



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.04

文章编号: 2095-1264(2025)04-0462-08

乳腺癌靶向治疗新挑战: 抗体偶联药物相关心脏毒性的发生机制与临床管理*

姜翠¹, 李晓睿¹, 蒋雷¹, 鄂颖¹, 马艺文¹, 苗磊², 王媛², 王家行³, 刘军⁴, 孙涛^{1*}
(¹大连理工大学附属肿瘤医院/中国医科大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院肿瘤内科, 辽宁沈阳, 110042;
²辽宁省金秋医院心内科, 辽宁沈阳, 110016; ³中国医科大学, 辽宁沈阳, 110042; ⁴沈阳市疾病预防控制中心/沈阳市卫生监督所, 辽宁沈阳, 110623)

摘要: 抗体偶联药物(ADC)可显著改善乳腺癌患者的生存,但其治疗相关心脏毒性成为影响治疗获益的关键限制因素。目前FDA批准上市的ADC品种较多,其中恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗、芦康沙妥珠单抗等已广泛用于乳腺癌的治疗。本文将系统梳理乳腺癌中ADC相关心脏毒性的作用机制、临床表现、发生风险及监控和管理策略,以指导ADC在乳腺癌中的安全有效应用。

关键词: 抗体药物偶联物; 乳腺癌; 心脏毒性

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

Emerging challenge in targeted therapy for breast cancer: mechanisms and clinical management of antibody–drug conjugate–associated cardiotoxicity*

JIANG Cui¹, LI Xiaorui¹, JIANG Lei¹, E Ying¹, MA Yiwen¹, MIAO Lei², WANG Yuan², WANG Jiaxing³, LIU Jun⁴, SUN Tao^{1*}
(¹Medical Oncology Department, Cancer Hospital of Dalian University of Technology / Cancer Hospital of China Medical University / Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang, 110042, Liaoning, China; ²Cardiovascular Rehabilitation Center, Liaoning Jinqiu Hospital, Shenyang, 110016, Liaoning, China; ³China Medical University, Shenyang, 110042, Liaoning, China; ⁴Shenyang Municipal Center for Disease Control and Prevention / Shenyang Municipal Health Supervision Institute, Shenyang, 110623, Liaoning, China)

Abstract: Antibody–drug conjugates (ADC) have significantly improved survival outcomes in breast cancer patients. However, ADC-associated cardiotoxicity has emerged as a critical limiting factor impacting treatment benefit. Multiple FDA-approved ADC agents are currently available for breast cancer, including trastuzumab emtansine (T-DM1), trastuzumab deruxtecan (T-DXd), sacituzumab govitecan (SG), sacituzumab tirumotecan (SKB264), etc. This article systematically reviews the mechanisms of cardiotoxicity, clinical manifestations, risk assessment, monitoring strategies, and management approaches for ADC therapies in breast cancer. We aim to guide the safe and effective clinical application of ADC drugs in breast cancer.

Keywords: Antibody–drug conjugate; Breast cancer; Cardiotoxicity

*基金项目: 辽宁省自然科学基金重点研发项目(2024JH2/102500058); 辽宁省自然科学基金博士科研启动基金计划项目(2023-BS-042); 沈阳市科学技术计划公共卫生研发专项(22-321-31-04)。

作者简介: 姜翠, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为乳腺癌精准治疗。

*通信作者: 孙涛, 女, 博士, 主任医师, 研究方向为乳腺癌精准治疗。

0 前言

近年来,随着抗肿瘤新药的不断涌现和肿瘤诊疗手段的进步,肿瘤患者的生存期显著延长。经过有效的抗肿瘤治疗,许多肿瘤已逐渐转变为慢性疾病模式^[1]。然而,随着肿瘤患者生存时间的延长,抗肿瘤治疗相关不良事件对患者生存的影响也日益凸显。其中心脏毒性尤为突出,在 66 岁以上的乳腺癌患者中,心血管疾病导致的死亡率(15.9%)已超过乳腺癌本身(15.1%),成为导致肿瘤患者非肿瘤相关死亡的主要原因之一^[2-3]。

