ADC类药物治疗乳腺癌疗效与安全性的Meta分析Δ

徐吟雪*，张　蕾，乔熙雯，沈晓岚，沈　倩，张学会#（南京医科大学附属江苏盛泽医院药学部，江苏 苏州 215228）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）20-2540-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.17

摘　要　目的　评价抗体药物偶联物（ADC）类药物治疗乳腺癌的疗效和安全性，为临床用药提供循证依据。**方法**　计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science，收集恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗和戈沙妥珠单抗（试验组）对比化疗药物或其他抗肿瘤药物（对照组）的随机对照试验（RCT），检索时限为建库起至2023年4月。筛选文献，提取资料并评价文献质量后，采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。**结果**　共纳入8项RCT，共计5 577例患者。Meta分析结果显示，试验组患者的无进展生存期（PFS）[HR＝0.76，95%CI（0.69，0.83），$P<0.000\ 01$]、总生存期（OS）[HR＝0.87，95%CI（0.81，0.93），$P<0.000\ 1$]、临床获益率（CBR）[OR＝2.70，95%CI（1.15，6.33），$P=0.02$]均显著长于/高于对照组；两组患者的客观缓解率（ORR）比较，差异无统计学意义[OR＝2.34，95%CI（0.59，9.33），$P=0.23$]。亚组分析结果显示，试验组人表皮生长因子受体-2（HER2）阳性、HER2阴性患者的PFS以及HER2阳性患者的OS均显著高于对照组（$P<0.05$）。试验组患者的贫血、天冬氨酸转氨酶升高发生率均显著高于对照组（$P<0.05$）。敏感性分析结果显示，以PFS、OS、ORR为指标时，所得结果较稳健；以CBR为指标时，所得结果缺乏稳健性。**结论**　ADC类药物用于乳腺癌的疗效显著，但会增加贫血和天冬氨酸转氨酶升高的发生风险。

关键词　抗体药物偶联物；恩美曲妥珠单抗；德曲妥珠单抗；戈沙妥珠单抗；乳腺癌；疗效；安全性

Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in the treatment of breast cancer：a meta-analysis

XU Yinxue，ZHANG Lei，QIAO Xiwen，SHEN Xiaolan，SHEN Qian，ZHANG Xuehui（Dept. of Pharmacy，the Affiliated Jiangsu Shengze Hospital of Nanjing Medical University，Jiangsu Suzhou 215228，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of antibody-drug conjugates（ADC）in the treatment of breast cancer，so as to provide an evidence-based reference for clinical medication. **METHODS** Retrieved from CNKI，Wanfang database，VIP，PubMed，the Cochrane Library，Embase，and Web of Science，randomized controlled trials（RCTs）about trastuzumab emtansine，trastuzumab deruxtecan and sacituzumab govitecan（trial group）versus chemotherapy or other anti-tumor drugs（control group），were collected during the inception to April 2023. After screening the literature，extracting data，and evaluating the quality of the literature，a meta-analysis was conducted by using RevMan 5.4.1 software. **RESULTS** A total of 8 RCTs were included，with a total of 5 577 patients. The results of the meta-analysis showed that the progression-free survival（PFS）[HR＝0.76，95%CI（0.69，0.83），$P<0.000\ 01$]，overall survival（OS）[HR＝0.87，95%CI（0.81，0.93），$P<0.000\ 1$]，and clinical benefit rate（CBR）[OR＝2.70，95%CI（1.15，6.33），$P=0.02$] of the trial group were significantly higher than control group. There was no statistically significant difference in objective response rate（ORR）between the two groups [OR＝2.34，95%CI（0.59，9.33），$P=0.23$]. The results of subgroup analysis showed that the PFS of HER2-positive patients and HER2-negative patients，and the OS of HER2-positive patients in the trial group were significantly higher than control group（$P<0.05$）. The incidence of anemia and increase of aspartic acid transaminase（AST）in the trial group was significantly higher than control group（$P<0.05$）. The results of sensitivity analysis showed that the results obtained with PFS，OS，and ORR as indicators were relatively robust，while the results obtained with CBR as indicators lacked robustness. **CONCLUSIONS** ADC drugs have significant effects on breast cancer，but will increase the risk of anemia and elevated AST.

