



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.06

文章编号: 2095-1264(2024)06-0686-09

HER2 阳性乳腺癌抗 HER2 治疗研究进展*

向泓雨, 刘荫华*

(北京大学第一医院 甲状腺乳腺外科, 北京, 100034)

摘要: 乳腺癌已成为全球发病率最高的恶性肿瘤。其中,人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌占 15%~20%,恶性程度高,早期易复发和转移,被认为是乳腺癌中最具侵袭性的类型之一。但随着有效的抗 HER2 靶向药物的不断出现,HER2 阳性患者的生存得到显著改善。目前常见的抗 HER2 治疗药物主要包括单克隆抗体类、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和抗体药物偶联物(ADC)。在治疗选择上,曲妥珠单抗联合化疗是 HER2 阳性乳腺癌的基础治疗方案。对于具有高危因素的早期患者,可进一步强化靶向治疗以改善预后;而对于晚期患者,则需要根据不同情况合理选择靶向治疗药物的使用策略,以获得更长的生存期。

关键词: 乳腺癌;人表皮生长因子受体 2;靶向治疗;研究进展

中图分类号: R737.9;R730.5 **文献标识码:** A

Advances in anti-HER2 targeted therapy for HER2-positive breast cancer*

XIANG Hongyu, LIU Yinhu*

(Department of Thyroid and Breast surgery, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Abstract: Breast cancer has become the most common malignant tumor in the world. Among them, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer accounts for 15%-20%. It is highly malignant and easy to relapse and metastasis in a short time, and is considered as one of the most aggressive types of breast cancer. But with the advent of anti-HER2-targeting drugs, survival has been improved significantly in HER2-positive patients. At present, common anti-HER2 drugs include monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and antique-drug conjugates (ADCs). In terms of treatment options, trastuzumab combined with chemotherapy is the basis for the treatment of HER2-positive breast cancer. Early stage patients with high risk factors can further strengthen targeted therapy to improve prognosis, while advanced patients need to rationally select the appropriate strategy of targeted therapy according to different conditions to achieve longer survival.

Keywords: Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Targeted therapy; Research progress

0 前言

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族中的一员。过表达的 HER2 与 EGFR 家族其他成员的异源二聚化,导致异源二聚体胞内区域酪氨酸残基的自磷酸

化,并启动多种信号通路,导致细胞增殖和肿瘤发生。HER2 是乳腺癌发生和进展的重要驱动基因^[1]。

HER2 阳性乳腺癌在所有乳腺癌类型中占 15%~20%^[2-3]。既往由于缺乏有效的抗 HER2 治疗手段,HER2 阳性被认为是乳腺癌中最具侵袭性的类型之一,患者预后极差。但随着有效的抗 HER2 治疗药物的不断涌现,HER2 阳性乳腺癌患者的预

*基金项目:中国乳腺癌靶向治疗研究基金项目(KC2021-JF-0167-24)。

作者简介:向泓雨,女,博士,主治医师,研究方向为乳腺肿瘤。

*通信作者:刘荫华,男,硕士,主任医师,教授,研究方向为乳腺肿瘤。

后得到了显著改善。目前,接受化疗和曲妥珠单抗加帕妥珠单抗(以下简称“曲帕双靶”)治疗的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的 5 年生存率超 90%,晚期患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)也有显著延长^[4]。

临床上常见的抗 HER2 治疗药物主要包括三大类:第一类为大分子单克隆抗体类,以曲妥珠单抗为代表;第二类为酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),如拉帕替尼、吡咯替尼等;第三类为抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs),由靶向特异性抗原的单克隆抗体和小分子的细胞毒药物偶联,以恩美曲妥珠单抗为代表。本文回顾了 HER2 阳性乳腺癌患者抗 HER2 治疗的临床研究进展,综合现有临床证据,分析目前的研究现状及面临的挑战,以期今后的临床用药提供参考依据。

1 HER2 阳性早期乳腺癌

1.1 新辅助治疗

HER2 阳性乳腺癌患者在接受新辅助治疗后,达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的患者预后优于未达 pCR 的患者^[5]。HER2 阳性乳腺癌患者接受术前新辅助治疗,可以获得体内药敏信息,对后续治疗的选择具有重要指导意义,同时对预测患者的长期生存也具有重要参考意义。中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南及中华医学会乳腺外科学组的临床实践指南均推荐肿瘤 ≥ 2 cm 或有淋巴结转移的 HER2 阳性乳腺癌患者接受术前新辅助治疗^[6-7]。

