

· 专家论坛 ·

2014 年《美国临床肿瘤学会临床实践指南: HER-2 阳性晚期乳腺癌系统治疗》解读

王佳玉 徐兵河

约 15% 乳腺癌存在 HER-2 蛋白过表达, 这些患者能从抗 HER-2 靶向治疗中获益^[1-2]。近 10 年来, 几种新的抗 HER-2 药物相继被美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌(metastasis breast cancer, MBC), 诸多新的抗 HER-2 治疗的研究数据也陆续发表。2014 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会期间, ASCO 专家组系统回顾了抗 HER-2 治疗的循证医学证据, 并对相关临床问题进行了深入探讨, 为 HER-2 阳性 MBC 提出了优选的专家建议, 即《ASCO 临床实践指南: HER-2 阳性晚期乳腺癌系统治疗》(以下简称指南)。该指南涉及如何在循证医学基础上合理选择现有的抗 HER-2 靶向药物, 如何联合化疗、内分泌治疗等内容。本文对指南内容进行简要介绍和解读。

1 HER-2 阳性 MBC 一、二、三线靶向治疗的一般推荐

1.1 HER-2 阳性 MBC 一线治疗

指南推荐 HER-2 靶向治疗为基础的联合治疗作为一线治疗, 但 ER/PR 阳性和 HER-2 阳性的 MBC 除外, 这类患者可以仅使用内分泌治疗(证据类型: 循证证据; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

Slamon 等^[2]的研究是唯一对比一线化疗加或不加曲妥珠单抗(以下简称曲妥珠单抗)的Ⅲ期临床试验, 发现曲妥珠单抗组在 OS、至疾病进展时间(time to progress, TTP)和总有效率方面均有获益。两项Ⅲ期临床试验发现, 抗 HER-2 靶向治疗联合内分泌治疗较单纯内分泌治疗能使

患者在无进展生存(progress free survival, PFS)和 TTP 方面获益, 但没有 OS 获益^[3-4]。ASCO 回顾了包括 5 项一线治疗使用曲妥珠单抗联合化疗的研究, 以及拉帕替尼、帕妥珠单抗(以下简称帕妥珠单抗)和(或)曲妥珠单抗、Trastuzumab emtansine(T-DM1)的一线临床研究, 均显示与单纯化疗相比, 抗 HER-2 靶向治疗联合化疗能提高有效率和 PFS、TTP、OS 率^[1,3-12]。

1.2 HER-2 阳性 MBC 的二线治疗

如果 HER-2 阳性 MBC 在一线抗 HER-2 治疗期间或之后出现病情进展, 指南推荐二线予以抗 HER-2 靶向治疗为基础的治疗(证据类型: 循证证据; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

EMILIA 研究是关于曲妥珠单抗、T-DM1 对比卡培他滨+拉帕替尼用于治疗 HER-2 阳性 MBC 的临床研究, 结果显示 T-DM1 组较卡培他滨联合拉帕替尼组在 OS 方面显著获益^[7-8]。EGF104900 研究(单纯拉帕替尼对比拉帕替尼联合曲妥珠单抗)显示, 拉帕替尼联合曲妥珠单抗具有 OS 优势, 但大多数生存获益者疾病进展后接受了多线抗 HER-2 治疗^[13-14]。所有研究均显示, 二线抗 HER-2 治疗联合化疗、两种抗 HER-2 药物联合以及 T-DM1 单药都能改善患者的预后^[15-20]。

1.3 HER-2 阳性 MBC 的三线及三线以上治疗

如果 HER-2 阳性 MBC 在二线或二线以上 HER-2 靶向治疗期间或之后出现病情进展, 指南推荐三线或三线以上 HER-2 靶向治疗为基础的治疗(证据类型: 循证证据; 证据质量: 中等; 推荐强度: 中等)。

EGF104900、EMILIA 及其他研究提供了此推荐的证据, 入组患者既往接受过的治疗方案对生存无影响^[6-8, 13-30]。EGF104900、EMILIA 两项研究的亚组分析显示, 抗 HER-2 靶向治疗作为三线或三线以上治疗能提高 PFS 率。部分入组患者既往接受曲妥珠单抗治疗的过程中出现疾病进展, 且

进展后继续使用曲妥珠单抗联合拉帕替尼仍可获益。TH3RESA 研究(对于既往接受过至少两种 HER-2 靶向药物治疗的 HER-2 阳性 MBC 患者使用 T-DM1 对比医师自主选择方案)表明,既往接受过曲妥珠单抗和拉帕替尼治疗者使用 T-DM1 能提高 PFS 率^[21]。然而,由于此研究发表在 ASCO 文献搜索截止日期之后,所以并没有被正式列为推荐证据(NCT01419197)。