恶性肿瘤与心血管疾病是全球疾病负担最重的两类疾病,且二者常伴有共同的危险因素^[4]。肿瘤可侵犯心脏、血管及其附属结构,而多数化疗药物具有心血管毒性,放疗可直接造成心脏和血管损伤,近年来兴起的靶向治疗、免疫检查点抑制剂等导致的心血管不良事件临床亦不鲜见^[5-6]。近年来,越来越多的新型抗肿瘤药物应用于临床实践,例如单克隆抗体、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)和免疫抑制剂等。除了传统的心血管危险因素(包括吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症和肥胖症)外,大剂量蒽环类药物、免疫抑制剂和抗肿瘤靶向药物的应用等均增加了肿瘤患者心血管毒性的风险^[7]。

ADC 作为新型抗肿瘤药物,在临床中显示出卓越的抗肿瘤潜力,并已被批准用于治疗多种血液和实体恶性肿瘤,包括乳腺癌、胃癌、急性白血病和淋巴瘤等^[8]。目前 FDA 批准上市的 ADC 品种较多,在乳腺癌治疗中应用较多的 ADC 包括恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)、德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)、戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)、芦康沙妥珠单抗(sacituzumab tirumotecan, SKB264)等。心脏毒性不良事件是 ADC 常见不良反应,也是影响肿瘤患者生活质量和生存期的主要因素^[9]。本综述将系统梳理乳腺癌中 ADC 治疗相关心脏毒性的作用机制、监测和管理策略。

1 ADC 相关心脏毒性作用机制

ADC 与靶抗原结合后,通过内化、转运,经接头切割或降解,在细胞内释放有效载荷,实现精准治疗^[10]。ADC 由三个关键部分组成:(1)单克隆抗体,可特异性识别并结合肿瘤细胞表面的靶抗原;(2)

连接子,即连接抗体和细胞毒性药物的化学键,可在肿瘤微环境下稳定释放载荷;(3)细胞毒性载荷,为高效小分子化疗药物(如微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂)^[11]。应用于乳腺癌治疗的 ADC 包括恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗、芦康沙妥珠单抗等,其疗效均明显优于传统化疗,但仍存在较多不良反应,其中特别值得关注的不良反应之一就是心脏毒性。

ADC 引发心脏毒性的机制尚不完全明确,当前研究认为可能与靶点、载荷、脱靶效应等因素有关^[12-13]。(1)靶点相关:部分靶抗原如人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在心肌细胞上也有低表达。HER2 信号在维持心肌细胞的结构、功能和信号通路中扮演重要角色,与 ADC 结合后,即使载荷未完全释放,也可能干扰心肌细胞的正常信号转导,而载荷释放后也可能直接损伤表达靶抗原的心肌细胞。(2)载荷相关:微管蛋白抑制剂可能干扰心肌细胞骨架和能量代谢;拓扑异构酶 I 抑制剂可引起 DNA 损伤,可能导致心肌细胞死亡或功能障碍;其他不同载荷亦各有其特定的毒性机制。(3)脱靶效应:ADC 可能被非肿瘤组织(包括心肌细胞)非特异性摄取,导致载荷在心脏局部释放。(4)免疫激活/炎症反应:ADC 或其代谢产物可能引发全身或局部炎症反应(如细胞因子释放),间接损伤心肌或影响心功能。(5)脱落的靶抗原:血液中游离的靶抗原可能与 ADC 形成复合物,沉积在心肌组织引起损伤(较少见)。(6)既往治疗史:患者既往接受的可能引起心脏毒性的治疗(如蒽环类化疗、放疗)会导致心脏损伤累积,增加对 ADC 心脏毒性的敏感性。

2 ADC 相关心脏毒性诊断、临床表现

2.1 ADC 相关心脏毒性的诊断

对于心脏毒性的诊断,目前多数情况下采用美国心脏评估委员会的评价标准^[14-15],详细定义如下:(1)表现为整体功能或室间隔运动明显降低的心肌病,左心室射血分数(left ventricular injection fraction, LVEF)降低。(2)充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)相关症状。(3)舒张早期奔马律、心动过速等 CHF 相关体征。(4) LVEF 较基线降低 $\geq 5\%$ 且绝对值 $< 55\%$,伴 CHF 症状或体征;或 LVEF 降低 $\geq 10\%$ 且绝对值 $< 55\%$,无症状或体征。以上满足 1 项即可诊断。

