

• 综述 •

抗体偶联药物在肺癌靶向治疗中的临床研究进展

许杨悦, 马佩, 束永前*

南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

[摘要] 肺癌作为我国主要的癌症死因日益受到关注, 目前治疗上主要依赖于化疗、靶向治疗和免疫治疗, 但这些方法在临床应用中出现耐药性、疾病进展等问题, 亟需探索更为有效的手段以改善患者的预后。抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)作为一种新兴的抗肿瘤治疗手段, 由3个核心部分构成: 特异性靶向肿瘤细胞的单克隆抗体、具有高度细胞毒性的药物载荷, 以及将二者连接的连接子。ADC通过特异性抗体与肿瘤细胞表面抗原的结合, 将细胞毒性载荷定向运送至肿瘤细胞, 克服了传统化疗药物和单克隆抗体治疗的局限性。本文综述了ADC在肺癌治疗领域的最新研究进展, 探讨了其在疗效和安全性方面的治疗潜力, 旨在为临床治疗肺癌提供参考。

[关键词] 抗体偶联药物; 肺癌; 靶向治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)01-98-07

doi: 10.7655/NYDXBNSN240676

Research progress on antibody-drug conjugates in targeted therapy of lung cancer

XU Yangyue, MA Pei, SHU Yongqian*

Department of oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Lung cancer is a leading cause of cancer-related mortality in China, commanding increasing attention. The prevailing therapeutic strategies rely on chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. However, the emergence of drug resistance and disease progression are inevitable challenges in clinical practice, underscoring an imperative for the development of more efficacious strategies to enhance patient prognoses. Antibody-drug conjugate(ADC), as an innovative anti-tumor therapy, is composed of three key elements: monoclonal antibodies that specifically target tumor cells, highly cytotoxic drug payload, and linker that connect these two components. By binding the specific antibodies to antigens on the surface of tumor cells, ADC deliver the cytotoxic payload directly to the tumor cells, thus overcoming the limitations of traditional chemotherapy and monoclonal antibody therapies. This article provides a comprehensive review of the latest research advancements of ADC in the field of lung cancer treatment, discussing their therapeutic potential in terms of efficacy and safety, with the aim of offering a reference for the clinical management of lung cancer.

[Key words] antibody-drug conjugates; lung cancer; targeted therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(01):98-104]

肺癌是我国癌症主要死亡原因之一, 其死亡率居高不下^[1]。尽管目前有化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种手段, 但这些策略在临床应用中仍面临诸多挑战, 如耐药性的出现和药物相关毒性等问题。

[基金项目] 国家自然科学基金(82172889)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yongqian_shu@163.com
(ORCID: 0000-0002-3034-685X)

近年来, 抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)作为一种创新的抗肿瘤治疗策略, 引起了医学界的广泛关注。ADC结合了单克隆抗体的高靶向性和细胞毒性药物的强效抗肿瘤活性, 将细胞毒性药物精准输送至肿瘤细胞, 从而减少了对正常细胞的损害。与传统治疗相比, ADC在提高疗效的同时, 也提高了治疗的安全性。文章主要就ADC在肺癌治疗中的作用机制、临床试验疗效评估以及相关

不良反应进行综述。

1 ADC的结构与作用机制

ADC的结构包括3个关键部分:①抗体通常采用高特异性的人源化单克隆抗体,能够特异性识别肿瘤表面抗原;②细胞毒性药物,这是发挥抗肿瘤疗效的关键部分,能够杀伤肿瘤细胞并抑制其生长,常用的细胞毒性药物包括微管蛋白抑制剂、DNA损伤剂和免疫调节剂等;③连接子,负责连接抗体与细胞毒性药物,并根据其设计影响ADC的稳定性和释放机制,分为可切割和不可切割两大类^[2-3]。

ADC通过结合单克隆抗体的高特异性和细胞毒性药物的强效抗肿瘤作用,利用抗体,将细胞毒性小分子药物精准地运输至肿瘤细胞,细胞膜将该偶联物内化,并通过溶酶体裂解连接子,释放细胞毒性药物,最终实现精准治疗。与常规治疗方法相比,ADC能够在保持抗肿瘤疗效的同时,减少对正常细胞的毒性,从而提高治疗的安全性^[4]。

