·综 述·

HER2 在乳腺癌中不同表达状态及治疗药物研究进展

赵蒙浩，李 迪，夏广新*
（上海医药集团股份有限公司，上海 201203）

摘要：乳腺癌（breast cancer）是严重威胁女性生命健康的第 1 大恶性肿瘤。以 *HER2* 为靶向的治疗经历 20 多年的发展，是影响乳腺癌患者预后和治疗策略的重要生物标志物。目前国内外指南推荐使用 IHC 与 ISH 相结合的方法检测 *HER2* 表达状态，并有共识在阴性患者中区分出 *HER2* 低表达。市场上治疗乳腺癌的药物包括抗体药物、小分子药物及 ADC，可以针对 *HER2* 不同表达状态进行较为有效的治疗。该文针对 *HER2* 在乳腺癌中不同表达状态及治疗药物研究进展进行综述。

关键词：乳腺癌；*HER2* 不同表达；药物
中图分类号：R737.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）05-0513-08
DOI：10.13683/j.wph.2023.05.018

Advances in research on different status of *HER2* in breast cancer and its drugs

ZHAO Menghao, LI Di, XIA Guangxin*
(*Shanghai Pharmaceutical Group Co, LTD Shanghai 201203, China*)

Abstract: Breast cancer is the first malignant tumor, which seriously threatens women's life and health. *HER2*-targeted therapies have experienced more than 20 years of development and are important biomarkers affecting the prognosis and treatment strategies of breast cancer. Current guidelines use the combined detection method IHC and ISH to detect *HER2* expressions, status in breast cancer. There is a consensus that classifying the *HER2*-low in negative patients. Anti-*HER2* drugs on the market include antibodies, small-molecule drugs and ADCs, which can be used for effective treatment of different expression of *HER2*. This article reviewed the different expression status of *HER2* in breast cancer and the research progress of anti-*HER2* drugs.

Key words: breast cancer; different *HER2* expression; drugs

乳腺癌（breast cancer）是严重威胁女性生命健康的第 1 大恶性肿瘤。世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球最新癌症负担数据显示，全球乳腺癌新发病例高达 226 万例，超过肺癌的 220 万例，乳腺癌取代肺癌，成为全球第 1 大恶性肿瘤[1]。数据显示，2020 年中国女性乳腺癌新发病例数高达 42 万例，死亡 12 万例[2]。以人表皮生长因子受体 -2（human epidermal growth factor receptor-2, *HER2*）为靶向的治疗研究经历 20 多年的发展，是影响乳腺癌患者预后和治疗策略的重要生物标志物。本文针对 *HER2* 在乳腺癌中不同表达状态及治疗药物研究进展作简要综述。

1 *HER2* 不同表达状态及检测

检测 *HER2* 表达对于患者的预后判断及治疗方案的选择具有十分重要的临床指导意义。《乳腺癌 *HER2* 检测指南（2019 版）》[3] 推荐使用免疫组织化学（immuno histo chemistry，IHC）与原位杂交（in situ hybridization，ISH）相结合的检测策略。通常 IHC3 ＋判断为 *HER2* 阳性，IHC0 和 IHC1 ＋判断为 *HER2* 阴性。近期研究证实，部分阴性患者可从新型抗 HER2 药物治疗中获益，因此出现了一种新命名法：

收稿日期：2022-12-15
作者简介：赵蒙浩，药化高级研究员，研究方向：抗肿瘤药物研究。
通信作者：夏广新，教授级高级工程师，研究方向：抗肿瘤、自身免疫和精神神经等药物研究。

HER2 低表达乳腺癌[4]。

1.1 *HER2* 阳性（基因扩增 / 蛋白过表达）

HER2 是驱动乳腺癌发生发展的重要基因。临床研究表明，25% ～ 30% 的乳腺癌患者为 *HER2* 阳性乳腺癌，其肿瘤恶性程度高，易出现早期复发和肿瘤转移，生存期较短，是所有乳腺癌类型中最凶险的一类[5]。在 *HER2* 阳性乳腺癌中，最多可复制 25 ～ 50 个基因拷贝，蛋白表达可增加 40 ～ 100 倍，最终导致多达 200 万个受体在肿瘤细胞表面表达。*HER2* 阳性乳腺癌具有更高的进展倾向、更差的预后[6—7]，主要是因为在进展为浸润性疾病、淋巴结转移及远处转移过程中会始终保持扩增状态。同时，*HER2* 阳性乳腺癌具有区别于其他类型乳腺癌的生物学特征，包括对某些细胞毒性化疗药物更敏感、对某些激素药物的耐药性提高以及更易发生脑转移[8]。*HER2* 阳性乳腺癌患者脑转移发生率显著高于阴性患者（6.8% *vs* 3.5%），*HER2* 阳性复发转移乳腺癌患者的脑转移发生率为 25% ～ 50%。