曲妥珠单抗是一种单克隆抗体类药物,能够与细胞外 HER2 结构域 IV 区发生特异性结合,抑制同源二聚体的形成,阻断下游信号通路的传导,从而发挥抗肿瘤作用^[8]。NOAH 研究^[9-10]首次探索了曲妥珠单抗在新辅助治疗中的应用,结果显示,曲妥珠单抗联合化疗显著提高了 HER2 阳性乳腺癌患者的 pCR 率(43% vs. 22%, $P < 0.001$)、5 年无事件生存(event-free survival, EFS)率($HR = 0.64$, $P = 0.016$)及 5 年总生存率($HR = 0.66$, $P = 0.055$)。

帕妥珠单抗区别于曲妥珠单抗,与 HER2 胞外结构域 II 区结合,二者协同作用共同抑制 HER2 跨膜受体二聚化,进一步阻断了下游信号通路的传导,使得抗 HER2 疗效进一步增强^[11]。NeoSphere 研究^[12]探讨了曲帕双靶联合化疗在 HER2 阳性乳腺癌

患者新辅助治疗中的疗效,结果显示,接受多西他赛联合曲帕双靶治疗的患者 pCR 率显著高于其他对照组,奠定了曲帕双靶治疗在 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的地位。PEONY 研究^[13]评估了亚洲人群接受曲帕双靶联合多西他赛在新辅助治疗中的疗效和安全性,结果显示,试验组 pCR 率较对照组显著提高(39.3% vs. 21.8%, $P = 0.001$),且两组的严重不良事件发生率无显著差异(10.1% vs. 8.2%)。TRYPHAENA 研究^[14]进一步探索了曲帕双靶联合不同化疗方案在早期乳腺癌新辅助治疗中的安全性和有效性,结果显示,曲帕双靶联合含蒽环类与不含蒽环类药物化疗方案达到了相同疗效,同时心脏安全性相似,奠定了多西他赛加卡铂联合曲帕双靶治疗方案在 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的一线地位。TRAIN-2 研究^[15]结果显示,含蒽环类与不含蒽环类药物化疗方案联合曲帕双靶治疗 HER2 阳性乳腺癌的 pCR 率相似(67% vs. 68%, $P = 0.95$),但不含蒽环类药物化疗方案的患者严重不良反应较少,再次验证多西他赛加卡铂联合曲帕双靶治疗方案可作为 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗的首选方案。

除曲帕双靶联合化疗作为 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗的标准方案外,小分子 TKI 类药物和曲妥珠单抗联用具有协同抗肿瘤活性,能够提高新辅助治疗疗效。拉帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,可选择性、可逆性地抑制细胞内酪氨酸激酶结构域的 HER1 和 HER2,阻止 HER 家族同/异源二聚体形成,从而降低磷酸化和阻断下游信号通路的激活。NeoALTTO 试验^[16]对比了曲妥珠单抗及拉帕替尼联合化疗和单纯曲妥珠单抗联合化疗在 HER2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗中的疗效差异,结果显示,联合用药组的 pCR 率显著高于单独使用曲妥珠单抗组(51.3% vs. 29.5%, $P < 0.01$)。虽然在短期疗效中看到获益,但在长期随访中联合用药组的 3 年 EFS 率较对照组无显著提升($HR = 0.78$, 95% CI: 0.47~1.28, $P = 0.33$)。在 OS 方面,两组患者也无显著差异($HR = 0.62$, 95% CI: 0.30~1.25, $P = 0.19$)。吡咯替尼是一种国产口服泛 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,能不可逆地抑制 HER1 (EGFR)、HER2 和 HER4 的活性,较拉帕替尼靶点更全面,对靶点的抑制作用不可逆,从而可更强效地抑制肿瘤生长。PHEDRA 研究^[17]探索了吡咯替尼联合曲妥珠单抗在 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的应用,结果显示,与曲妥

珠单抗加多西他赛治疗组相比,吡咯替尼联合曲妥珠单抗加多西他赛治疗组总体 pCR 率显著提升(41% vs. 22%, $P < 0.001$),再次证实大小分子联合的新辅助治疗方案有望为 HER2 阳性早期乳腺癌患者带来获益。

