

靶向HER2的抗体药物偶联物治疗非小细胞肺癌研究进展

黄 熙¹, 杨 丽²

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²宜宾市第一人民医院肿瘤放疗科, 四川 宜宾

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘 要

原发性肺癌是目前最常见的癌症之一, 也是全球癌症相关死亡的主要原因。人表皮生长因子受体2 (HER2) 作为一种与非小细胞肺癌预后密切相关的靶点, 已成为近年来的研究热点。其中抗体偶联药物这一种新兴的肿瘤治疗手段, 作为一类选择性的递送细胞毒物到肿瘤细胞的治疗化合物, 为HER2突变型 NSCLC 的治疗带来了新的希望, 克服了传统的化疗药物和单克隆抗体治疗的局限性。本篇综述了ADC药物在HER2阳性的非小细胞肺癌治疗领域的最新进展, 探讨了其疗效和安全性的潜力, 旨在为未来临床治疗过程中提供参考。

关键词

抗体药物偶联物, 人表皮生长因子受体2, 非小细胞肺癌

Advances in the Study of Antibody-Drug Conjugates Targeting HER2 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Xi Huang¹, Li Yang²

¹Faculty of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Radiotherapy for Tumors, The First People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

Abstract

Primary lung cancer is one of the most common cancers and the leading cause of cancer-related

deaths worldwide. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), as a target closely related to the prognosis of non-small cell lung cancer, has become a hot research topic in recent years. Among them, antibody-drug conjugates (ADCs), an emerging tumor therapy, as a class of therapeutic compounds that selectively deliver cytotoxic agents to tumor cells, have brought new hope for the treatment of HER2-mutant NSCLC, overcoming the limitations of traditional chemotherapeutic agents and monoclonal antibody therapy. In this review, we present the latest advances in the field of ADC drugs in the treatment of HER2-positive NSCLC and discuss their potential in terms of efficacy and safety, aiming to provide a reference for the future clinical treatment process.

Keywords

Antibody-Drug Coupler, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, Non-Small Cell Lung Cancer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球疾病负担排名中,恶性肿瘤是仅次于心血管系统的第二大死因。世界范围内每6个死亡病例,就有1例归因于恶性肿瘤。恶性肿瘤给患者的身体健康、生活质量带来了巨大的影响,对应大的医疗资源消耗也带来了巨大的经济负担。其中,肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因(18%),非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌病例的大多数(85%) [1]。值得幸运的是,随着驱动基因的发现,分子谱的改善和各种靶向治疗药物的出现极大地改善了肺癌患者的预后[2]-[4]。

据报道,在肺癌患者中有HER2突变的患者的生存质量更差,HER2突变的NSCLC中大约一半的患者在病程中有中枢神经系统(CNS)受累,且该突变与女性、不吸烟者和腺癌组织学类型有关[5]-[7]。目前,靶向HER2突变的酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体在HER2突变的NSCLC治疗中显示出一定的临床疗效,但总体疗效仍不尽如人意。以铂类为基础的化疗目前仍然是这类患者的首选治疗方式。因此,积极探索肺癌新的治疗模式成为当前肺癌治疗的目标之一。最近,将单克隆抗体与化疗药物的细胞毒作用相结合的抗体-药物偶联物(ADCs)的开发显示出良好的疗效,与常规治疗相比,毒性反应相对较小。11种不同的ADC已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。其中5个:trastuzumab emtansine、enfortumab vedotin、trastuzumab deruxtecan、sacituzumab govitecan和tisotumab vedotin被批准用于实体恶性肿瘤,包括乳腺癌、尿路上皮癌、胃癌和宫颈癌。

2. HER2 在 NSCLC 中的作用

人表皮生长因子2 (HER2)是ERBB受体酪氨酸激酶家族的一员。编码HER2的ERBB2基因是通过磷酸肌醇3-激酶和AKT激酶(PI3K-AKT)以及丝裂原激活的细胞外信号调节激酶和细胞外信号调节激酶(MEK-ERK)激活下游信号传导的主要增殖驱动元素。HER2没有已知的配体,需通过与HER家族其他成员进行同源二聚化或异二聚化而被激活发挥作用。HER2受体包括3个部分:胞外区,跨膜部分以及细胞内的酪氨酸激酶结构域。HER2基因可以调控下游的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、PI3K/AKT/mTOR通路和Janus激酶/信号转导子和转录激活因子(JAK-STAT)通路,而这些信号在生理情况下受到严密的调控[8]-[11]。目前各项临床前和临床研究表明,这种激酶结构域的突变导致HER2的组成性磷酸化和激活,在体外促进细胞增殖和运动,在包括乳腺癌和肺癌在内的多种肿瘤发生和发展中起了重要的作用。此外,

