

· 综述 ·

人表皮生长因子受体 2 阳性早期乳腺癌患者 新辅助治疗和辅助治疗的研究进展

贾勇圣 佟仲生

HER-2 具有配体诱导的酪氨酸蛋白激酶活性,与表皮生长因子结合后可启动细胞核内相关基因表达,促进细胞增殖^[1]。1987 年 Slamon 等^[2]对 189 例乳腺癌患者进行研究后发现,其中 30% 存在 HER-2 扩增或过表达,并且,HER-2 是有别于肿瘤大小、淋巴结及激素受体外的乳腺癌重要预后因子,是影响乳腺癌患者复发和生存的独立预后因素。HER-2 阳性乳腺癌患者易早期复发或转移,导致生存率下降^[3],同时,其对某些化疗和内分泌治疗药物也存在耐药性^[4-5]。而以曲妥珠单抗联合化疗为主的辅助治疗显著改善了 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的预后^[6],无论 DFS 还是 OS 都得到明显的提高。另外,抗 HER-2 治疗在新辅助治疗中的作用及地位也日渐显著,笔者就 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗和辅助治疗的研究进展作一综述。

1 HER-2 阳性乳腺癌的辅助方案评价

曲妥珠单抗能特异结合 HER-2 受体细胞外段,干扰 HER-2 与其他 erbB 家族成员形成异源二聚体,从而抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡^[7]。1998 年,美国 FDA 批准治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌药物曲妥珠单抗上市。HER-2 扩增的乳腺癌患者可以从曲妥珠单抗治疗获益,而未扩增的患者疗效不明显。曲妥珠单抗的应用同样为术后辅助治疗带来革命性变化。入选患者总数超过 13 000 例的四

大临床研究(HERA、NCCTG N9831、NSABP B-31 和 BCIRG 006 试验)结果一致表明,HER-2 阳性乳腺癌患者在术后辅助化疗基础上接受 1 年曲妥珠单抗治疗能显著延长 DFS 和 OS,使早期乳腺癌患者复发风险降低 36%~52%,死亡风险降低 33%^[8]。根据这些研究结果,欧盟、美国和中国分别于 2005 年、2006 年与 2008 年批准曲妥珠单抗用于 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的术后辅助治疗。

BCIRG 006 研究纳入 3 222 例淋巴结和 HER-2 均阳性的乳腺癌患者,评估 TCH 方案(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗)的疗效和安全性^[6]。与以往临床研究不同,该化疗方案中避免了蒽环类药物与曲妥珠单抗联用引起的心脏毒性。其主要研究终点是 DFS,次要研究终点包括 OS 及总安全性及心脏安全性。研究分 3 组进行。第 1 组为 AC→T 组,使用多柔比星+环磷酰胺 4 个周期后序贯多西他赛 4 个周期;第 2 组为 AC→TH 组,使用多柔比星+环磷酰胺 4 周期后序贯多西他赛 4 个周期,同时应用曲妥珠单抗 1 年;第 3 组为 TCH 组,使用多西他赛+卡铂 6 个周期,同时联用曲妥珠单抗。中位随访 65 个月,AC→T 组 5 年 DFS 率为 75%,AC→TH 组为 84%,TCH 组为 81%;OS 分别为 87%、92% 和 91%,心力衰竭发生率分别为 0.7%、2% 和 0.4%,AC→TH 组心力衰竭发生率较 TCH 组明显增加($P < 0.001$)^[6],表明曲妥珠单抗心脏不良反应主要发生在与蒽环类合用时,非蒽环方案 TCH 显示了更好的心脏安全性。

NSABP B-31 临床研究为美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组发起的 3 期临床试验,入组 2 085 例淋巴结阳性、HER-2 阳性的乳腺癌患者,其目的在于评估 AC 方案化疗后加用紫杉醇每周 3 周给药或紫杉醇联合曲妥珠单抗每周给

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.06.008

基金项目:教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20131202120003);天津市抗癌重大专项攻关计划资助项目(12ZCDZSY16200);天津市应用基础与前沿技术研究计划资助项目(14JQNJC11100)

