

· 临床研究 ·

伊尼妥单抗联合方案在HER2阳性转移性乳腺癌中的疗效与安全性

黄 香, 金 楠, 吴昕煜, 殷咏梅*

南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 观察真实世界中注射用重组抗人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)人源化单克隆抗体伊尼妥单抗用于HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床疗效和安全性。方法: 回顾性收集2020年7月—2022年12月期间南京医科大学第一附属医院肿瘤科收治的经含伊尼妥单抗方案治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床资料, 分析伊尼妥单抗联合方案治疗后患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)等疗效指标, 并观察治疗期间的不良反应。结果: 共纳入经伊尼妥单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者60例, 其中9例伊尼妥单抗作为一线治疗, 14例作为二线治疗, 13例作为三线治疗, 24例作为四线及以上治疗; 伊尼妥单抗联合化疗24例, 联合吡咯替尼+化疗32例, 联合其他用药方案4例。总体人群中的中位PFS为6.23个月, 伊尼妥单抗一/二线治疗中位PFS为12.27个月, 三线及以上治疗中位PFS为5.63个月, 伊尼妥单抗联合化疗中位PFS为4.60个月, 伊尼妥单抗联合吡咯替尼+化疗中位PFS为7.73个月。总人群中ORR为35.0%, DCR为81.7%。治疗中与伊尼妥单抗相关的主要不良反应为贫血、白细胞减少及中性粒细胞减少。结论: 伊尼妥单抗对于HER2阳性转移性乳腺癌患者具有良好的疗效和安全性, 尤其是联合吡咯替尼+化疗用于一/二线治疗。

[关键词] 人表皮生长因子受体; 伊尼妥单抗; 乳腺肿瘤

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)12-1675-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20231209

Efficacy and safety of inetetamab - based therapy in HER2 positive metastatic breast cancer

HUANG Xiang, JIN Nan, WU Xinyu, YIN Yongmei*

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of inetetamab-based therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive metastatic breast cancer (MBC). **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 60 patients with HER2 positive MBC who received inetetamab-based therapy in Jiangsu Provin Hospital from July 2020 to December 2022 was conducted. The progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of patients treated with inetetamab therapy were analyzed. **Results:** A total of 60 patients with HER2 positive MBC over all lines of treatment with inetetamab were enrolled (one, $n=9$; two, $n=14$; three, $n=13$; four or higher, $n=24$), including 24 cases of inetetamab combined with chemotherapy, 32 cases of inetetamab plus pyrotinib and chemotherapy, and 4 cases of inetetamab combined with other drug regimens. At the end of follow up, the median PFS of the 60 patients was 6.23 months. The median PFS of patients who received inetetamab-based therapy as a first- or second-line therapy was significantly longer than third or later line, 12.27 vs. 5.63 months. Compared with treatment in combination with chemotherapy, combination with pyrotinib and chemotherapy provided a better PFS (7.73 vs. 4.60 months). The ORR and DCR were 35.0% and 81.7%, respectively. The most common adverse events were anemia, leucopenia and neutrocytopenia. **Conclusion:** Inetetamab, especially in combination with pyrotinib and chemotherapy, has a significant efficacy and good safety in patients with HER2 positive MBC.

[Key words] human epidermal growth factor receptor 2; inetetamab; breast cancer

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(12): 1675-1680]

[基金项目] 国家自然科学基金(82272667); 希思科临床肿瘤学研究基金(Y-pierrefabre202101-0109)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ymyin@njmu.edu.cn

乳腺癌是威胁全球女性健康的主要恶性肿瘤之一,20%~30%的乳腺癌存在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因的扩增或过表达^[1]。HER2的过表达与乳腺癌的发生、发展及预后密切相关,HER2阳性乳腺癌侵袭性强,组织学分化差,复发转移率高^[2-4]。

抗HER2靶向药物的研发与问世显著改善了HER2阳性乳腺癌患者的预后^[5-6]。目前帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合紫杉类药物(THP方案)是治疗曲妥珠单抗敏感的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者的标准策略^[7]。而对于曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者,吡咯替尼联合卡培他滨已成为中国患者的标准治疗策略^[8-9]。然而在吡咯替尼联合卡培他滨的使用过程中,患者通常会出现较为显著的腹泻、手足综合征等不良反应,严重影响患者的生活质量;同时,有相当一部分的患者在初始接受吡咯替尼治疗时或治疗一段时间后会发生耐药和病情进展,需更换新的抗HER2治疗方案,因此,对于曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性复发转移性乳腺癌,仍有待探索更为有效安全的治疗策略。

