

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20260106

抗体偶联药物在肺癌治疗中的前沿进展

夏浩然, 章靖, 张鹏*

(同济大学医学院, 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433)

【摘要】 在肺癌治疗领域, 抗体偶联药物 (ADC) 的兴起, 开启了精准治疗的新时代。通过将高选择性单克隆抗体与强效细胞毒药物偶联, 在旁观者效应等机制的作用下, ADC在降低了全身毒性的同时实现了对肿瘤细胞的精准打击。本文系统综述了ADC在非小细胞肺癌和小细胞肺癌中的最新进展, 梳理了DESTINY-Lung系列、TROPION-Lung系列及IDEATE-Lung01等关键临床试验的最新研究数据, 重点阐述了不同核心靶点相应ADC的临床疗效。最后, 针对ADC的可能耐药机制以及治疗相关不良反应进行了机制分析与管理策略综述。旨在为ADC在肺癌治疗中的应用提供参考。

【关键词】 抗体偶联药物; 肺癌; 临床试验; 免疫治疗

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2026) 01-0045-11

Advances in antibody-drug conjugates for treatment of lung cancer

Xia Haoran, Zhang Jing, Zhang Peng*

(Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 The emergence of antibody-drug conjugates (ADC) has ushered in a new era of precision therapy in lung cancer treatment. By conjugating highly selective monoclonal antibodies with highly potent cytotoxic payloads, ADC achieve precise targeting and killing of tumor cells while reducing systemic toxicity, facilitated by the bystander effect and other mechanisms. This article systematically reviews the latest advances in ADC for both non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, and summarizes the latest data from key clinical trials, including the DESTINY-Lung series, TROPION-Lung series, and IDEATE-Lung01, with a focus on the clinical efficacy of ADC targeting different key targets. Furthermore, this review analyzes the potential mechanisms of resistance to ADC and treatment-related adverse events, and summarizes the corresponding management strategies, providing a reference for the clinical application of ADC in lung cancer therapy.

【Keywords】 Antibody-drug conjugates; Lung cancer; Clinical trials; Immunotherapy

0 引言

肺癌的发病率和死亡率常年居于各类恶性肿瘤

发病率前列, 长期以来给公共卫生系统带来了极其沉重的负担。根据GLOBALCAN 2022年全球癌症统计数据显示, 2022年全球肺癌新发病例约250万

收稿日期: 2026-03-04; 修回日期: 2026-03-12

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82430053); 上海市卫生健康委员会科研面上项目 (202540154); 上海市科委创新药械产品应用示范项目 (24SF1904500); 上海市肺科医院2024年度研究型医师人才计划项目 (LYRC202402)

通信作者: 张 鹏 (1979-), 男, 河北沧州人, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事肺癌的复发转移和免疫机制研究, E-mail: zhangpeng1121@tongji.edu.cn

例^[1]。中国肺癌的形势尤为严峻。2022年, 中国肺癌新发病例超过106万例, 死亡73.33万例, 位居各类恶性肿瘤发病率与死亡率之首, 且总体仍呈上升趋势^[2]。肺癌的药物治疗在过去20年间经历了从传统化疗到驱动基因靶向治疗, 再到免疫检查点抑制剂 (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) 的深刻变革, 患者的生存质量和期望寿命较前取得了进步。但尽管治疗手段不断丰富, 肺癌的5年生存率总体仍处于较低水平, 原发性和继发性耐药仍是限制长期生存的瓶颈。在这一背景下, 抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugates, ADC) 作为一种兼具精准导向性与高效抗肿瘤杀伤能力的生物技术产物, 已成为继ICI后肺癌治疗的另一大研发热点^[3]。

ADC的基本原理是将单克隆抗体的靶向能力与细胞毒性药物相结合^[4]。利用抗体将高毒性载药精确递送于肿瘤细胞内, 从而提高治疗指数, 降低全身性的脱靶毒性^[5]。与传统化疗相比, 其利用单抗的靶向性突破了全身毒性的限制, 允许递送更强的载药, 从而拓宽了治疗窗; 与靶向治疗相比, 其通过胞内释放毒素直接杀伤细胞, 能有效克服因旁路激活或激酶突变引起的信号通路耐药; 与ICI相比, ADC通过诱导免疫原性细胞死亡主动释放肿瘤抗原, 可将冷肿瘤转化为热肿瘤, 与免疫药物产生协同。此外, ADC特有的旁观者效应能有效应对肿瘤内异质性。随着链接子技术的迭代以及拓扑异构酶I抑制剂等新型载药的应用, ADC的疗效在肺癌等实体瘤中取得了显著进展^[6]。

本文总结了ADC在肺癌治疗领域中的最新进展, 并阐述了其作用机制、关键靶点和临床应用, 同时也探讨了ADC在应用中遇到的挑战, 旨在为ADC在肺癌治疗的临床实践提供借鉴。

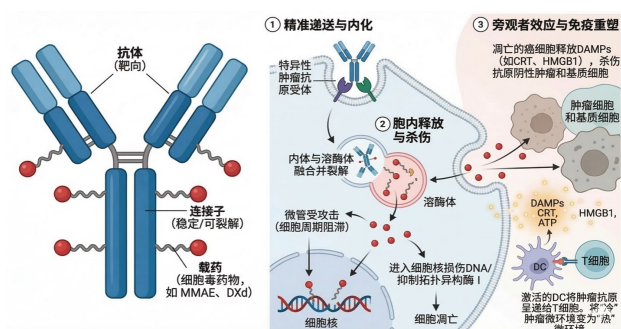
1 ADC的构成与靶点设计

1.1 ADC的核心构成

ADC的基本结构由靶向肿瘤相关抗原 (Tumor Associated Antigen, TAA) 的单克隆抗体、高活性的细胞毒性载药以及连接两者的化学链接子组成^[4] (见图1)。

1.1.1 单克隆抗体

抗体是ADC设计的基础, 负责提供肿瘤靶向特异性。理想的抗体需具备高亲和力、低免疫原性及精准的靶向性, 并能高效诱导受体介导的内吞作用。同时, 与偶联载药的分子相容性至关重要, 确



MMAE: 单甲基奥瑞他汀 E, Monomethyl Auristatin E; DXd: DX-8951 衍生物, DX-8951 Derivative; DAMPs: 损伤相关分子模式, Damage-Associated Molecular Patterns; CRT: 钙网蛋白, Calreticulin; HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1, High Mobility Group Box 1; DC: 树突状细胞, Dendritic Cell; ATP: 三磷酸腺苷, Adenosine Triphosphate。

