

T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌有效性及安全性的 Meta 分析

薛 鸿¹, 岳 鹏¹, 刘晶晶¹, 岳瀚逊¹, 武 力², 韩兴文², 韩 彪²
(1.兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2.兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

摘 要: [目的] 系统评价 T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌的有效性和安全性。[方法] 检索 PubMed、Web of Science、EMBASE、the Cochrane Library、CNKI、万方数据库, 搜集国内外公开发表的有关 T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌的随机对照研究(RCT), 检索时限从建库到 2017 年 12 月。由 2 名评价员按纳入、排除标准独立进行文献筛选、提取资料, 并评价纳入文献的偏倚风险, 采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。[结果] 共纳入 4 项随机对照试验, 共计 2812 例患者。Meta 分析结果显示: 与传统的治疗相比, T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌, 疗效方面, 两组完全缓解率(RR=0.88, 95%CI: 0.57~1.36, P=0.574) 和部分缓解率(RR=1.05, 95%CI: 0.85~1.29, P=0.667) 差异均无统计学意义; 安全性方面, 两组总不良反应发生率无显著差异(RR=0.99, 95%CI: 0.98~1.01, P=0.319); 但 T-DM1 组 3 级及以上不良反应发生率低于对照组(RR=0.77, 95%CI: 0.65~0.92, P=0.004)。[结论] 与传统治疗相比, T-DM1 治疗晚期或转移性乳腺癌对完全缓解率、部分缓解率及总不良反应事件发生率无明显改善, 但可减少 3 级以上不良反应发生率。

关键词: 曲妥珠单抗共轭复合物; Her-2; 乳腺癌; 肿瘤转移; Meta 分析

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)09-0726-07
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.09.A016

Efficacy and Safety of Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) in Treatment of Her-2-positive Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Meta-analysis

XUE Hong¹, YUE Peng¹, LIU Jing-Jing¹, YUE Han-Xun¹, WU Li², HAN Xing-Wen², HAN Biao²

(1.The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: [Purpose] To systematically evaluate the efficacy and the safety of trastuzumab-emtansine(T-DM1) in treatment of Her-2-positive advanced or metastatic breast cancer. [Methods] Databases including PubMed, Web of Science, EMBASE, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang database were searched from inception to December 2017 to collect randomized controlled trials(RCTs) about T-DM1 for Her-2-positive advanced or metastatic breast cancer. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Stata 12.0 software was used for the Meta-analysis. [Results] A total of 4 eligible RCTs were finally included involving 2812 patients. Meta-analysis showed that T-DM1 had no advantages in complete response(RR=0.88, 95%CI: 0.57~1.36, P=0.574) and partial response (RR=1.05, 95%CI: 0.85~1.29, P=0.667). In terms of safety, there was no statistical difference in the incidence of all-grade adverse events (RR=0.99, 95%CI: 0.98~1.01, P=0.319) between T-DM1 group and control group, whereas the incidence of adverse events grade ≥ 3 was lower in T-DM1 group (RR=0.77, 95%CI: 0.65~0.92, P=0.004). [Conclusion] Compared with traditional chemotherapy, T-DM1 may reduce the incidence of adverse events grade ≥ 3 , although there is evidence showing that it is more effective in treatment of Her-2-positive advanced or metastatic breast cancer.

Key words: ado-trastuzumab emtansine (T-DM1); Her-2; breast cancer; neoplasm metastasis; Meta analysis

乳腺癌在女性癌症相关死亡原因中位列第 1^[1],

且其发病率在我国及全球范围内呈上升趋势。在乳腺癌中, 约有 15%~20% 患者存在人表皮生长因子受体 2 (Her-2) 基因的扩增^[2], Her-2 基因扩增导致在每个细胞膜表面 Her-2 蛋白分子过表达平均大于 1 百

收稿日期: 2018-04-12; 修回日期: 2018-06-20

基金项目: 甘肃省青年科技基金计划(1606RJZA283, 1606RJZA126);
甘肃省科技计划项目(17JR5RA196)

