeting augments the efficacy of panobinostat in claudin-low triple-negative breast cancer cells [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 72. DOI: 10.1038/s41698-023-00422-8.
- [38] KILROY M K, PARK S, FEROZ W, et al. HER3 alterations in cancer and potential clinical implications [J]. *Cancers*, 2022, 14(24): 6174. DOI: 10.3390/cancers14246174.
- [39] DERA A A, ZAIB S, AREEBA, et al. Identification of potent inhibitors targeting EGFR and HER3 for effective treatment of chemoresistance in non-small cell lung cancer [J]. *Molecules*, 2023, 28(12): 4850. DOI: 10.3390/molecules28124850.
- [40] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-1745.
- [41] JÄNNE P A, BAIK C, SU W C, et al. Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 74-89. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0715.
- [42] 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. DOI: 10.1038/s41388-018-0517-4.
- [43] LONG K, SURESH K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy [J]. *Respirology*, 2020, 25(Suppl 2): 72-79. DOI: 10.1111/resp.13915.
- [44] LIU X L, DENG J W, YUAN Y, et al. Advances in Trop2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108296. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108296.
- [45] YEUNG V, ZAEMES J, YEH J, et al. High levels of expression of Trop-2 in thymic epithelial tumors [J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107324. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107324.
- [46] UPADHYAY S S, DEVASAHAYAM AROKIA BALAYA R, PARATE S S, et al. An assembly of TROP2-mediated signaling events [J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 1105-1111. DOI: 10.1007/s12079-023-00742-1.
- [47] LI Z H, JIANG X S, ZHANG W. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 197-204. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.032.
- [48] BELLUOMINI L, AVANCINI A, SPOSITO M, et al. Antibody-drug conjugates (ADCs) targeting TROP-2 in lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(11): 1077-1087. DOI: 10.1080/14712598.2023.2198087.
- [49] MITO R, MATSUBARA E, KOMOHARA Y, et al. Clinical impact of TROP2 in non-small lung cancers and its correlation with abnormal p53 nuclear accumulation [J]. *Pathol Int*, 2020, 70(5): 287-294. DOI: 10.1111/pin.12911.
- [50] BARDIA A, MESSERSMITH W A, KIO E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746-756. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.005.
- [51] GRAY J E, HEIST R S, STARODUB A N, et al. Therapy of small cell lung cancer (SCLC) with a topoisomerase-I-inhibiting antibody-drug conjugate (ADC) targeting trop-2, sacituzumab govitecan [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5711-5719. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0933.
- [52] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 816-826. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X.
- [53] CHI Y C, CHIU L Y, HSU S L. RETRACTED: Limbal stem cell deficiency secondary to systemic daptopotamab deruxtecan (Dato-DXd): a case report and literature review [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2023: 112067212311695. DOI: 10.1177/11206721231169538.
- [54] DING C X, QIU Y Y, ZHANG J, et al. Clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with c-MET exon 14 skipping mutation, MET overexpression and amplification [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 240. DOI: 10.1186/s12890-023-02482-9.
- [55] XIA Y, JIN R, LI M, et al. Potent antitumor activity of ensartinib in MET exon 14 skipping-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2023, 561: 216140. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216140.
- [56] SPAGNOLO C C, CIAPPINA G, GIOVANNETTI E, et al. Targeting MET in non-small cell lung cancer (NSCLC): a new old story? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10119. DOI: 10.3390/ijms241210119.
- [57] CAMIDGE D R, MORGENSZTERN D, HEIST R S, et al. Phase I study of 2- or 3-week dosing of telisotuzumab vedotin, an antibody-drug conjugate targeting c-met, monotherapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5781-5792. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-21-0765.
- [58] CAMIDGE D R, MORAN T, DEMEDTS I, et al. A randomized, open-label phase II study evaluating emibetuzumab plus erlotinib and emibetuzumab monotherapy in MET immunohistochemistry positive NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(4): 300-310. DOI: 10.1016/j.clc.2022.03.003.
