

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003150

伊尼妥单抗联合吡咯替尼(中国双靶)多线治疗晚期 Her2阳性乳腺癌的临床疗效观察

蔡双龙¹, 陈虹丹¹, 陈晓耕¹, 张 瑾²

(1. 福建医科大学省立临床医学院肿瘤外科, 福州 350001; 2. 天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤三科、
国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心、
乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060)

【摘要】目的:探讨伊尼妥单抗联合吡咯替尼治疗三线或以上晚期 Her2 阳性乳腺癌患者的疗效及安全性。**方法:**收集 10 例多线治疗失败后, 采用伊尼妥单抗联合吡咯替尼治疗为基础用药的晚期 Her2 阳性乳腺癌患者临床资料, 分析患者的近期疗效、不良反应及生存情况。**结果:**随访至 2021 年 4 月 1 日, 客观缓解率为 90%(9/10), 中位无进展生存期为 5.87 个月。10 例晚期 Her2 阳性乳腺癌患者疗效为: CR 0 例; PR 9 例, 其中 1 例 PR 患者因经济原因停药, 病情仍稳定, 另 1 例 PR 患者无进展生存期为 5 个月, 后因肺部进展、胸水、肺不张抢救无效死亡, 1 例 PR 患者完成 9 个疗程后, 因“肺部转移进展”换药, 目前病情仍在评价中, 其余 6 例患者仍在随访中; SD 患者 1 例, 是晚期五线治疗患者, SD 患者无进展生存期为 1.5 个月, 后因肺部转移进展抢救无效死亡。治疗期间患者主要的不良反应为乏力、胃胀和腹泻, 其中 70%(7/10)的患者发生 2~3 级乏力、胃胀, 90%(9/10)的患者发生 1~2 级腹泻, 大部分患者联合化疗方案发生轻度骨髓抑制。**结论:**伊尼妥单抗联合吡咯替尼(中国双靶)为基础的方案用于多线治疗失败后的晚期 Her2 阳性乳腺癌具有较好的近期疗效, 安全性较高, 值得进一步大样本随访观察对比研究。

【关键词】晚期 Her2 阳性乳腺癌; 伊尼妥单抗; 吡咯替尼; 近期疗效; 不良反应

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-09-24

Clinical efficacy observation of multi-line therapy of inetetamab combined with pyrotinib (China double target) in patients with Her2 positive breast cancer

Cai Shuanglong¹, Chen Hongdan¹, Chen Xiaogeng¹, Zhang Jin²

(1. Department of Oncological Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fujian Medical University; 2. Department of Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of “Cancer Prevention and Therapy”, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy and safety of the third-line or above therapy of inetetamab combined with pyrotinib in patients with advanced Her2 positive breast cancer. **Methods:** Clinical data of 10 patients with advanced Her2 positive breast cancer treated with inetetamab combined with pyrotinib after the failure of multiline therapy were collected to analyze the short-term efficacy, adverse reactions, and the survival. **Results:** The follow-up went until April 1, 2021. The objective response rate was 90%(9/10), and the median progression-free survival time was 5.87 months. The efficacy of 10 patients with advanced Her2 positive breast cancer was as follows: 0 case of CR; 9 cases of PR, of which 1 PR patient suffered interruption for economic reasons and was remained stable. The progression-free survival time of the other PR patient was 5 months, and then the patient died of the progress of pulmonary

metastasis, pleural effusion, and atelectasis, despite emergency

rescue efforts. After 9 courses of treatment, 1 PR patient changed

the therapy due to “the progression of pulmonary metastasis”,

and the condition was still under evaluation. The remaining 6

(2023-01-10)

patients were still in follow-up. One SD patient was treated with advanced fifth-line therapy, and the progression-free survival of the SD patient was 1.5 months. The SD patient died of the progression of pulmonary metastasis, despite emergency rescue efforts. The main adverse reactions during treatment were fatigue, stomach distension, and diarrhea. Of these, 70% (7/10) of patients had grade 2-3 fatigue and stomach distention, and 90% (9/10) of patients had grade 1-2 diarrhea. Most patients had mild bone marrow suppression in the combination with chemotherapy. **Conclusion:** The treatment regimen of inेतetamab combined with pyrotinib (China double target) in patients with advanced Her2 positive breast cancer after the failure of multi-line therapy has significant short-term efficacy and good safety, which is worthy of further large sample follow-up observation and comparative study.

