

T-DXd与抗TROP2 ADC治疗HER2低表达晚期乳腺癌的疗效和安全性比较

张思源^{1,2}, 李健斌^{1,2}, 王英哲^{1,2}, 吴 淦^{1,2}, 袁 洋^{1,2}, 边 莉^{1,2}, 张少华^{1,2}, 王 涛^{1,2}, 江泽飞^{1,2}

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部, 北京 100039

摘要: **背景** 靶向人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)与靶向滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell surface antigen 2, TROP2)的ADC均为HER2低表达晚期乳腺癌患者的推荐治疗方案,但这两种方案的对比研究鲜见报道。**目的** 比较T-DXd与抗TROP2 ADC在HER2低表达晚期乳腺癌患者中的疗效与安全性。**方法** 分析2021年5月至2025年7月于解放军总医院第五医学中心接受T-DXd或抗TROP2 ADC[包括戈沙妥珠单抗(Sacituzumab Govitecan, SG)、德达博妥单抗(Datopotamab Deruxtecan, Dato-DXd)、芦康沙妥珠单抗(Sacituzumab Tirumotecan, SKB264)]治疗的HER2低表达晚期乳腺癌患者的临床资料。采用逆概率加权(inverse probability of treatment weighting, IPTW)法平衡基线特征并校正混杂因素。主要研究终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS),次要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)、临床获益率(clinical benefit rate, CBR)和安全性。**结果** 共纳入220例患者,其中T-DXd组138例,接受治疗时中位年龄52(IQR: 46~59)岁;抗TROP2 ADC组82例,接受治疗时中位年龄53(IQR: 45~59)岁。经IPTW校正后,所有协变量的SMD<0.1。在总人群中,T-DXd组的中位PFS优于抗TROP2 ADC组(6.5个月 vs 4.5个月, HR=0.60, 95% CI: 0.44~0.81, P<0.001)。将ADC药物类别与上述关键协变量纳入多因素Cox比例风险回归模型。结果显示,ADC药物类别是PFS的唯一独立关联因素;相较于抗TROP2 ADC组,T-DXd组疾病进展风险显著降低(aHR=0.50, 95% CI: 0.35~0.72, P<0.001)。其余临床特征在调整后差异均无统计学意义(P>0.05)。亚组分析结果显示,T-DXd的PFS获益在多个预设亚组中具有一致性。交互作用检验发现,激素受体(hormone receptor, HR)状态与治疗方案之间存在显著的交互作用(P_{交互}=0.002)。在HR阳性亚组中,T-DXd表现出显著生存优势(HR=0.40, 95% CI: 0.27~0.61, P<0.001);但在HR阴性亚组中,两组间的PFS差异未达到统计学意义(HR=1.29, P=0.392)。血液系统不良事件最为常见,T-DXd组和抗TROP2 ADC组白细胞减少症的发生率分别为67.4%和50.0%;3/4级不良事件主要为中性粒细胞减少症(9.4% vs 14.6%)。**结论** 在HER2低表达晚期乳腺癌中,T-DXd较抗TROP2 ADC具有更显著的生存获益及良好的安全性,在HER2 IHC 2+人群中可能获得更好的疗效。此外,T-DXd在HR阳性人群中的获益尤为显著,HR状态可能是T-DXd疗效的重要影响因素。临床实践中应综合考量HR状态与HER2表达特征,为ADC药物的精准个体化筛选提供参考。

关键词: 晚期乳腺癌; HER2低表达; 抗体药物偶联物; 德曲妥珠单抗; 抗TROP2 ADC

中图分类号: R737.9; R730.33

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2026)05-0523-09

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.26032302

引用本文: 张思源, 李健斌, 王英哲, 等. T-DXd与抗TROP2 ADC治疗HER2低表达晚期乳腺癌的疗效和安全性比较[J]. 解放军医学院学报, 2026, 47 (5): 523-531.

Clinical outcomes and safety of T-DXd versus anti-TROP2 ADC therapy in patients with HER2-low advanced breast cancer

ZHANG Siyuan^{1,2}, LI Jianbin^{1,2}, WANG Yingzhe^{1,2}, WU Song^{1,2}, YUAN Yang^{1,2}, BIAN Li^{1,2}, ZHANG Shaohua^{1,2}, WANG Tao^{1,2}, JIANG Zefei^{1,2}

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: JIANG Zefei. Email: jiangzefei@cscsco.org.cn

Abstract: Background Both trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an antibody-drug conjugate (ADC) targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and anti-trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2) ADCs are recommended therapeutic options for patients with HER2-low advanced breast cancer. However, direct comparative studies between these two

收稿日期: 2026-03-23

基金项目: 国家科技重大专项(2024ZD0519800)

