

抗体药物治疗在乳腺癌中的进展

刘紫莹

郑州大学第一临床医学院, 河南 郑州

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月26日

摘要

乳腺癌作为女性高发恶性肿瘤, 传统治疗存在副作用大、复发率高等局限性。抗体药物凭借高特异性和低毒性, 成为乳腺癌治疗的重要方向, 尤其是靶向HER2阳性亚型的单克隆抗体(如曲妥珠单抗)及抗体药物偶联物(ADCs)的进展显著改善了患者预后。本文综述了国内外研究现状, 国内聚焦于ADCs的临床价值、分子分型指导的精准治疗及生物标志物探索(如HER2低表达、Trop-2靶点), 强调戈沙妥珠单抗等药物在三阴性乳腺癌中的突破; 国外则在ADCs作用机制、技术创新(如纳米颗粒载药)及联合疗法(ADCs与免疫检查点抑制剂)方面领先, 同时通过液体活检和个体化治疗优化临床决策。尽管抗体药物提升了疗效, 耐药性、不良反应及疗效异质性仍是主要挑战。未来需深化耐药机制研究, 优化联合治疗策略(如免疫联合、多靶点抑制), 并推动基于生物标志物的个体化精准治疗, 为乳腺癌患者提供更高效、安全的治疗方案。

关键词

乳腺癌, 抗体药物, 抗体药物偶联物(ADCs), 精准医疗

Progress of Antibody Drug Therapy in Breast Cancer

Ziying Liu

First Clinical Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 26th, 2025

Abstract

Breast cancer is a highly prevalent malignant tumor among women. Traditional treatments have limitations such as significant side effects and a high recurrence rate. Antibody drugs, with their high specificity and low toxicity, have become an important direction in the treatment of breast cancer. In particular, the progress of monoclonal antibodies targeting HER2-positive subtypes (such as trastuzumab) and antibody-drug conjugates (ADCs) has significantly improved the prognosis of

patients. This article reviews the research status at home and abroad. Domestic research focuses on the clinical value of ADCs, precision treatment guided by molecular typing, and the exploration of biomarkers (such as HER2 low expression and Trop-2 target), emphasizing the breakthroughs of drugs like sacituzumab govitecan in triple-negative breast cancer. Abroad, it leads in the mechanism of action of ADCs, technological innovation (such as drug loading with nanoparticles), and combination therapies (ADCs combined with immune checkpoint inhibitors). At the same time, clinical decisions are optimized through liquid biopsy and personalized treatment. Although antibody drugs have improved the therapeutic effect, drug resistance, adverse reactions, and heterogeneity of efficacy remain the main challenges. In the future, it is necessary to deepen the research on the mechanism of drug resistance, optimize combination treatment strategies (such as immune combination and multi-target inhibition), and promote personalized precision treatment based on biomarkers to provide more efficient and safe treatment options for breast cancer patients.

Keywords

Breast Cancer, Antibody Drugs, Antibody-Drug Conjugates (ADCs), Precision Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来随着分子生物学和免疫学技术快速发展, 抗体药物在肿瘤治疗领域有了很大进展, 乳腺癌是全球女性中比较常见的恶性肿瘤之一, 它的发病率和死亡率一直很高, 对女性健康造成严重威胁, 传统的手术、化疗以及放疗等治疗办法, 虽说在一定程度上延长了患者的生存时间, 可还是有不少局限性, 如副作用大、复发率高。所以探索新的治疗策略成了乳腺癌研究的热门方向, 抗体药物依靠其高特异性和低毒副作用, 渐渐变成乳腺癌治疗的重要手段之一。

在抗体药物的研究工作当中, 针对乳腺癌展开的分子靶向治疗特别引人注目, HER2 阳性乳腺癌属于乳腺癌里的一个重要亚型, 它过度表达的 HER2 蛋白是理想的药物靶点, 曲妥珠单抗是首个获批用于 HER2 阳性乳腺癌治疗的单克隆抗体药物, 很大程度上改善了患者的预后情况。从那以后帕妥珠单抗、T-DM1 等新型抗体药物陆续出现, 拓宽了乳腺癌治疗的选择范围, 不过抗体药物在临床应用的时候依旧面临耐药性、疗效个体差异等问题, 迫切需要进行研究并优化。

本文关注抗体药物治疗在乳腺癌里的最新发展情况, 想要探究新型抗体药物的作用原理、临床治疗效果以及可能存在的耐药机制, 通过全面分析现有的研究成果, 弄清楚抗体药物在乳腺癌治疗中的优点和缺点, 给临床用药提供科学的依据。另外本文还会探讨抗体药物跟其他治疗方法的联合使用策略, 希望能提升乳腺癌治疗的综合效果, 这一研究不但能推动抗体药物在乳腺癌治疗中的应用, 还会为将来个性化治疗方案的制定提供重要的参考。

