

· 论著 ·

曲妥珠单抗对乳腺癌根治术后HER-2阳性患者血清肿瘤标记物及免疫功能的影响

石 峰*

信阳职业技术学院附属医院(河南 信阳 464000)

【摘要】目的 分析曲妥珠单抗治疗乳腺癌根治术后人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性患者的疗效,并评估其血清肿瘤标记物水平变化及对免疫功能的影响。**方法** 将我院于2021年8月至2023年4月收治的100例HER-2阳性患者临床诊治资料进行回顾性分析,均为根治术后化学药物治疗,并以治疗方案差异进行分组,对照组为蒽环类、环磷酰胺序贯紫杉类(AC-T)化疗方案,观察组则为AC-T+曲妥珠单抗协同治疗,观察两组治疗效果,以癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA-125)、糖类抗原153(CA-153)作为肿瘤标记物指标,以CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、B淋巴细胞、NK细胞作为免疫功能评估指标;比较两组治疗前后孕激素受体(PR)、雌激素受体状态,统计不良反应发生情况及心脏毒性反应。**结果** 化疗结束后,观察组疾病治疗有效率高于对照组,且CEA、CA-153、CA-125水平均低于对照组,免疫指标中CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比值及B淋巴细胞、NK细胞数值均高于对照组,CD8+水平低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后ER、PR阳性病例数及各项不良反应发生例数比较均无差异,同时左心室射血分数(LVEF)差值及差值幅度 $>10.00\%$ 例数比较亦无差异($P>0.05$)。**结论** HER-2阳性乳腺癌患者在根治术后的化疗中应用曲妥珠单抗能明显获益,在提高疗效、控制肿瘤标志物水平的同时能改善机体免疫功能,避免化疗药物引起的免疫抑制,且不明显增加心脏毒性反应及其他类型不良反应。

【关键词】 人类表皮生长因子受体2阳性;曲妥珠单抗;免疫功能;肿瘤标记物;心脏毒性

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.4.013

Effects of Trastuzumab on Serum Tumor Markers and Immune Function in Patients with HER-2 Positive Breast Cancer after Radical Mastectomy

SHI Feng*

The Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang 464000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the efficacy of trastuzumab in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive patients after radical breast cancer surgery, and to evaluate the change of serum tumor marker levels and its effect on immune function. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical diagnosis and treatment data of 100 HER-2 positive patients admitted to our hospital from August 2021 to April 2023. All patients were treated with chemotherapy after radical surgery and were divided into groups according to differences in treatment regimen. Control group was treated with anthracycline and cyclophosphamide sequential taxine (AC-T) chemotherapy. The observation group was treated with AC-T+trastuzumab. The therapeutic effects of the two groups were observed. Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA-125) and carbohydrate antigen 53 (CA-153) were used as tumor markers. CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ ratio, B lymphocytes and NK cells were used as immune function evaluation indexes. The status of progesterone receptor (PR) and estrogen receptor before and after treatment were compared between the two groups, and the occurrence of adverse reactions and cardiotoxic reactions were analyzed. **Results** After chemotherapy, the effective rate of disease treatment in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of CEA, CA-153 and CA-125 were lower than those in the control group. The ratios of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ and the values of B lymphocytes and NK cells in the immune indexes were higher than those in the control group, and the levels of CD8+ were lower than those in the control group. The differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no difference in the number of ER and PR positive cases and the number of adverse reactions between the two groups after treatment, and there was no difference in the difference of left ventricular ejection fraction (LVEF) and the difference range $>10.00\%$ ($P>0.05$). **Conclusion** The application of trastuzumab in the chemotherapy of HER-2 positive breast cancer patients after radical surgery can significantly benefit, improve the efficacy, control the level of tumor markers, improve the immune function of the body, avoid the immunosuppression caused by chemotherapy drugs, and do not significantly increase cardiac toxicity and other types of adverse reactions.

