



· 专家述评 ·



徐兵河，博士，主任医师，教授，博士研究生及博士后导师，北京协和医学院长聘教授，中国工程院院士，中国医学科学院学部委员。现任中国医学科学院肿瘤医院国家抗肿瘤药物临床试验研究中心主任。徐兵河院士是国际乳腺癌诊疗领域的知名专家与领先学者，他在肿瘤内科治疗、乳腺癌的临床和转化研究领域中做出了开拓性贡献，取得了一系列具有国际影响力的系统性原创成果，改变了乳腺癌临床实践。同时也在国际上享有盛誉，担任St. Gallen早期乳腺癌治疗国际专家共识团成员、晚期乳腺癌治疗国际专家共识指南团成员、欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）和欧洲肿瘤学院（European School of Oncology, ESCO）核心成员（Faculty member）、ESMO早期乳腺癌临床实践指南执笔组成员，并担任 *Lancet*

Oncology 杂志国际顾问委员会委员。主持国家863科技专项、国家重点研发计划、国家自然科学基金重大专项等重大课题30余项；主编专著及高校教材15部；主持制定国家卫健委、国家癌症中心《乳腺癌诊疗指南》《乳腺癌合理用药指南》《中国乳腺癌筛查与早诊早治规范》等指南、规范和共识30余部；发表论文450余篇，其中在 *BMJ*、*Nature Medicine*、*Cancer Cell*、*Lancet Oncology*、*Annals of Oncology*、*Journal of Clinical Oncology*、*JAMA Oncology*、*STTT* 等国际著名期刊发表SCI论文260余篇。以第一完成人获国家科技进步二等奖、何梁何利基金科技进步奖、全国创新争先奖（基础研究与前沿探索）；另获省部级科技进步一等奖6项、二等奖4项以及国家发明专利10项；获首届“北京市先进科技工作者”、“首都十大健康卫士”、“北京市优秀研究生导师”、“北京市师德先锋”等荣誉称号。

抗体药物偶联物在乳腺癌领域的研究现状与展望

林佳琳，王文娜，徐兵河

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院、北京协和医学院肿瘤医院内科，北京100021

[摘要] 抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）作为乳腺癌精准治疗的突破性药物，其独特的靶向递送机制能够有效地提高抗肿瘤治疗的选择性，并降低传统化疗的非特异性毒性。近年来，ADC在乳腺癌治疗中的应用范围不断拓展，尤其是在人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性及HER2低表达乳腺癌中的成功应用，显著改变了疾病的治疗格局。其中，恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine, T-DM1）是首个取代拉帕替尼+卡培他滨方案，成为HER2阳性乳腺癌二线治疗的ADC类药物，而德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, DS-8201, T-DXd）在DESTINY-Breast04研究中展现出对HER2低表达乳腺癌的显著疗效，并成为首个获批用于该亚型患者的ADC。针对滋养层细胞表面抗原2（trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2）靶点的ADC如戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan, SG）也已在三阴性乳腺癌（triple-negative advanced breast cancer, TNBC）及激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌患者中展现出良好的临床获益。此外，新一代ADC技术的优化，如提高连接子稳定性、优化药物抗体比（drug-to-antibody ratio, DAR）及增强旁观者效应，进一步提升了药物的抗肿瘤活性及安全性，使其成为乳腺癌精准治疗的重要发展方向。虽然ADC药物在提高疗效的同时仍可能伴随一定的靶点相关及载荷相关的不良反应，但随着管理策略的不断优化，其安全性已得到有效提升。HER2靶向ADC的不良反应主要包括T-DXd相关的间质性肺炎

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程研究项目（2021-12M-1-014; 2022-12M-2-002）。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：林佳琳, 王文娜, 徐兵河. 抗体偶联药物在乳腺癌领域的研究现状与展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(2): 154-166.

Funding: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2021-12M-1-014 and 2022-12M-2-002).

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: LIN J L, WANG W N, XU B H. Current status and future perspectives of antibody-drug conjugates in breast cancer therapy [J]. *Chin Oncol*, 2025, 35(2): 154-166.

(interstitial lung disease, ILD)、T-DM1的血小板减少及肝功能异常,而Trop-2靶向ADC如SG的血液毒性及胃肠道反应亦需关注。值得注意的是,新一代ADC在结构优化后已显著改善其安全性,并且通过早期监测、个体化剂量调整及支持治疗,可以有效地降低严重不良事件的发生风险。临床上ADC治疗的毒性管理已趋向成熟,绝大多数不良反应均可通过优化治疗方案和联合支持治疗得到有效控制。因此,在实际临床操作中,应综合考虑患者的个体因素、既往治疗史及伴随疾病情况,以制定最优的ADC应用策略,确保疗效与安全性的最大化。随着ADC技术的不断进步,未来乳腺癌治疗将更加精准化。新型HER2-Trop-2双靶点ADC的研发为HER2低表达及HER2阴性乳腺癌患者提供了新的治疗可能,而T-DXd联合免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)、CDK4/6抑制剂及多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂的研究显示出协同抗肿瘤效应。本综述系统总结乳腺癌ADC的最新研究进展,重点探讨HER2及Trop-2靶向ADC的临床应用、安全性管理策略及新型ADC的发展趋势,旨在为乳腺癌的精准治疗提供参考。

[关键词] 抗体药物偶联物; 乳腺癌; 靶向治疗; 人表皮生长因子受体2; Trop-2

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.02.002

Current status and future perspectives of antibody-drug conjugates in breast cancer therapy LIN Jialin, WANG Wenna, XU Binghe (National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Correspondence to: XU Binghe E-mail: xubinghe@cscsco.org.cn

[Abstract] Antibody-drug conjugates (ADCs) represent a breakthrough in precision therapy for breast cancer, offering a unique targeted drug delivery mechanism that enhances tumor selectivity while reducing the nonspecific toxicity associated with conventional chemotherapy. In recent years, the clinical applications of ADCs in breast cancer have expanded significantly, particularly in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and HER2-low breast cancer, reshaping the therapeutic landscape. Trastuzumab emtanserin (T-DM1) was the first ADC drug to replace lapatinib plus capecitabine as a second-line treatment for HER2-positive breast cancer, while trastuzumab deruxtecan (T-DXd) demonstrated remarkable efficacy in HER2-low breast cancer in the DESTINY-Breast04 trial, becoming the first approved ADC for this patient subgroup. Furthermore, trophoblast cell surface antigen 2 (Trop-2)-targeting ADCs, such as sacituzumab govitecan (SG), have shown promising clinical benefits in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) and hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. Advances in next-generation ADC technologies, including improvements in linker stability, drug-to-antibody ratio (DAR) optimization, and enhanced bystander effects, have further improved the therapeutic efficacy and safety profile of these agents, reinforcing their role in the precision treatment of breast cancer. Although ADCs have demonstrated substantial clinical benefits, they are associated with target- and payload-related toxicities. However, with ongoing advancements in management strategies, their safety profile has been significantly improved. HER2-targeting ADCs present specific adverse events, including interstitial lung disease (ILD) associated with T-DXd, thrombocytopenia, and liver function abnormalities observed with T-DM1, while Trop-2-targeting ADCs such as SG are linked to hematologic toxicity and gastrointestinal side effects. Notably, structural optimizations in next-generation ADCs have led to significant improvements in their safety profile. Early monitoring, individualized dose modifications, and supportive care measures have been shown to effectively reduce the incidence of severe adverse events. Clinical studies indicate that toxicity management strategies for ADCs have matured, with most adverse effects being effectively controlled through optimized treatment regimens and adjunctive supportive care. Thus, in clinical practice, it is essential to consider patient-specific factors, prior treatment history, and comorbidities to devise an optimal ADC treatment strategy that maximizes both efficacy and safety. As ADC technology continues to evolve, breast cancer treatment is expected to become increasingly precise. The development of novel HER2-Trop-2 bispecific ADCs offers new therapeutic options for patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer. Additionally, studies investigating the combination of T-DXd with immune checkpoint inhibitors (ICIs), CDK4/6 inhibitors, and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors have demonstrated synergistic antitumor effects, further expanding the prospects for precision medicine in breast cancer. This review systematically summarized the latest advancements in ADCs for breast cancer, with a focus on the clinical applications, safety management strategies, and future development of HER2- and Trop-2-targeting ADCs, aiming to provide valuable insights for the future of precision breast cancer treatment.

