

HER2 阳性乳腺癌治疗的研究进展

Advances in the clinical management of HER2-positive breast cancer

杨艳芳^a综述;姜战胜^b,顾林^a审阅(天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室; a. 乳腺二科; b. 中西医结合科,天津 300060)

[摘要] 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌侵袭性高,预后差。随着抗HER2药物的不断出现及广泛应用,HER2阳性乳腺癌患者的预后出现了非常显著的改善。10年随访结果证实1年曲妥珠单抗辅助治疗可以显著降低疾病复发风险;对于术后的高危人群,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗或者曲妥珠单抗序贯来那替尼可以进一步减少复发。5年随访结果表明帕妥珠单抗+曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗可使病理完全缓解(pathological complete response, pCR)转化为长期生存获益;白蛋白紫杉醇代替普通紫杉醇与抗HER2药物联用可以进一步提高pCR率;而抗HER2药物联合内分泌治疗尚不能达到与联合化疗在新辅助治疗中疗效,即使联合CDK4/6抑制剂,对于pCR的提高依然有限。曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合紫杉类药物是晚期HER2阳性乳腺癌的标准一线方案;对于老年、体弱的患者,节拍环磷酰胺可以作为紫杉类药物的替代品;拉帕替尼+曲妥珠单抗联合内分泌治疗可以作为HER2阳性伴激素受体阳性的选择,疗效优于曲妥珠单抗联合内分泌治疗;T-DM1无论是作为二线治疗还是三线及以后的治疗均提高了患者生存获益,是治疗晚期、耐药HER2阳性乳腺癌的首选。

[关键词] 人表皮生长因子受体2;乳腺癌;治疗;进展

[中图分类号] R730.51;R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1200-05

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤^[1],尽管乳腺癌的综合治疗水平在不断提高,其死亡率仍然位居女性肿瘤的第2位。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌约占全部乳腺癌的20%~25%,该类型乳腺癌侵袭性较高,预后差^[2-4]。但是,抗HER-2药物的出现已经显著改善了该类型乳腺癌患者的治疗现状及预后,诸如曲妥珠单抗[trastuzumab(Herceptin,H)]、拉帕替尼(lapatinib,L)、trastuzumab emtansine(T-DM1)和帕妥珠单抗(pertuzumab,P)等。2017年7月美国食品与药品管理局(FDA)批准来那替尼(neratinib,N)用于早期HER2阳性乳腺癌的辅助治疗,用于进一步改善该型乳腺癌患者的预后,这标志着抗HER2治疗领域的又一次进展。除此之外,抗HER2治疗的双靶向组合在新辅助治疗、辅助治疗、晚期一线治疗等领域亦有多项试验公布,本文将就HER2阳性乳腺癌的临床治疗进展进行综述。

1 辅助治疗

按照中国临床肿瘤专家共识^[5]和GALLEN国际共识^[6],为期1年的曲妥珠单抗辅助治疗依然是早期HER2阳性乳腺癌的标准选择方案。2017年3月公布了历经11年随访的HERA研究结果^[7],再次证实曲妥珠单抗辅助治疗2年的疗效并不优于1年,两组10

年无病生存时间(disease-free survival, DFS)均为69%(HR 1.02, 95% CI 0.89-1.17);与观察组相比,曲妥珠单抗辅助治疗都显著降低了疾病复发风险(HR分别为0.76和0.74);亚组分析证实激素受体阴性和淋巴结转移是HER2阳性乳腺癌的两大不良预后因素,在1年辅助治疗组,激素受体阳性和阴性组的10年DFS分别为72%和67%,淋巴结无转移(N0)、转移1~3个(N1)和转移≥4个(N2和N3)组的10年DFS率分别为80%,75%和55%。因此,如何进一步降低HER2阳性乳腺癌高危亚型的复发风险变得尤为重要。