研究表明不吸烟者和女性腺癌患者更容易出现这些插入变异体[12]。HER2 失调可通过多种机制发生, 包括基因扩增、蛋白质过表达和 HER2 突变[13]。当前, HER2 作为判断预后的生物标志物、治疗反应的指标和新药的作用靶点, 也受到了越来越多的关注。具有 HER2 改变的肿瘤作为不同的治疗实体在多个地点得到了很好的研究, 特别是乳腺癌、肺癌、胃癌、和结直肠癌。检测 HER2 改变的实验室方法包括扩增的荧光原位杂交(FISH)、蛋白过表达的免疫组织化学(IHC)和基因突变的 DNA 测序[14]。

在 NSCLC 患者中, 大约有 2%~4% 的存在 HER2 基因突变, 外显子 20 在框内插入的 KD 是肺癌中最常见的 HER2 突变。其中, Y772dup YVMA 突变约占所有 HER2 突变的 34% [15]-[17]。目前, 传统的以铂类为基础的化疗仍然是 HER2 改变 NSCLC 首选的一线治疗方法, 然而治疗效果不尽人意, 获益受到相对狭窄的治疗指数和导致全身毒性的非选择性作用机制的限制[1]。因此, 在过去的几十年里, 研究人员对抗 HER2 靶向治疗, 新兴的 ADC (antibody-drug conjugates, 抗体耦联药物)类药物进行了大量的研究, 急需探求新的治疗药物, 延长患者的生存期并改善其生存质量。

3. ADC 的作用机制

近年来, 抗体药物偶联物(ADC)这类选择性递送细胞毒药物到肿瘤细胞的治疗化合物的兴起, 为 HER2 突变型 NSCLC 的靶向治疗带来了新的希望, 与其他系统疗法相比, 旨在提高疗效并降低毒性[18]。ADCs 产生的基本思想是递送一种高效的细胞毒性药物, 以“靶向”的方式有效地杀死肿瘤细胞。由于 ADCs 的生物利用度差, 且为了避免胃酸和蛋白水解酶破坏单克隆抗体而静脉注射给药[19]。

ADC 是由携带细胞毒性药物(有效载荷)的单克隆抗体(mAb)和通过化学连接体相互连接所形成的细胞毒性药物通过利用能够结合肿瘤相关抗原的 mAb 的选择性, 将较高剂量的强效抗肿瘤药物直接递送至癌细胞, 以减少全身递送和降低脱靶毒性, 目的在于改善传统化疗的治疗指数。复杂的结构组成和作用机制使 ADC 的药代研究更具挑战。药物进入体内后, 可通过特异和非特异途径两个途径进入细胞。特异途径为与细胞表面的受体结合, 通过内吞作用内化到达细胞, 经内吞小体进入溶酶体, 溶酶体的酸性环境和蛋白水解酶会致使 ADC 降解, 释放的效应分子随后进入细胞质中, 然后通过 DNA 插入或抑制微管合成等方式诱导细胞程序性死亡; 还可通过非特异性的胞饮作用进入细胞, 这种方式可能会导致 ADC 在非靶细胞中释放效应分子, 从而引起不必要的毒副作用[20]-[22]。ADC 不但拥有抗体的 PK 特征, 如: 清除率低、半衰期长、淋巴转运、FcγR/FcRn 受体介导的体内循环、靶点介导的消除、非线性动力学特征等, 又因为其多为 DAR 值的组成成分、涉及效应分子解离、效应分子和 linker 的代谢等特性, 使其呈现出特有的分布、分解/代谢、消除特征[23] [24]。

