

HER-2 阳性乳腺癌分子靶向治疗进展

张文婧, 宋 冰

(天津市第一中心医院普外科, 天津 300192)

摘要:随着分子生物学研究的深入,肿瘤靶向治疗的研究和临床应用取得了突破性进展。HER-2 基因在乳腺癌诊断、治疗及评价预后中具有重要指导价值。本文围绕 HER-2 阳性乳腺癌患者的抗 HER-2 靶向药物及个体化治疗治疗做一综述。

关键词:乳腺癌;HER-2;靶向治疗

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.24.012

文章编号:1006-1959(2018)24-0042-06

Progress in Molecular Targeted Therapy for HER-2 Positive Breast Cancer

ZHANG Wen-jing, SONG Bing

(Department of General Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract: With the deepening of molecular biology research, breakthroughs have been made in the research and clinical application of tumor targeted therapy. The HER-2 gene has important guiding value in the diagnosis, treatment and evaluation of prognosis of breast cancer. This article reviews the anti-HER-2 targeting drugs and individualized treatment of HER-2 positive breast cancer patients.

Key words: Breast cancer; HER-2; Targeted therapy

乳腺癌(breast cancer)是女性常见的恶性肿瘤,其发病率在逐年上升并有年轻化的趋势。人类表皮生长因子受体-2(HER-2),是一种原癌基因,正常组织中阴性或微量表达,而在肿瘤组织中 HER-2 过表达,引起肿瘤细胞过度增长、侵袭性增加。而作用于 HER-2 靶点的药物可以有效抑制 HER-2 的过表达,从而达到抗肿瘤作用^[1]。近年来随着肿瘤分子生物学研究的深入,靶向药物的研究和应用也取得了突破性进展。本文就 HER-2 阳性乳腺癌分子靶向治疗研究进展做一综述。

1 针对 HER-2 靶点药物

1.1 曲妥珠单抗 曲妥珠单抗(Trastuzumab)是全球第一个以 HER-2 为靶点的乳腺癌靶向治疗药物。它能够靶向作用于 HER-2 的胞外部分,阻断 HER-2 介导的信号传递,减少 HER-2 基因膜蛋白的表达,抑制其与酪氨酸酶受体家族的其他成员形成异质二聚体,同时可以加速 HER-2 受体蛋白降解,还参与抗肿瘤血管生成,以及通过 ADCC 诱导机体免疫细胞攻击和杀死肿瘤细胞等作用机制,最终综合作用导致细胞生长受抑制和诱导细胞凋亡。1998 年曲妥珠单抗(商品名:赫赛汀)得 FDA 的批准,在美国上市应用于临床并获得突破性成功,开创了生物基因靶向治疗乳腺癌的先河,开启了乳腺癌治疗的新模式。针对其临床作用所开展的五项大型临床研究(NSABP B-31 试验、NCCTG N9831 试验、HERA

试验、BCIRG 006 试验和 FIN her 试验)共纳入多国多中心近 14000 例 HER-2 阳性乳腺癌患者,结果表明:应用赫赛汀术后靶向治疗 1 年,可使 HER-2 阳性乳腺癌患者复发相对风险降低 46%~52%,死亡相对风险降低约 33%^[2-6]。这五大实验奠定了曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗中的基石地位,曲妥珠单抗目前已广泛应用于 HER-2 阳性乳腺癌患者的新辅助治疗、术后辅助治疗及晚期解救治疗,均取得了良好的抗肿瘤效果。

1.2 帕妥珠单抗 帕妥珠单抗(Pertuzumab)是第 2 个针对 HER-2 靶点的重组人源化单克隆抗体。其可与 HER-2 受体胞外域 II 结合而阻止配体诱导的 HER-2 二聚体形成,继而阻断信号的转导。由于二聚体的形成不涉及胞外域 IV,因此可区别于曲妥珠单抗仅对 HER-2 过表达的乳腺癌有效不同,对于 HER-2 低表达的乳腺癌患者仍然有效。另外,帕妥珠单抗分子结构较小,可以通过血-脑屏障,成为脑转移患者的新选择^[7]。2012 年美国 FDA 通过认证,将帕妥珠单抗用于治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌。CLEOPTATRA[®]试验将 808 例患者随机分配到帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛(THP)方案和安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛(TH)方案,结果显示:CNS 转移的发生率在两组之间无明显差异的,但帕妥珠单抗组的患者 CNS 转移的发病时间明显推迟(15 个月 vs 11.9 个月; $P=0.0049$),帕妥珠单抗组患者的总生存期(overall survival, OS)(34.4 个月 vs