通讯作者: 韩 彪, E-mail: hanbiao66@163.com

万^[3],生物学行为表现为易复发、总生存期短^[4]。曲妥珠单抗是目前最为经典成熟的抗 Her-2 靶向药物,其联合化疗具有协同或叠加作用,但是患者同时也遭受到化疗药物的不良反应影响,且仍然有高达40%的患者治疗中可能存在原发性耐药和获得性耐药^[5]。因此疗效更佳、不良反应更低新型药物需要被研发。

T-DM1 是一种新型的抗体—药物共轭复合物(antibody-drug conjugate,ADC),是由一种细胞毒性药物(美坦新的衍生物)与曲妥珠单抗共轭结合而成。该药物由曲妥珠单抗、SMCC 连接[(4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate,4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯)连接]及美坦新衍生物(DM1)组成^[6]。此种 ADC 目标是将细胞毒性药物传递给肿瘤细胞,同时发挥曲妥珠单抗的靶向作用和 DM1 的细胞毒性作用,减少了细胞毒性药物与正常组织细胞作用所致的不良反应。T-DM1 是针对 Her-2 阳性乳腺癌的分子靶向药物,即使对曲妥珠单抗不敏感的乳腺癌也同样有效^[7]。美国食品药品监督管理局(FDA)已于 2013 年 2 月正式批准 T-DM1 用于治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌^[8,9]。此药应用前景良好,但国内尚未上市。本文通过收集国内外公开发表的关于 T-DM1 治疗晚期或转移性乳腺癌的临床随机对照研究,进行 Meta 分析,探讨 T-DM1 的有效性及安全性,以期国内临床治疗提供客观科学的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、EMBASE、the Cochrane Library、CNKI、万方数据库,搜集国内外公开发表的有关 T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌的随机对照研究,检索时限均从建库到 2017 年 12 月。此外,追查纳入文献的参考文献,以期得到常规检索未获得的相关信息。采取主题词和自由词相结合的方式检索。外文检索词包括 T-DM1、trastuzumab emtansine、breast cancer、breast neoplasms 等,中文检索词包括曲妥珠单抗共轭复合物、乳腺癌、乳腺肿瘤等。

1.2 纳入标准

①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);②研究对象:(1)年龄>18岁;(2)Her-2 阳性乳腺癌(ICH 3+/FISH 检测提示 Her-2 基因扩增);(3)病理学或组织学证实的无法手术切除的晚期乳腺癌或转移性乳腺癌;(4)先前是否接受过化疗或靶向治疗不限;③干预措施:试验组患者每 21d 给予 T-DM1 1 次,剂量 3.6mg/kg,静脉滴注。④结局指标:经过两组不同的方案治疗后,对比分析两组的完全缓解(complete response,CR)率和部分缓解(partial response,PR)率、总不良反应发生率及≥3 级不良反应发生率。

1.3 排除标准

①非 RCT,如回顾性研究、系统综述等;②重复发表,则选择信息全面的文献;③无法提取数据的试验;④研究数据不全或未完成的试验及无对照组的临床试验;⑤未报告本次系统评价所关注结局指标的文献。

1.4 文献筛选、数据提取及质量评价

评价由 2 位评价员独立进行文献筛选和资料提取,若遇分歧,则讨论或咨询第三方协助裁定。按设计好的资料提取表提取相关资料,主要提取内容包括:①纳入研究的基本信息:研究文题、第一作者、发表年份及文献来源等;②研究对象的基本特征:研究的样本量、性别、年龄、激素受体状况、体力状态等;③具体的干预措施及实施;④偏倚风险评价的关键要素;⑤所关注的结局指标。纳入 RCT 的偏倚风险,采用 Cochrane 手册 5.1.0^[10]针对 RCT 的偏倚风险评价工具进行评价。