[Key words] advanced Her2 positive breast cancer; inेतetamab; pyrotinib; short-term efficacy; adverse reaction

全球肿瘤流行病学统计数据显示,在女性恶性肿瘤中,乳腺癌的发病率占第 1 位,病死率占第 2 位^[1]。基于乳腺癌如此高的发病率及病死率,乳腺癌严重危害广大女性朋友的身心健康。乳腺癌的治疗从早期的病理分型,过渡为以分子分型为主的分类治疗模式,明显改善了乳腺癌患者的预后,但是仍然有 30%~40% 的早期乳腺癌患者会发展为晚期乳腺癌(advanced breast cancer, ABC)。ABC 目前被定义为难以治愈,其平均生存时间为 2~3 年,5 年生存率仅为 20%。如何改善这类患者的生活质量及延长其生存时间是乳腺癌基础及临床研究的终极目标^[2]。

伊尼妥单抗是中国自主研发的注射用重组抗 Her2 人源化单克隆抗体创新药,属非生物类似药,于 2004 年 7 月 2 日经国家食品和药物监督管理局批准进行临床研究。2020 年 7 月获批上市,主要应用于 Her2 阳性晚期乳腺癌患者的后线治疗。马来酸吡咯替尼片是我国自主研发的小分子酪氨酸激酶抑制剂,于 2018 年底获批上市,与卡培他滨联合用于治疗 Her2 阳性、既往接受或未接受过曲妥珠单抗治疗的复发或转移性乳腺癌患者,且治疗效果令人鼓舞。本研究探索性分析了 10 例多线治疗失败的晚期 Her2 阳性乳腺癌患者,采用伊尼妥单抗联合吡咯替尼治疗为基础用药作为三线或以上解救方案的近期疗效及安全性,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 7 月 1 日至 2021 年 4 月 1 日于福建省立

医院接受以伊尼妥单抗联合吡咯替尼为基础方案治疗的晚期 Her2 阳性乳腺癌患者。纳入标准:①经组织病理学检查确诊并具备影像学检查资料的晚期 Her2 阳性乳腺癌患者;②美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分 ≤ 3 分,生存时间 >2 个月;③辅助治疗或新辅助治疗阶段接受过蒽环、紫杉醇治疗,疾病复发转移后至少接受过二线或以上方案治疗进展的患者(包括用过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗及 T-DM1 治疗进展患者);④根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)1.1 版至少有 1 处可测量靶病灶;⑤重要脏器功能正常,不存在化疗禁忌证,血常规、肝肾功能、心电图基本正常。依据纳入标准,本研究共纳入 10 例患者。均为女性患者,中位年龄为 51.4(41, 66)岁;病理组织学分级:G2 级 6 例(60.00%), G3 级 4 例(40.00%);病理类型均为浸润性导管癌(10 例);6 例为绝经后患者,4 例为绝经前患者;10 例患者既往均接受过蒽环类、紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗。初诊 IV 期患者 1 例(10.00%),经影像学检查确诊的转移脏器或部位包括肺、骨、肝、脑、胸膜、胸壁皮肤、腋窝、纵隔、肺门、锁骨上及腹膜后淋巴结等,其中 80.00%(8/10)的患者转移部位 ≥ 3 个。中位治疗线数为四线(三线 6 例,四线 1 例,五线 2 例,八线 1 例)。

