



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.02
文章编号: 2095-1264(2025)04-0444-11

抗体偶联药物在乳腺癌精准治疗中的创新靶点 与多策略转化研究进展*

马艺文¹, 李晓睿¹, 姜 翠¹, 鄂 颖¹, 蒋 雷¹, 刘 军², 孙 涛¹

(¹大连理工大学附属肿瘤医院/中国医科大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院肿瘤内科, 辽宁 沈阳, 110042;
²沈阳市疾病预防控制中心, 辽宁 沈阳, 110623)

摘要: 抗体偶联药物(ADC)通过“靶向抗体-连接器-细胞毒载荷”三位一体的设计,实现了精准杀伤肿瘤细胞并降低全身毒性的目标,在乳腺癌治疗领域取得里程碑式突破。目前已有3种ADC被批准用于乳腺癌治疗,包括靶向人表皮生长因子受体2(HER2)的T-DM1和DS-8201a,以及靶向滋养层细胞表面抗原2(TROP2)的戈沙妥珠单抗(SG)。当前ADC研发主要聚焦于靶点多元化技术、双表位抗体工程化改造及双载荷递送技术。本文系统综述了新型ADC在乳腺癌精准治疗中的转化研究进展,旨在为新型ADC的临床应用提供指导。

关键词: 抗体偶联药物; 乳腺癌; 精准治疗; 创新靶点; 多策略转化

中图分类号: R737.9;R979.1 **文献标识码:** A

Advances in innovative targets and multi-strategy translational research of antibody-drug conjugates for precision therapy of breast cancer*

MA Yiwen¹, LI Xiaorui¹, JIANG Cui¹, E Ying¹, JIANG Lei¹, LIU Jun², SUN Tao¹

(¹Medical Oncology Department, Cancer Hospital of Dalian University of Technology / Cancer Hospital of China Medical University / Liaoning Cancer Hospital, Shenyang, 110042, Liaoning, China; ²Shenyang Center for Disease Control and Prevention, Shenyang, 110623, Liaoning, China)

Abstract: Antibody-drug conjugates (ADCs) represent a paradigm-shifting advancement in breast cancer therapy through their trinity design paradigm combining target-specific antibodies, chemical linkers, and cytotoxic payloads, enabling tumor-selective cytotoxicity while minimizing systemic toxicity. Currently, three ADCs have received regulatory approval for breast cancer treatment: trastuzumab emtansine (T-DM1) and trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), alongside sacituzumab govitecan (SG) directed against trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2). This review systematically examines emerging developments in ADC technology, including novel target diversification strategies, bispecific antibody engineering innovations, and dual-drug optimization methodologies. Through comprehensive analysis of translational research progress, we elucidate the evolving role of advanced ADCs in precision oncology and provide evidence-based guidance for their clinical implementation in breast cancer management.

Keywords: Antibody-drug conjugate; Breast cancer; Precision therapy; Innovative targets; Multi-strategy translation

*基金项目: 辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500058); 沈阳市科学技术计划公共卫生研发专项(22-321-31-04); 辽宁省肿瘤医院“肿瘤学+”项目(2024-ZLKF-04); 辽宁省博士启动联合基金项目(2023-BSBA-211)。

作者简介: 马艺文, 女, 博士研究生, 医师, 研究方向为乳腺癌精准治疗。

*通信作者: 孙涛, 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向为乳腺癌精准治疗。

0 前言

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,在中国也呈现出显著的疾病负担。2022 年,中国新发乳腺癌病例约 42 万例^[1]。根据激素受体(hormone receptor, HR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的表达差异,乳腺癌可分为 3 种主要分子亚型:即 HR 阳性/HER2 阴性型(HR+/HER2-, 占 60%~70%)、HER2 阳性型(占 15%~20%)和三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC, 占 10%~15%)。这些亚型在治疗策略与预后方面存在显著差异。针对 HR+/HER2-型患者,内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂已成为标准治疗方案,但部分患者因耐药导致复发风险升高。HER2 阳性型乳腺癌曾因侵袭性强、预后差的特点而备受关注,直至抗 HER2 靶向药物问世后,患者的生存结局才得以显著改善。然而, TNBC 因缺乏有效的治疗靶点,长期依赖化疗且易发生转移和复发,成为临床治疗的难点。因此,尽管乳腺癌治疗已取得重大进展,但仍需探索高效低毒的创新疗法,以克服当前治疗策略的局限性^[2]。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)的问世实现了靶向治疗与细胞毒性药物的创新融合,开启了肿瘤精准治疗的新时代。传统化疗因存在全身毒性且缺乏靶向性而备受诟病,单克隆抗体虽能实现特异性靶向递送,但其单药疗效往往有限,而 ADC 可通过化学连接子将靶向抗体与强效细胞毒性药物偶联,既能够实现对肿瘤细胞的特异性精准杀伤,又显著降低了对正常组织的损伤,因此被誉为“魔法子弹”。2013 年,首款针对 HER2 阳性乳腺癌的 ADC 恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)获批上市,显著改善了晚期 HER2 阳性乳腺癌患者的预后,成为抗 HER2 治疗的重要策略^[3]。此后,以德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, DS-8201a, T-DXd)为代表的第二代 ADC 进一步突破了传统靶向治疗的局限。其独特的旁观者效应可有效杀伤邻近的异质性肿瘤细胞,且在 HER2 低表达患者中展现出突破性疗效,显著拓宽了 HER2 靶向治疗的适用人群^[4]。对于 TNBC,靶向滋养层细胞表面抗原 2(trophoblast cell surface antigen 2, TROP2)的 ADC 戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)的获批,成功填补了该亚型靶向治疗的空白^[5]。

ADC 已彻底改变乳腺癌的治疗格局。当前,新型 ADC 的研发正蓬勃推进,包括新靶点抗体开发

(如 B7-H3、B7-H4、Nectin-4 和 HER3 等)、双特异性靶向策略探索和双载荷 ADC 研发等方向。这些创新策略有望显著提升疗效、优化安全性并拓展适应证。随着更多新型 ADC 进入临床试验阶段,乳腺癌的治疗正朝着高效低毒、精准可及的方向持续迈进。本文将重点聚焦乳腺癌领域 ADC 的作用机制,并系统梳理新型 ADC 的研发进展。

