

# 从 ADC 药物发展看乳腺癌精准靶向治疗未来

雷 蕾, 王晓稼

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

**摘要:** 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)药物的研发, 已成为肿瘤治疗领域的热点。此类新型靶向药物的理论基础区别于传统上单纯的靶向联合化疗, 是以单克隆抗体作为化疗的载体, 将化疗药物精准释放到肿瘤细胞内部, 既能够实现 1+1>2 的抗肿瘤效应, 又能体现高效低毒的治疗优势。全文结合对 ADC 药物发展历程的论述, 展望 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗未来的前进方向。

**关键词:** 抗体药物偶联物; 乳腺癌; HER2; 靶向治疗; 精准医学

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)07-0515-06

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B001



王晓稼 教授 / 主任医师

## Advances on Antibody-drug Conjugates Drug Development for Precise Targeted Therapy of Breast Cancer

LEI lei, WANG Xiao-jia

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** The development of antibody-drug conjugates (ADC) has become a hot spot in the field of cancer therapy. The theoretical basis of this new type of targeted drugs that is different from the traditional ones combined chemotherapy, uses monoclonal antibodies as the carrier of chemotherapy to accurately release chemotherapy drugs into the tumor cells, which can not only achieve the anti-tumor effect more than expected, but also reflect the therapeutic advantages of high efficiency and low toxicity. This article reviews the development history of ADC drugs development and points out the future direction of targeted therapy for HER2-positive breast cancer.

**Subject words:** antibody-drug conjugates; breast cancer; HER2; targeted therapy; precision medicine

近年来研发的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)药物, 目前在乳腺癌领域除了针对 HER2 阳性乳腺癌的疗效显著, 获益人群还包括三阴性和部分 HER2 低表达乳腺癌患者。新的连接子、小分子细胞毒药物、偶联抗体以及治疗靶点是推动 ADC 药物不断优化的主要因素。此外, 谭蔚泓院士课题组将核酸适配体应用于肿瘤靶向治疗领域, 可能进一步推动 ADC 药物的优化和发展。

## 1 ADC 药物概述

早在 1913 年, 化疗之父、诺贝尔奖得主 Paul

**通信作者:** 王晓稼, 教授, 博士生导师, 主任医师, 博士; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)乳腺肿瘤内科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail: wxiaojia0803@163.com

**收稿日期:** 2021-07-19

Ehrlich 教授首次提出“魔力子弹(magic bullet)”的概念, 即将细胞毒性药物安装在特异性单克隆抗体上, 实现定向杀伤肿瘤细胞。目前已经上市的 ADC 药物都依据该理论, 通过连接子将细胞毒性药物连接到单克隆抗体, 使单克隆抗体作为载体将小分子细胞毒性药物以靶向方式高效地运输至目标肿瘤细胞中<sup>[1]</sup>。ADC 药物通常包含下述三个关键组成部分: 高特异性和亲和力的抗体、高稳定性的连接子与高效的小分子细胞毒性药物<sup>[2-3]</sup>。ADC 药物进入血液后, 其抗体成分可以识别靶点并结合到高度表达细胞表面抗原的肿瘤细胞上, 当 ADC-抗原复合物通过内吞作用进入肿瘤细胞后, 该复合物在溶酶体的降解作用下, 细胞毒性载荷(一般为抗分裂剂)会被释放出来, 破坏 DNA 或阻止肿瘤细胞分裂, 起到杀死细胞的作用<sup>[4]</sup>。因此, ADC 药物结合了单克隆抗体靶向性强和小分子毒素活性高等优点, 既可降低小分子

细胞毒素脱靶后的系统毒副作用,又可提高抗肿瘤疗效。

2013年2月首个在实体瘤领域获批上市的ADC药物——T-DM1问世,这也是全球第三款上市的ADC药物;而后2019年明星ADC药物——DS-8201a获批上市,这两个重磅产品引领了乳腺癌精准治疗的研究方向。迄今为止,百余种ADC药物的临床研究正在开展中<sup>[5]</sup>。

## 2 打破乳腺癌抗HER2治疗格局的首创ADC药物:T-DM1

T-DM1是乳腺癌领域首个开创性意义的ADC药物,具有“魔术子弹”的先天优势和稳定显著的临床疗效。T-DM1由曲妥珠单抗、非还原性硫醚接头和微管蛋白抑制剂美坦辛衍生物(DM1)组成<sup>[6]</sup>。每个抗体平均偶联3.5个DM1,通过共价键偶联至曲妥珠单抗的赖氨酸残基上。DM1和长春碱类药物作用机制相似,通过与微管蛋白结合来抑制微管蛋白聚合,进而诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡。T-DM1与HER2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<sup>[7-8]</sup>。