1.2 治疗方法

根据患者的年龄、一般状态、原发灶、转移灶免疫组化结果、既往治疗用药情况及合并症选择治疗方案。10 例患者后线治疗均给予“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药,其中 6 例患者为“伊尼妥单抗+吡咯替尼+白蛋白紫杉醇”,2 例患者为“伊尼妥单抗+吡咯替尼+卡培他滨”,1 例患者为“伊尼妥单抗+吡咯替尼+艾日布林”,1 例患者为“伊尼妥单抗+吡咯替尼+亮丙瑞林+帕博西利+依西美坦”,伊尼妥单抗[首剂 4 mg/kg,维持剂量 2 mg/(kg·周),静滴]联合吡咯替尼(320 mg, po QD)。治疗至疾病进展或不能耐受相关毒性反应。

1.3 疗效及不良反应评价

依据 RECIST 1.1 版进行疗效评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。每 2~3 个周期化疗后进行影像学检查评估疗效,直至肿瘤进展。客观缓解率(objective response rate,ORR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。无进展生存期(progression free survival,PFS)指从化疗开始至疾病进展的时间。化疗期间每周复查 1 次血常规和肝肾功能,不良反应根据美国国立癌症研究所不良反应事件通用术语标准(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Event,NCI-CTCAE)5.0 版进行评价,不良反应分为 0~4 级。

1.4 随访和生存分析

患者自入组接受治疗后定期入院访视,治疗期间进行疗效评价并记录不良反应,治疗后采用门诊或电话方式继续对患者进行生存随访,随访时间至少 6 个月,无失访病例。

2 结果

2.1 治疗疗效

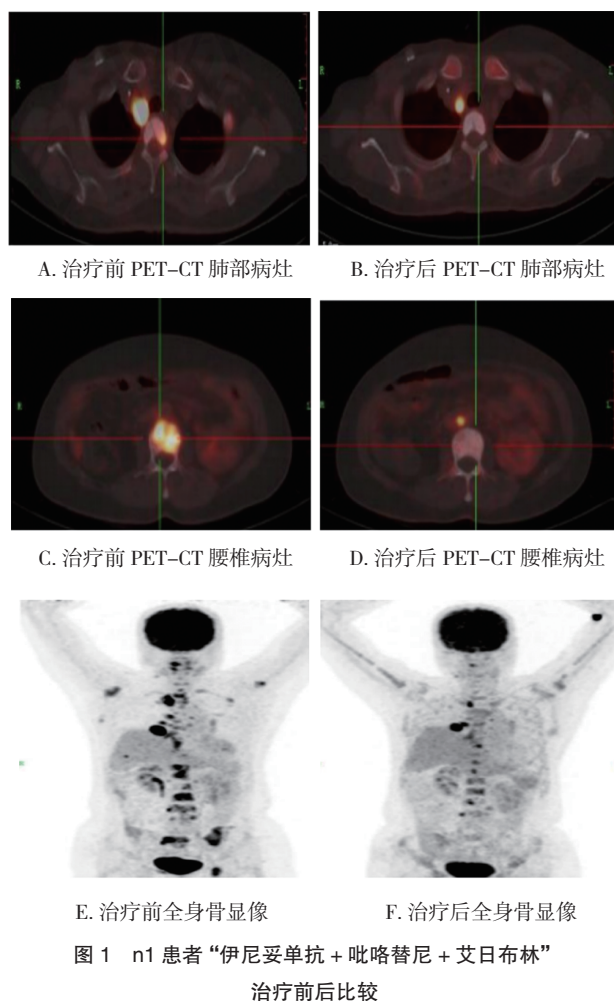
10 例患者共完成至少 6 个周期治疗(含“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药),每例患者至少 2~3 个周期行疗效评价,10 例患者疗效评价:CR 0 例;PR 9 例,SD 1 例,客观缓解率为 90%(9/10),随访至少半年以上,中位无进展生存期为 5.87 个月。具体治疗情况详见表 1。

表 1 以“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药在患者的具体治疗情况

病例号	晚期治疗线数/线	治疗疗效	治疗 PFS/月
n1	4	PR	7.00
n2	8	PR	6.56
n3	3	PR	8.00
n4	3	PR	6.00
n5	3	PR	5.00
n6	5	PR	4.73
n7	5	SD	1.50
n8	3	PR	5.83
n9	3	PR	6.33
n10	3	PR	7.76