[Key words] Antibody-drug conjugate; Breast cancer; Targeted therapy; Human epidermal growth factor receptor-2; Trop-2

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)作为近十年来肿瘤靶向治疗的里程碑技术产物,为乳腺癌患者提供了全新的治疗手段。ADC通过将靶向单克隆抗体与高效细胞毒药物

结合,借助抗体的精准递送功能,使药物直达肿瘤细胞,实现对肿瘤的高效杀伤,并最大程度地减少对正常组织的损伤。这一突破性技术克服了传统化疗毒性较高、靶向治疗不完全的局限性。

自T-DM1作为首个ADC获批以来, 德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, DS-8201, T-DXd)、戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG) 等新型ADC的问世标志着乳腺癌治疗迈入精准化、多样化的新时代。

ADC药物虽然在乳腺癌治疗中显示出良好的效果, 但其潜在的不良反应仍需临床管理中予以关注。随着ADC技术的不断优化, 通过改善载荷类型、提高连接子稳定性及加强安全性管理, ADC的治疗窗口逐步扩大, 为乳腺癌患者提供了更精准、高效的治疗选择。本文综述乳腺癌ADC的最新进展, 系统地总结其临床应用、疗效、安全性特点及未来的发展趋势, 为ADC在乳腺癌治疗中的优化提供依据。

1 ADC药物的发展

早在百年前, 免疫学奠基人Paul Ehrlich就提出了“Magic Bullet”概念, 设想通过靶向递送毒性药物至微生物或肿瘤细胞以实现治疗的目的。在此之后, 免疫学家Georges Mathé首次将抗鼠白细胞免疫球蛋白与甲氨蝶呤偶联, 用于白血病的治疗; 分子生物学家Georges Köhler和César Milstein成功制备出单克隆抗体, 为后续ADC的研发奠定了基础。1983年, 研究者首次在临床上应用抗癌胚抗原抗体-长春地碱偶联物进行ADC研究。21世纪初期, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市首个ADC——吉妥珠单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin), 用于治疗CD33阳性急性髓系白血病。随后, T-DM1成为首个针对实体瘤的ADC。紧接着, T-DXd获FDA批准用于人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性乳腺癌。截至2024年, 全球已有16款ADC产品获得上市批准, 其中8款已在中国获批上市, 逾200项相关临床试验正在进行。

2 ADC的基本原理

ADC由细胞毒性药物 (即药物载荷) 通过连接子与靶向肿瘤细胞抗原的单克隆抗体结合而成, 对肿瘤部位实施精准靶向, 从而降低药物不良反应, 实现高效抗肿瘤治疗^[1-2]。不同成分的具体组合决定了ADC的治疗效果和安全性^[3]。单克隆抗体的特异性使其能够精确地识别肿瘤细胞表面的抗原, 该特性为ADC的疗效奠定了基础; 而细胞毒性药物则具有强效的抗肿瘤活性,

能够有效地杀灭肿瘤细胞。连接子在此过程中发挥着关键作用, 确保细胞毒性药物稳定地附着于抗体, 从而在靶向作用下减少对正常细胞的影响^[2, 4-5]。通过这种组合, ADC可实现精准治疗, 最大限度地提高抗肿瘤效果, 同时降低系统性毒性。

3 ADC药物在乳腺癌中的应用

在ADC药物的开发中, 不同靶点的选择决定其特异性和临床应用范围。以HER2为靶点的T-DM1首次证实了ADC在HER2阳性乳腺癌中的临床疗效, 随后T-DXd进一步扩展了适应症 (HER2低表达患者), 为更多乳腺癌亚型提供了治疗机会。与此同时, 以滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) 为靶点的药物SG开创了三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 治疗的新方向, 其优异的疗效凸显了靶向Trop-2的临床价值。近年来, 针对这两个靶点的新型ADC药物也在不断拓展乳腺癌的治疗领域。接下来, 将从不同靶点的角度对这些ADC药物的特点及研究进展进行介绍。

3.1 HER2靶点

3.1.1 恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine, T-DM1)

T-DM1是首个用于乳腺癌的ADC, 主要用于HER2阳性乳腺癌患者。该药物由曲妥珠单抗与细胞毒性药物DM1通过化学连接子偶联组成, 再通过曲妥珠单抗特异性结合HER2受体实现精准递送, 经溶酶体降解释放DM1后, 通过抑制微管聚合导致肿瘤细胞死亡。该设计同时保留了曲妥珠单抗的抗HER2信号转导通路作用和免疫监视激活功能^[6-7]。

Ⅲ期临床试验EMILIA (NCT00829166)^[8]对比了T-DM1与拉帕替尼联合卡培他滨的疗效, 结果表明, T-DM1能显著延长HER2阳性晚期乳腺癌患者的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) (9.6个月 vs 6.4个月) 和中位总生存期 (median overall survival, mOS) (30.9个月 vs 25.1个月)。安全性方面, T-DM1组的3级及以上不良事件发生率为40.8%, 低于对照组的57.0%。常见不良事件包括血小板减少和谷草转氨酶升高, 而对照组以腹泻和手足综合征为主。

然而, 对于HER2阳性早期乳腺癌患者的

新辅助治疗，T-DM1的应用效果可能有限。在KRISTINE研究（NCT02131064）中，T-DM1联合帕妥珠单抗作为新辅助治疗的病理学完全缓解率（pathologic complete response, pCR）不及传统化疗方案（44.4% vs 55.7%），但对新辅助治疗后有残留病灶的高危患者给予治疗时表现突出，能够显著降低复发或死亡风险，使此类人群实现了更长的生存获益^[9]。

未来，T-DM1在新辅助治疗中的应用仍需进一步优化，但在新辅助治疗后有残留病灶的高危患者中的辅助治疗地位已得到明确，T-DM1的双重机制和较优的安全性使其成为HER2阳性乳腺癌患者的重要选择。

3.1.2 T-DXd

德曲妥珠单抗（T-DXd/DS-8201）是一种新型靶向HER2的ADC，适用于对其他治疗无效的HER2阳性乳腺癌患者。T-DXd由人源化单克隆IgG1抗HER2抗体与DNA拓扑异构酶I抑制剂Dxd通过稳定的连接子偶联而成，药物抗体比（drug-to-antibody ratio, DAR）高达7.7，显著高于T-DM1的3.5，可递送更多有效载荷，提高抗肿瘤活性，同时减少靶外毒性^[6, 10]。研究^[11-13]表明，T-DXd在T-DM1耐药的HER2低表达肿瘤中表现出优异的活性。