Keywords: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive; Trastuzumab; Immune Function; Tumor Marker; Cardiotoxicity

恶性肿瘤仍是全球居民死亡的主要死因^[1],在我国恶性肿瘤发病率排行中,乳腺癌排在第五位,而在女性恶性肿瘤排名中位居首位^[2],表明乳腺癌已经成为女性最常见、最主要的恶性肿瘤,且发病率较高。人类表皮生长因子受体2(HER-2)是HER中的一种,属于G蛋白偶联受体,具有跨膜效应及酪氨酸

激酶活性,当其过度扩增或不表达均可以引起疾病。HER-2阳性即HER-2过度表达,表明肿瘤细胞生物活性高、增生性强,常提示肿瘤恶性程度高且预后差^[3],但是亦为HER-2阳性乳腺癌提供了新的治疗靶点。HER-2阳性乳腺癌的生物学特点导致该特殊类型乳腺癌患者的总生存率、无进展生存期、客观缓

【第一作者】石 峰,男,主治医师,主要研究方向:肿瘤外科。E-mail: 18637600986@163.com

【通讯作者】石 峰

解率等较HER-2阴性乳腺癌患者差,而HER-2靶向药物对患者总生存期改变及预后程度均有积极意义^[4]。此类靶向药物有曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗等,其中曲妥珠单抗是最早引进乳腺癌治疗领域的抗HER-2药物。为探究曲妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌患者中的应用效果,本文以乳腺癌根治术后辅助化疗中的蒽环类、环磷酰胺序贯紫杉类(AC-T)一线用药方案为对照,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2021年8月至2023年4月本院肿瘤科接诊的HER-2阳性乳腺癌患者中随机抽取100例进行研究,以回顾性研究方式展开探讨,均采用乳腺癌根治术治疗,并接受术后化疗,以化疗方案差异分为观察组(曲妥珠单抗+AC-T组,48例)、对照组(AC-T组,52例)。其中观察组男性1例、女性47例;年龄36~52(46.45 ± 4.24)岁;体质指数 $18.69 \sim 25.45$ (22.56 ± 2.04) kg/m^2 ;肿瘤TNM分期中,T1期2例、T2期31例、T3期10例、T4期5例,N1期15例、N2期13例、N3期20例,M1期19例;孕激素受体(PR)阳性30例、雌激素受体(ER)阳性26例。对照组全为女性患者;年龄34~54(47.32 ± 4.18)岁;体质指数 $19.01 \sim 24.85$ (22.64 ± 2.11) kg/m^2 ;肿瘤TNM分期中,3例T1期、36例T2期、10例T3期、3例T4期,18例N1期、17例N2期、17例N3期,M1期15例;26例孕激素受体(PR)阳性、23例雌激素受体(ER)阳性。上述基线资料具有同质性,可用于研究。

纳入标准:均符合疾病诊断标准;切除的肿块经免疫组化检查确定为HER-2阳性;肿瘤临床分期处于II~III期,且至少存在1个可测量评估的靶病灶;临床资料完整;均接受了根治术治疗。排除标准:既往接受放射治疗或化疗;既往行免疫调节干预;合并免疫系统、血液系统病变;转移至其他脏器;合并其他类型肿瘤;患者难以耐受化疗,并中断疗程;合并心、肝、肾等器官功能障碍。

1.2 方法 100例患者计划化疗前5d均常规接受粒细胞集落刺激因子治疗,对照组采取AC-T方案,选择聚乙二醇多柔比星脂质体 40mg/m^2 、注射用环磷酰胺 500mg/m^2 、多西他赛注射液 75mg/m^2 联合静脉滴注,频次均为次/3W。在上述基础上观察组另给予注射用曲妥珠单抗滴注,首次应用剂量:1mg/kg,维持剂量2mg/Kg,1次/2W。化疗1个周期为21d,均接受6个周期的治疗。