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科 国家肿瘤临床医学研究中心 乳腺癌防治教育部重点实验室

通信作者:佟仲生, Email: tongzhongsheng@tjmuch.com

药的疗效和安全性^[9]。NCCTG N9831 临床研究由美国中北部癌症治疗组发起,基本相同于NSABP B-31 临床研究,不同的是紫杉醇不是每3周给药而是每周给药^[10]。2014年11月,Perez等^[10]报道了NSABP B-31和NCCTG N9831随访10年的结果:曲妥珠单克隆抗体联合化疗与单独化疗相比,OS可以相对提高37%,10年OS由75.2%提高到84%,DFS也相对提高40%,10年DFS由62.2%提高到73.7%。以上结果奠定了术后辅助化疗加用1年曲妥珠单克隆抗体靶向治疗作为HER-2阳性乳腺癌患者标准治疗方案的基础。

2 强化方案探索

HER-2靶向辅助治疗究竟应持续多长时间是乳腺癌研究关注的重要问题。延长术后靶向辅助治疗时间,是否能显著改善HER-2阳性乳腺癌患者的OS和DFS,并降低乳腺癌病死率呢?下面的临床试验在这方面作出了有益的尝试。

2.1 2年辅助曲妥珠单克隆抗体:HERA试验

HERA试验是国际乳腺研究组织开展的一项大型国际性3期研究,入组5000多例患者,旨在评估曲妥珠单克隆抗体辅助治疗HER-2阳性早期乳腺癌女性患者的益处^[11]。该研究的主要终点是DFS,次要终点为OS和心脏安全性。2013年HERA试验的最终结果表明:接受为期1年的曲妥珠单克隆抗体治疗,与2年组相比,在DFS方面没有差异,达到研究次要终点。然而2年组的3~4级不良事件发生率高于1年组(20.4%比16.3%),出现左室射血分数下降人数也高于1年组(7.2%比4.1%)。中位随访8年的结果显示,与观察组相比,接受为期1年曲妥珠单克隆抗体治疗的患者,其DFS和OS均获得明显改善。因此,HERA试验证实为期1年曲妥珠单克隆抗体治疗,仍然是早期HER-2阳性乳腺癌的标准治疗^[11]。

2.2 贝伐珠单抗联合曲妥珠单克隆抗体:BETH试验

BETH试验是一项大样本、随机对照、3期临床试验,目的是评估术后化疗方案中增加贝伐珠单抗和曲妥珠单克隆抗体是否可以改善HER-2阳性、已发生淋巴结转移或极易复发的乳腺癌患者的预后。BETH试验总共纳入3509例

患者,并将患者随机分为2组^[12]。第1组患者接受TCH或TCH+贝伐珠单抗治疗,第2组患者接受蒽环类(表柔比星)+曲妥珠单克隆抗体+贝伐珠单抗或蒽环类(表柔比星)+曲妥珠单克隆抗体治疗。经过中位时间38个月的随访,第1组(TCH)中两个治疗组的DFS率均为92%,研究者指出这是HER-2阳性乳腺癌辅助治疗中见到的最好研究结果。在第2组中,蒽环类+曲妥珠单克隆抗体治疗方案DFS率为89%。这些结果的重要性在于TCH方案与蒽环类+曲妥珠单克隆抗体方案的疗效相同,但安全性更高。HER-2阳性乳腺癌辅助化疗方案中增加贝伐珠单抗的疗效并不理想,并不能改善患者的预后。这可能是因为经过中位38个月的随访,TCH组患者DFS率已达92%,将很难研究出比这一方案缓解率更高的方案^[13]。

