

注射用德达博妥单抗获批上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞

2025年8月22日,国家药品监督管理局批准注射用德达博妥单抗上市。其用于治疗既往接受过内分泌治疗,且在疾病晚期接受过一线化疗的不可切除或转移性激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌成人患者。

一、晚期HR阳性、HER2阴性乳腺癌及关注人群

乳腺癌是我国乃至全球女性最常见的恶性肿瘤之一。乳腺癌不是单一疾病,按分子分型,主要可分为HR阳性(包括Luminal A型和Luminal B型)、HER2阴性和三阴性乳腺癌。其中,HR阳性、HER2阴性亚型最为常见,约占所有乳腺癌患者的60%~75%。这类患者的预后通常较好,但部分人(尤其是淋巴结阳性或伴有其他高危因素的患者)仍面临复发风险。从发病情况来看,每年新发乳腺癌患者中,约5%~10%在确诊时就已出现远处转移;而早期患者中,也有约20%~30%最终会发展为晚期乳腺癌。

虽然晚期乳腺癌几乎无法治愈,但近年来,随着新型治疗药物的应用和治疗模式的优化,患者预后有了显著改善。HR阳性、HER2阴性亚型患者的中位总生存时间(OS)已从之前的2~3年延长至5年,实现了长期带瘤生存。

二、晚期HR阳性、HER2阴性乳腺癌的药物治疗

晚期HR阳性、HER2阴性乳腺癌的药物治疗,主要以内分泌治疗、靶向治疗和化疗为主,其中内分泌治疗是核心治疗手段。

1.内分泌治疗药物

- 选择性雌激素受体调节剂(SERM):通过竞争性结合雌激素受体,阻断雌激素对乳腺癌细胞的刺激,从而抑制肿瘤生长。代表药物是他莫昔芬,绝经前或绝经后患者都能用。

- 选择性雌激素受体降解剂(SERD):能特异性结合雌激素受体的配体结合域,促进相关系统降解雌激素受体,更彻底地阻断雌激素受体信号通路,抑制癌细胞增殖。代表药物是氟维司群。

- 芳香化酶抑制剂(AI):通过抑制芳香化酶的活性,减少雌激素合成。绝经后女性的雌激素主要由雄激素经芳香化酶转化而来,因此这类药物适合绝经后患者。常用药物有来曲唑、阿那曲唑和依西美坦。

- 卵巢功能抑制(OFS)剂:通过抑制垂体分泌相关激素,减少卵巢分泌雌激素,让体内雌激素水平降到绝经后状态。绝经前患者需要将这类药物(如戈舍瑞林)与AI或他莫昔芬联用,以进一步降低雌激素水平。



2. 靶向治疗药物

近年来,靶向治疗药物发展迅速,尤其是CDK4/6抑制剂的应用,进一步改善了高危患者的预后。除了这类药物,近两年针对“PAM”(PI3K/AKT/mTOR)信号通路关键靶点的抑制剂也已上市。

● **CDK4/6抑制剂:**这类药物与内分泌治疗药物联用,能双重阻断细胞增殖信号,延缓或逆转内分泌治疗耐药。代表药物有哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利和达尔西利等,目前已成为HR阳性、HER2阴性亚型晚期乳腺癌的标准治疗方案。

● **PI3K/AKT/mTOR抑制剂:**主要针对有特定基因突变的患者,代表药物有伊那利塞、卡匹色替和依维莫司等。

3. 化疗

化疗一般用于以下情况:一是患者出现内脏危象;二是内分泌治疗无效;三是肿瘤较大,需缩小体积以保留乳房;四是用于评估治疗敏感性。常用的化疗药物包括紫杉类、蒽环类和卡培他滨等。

三、德达博妥单抗的临床疗效及安全性

对于HR阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者来说,内

分泌治疗联合CDK4/6抑制剂已是标准一线方案。一旦一线治疗失败,或患者出现原发性内分泌耐药,治疗就往往要改用化疗——但化疗不仅疗效有限,不良反应还比较大。相比之下,德达博妥单抗为这类患者提供了更好的治疗选择。

德达博妥单抗是一种靶向TROP2的抗体药物偶联物(ADC)。这种药物中的人源化IgG1单克隆抗体能精准识别并结合乳腺癌细胞表面高表达的TROP2蛋白,随后释放高效细胞毒性,从而杀伤癌细胞。

1. 临床疗效

研究对比了德达博妥单抗与单药化疗(包括艾立布林、卡培他滨、长春瑞滨或吉西他滨)在既往接受过内分泌治疗和至少一线化疗的HR阳性、HER2阴性转移性乳腺癌患者中的疗效。结果显示:德达博妥单抗组患者的中位无进展生存期(PFS)为6.9个月,比化疗组(4.9个月)延长了2.0个月;疾病进展或死亡风险降低37%;肿瘤客观缓解率(ORR)也比化疗组提高了13.5%。

在83例中国患者的亚组分析中,德达博妥单抗的疗效优势更明显:德达博妥单抗组的中位PFS为8.1个月,化疗组仅为4.2个月;ORR为38.6%,化疗组为17.9%,明显高于化疗组。

2. 安全性

德达博妥单抗的常见不良反应包括两大类:一是血液系统反应,如中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少,但其发生率低于化疗组;二是非血液系统反应,如口腔炎、恶心、疲劳、脱发、干眼症等,这些反应多为1~2级,通过对症处理就能缓解。

从严重不良反应的发生率来看,德达博妥单抗组3级及以上治疗相关不良反应的发生率为21%,远低于化疗组的45%。但需要注意以下两类不良反应:一是间质性肺病/非感染性肺炎,发生率为3.3%,需密切监测并及时处理;二是眼部不良反应,如角膜炎、干眼症,患者需定期做眼科检查。

目前,以“精准递送、高效杀伤”为核心的ADC类药物,是肿瘤药物研发的热点之一。我国已有多款ADC类药物上市,除了此次获批的德达博妥单抗,还有戈沙妥单抗等靶向TROP2的药物。随着这类药物不断增多,肿瘤患者的治疗体验和预后将得到进一步改善。