KEYWORDS　antibody-drug conjugates；trastuzumab emtansine；trastuzumab deruxtecan；sacituzumab govitecan；breast cancer；efficacy；safety

根据2020年全球癌症统计，乳腺癌在女性恶性肿瘤中占据首位，且死亡率位居女性恶性肿瘤第二位[1]。抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）是一类由抗体、连接头和细胞毒性药物组成的靶向生物药，此类药物以单抗为载体，可将小分子细胞毒性药物靶向、高效地运输至目标肿瘤细胞内而发挥抗肿瘤的作用，目前

Δ **基金项目**　苏州市吴江区第二批“科教兴卫”项目（No. WWK202105）

＊ **第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0512-63097280。E-mail：690255844@qq.com

通信作者　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0512-63097280。E-mail：zhangxuehui111@163.com

主要用于治疗乳腺癌[2]，代表药物有恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine，T-DM1）、德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan，T-Dxd）和戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan，SG）。《美国国立综合癌症网络乳腺癌临床实践指南 v3.2022》推荐T-DM1和T-Dxd为人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阳性复发转移性乳腺癌患者的二线用药，且T-Dxd为首选方案[3]。《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2023）》中，对于曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌患者，T-DM1为Ⅰ级推荐，T-Dxd为Ⅱ级推荐；对于紫杉类药物治疗失败的三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）晚期患者，SG为Ⅱ级推荐[4]。有研究显示，在曲妥珠单抗治疗失败后，T-Dxd较T-DM1更能显著改善患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS），疾病进展或死亡风险比（hazard ratio，HR）降低了72%[5]。ASCENT研究结果显示，在既往多线耐药的难治性TNBC患者中，与单药化疗（如卡培他滨、艾立布林等）相比，SG降低了患者59%的疾病进展风险以及52%的死亡风险[6－7]。虽然已有一些新的关于ADC类药物的临床研究数据公布，但其疗效和安全性尚不明确，因此有必要对ADC类药物治疗乳腺癌的疗效与安全性进行评价。为此，本研究采用Meta分析的方法评价了ADC类药物治疗乳腺癌的疗效和安全性，以期为临床用药提供循证依据。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究类型

本研究纳入文献类型为国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）；语种限定为中文或英文。

1.1.2　研究对象

本研究纳入的患者均经组织病理学诊断为乳腺癌。

1.1.3　干预措施

试验组患者给予T-DM1、T-Dxd或SG；对照组患者给予化疗药物（如卡培他滨、吉西他滨、艾立布林等）或其他抗肿瘤药物（如曲妥珠单抗、多西他赛、拉帕替尼、紫杉醇等）。

1.1.4　结局指标

本研究的结局指标包括：（1）PFS；（2）总生存期（overall survival，OS）；（3）客观缓解率（objective response rate，ORR）；（4）临床获益率（clinical benefit rate，CBR）；（5）3/4级不良反应（adverse drug reactions，ADR）发生率。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准包括：（1）评论、个案报道、综述、系统性评价文献；（2）无法获取全文、数据不全的文献；（3）无法提取结局指标的文献。

1.2　文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Llibrary、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网，英文检索词为“breast neoplasm”“breast cancer”“sacituzumab govitecan”“SG”“trodelvy”“trastuzumab emtansine”“T-DM1”“trastuzumab deruxtecan”“T-Dxd”；中文检索词为“乳腺肿瘤”“乳腺癌”“戈沙妥珠单抗”“恩美曲妥珠单抗”“德曲妥珠单抗”。采用主题词和自由词相结合的方式检索，检索时限均为建库起至2023年4月。

1.3　文献筛选与资料提取

由2名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献，如遇分歧则通过讨论或由第三方解决。提取数据包括：第一作者及发表年份、样本量、干预措施、结局指标等。

1.4　文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.1.0偏倚风险评估工具进行质量评价，具体包括：随机分配方法、是否实施分配隐藏、对患者和研究者采用盲法、对结果测量者采用盲法、结果数据完整性、选择性报告结果和其他偏倚来源。每个条目分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[8]。

1.5　统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。PFS、OS以HR及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，ORR和CBR及3/4级ADR发生率以比值比（odds ratio，OR）及其95%CI表示。采用χ^2检验分析各研究间的异质性，若$P>0.1$，$I^2<50\%$，表明各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型分析；反之，则采用随机效应模型分析。若结果存在临床异质性，则进行亚组分析；若结果无临床异质性，则进行敏感性分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共检索到6 067篇文献，经阅读题目、摘要及全文后，最终纳入文献8篇[9－16]，共计5 577例患者，其中试验组2 988例，对照组2 589例。结果见图1、表1。