2. 国内外研究现状

2.1. 国内研究现状

乳腺癌靶向治疗和抗体药物偶联物(ADCs)的研发已成为国内肿瘤治疗领域的重要方向。近年来, 随着分子生物学和免疫学技术的进步, 国内研究者在乳腺癌抗体药物治疗方面取得了显著成果, 尤其是在 HER2 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌(TNBC)的精准治疗上。本文将全面梳理国内在乳腺癌抗体药物治疗的

研究现状, 深入分析不同 ADC 药物的疗效与安全性, 比较联合治疗方案的优缺点, 并引用经典文献和关键临床试验数据, 以期为该领域的进一步发展提供科学依据。

抗体药物因其高特异性和低毒性, 已成为乳腺癌治疗的核心手段之一。曲妥珠单抗(Trastuzumab)作为首个获批用于 HER2 阳性乳腺癌的单克隆抗体药物, 显著改善了患者预后, 其里程碑式的研究由 Slamon 等[1]于 2001 年完成, 临床试验显示其联合化疗使 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的总生存率提高了约 20%。国内学者孙筱品等[2]在综述中指出, 曲妥珠单抗通过结合 HER2 受体, 阻断下游信号通路并介导抗体依赖的细胞毒性(ADCC), 有效抑制肿瘤细胞增殖。此外, 汤沁等[3]进一步阐述了曲妥珠单抗针对 HER2 靶点的机制, 强调其在肿瘤靶向治疗中的重要性。新型抗体药物如帕妥珠单抗(Pertuzumab)和 T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine)进一步拓宽了治疗选择。帕妥珠单抗通过阻断 HER2 与 HER3 的二聚化增强疗效, Baselga 等[4]的 CLEOPATRA 试验显示其联合曲妥珠单抗和多西他赛使中位无进展生存期(PFS)延长至 18.5 个月, 相较对照组(12.4 个月)显著改善。刘战涛等[5]研究发现, T-DM1 在曲妥珠单抗耐药的 HER2 阳性乳腺癌患者中仍有效, 客观缓解率(ORR)达 43.6%, 中位 PFS 为 9.6 个月, 与 Verma 等[6]的 EMILIA 试验结果一致。岳健等[7]也对 T-DM1 的疗效进行了详细探讨, 指出其在 HER2 阳性乳腺癌中的独特优势。向泓雨等[8]进一步分析了抗 HER2 治疗的最新进展, 强调新型抗体药物的临床潜力。

ADCs 通过将单克隆抗体与细胞毒性药物结合, 实现精准杀伤肿瘤细胞。贺萍等[9]指出, ADCs 的选择性强和高效低毒特性使其成为乳腺癌治疗的重要方向。T-DM1 作为首个获批的 ADC 药物, 其疗效已在多项研究中得到验证。王雪儿等[10]从精准医疗视角分析, T-DM1 在 HER2 阳性乳腺癌中的 ORR 为 43.6%, 优于传统化疗, 而新型 ADC 药物 SYD985 (Trastuzumab duocarmazine)在 HER2 低表达乳腺癌中也显示潜力, Saura 等[11]报告其 ORR 达 33%。裴家峇等[12]详细探讨了 T-DM1 的治疗机制, 指出其在 HER2 阳性乳腺癌中的广泛适用性。何明星等[13]则比较了 T-DM1 与 T-DXd 的疗效差异, 强调后者在耐药患者中的潜力。然而, 郑维锋等[14]发现, T-DM1 使用后部分患者出现耐药, 可能与 HER2 信号通路的旁路激活有关。相比之下, 德曲妥珠单抗(T-DXd)在脑转移治疗中表现出独特优势, 温鑫鑫等[15]研究显示其颅内 ORR 高达 80%, 中位 PFS 为 6.0 个月, 显著优于传统 ADC 药物, Modi 等[16]的 DESTINY-Breast01 试验进一步证实其在 HER2 阳性晚期乳腺癌中的 PFS 达 16.4 个月。王佳玉等[17]也在专家共识中肯定了 ADC 在恶性肿瘤治疗中的临床价值。

不同 ADC 药物的疗效和安全性对比显示出显著差异。T-DM1 以 DM1 为毒素, 毒性主要表现为血小板减少和肝功能异常, 发生率约 10%; 而 T-DXd 的间质性肺病(ILD)发生率为 13.6%, 需密切监测。戈沙妥珠单抗(Sacituzumab govitecan)靶向 Trop-2, 适用于 TNBC, Bardia 等[18]的 ASCENT 试验显示其 PFS 为 5.6 个月, 优于化疗组(1.7 个月), 但中性粒细胞减少发生率高达 63%, 提示其安全性需进一步优化。国内研究者卢蓉蓉等[19]指出, 戈沙妥珠单抗在 TNBC 中的突破性疗效使其成为潜在标准治疗, 但耐药性和毒性管理仍需深入研究。范嘉贇等[20]也对转移性 TNBC 的新型药物治疗进展进行了综述, 强调戈沙妥珠单抗的临床意义。闫奕龙等[21]进一步分析了 ADC 的眼毒性和肝毒性, 发生率分别为 10%和 15%, 为安全性优化提供了数据支持。