1.2 *HER2* 低表达

在所有乳腺癌类型中，*HER2* 低表达乳腺癌患者总患病率约占所有乳腺癌患者的一半，激素受体阳性比例高于阴性，原发肿瘤体积相较于 *HER2* 无表达患者更大，且更易出现淋巴结转移。*HER2* 表达在单个肿瘤和转移病灶间可能具有异质性，且随着疾病进展，表达状态也可能会发生变化。研究显示，在疾病进展过程中，既往非 *HER2* 低表达的肿瘤也可能会发展为低表达[9]。

《乳腺癌 *HER2* 检测指南（2019 版）》未对低表达的区分进行详细描述，只是简单将 *HER2* 状态归纳为阴性、阳性或不明确。如此无法将 *HER2* 低表达患者识别出来，导致该类患者无法从潜在治疗中获益[10]，未来还需要更加可靠、精确的方法来量化 *HER2* 表达状态。正在进行的 DESTINY-Breast06 Ⅲ期临床研究（NCT04494425），纳入 *HER2* 低表达和超低表达患者，其结果或为低表达阈值的确定提供参考[11]。

2 治疗药物

治疗药物主要分为 3 类：抗体药物、小分子药物及抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC），3 种药物的作用机制不尽相同。抗体药物结合在细胞外区域，阻断受体活化所需的受体间相互作用；小分子药物则结合在细胞内区域，抑制激酶的磷酸化。ADC 药物借助抗体的特异性识别作用，在阻断受体活化的同时，释放细胞毒性并利用其旁观者效应高效杀伤肿瘤细胞。除此之外，随着抗体技术的发展，还有 HER2 多肽疫苗、嵌合性抗原受体 T 细胞免疫疗法及抗体模拟蛋白等多种在研产品。下文针对 *HER2* 的靶向治疗，总结已上市或在研的主要药物情况。

2.1 抗体药物

抗体药物是最早被用于靶向 *HER2* 治疗的药物，目前还在不断研发新产品。美国临床肿瘤学会和中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南提到，对于 *HER2* 阳性乳腺癌无论是术前新辅助、术后辅助和晚期局部复发或转移性乳腺癌的治疗，曲妥珠单抗（trastuzumab）、帕妥珠单抗（pertuzumab）均可作为一线治疗药物。

2.1.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗可通过与恶性肿瘤细胞表面受体蛋白外域Ⅳ区特异性结合，形成异源或同源二聚体，进而阻断信号传导，发挥抗肿瘤作用。同时，研究证实其还具有抗体依赖的细胞毒性作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）[12]。许多正在研究的药物，都希望通过增强 ADCC 效应来增加靶向 HER2 的抗体，从而达到治疗乳腺癌的效果，如玛格妥昔单抗（margetuximab），就是通过这一效应增强抗肿瘤活性[13]。近期曲妥珠单抗对 HER2 信号传导抑制的作用机制遭到质疑，被认为其抗肿瘤活性主要是通过免疫介导实现[14]。

2021 年 7 月，一项早期乳腺癌试验者协作组的研究报告，对接受曲妥珠单抗辅助治疗的长期获益和风险进行 meta 分析。结果表明，在辅助化疗的基础上增加 1 年曲妥珠单抗治疗，可使乳腺癌的复发

率和死亡率降低三分之一，且不受任何肿瘤特征或患者特征的影响[15]。此外，曲妥珠单抗在术前新辅助治疗方面也是首选推荐药物。

2.1.2 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗和蛋白的结合位点与曲妥珠单抗不同，为胞外Ⅱ区域。帕妥珠单抗的作用机制不像曲妥珠单抗直接诱导杀伤，而是通过二聚化抑制，阻断恶性肿瘤细胞表面形成同源或异源二聚体，抑制信号传导[16]。作为单独使用的药物，帕妥珠单抗首先在早期临床研究中表现出适度的抗肿瘤活性[17]。临床前研究表明，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗具有互补的作用机制[18]，联合应用可较单药发挥更强的抗肿瘤活性[19]。