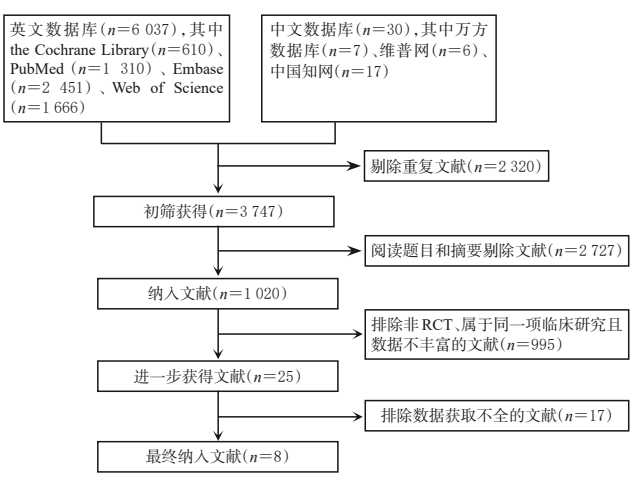


图1　文献筛选流程图

表1　纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	患者类型	样本量/例		干预措施		临床试验编号	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组		
Rugo 2022[9]	HER2阴性	272	271	SG 10 mg/kg	艾立布林1.4或1.23 mg/m²、长春瑞滨25 mg/m²、吉西他滨800～1 200 mg/m²或卡培他滨1 000～1 250 mg/m²	NCT03901339	①②③④⑤
Bardia 2021[10]	HER2阴性	267	262	SG 10 mg/kg	艾立布林1.4或1.23 mg/m²、长春瑞滨25 mg/m²、卡培他滨1 000～1 250 mg/m²或吉西他滨800～1 200 mg/m²	NCT02574455	①②③④⑤
Hurvitz 2013[11]	HER2阳性	67	70	T-DM1 3.6 mg/kg	曲妥珠单抗首剂8 mg/kg，之后6 mg/kg+多西他赛75或100 mg/m²	NCT00679341	①②③④⑤
Modi 2022[12]	HER2阳性	373	184	T-Dxd 5.4 mg/kg	卡培他滨1 000～1 250 mg/m²、吉西他滨800～1 200 mg/m²、紫杉醇80 mg/m²或艾立布林1.4、1.23 mg/m²	NCT03734029	①②④⑤
Diéras 2017[13]	HER2阳性	495	496	T-DM1 13.6 mg/kg	卡培他滨1 000 mg/m²+拉帕替尼1 250 mg	NCT00829166	②⑤
Von Minckwitz 2019[14]	HER2阳性	743	743	T-DM1 13.6 mg/kg	曲妥珠单抗6 mg/kg	NCT01772472	⑤
Krop 2017[15]	HER2阳性	404	198	T-DM1 13.6 mg/kg	长春瑞滨25 mg/m²、吉西他滨800～1 200 mg/m²、艾立布林1.4或1.23 mg/m²、紫杉醇80 mg/m²或多西他赛75、100 mg/m²	NCT01419197	②⑤
Perez 2019[16]	HER2阳性	367	365	T-DM1 13.6 mg/kg	曲妥珠单抗首剂8 mg/kg，之后6 mg/kg+多西他赛75或100 mg/m²	NCT01120184	②⑤

①：PFS；②：OS；③：ORR；④：CBR；⑤：3/4级ADR发生率。

2.2　纳入文献的质量评价结果

8项研究均为RCT[9－16]；所有研究均为合理产生分配序列，均不清楚分配隐藏；4项研究对研究者和受试者均采用盲法[9－10,12,15]，6项研究在结局评估时使用盲法[9－10,12－13,15－16]；所有研究结局数据完整，均未选择性报告结果，均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