第一作者: 张思源,在读硕士,医师。Email: Zhangsy0409@163.com

通信作者: 江泽飞,博士,主任医师。Email: jiangzefei@cscsco.org.cn

strategies remain lacking. **Objective** To compare the efficacy and safety of T-DXd versus anti-TROP2 ADCs in patients with HER2-low advanced breast cancer (ABC). **Methods** Clinical data about patients with HER2-low ABC treated with T-DXd or anti-TROP2 ADCs (including SG, Dato-DXd, and SKB264) at the Fifth Medical Center of PLA General Hospital from May 2021 to July 2025 were analyzed. Inverse probability of treatment weighting (IPTW) was utilized to balance baseline characteristics and adjust for confounding factors. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), and the secondary endpoints included objective response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), and safety. **Results** A total of 220 patients were included (T-DXd group: $n=138$, median age 52 [IQR: 46 - 59] years; anti-TROP2 ADC group: $n=82$, median age 53 [IQR: 45 - 59] years). After IPTW adjustment, the standardized mean differences (SMDs) of all covariates were reduced to below 0.1. In the overall population, the T-DXd group demonstrated superior median PFS compared to the anti-TROP2 ADC group (6.5 vs 4.5 months; $HR=0.60$; 95% CI : 0.44 - 0.81; $P<0.001$). Multivariable Cox regression analysis identified ADC category as the sole independent predictor of PFS: compared to anti-TROP2 ADCs, T-DXd significantly reduced the risk of disease progression ($aHR=0.50$; 95% CI : 0.35 - 0.72; $P<0.001$), while other clinical features showed no statistically significant difference after adjustment (all $P>0.05$). Subgroup analysis revealed consistent PFS benefits with T-DXd across multiple prespecified subgroups. A significant interaction was observed between HR status and treatment regimen ($P_{interaction}=0.002$). Specifically, T-DXd provided a significant survival advantage in the HR-positive subgroup ($HR=0.40$; 95% CI : 0.27 - 0.61; $P<0.001$), whereas no significant difference in PFS was observed in the HR-negative subgroup ($HR=1.29$; $P=0.392$). Hematologic adverse events were the most frequent; the incidences of leukopenia in the T-DXd and anti-TROP2 ADC groups were 67.4% and 50.0%, with grade 3/4 neutropenia occurring in 9.4% and 14.6% of patients. **Conclusion** In patients with HER2-low advanced breast cancer, T-DXd demonstrated more pronounced survival benefit and favorable safety compared to anti-TROP2 ADCs, with potentially greater efficacy in the HER2 IHC 2+ population. Furthermore, the benefit of T-DXd was particularly pronounced among HR-positive patients, suggesting that HR status may be an important determinant of T-DXd efficacy. These findings suggest that integrating HR status with HER2 expression profiles is essential for optimizing personalized ADC selection in clinical practice.

Keywords: advanced breast cancer; HER2-low; antibody-drug conjugate; trastuzumab deruxtecan; anti-trophoblast cell-surface antigen 2 ADC

Cited as: Zhang SY, Li JB, Wang YZH, et al. Clinical outcomes and safety of T-DXd versus anti-TROP2 ADC therapy in patients with HER2-low advanced breast cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2026, 47(5): 523-531.

新型抗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)打破了传统的抗 HER2 治疗二元模式,使 HER2 低表达——即免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测 HER2 表达为 1+,或 IHC 2+且原位杂交阴性——成为一个新的治疗亚型^[1]。III期 DESTINY-Breast04 研究首次证明了 T-DXd 在该人群中临床获益显著^[2],而随后进行的 DESTINY-Breast06 研究证实 T-DXd 的临床获益拓展至晚期一线治疗^[3]。基于此, T-DXd 已成为国内外指南中 HER2 低表达晚期乳腺癌的推荐治疗药物。与此同时,滋养层细胞表面抗原 2(Trophoblast cell-surface antigen 2, TROP2)因其在乳腺癌细胞中高表达,成为另一个临床靶向治疗策略。ASCENT 和 TROPiCS-02 研究显示,靶向 TROP2 的戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)治疗 HER2 阴性乳腺癌在疗效和安全性方面均具有优势,为其提供了重要的治疗选择^[4-5]。除 SG 之外,其他靶向 TROP2 的 ADC 药物如德达博妥单抗(datopotamab deruxtecan, Dato-DXd)和芦康沙妥珠单抗(sacituzumab tirumotecan, SKB264)也已在临床实践中应用,并在各自的 III 期

临床试验中显示出优于对照组的显著疗效^[6-9]。

基于上述研究结果, T-DXd 和一部分抗 TROP2 ADC 已被纳入 HER2 低表达晚期乳腺癌治疗指南推荐,然而,目前尚未见针对两者疗效与安全性的比较研究。本研究回顾性分析 T-DXd 与抗 TROP2 ADC 在 HER2 低表达晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性差异,以期为该类药物 ADC 药物的个体化选择提供真实世界循证医学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 5 月至 2025 年 7 月于解放军总医院第五医学中心诊断的 HER2 低表达晚期乳腺癌患者的病理及临床资料,数据来源于本院电子病历系统,随访截至 2025 年 9 月 30 日。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)首诊 IV 期或复发/转移性乳腺癌;(3)经组织学及免疫组化确诊为 HER2 低表达乳腺癌,诊断标准参考美国临床肿瘤学会/美国病理学家协会(American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, ASCO/CAP)指南;(4)疗效评价标准依据《实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)(1.1 版本)》评估;(5)解救治疗阶段序贯

接受T-DXd或抗TROP2 ADC治疗不少于2个周期。排除标准：(1)合并其他原发恶性肿瘤；(2)主要研究数据缺失；(3)治疗过程中未进行系统的疗效评价；(4)因非治疗相关因素停药或改变剂量。本研究经解放军总医院第五医学中心医学伦理委员会批准(伦理审批号：KY-2025-11-201-1)。

1.2 治疗方案及分组

将患者分为T-DXd组及抗TROP2ADC组，其中T-DXd组采用静脉输注，5.4 mg/kg，每21 d给药1次；抗TROP2ADC组分3个亚组：(1)SG，静脉输注，10 mg/kg，d1、d8给药，每21 d为1个周期；(2)Dato-DXd，静脉输注，6 mg/kg，每21 d给药1次；(3)SKB264，静脉输注，5 mg/kg，每14 d给药1次。

所有患者均按既定周期和剂量接受ADC治疗。临床医师可根据患者的治疗反应酌情调整初始剂量。对于出现不可耐受不良事件(adverse events, AEs)的患者，可适当降低后续维持治疗剂量；若减量后仍无法耐受，则终止治疗。治疗持续直至发生以下任一情况：疾病进展或不可耐受的药物毒性。

1.3 结局指标

主要结局指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS)，定义为从接受T-DXd或抗TROP2 ADC治疗开始至首次疾病进展或死亡的时间。