在曲帕双靶治疗的基础上,HER2 阳性乳腺癌患者是否能够豁免化疗也在不断探索中。Neo-Sphere 研究^[12]中有一组患者($n=96$)在新辅助治疗阶段仅接受单纯的曲帕双靶治疗,遗憾的是该组患者在接受 4 周期治疗后 pCR 率仅为 18%。PHER-Gain 研究^[18-19]探索了基于正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)技术评估 HER2 阳性乳腺癌患者对于治疗的反应,从而制定豁免化疗策略的可行性。研究纳入了 356 例 HER2 阳性、I~III A 期浸润性、可手术且至少有一处 PET 可评价病灶的乳腺癌患者,随机分配至 A 组(曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛+卡铂,TCbHP 方案,71 例)和 B 组(曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合或不联合内分泌治疗,285 例);患者分别在基线和 2 周期治疗后接受 PET 检查,若 PET 结果显示对治疗有应答则继续接受原方案治疗 6 周期,若结果显示无应答则改为接受 6 周期的 TCbHP 方案治疗;手术后,B 组中 PET 结果显示有反应但未达到 pCR 的患者接受了 6 周期的 TCbHP 方案的辅助治疗。研究结果显示,2 周期治疗后 B 组 PET 检查应答率为 80%,6 周期治疗后 B 组患者 pCR 率为 38%。研究中 B 组患者有 1/3 豁免化疗,整体 3 年无侵袭性疾病生存(invasive disease-free survival, iDFS)率为 94.8%(95% CI: 91.4~97.1)。该研究探索了在新辅助治疗阶段筛选低风险 HER2 阳性乳腺癌患者使其豁免化疗的可行性,是 HER2 阳性乳腺癌降阶梯治疗中的突破性进展。

1.2 辅助治疗

NSABP B-31 研究与 NCCTG N9831 研究首次探索了曲妥珠单抗在 HER2 阳性早期乳腺癌术后辅助治疗中的价值。研究比较了多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇联合与不联合曲妥珠单抗方案辅助治疗 HER2 阳性早期乳腺癌的疗效和安全性,结果显示,联合曲妥珠单抗组与单纯化疗组相比,10 年 DFS 绝对获益为 11.5%($HR=0.60$, 95% CI: 0.53~0.68, $P < 0.001$),OS 绝对获益达 8.8%($HR=0.63$, 95% CI: 0.54~0.73, $P < 0.001$)^[20-21]。

HERA 研究^[22]结果显示,与不接受靶向治疗的患者相比,术后接受曲妥珠单抗辅助治疗 1 年的

HER2 阳性早期乳腺癌患者,DFS 及 OS 均有明显改善(8 年 DFS: $HR=0.76$, $P < 0.001$; 8 年 OS: $HR=0.76$, $P < 0.001$)。同时,曲妥珠单抗辅助治疗 1 年组与 2 年组相比,疗效相当,但 2 年组心脏事件及其他不良事件有所增加,因此确定了曲妥珠单抗辅助治疗的标准治疗时长为 1 年。

BCIRG 006 研究^[23]进一步比较分析了不同化疗方案联合靶向治疗在 HER2 阳性早期乳腺癌中的疗效。结果显示,接受 AC-TH 或 TCbH 方案辅助化疗的患者在 DFS 及 OS 方面差异均无统计学意义(5 年 DFS: 84% vs. 81%, 5 年 OS: 92% vs. 91%),均优于 AC-T 方案,但接受 TCbH 方案的患者发生心脏不良事件数更少。因此,AC-TH 及 TCbH 方案均被国内外指南采纳为 HER2 阳性早期乳腺癌辅助治疗的推荐方案。

帕妥珠单抗问世后,其在 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗中的价值也得到证实。研究结果显示,与单用曲妥珠单抗相比,曲帕双靶治疗方案能够使早期 HER2 阳性乳腺癌患者的 iDFS 降低 19%($HR=0.81$, 95% CI: 0.66~1.00, $P=0.045$),特别是腋窝淋巴结阳性患者的获益更加显著^[24]。

对于接受新辅助治疗未能获得 pCR 的 HER2 阳性早期乳腺癌患者,辅助治疗可从 ADC 类药物中获益。恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)是 ADC 类药物,其将曲妥珠单抗与具有细胞毒性的微管抑制剂 DM1 以稳定的化学键相偶联,达到靶向杀伤 HER2 阳性癌细胞的目的^[25]。KATHERINE 研究^[26]中纳入了行紫杉醇联合曲妥珠单抗新辅助治疗未达 pCR 的患者,比较 T-DM1 或曲妥珠单抗辅助靶向治疗的疗效。结果显示,T-DM1 组的 iDFS 显著高于曲妥珠单抗组($HR=0.50$, 95% CI: 0.39~0.64, $P < 0.01$),提示接受曲妥珠单抗新辅助治疗未能获得 pCR 的患者,可采用 T-DM1 辅助治疗改善预后。但由于曲帕双靶治疗在新辅助治疗阶段已经逐渐普及,目前尚无临床研究结果证实接受曲帕双靶新辅助治疗未达 pCR 的患者也可以从 T-DM1 中获益。考虑到与 T-DM1 相比,曲帕双靶治疗有更严重的肝毒性及骨髓毒性等,故对于接受曲帕双靶新辅助未达 pCR 的患者,应从治疗效果、毒副作用和经济因素等多方面综合考虑,制定个体化治疗策略。

