

Her2 阳性乳腺癌的精准治疗及研究进展

朱逸愨, 徐兵河

作者单位: 100021 北京 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院肿瘤医院/北京协和医学院
肿瘤医院/国家新药(抗肿瘤)临床研究中心

第一作者: 朱逸愨,女,博士研究生,研究方向:乳腺癌的综合诊疗,实体瘤内科治疗,Email: yimin_Zhu@163.com

通信作者: 徐兵河,男,博士,教授,主任医师,硕士生及博士后导师,研究方向:乳腺癌等实体瘤的基础及临床和新药
临床研究,Email: xubinghe@medmail.com.cn

【摘要】 近二十年来,随着靶向抗 Her2 治疗的发展,无论是早期还是转移性 Her 阳性乳腺癌患者的生存均得到了巨大的改善。目前经 FDA 批准的抗 Her2 阳性乳腺癌的靶向药物包括单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂、抗体偶联药物等数十种,药物的选择及治疗模式的制定策略影响着患者能否得到最佳获益。作者分别从早期及转移性 Her2 阳性乳腺癌患者的各个病程阶段来论述最新研究进展以及对临床实践的指导,同时列举一些值得期待的新型治疗模式。

【关键词】 乳腺癌; Her2 阳性; 靶向治疗; 联合治疗; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1674-4136.2020.04.004

文章编号: 1674-4136(2020)04-0294-07

Advances in precision treatment of Her2-positive breast cancer ZHU Yimin, XU Binghe. (National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Beijing, 100021, China)

Corresponding author: XU Binghe, Email: xubinghe@medmail.com.cn

【Abstract】 There has been a dramatic improvement of survival in both early and advanced stages of Her2-positive breast cancer patients through anti-Her2 therapies in past two decades. Dozens of anti-Her2 target drugs have been approved by FDA including monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors and antibody-drug conjugates. The formulation of management strategies directs the clinical benefits of the patients. This article reviews the main achievements in the treatment of both early and metastatic Her2-positive breast cancer with the anticipated treatment strategies being listed as well.

【Key words】 Breast cancer; Her2-positive; Targeted therapies; Combined treatment; Research progress

大约 20% 的乳腺癌患者出现 Her2 基因过表达^[1], Her2 阳性的乳腺癌患者多表现出肿瘤侵袭性强、对传统化疗不敏感及预后不良等生物学特点^[2]。目前乳腺癌 Her2 阳性的诊断标准: 参考 2013 年美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 及美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP) 指南推荐使用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC) 检测 Her2 蛋白过表达(IHC3+) (肿瘤观察区域内连续同质的肿瘤细胞计数超过 10%) 或原位杂交(in situ

hybridization, ISH) 技术检测 Her2 基因拷贝数目 ≥ 6 或 Her2/CEP17 比值 >2 (观察区域内至少 20 个细胞)^[3]。当其中一种检测结果为不确定时,需使用另一种检测手段再次检测,当与其他组织学结果不一致时应重复检测或更换标本再次检测,且检测标本量需充足可重复验证并具有代表性。另外,在晚期病例中大约有 25% 的患者转移灶与原发灶的 Her2 状态并不一致^[4],因此在制定治疗方案前需分别检测原发灶及转移灶或复发病灶的 Her2 状态,并综合考虑病情,确定是否使用抗 Her2 靶向治疗。

Her2 阳性与肿瘤的预后较差相关,是区别于年龄、肿瘤大小、淋巴结转移及激素受体状态以外的肿瘤复发和总生存的独立预后因子^[5]。1998 年曲妥珠单抗的上市开启了 Her2 阳性乳腺癌靶向治疗之路,发展至今已有多个针对 Her2 靶点的靶向药物面世,以曲妥珠单抗及帕妥珠单抗为代表的单克隆抗体类药物,以拉帕替尼、来那替尼、阿法替尼、吡咯替尼、Tucatinib 等为代表的小分子酪氨酸激酶抑制剂,以 T-DM1 为代表的抗体偶联药物或针对经 Her2 受体介导的信号传导通路中各个靶点的靶向药物如: PI3K 抑制剂 Alpelisib、mTOR 抑制剂依维莫司等,这些药物的单药、联合或序贯使用等种种组合方式不仅大大提高了早期 Her2 阳性乳腺癌患者的治愈率,也数倍延长了晚期 Her2 阳性乳腺癌患者的总生存期,甚至使晚期 Her2 阳性乳腺癌达到治愈的可能。以下将分别从 Her2 阳性乳腺癌的各个病程阶段来分析、介绍和评述乳腺癌抗 Her2 治疗的现状与进展。