图1 ADC药物的基本构成及作用机制

Figure 1 Basic structure and mechanism of action of antibody-drug conjugates

保细胞毒性有效载药稳定共价结合^[7]。同时在生物体内分布过程中保持抗体完整性, 从而最大限度提高治疗效果并降低全身毒性^[8]。大多数现代ADC采用免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig) 同型物, 尤其是IgG1和IgG4, 因为它们具有优异的溶解度以及对Fcγ受体的较高亲和力。更重要的是, 这些抗体结构能够利用pH依赖性结合机制, 避免抗体在溶酶体中被直接降解, 从而获得更长的血浆半衰期, 增加药物在肿瘤组织中的聚集^[9-10]。

1.1.2 细胞毒性载药

目前主流的载药包括微管蛋白抑制剂, 例如, 单甲基奥瑞他汀 E (Monomethyl Auristatin E, MMAE)、单甲基奥瑞他汀 F (Monomethyl Auristatin F, MMAF) 和DNA损伤剂, 例如拓扑异构酶I抑制剂, 包括DX-8951衍生物 (DX-8951 Derivative, DXd) 和SN-38^[11]。药代动力学研究^[12]表明, 系统给药的ADC通常只有1%~2%能够成功定位并渗透进入肿瘤部位, 其余极易在正常组织中沉积或被提前释放。这一严苛的生物学限制, 要求载药必须具有极高的效价 (具备亚纳摩尔级别的细胞毒活性), 以弥补靶区摄取的不足。理想的载药还需具备较低的相对分子量、极低的免疫原性, 并在内体/溶酶体途径中保持结构稳定。载药还需具备合适的疏水性以支持旁观者效应。

1.1.3 链接子

链接子是桥接抗体与毒性载药的重要部分, 也是影响ADC稳定性和有效载药释放的关键因素。链接子在血液循环中必须保持高度稳定以防载药提前释放导致全身毒性, 而在到达靶点后 (如酸性溶

酶体环境或存在特定组织蛋白酶)则需迅速断裂释放毒素。其设计还需克服疏水性挑战,若疏水链接子与疏水载药结合,极易导致ADC分子发生异常聚集^[13]。目前主要分为两类:可裂解链接子(如多肽类、脲键类)和不可裂解链接子。可裂解链接子利用体循环与肿瘤细胞微环境的生理差异作为触发因素。化学敏感型主要包括对pH敏感的脲键(在肿瘤内体pH为5.5~6.2或溶酶体pH=4.8弱酸环境下断裂)和对还原性谷胱甘肽浓度升高的癌细胞内环境敏感的二硫键。酶敏感型则包括可被肿瘤区域高表达的 β -葡萄糖醛酸酶切割的 β -葡萄糖醛酸键,以及多肽键等^[14-15]。有研究^[16]指出,对细胞外基质中组织蛋白酶B敏感的链接子有望成为促进药物深层穿透的新型设计。不可裂解链接子对化学和酶促环境表现出极高惰性,具有一定的全身循环安全性。此类链接子依赖于进入溶酶体后,抗体骨架被完全酶解,释放出带有残余氨基酸骨架的完整复合毒素发挥杀伤作用。

1.1.4 药物抗体比 (Drug-to-Antibody Ratio, DAR)

DAR代表每个单抗分子上连接的毒性载药平均数量,显著影响ADC的药代动力学特征。适中的DAR(通常为3~4或3~6)能够在抗肿瘤疗效与药物聚集/毒性清除之间达到最佳平衡^[17]。随着偶联技术的进步,部分采用高水溶性载体的新型聚合物ADC能够将DAR提升至20左右^[18],有效地克服了传统ADC在低抗原表达肿瘤中杀伤力不足的瓶颈,显著提升了单次内吞所能释放的载药量。

1.2 ADC在肺癌中的关键靶点

ADC靶点的理想特征包括在肿瘤组织与正常肺组织中的差异性表达、高效的受体内化速率以及稳定的抗原表位。在非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)中,靶点已从传统的驱动基因,例如,人类表皮生长因子受体2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)扩展到跨膜糖蛋白和免疫调节分子,例如,滋养层细胞表面抗原2(Trophoblast Cell Surface Antigen, TROP2)、B7同源物3(B7 Homologue 3, B7-H3)。不同种类的肺癌在ADC靶点表达上存在显著差异。例如,TROP2在肺腺癌中的表达强度显著高于肺鳞癌,这一差异在后续的临床试验结果中得到了直接印证^[19]。

1.2.1 HER2

在NSCLC中,HER2异常表达主要表现为基因突变(2%~4%)、基因扩增及蛋白过表达。不同于乳腺癌中免疫组化(Immunohistochemistry,

IHC) 3+作为核心指征,HER2突变在肺癌ADC治疗中表现出更强的预测价值。尤其是德曲妥珠单抗(Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd)针对HER2外显子20插入突变展现了突破性的疗效,即使在蛋白水平低表达的患者中亦能观察到缓解,这可能与突变诱导的抗体高效内化有关^[20]。

1.2.2 TROP2

TROP2是一种在超过60%的NSCLC组织中高表达的细胞表面糖蛋白,在腺癌中表达率更高。然而,单纯的IHC染色强度并不总能预测德达博妥单抗(Datopotamab Deruxtecan, Dato-DXd)等药物的临床响应。最新研究^[19]引入了归一化膜比率(Normalized Membrane Ratio, NMR)的概念,通过计算膜表面与胞质内TROP2的分布比例,能够更精确地反映ADC的有效摄入,NMR阳性(即膜表达占主导)的患者在TROPION-Lung01等研究中显示出显著更高的无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)获益。

1.2.3 间质上皮细胞转化因子 (Cellular-Mesenchymal Epithelial Transition Factor, c-MET)

c-MET的过表达或扩增是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)获得性耐药的主要旁路机制之一。在约13.5%的NSCLC中,ADC可以绕过信号传导的复杂性,直接通过c-MET的内化实现毒素递送。针对该靶点的Teliso-V在MET高表达的患者中显示出优异的治疗潜力^[21]。

1.2.4 新兴双特异性靶点 (EGFR $\times$ HER3): 突破单靶点局限

为了克服单靶点ADC容易遭遇的抗原异质性与逃逸问题,靶向EGFR和HER3的双特异性ADC正成为近期备受瞩目的前沿焦点^[22]。由于EGFR和HER3信号通路在NSCLC的恶性进展中存在高度代偿协同作用,双抗ADC能够同时阻断两者的致癌信号并发挥极强的内化导向优势,为跨越传统TKI耐药提供了颠覆性的策略。

1.2.5 小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) 的特异性靶点

针对广泛期小细胞肺癌(Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)的ADC主要依据其靶向的抗原类型进行分类,包括在肿瘤中广泛表达的抗原(如B7-H3、TROP-2)、与神经内分泌谱系相关的抗原,如Delta样配体3(Delta-Like Ligand 3, DLL3)、癫痫相关同源蛋白6(Seizure Related