2.2 ADC 相关常见心脏毒性临床表现

ADC 引发的心脏毒性在临床中表现不一, 常见如下。(1)左心室收缩功能障碍: 临床上最常见的 ADC 相关心脏毒性。大部分患者无症状, 心脏彩超表现为射血分数下降, 严重时可发展为心力衰竭, 出现呼吸困难、乏力、水肿等症状。(2)心力衰竭: 可由左心室功能障碍发展而来, 也可能是急性表现, 包括突发呼吸困难、端坐呼吸、咳粉红色泡沫样痰、下肢水肿等, 症状常迅速加重, 需立即就医。(3)心律失常: 主要表现为 QT 间期延长。某些载荷(如拓扑异构酶抑制剂)存在诱发心律失常的风险, 可能导致尖端扭转型室速等恶性心律失常, 也可能导致其他类型心律失常(如房颤、室性早搏等)。(4)心肌炎/心包炎: 相对少见。德曲妥珠单抗在治疗中报道

了罕见但严重(包括致死性)的心肌炎病例, 其发生机制可能与免疫激活或炎症反应有关。(5)高血压: 某些靶点通路抑制剂如 VEGF 抑制剂虽然不是传统 ADC 载荷, 但靶向此通路可能引起高血压, 增加心脏负荷, 部分 ADC 也可能有此效应。(6)无症状的心脏生物标志物升高。如肌钙蛋白、B 型利尿钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)升高可能提示早期心肌损伤或心脏应激, 是重要的监测指标。

3 ADC 心脏毒性发生风险

不同 ADC 的心脏毒性风险存在差异, 以下针对已在中国上市的不同类型 ADC 进行详细介绍(表 1)。

表 1 ADC 在乳腺癌治疗中的心脏毒性发生率
 Tab. 1 Incidence of cardiotoxicity of ADCs in breast cancer treatment

心脏毒性	靶向 HER2			靶向 TROP2		
	T-DM1	T-DXd	RC48	SG	Dato-DXd	SKB264
任何级别心脏毒性	3%~5%	1%~5%	5%~12%	5.2%	4.1%	3.2%
≥3 级心脏毒性	0%	0.5%~1.0%	1%~2%	1.1%	0.8%	0.5%
LVEF 下降(≥10%)	1%~2%	1%~3%	3%~7%	0.4%	1.6%	1.2%
症状性心力衰竭	0%	0.1%~0.5%	1%~2%	0.7%	0.5%	0.2%

3.1 HER2 靶向 ADC 的心脏毒性发生风险

目前已上市的靶向 HER2 的 ADC 包括 T-DM1、T-DXd 和维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)。

T-DM1 基于 EMILIA 和 KATHERINE 两项 III 期临床试验获批了不同适应证, 包括 HER2 阳性晚期乳腺癌二线治疗和早期乳腺癌术后辅助治疗。EMILIA 研究^[16]是一项比较 T-DM1 与拉帕替尼+卡培他滨在既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性的 III 期临床研究, 其心脏安全性结果显示: (1)任何级别左心室功能不全, T-DM1 组发生率为 1.7%, 拉帕替尼+卡培他滨组为 3.3%; (2)≥3 级左心室功能不全, T-DM1 组发生率为 0.8%, 拉帕替尼+卡培他滨组为 0.5%; (3)症状性心力衰竭, T-DM1 组报告了 1 例(0.2%), 拉帕替尼+卡培他滨组报告了 2 例(0.4%); (4)研究方案要求定期监测 LVEF, 但显著下降(通常定义为 LVEF 较基线下降≥15%且低于正常下限, 或下降≥10%至低于正常下限)的病例很少, 发生率非常低。EMILIA 研究明确显示, 在既往接受过抗 HER2 治疗的晚期患者中, T-DM1 的心脏毒性(特别