作者简介:张文婧(1978.4-),女,天津人,硕士,主治医师,研究方向:甲状腺、乳腺疾病的外科治疗

26.3 个月, $P=0.0449$) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) (18.7 个月 vs 12.4 个月, $P=0.0417$) 明显延长, 说明在 HER-2 阳性乳腺癌患者中, 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶向联合应用可以取得显著的协同效应, 同时可以延长脑转移患者的生存期。Wildiers H 等报告^[9]在老年 HER-2 阳性进展期乳腺癌患者应用帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+环磷酰胺较单纯双靶向治疗, 6 个月的无病生存期 (Disease-free survival, DFS) 明显增高 (73.4% vs 46.2%)。NeoSphere 试验结果显示^[10], 帕妥珠单抗 (P)+曲妥珠单抗 (T)+多西他赛 (H) 三联方案术前使用 12 个周, HER-2 阳性乳腺癌患者的病理完全缓解率 (pCR) 率明显高于其他两联方案 (TH 方案、HP 方案、或 TP 方案, $P<0.05$), 并且毒副作用未见明显增高。目前研究提示在 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗中, 帕妥珠单抗单独应用效果并不优于曲妥珠单抗, 但作为增效剂应用于含曲妥珠单抗的治疗中则能发挥积极抗肿瘤作用, 尤其是中晚期存在脑转移的患者。

1.3 T-DM1 T-DM1 (Trastuzumab emtansine) 是一种新型靶向抗肿瘤药物, 通过偶联曲妥珠单抗和抑制微管蛋白的化疗药物-美坦新衍生物而合成, 其独特性在于二者偶联后稳定性显著增强, 保证了化疗药物在 T-DM1 靶向到达 HER-2 过表达的乳腺癌肿瘤细胞内后再释放, 达到精准治疗的同时又减少化疗药物的全身暴露, 明显降低了化疗药物的全身毒副作用, 使患者得到更好的耐受。2012 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会上报告的 EMILIA III 期随机试验^[11], 将 991 例曾接受紫杉醇和曲妥珠单抗治疗但出现局部进展或转移性 HER-2 阳性乳腺癌患者, 随机分为 T-DM1 组及卡培他滨+拉帕替尼组, 研究结果提示 T-DM1 组无进展生存期明显延长 (9.6 个月 vs 6.4 个月); T-DM1 组 3 级或 3 级以上不良事件的总发生率明显下降 (41% vs 57%), 同时卡培他滨+拉帕替尼组因药物毒性而停止治疗的患者比例也显著高 T-DM1 组。基于此研究报告, 2013 年美国 FDA 批准 T-DM1 上市, 应用于 HER-2 阳性转移性乳腺癌的治疗。MARIANNE III 期试验对 T-DM1 进行了进一步评估, 试验结果显示, T-DM1 单药组、T-DM1 联合帕妥珠单抗组、曲妥珠单抗联合紫杉类组的中位 PFS 分别为 14.1、15.2、13.7 个月, 各组间 OS 无明显差异, 但 3 级以上不良事件的发生率下降, 提示 T-DM1 有良好的抗肿瘤作用及耐

受性^[12]。此外在另一项包含欧洲、北美、南美和亚太地区的 22 个国家的医学中心进行的 TH3 RESA 实验^[13], 将 602 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者随机分配 (2:1) 入 T-DM1 组与医生自选方案的治疗组, T-DM1 可显著改善 PFS (中位 6.2 个月 vs 3.3 个月; $P<0.0001$); 中期总体生存分析显示倾向于 T-DM1 (HR 0.552; 95%CI 0.369~0.826); T-DM1 的不良事件发生率更低 (32% vs 43%, $P<0.05$)。因此, 对于之前曾接受过曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者, T-DM1 可以显著提高晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者的 PFS 同时可减少不良事件的发生。