2 HER-2 靶向治疗的优选方案

2.1 一线、二线抗 HER-2 靶向治疗的优选方案

除对紫杉类有禁忌的患者以外,指南推荐曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉类联合使用作为一线治疗(证据类型:循证证据;证据质量:高;推荐强度:强)。如果 HER-2 阳性 MBC 患者在一线抗 HER-2 靶向治疗期间或之后出现病情进展,指南推荐以 T-DM1 作为二线治疗(证据类型:循证证据;证据质量:高;推荐强度:强)。

回顾帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、拉帕替尼和 T-DM1 作为一线治疗基础方案的数据,推荐帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛联合用药是基于 III 期 CLEOPATRA 研究(曲妥珠单抗+多西他赛对比曲妥珠单抗+多西他赛联合帕妥珠单抗)。如患者既往接受过曲妥珠单抗的治疗,则需(新)辅助治疗后至转移的时间间隔 ≥ 12 个月。CLEOPATRA 研究发现,联合使用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗及多西他赛具有显著 OS 获益(风险比:0.66, $P < 0.01$),增加帕妥珠单抗并未增加心功能不全的风险^[6,22-23]。专家组讨论后认为,帕妥珠单抗加曲妥珠单抗联合多西他赛与联合紫杉醇相比,其获益很可能是有限的。虽然 CLEOPATRA 与联合试验中所有患者均接受了多西他赛治疗,但专家组认为紫杉醇联合帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的使用也是合理的。其他化疗药联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗一线治疗 MBC 尚需有力的数据支持。

由于 EMILIA 研究中大多数患者既往接受过复发转移后的多线治疗,专家组认为这些数据还不足以推荐 T-DM1 用于抗 HER-2 一线治疗。EMILIA 研究显示:T-DM1 较拉帕替尼联合卡培他滨的中位 OS 和 PFS 更长,1 年和 2 年的生存率也最高;在 PFS 的亚组分析中,二线治疗的风险比较支持 T-DM1 的使用^[7-8]。另外,研究显示拉帕替尼联合卡培他滨较单纯卡培他滨治疗明显延长 TTP,但未明显改善患者的 OS^[13-15]。FDA 已批准

拉帕替尼联合卡培他滨用于治疗经蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗无效的 HER-2 阳性乳腺癌。

2.2 三线或三线以上抗 HER-2 靶向治疗的优选推荐方案

如果 HER-2 阳性 MBC 在二线或二线以上抗 HER-2 靶向治疗期间或之后出现病情进展,但既往没有接受过 T-DM1 治疗,指南推荐给予 T-DM1 治疗(证据类型:循证证据;证据质量:高;推荐强度:强)。如果 HER-2 阳性 MBC 在二线或二线以上 HER-2 靶向治疗期间或之后出现病情进展,但既往没有接受过帕妥珠单抗,指南建议给予帕妥珠单抗治疗(证据类型:非正式共识;证据质量:不足;推荐强度:弱)。如果 HER-2 阳性 MBC 在二线或二线以上 HER-2 靶向治疗期间或之后出现病情进展,且已经接受过帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗,指南推荐采用三线或三线以上 HER-2 靶向治疗为基础的治疗,可选的药物包括拉帕替尼加卡培他滨以及化疗联合曲妥珠单抗、拉帕替尼加曲妥珠单抗或激素治疗(ER 阳性和/或 PR 阳性的患者),尚无足够证据表明一种方案优于其他方案(证据类型:非正式共识;证据质量:不足;推荐强度:弱)。

此推荐证据也主要来自于 EMILIA 研究。接受三线或三线以上 T-DM1 治疗的患者具有 PFS 获益。目前尚无使用帕妥珠单抗的有力证据,推荐三线治疗给予帕妥珠单抗联合用药基于非正式共识。拉帕替尼加曲妥珠单抗的研究表明,在接受包含曲妥珠单抗方案治疗过程中出现病情进展后继续予以曲妥珠单抗(和拉帕替尼)具有 OS 获益^[13-14]。许多其他的抗 HER-2 靶向治疗联合用药方案可以用于三线和三线以上的治疗,但缺乏足够的数据支持。由于这些数据的局限性,除 T-DM1 以外,专家组没有推荐指定的抗 HER-2 靶向治疗方案用于三线或三线以上治疗。激素受体阳性且既往未接受过内分泌联合抗 HER-2 靶向治疗的患者,可考虑三线治疗采用此方法。

3 抗 HER-2 治疗时机

3.1 抗 HER-2 治疗的持续时间

如果患者正接受 HER-2 靶向治疗联合化疗,基于不良反应和无进展的情况,化疗可持续 4 ~ 6 个月(或更长)或至出现最佳疗效的时间。当化疗终止后,指南建议继续给予抗 HER-2 靶向治疗,在出现疾病进展或不可耐受的不良反应之前