是左心室功能不全和心衰)发生率很低, 且不低于对照组。KATHERINE 研究^[17]是一项比较 T-DM1 与曲妥珠单抗作为辅助治疗, 用于新辅助治疗(含曲妥珠单抗和紫杉类)后仍有残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的疗效和安全性的 III 期临床研究, 其心脏安全性结果报道: (1)任何级别左心室功能不全, T-DM1 组发生率为 0.4%, 曲妥珠单抗组为 0.6%; (2)≥3 级左心室功能不全, T-DM1 组发生率为 0.1%, 曲妥珠单抗组为 0.2%; (3)研究要求定期监测 LVEF, T-DM1 组 LVEF 下降≥10% 的发生率为 1.6%, 曲妥珠单抗组为 1.5%; (4)T-DM1 组 LVEF 下降≥15% 的发生率为 0.5%, 曲妥珠单抗组为 0.6%; (5)症状性心力衰竭发生率非常低, T-DM1 组 <0.1%, 曲妥珠单抗组为 0.1%。在早期乳腺癌患者的新辅助后辅助治疗背景下, T-DM1 的心脏毒性发生率与曲妥珠单抗辅助治疗相似, 都非常低, T-DM1 并未显示出比曲妥珠单抗更高的心脏风险。

基于 DESTINY-Breast03 和 DESTINY-Breast04 研究, 新一代 ADC T-DXd 获批了在 HER2 阳性晚期乳腺癌后线治疗(≥2 线)及 HER2 低表达乳腺癌中的

适应证。DESTINY-Breast03 研究的心脏安全性结果报道^[18]: (1) 任何级别左心室功能不全/射血分数降低, T-DXd 组发生率为 10.5%, T-DM1 组为 1.9%; (2) ≥ 3 级左心室功能不全, T-DXd 组发生率为 1.0% (3 级心力衰竭 1 例), T-DM1 组为 0; (3) LVEF $< 50\%$ 且下降 $\geq 10\%$, T-DXd 组发生率为 7.2% (其中多数为无症状性下降), T-DM1 组为 2.1%; (4) LVEF $< 40\%$, T-DXd 组发生率为 0.7%, T-DM1 组为 0.2%; (5) 症状性心力衰竭 (任何级别), T-DXd 组发生率为 1.7% (主要为 1~2 级), T-DM1 组为 0.5%; (6) 因心脏毒性停药, T-DXd 组发生率为 0.7%, T-DM1 组为 0.2%。研究表明, T-DXd 的心脏毒性 (包括 LVEF 下降和症状性心力衰竭) 发生率显著高于 T-DM1 (约 5 倍), 尽管 ≥ 3 级不良事件发生率和停药率仍然相对较低, 但凸显了 T-DXd 更高的潜在心脏风险, 需要更密切地监测。DESTINY-Breast04 研究入组的是 HER2 低表达转移性乳腺癌患者, 其心脏安全性结果报道^[19]: (1) 任何级别左心室功能不全, T-DXd 组发生率为 5.0%, 化疗组为 1.7%; (2) ≥ 3 级左心室功能不全, T-DXd 组发生率为 0.5%, 化疗组为 0.4%; (3) LVEF $< 50\%$ 并下降 $\geq 10\%$, T-DXd 组发生率为 3.6%, 化疗组为 0.4%; (4) 症状性心力衰竭, T-DXd 组发生率为 0.7%, 化疗组为 0; (5) 导致停药的心脏事件, T-DXd 组发生率为 0.5%, 化疗组为 0。在 HER2 低表达人群中, T-DXd 的心脏毒性风险同样高于化疗组, 尤其是无症状性 LVEF 下降, 提示心脏毒性可能是 T-DXd 的类效应, 与肿瘤 HER2 表达水平相关, 但风险低于在 HER2 阳性人群中观察到的结果。

RC48 是一种新型 ADC, 由抗 HER2 单抗 disitamab 通过可裂解连接子与微管抑制剂 MMAE 偶联而成, 目前主要用于 HER2 过表达 [免疫组织化学染色 (immunohistochemical staining, IHC) 2+/3+] 晚期胃癌、尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 和乳腺癌肝转移的治疗。相较于 T-DM1 和 T-DXd, RC48 的心脏毒性数据较少, 在乳腺癌中表现出较低的心脏毒性, 目前临床试验中未报告其严重心脏不良事件^[20]。

3.2 TROP2 靶向 ADC 的心脏毒性发生风险

目前已上市的靶向 TROP2 的 ADC 包括 SG、datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) 和 SKB264。基于 ASCENT 研究^[21], SG 成为首个上市的 TROP2 靶向 ADC, 用于三阴性乳腺癌的二线及以上治疗和 HR+/HER2-乳腺癌的后线治疗。研究结果显示, SG

