

肺癌精準治療新利器～ 抗體藥物複合體 (ADC)

◎林口長庚肺腫瘤及內視鏡科主治醫師 徐稟智

封面故事



現職 | 林口長庚肺腫瘤暨內視鏡科副
教授級主治醫師
專長 | 胸腔腫瘤診治、肺部疾病、
呼吸重症醫學

肺癌治療面臨著諸多挑戰和限制，儘管現有治療方式包括化療、標靶藥物和免疫療法等取得了一定進展，並且延長整體肺癌病人存活，但在追求長期存活的前提下，現有治療仍然有其局限性和不足之處。化療是最傳統的肺癌治療方式，但其伴隨著較明顯的副作用，接受化學治療的患者身體常常要承受較大的負擔。除此之外，部分患者對化療

可能出現抗藥性，限制了其長期療效。標靶藥物的使用是一個有前景的領域，尤其是對於特定基因變異的肺癌患者。然而，這些標靶治療藥物只對帶有對應特定促癌基因突變的患者有效，對於其他沒有帶特定促癌基因突變肺癌病人治療效果往往不佳。免疫療法近年來在肺癌治療中備受矚目，特別是針對PD-1和PD-L1這類免疫檢查點抑制劑的發展，雖然在某些患者中顯示出了卓越的效果，但是仍然有部分患者無法在使用免疫檢查點抑制劑的免疫療法得到抗癌療效。

因此，現有的肺癌治療需要更有效、更精準的治療方式，其中抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC) 就是未來癌症治療藥物發展的一個新方向。ADC由三個不同元件組成，

形成一種能夠精準攻擊腫瘤細胞的治療複合藥物。該系統可被比作「生物導彈」。首先，抗體在 ADC 中擔任重要角色，作為導航系統其具有高度特異性，能夠辨識並鎖定在腫瘤細胞表面的特定抗原。這種抗體的選擇性結合使得 ADC 能夠巧妙地將毒殺藥物（彈頭）運送至腫瘤細胞附近，進而有效地對腫瘤進行治療，同時最大程度地減少對正常組織的傷害。這種精準度和效果對於那些治療選擇有限、耐藥性高的患者尤其重要，因此 ADC 的開發為肺癌治療開闢了一條新的途徑，有望改善患者的治療效果和生品質。

ADC 的五大核心結構（標靶、抗體、毒素、連接子和偶聯方式）是實現其靶向性和治療效果的重要組成部分，每個結構要素在 ADC 的開發和效果中都起著關鍵作用。

一、標靶

ADC 靶點應具有組織特異性，即在腫瘤組織細胞上特異性高表達，而在正常組織上不表達或者表達很低，以減少脫靶毒性的發生。靶抗原不易從腫瘤組織

脫落，以避免進入循環系統，這可以有效降低藥物在體內循環系統中的結合，從而保持其在靶部位的高濃度，有利於提高藥物的療效和安全性。靶抗原與 ADC 結合後能通過受體介導的內化途徑被高效內化，而在內化過程中不會改變其構型。這種內化能力保證了 ADC 能夠進入細胞內部並釋放毒素，最大限度地發揮治療效果。

二、抗體

抗體扮演定位與攜帶毒素的角色，必須具備高度特定靶點、高親和力、低免疫原性、高內吸收性以及長半衰期等特徵。

三、毒素

毒素特性直接影響其對標的腫瘤細胞的毒殺傷能力，通常擁有以下特徵：（1）明確的作用機制且不易在細胞質內降解，理想的毒素分子靶點主要位於細胞核內，因此釋放後不應在細胞質內環境中降解；（2）毒素需具有足夠高的細胞毒性，即使在腫瘤組織中濃度很低，也能高效殺死腫瘤細胞；（3）藥物結構可進行修改，以便與抗體結合；（4）半衰期較短，減少循環中從 ADC 意外

脫落所引起的毒性副作用；（5）疏水性強、具有透膜性，這種特性的毒素在胞內釋放後能穿越細胞膜，產生旁觀者效應，殺傷周圍抗原低表達的腫瘤細胞。

四、連接子

連接子需要滿足 4 個基本特性：（1）在血液循環中保持高度穩定性，減少意外斷裂產生的毒性副作用；（2）在靶區域特異性裂解，有效釋放毒素；（3）具有高親水性，減少 ADC 在血液中因聚集而被清除，增加對疏水性毒素的兼容性；（4）具有對 ADC 抗體和毒素的定點連接能力。

五、偶聯方式

偶聯方式會影響毒素連接到抗體上的數量，常以藥物 / 抗體偶聯比（drug-to-antibody ratio, DAR）評估。偶聯技術分為隨機偶聯和定點偶聯。隨機偶聯選擇性較差，導致 DAR 分佈範圍廣泛隨機，影響均一性。

目前可用的 ADC 藥物應用於肺癌治療，HER2 基因突變的非小細胞肺癌在年輕和女性患者中常見，治療選擇有限，

通常預後不佳，Enhertu® (優赫得®, trastuzumab deruxtecan) 是一種有特定性針對 HER2 基因突變的 ADC。臨床試驗已經顯示 Enhertu 對於帶 HER2 基因突變轉移乳腺癌和非小細胞肺癌有不錯的療效，因此 Enhertu 是首個被批准用於 HER2 突變非小細胞肺癌的 ADC 藥品。目前尚有其他多個 ADC 在晚期肺癌進行臨床試驗，初步看起來都有不錯的療效，可期待在未來陸續被批准於治療晚期非小細胞肺癌。

ADC 的發展對對抗肺癌治療是一大進步，其突破性治療潛力將促進對腫瘤更精準和有效的治療。ADC 技術的不斷進步也將影響藥物研發的方向，鼓勵更多創新的治療方式和藥物的開發。☞

