doi:10.11659/jjssx.10E021130

·综 述·

新型靶向药物在 HER2 阳性乳腺癌脑转移中的作用

陈丽君[1],尹 伶[2] (1.武汉科技大学附属天佑医院普外科,湖北 武汉 430060;2.武汉科技大学医院/武汉科技大学附属天佑医院妇科,湖北 武汉 430060)

[摘 要] 乳腺癌是脑转移肿瘤的第二大常见来源。脑转移在乳腺癌患者中较常见,对患者的生存和生活质量有重大影响。乳腺癌脑转移的发病率及预后与其肿瘤亚型有关,其中人类表皮因子受体2(HER2)阳性和三阴性乳腺癌极容易发生脑转移。因此,应对乳腺癌不同的亚型制定针对性的治疗策略,以提高患者的生存率。近年来,一些抗 HER2 靶向药物的出现显著改善了 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的预后,但脑转移仍然是 HER2 阳性乳腺癌患者病死率升高的重要原因。目前多种靶向药物对 HER2 阳性乳腺癌脑转移有一定的效果,但小分子酪氨酸激酶制剂、抗体类药物都易出现耐药,因此亟需寻找不易出现耐药的新型靶向制剂。本文就几种新型靶向药物治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移的研究进展进行综述,以期为其临床治疗提供参考。

[关键词] 靶向治疗;HER2 阳性;乳腺癌;脑转移;全脑放射治疗;耐药性;血脑屏障
[中图分类号] R737.9;R730.53 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-10-26

Role of new targeted drugs in HER2-positive breast cancer brain metastasis

CHEN Li-jun[1], YIN Ling[2] (1. Department of General Surgery, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430060, China; 2. Department of Gynecology, Wuhan University of Science and Technology Hospital/Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430060, China)

Abstract: Breast cancer is the second most common source of brain metastases. Brain metastasis frequently occurs in patients with breast cancer, which has a significant impact on the survival and quality of life of patients. The incidence and prognosis of breast cancer brain metastasis are related to its tumor subtypes, among which human epidermal factor receptor 2 (HER2)-positive and triple-negative breast cancer are highly prone to brain metastasis. Therefore, targeted treatment strategies should be developed for different subtypes of breast cancer in order to improve patients' survival rate. In recent years, the emergence of several anti-HER2-targeted drugs has significantly improved the prognosis of patients with HER2-positive metastatic breast cancer, but brain metastasis is still an important cause of the increase of mortality in HER2-positive breast cancer patients. Currently, a variety of targeted drugs have certain efficacy on HER2-positive breast cancer brain metastasis, while small molecule tyrosine kinases and antibody drugs are prone to drug resistance, so it is urgent to find new targeted drugs that are less prone to drug resistance. This article reviewed the research progress of several new targeted drugs in the treatment of HER2-positive breast cancer brain metastasis, in order to provide references for its clinical treatment.

Keywords: targeted therapy; HER2-positive; breast cancer; brain metastasis; whole brain radiation therapy; drug resistance; the blood-brain barrier

2020 年全球新发乳腺癌 226 万例,居所有癌症类型的首位[1]。15% ~20% 的乳腺癌是人类表皮因子受体 2(human epidermal factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌[2],与其他类型乳腺癌相比,该分型患者的生存率较低,复发转移率较高。HER2 是致癌基因 ErbB2 编码的一种跨膜酪氨酸激酶受体,由胞外配体结合结构域、跨膜结构域和胞内蛋白酪氨酸激酶结构域组成,位于乳腺细胞表面,可控制细胞的正常生长,HER2 蛋白的高表达在癌细胞的增殖中发挥重要的作用。据报道,30% ~50% 的转移性乳腺癌患者发生脑转移[3-4]。手术切除、立体定向放射外科和全脑放射治疗是目前乳腺癌脑转移局部治疗的标准方法,但局部治疗策略受患者的身体状态和脑转移肿瘤的数量、大小、位置等影响[5-6],易发生术后认知功能障碍等并发症,治疗效果有限。《欧洲肿瘤医学学会指南》建议,对于 HER2 阳性乳腺癌脑转移并伴有稳定颅外疾病患者,可以采用全身治疗[7]。HER2 靶向疗法(如单克隆抗体曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼、抗体药物偶联物 T-DM1 等)的出现,大大提高了 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者的生存率。其中大分子单抗与 HER2 分子胞外段结合,而小分子酪氨酸激酶抑制剂