EMILIA研究<sup>[9]</sup>是T-DM1晚期HER2阳性乳腺癌二线治疗关键性Ⅲ期临床研究,结果显示:对于既往接受过紫杉类和曲妥珠单抗为基础药物治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者,T-DM1较拉帕替尼+卡培他滨可显著性延长患者的中位无进展生存期(PFS)(9.6个月 vs 6.4个月)和中位总生存期(OS)(30.9个月 vs 25.1个月),并且毒性更低,总体耐受性良好。正是基于这一结果,FDA于2013年2月批准T-DM1应用于既往接受过紫杉类和曲妥珠单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌,NCCN指南也推荐T-DM1作为曲妥珠单抗治疗失败后的二线首选治疗方案。TH3RESA研究<sup>[10]</sup>是T-DM1应用于多线治疗后的Ⅲ期临床研究,与临床常用选择方案相比,T-DM1的中位PFS(6.2个月 vs 3.3个月)和中位OS(22.7个月 vs 15.8个月),均明显延长。这两项研究均支持了T-DM1在HER2阳性晚期乳腺癌中的后线标准治疗地位。

MARIANNE研究<sup>[11]</sup>则是T-DM1应用于HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗的Ⅲ期非劣效性临床试验,然而,该研究并未达到主要终点PFS。T-DM1单药和T-DM1联合帕妥珠单抗的中位PFS虽不劣于曲妥珠单抗联合紫杉类药物(14.1个月 vs 15.2个月 vs 13.7个月),但并未显示出更多优势,且次要终点OS三组并无显著性差异(53.7个月 vs 51.8个月 vs 50.9个月),说明T-DM1冲击一线治疗的计划失败。因此,T-DM1目前主要推荐用于HER2阳性晚期乳腺癌二线及以上治疗。

基于T-DM1在晚期乳腺癌中突出的疗效和良好的耐受性,部分研究者将T-DM1应用于早期乳腺癌的新辅助和辅助临床研究。KRISTINE研究<sup>[12]</sup>比较了T-DM1+帕妥珠单抗(T-DM1+P)对比多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗(TCH+P)针对HER2阳性Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌患者的新辅助疗效。最新结果表明T-DM1+P的无事件生存(EFS)更差,两组的3年无侵袭性疾病生存(IDFS)率相似,说明T-DM1联合帕妥珠单抗并不具有比“妥妥”双靶联合化疗更好的新辅助疗效优势。

KAITLIN研究<sup>[13]</sup>在高风险HER2阳性早期乳腺癌患者中,比较T-DM1+帕妥珠单抗与曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+紫杉类药物用于辅助治疗的疗效和安全性,但在包括淋巴结阳性和意向治疗(ITT)人群的主要终点IDFS上,两组并无显著性差异,提示T-DM1联合帕妥珠单抗同样不能替代“妥妥”双靶联合化疗的标准辅助治疗。KATHERINE研究<sup>[14]</sup>则纳入经化疗联合曲妥珠单抗新辅助治疗后未达手术病理完全缓解(pCR)的患者,术后辅助治疗随机分为曲妥珠单抗组和T-DM1组,结果表明T-DM1强化辅助治疗对比曲妥珠单抗显著性降低了50%的复发风险,增加了11.3%的IDFS绝对获益。该研究是目前唯一针对抗HER2新辅助治疗后仍有残存病灶的乳腺癌患者强化辅助治疗显示出生存获益的Ⅲ期研究。因此,T-DM1成为目前抗HER2新辅助治疗后未能够达到pCR乳腺癌患者强化辅助治疗的标准治疗方案。

纵观T-DM1的这几个Ⅲ期研究,既有能改变HER2阳性乳腺癌治疗格局的重磅成果,也有结果未达到预期而以失败告终的遗憾结局。总结其相关性,发现当T-DM1与帕妥珠单抗联合使用时,HER2