6 Homolog, SEZ6) 等。

B7-H3 (*CD276*) 作为 B7 家族成员, *B7-H3* 在 SCLC 中广泛呈中高表达, 且深度参与肿瘤的免疫逃逸。以 *Ifinatamab Deruxtecan* (*I-DXd*) 为代表的 *B7-H3* 靶向 ADC 展现了强效的抗肿瘤活性, 特别是在复发性及广泛期患者中^[23], 并已获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和中国监管部门的突破性疗法认定。

SEZ6 与 *DLL3* 是 SCLC 神经内分泌谱系的标志物。*DLL3* 是 Notch 信号通路的抑制性配体。在 SCLC 细胞中, 由于神经内分泌分化程序的异常激活, *DLL3* 被异位表达在细胞膜表面。*SEZ6* 是一种 I 型跨膜蛋白, 在 SCLC 与高级别神经内分泌肿瘤中高表达, 正常组织低表达, 也成为肿瘤靶向治疗的理想靶点。*ABBV-706* (靶向 *SEZ6*)^[24] 和 *ZL-1310* (靶向 *DLL3*)^[25] 利用这些靶点在 SCLC 表面的高特异性, 旨在为复发患者开辟新的治疗路径。

2 ADC 作用机制

ADC 的作用逻辑从根本上克服了传统化疗缺乏选择性的缺陷。在宏观分布上, 由于大分子的特性, ADC 通常仅能通过静脉注射给药, 以保证结构的完整性并规避口服带来的首过效应。进入血液循环后, ADC 主要利用实体瘤由于血管结构异常和淋巴引流受损所产生的“高通透性和滞留效应”^[26], 穿过过度渗透的内皮细胞间隙并大量积聚在肿瘤微环境中。

2.1 经典的受体介导内化与细胞毒作用

ADC 疗效的核心基础是精准靶向。当 ADC 的单克隆抗体端与肿瘤细胞表面的特异性靶抗原结合后, 抗原-抗体复合物主要通过网格蛋白介导的内吞作用途径进入细胞内部, 随后与溶酶体融合。在溶酶体特有的强酸性环境以及组织蛋白酶等水解酶的作用下, 连接抗体与载药的链接子被降解并切割。游离出来的毒性载药随后扩散到细胞质或通过核孔进入细胞核^[27]。根据载药类型的不同, 它们会干扰微管聚合网络 (如 *MMAE*)、引发 DNA 双链断裂 (如 *DXd*), 或者阻断 RNA 聚合酶活性, 最终诱导靶细胞的凋亡。

2.2 旁观者效应

由于肿瘤组织内部抗原表达存在显著的空间异质性, 传统单抗药物往往无法清除靶点低表达或不表达的变异克隆。现代 ADC (如 *T-DXd*、*Dato-DXd*) 通过“旁观者效应”机制突破了这一壁垒^[28]。携带可裂解链接子且具有中等疏水性的载药

在目标细胞内释放并被降解后, 可穿透细胞膜扩散至邻近的非靶向细胞中。这种弥漫性的杀伤作用不仅能清除低表达或不表达靶点的异质性癌细胞, 还能调节周围的基质成分 (如消耗促肿瘤的肿瘤相关成纤维细胞), 物理性地松动肿瘤微环境结构^[29]。该效应类似于化疗诱导基质损伤, 影响肿瘤休眠和进展。但并非所有的 ADC 均具备旁观者效应, 其机制依赖于可裂解链接子的设计以及载药释放后具有跨越脂质细胞膜的渗透能力 (即疏水性)。

2.3 肿瘤免疫微环境的协同重塑

ADC 的生物学效应已超越了单纯的直接细胞毒性, 其更深层次的价值在于能够诱发复杂的免疫级联反应, 从而产生持久的抗肿瘤免疫记忆。

2.3.1 诱导免疫原性细胞死亡 (Immunogenic Cell Death, ICD) 与内源性佐剂效应

ADC 诱导的肿瘤细胞裂解会释放大量的损伤相关分子模式 (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), 例如钙网蛋白、三磷酸腺苷 (Adenosine Triphosphate, ATP)、热休克蛋白以及高迁移率族蛋白 B1。其中, 释放到胞外的 ATP 作为“发现我”信号, 通过结合趋化因子受体招募髓系细胞进入肿瘤组织; 高迁移率族蛋白与热休克蛋白可作为强大的内源性佐剂, 通过结合树突状细胞 (Dendritic Cells, DCs) 及巨噬细胞表面的 Toll 样受体, 激活促炎性信号通路, 诱导 I 型干扰素 (Interferon-I, IFN-I) 及白介素 12 的分泌, 从而启动固有免疫应答^[14,30-31]。

2.3.2 抗原交叉递呈与适应性免疫激活

抗原递呈细胞利用表面内吞受体摄取由 ADC 诱导裂解后释放的 TAA 及新抗原。DCs 随后通过 MHC-I/II 类分子通路发挥抗原交叉递呈功能, 协同激活 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞 (Cytotoxic T Lymphocyte, CTL) 与 CD4⁺ 辅助性 T 细胞 (T Helper Cell, Th)。激活的 Th1 亚群通过分泌 IFN- γ 和 IL-2, 进一步驱动 CTL 的克隆扩增与 B 细胞介导的体液免疫。这种效应有效地实现了肿瘤微环境从“免疫冷表型”向“免疫热表型”的转化, 并能够诱导形成长期抗肿瘤适应性免疫记忆^[30]。这一系列协同机制也为 ADC 与 ICI 联合应用奠定了机制基础。

3 肺癌 ADC 的临床数据汇总分析

ADC 在肺癌中的研发近年来获得井喷式发展, 目前已有多个关键研究发表, 极大丰富了目前的治疗指南。截至目前已有 5 款 ADC 正式获批用于肺

癌, 超过 24 款处于 III 期, 主要靶点包括 *TROP2*、*HER3*、*B7-H3*、*DLL3*。

3.1 HER2 ADC

以 T-DXd 为核心研究药物的 DESTINY 系列研究 (见表 1) 已在晚期 *HER2* 突变 NSCLC 患者治疗中展示出里程碑式突破。一项全球多中心、盲法、II 期纳入 *HER2* 突变晚期经治 NSCLC 的研究 (DESTINY-Lung02) 长期随访结果显示, 在既往接受过含铂化疗的患者中, 对比 5.4 mg/kg 与 6.4 mg/kg 两种剂量, 尽管 6.4 mg/kg 剂量组的客观缓解率 (Overall Response Rate, ORR) 更高, 但 5.4 mg/kg 剂量被证实具有更优的临床获益-风险比。数据表明, 该剂量组的 ORR 达 50.0%, 中位无进展生存期 (median Progression-Free Survival, mPFS) 与中位总生存期 (median Overall Survival, mOS) 分别达到 10.0 个月和 19.0 个月; 且其间质性肺疾病的发生率显著低于高剂量组^[20]。此外, 2025 年公布的 DESTINY-Lung05 作为 DESTINY-Lung02 的中国桥接试验, 研究结果进一步验证了 5.4 mg/kg 剂量在中国人群中的有效性与安全性, 初步证实了跨区域临床获益一致性^[33]。