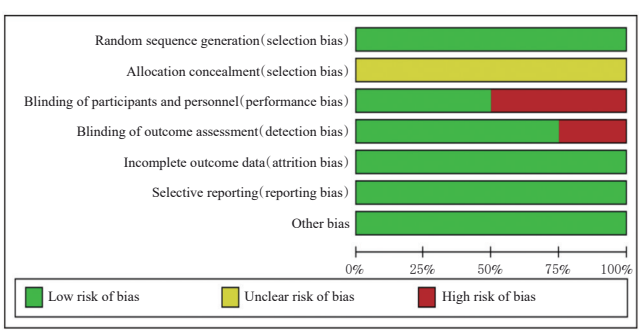


图2　偏倚风险条形图

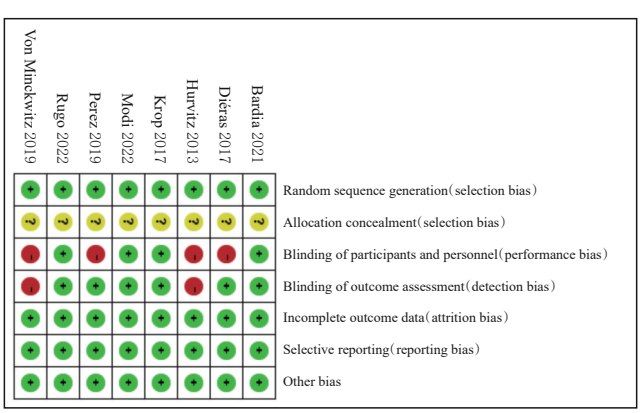


图3　偏倚风险图

2.3　Meta分析结果

2.3.1　PFS

4项研究报道了PFS[9－12]，各研究间有统计学异质性（P=0.05，I^2=61%），采用随机效应模型。结果显示，试验组患者的PFS显著长于对照组[HR=0.76，95%CI（0.69，0.83），P<0.000 01]，详见图4。

按HER2表达的不同进行亚组分析。结果显示，试验组HER2阳性患者[HR=0.75，95%CI（0.69，0.82），P<0.000 01]、HER2阴性患者的PFS[HR=0.76，95%CI（0.63，0.91），P=0.003]均显著长于对照组，详见表2。

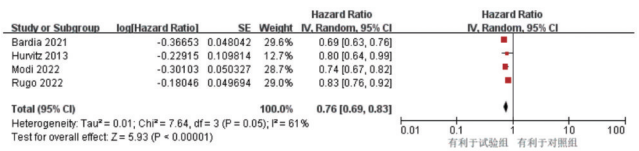


图4　PFS的Meta分析森林图

表2　两组患者PFS和OS的亚组分析结果

指标	亚组	研究数量	异质性		HR(95%CI)	P
			P	I^2/%		
PFS	HER2阳性	2[11－12]	0.55	0	0.75(0.69,0.82)	<0.000 01
	HER2阴性	2[9－10]	0.007	86	0.76(0.63,0.91)	0.003
OS	HER2阳性	5[11－13,15－16]	0.23	29	0.88(0.83,0.94)	<0.000 01
	HER2阴性	2[9－10]	0.002	90	0.83(0.67,1.03)	0.09

2.3.2　OS

7项研究报道了OS[9－13,15－16]，各研究间有统计学异质性（P=0.005，I^2=68%），采用随机效应模型。结果显示，试验组患者的OS显著长于对照组[HR=0.87，95%CI(0.81，0.93)，P<0.000 1]，详见图5。

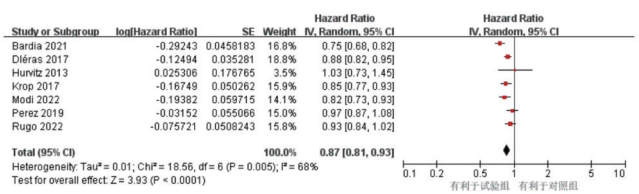


图5　OS的Meta分析森林图

按HER2表达的不同进行亚组分析。结果显示，试验组HER2阳性患者的OS[HR=0.88，95%CI（0.83，0.94），P<0.000 01]显著长于对照组；两组HER2阴性患者的OS[HR=0.83，95%CI(0.67，1.03)，P=0.09]比较，差异无统计学意义，详见表2。

2.3.3　ORR

3项研究报道了ORR[9－11]，各研究间有统计学异质性（P<0.000 01，I^2=94%），采用随机效应模型。结果显示，两组患者的ORR比较，差异无统计学意义[OR=2.34，95%CI(0.59，9.33)，P=0.23]，详见图6。

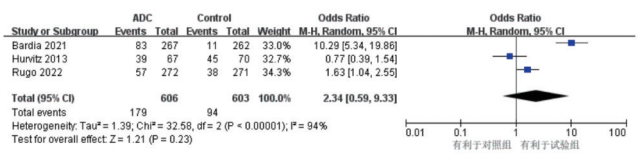


图6　ORR的Meta分析森林图

2.3.4　CBR

4项研究报道了CBR[9-12]，各研究间有统计学异质性（$P<0.000\ 01$，$I^2=92\%$），采用随机效应模型。结果显示，试验组患者的CBR显著高于对照组[OR=2.70，95%CI(1.15，6.33)，$P=0.02$]，详见图7。