目前, ADCs 通常由人源化或嵌合抗体组成, 以防止/减少超敏反应和中和性抗药抗体的产生, 其中免疫球蛋白(Ig) G1 是首选的骨架, 基于其长的血清半衰期、补体固定和 Fcγ 受体结合效率, 可诱导重要的效应功能, 如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性、依赖抗体的吞噬作用和补体依赖的细胞毒性[25]。此外, 还需要足够稳定的连接子, 以确保 ADC 载荷在血浆中仍然附着在 mAb 上, 但能够在肿瘤细胞内有效释放[26]。一个具有高细胞内周转率的单抗靶点可能会进一步提高 ADC 的药物递送效率, 而一个功能致癌的, 例如人类表皮生长因子受体 2 (HER2)可能更不容易出现包括降低靶点表达的耐药机制, 同时通过抗体成分的内在抗肿瘤特性赋予 ADC 额外的抗肿瘤活性[18]。ADC 有效载荷是 ADC 内化进入癌细胞后发挥其细胞毒性作用的弹头。因此, 在选择有效载荷时, 对细胞毒剂的肿瘤敏感性很重要。然而, 由于 ADCs 是大分子, 这限制了到达肿瘤部位的 ADC 的数量, 因此需要高效的细胞毒性药物(半数抑制浓度在纳摩尔或皮摩尔范围内) [27]。药物抗体偶联比(Drug-to-antibody ratio, DAR)也可能影响 ADCs 的疗效, 即每株单抗携带的有效载荷单元数。事实上, 较高的 DAR 可能会增加药物的效力; 然而, 体内模型显示出更大的不稳定性 and 更快的肝脏清除, 一些具有较高 DAR 的 ADCs, 可能是由于 mAb 接头复合物的疏水性增

加, 这可以通过使用亲水性结构来避免, 目前已知批准的 ADC 的 DAR 在 2 至 8 之间[28]。

ADC 除了对抗原阳性肿瘤细胞有直接的抗肿瘤作用外, 还具有杀伤邻近抗原阴性肿瘤细胞的能力, 这被称为旁观者效应或旁观者杀伤。这发生在 ADC 的细胞毒性药物从抗原阳性的肿瘤细胞内化和降解后释放时。旁观者效应取决于不同的因素, 包括细胞毒性药物的理化特性。影响旁观者杀伤的另一个重要因素是 ADC 与靶抗原结合后的内化以及接头的类型: 可裂解 vs 不可裂解。在具有不可降解连接链的 ADC 中, 溶酶体降解后连接链将保留在单克隆抗体上, 从而增强细胞毒性药物在肿瘤细胞中的滞留。因此, 它们不会引起旁观者效应。另一方面, 具有可裂解连接子的 ADCs 往往稳定性较差, 内化后释放出游离的细胞毒性药物, 可以同时杀死抗原阳性的肿瘤细胞和周围抗原阴性的肿瘤细胞[19] [27]。

4. 靶向 HER2 的 ADC 类药物在 NSCLC 中的应用研究

4.1. 恩美曲妥珠单抗(Trastuzumab Emtansine, T-DM1)

恩美曲妥珠单抗是第一个在 HER2 突变的 NSCLC 中显示出潜在临床获益的 ADC。T-DM1 是一种新型的 ADC, 由抗 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗与微管抑制剂 emtansine (DM1)通过不可剪切的连接子连接而成, DAR 为 3.5 [15] [29]。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。

在一项单中心的 II 期试验中, Li 等人共纳入 18 例 HER2 突变型转移性肺腺癌患者, 显示了较好的疗效。T-DM1 中位给药周期为 6 个周期, 均为 100 个周期。8 例患者获得部分缓解(PR), 客观缓解率(ORR) 为 44%。中位无进展生存期(PFS)为 5 个月。后来, Li 等纳入了更多的 HER2 扩增或突变的转移性 NSCLC 患者, 达到 49 例。本研究中 T-DM1 的 ORR 为 51%, 中位 PFS 为 5 个月。有趣的是, 在 HER2 状态下观察到一致的反应, ORR 分别为 55% (6/11), 50% (14/28)和 50% (5/10)在 HER2 扩增, 突变和共突变/扩增的患者中观察到。所有患者均能耐受治疗, 无 4 级或 5 级不良事件发生[15]。

在另一项研究中, 共有 22 例 HER2 突变型转移性肺腺癌患者纳入研究。A775_G776ins YVMA 是最常见的 HER2 exon-20 插入突变, 占 22 例患者的 19 例(86.4%)。ORR 为 38.1% (90%置信区间, 23.0e 55.9%), 疾病控制率为 52.4%。中位缓解期为 3.5 个月, 中位无进展生存期和中位总生存期分别为 2.8 个月和 8.1 个月。毒性反应轻微, 3 级不良事件发生率[30]。目前已有的研究进一步验证了 T-DM1 在 HER2 突变型 NSCLC 的疗效, 但对于 T-DM1 的安全性及联合治疗方案更深入地研究是有必要的。