注:n1 患者给予“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药,完成 9 个疗程后,病情先达 PR,后因“肺部转移进展”而换药,目前病情仍在评价中;n5 患者给予“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药 7 个疗程后,病情先达 PR,后因肺部进展、胸水、肺不张抢救无效死亡;n7 患者是晚期抗 Her2 阳性乳腺癌 5 线治疗患者,给予“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药 2 个疗程,病情 SD,后因肺部转移进展抢救无效死亡;n9 患者给予“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药 6 个疗程,病情先达 PR,因经济原因停药,目前病情 SD,仍在随访中

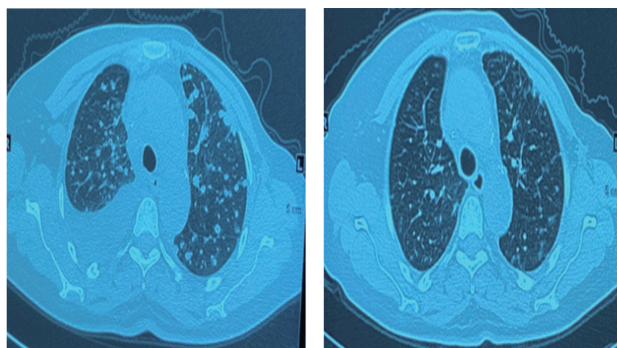
n1 患者治疗过程中病情变化如下:55 岁右乳腺癌术后患者,第一次术后分期:pT1N0M0,IA 期,IHC:ER(-),PR(-),Ki-67(不详),Her2(-),术后予 CEF $\times 6$ 次化疗,术后 9 年余发现多发肺、纵隔淋巴结、肝、骨转移,肺部癌性淋巴管炎,右胸腔积液,肺部病灶穿刺活检证实:肺部转移性癌(乳腺来源),ER(-),PR(-),Her2(+++),Ki-67 40%,晚期一线:THP,后因肺部进展改 XHP,再次进展后改为 T-DM1,后予“伊尼妥单抗+吡咯替尼+艾日布林”治疗 4 个月。图 1A、C、E 是“伊尼妥单抗+吡咯替尼+艾日布林”治疗前图片,图 1B、D、F 是“伊尼妥单抗+吡咯替尼+艾日布林”治疗后图片。



n5 患者治疗过程中病情变化如下:53 岁左乳腺癌患者,术后分期:pT2N2M0,IIIA 期,IHC:ER(-),PR(-),Ki-67 (20%+),Her2(+++),术后予 AC-TH,化疗结束行放疗,图 2 是治疗过程的变化图像。

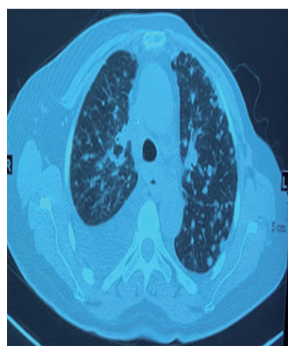
2.2 治疗不良反应

10 例患者均可评价为不良反应,主要的不良反应为乏力、胃胀和腹泻,其中 70%(7/10)的患者发生 2~3 级乏力、胃胀,90%(9/10)的患者发生 1~2 级腹泻,大部分患者联合化疗方案发生轻度骨髓抑制,大部分患者均可耐受。

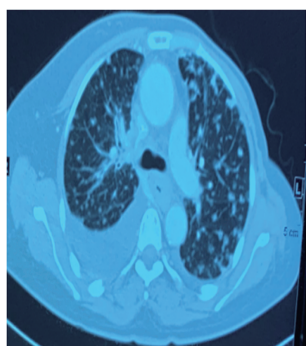


A. 术后 28 个月余肺部病灶进展后 CT 复查情况

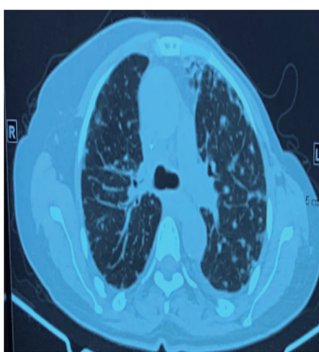
B. 术后 32 个月余,晚期一线治疗 4 个月后肺部病灶复查情况 (方案:吡咯替尼+卡培他滨)



