· 生命科学与新药探索 ·

靶向 TROP-2 抗体药物偶联物戈沙妥珠单抗在转移性三阴性乳腺癌治疗中的应用进展

陈复喜，马秋晟*

（天津市北辰医院普外科，天津 300400）

[摘要] 作为靶向滋养层细胞表面抗原 2（trophoblast cell-surface antigen 2，TROP-2）的抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC），戈沙妥珠单抗由靶向抗体、可水解连接子（carbonate linker，CL2A）和高效拓扑异构酶I抑制剂 7-乙基-10-羟基喜树碱（7-ethyl-10-hydroxycamptothecin，SN-38）组成。近年来，随着临床诊疗技术的持续发展，戈沙妥珠单抗在转移性三阴性乳腺癌（metastatic triple-negative breast cancer，mTNBC）的治疗方面取得了较大进展。III 期 ASCENT 研究确立了戈沙妥珠单抗的后线治疗地位，ASCENT-03 研究进一步证实了其一线治疗价值，多项全球真实世界研究亦验证了该药在复杂临床场景下应用的有效性与安全性，标志着 ADC 药物治疗模式已从传统实验室研究转向临床实践优化阶段。基于最新临床研究与真实世界数据，重点阐述戈沙妥珠单抗对 mTNBC 现有治疗瓶颈的突破及其对治疗格局的拓宽，同时，系统分析现阶段该药物在生物标志物检测、耐药机制及药物经济学等方面面临的核心挑战。

[关键词] 戈沙妥珠单抗；抗体药物偶联物；转移性三阴性乳腺癌；滋养层细胞表面抗原 2

[中图分类号] R979.1；R737.9　　**[文献标志码]** A　　**[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0730-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202511260943

Advances in the Application of Sacituzumab Govitecan, a TROP-2-Targeted Antibody-Drug Conjugate, in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

CHEN Fuxi, MA Qiusheng

(Department of General Surgery, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China)

[Abstract] As an antibody-drug conjugate (ADC) targeting trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2), sacituzumab govitecan consists of a targeting antibody, a hydrolyzable carbonate linker (CL2A), and the potent topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). In recent years, with the continuous development of clinical diagnosis and treatment technologies, considerable progress has been made in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) with sacituzumab govitecan. The phase III ASCENT trial has established its role in later-line treatment, and the ASCENT-03 trial has confirmed its first-line therapeutic value. In addition, multiple real-world studies worldwide have verified the efficacy and safety of sacituzumab govitecan in complex clinical settings, indicating that the ADC treatment paradigm has shifted from traditional laboratory-based research to clinical practice optimization. Based on the latest clinical research and real-world data, this review focuses on how sacituzumab govitecan overcomes the existing therapeutic limitations of mTNBC and expands its treatment landscape. It also systematically analyzes the core challenges currently facing this drug, including biomarker testing, resistance mechanisms, and pharmacoeconomics.

[Key words] sacituzumab govitecan; antibody-drug conjugate; metastatic triple-negative breast cancer; trophoblast cell-surface antigen 2

转移性三阴性乳腺癌（metastatic triple-negative breast cancer，mTNBC）作为乳腺癌中极具侵袭性的亚型，由于缺乏有效治疗靶点，通常预后较差[1-3]。传统化疗干预对早期/非转移性三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）患者有效[4-6]，对 mTNBC 患者效果有限，多数患者伴随显著毒副反应[7]。近年来，抗体药物偶联物（antibody-drug conjugates，ADCs）的迅速发展为 mTNBC 治疗带来了新方向[8]。ADC 通过将细胞毒性药物与靶向抗体偶联，实现了精准靶向杀伤肿瘤细胞，有望突破传统化疗的疗效瓶颈[9]。在众多 ADCs 中，戈沙妥珠单抗作为首个靶向滋养层细胞表面抗原 2（trophoblast cell-surface antigen 2，TROP-2）的 ADC 展现出显著临床价值。戈沙妥珠单抗结构设计独特，通过可水解碳酸酯连接子（carbonate linker，CL2A）将靶向抗体与拓扑异构酶I抑制剂 7-乙基-10-羟基喜树碱（7-ethyl-10-hydroxycamptothecin，SN-38）偶联而成，药物抗体比（drug-to-antibody ratio，DAR）约为 7.6∶1[10]，不仅能在血液循环中保持稳定，还能在肿瘤细胞内特异性释放有效载荷，并通过“旁观者效应”杀伤邻近的 TROP-2 阴性细

接受日期： 2026-07-01

***通信作者：** 马秋晟，副主任医师

研究方向： 甲状腺、乳腺外科疾病

E-mail： mayongkun178@163.com

胞，从而克服肿瘤异质性[11]。自2020年戈沙妥珠单抗被批准用于mTNBC后线治疗以来，已有多项临床研究证实了该药物的疗效与安全性[12-15]，本文基于现有临床研究与真实世界证据，系统阐述戈沙妥珠单抗在mTNBC中的临床应用现状，并展望其发展前景，以期为其相关临床诊疗提供参考。