2.3 双重抗HER-2:ALTT0研究

拉帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,抑制HER-1和HER-2中的酪氨酸激酶组件。拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体可以分别抑制HER-2细胞内外的信号通路,因此机制不重叠的抗HER-2靶向药物联合使用,理论上可以提高抗肿瘤活性。拉帕替尼和/或曲妥珠单克隆抗体最优化治疗试验(ALTT0)是一项随机、3期试验,比较了3种包含拉帕替尼的方案和曲妥珠单克隆抗体单药治疗的疗效,每种方案都作为HER-2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗,应用1年^[14]。中位随访时间4.5年,3个治疗组患者4年DFS率相似,其中曲妥珠单克隆抗体组为86%,拉帕替尼+曲妥珠单克隆抗体同时治疗组为88%,序贯治疗组为87%。与曲妥珠单克隆抗体单药治疗相比,联合治疗组某些不良反应发生率更高,例如腹泻、皮疹和肝功能损害。该试验的另一个主要发现是,严重的心脏相关不良反应发生率极低。ALTT0试验中,虽然95%患者应用蒽环类药物化疗,但充血性心力衰竭发生率低于1%。与曲妥珠单克隆抗体单药治疗相比,拉帕替尼、曲妥珠单克隆抗体序贯治疗或同时治疗对HER-2阳性早期乳腺癌患者没有明显优势。治疗组患者4年DFS率相似。

2.4 双重抗HER-2:ExteNET试验

neratinib是一种口服、不可逆、泛erbB受体酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制erbB1和erbB2,作

用机制类似拉帕替尼。ExteNET 研究是一项双盲、安慰剂对照 3 期临床试验,在 2 812 例已接受手术和曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的早期 HER-2 阳性乳腺癌患者中开展^[15]。患者在完成曲妥珠单克隆抗体辅助治疗后,被随机分配接受为期 1 年的 neratinib 或安慰剂辅助治疗。患者被分组之后开始接受为期 2 年的随访,研究主要终点为 DFS。结果表明,与安慰剂组相比,neratinib 组患者的 DFS 提高了 33% ($P=0.0046$)^[16]。

2.5 双重抗 HER-2: APHINITY 试验

ALTTO 试验组中,拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体没有取得阳性结果,那帕妥珠单克隆抗体是否优于拉帕替尼呢?为回答这一问题,学者们进行了 APHINITY 试验。APHINITY 试验为帕妥珠单克隆抗体联合化疗及曲妥珠单克隆抗体辅助治疗 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的临床研究^[17],对照组是传统化疗加曲妥珠单克隆抗体,治疗组是化疗加曲妥珠单克隆抗体再加帕妥珠单克隆抗体,目的是观察辅助治疗阶段加用帕妥珠单克隆抗体是否可以进一步提高疗效。APHINITY 试验结果要在 2016 年才能获得。早期乳腺癌患者的治愈率能够被提高多少,仍需拭目以待。

2.6 双重抗 HER-2: KATHERINE 试验

EMILIA 3 期临床试验表明,T-DM1 (trastuzumab emtansine) 可明显提高 HER-2 阳性转移性乳腺癌女性患者的生存率^[18]。目前正在进行的 KATHERINE 试验则对比 T-DM1 与曲妥珠单克隆抗体在新辅助治疗后对 HER-2 阳性乳腺癌患者的辅助治疗效果,主要观察终点为无侵袭性疾病生存期 (invasive disease-free survival, IDFS)^[19]。

3 降级方案(缩短抗 HER-2 治疗时间)研究

从 2005 年开始,12 个月的辅助曲妥珠单克隆抗体治疗已经成为 HER-2 阳性早期乳腺癌的标准治疗方案。然而,曲妥珠单克隆抗体治疗的最佳持续时间还正在争论中。

芬兰的辅助化疗研究 FinHER 试验对 1 010 例腋窝淋巴结阳性或高危的淋巴结阴性乳腺癌患者随机给予 3 个周期多西他赛或长春瑞滨单药治疗,序贯 3 个周期 FEC 方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)化疗,其中 HER-2 阳性患者 ($n=232$) 在单药化疗的同时给予或不给予 9 周曲妥珠单克隆抗体治疗,中位随访 62 个月,结果显示:短

期应用(9 周)曲妥珠单克隆抗体的患者,其复发风险也明显降低^[20]。因此,对于经济条件受限的 HER-2 阳性乳腺癌患者,短期应用曲妥珠单克隆抗体也是一种好的选择^[21]。