2 ADC治疗肺癌的临床研究

2.1 人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)靶向药物

HER2作为HER家族的成员,是一种跨膜糖蛋白受体,参与肿瘤细胞生长、分化、迁移,是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的驱动基因之一。其变异包括基因突变、扩增和过表达,发生率分别为2%~4%、3%和3%^[5]。

2.1.1 恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)

T-DM1由曲妥珠单抗(trastuzumab, 赫赛汀)、微管蛋白抑制剂恩美(emtansine)以及二者的连接子组成^[6-7]。它是中国首个获批的ADC,标志着中国肿瘤治疗领域新的里程碑,目前已被批准用于治疗接受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后,仍残存侵袭性病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者及不可切除局部晚期或转移性乳腺癌患者^[8]。

基于各临床试验结果,T-DM1在HER2阳性乳腺癌患者的治疗中已被证实具有显著疗效。随着该药的广泛普及,研究人员也在积极探索其在其他实体肿瘤中的治疗潜力,包括NSCLC。2019年,Peters等^[9]公布了对T-DM1治疗HER2阳性突变或过表达的NSCLC患者的临床研究成果。结果显示,T-DM1有效抑制了HER2过表达(+++)肺癌患者恶性肿瘤的生长,客观缓解率(objective response rate,

ORR)高达20%。另一项II期临床研究纳入18例HER2突变的晚期肺癌患者,其中约50%此前接受过来那替尼、阿法替尼或赫赛汀等治疗,给予这些患者T-DM1。结果显示,患者接受T-DM1治疗后,ORR为44%,中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为5个月,进一步验证了T-DM1在HER2突变型NSCLC中的疗效^[10]。然而,在另一项TRAEMOS II期临床试验中,一项针对奥希替尼治疗后疾病进展的HER2过表达和/或扩增的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型患者采用T-DM1联合奥希替尼方案的研究,并未达到预期效果。治疗12周后,ORR仅为4%,mPFS为2.8个月,导致该临床试验提前终止。尽管T-DM1与奥希替尼的联合治疗方案效果不佳,在临床上并未达到预期结果,但可能存在其他组合对部分患者有显著疗效。因此,对T-DM1的联合治疗方案进行更深入地研究是必要的^[11]。

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

T-DXd(DS-8201)由拓扑异构酶I抑制剂DXd、曲妥珠单抗以及可切割的四肽连接子构成^[12]。T-DXd在2022年获得了美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准,用于既往接受过治疗的HER2突变转移性NSCLC患者,是首个被批准用于肺癌的ADC^[13]。

Li等^[14]开展的DESTINY-Lung01研究对91例既往治疗过的HER2过表达或突变的晚期NSCLC患者予以T-DXd治疗,结果显示ORR达到了55%,mPFS为8.2个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)更是达到了17.8个月。同时,该研究还指出治疗过程中患者出现的治疗相关不良事件(treatment related adverse event, TRAE),46%的患者出现3级及以上TRAE,其中最常见的是中性粒细胞减少(19%)。值得一提的是,肺间质疾病引起的5级TRAE,其病死率达到26%,临床上需要严密关注。DESTINY-Lung02研究进一步探索不同剂量T-DXd对HER2阳性NSCLC晚期患者的疗效和安全性,将患者分为高剂量组(6.4 mg/kg)和低剂量组(5.6 mg/kg)。研究发现高剂量组ORR(53.8%)略低于低剂量组(42.9%)。此外,在高剂量组中,≥3级TRAE的发生率(58.0%)明显高于较低剂量组(31.7%),这为T-DXd剂量的选择提供了重要依据,同时也强调了药物在临床应用中的安全性^[15]。

2.2 HER3靶向药物

HER3属于HER家族,在多种恶性肿瘤细胞中

广泛表达,对肿瘤的发生、发展、耐药起着重要作用。在原发性NSCLC肿瘤中,其表达率可达83%。它通过与EGFR或HER2形成二聚体激活各下游信号转导途径,促进肿瘤细胞的增殖^[13]。