次要结局指标包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、临床获益率(clinical benefit rate, CBR)、基于亚组的PFS及安全性。ORR定义为完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)。CBR定义为CR、PR或疾病稳定(stable disease, SD)≥6个月。

肿瘤影像学评估在基线时进行；治疗开始后，每两个治疗周期对目标病灶进行CT或MRI等影像学检查评估，直至发生疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗。

1.4 协变量及测量

(1)激素受体状态：经免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测，激素受体阳性(hormone receptor-positive, HR阳性)定义为ER和(或)PR染色≥10%细胞核着色；若ER和PR染色均<10%细胞核着色，则判定为HR阴性。

(2)HER2表达：IHC法检测HER2表达为1+或

2+且原位杂交(In situ hybridization, ISH)法显示未扩增，被定义为HER2低表达型。所有原发灶或复发/转移灶HER2表达为IHC 2+者均需进一步通过ISH检测验证为阴性。以疾病进程中所有活检标本中的最高表达水平作为该例患者的HER2表达评分，例如原发灶IHC 1+、转移灶IHC 2+，则记为IHC 2+。

(3)内脏转移：定义为疾病累及肺、肝脏、中枢神经系统、胸膜、腹膜等内脏器官，无论是否合并骨转移或淋巴结转移。

(4)ADC药物治疗线数：定义为晚期阶段接受上述ADC药物作为解救治疗的线数。对于既往接受过多种ADC治疗者，仅纳入首次接受的ADC药物治疗情况并进行分析。所有纳入患者均仅在晚期阶段接受过ADC治疗。

1.5 统计学分析

采用R.4.4.2软件进行统计学分析。采用描述性统计分析人群的基线特征、治疗选择分布及安全性。正态分布的计量资料以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，偏态分布的计量资料以中位数及四分位数间距[$M(IQR)$]表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示，组间分类变量及ORR、CBR的差异比较采用 χ^2 检验。生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制，PFS的组间比较采用log-rank检验。采用单因素及多因素Cox比例风险回归模型估算未校正的风险比(uHR)和调整后风险比(aHR)及其95% CI，校正因素包括HR、HER2表达水平、内脏转移、治疗线数等，并经Schoenfeld残差法验证比例风险(proportional hazards, PH)值假设。采用逆概率加权(inverse probability of treatment weighting, IPTW)法构建加权伪队列：利用多因素logistic回归模型计算患者接受T-DXd治疗的倾向得分，根据真实用药选择构建稳定加权重；采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)评估加权前后各临床协变量的平衡性(以 $SMD < 0.1$ 为达到平衡)。在IPTW加权伪队列中，通过加权Kaplan-Meier曲线及加权Cox模型再次评价两组间的生存获益差异，并引入稳健夹心方差估计量(Robust Sandwich Variance Estimator)计算稳健标准误。引入E值(E-value)分析对PFS进行定量敏感性分析，以评估潜在未测量混杂因素对统计推论稳健性的影响。对预设因素进行亚组分析、交互作用检验

及森林图绘制。所有统计检验均为双侧检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征比较

共纳入220例患者，按后述治疗方案分组，T-DXd组138例，抗TROP2 ADC组82例(包含SG 46例，Dato-DXd 19例，SKB264 17例)，所有患者均为女性。T-DXd组使用ADC药物时的中位年龄为52(IQR : 46~59)岁，抗TROP2 ADC组为53(IQR : 45~59)岁，差异无统计学意义($P=0.433$)。与抗TROP2 ADC组相比，T-DXd组HR阳性比例(86.2% vs 46.3%， $P<0.001$)、HER2 IHC 2+比例(58.7% vs 32.9%， $P<0.001$)更高，既往内分泌治疗线数更多(2线 vs 0线， $P<0.001$)，中位ADC治疗线数更晚(4线 vs 3线， $P<0.001$)，合并内脏转移的患者比例更高(81.9% vs 63.4%， $P=0.004$)。为

进一步校正真实世界研究中的选择偏倚，本研究通过IPTW法构建了平衡后的虚拟队列。加权后，所有协变量的SMD均降至0.1以下，表明组间基线特征达到了理想平衡。见表1。

2.2 疗效分析

中位随访时间为14个月，T-DXd组有101例患者(73.2%)出现疾病进展，抗TROP2 ADC组为68例(83.0%)。T-DXd组和抗TROP2 ADC组的CBR分别为53.6%和36.6%($P=0.021$)，而ORR在两组间差异无统计学意义(31.9% vs 24.4%， $P=0.303$)。见表2。

2.3 生存分析

2.3.1 生存结果 T-DXd组中位PFS为6.5个月(95% CI : 4.5~7.0)，显著优于抗TROP2 ADC组的4.5个月(95% CI : 3.0~5.0)($HR=0.60$, 95% CI : 0.44~0.81, $P<0.001$)。见图1。