C. 术后 34 个月余,晚期一线治疗 6 个月余复查肺部病灶再次进展 (方案:吡咯替尼+卡培他滨)



D. 晚期二线治疗 3 周后病情再次进展 (方案:曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+白蛋白紫杉醇)



E. 晚期三线治疗治疗 2 个疗程后复查病情达 PR (方案:伊尼妥单抗+吡咯替尼+白蛋白紫杉醇)

图 2 n5 患者治疗前后变化

3 讨论

Her2 阳性乳腺癌是指人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 表达为阳性,无论雌激素受体(estrogen receptor, ER)及孕激素受体(progestogen receptor, PR)表达阳性与否的乳腺癌,此类患者占乳腺癌总数的 20%~

30%^[3]。Her2 阳性乳腺癌由于 Her2 蛋白大量表达,往往提示预后差,容易复发转移。1998 年曲妥珠单抗问世以来,明显改善了 Her2 阳性乳腺癌患者预后,但是 Her2 阳性乳腺癌患者始终会面临原发与继发耐药问题。

对于 Her2 阳性复发转移性乳腺癌的一线治疗,Ⅲ期、随机、双盲、安慰剂对照的 CLEOPATRA 试验已经证明在曲妥珠单抗联合多西他赛基础上增加帕妥珠单抗对比安慰剂组能够改善 Her2 阳性晚期乳腺癌的无进展生存(progression-free survival, PFS; 分别为 18.5 个月 vs. 12.4 个月)和总生存(overall survival, OS; 分别为 56.5 个月 vs. 40.8 个月),而且不增加患者的心脏毒性及其他毒性。基于该研究,国内外指南一致推荐帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛作为 Her2 阳性晚期乳腺癌患者一线治疗的标准方案^[4-5]。2019 ASCO 会议上再次公布了该研究中位随访 99 个月的结果^[6],显示曲妥珠单抗联合多西他赛基础上增加帕妥珠单抗对比安慰剂组的获益持续存在(OS 分别为 57.1 个月 vs. 40.8 个月,8 年生存率达 37% vs. 23%)。

对于 Her2 阳性复发转移性乳腺癌的二线治疗,特别是在应用曲妥珠单抗及紫杉类药物治疗进展的晚期乳腺癌患者,Ⅲ期 EMILIA 临床研究结果显示^[7],T-DM1 较拉帕替尼+卡培他滨明显改善中位无进展生存(PFS 分别为 9.6 个月 vs. 6.4 个月)和总生存(OS 分别为 29.9 个月 vs. 25.9 个月);此外,Ⅲ期 TH3RESA 临床试验结果显示^[8],T-DM1 较拉帕替尼+卡培他滨明显改善 PFS(6.2 个月 vs. 3.3 个月)和 OS(22.7 个月 vs. 15.8 个月),这 2 个研究确立了 T-DM1 在 Her2 阳性晚期乳腺癌患者的二线治疗标准方案,解决了既往接受抗 Her2 治疗复发耐药的绝大多数患者问题。在 T-DM1 因为价格昂贵等原因不可及,或者无法耐受 T-DM1 相关副作用(骨髓抑制特别是血小板减少)的情况下,中国学者主导的Ⅲ期 PHOEBE 临床研究结果显示^[9],吡咯替尼联合卡培他滨较拉帕替尼+卡培他滨明显改善 PFS(12.5 个月 vs. 6.8 个月),特别是内脏转移、ECOG 1 分、HR-及后线患者获益更为明显,该研究进一步确立了吡咯替尼联合卡培他滨治疗转移性 Her2 阳