在 PHARE 试验中,研究人员对比了曲妥珠单克隆抗体治疗 6 个月与 12 个月对早期乳腺癌的疗效^[22]。经过 3.5 年随访,研究数据未能证实 6 个月用药组患者的 DFS 与标准 12 个月用药组相似。亚组分析发现,在 ER 阴性乳腺癌中,1 年曲妥珠单克隆抗体治疗组的 DFS 显著优于 6 个月组 ($P=0.037$)。因此,与 6 个月用药组相比,虽然接受 12 个月辅助曲妥珠单克隆抗体治疗组患者会有较高的心脏事件发生风险(12 个月组 5.7% 比 6 个月组 1.9%, $P<0.0001$),但研究人员还是建议将 12 个月辅助曲妥珠单克隆抗体治疗作为 HER-2 阳性早期乳腺癌的标准治疗方案^[22]。然而, Kramar 等^[23]于 2014 年分析了 PHARE 试验随访 42.5 个月时,曲妥珠单克隆抗体用药时间对患者亚组预后的影响,结果显示,在极低危复发风险组中,曲妥珠单克隆抗体标准治疗持续时间的潜在受益较小。

既往关于化疗联合抗 HER-2 药物治疗腋窝淋巴结阴性患者的研究,纳入了少数肿瘤直径 < 2 cm 的患者,但几乎没有涉及肿瘤直径 ≤ 1 cm 的患者,对这一患者人群的治疗仍存在争议。APT 试验结果为上述患者预防复发提供了指南^[24]。该研究纳入 406 例 HER-2 阳性、腋窝淋巴结阴性且肿瘤直径 ≤ 3 cm 的女性患者,患者接受每周 1 次紫杉醇 (80 mg/m²) 加曲妥珠单克隆抗体 (2 mg/kg) 治疗,共治疗 12 周,之后序贯每 3 周曲妥珠单克隆抗体 (6 mg/kg) 治疗至 1 年。经过 4 年中位随访,患者 3 年 DFS 为 98.7%。对于大多数 I 期 HER-2 阳性乳腺癌患者,曲妥珠单克隆抗体联合紫杉醇,由于其毒性低,具有很好的应用前景^[24]。

4 新辅助治疗研究的启示

在大量开展的新辅助治疗研究中,曲妥珠单克隆抗体同样体现出对 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗优势。

NOAH 试验是一项 3 期随机对照临床研究,于 2002 年 6 月至 2005 年 12 月期间入组 235 例 HER-2 阳性局部晚期乳腺癌患者或炎性乳腺癌患

者,其中118例接受单纯新辅助化疗,117例接受化疗联合曲妥珠单克隆抗体治疗,另有99例HER-2阴性乳腺癌患者入组接受新辅助化疗^[25]。中位随访5.4年,HER-2阳性乳腺癌患者接受化疗联合曲妥珠单克隆抗体治疗后无事件生存期明显延长,联合曲妥珠单克隆抗体组和单纯化疗组患者5年无事件生存率分别为58%和43% ($HR=0.64, 95\% CI:0.44 \sim 0.93, P=0.016$)。接受曲妥珠单克隆抗体治疗的患者其无事件生存与pCR显著相关。68例获得pCR的患者中,45例来自联合曲妥珠单克隆抗体组,23例来自单纯化疗组。接受曲妥珠单克隆抗体治疗与接受单纯化疗者无事件生存的差异有统计学意义 ($HR=0.29, 95\% CI:0.11 \sim 0.78$)。该研究结果提示,含曲妥珠单克隆抗体新辅助治疗及术后曲妥珠单克隆抗体辅助治疗,可为HER-2阳性局部晚期乳腺癌患者或炎性乳腺癌患者带来明确的无事件生存获益,pCR与患者预后具有显著相关性^[25]。

