

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.015

· 病例报道 ·

长期生存的HER2阳性晚期转移性乳腺癌1例病例报告及文献复习

Long-term survival of HER2-positive advanced metastatic breast cancer: a case report and literature review

羊海露^{1,2}, 许薇², 黄琰菁²(1.海南医学院附属海南医院,海南 海口 570311;2.海南省人民医院海南医学院附属海南医院 肿瘤内科,海南 海口 570311)

[摘要] 人表皮生长因子受体2(HER2)过表达与肿瘤的侵袭性和患者预后不良有关。HER2靶向药物的出现改善了HER2阳性转移性乳腺癌(MBC)的临床结局,甚至一些患者可能达到长期生存。目前,长期缓解的原因未明,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗停药后复发风险的证据有限。本文报告1例HER2扩增的MBC患者,经过6个周期帕妥珠单抗+曲妥珠单抗联合化疗后达到临床部分缓解(cPR)。后患者行右乳腺癌改良根治术,术后病理检测结果显示病理完全缓解(pCR)。术后先后使用化疗联合靶向治疗、内分泌治疗(ET)联合靶向治疗。截至目前,尚无疾病进展的临床证据。该例治疗模式为MBC患者的治疗提供了有益的帮助。

[关键词] 抗HER2靶向治疗;Her2阳性晚期乳腺癌;长期生存

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0639-05

根据2020年全球癌症负担的最新数据,乳腺癌新发病例数达226万例,乳腺癌已成为全球发病率高的癌症^[1]。15%~25%的患者乳腺癌组织中表皮生长因子受体2(HER2)过表达,这种表型与肿瘤侵袭性和患者不良预后有关联^[2]。抗HER2疗法改善了HER2阳性乳腺癌患者的预后。帕妥珠单抗和曲妥珠单抗是靶向HER2的单克隆抗体,可与HER2分子的不同结构域结合,通过抑制信号传导和促进抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用而产生抗肿瘤活性^[3-4]。CLEOPATRA研究结果^[5]确立了曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶向治疗联合化疗成为HER2阳性转移性乳腺癌的一线标准治疗方法。曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗可使HER2阳性的MBC病理缓解时间延长,中位总生存期接近5年^[6]。尽管生存期有所改善,但只有少数患者经历了持续和长期的反应,其中大多数HER2阳性晚期乳腺癌患者最终进展并死于疾病^[7-9],且目前无临床证据评估抗HER2维持治疗的最佳持续时间。此外,还缺乏关于长期生存患者的特征。本文报告1例局部晚期HER2阳性乳腺癌,该病例通过帕妥珠单抗+曲妥珠单抗联合化疗实现了病理完全缓解(pathological complete response, pCR),且在后续治疗中持续使用内分泌治疗(endocrine therapy, ET)联合抗HER2靶向治疗,目前尚无疾病进展的临床证据,无病生存期已达48个月。