CLEOPATRA 研究（NCT00567190）是一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究，结果显示，帕妥珠单抗＋曲妥珠单抗联合多西他赛（docetaxel）组（PHD）可以使 *HER2* 阳性晚期乳腺癌患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）延长 51%，达到 18.7 个月，患者总生存期（overall survival，OS）延长 40%，延长至近 5 年[20]。与此同时，一项中国桥接 PUFFIN（NCT02896855）研究，用于评估 PHD 方案在中国患者中的疗效及其与 CLEOPATRA 研究的一致性。在这项Ⅲ期临床研究中，与对照组患者相比，PHD 组疾病进展或死亡风险下降 31%，中位 PFS 为 14.5 个月（对照组为 12.4 个月）。安全性方面，3 级及以上治疗相关不良事件（treatment related adverse events，TRAE）发生率为 70.5%，与对照组（69.2%）相近；严重不良事件发生率也相近，分别为 19.7% 和 19.2%[21]。PHD 方案的总体疗效与 CLEOPATRA 研究一致，中位 PFS 与 CLEOPATRA 研究相近，且未发现新的安全性信号。CLEOPATRA 和 PUFFIN 两项研究，不仅证明两种单抗组合的成功，也是帕妥珠单抗在 *HER2* 阳性晚期乳腺癌一线治疗中获批的主要原因。

对早期乳腺癌领域新辅助治疗，NeoSphere 研究将帕妥珠单抗与传统的曲妥珠单抗＋化疗进行联合，结果显示，与曲妥珠单抗＋多西他赛相比，上述方案的病理完全缓解率显著提高，且耐受性无显著差异[22]。同时，针对亚洲人群开展的 PEONY 研究，再次验证 NeoSphere 的研究结果，使抗体双靶＋化疗的新辅助治疗方案成为当前的主流应用方案[23]。

2.1.3 zanidatamab

zanidatamab 是基于 Zymeworks 的 Azymetric 平台设计的新型双特异性抗体，可同时结合 HER2 受体胞外Ⅱ区和Ⅳ区表位，称为双互补位结合。这种结构使 zanidatamab 能与邻近的蛋白交联，从而通过多种新的机制发挥抗肿瘤作用，包括 HER2 受体聚集、内化及下调；生长因子依赖 / 非依赖的肿瘤细胞增殖的抑制作用；ADCC 和抗体依赖的细胞吞噬作用；补体依赖的细胞毒性等。近期，Zymeworks 公布 zanidatamab 联合多西他赛一线治疗晚期 *HER2* 阳性乳腺癌患者的Ⅰb/Ⅱ期研究（NCT04276493）的初步数据，结果显示，其抗肿瘤有效性达到 90.5%，联合使用具有可控的安全性，TRAE 的发生率与之前的报道一致，具体为：G3 及以上 TRAE 发生率为 68.0%（17/25）；最常见 TRAE 为中性粒细胞数量下降（52%）、腹泻（56%）及贫血（37.5%）；严重 TRAE 发生率为 8.3%（2/25），其中 1 例出现血小板计数下降及输注相关反应，导致停药 TRAE 发生率为 4%（1/28），无导致死亡 TRAE[24]。该数据提示 zanidatamab 具有作为晚期 *HER2* 阳性乳腺癌一线治疗的潜力。

2.1.4 KN026

KN026 是具有自主知识产权的 Fc 异二聚体平台技术开发的 HER2 新型双特异性抗体，可同时结合两个非重叠表位，与曲妥珠单抗（ECD4）和帕妥珠单抗（ECD2）相同的结构域。其阻断配体依赖性和非依赖性肿瘤生长，增强受体内化。在临床前研究中，KN026 保留抗体依赖细胞介导的细胞毒性效应，在体外和体内对 *HER2* 过表达恶性肿瘤细胞的增殖抑制程度相似或更强，且在曲妥珠单抗和帕妥珠单抗耐药肿瘤细胞株中显示出抗肿瘤活性[25]。在首次