心脏毒性发生率较低 (总发生率 5.2%, ≥ 3 级发生率 1.1%), 主要表现为轻度心力衰竭和偶发 LVEF 下降。2025 年 1 月, 由阿斯利康研发的新一代 ADC Dato-DXd 获得美国 FDA 批准, 用于治疗既往接受过内分泌治疗和化疗的不可切除或转移性 HR+/HER2-乳腺癌患者^[22]。TROPION-Breast01 研究中, Dato-DXd 组报告了 1.6% 的 LVEF 下降 (均为无症状性), 2 例 (0.5%) 症状性心衰 (1 例 ≥ 3 级), 房颤/室性早搏发生率略高于化疗组 (1.4% vs. 0.8%), 可能与 DXd 的全身毒性或电解质紊乱相关。SKB264 是一款由科伦药业研发的首个国产靶向 TROP2 的 ADC, 作为优化版 TROP2 ADC, 其采用新型可裂解连接子偶联拓扑异构酶 I 抑制剂 (DXd 类似物), 旨在提高疗效同时降低毒性, 在中国获批用于治疗既往接受过至少 2 种系统治疗的不可切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者^[23]。OptiTROP-Breast01 研究中, SKB264 组报告了 1.2% 的无症状 LVEF 下降, 发生率低于 Dato-DXd 的 1.6%。仅 1 例 (0.2%) 报告 1 级心衰, 房颤/室早发生率略高于化疗组 (1.0% vs. 0.8%), 可能与载药引起的电解质紊乱 (如腹泻导致低钾) 相关。SKB264 心脏毒性在同类 TROP2 ADC 中最低, 可能与其结构优化设计减少了心肌的暴露有关。

因 TROP2 不表达于心肌细胞, 靶向 TROP2 的 ADC 导致心脏损伤的机制主要源于细胞毒性载荷的间接作用。虽然 TROP2 靶向 ADC 相关心脏毒性事件发生率远低于抗 HER2 靶向 ADC, 但也不容忽视, 仍需关注高危患者。

4 ADC 心脏毒性相关风险因素

4.1 ADC 相关心脏毒性风险因素

ADC 具有特殊的化学结构, 其心脏毒性风险因素^[12, 24] 包括以下几个因素。(1) 载荷毒性。微管蛋白抑制剂 (如恩美曲妥珠单抗的 DM1) 主要影响微管功能, 心脏毒性相对较低, 但仍有导致左心室功能不全的报告。拓扑异构酶 I 在心肌细胞 DNA 复制和修复中起作用, 拓扑异构酶 I 抑制剂 (如德曲妥珠单抗的 DXd) 可能干扰此过程, 导致 DNA 损伤和细胞死亡, 从而直接损伤心肌。德曲妥珠单抗具有较强的旁观者效应, DXd 具有较强膜穿透性, 可从靶细胞 (肿瘤细胞) 释放并扩散至邻近心肌细胞, 即使心肌细胞 HER2 表达水平不高, 也可能受到损伤。这是德曲妥珠单抗心脏毒性机制的

重要特点,也是其心脏毒性(尤其是致死性心力衰竭和心肌炎)发生率高于恩美曲妥珠单抗和曲妥珠单抗的关键原因之一。载荷可能诱导活性氧产生,损害心肌细胞线粒体功能,从而产生氧化应激,并引起线粒体损伤。(2)药物抗体比(drug-antibody ratio, DAR)与载药量。高 DAR(如德曲妥珠单抗 DAR≈8)代表每个抗体分子可携带更多细胞毒载荷,在循环中或脱靶释放时,对心肌等正常组织的潜在毒性风险更高。(3)连接子稳定性。连接子在血液循环中的稳定性可影响载荷在非靶组织(如心脏)的提前释放。稳定性较差的连接子可能导致更多载荷在到达肿瘤前释放,增加全身暴露和心脏毒性风险。德曲妥珠单抗的连接子稳定性较高,故其载荷的高效性和旁观者效应是引起心脏毒性的主因。