1 ADC 的作用机制

ADC 通过结合靶抗原、内化转运、接头酶切或降解及胞内有效载荷释放的级联反应实现精准靶向治疗。

1.1 靶向肿瘤相关抗原的抗体

靶向肿瘤相关抗原的抗体能够识别在肿瘤细胞中高表达而在非恶性细胞中低表达或不表达的抗原。在乳腺癌中,HER2 和 TROP2 是经典的 ADC 靶点。HER2 在约 20% 的乳腺癌患者中过表达,靶向 HER2 的 ADC 包括 T-DM1、DS-8201a 和维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)等。TROP2 在 TNBC 中高表达,以 TROP2 为靶点的 ADC 包括 SG、Dato-DXd (datopotamab deruxtecan) 和芦康沙妥珠单抗(sacituzumab tirumotecan, SKB264)等。ADC 中的抗体部分通过特异性结合肿瘤细胞表面受体实现靶向递送,通常还会经人源化改造,以降低免疫原性并延长半衰期^[6]。

1.2 连接子

ADC 的连接子直接影响细胞毒性有效载荷的释放效率与药物稳定性,在保障 ADC 的疗效和安全性中发挥关键作用。ADC 的连接子主要分为不可裂解和可裂解两种类型。不可裂解连接子(如 T-DM1 中使用的硫醚连接子),其降解依赖于抗体部分在溶酶体内的完全降解,因此疗效与靶抗原(如 HER2 和 TROP2)的表达水平和内吞效率密切相关。这类连接子通常具有更优的系统稳定性,脱靶毒性风险较低^[7]。可裂解连接子(如 DS-8201 和 Dato-DXd 中的四肽连接子、SG 中的 CL2A 连接子),可借助肿瘤微环境的特异性酶或低 pH 条件实现特异性裂解,并释放有效载荷,但也可能在循环系统中发生非特异性裂解,导致有效载荷过早释放,进而增加脱靶毒性的风险^[8-10]。

1.3 细胞毒性有效载荷

ADC 中的细胞毒性载荷大致可分为微管抑制剂与 DNA 损伤剂两类。微管抑制剂包括美登素衍生物(mertansine, DM1)、甲基澳瑞他汀 E(mono-

methyl auristatin E, MMAE)等,该类抑制剂可通过阻断微管聚合来抑制细胞分裂,对处于分裂期的肿瘤细胞具有杀伤作用^[11]。DNA 损伤剂则包括德卢替康(deruxtecan, DXd)、伊立替康活性代谢物(7-乙基-10-羟基喜树碱,7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin, SN-38)、拓扑异构酶 I 抑制剂 KL610023 等,该

类损伤剂通过破坏 DNA 结构实现细胞杀伤,且对静息期细胞同样具有杀伤效果^[12]。

2 靶向 HER2 和 TROP2 的 ADC

在乳腺癌中,靶向 HER2 和 TROP2 的 ADC 最为常见(表 1)。

表 1 乳腺癌中的 ADCs
 Tab. 1 ADCs in breast cancer

ADCs	靶点	阶段	主要临床试验	适应人群	主要不良反应
T-DM1	HER2	已上市	EMILIA、KATHERINE	HER2 阳性晚期乳腺癌(二线治疗),早期乳腺癌辅助治疗 ^[3, 13-14]	血小板减少症、天冬氨酸氨基转移酶水平升高
DS-8201a	HER2	已上市	DESTINY-Breast03、DESTINY-Breast04	HER2 阳性晚期乳腺癌(二线及以上治疗)、HER2 低表达晚期乳腺癌 ^[15]	肺炎、间质性肺病
RC48	HER2	II 期	C001 CANCER	HER2 阳性晚期乳腺癌、HER2 低表达晚期乳腺癌 ^[17]	中性粒细胞计数减少、 γ -谷氨酰转移酶水平升高
SYD985	HER2	III 期	TULIP	HER2 阳性晚期乳腺癌 ^[18]	结膜炎、角膜炎
BL-M07D1	HER2	III 期	NCT05461768	HER2 阳性晚期乳腺癌 ^[21]	血液学毒性
ARX788	HER2	III 期	ACE-Breast-02	HER2 阳性晚期乳腺癌 ^[20]	中性粒细胞减少症、白细胞减少症
A166	HER2	I 期	NCT05492465	HER2 阳性晚期乳腺癌 ^[63]	角膜上皮病、视力模糊
FS-1502	HER2	I 期	NCT03944499	HER2 阳性晚期乳腺癌 ^[64]	肺炎、眼毒性
SG	TROP2	已上市	ASCENT、TROPiCS-02	TNBC(二线及以上治疗)、HR+/HER2-乳腺癌(后线治疗) ^[22-23]	中性粒细胞减少症、腹泻
Dato-DXd	TROP2	已上市	TROPION-Breast01	HR+/HER2-晚期乳腺癌 ^[24]	恶心、口腔炎
SKB264	TROP2	已上市	OptiTROP-Breast01	晚期 TNBC ^[25]	血液学毒性
DS-7300	B7-H3	I/II 期	NCT06330064	B7-H4 高表达的 HER2 低表达晚期乳腺癌 ^[29]	疲劳、恶心
MGC018	B7-H3	I/II 期	NCT03729596	B7-H4 高表达晚期 TNBC ^[31]	贫血、中性粒细胞减少
AZD8205	B7-H4	I/II a 期	NCT05123482	B7-H4 高表达晚期乳腺癌 ^[32]	恶心、中性粒细胞减少症、贫血
SGN-B7H4V	B7-H4	I 期	NCT05194072	B7-H4 高表达晚期乳腺癌 ^[37]	中性粒细胞减少症、周围神经病变
HS-20089	B7-H4	I/II 期	NCT05263479	晚期 TNBC ^[33]	白细胞减少、中性粒细胞减少
EV	Nectin-4	II 期	NCT04225117	晚期 TNBC、HR+/HER2-晚期乳腺癌 ^[41]	中性粒细胞减少症、白细胞减少
HER3-DXd	HER3	I/II 期	NCT02980341	HR+/HER2-晚期乳腺癌、TNBC、HER2 阳性晚期乳腺癌 ^[43]	胃肠道毒性、血液学毒性
SGN-LIV1A	LIV-1	II 期	NCT03310957	晚期 TNBC ^[45]	临床数据尚未公布
BRY812	LIV-1	I 期	NCT06038058	晚期乳腺癌	临床数据尚未公布
ZW49	HER2 双表位	I 期	NCT03821233	HER2 阳性乳腺癌 ^[48]	角膜炎、脱发
JSKN003	HER2 双表位	III 期	NCT06079983	HER2 低表达晚期乳腺癌 ^[49]	腹泻、恶心
BL-B01D1	EGFR、HER3	III 期	NCT06343948、NCT06382142	晚期 TNBC、HR+/HER2-晚期乳腺癌 ^[50]	中性粒细胞减少症、贫血