1.4 酪氨酸激酶抑制剂

1.4.1 拉帕替尼 拉帕替尼 (Lapatinib) 是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其作用机制为通过竞争性结合 EGFR 和 HER-2 的胞内域的 ATP 位点, 可逆性抑制酪氨酸激酶阻断 MAPK (有丝分裂原活化的蛋白激酶) 和 PI3K/PKB (磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B) 通路, 从而促进 HER-2 阳性肿瘤细胞的凋亡。拉帕替尼优点有: 小分子结构可通过血-脑屏障, 在 HER-2 阳性脑转移的乳腺癌患者中有较好的应用价值; 心脏功能损伤的不良反较曲妥珠单抗更小。2007 年 3 月由美国 FDA 批准应用于转移性乳腺癌患者。Neo ALTFO 研究^[14]比较紫杉醇+拉帕替尼、紫杉醇+曲妥珠单抗及紫杉醇+曲妥珠单抗+拉帕替尼三组试验人群的临床疗效, 其结果显示: 曲妥珠单抗组 PCR 略优于拉帕替尼组, 但差异无统计学意义, 而双靶向药物联合化疗组相比其他两组 PCR 明显改善 (24.7%, 29.5% vs 51.3%, $P=0.001$)。另一项 GBG 44 研究^[15], 615 例符合条件的患者中, 307 例患者随机分配接受曲妥珠单抗 (ECH-TH 组) 化疗, 308 例接受拉帕替尼 (ECL-TL 组) 化疗。ECH-TH 组患者中 93 例 (30.3%), ECL-TL 组患者中 70 例 (22.7%) 发生 PCR (HR=0.68, 95%CI 0.47~0.97, $P=0.04$)。帕替尼的 PCR 明显低于化疗和曲妥珠单抗。因此, 拉帕替尼对于 HER-2 阳性乳腺癌虽有一定抗肿瘤作用, 但是目前的研究显示其作用弱于曲妥珠单抗, 不应在临床试验之外用作单一抗 HER-2 治疗, 应联合其他靶向药物增强疗效, 尤其是对于存在脑转移患者可作为增效剂使用。

1.4.2 来那替尼 来那替尼 (Neratinib) 针对 HER-2 和 HER-1 多靶点的小分子 TKI, 是一种不可逆的泛 Erb B 受体酪氨酸激酶抑制剂。临床研究显示来那替尼具有明显的抗肿瘤活性和口服耐受性^[16,17]。来

那替尼 2017 年 7 月通过 FDA 批准上市,用于早期、HER-2 阳性乳腺癌成年患者的治疗,以进一步降低癌症复发的风险。ExteNET 试验在 40 个国家随机招募了 2840 例早期 HER-2 阳性乳腺癌患者,该研究的主要终点为无病生存期(DFS)。在 2016 年发表的 2 年期随访显示^[18],来那替尼治疗组和安慰剂组的无浸润性肿瘤复发生存率 iDFS 分别为 93.9%、91.6%($P=0.0091$)。2017 年 ESMO 大会上,ExteNET 研究更新了研究结果,中位随访时间 5.2 年,结果显示在曲妥珠单抗治疗的基础上再接受为期 1 年的来那替尼治疗,能够提高 HER-2+早期乳腺癌患者的 5 年 iDFS(90.2% vs 87.7%, $P=0.0083$),结果与 2 年随访一致,研究结果同时提示加用来那替尼不显著增加 3、4 级不良反应副作用发生率^[19]。来那替尼作为一种新型多靶点靶向药物,已体现出良好的抗肿瘤活性及患者耐受性,随着临床研究的深入,其在 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗中发挥巨大效用。