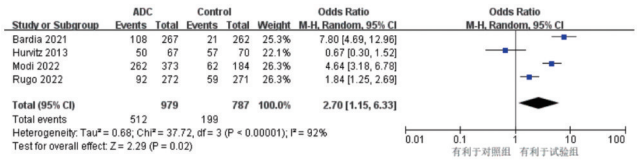


图7　CBR的Meta分析森林图

2.3.5　3/4级ADR发生率

试验组患者的贫血、天冬氨酸转氨酶升高发生率均显著高于对照组（$P<0.05$）；两组患者的中性粒细胞减少、白细胞减少、腹泻、呕吐发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3　两组患者3/4级ADR发生率的Meta分析结果

安全性指标	纳入研究数	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
		P	I^2/%			
中性粒细胞减少	7[9-13,15-16]	<0.000 01	96	随机效应模型	0.59(0.22，1.61)	0.30
贫血	7[9-13,15-16]	0.80	0	固定效应模型	1.65(1.19，2.28)	0.002
白细胞减少	5[9-12,15]	<0.000 01	88	随机效应模型	0.87(0.26，2.93)	0.82
腹泻	7[9-13,15-16]	<0.000 01	93	随机效应模型	0.98(0.13，7.26)	0.99
呕吐	6[9-13,15]	0.04	57	随机效应模型	0.87(0.25，2.98)	0.82
天冬氨酸转氨酶升高	5[11,13-16]	0.02	65	随机效应模型	3.79(1.22，11.77)	0.02

2.4　敏感性分析

以PFS、OS、ORR为指标，逐一剔除各项研究后，所得结果异质性改变较明显，但结果无统计学意义上的改变，表明上述结果稳健。以CBR为指标，逐一剔除各项研究后，所得结果差异无统计学意义，表明CBR的Meta分析结果易因研究数量变化而改变，缺乏稳健性，结果需谨慎对待。

3　讨论

T-DM1是我国第一个获批的ADC类药物，用于治疗HER2阳性乳腺癌患者。T-Dxd是T-DM1后的新一代ADC类药物，具有毒性低、复发率低、疗效好、安全性可靠等特点[17]。SG是由SN-38（伊立替康的活性代谢产物）通过可水解连接头与滋养层细胞表面抗原2（trophoblast cell surface antigen 2，Trop-2）偶联形成的[18]，作为一种抗Trop-2的新型ADC类药物，SG为晚期TNBC患者带来了更多治疗选择。

EMILIA试验结果显示，与拉帕替尼联合卡培他滨相比，T-DM1能显著延长HER2阳性晚期乳腺癌患者的OS和PFS，同时也得到了更好的ORR和中位缓解持续时间（duration of overall response，DOR）[19]。另有研究表明，T-Dxd用于HER2低表达转移性乳腺癌患者的中位DOR和中位PFS分别为10.4、11.1个月[20]。此外，一项Ⅰ/Ⅱ期试验（IMMU-132-01）也证实，SG用于晚期TNBC的疗效显著[21]。本研究结果显示，与对照组比较，试验组患者的PFS、OS显著延长，CBR显著升高，这表明ADC类药物在治疗乳腺癌方面效果显著，能显著延长患者生存时间和改善预后，提示当乳腺癌患者使用其他化疗药物疗效欠佳时，可以根据情况选择ADC类药物。

本研究中，两组患者的ORR比较，差异无统计学意义，表明ADC类药物在减小肿瘤体积方面无显著优势，提示ADC类药物可能更适用于辅助治疗原发肿瘤体积较小的患者[22]。有文献报道，HER2阳性患者可在T-DM1和T-Dxd治疗中获益[12-13]，而HER2阴性患者使用SG获益更多[10]。本研究的亚组分析结果显示，试验组HER2阳性患者的PFS、OS均显著长于对照组；试验组HER2阴性患者的PFS显著长于对照组，但两组HER2阴性患者的OS比较，差异无统计学意义。由于纳入HER2阴性亚组的研究仅2篇，且这2篇文献都是SG的相关研究，因此，造成两组HER2阴性患者在OS指标上无显著性差异的原因可能是本研究纳入的SG相关研究和患者数量较少。