1 病例资料

患者女性,34岁,2019年11月因“发现右乳腺肿块半年余”就诊,完善检查提示右乳癌及肝脏转移,

在外院行乳腺及肝肿块穿刺活检术,病理:“右乳腺浸润性导管癌,II级,脉管内见癌栓,肝肿物符合转移性乳腺浸润性导管癌。免疫组化:ER(-),PR(-),C-erbB-2(3+),Ki67(50%+)。胸部增强CT提示右侧乳腺见数个结节及肿块灶,最大者约3.0 cm×4.0 cm(图1A)。乳腺MRI结果(图3A)提示,右侧乳房可见一大小约3.9 cm×3.2 cm的肿块,右侧腋窝见肿大淋巴结,大小约1.4 cm×2.2 cm,CT检查结果(图2A)提示,肝脏多发结节影,考虑转移可能。本院病理会诊结果:乳腺为浸润性导管癌,肝为浸润性癌。免疫组化结果支持乳腺癌肝转移。免疫组化:ER(弱阳性,20%),PR(-),C-erbB-2(3+),Ki67(50%+)。根据临床和病理发现,结合美国癌症联合委员会(AJCC)TNM恶性肿瘤分类(第8版),患者诊断为不可切除的HER2阳性乳腺癌,临床分期为T3N1M1 IV期(肝转移),无手术指征。2019年11月20日至2020年3月16日行6个周期的多西他赛(75 mg/m²,d1)+卡铂(AUC 5,d1)化疗,同时联合帕妥珠单抗+曲妥珠单抗双靶向抗HER2治疗,化疗期间无3级及以上不良反应。治疗2个周期后,复查CT可见右侧乳腺结节灶(图1B)、肝脏病灶(图2B)较前缩小。4个周期后,CT检查结果(图2B)显示肝脏病灶消失。6周期治疗后复查胸部CT(图2C)、乳腺MRI(图3B)显示,右侧乳房肿块较前明显缩小,右侧腋窝淋巴结基本消

[基金项目] 海南省自然科学基金(No. 819MS117)

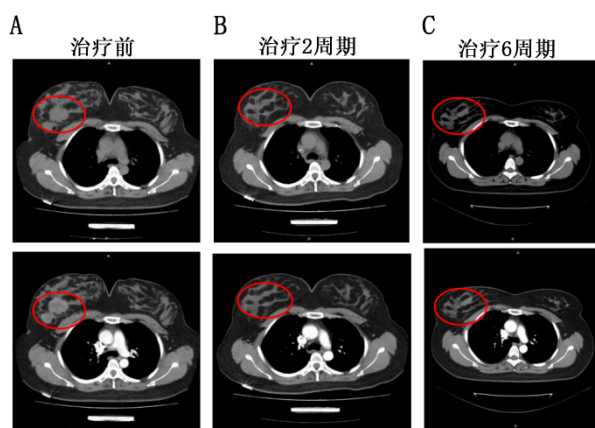
[作者简介] 羊海露(1997—),女,硕士,住院医师,主要从事乳腺癌、消化道肿瘤的诊疗。E-mail:1348315535@qq.com

[通信作者] 黄琰菁,E-mail:yanjinghuang@hainmc.edu.cn

退,根据实体瘤反应评估标准 1.1 版(RECIST1.1)将其评估为cPR。2020年4月27日行右乳腺癌改良根治术,术后病理未见浸润性癌细胞残留,新辅助化疗反应分级(Miller-Payne 分级系统):5级,送检淋巴结未见转移,实现了pCR。术后给予8个周期卡培他滨联合帕妥珠单抗+曲妥珠单抗双靶向抗HER2治疗,序贯亮丙瑞林+依西美坦ET联合帕妥珠单抗+曲妥珠单抗双靶向抗HER2治疗,后续随访,在前3年每6个月进行一次CT扫描,后续每年进行一次复查。在治疗期间,患者定期进行超声心动图检查(每3~6个月一次)以监测靶向药物的潜在心脏毒性,但未发现心脏毒性,射血分数保持极好值(60%~65%)。使用了69个周期的曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗,截至目前,尚无疾病进展的临床证据,无病生存期已达48个月。

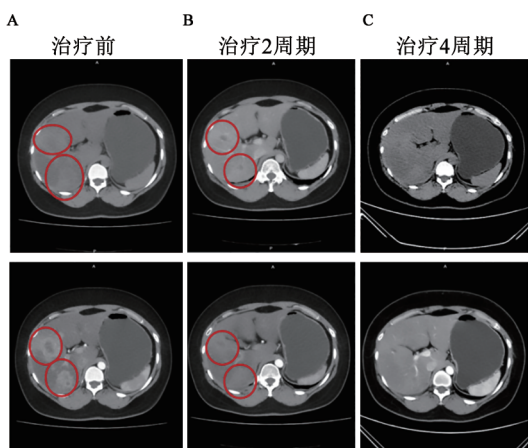
2 讨论

患者最初被诊断为不可切除的局部晚期右乳腺癌,在抗HER2靶向治疗联合化疗后肿瘤体积明显缩小,且肝脏转移病灶消失,考虑患者较年轻,有强烈的手术意愿,且经抗HER2双靶向治疗联合化疗后肿瘤体积明显缩小,因此获得原发灶根治性手术的



