

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)

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 北京市肿瘤治疗质量控制和改进中心肿瘤化疗
质控专家委员会

通信作者:马飞,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,Email:drmafei@126.com; 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药物临床试验
研究中心,北京 100021,Email:xubinghe@CSCO.org.cn

【摘要】 抗体药物偶联物(ADC)是一类通过连接子将细胞毒性药物连接到单克隆抗体的靶向生物制剂,可高效靶向转运至目标肿瘤细胞而发挥抗肿瘤作用。截至 2022 年 9 月 30 日,全球已经有 14 种抗肿瘤 ADC 药物获得批准上市,中国获得批准上市的 ADC 有 4 种。随着 ADC 药物临床可及性的提高,临床医师亟需深入熟悉其分子特征和机制,明确适应证以合理用药。此外,选择合适的剂量和疗程,有效管理不良反应,可指导临床用药,甚至改善患者的预后转归。鉴于此,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会在《抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020 版)》的基础上,基于临床研究证据,结合中国目前 ADC 药物的可及性,对共识进行更新,旨在对 ADC 药物进行系统性概述,从而为临床医师更精准地应用和管理 ADC 药物提供切实有效的建议和参考。

【关键词】 恶性肿瘤; 抗体药物偶联物; 单克隆抗体; 细胞毒性药物; 安全性管理

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220713-00489

Expert consensus on the clinical application of antibody drug conjugates in the treatment of malignant tumors (2023 edition)

Professional Committee on Clinical Research of Oncology Drugs, Chinese Anti-Cancer Association; Expert Committee for Monitoring the Clinical Application of Antitumor Drugs; Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center; Cancer Chemotherapy Quality Control Expert Committee of Beijing Cancer Treatment Quality Control and Improvement Center

Corresponding authors: Ma Fei, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: drmafei@126.com; Xu Binghe, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: xubinghe@CSCO.org.cn

【Abstract】 Antibody-drug conjugates (ADCs) are a class of targeted biological agents that link cytotoxic drugs to monoclonal antibodies through linkers. The monoclonal antibody targets tumor cells and transports small-molecule cytotoxic drugs for specific delivery and minimal off-target side effects. September 30, 2022, 14 anti-tumor ADC drugs have been approved for marketing in the world, and four ADCs have been approved in China. With the improvement of the clinical accessibility of ADC drugs, clinicians urgently need to understand the molecular characteristics and mechanisms of ADCs, and clarify the indications for rational use of drugs. Patients' survival mainly depends on the appropriate dose and course of treatment and also on proper management of adverse reactions. In view of this, on the basis of the "Expert Consensus on the Clinical Application of Antibody-drug Conjugates for the Treatment of Malignant Tumors (2020 edition)", Professional Committee on Clinical Research of Oncology Drugs, Chinese Anti-Cancer Association fully combines the existing clinical research evidence and the feasibility of current ADC drugs in China to update the consensus content. This consensus aims to provide a systematic overview of ADC drugs, so as to provide practical and effective suggestions and references for clinicians to apply and manage ADC drugs more accurately.

【Key words】 Malignant tumors; Antibody-drug conjugate; Monoclonal antibody; Cytotoxic drug; Safety management

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220713-00489

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)是一类通过连接子将细胞毒性药物连接到单克隆抗体的靶向生物制剂,将单克隆抗体作为载体将小分子细胞毒性药物以靶向的方式高效地运输至目标肿瘤细胞中^[1]。肿瘤特异性抗体使 ADC 药物可以选择性递送小分子细胞毒性药物,在减少小分子细胞毒性药物脱靶作用的同时,保留了其抗肿瘤特性,有效地提高了抗肿瘤治疗的效益风险比^[2]。因此,

近年来 ADC 药物一直是肿瘤精准治疗领域的热门研究方向之一。截至 2022 年 9 月 30 日,已有 14 种 ADC 药物在全球范围内获批用于临床(包括血液系统肿瘤和实体瘤领域),其中,美国获批 12 种,欧盟获批 10 种,我国获批 4 种,日本获批 4 种(表 1)。此外还有百余种 ADC 药物的临床研究正在开展中^[3]。
深入理解 ADC 药物的研发历程和机制特点固然

表 1 已获得批准上市的抗体药物偶联物药物*

药物名称	靶点	细胞毒性药物	适应证	获得批准情况
吉妥珠单抗	CD33	刺孢霉素	CD33 阳性急性髓性白血病	2000 年获得批准,2010 年撤销上市,2017 年于美国重新获得批准,2018 年于欧盟获得批准
维布妥昔单抗	CD30	甲基澳瑞他汀 E	经典型霍奇金淋巴瘤,系统性间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性外周 T 细胞淋巴瘤,原发 CD30 阳性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性的蕈样肉芽肿	2011 年于美国获得批准,2012 年于欧盟获得批准,2020 年于中国获得批准
恩美曲妥珠单抗	HER-2	美坦辛衍生物	(1)HER-2 阳性晚期乳腺癌;用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物单独或联合治疗,并满足以下条件之一:既往接受过针对转移性疾病治疗;在辅助治疗期间复发;完成辅助治疗后 6 个月内出现复发;(2)HER-2 阳性早期乳腺癌;用于在基于紫杉类药物和曲妥珠单抗的新辅助治疗后残留浸润性病灶患者的辅助治疗	2013 年于美国获得批准,2013 年于欧盟获得批准,2013 年于日本获得批准,2021 年于中国获得批准,2019 年于美国获得批准,2020 年于中国获得批准
奥英妥珠单抗	CD22	刺孢霉素	成人复发或难治性 CD22 阳性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	2017 年于美国获得批准
Polatuzumab vedotin	CD79b	甲基澳瑞他汀 E	联合苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	2019 年于美国获得批准
Enfortumab vedotin	Nectin-4	甲基澳瑞他汀 E	(1)既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂和含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌;(2)不适合顺铂治疗且既往接受过一线或多线治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌;(3)既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗且不适合顺铂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌	2019 年于美国获得批准,2021 年于日本获得批准,2021 年于美国获得批准,2022 年于欧盟获得批准
Trastuzumab deruxtecan	HER-2	Exatecan 衍生物	(1)用于治疗接受过 2 种或 2 种以上抗 HER-2 治疗方案的无法切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌成年患者;(2)用于既往在转移阶段接受过至少 1 种抗 HER-2 治疗方案或在接受抗 HER-2 新辅助或辅助疗法期间以及之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌成人患者;(3)用于治疗既往在转移阶段接受过治疗的不可切除或转移性 HER-2 低表达(IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)成人乳腺癌患者;(4)已接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性 HER-2 阳性胃或食管交界腺癌患者;(5)用于治疗既往接受过全身治疗的 HER-2 敏感突变的不可切除或转移性非小细胞肺癌成人患者;(6)用于治疗化疗进展的不可手术晚期或复发性 HER-2 阳性胃癌患者	2019 年于美国获得批准,2020 年于日本获得批准,2021 年于欧盟获得批准,2022 年于美国获得批准,2022 年于欧盟获得批准,2022 年于美国获得批准,2023 年于中国获得批准,2021 年于中国获得批准,2022 年于美国获得批准,2022 年于欧盟获得批准
戈沙妥珠单抗	TROP-2	SN-38,伊立替康的活性代谢产物	(1)用于既往至少接受过 2 种系统治疗(其中至少 1 种治疗针对转移性疾病)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者;(2)接受过含铂化疗和 PD-(L)1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成年患者;(3)用于既往接受过内分泌治疗且 ≥2 线系统治疗(针对转移性疾病)的 HR 阳性、HER-2 阴性的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者	2020 年于美国获得批准,2021 年于欧盟获得批准,2022 年于中国获得批准,2021 年于美国获得批准,2023 年于美国获得批准

续表 1:

药物名称	靶点	细胞毒性药物	适应证	获得批准情况
Moxetumomab pasudotox	CD22	PE38	成人复发或难治性毛细胞白血病,既往接受过至少二线治疗	2018 年于美国获得批准
Belantamab mafodotin	BCMA	甲基澳瑞他汀 F	用于治疗既往已接受过至少 4 种疗法(包括抗 CD38 单抗、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂)的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者	2020 年于美国获得批准, 2020 年于欧盟获得批准
Cetuximab sarotalocan	EGFR	IRDye700DX	不可切除的局部晚期或复发性头颈癌	2020 年日本获得批准
Loncastuximab tesirine	CD19	PBD	治疗已接受过至少 2 种系统疗法的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、低级别 B 淋巴瘤转化的大 B 细胞淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤	2021 年于美国获得批准
维迪西妥单抗	HER-2	甲基澳瑞他汀 E	(1)用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER-2 过表达局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者的治疗; (2)用于既往接受过含铂化疗且 HER-2 过表达即免疫组化检查结果为 HER-2 2+或 3+的局部晚期或转移性尿路上皮癌	2021 年于中国获得批准, 2022 年于中国获得批准
Tisotumab vedotin	TF-011	甲基澳瑞他汀 E	用于在化疗期间或化疗后出现疾病进展的复发或转移性成人宫颈癌患者	2021 年于美国获得批准

注: HER-2:人表皮生长因子受体 2; PD-1:程序性死亡受体 1; PD-L1:程序性死亡受体配体 1; IHC:免疫组织化学; ISH:原位杂交; TROP-2:抗滋养层细胞表面抗原 2; HR: 激素受体; EGFR: 表皮生长因子受体; PBD:吡咯并苯并二氮杂卓; *数据截至 2023 年 2 月 28 日

重要,但在 ADC 药物的临床应用过程中,患者筛选、用药剂量与疗程选择和不良反应管理亦同等重要,甚至可能影响患者的预后转归^[4]。自中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会发表制定《抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020 版)》以来,我国 ADC 药物的使用已有了初步的临床参考。现基于临床研究证据,结合我国目前 ADC 药物的可及性,对该共识进行更新,旨在为临床医师更好地应用和管理 ADC 药物提供切实有效的建议。本共识将重点介绍全球范围内获批上市的 ADC 药物。

由于 ADC 药物的靶点和作用机制不同,当前获批用于多种恶性肿瘤的 ADC 药物难以一概而论。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和国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会联合北京市肿瘤治疗质量控制和改进中心肿瘤化疗质控专家委员会为联合主体,组织邀请来自肿瘤各学科诊疗专家和相关领域跨学科专家共同更新撰写本共识,以推进 ADC 药物的临床研究,规范其临床应用,同时强化 ADC 药物安全管理。共识会前已将相关临床研究的数据发送至与会专家,并对初稿内容及投票问题提出建议,随后在共识会议中对相关问题讨论并汇总成文。在获得所有公示委员确认后发表。

1. ADC 药物定义:ADC 药物是一类通过特定的连接子将特异性的单克隆抗体与高杀伤性的细胞毒性药物偶联起来的靶向生物制剂。ADC 药物通常

应包含以下 3 个组分:高特异性和亲和力的抗体,高稳定性的连接子,高效的小分子细胞毒药物^[4-5]。

2. 临床应用:ADC 药物是一类具有独特作用机制的抗肿瘤创新药,既往的临床数据显示 ADC 药物在肿瘤治疗中具有很好的疗效和安全性,本共识旨在推进 ADC 药物的临床应用规范和安全,让更多的肿瘤患者获益。

3. 多学科管理:ADC 药物的不良反应取决于非肿瘤组织靶标的生理功能和表达情况、连接子的性质、细胞毒性药物的数量和类型等多种因素。因此,针对每种 ADC 药物应密切关注特异性的不良反应,并给予对症处理,必要时应邀请相关学科专家会诊,降低不良反应对患者预后和生活质量的影响。

一、抗体药物偶联物临床数据

(一) 血液肿瘤

1. 维布妥昔单抗(Brentuximab vedotin, BV):BV(SGN-35)是一类在临床实践中证实的强效 ADC 药物,由靶向 CD30 的单克隆抗体通过中国仓鼠卵巢细胞重组 DNA 技术生产的重组嵌合免疫球蛋白 G1(immunoglobulin G1, IgG1)共价连接抗微管药物甲基澳瑞他汀 E(monomethyl auristatin E, MMAE)组成,每个抗体平均偶联 4 个 MMAE,MMAE 可干扰微管蛋白聚合并破坏有丝分裂,进而诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡^[6]。除直接与 CD30 阳性淋巴细胞结合外,BV 还通过抗体依赖性细胞吞噬作用、免疫原性细胞死亡和肿瘤旁细胞杀伤作用来增强对肿瘤的杀伤作用^[1]。

两项 II 期研究证实了 BV 在经典霍奇金淋巴瘤 (classic Hodgkin lymphoma, CHL) 和系统性间变性大细胞淋巴瘤 (systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL) 中的有效性。BV 治疗复发或难治性 CHL 患者 ($n = 102$) 的客观有效率 (objective response rate, ORR) 高达 75%, 而 5 年生存率达 41%^[7]; 治疗复发或难治性 sALCL 患者 ($n = 58$) 的 ORR 和 5 年生存率分别高达 86% 和 60%^[8]。后续在复发或难治性霍奇金淋巴瘤患者中进行的 III 期研究 AETHERA ($n = 329$) 进一步证实, 患者自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplant, ASCT) 后, 给予 BV 16 个疗程巩固治疗与安慰剂比较, 显著改善患者的中位无进展生存时间 (progression-free survival, PFS), 分别为 42.9 和 24.1 个月 ($HR = 0.57, 95\% CI: 0.40 \sim 0.81, P = 0.0013$)^[9]。BV 治疗常见的不良反应包括感染、恶心、疲劳、腹泻、周围感觉神经和运动神经病变、中性粒细胞减少、高血糖和皮疹等。 ≥ 3 级的高血糖发生率约为 3%, 周围运动神经病变是接受 BV 治疗患者最常见的不良反应 (28%), 但主要以 2 级不良反应为主, 约 13% 的患者可能发生输液反应 (infusion-related reactions, IRR)^[1]。