在IPTW队列中，加权Cox回归分析证实T-

表1 基于IPTW调整前后两组晚期乳腺癌患者的基线特征及平衡性对比

Tab. 1 Comparison of the baseline characteristics before and after IPTW

临床特征	未调整前样本				加权调整后样本		
	抗TROP2 ADC组(n=82)	T-DXd组(n=138)	χ^2/W 值	P 值	抗TROP2 ADC组(n=60.31)	T-DXd组(n=108.19)	SMD
接受ADC治疗的年龄(岁, $M[IQR]$)	52(46~59)	53(45~59)	5 533.000	0.785	—	—	—
HR状态/(例, %)			38.123	<0.001			-0.003
阳性	38(46.3)	119(86.2)			24.3(40.2)	25.3(23.4)	
阴性	44(53.7)	19(13.8)			36.0(59.8)	82.9(76.6)	
HER2 IHC评分/(例, %)			14.255	<0.001			
1+	55(67.1)	57(41.3)			31.1(51.6)	55.3(51.1)	
2+	27(32.9)	81(58.7)			29.2(48.4)	52.9(48.9)	0.004
内脏转移/(例, %)			8.399	0.004			0.006
是	52(63.4)	113(81.9)			45.2(74.9)	81.6(75.4)	
否	30(36.6)	25(18.1)			15.1(25.1)	26.6(24.6)	
ADC治疗线数/(例, %)			19.145	<0.001			0.005
≤ 3 线	45(54.9)	34(24.6)			27.2(45.1)	40.5(37.5)	
≥ 4 线	37(45.1)	104(75.4)			33.1(54.9)	67.7(62.5)	
月经状态/(例, %)			0.000	0.985			
未绝经	30(36.6)	52(37.7)			—	—	—
已绝经	52(63.4)	86(62.3)			—	—	—
初诊临床分期/(例, %)			0.198	0.656			
I~III期	70(85.4)	122(88.4)			—	—	—
IV期	12(14.6)	16(11.6)			—	—	—
既往内分泌治疗线数/ $M[IQR]$	0(0~2)	2(1~3)	1 296	<0.001	—	—	—
既往化疗线数/ $M[IQR]$	2(1~3)	2(1~3)	1 847.5	<0.001	—	—	—
转移器官数目/(例, %)			3.375	0.066			
单个	14(17.1)	11(8.0)			—	—	—
多个	68(82.9)	127(92.0)			—	—	—

SMD: 标准化均数差(Standardized Mean Difference)。通常各协变量加权后 $|SMD|<0.10$, 提示两组间基线特征达到了良好的平衡状态。

表 2 两组晚期乳腺癌患者的疗效评价比较(例,%)
Tab. 2 Efficacy evaluation of 220 advanced breast cancer patients (n, %)

疗效	T-DXd组 (n=138)	抗TROP2 ADC组(n=82)	P值
CR	0(0)	1(1.4)	
PR	44(31.9)	19(23.2)	
SD	75(54.3)	36(43.9)	
PD	19(13.8)	26(31.7)	
ORR(CR+PR)	44(31.9)	20(24.4)	0.303
CBR(CR+PR+SD≥6 m)	74(53.6)	30(36.6)	0.021

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; ORR: 客观缓解率; CBR: 临床获益率。

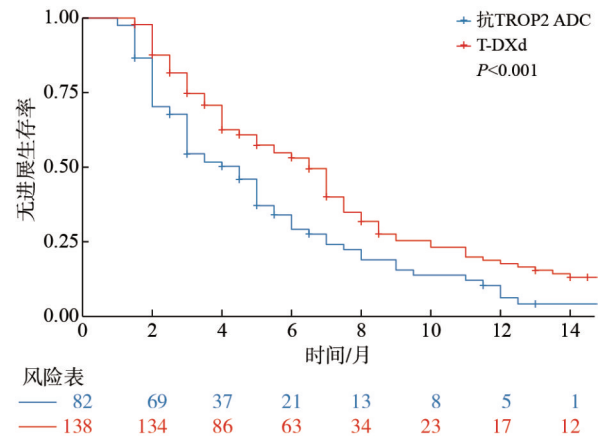


图 1 T-DXd对比抗TROP2 ADC治疗HER2低表达晚期乳腺癌患者PFS的Kaplan-Meier曲线分析
Fig. 1 Kaplan-Meier analysis of PFS for patients treated with T-DXd and anti-TROP2 ADCs

DXd组的PFS获益依然显著优于抗TROP2 ADC组(加权 $HR=0.65$, 95% CI : $0.44 \sim 0.97$, 稳健Wald检验 $P=0.033$)。校正后的Kaplan-Meier生存曲线显示与原始队列一致的趋势。见图2。

2.3.2 多因素Cox回归分析结果 将ADC药物类别与关键协变量(包括HR状态、HER2表达水平、内脏转移情况及ADC治疗线数)纳入多变量Cox比

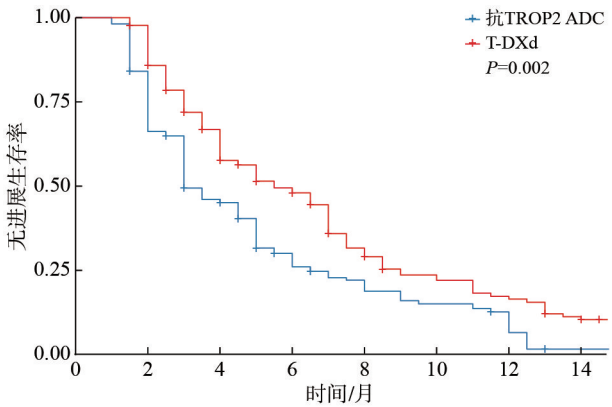


图 2 IPTW后T-DXd对比抗TROP2 ADC治疗HER2低表达晚期乳腺癌患者PFS的Kaplan-Meier曲线分析
Fig. 2 Kaplan-Meier analysis of PFS for patients treated with T-DXd and anti-TROP2 ADCs after IPTW

例风险回归模型。结果显示, ADC药物类别是本研究PFS的独立影响因素: 相较于抗TROP2 ADC组, T-DXd组患者的疾病进展风险显著降低了50% ($aHR=0.50$, 95% CI : $0.35 \sim 0.72$, $P<0.001$)。在其他协变量中, 内脏转移($P=0.087$)、HR状态($P=0.272$)、HER2表达水平($P=0.115$)及治疗线数($P=0.550$)在调整后模型中与PFS无独立关联。见图3。采用Schoenfeld残差法对多变量Cox回归模型进行验证。结果显示, 模型整体的全局 P 值为0.74, 且所有纳入协变量的 P 值均 >0.05 。见图4。符合等比例风险假设。

2.3.3 亚组分析结果 亚组分析结果显示, T-DXd对比抗TROP2 ADC的PFS获益在多数预设亚组中表现出良好的一致性。交互作用检验(interaction test)显示, HR状态与治疗方案之间存在显著的交互作用($P_{交互}=0.002$)。在HR阳性亚组中, T-DXd显示出显著PFS优效性($HR=0.40$, 95% CI : $0.27 \sim$