小分子 TKI 类药物是 HER2 阳性乳腺癌患者术后强化治疗的另一种策略。ExteNET 研究^[27]探索了

II~III期HER2阳性乳腺癌患者在接受曲妥珠单抗辅助治疗结束后2年内加用奈拉替尼辅助治疗1年的疗效和安全性,与安慰剂组相比,5年iDFS提高2.5%($HR=0.73$, 95% CI : 0.57~0.92, $P=0.0083$)。亚组分析显示,对于HR阳性乳腺癌患者获益更加明显。然而,对于选择曲帕双靶或T-DM1治疗的患者是否能从奈拉替尼强化辅助治疗中获益,目前仍无相关证据。期待后续临床研究进一步证实奈拉替尼在HER2阳性乳腺癌辅助治疗中的应用价值。

对于分期早、肿瘤负荷小的HER2阳性乳腺癌患者,辅助治疗可以考虑降阶梯治疗。APT研究^[28]是一项开放、单臂、II期临床研究,探索了紫杉醇联合曲妥珠单抗辅助治疗淋巴结阴性、HER2阳性、肿瘤 ≤ 3 cm的乳腺癌患者的长期预后情况。该研究共纳入16家机构的406例患者,中位随访时间10.8年,10年iDFS为91.3%(95% CI : 88.3~94.4),10年无复发生存(recurrence-free interval, RFI)率为96.3%(95% CI : 94.3~98.3),10年OS率为94.3%(95% CI : 91.8~96.8),10年乳腺癌特异性生存率为98.8%(95% CI : 97.6~100.0)。该研究为淋巴结阴性、HER2阳性、小肿瘤乳腺癌患者辅助治疗的降阶梯治疗提供了重要的循证医学证据。

2 HER2阳性晚期乳腺癌

2.1 一线治疗

H0648g和M77001研究证实,曲妥珠单抗联合紫杉类化疗可以显著延长HER2阳性晚期乳腺癌患者的PFS和OS^[29-30]。帕妥珠单抗上市后,在原有一线方案基础上加用帕妥珠单抗可进一步延长患者的PFS和OS。CLEOPATRA研究^[31]结果表明,加用帕妥珠单抗的患者PFS从12.4个月延长至18.5个月($HR=0.62$, 95% CI : 0.51~0.75, $P<0.001$),中位OS从40.8个月延长至57.1个月($HR=0.68$, 95% CI : 0.56~0.84, $P<0.001$),这些结果支持使用多西他赛联合曲帕双靶抗HER2治疗作为HER2阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗方法。

对于HER2阳性晚期乳腺癌的另一个治疗进展是ADC药物。MARIANNE试验^[32]研究了T-DM1作为无法接受曲帕双靶联合紫杉类药物治疗患者的一线治疗选择的可行性。该研究入组1095例HER2阳性晚期乳腺癌患者,随机分为曲妥珠单抗加紫杉醇组、T-DM1组、T-DM1加帕妥珠单抗组作为一线治疗方案。3组患者的中位PFS分别为13.7

个月、14.1个月和15.2个月,组间差异无统计学意义;同时,中位OS分别为50.9个月、53.7个月和51.8个月,组间差异亦无统计学意义。因此,T-DM1仅适用于不能接受THP方案的HER2阳性晚期乳腺癌患者作为一线治疗选择。

2.2 二线治疗

对于曲妥珠单抗治疗失败的晚期患者,二线治疗方案首先考虑TKI类药物。吡咯替尼是国产原研TKI药物,为不可逆的泛HER2抑制剂,靶向HER1、HER2和HER4,可强烈抑制HER2磷酸化,最终阻断肿瘤细胞周期的G₁期。PHENIX研究^[33]结果显示,对于经治的HER2阳性晚期乳腺癌患者,与卡培他滨单药相比,吡咯替尼联合卡培他滨可显著延长患者PFS(11.1个月 vs. 4.1个月, $HR=0.18$, 95% CI : 0.13~0.26, $P<0.01$)。在另一项PHOEBE研究^[34]中,267例曲妥珠单抗联合紫杉类治疗失败的患者被随机分配到吡咯替尼+卡培他滨组和拉帕替尼+卡培他滨组。与拉帕替尼+卡培他滨组相比,吡咯替尼+卡培他滨组PFS显著延长(12.5个月 vs. 6.8个月, $HR=0.39$, 95% CI : 0.27~0.56, $P<0.0001$)。安全性方面,两组3级以上不良反应发生率分别为57.5%和34.1%。吡咯替尼+卡培他滨组最常见的3级以上不良反应主要为腹泻(30.6%)和手足综合征(16.4%),腹泻程度较轻,可逆,时间较短,无腹泻导致的终止治疗。因此,推荐吡咯替尼联合卡培他滨用于曲妥珠单抗联合紫杉类药物治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌患者。

