

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0123-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.026



曲妥珠单抗生物类似药治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的安全性、有效性和经济性评价*

谢梦棋¹, 王佳惠², 赖春花³, 李阿玲⁴, 刘丽娟⁴, 潘丽莉³, 廖瑜倩⁵, 郭宇玲⁵, 陈璿瑛^{5△}, 胡锦涛⁵

(1. 浙江省绍兴市柯桥区妇幼保健院, 浙江 绍兴 312030; 2. 南昌大学药学院, 江西 南昌 330006; 3. 江西省南昌市第三医院, 江西 南昌 330006; 4. 江西省肿瘤医院, 江西 南昌 330006; 5. 南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006)

摘要:目的 比较曲妥珠单抗生物类似药(商品名汉曲优)与原研药(商品名赫赛汀)治疗人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌患者的安全性、有效性和经济性。方法 回顾性分析 2020 年 8 月至 2022 年 12 月在南昌大学第一附属医院、江西省肿瘤医院和江西省南昌市第三医院接受曲妥珠单抗联合紫杉醇化学治疗的 56 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的临床资料,按治疗方案的不同将患者分为观察组(22 例,予汉曲优)和对照组(34 例,予赫赛汀),比较两组患者用药后的疗效、不良反应和治疗费用。结果 有效性方面,观察组和对照组的中位无进展生存期分别为 15.8 个月[95%CI(7.34, 24.27)]和 12.5 个月[95%CI(8.72, 16.31)],组间无显著差异($P=0.466$);客观缓解率分别为 54.55% 和 52.94%,组间无显著差异($P=0.906$);疾病控制率分别为 90.91% 和 88.24%,组间无显著差异($P=1.000$)。安全性方面,观察组和对照组不良反应发生率相当(83.36% 比 73.53%, $P=0.418$)。经济性方面,观察组患者医疗总费用中位数为 13 991.08 元,少于对照组的 17 553.69 元,但无显著差异($P=0.131$)。结论 汉曲优与赫赛汀的有效性、安全性及经济性相当,但汉曲优具有规格优势,医师可根据患者的用药剂量选择合适的药物。

关键词: 曲妥珠单抗;人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌;有效性;安全性;经济性

*基金项目: 国家自然科学基金[82060679];江西省卫生健康委员会科技计划项目[SKJP220212447];江西省重点研发计划项目[20202BBGL73038];吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目[320.6750.2022-19-13]。

第一作者: 谢梦棋,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xiemengqi2022@163.com。

△通信作者: 陈璿瑛,女,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)pxp-cxy@126.com。

9(6):758-769.

[20] NISSEN SE, STROES E, DENT-ACOSTA RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients with Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2016, 315(15): 1580-1590.

[21] HERRETT E, WILLIAMSON E, BRACK K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials[J]. BMJ, 2021, 372: n135.

[22] HOWARD JP, WOOD FA, FINEGOLD JA, et al. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(12): 1210-1222.

[23] KRISTIANSEN O, VETHE NT, PEERSEN K, et al. Effect of atorvastatin on muscle symptoms in coronary heart disease patients with self-perceived statin muscle side effects: a randomized, double-blinded crossover trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(6): 507-516.

[24] PENSON PE, BRUCKERT E, MARAIS D, et al. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP)[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(3): 1596-1622.

[25] COLLINS R, REITH C, EMBERSON J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. Lancet, 2016, 388(10059): 2532-2561.

[26] SERBAN MC, COLANTONIO LD, MANTHRIPRAGADA AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(11): 1386-1395.

[27] ZHANG H, PLUTZKY J, SHUBINA M, et al. Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes: A Cohort Study[J]. Ann Intern Med, 2017, 167(4): 221-227.

[28] ORRINGER CE, GRANT JK, TOKGOZOGLU L. A Review of Statin Intolerance: a Focus on Statin-Attributed Muscle Symptoms[J]. Curr Atheroscler Rep, 2022, 24(11): 839-847.

[29] MAMPUYA WM, FRID D, ROCCO M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience[J]. Am Heart J, 2013, 166(3): 597-603.

[30] STULC T, CEŠKA R, GOTTO AM JR. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective[J]. Curr Atheroscler Rep, 2015, 17(12): 69.

[31] BANACH M, RIZZO M, TOTH PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel[J]. Arch Med Sci, 2015, 11(1): 1-23.

[32] GUYTON JR, BAYS HE, GRUNDY SM, et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S72-S81.