2011 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 BV 用于 ASCT 失败或非 ASCT 至少进行 2 个周期多药化疗后的霍奇金淋巴瘤。BV 也适用于已接受至少 1 个周期多药化疗并失败的 sALCL。2020 年 5 月 BV 正式获得中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准上市, 中国获批的适应证为复发或难治性 sALCL 和 CHL。

2. Polatuzumab vedotin (PV): PV 由重组人源化 CD79b (在绝大多数 B 细胞淋巴瘤患者肿瘤组织中高表达的 B 细胞受体组分) 单克隆抗体、可裂解接头和 MMAE 细胞毒性药物组成。一旦 PV 完成内吞、接头裂解, 释放出的 MMAE 即可抑制细胞有丝分裂并诱导凋亡^[10]。

ROMULUS I b~II 期研究 ($n = 39$) 显示, PV 与利妥昔单抗联合治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的 ORR 和完全缓解 (complete response, CR) 率分别为 54% 和 21%, 滤泡性淋巴瘤患者 ($n = 20$) 的 ORR 和 CR 率则分别为 70% 和 45%^[11]。此外, PV 治疗 DLBCL 的中位 PFS 和中位总生存时间 (overall survival, OS) 分别为 5.6 和 20.1 个月, 滤泡性淋巴瘤患者分别为 15.3 个月和未到达^[11]。ROMULUS

研究中, 学者评估了 PV+奥妥珠单抗在复发或难治性 DLBCL ($n = 31$) 和滤泡性淋巴瘤 ($n = 36$) 患者中的疗效, ORR 分别可达 19% 和 66.7%^[12]。在不适合进行造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 的复发或难治性 DLBCL 患者中, P-BR 方案 (PV+苯达莫司汀+利妥昔单抗) 经 CT 评估的 CR 率高于 BR 方案 (苯达莫司汀+利妥昔单抗), CR 率分别为 41.5% 和 17.5%, P-BR 方案组患者的 OS 为 BR 组的 3 倍 (分别为 12.4 和 4.7 个月, $P = 0.0023$)^[13-14]。常见的 PV 相关不良反应包括中性粒细胞减少 (40%)、贫血 (11%) 和周围感觉神经病变 (9%)^[15]。

2019 年 FDA 批准 PV+苯达莫司汀+利妥昔单抗治疗难治或复发 DLBCL。

3. 吉妥珠单抗 (Gemtuzumab ozogamicin, GO): GO 由重组人源化 IgG4 靶向 CD33 的单克隆抗体、含有对酸不稳定的蒽类、对氧化还原敏感的二硫键连接头和刺孢霉素衍生物 (N-乙酰基- γ -刺孢霉素-二甲基) 的细胞毒性药物组成。刺孢霉素是具有极强细胞毒性的烯二炔类抗生素, 可通过与 DNA 小沟的结合使双链断裂并最终导致细胞死亡^[16]。

2000 年, 基于 3 项 II 期单臂研究 (201、202、203 研究) 在 CD33 阳性复发性急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者中的阳性结果^[17], FDA 批准 GO (9 mg/m^2 , 第 1 天和第 15 天 2 次给药) 用于 ≥ 60 岁且不宜接受细胞毒性化疗的、复发性 CD33 阳性 AML。然而, 上市后的 III 期研究 (SWOGS0106 研究, $n = 637$) 显示, 与传统诱导化疗比较, 患者并未从 GO 治疗中获得显著的治疗获益, 并且出现严重的安全性问题 (如高发的肝不良反应和长时间的血细胞减少症)^[18]。出于对有效性与安全性的考虑, GO 于 2010 年退出市场。然而, 撤市后由独立研究者开展的后续临床研究 (如 ALFA-0701 研究, $n = 280$) 显示, 低剂量的分次给药策略 (如 GO 3 mg/m^2 , 第 1 天、第 4 天和第 7 天 3 次给药) 可以克服高发的肝不良反应和长时间的血细胞减少^[19]。GO 联合治疗组患者的 3 年无事件生存率与单用标准化疗组比较升高 (分别为 40.8% 和 17.1%, $P = 0.0003$), 中位无事件生存时间亦延长 (分别为 15.6 和 9.7 个月, $P = 0.0026$), 同时, 患者因不良反应所致的死亡风险并未增加^[19]。后续的 AML-19 研究 ($n = 237$) 中, 低剂量分次给药策略在提升治疗有效性的同时, 未增加不良事件发生率和相关死亡率^[20]。因此, 2017 年 GO 获得了 FDA 的重新批准

上市。常见的 GO 相关严重不良反应包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和 IRR^[1,19]。

目前, FDA 批准 GO 用于初诊 CD33 阳性成人 AML 和复发或难治性的 CD33 阳性、成人或 ≥ 2 岁儿童 AML。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐 GO 用于高危急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的后线治疗, 或与全反式维甲酸 $\pm$ 三氧化二砷联合用于复发的 APL, 或与标准化疗方案 (阿糖胞苷 + 柔红霉素) 联合用于 CD33 阳性的 AML。

4. 奥英妥珠单抗 (Inotuzumab ozogamicin, IO): IO 由重组人源化 IgG4 靶向 CD22 的单克隆抗体、酸依赖性 4-(40-乙酰基苯氧基) 丁酸接头和刺孢霉素衍生物 (N-乙酰基- γ -刺孢霉素-二甲基) 组成。刺孢霉素是一类从土壤微生物环境中分离的强效 DNA 烷化剂。IO 中的抗体组分具有高亲和力, 与细胞表面 CD22 受体结合后, 迅速胞吞内化并转运到溶酶体中, 然后释放刺孢霉素与 DNA 小沟结合, 导致双链断裂、细胞凋亡^[21]。

Ⅲ期随机研究 INO-VATE ALL 是 IO 获批用于首次或再次复发的急性淋巴细胞白血病患者的关键研究 ($n=326$)^[22], 该研究证实, 与标准化疗比较, IO 显著改善患者的 CR 率 (分别为 80.7% 和 29.4%, $P<0.001$), 延长患者的缓解持续时间 (duration of response, DOR; 分别为 4.6 和 3.1 个月, $P=0.03$)、中位 PFS (分别为 5.0 和 1.8 个月, $P<0.001$) 和中位 OS (分别为 7.7 和 6.7 个月, $P=0.04$)^[22]。此外, 与标准治疗比较, IO 组患者接受 HSCT 治疗的比例更高 (分别为 41% 和 11%, $P<0.001$)^[22]。IO 组和标准治疗组患者发生严重不良事件的概率相似 (分别为 48% 和 46%), 常见的不良反应包括发热、血小板减少症、中性粒细胞减少症、转氨酶水平升高、恶心、头痛和疲劳等; 与标准治疗组比较, IO 组发生肝脏相关不良反应 (转氨酶水平升高、高胆红素血症和肝窦阻塞综合征) 更常见, 尤其是接受 HSCT 的患者发生肝窦阻塞综合征的风险更高^[22]。

2017 年, FDA 和欧洲药品管理局批准 IO 用于治疗成人复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病。

5. Moxetumomab pasudotox-tdfk (MP): MP 由一种抗 CD22 抗体的结合域与毒素融合而成。CD22 是一种主要在成熟 B 淋巴细胞中表达的 I 型跨膜蛋白, 在 B 细胞信号传导中起重要作用。与正常 B

细胞比较, 毛细胞白血病细胞上存在更高密度的 CD22, 这成为毛细胞白血病治疗的一个非常有吸引力的治疗靶标。MP 结合于 CD22 后, 会被细胞内化、加工并释放已修饰的蛋白毒素, 抑制细胞中蛋白质的翻译, 导致细胞凋亡。

一项在 80 例既往已接受至少 2 种疗法治复发的复发或难治性毛细胞白血病患者中开展的单臂、多中心研究评估了 MP 的疗效与安全性 (主要研究终点是持久 CR, 定义为伴随血液学缓解的 CR 持续时间 >180 d), 中位随访 16.7 个月, 结果显示, 该研究达到了主要终点, MP 治疗的 ORR 为 75%, CR 率为 41%, 持久的 CR 率 (主要终点) 为 30%; 大多数 CR 患者具有持久的缓解 (73%, 24/33), 并取得了微小残留病变状态阴性 (82%, 27/33)^[23]。

2018 年 9 月, FDA 批准 MP 用于既往接受过至少 2 线治疗的复发或难治性毛细胞白血病成年患者。

6. Belantamab mafodotin (BM): BM 的抗体成分是针对 B 细胞成熟抗原 [(B cell maturation antigen, BCMA), 一种在正常 B 淋巴细胞和多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 细胞上表达的蛋白] 的糖基化 IgG1, 小分子成分是微管抑制剂甲基澳瑞他汀 F (monomethyl auristatin F, MMAF)^[24]。当 BM 与 BCMA 结合时, BM 被内化, 然后通过蛋白水解释放 MMAF, 释放的 MMAF 在细胞内破坏微管网络, 导致细胞周期停滞和凋亡。BM 对 MM 细胞具有强抗肿瘤活性, 可通过 MMAF 诱导的细胞凋亡、抗体依赖的细胞毒作用和抗体依赖的细胞吞噬作用介导对肿瘤细胞的杀伤作用。

DREAMM-2 是一项随机、开放标签、双臂 II 期研究, 共入组了 196 例既往重度治疗的复发或难治性 MM 患者, 这些患者已接受过标准治疗, 既往接受过平均 7 种 (中位数) 治疗方案且出现疾病进展, 对免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂耐药, 并抵抗 CD38 抗体耐药和 (或) 不耐受^[25]。患者被随机分为两组, 接受每 3 周 1 次 2.5 或 3.4 mg/kg 剂量的 BM 治疗, 结果显示, ORR 为 52%, 中位 DOR 为 9 个月 (95% CI: 2.8 个月~未达到), 中位 OS 未达到^[25]。2.5 mg/kg 队列中 40% 的患者报告了严重的不良反应事件, 常见的 3~4 级不良反应事件为角膜病变、血小板减少症、贫血、高钙血症和低磷血症^[25-26]。

2020 年 8 月, FDA 批准 BM 用于治疗既往已接受过至少 4 种疗法 (包括抗 CD38 单抗、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂) 的复发或难治性 MM 成人患者。

7. Loncastuximab tesirine-lpyl (LT): LT 是一种靶向 CD19 的 ADC,由一种人源化抗人 CD19 单克隆抗体通过连接子与吡咯并苯并二氮杂卓 (pyrrolobenzodiazepine, PBD) 二聚体细胞毒素偶联而成。一旦与表达 CD19 抗原的细胞结合,LT 就会被细胞内化,随后释放出细胞毒素,该毒素能不可逆地与 DNA 结合,从而产生阻止 DNA 链分离的强力链间交联,从而破坏复制等必要的 DNA 代谢过程,最终导致细胞死亡。

LOTIS 2 研究是一项多中心、开放标签、单臂的 II 期临床试验,评估了 LT 治疗前接受过至少 2 种系统疗法的复发或难治性 DLBCL 患者的疗效和安全性,结果显示,LT 的 ORR 为 48.3% (70/145),CR 率为 24.1% (35/145)^[27]。研究中,LT 的耐受性总体上是可控的,治疗期间发生率≥10%的常见≥3 级不良事件为中性粒细胞减少症 (25.5%)、血小板减少症 (17.9%)、谷氨酰转肽酶升高 (16.6%) 和贫血 (10.3%)^[27]。

2021 年 4 月,FDA 加速批准 LT 用于治疗既往接受过二线或以上治疗的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者,其中包括非特指型 DLBCL、低级别 B 细胞淋巴瘤转化的 DLBCL 以及高级别 B 细胞淋巴瘤。

(二) 实体瘤

1. 恩美曲妥珠单抗 (Trastuzumab emtansine, T-DM1)

T-DM1 是首个在实体瘤中获批的强效 ADC 药物,由重组人源化抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)IgG1 单克

隆抗体曲妥珠单抗、非还原性硫醚接头和微管蛋白抑制剂美坦辛衍生物 (maytansinoid, DM1) 组成^[28]。每个抗体平均偶联 3.5 个 DM1,通过共价键偶联到曲妥珠单抗的赖氨酸残基上。T-DM1 与 HER-2 受体结合使复合物可通过受体介导的内吞作用进入靶细胞,T-DM1 中的抗体组分在溶酶体中被降解,将 DM1 释放至细胞质中,最终导致细胞周期停滞并诱导细胞凋亡。

(1)HER-2 阳性早期乳腺癌:KATHERINE 研究是一项国际、多中心 III 期临床研究,共纳入 1 486 例基于曲妥珠单抗和紫杉类药物方案新辅助治疗后未达病理学完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 的 HER-2 阳性乳腺癌患者,患者随机接受 14 个周期 T-DM1 治疗或 14 个周期曲妥珠单抗治疗,中位随访 41 个月时,T-DM1 组患者 3 年无浸润性疾病生存 (invasive disease free survival, iDFS) 率为 88.3%,曲妥珠单抗组为 77.0% ($HR = 0.50, P < 0.001$)^[29]。T-DM1 组不良反应发生率较曲妥珠单抗组高 (≥3 级不良反应发生率分别约为 25.7% 和 15.4%)^[29]。2019 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) ASIA 会议公布了 KATHERINE 研究的中国人群数据,结果显示,在中国新辅助治疗非 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者中使用 T-DM1 强化辅助治疗,3 年 iDFS 绝对获益达到 13.4% (分别为 83.8% 和 70.4%, $HR = 0.57, 95\% CI: 0.25 \sim 1.31$),降低死亡或复发风险 43%^[30],治疗的安全性与国际数据相似。