1.3 观察指标 (1)比较两组疗效。(2)比较两组肿瘤标记物水平,采集患者外周静脉血,以化学发光法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA-125)、糖类抗原53(CA-153)表达水平。同时间进行免疫细胞水平检测,以全自动血液分析仪检测淋巴细胞绝对值;选择流式细胞仪运用荧光标记法检测CD3+、CD4+、

CD8+、B淋巴细胞、NK细胞及CD4+/CD8+比值。(3)比较两组治疗前后激素受体状态变化,化疗前,以切除组织进行免疫组化分析,化疗后以腋下淋巴结穿刺方法进行病理及免疫组化分析,评估ER、PR状态。(4)统计化疗期间不良反应发生情况及药物对心脏的毒性反应,前者包括药物引起的恶心呕吐等胃肠道反应、肝功能损害、皮疹、手足综合征、白细胞减少等,其中肝功能采用血清谷丙转氨酶水平评估。后者以左心室功能状态进行评估,采用超声计算治疗前后左心室射血分数(LVEF)变化,差值=治疗后LVEF-治疗前LVEF;并包括差值幅度,当LVEF降低幅度 $>10.00\%$ 则判断为存在心脏毒性。

1.4 疗效判定标准 依据用实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[5]评估疗效,化疗结果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、疾病进展(PD)。其中CR判断标准为肿瘤完全消失且持续时间 ≥ 1 个月,PR为肿瘤最大直径的乘积明显缩小且幅度 $\geq 50.00\%$ 并维持1个月以上;SD为肿瘤最大直径乘积较前缩小,幅度 $<50.00\%$,或出现肿瘤增大,但乘积增长幅度 $<25.00\%$;肿瘤进展为最大直径乘积较前明显增长,幅度 $\geq 25.00\%$,或者检出新病灶。肿瘤治疗有效率计算方法为 $(\text{CR}+\text{PR})/\text{总例数} \times 100.00\%$,控制率为 $(\text{CR}+\text{PR}+\text{SD})/\text{总例数} \times 100.00\%$ 。

1.5 统计学方法 数据均录入SPSS 22.0软件进行处理,不良反应等计数资料均行Pearson χ^2 检验,CEA、NK细胞值等均为计量资料,均行t检验,检验水准为0.05。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组HER-2阳性患者疾病治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组治疗控制率对比,无显著差异($P>0.05$)。见表1。

表1 对比治疗效果(n, %)

组别	CR	PR	SD	PD	治疗有效率	治疗控制率
观察组(n=48)	12	27	4	5	81.25	89.58
对照组(n=52)	10	23	12	7	63.46	86.54
χ^2					3.918	0.219
P			1	0	0.048	0.640

2.2 两组肿瘤标记物水平比较 化疗药物干预前,两组各项肿瘤标记物水平基本相当($P>0.05$);治疗后,观察组CEA、CA-153及CA-125表达水平均低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组免疫功能比较 治疗前,观察组CD3+、CD4+、NK细胞等免疫细胞含量与对照组比较,均无统计学差异($P>0.05$);治疗后观察组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比值及B淋巴细胞、NK细胞数值均高于对照组,CD8+水平低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表3、表4。

表2 对比肿瘤标记物水平变化

组别	CEA(ng/mL)		CA-153(U/mL)		CA-125(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	31.34 ± 4.31	10.04 ± 3.04	38.57 ± 4.13	22.57 ± 3.05	40.45 ± 5.05	17.57 ± 4.85
对照组(n=52)	30.85 ± 4.18	13.24 ± 3.17	39.50 ± 4.14	25.46 ± 4.11	41.06 ± 5.18	21.40 ± 4.13
t	0.577	5.143	1.124	3.966	0.596	4.262
P	0.565	<0.001	0.264	0.000	0.553	<0.001