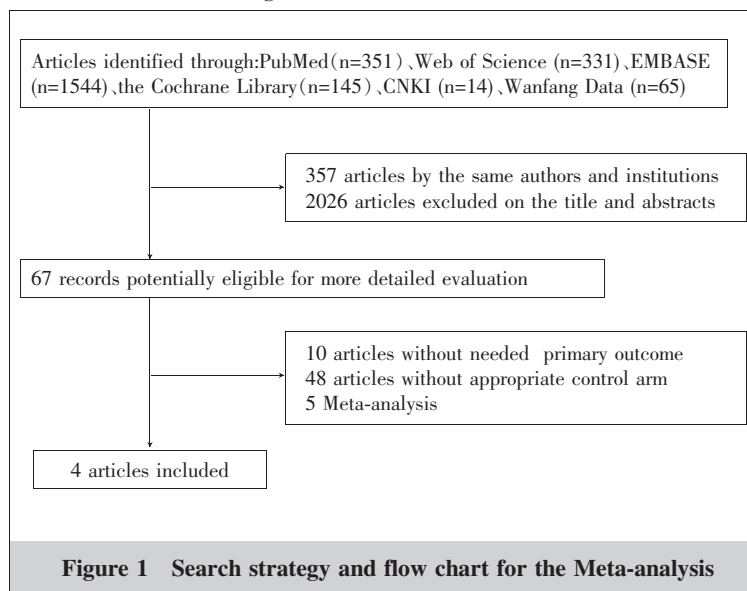
1.5 统计学处理

本研究采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。以相对危险度(RR)以及 95%可信区间(95%CI)作为效应量评价 T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌的疗效。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。采用 Meta 分析的方法对纳入的各个研究进行合并,绘制森林图。先对纳入的研究进行异质性分析,当各研究结果间无统计学异质性时($P\geq 0.10$, $I^2\leq 50\%$),采用固定模型进行 Meta 分析;当各研究结果间存在统计学异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$)时,采用随机模型进行 Meta 分析。因纳入研究较少,遂未用漏斗图检测潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过设定的检索词进行初步检索,共获得中英文文献2450篇。经初筛剔除重复文献357篇,阅读文题和摘要排除会议摘要、个案报道、文献综述及与问题无相关性文献共2026篇。进一步阅读全文,仔细分析比较,剔除干预措施不符、无主要结局指标及Meta分析等文献63篇。最终纳入4个RCT^[11-14]。文献纳入过程详见图1(Figure 1)。



2.2 纳入研究的基本特征

纳入4项RCT,其中3项为临床Ⅲ期研究,1项为临床Ⅱ期研究。其中样本量最大为978,最小为137,给药剂量为3.6mg/(kg·3w)。纳入的4项研究的基本特征见表1(Table 1)。

2.3 纳入研究的质量评价

4项RCT采用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价,具体结果见表2(Table 2)。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 CR率

3个研究^[11,13,14]报告了CRR,Meta分析显示,各研究结果间无统计学异质性($P=0.245$, $I^2=27.8\%$),采用固定效应模型进行统计分析,结果提示相比于对照组,T-DM1未提高疾病CR率,两组差异无统计学意义($RR=0.88$, $95\%CI:0.57\sim1.36$, $P=0.574$)。为进一步明确T-DM1作为一线用药(first-line)和非一线用药(none-first-line)对研究结果的影响,遂进行亚组分析。有2个研究^[13,14]为一线用药,1个研究为非一线用药^[11]。结果显示,无论T-DM1是否为一线用药,两组CR率差异均无统计学意义(first-line: $RR=0.83$, $95\%CI:0.35\sim1.30$, $P=0.412$; none-first-