续表 1

ADCs	靶点	阶段	主要临床试验	适应人群	主要不良反应
AZD9592	EGFR、c-Met	I 期	NCT05647122	晚期乳腺癌	临床数据尚未公布
JSKN021	EGFR、HER3	临床前	—	EGFR 和/或 HER3 高表达晚期实体瘤 ^[52]	临床前阶段
KH815	TROP2	I 期	NCT06885645	晚期乳腺癌 ^[53]	临床数据尚未公布
KHN922	HER3	临床前	—	HER3 表达实体瘤 ^[54]	临床前阶段
DXC018	HER2	临床前	—	HER2 表达实体瘤 ^[55]	临床前阶段
SBT6050	HER2	I / II b 期	NCT05091528	HER2 表达晚期实体瘤 ^[59]	寒战、腹泻
BT7480	Nectin-4	I 期	NCT05163041	Nectin-4 高表达晚期乳腺癌 ^[60]	临床数据尚未公布
NJH395	HER2	I 期	NCT03696771	HER2 阳性晚期实体瘤(非乳腺癌) ^[61]	临床数据尚未公布
XMT-2056	HER2	I 期	NCT05514717	HER2 阳性晚期实体瘤 ^[62]	临床数据尚未公布

2.1 靶向 HER2 的 ADC

目前已经上市的靶向 HER2 的 ADC 包括 T-DM1、DS-8201a 和 RC48。

2.1.1 T-DM1 基于 III 期临床试验 EMILIA 和 KATHERINE 的研究结果, T-DM1 已获批用于 HER2 阳性晚期乳腺癌的二线治疗, 以及接受过以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的辅助治疗。EMILIA 试验是一项对比 T-DM1 与卡培他滨联合拉帕替尼方案二线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的 III 期临床研究, 结果显示, T-DM1 组患者的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)显著优于联合化疗组(9.6 个月 vs. 6.4 个月), 中位总生存期(median overall survival, mOS)也较联合化疗组显著延长(29.9 个月 vs. 25.9 个月)^[3, 13]。KATHERINE 试验的初步结果表明, 在新辅助治疗后存在残留病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者中, 与曲妥珠单抗相比, T-DM1 辅助治疗可显著提高患者的 3 年无侵袭性疾病生存率(88.3% vs. 77.0%)^[14]。

2.1.2 DS-8201a 基于 DESTINY-Breast03 和 DESTINY-Breast04 两项关键研究结果, 新一代 ADC DS-8201a 已获批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 阳性乳腺癌成人患者, 以及既往在转移性疾病阶段接受过至少一种系统治疗的, 或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后 6 个月内复发的、不可切除或转移性 HER2 低表达乳腺癌成人患者。DESTINY-Breast03 研究将 DS-8201a 与 T-DM1 进行头对头比

较, 结果显示, DS-8201a 组患者的 mPFS 显著优于 T-DM1 组(29.0 个月 vs. 7.2 个月), mOS 亦显著延长(52.6 个月 vs. 42.7 个月)^[15]。随着随访时间延长, DS-8201a 持续展现出优于 T-DM1 的疗效, 且安全性可控。由于 DS-8201a 的细胞毒性载荷 DXd 具有较高的膜通透性, 使其具备强大的旁观者效应, 在 HER2 表达高度异质性的肿瘤中同样能够发挥抗肿瘤活性^[16]。因此, DESTINY-Breast04 研究纳入了既往接受过一线或二线化疗的 HER2 低表达乳腺癌患者, 研究发现, 与医生选择的化疗方案相比, DS-8201a 可显著改善患者的 mPFS(9.9 个月 vs. 5.1 个月)和 OS(23.4 个月 vs. 16.8 个月)^[4]。该研究直接推动 NCCN 临床实践指南将 HER2 低表达乳腺癌(IHC 1+/2+ 且 FISH-)确立为独立治疗亚型, 重塑了乳腺癌分子分型框架, 开启了 HER2 低表达乳腺癌早期治疗的新格局。

2.1.3 RC48 靶向 HER2 的 ADC RC48 同样具有旁观者效应。该药目前已在中国获批 HER2 阳性胃癌的适应证, 但尚未获批乳腺癌相关适应证。根据 I / II b 期 C001 CANCER(开放性、单臂设计)研究结果, RC48 治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 42.9%, mPFS 为 5.7 个月; 在 HER2 低表达乳腺癌患者中, ORR 为 33.3%, mPFS 为 5.1 个月^[17]。安全性分析显示其不良事件谱与既往研究一致, 未报告新的治疗相关不良事件。另一款靶向 HER2 的 ADC——trastuzumab duocarmazine (SYD985) 的 III 期 TULIP 研究已完成。该研究结果显示, SYD985 组 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的 mPFS 为 7.0 个月, 显著优于医生选择化疗组

的 4.9 个月^[18]。然而,SYD985 组眼毒性的发生率高达 78.1%,导致治疗中断率升高(SYD985 组 35.4% vs. 医生选择化疗组 5.8%),其长期安全性仍需进一步评估。ARX788 是无旁观者效应的新一代 ADC。在 III 期 ACE-Breast-02 研究中,ARX788 治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的 mPFS 达到 11.3 个月,显著优于拉帕替尼+卡培他滨方案组的 5.8 个月^[19-20]。我国自主研发的 ADC BL-M07D1 在 I 期临床研究中展现出潜在抗肿瘤活性:15 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的 ORR 为 60%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达 100%^[21]。目前,BL-M07D1 的 III 期临床试验正在评估其在 HER2 阳性乳腺癌术后辅助治疗中的疗效,结果尚未公布。其他靶向 HER2 的新一代 ADC,如 A166 (NCT05311397) 和 FS-1502 (NCT03944499)等,仍在陆续开展临床试验,早期临床数据显示出可管理的安全性特征、良好的药代动力学特性和抗肿瘤活性,或可为 HER2 阳性乳腺癌患者提供新的治疗选择。