阳性乳腺癌患者没有额外的获益。这或许可以从乳腺癌 HER2 表达的异质性上加以解释<sup>[15]</sup>,即 T-DM1 必须与 HER2 结合才能进入肿瘤细胞,而 DM1 分子携带正电荷,无法跨越细胞膜发挥抗肿瘤作用,因此,T-DM1 仅对表达 HER2 的肿瘤细胞有效,游离的 DM1 对不表达 HER2 的细胞不会发挥“旁观者效应”。由于肿瘤的异质性和 T-DM1 治疗的选择性,可能导致 HER2 表达受限或不表达的细胞克隆逐步占主导地位,最终疾病进展或者治疗失败。

### 3 全面发力、全线布局的 ADC 药物: DS-8201a

DS-8201a 由曲妥珠单抗、可裂解肽基连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂(DXd)组成。其特性明显不同于 DM1,DXd 具有良好的透膜性,可以穿透已经被杀死的癌细胞,且继续杀死周边的癌细胞,而发挥“旁观者效应”。而且,相比 T-DM1 的药物抗体比(drug-to-antibody ratio,DAR)仅为 3.5,DS-8201a 的 DAR 高达 8,即单个曲妥珠单抗平均能偶联 8 个有效载荷分子,也使得其具有更强杀伤肿瘤的能力,即使肿瘤细胞表面较少表达 HER2,DS-8201a 也具有很好的疗效。因此,尽管“旁观者效应”主要取决于有效载荷的膜渗透性,但是较高的 DAR 也能保证 DS-8201a 在 HER2 低表达肿瘤细胞中的活性。此外,DS-8201a 较高的细胞毒性分子载荷能力,可以克服或者延缓微管蛋白抑制剂的耐药性。DS-8201a 之所以有很高的 DAR,与其特殊的连接子有关,是一种酶切四肽(glycyl-phenylalanyl-glycyl,GGFG),GGFG 可以被肿瘤细胞中的溶酶体酶选择性地裂解,从而将药物释放到肿瘤组织而不影响周围循环<sup>[16-18]</sup>。因此,相比 T-DM1,作为新一代的 ADC 药物,DS-8201a 在结构和作用机制上更具优势。

DS-8201a 强大优势在 DESTINY-Breast01 研究<sup>[19]</sup>的惊艳结果中得以充分体现,DESTINY-Breast01 研究是一项针对含 T-DM1 治疗失败的多线经治 HER2 阳性转移性乳腺癌的开放标签、单臂、多中心 II 期临床研究。研究结果最早在 2019 年圣安东尼奥乳腺癌会议(SABCS)<sup>[20]</sup>公布,因其神奇的疗效和数据,DS-8201a 被 FDA 快速批准上市,治疗无法切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌患者。2020 年 SABCS

会议上,DESTINY-Breast01 临床研究的数据进一步更新,既往平均接受过 6 线治疗的患者,客观缓解率(ORR)竟高达 61.4%,经过中位随访 20.5 个月后,中位缓解持续时间(DOR)长达 20.8 个月,疾病控制率(DCR)高达 97.3%,中位 PFS 长达 19.4 个月。目前 OS 数据成熟度 35%,初步中位 OS 长达 24.6 个月,整体的研究数据令人振奋,再次验证了 DS-8201a 的卓越疗效。值得一提的是,DS-8201a-A-J101 研究入组了中位治疗 7.5 线的 HER2 低表达患者,中位 PFS 仍有 11.1 个月,ORR 达到 37%<sup>[21]</sup>,证实 DS-8201a 针对 HER2 低表达患者也能发挥卓越的疗效,体现了药物的旁观者杀伤效应。乳腺癌患者中,大约 40%~50%为 HER2 低表达患者,通常定义为 IHC 1+或 IHC 2+(FISH 阴性),HER2 低表达乳腺癌更具异质性,即包括 HR 阳性和三阴性乳腺癌。因此,DS-8201a 的这种独特优势有望改变未来晚期乳腺癌的治疗模式。

此外,针对 DS-8201a 还相继开展了 DESTINY-Breast02~08 的系列研究(<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>),覆盖了乳腺癌各期和各亚型,其中 DESTINY-Breast02 研究纳入 T-DM1 经治的 HER2 阳性不可切除和(或)转移性乳腺癌患者,探索 DS-8201a 较研究者选择方案(曲妥珠单抗+卡培他滨或拉帕替尼+卡培他滨)的差异,旨在进一步验证 DS-8201a 的强劲后线治疗作用。DESTINY-Breast03 研究针对接受过曲妥珠单抗联合紫杉类药物治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者,比较 DS-8201a 与 T-DM1 的疗效与安全性,该研究结果有望动摇 T-DM1 在国际二线标准治疗地位。DESTINY-Breast04 研究旨在进一步确证 DS-8201a 在 HER2 低表达转移性乳腺癌患者中的疗效,该研究结果或将重新定义抗 HER2 靶向治疗的适应证,重构 HER2 低表达患者的治疗格局。DESTINY-Breast05 研究对比了 DS-8201a 与 T-DM1 在经新辅助治疗后有残存病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者中的疗效与安全性,是首个 DS-8201a 涉足早期乳腺癌患者治疗领域的 III 期临床研究。DESTINY-Breast06 研究评估了 DS-8201a 联合化疗治疗内分泌治疗进展的 HR 阳性、HER2 低表达转移性乳腺癌的疗效和安全性。除了正在研究 HER2 表达患者之外,该研究还将探讨 DS-8201a 在 IHC>0 且<1+人群中的疗效和安全性,

