

· 论著 · 二次研究 ·

德曲妥珠单抗治疗乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析



张晓青¹, 刘 帅¹, 张 凯¹, 栾 巍²

1. 内蒙古医科大学研究生院 (呼和浩特 010050)
2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科 (呼和浩特 010017)

【摘要】目的 系统评价德曲妥珠单抗 (T-Dxd) 治疗乳腺癌的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、SinoMed、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库, 搜集 T-Dxd (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), 检索时限均从建库至 2024 年 2 月 15 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 3 个 RCT, 包括 1 689 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者的无进展生存期 (PFS) [HR=0.37, 95%CI (0.27, 0.51), $P < 0.001$]、总生存期 (OS) [HR=0.63, 95%CI (0.53, 0.75), $P < 0.001$] 以及客观缓解率 (ORR) [RR=2.52, 95%CI (2.21, 2.88), $P < 0.001$] 均显著长于或高于对照组。试验组药物相关间质性肺病 [RR=10.82, 95%CI (4.83, 24.23), $P < 0.001$] 及射血分数降低 [RR=5.05, 95%CI (1.91, 13.33), $P=0.001$] 的发生率均显著高于对照组。进一步依据激素受体表达 (阳性和阴性)、脑转移发生情况 (发生和未发生) 的不同进行亚组分析, 结果显示, 试验组患者的 PFS 均显著长于对照组 ($P < 0.001$)。敏感性分析结果显示, 以 PFS、OS、ORR 为指标时, 所得结果均较稳健。**结论** 当前证据表明, 与化疗药物或其他抗肿瘤药物相比, T-Dxd 治疗乳腺癌可延长的 PFS 和 OS、提高 ORR, 但可能会增加间质性肺病及射血分数降低的发生风险。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

【关键词】 德曲妥珠单抗; 抗体药物偶联物; 乳腺癌; 有效性; 安全性; Meta 分析; 随机对照试验

Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in the treatment of breast cancer: a Meta-analysis

ZHANG Xiaoqing¹, LIU Shuai¹, ZHANG Kai¹, LUAN Wei²

1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China
 2. Department of Medical Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China
- Corresponding author: LUAN Wei, Email: luan1977@126.cm

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) in the treatment of breast cancer. **Methods** PubMed,

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202403034](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202403034)

通信作者: 栾巍, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: luan1977@126.cm

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

Cochrane Library, Embase, Web of Science, SinoMed, CNKI, WanFang Data, and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of T-Dxd (test group) versus chemotherapeutic agents or other antineoplastic agents (control group) from inception to February 15, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias in the included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3.1 software. **Results** A total of 3 RCTs involving 1 689 patients were included. The results of the Meta-analysis indicated that the progression-free survival (PFS) (HR=0.37, 95%CI 0.27 to 0.51, $P<0.001$), overall survival (OS) (HR=0.63, 95%CI 0.53 to 0.75, $P<0.001$), and objective response rate (ORR) (RR=2.52, 95%CI 2.21 to 2.88, $P<0.001$) in the test group were significantly superior to or higher than those of the control group. The incidence of drug-related interstitial lung disease (RR=10.82, 95%CI 4.83 to 24.23, $P<0.001$) and reduced ejection fraction (RR=5.05, 95%CI 1.91 to 13.33, $P=0.001$) was significantly higher in patients in the test group than in the control group. Subgroup analysis showed that hormone receptor-positive and hormone receptor-negativity, brain metastasis, and no brain metastasis patients who received T-Dxd had longer PFS ($P<0.001$). The results of sensitivity analysis showed that the results obtained were more robust when PFS, OS, and ORR were used as indicators. **Conclusion** Current evidence suggests that T-Dxd can prolong PFS and OS and improve ORR in breast cancer than chemotherapeutic agents or other antineoplastic agents, however, it may increase the risk of interstitial lung disease and reduce ejection fraction. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify the above conclusion.

【Keywords】 Trastuzumab deruxtecan; Antibody drug conjugates; Breast cancer; Efficacy; Safety; Meta-analysis; Randomized controlled trial