表 1 DESTINY-Lung 系列研究概况
Table 1 Overview of DESTINY-Lung trial series

临床试验	亚组/人群	剂量 (mg/kg)	ORR (%)	mPFS (月)	mOS (月)
DESTINY-Lung01 ^[32]	HER2 突变	6.4	54.9	8.2	18.6
DESTINY-Lung02 ^[20]	HER2 突变	5.4	50.0	10.0	19.0
	HER2 突变	6.4	56.0	12.9	17.3
DESTINY-Lung05 ^[33]	HER2 突变 (中国人群)	5.4	49.0	NR	NR

ORR: 客观缓解率, Overall Response Rate; mPFS: 中位无进展生存期, median Progression-Free Survival; mOS: 中位总生存期, median Overall Survival。

除 T-DXd 外, 还有其他新兴 *HER2* ADC 药物研发在加速推进。瑞康曲妥珠单抗 (SHR-A1811) 是中国自主研发的一款 *HER2* ADC, 在其核心 II 期 HORIZON-Lung 研究中, SHR-A1811 治疗既往经治晚期 *HER2* 突变 NSCLC 患者展现出积极的抗肿瘤作用, ORR 为 73%, mPFS 为 11.5 个月, ≥3 级治疗相关不良事件 (Treatment-Related Adverse Events, TRAE) 发生率为 62%, 导致给药中断与减量的发生率分别为 30% 和 17%^[34]。基于这项积极结果, SHR-A1811 于 2025 年 5 月获得批准用于治疗存在 *HER2* 突变且既往接受过至少一种系统治疗的不可切除的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者,

进一步丰富了治疗选择。

3.2 TROP2 ADC

在一项直接对比标准二线化疗多西他赛的 III 期全球多中心研究 TROPION-Lung01 中, 德达博妥单抗 (Datopotamab Deruxtecan, Dato-DXd) 展现了显著的疗效。根据 2024 年欧洲肿瘤内科学会年会及世界肺癌大会公布的最终生存随访数据, 尽管全人群总生存期 (Overall Survival, OS) 差异未达到统计学意义 (12.9 个月 vs. 11.8 个月; *HR*=0.94; *P*=0.530), 但非鳞癌亚组呈现了具有临床意义的生存获益: 其 mOS 延长至 14.6 个月 (*HR*=0.84), PFS 显著优于化疗组 (5.5 个月 vs. 3.6 个月; *HR*=0.63), 且 ORR 实现翻倍 (31.2% vs. 12.8%)。然而遗憾的是鳞癌亚组未能从 Dato-DXd 治疗中获益 (mOS: 7.6 个月 vs. 9.4 个月, *HR*=1.32)。安全性方面, 虽然 Dato-DXd 显著降低了 ≥3 级 TRAE 的发生率 (25.6% vs. 42.1%), 但其特有的间质性肺疾病 (Interstitial Lung Disease, ILD) 风险 (任何级别 8.8%) 提示在临床实践中需建立严格的监测与早期干预机制^[19]。后续开展的 TROPION-Lung05 研究旨在评估 Dato-DXd 在经治疗进展的驱动基因突变 (主要为 *EGFR* 突变) 患者的疗效及安全性。数据显示总人群 ORR 为 35.8%, 而在 *EGFR* 突变亚组中患者 ORR 可达 43.6%。值得关注的是, 在既往接受过奥希替尼治疗的 *EGFR* 敏感突变或 *T790M* 突变患者中获益更佳, ORR 可达 49.1%^[35] (见表 2)。

表 2 TROPION 系列研究概况
Table 2 Overview of TROPION trial series

试验/人群	亚组	关键疗效指标	结果	临床意义
TROPION-Lung01 ^[19]	全人群 (ITT)	PFS	<i>HR</i> 0.75	整体优于二线化疗
	非鳞癌	mPFS	5.5 vs 3.6	评估获益最明显的人群
TROPION-Lung05 ^[35]	携带 AGA 突变	ORR	35.8%	涵盖 <i>EGFR</i> / <i>ALK</i> 耐药患者
TROPION-Pan-Tumor02 ^[39]	中国经治 NSCLC	ORR	35.0%	验证区域一致性

PFS: 无进展生存期, Progression-Free Survival; mPFS: 中位无进展生存期, median Progression-Free Survival; ORR: 客观缓解率, Overall Response Rate。

芦康沙妥珠单抗 (Sacituzumab Tirumotecan, SKB264) 是另一款由中国自主研发的 *TROP2* ADC 药物。前期 I 期研究 (KL264-01 研究) 发现, *TROP2* ADC 在驱动基因阴性与驱动基因阳性 (*EGFR* 突变为主) 患者中的疗效存在明显差异: 在 *EGFR* 突变人群中, ORR 高达 60% 以上, mPFS

超过11个月^[36]。这也进一步佐证了EGFR突变型NSCLC可能是TROP2 ADC单药治疗的潜在靶向人群这一结论。基于该前期结果, 于2023年11月启动的一项多中心、随机Ⅲ期临床研究 (OptiTROP-Lung03研究), 旨在评估芦康沙妥珠单抗与多西他赛相比, 在既往接受过治疗的具有EGFR突变或其他驱动基因阳性的晚期或转移性非鳞NSCLC患者中的疗效和安全性。结果显示, 芦康沙妥珠单抗组的ORR高达45%, 而多西他赛组仅为16%, 差异达29% ($P<0.001$)。mPFS方面, 芦康沙妥珠单抗组为6.9个月, 多西他赛组仅为2.8个月, 疾病进展或死亡风险显著降低70% ($HR=0.30$, $P<0.001$)。在OS方面, 芦康沙妥珠单抗组和多西他赛组均未达到mOS期, 但芦康沙妥珠单抗组已显示出显著的OS改善趋势^[37]。该团队同时开展了另一项旨在评估芦康沙妥珠单抗单药对比培美曲塞联合铂类化疗在EGFR-TKI治疗后进展的EGFR突变晚期NSCLC患者中的疗效与安全性研究 (OptiTROP-Lung04)。研究结果显示在经EGFR-TKI治疗后进展的EGFR突变晚期NSCLC患者中, 芦康沙妥珠单抗较铂类化疗显著改善了PFS (8.3个月 vs. 4.3个月) 和OS (18个月生存率 65.8% vs. 48.0%) 结局, 且安全性可控^[38]。这些突破性进展为EGFR-TKI耐药后的治疗提供了强有力的高效单药选择, 也指引了TROP2 ADC今后的研发突破方向。

