

乳腺癌常用靶向治疗药物的心血管不良反应

徐颖 孙强 沈松杰 王雪霏 赵佳琳

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。乳腺癌的靶向治疗越来越受到临床医师的重视,针对不同靶点的靶向治疗通常能使相应的患者从中受益。但是,由于肿瘤细胞靶向治疗药物作用的某些靶点与心血管系统的部分细胞表达的抗原相同,靶向治疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,亦对患者的心血管系统造成损伤,因此,靶向治疗药物的心血管不良反应值得临床医师重视。笔者综述了乳腺癌常用靶向治疗药物心血管不良反应的研究,包括心血管不良反应发生的风险及相关事件等,并强调在相关药物的治疗选择方面,需要考虑发生心血管不良反应的可能性及应对措施,进行靶向治疗时需要对风险和收益进行评估,从而选择最适合的方法,以便更好地监测和预防心血管不良事件,更好地应用靶向药物治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤; 分子靶向治疗; 心脏; 心血管不良反应

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,占女性年新增癌症患者的20%,每年新增乳腺癌患者达168万例^[1]。自19世纪, Halsted 提出根治性乳腺切除后的近100年来,外科手术一直是治疗早期乳腺癌的主要手段,但最终的治疗失败往往是由于远处转移引起。10多年前, Fisher 等^[2]提出即使是早期的乳腺癌也是一种全身性疾病观点后,化疗、内分泌治疗等全身治疗在乳腺癌治疗中显示出越来越重要的地位。近年来,针对关键基因、细胞受体和调控分子为靶点的靶向治疗的应用越来越广泛。乳腺癌的靶向治疗也越来越受到重视,针对不同靶点的靶向治疗通常能使相应的患者从中受益。抗 HER-2 药物、抗血管生成药物、抗 EGFR 通路药物、mTOR 抑制剂、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂及胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 抑制剂等的应用与研究为乳腺癌的治疗带来新的生机。靶向治疗的最大优势即利用肿瘤细胞表达、正常细胞很少或不表达的特定基因或基因产物,形成相对或绝对靶点,最大限度杀灭肿瘤细胞并减轻不良反应。但是,肿瘤细胞靶向治疗药物作用的某些靶点与心血管系统部分细胞表达的抗原相同,因此,靶向治疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,亦对患者心血管系统造成损害。HER-2 是细胞表皮生长因子酪氨酸激酶受体家族的一员,其表达状况直接影响上皮细胞的增殖、分化和存活。并且,HER 家族成员及其配体在胎儿心脏发育中起着重要作用。在 20%~25% 乳腺癌患者中可见该基因扩增^[3]。HER-2 过表达的乳腺癌恶性程度高,易对化疗产生耐药性,对内分泌治疗、放射治疗不敏感,病程进展较快。而针对 HER-2 阳性乳腺癌患者的分子靶向治疗的靶点除表达于肿

瘤细胞外,还作为神经调节蛋白受体表达于心肌细胞。神经调节蛋白是心肌应激时肌纤维的保护因素,使用曲妥珠单抗克隆抗体抑制肿瘤细胞 HER-2 信号的同时,干扰了心肌细胞神经调节蛋白对心肌的保护作用。抗 HER-2 治疗药物曲妥珠单抗克隆抗体和多重靶向治疗作用的拉帕替尼可能引起左心室功能障碍甚至充血性心力衰竭。此外,抗血管生成药物贝伐珠单抗克隆抗体已被证明会增高血压,导致心血管功能障碍及血栓形成。笔者对常用的抗 HER-2、抗 EGFR 以及抗血管生成药物治疗所引起的心血管不良事件作一综述。

一、抗 HER-2 治疗药物的心血管不良反应

HER-2 是 EGFR 家族成员之一,其他家族成员还包括 HER-1、HER-3 和 HER-4。曲妥珠单抗克隆抗体是第一个用于抗 HER-2 治疗的靶向治疗药物^[4],此外,还有帕妥珠单抗克隆抗体、曲妥珠单抗克隆抗体-DM1 (trastuzumab-DM1, T-DM1) 等。