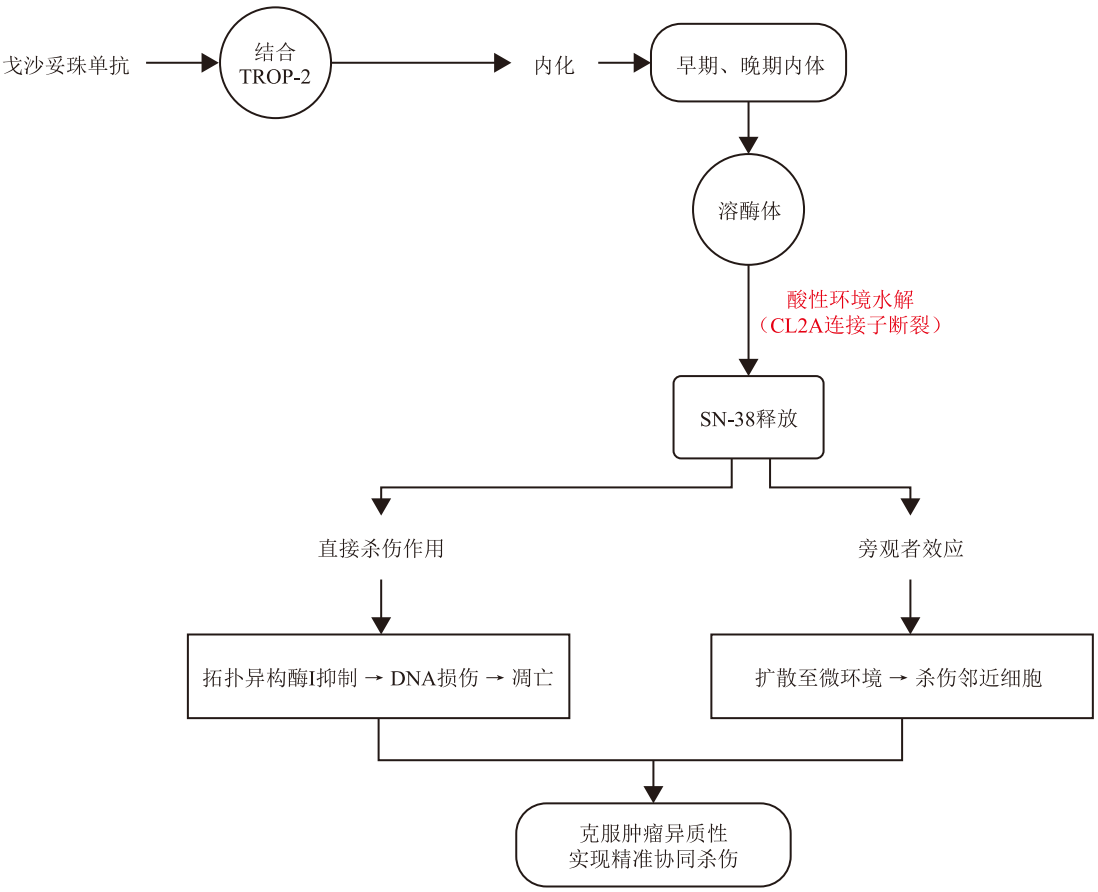
1 戈沙妥珠单抗的药理学与作用机制

1.1 戈沙妥珠单抗作用靶点

戈沙妥珠单抗以TROP-2为作用靶点，TROP-2是一种在多种上皮源性肿瘤中高表达的跨膜糖蛋白。研究显示，TROP-2在mTNBC中呈普遍高表达状态，这一现象使其成为临床重点关注的治疗靶点[16]。van Bockstal等[17]通过免疫组化法发现，在接受过新辅助化疗的乳腺癌样本中，TROP-2表达未出现显著下调，在细胞膜上可维持稳定表达，提示其在经一线系统治疗失败患者中仍可成为干预靶点。值得注意的是，尽管戈沙妥珠单抗的临床有效性得到验证，但现阶段不同检测抗体和结果判读标准仍存在一定差异，这种检测标准上的不一致可能成为未来精准治疗和患者筛选的制约因素。

1.2 戈沙妥珠单抗作用机制

戈沙妥珠单抗的作用机制涉及多重生物物理与药理过程（见图1），其抗体模块为人源化单克隆抗体，能够以高亲和力结合肿瘤细胞表面过表达的TROP-2跨膜糖蛋白，进而诱导受体介导的内吞作用，使药物-受体复合物经内体途径转运至溶酶体。



