靶向HER2胞外结构域Ⅳ的单克隆抗体在乳腺癌中的应用进展Δ

徐娇娇[1*]，陶佳妮[2]，王晓稼[3]，陈占红[3#]（1.浙江中医药大学第二临床医学院，杭州 310053；2.温州医科大学研究生培养基地（浙江省肿瘤医院），杭州 310022；3.浙江省肿瘤医院乳腺内科，杭州 310022）

中图分类号 R979.1；R737.9 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）05-0635-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.22

摘 要 人表皮生长因子受体2（HER2）阳性乳腺癌侵袭性强且易转移，抗HER2靶向药物的应用能显著改善HER2阳性乳腺癌患者的预后。在已上市的HER2靶向药物中，靶向HER2胞外结构域Ⅳ的大分子单克隆抗体是治疗HER2阳性乳腺癌的基础靶向药物，主要包括曲妥珠单抗、伊尼妥单抗和马吉妥昔单抗。曲妥珠单抗用于乳腺癌全线治疗，循证医学证据充分，实践经验充足且安全性可控；伊尼妥单抗与曲妥珠单抗在HER2阳性转移性乳腺癌和新辅助/辅助治疗中疗效相似，且安全性可控；马吉妥昔单抗聚焦于携带*CD16A-158F*等位基因的患者，是晚期乳腺癌后线治疗的选择。临床上需根据患者具体病情选择最适合的药物。

关键词 乳腺癌；人表皮生长因子受体2阳性；细胞外结构域Ⅳ；单克隆抗体；曲妥珠单抗；伊尼妥单抗；马吉妥昔单抗

Clinical application and progression of monoclonal antibodies targeting HER2 extracellular domain Ⅳ in breast cancer

XU Jiaojiao[1], TAO Jiani[2], WANG Xiaojia[3], CHEN Zhanhong[3]（1. the Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Postgraduate Training Base Alliance of Wenzhou Medical University (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China; 3. Dept. of Breast Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China）

ABSTRACT Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer is aggressive and prone to metastasis, and the applications of HER2 agents have improved the prognosis of patients with HER2-positive breast cancer. Among the marketed HER2 agents, macromolecular monoclonal antibodies that target the extracellular domain Ⅳ of HER2 were the cornerstone drugs of HER2-positive breast cancer, including trastuzumab, inetetamab, and margetuximab. Trastuzumab is available for the full-line treatment of breast cancer with sufficient proof of evidence-based medicine, sufficient practical experience and controllable safety. Inetetamab and trastuzumab have similar efficacy and controllable safety in HER2-positive metastatic breast cancer and neoadjuvant/adjuvant therapy. Margetuximab focuses on patients carrying the *CD16A-158F* allele, and is an option of posterior line treatment for advanced breast cancer. It is necessary to select the most suitable drugs clinically according to the specific condition of the patient.

KEYWORDS breast cancer; human epidermal growth factor receptor 2-positive; extracellular domain Ⅳ; monoclonal antibody; trastuzumab; inetetamab; margetuximab

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤，严重危害了女性的生命健康。据世界卫生组织国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer，IARC）报道，2020年，全球新发乳腺癌病例数达226万，占癌症患者总数的11.7%，乳腺癌首次超过肺癌成为“全球第一大癌症”；同年，我国新发乳腺癌患者人数达到了41万[1-2]。人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阳性乳腺癌的发病率占所有乳腺癌的15%～20%；相较于其他乳腺癌亚型，HER2阳性乳腺癌具有侵袭力强、易复发转移及预后较差等特性，已成为乳腺癌领域的研究热点[3]。

HER2是表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）家族的一员，这一家族还包括HER1、HER3及HER4。该家族中每个受体都包含1个具有4个亚基（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）的胞外结构域（extracellular domain，ECD）、1个由19～25个氨基酸组成的跨膜亲脂性结构域和1个细胞内酪氨酸激酶结构域[4]。HER2是一种孤儿受体，其ECD缺乏明确的配体结合结构域，无法直接与配体结合，因此，目前认为HER2是作为其他HER受体的共受体或二聚化伴侣发挥作用[4]。HER2的过度表达/扩增被认为与患者预后不良、肿瘤转移、生存率降低和耐药性增强密切相关[5]。目前HER2的靶向药物主要分为3类，分别为大分子单克隆抗体、小分子酪氨