在DESTINY-Breast01试验（NCT03248492）中，T-DXd对HER2阳性转移性乳腺癌患者的客观缓解率（objective response rate, ORR）为60.9%，mPFS达16.4个月。尽管大部分患者耐受良好，但99.5%的患者经历了至少1种治疗相关不良事件（treatment-related adverse event, TRAE），57.1%为3级或以上；其中，中性粒细胞减少、贫血和恶心的发生率位居前三，少数患者出现间质性肺病（interstitial lung disease, ILD）^[14]。同时，在DESTINY-Breast03试验（NCT03529110）中，T-DXd相较T-DM1进一步延长了mPFS（29.0个月 vs 7.2个月），显著降低疾病进展风险，同时延长了mOS（52.6个月 vs 42.7个月）。然而，T-DXd组ILD的发生率为6%，因此，应用时需密切关注该不良反应^[15]。

此外，DESTINY-Breast04研究（NCT03734029）的亚洲亚组分析评估了T-DXd在HER2低表达晚期乳腺癌中的疗效与安全性。结果显示，T-DXd显著改善了亚洲患者的mPFS [10.9个月 vs 4.6个月，风险比（hazard ratio,

HR）=0.38] 和ORR（53.7% vs 13.6%），并延长了mOS（未达到 vs 19.9个月，HR=0.61），安全性良好，未见新的不良反应信号，证明其可作为亚洲HER2低表达乳腺癌的有效治疗选择^[16-19]。

尽管T-DXd在安全性方面不如T-DM1，但其在PFS、OS和ORR方面显示出更好的效果，因此T-DXd已经成为国内外指南推荐的HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗的标准药物。

3.1.3 维迪西妥单抗（RC48）

维迪西妥单抗（RC48）是中国首个自主研发的抗HER2 ADC药物，该药物通过全人源化抗HER2抗体、缬氨酸-瓜氨酸（valine-citrulline, VC）连接子和细胞毒载荷单甲基澳瑞他汀E（monomethyl auristatin E, MMAE）组成，其DAR为4，具备强大的抗肿瘤活性和旁观者效应。通过VC连接子在肿瘤细胞中高效释放MMAE，抑制微管蛋白聚合并诱导肿瘤细胞凋亡，相比传统化疗，RC48的旁观者效应可杀伤邻近癌细胞，提升抗肿瘤效果。作为一种创新型ADC药物，RC48在多线治疗失败的患者中展现了快速缩瘤和较低毒性的特点，特别是对HER2阳性且存在肝转移的晚期乳腺癌患者中显示出更优的疗效，有望获批用于此类患者的治疗^[20-21]。

*Cancer Communications*报道的一项I/Ib期临床研究显示，RC48在HER2阳性和HER2低表达的晚期乳腺癌中均表现出良好的疗效。在136例患者中，HER2阳性患者的ORR为42.9%，疾病控制率（disease control rate, DCR）达90.5%，mPFS为5.7个月。HER2低表达患者的ORR为33.3%，DCR为81.8%，mPFS为5.1个月^[20]。在安全性方面，RC48的不良事件主要为轻中度，常见的TRAE包括中性粒细胞减少（17.6%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（13.2%）等，未发现新的不良反应信号^[20]。

RC48目前的重点研究包括III期临床试验RC48-C006（NCT03500380）^[22]，该试验结果显示，RC48相比拉帕替尼联合卡培他滨显著延长了HER2阳性晚期乳腺癌患者的PFS。另一项RC48-C012试验（NCT04400695）^[23]则针对HER2低表达乳腺癌患者，旨在比较RC48与医师选择的治疗方案的疗效。此外，关于RC48，研究者还探索了其免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）、酪氨酸激酶抑制剂

(tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等联合应用的潜力^[24]。

尽管RC48在HER2阳性乳腺癌治疗中取得了显著进展, 但ADC药物的耐药问题仍需关注。研究^[22]表明, 不同载药的ADC可在序贯使用中克服交叉耐药, 优化治疗效果。在联合用药方面, 正在探索如何进一步提升RC48与T-DXd等ADC药物的疗效并降低毒性^[24]。无论如何, RC48作为中国自主研发的创新型ADC药物, 为HER2阳性及低表达乳腺癌患者提供了重要的治疗选择, 其在安全性和疗效上的表现为中国患者带来了新的希望。通过与其他靶向药物及免疫治疗药物的联合应用, RC48的治疗策略将会持续优化, 并推动乳腺癌精准治疗的发展。

3.1.4 舒泰来 (A166)

舒泰来 (A166) 是科伦博泰开发的一款创新HER2靶向ADC, 用于二线及以上抗HER2治疗失败的HER2阳性不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者^[25-26]。A166采用曲妥珠单抗为抗体, 通过K-LocK偶联技术、VC连接子与有效载荷新型毒素分子DUO-5相结合。该药物DAR为2, 使其具有较低的毒性优势, 避免间质性肺炎发生的同时也降低了血液系统毒性^[27]。2022年美国临床肿瘤学会American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会议报告了A166的I期临床研究情况^[27]。结果显示, 4.8 mg/kg剂量组的ORR达73.9%, mPFS为12.3个月, 疗效在部分患者中优于DS-8201。据悉, 2023年启动的III期临床试验将A166与T-DM1直接对比, 以验证其在解决HER2靶向治疗耐药方面的潜力。同时, 通过临床研究不断拓展适应证, 以便为患者带来更广泛的治疗获益^[27]。

3.1.5 ARX788

ARX788也是一种新一代HER2靶向ADC, 通过不可切割的连接子将HER2单克隆抗体与高效微管抑制剂amberstatin269结合^[28]。在2024年美国圣安东尼奥乳腺癌大会 (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS) 上报告了ARX788在中国进行的I期临床研究^[29], 研究对象为既往接受过曲妥珠单抗和抗HER2-TKI治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者。结果显示, ARX788的疗效良好且毒性可控。在138例患者中, 独立审查委员会评估的ORR达到44.9%, mPFS为5.68个月。安全性方面, 主要不良事件集中在血液学

和胃肠道毒性, 严重不良事件的发生率较低, 仅有10.1%的患者因TRAE中断治疗。目前关于ARX788的研究正在持续进行中, 有望进一步明确其疗效及适应证的范围。

3.1.6 FS-1502

FS-1502也是一种新型靶向HER2的ADC, 通过连接子 β -葡糖苷酸将单抗与细胞毒药物偶联, 连接子具备更高稳定性, 减少了正常组织的毒性。其在体外研究中表现出比T-DM1更强的细胞周期阻滞及靶标依赖性细胞毒性, 并在动物模型中显著抑制HER2阳性及T-DM1耐药肿瘤的生长^[30]。

在I a/ I b期临床试验中, 评估了FS-1502在HER2阳性晚期乳腺癌和其他HER2表达实体瘤的安全性及初步疗效。I a期采用剂量递增设计确定II期推荐剂量 (recommended phase II dose, RP2D) 为2.3 mg/kg; I b期评估了HER2阳性乳腺癌患者的疗效和安全性。结果显示, 接受RP2D治疗的67例HER2阳性乳腺癌患者的ORR为53.7%, DCR高达88.1%, mPFS为15.5个月, 且大多数TRAE为1~2级^[31]。在安全性方面, 该药物最常见的不良反应包括天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高、低钾血症及血小板减少, ≥ 3 级不良事件发生率为34.0%, 未观察到左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低及严重的胃肠道不良反应^[32]。