ADC类药物也是HER2阳性晚期乳腺癌患者二线治疗的另一选择。德曲妥珠单抗(fam-trastuzumab deruxtecan, T-DXd)由HER2抗体偶联拓扑异构酶I抑制剂组成。T-DXd中药物与抗体的比值(8:1)高于T-DM1(4:1)^[35]。DESTINY Breast系列研究逐步探索了T-DXd在乳腺癌患者中的应用前景。DB-01试验^[36]是一项II期单臂研究,评估了T-DXd在既往治疗进展后的HER2阳性转移性乳腺癌患者中的使用情况。结果显示,患者客观缓解率(objective response rate, ORR)为60.9%(95% CI : 53.4~68.0),中位PFS为16.4个月。基于DB-01试验的结果,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准T-DXd用于HER2阳性晚期乳腺癌的后线治疗。DB-02研究^[37]入组了600例T-DM1经治的HER2阳性晚期乳腺癌患者。与医师选择方案(treatment of physician's choice, TPC)组相

比, T-DXd 组的中位 PFS 显著延长 (17.8 个月 *vs.* 6.9 个月), T-DXd 组降低疾病进展或死亡风险 64% ($HR=0.36, 95\% CI: 0.28\sim 0.45, P<0.001$)。OS 方面, 两组中位 OS 分别为 39.2 个月和 26.5 个月, T-DXd 组中位 OS 较 TPC 组显著延长 12.7 个月, 降低患者死亡风险 34% ($HR=0.66, 95\% CI: 0.50\sim 0.86, P=0.002$)。DB-02 研究进一步确认了 T-DXd 用于 T-DM1 经治的 HER2 阳性晚期乳腺癌的安全性和有效性。在 DB-03 研究^[38-39]中, 入组了既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者。结果显示, 与 T-DM1 相比, T-DXd 显著延长了患者的 PFS (28.8 个月 *vs.* 6.8 个月, $HR=0.33, 95\% CI: 0.26\sim 0.43, P<0.001$), ORR 也提高 45.5% (79.7% *vs.* 34.2%)。该研究结果使得 T-DXd 获得国内外权威指南推荐, 成为 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的标准二线治疗方案。

T-DM1 也可作为抗 HER2 靶向治疗进展后二线治疗方案的另一选择。EMILIA 研究^[40]入组了 991 例既往均接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 最终 978 例患者接受了治疗。结果显示, 在一线抗 HER2 方案进展后, 与拉帕替尼联合卡培他滨相比, 接受 T-DM1 治疗的患者中位 PFS 显著延长 (9.6 个月 *vs.* 6.4 个月, $HR=0.65, 95\% CI: 0.55\sim 0.77, P<0.001$), 同样中位 OS 亦得到显著改善 (30.9 个月 *vs.* 25.1 个月, $HR=0.68, 95\% CI: 0.55\sim 0.85, P<0.001$)。安全性方面, 接受拉帕替尼联合卡培他滨治疗的患者中 88 例 (18.0%) 发生严重不良反应, T-DM1 组为 76 例 (15.5%), 但 T-DM1 治疗相关不良反应多为轻度, 患者通常能够在按方案规定调整剂量后继续接受治疗, 并获得较好疗效。

2.3 后线治疗

在二线治疗进展后, 后续治疗的最佳顺序尚无明确证据。治疗选择主要取决于先前的二线治疗、患者对治疗的耐受程度和肿瘤负荷情况等。

拉帕替尼是一种针对 EGFR1 和 HER2 的酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制 HER2 下游信号通路。拉帕替尼与卡培他滨或曲妥珠单抗联用是 HER2 阳性晚期乳腺癌患者在含曲妥珠单抗方案治疗后疾病进展后的另一选择。一项 III 期研究比较了拉帕替尼联合卡培他滨与单独卡培他滨在曲妥珠单抗治疗进展后 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中的应用。结果显示, 联合治疗组的 PFS 得到显著延长 (8.4 个月 *vs.* 4.4 个月, $HR=0.49, 95\% CI: 0.34\sim 0.71, P<$

0.001)^[41]。由于单药治疗进展的患者可以交叉到联合治疗组, 该研究的 OS 组间差异无统计学意义, 但联合治疗组的中位 OS 仍长于单药治疗组 (75.0 周 *vs.* 64.7 周, $HR=0.87, 95\% CI: 0.71\sim 1.08, P=0.210$)^[42]。另一项 III 期试验结果显示, 在曲妥珠单抗治疗进展的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中, 曲妥珠单抗联合拉帕替尼组疗效优于拉帕替尼单药治疗组, PFS 得到显著延长 (12.0 周 *vs.* 8.1 周, $HR=0.74, 95\% CI: 0.58\sim 0.94, P=0.011$), OS 也显著长于拉帕替尼单药治疗组 (14 个月 *vs.* 9.5 个月, $HR=0.74, 95\% CI: 0.57\sim 0.97, P=0.026$)^[43]。