伊尼妥单抗是一种靶向于HER2的重组人源化单克隆抗体,与曲妥珠单抗具有相同的Fab段,但其Fc段经过氨基酸修饰,具有了更强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒效应(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[10]。随机对照、多中心Ⅲ期临床试验HOPES研究评价了伊尼妥单抗联合长春瑞滨用于未经抗HER2治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者的疗效和安全性,研究共纳入315例受试者,按照2:1的比例随机分配至试验组和对照组。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中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著延长(39.1周 vs. 14.0周, HR=0.24; 95%CI: 0.16~0.36; $P < 0.0001$),客观缓解率(objective response rate, ORR)达46.7%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达79.7%,且耐受性良好,为HER2阳性复发转移性乳腺癌患者带来了新的治疗选择^[11]。

综上,本研究拟在HER2阳性转移性乳腺癌患者中观察应用伊尼妥单抗联合治疗的临床疗效和安全性,为此部分患者探索更为有效安全的治疗策略,并分析影响伊尼妥单抗疗效的临床病理相关特征,寻找伊尼妥单抗治疗的优势获益人群。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性收集2020年7月—2022年12月南京医科大学第一附属医院肿瘤科收治的经含伊尼妥单抗方案治疗的60例HER2阳性复发转移性乳腺癌患者的临床资料。HER2阳性乳腺癌定义为原发灶或转移灶组织标本免疫组化染色HER2为3+或HER2免疫组化为2+且荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测扩增。肿瘤分期依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的第8版TNM分期。

纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁;经病理学证实的HER2阳性复发转移性乳腺癌;按照实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1),至少有1个可测量病灶;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Group, ECOG)体能状态评分为0~2分;血液、心肺功能、肝肾功能检查基本正常;临床资料完整,包括治疗记录、疗效评估以及不良事件等。本研究经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

患者接受以伊尼妥单抗为基础的治疗方案,伊尼妥单抗负荷剂量为8 mg/kg,维持剂量为6 mg/kg,每周期的第1天静脉滴注,21 d为1周期,当疾病出现进展、不良反应无法耐受或患者拒绝继续治疗时终止。

1.2.1 疗效评估

本研究的疗效评估终点包括PFS、总生存期(overall survival, OS)、ORR、DCR,具体定义如下:PFS:从患者开始伊尼妥单抗治疗至第1次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。OS:从患者开始伊尼妥单抗治疗至患者死亡或末次随诊的时间。

按照RECIST1.1进行影像学评估。完全缓解(complete response, CR):所有病灶消失,且无新发病灶出现;部分缓解(partial response, PR):与基线相比,所有目标病灶直径之和缩小 $\geq 30\%$;疾病进展(progression disease, PD):所有目标病灶直径之和增加 $\geq 20\%$,或出现新发病灶;疾病稳定(stable disease, SD):目标病灶缩小的程度未达PR,或增加未达PD。ORR为疗效评估达CR或PR的患者百分比。DCR为疗效评估为CR、PR或SD的患者百分比,且根据RECIST 1.1标准为至少维持4周。

1.2.2 不良事件

临床不良事件分级按照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 Events, NCI-CTCAE 5.0)进行记录。

1.3 统计学方法

应用SPSS26.0软件及GraphPad Prism 9.0软件进行数据分析,患者临床病理特征采用描述性分析,具体分类用构成比表示;采用Kaplan-Meier法进行生存分析。单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用COX比例风险回归模型。所有P值及置信区间均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

入组的60例患者年龄为26~70岁,中位年龄为55岁。ECOG评分0分者16例(26.7%),1分者42例(70.0%),2分者2例(3.3%)。51例患者为术后复发转移,9例患者为初诊IV期。转移部位中,淋巴结转移最常见(35例,58.3%),其次为肺转移(32例,53.3%)、肝转移(27例,45.0%)、骨转移(24例,40.0%)和脑转移(18例,30.0%),其他器官转移(24例,40.0%);存在1种、2种、3种以上脏器转移的患者分别为16例(18.3%)、21例(35.0%)、28例(46.7%),其中内脏转移者占75.0%(45/60)。