(收稿日期: 2023-12-26; 修回日期: 2024-08-10)

Safety, Efficacy, and Economic Evaluation of Trastuzumab Biosimilars in the Treatment of HER2 – Positive Advanced Breast Cancer

XIE Mengqi¹, WANG Jiahui², LAI Chunhua³, LI Aling⁴, LIU Lijuan⁴, PAN Lili³, LIAO Yuqian⁵, GUO Yuling⁵, CHEN Xuanying⁵, HU Jinfang⁵
(1. Shaoxing Keqiao District Maternal and Child Health Hospital, Shaoxing, Zhejiang, China 312030; 2. School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China 330006; 3. The Third Hospital of Nanchang City, Nanchang, Jiangxi, China 330006; 4. Jiangxi Cancer Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China 330006; 5. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China 330006)

Abstract: Objective To compare the safety, efficacy, and economics of the trastuzumab biosimilar Zercepac (HLX02) versus the original drug Herceptin in the treatment of patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – positive breast cancer. **Methods** The clinical data of 56 HER2 – positive advanced breast cancer patients who received trastuzumab combined with paclitaxel chemotherapy in the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Cancer Hospital and the Third Hospital of Nanchang City from August 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the observation group ($n = 22$, treated with HLX02) and the control group ($n = 34$, treated with Herceptin) according to different treatment schemes, and the efficacy, adverse reactions and medical cost in the two groups were compared. **Results** In terms of efficacy, the median progression – free survival in the observation group was 15.8 months [95% CI (7.34, 24.27)], which was not significantly different from 12.5 months [95% CI (8.72, 16.31)] in the control group ($P = 0.466$); the objective remission rate in the observation group was 54.55%, which was not significantly different from 52.94% in the control group ($P = 0.906$); the disease control rate in the observation group was 90.91%, which was not significantly different from 88.24% in the control group ($P = 1.000$). In terms of safety, the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was comparable (83.36% vs. 73.53%, $P = 0.418$). In terms of economics, the median total medical cost in the observation group was CNY 13 991.08, which was lower than CNY 17 553.69 in the control group, but there was no significant difference ($P = 0.131$). **Conclusion** The efficacy, safety, and economics of HLX02 and Herceptin are comparable. But HLX02 has a specification advantage, and physicians can choose the appropriate drug based on the patient's dosage.

Key words: trastuzumab; human epidermal growth factor receptor 2 – positive breast cancer; efficacy; safety; economics

2022年,全球乳腺癌发病人数约为230万例,发病率仅次于肺癌^[1]。人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌为原发灶或转移灶组织标本免疫组织化学HER2为3+,或荧光原位杂交技术检测(Fish)为+,发病率占有所有乳腺癌的15%~25%^[2]。曲妥珠单抗能特异性地与HER2结合,从而抑制肿瘤细胞的生长,是HER2阳性乳腺癌患者全程规范化治疗公认的“金标准”用药^[3]。曲妥珠单抗的原研药(商品名赫赛汀)专利保护到期后,中国首个曲妥珠单抗生物类似药(商品名汉曲优)于2020年8月获批上市。生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的原研药有相似性的治疗用生物制品^[4]。与传统化学药物相比,生物药具有相对分子质量大、结构复杂、修饰类型和变体多样化等特点,生物类似药与原研药在结构和功能方面不能达到完全精确复制,其长期疗效和安全性仍需进一步评估^[5]。化学仿制药的价格多为原研药的20%,而生物类似药的价格通常为原研药的70%~85%,继原研药赫赛汀多次降价进入国家医保目录后,汉曲优的价格略低于赫赛汀,降幅并不明显,其经济性仍需进一步探讨^[6]。因此,本研究中对汉曲优在实际临床应用中的安全性、有效性和经济性进行再评价,为其临床合理使用提供更多、更可靠的循证证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经组织病理学证实的HER2阳性晚期乳腺癌;年龄18~80岁;按实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1)^[7]至少有1个可测量的病灶;预计生存期不短于3个月;重要脏器功能基本正常,无治疗禁忌证。本研究方案已通过南昌大学第一附属医院医学伦理委员会审批(审查意见号:ⅡT(2023)临伦审第215号)。

排除标准:无一般资料及后续心功能监测数据,不能配合进行生存随访或造成生存期不明的失访;维持治疗期间合并其他全身性抗肿瘤治疗;严重心、肝、肾、骨髓功能损害或合并严重基础疾病及并发症。