奈拉替尼是第二代 TKI, 作用靶点广泛且不可逆, 可同时抑制 HER1、HER2 和 HER4 的信号通路。NALA 研究^[44]纳入了至少接受过两种 HER2 靶向治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者, 随机分配接受奈拉替尼或拉帕替尼联合卡培他滨治疗。结果显示, 两组患者中位 PFS 分别为 8.8 个月和 6.6 个月, 奈拉替尼组疾病进展风险降低 24% ($HR=0.76, 95\% CI: 0.63\sim 0.93, P=0.003$)。两组患者中位 OS 分别为 24.0 个月和 22.2 个月, 奈拉替尼组死亡风险降低 12%, 但差异不具有统计学意义 ($HR=0.88, 95\% CI: 0.72\sim 1.07, P=0.208$)。在控制脑转移灶方面, 与拉帕替尼组相比, 奈拉替尼组能延迟有症状的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 转移的时间 (总体发生率分别为 22.8%、29.2%)。基于此, 奈拉替尼联合卡培他滨已被 FDA 批准用于治疗已经接受过二线以上基于抗 HER2 方案的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者。

图卡替尼是新型小分子 TKI 药物, 对 HER2 具有高度的靶向选择性, 能够阻断 HER2 的增殖和磷酸化, 抑制 HER2 过度表达的肿瘤细胞的生长。由于图卡替尼对 EGFR 抑制作用较小, 其毒副反应也较小。临床前研究显示, 图卡替尼体积小, 能够穿透血脑屏障。HER2CLIMB 研究^[45]探讨了卡培他滨和曲妥珠单抗联合图卡替尼或安慰剂治疗多线治疗后的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者 (包括脑转移患者) 的疗效。结果显示, 图卡替尼组的中位 OS 为 24.7 个月, 而安慰剂组为 19.2 个月 ($HR=0.73, 95\% CI: 0.59\sim 0.90, P=0.004$); 图卡替尼组的中位 PFS 为 7.6 个月, 而安慰剂组为 4.9 个月 ($HR=0.57, 95\% CI: 0.47\sim 0.70, P<0.001$)。因此, 图卡替尼已被 FDA 批准用于治疗经过多线抗 HER2 治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 包括脑转移患者。

2.4 新型抗HER2抗体的应用

马吉妥昔单抗(margetuximab)又名MGAH22,是一种新型Fc结构域优化的单克隆抗体,它在HER2结合和抗肿瘤方面与曲妥珠单抗相似,但具有更强的抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(antibody-mediated cell-dependent cytotoxicity, ADCC)。SOPHIA研究^[46]对比了MGAH22或曲妥珠单抗联合化疗治疗HER2阳性晚期乳腺癌患者的疗效。结果显示,MGAH22治疗组与曲妥珠单抗治疗组的中位PFS分别为5.8个月和4.9个月,疾病相对风险降低24%($HR=0.76$, 95% CI : 0.59~0.98, $P=0.033$),中位OS分别为21.6个月和19.8个月,ORR分别为22%和16%($P=0.06$)。FDA已批准MGAH22联合化疗治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者。

此外,国产抗HER2靶向药伊尼妥单抗也为HER2阳性晚期乳腺癌患者提供了新思路。与曲妥珠单抗相比,伊尼妥单抗对Fc段进行了氨基酸修饰,使其具有更强的ADCC效应,从而在一定程度上转化为生存获益。HOPEs研究^[47]是一项多中心、随机对照、前瞻性III期临床研究,旨在评价伊尼妥单抗联合长春瑞滨用于紫杉类治疗后但未经抗HER2治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床疗效和安全性。结果显示,与长春瑞滨单药相比,伊尼妥单抗联合长春瑞滨的PFS显著延长(39.1周 vs. 14.0周, $HR=0.24$; 95% CI : 0.16~0.36; $P<0.0001$),且具有良好的安全性。同时,亚组分析显示伊尼妥单抗联合长春瑞滨一线治疗可显著延长患者的中位PFS(11.1个月),提高患者的ORR(61.5%)。基于此,伊尼妥单抗获批用于治疗HER2阳性晚期乳腺癌,为患者提供了新的选择。

