

新一代抗體藥物複合體(ADC) 在實體腫瘤治療的進展

台北榮民總醫院外科部 曾令民

前言

隨著醫療科技的進步，癌症治療從早期的化療發展至今，已涵蓋賀爾蒙治療、標靶療法與免疫療法，大幅提升病人的療效與存活率。而新一代抗體藥物複合體(Antibody-Drug Conjugates, ADCs)更進一步突破傳統治療限制，在癌症治療領域取得重大進展，精準攻擊癌細胞，降低副作用，為癌症病患帶來更多希望與治癒的可能。

抗體藥物複合體(ADC)作為一種標靶治療策略，ADC透過單株抗體(monoclonal antibody, mAb)攜帶細胞毒性藥物(payload)並選擇性地針對腫瘤細胞，提高治療效果的同時降低對正常細胞的傷害。隨著藥物設計的進步，新的ADC技術正在改變實體腫瘤(solid tumor)治療的現況，並為過去難以治療的癌症帶來新希望。

本文將探討新一代ADC的技術創新、臨床試驗成果，以及其在多種實體腫瘤（如乳腺癌、非小細胞肺癌、泌尿上皮癌及消化道癌症）中的應用與未來發展方向。

ADC的基本組成與作用機制

傳統ADC由三個關鍵組成部分構成：

1. 單株抗體(Antibody)：選擇性標的腫瘤相關抗原，如HER2、TROP-2、Nectin-4等。
2. 連接子(Linker)：將細胞毒性藥物與抗體連結，確保在循環系統中的穩定性，並於腫瘤內部特異性釋放。
3. 細胞毒性藥物(Payload)：常見的細胞毒素

包括微管抑制劑（如MMAE, MMAF）或拓撲異構酶抑制劑（如DXd, SN-38）。

ADC的作用機制如下：

1. 標靶特異性抗原：ADC藉由抗體與腫瘤細胞表面的標的抗原結合。
2. 內化與溶酶體降解：結合後的ADC被內吞進入腫瘤細胞，並經溶酶體降解釋放細胞毒素。
3. 細胞毒性作用：釋放的藥物干擾細胞分裂或DNA修復，導致腫瘤細胞死亡。
4. 旁觀者效應(Bystander Effect)：釋放的細胞毒素可滲透至鄰近腫瘤細胞，包括抗原表達低或異質性高的細胞，提高殺傷範圍與治療效果，克服傳統ADC僅作用於高抗原表達細胞的限制。

新一代ADC的技術創新

相較於早期ADC，新一代ADC在以下幾方面取得突破：

1. 抗體的選擇與工程改造

新一代ADC使用更高親和力與特異性的抗體，例如人源化抗體或單域抗體，以提高腫瘤標的性並減少脫靶毒性。此外，抗體的Fc段可經過修飾，以減少非特異性Fc受體結合，降低免疫相關副作用。

2. 更穩定且可控的連接子

傳統ADC面臨連接子過早釋放藥物的問題，新一代ADC採用更穩定且可控的連接子設計，如Cleavable linkers（如Cathepsin B-sensitive linker）或Non-cleavable linkers，

提高藥物在血液循環中的穩定性並精準釋放。

3. 高效能的細胞毒素

新一代ADC選用更有效的細胞毒素，如Top1抑制劑(ex: DXd, SN-38)，較傳統微管抑制劑(MMAE)具更強的抗腫瘤活性，並能引發旁觀者效應，提高治療範圍。

4. 進階的DAR(Drug-to-Antibody Ratio)調控技術

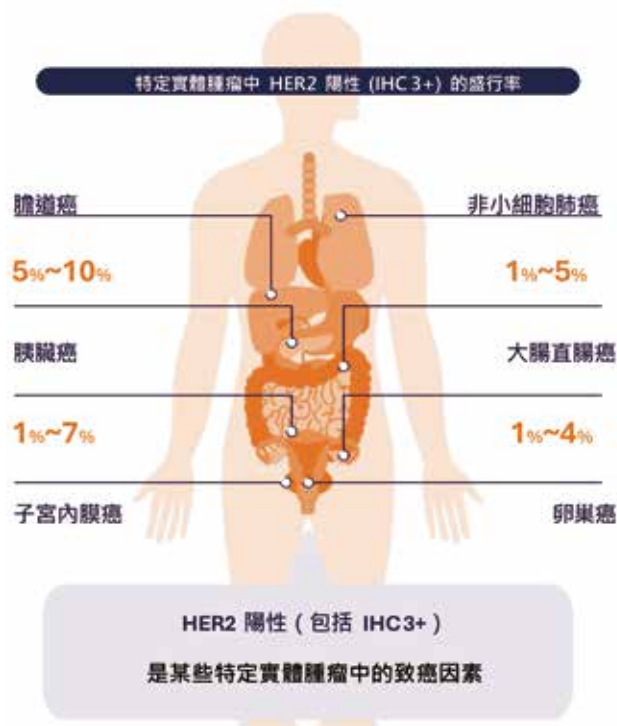
藥物與抗體的比例(DAR)對ADC療效影響重大。新技術如均質ADC(Homogeneous ADC)可精準控制DAR，提高治療效果並減少毒性。例如，Enhertu(T-DXd)擁有較高DAR（約8），與傳統T-DM1（DAR約3-4）相比顯示更高的治療效能。