Table 1 General characteristics of included studies

First author	Country	Treatment		Cases (T/C)	Previous treatment	Age (years)		ECOG PS		ER/PR status	
		T	C			T	C	T	C	T	C
Verma S(2012)	UK	T-DM1	L+C	490/488	N	53(25~84)	53(24~83)	0:299 1:194	0:312 1:176	ER+and/or PR+:263 ER-and PR-:224	ER+and/or PR+:282 ER-and PR-:202
Krop IE(2014)	US	T-DM1	TPC	404/198	N	53(27~89)	54(28~85)	0:180 1:200	0:82 1:101	ER+and/or PR+:103	ER+and/or PR+:208
Hurvitz SA(2013)	US	T-DM1	HT ¹	67/70	F	55(27~82)	52(33~75)	0:44 1:23	0:45 1:25	ER+and/or PR+:38 ER-and PR-:29	ER+and/or PR+:33 ER-and PR-:32
Perez EA(2017)	US	T-DM1	HT ²	367/365	F	52(27~82)	52(22~88)	0:239 1:128	0:245 1:119	ER+and/or PR+:207 ER-and PR-:154	ER+and/or PR+:195 ER-and PR-:160
		T-DM1	T+P	367/363	F	52(27~82)	52(27~86)	0:239 1:128	0:235 1:127	ER+and/or PR+:198 ER-and PR-:156	ER+and/or PR+:195 ER-and PR-:160

Note: UK; United Kingdom; US; United States; T; treatment group; C; control group; ER; estrogen receptor; PR; progesterone receptor; ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group performance status, status of 0 indicates that the patient is asymptomatic and a status of 1 indicates that the patient is restricted in strenuous activity but ambulatory and able to do light work; L+C; lapatinib plus capecitabine; TPC; physician's choice; HT¹; trastuzumab+docetaxel; HT²; trastuzumab+taxane; T+P; T-DM1 +pertuzumab; N; none-first-line; F; first-line.

Table 2 quality evaluation of RCTs included in the study

Study	Randomization	Allocation concealment	Blinded design	Drop out/ withdrawal	Selection bias	Other bias
Verma S(2012)	Interactive voice-response system	Not reported	Not reported	0	Not reported	Not reported
Krop IE(2014)	Interactive voice-response system	Not reported	Not reported	0	Not reported	Not reported
Hurvitz SA(2013)	Stratified sampling	Not reported	Not reported	1	Not reported	Not reported
Perez EA(2017)	Interactive voice-response system	Not reported	Not reported	0	Not reported	Not reported

line;RR =1.96,95% CI:0.36 ~ 10.64, $P=0.436$)(Figure 2)。

2.4.2 PR 率

3 个研究^[11,13,14]报告了 PR 率,Meta 分析显示各研究结果间存在统计学异质性 ($P=0.001$, $I^2=81.3\%$),遂采用随机效应模型进行统计分析,结果显示,两组 PR 率差异无统计学意义 (RR=1.05,95% CI:0.85~1.29, $P=0.667$)。进一步按 T-DM1 是否为一线用药进行亚组分析。有 2 个研究^[13,14]为一线用药,1 个研究为非一线用药^[11]。结果显示,T-DM1 作为一线用药时,两组 PR 率差异无统计学意义(RR=0.93,95%CI:0.85~1.02, $P=0.138$);作为非一线用药时,T-DM1 组 PR 率高于对照组,两组差异存在统计学意义(RR=1.40,95%CI:1.16~1.70, $P=0.000$)(Figure 3)。

2.4.3 总不良反应发生率

2 个研究^[11,14]报告了总不良反应事件发生率,Meta 分析显示,各研究结果间无统计学异质性 ($P=0.181$, $I^2=41.5\%$),采用固定效应模型进行统计分析,结果显示 T-DM1 未减少总不良反应发生率,两组差异无统计学意义 (RR=0.99,95%CI:0.98~1.01, $P=0.319$)(Figure 4)。

2.4.4 ≥ 3 级不良反应发生率

4 个研究^[11-14]报告了 ≥ 3 级不良反应发生率,Meta 分析显示,各研究结果间存在统计学异质性($P=0.000$,

$I^2=81.0\%$),采用随机效应模型进行统计分析,结果显示 T-DM1 组 ≥ 3 级不良反应发生率低于对照组,两组差异有统计学意义 (RR=0.77,95%CI:0.65~