生物标志物和分子分型研究为乳腺癌精准治疗提供了依据。向奕玫等[22]发现, HER2 阳性乳腺癌的疗效与 PIK3CA 突变、PTEN 缺失等标志物相关, PIK3CA 突变患者对曲妥珠单抗的响应率降低约 30%。李梅影等[23]揭示, HER-2 基因突变为耐药提供了新靶点, 突变率约占 HER2 阳性患者的 10%。魏万等[24]提出雄激素受体(AR)作为新兴标志物, 在 TNBC 中的表达率达 35%, 生存分析显示 AR 阳性患者 PFS 延长约 3 个月。刘谦等[25]研究发现, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)在中国人群中的 ORR 达 40%, 为联合治疗提供了新方向。刘德桐等[26]则探讨了激素受体阳性/HER2 阳性晚期乳腺癌的生物学

特点,强调分子分型的重要性。杨柳等[27]进一步分析了 HER2 低表达乳腺癌的分子特征,为精准治疗提供了新思路。

联合治疗策略是提升乳腺癌疗效的关键方向。丁玥等[28]研究表明,靶向 PD-1/PD-L1 的免疫治疗与抗 HER2 治疗联合在 HER2 阳性乳腺癌中使 ORR 提高至 60%, 优于单药治疗(45%)。王华等[29]发现,免疫治疗联合化疗在 TNBC 中的有效率达 60%, PFS 延长至 7.8 个月,相较化疗单独的 4.2 个月有显著优势,但免疫相关不良反应(irAEs)发生率增至 25%。许守平等[30]研究显示,ADC 与免疫检查点抑制剂联合可增强抗肿瘤免疫反应,ORR 提高约 15%。卢蓉蓉等进一步验证,戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗在 TNBC 中的 PFS 达 7.1 个月,优于单药的 5.6 个月,但需关注联合治疗带来的累积毒性。鲜童丞等[31]探讨了抗血管内皮生长因子靶向药物联合免疫疗法在乳腺癌中的应用,为联合策略提供了新视角。

联合治疗的优缺点对比显示,抗 HER2 治疗与免疫治疗联合可显著提升疗效,但 irAEs 和治疗成本增加是主要挑战;ADC 与化疗联合在 TNBC 中疗效优异,却需优化毒性管理方案。国内研究者在联合策略中注重个体化,例如瞿菲等[32]提出,HER2 低表达患者可通过新型 ADC (如 DS-8201a)联合靶向新靶点(如 Trop-2)实现疗效最大化,PFS 有望延长至 12 个月以上。黄香等[33]也在综述中指出,乳腺癌药物治疗的联合策略正逐渐成为燎原之势。

尽管抗体药物取得了显著进展,临床应用仍面临挑战。温鑫鑫等指出,ADC 在脑转移治疗中的优势突出,但脑内药物分布需进一步优化。张俊美等[34]研究显示,T-DXd 在 HER2 阳性脑转移患者中的颅内 ORR 达 80%,但 3 级以上不良反应发生率仅为 5%,耐受性较好。田璨等[35]强调,HER2 低表达乳腺癌的治疗策略尚不明确,DS-8201a 的 PFS 达 11.1 个月,但长期安全性需验证。郑薇等[36]在 2023 年乳腺癌临床研究盘点中指出,新型 ADC 的临床应用前景广阔,但仍需解决耐药性问题。许妹芳等[37]通过某三甲医院 2021~2023 年的数据分析,发现乳腺癌治疗药物的使用率逐年上升,ADC 占比显著增加。金奕滋等[38]则探讨了雌激素受体低表达早期乳腺癌的研究进展,为抗体药物的适用范围提供了新方向。

2.2. 国外研究现状

近年来,国外在乳腺癌抗体药物治疗领域取得了显著进展,特别是抗体-药物偶联物(Antibody-Drug Conjugates, ADCs)的研发和应用已成为精准治疗的重要突破方向。ADCs 通过将单克隆抗体与细胞毒性药物结合,能够特异性靶向肿瘤细胞并减少对正常组织的损伤,这一特性使其在乳腺癌治疗中展现出巨大潜力[39] [40]。国外研究不仅关注经典靶点如 HER2,还扩展至 TROP2 等新靶点,覆盖了 HER2 阳性、HER2 低表达以及三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC)等多种亚型。本文将深入分析国外在乳腺癌 ADC 治疗中的进展,比较不同药物的疗效与安全性,并探讨耐药机制及联合治疗策略。