3.3 c-MET ADC

Telisotuzumab Vedotin (Teliso-V) 是一种靶向c-MET的ADC药物, 由单克隆抗体特立妥珠单抗 (ABT-700)、可裂解链接子及细胞毒性药物MMAE组成。研究主要使用IHC法检测MET表达水平。在LUMINOSITY Ⅱ期研究目标人群中, 确认的ORR达35.0%, 中位缓解持续时间 (median Duration of Response, mDOR) 为7.2个月。亚组分析进一步证实了其跨线疗效的稳定性: 无论既往是否接受过含铂化疗 (ORR=29.3%) 或ICI (ORR=28.9%) 治疗, 患者均表现出一致的临床缓解^[21]。基于这一数据, 2025年5月, FDA正式批准了Teliso-V用于治疗既往接受过系统治疗且c-MET蛋白高表达 ($\geq 50\%$ 肿瘤细胞强染色3+) 的EGFR野生型非鳞状NSCLC成人患者。这一发现确立了Teliso-V在克服多线耐药中的重要临床地位。

3.4 双抗ADC

Izalentamab brengatuxtecan (iza-bren, BL-B01D1) 是一款靶向EGFR与HER3的双抗ADC, 其毒性载药搭载了新型拓扑异构酶I抑制剂Ed-04。

在一项2025世界肺癌大会发表的研究队列中, 对于既往接受过TKI治疗的EGFR突变NSCLC患者, iza-bren在推荐剂量下ORR为66.0%, mPFS为12.5个月, mDOR为13.7个月^[40]。此外, 另一项探索性一线联合研究^[41]显示, iza-bren联合第三代TKI奥希替尼取得了突破性的临床获益, 其初步报道ORR为100% (经确认ORR为95.0%), 12个月PFS率为92.1%。凭借其卓越的疗效与安全性数据 (特别是极低的ILD发生率), FDA已授予其突破性疗法认定, 标志着EGFR×HER3双靶点策略在克服NSCLC异质性及耐药性方面取得了里程碑式进展。

3.5 SCLC治疗

3.5.1 B7-H3 ADC

针对既往缺乏有效后线治疗选择的ES-SCLC, 靶向B7-H3的抗体偶联药物I-DXd展现了突破性的治疗前景。在2025年世界肺癌大会公布的IDeate-Lung01 Ⅱ期研究最新随访数据中, 137例接受12 mg/kg剂量治疗的经治患者实现了48.2%的确诊ORR及87.6%的疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR), mPFS与mOS分别为4.9个月和10.3个月。同时, I-DXd表现出卓越的颅内抗肿瘤活性: 在基线伴有脑转移的亚组中, 确认的颅内客观缓解率为46.2%, 其中在具有脑部靶病灶的患者中为65.5%, 中枢神经系统疾病控制率为96.6%^[42]。基于上述研究结果, FDA已授予I-DXd突破性疗法认定。

3.5.2 DLL3 ADC

经历早期研发挫折后, 依托新一代ADC开发技术, DLL3靶向ADC近年取得了实质性突破。2024至2025年, 多款靶向DLL3的新型ADC展现了极具潜力的临床数据。Zocilurtatug Pelitecan (ZL-1310) 是其中一款靶向DLL3的ADC, 在2025年国际分子靶标与癌症治疗会议上公布了最新数据。其I期研究共入组115例ES-SCLC患者, 90%经免疫治疗, 32%伴脑转移。在102例可评估患者中, 全剂量组ORR为47% (含3例完全缓解)。其中19例接受二线治疗的1.6 mg/kg剂量组ORR达68%, 经确认的部分缓解为58% (另有10%未确认)。32例无症状脑转移患者ORR为66% (1例完全缓解, 19例部分缓解), 在基线时未接受治疗的脑转移患者中也观察到了缓解 (8/10)。4例DLL3表达阴性的患者也对治疗产生了反应, ORR为50%。10例曾接受过针对DLL3靶向治疗的患者ORR为40%, 其中1例完全缓解, 3例部分缓解。安全性方面, 总体耐受性良好, 115例患者中有23

例 (20%) 报告了≥3 级 TRAE。最常见的 TRAE 是贫血和中性粒细胞减少症^[43]。该药已获 FDA 快速通道资格, 全球 III 期试验 ZL-1310-003 已于 2025 年启动。

2025 年世界肺癌大会上, 另一款靶向 *DLL3* 的新型 ADC SHR-4849 也公布了其 I 期研究数据。在

所有接受治疗的 SCLC 患者中, 整体 ORR 达到 59.5%, DCR 达 90.5%; 其中在 2.4 mg/kg 的扩展剂量组中, ORR 达到了 77.8%。该药物游离毒素的血浆暴露量极低, 未观察到导致停药或死亡的治疗相关不良事件, 进一步验证了 *DLL3* ADC 在 SCLC 中的巨大潜力^[44] (见表 3)。

表 3 主要靶点 ADC 临床研究数据汇总

Table 3 Summary of clinical trial data of ADC targeting major molecules

药物 (靶点)	核心临床试验	目标患者亚群	核心疗效数据 (ORR/ mPFS/mOS)	关键临床意义
T-DXd (HER2)	DESTINY-Lung02 ^[20]	经治 HER2 突变 NSCLC	50.0%/10.0 个月 /19.0 个月	确立 5.4 mg/kg 为法定推荐剂量, 生存与安全性平衡最佳
Dato-DXd (TROP2)	TROPION-Lung01 ^[19]	经治非鳞状 NSCLC	31.2%/5.5 个月 /14.6 个月	非鳞癌亚组生存期显著优于多西他赛 (HR=0.84)
HER3-DXd (HER3)	HERTHENA-Lung02 ^[45]	第三代 TKI 进展后 EGFRm NSCLC	未成熟/5.8 个月 /16.0 个月	PFS 微弱优于化疗, 但 OS 未见显著获益 (HR=0.98)
Teliso-V (c-MET)	LUMINOSITY ^[21]	c-MET 过表达 EGFR-WT NSCLC	35.0%/尚未达到 /尚未达到	2025 年 5 月获 FDA 加速批准, 疗效独立于既往免疫/化疗史
I-DXd (B7-H3)	IDeate-Lung01 ^[42]	铂类耐药广泛期 SCLC (ES-SCLC)	48.2%/4.9 个月 /10.3 个月	颅内高穿透活性 (靶病灶 IC ORR=65.5%), 获 FDA 突破性疗法认定
iza-bren (EGFRx-HER3)	US-Lung-101 ^[40]	TKI 经治 EGFR 突变 NSCLC	66.0%/12.5 个月 /尚未达到	另一项研究联用奥希替尼一线 ORR 达 100%, 获 FDA 突破性疗法认定 ^[41]
ZL-1310 (DLL3)	广泛期 SCLC 全球 Phase I ^[43]	经治复发/难治性 ES-SCLC	68.0% (1.6mg/kg 组) /数据未成熟 /数据未成熟	脑转移无放疗史患者 ORR 达 80%, 获 FDA 快速通道资格, 已启动 III 期临床试验
SHR-4849 (DLL3)	首次人体 Phase 1 研究 ^[44]	复发性 SCLC	59.5% (2.4mg/kg 组达 77.8%) /未达到 /未达到	疾病控制率高达 90.5%, 血浆游离毒素低, 安全性优异