抗体药物偶联物药物常见给药方案和剂量见表 2。

表 2 抗体药物偶联物药物常见给药方案和剂量

药物名称	适应证	常见给药剂量和方案
吉妥珠单抗	初诊的 CD33 阳性 AML 成人患者和≥1 个月的儿童患者	(1) 诱导期:3 mg/m ² (第 1、4、7 天),与柔红霉素和阿糖胞苷联合;(2) 巩固期:3 mg/m ² (第 1 天),与柔红霉素和阿糖胞苷联合
	初诊的 CD33 阳性 AML 成人患者和≥1 个月的儿童患者	(1) 诱导期:6 mg/m ² (第 1 天)、3 mg/m ² (第 8 天);(2) 巩固期:2 mg/m ² (第 1 天),每 4 周 1 次;对于诱导期后无疾病进展证据的患者,持续治疗直至 8 个疗程
	复发或难治性 CD33 阳性 AML 成人患者和≥2 岁的儿童患者	3 mg/m ² (第 1、4、7 天)
维布妥昔单抗	作为复发或进展风险较高的 CHL ASCT 后巩固治疗;不适合 ASCT,ASCT 失败后或既往至少 2 种多药化疗方案失败后的 CHL;既往至少 1 种多药化疗方案失败后的 sALCL;既往接受过全身治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性的蕈样肉芽肿	1.8 mg/kg(最大剂量为 180 mg),每 3 周 1 次
	未经治疗的 III~IV 期 CHL	1.2 mg/kg(最大剂量为 120 mg),每 2 周 1 次(最多 12 个周期),与化疗联合
	未经治疗的 sALCL 或其他表达 CD30 的外周 T 细胞淋巴瘤	1.8 mg/kg(最大剂量为 180 mg),每 3 周 1 次(6~8 个周期),与化疗联合

续表 2:

药物名称	适应证	常见给药剂量和方案
恩美曲妥珠单抗	(1)既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物单独或联合治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者。患者应满足以下条件之一:既往接受过针对转移性疾病治疗;在辅助治疗期间复发;完成辅助治疗后 6 个月内出现复发;(2)用于在基于紫杉类药物和曲妥珠单抗的新辅助治疗后残留浸润性疾病的 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗	3.6 mg/kg, 每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应或早期乳腺癌患者辅助治疗至 14 个周期
奥英妥珠单抗	复发或难治性 CD22 阳性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病成人患者	(1)第 1 个周期(共 21 d):0.8 mg/m ² (第 1 天)、0.5 mg/m ² (第 8 天)、0.5 mg/m ² (第 15 天);(2)后续周期剂量视患者治疗反应而定;达到 CR 或 CRi 的患者:0.5 mg/m ² (第 1 天)、0.5mg/m ² (第 8 天)、0.5 mg/m ² (第 15 天),每 28 d 为 1 个周期;未达到 CR 或 CRi 的患者:0.8 mg/m ² (第 1 天)、0.5 mg/m ² (第 8 天)、0.5 mg/m ² (第 15 天),每 28 d 为 1 个周期
Polatuzumab vedotin	既往接受过治疗的不适合造血干细胞移植的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤成人患者	1.8 mg/kg(第 1 天),每 3 周 1 次(共 6 个周期,21 d 为 1 个周期),与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合
Enfortumab vedotin	(1)既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂和含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌不适合顺铂治疗且既往接受过 1 线或多线治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌;(2)既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗且不适合顺铂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌	1.25 mg/kg(最大剂量为 125 mg,输注时间>30 min),第 1、8、15 天(每 28 d 为 1 周期),直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
Trastuzumab deruxtecan	(1)在转移阶段接受过至少 1 种抗 HER-2 治疗方案,或在接受抗 HER-2 新辅助或辅助疗法期间以及之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌成人患者;(2)在转移阶段接受过化疗,或在完成辅助化疗期间或 6 个月内出现疾病复发的无法切除或转移性 HER-2 低表达(IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)乳腺癌患者;(3)既往接受过全身治疗的 HER-2 敏感突变的不可切除或转移性 NSCLC 成人患者	5.4 mg/kg, 每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
	(4)已接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性 HER-2 阳性胃或胃食管交界腺癌患者;(5)用于治疗化疗进展的不可手术晚期或复发性 HER-2 阳性胃癌患者	6.4 mg/kg, 每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
戈沙妥珠单抗	(1)用于既往至少接受过 2 种系统治疗(其中至少 1 种治疗针对转移性疾病)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者;(2)接受过含铂化疗和 PD-(L)1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成年患者	10 mg/kg,第 1、8 天(每 21 d 为 1 周期),直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
Moxetumomab pasudotox	成年复发或难治毛细胞白血病,既往接受过至少 2 线治疗	0.04 mg/kg, 第 1、3、5 天(每 28 d 为 1 周期),共 6 个周期或直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
Belantamab mafodotin	用于治疗既往已接受过至少 4 种疗法(包括抗 CD38 单抗、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂)的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者	2.5 mg/kg, 每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
Cetuximab sarotalocan	不可切除的局部晚期或复发性头颈癌	每天 2 h 静脉滴注 640 mg/m ² ,静脉滴注完成后 20~28 h,用激光照射病灶部位
Loncastuximab tesirine	治疗已接受过至少 2 种系统疗法的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、低级别 B 细胞淋巴瘤转化的大 B 细胞淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤	0.15 mg/kg,每 3 周 1 次、治疗 2 个周期,然后 0.075 mg/kg, 每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
维迪西妥单抗	用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER-2 过表达局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者的治疗	2.5 mg/kg, 每 2 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
	用于既往接受过含铂化疗且 HER-2 过表达局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的治疗	2.0 mg/kg, 每 2 周 1 次,静脉滴注,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
Tisotumab vedotin	用于在化疗期间或化疗后出现疾病进展的复发或转移性宫颈癌成人患者	2.0 mg/kg(最多 200 mg)静脉注射,每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应

注: AML:急性髓性白血病; CHL:经典霍奇金淋巴瘤; ASCT:自体造血干细胞移植; sALCL:系统性间变性大细胞淋巴瘤; HER-2:人表皮生长因子受体 2; CR:完全缓解; CRi:血细胞计数不完全恢复的完全缓解; PD-1:程序性死亡受体 1; PD-L1:程序性死亡受体配体 1; IHC:免疫组织化学; ISH:原位杂交

(2) HER-2 阳性晚期乳腺癌:Ⅲ期临床研究 EMILIA 研究^[31]和 TH3RESA 研究^[32]支持 T-DM1 在 HER-2 阳性晚期乳腺癌中获批并使用。EMILIA 研究($n=991$)结果显示,对于既往接受过紫杉类药物和曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,T-DM1 与拉帕替尼+卡培他滨比较可显著延长患者的中位 PFS(分别为 9.6 和 6.4 个月, $HR=0.65$, $P<0.001$)和中位 OS(分别为 30.9 和 25.1 个月, $HR=0.68$, $P<0.001$),并且 T-DM1 组患者 ≥ 3 级不良反应发生率更低(分别为 41% 和 57%)^[31]。TH3RESA 研究($n=602$)也显示,T-DM1 组患者的中位 OS(22.7 个月)和中位 PFS(6.2 个月)明显优于医师选择的治疗方案组(分别为 15.8 和 3.3 个月,均 $P<0.005$)^[32]。2021 年 ESMO 更新的 EMILIA 研究亚洲人群数据显示,T-DM1 与拉帕替尼+卡培他滨比较 OS 获益更加显著(分别为 34.3 和 22.7 个月, $P=0.0034$),降低亚洲人群 57.2% 的死亡风险^[33]。同时,单臂 KAMILLA 研究中 200 2 例患者接受 T-DM1 治疗,结果显示,T-DM1 单药治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的 PFS 为 6.9 个月,OS 为 27.2 个月;基线存在脑转移和无脑转移患者的中位 PFS 分别为 5.5 个月(95% CI :5.3~5.6 个月)和 7.7 个月(95% CI :6.8~8.1 个月),中位 OS 分别为 18.9 个月(95% CI :17.1~21.3 个月)和 30 个月(95% CI :27.6~31.2 个月)^[34]。

2013 年起,美国 FDA 和中国 NMPA 陆续批准 T-DM1 用于治疗已经接受过曲妥珠单抗和一线紫杉烷类药物化疗无效的 HER-2 阳性晚期乳腺癌或新辅助治疗后有残留病灶的早期乳腺癌。

2. Enfortumab vedotin (EV)

EV 由重组人源化 Nectin-4(一种黏附分子,通过招募钙黏蛋白和调节细胞骨架重排,在细胞黏附中发挥重要作用)单克隆抗体、酶裂解接头和 MMAE 细胞毒性药物组成。超过 50% 的尿路上皮组织中 Nectin-4 蛋白表达呈阳性,且膀胱癌组织中 Nectin-4 蛋白免疫组化检测水平最高,因此,Nectin-4 对于尿路上皮癌是一个理想的 ADC 药物靶点^[35]。

2019 年美国临床肿瘤学会年会上公布的 EV-201(Cohort 1)研究为 EV 的获批提供了关键临床试验数据,该研究入组的患者为既往接受含铂化疗与程序性死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂联合治疗病情进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者,评估了 EV 的疗效和安全

性,结果显示,无论患者是否出现 PD-1、PD-L1 抗体耐药或肝脏转移,EV 治疗均能给患者带来良好的应答和生存获益,ORR 可达 44%,其中 CR 率达 12%,中位 DOR 达 7.6 个月,中位 PFS 达 5.8 个月,中位 OS 长达 11.7 个月^[36]。EV 常见 ≥ 3 级不良事件包括贫血(8%)、低钠血症(7%)、尿路感染(7%)和高血糖(6%)^[35]。Ⅱ期 EV-201(队列 2, $n=89$)研究还评估了 EV 治疗不符合含顺铂化疗条件且既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者的疗效,结果显示,ORR 为 52%,其中 CR 率达 20%,部分缓解率为 31%;55% 的患者出现 ≥ 3 级治疗相关不良事件,常见的是中性粒细胞减少症(9%)、斑丘疹(8%)和疲劳(7%),17% 患者出现了治疗相关 3 级及以上不良事件^[37]。

EV-301 是一项随机、开放标签、Ⅲ期研究,共入组 608 例既往接受过含铂化疗并在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间或之后发生疾病进展的不可切除局部晚期或转移性尿路上皮癌患者,按照 1:1 随机接受 EV 1.25 mg/kg(第 1、8、15 天,每 28 d 为 1 个治疗周期)或研究者选择的标准化疗方案(多西他赛、紫杉醇、长春氟宁)治疗,随访 23.75 个月,与化疗组比较,EV 组患者中位 OS 显著延长 3.97 个月(分别为 12.91 和 8.94 个月, $HR=0.704$,95% CI :0.581~0.852,单侧 $P=0.00015$);PFS 也显著改善($HR=0.632$,95% CI :0.525~0.762,单侧 $P<0.00001$);EV 组和化疗组治疗相关不良事件(分别为 93.9% 和 91.8%)和严重治疗相关不良反应(分别为 22.6% 和 23.4%)发生率相似,两组 ≥ 3 级治疗相关不良反应的发生率均为 50%^[38]。

2019 年,FDA 批准 EV 用于治疗曾经接受过含铂化疗和 PD-1 治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。2021 年,FDA 批准 EV 用于不符合含顺铂化疗条件且既往接受过 ≥ 1 种治疗方案的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。2022 年,欧盟批准 EV 用于既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗且不适合顺铂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

3. 德曲妥珠单抗(Trastuzumab deruxtecan, T-DXd)

T-DXd(DS-8201)由重组人源化抗 HER-2 IgG1 单克隆抗体曲妥珠单抗、可裂解四肽连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱类衍生物(Deruxtecan, DXd)组成。通过链间半胱氨酸偶联技术,每个抗体与 8 个 DXd 分子以共价键的形式进行偶联,从而得

到药物抗体比为 8 且分布均一的 ADC。DXd 由 SN-38 结构改造而来,通过抑制拓扑异构酶 I,阻断 DNA 复制,进而造成细胞死亡。体外研究显示,DXd 抗肿瘤活性是 SN-38 的 10 倍,是传统化疗药物的 100~1 000 倍^[39-40]。T-DXd 单抗部分为曲妥珠单抗,保留了相似的受体亲和力和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,与肿瘤细胞膜外表达的 HER-2 抗原选择性结合,通过内吞进入胞内,连接子被肿瘤细胞内上调表达的溶酶体选择性剪切,将 DXd 释放到细胞质中,通过抑制拓扑异构酶 I,导致 DNA 复制受阻,从而发挥细胞毒作用。同时,T-DXd 释放的 DXd 载药,具有良好的细胞膜渗透性,可以发挥强效的旁观者效应,即在异质性肿瘤中,除直接杀伤靶抗原阳性细胞外,还可杀伤临近抗原阴性或低表达的肿瘤细胞。同样剂量的 T-DXd 在 HER-2 过表达和低表达的肿瘤中均具有良好疗效^[41]。