1. 曲妥珠单抗克隆抗体

曲妥珠单抗克隆抗体是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,在 HER-2 过表达的乳腺癌患者的解救治疗、新辅助治疗和辅助治疗中都发挥重要作用。2005 年发表的 M77001 试验结果显示,曲妥珠单抗克隆抗体联合多西他赛与单用多西他赛相比有明显的生存获益,该结果为 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者提供了新的一线治疗选择^[5]。之后,它的适应症扩展到了早期乳腺癌的治疗^[6]。Slamon 等^[7]对 3 222 例 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者进行了研究,发现加用曲妥珠单抗克隆抗体组患者 DFS 及 OS 均高于未加用组。有研究表明,化疗同时应用曲妥珠单抗克隆抗体可使乳腺癌复发率降低 50%,病死率降低 30%^[6]。但是,当曲妥珠单抗克隆抗体联合化疗时,严重的心血管不良反应不容忽视。Lee 等^[8]和 Zhao 等^[9]发现 HER-2、HER-3、HER-4 或配体神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, NRG-1) 的缺失会导致胚胎死亡。HER-3 在成人心肌细胞中不再表达,但 HER-2、HER-4 和配体 NRG-1 继续表达于成人心肌细胞中,且是心肌电生理过程中的重要成分。NRG-1 诱导抗凋亡通路,促进心肌生长及血管生成,降

低心肌细胞对肾上腺素的敏感性,是心肌保护的重要递质。HER-2通路在心脏中通过PI3K/AKT信号通路等调节心肌细胞的新陈代谢。与癌细胞相反,HER-2并不在细胞心肌中过表达,而是通过异质二聚体激活。

相比蒽环类化疗药物造成的不可逆性心肌损害,曲妥珠单抗克隆抗体造成的心脏不良反应是可逆的。蒽环类化疗药物引起的I型化疗相关心脏功能障碍出现在药物治疗后,表现为活性氧及铁依赖性化学反应所致的心肌细胞坏死或心肌结构改变^[10]。这种心脏不良反应通过左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的下降即可以诊断。而曲妥珠单抗克隆抗体造成的II型化疗相关心脏功能障碍与上述I型功能障碍相比,最显著的区别是其所造成的心脏功能损害是可逆的。HERA研究显示,患者接受曲妥珠单抗克隆抗体治疗后,在2年治疗组及1年治疗组中分别有9.4%和5.2%的患者出现心脏不良事件,但前者中87.2%患者在中位时间7.2个月即可恢复,后者中79.5%患者在中位时间6.6个月即可恢复^[8]。NSABP B-31研究显示,在7年的随访中,试验组4%患者出现心脏不良事件,而在对照组此数据为1.3%^[11]。大部分患者在结束曲妥珠单抗克隆抗体治疗后可恢复到正常水平。心肌损害诊断的金标准为心内膜活组织检查(简称活检)。Romond等^[11]仅对部分使用曲妥珠单抗克隆抗体的患者进行了心内膜活检,但未发现明显的异常改变。

有研究显示,曲妥珠单抗克隆抗体用于辅助治疗时,严重心力衰竭的发生率为1%~4%^[6]。在HERA研究中,所有严重心力衰竭事件均发生在曲妥珠单抗克隆抗体治疗过程中,而在治疗结束后恢复^[12]。有心脏风险的患者并未包括在这项研究中,而这些患者恰恰是最易发生心脏不良事件的患者群。另有大规模临床研究表明,老年人接受曲妥珠单抗克隆抗体治疗所引起的心力衰竭风险高于总人群,因此,在对老年人进行曲妥珠单抗克隆抗体治疗时,必须考虑心脏不良反应的问题^[13-14]。