ORR: 客观缓解率, Overall Response Rate; PFS: 无进展生存期, Progression-Free Survival; mOS: 中位总生存期, median Overall Survival。

4 ADC 药物的挑战

4.1 ADC 的耐药机制

尽管 ADC 在临床上疗效卓著, 但耐药仍然无法避免。ADC 耐药机制呈现出高度的多样性、异质性和空间复杂性, 涉及从目标抗原识别到细胞内毒素释放的多个环节。首先, 长期的药物暴露压力会导致肿瘤细胞表面靶标抗原表达的下调或缺失 (如 T-DXd 治疗后常见 *HER2* 表达降低), 甚至通过空间构象突变阻碍药物的有效识别^[46]; 其次, 受体-抗原复合物的内吞途径改变 (如被快速循环回细胞膜而非送入溶酶体), 以及溶酶体功能障碍 (如内部 pH 值异常升高抑制蛋白酶活性), 会严重干扰链接子的正常切割与载药的释放^[47]; 再者, 由于 ATP 结合盒转运蛋白 [如多药耐药基因

(Multidrug Resistance gene 1, MDR1)、ATP 结合盒亚家族 C 成员 1 (ATP-binding cassette subfamily C member 1, ABCC1)] 在部分癌细胞中的过度表达, 形成了强力的胞内外排泵, 将游离的细胞毒性载药持续泵出细胞, 导致有效杀伤浓度跌破阈值^[48]; 此外, 即便载药成功留滞胞内, 肿瘤克隆也可通过改变 DNA 修复通路或调节凋亡相关蛋白来逃避杀伤^[49]; 最后, 肿瘤微环境的致密基质与物理屏障也极大地限制了 ADC 大分子的深层渗透与临床疗效。

4.2 安全管理

4.2.1 一般毒副反应

中性粒细胞减少、贫血和血小板减少是目前最常见的毒副反应。同时肝脏毒性也是常见不良反应。部分患者可能会伴有周围神经病变 (表现为感

觉障碍、麻木和肌肉无力), 主要见于搭载微管蛋白抑制剂 (如 MMAE、MMAF) 的 ADC 中 (见表4)。

4.2.2 ADC 相关的间质性肺疾病

ILD 是 ADC 在肺癌临床应用中最为棘手和危险的副作用, 需要进行严密的全周期管理。ADC 诱导 ILD 的机制具有非靶向性特征。主流假说认为, 肺泡巨噬细胞通过其表面的 Fcγ 受体摄取循环中的 ADC 药物。一旦进入巨噬细胞, ADC 在溶酶体中被非特异性降解, 释放出高浓度的载药。这种载药不仅直接损伤肺泡上皮细胞, 还会触发促炎性细胞因子 (如肿瘤坏死因子-α) 的级联释放, 最终导致肺间质的炎症和纤维化^[50]。这一机制解释了 ILD 的发生往往表现出剂量依赖性 (如 T-DXd 6.4 mg/kg 风险远高于 5.4 mg/kg), 而与其靶抗原在肺部的表达水平关联较弱^[20]。值得注意的是, ILD 的发生具有隐匿性和滞后性, 平均发生潜伏期约为开始用药后的 5.8 个月 (见表5)。

5 总结与未来展望

近年来, 肺癌 ADC 的研发重点已经逐渐从单纯追求提高载药细胞毒性转化为强调精准分子亚群识别及多机制协同的精准治疗。通过引入双特异性靶向平台、双载药体系及条件激活构架等多种创新策略, 下一代 ADC 药物研发力求解决肿瘤异质性、药物耐药和肿瘤微环境复杂性等临床难题^[52]。

5.1 计算病理学与人工智能辅助

TROP2 NMR 的成功应用预示着 ADC 疗法的生物标志物检测正从传统的定性检测转向基于计算病理学的定位分析。未来, 利用人工智能分析肿瘤组织的空间异质性, 结合液体活检监测载药敏感基因的表达, 可能是 ADC 的动态耐药检测的潜在发展方向。

5.2 多靶点与新型载药构架的迭代

为了应对 NSCLC 的肿瘤异质性以及解决获得性耐药难题, ADC 的设计正从单靶点向多靶点发

表4 ADC 药物常见不良反应、临床表现

Table 4 Common adverse events and clinical manifestations of antibody-drug conjugates

不良反应分类	临床表现	毒性关键发生机制
血液学毒性	中性粒细胞减少、贫血、血小板减少	循环中链接子不稳定导致“游离”细胞毒性药物释放, 进入骨髓祖细胞并抑制其增殖; 部分 ADC 靶点在正常造血细胞上表达, 直接介导细胞摄取引起毒性
胃肠道毒性	恶心、呕吐、腹泻、便秘	肠道上皮细胞对细胞毒性药物高度敏感, 循环中释放的游离药物通过被动扩散或旁观者效应直接损伤黏膜。
间质性肺疾病	干咳、呼吸困难、缺氧	巨噬细胞摄取 ADC 后激活引发炎症反应
周围神经病变	感觉障碍、肌肉无力	微管抑制剂 (如 MMAE) 干扰神经元轴突的运输, 导致轴突变性; 此外 Fc 受体也可能介导神经元损伤
肝脏毒性	ALT/AST 升高、肝功能障碍	部分靶点在肝细胞表面存在表达导致直接毒性; 通过循环非特异性释放后药物载体在肝脏中蓄积
心脏毒性	左室射血分数降低、心力衰竭	微管抑制剂干扰心肌细胞的收缩功能; 靶抗原在心肌细胞上存在表达
输注相关反应	发热、寒战、低血压	抗体的 Fc 段与免疫细胞的 FcγR 结合, 诱导肥大细胞脱颗粒
皮肤毒性	皮疹、脱发、手足综合征	毒性载药抑制角质形成细胞增殖; 免疫复合物在皮肤组织中沉积触发细胞因子释放, 导致炎症