帕妥珠单抗与曲妥珠单抗分别作用于HER-2的不同胞外结构域,多项研证实两者具有协同作用^[8-9]。APHINITY研究^[10]针对伴有高危因素的HER2阳性早期乳腺癌,探索双靶向辅助治疗是否可以带来进一步的获益。该研究对高危因素的定义是:淋巴结阳性;淋巴结阴性者需肿瘤直径>1 cm,而肿瘤直径在

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 8170378, 81803004)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81703786, 81803004)

[作者简介] 杨艳芳(1983-),女,博士生,主治医师,主要从事乳腺癌的基础及临床研究, E-mail: tjyangyf@126.com

[通信作者] 顾林(GU Ling, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事乳腺癌的基础及临床研究, E-mail: gulindr@yahoo.com

0.5~1 cm之间的患者则还需要满足以下三条中的至少1条:组织学3级、激素受体阴性、年龄<35岁。经过近4年的随访,发现H+P方案比H单药可以改善HER2阳性早期乳腺癌的DFS,在总体人群中两组3年DFS分别是94.1%和93.2%($P=0.045$);在淋巴结阳性组统计学差异更为明显,3年DFS率分别是92%和90.2%($P=0.02$);在激素受体阴性组,联合治疗虽然提高了1.6%的3年DFS率(92.8%和91.2%),但差异没有统计学意义($P=0.08$)。而在淋巴结未转移组(97.5%和98.4%)和激素受体阳性组(94.8%和94.4%)均没有观察到联合治疗带来的获益($P=0.64$ 和0.28)。就副作用方面而言,抗HER2双靶向治疗并未增加患者心脏毒性。从本研究可以看出,对于伴有高危因素(淋巴结阳性、激素受体阴性)的HER2阳性早期乳腺癌患者,H+P的双靶向治疗可以进一步降低术后复发风险。

来那替尼是一种口服的、小分子、不可逆的多靶点(HER1,HER2和HER4)酪氨酸激酶抑制剂,其疗效在HER2阳性晚期乳腺癌中已得到确认^[11]。ExteNET研究^[13]旨在评估在HER2阳性早期乳腺癌中,1年曲妥珠单抗辅助治疗后序贯应用1年来那替尼辅助治疗(H-N)是否可使患者进一步获益。试验共纳入2840例患者,其中淋巴结转移的患者比例是77%。随访2年的数据提示来那替尼与安慰剂相比,DFS绝对获益为2.3%(93.9% vs 91.6%, $P=0.0091$)^[12]。2017年公布了随访5年的结果,再一次确认H-N辅助治疗方案的优势,DFS绝对获益提高了2.5%(90.2% vs 87.7%, $P=0.077$);亚组分析发现,激素受体阳性组使用来那替尼获益更为明显(HR=0.95亚组分,95%CI 0.81,1.11;激素受体阴性组)。ALTTO研究^[14]曾评估过另一个小分子酪氨酸激酶抑制剂—拉帕替尼在辅助治疗中疗效,结果发现拉帕替尼联合曲妥珠单抗并没有表现出优于曲妥珠单抗单药的优势,而且增加了不良反应。因此,按照最新公布的NCCN指南(2018第1版),仅有帕妥珠单抗和来那替尼被推荐应用于具有高危因素的HER2阳性乳腺癌的辅助治疗,后者被重点推荐适用于激素受体阳性的高危人群。

2 新辅助治疗

抗HER2治疗药物中,除曲妥珠单抗(H)外,目前仅有帕妥珠单抗(P)被批准应用于新辅助治疗。NeoSphere研究早期公布的结果证实化疗联合H+P方案优于化疗联合单药H方案,前者可以更好的提高病理完全缓解率(pathological complete response, pCR)^[15];基于此项结果,FDA于2013年9月加速批准H+P联合方案应用于高风险的HER-2阳性乳腺癌的