德帕瑞妥单抗(patritumab deruxtecan, HER3-DXd)是一款靶向HER3受体的ADC,由patritumab、拓扑异构酶I抑制剂DXd以及可切割连接子四肽组成,可用于治疗既往接受过两种及以上全身治疗的局部晚期或转移性EGFR突变NSCLC^[16-17]。

2021年,Jänne等^[17]公布了对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)耐药的EGFR突变晚期NSCLC患者使用HER3-DXd的临床研究结果,ORR为39%,mPFS为8.2个月。但是,与其他药物一样,HER3-DXd治疗过程中也出现了一系列TRAE,主要表现为胃肠道毒性和血细胞减少,特别是在 ≥ 3 级的TRAE中,血小板减少症和中性粒细胞减少症较为常见。2023年,HERTHENA-Lung01研究针对EGFR-TKI和铂基化疗进展后的NSCLC患者,给予不同剂量的HER3-DXd,综合疗效和安全性等指标以明确最适剂量。患者随机分配至两组:一组接受5.6 mg/kg的固定剂量,另一组则采用3.2、4.8、6.4 mg/kg的剂量递增方案。研究结果显示,5.4 mg/kg固定剂量组疗效更佳,其ORR为29.8%,mPFS为5.5个月,mOS为11.9个月。安全性方面,64.9%的患者经历了 ≥ 3 级的TRAE,特别是血液系统不良反应,其中血小板减少症和中性粒细胞减少症的发生率分别为20.9%和19.1%^[18]。2024年,Yu等^[19]进一步证实了HER3-DXd在EGFR-TKI耐药、HER3表达阳性和脑转移NSCLC患者中的重要临床价值。在I期U31402-A-U102研究中,5.4 mg/kg剂量的HER3-DXd用于97例既往接受过EGFR-TKI和含铂化疗的EGFR突变患者,mOS和mPFS分别为15.8个月和6.4个月,ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为39.2%和79.4%。76.5%的患者经历了 ≥ 3 级TRAE,其中血小板减少症(26.5%)和中性粒细胞减少(20.6%)仍是最常见的TRAE。这些结果均验证了HER3-DXd在特定NSCLC患者中的治疗潜力。

2.3 TROP2靶向药物

滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell-surface antigen 2, TROP-2)是一种跨膜糖蛋白,在多种恶性肿瘤中呈高表达,与肿瘤的生长、增殖和转移密切相关,且其表达水平与疾病的恶性程度相关^[13]。

2.3.1 德达博妥单抗(datopotamab deruxtecan, Dato-DXd)

Dato-DXd由靶向TROP2的Datopotamab单克隆抗体、拓扑异构酶I抑制剂deruxtecan以及连接二者的可切割四肽组成,主要用于治疗既往接受过治疗的局部晚期或转移性非鳞NSCLC患者^[20]。

2023年,Shimizu等^[21]进行了TROPION-PanTumor01临床研究,旨在评估不同剂量Dato-DXd在经治的晚期实体瘤患者中的疗效。对于其中NSCLC患者,分别给予4、6、8 mg/kg的剂量,结果显示,6 mg/kg组疗效更佳,ORR为26%,mPFS为6.9个月,mOS为11.4个月。研究还特别指出,不同TROP2表达水平的晚期肺癌患者对Dato-DXd的疗效无明显差异,这表明即使在TROP2表达水平较低的患者中,Dato-DXd也可能展现良好的疗效。此外,安全性分析结果显示,在6 mg/kg剂量组中,有82%的患者出现TRAE,其中恶心、口炎和脱发最为常见,而严重TRAE(≥ 3 级)的发生率在48.0%^[21]。TROPION-Lung01研究比较了Dato-DXd与传统化疗药物多西他赛在复发的局部晚期或转移性NSCLC患者中的作用。结果显示,与多西他赛相比,Dato-DXd在抗肿瘤疗效上表现更佳,两组患者的中位缓解持续时间(medicon duration of response, mDoR)分别为7.1个月和5.6个月,mPFS分别为4.4个月和3.7个月。Dato-DXd在治疗无EGFR、ALK突变NSCLC患者群体中也取得了令人鼓舞的效果^[22-23]。TROPION-Lung05研究纳入了137例携带EGFR或ALK基因突变的经一线治疗后的NSCLC患者,在接受了Dato-DXd治疗后,ORR和DCR分别达到了35.8%和78.8%,mDoR达7.0个月。结果表明Dato-DXd在治疗EGFR、ALK突变NSCLC患者群体中同样有效^[24]。2023年,TROPION-Lung08研究比较了帕博利珠单抗(pembrolizumab)单独使用与联合Dato-DXd方案在携带KARS突变的晚期NSCLC患者中的疗效。该研究共纳入了740例PD-L1高表达(肿瘤比例评分TPS $\geq 50\%$)的患者。研究揭示联合治疗组在多个疗效指标上存在显著优势,帕博利珠单抗单药和Dato-DXd联合治疗组的mPFS分别为8.5个月和13.1个月,mOS分别为23个月和30.7个月,ORR分别为45%和60%^[25]。这些数据均证明联合治疗策略在提高疗效方面的优异表现。