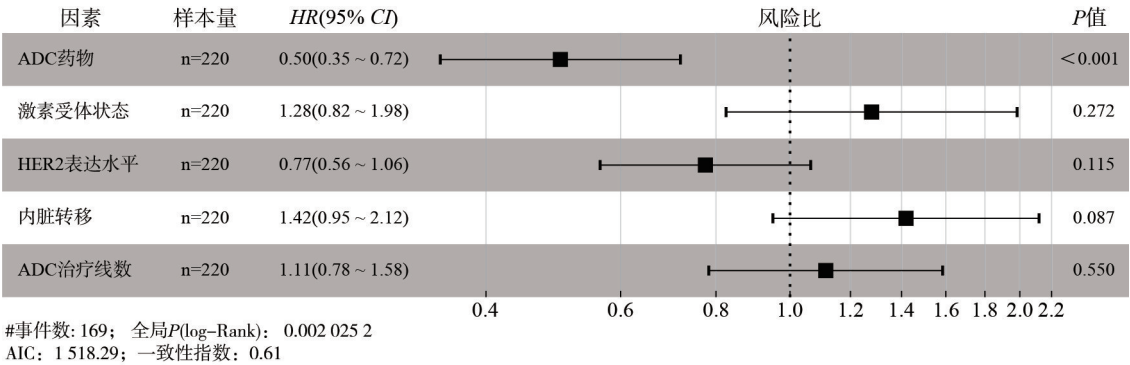


图 3 T-DXd对比抗TROP2 ADC治疗HER2低表达晚期乳腺癌多因素Cox分析
Fig. 3 Multivariable Cox regression analysis of T-DXd vs anti-TROP2 ADCs for patients with HER2-low advanced breast cancer

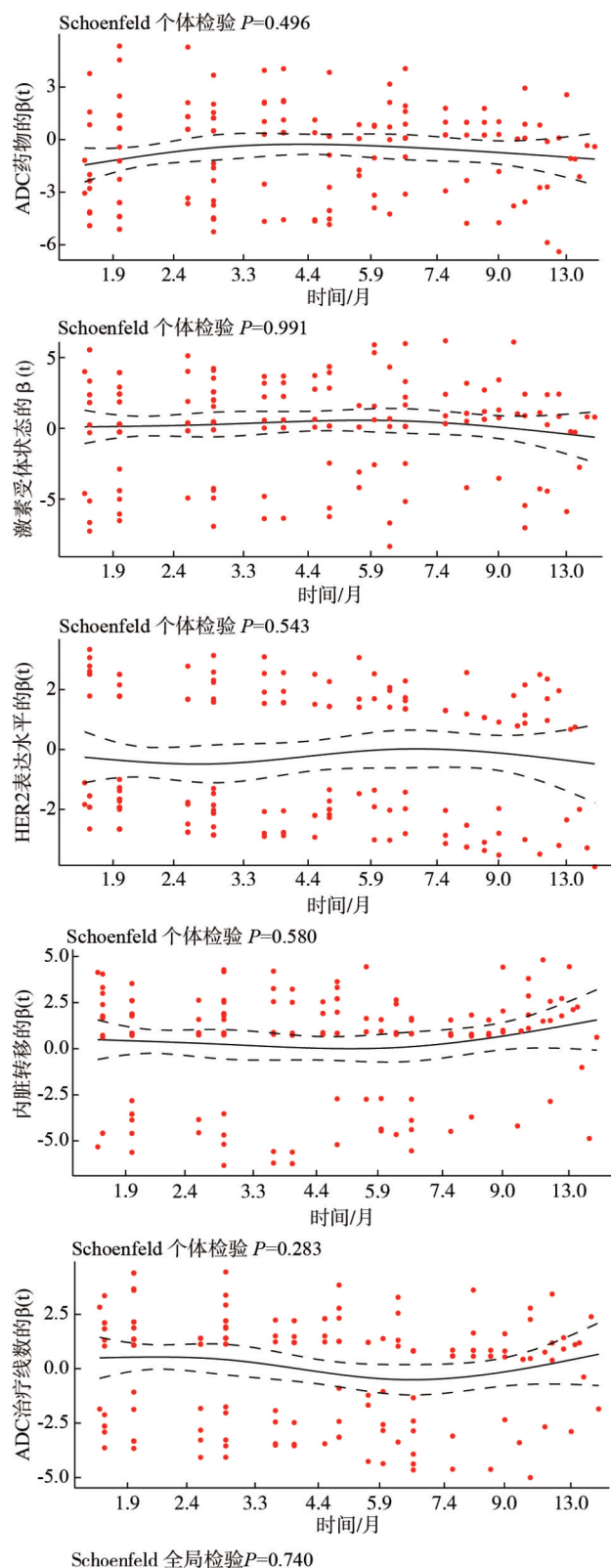


图4 多因素Cox比例风险模型的Schoenfeld残差图(等比例风险假设检验)

Fig. 4 Schoenfeld residual plots for the proportional hazards assumption in the multivariable Cox model

0.61, $P<0.001$); 而在HR阴性亚组中, 两组间PFS差异无统计学意义($HR=1.29$, 95% CI : 0.72 ~

2.33, $P=0.392$)。见图5。
2.3.4 E值分析 定量敏感性分析结果显示, 针对总人群PFS($HR=0.60$), 其点估计值的E值为2.72, 95% CI 上限的E值为1.77。而在T-DXd优势更显著的HR阳性亚组中($HR=0.40$), 其点估计值的E值为4.45, 95% CI 上限的E值为2.66。上述结果提示, 扭转本研究核心疗效结论所需的未观测混杂效应强度较高。见图6。