Δ **基金项目** 中国抗癌协会-HER2靶点中国科研基金项目（No. CETSDSSCORP239-11）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：内科肿瘤学。E-mail：xujiaoj09@163.com

通信作者 主任医师，硕士生导师，硕士。研究方向：内科肿瘤学。E-mail：czred@sina.com

酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）以及抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）[6]。大分子单克隆抗体是一类治疗HER2阳性乳腺癌的基础靶向药物，其中最主要的是作用于HER2中ECD-Ⅳ的单克隆抗体，包括曲妥珠单抗（及其类似物）、伊尼妥单抗及马吉妥昔单抗。本文对靶向HER2 ECD-Ⅳ的单克隆抗体在乳腺癌中的临床应用进行综述，以期为该类疾病的药物选择提供参考。

1 曲妥珠单抗的应用

自1998年问世以来，曲妥珠单抗改变了乳腺癌的治疗格局，开启了分子靶向治疗时代，同时也推进了乳腺癌分子分型的发展。曲妥珠单抗是一种大分子单克隆抗体，可与HER2 ECD-Ⅳ相结合，抑制下游信号通路表达，诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC），从而杀死肿瘤细胞[7]。曲妥珠单抗作为一种成熟的抗HER2药物，多年来一直作为HER2阳性转移性乳腺癌（metastatic breast cancer，MBC）的标准治疗药物和早期乳腺癌（early breast cancer，EBC）的标准辅助治疗药物，其剂量和剂型都在实际应用过程中逐渐进行了调整和优化，并据此被研发出了多种曲妥珠单抗类似物[8]。

1.1 曲妥珠单抗在HER2阳性MBC中的应用

乳腺癌一旦出现转移，通常就失去了手术根治的机会，因此治疗MBC的主要目标是延长患者总生存期及提高其生活质量。在此背景下，对于HER2阳性MBC，以曲妥珠单抗为基础的针对HER2的靶向治疗就具有重要的意义。已有多项临床研究数据证明曲妥珠单抗联合化疗在HER2阳性MBC中取得了重大突破[9]。早在2001年，Slamon等[10]就已证明了曲妥珠单抗联合化疗比单用化疗能使HER2阳性MBC患者得到更大的生存获益，其中位无进展生存（progression-free survival，PFS）期从4.6个月延长到了7.4个月，中位生存期从20.3个月延长到了25.1个月，死亡风险降低了20%。M77001研究再次验证了该结论，其认为单用化疗的HER2阳性MBC患者的中位总生存（overall survival，OS）期为22.7个月，而曲妥珠单抗的加入显著改善了患者预后，使患者中位OS期达到了31.2个月[11]。这些研究确立了曲妥珠单抗在HER2阳性MBC中的一线标准治疗地位。