HER2 阳性乳腺癌约占乳腺癌病例的 20%~30%,其 HER2 蛋白过表达为靶向治疗提供了理想靶点[41]-[43]。曲妥珠单抗(Trastuzumab)是最早获批的 HER2 靶向单克隆抗体,显著改善了患者的生存期[44]。然而,耐药性问题促使研究者开发新型 ADC。曲妥珠单抗 emtansine (T-DM1, Kadcyla)是首个获批的 HER2 靶向 ADC,于 2013 年被美国 FDA 批准用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的转移性 HER2 阳性乳腺癌患者。EMILIA 试验显示,T-DM1 与拉帕替尼联合卡培他滨相比,将无进展生存期(PFS)从 6.4 个月延长至 9.6 个月(HR = 0.65, P < 0.001),总生存期(OS)从 25.1 个月延长至 30.9 个月(HR = 0.68, P < 0.001)[6] [45]。这一结果奠定了 T-DM1 在 HER2 阳性乳腺癌二线治疗中的地位。

近年来,新型 ADC 如 trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu)进一步提升了疗效。T-DXd 采用高药物抗体比(DAR = 8)设计,其拓扑异构酶 I 抑制剂 payload (DXd)通过可裂解连接子释放,具有旁杀效应[46]。DESTINY-Breast01 试验表明,T-DXd 在既往接受 T-DM1 治疗的患者中,客观缓解率(ORR)达 60.9%,中位 PFS 为 16.4 个月[47]。更重要的是,DESTINY-Breast03 试验将 T-DXd 与 T-DM1 直接比较,结果显

示 T-DXd 的 PFS 显著优于 T-DM1 ($HR = 0.28, P < 0.001$), OS 也有改善($HR = 0.64, P = 0.0037$) [48]。这些数据表明, T-DXd 在疗效上超越 T-DM1, 尤其适用于晚期 HER2 阳性乳腺癌患者。

HER2 低表达乳腺癌(IHC 1+或 2+且 ISH 阴性)传统上不被视为 HER2 靶向治疗的适应症, 但 T-DXd 的出现改变了这一格局。DESTINY-Breast04 试验针对 HER2 低表达晚期乳腺癌患者, 将 T-DXd 与化疗对比, 结果显示 T-DXd 将 PFS 从 5.4 个月延长至 10.1 个月($HR = 0.51, P < 0.001$), OS 从 17.5 个月延长至 23.9 个月($HR = 0.64, P = 0.003$) [49]。这一突破促使 FDA 于 2022 年批准 T-DXd 用于 HER2 低表达乳腺癌, 显著扩展了 ADC 的应用范围[50]。研究表明, T-DXd 的成功与其高 DAR 和旁杀效应密切相关, 即使在 HER2 表达较低的肿瘤中也能发挥作用[51]。

相比之下, T-DM1 在 HER2 低表达乳腺癌中的疗效有限, 可能与其较低的 DAR 和缺乏旁杀效应有关[52]。这一差异凸显了 ADC 设计对疗效的影响, 也为 HER2 低表达患者的治疗提供了新选择。然而, T-DXd 的安全性问题, 如间质性肺病(ILD), 需特别关注, 后文将详细讨论。

TNBC 因缺乏 ER、PR 和 HER2 表达, 治疗选择有限, 预后较差[53]。Sacituzumab govitecan (SG)是一种靶向 TROP2 的 ADC, 其 payload 为拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38。ASCENT 试验显示, SG 在既往接受过至少两线治疗的转移性 TNBC 患者中, 与单药化疗相比, 将中位 PFS 从 1.7 个月延长至 5.6 个月($HR = 0.41, P < 0.001$), OS 从 6.7 个月延长至 12.1 个月($HR = 0.48, P < 0.001$) [54]。SG 于 2021 年获 FDA 批准, 成为首个用于 TNBC 的非 HER2 靶向 ADC [55]。

此外, datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)是一种新型 TROP2 靶向 ADC, 其连接子更稳定, payload 毒性更强。在 TROPION-PanTumor01 试验中, Dato-DXd 在 TNBC 患者中显示出 34%的 ORR 和 9.7 个月的中位 PFS [56]。与 SG 相比, Dato-DXd 的低级别不良反应(如恶心和口腔炎)更为常见, 而 SG 则以中性粒细胞减少和腹泻为主[57]。目前, TROPION-Breast02 试验正在评估 Dato-DXd 在初治 TNBC 中的疗效, 预计将进一步验证其潜力[58]。