A: 治疗前乳腺癌的影像;B~C:多西他赛+卡铂化疗联合帕妥珠单抗+曲妥珠单抗治疗2周期(B)和6周期(C)后的影像

图1 乳腺癌治疗前后的CT影像变化情况



A: 治疗前(2019年11月18日); B: 治疗2个周期(2020年1月19日); C: 治疗4个周期(2020年3月19日)

图2 治疗前后肝转移灶的CT影像变化情况

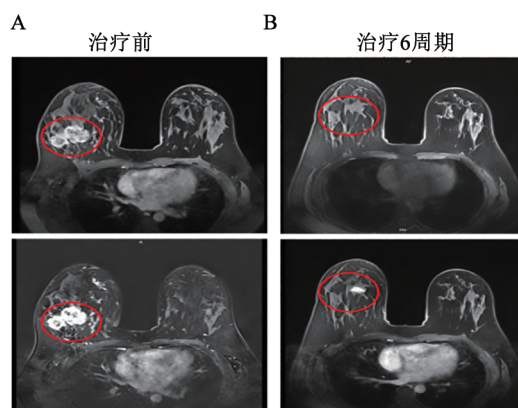


图3 治疗前(A)和新辅助治疗结束后(B)乳腺MRI成像

机会,并获得完善病理缓解。在术后使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和ET维持治疗,取得了较长的PFS。本文报道的HER2阳性晚期乳腺癌患者对HER2双靶向治疗联合化疗治疗的反应体现了这种方案的疗效及安全性。HER2阳性乳腺癌作为一种侵袭性较强的类型,早期容易发生转移及复发,临床预后较差^[10]。目前,临床推荐对HER2阳性乳腺癌患者长期应用靶向药物治疗。曲妥珠单抗是一种针对HER2的治疗药物,它可减弱癌细胞信号转导、促使HER2受体内化和降解、吸引免疫细胞进入肿瘤微环境以发挥细胞毒性,从而抑制肿瘤细胞的生长和扩散,这一过程最终导致了肿瘤细胞的死亡^[11]。随着抗HER2靶向治疗在抑制肿瘤生长速度、提高患者生存率及增加手术切除机会等方面疗效的印证,抗HER2靶向治疗已经在改善HER2过表达的乳腺癌患者的预后方面取得了显著的成就^[12-13]。长期疾病控制的患者数量正在增加^[14]。在最近一项研究^[15]中,帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和化疗与曲妥珠单抗和化疗在MBC患者中的真实世界使用后发现,帕妥珠单抗与现实世界中相对OS的改善有关($HR=0.66$),与CLEOPATRA试验^[5]的结果相似($HR=0.69$)。在安全性方面,帕妥珠单抗组和对照组之间心脏相关不良事件的1年累积发生率相似。PUFFIN试验^[16]评估在先前未经治疗的HER2阳性局部复发或MBC,最终分析显示帕妥珠单抗加曲妥珠单抗和多西他赛的总体疗效与CLEOPATRA一致,安全性与已知的帕妥珠