表明 DS-8201a 有望成为乳腺癌内分泌治疗耐药患者后线治疗的新策略。DESTINY-Breast07 研究则是一项评估 DS-8201a 联合方案（分别是联合 durvalumab、帕妥珠单抗、紫杉醇和“durvalumab+紫杉醇”）在 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者中安全性和初步抗肿瘤活性的 I b / II 期临床试验，旨在探索 DS-8201a 的最佳联合拍档。DESTINY-Breast08 研究是一项多中心、开放标签、两部分（剂量探索和剂量扩展）研究，旨在评估 DS-8201a 联合方案（分别是卡培他滨、度伐利尤单抗联合紫杉醇、capivasertib、阿那曲唑或氟维司群）在 HER2 低表达、HR 阳性/HR 阴性转移性乳腺癌患者中的安全性、耐受性和药代动力学，表明 DS-8201a 将进军 HR 阳性乳腺癌内分泌治疗领域，并可能为三阴性乳腺癌带来新的治疗选择。

DS-8201a 作为新一代 ADC 药物，其治疗扩展到 HER2 低表达领域更具有开创性意义，颠覆了 HER2 表达的传统定义，并诞生了 HER2 低表达这一新的分类。DESTINY-Breast 系列研究展现了 DS-8201a 在乳腺癌治疗领域中的精心布局，特别是打破常规，挑战 HER2 低表达和 HR 阳性患者的治疗，并敢于探索联合方案。总之，DS-8201a 的研究结果尽显“神药”本色，DS-8201a 的上述系列研究结果或将彻底改变乳腺癌领域治疗格局。

#### 4 风险与机遇并存

乳腺癌已经成为全球高发的恶性肿瘤，因此是 ADC 药物最大的“战场”之一，而 HER2 阳性乳腺癌更是必争之地。除了已经在美国 FDA 获批的 T-DM1 和 DS-8201a，目前国内 ADC 药物的研发，仅以 HER2 为靶点涉足乳腺癌治疗领域的 ADC 药物就多达十余种（<http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>）。

其中，BAT8001 即注射用重组人源化抗 HER2 单克隆抗体-美登素偶联物，由重组人源化抗 HER2 单克隆抗体与自主研发的连接子（6-马来酰亚胺基己酸）以及细胞毒性药物（一种美坦辛衍生物）共价偶联而成，临床前研究表明，BAT8001 对 HER2 高表达的肿瘤增殖具有显著性抑制作用，其 I 期临床研究在 BAT8001 治疗 10 个月后的初步疗效评估显

示，1 例患者出现完全缓解（CR），部分缓解（PR）和病情稳定（SD）各 5 例（18.5%）。最终，3.6 mg/kg 剂量组达到了目标药物暴露，疗效和耐受性良好，被作为验证性临床试验的剂量<sup>[22]</sup>。随后，BAT8001 在研发中跳过 II 期临床，成为国内首个进入 III 期临床的国产 ADC 药物，该 III 期临床研究旨在比较 BAT8001 与拉帕替尼联合卡培他滨针对既往接受过曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的疗效和安全性，然而最近的结果却表明其主要疗效终点 PFS 相比对照组并未达到预设的优效目标，于 2021 年 2 月 8 日由百泰奥官宣试验终止<sup>[23]</sup>。