尽管 ADC 在乳腺癌治疗中表现出色, 耐药性仍是关键挑战。研究将 ADC 耐药机制分为四类: 抗体介导耐药、药物转运受损、溶酶体功能障碍和 payload 相关耐药[52]。例如, T-DM1 耐药可能与 HER2 表达下降或药物转运体(如 P-糖蛋白)过表达有关[59]。针对这些机制, 新型 ADC 如 SYD985 (trastuzumab duocarmazine)采用更强的 payload (duocarmycin), 在 TULIP 试验中将 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的 PFS 从 4.9 个月延长至 7.0 个月($HR = 0.64, P = 0.002$) [11]。

联合治疗是另一重要策略。T-DXd 与免疫检查点抑制剂(如 nivolumab)的组合在 HER2 低表达乳腺癌中显示出 86%的 ORR [60] [41], 表明联合治疗可通过增强免疫反应克服耐药。此外, 研究者正在探索靶向 PI3K/Akt/mTOR 通路的药物与 ADC 的联合, 以应对下游信号通路激活导致的耐药。

ADC 的毒性管理是临床应用的关键。T-DXd 相关 ILD 在 DESTINY-Breast01 试验中发生率为 13.6%, 其中 2.2%为 3 级以上。研究建议通过早期监测和糖皮质激素治疗控制 ILD 进展[61]。相比之下, SG 的主要不良反应为中性粒细胞减少(59%为 3 级以上)和腹泻(11%)。Dato-DXd 的毒性谱则以低级别恶心和口腔炎为主, 显示出不同的安全性特征。这些差异提示, ADC 的毒性与 payload 类型和连接子设计密切相关, 需根据患者个体情况调整治疗方案。

未来, 新型 ADC 的开发将进一步推动乳腺癌治疗。例如, ARX788 通过优化连接子和降低 DAR 减少脱靶毒性, 在早期试验中显示出良好安全性[62]。此外, 针对 LIV1A 和 NECTIN-4 等新靶点的 ADC, 如 SGN-LIV1A, 在 TNBC 中表现出 26%的 ORR [63], 为患者提供了更多选择。ADC 与 PARP 抑制剂或免疫治疗的联合也在探索中, 如 T-DXd 与 olaparib 的组合, 旨在通过协同作用提高疗效[64]。

此外, HER2DX 等生物标志物工具的开发将有助于预测 ADC 疗效, 优化患者选择[65]。液体活检技

术,如检测循环肿瘤细胞中 HER2 表达,也为个体化治疗提供了新方向[66]。随着对肿瘤生物学和耐药机制的深入理解,ADC 在乳腺癌中的应用前景将更加广阔。

综上所述,国外在乳腺癌 ADC 治疗领域取得了从 HER2 阳性到 TNBC 的全面进展。通过比较 T-DM1、T-DXd、SG 和 Dato-DXd 等药物的疗效与安全性,可以看出 ADC 设计对临床结局的显著影响。未来,通过新型 ADC 开发、联合治疗策略和生物标志物研究,乳腺癌治疗有望实现更大突破。

3. 评述

国内研究在乳腺癌靶向治疗及抗体药物偶联物(ADCs)的临床应用和疗效评估方面表现突出。近年来,学者们通过多项研究展示了机制探索与临床转化的成果。例如,孙筱品等通过治疗性抗体的综述分析了其发展现状,贺萍等对 ADCs 治疗乳腺癌的进展进行了系统总结,而王雪儿等从精准医疗视角探讨了 ADCs 的临床价值,指出 T-DM1 在 HER2 阳性乳腺癌中的客观缓解率(ORR)达到 43.6%,与国外 Verma 等的 EMILIA 试验结果相符。此外,卢蓉蓉等研究表明戈沙妥珠单抗在三阴性乳腺癌(TNBC)中实现的中位无进展生存期(PFS)为 5.6 个月,与 Bardia 等的验证一致,凸显了其突破性疗效。

在生物标志物和分子分型研究方面,国内学者亦取得进展。向奕玫等发现 PIK3CA 突变与曲妥珠单抗响应率降低约 30%相关,魏万等提出雄激素受体(AR)在 TNBC 中的预后价值可使 PFS 延长 3 个月,刘谦等验证组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)的 ORR 达 40%。联合治疗策略的探索同样展现出潜力,丁玥等和王华等分别证实了抗 HER2 与免疫治疗联合(ORR 达 60%)及 TNBC 免疫联合化疗(PFS 达 7.8 个月)的显著优势,反映了国内在个体化治疗领域的努力与成效。