(1) 乳腺癌: DESTINY-Breast01 II 期研究显示,在曾接受曲妥珠单抗和 T-DM1 治疗的 184 例 HER-2 阳性不可切除和(或)转移性乳腺癌患者中,既往中位治疗线数长达六线,T-DXd 治疗患者的 ORR 为 60.9% (95% CI: 54.5%~69.0%)^[42]。在 26.5 个月的中位随访时间里,患者的中位 PFS 为 19.4 个月 (95% CI: 14.1 个月~不可估计)^[43]。T-DXd 常见的 ≥ 3 级不良反应包括中性粒细胞减少 (20.7%)、贫血 (8.7%) 和恶心 (7.6%); 间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 或非感染性肺炎的发生率为 13.6%, 1~2 级 ILD 发生率为 10.9%, 3~4 级为 0.5%, 4 例患者 (2.2%) 发生 5 级 ILD, ILD 需要密切监测并及时处理^[42-43]。DESTINY-Breast02 研究则进一步验证了 T-DXd 在后线治疗中的疗效,该研究共纳入 608 例 T-DM1 经治 HER-2 阳性不可切除和(或)转移性乳腺癌患者,结果显示,与医师选择治疗方案相比,T-DXd 组显著延长中位 PFS (分别为 17.8 和 6.9 个月, $HR=0.358\ 9, P<0.001$); 在安全性上与既往临床研究数据一致,未见新的不良事件^[44]。

DESTINY-Breast03 III 期研究显示,在既往接受曲妥珠单抗和紫杉醇治疗的二线及以上 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者中,T-DXd 组的中位 PFS [盲态独立中心评估 (blinded independent central review, BICR) 评估] 延长至 28.8 个月,而 T-DM1 组为 6.8 个月,显著降低疾病进展或死亡风险 67%^[45]。亚组分析显示,在所有亚组中,T-DXd 的 PFS 均优于 T-DM1,与 T-DM1 相比,T-DXd 组同样显示出了明显的 OS 获益,降低患者死亡风险 36% ($HR=0.64,$

95% CI: 0.47~0.87, $P=0.003\ 7$), 超过预先规定的显著性界限; 在长达 2 年的随访过程中没有出现 4 级或 5 级 T-DXd 相关的 ILD 或肺炎事件^[45]。

DESTINY-Breast04 是一项全球、随机、开放性的 III 期临床研究,评估了 T-DXd (5.4 mg/kg) 与医师选择的化疗方案 (卡培他滨、艾立布林、吉西他滨、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇) 治疗既往接受过一线或二线化疗的激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性 ($n=480$) 或 HR 阴性 ($n=60$) HER-2 低表达不可切除和(或)转移性乳腺癌患者的疗效和安全性,主要终点是 BICR 评估 HR 阳性 HER-2 低表达患者的 PFS^[46]。在 HR 阳性队列中,T-DXd 与医师选择的化疗方案比较显著改善患者的 PFS (分别为 10.1 和 5.4 个月, $HR=0.51, P<0.001$) 和 OS (分别为 23.9 和 17.5 个月, $HR=0.64, P=0.003$); 在 HR 阴性队列中,PFS 分别为 8.5 和 2.9 个月 ($HR=0.46, 95\% CI: 0.24\sim0.89$), OS 分别为 18.2 和 8.3 个月 ($HR=0.48, 95\% CI: 0.24\sim0.95$); 在所有患者中,T-DXd 与医师选择的化疗方案的 PFS (分别为 9.9 和 5.1 个月, $HR=0.50, P<0.001$) 及 OS (分别为 23.4 和 16.8 个月, $HR=0.64, P=0.001$) 比较均显著改善^[46]。安全性与既往研究一致,在接受 T-DXd 治疗的患者中发生 ≥ 3 级不良事件的比例为 52.6%, 接受医师选择化疗方案不良事件的比例为 67.4%; 12.1% 接受 T-DXd 治疗的患者发生药物相关的 ILD 或非感染性肺炎,其中 0.8% 发生 5 级不良反应^[46]。

(2) 胃癌: DESTINY-Gastric01 II 期试验 ($n=187$) 评估了 T-DXd 对 HER-2 阳性晚期胃癌患者的疗效^[47], 研究纳入接受过至少 2 种治疗的 HER-2 阳性胃或胃食管交界处腺癌患者,所有患者随机分组,分别接受 T-DXd (6.4 mg/kg, 每 3 周为 1 个周期) 或化疗治疗,结果显示,T-DXd 与化疗比较可以显著改善患者 ORR (分别为 51% 和 14%, $P<0.001$) 和 OS (分别为 12.5 和 8.4 个月, $HR=0.59, P=0.01$), 常见的 ≥ 3 级不良反应事件包括中性粒细胞减少症 (T-DXd 组为 51%, 化疗组为 24%)、贫血 (T-DXd 组为 38%, 化疗组为 23%)、白细胞减少症 (T-DXd 组为 21%, 化疗组为 11%) 和食欲降低 (T-DXd 组为 17%, 化疗组为 13%), T-DXd 组共 12 例 (10%) 患者出现 ILD 或非感染性肺炎^[47]。此外, DESTINY-Gastric01 研究还探索了 T-DXd 在 HER-2 低表达人群中的疗效和安全性。T-DXd 在 HER-2 低表达 [免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 2+ / 原位杂交 (in situ hybridization, ISH) - 或 IHC 1+] 的胃癌和

胃食管交界腺癌二线以上治疗也取得很好的疗效,独立中心评估的确证性 ORR 为 26.3% 和 9.5%,中位 OS 为 7.8 个月(95% CI:4.7 个月~未达到)和 8.5 个月(95% CI:4.3~10.9 个月)^[48]。DESTINY-Gastric02 试验是一项开放性、单臂、临床 II 期研究,评估了 T-DXd 用于 HER-2 阳性晚期西方人群的疗效。2022 年欧洲肿瘤学年会公布的最新研究结果表明,79 例既往接受过含曲妥珠单抗药物治疗的晚期 HER-2 阳性胃或胃食管结合部腺癌患者,予 T-DXd 单药治疗(6.4 mg/kg,每 3 周为 1 个周期)后,确证性 ORR 达到 41.8%,中位 OS 为 12.1 个月,常见的不良反应事件为恶心、呕吐和疲劳;共 8 例患者(10.1%)出现 ILD 或肺炎,其中 75%(6 例)的患者为 1 级和 2 级不良反应事件^[42]。

(3)肺癌:DESTINY-Lung01 全球多中心 II 期临床试验显示,在既往接受一种或多种全身治疗后发生进展的携带 HER-2 敏感突变的不可切除和(或)转移性非鳞 NSCLC 患者中($n=91$),T-DXd(6.4 mg/kg)治疗患者的 ORR 为 55%,总人群的中位 PFS 为 8.2 个月,中位 OS 为 18.6 个月;任何级别药物相关 ILD 的发生率为 27.5%,1~2 级 ILD 发生率为 20.9%,3~4 级为 4.4%,2 例(2.2%)患者发生 5 级 ILD,ILD 需要引起关注,有效的早期监测和管理对于预防高级别 ILD 至关重要^[49]。DESTINY-Lung02 全球多中心 II 期临床试验的预设中期分析显示,在经治的携带 HER-2 敏感突变的不可切除和(或)转移性非鳞 NSCLC 患者中,T-DXd 5.4($n=52$)或 6.4 mg/kg($n=28$)剂量治疗该患者群体的 ORR 分别为 53.8% 和 42.9%,T-DXd 两种剂量的安全性均与既往报道一致^[50]。相较于 6.4mg/kg,5.4mg/kg 在该患者群体中表现出更好的安全性及较低的 ILD 发生率^[50]。在接受 T-DXd 5.4 和 6.4 mg/kg 治疗的患者中,发生 ≥ 3 级不良反应的比例分别为 31.7% 和 58%,ILD 发生率分别为 5.9% 和 14%,大多数 ILD 级别为 1~2 级^[50]。

根据 DESTINY-Breast01 及 DESTINY-Breast02 试验的结果,T-DXd(5.4 mg/kg)已在美国、日本、欧盟等 40 多个国家获批用于治疗既往接受过 2 种或 2 种以上抗 HER-2 药物治疗的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌成人患者。根据 DESTINY-Gastric01 和 DESTINY-Gastric02 试验的结果,T-DXd(6.4 mg/kg)被日本厚生劳动省批准用于化疗进展的、HER-2 阳性不可切除性晚期或复发性胃癌患者的治疗,在美国及欧盟被批准用于治疗接受过以曲妥珠单抗为基础治疗进展的 HER-2 阳性局部晚

期或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌成人患者。根据 DESTINY-Breast03 试验的结果,T-DXd 分别在 2022 年 5 月和 7 月被美国和欧盟正式批准用于既往在转移阶段接受过至少 1 种抗 HER-2 治疗方案或在接受抗 HER-2 新辅助或辅助疗法期间以及之后 6 个月内出现疾病复发的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌成人患者。2022 年 4 月 12 日,NMPA 药品审批中心正式授予 T-DXd 突破性疗法认证,用于治疗既往接受过 1 种或 1 种以上抗 HER-2 药物治疗的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌成人患者。根据 DESTINY-Breast04 试验的结果,2022 年 8 月 T-DXd 被美国获批用于治疗既往在转移阶段接受过治疗的不可切除或转移性 HER-2 低表达(IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)成人乳腺癌患者。根据 DESTINY-Lung02 和 DESTINY-Lung01 试验的结果,2022 年 8 月 T-DXd 被美国获批用于治疗既往接受过全身治疗的 HER-2 敏感突变的不可切除或转移性 NSCLC 成人患者。2023 年 2 月中国 NMPA 正式批准 T-DXd 用于既往接受过抗 HER-2 治疗的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌患者。

4. Cetuximab sarotalocan(CS)

CS 为光免疫疗法 ADC 药物首创产品,由水溶性硅酞菁衍生物 IRDye700DX 与西妥昔单抗连接而成。给药 24 h 后,药物特异性地聚集在表皮生长因子受体阳性的肿瘤细胞表面。而后使用 690 nm 波长近红外光对肿瘤部位照明,诱导 CS 杀伤癌细胞并激活免疫反应。这种疗法使用特殊的药物和近红外线来破坏癌细胞。近红外线可以到达活组织的内部,但不会损坏组织。通过将抗体药物与特定细胞结合并用近红外线照射,导致细胞膜被破坏,破坏后的所有抗体都暴露于免疫系统,该免疫系统在活体内具有超选择性(非特异性)。

在 I 期临床试验中,3 例无法手术切除的颈部鳞状上皮细胞癌患者在接受 640 mg/m² 剂量的 CS 输注后的 20~28 h,再次接受 690 nm 的激光束照射治疗,结果显示,2 例患者出现部分缓解,主要不良反应为面部水肿、疲劳、红斑、吞咽障碍、舌头浮肿和咽喉肿痛^[51]。

2020 年 9 月 CS 联合 BioBlade 激光系统医疗器械获得日本厚生劳动省批准上市,用于治疗不可切除的局部晚期或复发性头颈癌。

5. 戈沙妥珠单抗(Sacituzumab govitecan, SG)

SG(IMMU-132)是将 SN-38(伊立替康的活性代谢产物)通过其特异性位点以较高的药物抗体比与

hRS7 结合而成的 ADC 药物,其中 hRS7 是一种抗滋养层细胞表面抗原 2(trophoblast cell surface antigen 2, TROP-2)的抗体。TROP-2 是由 TACSTD2 基因编码表达的细胞表面糖蛋白,在多种肿瘤中过表达,包括乳腺癌、尿路上皮癌、结肠癌和肺癌等,但在正常组织中表达较低。hRS7 与 TROP-2 结合后可将高浓度的 SN-38 递送到癌细胞中,发挥抗肿瘤作用^[52]。

(1)乳腺癌:Ⅲ期 ASCENT 研究($n=529$)对比了 SG 与医师选择的化疗方案(艾日布林、卡培他滨、吉西他滨或长春瑞滨)用于治疗转移性三阴性乳腺癌的疗效和安全性,其研究结果显示,在无脑转移的患者中,SG 能够显著延长患者的 PFS(分别为 5.6 和 1.7 个月, $HR=0.39, P<0.000\ 1$),同时 OS 也获得显著延长(分别为 12.1 和 6.7 个月, $HR=0.48, P<0.000\ 1$),而安全性与既往研究一致^[53]。SG 常见的 ≥ 3 级不良事件为中性粒细胞减少(51%)和腹泻(11%),因药物相关不良反应停止治疗的发生率 $\leq 3\%$ ^[53]。中性粒细胞减少和腹泻均可通过现有支持性措施来治疗,无治疗相关 ILD 的发生,但要加强 SG 相关中性粒细胞减少症及腹泻的管理(见共识安全性管理部分)。整体而言,与化疗比较,SG 能显著提高患者的生活质量。