乳腺癌已超过肺癌成为最常见的癌症，2020年约有230万乳腺癌新发病例（11.7%）^[1]，也是癌症死亡的常见原因。乳腺癌是一种具有多种亚型的异质性疾病，每种亚型的治疗方法和预后不同^[2]。化疗是抗肿瘤治疗的基石之一，但由于其缺乏对肿瘤的选择性，常会产生明显的限制性毒性，从而加剧肿瘤细胞基因组的不稳定性，使其对化疗迅速耐药^[3]。研究^[4]发现，在针对人表皮生长因子受体2（HER2）阳性乳腺癌患者治疗中，接受化疗和双抗体治疗的生存率超过90%。基于HER2抑制和化疗的协同作用，研发了抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC），其通过特定的连接子将具有高度靶向性的单克隆抗体与具有细胞毒性的抗肿瘤药物偶联，利用抗体与靶抗原特异性结合的特点，将细胞毒性药物靶向递送至肿瘤细胞，进而达到杀伤肿瘤的目的^[5-7]。德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-Dxd）是新一代ADC类药物^[8]，是由曲妥珠单抗和细胞毒性拓扑异构酶I抑制剂组成的抗体-药物组合，比恩美曲妥珠单抗（ado-trastuzumab emtansine,

T-DM1）具有更广泛的抗肿瘤活性^[9]，可在HER2阳性转移性乳腺癌等多种的类型肿瘤治疗中发挥疗效^[10]。在I期临床试验A-J101中，初步确定 $5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作为T-Dxd的II期临床研究推荐剂量，同时也显示出高达59.5%的客观缓解率^[11]。T-Dxd于2019年12月21日在美国上市，基于II期临床试验DESTINY-Breast01^[12]的出色数据，美国食品药品监督管理局（FDA）首次正式批准T-Dxd用于治疗HER2阳性乳腺癌的二线治疗。2022年8月FDA批准T-Dxd用于不可切除或转移性HER2低表达的乳腺癌患者。2023年2月24日注射用德曲妥珠单抗正式在我国获批上市，单药适用于治疗既往接受过一种或一种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌患者。目前已公布多项关于T-Dxd治疗乳腺癌临床研究的数据，但尚无T-Dxd对比化疗药物或其他抗肿瘤药物治疗乳腺癌的系统评价。因此，本研究采用Meta分析的方法评价了T-Dxd治疗乳腺癌的疗效和安全性，以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

国内外公开发表的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

经组织病理学诊断为乳腺癌的患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者采用 T-Dxd; 对照组患者采用化疗药物 (如卡培他滨、艾立布林等) 或其他抗肿瘤药物 (如曲妥珠单抗、拉帕替尼、紫杉醇等)。

1.1.4 结局指标

主要结局指标: 无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS)、客观缓解率 (objective response rate, ORR)。次要结局指标: 免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 发生率、

药物相关间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 发生率、射血分数降低发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①文献综述、病例报道、快报通讯、会议摘要; ②重复发表的研究仅选取数据最全最新的文献; ③无法获取全文、数据不全的文献; ④无法提取结局指标的文献; ⑤非中、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、SinoMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集 T-Dxd 对比化疗药物或其他抗肿瘤药物的 RCT, 检索时限均从建库至 2024 年 2 月 15 日, 采用主题词和自由词相结合的方式检索。英文检索词包括: Breast neoplasm、T-Dxd、trastuzumab deruxtecan、DS8201、Enhertu 等, 中文检索词包括: 乳腺癌、乳腺肿瘤、德曲妥珠单抗、优赫得等。以 Embase 数据库为例, 其具体检索策略见框 1。

```
#1 'trastuzumab deruxtecan'/exp
#2 'trastuzumab deruxtecan':ab,ti OR ds8201:ab,ti OR ds8201a:ab,ti OR 'ds 8201':ab,ti OR 'ds 8201a':ab,ti
  OR enhertu:ab,ti OR 'fam trastuzumab deruxtecan nxki':ab,ti OR 'fam-trastuzumab deruxtecan-
  nxki':ab,ti
#3 'breast tumor'/exp
#4 'bilateral breast tumor':ab,ti OR 'bilateral breast tumour':ab,ti OR 'breast gland tumor':ab,ti OR
  'breast gland tumour':ab,ti OR 'breast mass':ab,ti OR 'breast neoplasia':ab,ti OR 'breast neoplasm':ab,ti
  OR 'breast neoplasms':ab,ti OR 'breast neoplasms, male':ab,ti OR 'bilateral breast neoplasm':ab,ti OR
  'breast tumorigenesis':ab,ti OR 'breast tumour':ab,ti OR 'female breast neoplasm':ab,ti OR 'female breast
  tumor':ab,ti OR 'female breast tumour':ab,ti OR 'male breast neoplasm':ab,ti OR 'male breast tumor':ab,ti
  OR 'male breast tumour':ab,ti OR 'mammary tumor':ab,ti OR 'mammary tumour':ab,ti OR 'mammary gland
  neoplasia':ab,ti OR 'mammary gland neoplasm':ab,ti OR 'mammary gland tumor':ab,ti OR 'mammary
  gland tumorigenesis':ab,ti OR 'mammary gland tumour':ab,ti OR 'mammary neoplasia':ab,ti OR 'mammary
  neoplasm':ab,ti OR 'mammary tumor':ab,ti OR 'mammary tumorigenesis':ab,ti OR 'mammary tumour':ab,ti
  OR 'mammary tumours':ab,ti OR 'mammary tumour cell':ab,ti OR 'mass in the breast':ab,ti OR 'masses
  in the breast':ab,ti OR 'neoplasia of the breast':ab,ti OR 'neoplasm of the breast':ab,ti OR 'neoplasm of the
  mammary gland':ab,ti OR 'neoplastic breast':ab,ti OR 'neoplastic mammary':ab,ti OR 'neoplastic mammary
  gland':ab,ti OR 'tumor of the breast':ab,ti OR 'tumor of the female breast':ab,ti OR 'tumor of the male
  breast':ab,ti OR 'tumor of the mammary gland':ab,ti OR 'tumorigenesis of the breast':ab,ti OR 'tumorigenesis
  of the mammary gland':ab,ti OR 'tumour of the male breast':ab,ti OR 'unilateral breast neoplasm':ab,ti OR
  'unilateral breast neoplasms':ab,ti OR 'unilateral breast tumor':ab,ti OR 'breast tumor':ab,ti
#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
```