针对复发转移性疾病的既往中位治疗线数为2线。所有患者均接受过曲妥珠单抗治疗,28例接受过帕妥珠单抗治疗,40例接受过酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗,6例接受过恩美曲妥珠单抗(T-DM1)治疗。伊尼妥单抗作为一/

二线、三线以上治疗的患者分别占38.3%和61.7%;32例(53.3%)患者接受伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗三药联合治疗,24例(40.0%)患者接受伊尼妥单抗及化疗两药联合治疗。

2.2 临床疗效

中位随访13.2个月时,以伊尼妥单抗为基础的联合方案治疗的中位PFS为6.23个月(95%CI:5.28~7.19个月),中位OS尚未成熟。60例患者中,尚无患者出现CR,21例(35.0%)患者PR,28例(46.7%)患者SD,ORR为35.0%(21/60),DCR为81.7%(49/60)

伊尼妥单抗作为一/二线治疗的中位PFS为12.27个月(95%CI:3.55~20.99),三线以上治疗的中位PFS为5.63个月(95%CI:3.68~7.59)。伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗三药方案的中位PFS为7.73个月(95%CI:5.52~9.95),伊尼妥单抗及化疗两药联合的中位PFS为4.60个月(图1)。

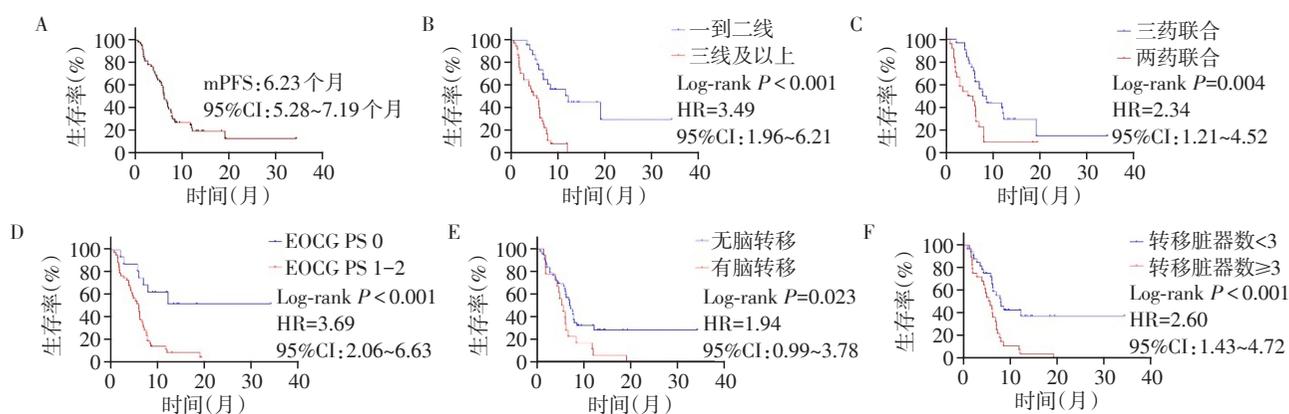
2.3 不良反应

以伊尼妥单抗为基础的方案治疗后,常见不良反应包括贫血36.7%(22/60)、白细胞减少35.0%(21/60)、中性粒细胞减少21.7%(13/60)、腹泻23.3%(14/60)、恶心16.7%(10/60)和乏力11.7%(7/60)等。其中3/4级不良反应包括白细胞减少18.3%(11/60)、中性粒细胞减少16.7%(10/60)、贫血5.0%(3/60)、腹泻5.0%(3/60)和乏力3.3%(2/60)。

2.4 影响伊尼妥单抗PFS的相关因素分析

2.4.1 单因素分析

Log-rank单因素分析显示,以伊尼妥单抗为基础的方案治疗,患者的PFS与ECOG评分显著相关,ECOG评分0分的患者PFS显著长于1~2分的患者



A: 总人群的K-M生存分析曲线;B:伊尼妥单抗作为一/二线治疗与作为三线及以上治疗患者的K-M生存分析对比曲线;C:伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗三药方案与联合化疗两药方案治疗患者的K-M生存分析对比曲线;D:ECOG评分0分与1-2分患者的K-M生存分析对比曲线;E:有无脑转移患者的K-M生存分析对比曲线;F:转移脏器数<3与≥3的患者的K-M生存分析对比曲线。

图1 Kaplan-Meier生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier analysis