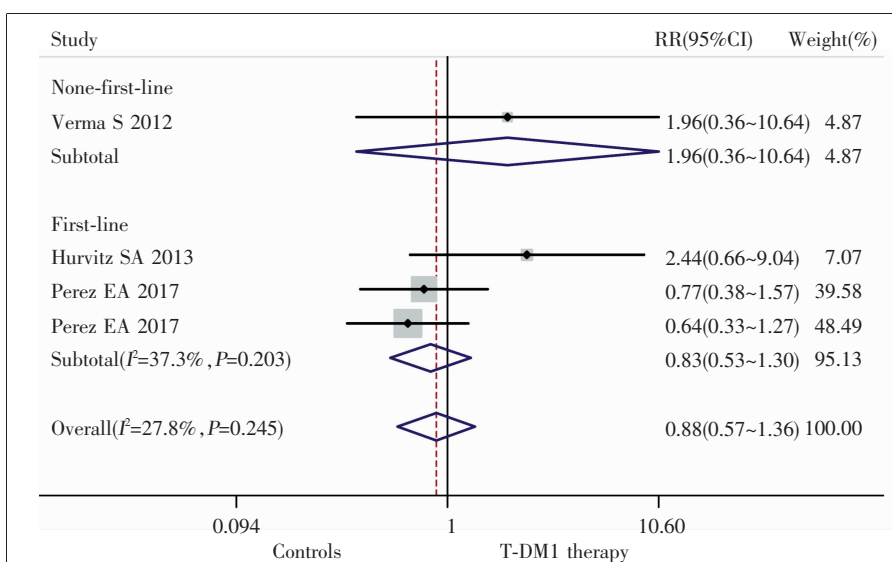
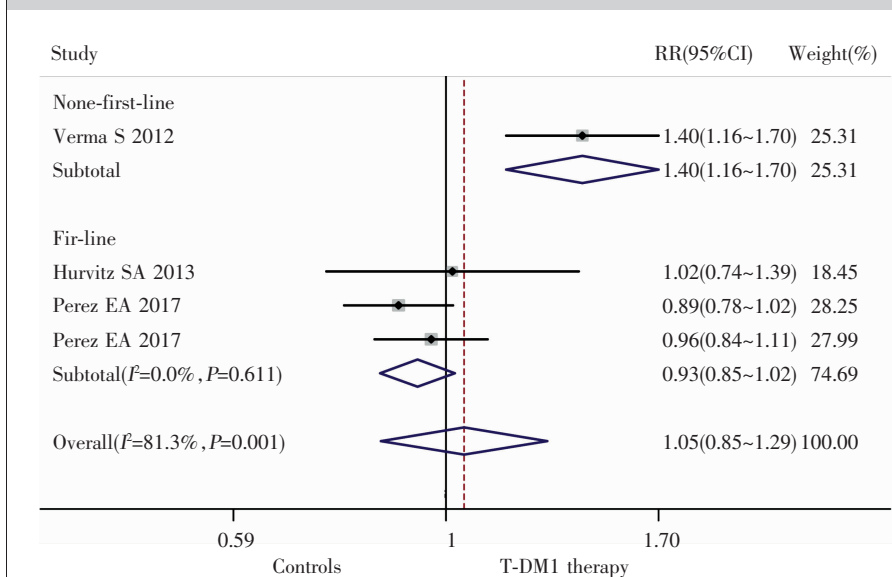


Figure 2 Comparison of complete response(CR) rate between patients undergoing T-DM1 therapy and controls



Note: Weights are from random effects analysis.