2.2 靶向 TROP2 的 ADC

SG 是首个上市的靶向 TROP2 的 ADC,已获批用于 TNBC 的二线及以上治疗,以及既往接受过内分泌治疗且在转移性疾病阶段接受过至少 2 种系统治疗的不可切除局部晚期或转移性的 HR+/HER2-乳腺癌的治疗。SG 经典的 III 期临床试验 ASCENT 研究显示,在 TNBC 患者中,SG 组的 mPFS 较化疗组显著延长(4.8 个月 vs. 1.7 个月),mOS 亦显著改善(11.8 个月 vs. 6.9 个月),且 SG 安全性可控,治疗相关停药发生率≤5%,未出现治疗相关死亡^[22]。此外,III 期 TROPiCS-02 研究聚焦 HR+/HER2-乳腺癌,同样评估了 SG 与化疗的疗效差异,结果提示 SG 可显著改善经多线治疗的 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者的 mPFS(5.5 个月 vs. 4.0 个月)和 mOS(14.4 个月 vs. 11.2 个月)^[23]。ASCENT 系列的其他研究正在评估 SG 一线治疗及联合治疗方案的疗效,有望进一步拓展其适用人群。

2025 年 1 月,由阿斯利康研发的新一代 TROP2-ADC 药物 Dato-DXd 被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗既往接受过内分泌治疗和化疗的不可切除或转移性 HR+/HER2-乳腺癌成人患者。支持此次获批的 III 期 TROPION-Breast01 研究评估了 Dato-DXd 在 HR+/HER2-晚期乳腺癌后线治疗中的疗效,结果显示 Dato-DXd 组的 mPFS 显著优于化疗组(6.9

个月 vs. 4.9 个月),且≥3 级 TRAEs 发生率显著降低(20.8% vs. 44.7%)^[24]。目前,该研究的中期 OS 数据尚未成熟,但已呈现出获益趋势($HR=0.84, 95\% CI: 0.62\sim 1.14$)。

2024 年 11 月 27 日,我国首个靶向 TROP2 的 ADC SKB264 获国家药品监督管理局批准,用于治疗既往接受过至少 2 种系统治疗的不可切除的局部晚期或转移性 TNBC 成人患者。一项 III 期 Opti-TROP-Breast01 研究结果显示,SKB264 较化疗可显著延长患者的 mPFS(6.7 个月 vs. 2.5 个月),并提高 ORR(45.4% vs. 12.0%),但 mOS 尚未达到。SKB264 的安全性可控,最常见的 3 级或更高级别的不良反应是中粒细胞计数减少,SKB264 组的发生率为 34.6%,化疗组为 47.0%^[25]。该研究结果支持 SKB264 作为转移性 TNBC 经治患者的新治疗选择。

3 新型 ADC

目前,全球制药企业正在陆续开发新型 ADC,其创新机制多聚焦于靶点多元化和载荷多功能化(表 1)。

3.1 创新靶点

多项临床试验正探索 B7-H3、B7-H4、Nectin-4、HER3 及 LIV-1 等其他肿瘤相关表面抗原作为 ADC 治疗靶点的潜力,这些创新靶点 ADC 的开发旨在突破现有治疗格局,扩大适应证覆盖范围,尤其为对标准治疗耐药或难治性实体瘤患者提供新的治疗选择。

3.1.1 B7-H3 B7-H3(CD276)属于 B7 免疫检查点分子家族,在非小细胞肺癌、乳腺癌等多种实体瘤中呈特异性高表达,且与肿瘤免疫逃逸、侵袭性及不良预后相关^[26-27]。目前靶向 B7-H3 的 ADC 多处于早期研发阶段,尚无药物获批上市。DS-7300 是首个进入 III 期临床研究阶段的 B7-H3-ADC,该临床试验方案主要针对晚期食管鳞状细胞癌患者,尚未纳入乳腺癌患者。但 DS-7300 针对转移性实体瘤(含 HER2 低表达乳腺癌患者)的 I b/II 期临床研究(NCT06330064)正在招募中,目前尚未公布研究结果。临床前研究显示,DS-7300 在体外、患者来源的异种移植(patient-derived xenograft, PDX)小鼠及食蟹猴等模型中,对表达 B7-H3 的肿瘤具有有效的抗肿瘤活性,且具备可接受的药代动力学特征与耐受性^[28]。2023 年,ESMO 大会公布的 DS-7300 I/II 期研究(NCT04145622)更新数据显示,在 121 例

晚期实体瘤(无乳腺癌)患者中,约30%的患者达到客观缓解^[29]。其他靶向B7-H3的ADC(如MGC018)的临床前研究及实体瘤中I期剂量递增临床试验(NCT05293496)结果提示其具有良好的抗肿瘤活性与安全性^[30]。I/II期临床试验(NCT03729596)正探索MGC018在晚期实体瘤患者中的安全性、药代动力学、药效学及抗肿瘤活性。2021年,ASCO大会公布的I期剂量递增临床试验结果显示,MGC018在实体瘤治疗中初步展现出对黑色素瘤的抗肿瘤活性特征,其安全性处于临床可控范围内,但相关扩展性研究数据仍需后续报道^[31]。

3.1.2 B7-H4 B7-H4(VTCN1)与B7-H3同属B7免疫检查点分子家族,在乳腺癌、卵巢癌、肺癌等多种实体瘤中高表达,可通过抑制T细胞功能促进肿瘤免疫逃逸^[26, 32]。B7-H4因其高表达与不良预后相关,成为ADC研发的热门靶点之一。目前尚无靶向B7-H4的ADC获批上市。HS-20089是一款靶向B7-H4的ADC,已进入I期临床研究(NCT06336707)。2023年,ESMO大会公布了该药物治疗实体瘤的初期数据:在16例TNBC患者中,PR率为37.5%(NCT05263479)^[33]。2025年3月,HS-20089的III期临床试验已在卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌等其他实体瘤中展开,乳腺癌适应证仍需进一步探索。阿斯利康研发的AZD8205在临床前研究中显示出治疗B7-H4高表达肿瘤的潜力^[34]。其I/IIa期临床试验(NCT05123482)初步结果显示,在以 $\geq 1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量治疗的43例患者中,9例患有卵巢癌、乳腺癌或子宫内膜癌的患者确认部分缓解(20.9%),且安全性可控,最常见的不良反应是恶心(58.7%)、中性粒细胞减少症(56.5%)和贫血(50.0%),目前尚未公布进一步的研究数据^[35]。此外,SGN-B7H4V(NCT05194072)等其他靶向B7-H4的ADC在临床前模型中显示出抗肿瘤活性^[36],其I期研究初步结果显示,在25例接受SGN-B7H4V治疗的可评估乳腺癌患者中,7例获得客观缓解,且安全性良好^[37]。