无需改变方案(证据类型:循证证据;证据质量:中等;推荐强度:中等)。

在 ASCO 的系统性回顾中, Inoue 等^[11]的小样本研究显示,与初始单纯使用曲妥珠单抗治疗且在疾病进展时增加化疗相比,同步使用曲妥珠单抗和化疗在 OS、TTP 和 PFS 方面更具优势。ASCO 系统性回顾中,几乎所有的一线治疗研究都持续治疗直到出现不可耐受的不良反应或疾病进展^[17,26]。对于何时停止 HER-2 靶向治疗,尚无足够证据来制定标准。持续时间的推荐是基于大多数相关临床试验中使用的方法,但在 HER-2 阳性 MBC 患者中尚无正式的研究。

3.2 抗 HER-2 治疗的最佳时机

(1)如果患者完成曲妥珠单抗为基础的辅助治疗后≤12 个月出现复发转移,指南推荐继续二线给予抗 HER-2 靶向治疗为基础的治疗(证据类型:循证证据;证据质量:中等;推荐强度:中等)。

EMILIA 研究中,入组标准包括参与者需在晚期治疗期间或辅助治疗后 6 个月内出现疾病进展。如果参与者之前接受过 T-DM1 治疗将被排除在外。PFS 亚组分析显示,既往接受过曲妥珠单抗辅助治疗或一线治疗的两个亚组均可从 T-DM1 治疗中获益^[8]。ASCO 专家组探讨了辅助治疗后 12 个月内出现疾病复发者的指导治疗方案。辅助治疗后 6 个月内出现疾病复发的患者符合 EMILIA 试验入组条件,但不符合 CLEOPATRA 的标准。在 6~12 个月间出现疾病复发的患者既不符合 EMILIA 的标准,也不符合 CLEOPATRA 的标准。由于辅助治疗至复发的间隔时间较短,且患者很可能已接受了包括曲妥珠单抗和紫杉类在内的治疗,专家组意识到数据局限性的同时,也认为标准的二线 T-DM1 治疗是适合的^[6,8]。

(2)如果患者完成了曲妥珠单抗为基础的辅助治疗后>12 个月才出现疾病复发,指南推荐继续给予一线抗 HER-2 靶向治疗为基础的治疗(证据类型:循证证据;证据质量:高;推荐强度:强)。

CLEOPATRA 研究中,如果患者既往接受过曲妥珠单抗治疗,研究要求(新)辅助曲妥珠单抗治疗至复发转移的时间间隔需≥12 个月。在既往接受过曲妥珠单抗治疗的亚组中,接受帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛三药联合治疗者与曲妥珠单抗加多西他赛治疗者的中位 PFS 分别为 16.9 个月和 10.4 个月^[6]。

4 抗 HER-2 治疗与内分泌治疗

4.1 抗 HER-2 治疗与内分泌治疗联合

关于 HER-2 阳性同时 ER 阳性(PR 阳性)的 MBC 的优选方案,指南推荐以下任何一种:(1)HER-2 靶向治疗加化疗(证据类型:循证证据;证据质量:高;推荐强度:强)。(2)内分泌治疗加曲妥珠单抗或拉帕替尼(证据类型:循证证据;证据质量:高;推荐强度:中等)。(3)单纯内分泌治疗(证据类型:循证证据;证据质量:中等;推荐强度:弱)。

没有任何数据表明,HER-2 阳性 MBC 对抗 HER-2 靶向治疗的反应因 ER/PR 状态不同而有差异。ASCO 系统性回顾了 3 项一线治疗的研究,对比了 HER-2 靶向治疗加内分泌治疗与单纯内分泌治疗的疗效。eLEcTRA(来曲唑联合曲妥珠单抗对比来曲唑)是一个小样本、一线治疗 MBC 的研究。此研究没有达到纳入 300 例患者的目标样本量(实际仅 92 例参与者)即提前终止。曲妥珠单抗加来曲唑组与来曲唑组的中位 TTP 分别为 14.1 个月和 3.3 个月,两者间差异无统计学意义^[3]。Schwartzberg 等^[4](拉帕替尼联合来曲唑对比来曲唑)和 Kaufman 等^[5](曲妥珠单抗联合阿那曲唑治疗 ER 阳性、HER-2 阳性的 MBC)的研究均提示联合用药组具有更长的 PFS。这 3 项研究均未显示出 OS 差异具有统计学意义。有关一线治疗的 CLEOPATRA 研究也入组了部分 ER 阳性的 MBC 患者,该研究提示化疗联合抗 HER-2 靶向治疗具有 OS 获益^[6]。目前还没有研究直接对比抗 HER-2 靶向治疗和内分泌治疗的疗效,也没有方法证明单纯内分泌治疗比内分泌联合靶向治疗更能使患者获益,因此,专家组决定列出以上推荐用药方案作为一种选择。