新辅助治疗。2016年公布的5年随访结果也证实抗HER2双靶向联合治疗组(H+P)获得pCR的患者长期生存优势更为明显,此外,在改善DFS和无进展生存(progression-free survival, PFS)方面,H+P双靶向联合治疗组的疗效均要优于曲妥珠单抗组(H)^[16]。T-DM1是一种抗体和化疗的共轭物,由曲妥珠单抗和细胞毒类药物—美坦辛构成,目前主要用于HER2阳性晚期乳腺的治疗。在一项III期临床研究(KRISTINE)中,研究者比较了T-DM1与帕妥珠单抗联合(T-DM1+P)在新辅助治疗中是否优于标准的TCH+P方案(多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)?结果发现T-DM1+P方案的pCR率仅为44.4%,远远低于TCH+P方案(55.7%);不过,不良反应发生率在T-DM1+P组要少一些,TCH+P方案更易出现中性粒细胞减少和腹泻^[17]。除了抗HER2治疗药物外,化疗也是影响HER2阳性乳腺癌治疗疗效的一大因素。GEPARSEPTO研究探讨了白蛋白紫杉醇与普通紫杉醇相比是否能提高新辅助治疗的疗效,最近公布的结果发现在HER2阳性乳腺癌中,H+P方案联合白蛋白紫杉醇的pCR率要明显高于普通紫杉醇(激素受体阴性组:74.6% vs 66.7%;激素受体阳性组:56.4% vs 49.7%)^[18]。

对于HER2阳性同时伴激素受体阳性的患者,除了化疗以外,内分泌治疗也发挥着重要作用。德国学者发起的一项II期研究—ADAPT^[19]评估了T-DM1联合内分泌治疗在新辅助治疗中的疗效,结果发现T-DM1联合内分泌治疗与T-DM1单药的pCR率相当(41.5%和41%),但明显高于曲妥珠单抗联合内分泌治疗(15.1%)。CDK4/6抑制剂已被证实可以逆转内分泌治疗耐药、增加内分泌治疗疗效,目前已有三种药物(palbociclib、ribociclib、abemaciclib)被批准用于激素受体阳性晚期乳腺癌的一线治疗。GIANNI等设计了一项单臂、II期临床研究—NA-PHER2^[20],旨在探讨CDK4/6抑制剂—palbociclib+氟维司群与H+P方案联合是否可进一步改善HER2阳性且激素受体阳性乳腺癌患者的pCR率,结果发现有97%(29/30)的患者获得了临床客观缓解,但仅有27%(8/30)的患者获得了pCR。由此可见,抗HER2药物联合内分泌治疗在新辅助治疗中的疗效远逊色于抗HER2药物联合化疗,对于一些老年、无法耐受化疗的患者,内分泌治疗可以作为备选。

由于抗HER2治疗药物的心脏毒性,因此通常不建议抗HER2治疗药物与蒽环类药物联用,不过在新辅助治疗中,多项研究已经证实抗HER2治疗药物与蒽环类联用并未增加心脏毒性。最新公布的BERENICE是一项II期临床研究,主要目的是探讨抗

HER2双靶向(H+P)与蒽环类联合用于新辅助治疗的有效性和安全性。试验设计分为两个队列,分别采取密集AC(q2w×q)序贯紫杉醇(qw紫杉醇)和FEC(q3w×q)序贯多西他赛(q3w×q)化疗方案,H+P与紫杉醇或多西他赛同时使用(q3w×紫);结果发现抗HER2双靶向治疗与蒽环类药物联合使用并未增加明显的心脏毒性^[21]。TRYPHAENA研究^[22]也是一项探讨H+P方案与蒽环类药物联合的临床试验,不同的是该研究中有一组是H+P与FEC化疗同时使用,结果发现与非蒽环组相比,蒽环组联合抗HER2双靶向治疗并未导致明显的左室射血分数下降。