1 Her2 阳性乳腺癌患者的新辅助治疗

既往的随机对照研究显示,进行术前新辅助治疗对比术后辅助治疗并没有长期生存的差异^[6],但总体来看新辅助治疗仍具有一些优势,例如:缩小肿瘤大小使不可手术病例转化为可手术,使原无保乳指证且有强烈保乳需求的患者肿瘤缩小提高手术保乳率,另外还可基于对治疗的反应性来得到更多的预后相关信息:寻找疗效及预后相关生物标记物、为下一步系统治疗方案制定提供参考,同时还可为新治疗方案的临床试验提供一个平台。

一项荟萃分析结果显示 Her2 阳性患者术前新辅助治疗达到 pCR 后可以拥有更佳生存获益^[7],因此乳腺癌新辅助治疗方案的选择追求毒性可控的前提下获得更高 pCR 率。NOAH 研究^[8]奠定了曲妥珠单抗在 Her2 阳性局部晚期乳腺癌新辅助治疗中的地位,与单纯标准化疗组相比,靶向联合化疗组的 pCR 率不论在单纯乳腺组织(43% vs. 22%)还是乳腺组织加腋窝淋巴结中(38% vs. 19%)均提升了将近一倍,且两组患者的心血管不良事件及 3 级以上总不良事件的发生率无差别。Z1401 研究证实新辅助治疗中使用紫杉类药物联合曲妥珠单抗更优^[9]。HannanH 研究中尝试使用经皮下给药曲妥珠单抗,疗效不差于静脉注射,且两组不良事件大致一致,为患者提供了一种新的治疗模式选择^[10]。

NeoALTTO 研究探讨了双靶抗 Her2 治疗模式在新辅助治疗中的应用,曲妥珠单抗联合拉帕替尼联合紫杉醇新辅助治疗组的 pCR 率达到了 51.3%^[11],而拉帕替尼联合化疗的有效率要略差于曲妥珠单抗联合化疗组,此结果证实新辅助治疗的方案选择中拉帕替尼不能取代曲妥珠单抗的地位,且双靶联合组虽然 pCR 率高,但 3 级不良反应发生率尤其是腹泻的发生率也显著提高,使患者的耐受性大大下降^[12]。而与 NeoALTTO 结果不一致的是,NSABP B-41 试验中并未发现拉帕替尼联合曲妥珠单抗明显优于曲妥珠单抗单靶治疗组^[13]。综上可见拉帕替尼在新辅助治疗中的地位目前并不明确,在未有明确生物标志物可供挑选出拉帕替尼治疗的优势获益人群之前,暂不应在新辅助治疗中常规使用。

帕妥珠单抗为一种新型重组人源化单克隆抗体,与 Her2 胞外段 II 区域结合后阻止 Her2 与其他 Her 家族成员发生二聚化,单药使用抗肿瘤作用不明显,和曲妥珠单抗联合使用后可协同增效。Neosphere 试验结果发现,在新辅助治疗中帕妥珠单抗加曲妥珠单抗双靶抗 Her2 联合多西他赛的方案使患者 pCR 率提升至 45.8%,且不良反应与曲妥珠单抗单药组大体一致^[14]。TRYPHAENA 试验中帕妥珠单抗加曲妥珠单抗联合含蒽环类药物联合化疗方案进行新辅助治疗,使 pCR 率进一步升至 66%。在去蒽环类药物治疗组,使用双靶联合含紫杉类及卡铂的方案仍然可达到 57% 的 pCR 率^[15]。而后,一项使用抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC) — T-DM1 联合帕妥珠单抗作为 Her2 阳性乳腺癌新辅助治疗的 III 期随机对照研究(Kristine 试验)结果显示, T-DM1 联合帕妥珠单抗治疗组的 pCR 率 44.4%,曲妥珠单抗、帕妥珠单抗加多西他赛联合卡铂治疗组的 pCR 率为 55.7%,两组 3 年无病生存率分别为 85.3% vs. 94.2%,生存获益与 pCR 率差异性一致,且无论来自哪一试验组,凡是达到 pCR 的患者,3 年无病生存率均为 97% 左右^[16-17]。