临床研究中（KN026-CHN-001 和 NCT03619681），KN026 表现出积极的抗肿瘤活性，并且兼具良好的耐受性和可控的安全性[26]。

2.2 小分子药物

小分子类药物主要是酪氨酸激酶抑制剂，已上市用于治疗 *HER2* 阳性乳腺癌的药物有 4 个，拉帕替尼（lapatinib）、来那替尼（neratinib）、吡咯替尼（pyrotinib）及图卡替尼（tucatinib）。从作用机制和选择性上可以将其稍加区别，分为 4 种类型：可逆无选择性、不可逆无选择性、可逆有选择性及不可逆有选择性。临床上，小分子药物多与化疗药物和（或）抗体药物联合使用。

2.2.1 可逆无选择性抑制剂

拉帕替尼于 2007 年获得美国 FDA 批准，是首个上市的以 *EGFR*/*HER2* 为双靶点的酪氨酸激酶抑制剂。主要用于既往接受过包括蒽环类、紫杉醇（taxol）、曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌，可以将拉帕替尼联合卡培他滨（capeeitabine），用于治疗 *HER2* 过度表达。2022 版《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南》[27]，对于 *HER2* 阳性晚期乳腺癌的解救治疗，将拉帕替尼联合卡培他滨调整为Ⅲ级推荐。

2.2.2 不可逆无选择性抑制剂

2.2.2.1 来那替尼

来那替尼是首个用于 *HER2* 阳性早期乳腺癌强化辅助治疗的小分子药物，在辅助治疗中对无病生存的改善具有优势。一项Ⅲ期临床研究显示，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受来那替尼治疗者 5 年无病生存绝对获益为 5.1%，8 年生存期获益为 2.1%。最常见 3 ～ 4 级不良反应为腹泻、呕吐和恶心[28—29]。

2020 年美国 FDA 批准来那替尼与卡培他滨联合用于已接受过 2 种或以上抗 HER2 治疗的晚期或转移性 *HER2* 阳性乳腺中枢神经系统癌成年患者。一项随机、多中心、开放标签的Ⅲ期临床研究，评估卡培他滨分别与来那替尼或拉帕替尼联合用药后，在 *HER2* 阳性转移性乳腺癌中的有效性和安全性[30]。结果显示，与拉帕替尼组相比，来那替尼组 PFS 得到显著改善，且观察到 OS 具有获益趋势。此外，来那替尼组出现有症状脑转移总体发生率显著低于拉帕替尼组。

2.2.2.2 吡咯替尼

吡咯替尼是由恒瑞医药自主研发的、国内首个靶向 *HER1*、*HER2* 和 *HER4* 泛 ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂。2020 年，吡咯替尼凭借 PHOEBE[31] 和 PHENIX[32] 两项Ⅲ期研究结果获得国家药品监督管理局批准上市，成为 *HER2* 阳性晚期乳腺癌二线治疗的首选药物。

PHEDRA 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究，在中国 17 家中心展开。共纳入 355 例未经治疗的 *HER2* 阳性早期或局部晚期乳腺癌女性患者，分别接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗＋多西他赛治疗（试验组）和安慰剂联合曲妥珠单抗＋多西他赛治疗（对照组）。结果显示，试验组总体病理完全缓解率为 41%，对照组为 22%，优效性检验表明两组间的差异有统计学意义[33]。2022 年 5 月吡咯替尼获批第 2 个适应证，与曲妥珠单抗和多西他赛联合，用于 *HER2* 阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

PHILA 研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究[34]。该研究纳入 590 例患者，旨在评价吡咯替尼联合曲妥珠单抗＋多西他赛治疗 *HER*2 阳性复发 / 转移性乳腺癌的效果。试验组中位 PFS 显著长于对照组（24.3 个月 *vs* 10.4 个月）；整体安全性可控，未见新的安全风险，与对照组相比，3 级不良反应腹泻的发生风险上升，主要发生在用药第 1 周期，其后显著减少。