随着治疗手段的丰富，临床上逐步尝试以曲妥珠单抗为基础联合其他抗HER2药物（如帕妥珠单抗、小分子TKI类药物等）的治疗方案。帕妥珠单抗可结合HER2 ECD-Ⅱ，通过阻止HER2与其他EGFR家族受体结合，从而起到抑制肿瘤生长的作用[12]。曲妥珠单抗与帕妥珠单抗在作用机制上可协同互补，从而加强ADCC。著名的CLEOPATRA研究比较了曲妥珠单抗+多西他赛+帕妥珠单抗（曲帕双靶组）与曲妥珠单抗+多西他赛+安慰剂（安慰剂组）一线治疗HER2阳性MBC患者的有效性和安全性。结果提示，曲帕双靶组与安慰剂组相比，患者的中位PFS期显著延长；而且经过长达8年的中位随访，曲帕双靶组患者的中位OS期仍然显著长于安慰剂组[57.1个月 vs. 40.8个月，风险比（hazard ratio，HR）为0.69，95%置信区间（confidence interval，CI）为0.58～0.82][13]。CLEOPATRA研究的中国桥接研究——PUFFIN研究的设计与CLEOPATRA研究保持一致，并且中国患者的疗效和安全性与CLEOPATRA研究也保持一致[14]。另一项全球性的Ⅲ期临床试验——PERUSE研究同样探索了曲帕双靶联合化疗在既往未接受过全身性治疗的HER2阳性MBC患者中的疗效，结果显示曲帕双靶联合化疗患者的中位PFS期为20.7个月，中位OS期达到了65.3个月。该研究结果再次夯实了以曲妥珠单抗为主，联合其他抗HER2药物在一线治疗HER2阳性MBC中的地位[15]。近年来，除了帕妥珠单抗以外，不少学者也尝试在曲妥珠单抗的基础上联用其他药物来增强抗肿瘤效应。吡咯替尼是一种小分子、不可逆、泛HER受体TKI，能靶向作用于HER1、HER2和HER4，阻止形成HER2的同源和异源二聚体，从而抑制下游信号转导通路[16]。PHILA研究比较了吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛（吡咯替尼联合组）对比安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛（安慰剂组）一线治疗HER2阳性MBC的疗效和安全性。结果显示，吡咯替尼联合组患者的主要研究终点——研究者评估中位PFS期显著长于安慰剂组（24.3个月 vs. 10.4个月，HR＝0.41，95%CI为0.32～0.53，P＜0.001）；次要研究终点——独立评审委员会评估中位PFS期也显著长于安慰剂组（33.0个月 vs. 10.4个月，HR＝0.35，95%CI为0.27～0.46，P＜0.001）；吡咯替尼联合组患者的客观缓解率（objective response rate，ORR）也高于安慰剂组（83% vs. 71%）[17]。PHILA研究为全球首个针对HER2阳性MBC进行的大、小分子联合化疗的大样本、前瞻性临床试验，基于该研究，2023年中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）相关指南将曲妥珠单抗联合吡咯替尼和化疗作为一线治疗MBC的新方案[18]。目前的循证医学证据支持以曲妥珠单抗为主，联合化疗加帕妥珠单抗或小分子TKI类药物（吡咯替尼）作为HER2阳性MBC的标准一线治疗方案。可见，曲妥珠单抗在HER2阳性MBC中的地位仍然不可动摇，未来该药与其他抗肿瘤药物的组合依然值得期待。

1.2 曲妥珠单抗在乳腺癌新辅助和辅助治疗中的应用

近年来，曲妥珠单抗在乳腺癌新辅助和辅助治疗中都得到了广泛应用。EBC患者的治疗目标是治愈，而新辅助治疗对EBC具有重要意义，其不仅可以降低肿瘤分期，使肿瘤不可切除的患者获得手术机会，还能增加女性患者的保乳机会，并且可以提早识别患者对药物的敏感性。NOAH研究首次证实了曲妥珠单抗在HER2阳性

局部晚期乳腺癌新辅助治疗中的重要性。该研究的主要终点是无事件生存期，次要终点是病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率和OS期，中位随访时间达5.4年，最终结果表明曲妥珠单抗显著延长了患者的无事件生存期（P=0.016），使患者5年OS获益超过10%，pCR获益达20%[19-20]。该研究为治疗HER2阳性乳腺癌打开了新思路。为了进一步提高HER2阳性乳腺癌患者在新辅助阶段的疗效，研究者们也尝试将曲妥珠单抗与其他HER2靶向药物组合。NeoSphere研究在原有曲妥珠单抗单靶联合化疗的基础上联合了帕妥珠单抗，主要研究终点是pCR，结果显示曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶组合可以提高局部晚期或炎性乳腺癌或EBC患者的pCR率（P=0.014）；在后续5年的随访分析中，经双靶组合治疗患者的5年无疾病生存（disease free survival，DFS）率为84%，经单靶药物曲妥珠单抗治疗患者的5年DFS率为81%[21-22]。PEONY研究是第1项基于亚洲人群的新辅助Ⅲ期临床试验，其验证了双靶组合治疗方案可以显著提高HER2阳性EBC或局部晚期患者的pCR率；在长期随访分析中，双靶组患者的5年DFS率达到了86%，高于曲妥珠单抗单靶组患者的5年DFS率（75%，P=0.028）[23-24]。该研究在亚洲人群中证明了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联用可在新辅助治疗中使患者获益。目前CSCO相关指南推荐曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶联合化疗方案为新辅助阶段的标准治疗方案[18]。除了帕妥珠单抗，研究者们还尝试将曲妥珠单抗和小分子TKI类药物组合。PHEDRA研究旨在探索曲妥珠单抗联合吡咯替尼和化疗在新辅助治疗中的有效性，结果显示患者的pCR率达到了41.0%，研究者评估的ORR可达到91.6%，这表明曲妥珠单抗和吡咯替尼联合化疗的组合能为HER2阳性早期或局部晚期乳腺癌患者带来生存获益[25]。