2 Her2 阳性乳腺癌患者的辅助治疗

自 2005 年开始,多项大型 III 期临床试验结果证实^[18-23],在术后标准化疗方案基础上联合曲妥珠单抗可以显著延长患者无病生存及总生存,大大降低死亡风险,使曲妥珠单抗联合化疗成为早期 Her2 阳性乳腺癌术后辅助治疗的标准方案。HERA 研

究^[23]在证实了辅助治疗中联合曲妥珠单抗可以延长无病生存及总生存外,还探索了术后曲妥珠单抗的最佳疗程,中位随访 10 年,发现使用 1 年曲妥珠单抗组患者的无病生存及总生存明显优于单纯化疗组($HR=0.76, P<0.001$),但 2 年曲妥珠单抗组中并未看到额外的生存获益,反而心血管不良事件发生率更高(7.3% vs. 4.4%)。此外,法国学者开展了一项缩短曲妥珠单抗疗程的探索性非劣效试验(PHARE 试验)^[24],入组超过 3 000 例腋窝淋巴结阳性或原发灶直径大于 10 mm 的 Her2 阳性可手术乳腺癌患者,在标准新辅助或辅助治疗同时或序贯使用曲妥珠单抗 6 个月或 1 年。结果显示,6 个月治疗组对比 1 年治疗组未能达到非劣效的试验终点。而另一项 III 期试验(PERSEPHONE 试验)结果则显示,在使用含蒽环类药物联合化疗的亚组中,6 个月的曲妥珠单抗治疗组患者的 4 年无病生存率非劣效于使用 1 年曲妥珠单抗,提示缩短辅助性曲妥珠单抗疗程有可能适用于部分高度选择性患者^[25]。

曲妥珠单抗最主要不良反应是心血管毒性及慢性左心功能不全,III 级以上慢性左心功能不全发生率在 0(FinHer 试验)至 4.1%(NSABP B-31 试验)。心血管不良事件发生率大部分与患者年龄及左心射血分数基础水平相关。曲妥珠单抗治疗期间需要持续监测左心射血分数的变化及心功能不全的症状出现,绝大多数左心功能下降可通过停药后好转。

拉帕替尼是第一个应用在晚期 Her2 阳性乳腺癌的小分子酪氨酸抑制剂,然而类似其在新辅助治疗中探索的失败,拉帕替尼在早期 Her2 阳性乳腺癌术后辅助治疗的试验结果依然不尽如人意。无论是拉帕替尼对比安慰剂^[26]、拉帕替尼联合曲妥珠单抗对比曲妥珠单抗单药^[27]以及曲妥珠单抗序贯拉帕替尼对比曲妥珠单抗单药^[28]都未在干预组中看见明显的额外获益。

来那替尼是泛 Her 家族不可逆酪氨酸激酶阻断剂,是目前唯一在 Her2 阳性早期乳腺癌辅助治疗的大型 III 期临床试验中见到患者生存获益的抗 Her2 靶向小分子化合物。ExteNET 试验中,在标准化疗联合曲妥珠单抗 1 年辅助治疗后分别口服来那替尼 1 年对比服用安慰剂 1 年,2 年随访结果显示来那替尼的延长治疗降低了患者的 2 年复发率(亚组 $HR=0.67, 95\%CI: 0.50\sim 0.91; P=0.009$)^[29]。不同于 HERA 试验中雌激素受体阴性 Her2 阳性乳腺癌患者更能从

曲妥珠单抗治疗中获益,来那替尼治疗组中获得生存获益的患者集中在激素受体阳性的亚组中。但与此同时,治疗组的 3 级及以上腹泻的发生率达到了约 40%,虽然服用洛哌丁胺后可有效控制此症状,但来那替尼的消化道不良反应仍大大影响了患者的生活质量。目前,此试验只公布了 2 年的随访结果,期待更长时间的随访观察以及进一步数据分析结果。目前各大指南推荐,对高复发风险且激素受体阳性的 Her2 阳性乳腺癌患者,在曲妥珠单抗 1 年标准治疗后可选用来那替尼口服 1 年强化治疗。