病例选择与分组:回顾性分析南昌大学第一附属医院、江西省肿瘤医院和江西省南昌市第三医院肿瘤科2020年8月至2022年12月收治的HER2阳性晚期乳腺癌住院患者56例,按治疗方案的不同分为观察组(22例)和对照组(34例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378,规格为每瓶100 mg)175 mg/m²,静脉滴注。在此基础上,观察组患者予注射用曲妥珠单抗(商品名汉曲优,上海复

表 1 两组患者一般资料比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups [case (%)]					
指标	观察组(n=22)	对照组(n=34)	合计(n=56)	χ^2 值	P值
年龄	18~<50岁	6(27.27)	19(55.88)	25(44.64)	3.342 0.068
	50~80岁	16(72.73)	15(44.12)	31(55.36)	
雌激素	阳性	10(45.45)	16(47.06)	26(46.43)	0.014 0.906
	受体 阴性	12(54.55)	18(52.94)	30(53.57)	
孕激素	阳性	7(31.82)	9(26.47)	16(28.57)	0.187 0.665
	受体 阴性	15(68.18)	25(73.53)	40(71.43)	
HER2状态	3+	17(77.27)	30(88.24)	47(83.93)	0.516 0.473**
	2+且Fish阳性	5(22.73)	4(11.76)	9(16.07)	
增殖细胞	≥14%	21(95.45)	27(79.41)	48(85.71)	0.192*
	核抗原 <14%	0(0)	5(14.71)	5(8.93)	
(Ki67)	未检测	1(4.55)	2(5.88)	3(5.36)	0.755 0.385
状态	新发	11(50.00)	13(38.24)	24(42.86)	
	复发	11(50.00)	21(61.76)	32(57.14)	1.650 0.199**
是否内脏	是	21(95.45)	27(79.41)	48(85.71)	
转移	否	1(4.55)	7(20.59)	8(14.29)	0.136*
内脏转移	2个及以上	5(22.73)	11(32.35)	16(28.57)	
个数	1个	16(72.73)	16(47.06)	32(57.14)	0.136*
	0个	1(4.55)	7(20.59)	8(14.29)	
转移部位	骨	11(50.00)	17(50.00)	28(50.00)	<0.001 1.000
	肺	13(59.09)	12(35.29)	25(44.64)	
	肝	11(50.00)	21(61.76)	32(57.14)	0.755 0.385
	脑	2(9.09)	4(11.76)	6(10.71)	
	胸壁	1(4.55)	2(5.88)	3(5.36)	<0.001 1.000**
	其他	3(13.64)	7(20.59)	10(17.86)	
合并症	糖尿病	1(4.55)	2(5.88)	3(5.36)	<0.001 1.000**
	高血压	4(18.18)	4(11.76)	8(14.29)	
	其他	3(13.64)	3(8.82)	6(10.71)	0.016 0.899**

注: *为 Fisher 精确概率法。 **为连续校正 χ^2 检验, 表 2 和表 3 同。

Note: * refers to the fisher exact test. ** refers to the continuously corrected chi - square test (for Tab. 1 - 3).

宏汉霖生物医药有限公司, 国药准字 S20217019 或 S20200019, 规格为每瓶 60 mg 或 150 mg), 溶于 0.9% 氯化钠注射液中, 90 min 内静脉滴注完成, 首剂量为 8 mg / kg, 维持剂量为 6 mg / kg; 对照组患者予注射用曲妥珠单抗(商品名赫赛汀, Genentech Inc., 进口药品注册证号 SJ20181017, 规格为每瓶 440 mg; 20 mL), 用法用量同观察组。首次应用曲妥珠单抗后应至少观察 6 h, 如未出现严重输注反应, 第 2 次用药时观察期可缩短至 2 h。均每 3 周给药 1 次, 以此为 1 个周期, 用药 3 个周期以上至疾病进展, 用药期间根据耐受情况最多调整 2 次剂量。

1.3 观察指标

有效性: 根据 RECIST 1.1^[7] 评价临床疗效, 包括完

全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD), 疾病缓解(ORR) = CR + PR, 疾病控制(DCR) = CR + PR + SD。主要指标为无进展生存期(PFS), 次要指标包括 ORR, DCR。