[基金项目] 湖北省教育厅科学技术研究计划指导性项目(B2015353)
[通信作者] 尹 伶,E-mail:1500252626@qq.com

可穿过血脑屏障阻断 HER2 分子胞内段的信号转导,抗体药物偶联物在靶向 HER2 单抗的基础上再偶联细胞毒药物,从而发挥抗肿瘤作用。但耐药性及血脑屏障仍然是 HER2 阳性乳腺癌脑转移的治疗难点。因此,寻找更加安全有效的全身治疗药物对 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者至关重要。

1 乳腺癌脑转移的微环境

乳腺癌是脑转移的第二大来源,由于中枢神经系统具有独特的解剖结构[8]、细胞类型、代谢途径和局部免疫环境,发生脑转移的细胞需穿过血脑屏障,并在这种独特的环境中有效生长[9]。肿瘤细胞通过多种机制打破脑微血管内皮细胞间的紧密连接,实现跨内皮迁移。既往研究认为,转移的肿瘤细胞穿过血脑屏障进入脑微循环后,星型胶质细胞会分泌一种抑制转移的因子抑制肿瘤细胞的侵袭转移,从而保护脑组织及微环境[10]。近年来,有研究认为,脑转移过程中,转化表型的星形胶质细胞可促进肿瘤细胞脑转移[11]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)是一种蛋白酶家族,乳腺癌细胞可通过分泌 MMP-1,从而破坏血脑屏障,增加其通透性。有研究发现,星形胶质细胞可以分泌 MMP-2、MMP-9 主动诱导肺癌细胞及乳腺癌细胞脑转移并促进脑转移灶形成[12]。脑转移灶形成后,由于血脑屏障的存在,药物往往不能完全发挥其治疗作用,导致乳腺癌脑转移患者的生存率较低。血脑屏障的内皮细胞丰富表达 P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白等 ATP 结合转运蛋白,ATP 结合转运蛋白是一类依赖 ATP 的分子转运体,能将底物逆浓度梯度转运。目前常用的化疗或靶向药物大多是 ATP 结合转运蛋白家族中某一个或几个蛋白的作用底物,导致中枢神经系统病灶药物常常难以达到有效的治疗浓度。为突破血脑屏障的限制,可采用联合化疗等方式提高药物的治疗效果。对肿瘤细胞与星形胶质细胞、血脑屏障等结构的相互作用及中枢神经系统在肿瘤转移过程中产生的适应性变化进行研究有助于发现新的治疗靶点。

2 新型靶向单克隆抗体相关药物

2.1 马格妥昔单抗(MGAH22)

MGAH22 是第二代抗 HER2 蛋白的单克隆抗体,目前主要用于 HER2 阳性乳腺癌、胃癌和胃食管交界处癌的治疗。MGAH22 是一种新型 Fc 结构域优化免疫增强的 IgG1 单克隆抗体,其通过与 HER2 胞外区域靶向结合阻断 HER2 的功能,从而发挥抗肿瘤作用,相对于曲妥珠单抗,MGAH22 与 Fcγ 受体ⅢA(CD16A)的亲和性较高,而与 Fcγ 受体ⅡB(CD32B)的亲和性较低,因而具有比曲妥珠单抗更好的细胞毒性作用[13]。目前 MGAH22 已在美国获批可与化疗药物联合用于既往接受过两种或两种以上抗 HER2 方案的成人 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的治疗[14]。在一项Ⅲ期 SOPHIA 试验中,对既往接受化疗后进展的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者随机使用 MGAH22 联合单药化疗和曲妥珠单抗联合单药化疗治疗,2 组的无进展生存期分别为 5.8 个月和 4.9 个月(*HR* = 0.76,95% *CI*:0.59 ~ 0.98,*P* = 0.03)[15],表明与曲妥珠单抗联合单药化疗相比,MGAH22 联合单药化疗对该类患者的疗效更显著。但这项研究不包括 HER2 阳性乳腺癌脑转移的患者,因此,MGAH22 对 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者的治疗效果还需进一步研究。目前关于 MGAH22 的多项研究正在进行中,一项Ⅱ期 MARGOT 试验拟比较术前 12 周紫杉醇、MGAH22 和帕妥珠单抗联合治疗与紫杉醇、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合治疗的效果;另一项Ⅱ期研究正在评估 MGAH22 联合化疗在我国 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性[14]。这些研究正积极地探讨 MGAH22 的治疗价值,但目前还没有结论。Swain 等[16]研究发现,与仅使用曲妥珠单抗的患者相比,使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的患者发生脑转移的时间显著延长(15.0 个月 *vs.* 11.9 个月),且发生脑转移患者的总生存期也有延长趋势(34.4 个月 *vs.* 26.3 个月)。基于 MGAH22 具有更好的细胞毒性作用[17],MGAH22 联合帕妥珠单抗双靶治疗对 HER2 阳性乳腺癌脑转移可能有更好的效果。