Figure 3 Comparison of partial response(PR) rate between patients undergoing T-DM1 therapy and controls

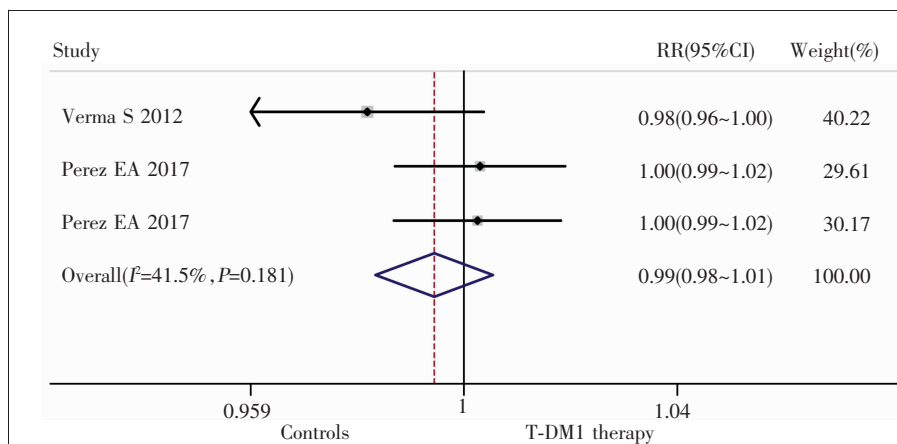
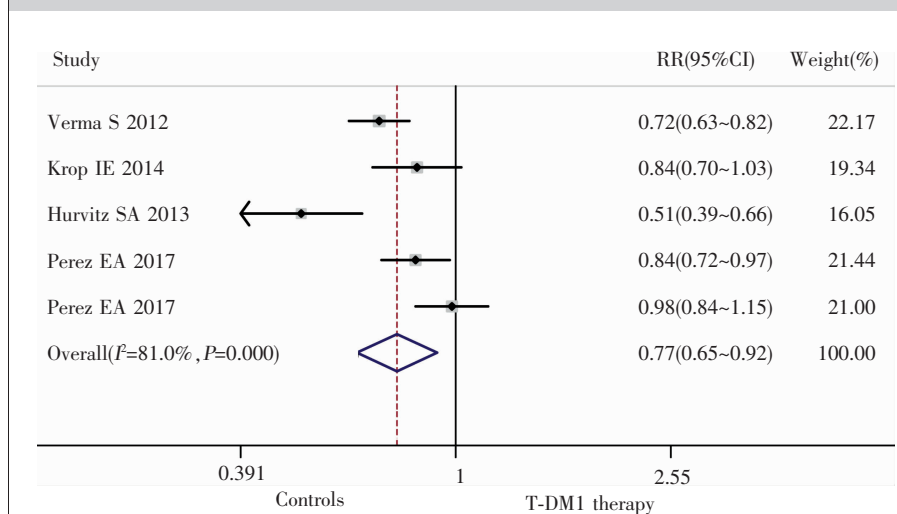


Figure 4 Comparison of the total adverse events between patients undergoing T-DM1 therapy and controls



Note: Weights are from random effects analysis.

Figure 5 Comparison of the adverse events of grade 3 or above between patients undergoing T-DM1 therapy and controls

0.92, $P=0.004$)(Figure 5)。

3 讨论

多因素研究提示 Her-2 是影响乳腺癌预后的一项独立因素, Her-2 基因扩增或过表达, 意味着疾病恶性程度高, 病情进展迅速, 化疗缓解期短, 无病生存率和总生存率低。Her-2 基因的过表达刺激细胞膜上的 Her-2 蛋白转磷酸化以及下游信号传导通路的持续活化, 促进肿瘤细胞的增殖^[15]。Her-2 靶向治疗的出现显著改善了 Her-2 阳性乳腺癌的预后。曲妥珠单抗通过与 Her-2 受体的胞外段单克隆抗体域 IV 结合, 抑制 PI3K-Akt 等下游信号通路的激活, 从

而抑制肿瘤细胞的生长^[16]。曲妥珠单抗对 Her-2 阳性的乳腺癌疗效好, 但是大部分 Her-2 患者经过为期 1 年的曲妥珠单抗治疗后, 即会对其产生耐药。因此疗效更佳的新型抗 Her-2 药物 T-DM1 被研发。