2017 年,APHINITY 试验 3 年随访结果开启了早期高危 Her2 阳性乳腺癌双靶抗 Her2 辅助治疗的新时代,在帕妥珠单抗对比安慰剂联合治疗组,总复发率为 7.1% vs. 8.7% ($HR=0.81, 95\%CI: 0.66\sim 1.0, P=0.045$),淋巴结阳性亚组中 3 年侵袭性无病生存期(invasive disease free survival, IDFS) 率为 92% vs. 90.2% ($HR=0.77, 95\%CI: 0.62\sim 0.96, P=0.02$)^[30]。两组心血管不良事件发生率及等级大致一致,帕妥珠单抗组患者腹泻发生概率略高,但考虑到在高危患者人群中获益大于风险,美国食品药品监督管理局(FDA) 2017 年 12 月批准了帕妥珠单抗可应用于高复发风险 Her2 阳性乳腺癌患者术后辅助治疗^[31]。

对于已使用曲妥珠单抗联合化疗新辅助治疗后仍未达到 pCR 的 Her2 阳性患者, KATHERINE 研究结果提示,与术后继续使用曲妥珠单抗相比,换用 T-DM1 辅助治疗 1 年可降低 50% 的复发风险,对于经标准新辅助治疗后仍有肿瘤残留的 Her2 阳性患者辅助治疗提供了更优的方案选择^[32]。

3 Her2 阳性晚期乳腺癌患者的全身治疗

Her2 阳性晚期乳腺癌患者的全身治疗是以抗 Her2 靶向药物为基石的综合治疗,抗 Her2 靶向治疗贯穿治疗全程是使患者获得生存获益的关键^[33],包括以 Her2 为治疗靶点的单纯靶向治疗、靶向联合内分泌治疗、靶向联合化疗以及联合针对经 Her2 介导信号传导通路中各个靶点的靶向药物治疗等。晚期患者一般不可治愈,故在制订总体方案时,需综合考虑延长生存、缓解症状以及提高生活质量等各种因素。此外,还需参考前期治疗方案、无病生存时间等。

3.1 一线治疗 多年以来,曲妥珠单抗联合紫杉类化疗药物一直是转移性 Her2 阳性乳腺癌一线治疗方案。在 MA.31 试验^[33]中,接受拉帕替尼联合紫

杉醇方案治疗患者的无进展生存期(PFS)显著短于曲妥珠单抗联合紫杉醇组(9.1个月 vs. 11.3个月, $P < 0.001$),且3级以上腹泻及皮疹发生率明显增高,拉帕替尼未能挑战曲妥珠单抗一线治疗地位。NefERT-T 试验中来那替尼联合紫杉醇对比曲妥珠单抗联合紫杉醇亦未发现生存获益的优势(PFS: 12.9个月 vs. 12.9个月, $P = 0.89$),且来那替尼试验组中患者3级腹泻的发生率高达30.4%^[34]。CLEO-PATRA 试验在曲妥珠单抗联合多西紫杉醇的基础上加用帕妥珠单抗对比安慰剂组观察到中位缓解期延长了7.7个月,而总生存更是延长了15.7个月^[35]。因此,帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗联合多西他赛目前已经成为晚期患者一线推荐优选方案,而其他类型的紫杉类药物联合方案是否有相同的疗效目前也在探索当中,初步结果显示联合紫杉醇的效果及安全性大致与CLEOPATRA一致^[36]。除了紫杉类药物,其他细胞毒药物与曲妥珠单抗的联合方案也显示出相似的有效性,包括长春瑞滨、卡培他滨、卡铂等,但联合蒽环类药物需谨慎,蒽环类药物联合曲妥珠单抗可使心脏不良事件发生率大幅度提高。ADC药物T-DM1联合或不联合帕妥珠单抗未能显示出优效于曲妥珠单抗联合紫杉醇,但该方案的耐受性及患者生活质量更好^[37]。故对那些不能耐受标准优选方案的患者,亦可使用T-DM1作为一线治疗。对于激素受体阳性的Her2阳性晚期乳腺癌患者,ALTERNATIVE 试验^[38]结果证实,使用曲妥珠单抗加拉帕替尼联合芳香化酶抑制剂的方案并不劣于传统曲妥珠单抗联合化疗,此项结果为无内脏危象的Her2阳性且激素受体阳性患者提供了一个去化疗方案的选择。