2.3.2 戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG, IMMU-132)

SG是由Trop-2单抗sacituzumab,通过一个可切

割的连接子与拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38 连接^[26], 国内目前批准用于既往接受过至少两种治疗的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC), 以下是该药在肺癌领域的研究现状。

2.3.2.1 NSCLC

在 2017 年开展的一项研究纳入既往接受过治疗的 NSCLC 患者, 在 54 例接受了 SG 治疗的患者中, mPFS 为 5.2 个月, mOS 为 9.5 个月。5% 的患者出现了严重 TRAE (≥ 3 级), 包括中性粒细胞减少 (28%)、腹泻 (7%)、恶心 (7%)、疲劳 (6%) 和发热性中性粒细胞减少症 (4%)^[27]。另一项 EVOKE-01 研究共纳入了 768 例一线治疗后疾病进展的 NSCLC 患者, 并将其随机分配至 SG 组和多西他赛组。研究数据表明, SG 组与多西他赛组的 mOS 分别为 11.1 个月和 9.8 个月, mPFS 为 4.1 个月和 3.9 个月。此外, SG 组的 mDoR 为 6.7 个月, 相比多西他赛组的 5.8 个月显示出更长的持续缓解。在 DCR 方面, SG 组达到了 67.6%, 与多西他赛组的 67.1% 相当, 表明两种治疗方案在控制疾病进展方面具有相似的疗效。但 SG 组中 ≥ 3 级 TRAE 的发生率低于多西他赛组 (66.6% vs. 75.7%), SG 的安全性更优^[28]。

2.3.2.2 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)

在 SCLC 治疗领域, SG 药物亦展示了其显著疗效。在 53 例既往接受过铂类和依托泊苷治疗的晚期 SCLC 患者采用 SG 治疗的研究中, 患者的 mPFS 为 3.7 个月, mOS 为 7.5 个月。60% 的患者观察到肿瘤体积缩小, 其中 7 例患者达到了部分缓解 (partial remission, PR)。最常见的 TRAE 包括胃肠道毒性、疲劳、中性粒细胞减少、贫血、脱发等。这些数据证实了 SG 在 SCLC 治疗中的有效性。为了更进一步确定 SG 作为单一或联合治疗方案在 SCLC 中的疗效和安全性, 还需要开展更多的临床研究^[29]。

2.4 CEACAM5 靶向药物

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, 约 25% 的肺腺癌患者高表达 CEACAM5, 并与肿瘤增殖和迁移正相关^[30]。

Tusamitamab ravtansine (TUSA, SAR408701) 主要由 CEACAM5 单克隆抗体 tusamitamab、微管蛋白抑制剂 DM4 以及可切割连接子组成^[31], 该药在全球范围内尚未获批上市。目前, 多项临床研究正在评估 TUSA 的治疗潜力。

CARMEN-LC05 是一项 II 期研究, 针对 25 例一

线治疗后无基因突变的 NSCLC 患者, 在接受了中位 21 周的 TUSA 治疗, ORR 达 40%, DCR 达 88%。此外, TUSA 与 pembrolizumab 的联合治疗在所有治疗组中均显示出显著的抗肿瘤效果。在安全性方面, 68% 的患者经历了 3 级及以上的 TRAE, 其中最常见的是有恶心 (44%)、腹泻 (36%) 和虚弱 (32%)^[30]。