TROPiCS-02 研究是一项全球性、多中心、开放标签的Ⅲ期研究,纳入 543 例既往接受过内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂和二到四线化疗的 HR+HER-2-转移性乳腺癌患者,旨在评估 SG 与医师选择的标准化疗间疗效差异。根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版,主要终点是 BICR 评估的 PFS,次要终点包括 OS、ORR 和 DOR 等。BICR 评估意向治疗分析人群的 PFS 结果显示,SG 与医师选择的化疗方案比较具有显著的 PFS 改善(分别为 5.5 和 4.0 个月, $HR=0.66, P=0.000\ 3$);SG 治疗组 1 年无进展的患者是医师选择的化疗方案治疗组的 3 倍(分别为 21%和 7%);在 PFS 亚组分析中,包括内脏转移、化疗线数、年龄等分层分析结果均显示获益,与总人群结果一致;意向治疗分析人群的 OS 数据显示,SG 与医师选择的化疗方案比较,患者中位 OS 分别为 13.9 和 12.3 个月($HR=0.84, P=0.14$)^[54]。本次研究的中位随访时间仅 10.2 个月,故 OS 数据披露尚不成熟,随访还在继续。TROPiCS-02 研究中 SG 的安全性特征与既往研究一致。

(2)尿路上皮癌:TROPHY-U-01 研究是一项多队列、开放标签的注册性Ⅱ期研究。队列 1 纳入经含铂化疗和免疫检查点抑制剂治疗进展的不可切

除局部晚期或转移性尿路上皮癌患者,研究主要终点为 ORR,次要终点包括安全性、DOR、PFS 和 OS,66.4%的患者伴有内脏转移,中位既往治疗线数为三线,SG 治疗组患者的 ORR 为 27%(31/113,95% $CI:19.5\%\sim 36.6\%$),中位 DOR 为 7.2 个月(95% $CI:4.7\sim 8.6$ 个月),中位至客观缓解时间为 1.6 个月(1.2~2.9 个月),中位 PFS 和 OS 分别为 5.4 个月(95% $CI:3.5\sim 7.2$ 个月)和 10.9 个月(95% $CI:9.0\sim 13.8$ 个月)^[55]。根据 BICR 评估,在治疗开始后至少测得 1 处靶病灶的患者中,77%(72/94)靶病灶缩小;安全性方面,关键的 ≥ 3 级治疗相关不良事件包括中性粒细胞减少(35%)、白细胞减少(18%)、贫血(14%)、腹泻(10%)和发热性中性粒细胞减少(10%),其中 6%的患者因为治疗相关不良事件而停止治疗^[55]。队列 3 纳入未经免疫治疗但经过铂类治疗进展的转移性尿路上皮癌患者,给予 SG 联合帕博利珠单抗治疗,主要终点为 ORR,次要终点为临床受益率、PFS 和安全性,该队列患者中位年龄 67 岁(46~86 岁),既往治疗中位线数为一线(一线至三线),中位随访 5.8 个月结果显示,研究者评估的 ORR 为 34%(95% $CI:20.1\%\sim 50.6\%$,CR 1 例;部分缓解 13 例),中位 PFS 为 5.5 个月(95% $CI:1.7\sim$ 未达到),中位至缓解时间为 2.0 个月(95% $CI:1.3\sim 2.8$ 个月),OS 尚未成熟^[56]。

基于 ASCENT 研究结果,2021 年 FDA 正式批准 SG 用于 2 种系统治疗(其中至少 1 种为针对转移性疾病的治疗)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者。2021 年 4 月,FDA 加速批准 SG 用于先前接受过含铂化疗以及 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。2023 年 2 月,FDA 批准 SG 用于既往接受过内分泌治疗且大于等于二线系统治疗(针对转移性疾病)的 HR+HER-2-不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者。2022 年 6 月 7 日中国 NMPA 正式批准 SG 用于既往至少接受过 2 种系统治疗(其中至少 1 种治疗针对转移性疾病)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者。

6. 维迪西妥单抗(Disitamab vedotin, DV)

DV 是中国首个自主研发的 ADC 类药物,由全新 HER-2 单克隆抗体、组织蛋白酶可裂解连接子和 MMAE 组成,以肿瘤表面的 HER-2 蛋白为靶点,其抗体为自主研发的 Disitamab,具有高亲和力和内吞效率,能高效与 HER-2 蛋白结合并内吞进入癌细胞,连接子在肿瘤细胞内具有可裂解性,能快速释放

出小分子细胞毒药物 MMAE; MMAE 具有高毒性及旁观者效应,能有效杀死癌细胞。

(1) 胃癌: C008 研究为一项在至少接受过 2 种系统化疗的 HER-2 过表达 (HER-2 IHC 结果为 HER-2 2+ 或 3+) 局部晚期或转移性胃癌 (包括胃食管结合部腺癌) 患者中开展的开放性、多中心、单臂 II 期临床试验 ($n=125$), 研究主要终点为独立疗效评价委员会评估的 ORR, 结果显示, ORR 为 24.8%; 总体人群中位 PFS 为 4.1 个月, 中位 OS 为 7.9 个月; 亚组分析显示, IHC 2+ 的患者 ORR 为 23.0%, 在既往接受过曲妥珠单抗治疗的患者中, DV 的 ORR 为 27.8%, 三线以上的患者 ORR 也能达到 25.4%; 3 级及以上 DV 相关不良反应发生率为 32.0%, 常见 3 级及以上 DV 相关不良反应包括中性粒细胞减少 (14.4%)、白细胞减少 (14.4%)、贫血 (5.6%)、感觉减退 (3.2%) 和乏力 (2.4%) 等, 未发生 ILD 或非感染性肺炎^[57]。

(2) 尿路上皮癌: RC48-C005 是一项 II 期、开放标签、多中心、单臂试验, 主要用于评估 RC48-ADC 用于标准治疗无效的 HER-2+ 尿路上皮癌患者的疗效和安全性, 研究结果显示, 在接受 DV 治疗的 43 例二线及多线 HER-2 过表达 (IHC 2+ 以及 3+) 尿路上皮癌受试者中, 确证 ORR 高达 51.2%, 中位 PFS 为 6.9 个月, 中位 OS 达到 13.9 个月^[58]。

在 RC48-C005 研究的基础上, RC48-C009 进一步评估 DV 在既往多线化疗治疗失败后 HER-2 过表达转移性尿路上皮癌患者中的疗效, 与既往的 RC48-C005 研究比较, RC48-C009 研究的入组更为严格, 要求入组为全部接受过目前所有有效化疗 (包括吉西他滨、铂类和紫杉醇类等) 失败的患者, 结果显示, 64 例患者中既往接受二线及以上系统治疗的患者比例达 85.9%, 接受 DV 治疗的 ORR 为 50.0%, DCR 为 76.6%, 中位 DOR 为 8.3 个月, 大部分为三线治疗情况下患者的中位 PFS 为 5.1 个月, 中位 OS 达到 14.2 个月; 各亚组均有明显获益, 严重不良反应发生率仅为 6.3%^[59]。

(3) 乳腺癌: C001 和 C003 研究联合分析中, 两项研究共纳入 118 例晚期后线乳腺癌患者接受 DV 治疗, 基线时, 70 例患者 (59.3%) 为 HER-2 阳性, 48 例患者 (40.7%) 为 HER-2 低表达; 此外, 总体人群中, 有 90.7% 的患者具有内脏转移, 39.8% 患者接受过三线及以上化疗, 结果显示, DV 2.0 mg/kg 剂量治疗的 HER-2 阳性组 [IHC 3+ 或 IHC 2+/荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) +] 和

HER-2 低表达亚组 (IHC 2+/FISH- 或 IHC 1+) ORR 分别 42.9% 和 39.6%, 中位 PFS 均为 5.7 个月; 而其中 IHC 2+/FISH- 患者的 ORR 和中位 PFS 分别可达到 42.9% 和 6.6 个月^[60]。由于新型冠状病毒感染的影响, 部分 IHC 1+ 患者推迟治疗, 但是 ORR 仍达到 30.8%, 中位 PFS 为 5.5 个月; 研究中所有治疗组均未发生严重不良反应导致的治疗相关性死亡, DV 显示出较好的安全性^[60]。依据其良好的有效性和安全性, DV 用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的 HER-2 阳性存在肝转移的晚期乳腺癌患者在 2021 年 6 月获得中国 NMPA 授予的突破性疗法认定, 该适应证正在中国开展 III 期临床试验。

2021 年 6 月, 中国 NMPA 附条件批准 DV 用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER-2 过表达局部晚期或转移性胃癌 (包括胃食管结合部腺癌) 患者。2022 年 1 月, NMPA 附条件批准 DV 用于治疗既往接受过含铂化疗且 HER-2 过表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。上述适应证的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验能否验证 DV 在上述人群的临床获益。

7. Tisotumab vedotin (TV)

TV 由一种组织因子 (TF-011) 特异性人单克隆抗体通过可被蛋白酶切割的接头与 MMAE 偶联而成。TF-011 是一种表达于宫颈癌细胞表面的抗原, TV 在内吞入细胞后释放 MMAE, 破坏分裂细胞的微管网络, 导致细胞周期停滞和细胞死亡。

TV 在既往接受过治疗的复发或转移性宫颈癌患者中显示出良好的抗肿瘤活性和可控的不良事件。在一项纳入 102 例患者的单臂 II 期临床研究中, ORR 为 24%, 其中 7 例患者达到 CR, 常见的不良事件包括脱发、鼻衄、恶心、结膜炎、乏力和干眼症, 常见的 3~4 级不良事件包括贫血、乏力、呕吐^[61]。

基于上述 II 期试验的结果, TV 于 2021 年获得 FDA 的加速批准, 用于治疗在既往化疗后进展的复发或转移性宫颈癌成人患者。

二、ADC 药物安全管理共识

由于抗体和细胞毒性药物不同, 不同 ADC 药物的不良反应也不同。需要特别关注的不良反应按照影响器官组织分类为血液学不良反应、输注相关反应、神经不良反应、肝不良反应、肺不良反应、消化系统疾病、心脏不良反应、感染、皮肤和皮下组织疾病、肿瘤溶解综合征、代谢性不良反应、眼部疾病和中枢神经不良反应等 (表 3)。在用药期间应密切监测相

表 3 常见抗体药物偶联物药物相关不良反应

不良反应分类	药物名称	不良反应
血液学不良反应	Polatuzumab vedotin	骨髓抑制
	奥英妥珠单抗	骨髓抑制
	Loncastuximab tesirine	骨髓抑制
	戈沙妥珠单抗	中性粒细胞减少症
	恩美曲妥珠单抗	血小板减少症
	Belantamab mafodotin	血小板减少症
	维布妥昔单抗	骨髓抑制
	Trastuzumab deruxtecan	中性粒细胞减少症
	Moxetumomab pasudotox	淋巴细胞计数减少
	Disitamab vedotin	白细胞减少
	Enfortumab vedotin	骨髓抑制
输液反应	维布妥昔单抗	过敏反应和输注相关反应
	戈沙妥珠单抗	过敏反应和输注相关反应
	Enfortumab vedotin	输液部位外渗
	奥英妥珠单抗	输液反应
	Polatuzumab vedotin	输液反应
	恩美曲妥珠单抗	输液反应,超敏反应
神经不良反应	Belantamab mafodotin	输液反应
	维迪西妥单抗	感觉异常和周围神经病变
	恩美曲妥珠单抗	神经不良反应
	维布妥昔单抗	周围神经病变
	维迪西妥单抗	神经不良反应
	Polatuzumab vedotin	周围神经病变
	Enfortumab vedotin	周围神经病变
	Tisotumab vedotin	周围神经病变
肝不良反应	恩美曲妥珠单抗	肝不良反应
	维布妥昔单抗	肝不良反应
	维迪西妥单抗	肝不良反应
	Polatuzumab vedotin	肝不良反应
	Loncastuximab tesirine	肝不良反应
	奥英妥珠单抗	肝不良反应,包括肝静脉阻塞性疾病
肺不良反应	恩美曲妥珠单抗	肺不良反应
	维布妥昔单抗	肺不良反应
	Trastuzumab deruxtecan	间质性肺疾病或非感染性肺炎
	Enfortumab vedotin	非感染性肺炎
	戈沙妥珠单抗	腹泻
消化系统疾病	Trastuzumab deruxtecan	胃肠道并发症
	维布妥昔单抗	胃肠道并发症
	奥英妥珠单抗	QT 间期延长
心脏不良反应	恩美曲妥珠单抗	左心室功能不全
	Trastuzumab deruxtecan	左心室功能不全
感染	Polatuzumab vedotin	严重的机会感染
	维布妥昔单抗	严重感染和机会感染
皮肤和皮下组织疾病	Enfortumab vedotin	皮肤反应
	维布妥昔单抗	严重的皮肤病反应
肿瘤溶解综合征	维布妥昔单抗	肿瘤溶解综合征
	Polatuzumab vedotin	肿瘤溶解综合征
代谢性不良反应	Enfortumab vedotin	高血糖症
眼部疾病	Enfortumab vedotin	眼部疾病
	Belantamab mafodotin	角膜炎和严重视力丧失
中枢神经不良反应	Tisotumab vedotin	结膜炎、干眼症和溃疡性角膜炎
	Polatuzumab vedotin	进行性多灶性白质脑病
血管疾病	恩美曲妥珠单抗	出血

应的不良反应,对可能产生严重后果的不良反应进行积极预防或给予支持治疗;在疑似发生不良症状时密切关注并及时诊断,确定发生不良反应后给予对应处置方案,同时调整药物治疗方案,进行延期治疗或减量处理,严重不良反应要及时停药;对于难以处理的不良反应及时开展多学科会诊,探讨解决方案。本共识对部分发生率较高或具有特定意义不良反应的安全性管理进行简要介绍。

(一) 血液学不良反应

血液学不良反应是 ADC 药物常见的不良反应,包括全血细胞减少、血小板减少症、中性粒细胞减少症等,严重的血液学不良反应可进一步导致出血和感染的风险增加。因此,建议应用 ADC 药物前进行全血细胞计数检查,对于不符合治疗要求的患者应慎重用药,待血液指标恢复正常或给予支持治疗恢复正常后方可用药。在治疗期间定期监测血细胞计数,同时考虑进行二级预防。