4.2 乳腺癌患者心脏毒性相关风险因素

(1)基线心血管疾病与风险因素:既往心脏病史,如心力衰竭、心肌病、冠心病、严重心律失常等,是心脏毒性的最强风险因素。(2)心血管风险因素:高血压(尤其未控制)、糖尿病、高脂血症、吸烟、肥胖可显著增加心脏毒性风险。(3)年龄:高龄(>65岁)患者风险更高。(4)基线心功能临界:基线 LVEF 处于正常低限(如 50%~55%)者更易发生有临床意义的下降。(5)肾功能不全:可影响 ADC 及其代谢产物的清除,可能增加暴露量和心脏毒性风险。德曲妥珠单抗说明书中特别强调需监测肾功能。(6)既往抗肿瘤治疗史:蒽环类药物暴露史仍然是最重要的协同风险因素。蒽环类(阿霉素、表柔比星)的累积剂量越高、与 ADC 治疗间隔时间越短,心脏毒性风险越大,其造成的不可逆性心肌损伤为 ADC 的毒性作用提供了“易感土壤”。胸部放疗史,尤其是左侧胸部放疗,可导致放射性心肌损伤,增加风险。(7)既往抗 HER2 治疗史:长期或多次暴露于抗 HER2 治疗可能累积心脏损伤风险。(8)其他心脏毒性药物:如烷化剂(环磷酰胺)、部分酪氨酸激酶抑制剂均具有心脏毒性,既往有治疗史患者使用 ADC 治疗会增加心脏毒性发生风险。

5 监测与管理

肿瘤治疗相关心脏毒性常起病隐匿,临床表现多不典型,早期识别与诊断存在困难。合理应用心脏生物标志物和影像检查对患者肿瘤治疗全程进行心血管疾病危险分层、筛查和识别,以及加强

对肿瘤患者心血管不良事件的早期诊断十分重要。个体化筛查监测有助于肿瘤治疗相关心脏毒性的早发现、早诊治^[25]。

5.1 基线评估

所有患者启动 ADC 治疗前必须进行心血管风险评估,包括详细病史(心血管疾病、危险因素)、体格检查、基线心电图、超声心动图(测量 LVEF 及整体纵向应变)以及心肌损伤标志物(如肌钙蛋白 I/T、BNP/NT-proBNP 等)^[26]。存在显著心血管风险或既往心功能不全者需谨慎评估获益风险比。

5.2 治疗期间监测

依据具体 ADC 的已知心脏毒性谱、治疗方案(剂量、周期)及患者风险分层制订个体化监测计划^[9]。常规监测包括以下几个方面。(1)定期检测心电图,关注 QTc 间期变化(尤其是使用含 MMAE 或拓扑异构酶抑制剂载荷的 ADC)。(2)影像学随访。超声心动图(每 2~4 个周期或根据临床需要)是评估 LVEF 和亚临床心功能障碍(整体纵向应变下降早于 LVEF)的金标准;心血管磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)在评估心肌炎症、纤维化方面具有重要价值。(3)生物标志物动态监测。定期检测肌钙蛋白、BNP/NT-proBNP 有助于早期发现心肌损伤和心功能失代偿。此外,新兴标志物(如生长分化因子-15、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 等)在肿瘤治疗相关心脏毒性监测中的价值尚在探索中^[27-28]。

5.3 长期随访

目前尚无针对 ADC 心脏毒性监测长期随访的统一标准,主要借鉴和参考曲妥珠单抗的监测经验,并结合 ADC 的临床试验方案和专家共识。治疗结束后第 1 年:每 6 个月进行 1 次心脏超声和临床评估。治疗结束后第 2~5 年:至少每年进行 1 次心脏超声和临床评估。高风险患者可能需要增加频次(如每 6 个月 1 次)。治疗结束 5 年后:对于低风险患者,可以考虑延长至每 1~2 年 1 次或根据常规心血管风险评估进行;对于高风险患者,建议每年评估 1 次,或根据心脏科医生的建议进行评估。监测内容包括心脏彩超、心功能、心电图等。BNP/NT-proBNP 的动态变化情况在长期随访中具有一定价值,持续升高或进行性升高可能提示亚临床心功能不全,需要密切监测。