框1 Embase检索策略
Box 1. Search strategy in Embase

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧,通过与第3名研究者讨论解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括作者、研究类型、发表年份、研究区域、病例数、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0中针对RCT的偏倚风险评价工具^[13]评价纳入研究的偏倚风险,包括7个方面:①随机序列的产生方法;②分配隐藏;③研究者和患者双盲;④结局测量者盲法;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他来源偏倚。每个方面的评价结果均分为低风险、高风险和不清楚。由2名研究者独立进行评价,并交叉核对结果。如遇分歧,与第3名研究者讨论解决。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计量资料以风险比(hazard ratio, HR)为效应分析统

计量,计数资料以相对危险度(relative risk, RR)为效应分析统计量,各效应量均提供其95%置信区间(confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析,同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性($P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$),使用随机效应模型进行Meta分析。通过敏感性分析或亚组分析寻找异质性。当异质性过大,使用描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究的基本特征

初检共获得文献13 714篇,经阅读文题、摘要及全文后,最终纳入文献3篇^[14-16],文献筛选流程及结果见图1。3个RCT均为III期临床试验,包括1 689例患者,其中试验组1 040例,对照组649例。3项研究包括来自多个国家、不同种族的患者,在纳入研究前经过治疗仍出现转移或进展。纳入研究的基本特征见表1。