2 HER-2+乳腺癌患者个体化治疗

2.1 低表达 HER-2+早期高危乳腺癌患者 NSABP B-31 实验证实了蒽环序贯紫杉类药物联合曲妥珠单抗的疗效,但有研究者重新分析 NSABP B-31 实验对象发现原来认为 HER-2 阳性(IHC 3+或 FISH 阳性)患者中有 9.7%其实是 IHC 1+,2+和 FISH 阴性,但这类患者也从抗 HER-2 治疗中获益,其远期生存指标 DFS 有明显的改善($P=0.014$)^[20]。基于这一结果研究者进行了 NSABP B-47 研究,这项大型研究共入组 3270 例早期乳腺癌患者,均为 IHC 1+或 2+和(或)荧光原位杂交(FISH)阴性,按 1:1 的比例分组分别接受辅助化疗联合或不联合曲妥珠单抗。中位随访时间 46.1 个月,联合组与不联合组 5 年无浸润性疾病生存率无明显差异(89.6% vs 89.2%, $P=0.90$);两组患者进一步按照 HER-2 IHC 水平、淋巴结累及范围或激素受体状态分层分析,结果无差异;两组患者 5 年无复发间隔、远处无复发间隔和总生存均无显著差异。NSABP B-47 研究显示,HER-2 低表达高危早期乳腺癌在标准辅助化疗方案中联合曲妥珠单抗不能改善患者无病生存期,同时因其具有心脏毒性反应,该类患者不推荐联合靶向治疗^[21]。因此,对于低表达 HER-2+早期高危乳腺癌患者,加用靶向治疗并未可达到改善 DFS 的目的,联合靶向治疗增加患者经济负担及毒副反应,不推荐使用。

2.2 HER-2+靶向治疗疗程 早期抗 HER-2+靶向药物应用于治疗乳腺癌患者的时间为 6 个月~2 年,为

了进一步明确靶向药物的使用规范,乳腺国际组织(BiG)开展了 HERA 研究^[22],是一项包含 39 个国际中心、随机、开放的 III 期研究,患者完成所有初级治疗(包括手术,化疗和放疗)后,被随机分配(1:1:1)接受曲妥珠单抗 1 年或 2 年或观察组,共纳入 5099 例,中位随访 11 年,主要终点是 DFS。结果显示,与观察组相比,应用 1 年的曲妥珠单抗可显著降低 DFS 事件的风险($HR=0.76$,95%CI 0.68~0.86)和死亡率($HR=0.74$,95%CI 0.64~0.86)。两组患者 10 年 DFS 均为 69%,无明显差异($P=0.86$)。副作用方面,曲妥珠单抗组 2 年组因心脏毒性停药 122 例(7.3%),1 年曲妥珠单抗组为 74 例(4.4%),观察组为 15 例(0.9%),差异具有统计学意义,提示随着曲妥珠单抗应用时间的延长,心脏毒性更加明显。这一研究确定了曲妥珠单抗辅助治疗 HER-2 早期乳腺癌的一年的标准疗程地位,延长治疗时间没有对 HER-2+乳腺癌患者带来更多获益,反而增加心脏毒性。

曲妥珠单抗治疗效果明确,随着其广泛应用于临床,其毒副作用也日益引起重视,因此有许多学者提出是否可以缩短曲妥珠单抗的疗程。由法国国家癌症研究所发起 PHARE 研究,共纳入 156 个中心 3380 例 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者,旨在比较 6 个月与 1 年期曲妥珠单抗疗效,中位随访 42.5 个月,结果显示,6 个月组与 1 年组 2 年 DFS 比例无统计学差异(91.1% vs 93.8%),1 年组患者的心脏事件明显多于 6 个月组(5.7% vs 1.9%, $P<0.0001$),说明 6 个月曲妥珠单抗疗程对比 1 年期曲妥珠单抗疗程并未达到非劣性结果,但心脏毒性明显降低^[23,24]。英国的 PERSEPHONE 研究^[25]共纳入了 152 家中心的 4088 例 HER-2 阳性早期乳腺癌患者,以 1:1 比例随机接受 6 个月或 12 个月的曲妥珠单抗治疗。基线特征为 ER 阳性的患者为 69%,85%的患者接受了辅助化疗,54%的患者接受化疗序贯曲妥珠单抗治疗,中位随访 4.9 年。结果:死亡 319 例(8%)和 DFS 事件 500 例(12%)。6 个月组的 4 年 DFS 为 89.4%,12 个月组 4 年 DFS 为 89.8%,研究达到了预设的非劣效终点,6 个月曲妥珠单抗治疗非劣效于 12 个月的治疗。同时,6 个月组心脏不良事件发生率低于 12 个月组(4% vs 8%, $P<0.0001$)。意大利开展的 III 期国际多中心随机对照的 Short-HER 研究^[26],比较 9 周曲妥珠单抗与标准的 1 年曲妥珠单抗疗效优劣,该研究入组 1254 例 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者,