TROP-2：滋养层细胞表面抗原2；CL2A：碳酸酯连接子；SN-38：7-乙基-10-羟基喜树碱

图1 戈沙妥珠单抗作用机制示意图

戈沙妥珠单抗的连接子模块为pH敏感型CL2A，可在溶酶体酸性微环境（pH 4.5～5.0）中发生特异性水解，这一设计避免了在早期内体（pH 6.0～6.5）中过早释放造成的脱靶毒性，从而在时空特异性释放中最大限度降低系统毒性。戈沙妥珠单抗毒素模块为高效拓扑异构酶I抑制剂SN-38。在靶细胞内，SN-38通过稳定拓扑异构酶I-DNA切割复合物，造成DNA单链损伤蓄积，从而诱导肿瘤细胞发生凋亡。同时，SN-38具有适度亲脂性，可经被动扩散穿过细胞膜；当其在靶细胞内高浓度释放

后能有效扩散至邻近肿瘤细胞并产生“旁观者效应”。研究进一步发现，戈沙妥珠单抗诱导的免疫原性细胞死亡会释放损伤相关分子模式，激活肿瘤微环境中的免疫应答，这可能放大并延长“旁观者效应”，形成局部免疫与化疗的协同抗肿瘤作用[18]。这种效应在组织学异质性显著的mTNBC中尤为重要，可有效克服抗原表达异质性引发的治疗耐药。

从系统层面来看，戈沙妥珠单抗的DAR7.6∶1在保证足够载荷的同时，维持了良好的药代动力学特性。药物的内化效率不仅取决于TROP-2表达水平，还与网格蛋白介导的内吞通路的活性密切相关。部分耐药可能与网格蛋白轻链或发动蛋白的功能失调导致的内吞体形成障碍有关。同时，戈沙妥珠单抗的人源化抗体Fc段可通过新生儿Fc受体（neonatal Fc receptor，FcRn）介导的再循环途径维持基础血清半衰期，并降低非特异性免疫激活的风险。

2 关键临床研究

2.1 后线治疗基石

III期ASCENT研究作为全球性、随机、开放标签试验，旨在评估戈沙妥珠单抗对比医生选择的单药化疗，在经治mTNBC患者中的疗效与安全性。该研究纳入标准为既往接受过≥二线系统治疗（其中至少一线治疗针对转移性疾病）的mTNBC患者，同时，进一步排除了有症状的脑转移及既往接受过拓扑异构酶I抑制剂治疗患者，最终共入组529例患者（戈沙妥珠单抗组267例，化疗组262例）。该研究结果显示，对比化疗组，戈沙妥珠单抗组的中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）显著改善[4.8个月 *vs* 1.7个月；风险比（hazard ratio，HR）为0.41，95%置信区间（confidence interval，CI）：0.33～0.52，$P<0.001$]，具临床意义；中位总生存期（overall survival，OS）显著延长（11.8个月 *vs* 6.9个月；HR = 0.51，95% CI：0.42～0.63）[19]。该研究结果重新定义了经多线治疗失败后mTNBC患者的预后预期，证明靶向TROP-2的精准治疗可为该类患者带来实质性生存获益。基于该研究结果，戈沙妥珠单抗已被美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局等多个国家和地区的药品监管机构批准用于mTNBC的后线治疗。

2.2 一线治疗突破

一线治疗中，III期ASCENT-03研究纳入既往未接受过系统性治疗、不适用程序性死亡受体1/程序性死亡配体1（programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1，PD-1/PD-L1）抑制剂的局部晚期不可切除或mTNBC患者。该研究结果显示，戈沙妥珠单抗组与化疗组在客观缓解率（objective response rate，ORR）上无统计学差异（$P>0.05$），但戈沙妥珠单抗组的中位缓解持续时间显著更长（12.2个月 *vs* 7.2个月），且肿瘤缓解深度更佳，组间差异具有统计学意义（$P<0.05$）[20]。提示，戈沙妥珠单抗可诱导更深、更持久的肿瘤缓解，这对于延缓疾病进展和改善长期结局至关重要，可作为该类人群高效、可靠的一线替代治疗方案。ASCENT-03研究的阳性结果填补了mTNBC一线非免疫适用人群的治疗空白，进一步完善了mTNBC的一线治疗分层体系。

2.3 新型TROP-2抗体药物偶联物探索

作为新一代ADC药物，芦康沙妥珠单抗（sacituzumab tirumotecan，sac-TMT）在戈沙妥珠单抗的临床价值得到验证后，也开始受到临床领域的关注。sac-TMT作为一种新型TROP-2类ADC，采用专有K-thiol定点偶联技术，通过双功能pH敏感连接子将抗体与贝洛替康衍生物类拓扑异构酶I抑制剂偶联。II期临床研究显示，sac-TMT在晚期多线治疗人群中客观缓解率（ORR）达到42.4%，且在激素受体阳性/人表皮生长因子受体2阴性（hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative，$HR^+/HER2^-$）乳腺癌及TNBC中均表现出良好的抗肿瘤活性[21]。III期OptiTROP-Breast01研究证实，与化疗相比，sac-TMT可显著延长患者PFS（中位PFS：6.7个月 *vs* 2.5个月），且安全性可控[22]。这一结果印证了该靶点治疗的可行性与应用前景，表明通过优化连接子化学结构、更换载荷等方式，有望进一步提升治疗指数、改善药代动力学特性，且该策略的开发风险相对较低。