4.2. 德曲妥珠单抗(Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd, DS-8201a)

T-DXd 是一种新型的 ADC, 作为新一代 HER2 靶向 ADC, 与 T-DM1 类似, 含有人源化的抗 HER2 IgG1 单克隆抗体, 由抗 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗与拓扑异构酶 I 抑制剂 deruxtecan 通过蛋白酶切割肽连接而成[31] [32]。

与 T-DM1 相比, 新型 HER2 靶向 ADC 德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)具有基于四肽的可剪切连接肽和新型拓扑异构酶 I 抑制剂载荷, 从而具有独特的药理学特征, 包括在循环中的稳定性改善, 更高的药物抗体比率和潜在的旁观者效应[31] [33]。

2019 年 12 月, T-DXd 被 FDA 批准用于治疗 HER2 阳性的不可切除或转移性乳腺癌患者。此外, 2021 年 1 月 FDA 批准 T-DXd 用于治疗 HER2 阳性的局部晚期或转移性乳腺癌。2022 年 8 月 9 日, T-DXd 获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的加速批准, 据我们所知, 它是第一个被批准用于 HER2 突变非小细胞肺癌(NSCLC)的药物[32] [34]。2023 年 2 月 24 日, T-DXd 在国内获批上市, 用于治疗既往接受过一种或一种以上抗 HER2 药物治疗的不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌患者。在 NSCLC 中,

T-DXd 的疗效似乎与 HER2 蛋白表达无关,但在 HER2 突变的患者中显示出更强的活性,这可能是由于优先的 HER2eADC 复合物内化或致癌驱动抑制[35]。

DESTINY-LUNG01 是一项多中心、开放标签的 2 期研究,评价德曲妥珠单抗在标准治疗后复发或难以标准治疗的 HER2 突变型非鳞非小细胞肺癌不可切除或转移性成年患者中的疗效和安全性。排除 6 个月内有严重肺部并发症、症状性 CHF、不稳定型心绞痛、心律失常、心肌梗死的患者。主要研究终点为基于 RECIST 标准的客观疗效评价。次要研究终点为缓解和疾病控制时间、无进展生存期和总生存期。91 例既往接受过治疗的 HER2 突变型转移性 NSCLC 患者接受 T-DXd 6.4 mg/kg, 每 3 周给药 1 次,结果客观缓解率(ORR)为 55%, mPFS 为 8.2 个月,总生存期(overall survival, OS)为 17.8 个月,但以 26%的药物相关性间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)为代价。在脑转移(n = 33)患者中也观察到了较好的疗效, mPFS 和 mOS 分别为 7.1 个月和 13.8 个月[36] [37]。

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, 152 例患者按 2:1 随机分配到 T-DXd 5.4 或 6.4 mg/kg, 每 3 周给药 1 次。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%)。两种剂量下的安全性是可以接受的;然而,在较低的剂量下观察到药物相关 TEAEs 和 ILD/肺炎的发生率较低。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[33]。

综上, T-DXd 在 HER2 突变的 NSCLC 中具有显著的前景,目前关于 T-DXd 在 HER2 阳性 NSCLC 的相关研究仍在进行中,正在进行的临床试验可能会进一步优化该药物的序贯治疗、可行的联合方案 and 对其耐药机制的了解。

4.3. SHR-A1811

SHR-A1811 是一种新的 ADC,是我国在 T-DXd 基础上自主研发的新一代 HER2 靶向 ADC,由人源化的 HER2 靶向单克隆抗体(曲妥珠单抗)与 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂(SHR169265)通过可裂解的四肽连接而成。在临床前研究中,与 T-DXd 相比,SHR-A1811 的有效载荷显示出更优异的膜通透性和细胞毒性。此外,SHR-A1811 的 DAR 降低至 6,这提供了强大的旁观者杀伤和抗肿瘤功效,同时可能改善安全性[38] [39]。

在一项 1/2 期研究,以评估 SHR-A1811 在 HER2 改变的(过表达、扩增或突变) NSCLC 患者中的安全性、耐受性、药代动力学和疗效。63 例患者中,24 例获得部分缓解(partial response, PR), ORR 为 38.1%, 33 例(52.4%)患者疾病稳定,疾病控制率(DCR)达到 90.5%。值得注意的是,与 4.8 mg/kg 相比,更高剂量的 SHR-A1811 (5.6 mg/kg)并没有改善肿瘤反应[38]。SHR-A1811 在治疗 HER2 突变的晚期 NSCLC 中显示出良好的安全性和有临床意义的疗效。