- [59] SÜER H, ERUS S, CESUR E E, et al. Combination of CEACAM5, EpCAM and CK19 gene expressions in mediastinal lymph node micrometastasis is a prognostic factor for non-small cell lung cancer [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1): 189. DOI: 10.1186/s13019-023-02297-z.
- [60] TONG G J, XU W, ZHANG G Y, et al. The role of tissue and serum carcinoembryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer: a retrospective cohort study [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5327-5338. DOI: 10.1002/cam4.1814.
- [61] GAZZAH A, BEDARD P L, HIERRO C, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of the anti-CEACAM5-DM4 antibody-drug conjugate tusamitamab ravtansine (SAR408701) in patients with advanced solid tumors: first-in-human dose-escalation study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4): 416-425. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.012.
- [62] MCDONALD G B, FRESTON J W, BOYER J L, et al. Liver complications following treatment of hematologic malignancy



- with anti-CD22-calicheamicin (inotuzumab ozogamicin) [J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 831–844. DOI: 10.1002/hep.30222.
- [63] DEAN A Q, LUO S, TWOMEY J D, et al. Targeting cancer with antibody–drug conjugates: promises and challenges [J]. *mAbs*, 2021, 13(1): 1951427. DOI: 10.1080/19420862.2021.1951427.
- [64] WAHAB A, RAFAE A, MUSHTAQ K, et al. Ocular toxicity of belantamab mafodotin, an oncological perspective of management in relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 678634. DOI: 10.3389/fonc.2021.678634.
- [65] FAROOQ A V, DEGLI ESPOSTI S, POPAT R, et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody–drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study [J]. *Ophthalmol Ther*, 2020, 9(4): 889–911. DOI: 10.1007/s40123-020-00280-8.
- [66] MASTERS J C, NICKENS D J, XUAN D W, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 121–135. DOI: 10.1007/s10637-017-0520-6.
- [67] POWELL C A, MODI S, IWATA H, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100554. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100554.
- [68] HUNTER F W, BARKER H R, LIPERT B, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(5): 603–612. DOI: 10.1038/s41416-019-0635-y.
- [69] SUNG M, TAN X Z, LU B W, et al. Caveolae-mediated endocytosis as a novel mechanism of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(1): 243–253. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0403.
- [70] KINNEER K, MEEKIN J, TIBERGHEN A C, et al. SLC46A3 as a potential predictive biomarker for antibody–drug conjugates bearing noncleavable linked maytansinoid and pyrrolbenzodiazepine warheads [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6570–6582. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1300.
- [71] CAO Y J, YU C F, WU K L, et al. Synthesis of precision antibody conjugates using proximity-induced chemistry [J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 9107–9117. DOI: 10.7150/thno.62444.
- [72] ZHU G Y, FOLETTI D, LIU X H, et al. Targeting CLDN18.2 by CD3 bispecific and ADC modalities for the treatments of gastric and pancreatic cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 8420. DOI: 10.1038/s41598-019-44874-0.
- [73] PANOWSKI S H, KUO T C, ZHANG Y, et al. Preclinical efficacy and safety comparison of CD3 bispecific and ADC modalities targeting BCMA for the treatment of multiple myeloma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2008–2020. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0007.
- [74] SCHLAM I, MOGES R, MORGANTI S, et al. Next-generation antibody–drug conjugates for breast cancer: moving beyond HER2 and TROP2 [J]. *Crit Rev Oncol*, 2023, 190: 104090. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104090.
- [75] YAMAZAKI C M, YAMAGUCHI A, ANAMI Y, et al. Antibody–drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3528. DOI: 10.1038/s41467-021-23793-7.
- [76] SU Z, XIE F, XU X, et al. Development of a nitroreductase-dependent theranostic payload for antibody–drug conjugate [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 129: 106190. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106190.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 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. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.05.

Cite this article as: 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. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.05.