以上临床研究表明，无论是新辅助、或晚期一、二线、还是脑转移治疗，吡咯替尼均显示出良好的治疗效果。

2.2.3 可逆选择性抑制剂

图卡替尼是一种 HER2 选择性的小分子酪氨酸

激酶抑制剂，于 2020 年 4 月获得美国 FDA 批准，与曲妥珠单抗和卡培他滨联合，用于治疗手术无法切除或转移性经治晚期 *HER2* 阳性乳腺癌成年患者。*HER2* CLIMB 是一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床研究，旨在评估图卡替尼或安慰剂联合曲妥珠单抗和卡培他滨的有效性和安全性。结果显示，图卡替尼联合组的中位 OS 优于安慰剂组（24.7 个月 *vs* 19.2 个月），图卡替尼联合组中位 PFS 亦优于安慰剂组（7.6 个月 *vs* 4.9 个月）。安全性方面，图卡替尼联合组耐受性良好，因不良事件停药率低。

2.2.4 不可逆选择性抑制剂

目前还没有不可逆选择性抑制剂上市，有文献[36—37]报道的化合物处于不同的研究阶段。

SPH5030 是不可逆选择性酪氨酸激酶抑制剂，目前已经获得临床批件。临床前研究表明该候选药物可强效抑制 HER2 激酶活性，与已上市药物来那替尼和吡咯替尼相比，SPH5030 的 HER2 选择性是来那替尼的 68.4 倍，是吡咯替尼的 53.8 倍。在多种类型 *HER2* 过表达肿瘤模型中，可显著抑制肿瘤生长，具有良好的药代动力学特征和生物利用度。并且 SPH5030 对 4 种常见 *HER2* 突变体也表现出优异的活性，特别是在 *HER2* 突变 A775-G776insYVMA 异种移植小鼠模型中，其效力远高于来那替尼和吡咯替尼。

2.3 ADC 药物

ADC 药物是一类结合化学和免疫疗法的高效药物，兼具传统小分子细胞毒性药物的强大杀伤效应和抗体药物的肿瘤靶向性。使得 ADC 药物在细胞内高效释放毒性成分的同时降低对非靶点细胞的杀伤作用，从而减少不良反应，有效增强治疗的获益风险比。

恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine）是首个上市用于治疗晚期 *HER2* 阳性乳腺癌的靶向 ADC 药物。其凭借 KATHERINE 的Ⅲ期临床研究结果，使复发或死亡风险下降 50%，被批准用于紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后，仍残存侵袭性病灶的 *HER2* 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗[38]。通过曲妥珠单抗与微管抑制剂 DM1 共价偶联，药物结合到 HER2 受体第Ⅳ亚区，经受体介导的内化和溶酶体降解后，在细胞内释放含有细胞毒性的分解代谢产物 DM1。DM1 与微管蛋白结合破坏细胞微管网络，最后导致细胞周期阻滞和凋亡细胞死亡。此外，恩美曲妥珠单抗可有效克服曲妥珠单抗的耐药问题，用于晚期患者的标准二线治疗。尽管被认为其分子量过大，无法穿透血脑屏障，但在曲妥珠单抗耐药的情况下，有证据表明恩美曲妥珠单抗对脑转移具有一定疗效，但放疗的不良反应可能会加重[39]。

T-DXd（DS-8201）于 2022 年 8 月 5 日获美国 FDA 批准上市，该药采用第一三共专有的 DXd ADC 技术设计，通过稳定的可裂解四肽连接子，将曲妥珠单抗与拓扑异构酶 - Ⅰ抑制剂（喜树碱类衍生物 DXd）连接组成，平均 DAR 可达 7 ～ 8。在 T-DXd 上市前，对 *HER2* 低表达乳腺癌患者没有标准治疗药物，临床一直以 *HER2* 阴性乳腺癌的现行标准治疗这类患者。新型 ADC 药物的出现对 *HER2* 状态的评判提出新需求，引发对 *HER2* 低表达乳腺癌患者治疗的新思考。T-DXd 的高负载量及高膜穿透性可以通过旁观者效应杀伤邻近的肿瘤细胞[40—41]，从而克服肿瘤 *HER2* 表达异质性，也使得 *HER2* 低表达肿瘤细胞对其敏感。Ⅰb 期临床研究（NCT02564900）证明，T-DXd 在 *HER2* 低表达乳腺癌患者治疗中具有良好的抗肿瘤活性和安全性[42]。