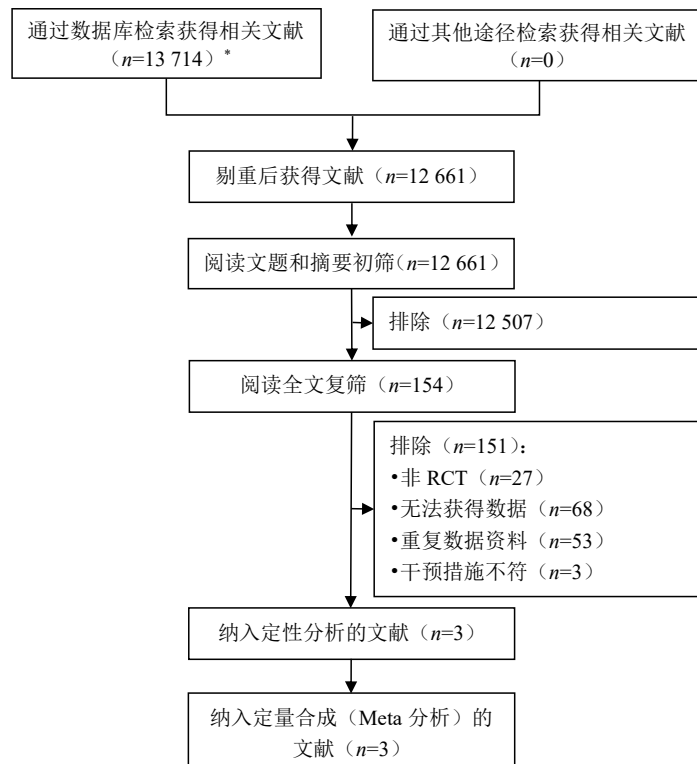


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=11 080)、Embase (n=1 213)、Cochrane Library (n=124)、Web of Science (n=613)、SinoMed (n=20)、CNKI (n=626)、WanFang Data (n=26)、VIP (n=12)。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	研究地域	HER2	例数 (E/C)	中位年龄 (岁, E/C)	干预措施		中位持续治疗时间 (月, E/C)	结局指标
					E	C		
Modi 2022 ^[13]	欧洲、以色列、亚洲、北美	阴性	373/184	57.5/55.9	T-Dxd 5.4 mg · kg ⁻¹	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1.40/1.23 mg · m ⁻²	8.2/3.5	①②③ ④⑤⑥
Cortés 2022 ^[14]	欧洲、亚洲、北美、其他地区	阳性	261/263	54.3/54.2	T-Dxd 5.4 mg · kg ⁻¹	T-DM1 3.6 mg · kg ⁻¹	14.3/6.9	①②③ ④⑤⑥
André 2023 ^[15]	欧洲、亚洲、北美、澳大利亚、巴西、以色列、土耳其	阳性	406/202	54.2/54.7	T-Dxd 5.4 mg · kg ⁻¹	卡培他滨1 250 mg · m ⁻² + 曲妥珠单抗首剂 8 mg · kg ⁻¹ ，之后 6 mg · kg ⁻¹ 、卡培他滨 1 000 mg · m ⁻² +拉帕替尼 1 250 mg	53.7/54.7	①②③ ④⑤⑥

2.2 纳入研究的偏倚风险评价结果

2项研究^[14-15]采用交互式网络系统随机分配, 1项研究^[16]仅说明随机分组, 但具体方法不明确; 3项研究均为双盲设计, 均不清楚分配隐藏, 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。偏倚风险评估结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PFS

共纳入3项研究^[14-16]。随机效应模型Meta分析结果显示, 接受T-Dxd治疗患者的OS明显长于接受化疗药物或其他抗肿瘤药物治疗的患者[HR=0.37, 95%CI(0.27, 0.51), $P < 0.001$], 见图4。

按激素受体表达、脑转移发生情况不同进行亚组分析, 结果显示, 在激素受体阳性[HR=0.44, 95%CI(0.37, 0.51), $P < 0.001$]、HR阴性[HR=0.32, 95%CI(0.25, 0.41), $P < 0.001$]、有脑转移[HR=0.37, 95%CI(0.25, 0.54), $P < 0.001$]、无脑转移[HR=0.33, 95%CI(0.27, 0.40), $P < 0.001$]的患者中, 试验组的PFS均显著长于对照组。见表2。

2.3.2 OS

共纳入3项研究^[14-16]。固定效应模型Meta分析结果显示, 接受T-Dxd治疗患者的OS明显

长于接受化疗药物或其他抗肿瘤药物治疗的患者[HR=0.63, 95%CI(0.53, 0.75), $P < 0.001$], 见图5。

2.3.3 ORR

共纳入3项研究^[14-16]。固定效应模型Meta分析结果显示, 接受T-Dxd治疗患者的OS明显长于接受化疗药物或其他抗肿瘤药物治疗的患者[RR=2.52, 95%CI(2.21, 2.88), $P < 0.001$], 见图6。

2.3.4 irAEs的发生率

共纳入3项研究^[14-16]。随机效应模型Meta分析结果显示, 接受T-Dxd治疗患者的3~4级irAEs发生率[RR=1.00, 95%CI(0.76, 1.31), $P=1.00$]和总体irAEs的发生率[RR=1.06, 95%CI(0.99, 1.14), $P=0.16$]明显高于接受化疗药物或其他抗肿瘤药物治疗的患者。见图7。

进一步分析接受治疗后药物相关ILD及射血分数降低的发生率, 共纳入3项研究^[14-16]。固定效应模型Meta分析结果显示, 两组患者的药物相关ILD的发生率[RR=10.82, 95%CI(4.83, 24.23), $P < 0.001$]和射血分数降低的发生率[RR=5.05, 95%CI(1.91, 13.33), $P=0.001$]差异均有统计学意义, 见图8。

