

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

^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

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

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 Library、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。

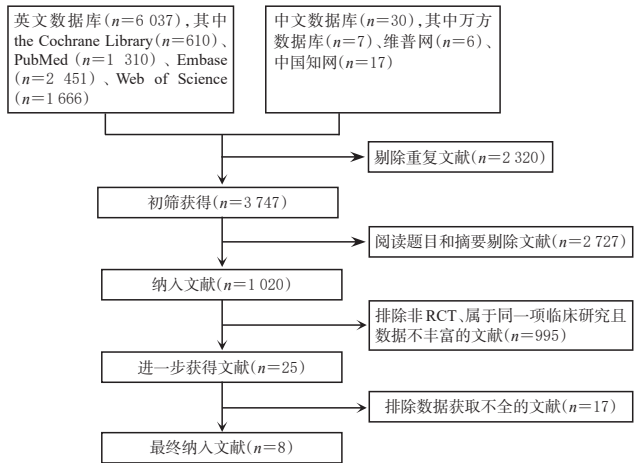


图 1 文献筛选流程图

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/m ² 、长春瑞滨25 mg/m ² 、吉西他滨800~1 200 mg/m ² 或卡培他滨1 000~1 250 mg/m ²	NCT03901339	①②③④⑤
Bardia 2021 ^[10]	HER2阴性	267	262	SG 10 mg/kg	艾立布林1.4或1.23 mg/m ² 、长春瑞滨25 mg/m ² 、卡培他滨1 000~1 250 mg/m ² 或吉西他滨800~1 200 mg/m ²	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/m ²	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/m ² 、吉西他滨800~1 200 mg/m ² 、紫杉醇80 mg/m ² 或艾立布林1.4、1.23 mg/m ²	NCT03734029	①②④⑤
Diéras 2017 ^[13]	HER2阳性	495	496	T-DM1 13.6 mg/kg	卡培他滨1 000 mg/m ² +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/m ² 、吉西他滨800~1 200 mg/m ² 、艾立布林1.4或1.23 mg/m ² 、紫杉醇80 mg/m ² 或多西他赛75、100 mg/m ²	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/m ²	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。

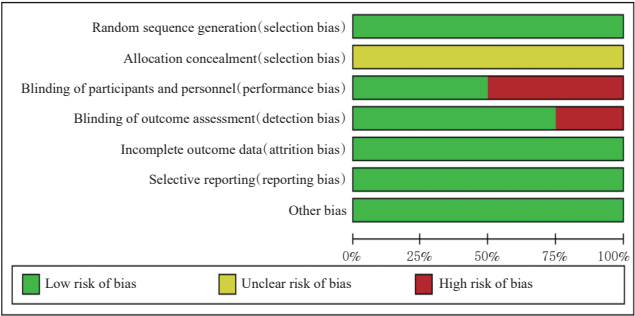


图2 偏倚风险条形图

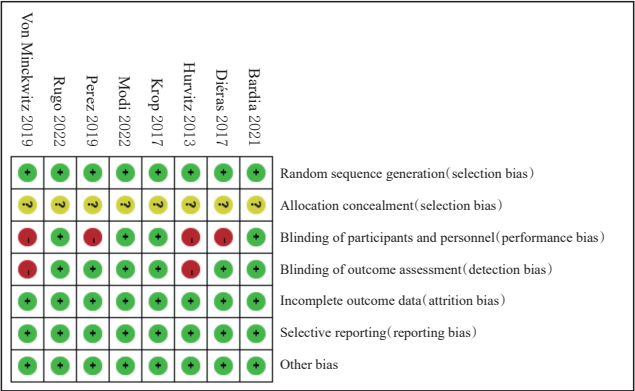


图3 偏倚风险图

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。

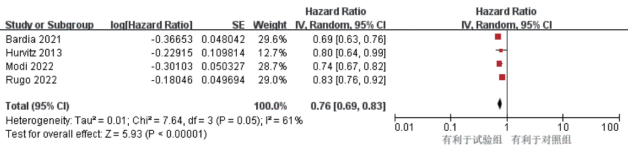


图4 PFS的Meta分析森林图

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), $P<0.000\ 01$],详见图5。

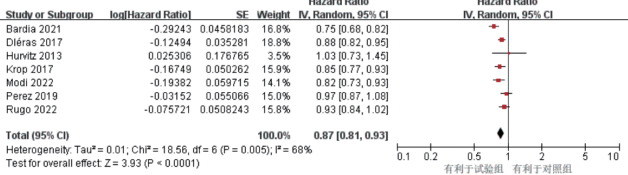


图5 OS的Meta分析森林图

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。

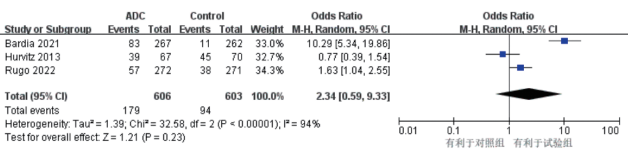


图6 ORR的Meta分析森林图

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。

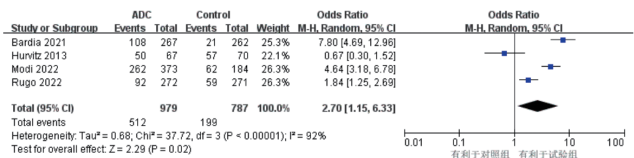


图7 CBR的Meta分析森林图

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 Collaboration. 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, KOCIS 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)