3 总结与展望

尽管临床上已有多种类型的抗 HER2 药物，但仍有一些需求未被满足。首先，由 *HER2* 表达下调[43]、*HER2* 截断表达（p95*HER2*）[44]、*HER2* 突变[45]、*HER3* 及 *NRG1* 表达增加[46]等导致的耐药问题。其次，脑转移仍是一个亟需解决的问题。最后，对于低表达患者的抗 HER2 治疗仍不尽人意。相信随着检测技术和评价水平的不断提高，无论针对 *HER2* 何种表达状态，都可以实现对患者的精准分型和有效的治疗。

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] 张雅聪 , 吕章艳 , 宋方方 , 等 . 全球及我国乳腺癌发病和死亡变化趋势 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志 , 2021, 7(2): 14-20.

[3] 编写组 . 乳腺癌 *HER2* 检测指南（2019 版）[J]. 中华病理学杂志 , 2019, 48(3): 169-175.

[4] Tarantino P, Hamilton E, Tolaney S M, *et al. HER2*-low breast cancer: pathological and clinical landscape [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1951-1962.

[5] Slamon D J, Clark G M, Wong S G, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene [J]. Science, 1987, 235(4785): 177-182.

[6] Pestalozzi B C, Holmes E, De Azambuja E, *et al.* CNS relapses in patients with *HER2*-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01) [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3): 244-248.

[7] Nitta H, Kelly B D, Allred C, *et al.* The assessment of *HER2* status in breast cancer: the past, the present, and the future [J]. Pathol Int, 2016, 66(6): 313-324.

[8] Pahuja K B, Nguyen T T, Jaiswal B S, *et al.* Actionable Activating Oncogenic *ERBB2/HER2* transmembrane and juxtamembrane domain mutations [J]. Cancer Cell, 2018, 34(5): 792-806.

[9] Prat A, Bardia A, Curigliano G, *et al.* An overview of clinical development of agents for metastatic or advanced breast cancer without *ERBB2* amplification (*HER2*-low) [J]. J Am Med Assoc Oncol, 2022,8(11): 1676-1687.

[10] Modi S, Jacot W, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated *HER2*-low advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 9-20.

[11] Hurvitz S A. DESTINY-changing results for advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 75-76.

[12] Bellati F, Napoletano C, Ruscito I, *et al.* Cellular adaptive immune system plays a crucial role in trastuzumab clinical efficacy [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21): e369-e371.

[13] 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]. J Am Med Assoc Oncol, 2021, 7(4): 573-584.

[14] Moasser MM. Inactivating amplified *HER2*: challenges, dilemmas, and future directions [J]. Cancer Res, 2022, 82(16): 2811-2820.

[15] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. 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.

[16] Sakai K, Yokote H, Murakami-Murofushi K, *et al.* Pertuzumab, a novel *HER* dimerization inhibitor, inhibits the growth of human lung cancer cells mediated by the *HER3* signaling pathway [J]. Cancer Sci, 2007, 98(9): 1498-1503.

[17] Agus D B, Gordon M S, Taylor C, *et al.* Phase Ⅰ clinical study of pertuzumab, a novel *HER* dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 2534-2543.

[18] Agus D B, Akita R W, Fox W D, *et al.* Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth [J]. Cancer Cell, 2002, 2(2): 127-137.

[19] Nahta R, Hung M C, Esteva F J. The *HER2*-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2004, 64(7): 2343-2346.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Shao Z, Pang D, Yang H, 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]. J Am Med Assoc Oncol, 2020, 6(3): e193692.

[24] Lee K-S, Wang X, Im Y H, *et al.* Zanidatamab (zani), a *HER2*-targeted bispecific antibody, in combination with docetaxel as first-line (1L) therapy for patients (pts) with advanced *HER2*-positive breast cancer: preliminary results from a phase 1b/2 study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 1031

[25] Ji D, Zhang J, Shen W, *et al.* Preliminary safety, efficacy and pharmacokinetics (PK) results of KN026, a HER2 bispecific antibody in patients (pts) with *HER2*-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 1041.

[26] Zhang J, Ji D, Cai L, *et al.* First-in-human *HER2*-targeted bispecific antibody N026 for the treatment of patients with *HER2*-positive metastatic breast cancer: results from a phase I study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(4): 618-628.

[27] 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[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.