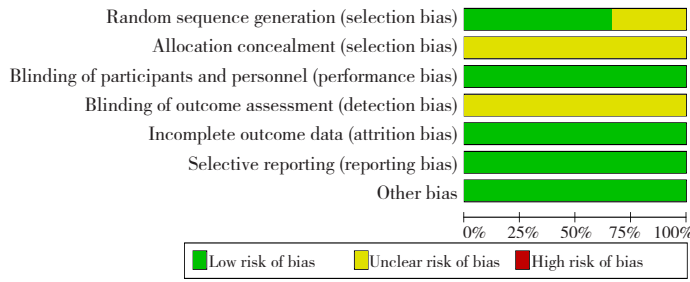


图2 纳入研究的整体偏倚风险评价

Figure 2. Evaluation of the overall risk of bias in the included studies

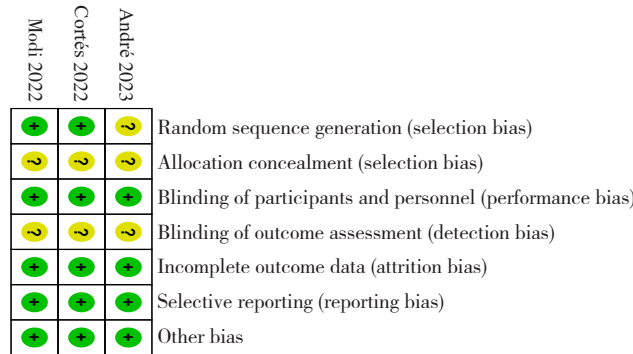


图3 纳入研究的个体偏倚风险评价

Figure 3. Evaluation of the risk of individual bias in the included studies

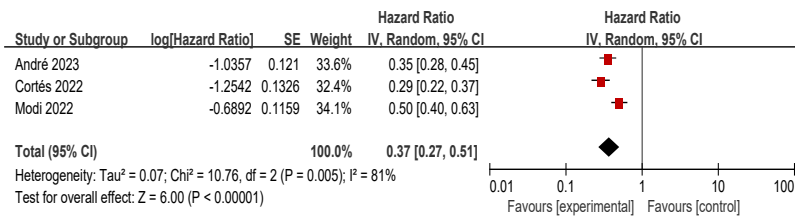


图4 两组患者PFS比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of PFS between the two groups

表2 PFS指标的亚组分析结果

Table 2. The subgroup analysis results of PFS

亚组	研究数量	异质性检验结果		Meta分析结果	
		P	I ² (%)	HR (95%CI)	P
激素受体阳性	3 ^[14-16]	0.22	55	0.44 (0.37, 0.51)	<0.001
激素受体阴性	3 ^[14-16]	0.51	0	0.32 (0.25, 0.41)	<0.001
有脑转移	2 ^[14-16]	0.81	0	0.37 (0.25, 0.54)	<0.001
无脑转移	2 ^[14-16]	0.11	61	0.33 (0.27, 0.40)	<0.001

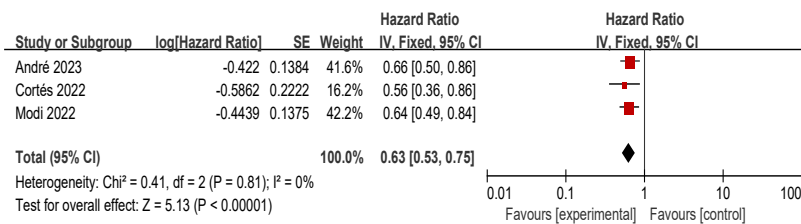


图5 两组患者OS比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of OS between the two groups

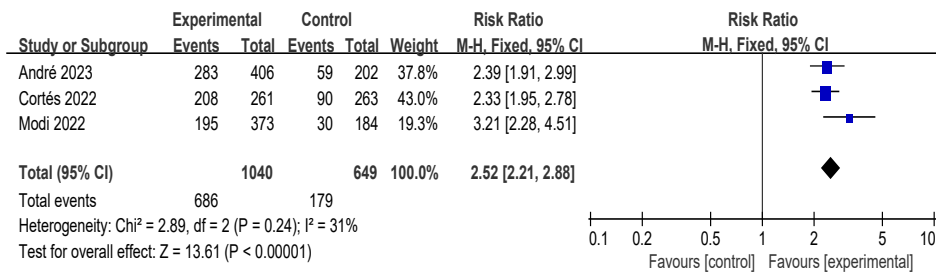


图6 两组患者ORR比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of ORR between the two groups