2.4 两组安全性比较

两组最常见的AEs均为血液学毒性。T-DXd组白细胞减少的发生率为67.4%, 而抗TROP2 ADC组为50.0%。T-DXd组的主要AEs包括天冬氨酸氨基转移酶升高(61.6%)、恶心(58.0%)和乏力(53.6%), 抗TROP2 ADC组的主要AEs为恶心(52.4%)、白细胞减少(50.0%)和贫血(43.9%)。T-DXd组3级以上AEs主要为中性粒细胞减少(9.4%)、白细胞减少(5.8%)和贫血(5.1%)。抗TROP2 ADC组3级以上AEs主要包括中性粒细胞减少(14.6%)、白细胞减少(14.5%)和贫血(7.3%)。间质性肺病或肺炎在T-DXd组的发生率为1.4%, 在抗TROP2 ADC组中为3.7%。口腔炎(14.6%)和眼部毒性(7.3%)仅在抗TROP2 ADC组中观察到。见表3。

3 讨论

本研究在真实世界场景中比较了T-DXd与抗TROP2 ADC治疗HER2低表达晚期乳腺癌的疗效与安全性。结果显示, T-DXd显著延长中位PFS(6.5个月 vs 4.5个月, $aHR=0.50$), 且该获益在IPTW校正后依然稳健。HR状态与治疗方案存在显著交互作用($P_{交互}=0.002$): T-DXd在HR阳性亚组中展现显著生存优势($HR=0.40$), 而在HR阴性亚组中两组差异无统计学意义。这一异质性特征为临床决策提供了直接依据。

目前, ADC药物治疗已成为HER2低表达晚期乳腺癌的重要解救治疗策略。既往真实世界研究报道, T-DXd的中位PFS为4.2 ~ 6.3个月^[10-11], SG为3.8 ~ 5.0个月^[12-14], 与本研究观察到的生存获益基本一致。但相较于各ADC药物的大型随机对照临床试验, 本研究中两组PFS整体偏短。这主要归因于真实世界中更为复杂的临床特征: 首先, 本队列患者肿瘤负荷较重且内脏转移比例高, 预后较差; 其次, 多数患者接受ADC治疗时已处于后线, 随着治疗线数增加, 肿瘤侵袭性与耐药性

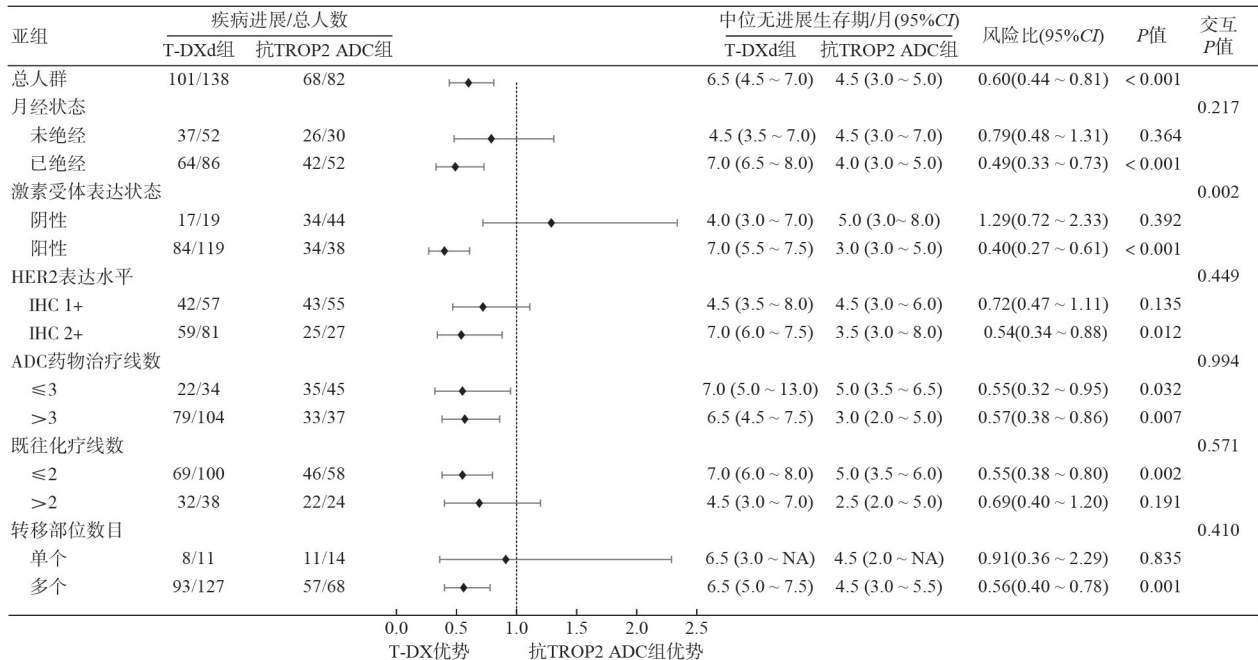


图 5 晚期乳腺癌患者无进展生存影响因素的亚组分析

Fig. 5 Subgroup analysis of factors influencing progression-free survival in advanced breast cancer

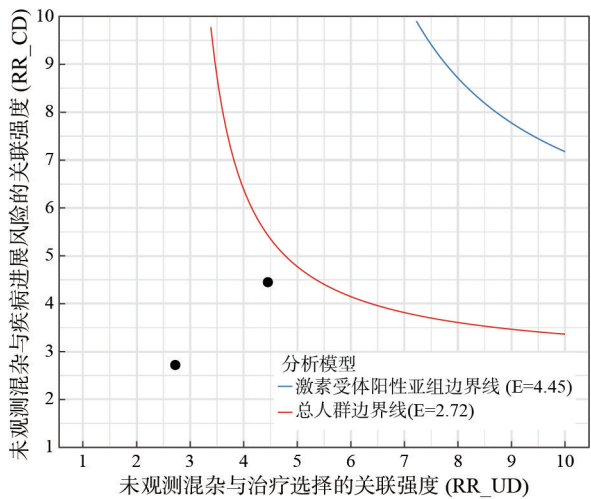


图 6 PFS 定量敏感性评价的 E 值(E-value)偏倚边界曲线图

Fig. 6 E-value bias boundary curves for unmeasured confounding regarding progression-free survival