新一代ADC在實體腫瘤的應用

1. 乳腺癌(Breast Cancer)

隨著抗體藥物複合體(ADC)的發展，乳癌治療迎來重大突破。ENHERTU®(Trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在HER2陽性轉移性乳癌的第二線治療中展現卓越成效，mPFS高達29個月，mOS達52個月，已證明在轉移性乳癌患者中優於T-DM1。此外，其「旁觀者效應」更使其可作用於HER2低表達(HER2-low)患者，根據DESTINY-Breast 04研究結果，ER、PR陰性且HER2-low患者接受治療後的mOS達18.2個月，為標準治療(TPC)的兩倍以上，因此擴大適應症範圍，並已納入多項國際治療準則（如NCCN）。

值得關注的是，ENHERTU®於2025年2



月1日正式獲得台灣健保給付，適用於HER2過度表現（IHC3+或FISH+）之轉移性乳癌患者作為二線治療，或HER2弱陽性（IHC 1+或IHC2+/ISH-）且ER、PR皆陰性的無法切除局部晚期或轉移性乳癌病人，預計每年可幫助超過千名乳癌患者。

此外，Sacituzumab govitecan(SG, Trodelvy)針對TROP-2的ADC藥物，在轉移性三陰性乳癌(TNBC)治療中也展現良好療效，並已於2024年納入台灣健保給付，為TNBC患者提供更多治療選擇。

2. 非小細胞肺癌(NSCLC)

一般大眾對HER2突變的印象多與乳癌相關，而肺腺癌的HER2基因突變佔比約為3%至

6%，且多為女性、非吸菸者，不容忽視。因為HER2基因突變與癌細胞的惡性度有關，具有HER2基因突變的腫瘤較容易轉移，且對化學治療和免疫治療的反應較差，也較容易復發。新一代ADC也運用在具有HER2基因突變的非小細胞肺癌，根據DESTINY-Lung02臨床試驗結果，ENHERTU®(Trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在HER2基因突變的NSCLC患者中展現卓越療效，50%患者達到客觀緩解(ORR)，無疾病惡化存活期(mPFS)達10個月。目前ENHERTU®(trastuzumab deruxtecan)在台灣已取得HER2基因突變的非小細胞肺癌適應症。

3. 泌尿上皮癌(Urothelial Carcinoma)

Enfortumab vedotin(EV, Padcev)針對Nectin-4，已在2024年納入台灣健保給付用於局部晚期或轉移性尿路上皮癌(mUC)，在鉑類與PD-1/L1治療失敗的患者中展現顯著療效。

4. 其他特定實體腫瘤

HER2 陽性也可於多種轉移性實體腫瘤中檢測發現，特定實體腫瘤中HER2 陽性(IHC 3+)的盛行率如下：

ENHERTU®已獲核准用於HER2陽性(IHC 3+)的無法切除或轉移性實體腫瘤，適用於曾接受全身性治療且無其他適當替代治療選項的成人患者。台灣於2024年正式核准此適應症，試驗數據顯示，ENHERTU®在不同癌別中展現強勁療效，針對接受過兩線以上治療的患者，腫瘤反應率(ORR)高達50%，一年存活率超過50%，顯示其在多種實體腫瘤中皆具顯著治療潛力。

新一代ADC的臨床挑戰與未來展望

1. 主要挑戰

耐藥性問題：部分患者仍可能對ADC產生耐藥，機制包括抗原表達下降、藥物外排蛋白（如MDR1）增加等。

毒性管理：ADC常見副作用如間質性肺病（ILD, T-DXd常見）及皮膚毒性（EV常見），仍需持續改進劑量調控與患者監測策略。

生物標誌物的選擇：如何精確挑選適合ADC治療的患者仍是臨床挑戰，未來需進一步開發高效生物標誌物來指導治療。

2. 未來發展

雙特異性ADC(Bispecific ADC)：同時靶向兩種抗原，如HER2/TROP-2，提高腫瘤選擇性並減少耐藥風險。

免疫結合ADC(Immune-enhancing ADC)：結合免疫調節機制，如刺激免疫細胞活化，提高腫瘤殺傷能力。

ADC聯合治療：與免疫檢查點抑制劑（PD-1/L1抑制劑）、PARP抑制劑或放射治療結合，可能產生更強的治療效果。

結論

新一代ADC技術的進步正在重新定義實體腫瘤的治療模式，尤其在乳癌、肺癌及泌尿上皮癌中已展現卓越的臨床療效。隨著藥物設計的進一步優化，ADC將持續擴展適應症，並與其他腫瘤治療策略結合，提高治療成功率。未來，臨床醫師需持續關注ADC的最新發展，以更精準的方式為患者提供最佳治療選擇。🌟