NeoALTTO 3期随机临床试验探讨了获得pCR的HER-2阳性乳腺癌患者的无事件生存率和OS率是否比未获得pCR者有进一步提高^[26]。中位随访3.84年,拉帕替尼组、曲妥珠单克隆抗体组、拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体组(联合治疗组)患者3年OS率分别为93%、90%和95%。拉帕替尼组和曲妥珠单克隆抗体组之间OS的差异无统计学意义 ($HR=0.86, 95\% CI:0.45 \sim 1.63, P=0.65$),联合治疗组与曲妥珠单克隆抗体组间OS差异也无统计学意义 ($HR=0.62, 95\% CI:0.30 \sim 1.25, P=0.19$)。界标性分析(landmark analysis)显示,与未达到pCR的患者相比,pCR患者3年无事件生存期明显改善 ($HR=0.38, 95\% CI:0.22 \sim 0.63, P=0.0003$),3年OS也明显改善 ($HR=0.35, 95\% CI:0.15 \sim 0.70, P=0.005$)。研究结果表明,与单独用药相比,拉帕替尼和曲妥珠单克隆抗体联用可显著改善患者的pCR率^[26]。

NeoSphere试验评估了4个周期曲妥珠单克隆抗体+多西他赛、帕妥珠单克隆抗体+曲妥珠单克隆抗体+多西他赛、帕妥珠单抗+曲妥珠单克隆抗体或帕妥珠单克隆抗体+多西他赛治疗后再行手术和辅助化疗加曲妥珠单克隆抗体治疗对417例晚期炎性乳腺癌或早期的HER-2阳性乳腺癌患者的疗效^[27]。将帕妥珠单克隆抗体加入到曲妥珠单克隆抗体联合多西他赛的治疗中,

使乳腺癌患者的pCR率提高了16.8%,并使乳腺癌原发灶和腋窝转移淋巴结的总pCR率增加了17.8%。这一结果不但具有统计学意义,而且具有临床意义。并且,乳腺癌原发灶pCR率高的患者,其3年生存率也相应提高。结果表明,尽管帕妥珠单克隆抗体+曲妥珠单克隆抗体+多西他赛组与曲妥珠单克隆抗体+多西他赛组的辅助治疗方案相似,但是,将帕妥珠单克隆抗体加入曲妥珠单克隆抗体联合多西他赛的方案后,可使患者持续获益。对于HER-2阳性乳腺癌患者,多种新辅助化疗方案联合曲妥珠单克隆抗体治疗可最大化影响疾病进程,双靶向药物联合新辅助治疗的疗效更具优势。曲妥珠单克隆抗体+帕妥珠单克隆抗体新辅助治疗的适应证仅在美国获批,因此,2015年St. Gallen早期乳腺癌治疗国际专家共识首推治疗方案为蒽环类序贯紫杉类+抗HER-2治疗(专家同意率为56.4%),次选方案为紫杉类+曲妥珠单克隆抗体+帕妥珠单克隆抗体(专家同意率为23.1%)^[28]。蒽环类序贯紫杉类+抗HER-2治疗是合理的,56.4%专家选择该方案,但共识中尚未明确指出采用哪种抗HER-2药物。

5 抗HER-2治疗的心脏安全性评价

化疗药物与靶向治疗药物曲妥珠单克隆抗体联用,可使心脏毒性增加。在乳腺癌辅助治疗的临床试验中,Ⅲ/Ⅳ级(心功能减退)心脏相关性死亡事件的发生率为0(FinHer试验)至4.1%(NSABP B-31试验)^[29-31]。对NSABP B-31、N9831和HERA 3项试验中出现的心脏毒性事件进行统计学分析后发现,年龄、高血压病以及基线左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)是心血管事件的危险因素,而曲妥珠单克隆抗体的心脏毒性是有限的,并且是可恢复的^[32]。在临床实践中,建议在包括既往史、体格检查、心电图、超声心动图LVEF基线评估后,再开始应用曲妥珠单克隆抗体,使用期间应该每3个月监测1次心功能。一项回顾性研究对2004—2011年间接受过辅助及新辅助治疗的HER-2阳性乳腺癌患者进行了分析,结果显示:AC→TH、TCaH(Ca:卡铂)、TCyH(Cy:环磷酰胺)3种治疗方案心力衰竭发生率的差异并无统计学意义,提示TCyH作为一种耐受性相对较好的治疗方案可用于HER-2阳性乳腺癌患者的新辅助治疗^[33]。在PHARE试验