2.2 DS-8201(T-DXd)

DS-8201 是一种靶向 HER2 抗体药物偶联物。DS-8201 由人源化的抗 HER2 单克隆抗体与拓扑异构酶Ⅰ抑制剂载荷 DXd 通过可酶解的肽基连接子偶联而成[18],其抗体与肿瘤细胞表面抗原特异性结合,进入靶细胞后进一步释放所偶联的细胞毒性药物从而发挥抗肿瘤作用。与 T-DM1 相比,DS-8201 具有更高的抗体药物比[8 *vs.* (3 ~ 4)],其有效载荷的特性可促进其穿透靶细胞或邻近细胞的细胞膜,比 T-DM1 更有效[19]。一项 DESTINY-Breast 01 Ⅱ期试验评估了 DS-8201的疗效,在既往接受 T-DM1 治疗的不可切除或 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中,DS-8201 的整体反应率为 60.9%,中位无进展生存期为 16.4 个月[20]。有研究在关于中枢神经系统转移乳腺癌患者的亚组分析中发现,有 24 例患者在治疗前已出现脑转移灶,中位无进展生存期为 18.1 个月,整体反应率为 58.3%[21]。有脑转移的 24 例 HER2 阳性转移性乳腺

癌患者接受 DS-8201 治疗后仍有 8% 的患者发生脑转移,而既往无脑转移的 160 例患者中有 1.3% 发生脑转移[20-22]。对于已经接受 TDM-1 治疗的转移性或不可切除的 HER2 阳性乳腺癌患者,DS-8201 可能是一个不错的选择。这些研究的结果有望进一步阐明 DS-8201的颅内活性。虽然 DS-8201 在脑转移灶中疗效显著,但间质性肺病发生率较高,其在 HER2 阳性乳腺癌脑转移中的应用仍有待进一步研究。

3 新型靶向酪氨酸激酶抑制剂

3.1 图卡替尼

图卡替尼是一种对 HER2 激酶结构域具有高度选择性的可逆酪氨酸激酶抑制剂。一项 HER2 CLIMB Ⅲ期试验显示,图卡替尼与曲妥珠单抗和卡培他滨联合相较于曲妥珠单抗和卡培他滨延长了 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的无进展生存期(7.8 个月 *vs.* 5.6 个月)和总生存期(21.9 个月 *vs.* 17.4 个月),并提高了整体反应率(40.61% *vs.* 22.83%)[23]。基于该试验结果,欧美多个药品监管局批准图卡替尼与曲妥珠单抗和卡培他滨联合使用治疗成人转移性(包括脑转移)或晚期 HER2 阳性乳腺癌[23-24]。一项研究发现,与使用安慰剂相比,使用图卡替尼的患者中枢神经系统整体反应率提高了 2 倍以上(47% *vs.* 20%),中枢神经系统中位无进展生存期(9.9 个月 *vs.* 4.2 个月)更长[25]。在整体研究人群中,图卡替尼延长了出现新的中枢神经系统病变或死亡结局患者的生存时间[25]。DeBusk 等[26]的一项关于图卡替尼对经 HER2 靶向治疗后 HER2 阳性转移性乳腺癌疗效的 Meta 分析显示,图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨可延长患者的无进展生存期和总生存期。目前图卡替尼是第一个被证明在 HER2 阳性乳腺癌患者中抗脑转移活性较高的酪氨酸激酶抑制剂,其可能会成为 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者治疗的重要策略。