2.4 标准治疗方案与剂量调整

戈沙妥珠单抗的临床应用需遵循标准化给药方案与剂量调整原则，以确保在治疗效益最大化的同时可控制毒性风险。戈沙妥珠单抗目前获批的治疗方案为：在21 d治疗周期的第1天和第8天以10 $mg\cdot kg^{-1}$的剂量静脉给药。该标准方案已在III期ASCENT试验中得到验证，结果显示，与标准化疗相比，戈沙妥珠单抗可显著改善患者PFS、OS[23]。从剂量调整来看，对115例患者采用戈沙妥珠单抗治疗的研究结果显示，mTNBC患者中位既往治疗线数为二线，中位相对剂量强度为92%（范围：33%～100%）；因不良事件导致的剂量调整和治疗中止率分别为51.3%和13.2%，提示临床需在获益风险评估基础上进行个体化剂量决策[24]。有研究发

现，戈沙妥珠单抗治疗期间因不良反应发生进行剂量调整较为常见，提示临床需要根据患者的实际耐受情况灵活调整方案[25-26]。目前已有成熟的戈沙妥珠单抗剂量调整标准：出现 3 级非血液学毒性或 4 级血液学毒性时需暂停给药，待不良反应恢复至 ≤ 1 级或基线水平后，降低 1 个剂量级别给药；首次下调至 7.5 mg·kg^{-1}，再次下调至 5 mg·kg^{-1}，若 2 次减量后仍无法耐受，则永久停药。对于中性粒细胞减少相关不良反应，4 级中性粒细胞减少或发热性中性粒细胞减少均遵循上述剂量下调原则进行管理。

3 真实世界研究

3.1 全球真实世界研究的疗效验证与临床异质性

临床研究通常具有较为严格的纳入与排除标准，其结果可能无法完全反映真实世界中患者治疗情况，因此，真实世界研究对于验证药物在广泛人群中的疗效与安全性具有重要意义。目前多项来自不同国家和地区的真实世界研究已评估了戈沙妥珠单抗在 mTNBC 患者中的应用表现，其结果与临床研究高度一致，进一步证实了戈沙妥珠单抗的临床价值（见表 1）。

相对而言，真实世界患者通常年龄更大、合并症更多、体能状态评分更差、既往治疗线数更复杂，而具有此类特征的患者在随机对照试验中常被排除。从表 1 研究数据来看，戈沙妥珠单抗在复杂临床情境下仍显示出一定的疗效、安全性，但不同环境特征下患者的中位 PFS 和 OS 存在一定差异，且剂量调整率亦有一定波动，提示戈沙妥珠单抗在真实世界中的疗效与耐受性具有异质性。这种异质性可能源于患者基线特征（如年龄、体能状态、肝肾功能、既往治疗线数及强度）不同、支持治疗的差异及临床实践中对不良事件处理与剂量调整策略的把握尺度不同。提示，临床实践中应注重治疗方案的个体化优化，而非机械照搬标准方案。未来，还需进一步建立基于真实世界数据的预测模型，以识别更易从治疗中获益的人群，同时明确需要强化支持治疗或调整个体化起始剂量的患者，从而最大化治疗效益，最小化治疗中断风险[27]。

表 1 戈沙妥珠单抗治疗 mTNBC 的真实世界研究数据汇总

研究类型（国家）	人群	*n*	中位 PFS/月	中位 OS/月	ORR/%	主要安全性指标	剂量调整率
多中心回顾性研究（美国）[24]	经治 mTNBC	115	4.8（3.6，5.9）	9.6（7.8，12.9）	27.8	≥ 3 级不良事件发生率：50.9%	减量：51.3%；因不良事件停药：13.2%
回顾性队列研究（波兰）[25]	经治 mTNBC	79	4.4	10.3	35	≥ 2 级不良事件：57.1%	减量：25%；治疗延迟：67%
回顾性观察性研究（西班牙）[23]	经治 mTNBC	33	4.0（1.94，5.98）	11.0（4.80，17.12）	-	最常见不良事件：乏力、中性粒细胞减少、胃肠道毒性	未直接报告