2. 帕妥珠单抗克隆抗体

帕妥珠单抗克隆抗体是另一种重组的单克隆抗体,与HER-2胞外结构域II区结合,抑制二聚体的形成,进而抑制受体介导的信号转导通路。曲妥珠单抗克隆抗体与HER-2的胞外IV区结合,二聚体的形成不涉及IV区,因此,曲妥珠单抗克隆抗体只对HER-2过表达的乳腺癌患者有效,而帕妥珠单抗克隆抗体对HER-2低表达的患者同样有效。并且,帕妥珠单抗克隆抗体干扰NRG-1介导的心脏保护通路,从而增加了心脏不良反应的风险。在转移性乳腺癌的治疗方面,Portera等^[15]发现,78例应用帕妥珠单抗克隆抗体的患者中,7.8%患者出现LVEF降低。Baselga等^[16]对使用过蒽环类药物及曲妥珠单抗克隆抗体治疗的患者联合应用曲妥珠单抗克隆抗体及帕妥珠单抗克隆抗体治疗,54%患者出现LVEF降低。在乳腺癌新辅助治疗研究中,NeoSphere试验将HER-2阳性乳腺癌患者分为4组,分别接受曲妥珠单抗克隆抗体+多西紫杉醇(TH)、曲妥珠单抗克隆抗体+多西紫杉醇+帕妥珠单

克隆抗体(THP)、曲妥珠单抗克隆抗体+帕妥珠单抗克隆抗体(HP)和多西紫杉醇+帕妥珠单抗克隆抗体(TP),仅有HP组出现1例心力衰竭,TH组及TP组均有1例患者出现无症状的LVEF降低,THP组3例患者出现无症状的LVEF降低^[17]。

3. T-DM1

T-DM1是一种融合了HER-2抗体和抗微管药物的新型靶向药物。T-DM1抗体可将细胞毒药物特异性送至HER-2阳性的肿瘤细胞内。Burris等^[18]进行的2期临床试验,包括了112例曾接受过曲妥珠单抗克隆抗体或拉帕替尼治疗的转移性乳腺癌患者,应用T-DM1治疗并未出现严重的心脏不良反应。Krop等^[19]对蒽环类药物+环磷酰胺或氟尿嘧啶新辅助化疗或辅助化疗的153例HER-2阳性乳腺癌患者应用T-DM1,随访24.6个月,仅有2.7%出现无症状的LVEF降低。

二、抗EGFR药物的心脏不良反应

吉非替尼是一种EGFR酪氨酸激酶抑制剂。厄洛替尼与吉非替尼同为EGFR酪氨酸激酶抑制剂。4项吉非替尼联合内分泌治疗的临床试验均未报道吉非替尼相关的严重心脏不良事件^[20-23]。研究者在68例转移性乳腺癌患者中应用厄洛替尼也未发现心脏不良事件增加^[24]。

三、抗血管生成药物的心脏不良反应

抗血管生成药物是另一种乳腺癌靶向治疗药物。这类药物的主要作用机制是封闭VEGF通路。贝伐珠单抗克隆抗体为VEGF-A的单克隆抗体。ECOG-E2100研究显示,该药可提高患者的DFS率^[25]。在转移性乳腺癌治疗方面,一项纳入5项临床研究共3784例转移性乳腺癌患者的Meta分析显示,严重心力衰竭的发生率在使用贝伐珠单抗克隆抗体组为1.6%,而在未使用组为0.4%,差异有统计学意义^[26]。在另一项Meta分析中,贝伐珠单抗克隆抗体治疗转移性乳腺癌患者时,高血压发生率增加5倍,心室功能障碍发生率增加3倍^[27]。并且,一项有关贝伐珠单抗克隆抗体联合曲妥珠单抗克隆抗体及多西他赛治疗转移性乳腺癌的研究发现,26例转移性的HER-2阳性乳腺癌患者中,12%患者出现LVEF降低,27%出现1~2级高血压,1例患者出现房颤^[28]。