3.1.7 SHR-A1811

SHR-A1811也是一种针对HER2的新型抗体药物偶联物, 由曲妥珠单抗、可裂解连接子和DNA拓扑异构酶I抑制剂载荷组成。在一项全球多中心的I期临床试验中, SHR-A1811展示了良好的耐受性、显著的抗肿瘤活性和可接受的药代动力学特性。该试验共纳入307例接受标准治疗失败或不耐受的HER2阳性或HER2基因突变的晚期实体瘤患者。研究显示, SHR-A1811在HER2阳性乳腺癌患者中的ORR为76.3%, HER2低表达乳腺癌患者为60.4%。试验中最常见的3级及以上不良事件包括中性粒细胞减少 (38.8%) 和白细胞减少 (22.8%), ILD的发生率较低 (2.6%)。基于试验结果, 推荐SHR-A1811在II期研究中的剂量为4.8或6.4 mg/kg^[33]。

3.2 Trop-2靶点

3.2.1 SG

SG是一种靶向Trop-2的ADC，目前已获批用于治疗晚期TNBC和激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌患者。Trop-2在乳腺癌中高度表达，其中，以在Luminal A型和TNBC中居多，其表达水平与肿瘤侵袭及转移密切相关，是重要的治疗靶点^[34-38]。SG通过人源化IgG1抗体识别Trop-2靶点，利用可水解连接剂释放活性载荷SN-38，该载荷为伊立替康的活性代谢产物，细胞毒性为伊立替康的100~1 000倍，因此能够高效地杀伤肿瘤细胞。同时，SG的DAR为7.5~8.0，能确保药物递送效率和抗肿瘤活性^[39-42]。

SG在多种难治性转移性实体肿瘤的治疗中显示出良好的效果。在ASCENT III期临床试验（NCT01631552）中，SG对529例既往至少接受二线治疗的转移性TNBC患者显示出优异的疗效。研究^[43]显示，无脑转移患者的PFS由1.7个月延长至5.6个月，OS从6.7个月延长至12.1个月；包含脑转移患者的分析中，SG同样优于单药化疗。常见的不良反应包括中性粒细胞减少、腹泻和恶心，但总体上可耐受，通过监测和剂量调整可有效地进行管理^[44]。基于此结果，美国FDA于2021年批准SG用于既往至少接受二线治疗的转移性TNBC患者，此外，SG显著改变了晚期TNBC的治疗格局^[45]。

中国医学科学院肿瘤医院徐兵河院士领衔了SG在中国TNBC患者的桥接研究（EVER-132-001）。该研究取得了阳性结果，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）于2022年6月7日批准SG用于局部晚期或转移性TNBC患者^[46]。随后，徐兵河院士又牵头了亚洲激素受体阳性/HER2阴性的晚期乳腺癌患者的EVER-132-002研究。研究结果显示，SG较医师选择的治疗（treatment of physician choice, TPC）改善了患者的PFS（4.3个月 vs 4.2个月，HR=0.67， $P=0.0028$ ）；mOS分别为21.0个月 vs 15.3个月^[47]。

3.2.2 芦康沙妥珠单抗（SKB264）

SKB264是一款靶向Trop-2的创新型ADC，用于既往接受至少两线系统治疗的不可切除的局部晚期或晚期TNBC患者^[48]。基于OptiTROP-Breast01 III期临床研究的积极结果，该药已获NMPA批准，为中国首个国产创新的Trop-2

ADC。

SKB264通过Trop-2单克隆抗体靶向肿瘤细胞，与溶酶体释放的新型拓扑异构酶 I 抑制剂KL610023（T030）结合。其创新设计包括高DAR、中等毒性载荷、可裂解连接子及旁观者效应^[48]。该药物还能够在酸性肿瘤微环境中进一步增强药物释放效率，在高效精准杀伤肿瘤细胞的同时降低系统毒性。

OptiTROP-Breast01（NCT05347134）是一项多中心、随机对照、开放标签的III期临床研究，旨在评估SKB264相较于医师选择化疗方案（如艾立布林、卡培他滨等）在晚期TNBC患者中的疗效和安全性。研究结果显示，SKB264在延长mPFS（6.7个月 vs 化疗组1.7个月，HR=0.32）和OS（尚未达到，HR=0.53）的表现上显著优于化疗，中位缓解期（median duration of response, mDoR）为7.1个月。安全性方面，TRAE主要为血液学不良反应，停药比例仅为1.5%，整体可控。

SKB264在TNBC以外的适应证中同样表现出潜力^[48]。在2023年ESMO大会中，KL264-01（NCT04967485）篮子研究显示，SKB264用于激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌的疗效同样显著（ORR为36.8%，mPFS为11.1个月）。SKB264的成功上市不仅填补了国产Trop-2 ADC药物的空白，更为TNBC患者提供了高效、安全的治疗选择，未来将为更多肿瘤患者带来显著的生存获益。

3.2.3 Datopotamab deruxtecan（Dato-DXd）

Dato-DXd也是一种针对Trop-2的ADC，近期已在国内递交新药上市申请。该药物通过结合Trop-2单克隆抗体，进入肿瘤细胞后释放其活性成分DXd，导致DNA损伤并诱导肿瘤细胞凋亡。同时，DXd的膜渗透性产生旁观者效应，增强了其抗肿瘤活性^[49]。

TROPION-Breast 01（NCT05104866）是一项全球多中心、随机对照的III期临床试验，共纳入732例不可切除或转移性激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌患者。研究结果显示，Dato-DXd显著延长了PFS，为6.9个月，而对照组为4.9个月，疾病进展或死亡风险降低了37%（HR=0.63， $P<0.001$ ）。其ORR为36.4%，明显高于化疗组的22.9%。在安全性方面， ≥ 3 级TRAE的发生率为21%，低于化疗组的45%，且ILD的发生率较

低, 未观察到新的安全性信号^[50]。

通过优化其结构设计, Dato-DXd在疗效与毒性之间实现了良好的平衡, 为内分泌治疗耐药后的激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌患者提供了新的治疗选择。研究还表明, Dato-DXd在TNBC中展现出巨大的治疗潜力^[50]。此外, I/II期BEGONIA研究(NCT03424005)^[50]初步显示其与免疫治疗联合使用的良好效果。随着III期研究的推进, Dato-DXd有望推动乳腺癌及其他实体瘤的治疗方案的更新, 同时为更多患者带来益处。