安全性: 参照常见不良反应事件评价标准 5.0 版(CTCAE 5.0)^[8] 评估患者治疗期间不良反应发生情况。

经济性: 采用最小成本法进行经济性评价, 比较两组患者的直接成本, 包括药品费、检验检查费、护理费、材料费及总费用, 成本数据来源于医院电子病历系统。

1.4 统计学处理

采用 R 4.2.2 软件和 SPSS 26.0 统计学软件分析。采用 Kaplan - Meier 法绘制生存曲线, 并进行 Log - rank 检验; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法; 不符合正态分布的计量资料以中位数(M)和四分位数间距(P_{25}, P_{75})表示, 行 Mann Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效性

观察组和对照组患者的 PFS 分别为 15.8 个月 [95%CI (7.34, 24.27)] 和 12.5 个月 [95%CI (8.72, 16.31)], $P = 0.466$; ORR 分别为 54.55% 和 52.94% ($P = 0.906$), DCR 分别为 90.91% 和 88.24% ($P = 1.000$), 疗效无显著差异。详见图 1 和表 2。

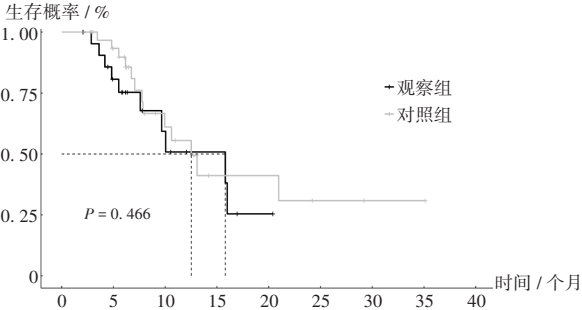


图 1 两组患者无进展生存期的 Kaplan - Meier 生存曲线比较

Fig. 1 Comparison of Kaplan - Meier survival curves for progression - free survival between the two groups

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]						
组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组(n=22)	0(0)	12(54.55)	8(36.36)	2(9.09)	12(54.55)	20(90.91)
对照组(n=34)	1(2.94)	17(50.00)	12(35.29)	4(11.76)	18(52.94)	30(88.24)
χ^2 值					0.014	<0.001
P值					0.906	1.000**

2.2 安全性

观察组与对照组分别发生不良反应 19 例和 34 例, 发生率相当(83.36% 比 73.53%, $\chi^2 = 0.656, P = 0.418$), 详见表 3。两组均未发生导致死亡的不良反应, 也未因

发生心脏不良反应或其他严重不良反应而停止治疗。部分患者出现心肌酶谱检测结果异常,但无患者左室射血分数(LVEF)低于50%或下降超过10%。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例次(%)]

Tab.3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

不良反应	观察组(n=22)	对照组(n=34)	χ^2 值	P值
3-4级不良反应	2(9.09)	7(20.59)	0.595	0.440 ^{**}
白细胞减少症	13(59.09)	12(35.29)	3.061	0.080
血小板减少症	5(22.73)	6(17.65)	0.015	0.902 ^{**}
中性粒细胞减少症	7(31.82)	11(32.35)	0.002	0.967
天门冬氨酸氨基转移酶偏高	3(13.64)	5(14.71)	<0.001	1.000 ^{**}
丙氨酸氨基转移酶偏高	2(9.09)	4(11.76)	<0.001	1.000 ^{**}
肌酐异常	3(13.64)	6(17.65)	<0.001	0.978 ^{**}
心肌酶谱异常	6(27.27)	6(17.65)	0.275	0.600 ^{**}
胃肠道反应	6(27.27)	8(23.53)	0.110	0.752
乏力	4(18.18)	4(11.76)	0.078	0.780 ^{**}

注:同1例患者可能发生多种不良反应。

Note:Multiple adverse reactions may occur in the same patient.

2.3 经济性

观察组患者的药品费、检验检查费、护理费、总费用均低于对照组,但无显著差异($P>0.05$)。详见表4。

表4 两组患者医疗费用比较[$M(P_{25},P_{75})$,元]

Tab.4 Comparison of medical cost between the two groups [$M(P_{25},P_{75})$,CNY]

项目	观察组	对照组	Z值	P值
药品费	12 171.33(7 267.92,15 074.79)	15 226.67(13 393.33,15 226.67)	-1.532	0.125
检验检查费	1 691.67(1 288.19,2 950.33)	2 126.67(1 386.00,3 490.83)	-0.487	0.626
护理费	183.17(130.00,342.00)	290.67(124.00,432.00)	-0.689	0.491
材料费	880.17(257.57,2 260.33)	430.76(222.07,2 348.56)	-0.527	0.598
总费用	13 991.08(10 198.06,19 950.90)	17 553.69(15 013.70,20 815.89)	-1.511	0.131