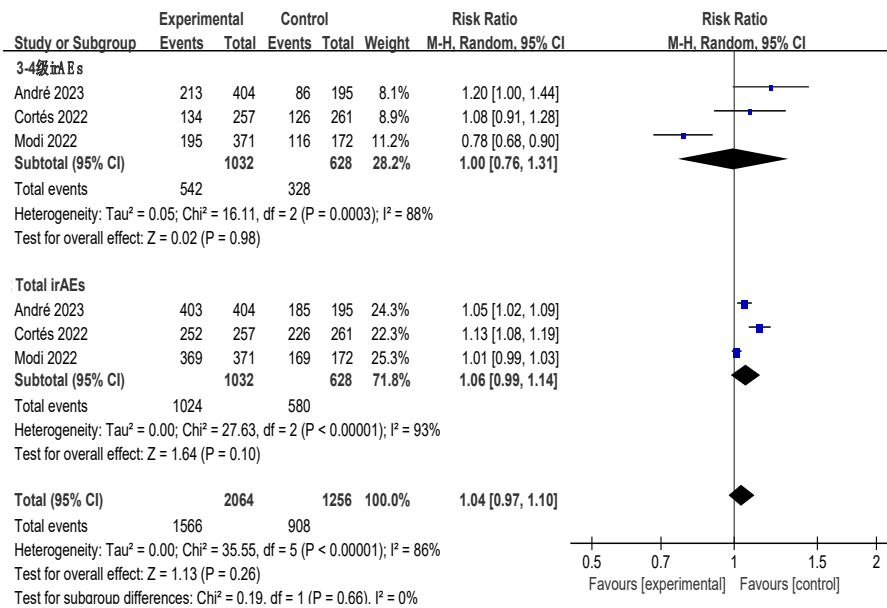


图7 两组患者3~4级irAEs及总体irAEs比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of grade 3~4 irAEs and overall irAEs between two groups

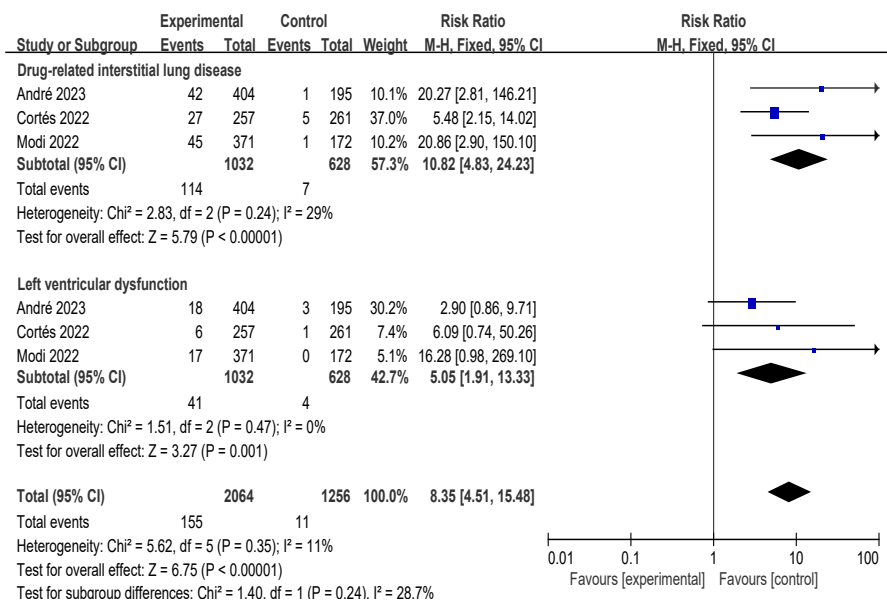


图8 两组患者治疗后药物相关ILD及射血分数降低比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of drug-related ILD and decreased ejection fraction after treatment between two groups

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。

3 讨论

目前,ADC 类药物在抗 HER2 治疗中展现出良好的前景,大量临床前工作正在推动策略的制定,以提高疗效和降低毒性,获得更好的治疗结果^[5]。ADC 类药物已历经 3 代技术变革,T-DXd 作为第 3 代药物有以下几种抗癌作用机制:包括 HER2 依赖的细胞毒性,即抗体依赖的细胞介导的毒性;以及由于中等膜通透性和高药物抗体比而在肿瘤微环境中产生的“旁观者杀伤”效应,即当 ADC 类药物被内吞和降解后从靶抗原阳性细胞释放或药物在细胞外空间内释放时,被周围或邻近细胞吸收而对其实现的杀伤作用^[17]。另外作为一种抗肿瘤新型疗法,其良好的药动学 and 安全性特征支持大量临床试验的开展,但同时也可能导致药品不良反应。本研究对 T-DXd 治疗乳腺癌患者的有效性和安全性进行系统评价,以期为临床实践提供决策依据。

本研究结果显示,乳腺癌患者接受 T-DXd 治疗较其他抗肿瘤药物治疗在 OS、PFS 及 ORR 方面均显著获益。与 II 期开放标签试验 DESTINY-Breast01 (NCT03248492)^[18] 的疗效结果一致,该研究最终疗效结果为 ORR 62%,PFS 19.4 个月,OS 29.1 个月^[19]。这可能与 T-DXd 在将细胞毒药物精准递送至表达目标抗原的肿瘤细胞的同时,发挥着较强的抗肿瘤活性作用以及“旁观者杀伤”效应的作用机制有关^[20]。另外,亚组分析结果显示,无论是在激素受体阳性、激素受体阴性、有脑转移、无脑转移的患者中,试验组的 PFS 均显著长于对照组,且研究^[21]发现,大约 50% 的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者会发展为脑转移,与没有脑转移的患者相比,这导致总体预后较差,中位 OS 更短,分别为 26.3 个月和 44.6 个月。在 T-DXd 的 II 期临床试验中,接受 T-DXd 治疗的脑转移患者的 PFS 为 18.1 个月 [95%CI (6.7, 18.1)],而总体人群为 16.4 个月,再次表明 ADC 类药物可能具有中枢神经系统活性^[14],其结果与本研究脑转移亚组分析结果相一致。