mTNBC：转移性三阴性乳腺癌；PFS：无进展生存期；OS：总生存期；ORR：客观缓解率

3.2 戈沙妥珠单抗在 mTNBC 特殊人群中应用

3.2.1 *脑转移患者* 脑转移是 mTNBC 常见疾病进展事件，其发生率约为 29%[28]。脑转移也是 mTNBC 患者预后不良的危险因素。由于传统化疗药物难以有效穿透血脑屏障，其在此类患者中疗效有限。戈沙妥珠单抗作为 ADC，其相对分子质量较大，研究显示该药物在稳定型脑转移患者中展现出较好治疗活性，还可与局部放疗（包括立体定向放射外科治疗）安全联合，实现脑转移局部控制[29]。提示，对于 mTNBC 脑转移患者临床治疗，戈沙妥珠单抗联合放疗可作为一种有效的治疗选择，尤其对于既往接受过多线治疗的患者，具有重要的临床意义。虽然戈沙妥珠单抗相对分子质量较大，难以穿透完整的血脑屏障，但其针对脑转移的临床获益或不完全依赖于传统意义上的血脑屏障“穿透”效应。戈沙妥珠单抗的潜在作用机制可能涉及该药物对脑外活性病灶的有效控制，从而间接改善全身性肿瘤负荷与患者预后。此外，戈沙妥珠单抗在血脑屏障因肿瘤或放疗存在局部破坏或通透性增加的微环境中能够实现有限渗透。尽管目前专门针对脑转移的前瞻性单臂研究数据有限，但其打破了“大分子药物对脑转移无效”的简单化观念，为 mTNBC 脑转移系统治疗提供了新思路。

3.2.2 *超重及肥胖患者* 肥胖是乳腺癌的重要危险因素之一，肥胖患者在 mTNBC 人群中占比较高。III 期 ASCENT 研究数据显示，与化疗相比，戈沙妥珠单抗在正常体重、超重及肥胖患者中均能带来显著且一致的 PFS 与 OS 获益，尽管超重与肥胖患者出现 ≥ 3 级不良事件及剂量干预风险相对更高，但各亚组治疗耐受性与停药率一致，表明基于体重的给药策略能够平衡不同体重指数人群的疗效与安全性[20]。该结果提示，戈沙妥珠单抗的整体疗效可能

不受体重指数的分层干扰。然而，肥胖相关的代谢改变、慢性炎症状态及血管分布差异是否会影响戈沙妥珠单抗的肿瘤递送效率与旁观者效应还需要进一步证实。未来研究可结合群体药代动力学模型与影像组学技术开展研究，评估体成分对药物分布容积及肿瘤内药物浓度的影响，为特殊体重人群的个体化给药提供精细化参考依据。

4 安全性谱系与管理策略的优化

既往研究显示，戈沙妥珠单抗的安全性特征已明确，不良事件谱已阐明，其特征性不良事件主要与其作用机制相关[30]；其临床毒性管理理念已从被动对症处理转向基于药理机制的主动干预。

4.1 不良事件谱系及其机制基础

戈沙妥珠单抗的不良事件谱相对集中，以血液学毒性（尤其是中性粒细胞减少）和胃肠道毒性（如腹泻、恶心）为主[31]。该不良事件谱系直接关联其有效载荷 SN-38 的药理特性。

作为拓扑异构酶 I 抑制剂，SN-38 对增殖活跃的骨髓造血干细胞具有显著细胞毒性，是导致剂量限制性中性粒细胞减少的核心机制。中性粒细胞减少与体内药物暴露水平密切相关。腹泻的核心发生机制为：SN-38 在肝脏经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1（uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1，UGT1A1）代谢生成无活性的 SN-38G 并随胆汁排入肠道，肠道菌群分泌的 β-葡萄糖醛酸酶可将 SN-38G 重新转化为活性 SN-38，进而造成肠黏膜上皮细胞损伤，肠道菌群紊乱可进一步加重腹泻。部分患者出现的恶心则可能与药物中枢及外周作用相关[32]。了解毒性发生及其机制基础，对临床精细化管理具有重要指导意义。毒性管理并非单纯减毒，而是对治疗窗的主动优化，在将毒性控制在可管理范围内的同时，暴露足够药物以维持疗效。

4.2 主动管理方案

目前临床对戈沙妥珠单抗引发的不良事件管理已从被动处理转向积极预防。这一转变既体现了临床支持手段的进步，也反映了临床对 ADC 类药物作用特性认知的深化。戈沙妥珠单抗的毒性管理不应仅视作不良反应处置，更应作为保障其核心临床疗效得以充分实现的关键支撑体系。