在乳腺癌辅助治疗研究方面,ECOG-2014试验纳入104例患者接受同步的AC方案(多柔比星+环磷酰胺)化疗及贝伐珠单抗克隆抗体治疗,122例患者接受序贯A-C方案及贝伐珠单抗克隆抗体治疗,结果显示,序贯A-C方案及贝伐珠单抗克隆抗体治疗组发生3级高血压及血栓形成者分别占11%和2%^[29]。而ECOG-5103试验显示,在最初入组的200例患者中,6例患者在接受贝伐珠单抗克隆抗体治疗后发生心力衰竭,但无心源性死亡病例^[30]。由于罗氏制药有限公司未能提供贝伐珠单抗克隆抗体安全性评估数据,且患者预后未能明显改善,2011年9月美国FDA撤消了其用于乳腺癌治疗的许可^[31]。

其他抗血管生成药物还有舒尼替尼。其是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可以靶向作用于血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、

VEGF受体和nt3蛋白等,从而发挥抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡和抗肿瘤血管生成的作用。一项包括6935例患者的Meta分析表明,在多项临床研究中,接受舒尼替尼治疗的患者出现严重心力衰竭的风险明显高于对照组^[32]。索拉菲尼是一种针对VEGF受体、PDGFR、c-Kit等多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,在乳腺癌患者的2期临床试验中,未出现严重心功能损害的病例^[33]。

四、多重靶向治疗药物

拉帕替尼和来那替尼同时具有抗HER-2和抗EGFR/HER-1的靶向作用。

1. 拉帕替尼

拉帕替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,可同时抑制HER-1和HER-2。它通过降低HER-1和HER-2同型二聚体或异二聚体的酪氨酸激酶磷酸化,阻断EGFR信号传导,继而抑制HER-1和HER-2过表达的乳腺癌细胞生长,并诱导其凋亡。拉帕替尼比曲妥珠单抗更易通过封闭HER-2在心肌细胞中发挥作用,但是,未见文献报道其能引起严重的心脏不良反应,可能的机制是它诱导了线粒体介导的保护通路发挥作用。一项包括3689例患者的Meta分析显示,使用拉帕替尼治疗的患者中,1.6%患者出现无症状的心脏不良事件,0.2%患者出现心脏症状^[34]。Geyer等^[35]的3期临床试验评价了拉帕替尼心脏不良事件的风险,结果表明拉帕替尼联合化疗或联合内分泌治疗均使心脏不良事件显著增加。在LEAP研究中,4283例之前接受过多柔比星、紫杉类及曲妥珠单抗治疗的患者应用卡培他滨及拉帕替尼进行治疗,中位治疗时间为24.7周,仅0.5%患者发生LVEF降低^[36]。在新辅助治疗方面,NeoALTTO试验显示,接受拉帕替尼、曲妥珠单抗以及两者与紫杉类化疗药物联合治疗的患者,均未出现严重的心力衰竭或心源性死亡^[37];而GeparQuinto试验显示,拉帕替尼或曲妥珠单抗与蒽环类及紫杉类新辅助化疗联用也未显著增加心脏不良反应^[38]。

2. 来那替尼

来那替尼(HKI-272)是一种高度选择性的HER-2和EGFR抑制剂,是针对HER-1、HER-2、HER-4的多靶点不可逆的酪氨酸激酶抑制剂。Burstein等^[39]的研究表明,来那替尼联合或不联合曲妥珠单抗治疗进展期HER-2阳性乳腺癌患者,并未出现LVEF损害的风险。Chan等^[40]在一项纳入2840例乳腺癌患者的研究中发现,应用来那替尼和使用安慰剂组相比,并未增加心脏不良事件的风险。目前该药物相关的研究数据尚不多,其安全性有待进一步评估。

五、结语

从曲妥珠单抗治疗开始,越来越多的靶向治疗药物被开发并应用于临床,使临床医师在治疗患者时选择越来越多,更好改善了患者的预后。但是,靶向治疗药物引起的心血管不良事件不容忽视。随着靶向治疗药物越来越多的应用于早期乳腺癌的辅助治疗,其所导致的心脏不良反应,特别是慢性心脏不良反应越来越受到重视。一项有关蒽环类