1. 血小板减少症:在全球人群中,T-DM1 治疗患者中所有级别的血小板减少发生率约为 20%~38%, ≥ 3 级的发生率约为 2%~13%^[62];亚洲人群中这一不良事件的发生风险更高,所有级别的血小板减少发生率达 52.5%~69.8%, ≥ 3 级的发生率约为 29.8%~45%^[11,13,45-47,63-64]。对于使用 T-DM1 的患者,首次治疗前、每个治疗周期前 1 d 及末次药物用药 30 d 后应定期检测血常规;在 T-DM1 用药期间,应规范监测血小板,出现血小板减少应及时调整用药剂量,同时评估出血风险并进行干预。药物剂量调整建议:2 级(早期患者)和 3 级血小板减少的患者需暂停 T-DM1 用药,直至恢复至 ≤ 1 级血小板减少。恢复后重新开始用药,剂量不变。如果早期患者由于 2 或 3 级血小板减少 2 次推迟用药,则考虑药物减量。4 级血小板减少的患者处理与 3 级类似,但重新开始 T-DM1 用药时,剂量需降低 1 个水平(3.6 mg/kg 调整至 3.0 mg/kg;3.0 mg/kg 调整至 2.4 mg/kg)。如果早期患者在用药剂量为 2.4 mg/kg 时仍发生类似事件,则考虑终止治疗。若晚期患者发生 3 或 4 级血小板减少,在末次给药后 42 d 内未能缓解至 ≤ 1 级血小板减少,则终止 T-DM1 用药。对于 ≥ 3 级血小板减少的患者,建议给予促血小板生成药物治疗。接受 T-DM1 治疗的患者中报告了罕见的重度持续性血小板减少症患者(≥ 3 级且持续时间 >90 d 的血小板减少症),这些患者中绝大部分合并使用了重组人血小板生成素。目前尚未在开始治疗前血小板计数 $<100\ 000/\text{mm}^3$ 的患者中对

T-DM1 进行研究。若血小板计数降低达到 ≥ 3 级($<50\ 000/\text{mm}^3$),应暂停 T-DM1 给药,直至血小板计数恢复至 1 级($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$)。其余建议请参考《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版)》。如患者经常规升血小板治疗后效果不佳,应尽早请血液专科医师会诊,给予相应检测和处理方案。

2. 中性粒细胞减少症:中性粒细胞减少是 ADC 药物常见的不良反应之一,可能与原发疾病、靶标细胞的性质或细胞毒性药物的骨髓抑制效应有关^[65]。T-DXd 和 SG 等均有导致中性粒细胞减少症的风险。不同严重程度的发生率报道有差异,但以 1~2 级为主。T-DXd 治疗患者中所有级别的中性粒细胞减少症发生率为 70%, ≥ 3 级的发生率为 18%,中位发病时间为 22 d, ≥ 3 级发热性中性粒细胞减少症的发生率为 1.2%^[66]。SG 治疗患者中所有级别的中性粒细胞减少症发生率为 63%, ≥ 3 级的发生率为 51%,中位发病时间为 21 d,中位持续时间为 6 d, ≥ 3 级发热性中性粒细胞减少症的发生率为 6%^[67]。接受 DXd 和 SG 等药物治疗的过程中,应定期监测血常规,通过中性粒细胞数量调整治疗方案。对于使用 SG 的患者,药物调整建议: ≥ 3 级中性粒细胞减少症患者应适当减少剂量(第 1 次减少初始剂量的 25%,第 2 次减少初始剂量的 50%,第 3 次终止治疗)或暂停给药,直至恢复至 ≤ 2 级;出现 3 级发热性中性粒细胞减少症($\geq 38.5\ ^\circ\text{C}$)的患者,应暂停给药,如果暂停给药 3 周以上,则终止治疗。药物治疗开始前,对于发热性中性粒细胞减少症高危($>20\%$)或中危(10%~20%)风险且合并其他危险因素的患者,可给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)预防。若药物治疗后使用 G-CSF,需间隔 24~48 h;G-CSF 用药后开始下一周期药物治疗至少间隔 48 h。单周治疗方案不推荐使用 G-CSF,第 1 天和第 8 天用药的患者,期间不推荐使用 G-CSF。中性粒细胞绝对计数 <100 个/ mm^3 预期将持续 1 周以上时,可给予预防性的抗感染治疗。体温 $>38\ ^\circ\text{C}$ 时,获取血培养后、任何其他检查完成前立即开始经验性广谱抗生素治疗(一般要求在就诊的 60 min 内给予),待病原体明确后再及时调整治疗用药^[68]。

(二) IRR

IRR 是 ADC 药物治疗患者常见不良反应,发生率约为 2.5%~13%^[1]。IRR 主要症状包括发热、寒战,偶尔会有恶心、呕吐、疼痛、头痛、晕眩、呼吸困

难、血压下降、皮疹和乏力。严重 IRR 症状则包括呼吸困难、血压下降、哮喘、支气管痉挛、心动过速、呼吸窘迫、室上性快速性心律失常和荨麻疹^[69]。

对有相关风险的患者,应预先使用皮质类固醇激素、对乙酰氨基酚和(或)苯海拉明,以最大程度地减少 IRR 风险。在输注过程中和输注结束后至少 1 h 内监测是否有 IRR 发生。对于发生 IRR 的患者,应立即中断输注,并给予类固醇激素或抗组胺药对症治疗;对于发生严重 IRR 的患者,建议永久停药。

(三)周围神经病变

PV、EV、BV、T-DM1 和 DV 均有导致周围神经病变的风险,不同严重程度周围神经病变的发生率不同报道有所差异(13%~62%),但以 1~2 级周围神经病变为主^[13,31,36,70-72]。在具有 MMAE 有效载荷的 ADC 药物中,周围神经病变尤为明显。接受上述药物治疗过程中,应积极监测是否有感觉异常和周围神经病变发生。

周围神经病变的症状主要表现为感觉神经损伤,如感觉减退、感觉过敏、感觉倒错和烧灼性疼痛等各种神经痛的症状,严重者可出现四肢无力,蹲起困难,无法行走,甚至卧床。接受 DV 单药标准剂量治疗的患者,所有级别周围神经病变(包括感觉减退)的发生率为 54.5%,其中 3 级周围神经病变发生率为 42.8%^[73]。为了减少周围神经病变的发生风险和降低其严重程度,建议接受 DV 治疗的患者进行预防性处理,在用药前 30~60 min 静脉滴注地塞米松 10 mg;在治疗时可使用加压手套或冰手套,降低周围神经病变的发生率。当 ADC 治疗过程中出现较为严重的周围神经病变(3 级)时,如患者因肢体无力行走不稳,需要辅助工具方可行走时,或因肢体麻木疼痛,经针对神经痛的药物治疗后,仍严重影响生活质量,导致生活困难时,应暂缓 ADC 治疗;如症状改善,患者能够生活自理时,可考虑重新开始治疗,并调整 ADC 剂量至较低水平;若发生更为严重的神经性病变(4 级),危及患者生命时,应立即终止 ADC 治疗。当患者出现周围神经病变时,可给予各种 B 族维生素营养神经治疗;对于神经痛的症状,可选择加巴喷丁、普瑞巴林、阿米替林、文拉法辛或度洛西汀等对症治疗。当患者出现 2 级及以上周围神经病变,尤其是运动周围神经病变时,建议完善肌电图检查。当各项检查结果提示免疫相关的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,必要时可由神经内科协助周围神经病变的诊断、

鉴别诊断和治疗。ADC 周围神经病变管理可参考 2020 版《紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识》。

(四)肝脏不良反应

FDA 此前曾发布 GO 相关肝脏不良反应的黑框警告,包括严重或致死性静脉阻塞性肝病(veno-occlusive disease, VOD)。ALFA-0701 研究显示,5% 的患者接受 GO 治疗期间或之后曾发生 VOD^[74]。自用药至 VOD 发生的中位时长约 9 d(2~298 d),83.3% 的 VOD 发生于 GO 用药 28 d 内,接受更高剂量 GO 单药治疗的患者、用药前有中或重度肝损伤的患者(风险增加 8.7 倍)、HSCT 后接受 GO 治疗或接受 GO 治疗后行 HSCT(风险增加 2.6~2.9 倍)的患者发生 VOD 的风险更高^[1]。在治疗期间应密切关注 VOD 的发生,一旦患者发生 VOD 或相关体征,应及时终止 GO 治疗。如患者总胆红素水平升至 ≥ 2 倍正常值上限(upper limits of normal, ULN)或天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)和(或)谷氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) $\geq 2.5 \times \text{ULN}$,应延缓 GO 治疗直至总胆红素恢复至 $< 2 \times \text{ULN}$ 、AST 和 ALT 恢复至 $< 2.5 \times \text{ULN}$ 水平。

其他具有肝脏不良反应的 ADC 药物还有 BV、PV 和 T-DM1 等,应常规进行肝脏功能检测,并在发生肝功能异常时及时进行干预^[75]。

(五)肺不良反应

T-DXd 的临床研究显示,ILD 发生率为 9%~13.6%,因此,在临床使用前需综合评估患者肺部状态并在治疗过程中密切监测呼吸道症状和体征,因此,存在呼吸道症状的患者应慎用 T-DXd 治疗^[41]。DESTINY-Breast03 研究中,T-DXd 有 27 例(10.5%)患者发生药物相关 ILD 或非感染性肺炎(7 例发生 1 级事件,18 例发生 2 级事件,2 例发生 3 级事件),未发生此类 4 级或 5 级事件,大多数患者在数据截止时已恢复^[66]。在接受 T-DXd 治疗期间,建议患者在出现咳嗽、呼吸困难、发烧和(或)任何新的恶化的呼吸道症状时,应立即报告,同时密切关注患者是否具有 ILD 的症状、体征和影像学改变,及时发现 ILD 的证据,可疑 ILD 患者请呼吸科会诊。对于 1 级肺不良反应,暂停给药直至完全恢复;如果 $\text{ILD} \leq 28$ d 缓解,维持原剂量给药,如果 > 28 d 缓解,将药物剂量降低 1 个水平;如果发生在疗程第 22 天之后,且在末次给药 49 d 内仍未缓解,则应停药,密切监测,考虑 1~2 周内(或根据临床指征)复查影像学,考虑开始激素治疗[如 $\geq 0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 泼尼松

或等效药物],直至临床症状和影像学检查改善,然后在至少 4 周内逐渐减量;如果激素治疗后 ILD 仍加重,则按照 2 级处理。对于 2 级肺不良反应,永久性停药,并立即开始使用激素[如至少 $1\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 泼尼松或等效药物]治疗至少 14 d,直到临床症状和影像学检查提示完全缓解,然后在至少 4 周内逐渐减量,密切监测症状,如有临床指征,再次影像学检查;如果 5 d 内临床或影像结果加重或没有改善,考虑增加类固醇的剂量[如 $2\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 泼尼松或等效药物],并可以改为静脉给药(如甲泼尼龙);重新考虑其他病因,并完善检查,根据临床指征,逐步升级处理。对于 3 级及以上肺不良反应,永久停药,住院治疗,立即开始经验性大剂量甲泼尼龙静脉滴注治疗(如 $500\sim 1\,000\text{ mg}/\text{d}$,连续 3 d),序贯 $\geq 1\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 泼尼松(或等效药物)至少 14 d 或直至临床症状和影像学检查示完全缓解,随后在 ≥ 4 周内逐渐减量,如有临床指征,再次影像学检查;如 3~5 d 内临床或影像学表现仍然没有改善,重新考虑其他病因,并完善检查,考虑使用其他免疫抑制剂和(或)根据本地临床实践进行治疗。具体可参考《抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识(2022 版)》。

此外,T-DM1 和 BV 也报告过致死性的肺部事件,T-DM1 和 BV 药物说明书中对 ILD 进行了警示,T-DM1 非感染性肺炎和放射性肺炎的发生率分别为 $0.8\%\sim 1.1\%$ 和 1.8% ^[29,76],DESTINY-Breast03 研究中 5 例(1.9%)接受 T-DM1 的患者(4 例发生 1 级事件,1 例发生 2 级事件)发生药物相关 ILD 或非感染性肺炎^[77]。BV+ABVD 的肺不良反应事件发生率为 5%,安慰剂+ABVD 为 3% ^[69]。

(六) 消化道不良反应

轻度消化道反应是 ADC 药物常见的不良反应,包括恶心、呕吐和腹泻等,通常不会产生严重后果,若发生严重消化道反应需要密切关注并予积极处理。

SG 恶心发生率为 57%,呕吐发生率为 29%,腹泻发生率为 59%,多为 1~2 级^[67]。SG 每次给药前,建议采用不同机制的 2 种或 3 种止吐药物联用方案(如地塞米松和 5-羟色胺 3 受体拮抗剂或神经激肽受体 1 拮抗剂或适用的其他药物)进行预防用药。发生 3~4 级的消化道反应时应及时暂停 ADC 治疗直至恢复至 ≤ 1 级,重新给药时进行 ADC 用药减量,同时给予止吐和抗腹泻药物等支持治疗。如反复多次发生 ≥ 3 级消化道反应则应考虑停止治疗。