中性粒细胞减少是戈沙妥珠单抗最常见的 3 级及以上不良事件，也是导致治疗延迟、剂量下调甚至治疗中断的主要原因之一。粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）是预防中性粒细胞减少的常用药物，临床应用分为一级预防和二级预防 2 种策略。Pieniążek 等[33]研究证实了 G-CSF 在戈沙妥珠单抗治疗中的重要作用。对于存在中性粒细胞减少风险的患者，应考虑开展初级 G-CSF 预防。对于腹泻，预防性使用洛哌丁胺已被证实能有效降低其发生率和严重程度[34]。这种管理不仅可提升患者耐受性，还可维护其治疗依从性、持续性，避免因不耐受导致的不必要治疗中断或减量。

整体来看，随着证据积累，戈沙妥珠单抗的毒性管理已形成基于共识的规范化框架。该框架涵盖治疗前风险评估、治疗中监测、剂量调整原则及特定不良事件的处理流程，为临床医生提供了系统性指导[35]。

5 治疗挑战与优化策略

戈沙妥珠单抗的临床应用已取得显著成效，但患者间的疗效异质性及耐药性的出现仍是当前面临的核心挑战。

5.1 疗效预测与生物标志物

目前，多种生物标志物正用于预测戈沙妥珠单抗疗效。TROP-2 蛋白表达水平是临床首选标志物，不同检测手段与结果判读标准存在差异，使其疗效预测效能受限。有研究基于液体活检技术，通过循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）基因组分子分型对接受戈沙妥珠单抗治疗的患者进行分型，结果发现低肿瘤负荷亚型与更长的治疗至后续治疗间隔时间及总生存期相关，而增殖型、基底样亚型患者则预后较差[35]，为无创性疗效预测提供了新方向。此外，基线炎症指数与常规血液指标也具有预后价值，其中，中性粒细胞-淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）的升高与更差的 OS 显著相关，而较低的基线血红蛋白水平则是 PFS 缩短的独立预测因素[36]。在影像学方面，基于 ^{18}F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像/计算机断层扫描（^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography，^{18}F-FDG PET/CT）评估的高代谢肿瘤体积与广泛肿瘤播散也预示较差的 PFS 与 OS。

5.2 耐药机制与临床启示

戈沙妥珠单抗的耐药形成是一个多因素、动态演进的生物学过程。在靶点层面，长期药物暴露可诱导 TROP-2 的表观遗传沉默或蛋白质降解途径激活，导致细胞膜抗原表达水平降低。进一步的机制研究显示，在内化与转运层面，网格蛋白依赖的内吞通路关键适配蛋白的表达下调及溶酶体酸化相关质子泵的功能障碍，可共同降低 ADC-抗原复合物的细胞内递送效率[37−38]。

上述耐药机制主要围绕戈沙妥珠单抗单药治疗。随着临床实践中多种 ADC 药物的序贯使用，交叉耐药问题逐渐成为新的挑战。ADC 序贯治疗中交叉耐药现象揭示了更深层的生物学机制。研究表明，接受戈沙妥珠单抗治疗后进展的患者对后续德曲妥珠单抗的治疗反应显著降低[39]。该交叉耐药现象不能简单归因于 HER2 与 TROP-2 的共下调，更可能与共享的内吞机制饱和、溶酶体功能普遍性损伤、肿瘤细胞对拓扑异构酶抑制剂类载荷的广泛耐受有关。这一发现对临床制定 ADC 药物的序贯治疗策略提出了严峻挑战，提醒临床需基于肿瘤分子谱系与既往 ADC 暴露史制定个体化管理策略，以应对并规避交叉耐药。

5.3 药物经济学与可及性

从现有研究来看，虽然戈沙妥珠单抗具有显著临床效益，但其高昂成本也对全球医疗体系带来了一定经济性挑战[40]。药物经济学评价显示，在中国戈沙妥珠单抗相较于化疗的增量成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为 323 603.84 美元/质量调整生命年（qUALITY-aDJUSTED lIFE year，QALY），远高于中国 3 倍人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）的意愿支付阈值（约 40 334 美元/QALY）[41]。在西班牙，戈沙妥珠单抗相较于医生选择化疗的 ICER 为 151 716 欧元/QALY，远超该国通常采用的支付意愿阈值（20 000 ~ 30 000 欧元/QALY）[42]。从上述研究可见，戈沙妥珠单抗面临的经济挑战本质是创新药物价值体现与现有医疗支付体系之间的冲突。若要突破这一瓶颈，还需超越传统成本效果分析框架。未来，基于价值的协议、针对优势亚群的精准医保政策以及优化整体治疗路径，可能是让更多患者受益于这一突破性疗法的可行路径。

6 结语与展望

戈沙妥珠单抗通过精准靶向 TROP-2 与旁观者效应，已重塑了 mTNBC 的临床治疗格局；从后线注册临床到向一线推进的系列研究，叠加全球真实世界研究证据，均充分证实了该药物的疗效与安全性。然而，戈沙妥珠单抗广泛临床应用仍面临疗效预测生物标志物匮乏、耐药机制复杂、药物经济学压力突出等核心问题。未来，临床诊疗应推动治疗模式从“标准化药物应用”向“精准化整合管理”系统性升级：着力构建动态、多维的疗效预测体系，基于耐药演化规律制定 ADC 药物的理性联合与序贯策略，明确不同药物的最佳治疗顺序，在延长疾病控制时间的基础上，最大化患者的总生存获益。

[参考文献]

[1] Khan S, Jandrajupalli S B, Bushara N Z A, *et al*. Targeting refractory triple-negative breast cancer with sacituzumab govitecan: a new era in precision medicine[J]. *Cells*, 2024, 13 (24): 2126.