BAT8001 的研发失败虽然敲响了新药研发风险警钟，却也提示了 ADC 药物成功开发的关键因素包括选择合适的治疗靶点、连接子和化疗药物，尤其是合适的连接体。目前国内研发速度相对较快的其他 ADC 药物还包括 RC48、TAA013 以及 ARX788。RC48 是一种注射用重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 偶联剂，其在 HER2 阳性晚期乳腺癌的 I / I b 期临床研究结果表明，确认的 ORR 为 31.4%，临床获益率（CBR）为 38.6%，中位 PFS 为 5.8 个月；接受  $\geq 1.5$  mg/kg 治疗的 64 例患者 ORR 为 34.4%，中位 PFS 为 6.2 个月；其中 1.5、2.0 和 2.5 mg/kg 剂量组的 ORR 分别为 22.2%、42.9% 和 36.0%，中位 PFS 分别为 6.2 个月、6.0 个月和 6.3 个月。相比之下，2.0 mg/kg（q2w）剂量组具有更好的获益/风险比。因此，正在进行评估 RC48 2.0 mg/kg（q2w）与“卡培他滨+拉帕替尼”在 HER2 阳性转移性乳腺癌中疗效的 II 期研究。此外，研究者正在探索 2.0 mg/kg（q2w）对 HER2 低表达转移性乳腺癌的初步疗效，针对 HER2 低表达转移性乳腺癌的 III 期研究也在计划中<sup>[24]</sup>。

TAA013 是一种含有曲妥珠单抗和美坦辛衍生物（曲妥珠-MCC-DM1）的在研 ADC 药物，其 I 期临床研究<sup>[25]</sup>表明，截至 2020 年 11 月 3 日，0.6 mg/kg 剂量组 3 例患者均已病情进展，PFS 为 42~125 d；1.2 mg/kg 剂量组 3 例患者均已病情进展，PFS 为 83~184 d；2.4 mg/kg 剂量组 2 例患者病情进展，PFS 为 40~58 d，1 例患者 PR，PFS 为 178 d；4.8 mg/kg 剂量组首例患者 2 个周期治疗后 SD，余 2 例患者因新冠病毒疫情影响未能进行疗效评估，PFS 未知。而在推荐剂量 3.6 mg/kg 时，ORR 为 10%，DCR 达到 70%，中位 PFS 超过 5 个月，其中 1 例受试者治疗已经超

过 500 d,并且安全性良好,即在经历过如曲妥珠单抗、吡咯替尼、拉帕替尼等多种抗 HER2 靶向治疗的乳腺癌患者中,TAA013 仍具抗肿瘤活性。目前其 III 期确证性关键临床研究已经启动。

ARX788 是一种由两个细胞毒素(AS269)特异性连接到以曲妥珠单抗为基本骨架的 ADC 药物, I 期临床研究<sup>[26]</sup>表明在中位治疗线数为 5 的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中,1.1 mg/kg 至 1.5 mg/kg 剂量组均显示出良好的抗肿瘤活性,ORR 为 52.0%。在接受过酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗的患者中,ORR 为 48.5%,在 1.5 mg/kg(q3w)剂量组,ORR 高达 68.4%,中位 PFS 未达到预期。目前评估 ARX788 相比拉帕替尼和卡培他滨对 HER2 阳性晚期乳腺癌患者疗效和安全性的 II/III 期研究<sup>[27]</sup>,正在开展中。

从分子设计上,可以将这些药物大致分为三类:第一类是对 T-DM1 的直接模仿或非实质性的改良,如 BAT008、TAA013、SHR-A1811、FS-1502 等,T-DM1 的疗效就是这类药物的天花板,BAT008 III 期临床研究的失败也暗示了这类药物机制上的缺陷。第二类在 T-DM1 的基础上对抗体分子、连接子或细胞毒性药物进行了优化,如 RC48、DX126-262、DP303c 等,或许有望取得比 T-DM1 更好的效果,但由于这些分子偶联的细胞毒性药物基本都是微管抑制剂,且偶联技术并无明显进步,因此,从机制上来说,疗效想要超越 DS-8201a,挑战不容小觑。第三类则是在偶联技术上有所改进,比如 MRG002、ARX788 等,但是这些药物目前的临床后期结果尚不明朗,其确切疗效尚待更多证据验证。

## 5 小结与展望

就 HER2 阳性乳腺癌领域而言,多款 ADC 药物在 2020 年的临床研究中都有不俗表现,ADC 药物单药的疗效可见一斑。联合应用的临床研究也在不断推进中,或将再破时局。ADC 药物打破了常规抗 HER2 靶向依赖 HER2 表达或基因扩增,在 HER2 低表达靶向治疗领域的成功使获益人群可能扩大至全部乳腺癌患者的 50%,更多乳腺癌患者能够获益。值得注意的是,ADC 药物在 HER2 低表达领域的突破同样也使一部分难治性三阴性乳腺癌得到更多的靶向治疗机会。不同 ADC 药物的不良反应各有