(HR=3.69, 95% CI: 2.06~6.63, $P < 0.001$, 图1), 伊尼妥单抗作为一/二线治疗较三线以上治疗显著延长患者的PFS (HR=3.49, 95% CI: 1.96~6.21, $P < 0.001$), 同时伊尼妥单抗联合吡咯替尼加化疗的三药方案相较于单独联合化疗的两药方案也能够显著延长患者的PFS (HR=2.34, 95% CI: 1.21~4.52, $P=0.004$), 脑转移患者的疗效显著劣于无脑转移患者 (HR=1.94, 95% CI: 0.99~3.78, $P=0.023$), 转移脏器数少于3种的患者较多于3种的患者能够收获更佳疗效 (HR=2.60, 95% CI: 1.43~4.72, $P < 0.001$)。而初诊分期、激素受体状态、Ki67指数、有无内脏转移、肝转移、肺转移、骨转移、淋巴结转移与伊尼妥单抗的PFS均无关。

2.4.2 多因素分析

COX 风险回归分析同样提示: 以伊尼妥单抗为基础的方案治疗后, 患者的PFS与伊尼妥单抗的治疗线数以及联合治疗方案有关, 三线以上治疗的患者的PFS显著短于一/二线治疗的患者 (HR=2.48, 95% CI: 1.06~5.79, $P=0.036$), 同时三药方案的患者的PFS显著延长 (HR=2.03, 95% CI: 1.05~3.90, $P=0.034$), ECOG评分、是否脑转移、转移脏器数与伊尼妥单抗的PFS均无关。

3 讨论

乳腺癌是一种高度异质性的疾病, 2011年St.Gallen共识根据不同的受体状态首次将乳腺癌分为不同的分子分型, 各分子亚型有着不同的生物学特性, 其治疗效果及临床预后也各有差异^[12]。HER2是一种具有受体酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白, 是表皮生长因子受体家族的成员之一, 其不仅是乳腺癌预后的重要影响因子, 也是抗HER2靶向治疗的疗效预测指标^[2]。抗HER2靶向药物的临床应用改善了HER2阳性乳腺癌较差的自然预后, 显著延长了HER2阳性晚期乳腺癌患者的生存时间^[5-6]。

基于CLEOPATRA、PUFFIN等大型随机对照临床研究的结果, 国内外指南一致推荐, 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合紫杉类药物是治疗曲妥珠单抗敏感的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者的标准策略^[7, 13]。而对于既往接受曲妥珠单抗治疗失败后的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者, 国内外治疗推荐存在较大差异。

欧美国家中, 自2012年EMILIA研究结果发表于NEJM杂志, T-DM1便成为曲妥珠单抗治疗失败后

的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者的标准治疗策略^[14]。2021年ESMO会议中, DESTINY BREAST 03研究结果重磅公布, 德曲妥珠单抗(T-DXd)相较于T-DM1, 显著延长了曲妥珠单抗治疗失败后的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者的中位PFS (NR vs. 6.8个月), 降低进展或死亡风险72% (HR=0.28, 95% CI: 0.22~0.37)^[15]。至此, T-DXd终结了T-DM1近乎10年的二线抗HER2治疗地位, 成为欧美国家中曲妥珠单抗治疗失败后的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者新的治疗标准。

而在中国, T-DM1直至2020年才在国内上市, 价格昂贵, 2023年才纳入晚期应用医保, T-DXd则迄今仍未在中国上市, 由于药物可及性的原因, 两者在中国的临床应用大大受限。目前, 吡咯替尼联合卡培他滨是我国曲妥珠单抗治疗失败后的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者的标准治疗策略, 并列入中国临床肿瘤学会以及中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南中。然而基于PHENIX、PHOEBE两项研究结果, 吡咯替尼联合卡培他滨治疗的临床获益率约70%, 意味着近30%的患者对此方案耐药, 不能从吡咯替尼联合卡培他滨的治疗中获益; 此外, 吡咯替尼联合卡培他滨治疗后Ⅲ级以上腹泻、手足综合征的发生率分别在30.6%、16.4%, 且相当一部分患者会出现严重的不良反应, 需要中断、减量甚至终止药物治疗^[8-9]。因此, 对于曲妥珠单抗治疗失败后的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者, 仍需探索更为有效、安全的治疗策略, 以进一步延长这部分患者的生存期, 提高其生活质量。