[2] Sathe A G, Diderichsen P M, Fauchet F, *et al*. Exposure-response analyses of sacituzumab govitecan efficacy and safety in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 117(2): 570−578.

[3] Khadela A, Morakhia K R, Shah N H, *et al*. Sacituzumab govitecan in HER2-negative breast cancer: redefining treatment paradigms[J]. *J Drug Target*, 2025, 33(10): 1743−1756.

[4] Schettini F, Nucera S, Pascual T, *et al*. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in pretreated HER2-low metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 132: 102865.

[5] Huang W, Zhang Y, Xiao X, *et al*. ImmunoPET imaging of Trop2 expression in triple-negative breast cancer using [^{64}Cu] Cu-NOTA-Trodelvy-F(ab')$_2$[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(9): 3223−3237.

[6] Sathe A G, Jones A K, Diderichsen P M, *et al*. Sacituzumab govitecan population pharmacokinetics: updated analyses using HR$^+$/HER2$^-$ metastatic breast cancer data from the phase 3 TROPiCS-02 trial[J]. *Clin Transl Sci*, 2025, 18(7): e70291.

[7] García-Saenz J Á, Rodríguez-Lescure Á, Cruz J, *et al*. Second-line treatment options for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a review of the clinical evidence[J]. *Target Oncol*, 2025, 20(2): 191−213.

[8] Sun L, Jia X, Wang K, *et al*. Unveiling the future of breast cancer therapy: cutting-edge antibody-drug conjugate strategies and clinical outcomes[J]. *Breast*, 2024, 78: 103830.

[9] Randall M, Akers R, Rao R. A review of current and future antibody drug conjugates in breast cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(12): 1506−1516.

[10] Kubiatowski T, Kalinka E. Antibody-drug conjugates in the treatment of advanced triple-negative breast cancer[J]. *Prz Menopauzalny*, 2025, 24(3): 206−210.

[11] Larose É A, Hua X, Yu S, *et al*. Antibody-drug conjugates in breast cancer treatment: resistance mechanisms and the role of therapeutic sequencing[J]. *Cancer Drug Resist*, 2025, 8: 11.

[12] Gadaleta-Caldarola G, Lanotte L, Santoro A N, *et al*. Predictive factors of antibody-drug conjugate treatment in metastatic breast cancer: a narrative review[J]. *Cancers*, 2024, 16(23): 4082.

[13] Valachis A, Karihtala P, Geisler J, *et al*. Metastatic triple-negative breast cancer-current treatment strategies in the Nordics: a modified Delphi study[J]. *Acta Oncol*, 2025, 64: 349−357.

[14] Seban R D, Champion L, de Moura A, *et al*. Pre-treatment [^{18}F] FDG PET/CT biomarkers for the prediction of antibody-drug conjugates efficacy in metastatic breast cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(2): 708−718.

[15] Fitzsimmons K C, Fajardo M A, Noor Z. Exceptional response to TROP2 inhibition with sacituzumab govitecan in a patient

with small cell carcinoma of the breast: a case report[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359251322003.

[16] Cursano G, Concardi A, Ivanova M, *et al*. Inter-assay variability of TROP2 immunohistochemistry in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Diagn Ther*, 2025, 29(6): 849−857.

[17] van Bockstal M R, Depelsemaeker M C, Daoud L, *et al*. Evaluation of trophoblast cell surface antigen-2 (TROP2) protein expression in chemotherapy-resistant and metastatic breast carcinomas[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 264: 155724.

[18] Xie B, Chen C, Cai H, *et al*. Application and progress of antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Ther*, 2025, 13(4): 919−937.

[19] Bardia A, Rugo H S, Tolaney S M, *et al*. Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1738−1744.

[20] Cortés J, Punie K, Barrios C, *et al*. Sacituzumab govitecan in untreated, advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(19): 1912−1925.

[21] Ouyang Q, Rodon J, Liang Y, *et al*. Results of a phase 1/2 study of sacituzumab tirumotecan in patients with unresectable locally advanced or metastatic solid tumors refractory to standard therapies[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 61.

[22] Yin Y, Fan Y, Ouyang Q, *et al*. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(6): 1969−1975.