4.4. GQ1005

GQ1005 是一种新一代靶向 HER2 的 ADC,它由抗 HER2 单克隆抗体(人源化抗 HER2IgG1)通过可裂解的连接子与拓扑异构酶 I 抑制剂结合而成。该药物通过与肿瘤表面的 HER2 结合,一方面靶向抗体能够抑制肿瘤生长,另一方面可发挥抗体依赖的细胞毒副作用诱导肿瘤细胞杀伤。临床前研究显示,在多个肿瘤细胞系移植模型中, GQ1005 表现出与 T-DXd 相当的抗肿瘤活性,且未显示出明显的毒性,这表明其具有更高的治疗指数。2024-09 在 WCLC 年会上,熊安稳教授报告了 GQ1005 在首次人体研究(FIH)中,针对 HER2 表达或突变的晚期实体瘤患者的安全性和耐受性数据。该研究旨在评估 GQ1005 在 HER2 表达和 HER2 突变的晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征以及抗肿瘤活性。该临床研究

共纳入了近 190 例患者, 其中 50 例为晚期 NSCLC 患者, 中位年龄分别为 55 岁和 58 岁, 代表了人群的整体特征。在疗效方面, GQ1005 在全人群的客观缓解率达到 40.9%, 疾病控制率达到 83.8%。在晚期 NSCLC 患者中, 客观缓解率为 32.5%, 疾病控制率为 92.5%。在 NSCLC 人群中, 中位 PFS 达到 7.23 个月, 中位缓解持续时间达到 8.8 个月, 12 个月 OS 率达到 73.41%。 ≥ 3 级的治疗相关不良事件 (TRAE) 发生率仅为 14.0%, 血液学毒性相对较低。总体人群间质性肺病 (ILD) 发生率较低 (8.5%), 且多为 1~2 级, 可以通过规范治疗恢复至正常 [40]。综合上述数据, GQ1005 展示出良好的抗肿瘤活性及可控的安全性。

4.5. A166

A166 是由抗 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗 (trastuzumab) 与单甲基 aurstatin F 衍生物 duostatin-5 通过蛋白酶可裂解的 linker 连接而成的 ADC。目前, A166 在实体瘤中的首次人体试验正在进行中。35 例 HER2 阳性或扩增的转移性实体瘤患者接受了 A166 治疗。中期结果显示, ORR 为 26% (27 例可评价患者中 7 例获得 PR), 仅在 3.6 mg/kg 和 4.8 mg/kg 剂量下观察到反应 [41] [42]。总体而言, 该研究表明 A166 具有可控的毒性及良好的循环稳定性。

5. 结语与展望

ADC 作为新一代 HER2 靶向药物, 推动了癌症个体化治疗领域的新浪潮。但联合治疗模式的探索和 HER-2 阳性 NSCLC 脑转移人群的有效治疗策略有待更深入的基础和临床研究。目前, 抗 HER-2 突变靶向药物穿透血脑屏障能力较弱, 未来新药研发应更多关注其通过血脑屏障的能力。抗 HER-2 靶向治疗后的耐药机制及新一代高效低毒的抗 HER-2 靶向治疗药物也应该是未来肿瘤内科学者、药物合成专家的研究重点, 以期共同为 HER-2 突变型 NSCLC 患者的长期生存而努力。