药物联合曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌患者的研究表明,两者联合应用可延缓疾病进展,降低患者1年病死率,但在143例接受蒽环类联合曲妥珠单抗治疗的患者中,27%患者出现Ⅲ、Ⅳ级心脏不良反应(美国国立癌症研究所通用不良反应标准)^[7]。这引起了临床医师对蒽环类药物联合曲妥珠单抗治疗乳腺癌增加心脏不良反应的担忧。但是,此研究中心脏不良事件的风险明显偏高。在使用紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌的患者中,出现心力衰竭者也高达13%^[7]。在多项新辅助治疗研究中,蒽环类药物和曲妥珠单抗同步治疗的安全性良好。Gianni等^[41]的研究发现:在117例接受曲妥珠单抗及蒽环类药物新辅助化疗的患者中,共出现13例心脏不良事件,而118例仅行新辅助化疗未联用曲妥珠单抗的患者中出现12例心脏不良事件,两者比较,差异无统计学意义;在治疗及随访中,仅2位患者出现有症状的心力衰竭,且治疗有效。在Buzdar等^[42]的研究中,仅1例曾有心律失常及左束支传导阻滞的患者在治疗后出现Ⅰ级心力衰竭,45例使用蒽环类药物化疗联合曲妥珠单抗治疗的患者均未出现临床心功能改变或心源性死亡。曲妥珠单抗治疗的安全性,特别是和蒽环类联用的安全性尚有待进一步评估。两者联合应用需密切监测。

在进行靶向治疗时,需要对风险和收益进行评估,从而选择最适合的方法。从既往研究来看,进行靶向治疗的收益大于其心脏不良事件的风险。但对于本身存在心脏风险的患者或老年患者,需要更加全面的评估。目前对于心脏不良反应的监测方法包括心电图、超声心动图、核素心血池显像、LVEF监测、心内膜活检等^[43]。心电图是最为简单易行的方法之一,可表现为QRS波低电压,T波低平、倒置或ST段抬高或压低,QT间期延长等,但不具有特异性且常为一过性反应,在监测心脏不良反应方面作用有限。核素心血池显像测得的LVEF较超声心动图更为准确,但该检查具有放射性且价格昂贵、重复性较差,未在临床上广泛应用。心内膜活检被认为是最佳方法,但为侵入性操作且仅能反应活检部位情况,不能反应整体状况,因而应用受限。超声心动图是无创性操作,结果准确,操作方便,可同时评价心脏的结构和功能。LVEF是目前最常用的蒽环类药物心脏不良反应监测指标,但LVEF的降低并不意味着心肌损伤,反之亦不代表无心肌损伤。如何监测心脏不良反应,同样有待进一步研究。

目前的NCCN指南推荐患者使用靶向治疗0、3、9个月时进行心脏评估^[44]。对于T_{1a}或T_{1b}、腋窝淋巴结阴性、HER-2阳性的患者,在使用曲妥珠单抗时需平衡不明确的收益及其可能导致的心脏不良反应。鉴于曲妥珠单抗和蒽环类药物联用有可能引起严重的心脏不良反应,应避免两者同时使用。

总之,HER-2阳性乳腺癌的靶向治疗已经十分成熟,不断发现的治疗靶点和越来越多的靶向治疗药物正在不断优化一、二线抗HER-2治疗方案^[45],为乳腺癌的治疗带来了新的希望,但是,随之所带来的不良反应,特别是心血管不良反