T-DM1 的独特之处在于两个方面: 一方面由于其稳定的连接子部分—SMCC 连接, 使得 T-DM1 被肿瘤细胞内化后再释放细胞毒药物 DM1, 降低 DM1 的全身性暴露, 减少药物的全身不良反应^[17]; 另一方面 T-DM1 不完全依赖于 Her-2 下游信号通路, 可以克服由于 PI3K 途径激活突变所致的曲妥珠单抗耐药^[18]。T-DM1 对 Her-2 阳性乳腺癌疗效明确, 有 II 期临床研究^[19]显示, Her-2 阳性乳腺癌患者, T-DM1 治疗的客观缓解率更高, Her-2 mRNA 表达水平高于中位值的患者, 其无进展生存期(PFS)更长。这一现象在 EMILIA^[11] 和 TH3RESA^[12] 临床 III 期研究中得到了证实。

本研究共纳入了 4 项原始研究, 结果显示 T-DM1 治疗晚期或转移性乳腺癌, 未能提高疾病 CR 率 (RR=0.88, 95%CI: 0.57~1.36, $P=0.574$) 和 PR 率 (RR=1.05, 95%CI: 0.85~1.29, $P=0.667$)。客观反应率包括 CR 和 PR 率, 即可认为 T-DM1 在客观反应率方面无明显优势。为进一步明确 T-DM1 作为一线和非一线用药对研究结果的影响, 遂进行亚组分析。结果提示无论是否为一线用药, 两组 CR 率差异均无统计学意义; 对于 PR 率, 一线用药时两组差异无统计学意义, 非一线用药时, T-DM1 组 PR 率高于对照组。EMILIA 试验中 Verma 等^[11]认为 T-DM1 组客观反应率高于拉帕替尼+卡培他滨组客观反应率 (43.6% vs 30.8%)。而临床 III 期的 MARIANNE 试验中 Perez 等^[14]则认为 T-DM1 组

客观反应率低于曲妥珠单抗+紫杉醇组 (59.7% vs 67.9%), 但是 T-DM1 组反应持续时间较对照组长。本研究虽然按 T-DM1 是否为一线用药进行亚组分析,但是目前国内外关于 T-DM1 的随机对照研究及临床研究较少,从而导致纳入研究较少,可能对研究结果造成一定的影响,此外前期具体的化疗方案等也可能影响研究结果。因此需要更多大样本量、高质量的研究进一步验证。

在不良反应方面,本研究结果显示,T-DM1 未能减少总不良反应(发热、中性粒细胞减少症、腹泻、神经病变、脱发)发生率($RR=0.99, 95\%CI:0.98\sim1.01, P=0.319$),但是可减少3级及以上不良反应发生率($RR=0.77, 95\%CI:0.65\sim0.92, P=0.004$)。在一项临床II期的TDM4874g研究^[21]中,Krop等^[21]认为,T-DM1 心脏毒性较低。这一结论在TH3RESA试验^[12]中得到证实。一项T-DM1 安全性的研究中认为,T-DM1 耐受性良好,最多被报道的3级以上的不良反应是血小板减少症和转氨酶升高^[22]。其中血小板减少症较为常见,具体机制并不清晰。可能与T-DM1 通过Fc受体介导的过程被巨核细胞前体所吞噬,此后DM1 阻碍巨核细胞的成熟及血小板的形成^[23]。一项探索性分析发现血小板减少症在亚洲人群的发病率较高,这可能与在亚洲人群中发现的特定的Fc受体多形性相关^[22],需要进一步的研究验证该假说。EMILIA试验^[11]中报道有10例患者因血小板减少退出研究,1例因严重胃肠道出血退出研究。TH3RESA试验^[12]中报道有1例患者出现严重出血。血小板减少症较罕见但是可以导致出血等严重不良反应,因此在T-DM1 治疗过程中应注意监测血小板情况。而转氨酶的升高则可能与DM1 非特异性反应有关^[24]。转氨酶升高通常是暂时性的,患者在同等剂量或者剂量减少的情况下可以继续使用^[22]。