众所周知, 以曲妥珠单抗为代表的靶向于HER2的大分子单克隆抗体, 其强大的抗肿瘤作用不仅源于对于HER2信号通路的直接阻断, 还来源于ADCC效应, 动员机体的免疫系统来杀灭肿瘤细胞, 且由于后者伴发肿瘤免疫微环境的改变, 可以为患者带来长期的生存获益^[16], 因此, 对于靶向于HER2的大分子单克隆抗体而言, 更为强效的ADCC效应意味着更强的抗肿瘤作用。

伊尼妥单抗是一种重组人源化单克隆抗体, 一方面, 其保留了与曲妥珠单抗相同的Fab段, 能够与人HER2蛋白相结合, 抑制HER2过表达乳腺癌细胞的增殖; 另一方面, 其Fc段重链恒定区第359和361位氨基酸经过修饰, 可更好地结合NK细胞等的Fcγ受体, 进而刺激NK细胞释放多种效应因子杀伤肿瘤细胞, 使伊尼妥单抗具有更强的ADCC效应。体外研究显示, 伊尼妥单抗的ADCC效应比曲妥珠

单抗提高大约11.1%^[10]。在HOPES研究中,伊尼妥单抗联合长春瑞滨用于未经抗HER2治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者PFS达39.1周,ORR达46.7%^[11]。进一步亚组分析显示,对于复发转移阶段未接受过任何治疗的患者,伊尼妥单抗联合长春瑞滨疗效更为优异,中位PFS达11.1个月,ORR达61.5%,可以与曲妥珠单抗单靶联合化疗的一线疗效数据相媲美。同时伊尼妥单抗联合长春瑞滨的安全性良好,主要的3/4级不良反应为血液学毒性,经对症支持治疗后转归良好^[17]。

在本研究中,伊尼妥单抗用于曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌患者同样展现出良好的疗效与安全性。治疗后PFS达6.23个月,ORR为35.0%,DCR为81.7%。在安全性方面,最常见的不良反应为贫血、白细胞减少及中性粒细胞减少。本研究入组的患者既往中位治疗线数为2线,且有66.7%患者接受过TKI治疗,46.7%患者接受过帕妥珠单抗治疗,10.0%患者接受过T-DM1治疗,此部分患者均为多药耐药的难治性患者,伊尼妥单抗仍然显示出不错的疗效。

对比国外另一Fc段优化的HER2单抗马吉妥昔单抗,伊尼妥单抗疗效相当。在SOPHIA研究中,同样入组了既往经过抗HER2治疗的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者,患者既往均接受过曲帕双靶治疗,约90%的患者接受过T-DM1治疗,约15%患者接受过TKI治疗,马吉妥昔单抗联合化疗的中位PFS为5.8个月(95% CI: 5.5~7.0),其ORR为22%(95% CI: 17~27)^[18]。

本研究入组的均为曲妥珠单抗治疗失败的患者,既往研究表明多种机制可介导曲妥珠单抗的耐药,包括:HER2受体分子结构的变化导致其与药物的有效结合受阻^[19];旁路信号途径的激活,如胰岛素样生长因子I型受体与其配体结合后旁路活化HER2信号通路等^[20]。要克服这些耐药机制,靶向于HER2的大分子单克隆抗体与小分子TKI的联合使用是一种可选的治疗策略。诸如EGF104900研究中曲妥珠单抗与拉帕替尼的联合,HER2 CLIMB研究中曲妥珠单抗与图卡替尼的联合^[21],均对既往抗HER2治疗失败的HER2阳性复发转移性乳腺癌患者展现出了不错的治疗效果。

在本研究中,伊尼妥单抗联合吡咯替尼及化疗的三药联合方案,较伊尼妥单抗与化疗的两药联合同样展现出更佳的疗效,三药联合治疗的中位PFS为7.73个月,两药联合的中位PFS为4.60个月。在

不良反应方面,三药联合的患者中有40.6%出现腹泻、31.3%出现白细胞减少、15.6%出现贫血和12.5%出现中性粒细胞减少,比例较两药联合方案增加,但多为1/2级不良反应。