3.2 吡咯替尼

吡咯替尼是一种新开发的不可逆的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)及 HER2 和 HER4 酪氨酸激酶抑制剂[27]。在我国,吡咯替尼已被批准用于与卡培他滨联合治疗曾接受蒽环类或紫杉烷化疗的 HER2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者[28]。在 PHENIX Ⅲ期试验中,与单药卡培他滨相比,吡咯替尼和卡培他滨联合使用显著延长了 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的无进展生存期(6.9 个月 *vs.* 4.2 个月)[29]。值得注意的是,在接受放疗和/或脑外科手术治疗并同时接受吡咯替尼和卡培他滨治疗的患者中,有 3 例(33.3%)患者脑转移灶获得了完全缓解[30]。Li 等[31]的研究显示,吡咯替尼联合长春瑞滨在 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者中有一定的疗效,23 例脑转移患者的中位无进展生存期为 6.3 个月。一项关于吡咯替尼治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的研究显示,吡咯替尼组中位无进展生存期(12.0 个月)高于曲妥珠单抗组(10.9 个月)和 T-DM1 组(10.0 个月);在发生脑转移的患者中,吡咯替尼治疗后 6 个月和 12 个月的无进展生存率分别为 70.0% 和 60.0%,效果优于曲妥珠单抗治疗[32],说明吡咯替尼是治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移的有效方法。Tian 等[33]的研究显示,吡咯替尼治疗可以提高 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者的放疗敏感性。田武国等[34]将吡咯替尼联合全脑放射放疗用于 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者,结果显示,8 例患者中有 4 例部分缓解,有 3 例稳定,1 例为疾病进展,中位无进展生存期为 8 个月;其中 1 例患者在治疗 3 个月后脑转移肿瘤几乎完全消失,无进展生存期长达 14 个月。小分子酪氨酸激酶抑制剂易透过血脑屏障,其联合化疗或放疗在 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者中都有较好的疗效。

3.3 阿法替尼

阿法替尼是一种不可逆的泛表皮生长因子受体小分子酪氨酸激酶抑制剂,对 EGFR 具有很高的亲和力,可与 EGFR 的 Cys773 位点及 HER2 的 Cys805 位点进行不可逆结合,主要通过抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号通路转导进而发挥抑制癌细胞增殖的作用,目前已被批准用于非小细胞肺癌的治疗。赵颖等[35]通过 Annexin-V/PI 双染法发现,阿法替尼可抑制乳腺癌细胞增殖,并可促进乳腺癌细胞的 caspase-3 对 PARP 的剪切,从而通过 caspase 途径促进细胞凋亡。一项Ⅱ期 LUX-Breast 3 试验对阿法替尼在 HER2 阳性转移性乳腺癌和经治疗的进行性脑转移患者中的效果进行了研究,其中单独使用阿法替尼治疗的有 30% 的患者获益,使用阿法替尼联合长春瑞滨治疗的有 34% 的患者获益,接受曲妥珠单抗联合化疗、曲妥珠单抗联合拉帕替尼和化疗、拉帕替尼联合化疗、拉帕替尼单独或化疗的有 42% 的患者获益,3 组无进展生存期分别为 11.9 周、12.3 周、18.4 周[36]。目前并没有证据表明阿法替尼在 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者中的显著疗效,但阿法替尼是 EGFR、HER2 的不可逆双靶点酪氨酸激酶抑制剂,其对 HER2 阳性乳腺癌脑转移可能有一定的治疗作用,但还有待更多研究加以证实。

4 其他治疗

目前,针对 HER2 阳性转移性乳腺癌的药物及各种新型治疗方式正在开发中。在一项 SYD 985.001 研

究中,SYD 985 治疗 T-DM1 耐药的 HER2 阳性晚期乳腺癌的整体反应率为 29%,无进展生存期为 8.3 个月,因此美国食品药品监督管理局已经给予其加速批准资格。多项试验正在研究 HER2 靶向治疗联合免疫治疗对 HER2 阳性转移性乳腺癌的效果,有望为 HER2 阳性乳腺癌脑转移的治疗提供新的策略。大量病例报告和回顾性队列研究对鞘内曲妥珠单抗、鞘内化疗和全脑放射治疗进行了比较,结果表明,鞘内曲妥珠单抗对部分患者有效[37]。血脑屏障会阻碍药物进入大脑,目前几种不同的治疗策略正在研究中,以期暂时破坏血脑屏障,从而向大脑输送更高浓度的抗 HER2 药物。微气泡辅助聚焦超声技术正在测试中,该技术通过振荡微气泡产生微米级的机械流体效应以增强药物运输,与曲妥珠单抗联合应用在大鼠脑内表现出抗肿瘤活性,并可显著减小肿瘤平均体积,延长生存期[38]。曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和微气泡辅助聚焦超声联合使用可以延缓实验性脑转移的进展[39]。Patil 等[40]的研究证实,与磷酸缓冲盐溶液相比,携带 EGFR 或 HER2 分子抑制剂的肿瘤靶向纳米偶联物显著延长了 HER2 阳性乳腺癌脑转移小鼠的生存时间。