与国内相比,国外研究在 ADCs 的作用机制、技术创新及新靶点开发方面处于领先地位。Subhan 和 Torchilin 深入探讨了 ADC 的分子机制,Yu 等总结了 HER2 阳性乳腺癌 ADC 治疗的进展,指出 T-DXd 在 DESTINY-Breast01 试验中实现 PFS 达 16.4 个月,显著优于 T-DM1。针对 HER2 低表达乳腺癌,Modi 等的 DESTINY-Breast04 试验显示 T-DXd 将 PFS 延长至 10.1 个月,突破了传统治疗的局限。在 TNBC 领域,Bardia 等验证了 Sacituzumab govitecan 相较于传统化疗的优越性(PFS 5.6 个月 vs. 1.7 个月)。技术创新方面,K. Saravanakumar 等开发了纳米颗粒载药系统,Hamilton 等报告 T-DXd 与 nivolumab 联合在 HER2 低表达乳腺癌中的 ORR 高达 86%,展现了联合疗法的潜力。此外,国外在个体化治疗上的进展更为深入,HER2DX 工具和液体活检的应用显著优化了患者选择和治疗决策,进一步提升了治疗精准性。

尽管如此,国内外研究在耐药性和毒性管理方面仍面临共同挑战。国内学者郑维锋等发现 T-DM1 耐药与 HER2 旁路激活密切相关,温鑫鑫等报告 T-DXd 在脑转移患者中的颅内 ORR 达 80%,但其间质性肺病(ILD)等毒性问题不容忽视,发生率约为 13.6%。国外研究通过新型 ADC (如 SYD985)及技术创新应对耐药性,Wekking 等提出了 ILD 管理指南,Barok 等开发了低毒性 ADC (如 ARX788),为安全性优化提供了新思路。在联合治疗的探索上,国内如卢蓉蓉等和国外如 T-DXd 与 PARP 抑制剂的组合均在积极推进,显示出深化耐药机制研究和技术合作的必要性。

虽然国内外在抗体药物治疗乳腺癌这个领域取得了明显成果,不过还是存在一些挑战和问题,像是理论研究还需要再深入一些,部分研究方法有缺陷,耐药性问题没有彻底解决,不良反应管理也需要优化,所以对于抗体药物治疗乳腺癌领域展开研究和探索有着重要意义,在联合疗法、技术创新以及个体化治疗方面能有突破的话,会给乳腺癌患者带来更多希望以及更有效的治疗选择。

参考文献

- [1] Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., *et al.* (2001) Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, **344**, 783-792. <https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101>

- [2] 孙筱品, 俞丽平, 顾美儿. 乳腺癌治疗性抗体研究进展[J]. 科学咨询, 2024(15): 152-155.
- [3] 汤沁, 丁倩, 林莉, 等. 针对 HER2 靶点的抗体药物研究与肿瘤靶向治疗[J]. 药学报, 2012, 47(10): 1297-1305.
- [4] Baselga, J., Cortés, J., Kim, S., Im, S., Hegg, R., Im, Y., *et al.* (2012) Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**, 109-119. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113216>
- [5] 刘战涛, 宋艳秋. 乳腺癌的靶向治疗[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2021, 15(6): 329-336.
- [6] Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I.E., Welslau, M., Baselga, J., *et al.* (2012) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1783-1791. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209124>
- [7] 岳健, 徐兵河. 新型抗 Her-2 药物 T-DM1[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(19): 1203-1206.
- [8] 向泓雨, 刘荫华. HER2 阳性乳腺癌抗 HER2 治疗研究进展[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(6): 686-694.
- [9] 贺萍, 伍雁琦, 罗婷. 抗体药物偶联物在乳腺癌中的治疗现状及进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(3): 255-264.
- [10] 王雪儿, 王永胜. “精准医疗”时代从乳腺癌分子分型探讨抗体-药物偶联物的临床价值及最新研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1073-1082.
- [11] Saura, C., Thistlethwaite, F., Banerji, U., Lord, S., Moreno, V., MacPherson, I., *et al.* (2018) A Phase I Expansion Cohorts Study of SYD985 in Heavily Pretreated Patients with HER2-Positive or HER2-Low Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1014. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.1014
- [12] 裴家岍, 张莹, 李子欣, 等. 抗体药物偶联物治疗 HER-2 阳性乳腺癌的机制与研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(15): 187-190.
- [13] 何明星, 张露, 谭燕. 靶向治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的新型抗体药物偶联物: T-DM1 与 T-DXd [J]. 中南药学, 2024, 22(7): 1877-1882.
- [14] 郑维锋, 卢创新, 杨争艳. HER2 阳性乳腺癌靶向药物的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(6): 587-595.
- [15] 温鑫鑫, 李南林. 抗体药物偶联类药物在乳腺癌脑转移治疗中的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(5): 72-75.
- [16] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>
- [17] 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.
- [18] Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolaney, S.M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., *et al.* (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1529-1541. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028485>
- [19] 卢蓉蓉, 瞿菲, 刘谦, 等. 靶向 Trop-2 抗体药物偶联物在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(2): 118-124.
- [20] 范嘉璐, 黄硕涵, 孟艳春, 等. 转移性三阴性乳腺癌的新型药物治疗进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 703-709.
- [21] 闫奕龙, 朱斌, 赵志刚. 抗体药物偶联物的临床应用与安全性研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2025, 23(2): 10-16.
- [22] 向奕玫, 张宁宁, 黄雨昕, 等. HER2 阳性乳腺癌疗效相关生物标志物研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(8): 887-897.
- [23] 李梅影, 李文欢. HER-2 基因突变在乳腺癌中的研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9(3): 82-87.
- [24] 张俊美, 杜红娟, 盛倩文, 等. 德曲妥珠单抗在 HER2 阳性晚期乳腺癌脑转移患者中的疗效及安全性[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(7): 570-576.
- [25] 刘谦, 瞿菲, 李薇. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌的治疗进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(2): 281-286.
- [26] 刘德桐, 李超, 许焱, 等. 激素受体阳性/人表皮生长因子受体 2 阳性晚期乳腺癌生物学特点及治疗进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(4): 73-80.
- [27] 杨柳, 谢瑞, 刘锦平. 人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(3): 170-175.