表3 对比免疫指标CD3+、CD4+、CD8+水平变化

组别	CD3+(%)		CD4+(%)		CD8+(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	43.43±8.56	62.14±7.05	32.42±5.04	41.42±4.64	30.05±4.13	32.32±4.11
对照组(n=52)	44.16±8.15	56.35±6.46	33.05±5.27	35.45±5.05	29.89±4.43	35.06±5.03
t	0.437	4.286	0.610	6.140	0.186	2.968
P	0.663	<0.001	0.543	<0.001	0.853	0.004

表4 对比免疫指标CD4+/CD8+比值、B淋巴细胞及NK细胞含量变化

组别	CD4+/CD8+比值		B淋巴细胞(×10 ⁹ /L)		NK细胞(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	1.13±0.21	1.31±0.30	0.86±0.10	0.83±0.13	10.43±2.24	21.35±3.26
对照组(n=52)	1.15±0.39	1.18±0.28	0.84±0.11	0.76±0.15	10.06±2.64	13.55±3.05
t	0.316	2.241	0.949	2.485	0.753	12.361
P	0.753	0.027	0.345	0.015	0.454	<0.001

表5 对比治疗前后激素受体状态变化(例)

组别	状态	ER		PR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	阳性	26	30	30	34
	阴性	22	18	18	14
对照组(n=52)	阳性	23	25	26	28
	阴性	29	27	26	24
x ²		0.986	2.098	1.583	3.057
P		0.321	0.148	0.208	0.080

2.4 两组激素受体比较 观察组治疗前后ER、PR阳性病例数与对照组比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表5。

2.5 两组不良反应发生率及心脏毒性差值比较 经统计,化疗结束时两组胃肠道反应、白细胞减少等不良反应发生例数比较均无显著差异(P>0.05),且两组LVEF差值及差值幅度>10.00%的例数对比亦无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表6 对比不良反应发生率及LVEF差值

组别	不良反应(例)					心脏毒性反应	
	胃肠道反应	手足综合征	肝功能损伤	白细胞减少	皮疹	LVEF差值(%)	差值幅度>10.00%例数(例)
观察组(n=48)	21	6	7	30	5	-0.60±0.87	0
对照组(n=52)	24	9	5	32	3	-0.33±0.55	0
x ² /t	0.058	0.453	0.583	0.098	0.237	1.870	-
P	0.809	0.501	0.445	0.921	0.626	0.065	-

3 讨 论

AC-T是HER-2阳性乳腺癌应用历史相对较久的化疗方案,其中蒽环类药物早在1975年就有乳腺癌应用报道^[6],与肿瘤细胞内的DNA结合后干扰其合成,从而抑制细胞异常增殖、加速细胞凋亡;环磷酰胺原型并无细胞毒性作用,其代谢产物酰胺氮芥则具有明显的抗肿瘤活性,与DNA结合并抑制其增殖,对细胞分裂阶段的异常细胞作用尤为明显;紫杉醇为抗肿瘤常用的细胞毒性药物,通过阻碍肿瘤细胞内微管蛋白的解聚达到抑制细胞有丝分裂进程的目的^[7],三种药物序贯治疗后不仅能杀灭对AC及T敏感的异质性亚群细胞,还能提高化疗效果。AC-T方案不良反应除常规化疗药物骨髓抑制、胃肠道反应、脱发等表现外,还有不可忽视的心脏毒性作用,包括心律失常、心肌炎等急性心脏毒副反应及心肌缺血、心衰等慢性心脏不良反应,上述心脏毒性表现进一步影响患者术后生存质量。考虑到以蒽环类为主的心脏毒副作用,本研究蒽环类药物主要选择聚乙二醇多柔比星脂质体,该药物对心脏毒性作用相对最小,在药物脂质体表面构成聚乙二醇的双分子小囊,一方面药物活性成分被包裹后避免在血浆中降解、失活,一方面药物体积增大后能明显降低正常组织细胞内皮中的分布浓度^[8],因肿瘤细胞构成的内皮具有不连续、淋巴管破损等缺