临床医生通常对手术后HER2阳性患者的危险因素进行分层并制定个体化的辅助治疗方案。既往已有研究证明，曲妥珠单抗联合化疗用于HER2阳性EBC辅助治疗可显著延长患者的术后DFS期和OS期[26]。一篇发表在《柳叶刀》上的Meta分析系统地评估了曲妥珠单抗在辅助治疗中的疗效，并指出化疗联合曲妥珠单抗辅助治疗可带来显著获益，使HER2阳性EBC患者的局部复发风险降低28%，远处复发风险降低37%，除脑部外的远处复发风险降低40%[27]。在HERA研究中，HER2阳性EBC患者经过新辅助或辅助治疗后使用曲妥珠单抗进行治疗，长达10年的随访数据提示，患者在化疗后序贯应用曲妥珠单抗与单用化疗相比，可显著延长DFS期和OS期（P<0.000 1）[28]；此外，HERA研究还探讨了在辅助治疗阶段应用曲妥珠单抗维持2年是否比1年更能带来额外的获益，经过8年的随访，发现2年组患者并未显示出额外的生存获益，从而确定了辅助治疗阶段抗HER2治疗时间为1年的结论[29]。另有研究发现，无论患者是否有高危因素，对需进行辅助治疗的HER2阳性EBC患者均推荐使用曲妥珠单抗以降低复发风险，且曲妥珠单抗的安全性在可控范围内，可以助力EBC患者走向治愈[30]。

2　伊尼妥单抗的作用

伊尼妥单抗是我国第1个自主研发的创新型抗HER2药物，与曲妥珠单抗作用于同一靶点。研究者主要是针对曲妥珠单抗的Fc段重链恒定区第359及361位氨基酸进行修饰并对其生产工艺进行优化，使该药具有比曲妥珠单抗更强的ADCC和更低的免疫原性风险[31]。

2.1　伊尼妥单抗在HER2阳性MBC中的应用

由中国学者开展的HOPES研究表明，与长春瑞滨单药相比，长春瑞滨联合伊尼妥单抗可使HER2阳性MBC患者的中位PFS期显著延长（39.1周 vs.14.0周，HR=0.24，95%CI为0.16～0.36，P<0.000 1），且安全性可控[32]。HOPES研究入组了部分（114例）复发转移阶段未接受过任何治疗的HER2阳性MBC受试者，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期（11.1个月），提高患者的ORR（61.5%），且不良反应无显著增加[33]。基于HOPES研究，伊尼妥单抗成功在国内获批并应用于HER2阳性MBC的治疗，为该病提供了新的治疗选择。

在各大指南中，HER2阳性MBC的一线治疗推荐以含曲妥珠单抗为基础的联合治疗，二线治疗以TKI或ADC为主；对于三线及以后的治疗，目前虽然仍采用的是以曲妥珠单抗为基础的治疗，但获益有限，仍需探索新的治疗策略。ICU研究是一项在至少接受过曲妥珠单抗和TKI治疗失败且不超过4线的HER2阳性MBC患者中，评估伊尼妥单抗联合卡瑞利珠单抗加优替德隆疗效的临床试验。2023年的最新数据显示，患者的3个月PFS率为71.84%，中位PFS期为5.59个月，ORR为28%，疾病控制率为84.4%（其中1例患者完全缓解），且安全性在可控范围内[34]。类似的伊尼妥单抗联合免疫治疗和白蛋白紫杉醇治疗HER2阳性MBC患者的研究（NCT05291910）还在进行中。除此之外，包含伊尼妥单抗的双靶组合已有初步尝试，比如伊尼妥单抗联合雷帕霉素靶蛋白抑制剂雷帕霉素和化疗的SPORT研究（NCT04736589）。另外，伊尼妥单抗联合TKI类药物吡咯替尼的“中国双靶”组合的相关研究也正在进行中（NCT05764941、NCT04963595、NCT05823623、NCT04-681911、NCT06015100、NCT05856383、NCT06234137）。目前已有报道，“中国双靶”组合在对抗HER2药物相对不敏感的非小细胞肺癌中取得了相对可观的抗肿瘤活性效果，同时其安全性可控[35]。期待“中国双靶”组合治疗乳腺癌的高质量证据能尽快呈现，从而为乳腺癌治疗方案提供更多参考。