3.3 其他ADC药物

目前, 针对乳腺癌ADC研究仍在快速发展。Trastuzumab duocarmazine (SYD985) 也是新型靶向HER2的ADC, 该药物由曲妥珠单抗、可裂解的连接子和含有duocarmycin的药物结合而成。目前TULIP临床研究(NCT03262935)^[51]表明, SYD985能够将转移性乳腺癌患者的PFS从4.9个月延长至7.0个月, 降低疾病进展或死亡风险达36%。然而, OS仅呈现数值增长, 且SYD985的眼毒性如结膜炎和角膜炎仍需密切关注。与之相比, MRG002作为中国自主研发的靶向HER2的ADC, 通过靶向释放MMAE实现肿瘤细胞杀伤, 在Ib期临床试验(NCT03262935)中显示出51%的ORR及优异的安全性。此外, DB-1303凭借拓扑异构酶I抑制剂和稳定的酶切接头设计, 在HER2阳性和低表达肿瘤模型中展现了强大的抗肿瘤活性和较宽的治疗窗口, 成为未来HER2低表达患者的重要治疗候选药物(NCT05150691)。而patritumab deruxtecan (HER3-DXd) 则是一种靶向HER3的ADC, 已在临床试验中验证了该药物可使HER3表达的乳腺癌患者获益^[52]。其中, HER3-DXd的II期临床研究(NCT02980341)显示其ORR为35%, DoR达10个月, 同时具有良好的安全性^[53]。靶向不同分子标志物的ADC药物在乳腺癌精准治疗中展现出良好的应用前景, 随着分子生物学和药物工程技术的不断进步, 更多新型ADC药物的研发将提高治疗的靶向性和安全性, 为改善乳腺癌患者的预后和生活质量提供强有力的支持。

4 抗体药物偶联物的不良反应谱及管理策略

ADC药物在乳腺癌治疗中取得了显著的临床进展, 不仅丰富了靶向治疗的手段, 也显著改善了患者的预后。然而, 与传统化疗不同的是, 由于ADC药物独特的组成方式, 其在精准杀伤

肿瘤细胞的同时也可导致一系列特异性的不良反应。随着越来越多ADC药物在临床上应用, 其不良反应谱逐渐清晰, 部分毒性表现具有药物特异性, 如T-DXd相关的ILD、T-DM1引起的小血小板减少, 以及SG导致的中性粒细胞减少等。尽管这些不良反应在不同ADC药物间存在一定差异, 但它们在临床管理上仍存在共性——即如何在确保疗效的同时, 优化安全性管理, 以提高患者的耐受性和长期获益^[54]。因此, 在系统梳理ADC药物的治疗进展后, 深入探讨其潜在不良反应的发生机制、临床特征及其相应的管理策略, 对于优化ADC药物的安全性并指导其合理的临床应用至关重要。

4.1 血液系统毒性

血液系统毒性是ADC治疗常见的不良反应, 包括血小板减少和中性粒细胞减少, 其中在T-DM1、T-DXd和SG表现尤为明显。T-DM1因其DM1载荷可导致剂量依赖性的血小板减少, 在亚洲人群中的发生率较高, ≥ 3 级血小板减少率可达29.8%~45.0%。T-DXd和SG则以中性粒细胞减少为主要毒性, T-DXd治疗患者中性粒细胞减少的发生率达70%, ≥ 3 级发生率为18%^[55-56]。ASCENT研究^[57]亦显示, 接受SG治疗患者中 ≥ 3 级中性粒细胞减少的发生率更高, 可达51%, 部分患者甚至可发展为发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN)。

针对ADC药物相关的小血小板减少, 建议患者在首次治疗前及每周期前进行血常规检测, 并根据血小板水平调整剂量或延长给药间隔。对于 ≥ 3 级血小板减少, 可考虑使用重组人血小板生成素(thrombopoietin, TPO), 而T-DM1治疗的2~3级血小板减少患者需暂停用药, 待恢复至1级后可恢复原剂量, 4级血小板减少者在恢复后应降低剂量, 如最低剂量仍无法耐受, 则终止治疗^[58]。

对于ADC治疗引起的中性粒细胞减少, 则建议患者定期监测血常规, 当发生 ≥ 3 级中性粒细胞减少时可暂停治疗或减少治疗剂量, 直至恢复至 ≤ 2 级中性粒细胞减少。FN高危患者可在治疗前给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)预防, 若治疗后使用G-CSF, 需间隔24~48 h^[59]。当FN患者出现体温 $> 38^\circ\text{C}$ 时, 应立即给予经验性广谱抗生素, 并在病原体明确后调整抗感染治疗方案^[58]。

4.2 神经系统毒性

ADC药物可引起周围神经病变（peripheral neuropathy, PN），表现为四肢麻木、感觉异常、疼痛及肌无力等症状，其中RC48、SG、SKB264及T-DM1等药物均存在PN风险^[60-62]。MMAE载荷的ADC药物尤为明显，例如DV单抗治疗的患者PN发生率高达54.5%，其中3级PN的发生率达42.8%^[63]。

针对PN的管理，建议所有接受ADC治疗的患者进行基线神经功能评估，并在治疗期间定期监测感觉及运动功能。对于1~2级PN，可给予B族维生素营养神经，并结合针灸、电刺激等物理疗法以缓解症状^[64]。当PN进展至3级时，应暂停ADC治疗，待症状改善后可考虑调整剂量并恢复治疗。4级PN可能危及患者生命或严重影响患者的生活质量，此时需永久停药^[58, 65]。

此外，为减少ADC诱导PN的风险，可在治疗前30~60 min给予静脉滴注地塞米松10 mg，并在输注过程中使用加压手套或冰手套以降低神经损伤的发生率^[64]。若患者PN症状显著，可使用加巴喷丁、普瑞巴林、阿米替林、文拉法辛或度洛西汀等神经调节药物缓解疼痛^[66]。对于2级及以上PN，建议完善肌电图检查，如提示免疫相关神经损伤，可考虑糖皮质激素、丙种球蛋白或免疫抑制剂治疗，必要时请神经内科医师会诊^[58]。

4.3 肝脏毒性

肝脏毒性是ADC药物治疗过程中需要特别关注的不良反应。T-DM1可导致丙氨酸转氨酶（alanine transaminase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase, AST）及胆红素升高，并可能引起肝功能损害及肝脏结节再生性增生（nodular regenerative hyperplasia, NRH），后者可导致门脉高压、腹水及肝硬化样影像学表现，而肝酶水平可能正常，增加了诊断的难度。部分T-DM1治疗患者因NRH进展至肝功能衰竭甚至死亡，因此FDA已对其肝毒性发出黑框警告^[67]。T-DXd的肝损伤通常较轻，以ALT和AST升高为主，严重肝衰竭较少见^[67]。

为降低ADC诱导的肝毒性，建议在治疗前及每次给药前监测ALT、AST以及胆红素水平，并定期进行肝脏影像学检查，以早期识别肝功能异常。如ALT或AST升高超过正常值3倍，或胆红素超过正常值2倍，应暂停用药并评估病因；若

患者出现门脉高压表现，即便肝酶正常，也应考虑NRH的可能，并建议行肝组织活检。对于肝功能异常者，应避免非甾体类抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID）和对乙酰氨基酚，并在必要时调整ADC剂量或永久停药^[58]。

4.4 肺部毒性

ILD是T-DXd、A166及Dato-DXd等药物治疗过程中需特别关注的不良反应，其发生率因研究而异。T-DXd在DESTINY-Breast01研究中ILD的总体发生率可达15.2%，部分患者可进展至3~4级甚至致死^[14]。在DESTINY-Breast03研究中，T-DXd治疗组中有27例患者（10.5%）出现药物相关的ILD或非感染性肺炎^[57]。此外，T-DM1在临床研究及上市后监测中亦报告了致死性肺部事件，T-DM1的非感染性肺炎和放射性肺炎的发生率分别为0.8%~1.1%和1.8%^[68]。