性乳腺癌在中国的二线标准地位。

在三线及三线以上,后续该如何选择目前尚无标准方案,这也是晚期 Her2 阳性乳腺癌临床中面临的急需解决的问题。目前认为这类患者的治疗应该综合考虑患者既往治疗方案选择、肿瘤进展时间、肿瘤负荷、药物是否可及、患者的一般情况以及经济情况等,既要尽可能延长患者生存时间,也要尽可能改善患者的生活质量。

Margetuximab 是一种新型 Fc 结构域优化免疫增强的 Her2 靶向单克隆抗体。Ⅲ期 SOPHIA 临床研究结果显示^[10],对于既往应用过化疗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗及 90%接受过 T-DM1 治疗进展的 Her2 阳性晚期乳腺癌,Margetuximab 联合化疗与曲妥珠单抗联合化疗相比无进展生存时间明显延长(PFS 分别为 5.8 个月 vs. 4.9 个月),且安全性可接受。

Tucatinib 是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂。Ⅲ期 HER2CLIMB 临床研究试验显示^[11],对于既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗进展的 Her2 阳性晚期乳腺癌,Tucatinib-曲妥珠单抗-卡培他滨联合用药组对比安慰剂-曲妥珠单抗-卡培他滨组明显改善 PFS(7.8 个月 vs. 5.6 个月)和 OS(21.9 个月 vs. 17.4 个月)。基于此,Tucatinib 很快通过美国 FDA 批准,进入 NCCN 指南。

DS-8201 为抗 Her2 单克隆抗体与拓扑异构酶 I 抑制剂的偶联物。在全球多中心的Ⅱ期 DESTINY-Breast01 临床研究^[12]中,DS-8201 在平均六线的治疗人群中有效率达 60.9%,在非六线治疗人群中约有 6%的人群达到完全缓解,整体疾病控制率(disease control rate,DCR)高达 97.3%,其中位缓解时间(duration of response,DoR)接近 15 个月,PFS 达到 16.4 个月。基于如此优异的数据,DS-8201 很快通过美国 FDA 批准,进入指南推荐。

综合考虑以上药物在国内的可及性及效价比,本研究在 Her2 阳性复发转移性乳腺癌三线及三线以上的选择上,主要选择国产原研抗 HER2 药物“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础用药。伊尼妥单抗是中国第一个自主研发的注射用重组抗人源化单克隆抗体“仿创结合”新药。作为“改良版曲妥珠类”

单抗,其 Fab 段与曲妥珠单抗相同,具有与曲妥珠相同的靶向抑制 Her2 的作用;Fc 段修饰,体外证实 ADCC 效应相比曲妥珠单抗提升 11%。国内Ⅲ期 HOPES 研究显示^[13],伊尼妥单抗联合化疗针对 Her2 阳性转移性乳腺癌中国患者,中位 PFS 为 9.2 个月,ORR 达 46.7%;复发转移一线患者亚组的中位 PFS 为 11.2 个月,ORR 为 61.5%,DCR 高达 93.85%。吡咯替尼是中国自主原研的小分子 TKI,在 PHOEBE 研究^[9]中被证实联合卡培他滨优于拉帕替尼联合卡培他滨。本研究 10 例晚期 Her2 阳性复发转移性乳腺癌患者三线及三线以后的治疗选择基于“中国双靶”(伊尼妥单抗+吡咯替尼为基础用药),客观缓解率为 90%(9/10),随访至少半年以上,中位无进展生存期为 5.87 个月,分析其发挥疗效可能的主要作用机制有以下 3 点:①从抗 Her2 的作用机制上来说,伊尼妥单抗作用于 Her2 蛋白胞外段靶点,阻断 Her2 同源二聚化或异源二聚化的形成以及胞内络氨酸激酶的活化,而吡咯替尼作用于 Her2 蛋白胞内段的络氨酸激酶 ATP 结合位点,不可逆地阻断胞内络氨酸激酶的磷酸化和激活,二者联合,从胞内与胞外不同作用机制结合,可能更进一步干扰了肿瘤细胞胞内下游信息通路的活化,起到协同增效的作用。②伊尼妥单抗由于 Fc 段氨基酸的修饰,使其本身在与 Her2 蛋白胞外段结合的同时,能更多地募集免疫细胞,从而使 ADCC 效应进一步增强,而以吡咯替尼代表的 TKI 类药物,也有相关的研究证实,同样也可缓解与改善肿瘤免疫微环境,进而改善免疫细胞介导的肿瘤破坏,特别是 T 细胞介导的免疫杀伤作用,所以二者联合可起机制互补、协同增效的作用^[14]。③从肿瘤异质性治疗的角度来说,对于 Her2 阳性多线治疗的乳腺癌患者,在以“伊尼妥单抗+吡咯替尼”用药的基础上,联合不同的化疗药物、内分泌药物等,其不同的抗肿瘤作用机制,以及在免疫微环境不同程度的缓解上也有可能起到协同增效的作用。同时分析“伊尼妥单抗+吡咯替尼为基础用药”治疗进展的 3 个可能的主要耐药机制^[15]:①下游信号级联成分的失调,导致 Her 通路的结构性激活(如通过 PIK3CA 突变或低水平 PTEN 激活 PI3K-AKT 通路);②与 ER64、ER65 和其他转录因子