单抗谱保持一致,为抗HER2双靶治疗在先前未经治疗的HER2阳性局部复发或MBC中的总数据做出了贡献。

对HER2阳性乳腺癌患者的ET可延长患者的生存时间,与OS较长相关的因素包括ER或PR阳性,仅骨或骨加乳腺或淋巴结/局部转移,一线曲妥珠单抗使用和一线紫杉烷类药物使用。研究^[17]发现,ERBB2⁺肿瘤患者的HR状态与生存结局相关,HR⁺和ERBB2⁺状态患者的结局明显更好,mOS为55.9个月。使用曲妥珠单抗联合ET($P=0.04$)被验证为具有统计学意义的因素^[18]。HR⁺/ERBB2⁺ MBC患者进行第二次靶向治疗(即ET)可能与更好的结局相关^[19]。HR和ERBB2通路之间的双向信号串扰提供了与HR⁺/ERBB2⁺亚型中对ET或ERBB2靶向治疗的新生或获得性耐药性相关的逃逸机制^[20]。这表明同时靶向两种信号通路可能与治疗耐药性的延迟发生和HR⁺/ERBB2⁺亚型患者的更好预后有关。基于帕妥珠单抗和曲妥珠单抗(CLEOPATRA)的临床评估随机临床试验^[21]结果,目前欧洲指南推荐的一线治疗包括双ERBB2阻滞剂(即T+P)和多西他赛,无论HR状态如何。NCCN指南正在考虑在这种情况下进行一线治疗的几种选择,包括与ET联合使用,作为一种毒性作用水平较低的方法,特别适用于慢性疾病患者。

在美国,估计有154 794名女性患有乳腺癌,每年所有新诊断的乳腺癌中约有6%是MBC,其中寡转移比例逐渐增高,寡转移性疾病(oligometastatic disease, OMD)是新发转移性乳腺癌的一个独特亚群,通常被定义为存在1~5个转移灶,代表局部晚期和广泛转移性疾病之间的中间状态,临床试验中50%乳腺癌转移女性伴有寡转移^[22-23]。本病例合并肝转移灶<5个,属于寡转移范围内。MBC的当代管理主要侧重于延长寿命、症状管理和支持性治疗。根据国家综合癌症网络发布的指南,出于症状和/或姑息原因,通常建议在该患者群体中切除原发性肿瘤^[24]。在最新的一项研究^[25]结果显示,原发肿瘤的辅助局部区域治疗(locoregional treatment, LRT)可提高PFS和OS,在乳腺癌患者中,LRT可以实现更好的OS,尤其是OMD、仅骨或有利的亚型的患者。2022年发表的IMET研究^[26]招募200例luminal A/B型和/或HER2阳性患者,这些患者的肺和/或肝转移在完成初次原发性乳腺癌治疗后的随访评估中。干预(intervention, IT)组($n=119$; 59.5%)的中位随访时间为77个月,仅单纯全身治疗(systemic therapy alone, ST)组($n=81$; 40.5%)的中位随访时间为57个月(范围39~84)。MF07-01试验^[27]将患者随机分组接受LRT后全身治疗与单独全身治疗,LRT组的死亡风险比ST组低

34%[$HR=0.66$; 95% $CI(0.49, 0.88)$]; $P=0.005$],随访研究(中位数,40个月)显示mOS有统计学意义的改善。在ER/PR阳性和HER2阳性肿瘤的患者组以及孤立性骨转移患者中,这种益处更为显著。随访10年时,手术队列中存活的患者为19%[95% $CI(13%, 28%)$],而单独全身治疗队列中为5%[95% $CI(2%, 12%)$],与仅接受ST的患者相比,在10年随访结束时,诊断为新发IV期BC并接受LRT和ST的患者OS率高14%,更长的研究随访表明,在讨论治疗方案时,更多患者应考虑行LRT^[28]。然而,一些研究探讨了乳房手术在MBC患者中的作用,结果相互矛盾。一项前瞻性随机III期试验^[29]评估了初发IV期乳腺癌初发手术后全身治疗(A组)与初次全身治疗(B组)的mOS,A组的mOS为34.6个月,非手术组mOS为54.8个月[$HR=0.691$, 95% $CI(0.358, 1.333)$]; $P=0.267$],局部手术治疗患者的mOS在数值上更差。另外,一项荟萃分析^[30]显示,LRT在新发转移性乳腺癌中没有生存优势。目前,对于是否进行手术,目前还没有达成共识。显而易见的是,在对原发性肿瘤进行手术之前,有义务对患者进行充分的选择,对于那些转移较少且全身性疾病受控的患者,获益可能更大。因此,认为对于新发寡转移性疾病患者应考虑初次手术。此外,必须考虑手术期间不需要全身治疗的时间及其与生存的潜在关系。