因此，在临床使用ADC药物前需综合评估患者的肺部状态，包括基线肺功能检查，并在治疗过程中密切监测呼吸道症状及影像学变化。对于1级ILD应暂停治疗并密切随访；若≤28 d内缓解，可维持原剂量继续治疗，若>28 d才缓解，则应降低剂量。对于2级ILD，应永久性停药，并立即使用泼尼松1 mg/（kg·d⁻¹）治疗至少14 d，然后逐步减量，并定期进行影像学复查。若5 d内症状无改善，可增加糖皮质激素剂量，如甲泼尼龙2 mg/（kg·d⁻¹），并考虑静脉滴注，同时排除其他病因。对于3级及以上ILD，应永久停药，并立即住院治疗，给予大剂量甲泼尼龙连续3 d进行治疗，随后转换为≥1 mg/（kg·d⁻¹）的泼尼松维持治疗至少14 d，待临床症状和影像学检查改善后逐步减量^[58, 69]。

4.5 胃肠道毒性

胃肠道毒性同样是ADC治疗中较为常见的不良反应，包括恶心、呕吐、腹泻和口腔炎等症状。SG治疗相关的恶心、呕吐及腹泻的发生率分别为57%、29%和59%，其中≥3级腹泻的发生率为11%^[44]。对于SG引起的恶心和呕吐，建议在每次给药前采用2~3种不同机制的止吐药物进行预防，如可以使用地塞米松、5-羟色胺3受体（5-HT₃）拮抗剂或神经激肽受体1（neurokinin-1, NK1）拮抗剂联合使用。而SG所致的腹泻则可分为早发性和迟发性，早发性腹泻可使用阿托品缓解，并在后续周期中预防性用药；迟发性腹泻应首先排除感染因素，如无感

染, 应使用洛哌丁胺治疗。对于 ≥ 3 级或24 h内高剂量止泻药无法控制的患者, 应考虑奥曲肽100~150 μg 皮下注射, 每日3次, 并给予静脉补液、电解质纠正, 必要时住院观察^[58, 70]。

T-DXd的消化道不良反应发生率亦较高, 存在30%~90%的呕吐发生率^[14]。因此, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南将T-DXd列为中等致吐风险药物, 建议在给药前预防性使用如5-HT₃受体拮抗剂、NK1受体拮抗剂及糖皮质激素等止吐药物, 并在必要时进行联合镇吐治疗^[58]。

4.6 心脏毒性

心脏毒性是靶向HER2的ADC类药物常见的不良反应, 其发生可能与HER2在心肌细胞中的重要生理功能相关^[71-72]。DESTINY-Breast03研究观察到2.7%接受T-DXd治疗的患者出现LVEF下降或左室功能不全, 但均为1~2级的无症状事件^[15, 58]。DESTINY-Breast04研究显示, 给予T-DXd治疗后, 11.9%的患者LVEF较基线下降10%~19%, 1.5%的患者LVEF下降超过20%^[16]。相比之下, T-DM1的LVEF下降的发生率略低, 但仍需密切监测^[67]。

为降低心脏毒性风险, 所有接受ADC治疗的患者均应在治疗前进行心血管风险评估, 且在治疗过程中, 建议每3~4个月监测LVEF, 若LVEF下降 $\geq 10\%$ 或LVEF低于50%, 应暂停治疗, 并在3~4周后复查, 若恢复至基线水平, 可继续治疗; 若LVEF持续下降或发生充血性心力衰竭, 则应永久停药。对于LVEF基线较低或既往有心血管病史的高风险患者, 可联合 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB), 以减少心脏毒性风险^[72]。此外, QT间期延长的患者应避免合并使用可进一步延长QT间期的药物, 并在必要时调整剂量或停药。LVEF变化的预测价值相较于整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)较低, GLS异常可提前数月提示心脏损伤, 因此早期干预心脏保护措施或有助于降低心脏不良反应的发生率, 并避免抗癌治疗的中断^[58, 73]。

4.7 眼毒性

部分ADC药物, 如ARX788、A166及RC48等ADC, 可能引起角膜炎、视力模糊及干眼症等眼部不良反应。这类毒性通常与MMAE载荷对角膜上皮细胞的损伤相关^[74-75]。其中ARX788的眼毒性发生率较高, 而A166的部分患者观察到角膜上皮病变。眼毒性的管理需依赖于基线及治疗期间的定期眼科检查, 并预防性使用人工泪液或角膜保护剂, 例如, 可使用玻璃酸钠滴眼液来进行针对性治疗。若发生 ≥ 2 级角膜炎, 建议暂停用药并局部使用氟米龙或普拉洛芬等皮质类固醇滴眼液进行治疗^[71, 74]。

5 ADC药物在乳腺癌领域的未来展望

迄今为止, 新靶点和有效载荷的开发为ADC药物的治疗策略提供了更多的可能性^[76]。目前, ADC的设计已逐渐突破传统单克隆抗体和化疗药物的局限, 向多样化的组合模式发展。例如, 结合双特异性抗体或双重不同化疗药物载荷的ADC, 有望进一步提升其抗肿瘤活性。以新型双特异性抗体偶联药物ZW49为例, 该药物结合了zanidatamab的独特设计和抗体框架, 以及zymeworks的专利zymeLink™连接子和细胞毒素, 不仅增强了抗HER2阳性肿瘤的活性, 同时也有望降低传统ADC导致的肝毒性及血液学不良反应的发生率, 目前正在开展该药物的I期临床试验(NCT03821233)以评估其安全性及疗效。此外, 将免疫刺激分子与ADC相结合, 以诱导靶向抗肿瘤免疫反应, 或通过放射性核素结合型ADC提高其对微小残留病灶的杀伤能力, 均为未来重要的研究方向。这些创新策略不仅可能进一步提高疗效, 也有望减少当前ADC相关的免疫抑制及系统性毒性问题。

在联合治疗方面, ADC与其他疗法的协同作用正在不断探索, 以期优化疗效并降低单一治疗方案的耐药风险。例如, T-DXd联合TKI用于HER2阳性乳腺癌的II期临床研究已展现良好疗效(2024年ESMO年会报道); Trop-2 ADC联合ICI在BEGONIA研究中ORR达79%, 且不受PD-L1状态限制(NCT06103864、NCT05382286)。此外, Trop-2 ADC联合多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂的研究, 也为晚期TNBC患者提供了新的治疗选择^[77]。联合策略不仅可通过不同作用机制增强抗肿瘤活性, 同时

也可能降低单一ADC治疗带来的血液学毒性或肝功能损害。

基于晚期治疗的突破性成果，ADC有望进一步前移至一线或围术期治疗阶段，通过早期干预扩大可获益的患者人群。然而，实现这一目标仍需克服多项挑战，包括生物标志物的精准检测、最佳治疗顺序的优化以及耐药机制的深入研究等。目前，急需明确HER2低表达患者的适用标准，以确保治疗的精准性和有效性；同时，针对特定靶点相关的耐药问题，如HER2和Trop-2 ADC在长期使用后的耐药机制，也需进一步探索。此外，基于ADC的不良反管理经验，未来的研发方向将更加注重载荷优化和连接子稳定性，以进一步减少间质性肺病、血液学毒性及肝功能异常等问题，从而扩大ADC的临床应用范围，提高患者的耐受性。