显著增强^[15]；第三，后线患者体能状态较弱，治疗中因剂量调整或中断可能限制了潜在疗效。尽管 T-DXd 组面临着更严峻的基线劣势(如更高的内脏转移比例和更晚的治疗线数)，多因素 Cox 回归分析仍证实 ADC 药物类别是 PFS 的独立影响因素，这有力验证了在真实世界复杂背景下，T-DXd 较抗 TROP2 ADC 具备更优的生存获益潜力，相关结论仍待大样本前瞻性研究进一步验证。

HER2 低表达乳腺癌中 HR 阳性亚型占比较高，其生物学特征亦与之密切相关^[16]。鉴于 HR 低表达(1%~10%)肿瘤的分子特征及预后更趋近于 HR 阴

表 3 220 例患者不良反应发生情况(例,%)

Tab. 3 Incidences of adverse reactions in 220 patients (n, %)

不良事件	T-DXd(n=138)		抗 TROP2ADC(n=82)	
	Any	≥3 级	Any	≥3 级
中性粒细胞减少	68(49.3)	13(9.4)	33(40.2)	12(14.6)
白细胞	93(67.4)	8(5.8)	41(50.0)	12(14.6)
贫血	71(51.4)	7(5.1)	36(43.9)	6(7.3)
血小板减少	25(18.1)	3(2.2)	12(14.6)	1(1.2)
ALT 升高	52(37.7)	2(1.4)	23(28.0)	0(0)
AST 升高	85(61.6)	3(2.2)	30(36.6)	2(2.4)
腹泻	7(5.1)	0(0)	2(2.4)	0(0)
恶心	80(58.0)	2(1.4)	43(52.4)	1(1.2)
呕吐	56(40.6)	1(0.7)	10(12.2)	2(2.4)
乏力	74(53.6)	1(0.7)	28(34.1)	0(0)
食欲缺乏	43(31.2)	3(2.2)	22(26.8)	2(2.4)
间质性肺炎	2(1.4)	2(1.4)	3(3.7)	1(1.2)
口腔黏膜炎	0(0)	0(0)	12(14.6)	2(2.4)
眼毒性	0(0)	0(0)	6(7.3)	0(0)

性，本研究探索性地采用≥10%作为 HR 阳性的定义阈值，以期精准评估其对 ADC 药物的反应^[17-19]。目前，不同 HR 状态下 ADC 药物的选择仍缺乏直接对比证据。本研究基线数据显示，T-DXd 在 HR 阳性、高内脏转移负荷及多线内分泌治疗史的患者中应用比例更高。该用药倾向符合 DESTINY-Breast04/06 研究的入组特征，提示针对肿瘤负荷重、需快速缓解的内分泌耐药患者，T-DXd 凭借强效的旁观者效应成为临床首选。亚组分析进一步

显示, T-DXd在HR阳性患者中展现出显著的生存获益;而在HR阴性患者中, 两组PFS差异无统计学意义, 与既往网络Meta分析结果基本一致^[20]。值得注意的是, HR阴性患者中抗TROP2 ADC的PFS数值略高, 这一趋势或提示此类患者在生物学行为上更接近三阴性乳腺癌, 而TROP2靶点的高表达可能赋予了其特有的疗效获益优势^[21]。但该结论仍受限于本亚组样本量, 亟待更大规模队列验证。

HER2表达水平的准确评估是界定HER2低表达人群并制定ADC治疗决策的前提。本研究基线数据显示, T-DXd组中HER2 IHC 2+的比例显著高于抗TROP2 ADC组。这一现象反映了真实世界中的临床用药偏好, 即临床医师更倾向于为HER2表达丰度相对较高的患者选择靶向HER2的ADC药物。然而, 多因素Cox回归分析显示, 在校正关键临床变量后, HER2表达水平并未表现出对PFS的独立统计学影响($P=0.115$)。这提示对于HER2低表达乳腺癌, 不同靶点ADC药物的选择对预后的影响可能大于HER2表达密度的细微差异。进一步的亚组分析显示, 两类ADC在不同HER2水平下的获益存在异质性: 在IHC 2+亚组中, T-DXd较抗TROP2 ADC具有显著的生存优势;而在IHC 1+亚组中, 该获益未达到统计学显著性。尽管该结果与DESTINY-Breast04研究及DAISY^[22]研究中T-DXd在IHC 1+与IHC 2+亚组疗效相近的结果存在一定差异, 但考虑到本研究中HER2水平与治疗方之间无显著交互作用($P_{交互}=0.449$), 这种差异更可能归因于IHC 1+亚组样本量较小导致的统计效能不足, 而非生物学效应的根本不同。本研究结果同样支持T-DXd较抗TROP2 ADC的疗效优势在整个HER2低表达谱系中具有普遍性。

在安全性方面, 两组不良事件谱总体相似, 均以血液学毒性为主, 且3~4级不良事件发生率较低, 主要表现为白细胞减少, 与既往临床试验结果一致;但本研究中不良事件总体发生率及因毒性导致的剂量调整比例相对较低。这一差异可能与多方面因素有关。一方面, 部分患者因经济因素或耐受性考虑接受了初始减量治疗, 同时整体治疗持续时间相对较短, 从而降低了毒性暴露风险。另一方面, 真实世界中更加积极且个体化的不良事件管理策略亦发挥了重要作用。临床实践中, 医师通常基于既往研究、指南推荐及患者