[28] Chan A, Delaloge S, Holmes F A, *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with *HER2*-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 367-377.

[29] 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.

[30] 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.

[31] Xu B, Yan M, Ma F, *et al.* Pyrotinib or lapatinib plus capecitabine for *HER2* + metastatic breast cancer (PHOEBE): A randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15-suppl): 1003.

[32] Yan M, Bian L, Hu X, *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]. Trans Breast Cancer Res, 2020, 1: 13-13.

[33] Wu J, Jiang Z, Liu Z, *et al.* Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for *HER2*-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial [J]. Bio Med Central Med, 2022, 20(1): 498.

[34] Xu B, Yan M, Ma F, *et al.* LBA19 - Pyrotinib or placebo in combination with trastuzumab and docetaxel for *HER2*-positive metastatic breast cancer (PHILA): A randomized phase Ⅲ trial [J]. Ann Oncol, 2022, 33(suppl-7): S808-S869.

[35] Curigliano G, Mueller V, Borges V, *et al*. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated *HER2* + metastatic breast cancer with and without brain metastases (*HER2* CLIMB): final overall survival analysis [J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 321-329.

[36] Li D, Tu Y, Jin K, *et al.* Discovery of SPH5030, aselective, potent, and irreversible tyrosine kinase inhibitor for *HER2*-amplified and *HER2*-mutant cancer treatment [J]. J Med Chem, 2022, 65(7): 5334-5354.

[37] Irie H, Ito K, Fujioka Y, *et al.* TAS0728, A Covalent-binding, *HER2*-selective kinase inhibitor shows potent antitumor activity in preclinical models [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(4): 733-742.

[38] 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.

[39] Laakmann E, Muller V, Schmidt M, *et al.* Systemic treatment options for *HER2*-positive breast cancer patients with brain Metastases beyond Trastuzumab: A Literature Review [J]. Breast Care (Basel), 2017, 12(3): 168-171.

[40] Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, *et al.* Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity [J]. Cancer Sci, 2016, 107(7): 1039-1046.

[41] 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.

[42] Modi S, Park H, Murthy R K, *et al.* Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with *HER2*-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1887-1896.

[43] Bon G, Pizzuti L, Laquintana V, *et al.* Loss of *HER2* and decreased T-DM1 efficacy in *HER2* positive advanced breast cancer treated with dual *HER2* blockade: the SePHER study [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 279.

[44] Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, *et al.* Expression of p95*HER2*, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(8): 628-638.

[45] Zuo W J, Jiang Y Z, Wang Y J, *et al.* Dual characteristics of novel *HER2* kinase domain mutations in response to HER2-targeted therapies in human breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(19): 4859-4869.

[46] Schwarz L J, Hutchinson K E, Rexer B N, *et al.* An *ERBB1-3* neutralizing antibody mixture with high activity against drug-resistant *HER2* + breast cancers with ERBB ligand overexpression [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(11): djx065.

（编辑：沈 盈）

（上接第450页）

[9] 国家药物和卫生技术综合评估中心. 心血管病药品临床综合评价技术指南(2022年版试行)[EB/OL]. (2022-06-29)[2022-10-08]. http://cpia.net.cn/uploads/20220630/59831d29ddfe35745066ea54956a9b0f.pdf.

[10] 国家药物和卫生技术综合评估中心. 抗肿瘤药品临床综合评价技术指南(2022年版试行)[EB/OL]. (2022-06-29)[2022-10-08]. http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f/files/4e062c199b17474ca680da5aac3b6d89.pdf.

[11] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rituximab for the treatment of primary membranous nephropathy[EB/OL]. (2022-01-04)[2022-08-04]. https://www.cadth.ca/sites/default/files/202201/DRAFT_HT0032%20Rituximab%20for%20PMN%20-%20CL_Draft%20Report_0.pdf.

[12] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南(2020年版)[J]. 北京: 中国市场出版社, 2020.

[13] Thokala P, Devlin N, Marsh K, *et al*. Multiple criteria decision analysis for health care decision making–An introduction: report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force[J]. Value Health, 2016, 19(1): 1-13.

[14] Khan I, Pintelon L, Martin H. The application of multicriteria decision analysis methods in health care: a literature review[J]. Med Decis Making, 2022, 42(2): 262-274.

（编辑：刘玲玲）