4.2 内分泌治疗的给药时机

如果患者已开始了 HER-2 靶向治疗联合化疗,可于化疗结束时或肿瘤进展时在 HER-2 靶向治疗的基础上增加内分泌治疗(证据类型:非正式共识;证据质量:不足;推荐强度:弱)。

虽然目前尚无证据能指导临床医师何时给予内分泌治疗,但是专家组认为,大多数 HER-2 阳性和 ER 阳性/PR 阳性或阴性的 MBC 患者治疗过程的某个时候应该给予内分泌治疗。考虑到化疗联合靶向治疗方案具有 OS 获益,许多专家组成员支持对大多数患者给予这类方案的治疗。当化疗终止后,临床医师可以推荐患者开始接受内

分泌治疗,通常给予联合抗 HER-2 靶向治疗,或者在后续的病情进展时给予内分泌治疗。

5 结语

该指南尚存在一定的局限性,如缺少新药研究数据,二、三线以及三线以上治疗的数据有限。另外,鉴于 MBC 易对一线抗 HER-2 靶向治疗耐药,有必要开展耐药原因等方面的研究。HER-2 阳性 MBC 在目前研究中表现出的疗效异质性的原因也值得深入探讨。HER-2 阳性 MBC 与年龄、种族/民族及健康差异等方面相关性的高质量证据有待补充。总之,指南在现有循证医学基础上明确了 HER-2 阳性 MBC 治疗的各种优选推荐,及时地为临床医师提供了治疗的重要参考。指南中推荐的帕妥珠单抗、T-DM1 等药物在中国尚未上市,中国医师在临床工作中应与患者保持良好沟通,充分评估患者的基础疾病风险,结合本地区医疗服务水平及经济状况,在指南的框架下为 HER-2 阳性 MBC 患者制定个体化的治疗方案。

【关键词】受体,erbB-2; 乳腺肿瘤; 治疗

【中图法分类号】R737.9 【文献标志码】A

参 考 文 献

- [1] Members of the Breast Cancer Disease Site Group. The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer [EB/OL]. [2014-06-26]. <https://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-15f.pdf>.
- [2] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [3] Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer: results of the eLEcTRA trial [J]. *Breast*, 2012, 21(1): 27-33.
- [4] Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Oncologist*, 2010, 15(2): 122-129.
- [5] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5529-5537.
- [6] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 109-119.
- [7] Blackwell KL, Miles D, Gianni L, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane [EB/OL]. [2014-06-26]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/98675-114>.
- [8] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [9] Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 264-271.
- [10] Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 149-156.
- [11] Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1): 127-136.
- [12] Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919 [EB/OL]. [2014-06-26]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/102986-114>.
- [13] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1124-1130.
- [14] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2585-2592.
- [15] Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial [J]. *Oncologist*, 2010, 15(9): 924-934.
- [16] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab; updated efficacy and biomarker analyses [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3): 533-543.
- [17] von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab

- beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 1999-2006.
- [18] von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer: the TBP study (GBG 26 / BIG 3-05) [EB/OL]. [2014-06-26]. http://www.freecme.net/journalclub/abstract_breastcancer/Abstract_4056.html.
- [19] von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense P, et al. Capecitabine *vs.* capecitabine trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [EB/OL]. [2014-06-26]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025.
- [20] Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(6): 1063-1070.
- [21] Wildiers H, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. T-DMI for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DMI *vs* treatment of physician's choice [C]// The European Cancer Congress, Amsterdam, the Netherlands, September 27-October 1, 2013. Amsterdam: European Cancer Congress, 2013.
- [22] Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC) [EB/OL]. [2014-06-26]. http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26.
- [23] Maxwell C. Quality-of-life considerations with taxane-based therapy in metastatic breast cancer[J]. Clin J Oncol Nurs, 2013, 17 Suppl: 35-40.
- [24] National Cancer Institute. Breast cancer treatment (PDQ): Stage III B, inoperable III C, IV, recurrent, and metastatic breast cancer—Ado-trastuzumab emtansine [EB/OL]. [2014-06-26]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>.
- [25] 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.
- [26] O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2 + metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy [EB/OL]. [2014-06-26]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1015.
- [27] Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(7): 1800-1808.
- [28] Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6251-6266.
- [29] Fagerlin A, Zikmund-Fisher BJ, Ubel PA. Helping patients decide: ten steps to better risk communication [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(19): 1436-1443.
- [30] Butow PN, Dowsett S, Haggerty R, et al. Communicating prognosis to patients with metastatic disease: what do they really want to know? [J]. Support Care Cancer, 2002, 10(2): 161-168.

(收稿日期:2014-09-22)

(本文编辑:罗承丽)

王佳玉,徐兵河. 2014 年《美国临床肿瘤学会临床实践指南:HER-2 阳性晚期乳腺癌系统治疗》解读[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2014,8(5):301-305.