应也不容忽视。如何更好地应用靶向治疗,监测并预防心血管不良事件甚至心源性死亡,仍需临床医师继续探索。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015,65(2):87-108.
- [2] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8):567-575.
- [3] Cho HS, Mason K, Ramyar X, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab [J]. *Nature*, 2003, 421(6924):756.
- [4] Del Mastro L, Lambertini M, Bighin C, et al. Trastuzumab as first-line therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(11):1391-1405.
- [5] 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.
- [6] de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? [J]. *Target Oncol*, 2009, 4(2):77-88.
- [7] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14):1273-1283.
- [8] Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development [J]. *Nature*, 1995, 378(6555):394-398.
- [9] Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes [J]. *Biol Chem*, 1998, 273(17):10 261-10 269.
- [10] Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity [J]. *ESMO Open*, 2016, 1(4):e000073.
- [11] Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31):3792-3799.
- [12] de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20):2159-2165.
- [13] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2007, 25(25):3808-3815.
- [14] Du XL, Xia R, Burau K, et al. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998-2005 [J]. *Med Oncol*, 2011, 28 Suppl 1:S80-90.
- [15] Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with corrected human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19):2710-2716.
- [16] Baselga J, Cortes J, Fumoleau P, et al. Pertuzumab and trastuzumab: Re-responses to 2 biological agents in patients with HER2-positive breast cancer which had previously progressed during therapy with each agent given separately: A new biological and clinical observation [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24 Suppl):5114.
- [17] 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.
- [18] Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):398-405.
- [19] Krop IE, Suter TM, Dang CT, et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo) adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(10):1136-1142.
- [20] Tryfonidis K, Basaran G, Bogaerts J, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase II trial of anastrozole in combination with gefitinib or placebo in hormone receptor-positive advanced breast cancer (NCT00066378) [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 53:144-154.
- [21] Carlson RW, O'Neill A, Vidaurre T, et al. A randomized trial of combination anastrozole plus gefitinib and of combination fulvestrant plus gefitinib in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(3):1049-1056.
- [22] Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6):1904-1914.
- [23] Osborne CK, Neven P, Dirix LY, et al. Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1147-1159.
- [24] Dickler MN, Cobleigh MA, Miller KD, et al. Efficacy and safety of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(1):115-121.
- [25] Kristensen TB, Knutsson ML, Wehland M, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12):23 024-23 041.
- [26] Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6):632-638.
- [27] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a

- critical reappraisal of available evidence [J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 417-673.
- [28] Zhao M, Pan X, Layman R, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with trastuzumab and docetaxel in HER2 positive metastatic breast cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(6):1285-1294.
- [29] Miller KD, O'Neill A, Perez EA, et al. A phase II pilot trial incorporating bevacizumab into dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in patients with lymph node-positive breast cancer; A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2):331-337.
- [30] Schneider BP, Li L, Shen F, et al. Genetic variant predicts bevacizumab-induced hypertension in ECOG-5103 and ECOG-2100 [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6):1241-1248.
- [31] FDA Center for Drug Evaluation and Research. Memorandum to the file: BLA 125085 avastin (bevacizumab). Regulatory decision to withdraw avastin (bevacizumab) firstline metastatic breast cancer indication december 15, 2010. Accessed Sept. 1, 2011 [EB/OL]. [2016-07-01]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf>.
- [32] Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25):3450-3456.
- [33] Gradishar W, Kaklamani V, Sahoo TP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) in combination with paclitaxel (PAC) as a first-line therapy in patients (pts) with locally recurrent or metastatic breast cancer (BC) [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24 Suppl):44.
- [34] Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials [J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(6):679-686.
- [35] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26):2733-2743.
- [36] Capri G, Chang J, Chen SC, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3):474-480.
- [37] 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.
- [38] Untch M, Loibl S, Bischoff J, 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.
- [39] Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8):1301-1307.
- [40] Chan A, Delaloge S, Holmes FA, 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.
- [41] Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3):236-244.
- [42] Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(1):228-233.
- [43] 朱方清, 杜凤彩, 陈剑. 曲妥珠单抗在 HER2 阳性乳腺癌治疗中的心脏毒性及防治 [J]. *癌症进展*, 2016, 14(1):40-42.
- [44] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (version 1. 2018) [EB/OL]. [2018-03-26]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast.
- [45] 江泽飞, 许凤锐. 2016 乳腺癌精准医学发展: 困境与出路 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(2):65-68.

(收稿日期:2016-07-11)

(本文编辑:罗承丽)

徐颖, 孙强, 沈松杰, 等. 乳腺癌常用靶向治疗药物的心血管不良反应 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018, 12(3): 182-186.