DFS 为主要终点,OS 为次要终点。5 年期随访结果显示,1 年组和 9 周组的 DFS 分别为 87.5% 和 85.4% ($HR=1.15$; 90% CI 0.91~1.46), OS 分别为 95.1% 和 95.0%。由于 90%CI 超过预设上限值 1.29,且按照 Frequentist 法分析两组差别无统计学意义,因此不能证明 9 周方案不亚于标准方案;但两组 >2 级心脏毒性事件 9 周组(27 例)远远低于 1 年组(78 例)。

综上所述,1 年曲妥珠单抗仍是 HER-2 阳性乳腺癌患者术后辅助治疗的标准方案,延长靶向治疗时间并未改善 DFS,而增加毒副反应;但对于心脏事件风险高或低收入患者,可考虑将疗程缩短至 6 个月并严密随访。

2.3 进展期 HER-2 阳性乳腺癌患者的双靶向治疗
对于进展期 HER-2 阳性乳腺癌患者的双靶向治疗目前为国际研究的热点。由于与曲妥珠单抗具有不同的结合位点,临床已经尝试联合不同抗 HER-2 药物用于 HER-2+晚期乳腺癌的治疗^[27]。Blackwell KL 等报道Ⅲ期 EGF104900 研究的结果^[28]:在 291 例曲妥珠单抗的疗法中疾病进展的 HER-2 阳性 MBC 患者被随机分配接受拉帕替尼单药治疗或拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗,与拉帕替尼单药组相比,联合组的中位 PFS 显著延长(2.8 个月 vs 1.9 个月, $HR=0.74$, 95%CI 0.58~0.94, $P=0.011$),临床获益率显著提高 (24.7% vs 12.4%, $HR 0.74$, 95% CI 0.57~0.97, $P=0.026$),与单药治疗组相比,联合组的绝对 OS 率在 6 个月时为 10%,12 个月时为 15%,联合组具有显著的 4.5 个月中位 OS 优势,提示在 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者中支持双重 HER-2 阻断。NeoALLTO 试验中^[29],纳入 455 例 HER-2 阳性早期乳腺癌的女性患者,按 1:1:1 的比例随机分配到拉帕替尼组,曲妥珠单抗组和拉帕替尼加曲妥珠单抗组。中位随访 3.8 年,3 年 OS 拉帕替尼组为 93%,曲妥珠单抗组为 90%和联合治疗组的为 95%,三组间无明显差异,但双靶向组乳腺和腋窝的 PCR 率高于曲妥珠单抗组(46.8% vs 27.6%, $P=0.0007$);同时新辅助抗 HER-2 治疗后获得病理完全应答的患者比无病理完全应答的患者有更长的 iDFS($HR=0.38$, 95%CI 0.22~0.63, $P=0.0003$)及 OS(0.35, 0.15~0.70, $P=0.005$)。美国哈佛大学医学院达纳法伯癌症研究所报道的一项研究(40601 研究)^[30],将 305 例Ⅱ~Ⅲ期 HER-2 阳性乳腺癌术前患者随机分配接受紫杉醇+曲妥珠单抗或紫杉醇+曲妥珠单抗+拉帕替尼治疗 16 周,中位随访时间 4.2 年,结果发现,联