3.1.3 Nectin-4 Nectin-4是一种细胞黏附分子,在人胚胎和胎盘组织中特异性富集,而在成人正常组织中表达水平显著下降^[38]。靶向Nectin-4的ADC enfortumab vedotin(EV)已获批用于治疗转移性尿路上皮癌^[39]。临床前研究显示,EV在表达Nectin-4的乳腺癌、膀胱癌、胰腺癌和肺癌异种移植模型中均可抑制肿瘤的生长,尤其在乳腺癌模型中

可诱导肿瘤消退^[40]。2024年,ASCO大会公布了II期EV-202研究(NCT04225117)的初步结果:在TNBC队列中,EV的ORR为8%,mPFS为3.5个月;在HR+/HER2-乳腺癌队列中,ORR为7%,mPFS为5.4个月^[41]。该结果表明,EV在乳腺癌中具有一定的抗肿瘤活性,且安全性总体可控,但仍需更大样本量的研究进一步验证其临床价值。

3.1.4 HER3 HER3与HER2同属于表皮生长因子受体家族。HER3虽缺乏激酶活性,但常与HER2等其他受体形成异二聚体,激活下游信号通路(如PI3K/AKT),进而促进肿瘤细胞增殖、转移及耐药。HER3过表达通常被认为与HER2阳性或HR+/HER2-亚型的耐药性相关,因此,HER3成为ADC开发的潜在靶点之一^[42]。靶向HER3的ADC HER3-DXd已进入I/II期临床试验,结果显示,其在转移性HR+/HER2-乳腺癌患者中的ORR为30.1%,mPFS为7.4个月;在TNBC患者中的ORR为22.6%,mPFS为5.5个月;在HER2阳性乳腺癌患者中的ORR为42.9%,mPFS为11.0个月;任何级别不良反应中最常见的为恶心(79.7%)、血小板计数减少(62.1%)、中性粒细胞计数减少(61.0%)^[43]。这些结果提示,HER3-DXd在既往接受过大量治疗的不同临床亚型乳腺癌患者中显示出可控的安全性和持久的疗效,但仍需进一步的循证依据评估其在表达HER3的转移性乳腺癌患者中的疗效。

3.1.5 LIV-1 LIV-1(SLC39A6)是一种锌转运蛋白,其表达水平与肿瘤的进展和转移相关。在HR+/HER2-乳腺癌中,LIV-1呈高表达状态,且与肿瘤转移风险和不良预后显著相关^[44]。由于LIV-1在肿瘤组织中特异性高表达,而在正常组织中低表达,这一特性使其成为ADC开发的潜在靶点。目前,全球尚无靶向LIV-1的ADC获批上市。临床前研究表明,靶向LIV-1的ADC SGN-LIV1A对表达LIV-1的肿瘤模型具有特异性抗肿瘤活性^[45]。针对TNBC的II期临床试验(NCT03310957)正在评估SGN-LIV1A的疗效,尚未公布研究结果。其他靶向LIV-1的ADC,如国产新药BRY812,目前已完成临床前研究,正在招募患者进入I期临床试验阶段(NCT06038058)。

3.2 双特异性ADC

双特异性ADC的设计策略主要包含两类:靶向同一抗原的不同表位,或同时靶向两个不同抗原。通过组合两种单克隆抗体或构建双特异性抗体,这

类 ADC 可形成具有空间协同效应的靶向结构。其双特异性结合特性不仅增强了抗原结合亲和力,还能通过交叉连接促进受体聚集,从而显著提升对肿瘤细胞的特异性识别率,尤其适用于靶抗原低表达的肿瘤微环境,可突破单一抗体的靶向局限性^[46]。在乳腺癌治疗领域,双靶向策略常聚焦于 HER2 与其他靶点(如 HER3、TROP2)的联合,或免疫检查点分子(如 PD-L1、B7-H3)的共靶向。如靶向 HER2 的 ECD4 和 ECD2 结构域双表位的 ADC ZW49,其双特异性双表位抗体较曲妥珠单抗具有更强的内化能力和抗肿瘤活性^[47]。2022 年,ESMO 大会公布了 ZW49 的 I 期临床试验(NCT03821233)数据:在 29 例接受 ZW49 治疗的患者中,ORR 为 28%,DCR 为 72%,其安全性可控,最常见的不良反应包括角膜炎(42%)、脱发(25%)和腹泻(21%)^[48]。而另一种靶向 HER2 双表位的 ADC JSKN003 在 I 期临床试验(NCT05494918)中展示出较好的疗效:总体 ORR 为 50.0%,DCR 为 90.6%;其中 HER2 低表达乳腺癌队列的 ORR 为 40.0%,HER2 高表达乳腺癌队列的 ORR 为 80.0%,且耐受性良好^[49]。目前,JSKN003 正在开展 III 期临床试验,以评估其对 HER2 低表达乳腺癌患者的疗效和安全性。此外,靶向 EGFR/HER3 的双抗 ADC BL-B01D1 已完成 I 期临床试验,初步结果显示:在 174 例可评价的 EGFR/HER3 表达阳性实体瘤患者中,ORR 约为 34%,mPFS 约为 6.9 个月,且安全性良好,最常见的不良反应是中性粒细胞减少症(47%)、贫血(39%)^[50]。目前,其 III 期临床试验正在入组患者,旨在评估该药在晚期 HR+/HER2-乳腺癌和 TNBC 患者中的疗效和安全性。其他在研的双特异性 ADC 如 AZD9592(靶向 EGFR/c-MET)正在进行 I 期临床试验(NCT05647122)。

3.3 双载荷 ADC

双载荷 ADC 通过连接两种不同作用机制的有效载荷,实现细胞毒性药物的协同增效,并能通过交叉抑制肿瘤信号通路,在体外研究中有效延缓肿瘤获得性耐药细胞克隆的形成,从而有效克服肿瘤耐药性^[51]。目前,乳腺癌领域尚无双载荷 ADC 进入临床试验阶段。全球首个靶向 EGFR/HER3 的双抗-双载荷 ADC JSKN021,由双特异性抗体与拓扑异构酶 I (topoisomerase I, TOPO1) 抑制剂及 MMAE 共同偶联而成。2025 年,美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)年会公布的临床前研究显示,JSKN021 能够在应对