2.2 伊尼妥单抗在乳腺癌新辅助和辅助治疗中的应用

伊尼妥单抗在HER2阳性MBC中的成功应用推动了其在新辅助和辅助治疗中的尝试。2023年一项临床研究探索了伊尼妥单抗联合帕妥珠单抗、紫杉醇和卡铂在新辅助治疗中对24例HER2阳性局部晚期乳腺癌患者的疗效和安全性。结果显示，意向治疗（intention-to-treat，ITT）人群的ORR为78.9%（15/19），符合方案人群的ORR为91.7%（11/12）；在符合方案人群中，有8例患者（66.7%）达到了pCR；激素受体阴性和阳性患者的pCR率分别为71.4%（5/7）和60.0%（3/5）（P=0.771）；最常见的3级不良事件是脱发（41.7%）和中性粒细胞减少（12.5%）[36]。该研究尝试在新辅助治疗中使用伊尼妥单抗代替曲妥珠单抗，结果初步显示，伊尼妥单抗联合帕妥珠单抗、紫杉醇和卡铂在HER2阳性局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗中具有良好的有效性和安全性。该研究仍在持续入组中，期待后续有大样本量的临床研究数据来进一步支持伊尼妥单抗在新辅助治疗中的效果。

3 马吉妥昔单抗

马吉妥昔单抗是一种作用于HER2的大分子单克隆抗体，与曲妥珠单抗作用于同一位点。相较于曲妥珠单抗，马吉妥昔单抗优化修饰了Fc段（L235V、F243L、R292P、Y300L和P396L共5个位点），使其对激活型Fc受体CD16A显示出较高的亲和力，并降低了对抑制型Fc受体CD32B的亲和力[37－38]。研究发现，携带低亲和力等位基因变体（*CD16A-158F*）患者的曲妥珠单抗获益较少，而马吉妥昔单抗的Fc段结构域改构，增加了其与所有*CD16A-158F*等位基因变体的结合[37]。目前，对曲妥珠单抗耐药后治疗方案的选择除了有TKI和ADC以外，还可以再次使用优化后的大分子单克隆抗体药物，比如马吉妥昔单抗。在后曲妥珠单抗时代，马吉妥昔单抗的使用为进一步探索抗HER2治疗提供了新契机。

SOPHIA研究是一项Ⅲ期、“头对头”比较马吉妥昔单抗与曲妥珠单抗在HER2阳性晚期乳腺癌抗HER2治疗失败患者中的有效性和安全性的研究。该研究结果显示，马吉妥昔单抗组较曲妥珠单抗组患者的中位PFS期显著延长（5.8个月 vs. 4.9个月，HR=0.76，95%CI为0.59～0.98，P=0.03），但在全人群中的OS期（21.6个月 vs. 19.8个月，HR=0.89，95%CI为0.69～1.13，P=0.33）无统计学优势[39]；Fcγ受体不同基因型的亚组分析结果显示，*CD16A-158FF*亚组患者有更明显的OS获益（23.6个月 vs. 19.2个月，HR=0.72，95%CI为0.52～1.00，P=0.052）[40]。基于SOPHIA研究，2020年12月马吉妥昔单抗已在美国获批上市[41]。由于国内外临床实践存在较大差异，为了探索马吉妥昔单抗是否符合中国人群，后续开展了SOPHIA China桥接研究，该研究纳入HER2阳性、接受过2线及以上抗HER2治疗后进展的乳腺癌患者，比较了马吉妥昔单抗+化疗和曲妥珠单抗+化疗的疗效与安全性，主要研究终点为PFS期[42]。两项研究在设计中并不完全一致，如在桥接研究中纳入了部分使用国产TKI类药物吡咯替尼的患者。2022年的CSCO会议上公布了SOPHIA China桥接研究的数据，结果显示马吉妥昔单抗组患者的PFS期为5.5个月，曲妥珠单抗组患者的PFS期为4.1个月（HR=0.69），符合桥接成功的一致性标准（HR<0.88）。SOPHIA China桥接研究结果证实，马吉妥昔单抗在中国人群中同样有较好的疗效及安全性。2023年CSCO相关指南推荐马吉妥昔单抗联合化疗用于后线难治性HER2阳性晚期乳腺癌患者的治疗[18]。基于全球性Ⅲ期SOPHIA研究和SOPHIA China桥接研究的积极数据，2023年8月29日国家药监局正式批准马吉妥昔单抗用于HER2阳性MBC患者的三线及以上治疗。曲妥珠单抗作为HER2阳性乳腺癌治疗领域的“基石”性药物，其地位还不可撼动，但在后曲妥珠单抗时代，马吉妥昔单抗联合化疗为曲妥珠单抗治疗失败的晚期乳腺癌患者带来了新选择。