个体情况采取预防性干预措施, 如使用保肝药物、止吐药物等以降低不良反应发生率。此外, 针对如Dato-DXd相关的特异性毒性(如眼部不良反应及口腔黏膜炎), 预防性使用滴眼液及漱口液已被证实可有效降低其发生率^[23]。在本研究中, 上述措施亦被纳入常规支持治疗, 并根据患者情况进行动态调整, 从而在一定程度上优化了整体安全性表现。

本研究亦存在一定局限性。首先, 受限于真实世界中的药物可及性, 抗TROP2 ADC组纳入了多种药物, 其载药、偶联键以及药物抗体比的差异可能引入疗效评估偏倚。其次, 作为回顾性研究, 治疗决策受多种现实因素影响。尽管本研究采用IPTW法严格校正了关键基线特征, 但仍难以完全排除未观测混杂因素(如体能状态评分、经济因素等)的潜在干扰。为此, 本研究进一步引入E值分析对该潜在偏倚进行了定量评价, 证实了主要疗效结论具有较好的统计学稳健性。第三, HER2表达存在时空异质性与判读差异, 基于单一时间点或单病灶的活检难以全面反映肿瘤的动态演变, 可能限制其对疗效的精准预测。最后, 本研究未能常规检测所有患者的TROP2表达水平, 无法进一步探讨TROP2与HER2共表达模式对疗效的影响。尽管存在上述局限, 本研究仍为HER2低表达晚期乳腺癌ADC药物临床决策优化提供了重要的真实世界数据支撑。

综上所述, 本研究通过真实世界数据证实, 在HER2低表达晚期乳腺癌治疗中, T-DXd较抗TROP2 ADC展现出更为显著且普遍的生存获益优势, 且安全性良好。其中, HR状态是介导两者疗效异质性的关键因素, T-DXd在HR阳性群体中的生存获益更为突出。本研究强调了结合HR状态与HER2表达特征进行个体化药物筛选的重要性;后续研究亟需通过大规模、前瞻性随机对照试验进一步验证上述结论, 并围绕ADC交叉耐药机制以及后线最佳序贯治疗策略展开更为深入的分子生物学与临床探索。

作者贡献 张思源: 查阅文献, 数据收集, 统计分析, 论文撰写, 论文修订; 李健斌: 论文指导; 王英哲、吴淞、袁洋、边莉、王涛、张少华: 论文指导, 验证研究结果; 江泽飞: 论文修订, 申请获取项目基金资助, 获取项目所需资料。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据暂不共享。

参考文献

- 1 Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (17): 1951-1962.
- 2 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.
- 3 Bardia A, Hu XC, Dent R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391 (22): 2110-2122.
- 4 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.
- 5 Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10411): 1423-1433.
- 6 Pistilli B, Jhaveri K, Im SA, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone-receptor-positive HER2-negative breast cancer: final overall survival analysis of the phase 3 TROPION-Breast01 study [J]. *Ann Oncol*, 2026, 37 (5): 663-674.
- 7 Dent RA, Shao Z, Schmid P, et al. LBA21 First-line (1L) datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) for whom immunotherapy was not an option: Primary results from the randomised, phase III TROPION-Breast02 trial [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1566-S1567.
- 8 Yin YM, Fan Y, Ouyang QC, 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.
- 9 Fan Y, Li H, Wang H, et al. LBA23 Sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) vs investigator's choice of chemotherapy (ICC) in previously treated locally advanced or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): Results from the randomized, multi-center phase III OptiTROP-Breast02 study [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1568-S1569.
- 10 Modi S, Zhang SY, Byng D, et al. Treatment patterns and outcomes in HER2-low metastatic breast cancer patients previously treated with chemotherapy: a US real-world cohort study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2025, 211 (2): 351-362.
- 11 Hourani M, Bdair R, Dawoud E, et al. Assessment of the efficacy and pulmonary toxicity of trastuzumab deruxtecan in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer in a tertiary center in the united Arab emirates [J]. *Cureus*, 2025, 17 (2): e78471.
- 12 Kalinsky K, Spring L, Yam C, et al. Real-world use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan for second-line and later-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer in the United States [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 208 (1): 203-214.
- 13 De Moura A, Loirat D, Vaillant S, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31 (4): 572-580.
- 14 Hanna D, Merrick S, Ghose A, et al. Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom [J]. *Br J Cancer*, 2024, 130 (12): 1916-1920.
- 15 Planchat E, Abrial C, Thivat E, et al. Late lines of treatment benefit survival in metastatic breast cancer in current practice? [J]. *Breast*, 2011, 20 (6): 574-578.
- 16 Dai LJ, Ma D, Xu YZ, et al. Molecular features and clinical implications of the heterogeneity in Chinese patients with HER2-low breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 5112.
- 17 Luo CX, Zhong XR, Fan Y, et al. Clinical characteristics and survival outcome of patients with estrogen receptor low positive breast cancer [J]. *Breast*, 2022, 63: 24-28.
- 18 Paakkola NM, Karakatsanis A, Mauri D, et al. The prognostic and predictive impact of low estrogen receptor expression in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *ESMO Open*, 2021, 6 (6): 100289.
- 19 Yoder R, Kimler BF, Staley JM, et al. Impact of low versus negative estrogen/progesterone receptor status on clinicopathologic characteristics and survival outcomes in HER2-negative breast cancer [J]. *npj Breast Cancer*, 2022, 8: 80.
- 20 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.
- 21 Hu YX, Zhu YX, Qi D, et al. Trop2-targeted therapy in breast cancer [J]. *Biomark Res*, 2024, 12 (1): 82.
- 22 Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (8): 2110-2120.
- 23 Lisberg A, Huppert LA, Halmos B, et al. Datopotamab deruxtecan - associated select adverse events: clinical practices and institutional protocols on prophylaxis, monitoring, and management [J]. *Oncologist*, 2025, 30 (9): oyaf225.

(责任编辑:施晓亚,潘越)