3 讨论

3.1 有效性

研究结果表明,生物类似药汉曲优和赫赛汀的疗效相当,且研究对象为HER2阳性的IV期乳腺癌患者,是对曲妥珠单抗敏感均一的患者人群。既往汉曲优的III期临床试验研究中,予汉曲优和赫赛汀的HER2阳性转移性患者的中位PFS分别为11.7个月和10.6个月,ORR分别为71.3%和71.4%,两药的疗效无显著差异^[9]。本研究中观察组患者的ORR低于以往研究中其他曲妥珠单抗生物类似药^[10-12],这可能与纳入患者有关,IV期乳腺癌患者的复发率占比高,且大部分发生了内脏转移,预后较软组织及骨转移差,且生存率低^[13-14]。

3.2 安全性

两组患者的不良反应主要为骨髓抑制,可能与联

用的化疗药物相关,这与以往的临床研究结果一致^[9]。值得注意的是,除乳腺肿瘤细胞外,HER2与其他家族成员(HER1,HER3,HER4)共同在成人心肌细胞中表达,曲妥珠单抗在杀伤肿瘤细胞的同时,也会引发心脏相关不良反应,主要表现为无症状的LVEF降低及心脏功能衰竭,对患者的用药安全带来了极大的不确定性^[15-17]。这些不良反应基本发生在曲妥珠单抗使用过程中,停药后大部分患者可恢复正常,但也有少部分患者在治疗结束后的3年随访中仍存在持续的心脏毒性。因此,关注使用曲妥珠单抗生物类似药患者的长期心脏健康至关重要^[18]。本研究中无患者出现LVEF低于50%或降低超过10%,也无患者出现心力衰竭等严重的心脏相关不良反应,但部分患者用药后出现心肌酶谱异常。心肌酶谱异常可在一定程度上反映机体存在心肌缺血、心肌梗死、心肌炎等心血管疾病,但其他疾病如急性脑膜炎、肝炎、肾脏相关疾病等也会对乳酸脱氢酶的检测结果造成一定影响^[19-20]。研究发现,使用曲妥珠单抗的患者都会定期监测心电图和心肌酶谱,部分患者会不定时随访心脏彩超,但极少有患者检查血清肌钙蛋白、利钠肽、白细胞介素6等其他血清标志物^[21-22]。血清标志物是患者心血管疾病基线风险评估和诊断的重要工具,具有重要的预后价值,采用多种血清标志物联合诊断的方式能反映心肌损伤时部分指标的特殊变化,以判断是否存在心力衰竭的可能^[23-25]。曲妥珠单抗用药患者积极预测心脏毒性尤为重要,必要时可采取监测多种血清标志物来做好预防。尤其是对于部分状况较差,基线LVEF<60%,且既往新辅助/辅助治疗期间出现心脏毒性的吸烟患者^[26]。

3.3 经济性

本研究结果显示,观察组患者的药品费、检验检查费、护理费、总费用均低于对照组,但两组的费用无显著差异($P>0.05$)。医院电子病历系统显示,原研药赫赛汀降价后的价格为5 500.00元(440 mg),即每1 mg 12.5元;汉曲优有2种规格,价格分别为1 688.00元(150 mg)和837.02元(60 mg),每1 mg约11.25元和13.95元。汉曲优具有规格优势,在实际应用中,赫赛汀添加了防腐剂苯甲醇,余液可保存至下次治疗时使用,患者可根据体质量和剂量选择合适的品种来减轻经济负担,但防腐剂可能会对患者的健康造成潜在危害,且药品打开后再保存也存在一定风险^[27]。故医师可根据患者的实际情况选择药物规格。

3.4 本研究不足之处

生物类似药的生产和应用促进了医疗保健的经济可持续性,改善了患者获得生物治疗的途径,同时能激

励健康竞争的医疗保健政策对生物制药创新的积极作用^[28]。汉曲优与赫赛汀的有效性、安全性及经济性相当,但汉曲优具有规格优势,医师可根据患者的用药剂量选择合适的药物。本研究存在如下局限性:1)样本量不足;2)作为回顾性研究,一些轻微的不需要治疗的不良反应未记录在病历中,无法进行统计,导致安全性评价不全面;3)患者的间接成本也较难统计。仍需更多设计严格、长期随访、更大规模的前瞻性双盲随机对照试验或真实世界证据进一步证实。