2.5 新型ADC药物

维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)是国内自主研发的ADC类药物,由靶向HER2的hertuzumab、组织蛋白酶可切割性连接子和甲基溴瑞他汀E(monomethyl auristatin E, MMAE)组成。RC48具有高度选择性细胞毒性和旁杀伤效应,并在前期临床试验中取得良好疗效。2023年欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会上公布了一项RC48在HER2阳性及HER2低表达的局部晚期或转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性研究^[48]。结果显示,在HER2阳性亚组中,ORR和中位PFS分别为34.5%和6.3个月;在HER2低表达亚组中,ORR和中位PFS分别为22.2%和3.6个月。此

外,双药联合治疗组中位PFS长于单药治疗组,分别为7.1个月和4.6个月。RC48在HER2阳性和HER2低表达患者中显示出一致的疗效,可能成为ADC的未来发展方向。

SYD985(vic-trastuzumab duocarmazine)是一种由与曲妥珠单抗结构相似的大分子抗体与小分子的烷基化双卡霉素连接的共轭结构。目前,III期临床研究TULIP试验正在进行中,入组了接受过至少两种抗HER2治疗或T-DM1治疗后进展的HER2阳性晚期乳腺癌患者,随机分配至SYD985组和TPC组。结果显示,SYD985组的中位PFS显著长于TPC组(7.0个月 vs 4.9个月, $HR=0.64$, $P=0.002$),但两组OS无显著差异^[49]。基于该研究,SYD985可成为既往接受T-DM1等治疗后患者的后线治疗选择。

ARX788是由ARX269单抗、非可切割连接子和小分子药物 monomethyl auristatin F(MMAF)组成的ADC药物。2024年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上报告了III期临床研究ACE-Breast-02的最新结果。研究入组了441例接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的不可切除或转移性乳腺癌患者,随机分配接受ARX788或拉帕替尼联合卡培他滨治疗。中位随访11.14个月,根据盲态独立评审委员会的评估,ARX788组的中位PFS为11.33个月,而对照组为8.25个月($HR=0.64$, $P=0.0006$)。安全性方面,任何级别的治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)发生率分别为98.6%(217/220)和99.1%(213/215)。两组患者3~5级的TRAEs发生率相似(分别为41.4%和40.0%)。该结果为HER2阳性晚期乳腺癌患者提供了更多潜在的治疗选项。

3 总结与展望

随着抗HER2靶向药的不断问世,HER2阳性乳腺癌患者的治疗策略从化疗转为以疗效更确切、毒副作用更小的靶向治疗为主的全身治疗,从而极大改善了患者的预后。除传统的三大类抗HER2治疗药物外,一些新型药物,包括双特异性抗体、免疫检查点抑制剂,以及抗HER2疫苗等,也相继进入临床研究,并展示出巨大的临床应用潜力,为HER2阳性乳腺癌患者的各线治疗提供新的方向。

曲妥珠单抗联合化疗是HER2阳性乳腺癌的基础治疗方案。对于具有高危因素的早期患者,可进一步强化靶向治疗以改善预后;而对于晚期患者,

表 1 已获批适应证的乳腺癌抗 HER2 靶向药物

Tab. 1 Anti-HER2 targeted drugs for breast cancer with approved indications

种类	药品名	获批时间	临床研究
单抗类	曲妥珠单抗	1999 年	NOAH、HERA、H0648g、M77001、PHARE、HERNATA
	帕妥珠单抗	2012 年	CLEOPATRA、NeoSphere、PEONY、TRAIN-2、TRYPHAENA、APHINITY
	伊尼妥单抗	2020 年	HOPES
	马吉妥昔单抗	2020 年	SOPHIA
TKI 类	拉帕替尼	2007 年	NeoALTTO、ALTTO
	奈拉替尼	2017 年	ExteNET、NALA
	吡咯替尼	2018 年	PHENIX、PHOEBE、PHEDRA、PHILA
	图卡替尼	2020 年	HER2CLIMB 系列
ADC 类	恩美曲妥珠单抗(T-DM1)	2013 年	EMILIA、KAMILLA、KRISTINE、ADAPT、KATHERINE
	德曲妥珠单抗(T-DXd)	2019 年	DESTINY Breast 系列研究