5 总结与展望

脑转移是 HER2 阳性转移性乳腺癌患者死亡的主要原因之一。目前消融(手术)或姑息(放疗)等局部治疗一直是治疗脑转移肿瘤的首选方法,但副作用大,可能会使患者的认知功能进一步恶化[41]。除了抗 HER2 单克隆抗体,酪氨酸激酶抑制剂和抗体药物偶联物都表现出颅内抗肿瘤活性。由于血脑屏障阻碍了多数细胞毒性药物和大分子靶向药物进入中枢神经系统,给 HER2 阳性乳腺癌脑转移的临床治疗带来了很大挑战。HER2 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,其胞外段和胞内段可以与不同的药物结合,从而发挥抗肿瘤作用,大分子单抗具有较高的抗肿瘤活性,酪氨酸激酶抑制剂具有高血脑屏障通透性,两种药物联合使用是否具有更好的疗效还需要更多的研究加以验证。酪氨酸激酶抑制剂联合全脑放射放疗也是一种潜在的疗法。这些治疗可以替代或补充局部治疗策略,从而延长患者发生脑转移的时间,并实现对中枢神经系统疾病的最佳控制。随着研究的深入,更多安全及高效的靶向治疗药物将应用于临床,HER2 阳性乳腺癌脑转移患者的预后也会越来越好。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 – 249. doi: 10.3322/CAAC.21660.

[2] Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: plain language summary of the DESTINY-Breast01 study[J]. Future Oncol, 2021, 17(26): 3415 – 3423. doi: 10.2217/FON – 2021 – 0427.

[3] Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(9): 163. doi: 10.21037/atm.2018.04.35.

[4] David P, Amélie D, Guillaume L, et al. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort[J]. Eur J Cancer, 2020, 125: 22 – 30. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.001.

[5] Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American society for radiation oncology evidence-based guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2012, 2(3): 210 – 225. doi: 10.1016/j.prro.2011.12.004.

[6] Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(11): 1537 – 1570. doi: 10.6004/jnccn.2020.0052.

[7] 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. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.

[8] Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, et al. The evolving landscape of brain metastasis[J]. Trends Cancer, 2018, 4(3): 176 – 196. doi: 10.1016/j.trecan.2018.01.003.

[9] Boire A, Zou Y, Shieh J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis[J]. Cell, 2017, 168(6): 1101 – 1113. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.025.

[10] Burn L, Gutowski N, Whatmore J, et al. The role of astrocytes in brain metastasis at the interface of circulating tumour cells and the blood brain barrier[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(9): 590 – 601. doi: 10.52586/4969.

[11] Patel NV, Schneider JR, Kwan K, et al. Phenotypic transformation of astrocytes into tumor-supportive cells: glioblastoma cell vesicle release[J]. Neurosurgery, 2019, 84(3): E144 – E145. doi: 10.1093/neuros/nyy624.

[12] Wang L, Cossette SM, Rarick KR, et al. Astrocytes directly influence tumor cell invasion and metastasis in vivo[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e80933. doi: 10.1371/journal.pone.0080933.

[13] Tarantino P, Morganti S, Uliano J, et al. Margetuximab for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 21(2): 127 – 133. doi: 10.1080/14712598.2021.1856812.

[14] Markham A. Margetuximab: first approval[J]. Drugs, 2021, 81: 599 – 604. doi: 10.1007/S40265 – 021 – 01485 – 2.

[15] Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab *vs* trastuzumab in patients with pretreated erbb2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(4): 573 – 584. doi: 10.1001/JAMAONCOL.2020.7932.

[16] Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results

from the randomized phase Ⅲ study CLEOPATRA[J]. Ann Oncol, 2014,25(6):1116 - 1121. doi:10.1093/annonc/mdu133.

[17] Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Ann Oncol, 2017,28(4):855 - 861. doi:10.1093/annonc/mdx002.

[18] 王鑫瑄,王静萱. 抗体偶联药物治疗乳腺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤学, 2021,29(12):2187 - 2191. doi:10.3969/j.issn.1672 - 4992.2021.12.039.

[19] Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study[J]. Lancet Oncol, 2017,18(11):1512 - 1522. doi:10.1016/S1470 - 2045(17)30604 - 6.

[20] Modi S, 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.

[21] Andrikopoulou A, Zografos E, Liontos M, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a): the latest research and advances in breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2021,21(3):e212 - e219. doi:10.1016/j.clbc.2020.08.006.