陷,进而不影响聚乙二醇多柔比星脂质体的外渗,药物不仅能精准达到肿瘤组织,还能在其中保存较高浓度、较长半衰期,对心脏毒性等不良反应控制有积极作用。

美国国家癌症综合网络(NCCN)、全国乳腺癌大会暨中国临床肿瘤学会(CSCO)等国内外机构均建议对于HER-2阳性乳腺癌应首选曲妥珠单抗进行靶向干预^[9],该药物能阻断HER-2的信号通路,对肿瘤细胞增殖形成直接抑制,加快凋亡进程;且曲妥珠单抗能形成抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)效应,通过调动机体免疫细胞对肿瘤细胞进行靶向杀伤,同时曲妥珠单抗与紫杉醇类合用后能强化ADCC效应,有资料^[10]认为其强化效果是单独应用曲妥珠单抗ADCC效应的2倍。因此表1中观察组肿瘤控制率高于对照组,表明化疗方案中联合曲妥珠单抗能提高HER-2阳性乳腺癌的控制效果。本文另选择了肿瘤标志物表达水平作为疾病控制效果评价,CEA是临床常用的肿瘤标志物,正常成年人血清中含量较少,其水平升高提示可能存在恶性肿瘤;CA-153是乳腺癌治疗、预后判断指标,其数值升高表明存在肿瘤进展、复发及转移风险;CA-125则多用于卵巢恶性肿瘤,但是其水平变化亦可指示乳腺癌病情变化。表2中,两组上述标记物水平较治疗前均有所

降低,但观察组降低幅度明显更为显著,表明AC-T联合曲妥珠单抗后能更好的促进肿瘤细胞凋亡、抑制HER-2过表达。

肿瘤的发生、发展、治疗、预后均与免疫功能密不可分^[11],免疫系统内能改变肿瘤形成的炎症环境,并在建立肿瘤特异性抗原后能形成肿瘤免疫监视,在恶性肿瘤形成之前以多种途径杀灭或诱导肿瘤细胞凋亡。绝大多数化疗药物对人体免疫功能具有抑制副作用,尽管免疫细胞数量直接减少,但肿瘤细胞凋亡后又能诱导免疫应答,且机体通过调控亦能提高肿瘤免疫应答能力,从而实现了某种程度上的免疫重建^[12]。本文选择的免疫细胞类型中,CD3+能反映人体T细胞总数量,CD4+则能反映辅助T细胞含量、CD8+则能体现细胞毒性T细胞变化,CD4+/CD8+比值降低意味着机体免疫抑制增强,患者抵抗力下降、肿瘤细胞增殖速度变快;NK细胞参与肿瘤细胞的先天性免疫,发挥重要的肿瘤免疫监视及抗肿瘤免疫作用,B淋巴细胞既能呈递肿瘤抗原信息、协助CD4+杀伤肿瘤细胞,又能潜在参与T淋巴细胞介导的抗肿瘤机制。表3、表4两组患者均出现B淋巴细胞降低、CD8+升高等免疫功能紊乱表现,与选择的免疫原性化疗药物有关,虽然多西他赛对免疫细胞不造成较大影响外,多柔比星、环磷酰胺均可影响免疫系统完整性,如环磷酰胺能降低T淋巴细胞功能与增殖能力,对调节性T细胞的消耗能力高于其免疫重建能力^[13],故某些疾病中将环磷酰胺作为免疫抑制剂应用;但是组间比较结果显示观察组各免疫细胞含量明显更优,表明观察组化疗方案对机体免疫功能的影响更小。分析原因:曲妥珠单抗调控乳腺癌患者免疫水平的机制主要包括ADCC效应及适应性免疫应答,前者主要表现为曲妥珠单抗与肿瘤细胞上的HER-2结合后能吸引NK细胞、单核细胞等效应细胞聚集于肿瘤细胞位置^[14],进而溶解、杀灭肿瘤细胞;曲妥珠单抗引起肿瘤抗原内化、降解后,通过树突状细胞等对抗原信息的加工、呈递诱导特异性的免疫应答,加快CD8+、CD4+等细胞的成熟过程^[15],因此本文上述两种免疫细胞数值均有所增高,但观察组CD8+增长速度远不及于CD4+,故CD4+/CD8+比值略高于对照组;曲妥珠单抗与多西他赛等紫杉醇药物联合应用后能产生强效的协同效应,对NK细胞的募集速度与效能明显增加,还能提高TiA1、颗粒酶B表达能力,两者均能提高细胞溶解活性。