肿瘤异质性的同时最大限度地降低“靶向脱瘤”毒性,具有增强的稳定性和更优的均一性,可能是一种极具转化价值的新型抗肿瘤治疗药物^[52]。

另一款靶向 TROP2 的双载荷 ADC KH815,同时荷载了 TOPO1 抑制剂与 RNA 聚合酶 II (Pol II) 抑制剂。临床前研究显示:该药物对不同 TROP2 表达水平的肿瘤细胞均具有纳摩尔级杀伤效力;在多个瘤种的细胞源性异种移植 (cell-derived xenograft, CDX) 和 PDX 模型中,表现出剂量依赖性肿瘤生长抑制;并且有可能克服对荷载 TOPO1 抑制剂的 ADC 的耐药性^[53]。

其他双载荷 ADC(如 KHN922 与 DXC018)正逐步进入研发阶段。其中,KHN922 同时携带 TOPO1 抑制剂与 Pol II 抑制剂,DXC018 则联合抗代谢物与 TOPO1 抑制剂^[54-55]。虽然双载荷 ADC 在克服肿瘤的异质性和抗耐药性方面显示出潜在优势,但也必须警惕其可能出现的加和或协同毒性。如双表位双抗 ADC MEDI4276 因安全性问题已被终止开发:尽管其临床前数据显示良好的抗肿瘤活性,但 I 期临床试验数据显示,最常见的 3/4 级药物相关不良事件为转氨酶升高(21.3%),且有 5 例患者因药物相关不良事件导致治疗中断^[56]。为优化治疗窗,研究者正开发多种正交偶联策略,以构建高均一性、明确药物抗体比的双载荷 ADC^[57]。这些策略可确保两种有效载荷的有效整合,优化协同作用,从而增强治疗效果并降低不良反应。

3.4 免疫刺激抗体偶联物 (immunostimulatory antibody conjugate, ISAC)

ISAC 与传统 ADC 不同,其有效载荷多为免疫刺激分子,如 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7)、TLR8、TLR9 激动剂或干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 激动剂等。ISAC 能够在直接杀伤肿瘤细胞的同时激活肿瘤微环境中的免疫应答,将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,且具备与其他免疫检查点药物联合使用的潜在可能性^[58]。目前,此类药物研发尚处于早期阶段,尚无针对乳腺癌的 ISAC 药物获批上市。SBT6050 是一种荷载 TLR8 激动剂的 ISAC 药物,其 I/II b 期临床试验(NCT05091528)中期数据显示,尽管 SBT6050 可成功诱导患者体内髓系细胞、NK 细胞和 T 细胞活化,但在 14 例可评估患者中,总 ORR 仅 7%,安全性尚可管理^[59]。在接受 SBT6050 剂量为 0.6 mg·kg⁻¹ 的患者中,最常见(>25%)的治疗相关不

良事件为寒战、腹泻、疲劳、低血压、注射部位反应、恶心、发热和呕吐。该研究结果表明, SBT6050 在耐受剂量下治疗效果欠佳, 研发难度较大。

BT7480 是一种荷载 CD137 激动剂的 ISAC 药物。临床前研究数据证实, 其可调控肿瘤免疫微环境的重编程, 诱导 T 细胞浸润增加, 且在体内模型中耐受性良好, 但其临床缓解数据尚未公布^[60]。荷载 TLR7 激动剂的 ISAC 药物 NJH395, 其临床前和 I 期临床研究结果显示, 以 HER2 为靶点的 NJH395 在 HER2 阳性非乳腺晚期恶性肿瘤患者中表现出了显著的抗肿瘤活性, 且可通过触发局部免疫应答, 导致肿瘤消退和免疫记忆, 在临床前研究中显示出调控细胞因子释放和增强免疫原性的潜力^[61]。XMT-2056 是另一款在研的靶向 HER2 的 ISAC (含 STING 激动剂载荷), 临床前研究结果显示, 其可诱导肿瘤消退^[62], 目前正处于多中心、开放设计的 I 期临床试验 (NCT05514717) 阶段。值得注意的是, 该 I 期临床试验因出现 1 例治疗相关的死亡事件被 FDA 暂停研究, 经方案修订后, 现已恢复剂量爬坡研究, 目前尚未公布有效性数据。从药物研发进程角度分析, ISAC 目前尚处于开发初始阶段。尽管该药物在理论层面具有明确的科学依据和良好的临床前数据, 但其临床试验 (尤其在剂量递增阶段) 显示毒性显著增强。这一毒性问题可能成为其临床转化的关键制约因素。

4 总结与展望

ADC 的问世是乳腺癌精准治疗领域的重大突破, 其凭借独特的靶向递送机制与高效细胞毒效应的协同作用, 重塑了不同分子亚型乳腺癌的临床治疗格局。然而, ADC 在全临床应用中仍面临多重亟待解决的问题: 一方面, ADC 的耐药机制复杂多样, 如靶抗原表达下调或呈高异质性分布、溶酶体降解通路异常及载荷药物外排泵功能亢进等, 均可能限制患者的长期获益; 另一方面, ADC 的安全性仍需进一步优化, 新型 ADC 的研发需审慎权衡增强旁观者效应与诱发脱靶毒性之间的利弊。当前, 针对新型靶点的 ADC 研发、双表位特异性 ADC 构建、双效细胞毒载荷 ADC 开发及免疫刺激型 ADC 设计等创新策略已进入临床前及临床研发阶段, 这些策略通过多靶点协同作用机制及载荷药物功能优化, 有望突破现有治疗的局限性, 为乳腺癌患者提供更多新的治疗选择。