总之本研究的结果显示在疗效方面,T-DM1 在CR率和PR率方面并未展现出明显优势;安全性方面,T-DM1 未减少总不良反应事件发生率但是可减少3级以上不良反应事件的发生,安全性较好。这可能还需要更多大样本、高质量的研究进行验证及补充。T-DM1 是一种新型的抗体—药物共轭复合物,是一种特别用于Her-2阳性乳腺癌的靶向治疗,已完成的临床试验结果表明T-DM1 疗效及耐受性良好,有望成为Her-2阳性转移性乳腺癌标准治疗的二线药

物,对于曲妥珠单抗耐药的Her-2阳性乳腺癌患者同样有效,而作为一线治疗药物的疗效需要更多试验论证。同时T-DM1 获得性耐药是普遍存在的问题^[25],耐药性的研究对于克服耐药的方法、指导T-DM1 的用药策略同样重要。近期T-DM1 在国内的注册临床研究即将开始,期望可以为国内Her-2阳性的乳腺癌患者带来疗效。

本研究的不足:①检索研究资料是仅纳入了已经公开发表的研究,未能检索到未发表的阴性结果的研究。可能使一些研究未被纳入,影响了资料的全面性,导致一定程度上的选择偏倚和发表偏倚。②纳入文献较少,影响了统计分析的效力。③纳入的RCT研究未使用盲法,可能会夸大T-DM1 的效果,试验质量存在一定问题。④本研究还缺乏对总生存时间和无进展生存时间的评估,可能会带来一定的偏倚。

综上所述,虽然本研究分析结果表明,T-DM1 治疗Her-2阳性晚期或转移性乳腺癌在疗效方面未见显著优势,但未增加总不良反应事件的发生,且可减少3级及以上不良反应事件的发生。由于质量限制,上述结论还需更多大样本、高质量的研究进行论证。

参考文献:

- [1] Desantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast cancer statistics, 2011[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 409-418.
- [2] Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10087): 2415-2429.
- [3] Dirix LY, Rutten A, Huget P, et al. Trastuzumab emtansine in breast cancer. [J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(4): 607-614.
- [4] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer[J]. Science, 1989, 244: 707-712.
- [5] Thery JC, Spano JP, Azria D, et al. Resistance to human epidermal growth factor receptor type 2-targeted therapies [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(5): 892-901.
- [6] Krop I, Winer EP. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1): 15.
- [7] Yue J, Xu BH. A novel HER2-targeted drug: T-DM1 antibody-drug conjugate [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, 40 (19): 1203-1206. [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] Amiri-Kordestani L, Blumenthal GM, Xu QC, et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17):4436.
 - [9] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[J]. *Breast*, 2014, 23(5):489–502.
 - [10] Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0) [EB/OL]. <http://handbook.cochrane.org>.
 - [11] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *New Engl J Med*, 2012, 368(25):1783–1791.
 - [12] Krop IE, Kim SB, González A. 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.
 - [13] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1157–1163.
 - [14] Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2):141.
 - [15] Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol* 2009, 27:5838–5847.
 - [16] De P, Hasmann M, Leylandjones B. Molecular determinants of trastuzumab efficacy: what is their clinical relevance? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(8):925.
 - [17] Lorusso PM, Weiss D, Guardino E, et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20):6437–6447.
 - [18] Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2):347.
 - [19] Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, et al. Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3):1–10.
 - [20] Kim SB, Wildiers H, Krop IE, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(10):2336–2342.
 - [21] Krop IE, Suter TM, Dirix L, et al. Cardiac safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) following anthracycline-based chemotherapy as (neo) adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) early-stage breast cancer (EBC): final data from TDM4874g [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(24 Suppl):P2–15–03.
 - [22] Diéras V, Harbeck N, Budd GT, et al. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32:2750–2757.
 - [23] Mahapatra K, Darbonne W, Bumbaca D, et al. T-DM1-induced thrombocytopenia results from impaired platelet production in a HER2-independent manner [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(Suppl 1):A135.
 - [24] Poon K A, Flagella K, Beyer J, et al. Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2013, 273(2):298.
 - [25] Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2):209.