SG 治疗患者中 ≥ 3 级腹泻的发生率为 11%,无 4 级以上腹泻发生,中位发病时间为 19 d^[67]。对于使用 SG 的患者,应充分了解其治疗前的排便基线情况。对于任意级别的早发性腹泻(输注期间或 30 min 内发生),如无禁忌证,可给予阿托品治疗,并于下个治疗周期预防性用药,同时可继续 SG 用药。对于 ≤ 2 级的迟发性腹泻(输注 24 h 后发生),应评估感染原因,如果结果为阴性,立即开始洛哌丁胺治疗,腹泻消退 12 h 后停用洛哌丁胺。对于 ≥ 3 级或高剂量止泻药应用(每 2 h 口服洛哌丁胺 $4\text{ mg}+2\text{ mg}$)24 h 后未能控制的严重早发性及迟发性腹泻患者,应对其粪便艰难梭菌、大肠杆菌、痢疾杆菌、沙门氏菌等细菌毒素或轮状病毒等进行常规筛查,并建议每天给予 3 次奥曲肽 $100\sim 150\text{ }\mu\text{g}$ 皮下注射,静脉输注液体及电解质,考虑住院监控;同时暂停 SG 治疗直至恢复至 ≤ 1 级,后续治疗应适当减量^[78]。若出现黑便或血便、脱水症状(如头晕或昏厥)、恶心导致无法口服液体,建议患者立即就医,并尽量联合多学科医师会诊。此外,应重视患者发热性中性粒细胞减少症与腹泻同时发生,此类患者应适当调整用药剂量或停止用药,及时应用抗生素,必要时联合多学科医师会诊^[78]。不推荐常规检测 UGT1A1 基因多态性,对于出现严重腹泻的患者,可酌情检测,指导后续治疗。

T-DXd 的临床研究中,恶心和呕吐通常于 T-DXd 治疗疗程早期出现,恶心的发生率为 $76\%\sim 77.7\%$,呕吐为 $34.0\%\sim 45.7\%$,腹泻为 $22.4\%\sim 29.3\%$,多为 1~2 级, ≥ 3 级的恶心发生率为 $4.6\%\sim 7.6\%$,呕吐为 $1.3\%\sim 4.3\%$,腹泻为 $1.1\%\sim 3.8\%$ ^[46,79]。NCCN 指南和美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南均将 T-DXd 列为中等致吐风险药物($30\%\sim 90\%$ 呕吐发生率),推荐可在给药前进行止吐的预防用药。

BV 可导致严重的胃肠道并发症,包括致命性的急性胰腺炎、肠穿孔、出血、糜烂、溃疡、肠梗阻、小肠结肠炎、中性粒细胞减少性结肠炎和肠梗阻。胃肠道受累的淋巴瘤可能会增加胃肠穿孔的风险。如果出现新的或恶化的胃肠道症状,包括严重的腹痛,请立即进行诊断评估并给予适当治疗,必要时可请专科医师进行会诊。

(七) 心脏不良反应

心脏不良反应是抗 HER-2 药物常见的不良反应,通常表现为左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降。在应用 T-DXd 和 T-DM1 之前,

应对患者全面评估,包括个人史和家族史,充分纠正心血管病等危险因素,规范治疗合并的基础心血管疾病,记录基线时心电图和超声心动图。既往接受过蒽环类药物治疗的患者,需要测定基线肌钙蛋白和 B 型利钠肽。治疗期间应动态定期复查心电图和心脏超声,必要时完善心肌标志物如 B 型利钠肽或氨基末端脑钠尿肽、心肌肌钙蛋白 I 或超敏肌钙蛋白的检测。经常性评价心脏功能及相关心脏不良反应事件的发生风险,早期发现,及时诊治。基线合并高血压的患者,降压药物首选血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂。对于无症状性心功能不全的患者,请心血管专科医师会诊,服用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂的基础上,可继续 ADC 药物治疗并加强 LVEF 监测频率(如每 4 周 1 次),如 LVEF 绝对值 $<50\%$ (下降 $\geq 16\%$)或在正常范围但治疗过程中 LVEF 下降幅度 $\geq 10\%$,应暂停 ADC 药物治疗,并给予血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂,并于 3~4 周内复查 LVEF, LVEF 恢复正常后再进行治疗。如 LVEF 降低不可恢复或严重降低,或发生有症状的充血性心力衰竭应永久停药,必要时请心血管专科会诊,并参照中国临床肿瘤学会《中国临床肿瘤学会(ASCO)蒽环类药物心脏毒性防治指南(2020)》等指南推荐的标准流程及时诊治心力衰竭。

与 LVEF 的变化比较,整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)对心脏不良反应的预测价值更高, GLS 异常较 LVEF 下降可提前约 3 个月^[80-82]。这可能提前启动心脏保护治疗的时间窗口,或许有助于减轻心脏不良反应和避免抗癌治疗的中断。

(八)皮肤和皮下组织疾病

FDA 此前曾发布 EV 相关皮肤不良反应的黑框警告,可能会出现罕见但严重且可能致命的皮肤不良反应,包括 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死。在临床试验中接受 EV 治疗的 310 例患者中 54%发生皮肤反应,其中 26%的患者出现斑丘疹, 30%的患者出现瘙痒, 10%的患者发生 3~4 级皮肤不良反应,包括对称性药物相关的间擦性和弯曲性皮疹、大疱性皮炎、剥脱性皮炎和掌跖红肿^[37,83-84]。在治疗期间应密切监测患者的皮肤反应,并根据临床指征,考虑适当的治疗,例如针对皮肤反应的局部皮质类固醇和抗组胺药。对于严重(3 级)皮肤反

应,暂停使用 EV 直至改善,并给予适当的药物治疗;对于 4 级或 3 级皮肤反应反复发作的患者,应永久停药。

三、ADC 药物安全使用共识

1. 用药前:根据医嘱备药,按要求储存在合适的温度环境下,评估患者的用药史(包括 ADC 药物),关注潜在的药物相互作用;注意特殊生理病理状态对 ADC 药物使用的影响,如肝肾功能不全、高血压、自身免疫型疾病、免疫接种等;ADC 药物应现用现配,建议由静脉药物调配中心集中配置,配置前核查药品性状,配置后的药品应尽快使用,如不能及时输注,应按药品说明书中的储存要求进行存放。对患者进行静脉评估,如外周静脉不适宜穿刺者,建议使用中心静脉进行输注,并根据药物说明书的要求选择输液器和输注速度。

2. 用药中:核对患者信息,建立静脉通路,按照药物说明书要求进行输注。用药过程中应全程观察患者用药相关的不良事件,并依据不良反应进行药物治疗的调整。

3. 用药后:初始剂量用药后至少 90 min 内观察患者是否有无发热、寒战或其他 IRR,后续剂量用药后至少观察 30 min。

4. 安全健康教育:告知患者,如出现 IRR 症状(潮红、寒战性发抖、发热、呼吸困难、低血压或心跳加快),要及时就诊。对接受 ADC 药物治疗的患者进行随访,教育患者常见不良反应的日常预防和处理方法,识别不良反应的严重程度并及时就医。

四、未来展望

1. ADC 药物设计:抗体的多功能性、新抗原的探索、新型细胞毒性药物的筛选和日益复杂的整合手段成为未来 ADC 药物的探索方向。如靶向 TROP2 的 ADC 新药 Dato-DXd 是由人源化抗 TROP2 IgG1 单克隆抗体与强效荷载 DXd 通过稳定的四肽可裂解连接子偶联而成。早期临床结果显示, Dato-DXd 非小细胞肺癌及乳腺癌中均显示出了具有前景的临床活性^[85]。此外, ADC 药物还可与其他非细胞毒性药物偶联,例如小分子激酶抑制剂和 PROTAC 蛋白降解剂。目前,仍有 80 多个 ADC 药物正在临床研发中,国产 ADC 药物 TAA013、RC48 和 A166 等在乳腺癌、胃癌和尿路上皮癌等领域进行研究,并在早期临床研究中取得了不错的效果^[58,86-90],新一代 ADC 药物产生的临床数据将有助于未来 ADC 药物的设计。

2. 联合治疗:ADC 药物与其他药物联合使用时

可能获得更高的疗效,如 AXL-107-MMAE 与 MAPK 通路抑制剂联合可协同抑制肿瘤的生长^[85]。ADC 药物联合疗法可能增强彼此的活性,有助于降低耐药风险和进一步提高疗效。如 Dato-DXd 联合免疫治疗一线治疗非小细胞肺癌及三阴性乳腺癌的临床试验正在进行中^[91-94]。类似地, Indatuximab ravtansine 与来那度胺和地塞米松联合应用时抗肿瘤效应明显增加^[95]。ADC 药物与免疫检查点抑制剂的联合应用也是未来的研究热点^[96],但是需要关注联合治疗可能带来的不良反应增加。

3. 剂量和方案优化:GO 的再上市经验提示,剂量和方案优化在临床应用中与 ADC 药物设计可能同等重要,高频次、小剂量分次给药的方案可能提高药物的获益风险比。

4. 安全性管理:不良反应的预防和管理对于 ADC 药物治疗连续性及患者预后转归极为重要。因此,应尽早识别和预防不同 ADC 药物可能发生的不良事件,监测治疗期间患者各项症状和指标的变化。除了安全管理外,采取多学科且合理有效的治疗措施,可维持 ADC 药物的连续应用,尽管存在不可避免的不良反应,但能最大程度保障其抗肿瘤效应。对于常规治疗无法缓解的不良事件,应及时联合专科医师进行会诊,实施多学科综合管理,从而保障患者的生命安全。

五、总结

ADC 药物结合了抗体的高特异性与小分子细胞毒性药物的高抗肿瘤活性,同时,因其定向释放的特性从而具有更加可控的安全性。因此,ADC 药物值得在各阶段的血液系统恶性肿瘤和实体瘤中进行积极的研发探索。ADC 药物的设计不仅需要评估每一组分的应用可行性,还需综合评估各组分组合之后的稳定性和效能。ADC 药物的主要攻关方向包括肿瘤特异性高且均一表达抗原的精确识别、细胞毒性可控的新型接头的开发、具有更高效细胞内和旁细胞毒性药物的探索。除 ADC 药物的设计与开发之外,临床治疗方案的优化如患者筛选、剂量和用药周期选择、联合用药方案和不良反应的长期管理也会在很大程度上影响 ADC 药物的疗效与患者的治疗转归。因此,未来 ADC 药物的研究应在机制理解、药物研发与临床管理上齐头并进。

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 巴一(天津医科大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、陈锦飞(南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院肿瘤科)、陈霞(首都医科大学附属北京天坛医院临床医学研究中心)、崔巍(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检验科)、代华平(中日友好医院呼吸

与危重症医学科三部)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、高晨燕(国家药品监督管理局药品审评中心)、韩英(第四军医大学西京消化病医院消化内科)、胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄建(浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科)、焦宇辰(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分子肿瘤学国家重点实验室)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液病科)、兰波(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)、黎立喜(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)、李国辉(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药剂科)、李斯丹(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)、李薇(吉林大学第一医院肿瘤中心)、李玥(中国医学科学院北京协和医院消化内科)、厉红元(重庆医科大学附属第一医院乳腺外科)、刘明生(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、罗婷(四川大学华西医院肿瘤科)、罗扬(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肿瘤内科)、马飞(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)、梅志红(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护理部)、欧阳取长(湖南省肿瘤医院乳腺内科)、潘宏铭(浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科)、潘跃银(中国科学技术大学附属第一医院肿瘤内科)、裴佳佳(复旦大学附属肿瘤医院护理部)、邵池(中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)、沈波(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、沈琳(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、盛锡楠(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、史艳侠(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、宋尔卫(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院淋巴瘤肿瘤内科)、孙涛(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、孙瞳(耶鲁大学医学院 耶鲁-鲁黑文医院病理科)、孙永琨(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)、滕月娥(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、佟仲生(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、王红霞(上海市第一人民医院肿瘤中心)、王佳妮(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)、王佳玉(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)、王前奔(俄亥俄州立大学医学院分子与细胞生物化学系)、王树森(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、王延风(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综合科)、王哲海(山东省肿瘤医院肿瘤内科)、吴昊(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、夏琳(国家食品药品监督管理总局药品审评中心)、邢锴元(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)、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药物临床试验研究中心)、阎昭(天津医科大学肿瘤医院药理研究室)、杨谨(西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科)、杨顺娥(新疆医科大学附属肿瘤医院淋巴瘤与乳腺癌内科)、杨志敏(国家药品监督管理局药品审评中心)、姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤内科)、姚煜(西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科)、叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科)、殷咏梅(江苏省人民医院肿瘤科)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、张会来(天津医科大学肿瘤医院肿瘤内科)、张力(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、张奇夫(吉林省

肿瘤医院泌尿外科)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科)、张志仁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院心内科)、赵彬(中国医学科学院北京协和医院药剂科)、赵卫红(解放军总医院肿瘤内科)、周爱萍(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)、周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、周剑锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科)、朱军(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科)、朱铁楠(中国医学科学院北京协和医院血液科)

执笔人(按姓氏汉语拼音字母排序) 马飞(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)、盛锡楠(北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科)、孙永琨(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)、王佳妮(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)、王佳玉(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)、朱铁楠(中国医学科学院北京协和医院血液科)