参考文献

- [1] WHO. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [EB / OL]. (2024 - 02 - 01) [2024 - 07 - 01]. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>.
- [2] SCHLAM I, SWAIN SM. HER2 - positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now [J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7(1):56.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12):1092 - 1187.
- [4] 胡 杨, 宋再伟, 赵荣生. 生物类似药临床应用的循证评价及循证指南制定方案[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(21): 2157 - 2163.
- [5] 宋丽娜, 徐刚领, 葛玉梅, 等. 生物类似药质量相似性评价和技术要求[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(23):1954 - 1961.
- [6] LUO X, DU X, LI Z, et al. Clinical Benefit, Price, and Uptake for Cancer Biosimilars vs Reference Drugs in China: A Systematic Review and Meta - Analysis[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(10):e2337348.
- [7] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228 - 247.
- [8] NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) [EB / OL]. (2017 - 11 - 27) [2024 - 07 - 01]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/etc.htm#ctc_50.
- [9] XU B, ZHANG Q, SUN T, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of HLX02 Compared with Reference Trastuzumab in Patients with Recurrent or Metastatic HER2 - Positive Breast Cancer: A Randomized Phase III Equivalence Trial [J]. Bio Drugs, 2021, 35(3):337 - 350.
- [10] BAE SJ, KIM JH, AHN SG, et al. Real - World Clinical Outcomes of Biosimilar Trastuzumab (CT - P6) in HER2 - Positive Early - Stage and Metastatic Breast Cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11:689587.
- [11] ESER K, SEZER E, ERÇOLAK V, et al. Evaluation of biosimilar trastuzumab MYL - 14010 in HER2 - positive breast cancer [J]. Am J Manag Care, 2023, 29(2):e36 - e42.
- [12] SUPPAN C, STEINER D, KLOCKER EV, et al. Safety and Clinical Evaluation of Dual Inhibition with Pertuzumab and Trastuzumab Biosimilar SB3 in HER2 - Positive Breast Cancer Patients [J]. Breast Care (Basel), 2021, 16(6):607 - 613.
- [13] WANG R, ZHU Y, LIU X, et al. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):1091.
- [14] PAN Y, LIN Y, MI C. Clinicopathological characteristics and prognostic risk factors of breast cancer patients with bone metastasis [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(16):1340.
- [15] BARRON CC, TYAGI NK, ALHUSSEIN MM, et al. Adjuvant Trastuzumab Therapy: Can We Balance Efficacy and Safety? [J]. Oncologist, 2019, 24(11):1405 - 1409.
- [16] LIN M, XIONG W, WANG S, et al. The Research Progress of Trastuzumab - Induced Cardiotoxicity in HER - 2 - Positive Breast Cancer Treatment [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 821663.
- [17] 魏 华, 张永俊, 郑咏池, 等. 曲妥珠单抗致女性乳腺癌患者心脏毒性风险 Meta 分析 [J]. 中国药业, 2021, 30(19): 109 - 116.
- [18] ZHOU S, CIRNE F, CHOW J, et al. Three - Year Outcomes Following Permissive Cardiotoxicity in Patients on Trastuzumab [J]. Oncologist, 2023, 28(9):e712 - e722.
- [19] SINGH L, JAVALI M, MEHTA A, et al. Study of cerebrospinal fluid levels of lactate, lactate dehydrogenase and adenosine deaminase in the diagnosis and outcome of acute meningitis [J]. Neurol Res, 2022, 44(5):463 - 467.
- [20] MACÍAS - RODRÍGUEZ RU, SOLÍS - ORTEGA AA, ORNELAS - ARROYO VJ, et al. Prognostic performance of an index based on lactic dehydrogenase and transaminases for patients with liver steatosis and COVID - 19 [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(37):5444 - 5456.
- [21] ALEXANDRAKI A, PAPAGEORGIOU E, ZACHARIA M, et al. New Insights in the Era of Clinical Biomarkers as Potential Predictors of Systemic Therapy - Induced Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer: A Systematic Review [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(13):3290.
- [22] ANANTHAN K, LYON AR. The Role of Biomarkers in Cardio - Oncology [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(3):431 - 450.
- [23] KHAN S, RASOOL ST. Current Use of Cardiac Biomarkers in Various Heart Conditions [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(6):980 - 993.
- [24] PUDIL R, MUELLER C, ČELUTKIENE J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio - Oncology