[23] Pieniążek M, Kubeczko M, Las-Jankowska M, *et al*. Sacituzumab Govitecan initial dose reduction in Polish patients with metastatic triple-negative breast cancer: impact on efficacy and safety[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2025, 95(1): 97.

[24] Alaklabi S, Roy A M, Zagami P, *et al*. Real-world clinical outcomes with sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *JCO Oncol Pract*, 2025, 21(5): 620−628.

[25] Püsküllüoğlu M, Pieniążek M, Las-Jankowska M, *et al*. Sacituzumab govitecan for second and subsequent line palliative treatment of patients with triple-negative breast cancer: a Polish real-world multicenter cohort study[J]. *Oncol Ther*, 2024, 12(4): 787−801.

[26] Tunbekici S, Sahin G, Ön S, *et al*. Real-world effectiveness and safety of sacituzumab govitecan in patients with metastatic or unresectable locally advanced triple-negative breast cancer: a multicenter study by the Turkish oncology group[J]. *Int J Cancer*, 2026, 158(7): 1881−1890.

[27] Lago-Ballester F, Martínez-Orea A, Laorden-Carrasco A, *et al*. Effectiveness and safety of sacituzumab govitecan in real-world clinical practice in patients with metastatic triple-negative and HR^+/HER2-negative breast cancer[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(9): 2059.

[28] Jin J, Gao Y, Zhang J, *et al*. Incidence, pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 446.

[29] Khatri V M, Mestres-Villanueva M A, Daniel S, *et al*. Sacituzumab govitecan and stereotactic radiosurgery in the management of HER2 negative breast cancer brain metastases: a multi-institutional report[J]. *J Neuro-Oncol*, 2025, 175(3): 1435−1441.

[30] Muğlu, Helvacı K, Köylü B, *et al*. The clinical outcomes and safety of sacituzumab govitecan in heavily pretreated metastatic triple-negative and HR^+/$HER2^-$ breast cancer: a multicenter observational study from Turkey[J]. *Cancers*, 2025, 17(9): 1592.

[31] Dacoregio M I, Michelon I, Ernesto do Rego Castro C, *et al*. Safety profile of sacituzumab govitecan in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast*, 2025, 79: 103853.

[32] Tolaney S M, Sonpavde G P, Tarantino P, *et al*. Clinical perspective on management of key adverse events with sacituzumab govitecan[J]. *Oncologist*, 2025, 30(11): oyaf311.

[33] Pieniążek M, Polakiewicz-Gilowska A, Kubeczko M, *et al*. Strategies for premedication and G-CSF application in sacituzumab govitecan treatment of patients with triple-negative breast cancer: multicenter insights[J]. *Support Care Cancer*, 2025, 33(10): 889.

[34] Pérez-García J M, Gion M, Ruiz-Borrego M, *et al*. Prevention of sacituzumab govitecan-related neutropenia and diarrhea in patients with HER2-negative advanced breast cancer (PRIMED): an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2025, 85: 103309.

[35] Valsecchi A A, Pisegna S, Antonuzzo A, *et al*. Delphi consensus on the management of adverse events in patients with metastatic triple-negative breast cancer treated with sacituzumab govitecan[J]. *Oncologist*, 2025, 30(5): oyaf088.

[36] Dedeepya S D, Goel V, Desai N N. Comment on "Baseline hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic biomarkers in patients with metastatic triple-negative breast cancer treated with sacituzumab govitecan in second line and beyond: a real-world analysis" [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2025, 215(1): 29.

[37] Tarantino P, Lee D, Foldi J, *et al*. Outcomes with trastuzumab deruxtecan by biomarker status, line of treatment and prior receipt of sacituzumab govitecan in a large real-world database of patients with metastatic breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(7): 105330.

[38] Nezirevic S, Anders C, Dent S, *et al*. Evaluation of efficacy and safety of sequential antibody drug conjugates (ADCs) in human epidermal growth factor 2 (HER2) -negative metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2025, 214(3): 329−337.

[39] Siddiqui N, Arun M T, Aparna K, *et al*. Targeted therapy in TNBC: exploring the role of antibody-drug conjugates with a focus on sacituzumab govitecan[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2025, 31(4): 649−655.

[40] Shu Y, Tang Y, Ding Y, *et al*. Cost-effectiveness of sacituzumab tirumotecan versus chemotherapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer in China[J]. *Breast*, 2025, 83: 104550.

[41] Wang L, Liu L, Zhang Z, *et al*. Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus single-agent chemotherapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer in China [J]. *Clin Breast Cancer*, 2024, 24(7): e545−e553.e6.

[42] Fenix-Caballero S, Del Rey E J A, Špacírová Z, *et al*. Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan and physician's choice of treatment in patients with metastatic triple negative breast cancer in Spain[J]. *Clin Drug Investig*, 2026, 46(1): 73−80.

（责任编辑：康银花）