编写秘书 黎立喜(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)、张娣(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)、葛威威(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)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, et al. Antibody-drug conjugates; a comprehensive review[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(1):3-19. DOI:10.1158/1541-7786.mcr-19-0582.
- [2] Ricciuti B, Lamberti G, Andriani E, et al. Antibody-drug conjugates for lung cancer in the era of personalized oncology[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 69: 268-278. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.12.024.
- [3] Gauzy-Lazo L, Sassoon I, Brun MP. Advances in antibody-drug conjugate design: current clinical landscape and future innovations[J]. SLAS Discov, 2020, 25(8):843-868. DOI:10.1177/2472555220912955.
- [4] Makawita S, Meric-Bernstam F. Antibody-drug conjugates: patient and treatment selection[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2020, 40:1-10. DOI:10.1200/edbk_280775.
- [5] Leung D, Wurst JM, Liu T, et al. Antibody conjugates-recent advances and future innovations[J]. Antibodies (Basel), 2020, 9(1):2. DOI:10.3390/antib9010002.
- [6] van de Donk NW, Dhimolea E. Brentuximab vedotin[J]. MAbs, 2012, 4(4): 458-465. DOI: 10.4161/mabs.20230. PMID: 22684302.
- [7] Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18): 2183-2189. DOI:10.1200/jco.2011.38.0410.
- [8] Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma; results of a phase II study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18):2190-2196. DOI:10.1200/jco.2011.38.0402.
- [9] Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2015, 385(9980):1853-1862. DOI:10.1016/s0140-6736(15)60165-9.
- [10] Bourbon E, Salles G. Polatuzumab vedotin: an investigational anti-CD79b antibody drug conjugate for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(10):1079-1088. DOI:10.1080/13543784.2020.1800638.
- [11] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS)[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(5):e254-e265. DOI:10.1016/s2352-3026(19)30026-2.
- [12] Phillips T, Brunvand M, Chen AI, et al. Safety and efficacy of polatuzumab vedotin + obinutuzumab for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas: a phase I B/II study[J]. Am J Hematol, 2022, 97(1):E24-E27. DOI:10.1002/ajh.26400.
- [13] Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2):155-165. DOI:10.1200/jco.19.00172.
- [14] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data[J]. Blood Adv, 2022, 6(2):533-543. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005794.
- [15] Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6):704-715. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70128-2.
- [16] Yu B, Liu DL. Gemtuzumab ozogamicin and novel antibody-drug conjugates in clinical trials for acute myeloid leukemia[J]. Biomark Res, 2019, 7:24. DOI:10.1186/s40364-019-0175-x.
- [17] Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(6):1490-1496.
- [18] Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 121(24):4854-4860. DOI:10.1182/blood-2013-01-466706.
- [19] Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2012, 379(9825):1508-1516. DOI:10.1016/s0140-6736(12)60485-1.
- [20] Amadori S, Succi S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9):972-979. DOI:10.1200/jco.2015.64.0060.
- [21] Lamb YN. Inotuzumab ozogamicin: first global approval[J]. Drugs, 2017, 77(14):1603-1610. DOI:10.1007/s40265-017-0802-5.
- [22] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8):740-753. DOI:10.1056/NEJMoa1509277.
- [23] Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia[J]. Leukemia, 2018, 32(8):1768-1777. DOI:10.1038/s41375-018-0210-1.
- [24] Podar K, Leleu X. Relapsed/refractory multiple myeloma in 2020/2021 and beyond[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(20):5154. DOI:10.3390/cancers13205154.
- [25] Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-

- arm, randomised, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):207-221. DOI:10.1016/s1470-2045(19)30788-0.
- [26] Richardson PG, Lee HC, Abdallah AO, et al. Single-agent belantamab mafodotin for relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of the lyophilised presentation cohort from the pivotal DREAMM-2 study[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(10):106. DOI:10.1038/s41408-020-00369-0.
- [27] Caimi PF, Ai WY, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):790-800. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00139-x.
- [28] García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and resistance, clinical progress, and beyond[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2):130-146. DOI:10.1016/j.trecan.2019.12.010.
- [29] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628. DOI:10.1056/NEJMoa1814017.
- [30] Huang C, Yang Y, Kwong A, et al. 10-Trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in Chinese patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer (BC) in the phase III KATHERINE study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 9):ix1. DOI:10.1093/annonc/mdz416.
- [31] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1209124.
- [32] Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):689-699. DOI:10.1016/s1470-2045(14)70178-0.
- [33] Lm SA, Park I, Sohn JH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in Asian patients with previously treated HER2-positive locally advanced (LA) or metastatic breast cancer (MBC): data from the phase III EMILIA study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S457-S515. DOI:10.1016/annonc/annonc689.
- [34] Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10):1350-1358. DOI:10.1016/j.annonc.2020.06.020.
- [35] McGregor BA, Sonpavde G. Enfortumab vedotin, a fully human monoclonal antibody against Nectin 4 conjugated to monomethyl auristatin E for metastatic urothelial carcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(10):821-826. DOI:10.1080/13543784.2019.1667332.
- [36] Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2592-2600. DOI:10.1200/jco.19.01140.
- [37] Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):872-882. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00094-2.
- [38] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12):1125-1135. DOI:10.1056/NEJMoa2035807.
- [39] Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(3):173-185. DOI:10.1248/cpb.c18-00744.
- [40] Mitsui I, Kumazawa E, Hirota Y, et al. A new water-soluble camptothecin derivative, DX-8951f, exhibits potent antitumor activity against human tumors in vitro and in vivo[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1995, 86(8):776-782. DOI:10.1111/j.1349-7006.1995.tb02468.x.
- [41] Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5):688-701. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1014.
- [42] Ku GY, Bartolomeo MD, Smyth E, et al. 1205MO Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S1100. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.1323.
- [43] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(Suppl 4):PD3-06.DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD3-06.
- [44] André F, Hee Park Y, 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, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390):1773-1785. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
- [45] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371):105-117. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
- [46] 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.
- [47] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2419-2430. DOI:10.1056/NEJMoa2004413.
- [48] Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in anti-human epidermal growth factor receptor 2 treatment-naïve patients with human epidermal growth factor receptor 2-low gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: exploratory cohort results in a phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4):816-825. DOI:10.1200/JCO.22.00575.
- [49] Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3):241-251. DOI:10.1056/NEJMoa2112431.
- [50] Goto K, Sang-We K, Kubo T, et al. LBA55 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S1422. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.057.
- [51] Tahara M, Okano S, Enokida T, et al. A phase I, single-center, open-label study of RM-1929 photoimmunotherapy in Japanese patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(10):1812-1821. DOI:10.1007/s10147-021-01960-6.
- [52] Weiss J, Glode A, Messersmith WA, et al. Sacituzumab govitecan: breakthrough targeted therapy for triple-negative breast cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(8):673-679. DOI:10.1080/14737140.2019.1654378.
- [53] Bardia A, Loirat D, et al. Sacituzumab govitecan (SG) versus

- treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): final results from the phase 3 ASCENT study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 40(Suppl 16):1071. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1071.
- [54] Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Primary results from TROPiCS-02: a randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 17):LBA1001. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1001.
- [55] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22):2474-2485. DOI:10.1200/jco.20.03489.
- [56] Grivas P, Pouessel D, Park CH, et al. TROPHY-U-01 Cohort 3: sacituzumab govitecan (SG) in combination with pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) who progressed after platinum (PLT)-based regimens[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 6):434. DOI:10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.434.
- [57] Peng Z, Liu TS, Wei J, et al. A phase II study of efficacy and safety of RC48-ADC in patients with locally advanced or metastatic HER2-overexpressing gastric or gastroesophageal junction cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15):4560-4560. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4560.
- [58] Sheng X, Zhou AP, Yao X, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15):4509. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4509.
- [59] Sheng X, He Z, Han W, et al. An open-label, single-arm, multicenter, phase II study of RC48-ADC to evaluate the efficacy and safety of subjects with HER2 overexpressing locally advanced or metastatic urothelial cancer (RC48-C009)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):4584. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4584.
- [60] Wang JY, Liu YJ, Zhang QY, et al. RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis of two studies[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):1022. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1022.
- [61] Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):609-619. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00056-5.
- [62] Liu FQ, Ke JJ, Song YQ. T-DM1-induced thrombocytopenia in breast cancer patients: new perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110407. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110407.
- [63] Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4):331-344. DOI:10.1056/NEJMoa1708984.
- [64] Yamaguchi K, Bang YJ, 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(Suppl 4):242. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.242.
- [65] Masters JC, Nickens DJ, Xuan D, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1):121-135. DOI:10.1007/s10637-017-0520-6.
- [66] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. LBA1 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(Suppl 5):S1287-S1288. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2087.
- [67] Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16):1529-1541. DOI:10.1056/NEJMoa2028485.
- [68] 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. DOI:10.1159/000366466.
- [69] Clifford K, Copeland A, Knutzen G, et al. Brentuximab vedotin: a nursing perspective on best practices and management of associated adverse events[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2018, 22(4):E103-E114. DOI:10.1188/18.cjon.e103-e114.
- [70] Horwitz S, O'Connor OA, 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. DOI:10.1016/s0140-6736(18)32984-2.
- [71] Straus DJ, 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. DOI:10.1182/blood.2019003127.
- [72] Sheng XN, Yan XQ, 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. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-20-2488.
- [73] Xu YY, Wang YK, Gong JF, 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. DOI:10.1007/s10120-021-01168-7.
- [74] Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):113-119. DOI:10.3324/haematol.2018.188888.
- [75] Barroso-Sousa R, Santana IA, Testa L, et al. Biological therapies in breast cancer: common toxicities and management strategies[J]. *Breast*, 2013, 22(6):1009-1018. DOI:10.1016/j.breast.2013.09.009.
- [76] Krop IE, Kim SB, Martin AG, 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. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30313-3.
- [77] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1143-1154. DOI:10.1056/NEJMoa2115022.
- [78] Spring LM, 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. DOI:10.1002/onco.13878.
- [79] Modi S, 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. DOI:10.1056/NEJMoa1914510.
- [80] Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac

- magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(22):2263-2270. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.063.
- [81] Negishi K, Negishi T, Haluska BA, 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. DOI:10.1093/ehjci/jet159.
- [82] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(5):596-603. DOI:10.1161/circimaging.112.973321.
- [83] Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang JS, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(10):1041-1049. DOI:10.1200/jco.19.02044.
- [84] McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, et al. Health-related quality of life of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer treated with enfortumab vedotin after platinum and PD-1/PD-L1 inhibitor therapy: results from cohort 1 of the phase 2 EV-201 clinical trial[J]. Eur Urol, 2022, 81(5):515-522. DOI:10.1016/j.eururo.2022.01.032.
- [85] Boshuizen J, Koopman LA, Krijgsman O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors[J]. Nat Med, 2018, 24(2):203-212. DOI:10.1038/nm.4472.
- [86] Xu HY, Sheng XN, Yan XQ, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl 15):e17113. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e17113.
- [87] Xu BH, Wang JY, Fang JM, et al. Abstract PD4-06: early clinical development of RC48-ADC in patients with HER2 positive metastatic breast cancer[J]. Cancer Res, 2020, 80(Suppl 4):PD4-06. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs19-pd4-06.
- [88] Liu YH, Lian W, Zhao X, et al. A first in-human study of A166 in patients with locally advanced/metastatic solid tumors which are HER2-positive or HER2-amplified who did not respond or stopped responding to approved therapies[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl 15):1049. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1049.
- [89] Wang SS, Xu F, Hong RX, et al. Abstract CT053: BAT8001, a potent anti-HER2 antibody drug conjugate with a novel uncleavable linker to reduce toxicity for patients with HER2-positive tumor[J]. Cancer Res, 2019, 79(Suppl 13):CT053. DOI:10.1158/1538-7445.am2019-ct053.
- [90] Hu XC, Zhang J, Ji DM, et al. Abstract P1-18-16: a phase 1 study of ARX788, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with metastatic HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Res, 2020, 80(Suppl 4):P1-18-16. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs19-p1-18-16.
- [91] 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. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-21-0206.
- [92] Sands JM, Shimizu T, Garon EB, et al. First-in-human phase 1 study of DS-1062a in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15):9051. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9051.
- [93] Garon EB, Johnson ML, Lisberg AE, et al. LBA49 Efficacy of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients (pts) with advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC) and actionable genomic alterations (AGAs): Preliminary results from the phase I TROPION-PanTumor01 study [J]. Ann Oncol, 2021, 32(Suppl 5):S1326-S1327. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2128.
- [94] Levy B, Paz-Ares L, Rixe O, et al. MA13.07 TROPION-Lung02: initial results for datopotamab deruxtecan plus pembrolizumab and platinum chemotherapy in advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(Suppl 9):S91. DOI:10.1016/j.jtho.2022.07.152.
- [95] Bruins WSC, Zweegman S, Mutis T, et al. Targeted therapy with immunoconjugates for multiple myeloma[J]. Front Immunol, 2020, 11:1155. DOI:10.3389/fimmu.2020.01155.
- [96] Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10):1283-1295. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30465-4.

(收稿日期:2022-07-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊官方网站和官方微信公众号

《中华肿瘤杂志》官方网站于 2015 年 3 月 1 日正式开通,网址为 <http://www.chinjoncol.com>。该网站展示 1979 年创刊以来的所有往期文章,并随着纸质期刊的出版,每月更新当期文章。“中华肿瘤杂志”微信公众号推送近期发表的重要文章和肿瘤相关资讯。网站和微信公众号菜单均设有中华医学会杂志社投稿系统入口,并将近期发表文章按照

肿瘤发生部位分类制作合辑,方便作者、编辑、审稿专家处理稿件,以及快速获取感兴趣的文章。本刊目录页印有网站和微信公众号二维码,欢迎关注!

本刊编辑部