的双向串扰;③传递增殖刺激的替代逃逸途径上调,如胰岛素受体底物或 MET 或 β 整合素-SRC-FAK 通路。

综上所述,本研究结果进一步证实了“大分子单抗+TKI+化疗”模式的临床疗效,为临床诊疗开拓了新思路,特别是对 Her2 阳性晚期乳腺癌患者,既往用过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、TKI 类药物甚至 T-DM1。基于中国目前的国情,药物不可及、未进国家医保、副作用大、无法耐受以及大部分患者经济负担大等情况,本研究认为中国自主研发“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础的联合用药方案可作为 Her2 阳性晚期乳腺癌三线及以上患者的可选治疗策略,而且其不良反应可耐受。但是对于大分子单抗联合小分子络氨酸激酶抑制剂,这种治疗模式是否会进一步延长 Her2 阳性晚期乳腺癌脑转移的发生时间,本研究样本量较小,未予证实,但借鉴 HER2CLIMB 的临床研究结果,可能会得到一些提示。期待未来能够在晚期 Her2 阳性乳腺癌的三线及以上治疗方案中进行有关“伊尼妥单抗联合吡咯替尼”为基础药物的跨地域、跨人种、大样本前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA A Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC 5)[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1623-1649.
- [3] Zhang K, Hong RX, Lee KP, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib enhances the effect of pyrotinib in HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Lett, 2019, 447: 130-140.
- [4] Giordano SH, Temin S, Davidson NE. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(8): 501-504.
- [5] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC 4)[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1634-1657.
- [6] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo(Pla)-controlled CLEOPA-TRA study of first-line(1L) pertuzumab(P), trastuzumab(H), and docetaxel(D) in patients(pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15 Suppl): 1020.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Xu BH, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer(PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(3): 351-360.
- [10] Viale G, Morganti S, Ferraro E, et al. What therapies are on the horizon for HER2 positive breast cancer?[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(9): 811-822.
- [11] Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 597-609.
- [12] Modi SN, 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.
- [13] Bian L, Xu BH, Di LJ, et al. Phase III randomized controlled, multicenter, prospective study of recombinant anti-HER2 humanized monoclonal antibody(Cipterbin) combined with vinorelbine in patients with HER2 positive metastatic breast cancer; the HOPES study[J]. Chin Med J, 2020, 100(30): 2351-2357.
- [14] Zhang XS, Chen JH, Weng ZB, et al. A new anti-HER2 antibody that enhances the anti-tumor efficacy of trastuzumab and pertuzumab with a distinct mechanism of action[J]. Mol Immunol, 2020, 119: 48-58.
- [15] Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(4): 233-250.

(责任编辑:冉明会)