中,研究人员对乳腺癌患者用药安全性(心脏方面)进行了随访,在曲妥珠单抗治疗期间及治疗后前2年每3个月随访1次,此后每6个月随访1次^[34]。研究的首要终点为患者发生心力衰竭,次要终点包括心脏事件、心功能障碍、LVEF下降及心功能恢复正常。结果显示:标准12个月用药组心力衰竭发生率为0.65%,6个月用药组为0.53%,两组间差异无统计学意义;标准12个月用药组心功能障碍发生率为5.9%,6个月用药组为3.4% ($P=0.001$);在发生心力衰竭的20例患者中,12个月用药组有1位患者及6个月用药组有3位患者,其心功能在心脏事件发生的2年内没有恢复正常,患者心功能的中位恢复时间为4.3个月;92.4%经历心功能障碍的患者,其心功能最终恢复了正常,中位恢复时间为6.1个月^[34]。PHARE研究确认了曲妥珠单抗治疗心脏事件的发生率较低,并且,在停药后,这些事件大部分都可以逆转。

6 HER-2 以外的生物标志物指导方案

目前仍缺乏抗HER-2治疗的有效标志物,以便于改善治疗,鉴别抗HER-2耐药、不需要强化方案和无需化疗的HER-2阳性乳腺癌患者。HER-2阳性乳腺癌的生物学特点和疾病驱动因素是转化医学研究的重点。2014年,一项研究采用双抗或单抗HER-2药物联合新辅助化疗治疗HER-2阳性乳腺癌患者,并分析了患者PIK3CA基因型与pCR率之间的关联性,结果显示,PIK3CA基因突变的HER-2阳性乳腺癌不易达到pCR^[35]。同样,NSABP B-31临床试验也探讨了分子亚型、PIK3CA基因突变对预测曲妥珠单抗辅助治疗乳腺癌患者获益程度的影响。结果显示,1578例病理标本中有741例(47.0%)为HER-2高表达亚型,其中166例(24.7%)为PIK3CA基因突变者。与有关晚期和局部晚期乳腺癌的临床试验结果不同,NSABP B-31临床试验表明:PIK3CA和PAM50基因并不是曲妥珠单抗辅助治疗有效的标志物;在晚期和局部晚期乳腺癌治疗方案中得到的结果可能并不适合于辅助治疗^[36]。另外,Loi等^[37]对FinHER试验中的乳腺癌病理标本进行分析后发现:肿瘤浸润性淋巴细胞比例与曲妥珠单抗治疗获益存在正相关性,浸润性淋巴细胞的比例可能是预测曲

妥珠单抗治疗原发性乳腺癌敏感性的一个较好的生物标志物。

总之,有2项试验对曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者的最佳时间进行了研究。HERA研究表明,与使用1年的曲妥珠单抗治疗相比,2年曲妥珠单抗并未使患者得到更多的获益^[11],而PHARE试验未能证实6个月曲妥珠单抗不劣效于1年曲妥珠单抗治疗^[22]。因此,对HER-2阳性乳腺癌患者而言,曲妥珠单抗的标准治疗时间仍然是1年。在有关HER-2靶向强化治疗的探索性研究中,ExteNET试验^[15]采用neratinib序贯曲妥珠单抗辅助治疗HER-2阳性乳腺癌患者,使其DFS得到明显改善,但其他抗HER-2靶向药物如拉帕替尼、帕妥珠单抗等在术后辅助治疗中尚未取得有效的结果。对于HER-2阳性、肿瘤直径大于5 mm的患者,应给予曲妥珠单抗治疗。I、II期乳腺癌患者辅助抗HER-2治疗的策略^[12]没有变化,最佳方案是蒽环类序贯紫杉醇联合曲妥珠单抗。对于T_{1b}期的肿瘤,使用紫杉醇+曲妥珠单抗是合理的,且被制定St. Gallen早期乳腺癌初始治疗国际专家共识者所接受^[28]。虽然曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合化疗已经进入NCCN指南的乳腺癌新辅助治疗方案,但是目前尚无指南推荐辅助治疗采用双重抗HER-2方案,有关曲妥珠单抗+帕妥珠单抗方案的研究——APHINITY试验正在进行中。