统计^[16],乳腺癌患者疾病进展过程中ER、PR状态改变概率分别是32.40%、40.70%,均高于HER-2(概率14.50%),且ER、PR状态改变多由阳性转为阴性^[17]。ER、PR阳性多提示疾病处于早期,患者预后相对较好;阴性则提示大概率晚期、预后差。治疗前两组患者中均存在ER或PR阳性者,治疗后两组受体阳性病例数均有所增加,但观察组增长速率明显更高。乳腺癌患者机体中的HER-2与ER、PR等受体均有一定关联性^[18],经过序列治疗后均发生转阳病例,表5两组阳性率对比无差异,而解婷婷等^[19]认为曲妥珠单抗、紫杉醇与卡铂(PCH)组合的方案能显著提高HER-2阳性乳腺癌患者的ER、PR水平,表明曲妥珠单抗对ER、PR状态有一定积极影响,本文无差别原因可能与样本量、纳入患者病情等有关。

曲妥珠单抗是我国最早应用的HER-2受体靶向药物,中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)^[20]中明确提出对于HER-2阳性乳腺癌晚期的一线治疗方案应包括帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶向或单靶向联合紫杉类药物,但在临床应用因曲妥珠单抗具有心脏毒性,进而影响了临床推广。本研究中的

基础AC-T方案中蒽环类药物同样具有心脏毒性,临床关于两者是否能同用及对肿瘤抑制效果存在争议,如王春晖等^[21]收集了90例HER-2阳性乳腺癌、胃食管交界腺癌患者临床资料,发现蒽环类序贯曲妥珠单抗治疗患者的心脏不良事件发生率最高,但多集中于I级,认为必要时可联合用药;董百惠等^[22]亦通过回顾性研究证明上述两种药物序贯治疗者出现LVEF值下降($P<0.05$),但下降幅度在10.00%以内,尚未达到心脏毒性标准,阐明了心脏安全隐患是存在的。本文表6中尽管观察组LVEF差值略大于对照组,一定程度上表明曲妥珠单抗、蒽环类药物合用对心脏的毒性影响并不十分显著;且经过计算,本研究并未发生LVEF降低幅度>10.00%病例。其他不良反应发生率比较,以无统计学差异,表明基础化疗方案联合曲妥珠单抗并不增加不良反应发生风险,心脏毒性反应亦在可控范围之内。