- [28] 丁玥, 陈金鹏, 郑士亚. 靶向 PD-1/PD-L1 相关免疫治疗在 HER2 阳性乳腺癌中应用的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2024, 43(3): 473-478.
- [29] 王华, 胡晓磊, 李星宇, 等. 三阴性乳腺癌的免疫联合治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(10): 996-1002.
- [30] 黑龙江省医学会乳腺肿瘤学组. 黑龙江省乳腺癌 HER2 低表达临床病理诊断专家共识(2024 版) [J]. 实用肿瘤学杂志, 2024, 38(2): 71-78.
- [31] 鲜童丞, 张雪琳, 别俊, 等. 抗血管内皮生长因子靶向药物联合免疫疗法治疗乳腺癌的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(10): 2711-2716.
- [32] 郑薇, 刘强. 2023 年乳腺癌临床研究进展年终盘点[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(5): 669-682.
- [33] 黄香, 殷咏梅. 聚点滴星火, 成燎原之势——乳腺癌药物治疗进展与展望[J]. 药学进展, 2024, 48(2): 81-84.
- [34] 魏万, 唐杰, 封紫玉, 等. 雄激素受体有望成为乳腺癌中新的生物标志物[J]. 安徽医药, 2023, 27(12): 2343-2346.
- [35] 田臻, 欧阳取长. 人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌: 过去、现在和未来[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 304-313.
- [36] 瞿菲, 孙春晓, 李薇. HER2 低表达晚期乳腺癌抗体药物偶联物研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(2): 96-104.
- [37] 许妹芳, 周黎, 续广娟. 某三甲医院 2021~2023 年乳腺癌治疗药物使用情况分析[J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(1): 151-155.
- [38] 金奕滋, 林明曦, 曾钺, 等. 雌激素受体低表达早期乳腺癌的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(10): 972-978.
- [39] Subhan, M.A. and Torchilin, V.P. (2023) Advances in Targeted Therapy of Breast Cancer with Antibody-Drug Conjugate. *Pharmaceutics*, **15**, Article 1242. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041242>
- [40] Grinda, T., Rassy, E. and Pistilli, B. (2023) Antibody-Drug Conjugate Revolution in Breast Cancer: The Road Ahead. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 442-465. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01072-5>
- [41] Schettini, F. and Prat, A. (2021) Dissecting the Biological Heterogeneity of HER2-Positive Breast Cancer. *The Breast*, **59**, 339-350. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.019>
- [42] Yu, Y., Wang, J., Liao, D., Zhang, D., Li, X., Jia, Y., *et al.* (2022) Advances in Antibody-Drug Conjugates in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, **14**, 417-432. <https://doi.org/10.2147/bctt.s384830>
- [43] Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., *et al.* (2001) Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, **344**, 783-792. <https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101>
- [44] Ferraro, E., Drago, J.Z. and Modi, S. (2021) Implementing Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in HER2-Positive Breast Cancer: State of the Art and Future Directions. *Breast Cancer Research*, **23**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01459-y>
- [45] Tarantino, P., Modi, S., Tolaney, S.M., Cortés, J., Hamilton, E.P., Kim, S., *et al.* (2021) Interstitial Lung Disease Induced by Anti-ERBB2 Antibody-Drug Conjugates: A Review. *JAMA Oncology*, **7**, 1873-1881. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3595>
- [46] Najjar, M.K., Manore, S.G., Regua, A.T. and Lo, H. (2022) Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes*, **13**, Article 2065. <https://doi.org/10.3390/genes13112065>
- [47] Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y.H., Kim, S., Tamura, K., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 610-621. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1914510>
- [48] Cortés, J., Kim, S., Chung, W., Im, S., Park, Y.H., Hegg, R., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1143-1154. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115022>
- [49] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>
- [50] FDA (2022) FDA Approves Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki for HER2-Low Breast Cancer. <https://www.fda.gov>
- [51] Corti, C., Giugliano, F., Nicolò, E., Tarantino, P., Criscitiello, C. and Curigliano, G. (2023) HER2-Low Breast Cancer: A New Subtype? *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 468-478. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01068-1>
- [52] Chen, Y., Xu, Y., Shao, Z. and Yu, K. (2022) Resistance to Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Mechanisms and Solutions. *Cancer Communications*, **43**, 297-337. <https://doi.org/10.1002/cac2.12387>
- [53] Keskinilic, M. and Sacks, R. (2024) Antibody-Drug Conjugates in Triple Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **24**, 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.01.008>