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 Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] XIONG X, ZHENG L W, DING Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 49. DOI:10.1038/s41392-024-02108-4.
- [3] VERMA S, MILES D, GIANNI L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783–1791. DOI:10.1056/nejmoa1209124.
- [4] MODI S, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9–20. DOI:10.1056/nejmoa2203690.
- [5] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529–1541. DOI: 10.1056/nejmoa2028485.
- [6] KANG S, KIM S B. Toxicities and management strategies of emerging antibody-drug conjugates in breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359251324889. DOI: 10.1177/17588359251324889.
- [7] LEWIS PHILLIPS G D, LI G, DUGGER D L, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9280–9290. DOI:10.1158/0008-5472.can-08-1776.
- [8] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097–5108. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-15-2822.
- [9] OKAJIMA D, YASUDA S, MAEJIMA T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12): 2329–2340. DOI:10.1158/1535-7163.mct-21-0206.
- [10] TOLANEY S M, CARDILLO T M, CHOU C C, et al. The mode of action and clinical outcomes of sacituzumab govitecan in solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(8): 1390–1399. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-24-1525.
- [11] YIN W, XU T Q, DING H Z, et al. Comparison of HER2-targeted affibody conjugates loaded with auristatin- and maytansine-derived drugs [J]. *J Control Release*, 2023, 355: 515–527. DOI:10.1016/j.jconrel.2023.02.005.
- [12] BOCCI M, ZANA A, PRINCIPI L, et al. *In vivo* activation of FAP-cleavable small molecule-drug conjugates for the targeted delivery of camptothecins and tubulin poisons to the tumor microenvironment [J]. *J Control Release*, 2024, 367: 779–790. DOI:10.1016/j.jconrel.2024.02.014.
- [13] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 732–742. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- [14] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastu-

- zumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617-628. DOI: 10.1056/nejmoa1814017.
- [15] CORTÉS J, HURVITZ S A, IM S A, et al. Trastuzumab derux-tecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2208-2215. DOI:10.1038/s41591-024-03021-7.
- [16] 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 Sci*, 2016, 107(7): 1039-1046. DOI:10.1111/cas.12966.
- [17] WANG J, LIU Y, ZHANG Q, et al. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I / I b study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(7): 833-851. DOI:10.1002/cac2.12577.
- [18] TURNER N, SAURA C, AFTIMOS P, et al. Trastuzumab duocarmazine in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: an open-label, randomized, phase III trial (TULIP) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(5): 513-523. DOI:10.1200/jco.24.00529.
- [19] SKIDMORE L, SAKAMURI S, KNUDSEN N A, et al. ARX788, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate, demonstrates potent and selective activity in HER2-low and T-DM1-resistant breast and gastric cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(9): 1833-1843. DOI:10.1158/1535-7163.mct-19-1004.
- [20] HU X, ZHANG Q, WANG L, et al. ACE-breast-02: a randomized phase III trial of ARX788 versus lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 56. DOI:10.1038/s41392-025-02149-3.
- [21] SONG E, YAO H, WANG Y, et al. 685P BL-M07D1, a HER2 antibody-drug conjugate in subjects with locally advanced or metastatic HER2 expressing breast cancer and other solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S478-S479. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.1871.
- [22] BARDIA A, RUGO H S, TOLANEY S M, et al. Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1738-1744. DOI:10.1200/jco.23.01409.
- [23] RUGO H S, BARDIA A, MARMÉ F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1423-1433. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
- [24] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. Datopotamab derux-tecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01 [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 285-296. DOI:10.1200/jco.24.00920.
- [25] YIN Y, FAN Y, OUYANG Q, et al. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(6): 1969-1975. DOI:10.1038/s41591-025-03630-w.
- [26] LUO Y M, YUAN Y, LIU D, et al. Targeting novel immune checkpoints in the B7-H family: advancing cancer immunotherapy from bench to bedside [J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(6): 540-559. DOI:10.1016/j.trecan.2025.02.007.
- [27] KOUMPRENTZIOTIS I A, THEOCHAROPOULOS C, FOTEINOUD, et al. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of B7-H3 [J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(1): 54. DOI: 10.3390/vaccines12010054.
- [28] YAMATO M, HASEGAWA J, MAEJIMA T, et al. DS-7300a, a DNA topoisomerase I inhibitor, DXd-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3, exerts potent antitumor activities in preclinical models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(4): 635-646. DOI:10.1158/1535-7163.mct-21-0554.
- [29] PATEL M R, DOI T, KOYAMA T, et al. 690P Ifinatamab derux-tecan (I-DXd; DS-7300) in patients with advanced solid tumors: Updated clinical and biomarker results from a phase I / II study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S481-S482. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1876.
- [30] SCRIBNER J A, BROWN J G, SON T, et al. Preclinical development of MGC018, a duocarmycin-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3 for solid cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(11): 2235-2244. DOI:10.1158/1535-7163.mct-20-0116.
- [31] JANG S, POWDERLY J D, SPIRA A I, et al. Phase 1 dose escalation study of MGC018, an anti-B7-H3 antibody-drug conjugate (ADC), in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 2631. DOI:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.2631.
- [32] QI Y, HU L, JI C X, et al. B7-H4 reduces the infiltration of CD8⁺ T cells and induces their anti-tumor dysfunction in gliomas [J]. *Neoplasia*, 2024, 54: 101007. DOI: 10.1016/j.neo.2024.101007.
- [33] WU J, ZHANG J, LI H, et al. First-in-human/phase I trial of HS-20089, a B7-H4 ADC, in patients with advanced solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S336. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.558.
- [34] KINNEER K, WORTMANN P, COOPER Z A, et al. Design and preclinical evaluation of a novel B7-H4-directed antibody-drug conjugate, AZD8205, alone and in combination with the PARP1-selective inhibitor AZD5305 [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6): 1086-1101. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-22-2630.
- [35] MERIC-BERNSTAM F, NAITO Y, GAILLARD S, et al. Initial results from a first-in-human study of the B7-H4-directed antibody-drug conjugate (ADC) AZD8205 (puxitatumab samrotectan) in patients with advanced/metastatic solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S485-S486. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.673.
- [36] GRAY E, ULRICH M, EPP A, et al. SGN-B7H4V, an investigational vedotin ADC directed to the immune checkpoint ligand B7-H4, shows promising activity in preclinical models [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(10): e007572. DOI: 10.1136/jitc-2023-007572.