综上所述,曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者是可行的,能明显降低肿瘤标记物水平、提高疗效,对免疫系统的抑制作用明显降低,甚至可提升NK细胞等含量;患者对药物耐受性较好,不良反应发生率未见显著增加,心脏毒性反应在安全许可范围,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] 惠广盈,郭艳绒,阮稳稳.曲妥珠单抗联合多西他赛对HER-2阳性中晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(11):1180-1183.
- [2] 李玉丹,隋愿,金红瑞,等.基于MRI影像组学三阴性乳腺癌保乳术后肿瘤复发的预模型构建及其应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(3):103-106.
- [3] 吴凡,陈木兰,黄伟炜,等.人表皮生长因子受体2阳性曲妥珠单抗原发耐药晚期乳腺癌长期缓解1例[J].中华肿瘤杂志,2022,44(12):1390-1392.
- [4] 余婧,卢瑞雪,杨璐,等.乳腺癌新辅助治疗后HER-2阳转阴1例[J].中华普通外科杂志,2022,37(8):625-626.
- [5] 张明雷,郑士亚,后博,等.改良PCH方案用于人表皮生长因子受体2阳性局部晚期女性乳腺癌的临床研究[J].中国医药导报,2022,19(11):127-130.
- [6] 赵敏,戴成燕,丁平,等.曲妥珠单抗联合TC化疗对HER-2阳性晚期乳腺癌外周血及预后影响[J].现代肿瘤医学,2020,28(14):2431-2435.
- [7] 王晓梅,王松芝,欧江华.曲妥珠单抗联合TC方案治疗HER-2过度表达乳腺癌的效果及安全性[J].中国医药导报,2018,15(11):104-107.
- [8] 刘园园,李文涛,王全晖.靶向治疗对人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者免疫功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(8):852-855.
- [9] 郑向欣,吴骥,顾书成,等.首诊HER-2阳性局部晚期年轻乳腺癌行改良PCH方案新辅助治疗的临床观察[J].中国普通外科杂志,2020,29(11):1311-1318.
- [10] 裴蓓,成琳,许凌云.不同新辅助化疗方案对人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者免疫指标和肿瘤微环境的影响研究[J].中国全科医学,2023,26(27):3435-3440.
- [11] 岳瑞雪,胡崇珠,郝鑫,等.曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合不同化疗方案新辅助治疗HER-2阳性乳腺癌真实世界疗效及安全性观察[J].中国肿瘤临床,2023,50(5):248-254.
- [12] 廖建勇,杜静波,刘迎新,等.基于动态增强磁共振成像和扩散加权成像预测乳腺癌ki-67表达水平的可行性研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(9):94-96.
- [13] 党少华,徐敏,胡金月,等.HER-2阳性乳腺癌患者新辅助化疗联合曲妥珠单抗治疗的影响因素及预后分析[J].现代肿瘤医学,2021,29(15):2620-2624.
- [14] 燕冰雪,黄世芬,夏云霞,等.曲妥珠单抗+美坦新(T-DM1)治疗HER-2阳性晚期乳腺癌疗效和安全性的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2021,29(14):2447-2453.
- [15] 张至惠,胡述博,王志峰,等.补肾活血汤联合曲妥珠单抗治疗Her-2阳性晚期乳腺癌临床疗效及对患者免疫功能的影响[J].世界中医药,2019,14(4):993-996.
- [16] Wu D, Xiong L. Efficacy analysis of trastuzumab, carboplatin and docetaxel in HER-2-positive breast cancer patients[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3 Pt. B): 2539-2546.
- [17] 谭明,向东华.曲妥珠单抗联合放化疗治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的临床疗效以及疾病预后分析[J].实用癌症杂志,2018,33(10):1714-1716.
- [18] 修萌,陆瑶,王翔,等.紫杉醇+卡铂密集化疗联合曲妥珠单抗新辅助治疗对比标准辅助治疗对人表皮生长因子受体2阳性且激素受体阴性乳腺癌患者生存影响的前瞻性研究[J].中华肿瘤杂志,2023,45(8):709-716.
- [19] 解婷婷,樊晓.改良PCH方案对HER-2阳性乳腺癌的疗效及与ER、PR水平的关系[J].实用癌症杂志,2021,36(12):2023-2027.
- [20] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
- [21] 王春晖,李静,吴薇,等.曲妥珠单抗治疗HER2阳性肿瘤患者的心脏安全性评价[J].药物不良反应杂志,2019,21(4):265-272.
- [22] 董百惠,姜红,肖响,等.乳腺癌患者蒽环类序贯曲妥珠单抗治疗期间超声心动图监测执行度分析[J].中国药物警戒,2022,19(5):557-560.

(收稿日期:2024-03-17)(校对编辑:韩敏求)