则需根据不同情况合理选择靶向治疗药物的使用策略,以获得更长的生存期。

参考文献

- [1] ROSKOSKI R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 79: 34-74. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.11.002.
- [2] CRONIN K A, HARLAN L C, DODD K W, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(9): 963-968. DOI: 10.3109/07357907.2010.496759.
- [3] 张华, 李志, 袁杰, 等. HER2 阳性乳腺癌病人肿瘤特异性死亡风险预测模型构建及验证[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(7): 796-802. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.07.17.
- [4] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review [J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288-300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
- [5] SCETTINI F, PASCUAL T, CONTE B, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 84: 101965. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101965.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南(2024 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [7] 刘森, 王殊, 刘荫华, 等. 中国浸润性乳腺癌诊治临床实践指南(2022 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(2): 121-127. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.02.01.
- [8] BASELGA J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 7): vii36-vii40. DOI: 10.1093/annonc/mdq421.
- [9] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet*, 2010, 375(9712): 377-384. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
- [10] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 640-647. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
- [11] CORTÉS J, FUMOLEAU P, BIANCHI G V, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1594-1600. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4207.
- [12] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- [13] SHAO Z M, PANG D, YANG H J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): e193692. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3692.
- [14] SCHNEEWEISS A, CHIA S, HICKISH T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2278-2284. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
- [15] VAN RAMSHORST M S, VAN DER VOORT A, VAN WERKHOVEN E D, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1630-1640. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
- [16] BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 633-640. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3.

- [17] WU J, JIANG Z F, LIU Z Z, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 498. DOI: 10.1186/s12916-022-02708-3.
- [18] PÉREZ-GARCÍA J M, GEBHART G, BORREGO M R, et al. Chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 858-871. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00122-4.
- [19] PÉREZ-GARCÍA J M, CORTÉS J, RUIZ-BORREGO M, et al. 3-year invasive disease-free survival with chemotherapy de-escalation using an 18F-FDG-PET-based, pathological complete response-adapted strategy in HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10437): 1649-1659. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00054-0.
- [20] PEREZ E A, ROMOND E H, SUMAN V J, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3366-3373. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0868.
- [21] PEREZ E A, ROMOND E H, SUMAN V J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3744-3752. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
- [22] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
- [23] SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14): 1273-1283. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
- [24] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643.
- [25] JUNTILA T T, LI G M, PARSONS K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 347-356. DOI: 10.1007/s10549-010-1090-x.
- [26] 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.
- [27] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1688-1700. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- [28] TOLANEY S M, TARANTINO P, GRAHAM N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(3): 273-285. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7.
- [29] DANIELS B, KIELY B E, LORD S J, et al. Trastuzumab for metastatic breast cancer: real world outcomes from an Australian whole-of-population cohort (2001-2016) [J]. *Breast*, 2018, 38: 7-13. DOI: 10.1016/j.breast.2017.11.007.
- [30] MARTY M, COGNETTI F, MARANINCHI D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19): 4265-4274. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173.
- [31] SWAIN S M, BASELGA J, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
- [32] PEREZ E A, BARRIOS C, EIERMANN W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 141-148. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4887.
- [33] YAN M, BIAN L, HU X C, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2020, 1: 13. DOI: 10.21037/tbcr-20-25.
- [34] XU B H, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- [35] NAGAI Y, OITATE M, SHIOZAWA H, et al. Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys [J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(9): 1086-1096. DOI: 10.1080/00498254.2018.1531158.
- [36] MODI S N, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [37] ANDRÉ F, PARK YHEE, KIM S B, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10390): 1773-1785. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
- [38] 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.
- [39] HURVITZ S A, HEGG R, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with

- HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10371): 105-117. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
- [40] KROP I E, LIN N U, BLACKWELL K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 113-119. DOI: 10.1093/annonc/mdu486.
- [41] GEYER C E, FORSTER J, LINDQUIST D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26): 2733-2743. DOI: 10.1056/NEJMoa064320.
- [42] CAMERON D, CASEY M, OLIVA C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial [J]. *Oncologist*, 2010, 15(9): 924-934. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0181.
- [43] BLACKWELL K L, BURSTEIN H J, STORNILO A M, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2585-2592. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6725.
- [44] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG Y H, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149. DOI: 10.1200/JCO.20.00147.
- [45] MURTHY R K, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
- [46] MARKHAM A. Margetuximab: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 599-604. DOI: 10.1007/s40265-021-01485-2.
- [47] 边莉, 徐兵河, 邱立军, 等. 重组抗HER2人源化单克隆抗体联合长春瑞滨治疗HER2阳性转移性乳腺癌随机对照Ⅲ期临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(30): 2351-2357. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200116-00105.
- [48] QU F, LI W, YI Y. Efficacy and safety of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive or HER2-low expressing, locally advanced or metastatic breast cancer: a single-arm phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S348. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.574.
- [49] SAURA MANICH C, O'SHAUGHNESSY J, AFTIMOS P G, et al. LBA15 Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-] trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1288. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2088.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 向泓雨, 刘荫华. HER2阳性乳腺癌抗HER2治疗研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 686-694. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.06.

Cite this article as: XIANG Hongyu, LIU Yinhu. Advances in anti-HER2 targeted therapy for HER2-positive breast cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 686-694. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.06.