- [54] Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolaney, S.M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., *et al.* (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1529-1541. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028485>
- [55] Shastry, M., Jacob, S., Rugo, H.S. and Hamilton, E. (2022) Antibody-Drug Conjugates Targeting TROP-2: Clinical Development in Metastatic Breast Cancer. *The Breast*, **66**, 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.007>
- [56] Bardia, A., Krop, I.E., Kogawa, T., Juric, D., Tolcher, A.W., Hamilton, E.P., *et al.* (2023) Datopotamab Deruxtecan in Advanced or Metastatic HR+/HER2- and Triple-Negative Breast Cancer: Results from the Phase I TROPION-PanTumor01 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2281-2294. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01909>
- [57] Dent, R.A., Cescon, D.W., Bachelot, T., Jung, K.H., Shao, Z., Saji, S., *et al.* (2023) Tropion-Breast02: Datopotamab Deruxtecan for Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Future Oncology*, **19**, 2349-2359. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0228>
- [58] Dri, A., Arpino, G., Bianchini, G., Curigliano, G., Danesi, R., De Laurentiis, M., *et al.* (2024) Breaking Barriers in Triple Negative Breast Cancer (TNBC)—Unleashing the Power of Antibody-Drug Conjugates (ADCs). *Cancer Treatment Reviews*, **123**, Article 102672. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102672>
- [59] Ríos-Luci, C., García-Alonso, S., Díaz-Rodríguez, E., Nadal-Serrano, M., Arribas, J., Ocaña, A., *et al.* (2017) Resistance to the Antibody-Drug Conjugate T-DM1 Is Based in a Reduction in Lysosomal Proteolytic Activity. *Cancer Research*, **77**, 4639-4651. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-3127>
- [60] Hamilton, E., Shapiro, C.L., Petrylak, D., Boni, V., Martin, M., Conte, G.D., *et al.* (2021) Abstract PD3-07: Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201) with Nivolumab in Patients with HER2-Expressing, Advanced Breast Cancer: A 2-Part, Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study. *Cancer Research*, **81**, PD3-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-pd3-07>
- [61] Wekking, D., Porcu, M., Pellegrino, B., Lai, E., Mura, G., Denaro, N., *et al.* (2023) Multidisciplinary Clinical Guidelines in Proactive Monitoring, Early Diagnosis, and Effective Management of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)-Induced Interstitial Lung Disease (ILD) in Breast Cancer Patients. *ESMO Open*, **8**, Article 102043. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102043>
- [62] Barok, M., Le Joncour, V., Martins, A., Isola, J., Salmikangas, M., Laakkonen, P., *et al.* (2020) ARX788, a Novel Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate, Shows Anti-Tumor Effects in Preclinical Models of Trastuzumab Emtansine-Resistant HER2-Positive Breast Cancer and Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **473**, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.037>
- [63] Modi, S., Pusztai, L., Forero, A., Mita, M., Miller, K., Weise, A., *et al.* (2018) Abstract PD3-14: Phase 1 Study of the Antibody-Drug Conjugate SGN-LIV1A in Patients with Heavily Pretreated Triple-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, **78**, PD3-14. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-pd3-14>
- [64] Robson, M., Im, S., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S.M., Masuda, N., *et al.* (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *brca* Mutation. *New England Journal of Medicine*, **377**, 523-533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>
- [65] Prat, A., *et al.* (2022) HER2DX: A Genomic Test for Predicting Pathologic Complete Response and Survival Outcomes in Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **33**, S808.
- [66] Vagia, E., Davis, A., Gerratana, L., Zhang, Q., Zhang, Y., Tenler, M., *et al.* (2020) Abstract 1501: Exceptional Response to Anti HER-2 Targeted Therapy in Patient with HER2/Neu Negative Breast Cancer with HER2/Neu Positive CTCs. *Cancer Research*, **80**, 1501. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2020-1501>