[22] Jerusalem G, Park Y, Yamashita T, et al. CNS metastases in HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab deruxtecan: DESTINY-Breast01 subgroup analyses[J]. Ann Oncol, 2020,31(S2):S63 - S64. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.239.

[23] 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. doi:10.1056/NEJMoa1914609.

[24] Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al. Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(4):976 - 987. doi:10.1158/1535 - 7163.MCT - 19 - 0873.

[25] Bachelot T, Lin NU, Murthy RK, et al. 293P impact of tucatinib on progression free survival in patients with HER2 + metastatic breast cancer and stable or active brain metastases[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4):S359 - S360. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.395.

[26] DeBusk K, Abeysinghe S, Vickers A, et al. Efficacy of tucatinib for HER2-positive metastatic breast cancer after HER2-targeted therapy: a network meta-analysis[J]. Future Oncol, 2021,17(33):4635 - 4647. doi:10.2217/FON - 2021 - 0742.

[27] Xuhong JC, Qi XW, Zhang Y, et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(10):2103 - 2119.

[28] Fanny LD, Véronique D, Giuseppe C. The role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of HER2 + metastatic breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2021,154:175 - 189. doi:10.1016/J.EJCA.2021.06.026.

[29] Jiang Z, Yan M, Hu X, et al. Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2 + metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: a randomized phase Ⅲ study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl):1001. doi:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1001.

[30] Lin Y, Lin M, Zhang J, et al. Real-world data of pyrotinib-based therapy in metastatic HER2-positive breast cancer: promising efficacy in lapatinib-treated patients and in brain metastasis[J]. Cancer Res Treat, 2020,52(4):1059 - 1066. doi:10.4143/crt.2019.633.

[31] Li Y, Qiu YX, Li HH, et al. Pyrotinib combined with vinorelbine in HER2-positive metastatic breast cancer: a multicenter retrospective study[J]. Front Oncol, 2021, 11:664429. doi:10.3389/fonc.2021.664429.

[32] Zhang L, Wu X, Zhou J, et al. Pyrotinib in the treatment of women with advanced HER2 positive breast cancer: a multicenter, prospective, real world study[J]. Front Oncol, 2021, 11:699323. doi:10.3389/fonc.2021.699323.

[33] Tian WG, Hao S, Wang LL, et al. Pyrotinib treatment enhances the radiosensitivity in HER2-positive brain metastatic breast cancer patients[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(1):e622 - e627. doi:10.1097/CAD.0000000000001199.

[34] 田武国,陈 懿,赵健洁,等. 吡咯替尼联合全脑放疗对人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌多发脑转移患者的疗效和安全性[J]. 中国医药, 2021,16(10):1459 - 1462. doi:10.3760/j.issn.1673 - 4777.2021.10.006.

[35] 赵 颖,迟江瑞,赵洪猛,等. 阿法替尼对人乳腺癌细胞增殖与凋亡的影响及机制研究[J]. 中国肿瘤临床, 2017,44(15):739 - 743. doi:10.3969/j.issn.1000 - 8179.2017.15.422.

[36] Cortés J, Dieras V, Ro J, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(16):1700 - 1710. doi:10.1016/S1470 - 2045(15)00373 - 3.

[37] Figura NB, Rizk VT, Armaghani AJ, et al. Breast leptomeningeal disease: a review of current practices and updates on management[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 177(2):277 - 294. doi:10.1007/s10549 - 019 - 05317 - 6.

[38] Park EJ, Zhang YZ, Vykhodtseva N, et al. Ultrasound-mediated blood-brain/blood-tumor barrier disruption improves outcomes with trastuzumab in a breast cancer brain metastasis model[J]. J Control Release, 2012,163(3):277 - 284. doi:10.1016/j.jconrel.2012.09.007.

[39] Kobus T, Zervantonakis IK, McDannold NJ, et al. Growth inhibition in a brain metastasis model by antibody delivery using focused ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption[J]. J Control Release, 2016, 238:281 - 288. doi:10.1016/j.jconrel.2016.08.001.

[40] Patil R, Ljubimov AV, Gangalum PR, et al. MRI virtual biopsy and treatment of brain metastatic tumors with targeted nanobioconjugates: nanoclinic in the brain[J]. ACS Nano, 2015,9(5):5594 - 5608. doi:10.1021/acsnano.5b01872.

[41] Soffietti R, Ahluwalia M, Lin N, et al. Management of brain metastases according to molecular subtypes[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(10):557 - 574. doi:10.1038/s41582 - 020 - 0391 - x.

(编辑:龙小芬)