合靶向组与曲妥珠单抗组相比,iDFS 显著延长 ($HR=0.35$, 95%CI 0.15~0.84, $P=0.013$)。亚组分析表明,获得与未获 PCR 的患者相比,iDFS 显著改善 ($HR=0.14$, 95%CI 0.04~0.44, $P<0.0001$)。NSABPB41^[31]研究化疗联合曲妥珠单抗、拉帕替尼或两者合用新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的疗效,将 529 例患者随机化(1:1:1)分入曲妥珠单抗组、拉帕替尼组和曲妥珠单抗+拉帕替尼组,所有患者术前均接受标准的 AC 化疗,序贯紫杉醇化疗时加用靶向药物直至手术,术后所有患者均接受 1 年曲妥珠单抗治疗。术后病理评估病理完全缓解(PCR):曲妥珠单抗组 52.5%(93/177 例),拉帕替尼组 53.2%(91/171 例);联合组 62.0%(106/171 例),最常见的 3 级和 4 级毒性作用是中性粒细胞减少症和腹泻,联合组高于单药组。NSABPB41 研究结果为阴性,但也揭示与单药 HER-2 靶向治疗相比,联合 HER-2 靶向治疗有提高 PCR 的趋势,同时并发增加严重的副作用。

在临床上对高危 HER-2 阳性患者(包括激素受体阴性和多个淋巴结阳性的患者),在标准曲妥珠单抗基础之上联合使用其他靶向药物,均能够进一步提高 HER-2+腺癌辅助治疗效果,且不显著增加副作用^[32,33]。

3 结语

HER-2 阳性乳腺癌作为一种特殊类型的乳腺癌,恶性程度相对较高,预后总体较差。靶向治疗是继化疗和内分泌治疗后的又一种有效辅助治疗乳腺癌的手段,抗 HER-2 靶向药物的应用是 HER-2 阳性乳腺癌治疗新的里程碑^[34]。靶向治疗领域是乳腺癌治疗的热点领域,既有对经典药物如曲妥珠单抗的深入研究,形成了诸多临床实践的共识、常规,也有很多具有新作用靶点的药在研制开发中。在 HER-2 阳性乳腺癌患者的综合治疗中,应依据患者的具体病情,做出最有利于患者的组合治疗,最大限度的延长患者的总生存时间,做到真正意义上的个体化精准治疗。

参考文献:

- [1]Harari D,Yarden Y.Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer [J].Oncogene,2000,19(53): 6102-6114.
- [2]Au HJ,Eiermann W,Rnbert NJ,et al.Health-related quality of life with adjuvant doctaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer:Results from the BCIRG

006 study[J].Oncologist,2013,18(7):812-818.

[3]Perez EA,Press MF,Dueck AC,et al.Immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization assessment of her 2 in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer(NCCTG N9831, Bcirg006,And bcirg005)[J].Breast Cancer Res Treat,2013,138(1): 99-108.

[4]Perez EA,Romond EH,Smnan VJ,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.

[5]Cameron D,Piccart-Gebhart MJ,Gelber RD,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.

[6]Purmnenn TT,Pankalainen E,Tururunen JH,et al.Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland Cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the fin her trial[J].Aeta Oncologica,2011,50(3):344-352.

[7]Baselga J,Gelmon KA,Verma S,et al.Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy [J].J Clin Oncol, 2010,28(7):1138-1144.

[8]Swain SM,Baselga J,Miles D,et al.Incidence of central nervous system metastases in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, Trastuzumab, And docetaxel:results from the randomized phase iii study cleopatra [J]. Ann Oncol,2014,25(6):1116-1121.

[9]Wildiers H,Tryfonidis K,Lago LD,et al.Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (E-ORTC 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.

[10]Gianni L,Pienkowski T,Im YH,et al.Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced,inflammatory,or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere):arandomised multicentre,open-label,phase 2 trial[J]. Lancet Oncol,2012,13(1):25-32.

[11]Welslau M,Diéras V,Sohn JH,et al.Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [J].Cancer,2014,120 (5):642-

651.

[12]Ellis PA,Barrios CH,Eiermann W,et al.Phase III, randomized studyof trastuzumab emtansine (T-DMI) +pertuzumab (P)vs trastuzumab+taxane(HT)for first-line treatment of HER2-positive MBC:primary results from the MARIANNE study[J].J Clin Oncol,2015,33(supp1):507.