4 结语

靶向HER2 ECD-Ⅳ的单克隆抗体不但提高了EBC患者的治愈率，而且大大延长了晚期乳腺癌患者的生存期。虽然新型的小分子TKI及ADC层出不穷，但单抗类药物凭借其显著的安全性和有效性在HER2阳性乳腺癌的治疗中依然保持着举足轻重的地位。曲妥珠单抗作为HER2阳性乳腺癌的“基石”性药物，历经了20多年临床研究与真实世界的考验，循证医学证据充分，实践经验充足且安全性可控；伊尼妥单抗与曲妥珠单抗在HER2阳性MBC和新辅助/辅助治疗中有类似疗效，且其安全性可控；马吉妥昔单抗聚焦于携带*CD16A-158F*等位基因的患者，是晚期乳腺癌后线治疗的新选择。但目前伊尼妥单抗及马吉妥昔单抗的临床数据尚未完全成熟，未来还需更多大样本量的临床研究继续探索。

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，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.

[2] 郭心怡，吕青. 2023年《NCCN乳腺癌风险降低指南》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2023，30（6）：787-804.
GUO X Y，LYU Q. Interpretation of *NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guidelines* in 2023 [J] Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg，2023，30（6）：787-804.

[3] WAKS A G，WINER E P. Breast cancer treatment：a review[J]. JAMA，2019，321（3）：288-300.

[4] ROSKOSKI R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer[J]. Pharmacol Res，2014，79：34-74.

[5] WANG Z X. ErbB receptors and cancer[J]. Methods Mol

Biol，2017，1652：3-35.
[6] CHOONG G M，CULLEN G D，O'SULLIVAN C C. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer[J]. CA Cancer J Clin，2020，70(5)：355-374.
[7] JUNTTILA T T，AKITA R W，PARSONS K，et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941[J]. Cancer Cell，2009，15(5)：429-440.
[8] TRIANTAFYLLIDI E，TRIANTAFILLIDIS J K. Systematic review on the use of biosimilars of trastuzumab in HER2+ breast cancer[J]. Biomedicines，2022，10(8)：2045.
[9] NIELSEN D L，ANDERSSON M，KAMBY C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Treat Rev，2009，35(2)：121-136.
[10] SLAMON D J，LEYLAND-JONES B，SHAK S，et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2[J]. N Engl J Med，2001，344(11)：783-792.
[11] 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.
[12] RICHARD S，SELLE F，LOTZ J P，et al. Pertuzumab and trastuzumab：the rationale way to synergy[J]. An Acad Bras Cienc，2016，88(Suppl 1)：565-577.
[13] SWAIN S M，MILES D，KIM S B，et al. Pertuzumab，trastuzumab，and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer（CLEOPATRA）：end-of-study results from a double-blind，randomised，placebo-controlled，phase 3 study[J]. Lancet Oncol，2020，21(4)：519-530.
[14] XU B H，LI W，ZHANG Q Y，et al. Pertuzumab，trastuzumab，and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer（PUFFIN）：a phase Ⅲ，randomized，double-blind，placebo-controlled study[J]. Breast Cancer Res Treat，2020，182(3)：689-697.
[15] MILES D，CIRUELOS E，SCHNEEWEISS A，et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer，with a multivariable approach to guide prognostication[J]. Ann Oncol，2021，32(10)：1245-1255.
[16] 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.
[17] MA F，YAN M，LI W，et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer（PHILA）：randomised，double blind，multicentre，phase 3 trial[J]. BMJ，2023，383：e076065.
[18] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南：2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：27，85.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment of Chinese Society of Clinical Oncology（CSCO）：2023[M]. Beijing：People's Health Publishing House，2023：27，85.
[19] 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.
[20] 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.
[21] 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.
[22] GIANNI L，PIENKOWSKI T，IM Y H，et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced，inflammatory，or early-stage HER2-positive breast cancer（NeoSphere）：a multicentre，open-label，phase 2 randomised trial[J]. Lancet Oncol，2016，17(6)：791-800.
[23] 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.
[24] SHAO Z M，PANG D，YANG H J，et al. Abstract PD18-03：final analysis of the phase Ⅲ PEONY trial：long-term efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant pertuzumab