3 晚期治疗

CLEOPATRA研究^[23]证实抗HER2双靶向治疗(H+P)联合多西他赛可以使晚期HER2阳性乳腺癌患者的中位PFS达到18.5个月,总生存时间(overall survival, OS)接近5年(56.5个月),比曲妥珠单抗联合化疗组的OS延长了1年以上(15.7个月),此项研究一举奠定了H+P联合多西他赛方案的一线治疗地位。MARIANNE研究尝试将T-DM1与帕妥珠单抗进行联合,将1 095例患者随机分配到曲妥珠单抗联合紫杉组,T-DM1单药组和T-DM1联合帕妥珠单抗组,结果发现T-DM1+P组的PFS为15.2个月,与曲妥珠单抗联合紫杉组的13.7个月相比并无统计学差异,并未达到CLEOPATRA研究中的PFS(18.5个月)结果。因此,T-DM1+P方案未能进入一线。对于一些老年患者,由于体力状况欠佳,往往无法耐受化疗,欧洲的一项II期临床研究^[24]尝试在抗HER2双靶向治疗(H+P)的基础上联合节拍化疗(口服环磷酰胺,50 mg/d)用于治疗晚期老年患者;结果发现联合化疗组的PFS是12.7个月,无化疗组的PFS是5.6个月;在安全性方面,节拍化疗并未增加严重的不良反应;因此研究者认为,对于老年患者,H+P联合环磷酰胺节拍化疗可以作为一线治疗选择。内分泌治疗是激素受体阳性晚期乳腺癌患者的主要治疗方式之一,JOHNSTON等发起的III期临床研究(ALTERNATIVE)^[25]重点关注抗HER2双靶向治疗一拉帕替尼(L)+曲妥珠单抗(H)联合芳香化酶抑制剂(AI)在HER2伴激素受体阳性晚期乳腺癌患者中的疗效。355例患者按照1:1:1的比例随机分配到L+H+AI组、H+AI组、L+AI组;随访数据发现,PFS在L+H+AI组是11个月,H+AI是5.7个月,L+AI组是8.3个月,提示对于激素受体阳性的HER2阳性乳腺癌患者,抗HER2双靶向治疗(L+H)联合内分泌治疗可以作为一种治疗选择。

拉帕替尼联合卡培他滨与T-DM1均可以作为

HER2阳性晚期乳腺癌患者曲妥珠单抗耐药后的后续治疗。EMILIA研究将两者进行了直接对比,早期公布的研究结果揭示T-DM1组的PFS要优于拉帕替尼联合卡培他滨(9.6 vs 6.4个月);基于此,后续试验允许拉帕替尼联合卡培他滨治疗失败后继续接受T-DM1治疗。去年公布的最终随访结果^[26]进一步证实,即使经过交叉,T-DM1在OS方面依然要好于拉帕替尼联合卡培他滨(29.9 vs 25.9个月);两组不良反应发生率相当。因此,研究者认为T-DM1应该作为曲妥珠单抗联合紫杉类耐药后的首选治疗。对于二线耐药后的HER2阳性晚期乳腺癌目前并没有标准治疗。TH3RESA研究纳入了602例对曲妥珠单抗和拉帕替尼耐药的患者,其中四线及以上的患者比例约60%,随机分配到T-DM1组和医生自主安排治疗组,2014年公布的结果^[27]证实T-DM1组的PFS较对照组延长了接近1倍(6.2 vs 3.3个月, $P < 0.0001$);2017年5月份公布的OS数据显示T-DM1组较对照延长了半年以上(22.7 vs 15.8个月, $P = 0.0007$)^[28];需要注意的是,医生自主安排治疗组有47%的患者后续转到了T-DM1组继续治疗,对OS数据有一定影响。

4 结语

抗HER2药物的出现显著改善了HER2阳性乳腺癌患者的治疗及预后。对于辅助治疗,10年的随访结果证实1年曲妥珠单抗辅助治疗依然是大部分HER2阳性乳腺癌术后的标准选择;针对伴有高危因素,如淋巴结转移和激素受体阴性的患者,帕妥珠单抗和来那替尼可进一步降低疾病复发风险。但是,目前对高危因素并无严格定义,H+P方案与H-N方案孰优孰劣尚无答案,不同之处是前者是同时使用满1年,后者需要序贯使用满2年。对于新辅助治疗,H+P方案依然是标准,T-DM1与帕妥珠单抗的联合并没有表现出优于或接近H+P方案的疗效;对于同时伴激素受体阳性的患者,抗HER2治疗联合内分泌治疗的疗效在pCR方面要远逊于联合化疗,即使联合CDK4/6抑制剂也没有展现出超越化疗的疗效;新辅助化疗方案的选择,抗HER2药物与蒽环类药物联合使用并未增加明显的心脏毒性,白蛋白紫杉醇替代普通紫杉醇可以进一步提高pCR。对于晚期患者,H+P方案联合多西他赛是标准一线,而对于无法耐受高强度化疗的老年患者,口服环磷酰胺的节拍化可作为替代方案;L+H联合内分泌治疗可作为激素受体阳性的HER2晚期患者另一选择,疗效要优于单药H联合内分泌治疗。T-DM1无论是作为二线治疗,还是作为曲妥珠单抗与拉帕替尼耐药后的三线