[13]Krop IE,Kim SB,González-Martin A,et al.Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated her-2-positive advanced breast cancer (TH3resa):a randomised, Open-label,Phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2014,15(7):689-699.

[14]José Baselga,Ian Bradbury,Holger Eidtmann,et al.Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2012,379(9816):633-640.

[15]Michael Untch,Sibylle Loibl,Joachim Bischoff,et al.Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2012,13(2):135-144.

[16]Burstein HT,Sun Y,Dirix LY,et al.Neratinib, Anirreversible erbb receptortyrosine kinase inhibitor,In patients with advanced erbb positive breast cancer [J].Journal of Clinical Oncology, 2010,28(8):1301-1307.

[17]Canonici A1,Gijsen M,Mullooly M,et al.Neratinib overcomes trastuzumab resistance in her 2 amplified breast cancer[J]. Oncotarget,2013,4(10):1592-1605.

[18]Chan A,Delaloge S,Holmes FA,et al.Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER-2 positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J].Lancet Oncol, 2016,17(3):367-377.

[19]Martin M,Holmes FA,Ejlertsen B,et al.Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER-2 positive breast cancer (ExteNET):5-year analysis of a randomised,double-blind, placebo-controlled,phase 3 trial[J].The Lancet Oncology, 2017,18(12):1688-1700.

[20]Paik S,Kim C,Wolmark N.HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer[J].N Engl J Med,2008,358 (13):1409-1411.

[21]Fehrenbacher L.Adjuvant trastuzumab did not improve outcomes for patients with her2-low breast cancer:2017 San Antonio Breast Cancer Symposium [C].San Antonio,2017,Abstract: GS1-02.

[22]Cameron D,Piccart-Gebhart MJ,Gelber RD,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.

- [23]Pivot X,Romieu G,Debled M,et al.6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14(8):741-748.
- [24]Pivot X,Suter T,Nabholtz JM,et al.Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study[J]. *Eur J Cancer*,2015,51(13):1660-1666.
- [25]Earl H,Cameron D,Miles D,et al.PERSEPHONE is a randomised phase III controlled trial comparing six months of trastuzumab to the standard 12 months in patients with HER2 positive early breast cancer [J]. *European Journal of Surgical Oncology*,2014,40(5):619.
- [26]Conte PF,Bisagni G,Frassoldati A,et al.9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy:Results of the phase III multicentre Italian study Short-HER [J]. *Clin Oncol*,2017,35(15_suppl):501.
- [27]Chavez-MacGregor M,A Mittendorf E.Extended adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer: some answers, even more questions[J]. *Lancet Oncol*,2017,18(12):1568-1569.
- [28]Blackwell KL,Burstein HJ,Storniolo AM,et al.Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor2-positive metastatic breast cancer: final results from the egf 104900 study[J]. *Clin Oncol*,2012,30(21):2585-2592.
- [29]de Azambuja E,Holmes AP,Pieart-Gebhart M,et al.Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO):survival outcomes of a randomised,open-label, multicentre,phase 3 trial and their association with pathological complete response[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(10):1137-1146.
- [30]Krop IE,Hillman D,Polley MY,et al.Invasive disease-free survival and gene expression signatures in CALGB (Alliance) 40601, a randomized phase III neoadjuvant trial of dual HER2-targeting with lapatinib added to chemotherapy plus trastuzumab [J]. *Cancer Research*,2018,78(4).
- [31]André Robidoux MD,Tang G,Rastogi P,et al.Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14(12):1183-1192.
- [32]Broglia KR,Quintana M,Foster M,et al.Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*,2016(2):751-760.
- [33]Loibl S,Gianni L.HER2-positive breast cancer [J]. *The Lancet*,2017,389(10087):2415-2429.
- [34]Puglisi F,Fontanella C,Amoroso V,et al.Current challenges in HER2-positive breast cancer [J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*,2016,98(11):211-221.
- 收稿日期:2018-10-13;修回日期:2018-10-23
编辑/杨倩