本研究结果还显示，试验组患者贫血发生率显著高于对照组。贫血的发生可能与ADC类药物所载药物相关，表现出与细胞毒化疗药物相似的骨髓抑制，从而造成血液系统不良反应[23]。T-DM1、T-Dxd和SG属于不同化学结构的ADC类药物，其载药量也不尽相同，因此其诱导产生的血液系统不良反应也有所区别，临床使用时应针对不同ADC类药物引起的血液系统不良反应选择不同的干预措施。此外，试验组患者天冬氨酸转氨酶升高发生率显著高于对照组，这与Zhang等[24]的研究结果一致。ADC类药物与严重的肝毒性密切相关，以T-DM1为例，当其被肝脏分解代谢后，其中的微管蛋白抑制剂被释放到肝细胞中，从而破坏肝脏的微管网络，导致细胞有丝分裂和凋亡停止[25]。因此，使用ADC类药物时应注意潜在的肝毒性，密切监测患者的肝功能，如果患者肝功能出现异常，应尽快干预。敏感性分析结果显示，以PFS、OS、ORR为指标时，所得结果较稳健；以CBR为指标时，所得结果缺乏稳健性。

综上所述，ADC类药物用于乳腺癌的疗效显著，但会增加贫血和天冬氨酸转氨酶升高的发生风险。本研究的局限性为：（1）纳入的文献较少，无法进行发表偏倚分析；（2）纳入的部分研究缺少患者临床病理分期的相关信息；（3）纳入文献的异质性较大，可能与样本量较小、不同组间使用的对照药物不同有关。故本研究所得结论尚需大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249.

[2] TSUCHIKAMA K，AN Z Q. Antibody-drug conjugates：recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. Protein Cell，2018，9(1)：33-46.

[3] GRADISHAR W J，MORAN M S，ABRAHAM J，et al. Breast cancer，version 3.2022，NCCN clinical practice

guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022,20(6):691-722.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南:2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:1-210.
Guidelines Working Committee of the Chinese Clinical Oncology Society. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): breast cancer 2023[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2023:1-210.

[5] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(12): 1143-1154.

[6] BARDIA A, TOLANEY S M, LOIRAT D, et al. LBA17 ASCENT: a randomized phase Ⅲ study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1149-S1150.

[7] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 741-751.

[8] The Cochrane Collbration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0[EB/OL]. [2023-03-15]. http://handbook-5-1.cochrane.org/.

[9] RUGO H S, BARDIA A, MARMÉ F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(29): 3365-3376.

[10] 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.

[11] HURVITZ S A, DIRIX L, KOCSIS J, et al. Phase Ⅱ randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1157-1163.

[12] MODI S N, 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.

[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.

[14] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628.

[15] KROP I E, KIM S B, MARTIN A G, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 743-754.

[16] PEREZ E A, BARRIOS C, EIERMANN W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results from MARIANNE[J]. Cancer, 2019, 125(22): 3974-3984.

[17] XU Z Y, GUO D D, JIANG Z L, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (vic-) trastuzumab duocarmazine (SYD985) [J]. Eur J Med Chem, 2019, 183: 111682.

[18] SHARKEY R M, MCBRIDE W J, CARDILLO T M, et al. Enhanced delivery of SN-38 to human tumor xenografts with an anti-trop-2-SN-38 antibody conjugate (sacituzumab govitecan) [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(22): 5131-5138.

[19] 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.

[20] MODI, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ⅰb study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1887-1896.

[21] BARDIA A, MAYER I A, DIAMOND J R, et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2141-2148.

[22] KUNST N, WANG S Y, HOOD A, et al. Cost-effectiveness of neoadjuvant-adjuvant treatment strategies for women with ERBB2 (HER2) -positive breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(11): e2027074.

[23] MASTERS J C, NICKENS D J, XUAN D W, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads[J]. Invest New Drugs, 2018, 36(1): 121-135.

[24] ZHANG L Y, SHEN D Y, YU L L, et al. Is antibody-drug conjugate a rising star for clinical treatment of solid tumors? A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 177: 103758.

[25] YAN H H, ENDO Y, SHEN Y, et al. Ado-trastuzumab emtansine targets hepatocytes via human epidermal growth factor receptor 2 to induce hepatotoxicity[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(3): 480-490.

(收稿日期:2023-03-16 修回日期:2023-09-18)
(编辑:陈 宏)