安全性方面,本研究结果显示,接受 T-DXd

治疗的患者 3 级及以上 irAEs 发生率较其他抗肿瘤药物明显升高,但由于纳入研究的样本量较小,此结果尚需更多临床数据支持。另外,有研究^[22]发现 ILD 是与 T-DXd 治疗相关的一个重要风险,而 T-DXd 的组成部分曲妥珠单抗可能会对心脏产生毒性作用,因此对 ILD 与射血分数降低不良反应做了进一步分析,发现 T-DXd 可能导致 ILD 和射血分数降低的风险增加。一项研究^[23]针对 T-DXd 治疗患者的这 2 个不良反应进行了重点评估,发现 ILD 的总发生率为 11.7%,此外,80% 患者的 ILD 为轻度,20% 为严重不良事件;1.95% 接受 T-DXd 治疗的患者左心室射血分数降低,大多数病例为轻度和无症状。此外,Tamura 等^[24]开展的 I 期临床试验结果显示,接受 5.4 mg · kg⁻¹ T-DXd 治疗患者的 ILD 发生率低于接受 6.4 mg · kg⁻¹ 剂量的患者,有利于在临床实践中选择最低剂量 (5.4 mg · kg⁻¹),以减少治疗相关 ILD 的发生。进一步探索用药后 ILD 和射血分数降低发生机制发现,T-DXd 不同剂量注射后,ILD 展现出弥漫性淋巴细胞浸润和轻度纤维化的肺组织病理学表现,其发生率呈剂量依赖性和给药频率依赖性^[21],且免疫组化分析进一步证实 T-DXd 治疗作用定位于肺泡巨噬细胞,而不是肺上皮细胞,提示 T-DXd 产生的肺损伤机制与肺泡巨噬细胞相关^[25]。而 T-DXd 可能产生的心脏毒性作用不同于蒽环类药物,不具有剂量依赖性,并不发生在所有患者中,且通常是可逆的^[22, 26]。其组成部分曲妥珠单抗通过干扰 HER2 下游的生存信号,以降低心肌细胞对其他应激源的抗性^[27]。神经调节蛋白由内皮细胞分泌,与心肌细胞质膜上的受体二聚体结合并激活,是正常心脏生长和维持所必需的,曲妥珠单抗可阻断神经调节蛋白的功能^[28]。总之,对于 T-DXd 相关不良反应的研究发现,心脏毒性的总体发生率较低,且大多数病例无症状,虽然会有部分的患者发生 ILD,但大多数病例病情较轻,且管理有效^[23]。

鉴于 ADC 类药物的复杂组成,目前仍有很多问题有待解决,首先是毒性问题,尽管与传统化疗药物相比,ADC 类药物显著提高了靶向效率,但研究^[29]表明,其有效载荷的危险性通常是传统化疗药物的 100 倍,而有效载荷可能与血清白蛋白和血浆蛋白结合,并沉积在非恶性组织中,从而导致全身不良反应。其次耐药性也是其所面

临的挑战, ADC 类药物的疗效受到不同机制导致耐药性出现的限制, 如抗原相关耐药性、内化失败、溶酶体功能受损等机制^[30]。最后其连接体相对复杂的结构导致了临床前研究和临床应用的困难^[31]。