表5 ILD 的 AE 程度分级及管理建议*

Table 5 Severity grading of AEs related to ILD and management recommendations

严重程度分级	临床表现	管理建议
1 级 (无症状)	仅影像学表现改变	暂停药物, 密切观察, 6~8 周复查 CT ^[53]
2 级 (中度)	出现呼吸困难、干咳、发热	永久停药, 启动糖皮质激素 (1 mg/kg) 序贯减量
3~4 级 (重度)	严重呼吸衰竭, 缺氧	永久停药, 住院, 静脉脉冲大剂量激素冲击治疗
5 级 (致死性)	死亡	重在首诊前移, 全程严密监控高风险人群 (既往肺病史、吸烟史、低氧基础)

*基于国内专家共识^[51]。

展。以 *EGFR* 突变的肿瘤为例, 其常通过旁路信号激活 (如 *MET*、*HER2* 扩增)、下游通路激活获得耐药性。通过类似 *EGFR*×*HER3* 的双特异性设计, 不仅能通过双靶点的高覆盖率增强内吞效率, 还能在旁观者效应的作用下, 协同阻断激活的旁路信号^[52]。

针对单一机制载药易引发肿瘤细胞在选择压力下获得耐药性突变的问题, 研发双载药体系 (如同时搭载 MMAE 与拓扑异构酶 I 抑制剂) 已成为另一个潜在的解决方案。这种设计通过将两种不同的毒性载药递送到同一个靶点, 将两种不同杀伤机制 (如微管解聚与 DNA 断裂) 结合起来产生协同效应, 达到增强 ADC 抗肿瘤活性或克服耐药性的目标^[52]。

5.3 ADC 与 ICI 联合应用

ADC 与 ICI 的联合正成为有望重塑肺癌一线治疗标准的新方向。机制上, ADC 不仅能通过诱导 ICD 大量释放 TAAs 和 DAMPs, 还能通过靶向抗体的 Fc 段引发抗体依赖性细胞毒效应; 同时, 这种杀伤力会诱导肿瘤细胞表面适应性上调程序性死亡受体配体 1 表达, 从而为 ICI 的介入创造了有利条件。这种“前馈放大”的免疫激活循环不仅能逆转单一 ICI 治疗的耐药性, 还能维持长效的 IFN- γ 信号传导, 驱动效应 T 细胞分化。未来的发展方向可以充分利用这种微环境“冷转热”效应, 借助生物标志物和空间组学解析优化联合用药的给药时序与剂量, 达到建立持久的系统性抗肿瘤免疫记忆, 以实现临床治愈的最终目标^[53-55]。

综上所述, ADC 作为肺癌治疗中极具潜力的领域, 正通过不断深化的技术迭代、突破性的新靶点探索, 为肺癌治疗的临床实践提供了更加丰富高效的方案。虽然耐药和特异性毒性反应挑战依然严峻, 但其所展现出的强大精准杀伤力与免疫重塑能力, 无疑为肺癌患者追求长生存甚至临床治愈铺就了新的基石。

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: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229-263.

[2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence

and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47-53.

[3] LIN H, MA X, ZHU X, et al. The potential of antibody-drug conjugates in immunotherapy for non-small cell lung cancer: Current progress and future[J]. Frontiers in Oncology, 2025, 15: 1630056.

[4] CHAU C H, STEEG P S, FIGG W D. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. The Lancet, 2019, 394(10200): 793-804.

[5] RUAN D Y, WU H X, MENG Q, et al. Development of antibody-drug conjugates in cancer: Overview and prospects[J]. Cancer Communications, 2024, 44(1): 3-22.

[6] INASE A, KIMBARA S, IMAMURA E, et al. Overcoming resistance to antibody-drug conjugates (ADCs): Mechanisms and emerging strategies[J]. Oncologist, 2026, 31(4): oyag020.

[7] JIN Y, SCHLADETSCH M A, HUANG X, et al. Stepping forward in antibody-drug conjugate development[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022, 229: 107917.

[8] GOULET D R, ATKINS W M. Considerations for the design of antibody-based therapeutics[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 109(1): 74-103.

[9] TONG J T W, HARRIS P, BRIMBLE M A, et al. An insight into FDA approved antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Molecules, 2021, 26(19): 5847.

[10] RITCHIE M, TCHISTIAKOVA L, SCOTT N. Implications of receptor-mediated endocytosis and intracellular trafficking dynamics in the development of antibody drug conjugates[J]. mAbs, 2013, 5(1): 13-21.

[11] DRAGO J Z, MODI S N, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, 18(6): 327-344.

[12] TEICHER B A, CHARI R V J. Antibody conjugate therapeutics: Challenges and potential[J]. Clinical Cancer Research, 2011, 17(20): 6389-6397.

[13] NAGAYAMA A, ELLISEN L W, CHABNER B, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of solid tumors: Clinical experience and latest developments[J]. Targeted Oncology, 2017, 12(6): 719-739.

[14] FU Z, LI S, HAN S, et al. Antibody drug conjugate: The "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 93.

[15] JEFFREY S C, NGUYEN M T, MOSER R F, et al. Minor groove binder antibody conjugates employing a water soluble β -glucuronide linker[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(8): 2278-2280.

[16] GONDI C S, RAO J S. Cathepsin B as a cancer target[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2013, 17(3):