抗HER2治疗HER2阳性新发MBC的最佳持续时间尚不清楚,NCCN推荐曲妥珠单抗辅助治疗非转移性侵袭性HER2阳性乳腺癌的持续时间为12个月^[31]。美国临床肿瘤学会(ASCO)关于HER2阳性晚期/转移性乳腺癌曲妥珠单抗治疗的指南建议,除非出现进展或不可接受的毒性,否则应继续HER2靶向治疗^[32]。一项医院登记和案例研究^[33]结果显示,在达到CR且无有害影响的情况下,可以停止HER2阳性MBC曲妥珠单抗治疗,但转移情况下的最佳治疗时间仍不清楚。该患者在开始时接受了靶向联合化疗,随后进行手术,后续继续使用ET+抗HER2双靶治疗,每种治疗都可能对实现长期生存起到了促进作用。毫无疑问,抗HER2治疗加ET治疗的持续性使患者在近4年内保持无病进展状态。此外,帕妥珠单抗全球安全性(PERUSE)研究^[34]结果提示紫杉醇可能是另一种有效的选择,HR阳性患者似乎与HR阴性患者具有相似的PFS,但OS更长,为HR阳性患者的长期结局提供了重要的见解,这些患者可能已经从紫杉烷类化疗转为ET联合帕妥珠单抗和曲妥珠单抗维持治疗。

总体而言,对于HER2阳性的MBC患者治疗,持续存在的问题是抗HER2双靶治疗在CR患者中应持

续使用多长时间,以及在疾病进展后是否应继续使用,同时根据其他治疗选择改变伴随治疗。与CR和更长的抗HER2治疗相关的更好的疾病特异性生存期是做出治疗持续时间决策时需要考虑的因素。需要对长期应答者的临床和分子特征进行更深入的分析,以确定可能受益于持久HER-2抑制的患者。尽管进一步的研究正在进行,但目前现有的证据似乎有助于持续使用抗HER2疗法,直到疾病进展。