综上所述, T-DXd 治疗乳腺癌的疗效显著, 但会增加 irAEs 尤其是 ILD 和射血分数降低的发生风险。本研究的局限性为: ①纳入的文献较少, 影响结果的把握度, 且未进行发表偏倚分析, 结果需谨慎对待; ②各个研究在药物选择、剂量、频次、疗程及乳腺癌 HER2 分型、分期等方面不统一, 可能对评价结果产生影响; ③纳入研究的语种限制为中、英文, 可能存在选择性偏倚, 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 RL, 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Sarhangi N, Hajjari S, Heydari SF, et al. Breast cancer in the era of precision medicine[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 10023–10037. DOI: [10.1007/s11033-022-07571-2](https://doi.org/10.1007/s11033-022-07571-2).
- 3 Knezevic CE, Clarke W. Cancer chemotherapy: the case for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1): 6–19. DOI: [10.1097/ftd.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000701).
- 4 von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122–131. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643).
- 5 Drake PM, Rabuka D. Recent developments in ADC technology: preclinical studies signal future clinical trends[J]. *BioDrugs*, 2017, 31(6): 521–531. DOI: [10.1007/s40259-017-0254-1](https://doi.org/10.1007/s40259-017-0254-1).
- 6 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 JJ, Hang YF, et al. Research progress of drug-induced ocular toxicity of antibody-drug conjugate[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(9): 985–990.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202309004](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202309004).
- 7 范密, 罗婷, 张羽, 等. Claudin 18.2 在恶性实体肿瘤中的研究现状与展望[J]. *华西医学*, 2023, 38(9): 1428–1434. [Fan M, Luo T, Zhang Y, et al. Research progress and prospect of Claudin 18.2 in malignant tumors[J]. *West China Medical Journal*, 2023, 38(9): 1428–1434.] DOI: [10.7507/1002-0179.202303157](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202303157).
- 8 Andrikopoulou A, Zografos E, Lontos M, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a): the latest research and advances in breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(3): e212–e219. DOI: [10.1016/j.clbc.2020.08.006](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.08.006).
- 9 Kay C, Martínez-Pérez C, Meehan J, et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(13): 1665–1681. DOI: [10.2217/fo-2020-0504](https://doi.org/10.2217/fo-2020-0504).
- 10 Powell CA, Modi S, Iwata H, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100554. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100554](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554).
- 11 Takahashi S, Bando H, Kinoshita I, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2-expressing salivary gland carcinoma: a pooled analysis of two phase I studies[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2024, DOI: [10.1093/jjco/hyad181](https://doi.org/10.1093/jjco/hyad181).
- 12 Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: plain language summary of the DESTINY-Breast01 study[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(26): 3415–3423. DOI: [10.2217/fo-2021-0427](https://doi.org/10.2217/fo-2021-0427).
- 13 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
- 14 Modi S, 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. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690).
- 15 Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1142–1154. DOI: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022).
- 16 André F, Park YH, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390): 1773–1785. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0).

- 17 Kumagai K, Aida T, Tsuchiya Y, et al. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2–targeting Ab–drug conjugate, in monkeys[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(12): 4636–4645. DOI: [10.1111/cas.14686](https://doi.org/10.1111/cas.14686).
- 18 Saura C, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2–positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY–Breast01)[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(3): 302–307. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.12.001](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.12.001).
- 19 Rugo HS, Bianchini G, Cortés J, et al. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100553. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100553](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100553).
- 20 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. DOI: [10.3389/fonc.2022.951589](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951589).
- 21 Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody–drug conjugates (ADCs) in HER2–positive breast cancer: state of the art and future directions[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 100554. DOI: [10.1186/s13058-021-01459-y](https://doi.org/10.1186/s13058-021-01459-y).
- 22 Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24): 2504–2512. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.07.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.068).
- 23 Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL, et al. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single–arm meta–analysis[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(4): 101613. DOI: [10.1016/j.esmoop.2023.101613](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101613).
- 24 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. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30097-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30097-x).
- 25 Hackshaw MD, Danysh HE, Singh J, et al. Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2–targeting therapy for HER2–positive metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(1): 23–39. DOI: [10.1007/s10549-020-05754-8](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05754-8).
- 26 王少霞, 陈娇娇, 黄瑞芹, 等. 基于 openFDA 对曲妥珠单抗和帕妥珠单抗不良反应的比较分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(6): 377–381. [Wang SX, Chen JJ, Huang RQ, et al. Comparative analysis of adverse drug reactions of trastuzumab and pertuzumab based on OpenFDA[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(6): 377–381.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.003](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.003).
- 27 Kurokawa YK, Shang MR, Yin RT, et al. Modeling trastuzumab–related cardiotoxicity in vitro using human stem cell–derived cardiomyocytes[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 285: 74–80. DOI: [10.1016/j.toxlet.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.01.001).
- 28 Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, et al. Trastuzumab–induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2–directed therapies[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2021, 188(1): 21–36. DOI: [10.1007/s10549-021-06280-x](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06280-x).
- 29 Mullard A. Maturing antibody–drug conjugate pipeline hits 30[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 329–332. DOI: [10.1038/nrd4009](https://doi.org/10.1038/nrd4009).
- 30 Houry R, Saleh K, Khalife N, et al. Mechanisms of resistance to antibody–drug conjugates[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9674. DOI: [10.3390/ijms24119674](https://doi.org/10.3390/ijms24119674).
- 31 Su Z, Xiao D, Xie F, et al. Antibody–drug conjugates: Recent advances in linker chemistry[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11(12): 3889–3907. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.03.042](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.042).

收稿日期: 2024 年 03 月 16 日 修回日期: 2024 年 04 月 19 日

本文编辑: 杨燕 周璐敏