本研究还探索了影响伊尼妥单抗治疗PFS的临床病例特征,以期寻找伊尼妥单抗治疗的优势获益人群。Log-rank单因素分析及COX风险回归分析均显示伊尼妥单抗治疗后患者的PFS与伊尼妥单抗的治疗线数以及治疗方案有关,伊尼妥单抗作为一/二线治疗、三药联合治疗患者中位PFS分别较三线以上治疗、两药治疗患者显著延长,提示伊尼妥单抗一/二线治疗患者应用三药联合方案将获得更优的治疗效果,有助于指导临床实践中敏感人群的选择。

本研究存在一定的局限性,回顾性分析的设计使得研究的入组人群、疗效数据、不良反应数据的收集均存在偏倚;同时本研究入组病例数有限,缺乏对照组,仅能观察伊尼妥单抗为基础的对于曲妥珠单抗治疗失败患者的初步疗效,有待大规模前瞻性随机对照研究的开展,进一步确认伊尼妥单抗的疗效。

综上,以伊尼妥单抗为基础的联合治疗在HER2阳性转移性乳腺癌患者中展现出良好的临床疗效和安全性,有望成为曲妥珠单抗治疗失败后的HER2阳性转移性乳腺癌患者的一种治疗策略。

[参考文献]

- [1] HARBECK N, PENNAULT-LLORCA F, CORTES J, et al. Breast cancer[J]. Nat Rev Dis Primer, 2019, 5(1):66
- [2] LOIBL S, GIANNI L. HER2-positive breast cancer[J]. The Lancet, 2017, 389(10087):2415-2429
- [3] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3):288
- [4] 赵伟志, 赵薇, 杨小兵, 等. 浸润性乳腺癌组织HER2与Ki67联合表达与蒽环类化疗药物的疗效及预后相关[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(6): 873-878
- [5] 韩萌萌, 冯雪园, 马宁. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌的靶向治疗研究进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2021, 15(6):453-458
- [6] TARANTINO P, CURIGLIANO G, PARSONS H A, et al. Aiming at a tailored cure for ERBB2-positive metastatic breast cancer: a review[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(4): 629
- [7] 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
- [8] YAN M, BIAN L, HU X, et al. Pyrotinib plus capecitabi-

- ne 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
- [9] XU B, 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] 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
- [11] 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
- [12] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8):1736-1747
- [13] XU B, LI W, ZHANG Q, 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
- [14] VERMA S, MILES D, GIANNI L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783-1791
- [15] BARTSCH R, BERGHOFF A S, FURTNER J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(9):1840-1847
- [16] COLLINS D M, MADDEN S F, GAYNOR N, et al. Effects of HER family-targeting tyrosine kinase inhibitors on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in HER2-expressing breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3):807-818
- [17] WANG T, ZHANG P, DI L, et al. Efficacy and safety of in- etetamab in combination with chemotherapy as first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: a subgroup analysis in the HOPES study [J/OL]. *Transl Breast Cancer Res*, 2022, 3:15
- [18] 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
- [19] VIVEKANANDHAN S, KNUTSON K L. Resistance to trastuzumab [J]. *Cancers*, 2022, 14(20):5115
- [20] LU Y, ZI X, POLLAK M. Molecular mechanisms underlying IGF-I-induced attenuation of the growth-inhibitory activity of trastuzumab (Herceptin) on SKBR3 breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(3):334-341
- [21] 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

[收稿日期] 2023-06-19

(本文编辑:唐震)

(上接第1655页)

- [22] KAPLAN L, CHOW B W, GU C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(8):416-432
- [23] PINTEAC R, MONTALBAN X, COMABELLA M. Chitinases and chitinase-like proteins as biomarkers in neurologic disorders [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(1):e921
- [24] 张雅旋, 郭瑞娟, 张寅, 等. 外周血S100钙结合蛋白、Hcy及神经元特异性烯醇化酶水平与创伤性颅脑损伤患者颅内血肿吸收情况及认知功能的相关性分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(10):1421-1425
- [25] 王红霞, 孟国梁, 谢佳彤, 等. 硫化氢对异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌损伤的保护作用及机制研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(3):305-309
- [26] 朱海燕, 赵晓晶, 宋晶晶, 等. 紫草素通过抑制氧化应激和神经炎症在脑外伤后发挥神经保护作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(8):1055-1064
- [27] PAUL B D, SNYDER S H, KASHFI K. Effects of hydrogen sulfide on mitochondrial function and cellular bioenergetics [J]. *Redox Biol*, 2021, 38:101772

[收稿日期] 2023-07-29

(本文编辑:唐震)