6 总结与展望

ADC已成为乳腺癌精准治疗的重要组成部分，近年来在HER2阳性、HER2低表达及Trop-2阳性的乳腺癌患者中展现出显著的临床价值。在靶向HER2的ADC方面，T-DM1首先确立了HER2阳性乳腺癌的二线标准治疗，随后的研究中，T-DXd不仅在DESTINY-Breast03研究中对T-DM1展现了更优的疗效，更是在DESTINY-Breast04研究中拓展至HER2低表达人群。此外，新一代HER2 ADC如RC48、A166及ARX788等，均在优化连接子稳定性、提高有效载荷释放效率的基础上进一步提升了抗肿瘤活性和临床应用潜力。同时，在靶向Trop-2的ADC方面，SG在转移性TNBC及激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌中表现出良好的临床疗效，而SKB264及Dato-DXd等新一代Trop-2 ADC正在进一步的研究中，有望拓展其临床适应证范围。

尽管ADC在提高疗效的同时仍可能伴随一定的不良反应，但随着结构优化和临床管理策略的完善，其安全性已得到明显改善。靶向HER2的ADC常见的不良反应包括T-DXd相关的ILD，T-DM1所致的血小板减少、肝功能异常及心脏毒性，而RC48等新一代ADC则需关注胃肠道不适及神经毒性。靶向Trop-2的ADC的主要不良反应包括如中性粒细胞减少和贫血等骨髓抑制表现、恶心呕吐及腹泻等，其中SG的血液学毒性较为明显，部分患者可发展为FN。此外，Dato-DXd可能引起眼部不良反应，需密切监测。总之，通

过早期风险筛查、个体化剂量调整、预防性干预及支持治疗，绝大多数ADC相关不良反应均可得到有效的控制。

未来，ADC的研究将聚焦于结构优化、联合治疗及耐药机制等领域。当前，T-DXd联合ICI、CDK4/6抑制剂及PARP抑制剂等治疗策略已展现出良好的协同抗肿瘤效应，同时，ADC在围术期及早期乳腺癌中的应用探索也在进行中。随着对耐药机制的深入研究以及更精准的个体化治疗策略的优化，ADC有望进一步改善乳腺癌患者的生存获益，为精准治疗提供更高效、安全的治疗方案。

作者简介：

林佳琳（ORCID: 0000-0002-6976-2172），博士研究生。

通信作者：

徐兵河（ORCID: 0000-0003-4195-337X），中国工程院院士，E-mail: xubinghe@csc.org.cn。

作者贡献声明：

林佳琳、王文娜：资料收集、文章撰写。徐兵河：写作指导、审阅与修改。

[参 考 文 献]

- [1] DUMONTET C, REICHERT J M, SENTER P D, et al. Antibody–drug conjugates come of age in oncology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641–661.
- [2] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315–337.
- [3] CHAU C H, STEEG P S, FIGG W D. Antibody–drug conjugates for cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 793–804.
- [4] PEREZ H L, CARDARELLI P M, DESHPANDE S, et al. Antibody–drug conjugates: current status and future directions [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(7): 869–881.
- [5] GOLDENBERG D M, SHARKEY R M. Sacituzumab govitecan, a novel, third–generation, antibody–drug conjugate (ADC) for cancer therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(8): 871–885.
- [6] HUNTER F W, BARKER H R, LIPERT B, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T–DM1) in HER2–positive breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(5): 603–612.
- [7] 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.
- [8] 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.

- [9] HURVITZ S A, MARTIN M, SYMMANS W F, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 115–126.
- [10] 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.
- [11] SHITARA K, IWATA H, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study [J] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 827–836.
- [12] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study [J] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 816–826.
- [13] DOI T, SHITARA K, NAITO Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1512–1522.
- [14] MODI S N, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610–621.
- [15] CORTÉS J, HURVITZ S A, IM S A, et al. Trastuzumab deruxtecan 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.
- [16] YAMASHITA T, SOHN J H, TOKUNAGA E, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in previously treated Asian patients with HER2-low unresectable/metastatic breast cancer: subgroup analysis of the DESTINY-Breast04 study [J] . *Breast Cancer*, 2024, 31(5): 858–868.
- [17] SCHETTINI F, CHIC N, BRASÓ-MARISTANY F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer [J] . *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 1.
- [18] 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.
- [19] MODI S, JACOT W, IWATA H, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34: S334–S335.
- [20] WANG J Y, LIU Y J, ZHANG Q Y, 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.
- [21] DAL CORSO A, CAZZAMALLI S, GÉBLEUX R, et al. Protease-cleavable linkers modulate the anticancer activity of noninternalizing antibody-drug conjugates [J] . *Bioconjug Chem*, 2017, 28(7): 1826–1833.
- [22] CHEN M T, HUANG R Q, CHEN R S, et al. Optimal sequential strategies for antibody-drug conjugate in metastatic breast cancer: evaluating efficacy and cross-resistance [J] . *Oncologist*, 2024, 29(8): e957–e966.
- [23] SHAO Z, WANG R, ZHANG J, et al. A randomized, multicenter, open-label phase II neoadjuvant study to evaluate the safety and efficacy of HER2-ADC disitamab vedotin in combination toripalimab or sequence chemotherapy in participants with HR-negative, HER2 low-expressing breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2024, 35: S347.
- [24] QU F, LI W, YI Y. Efficacy and safety of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive or HER2-low expressing, locally advanced or metastatic breast cancer: a single-arm phase II study [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34: S348.
- [25] ZHANG J, LIU R J, GAO S P, 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.
- [26] SUBHAN M A, TORCHILIN V P. Advances in targeted therapy of breast cancer with antibody-drug conjugate [J] . *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1242.
- [27] LOPEZ D M, BARVE M, WANG J, et al. A phase I study of A166, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients with locally advanced/metastatic solid tumors [J] . *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(12_Suppl): B005.
- [28] 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.
- [29] ZHANG J, JI D M, SHEN W N, et al. Phase I trial of a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, ARX788, for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2022: OF1–OF10.
- [30] LI Q, CHENG Y, TONG Z S, 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.
- [31] LI Q, WANG X, CHENG Y, et al. Abstract P4-01-07: FS-1502, an anti-HER2 ADC, in patients with HER2-expressing advanced solid tumors: a phase 1a dose-escalation study [J] . *Cancer Res*, 2023, 83(5_Suppl): P4-1-07–P4-01-07.
- [32] PAN H M, YUAN X L, ZHENG Y, et al. FS-1502 in patients with HER2 high expression, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: an open-label, multicenter, phase II study [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): e15000.
- [33] YAO H R, YAN M, TONG Z S, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of SHR-A1811, a human epidermal growth factor receptor 2-directed antibody-drug conjugate, in human epidermal growth factor receptor 2-expressing or mutated advanced solid tumors: a global phase I trial [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(29): 3453–3465.