5.4 接受潜在心脏毒性治疗患者的管理流程

目前针对 ADC 的潜在心脏毒性尚无标准的管理流程,可参考《心脏生物标志物用于肿瘤治疗相

关心血管毒性的筛查和管理中国专家共识(2024 版)》^[29]、《2022 ESC 肿瘤心脏病指南》^[15]等最新指南或共识进行管理(图 1)。

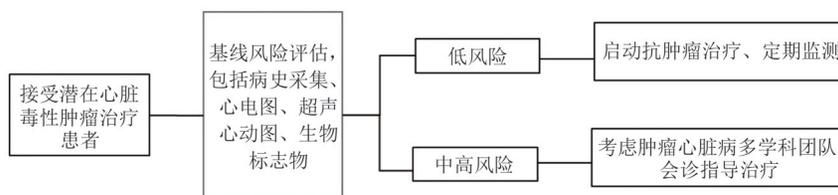


图 1 ADC 治疗前潜在心脏毒性的管理

Fig. 1 Management of potential cardiotoxicity before ADC therapy

对于 ADC 治疗时发生的心脏毒性,按照以下管理流程进行干预。(1)无症状心脏毒性,如 LVEF 下降或整体纵向应变异常:密切监测,与肿瘤科医生讨论是否需调整 ADC 剂量或延长给药间隔,启动或优化标准的心力衰竭预防性药物治疗(如 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂等)。(2)心力衰竭:立即暂停 ADC 治疗,转诊至心脏肿瘤专科或心内科,按照现行心力衰竭指南进行规范治疗。待心功能稳定后,由多学科团队(肿瘤科、心内科、药剂科)

重新评估重启 ADC 治疗的风险与获益,通常需永久停药或显著减量。(3)心律失常:根据具体类型处理。QTc 显著延长需停用致 QT 延长的药物、纠正电解质紊乱,必要时使用临时心脏起搏器。症状性心律失常需专科处理。(4)心肌炎/心包炎:高度疑似或确诊者应立即永久停用相关 ADC。采用大剂量糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白等免疫调节治疗,并给予充分的心力衰竭及抗心律失常支持(图 2)。

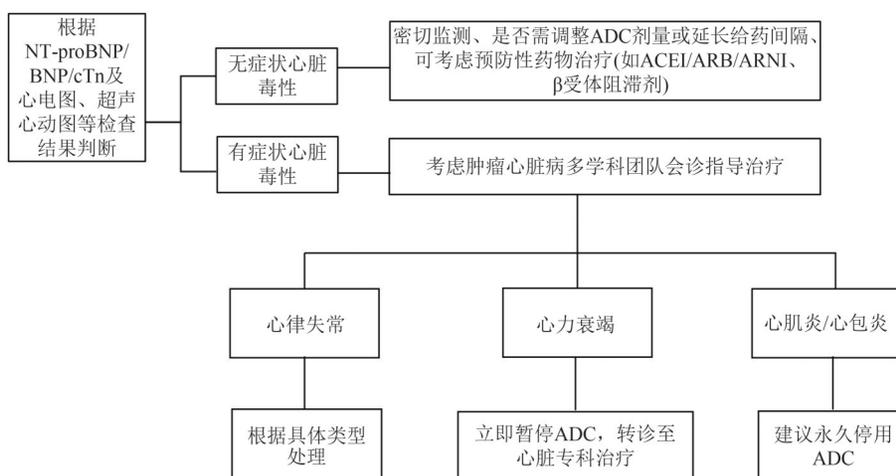


图 2 ADC 治疗时发生心脏毒性的管理

Fig. 2 Management of cardiotoxicity during ADC therapy

6 总结与展望

ADC 的问世为乳腺癌的精准治疗带来了革命性的突破,但其相关心脏毒性已成为制约临床获益的关键因素。ADC 相关心脏毒性的管理应强调“早预防、早识别、早干预”以及多学科协作。建立标准化基线评估流程、个体化动态监测方案,并制定基于循证医学的分级管理策略,对于保障患者安全、最大程

度发挥 ADC 的疗效具有重要意义。未来 ADC 的研发不仅应聚焦疗效提升,更需兼顾安全性,特别是在降低心脏毒性方面。探索包括外泌体非编码 RNA、心肌特异性自身抗体等新型生物标志物,并与影像组学技术相结合,有望显著提升亚临床心脏损伤的早期预警能力^[30]。通过多维度手段的整合,推动“心脏安全型”ADC 的精准治疗新范式,最终改善肿瘤患者的整体生存预后与生活质量。