不同,毒性反应的发生率、药物剂量调整和中断处理以及患者对治疗的耐受性和依从性均可能影响 ADC 药物的疗效,相关数据的补充将为进一步结构性优化 ADC 药物提供基础。综上,ADC 药物巨大的临床治疗潜力给 HER2 阳性乳腺癌患者带来了新希望,未来可期。

## 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.
- [2] Makawita S,Meric-Bernstam F. Antibody-drug conjugates: patient and treatment selection[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*,2020,40:1-10.
- [3] Leung D,Wurst JM,Liu T,et al. Antibody conjugates recent advances and future innovations[J]. *Antibodies(Basel)*, 2020,9(1):2.
- [4] Tsuchikama K,An ZQ. Antibody-drug conjugates:recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*,2018,9(1):33-46.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Hunter FW,Barker HR,Lipert B,et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer[J]. *Br J Cancer*,2020,122(5):603-612.
- [8] Martínez MT,Pérez-Fidalgo JA,Martín-Martorell P,et al. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: a review of the literature [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2016,97:96-106.
- [9] Diéras V,Miles D,Verma S,et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised,open-label,phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*,2017,18(6):732-742.
- [10] 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.

- [11] Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results from MARIANNE[J]. *Cancer*, 2019, 125(22): 3974–3984.
- [12] Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2206–2216.
- [13] Harbeck N, Im SA, Barrios CH, et al. Primary analysis of KAITLIN: a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 500.
- [14] vonMinckwitz 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.
- [15] Ocaña A, Amir E, Pandiella A. Dual targeting of HER2-positive breast cancer with trastuzumab emtansine and pertuzumab: understanding clinical trial results[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(61): 31915–31919.
- [16] Xu ZY, Guo DD, Jiang ZL, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (Vic)-trastuzumab duocarmazine (SYD985)[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682.
- [17] Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, et al. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1682–1689.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. PD3-06. Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (TDXd) in HER2 positive metastatic breast cancer [EB/OL]. (2020-12-09)[2020-12-15]. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/797>.
- [21] Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase I b study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887–1896.
- [22] Wang SS, Xu F, Hong RX, et al. 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): Abstract CT053.
- [23] Bio-Thera Solutions, Ltd. The notice of termination of BAT8001 trial [EB/OL]. [2021-02-09]. <https://www.biothera.com/uploads/soft/210209/3-21020Z94413.pdf>.
- [24] Xu BH, Wang JY, Fang JM, 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.
- [25] Liu JM, Yin YM, Wu H, et al. Abstract PS10-51: TAA013 a trastuzumab antibody drug conjugate phase I dose escalation study in recurrent HER2 positive breast cancer [EB/OL]. [2021-02-21]. [https://www.researchgate.net/publication/349322361\\_Abtract\\_PS10-51\\_TAA013\\_a\\_trastuzumab\\_antibody\\_drug\\_conjugate\\_phase\\_I\\_dose\\_escalation\\_study\\_in\\_recurrent\\_her2\\_positive\\_breast\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/349322361_Abtract_PS10-51_TAA013_a_trastuzumab_antibody_drug_conjugate_phase_I_dose_escalation_study_in_recurrent_her2_positive_breast_cancer).
- [26] Hu X, Zhang J, Ji D, 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): 1–18.
- [27] Hu XC, Zhang J, Wang LP, et al. Abstract PS10-57: A randomized, multicenter, open-label phase II/III study of ARX788 vs lapatinib and capecitabine in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (ZMC-ARX788-21) [EB/OL]. [2021-02-21]. [https://www.researchgate.net/publication/349323844\\_Abtract\\_PS10-57\\_A\\_randomized\\_multicenter\\_open-label\\_phase\\_III\\_study\\_of\\_ARX788\\_vs\\_Lapatinib\\_and\\_Capecitabine\\_in\\_patients\\_with\\_HER2-positive\\_locally\\_advanced\\_or\\_metastatic\\_breast\\_cancer\\_ZMC-ARX788-21](https://www.researchgate.net/publication/349323844_Abtract_PS10-57_A_randomized_multicenter_open-label_phase_III_study_of_ARX788_vs_Lapatinib_and_Capecitabine_in_patients_with_HER2-positive_locally_advanced_or_metastatic_breast_cancer_ZMC-ARX788-21).