or placebo, plus trastuzumab and docetaxel, in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer[J]. Cancer Res, 2023, 83(5_Suppl): PD18-3.

[25] 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.

[26] COSTA R B, KURRA G, GREENBERG L, et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer [J]. Ann Oncol, 2010, 21(11): 2153-2160.

[27] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): 1139-1150.

[28] 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.

[29] GOLDHIRSCH A, GELBER R D, PICCART-GEBHART M J, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2013, 382(9897): 1021-1028.

[30] LOIBL S, GIANNI L. HER2-positive breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10087): 2415-2429.

[31] 王晓闻, 刘培培, 吕锋华, 等. 抗HER2人源化单克隆抗体药物关键质量属性评价[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(12): 1054-1061.
WANG X W, LIU P P, LYU F H. Evaluation of critical quality attributes of an anti-HER2 humanized monoclonal antibody drug[J]. Chin Pharm J, 2015, 50(12): 1054-1061.

[32] 边莉, 徐兵河, 邸立军, 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.
BIAN L, XU B H, DI L J, 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]. Natl Med J China, 2020, 100(30): 2351-2357.

[33] WANG T, ZHANG P, DI L J, et al. Efficacy and safety of inetetamab in combination with chemotherapy as first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: a subgroup analysis in the HOPES study[J]. Transl Breast Cancer Res, 2022, 3: 15.

[34] LV H M, YAN M, SUN T, et al. Anti-HER2 antibody inetetamab plus camrelizumab and utidelone for pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: final results from the phase 2 ICU trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_Suppl): 1042.

[35] FANG W F, ZHAO Y Y, HUANG Y, et al. Safety and efficacy of inetetamab in combination with pyrotinib in HER2 mutant patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): an open-label, phase Ⅰb trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_Suppl): 9105.

[36] CHAI Y, LI Q, LIU J X, et al. Neoadjuvant inetetamab combined with pertuzumab, paclitaxel, and carboplatin (TCbIP) for locally advanced HER2-positive breast cancer: primary analysis of a phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_Suppl): e12597.

[37] NORDSTROM J L, GORLATOV S, ZHANG W J, et al. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fc γ receptor binding properties[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(6): R123.

[38] 危彤, 袁芃. Fc段改造单克隆抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(12): 1569-1577.
WEI T, YUAN P. Application of Fc-modified monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(12): 1569-1577.

[39] RUGO H S, IM S A, 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.

[40] RUGO H S, IM S A, CARDOSO F, et al. Margetuximab versus trastuzumab in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (SOPHIA): final overall survival results from a randomized phase 3 trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(2): 198-205.

[41] MARKHAM A. Margetuximab: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(5): 599-604.

[42] 梅斯医学. 2022CSCO专家说: 张清媛教授: 乳腺癌诊疗的临床进展[EB/OL]. [2023-07-06]. https://medsci.cn/article/show_article.do?id=bd33e4674609.
MedSci.2022CSCO experts said: Professor Zhang Qingyuan: clinical progress in diagnosis and treatment of breast cancer[EB/OL]. [2023-07-06]. https://medsci.cn/article/show_article.do?id=bd33e4674609.

(收稿日期: 2023-09-05 修回日期: 2024-02-22)
(编辑: 胡晓霖)