2.5 间充质上皮转换因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 靶向药物

MET 是一种酪氨酸激酶受体, 在 NSCLC 中, MET 的异常激活与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关, 主要包括跳跃突变、基因扩增和蛋白过表达^[32]。

Telisotuzumab vedotin (Teliso-V, ABBV-399) 由抗 c-Met 单克隆抗体 Telisotuzumab、微管蛋白抑制剂 MMAE 以及可切割连接子组成。该药目前尚未在全球任何地区获批上市。但它已经获得 FDA 授予的突破性疗法资格, 用于治疗晚期或转移性 EGFR 野生型、c-Met 过表达、在铂类治疗期间或之后进展的非鳞 NSCLC^[33]。

在一项针对 c-Met 阳性晚期 NSCLC 患者的 I 期临床研究中, Teliso-V 的安全性和有效性得到了评估。在非鳞状、EGFR 野生型 (wild type, WT) 的患者群体中, ORR 达到了 35.1%, 而在鳞状细胞和其他 EGFR 突变 (mutation, Mu) 的患者中疗效并不显著。113 例受试患者里, 44% 经历了 ≥ 3 级 TRAE, 其中最常见的是肺炎 (5.3%)、低钠血症 (4.4%)、贫血 (2.7%)、呼吸困难 (2.7%)、疲劳 (2.7%)、谷氨酰胺转氨酶升高 (2.7%) 和周围感觉神经病变 (2.7%)。结论指出, Teliso-V 在非鳞状 EGFR 野生型 NSCLC 患者中显示出较好的客观缓解率, 且安全性良好, 满足进入 II 期研究的标准。特别值得关注的是, 在 c-Met 高表达的患者亚组中观察到了最高的客观缓解率, 且在表达水平中等的患者中也具有一定的临床意义^[34]。另一项针对 EGFR-TKI 治疗后耐药的 c-Met 阳性 NSCLC 患者的临床研究, 对 Teliso-V 联合厄洛替尼的疗效进行了评估。在所有患者中, mPFS 达到了 5.9 个月。在 EGFR 突变阳性的患者中, ORR 达 32.1%, 特别是 c-Met 高表达的患者, ORR 提高到了 52.6%, 这一结果表明 c-Met 的表达水平显著影响治疗效果。在安全性方面, 57% 的患者至少经历了 1 次 TRAE, 其中神经病变和低磷血症是最常见问题。因此, 对于 EGFR 突变且在靶向治疗后疾病进展的 c-Met 高表达 NSCLC 患者, 使用 Teliso-V 联合厄洛替尼的治疗方案可能是一个有效的选择^[35]。

2.6 Delta样Notch配体3(delta-like protein 3, DLL3) 靶向药物

DLL3是一种在神经内分泌肿瘤细胞表面高表达的配体,尤其是在SCLC中(DLL3在超过75%的SCLC患者中高表达)。Notch信号通路在细胞的分化和增殖中发挥关键作用,是一种高度保守的细胞间信号转导途径。DLL3作为Notch信号通路的抑制性配体,可以通过与Notch受体相互作用来抑制Notch信号的激活。这一特征使得DLL3成为抗肿瘤治疗的理想靶点^[36]。

Rovalpituzumab tesirine(Rova-T)由以下几个关键部分组成:人源化DLL3特异性抗体洛伐妥珠单抗(rovalpituzumab)、吡咯苯二氮卓类衍生物tesirine,以及将二者相联的可裂解连接器^[37]。Rova-T目前尚未获批,但它在许多临床研究中均展现出了良好疗效。