[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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288-300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
- [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] NAHTA R, HUNG M C, ESTEVA F J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2343-2346. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-3856.
- [5] THIGPEN J T. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer[J]. *Yearb Oncol*, 2012, 2012: 76-77. DOI: 10.1016/j.yonc.2012.08.018.
- [6] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, *et al.* Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3): 310-320. DOI: 10.6004/jncn.2018.0012.
- [7] WONG Y, RAGHAVENDRA A S, HATZIS C, *et al.* Long-term survival of de novo stage IV human epidermal growth receptor 2 (HER2) positive breast cancers treated with HER2-targeted therapy [J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(3): 313-318[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519755/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0213.
- [8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
- [9] MODI S N, SAURA C, YAMASHITA T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610-621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [10] SCHETTINI F, PRAT A. Dissecting the biological heterogeneity of HER2-positive breast cancer[J]. *Breast*, 2021, 59: 339-350. DOI: 10.1016/j.breast.2021.07.019.
- [11] HUNTER F W, BARKER H R, LIPERT B, *et al.* Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(5): 603-612. DOI: 10.1038/s41416-019-0635-y.
- [12] GÜTH U, ELFGEN C, MONTAGNA G, *et al.* Long-term survival and cure in distant metastatic breast cancer[J]. *Oncology*, 2019, 97(2): 82-93. DOI: 10.1159/000500298.
- [13] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, *et al.* LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1287-S1288. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2087.
- [14] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, *et al.* End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 1020 [2024-02-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1020. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1020.
- [15] DAI W F, BECA J M, NAGAMUTHU C, *et al.* Comparative effectiveness and safety of pertuzumab and trastuzumab plus chemotherapy vs trastuzumab plus chemotherapy for treatment of metastatic breast cancer[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e2145460[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8886524/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45460.
- [16] XU B H, LI W, ZHANG Q Y, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): final analysis of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 197(3): 503-513. DOI: 10.1007/s10549-022-06775-1.
- [17] CARAUSU M, CARTON M, DIÉRAS V, *et al.* Association of endocrine therapy for HR⁺/ERBB2⁺ metastatic breast cancer with survival outcomes[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2247154[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9856509/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47154.
- [18] DOGAN I, AYDIN E, KHANMAMMADOV N, *et al.* Termination of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients who received trastuzumab beyond progression[J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8779[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10232540/>. DOI: 10.1038/s41598-023-35715-2.
- [19] COBLEIGH M, YARDLEY D A, BRUFISKY A M, *et al.* Baseline characteristics, treatment patterns, and outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer by hormone receptor status from SystHERs[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(5): 1105-1113. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-2350.
- [20] WU V S, KANAYA N, LO C, *et al.* From bench to bedside: what do we know about hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 153: 45-53. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.005.
- [21] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023, 21(6):594-608. DOI: 10.6004/jncn.2023.0031.
- [22] GIAQUINTO A N, SUNG H, MILLER K D, *et al.* Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022, 72(6): 524-541. DOI: 10.3322/caac.21754.
- [23] STRAUSS J B, CHMURA S J. Oligometastatic breast cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2022, 32(3): 282-290. DOI: 10.1016/j.semradonc.2022.01.008.
- [24] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, *et al.* Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J

- Natl Compr Canc Netw. 2020, 18(4): 452-478. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0016.
- [25] DEMIRORS B, GOKTEPE B, MEDECK H, *et al.* The role of primary surgery in De novo metastatic breast carcinoma[J]. Eur J Breast Health, 2023, 19(2): 110-114. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-7.
- [26] SORAN A, OZBAS S, OZCINAR B, *et al.* Intervention for hepatic and pulmonary metastases in breast cancer patients: prospective, multi-institutional registry study - IMET, protocol MF 14-02[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(10): 6327-6336. DOI: 10.1245/s10434-022-12239-z.
- [27] SORAN A, OZMEN V, OZBAS S, *et al.* Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(11): 3141-3149. DOI: 10.1245/s10434-018-6494-6.
- [28] SORAN A, OZMEN V, OZBAS S, *et al.* Primary surgery with systemic therapy in patients with de novo stage IV breast cancer: 10-year follow-up; protocol MF07-01 randomized clinical trial[J]. J Am Coll Surg, 2021, 233(6): 742-751. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.686.
- [29] FITZAL F, BJELIC-RADISIC V, KNAUER M, *et al.* Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSYITIVE trial [J]. Ann Surg, 2019, 269(6): 1163-1169. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002771.
- [30] REINHORN D, MUTAI R, YERUSHALMI R, *et al.* Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: systemic review and meta-analysis[J]. Breast, 2021, 58: 173-181. DOI: 10.1016/j.breast.2021.05.003.
- [31] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, *et al.* Breast cancer, Version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022, 20(6): 691-722. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0030.
- [32] GIORDANO S H, TEMIN S, CHANDARLAPATY S, *et al.* Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(26): 2736-2740. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2697.
- [33] STEENBRUGGEN T G, BOUWER N I, SMORENBURG C H, *et al.* Radiological complete remission in HER2-positive metastatic breast cancer patients: what to do with trastuzumab?[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 178(3): 597-605. DOI: 10.1007/s10549-019-05427-1.
- [34] MILES D, CIRUELOS E, SCHNEEWEISS A, *et al.* Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication[J]. Ann Oncol, 2021, 32(10): 1245-1255. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.024.

[收稿日期] 2024-02-20

[修回日期] 2024-05-09

[本文编辑] 向正华