参考文献

- [1] Howlader, N., Forjaz, G., Mooradian, M.J., Meza, R., Kong, C.Y., Cronin, K.A., *et al.* (2020) The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine*, **383**, 640-649. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916623>
- [2] Shaw, A.T., Ou, S.I., Bang, Y., Camidge, D.R., Solomon, B.J., Salgia, R., *et al.* (2014) Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1963-1971. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406766>
- [3] Planchard, D., Smit, E.F., Groen, H.J.M., Mazieres, J., Besse, B., Helland, Å., *et al.* (2017) Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Previously Untreated BRAF^{V600E}-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1307-1316. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30679-4)
- [4] Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D., Wu, Y., Nakagawa, K., Mekhail, T., *et al.* (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2167-2177. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408440>
- [5] Hotta, K., Aoe, K., Kozuki, T., Ohashi, K., Ninomiya, K., Ichihara, E., *et al.* (2018) A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.032>
- [6] Wang, Y., Zhang, S.J., Wu, F.Y., Zhao, J., Li, X.F., Zhao, C., *et al.* (2018) Outcomes of Pemetrexed-Based Chemotherapies in HER2-Mutant Lung Cancers. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 326. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4277-x>
- [7] Arcila, M.E., Chaft, J.E., Nafa, K., Roy-Chowdhuri, S., Lau, C., Zaidinski, M., *et al.* (2012) Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of ERBB2 (HER2) Tyrosine Kinase Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research*, **18**, 4910-4918. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-0912>
- [8] Cho, H.-S., Mason, K., Ramyar, K.X., Stanley, A.M., Gabelli, S.B., Denney, D.W., *et al.* (2003) Structure of the Extracellular Region of HER2 Alone and in Complex with the Herceptin Fab. *Nature*, **421**, 756-760. <https://doi.org/10.1038/nature01392>
- [9] Matsuoka, T. (2015) Recent Advances in the HER2 Targeted Therapy of Gastric Cancer. *World Journal of Clinical Cases*, **3**, 42-51. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.42>

- [10] Wang, X.H., Batty, K.M., Crowe, P.J., Goldstein, D. and Yang, J.-L. (2015) The Potential of PanHER Inhibition in Cancer. *Frontiers in Oncology*, **5**, Article 2. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00002>
- [11] Schlessinger, J. (2004) Common and Distinct Elements in Cellular Signaling via EGF and FGF Receptors. *Science*, **306**, 1506-1507. <https://doi.org/10.1126/science.1105396>
- [12] Milgram, B.C., Borrelli, D.R., Brooijmans, N., Henderson, J.A., Hilbert, B.J., Huff, M.R., *et al.* (2025) Discovery of STX-721, a Covalent, Potent, and Highly Mutant-Selective EGFR/HER2 Exon20 Insertion Inhibitor for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 2403-2421. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02377>
- [13] Rolfo, C. and Russo, A. (2020) HER2 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Herculean Effort to Hit the Target. *Cancer Discovery*, **10**, 643-645. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0225>
- [14] Cen, S., Liu, Z., Pan, H. and Han, W. (2021) Clinicopathologic Features and Treatment Advances in Cancers with HER2 Alterations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1876**, Article 188605. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188605>
- [15] Li, B.T., Shen, R., Buonocore, D., Olah, Z.T., Ni, A., Ginsberg, M.S., *et al.* (2018) Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2-Mutant Lung Cancers: Results from a Phase II Basket Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2532-2537. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.9777>
- [16] MERIC-Bernstam, F., Johnson, A.M., Dumbrava, E.E.I., Raghav, K., Balaji, K., Bhatt, M., *et al.* (2019) Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2033-2041. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2275>
- [17] Peters, S., Loi, S., André, F., Chandarlapaty, S., Felip, E., Finn, S.P., *et al.* (2024) Antibody-Drug Conjugates in Lung and Breast Cancer: Current Evidence and Future Directions—A Position Statement from the ETOP IBCSG Partners Foundation. *Annals of Oncology*, **35**, 607-629. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.002>
- [18] Passaro, A., Jänne, P.A. and Peters, S. (2023) Antibody-Drug Conjugates in Lung Cancer: Recent Advances and Implementing Strategies. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3747-3761. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00013>
- [19] Singh, A.P. and Shah, D.K. (2019) A “Dual” Cell-Level Systems PK-PD Model to Characterize the Bystander Effect of ADC. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **108**, 2465-2475. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.01.034>
- [20] 朱雪亚, 李泽运, 田鑫, 等. 单克隆抗体药物药代动力学特征、分析方法以及体内分析方法学研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(1): 113-120.
- [21] 郭建军, 王丽丽, 张琪, 等. 单克隆抗体药物的药代动力学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 172-176.
- [22] 高华晔, 李娴静, 钟书霖, 等. 单克隆抗体药物及抗体偶联药物的药代动力学研究进展[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(3): 212-215.
- [23] Kamath, A.V. and Iyer, S. (2014) Preclinical Pharmacokinetic Considerations for the Development of Antibody Drug Conjugates. *Pharmaceutical Research*, **32**, 3470-3479. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1584-z>
- [24] Sauerborn, M. and van Dongen, W. (2014) Practical Considerations for the Pharmacokinetic and Immunogenic Assessment of Antibody—Drug Conjugates. *BioDrugs*, **28**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s40259-014-0096-z>
- [25] Drago, J.Z., Modi, S. and Chandarlapaty, S. (2021) Unlocking the Potential of Antibody—Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 327-344. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00470-8>
- [26] Beck, A., Goetsch, L., Dumontet, C. and Corvaia, N. (2017) Strategies and Challenges for the Next Generation of Antibody—Drug Conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 315-337. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.268>
- [27] Fu, Z., Li, S., Han, S., Shi, C. and Zhang, Y. (2022) Antibody Drug Conjugate: The “Biological Missile” for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- [28] Lyon, R.P., Bovee, T.D., Doronina, S.O., Burke, P.J., Hunter, J.H., Neff-LaFord, H.D., *et al.* (2015) Reducing Hydrophobicity of Homogeneous Antibody—Drug Conjugates Improves Pharmacokinetics and Therapeutic Index. *Nature Biotechnology*, **33**, 733-735. <https://doi.org/10.1038/nbt.3212>
- [29] He, J., Yu, S., Yee, S., Kaur, S. and Xu, K. (2018) Characterization of *in Vivo* Biotransformations for Trastuzumab Emtansine by High-Resolution Accurate-Mass Mass Spectrometry. *mAbs*, **10**, 960-967. <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1494487>
- [30] Iwama, E., Zenke, Y., Sugawara, S., Daga, H., Morise, M., Yanagitani, N., *et al.* (2022) Trastuzumab Emtansine for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Positive for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Exon-20 Insertion Mutations. *European Journal of Cancer*, **162**, 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.021>
- [31] Ogita, Y., Hagihara, K., Oitate, M., Naito, H. and Agatsuma, T. (2016) 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. *Cancer Science*, **107**, 1039-1046. <https://doi.org/10.1111/cas.12966>