及以后的治疗,均可以改善PFS、延长OS;但是作为一线治疗,即使与帕妥珠单抗联合也未能体现出生存获益。总的来说,抗HER2双靶向治疗已成为HER2阳性乳腺癌患者的主要治疗方式,贯穿在新辅助、辅助和晚期治疗的所有环节,但是如何优化选择顺序以及组合方案应该是临床医生和科研工作者日后的重点研究方向,逐步做到抗HER2治疗领域的个体化“精准施治”。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21442.
- [2] ROSS J S, SLODKOWSKA E A, SYMMANS W F, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine[J]. *Oncologist*, 2009, 14(4): 320-368. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0230.
- [3] 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. DOI: 10.1126/science.3798106.
- [4] WITTON C J, REEVES J R, GOING J J, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer[J]. *J Pathol*, 2003, 200(3): 290-297. DOI:10.1002/path.1370.
- [5] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识2016[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(14): 1091-1096. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.14.006.
- [6] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, E P W, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712. DOI:10.1093/annonc/mdx308.
- [7] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
- [8] 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. DOI:10.1200/JCO.2005.04.173.
- [9] PEREZ E A, ROMOND E H, SUMAN V J, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3366-3373. DOI:10.1200/JCO.2011.35.0868.
- [10] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131. DOI:10.1056/NEJMoa1703643.
- [11] MARTIN M, BONNETERRE J, GEYER CE, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18): 3763-3772. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.142.
- [12] CHAN A, DELALOGUE 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
- [13] MARTIN M, HOLMES FA, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- [14] PICCART-GEBHART M, HOLMES E, BASELGA J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10): 1034-1042. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1797.
- [15] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- [16] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- [17] HURVITZ S A, MARTIN M, SYMMANS W F, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 115-126. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30716-7.
- [18] LOIBL S, JACKISCH C, SCHNEEWEISS A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GePARSepto trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 497-504. DOI: 10.1093/annonc/mdw610.
- [19] HARBECK N, GLUZ O, CHRISTGEN M, et al. De-escalation strategies in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer (bc): final analysis of the west german study group adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase ii randomized trial-efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without endocrine therapy (ET) versus trastuzumab plus ET[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3046-3054. DOI:10.1200/JCO.2016.71.9815
- [20] GIANNI L, BISAGNI G, COLLEONI M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19

- (2): 249-256. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30001-9
- [21] SWAIN S M, EWER M S, VIALE G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 646-653. DOI:10.1093/annonc/mdx773.
- [22] SCHNEEWEISS A, CHIA S, HICKISH T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2278-2284. DOI:10.1093/annonc/mdt182.
- [23] 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. doi:10.1056/NEJMoa1413513.
- [24] WILDIERS H, TRYFONIDIS K, DAL LAGO L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 323-336. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30083-4.
- [25] JOHNSTON SRD, HEGG R, IM S A, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 741-748. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7824.
- [26] DIERAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 732-742. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- [27] KROP I E, KIM S B, GONZALEZ-MARTIN A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 689-699. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
- [28] KROP I E, KIM S B, MARTIN A G, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 743-754. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30313-3.

[收稿日期] 2018-06-19

[修回日期] 2018-10-18

[本文编辑] 韩丹,阮芳铭