- 281-291.
- [17] SUN X, PONTE J F, YODER N C, et al. Effects of Drug-antibody ratio on pharmacokinetics, biodistribution, efficacy, and tolerability of antibody-maytansinoid conjugates[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(5): 1371-1381.
 - [18] YURKOVETSKIY A V, YIN M, BODYAK N, et al. A polymer-based antibody-Vinca drug conjugate platform: Characterization and preclinical efficacy[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(16): 3365-3372.
 - [19] AHN M J, TANAKA K, PAZ-ARES L, et al. Datopotamab deruxtecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: The randomized, open-label Phase III TROPION-Lung01 study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(3): 260-272.
 - [20] GOTO K, GOTO Y, KUBO T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: Primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(31): 4852-4863.
 - [21] CAMIDGE D R, BAR J, HORINOUCHE 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(25): 3000-3011.
 - [22] MA Y, HUANG Y, ZHAO Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFRxHER3 bispecific antibody-drug conjugate (ADC), in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: A first-in-human, Open-Label multicentre, phase 1 study[J]. *The Lancet, Oncology*, 2023, 41 (16_Suppl): 3001.
 - [23] PATEL M R, DOI T, KOYAMA T, et al. 690P Ifinatumab deruxtecan (I-DXd; DS-7300) in patients with advanced solid tumors: Updated clinical and biomarker results from a phase I / II study[J]. *Annals of Oncology*, 2023, 34(Sup 2): S481-S482.
 - [24] CHANDANA S R, CHOUDHURY N J, DOWLATI A, et al. First-in-human study of ABBV-706, a seizure-related homolog protein 6 (SEZ6)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with advanced solid tumors[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42 (suppl16): 3001.
 - [25] PATEL M R, WU Y-L L C, WANG Z, et al. ZL-1310, a DLL3 ADC, in patients with extensive stage small cell lung cancer: Ph1 trial update[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(suppl16): 3041.
 - [26] MAEDA H, NAKAMURA H, FANG J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(1): 71-79.
 - [27] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16 (5): 315-337.
 - [28] OGITANI Y, HAGIHARA K, OITATE M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity[J]. *Cancer Science*, 2016, 107 (7): 1039-1046.
 - [29] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody-drug conjugates: Recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33-46.
 - [30] SHI R, JIA L, LV Z, et al. Another power of antibody-drug conjugates: Immunomodulatory effect and clinical applications[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1632705.
 - [31] YIN L, ZHOU S, ZHANG H, et al. Reprogramming the tumor microenvironment: Synergistic mechanisms of antibody-drug conjugates and immune checkpoint inhibitors[J]. *Antibody Therapeutics*, 2025, 8(3): 262-274.
 - [32] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(3): 241-251.
 - [33] CHENG Y, WU L, FANG Y, et al. Abstract CT248: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary analysis from the Phase DESTINY-Lung05 (DL-05) trial[J]. *Cancer Research*, 2024, 84(Sup 7): 8.
 - [34] LI Z, WANG Y, SUN Y, et al. Trastuzumab rezetecan, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer (HORIZON-Lung): Phase 2 results from a multicentre, single-arm study[J]. *The Lancet Oncology*, 2025, 26(4): 437-446.
 - [35] SANDS J, AHN M J, LISBERG A, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with actionable genomic alterations: Results from the phase II TROPION-Lung05 study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(10): 1254-1265.
 - [36] ZHAO S, CHENG Y, WANG Q, et al. Sacituzumab tirumotecan in advanced non-small-cell lung cancer with or without EGFR mutations: Phase 1/2 and phase 2 trials [J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(6): 1976-1986.

- [37] FANG W, LI X, WANG Q, et al. Sacituzumab tirumotecan versus docetaxel for previously treated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: multicentre, open label, randomised controlled trial[J]. *British Medical Journal*, 2025, 389: e085680.
- [38] FANG W, WU L, MENG X, et al. Sacituzumab tirumotecan in EGFR-TKI-resistant, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2026, 394(1): 13-26.
- [39] SUN Y, XIAO Z, CHENG Y, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in Chinese patients (pts) with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase 1/2 TROPION-PanTumor02 study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(16_Suppl): 8548.
- [40] MA Y, HUANG Y, ZHAO Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: A first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2024, 25(7): 901-911.
- [41] ZHOU F, WANG Q, WANG H, et al. OA10.04 phase II study of Iza-bren (BL-B01D1) combo with osimertinib in EGFR mutated locally advanced or metastatic NSCLC patients[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2025, 20(10): S32.
- [42] RUDIN C M, JOHNSON M L, PAZ-ARES L, et al. Ifinatamab deruxtecan in patients with extensive-stage small cell lung cancer: Primary analysis of the phase II IDEate-Lung01 Trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2026, 44(4): 261-273.
- [43] American Association for Cancer Research. Investigational antibody-drug conjugate shows clinical benefit against previously treated small cell lung cancer [EB/OL]. 2025. <https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/investigational-antibody-drug-conjugate-shows-clinical-benefit-against-previously-treated-small-cell-lung-cancer/>.
- [44] CHENG Y, MENG X, ZHANG Y, et al. OA06.01 A first-In-Human phase 1 study of SHR-4849 (IDE849), a DLL3-directed antibody-drug conjugate, in relapsed SCLC[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2025, 20(10): S21.
- [45] MOK T S K, YU H A, LIM S M, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in resistant EGFR-mutated (EGFRm) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after a third-generation EGFR TKI: The phase 3 HERTHENA-Lung02 study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(16_Suppl): 8506-8506.
- [46] LOGANZO F, TAN X, SUNG M, et al. Tumor cells chronically treated with a trastuzumab-maytansinoid antibody-drug conjugate develop varied resistance mechanisms but respond to alternate treatments[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2015, 14(4): 952-963.
- [47] RÍOS-LUCI C, GARCÍA-ALONSO S, DÍAZ-RODRÍGUEZ E, et al. Resistance to the antibody-drug conjugate T-DM1 is based in a reduction in lysosomal proteolytic activity[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(17): 4639-4651.
- [48] DI ROIO A, HUBERT M, BESSON L, et al. MDR1-expressing CD4⁺ T cells with Th1.17 features resist to neoadjuvant chemotherapy and are associated with breast cancer clinical response[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2023, 11(11): e007733.
- [49] COATES J T, SUN S, LESHCHINER I, et al. Parallel genomic alterations of antigen and payload targets mediate polyclonal acquired clinical resistance to sacituzumab govitecan in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Discovery*, 2021, 11(10): 2436-2445.
- [50] KOGANEMARU S, FUCHIGAMI H, MORIZONO C, et al. Potential mechanisms of interstitial lung disease induced by antibody-drug conjugates based on quantitative analysis of drug distribution[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2025, 24(2): 242-250.
- [51] XU C, CHEN Z, XIA Y, et al. Clinical best practices in interdisciplinary management of human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugates-induced interstitial lung disease/pneumonitis: An expert consensus in China[J]. *Cancer*, 2024, 130(S17): 3054-3066.
- [52] TSUCHIKAMA K, ANAMI Y, HA S Y Y, et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2024, 21(3): 203-223.
- [53] HUANG M, CHA Z, LIU R, et al. Enhancing immunotherapy outcomes by targeted remodeling of the tumor microenvironment via combined cGAS-STING pathway strategies[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1399926.
- [54] WANG X, LAMBERTI G, DI FEDERICO A, et al. Tumor mutational burden for the prediction of PD-(L)1 blockade efficacy in cancer: Challenges and opportunities [J]. *Annals of Oncology*, 2024, 35(6): 508-522.
- [55] NICOLO E, GIUGLIANO F, ASCIONE L, et al. Combining antibody-drug conjugates with immunotherapy in solid tumors: current landscape and future perspectives [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2022, 106: 102395.