参考文献

- [1] NIERENGARTEN M B. Cancer Statistics 2024: Deaths drop, incidences increase, prevention needed [J]. *Cancer*, 2024, 130(11): 1904. DOI: 10.1002/encr.35347.
- [2] PIROZZI F, POTO R, ARAN L, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: clinical risk factors [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(2): 13. DOI: 10.1007/s11912-020-01002-w.
- [3] SALEM J E, MANOUCHEHRI A, MOEY M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579–1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- [4] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [5] PUDIL R, MUELLER C, ČELUTKIENĖ J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 1966–1983. DOI: 10.1002/ejhf.2017.
- [6] ZHOU X X, YAO Z R, BAI H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1265–1274. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00333-8.
- [7] QI Y, WEI Y, LI L, et al. Genetic factors in the pathogenesis of cardio-oncology [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 739. DOI: 10.1186/s12967-024-05537-5.
- [8] GOGIA P, ASHRAF H, BHASIN S, et al. Antibody–drug conjugates: a review of approved drugs and their clinical level of evidence [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15): 3886. DOI: 10.3390/cancers15153886.
- [9] ZALAQUETT Z, RITA HACHEM M C, ASSI A, et al. Cardiac toxicity of HER-2 targeting antibody–drug conjugates: overview and clinical implications [J]. *Future Oncol*, 2024, 20(38): 3151–3167. DOI: 10.1080/14796694.2024.2407756.
- [10] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315–337. DOI: 10.1038/nrd.2016.268.
- [11] DRAGO J Z, MODI S N, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327–344. DOI: 10.1038/s41571-021-00470-8.
- [12] NGUYEN T D, BORDEAU B M, BALTHASAR J P. Mechanisms of ADC toxicity and strategies to increase ADC tolerability [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3): 713. DOI: 10.3390/cancers15030713.
- [13] VAN LEEUWEN M T, LUU S, GURNEY H, et al. Cardiovascular toxicity of targeted therapies for cancer: an overview of systematic reviews [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(6): pkaa076. DOI: 10.1093/jncics/pkaa076.
- [14] CURIGLIANO G, LENIHAN D, FRADLEY M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 171–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- [15] LYON A R, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, COUCH L S, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- [16] 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.
- [17] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, 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.
- [18] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143–1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.
- [19] MODI S N, 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.
- [20] WANG J Y, LIU Y J, ZHANG Q Y, et al. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody–drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I / I b study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(7): 833–851. DOI: 10.1002/cac2.12577.
- [21] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529–1541. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485.
- [22] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. LBA11 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): Primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1264–S1265. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.015.
- [23] YIN Y M, FAN Y, OUYANG Q C, 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. DOI: 10.1038/s41591-025-03630-w.
- [24] HOBSON A D, MCPHERSON M J, HAYES M E, et al. Discovery of ABBV-3373, an anti-TNF glucocorticoid receptor modulator immunology antibody drug conjugate [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(23): 15893–15934. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01579.
- [25] NEILAN T G, QUINAGLIA T, ONOUE T, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(6): 528–536. DOI: 10.1001/jama.2023.11887.
- [26] BOEDDINGHAUS J, TWERENBOLD R, NESTELBERGER T, et al. Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(11): 1426–1436. DOI: 10.1373/clinchem.2019.35347.

- 73/clinchem.2019.304725.
- [27] QI Y, WEI Y, LI L, et al. Genetic factors in the pathogenesis of cardio-oncology [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 739. DOI: 10.1186/s12967-024-05537-5.
- [28] AVULA V, SHARMA G, KOSIBOROD M N, et al. SGLT2 inhibitor use and risk of clinical events in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction [J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(1): 67-78. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.08.026.
- [29] 中国医师协会检验医师分会心血管专业委员会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学组, 夏云龙, 等. 心脏生物标志物用于肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理中国专家共识(2024版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(36): 3371-3385.
- [30] ZAHA V G, HAYEK S S, ALEXANDER K M, et al. Future

perspectives of cardiovascular biomarker utilization in cancer survivors: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2021, 144(25): e551-e563. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 姜翠, 李晓睿, 蒋雷, 等. 乳腺癌靶向治疗新挑战: 抗体药物偶联物相关心脏毒性的发生机制与临床管理 [J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(4): 462-469. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.04.

Cite this article as: JIANG Cui, LI Xiaorui, JIANG Lei, et al. Emerging challenge in targeted therapy for breast cancer: mechanisms and clinical management of antibody-drug conjugate-associated cardiotoxicity [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 462-469. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.04.