- [37] PEREZ C A, HENRY J T, LAKHANI N, et al. 660MO First-in-human study of SGN-B7H4V, a B7-H4-directed vedotin ADC, in patients with advanced solid tumors: Preliminary results of a phase I study (SGNB7H4V-001) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S464-S465. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.1846.
- [38] KHOSRAVANI M J, MIRZAEI Y, MER A H, et al. Nectin-4-directed antibody-drug conjugates (ADCs): spotlight on pre-clinical and clinical evidence [J]. *Life Sci*, 2024, 352: 122910. DOI:10.1016/j.lfs.2024.122910.
- [39] POWLES T, VALDERRAMA B P, GUPTA S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(10): 875-888. DOI: 10.1056/nejmoa2312117.
- [40] CHALLITA-EID P M, SATPAYEV D, YANG P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 3003-3013. DOI:10.1158/0008-5472.can-15-1313.
- [41] GIORDANO A, AWAN AALI ALI, YANG BRUCE J, et al. Enfortumab vedotin (EV) in triple-negative breast cancer (TNBC) and HR+/HER2- breast cancer (BC) cohorts of EV-202 [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 1005. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.1005.
- [42] PAPA F, GRINDA T, RASSY E, et al. Long road towards effective HER3 targeting in breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 129: 102786. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102786.
- [43] KROP I E, MASUDA N, MUKOHARA T, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd), a human epidermal growth factor receptor 3-directed antibody-drug conjugate, in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 3-expressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase I/II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36): 5550-5560. DOI:10.1200/jco.23.00882.
- [44] TAYLOR K M. The LIV-1 subfamily of zinc transporters: from origins to present day discoveries [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1255. DOI:10.3390/ijms24021255.
- [45] SUSSMAN D, SMITH L M, ANDERSON M E, et al. SGN-LIV1A: a novel antibody-drug conjugate targeting LIV-1 for the treatment of metastatic breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 2991-3000. DOI:10.1158/1535-7163.mct-13-0896.
- [46] GU Y, WANG Z, WANG Y. Bispecific antibody drug conjugates: making 1+1>2 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 1965-1986. DOI:10.1016/j.apsb.2024.01.009.
- [47] WEISSER N E, SANCHES M, ESCOBAR-CABRERA E, et al. An anti-HER2 biparatopic antibody that induces unique HER2 clustering and complement-dependent cytotoxicity [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1394. DOI: 10.1038/s41467-023-37029-3.
- [48] JHAVERI K, HAN H, DOTAN E, et al. Preliminary results from a phase I study using the bispecific, human epidermal growth factor 2 (HER2)-targeting antibody-drug conjugate (ADC) zanidatamab zovodotin (ZW49) in solid cancers [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S749-S750. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.589.
- [49] BEECROFT C, GAO B, PARK J, et al. Abstract CT179: safety and efficacy of JSKN003 in patients with advanced/metastatic solid tumors: a first-in-human, dose-escalation, multicenter, open-label, phase I study [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(7_Supplement): CT179. DOI:10.1158/1538-7445.am2024-ct179.
- [50] MA Y X, HUANG Y, ZHAO Y 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]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(7): 901-911. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00159-1.
- [51] TAO J J, GU Y L, ZHOU W, et al. Dual-payload antibody-drug conjugates: Taking a dual shot [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 281: 116995. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116995.
- [52] XU T, LI F, LAI Z L, et al. JSKN021, an innovative site-specific dual-payload bispecific antibody drug conjugate targeting EGFR and HER3 exhibits potent preclinical activities [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8_Supplement_1): 5451. DOI:10.1158/1538-7445.am2025-5451.
- [53] ZHAO Y H, REN P F, GUAN M L, et al. KH815, a novel dual-payload TROP2-directed antibody-drug conjugate, shows potent antitumor efficacy in pre-clinical tumor model [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8_Supplement_1): 1585. DOI: 10.1158/1538-7445.am2025-1585.
- [54] ZHAO Y H, REN P F, GUAN M L, et al. A novel dual-payload HER3-directed antibody-drug conjugate, shows potent antitumor efficacy in HER3-low *in vivo* tumor models [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8_Supplement_1): 1587. DOI: 10.1158/1538-7445.am2025-1587.
- [55] GUO H H, DU Y, HUANG Y Y, et al. DXC018: a novel HER2 dual-payload bispecific ADC with promising potential for gastrointestinal cancers and other solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8_Supplement_1): 2872. DOI: 10.1158/1538-7445.am2025-2872.
- [56] PEGRAM M D, HAMILTON E P, TAN A R, et al. First-in-human, phase I dose-escalation study of biparatopic anti-HER2 antibody-drug conjugate MEDI4276 in patients with HER2-positive advanced breast or gastric cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(8): 1442-1453. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-20-0014.
- [57] LEVENGOOD M R, ZHANG X, HUNTER J H, et al. Orthogonal cysteine protection enables homogeneous multi-drug antibody-drug conjugates [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(3): 733-737. DOI:10.1002/anie.201608292.
- [58] FU C, TONG W W, YU L F, et al. When will the immune-stimulating antibody conjugates (ISACs) be transferred from bench to bedside? [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107160. DOI:10.1016/j.phrs.2024.107160.
- [59] KLEMPNER S J, BEERAM M, CHAN A, et al. Interim results of a phase I / I b study of SBT6050 monotherapy and pembrolizumab combination in patients with advanced HER2-expressing or amplified solid tumors [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32: S450.
- [60] HUROV K, LAHDENRANTA J, UPADHYAYA P, et al. BT7480, a novel fully synthetic *Bicycle* tumor-targeted immune cell agonistTM (*Bicycle* TICATM) induces tumor localized CD137 agonism [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e002883. DOI:10.1136/jitc-2021-002883.
- [61] JANKU F, HAN S W, DOI T, et al. Preclinical characteriza-

- tion and phase I study of an anti-HER2-TLR7 immune-stimulator antibody conjugate in patients with HER2+ malignancies [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(12): 1441-1461. DOI:10.1158/2326-6066.cir-21-0722.
- [62] BUKHALID R A, DUVALL J R, LANCASTER K, et al. XMT-2056, a HER2-directed STING agonist antibody-drug conjugate, induces innate antitumor immune responses by acting on cancer cells and tumor-resident immune cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(9): 1766-1782. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-24-2449.
- [63] ZHANG J, LIU R, GAO S, et al. Phase I study of A166, an antibody-drug conjugate in advanced HER2-expressing solid tumours [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1): 28. DOI:10.1038/s41523-023-00522-5.
- [64] LI Q, CHENG Y, TONG Z, et al. HER2-targeting antibody drug conjugate FS-1502 in HER2-expressing metastatic breast cancer: a phase 1a/1b trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5158. DOI:10.1038/s41467-024-48798-w.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 马艺文, 李晓睿, 姜翠, 等. 抗体偶联药物在乳腺癌精准治疗中的创新靶点与多策略转化研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(4): 444-454. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.02.

Cite this article as: MA Yiwu, LI Xiaorui, JIANG Cui, et al. Advances in innovative targets and multi-strategy translational research of antibody-drug conjugates for precision therapy of breast cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 444-454. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.02.