-
- [32] Son, J., Jang, J., Beyett, T.S., Eum, Y., Haikala, H.M., Verano, A., *et al.* (2022) A Novel HER2-Selective Kinase Inhibitor Is Effective in HER2 Mutant and Amplified Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **82**, 1633-1645. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-2693>
- [33] Goto, K., Goto, Y., Kubo, T., *et al.* (2023) Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results from the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4852-4863.
- [34] Keam, S.J. (2020) Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*, **80**, 501-508. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01281-4>
- [35] Li, B.T., Michelini, F., Misale, S., Cocco, E., Baldino, L., Cai, Y., *et al.* (2020) HER2—Mediated Internalization of Cytotoxic Agents in *ERBB2* Amplified or Mutant Lung Cancers. *Cancer Discovery*, **10**, 674-687. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0215>
- [36] Halani, V., Sharayah, A., Beck, B. and Patolia, S. (2024) “New Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer”—RET, HER2, and KRAS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **209**, 748-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1596rr>
- [37] Li, B.T., Smit, E.F., Goto, Y., Nakagawa, K., Udagawa, H., Mazières, J., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 241-251. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112431>
- [38] Li, Z., Song, Z., Hong, W., Yang, N., Wang, Y., Jian, H., *et al.* (2024) SHR-A1811 (Antibody-Drug Conjugate) in Advanced HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Open-Label, Phase 1/2 Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01897-y>
- [39] Yao, H., Yan, M., Tong, Z., Wu, X., Ryu, M., Park, J.J., *et al.* (2024) Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of SHR-A1811, a Human Epidermal Growth Factor Receptor 2—Directed Antibody-Drug Conjugate, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2—Expressing or Mutated Advanced Solid Tumors: A Global Phase I Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 3453-3465. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02044>
- [40] Zhou, C., Yang, B., Sun, Y., Zhuang, W., Wang, L., Deng, T., *et al.* (2024) OA16.04 Preliminary Results from a FIH Study of GQ1005, a Novel HER2—ADC, in Patients with Advanced HER2-Expressing Solid Tumors and HER2-Mutated NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, S46. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.081>
- [41] Yu, J., Fang, T., Yun, C., Liu, X. and Cai, X. (2022) Antibody-Drug Conjugates Targeting the Human Epidermal Growth Factor Receptor Family in Cancers. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 847835. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.847835>
- [42] Zhang, J., Liu, R., Gao, S., Li, W., Chen, Y., Meng, Y., *et al.* (2023) Phase I Study of A166, an Antibody—Drug Conjugate in Advanced HER2-Expressing Solid Tumours. *NPJ Breast Cancer*, **9**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00522-5>