【关键词】 受体, erbB-2; 乳腺肿瘤; 肿瘤辅助治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1198(2-3): 165-184.
- [2] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, 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.
- [3] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer [J]. *Science*, 1989, 244 (4905): 707-712.
- [4] Osborne CK, Shou J, Massarweh S, et al. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause

- for endocrine therapy resistance in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11 (2 Pt 2): 865s-870s.
- [5] Knuefermann C, Lu Y, Liu B, et al. HER2/PI-3K/Akt activation leads to a multidrug resistance in human breast adenocarcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2003,22 (21): 3205-3212.
- [6] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. A adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011,365 (14): 1273-1283.
- [7] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice [J]. *N Engl J Med*, 2007,357 (1): 39-51.
- [8] Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, et al. Adjuvant trastuzumab; a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer[J]. *Oncologist*, 2006,11 Suppl 1: 4-12.
- [9] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31 [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23 (31): 7811-7819.
- [10] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 [J]. *J Clin Oncol*, 2014,32 (33): 3744-3752.
- [11] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013,382 (9897): 1021-1028.
- [12] Zardavas D, Fouad TM, Piccart M. Optimal adjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer in 2015 [J]. *Breast*, 2015,24 Suppl 2: S143-148.
- [13] Slamon D, Swain S, Buyse M, et al. BETH: a randomized phase III study evaluating adjuvant bevacizumab added to Trastuzumab/Chemotherapy for treatment of HER2 + early breast cancer [EB/OL]. [2014-12-05]. [http://refhub.elsevier.com/S0960-9776\(15\)00172-1/sref22](http://refhub.elsevier.com/S0960-9776(15)00172-1/sref22).
- [14] Piccart - Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC) [EB/OL]. [2014-12-05]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/128258-144>.
- [15] U. S. National Institutes of Health. Study evaluating the effects of neratinib after adjuvant trastuzumab in women with early stage breast cancer (ExteNET) [EB/OL]. [2014-12-05]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00878709>.
- [16] Feldinger K, Kong A. Profile of neratinib and its potential in the treatment of breast cancer[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2015,7: 147-162.
- [17] Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, et al. Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer; a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline [J]. *Curr Oncol*, 2015, 22 (Suppl 1): S114-122.
- [18] Welslau M, Dieras 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.
- [19] Hoffman-La R. A study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy (KATHERINE) [EB/OL]. [2014-12-05]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772472>.
- [20] Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (34): 5685-5692.
- [21] Purmonen TT, Pankalainen E, Turunen 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 FinHer Trial [J]. *Acta Oncol*, 2011,50 (3): 344-352.
- [22] 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.
- [23] Kramar A, Bachelot T, Madrange N, et al. Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial [J]. *Ann Oncol*, 2014,25 (8): 1563-1570.
- [24] Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015,372 (2): 134-141.
- [25] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet Oncol*, 2014,15 (6): 640-647.
- [26] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012,379 (9816): 633-640.
- [27] 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): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012,13 (1): 25-32.

- [28] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
- [29] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 809-820.
- [30] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1659-1672.
- [31] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1673-1684.
- [32] Costa RB, Kurra G, Greenberg L, et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11): 2153-2160.
- [33] Jitawatanarat P, O'Connor TL, Kossoff EB, et al. Safety and tolerability of docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab compared to standard trastuzumab-based chemotherapy regimens for early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17(4): 356-362.
- [34] Pivot X, Suter T, Nabholz 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.
- [35] Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29): 3212-3220.
- [36] Pogue-Geile KL, Song N, Jeong JH, et al. Intrinsic subtypes, PIK3CA mutation, and the degree of benefit from adjuvant trastuzumab in the NSABP B-31 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(12): 1340-1347.
- [37] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1544-1550.

(收稿日期:2014-12-15)

(本文编辑:罗承丽)

贾勇圣, 佟仲生. 人表皮生长因子受体2阳性早期乳腺癌患者新辅助治疗和辅助治疗的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2015, 9(6): 387-393.

中华医学会