Rudin等^[38]采用Rova-T治疗74例晚期复发性SCLC患者。结果表明,Rova-T对这些患者具有显著的抗肿瘤效果,特别是在DLL3高表达的患者中,疗效更为明显。在安全性评估中,38%的患者经历了 ≥ 3 级TRAE,其中最常见的是血细胞减少症,尤其是血小板减少,占比达12%。值得注意的是,DLL3高表达患者的TRAE发生频率(97%)远高于DLL3低表达患者(69%)^[38]。2019年,另一项TRINITY研究中表明,Rova-T对3L+SCLC患者具有一定的抗肿瘤活性。与前述研究一致,在DLL3高表达的患者中,ORR为14.3%,mPFS为3.8个月,mOS为5.7个月。这些数据进一步证实了DLL3高表达水平与患者对Rova-T药物治疗反应的正相关性^[39]。上述研究结果为DLL3作为SCLC治疗的靶点提供了有力证据,需要展开更多临床研究对此进一步探索。

3 小结与展望

ADC作为肿瘤治疗领域的创新方案,为传统肿瘤治疗策略增添了新的希望。为了进一步提高治疗效果,对更多有效靶点和药物载荷的研究与开发显得尤为重要。尽管ADC在肿瘤治疗中展现出潜力,但它们也可能伴随着一系列明显的TRAE反生,例如血细胞减少、消化道反应、疲劳、脱发以及电解质紊乱等。此外,某些情况下还会出现肺炎等严重的不良反应,甚至可能导致患者死亡。因此,如何维持ADC疗效和TRAE之间的平衡是目前亟待解决的问题,需要更多的临床试验进一步探究。此外,为了提高抗肿瘤疗效,ADC与其他药物的联合

治疗方案也值得更进一步地探索,可能包括与传统化疗、靶向治疗或免疫治疗的结合,旨在通过机制上的协同作用为临床上肺癌的治疗带来更多的可能性。

利益冲突声明:

全体作者声明没有利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declared no conflict of interest.

作者贡献声明:

束永前:负责文章概念和设计;许杨悦:负责数据收集和分析;许杨悦、马佩:负责撰写和修订。

Author's Contributions:

SHU Yongqian was responsible for conceptualization; XU Yangyue was responsible for data curation and analysis; XU Yangyue and MA Pei were responsible for writing and reviewing.

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] 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
- [3] CRISCITIELLO C, MORGANTI S, CURIGLIANO G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 20
- [4] SAMANTASINGHAR A, SUNILDUTT N P, AHMED F, et al. A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 161: 114408
- [5] UY N F, MERKHOFFER C M, BAIK C S. HER2 in non-small cell lung cancer: a review of emerging therapies[J]. *Cancers*, 2022, 14(17): 4155
- [6] CORRIGAN P A, CICCIO T A, AUTEN J J, et al. Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(11): 1484-1493
- [7] 王佳玉,孙永琨,朱铁楠,等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(1): 1-15
WANG J Y, SUN Y K, ZHU T N, et al. Expert consensus on clinical application of antibody-drug conjugates in the treatment of malignant tumors (2020) [J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science*, 2021, 13(1): 1-15
- [8] NAJJAR M K, MANORE S G, REGUA A T, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive

- breast cancer[J]. *Genes*, 2022, 13(11): 2065
- [9] 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
- [10] LI B T, SHEN R L, BUONOCORE D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2532-2537
- [11] JEBBINK M, DE LANGEN A J, MONKHORST K, et al. Trastuzumab-emtansine and osimertinib combination therapy to target HER2 bypass track resistance in EGFR mutation-positive NSCLC [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2023, 4(4): 100481
- [12] AZAR I, ALKASSIS S, FUKUI J, et al. Spotlight on trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for HER2 mutation positive non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2021, 12: 103-114
- [13] MEHTA G U, VELLANKI P J, REN Y, et al. FDA approval summary: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic non-small cell lung cancer with activating HER2 mutations [J]. *Oncologist*, 2024, 29(8): 667-671
- [14] 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
- [15] Interim results from the Phase II DESTINY-Lung02 trial of trastuzumab deruxtecan supporting the recent accelerated approval revealed [EB/OL]. (2022-09-12) [2024-09-05]. <https://www.delveinsight.com/esmo-conference-2022/article/destiny-lung-02-enhertu>
- [16] LU Y S, SHIMIZU S, SAWAMURA R, et al. Population pharmacokinetics of patritumab deruxtecan in patients with solid tumors [J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(1): 77-90
- [17] 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
- [18] YU H A, GOTO Y, HAYASHI H, et al. HERTHENA-Lung01, a phase II trial of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and platinum-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(35): 5363-5375
- [19] YU H A, BAIK C, KIM D W, et al. Translational insights and overall survival in the U31402-A-U102 study of patritumab deruxtecan (HER3 - DXd) in EGFR - mutated NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(5): 437-447
- [20] SCHIPILLITI F M, DRITTONI D, MAZZUCA F, et al. Datopotamab deruxtecan: a novel antibody drug conjugate for triple-negative breast cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28385
- [21] SHIMIZU T, SANDS J, YOH K, et al. First-in-human, phase I dose-escalation and dose-expansion study of trophoblast cell-surface antigen 2-directed antibody-drug conjugate datopotamab deruxtecan in non-small-cell lung cancer: TROPION-PanTumor01 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(29): 4678-4687
- [22] YOH K, GOTO Y, THOMAS M, et al. A randomized, phase 3 study of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062) versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) without actionable genomic alterations (TROPION-Lung01) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): TPS9127
- [23] 曾天星, 田婵婵, 赵明栋, 等. 抗体偶联药物在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(5): 785-791
- ZENG T X, TIAN C C, ZHAO M D, et al. Research progress of antibody-drug conjugates in non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2024, 29(5): 785-791
- [24] PAZ-ARES L, AHN M J, LISBERG A E, et al. 1314M0 TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S755-S756
- [25] LEVY B P, FELIP E, RECK M, et al. TROPION-Lung08: phase III study of datopotamab deruxtecan plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC [J]. *Future Oncol*, 2023, 19(21): 1461-1472
- [26] 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
- [27] HEIST R S, GUARINO M J, MASTERS G, et al. Therapy of advanced non-small-cell lung cancer with an SN-38-anti-trop-2 drug conjugate, sacituzumab govitecan [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2790-2797
- [28] PAZ-ARES L G, JUAN-VIDAL O, MOUNTZIOS G S, et al. Sacituzumab govitecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the randomized, open-label phase III EVOKE-01 study [J].

- J Clin Oncol, 2024, 42(24):2860-2872
- [29] 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
- [30] ISAMBERT N, NAGY T, RAVOIRE M, et al. 13MO Safety and efficacy of tusamitamab ravtansine in combination with pembrolizumab ± chemotherapy in patients with CEACAM5 - positive nonsquamous NSCLC (CARMEN - LC05 phase II study) [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(4): S46-S47
- [31] DECARY S, BERNE P F, NICOLAZZI C, et al. Abstract 1688: a novel anti - CEACAM5 maytansinoid - antibody - drug conjugate for the treatment of colorectal, lung and gastric tumors [J]. Cancer Res, 2015, 75 (15_Supplement): 1688
- [32] GARON E B, BRODRICK P. Targeted therapy approaches for MET abnormalities in non-small cell lung cancer [J]. Drugs, 2021, 81(5):547-554
- [33] CAMIDGE D R, BAR J, HORINOUCI H, et al. Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-met protein-overexpressing advanced nonsquamous EGFR-wildtype non-small cell lung cancer in the phase II LUMINOSITY trial [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(25):3000-3011
- [34] CAMIDGE D R, MOISEENKO F, CICIN I, et al. Abstract CT179: Telisotuzumab vedotin (Teliso-V) monotherapy in patients with previously treated c-Met⁺ advanced non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2021, 81 (13_Supplement): CT179
- [35] CAMIDGE D R, BARLESI F, GOLDMAN J W, et al. Phase Ib 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
- [36] ZHANG H, YANG Y K, LI X C, et al. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer [J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 159:114248
- [37] LASHARI B H, VALLATHARASU Y, KOLANDRA L, et al. Rovalpituzumab tesirine: a novel DLL3-targeting antibody-drug conjugate [J]. Drugs R D, 2018, 18(4):255-258
- [38] RUDIN C M, PIETANZA M C, BAUER T M, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase I study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1):42-51
- [39] MORGENSZTERN D, BESSE B, GREILLIER L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23):6958-6966

[收稿日期] 2024-07-03

(本文编辑: 蒋 莉)