- [34] CORTESE M, ZANONI M, MALTONI R, et al. Trop2 (trophoblast cell-surface antigen 2): a drug target for breast cancer [J] . *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(7): 593-602.
- [35] STEPAN L P, TRUEBLOOD E S, HALE K R, et al. Expression of Trop2 cell surface glycoprotein in normal and tumor tissues: potential implications as a cancer therapeutic target [J] . *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(7): 701-710.
- [36] VIDULA N, YAU C, RUGO H. Trophoblast cell surface antigen 2 gene (TACSTD2) expression in primary breast cancer [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 194(3): 569-575.
- [37] ZHAO W, KUAI X W, ZHOU X Y, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer [J] . *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 759-766.
- [38] HU Y X, ZHU Y X, QI D, et al. Trop2-targeted therapy in breast cancer [J] . *Biomark Res*, 2024, 12(1): 82.
- [39] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers [J] . *Bioconjug Chem*, 2015, 26(5): 919-931.
- [40] GOLDENBERG D M, CARDILLO T M, GOVINDAN S V, et al. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) [J] . *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22496-22512.
- [41] WEISS J, GLODE A, MESSERSMITH W A, et al. Sacituzumab govitecan: breakthrough targeted therapy for triple-negative breast cancer [J] . *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(8): 673-679.
- [42] GRINDA T, RASSY E, PISTILLI B. Antibody-drug conjugate revolution in breast cancer: the road ahead [J] . *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(5): 442-465.
- [43] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan-hzyi in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 741-751.
- [44] 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.
- [45] LOIBL S, LOIRAT D, TOLANEY S M, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer [J] . *Eur J Cancer*, 2023, 178: 23-33.
- [46] XU B H, MA F, WANG T, et al. A phase II b, single arm, multicenter trial of sacituzumab govitecan in Chinese patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments [J] . *Int J Cancer*, 2023, 152(10): 2134-2144.
- [47] XU B H, WANG S S, YAN M, et al. Sacituzumab govitecan in HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial [J] . *Nat Med*, 2024, 30(12): 3709-3716.
- [48] CHENG Y, YUAN X, TIAN Q, et al. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-Trop2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132 [J] . *Front Oncol*, 2022, 12: 951589.
- [49] 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.
- [50] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR⁺/HER2⁻) breast cancer (BC): primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34: S1264-S1265.
- [51] 危 彤, 袁 芑. 抗人表皮生长因子受体2抗体药物偶联物在人表皮生长因子受体2低表达泛瘤种中的治疗进展 [J] . *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 211-220.
- WEI T, YUAN P. Advances in the treatment of anti-HER2 antibody drug conjugates in pan-tumor with low HER2 expression [J] . *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 211-220.
- [52] BRASÓ-MARISTANY F, FERRERO-CAFIERO J M, FALATO C, et al. Patritumab deruxtecan in HER2-negative breast cancer: part B results of the window-of-opportunity SOLTI-1805 TOT-HER3 trial and biological determinants of early response [J] . *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5826.
- [53] HAMILTON E P, DOSUNMU O, SHASTRY M, et al. A phase 2 study of HER3-DXd in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 1004.
- [54] MAKAWITA S, MERIC-BERNSTAM F. Antibody-drug conjugates: patient and treatment selection [J] . *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40: 1-10.
- [55] YAMAGUCHI K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01) [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 242.
- [56] CONNORS J M, JURCZAK W, STRAUS D J, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma [J] . *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 331-344.
- [57] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2⁺ metastatic breast cancer (mBC): results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S1287-S1288.
- [58] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用中国专家共识(2023版) [J] . *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(9): 741-762.
- Society of Clinical Oncology Drug Research of China Anti-Cancer Association, National Expert Society for Monitoring the Clinical Application of Anti-Cancer Drugs, Breast Cancer Expert Society of the National Cancer Center. China expert consensus on clinical application of antibody drug conjugates in the treatment of malignant tumors (2023 edition) [J] . *Chin J Oncol*, 2023, 45(9): 741-762.
- [59] FONTANELLA C, BOLZONELLO S, LEDERER B, et al. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia [J] . *Breast Care (Basel)*, 2014, 9(4): 239-245.
- [60] STRAUS D J, DŁUGOSZ-DANECKA M, ALEKSEEV S,

- et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study [J]. *Blood*, 2020, 135(10): 735-742.
- [61] SHENG X N, YAN X Q, WANG L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43-51.
- [62] HORWITZ S, O'CONNOR O A, PRO B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10168): 229-240.
- [63] XU Y Y, WANG Y K, GONG J F, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 913-925.
- [64] 吴婷婷, 朱海斌, 任春霞, 等. 抗体偶联药物相关周围神经病变的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2024: 1-10.
WU T T, ZHU H B, REN C X, et al. Research progress on antibody coupled drug-induced peripheral neuropathy [J]. *Chin J New Drug Clin Rem*, 2024: 1-10.
- [65] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 化疗诱导的周围神经病变诊治中国专家共识(2022版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9): 928-934.
Society of Oncologic Supportive Therapy of the Chinese Anti-Cancer Association, Society of Clinical Chemotherapy of the Chinese Anti-Cancer Association. China expert consensus on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (2022 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(9): 928-934.
- [66] HERSHMAN D L, LACCHETTI C, DWORKIN R H, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1941-1967.
- [67] BARDIA A, HARNDEN K, MAURO L, et al. Clinical practices and institutional protocols on prophylaxis, monitoring, and management of selected adverse events associated with trastuzumab deruxtecan [J]. *Oncologist*, 2022, 27(8): 637-645.
- [68] 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.
- [69] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 693-702.
Expert Consensus Committee on the Diagnosis and Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Antitumor Drugs. Expert consensus on diagnosis and treatment of interstitial lung disease related to antineoplastic drugs [J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(7): 693-702.
- [70] SPRING L M, NAKAJIMA E, HUTCHINSON J, et al. Sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: clinical overview and management of potential toxicities [J]. *Oncologist*, 2021, 26(10): 827-834.
- [71] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(1): 1-15.
Professional Committee on Clinical Research of Oncology Drugs of China Anti-Cancer Association, Expert Committee for Monitoring the Clinical Application of Antitumor Drugs, Breast Cancer Expert Committee, et al. Expert consensus on the clinical application of antibody-drug conjugates in the treatment of malignant tumors(2020 edition) [J]. *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2021, 13(1): 1-15.
- [72] 中国药学会医院药学专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 抗体偶联药物安全性跨学科管理中国专家共识 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 1-10.
Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Tumor Clinical Chemotherapy Committee of China Anti-Cancer Association. Interdisciplinary management of the safety associated with antibody-drug conjugates: Chinese expert consensus [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(1): 1-10.
- [73] NEGISHI K, NEGISHI T, HALUSKA B A, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(3): 324-331.
- [74] 夏凡, 张晶晶, 杭永付, 等. 抗体药物偶联物相关眼毒性的研究进展 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 985-990.
XIA F, ZHANG J J, HANG Y F, et al. Research progress of drug-induced ocular toxicity of antibody-drug conjugate [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2023, 32(9): 985-990.
- [75] FAROOQ A V, DEGLI ESPOSTI S, POPAT R, et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody-drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study [J]. *Ophthalmol Ther*, 2020, 9(4): 889-911.
- [76] CONILH L, SADILKOVA L, VIRICEL W, et al. Payload diversification: a key step in the development of antibody-drug conjugates [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 3.
- [77] CARDILLO T M, SHARKEY R M, ROSSI D L, et al. Synthetic lethality exploitation by an anti-trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, IMMU-132, plus PARP inhibitors in *BRCA1/2*-wild-type triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3405-3415.

(收稿日期: 2024-12-29 修回日期: 2025-02-11)

(责任编辑: 王琳辉)