3.2 二线治疗 在一线治疗方案中使用曲妥珠单抗单靶治疗进展后,二线含曲妥珠单抗的双靶联合抗Her2方案是治疗选择之一。EGF104900对比了二线拉帕替尼联合曲妥珠单抗对比拉帕替尼单药,显示双药联合治疗组使总生存延长了5.5个月^[39],而在另一项研究中,二线使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗仍获得了50%的临床获益率,中位PFS 5.5个月^[40],该试验还在第二阶段验证了此获益主要来自曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的联合治疗而非帕妥珠单抗单药。当然,更换一线方案中已使用的药物也是个选择。与单用卡培他滨相比,拉帕替尼联合卡培他滨二线治疗使PFS达到了8.4个月^[41]。EMILIA 试验^[42]结果表明,与拉帕替尼联合卡培他

滨方案相比,T-DM1治疗能够使患者总生存延长4个多月。

吡咯替尼为EGFR、Her2、Her4不可逆性小分子酪氨酸激酶抑制剂。II期研究结果表明,对曾接受蒽环类、紫杉类及曲妥珠单抗的患者,吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨患者的中位PFS分别为18.1个月 vs. 7.0个月,前者的客观缓解率高达78.5%,不良反应主要为手足综合征及中性粒细胞降低,发生率及严重程度两组相似^[43]。

3.3 三线及三线后治疗 对于三线及三线后治疗方案的选择,需充分考虑前线治疗用药方案、肿瘤缓解时间、患者目前一般情况等,既要考虑延长患者生存时间,也要注意患者的生活质量。Trastuzum-abderuxtecan(T-DXd/DS-8201)为抗Her2单克隆抗体与拓扑异构酶I抑制剂的偶联物,一期单臂临床试验DESTINY入组184例平均经过6线治疗(包括T-DM1)的Her2阳性晚期患者,中位PFS达到16.4个月^[44]。该结果的公布也使FDA加速审批了此药在Her2阳性晚期乳腺癌治疗中的适应证。

3.4 PI3K/AKT/mTOR 通路靶点阻断药物的应用

PI3K/AKT/mTOR通路为人表皮生长因子受体介导的胞内信号传导通路之一,基础试验及部分临床研究的回顾性分析均提示此通路中相关靶点突变与抗Her2治疗耐药相关。mTOR抑制剂依维莫司在BOLERO-1联合曲妥珠单抗及紫杉醇一线治疗Her2阳性晚期乳腺癌以及BOLERO-3中联合曲妥珠单抗与长春瑞滨在二线治疗Her2阳性晚期乳腺癌中的使用均体现出无进展生存的获益,但同样在实验组中观察到口腔黏膜炎、腹泻、中性粒细胞降低及贫血的发生率大大升高^[45]。而后进一步综合上述两组试验数据分析发现PIK3ca突变、PTEN丢失或PI3K通路过度活跃的患者更能从依维莫司的治疗中获益^[46]。选择性PI3K抑制剂Alpelisib与T-DM1联合应用在曲妥珠单抗及紫杉醇方案治疗进展的I期临床试验中显示出了良好的抗肿瘤活性,17个入组患者中达到43%的客观缓解率及平均8.1个月的中位无进展生存^[47]。

3.5 CDK4/6 抑制剂的应用 CDK4/6是细胞周期的关键调节因子,受细胞有丝分裂相关信号通路(例如Her2介导的若干通路)调控编码细胞周期蛋白D1的基因CCND1过表达后可进一步调节CDK活性^[48]。体外实验发现,CDK4/6抑制剂哌柏西利与吡咯替尼联用可以协同增效抑制Her2阳性乳腺

癌细胞的增殖, 敲除 CDK4 后可提高肿瘤细胞对吡咯替尼的敏感性^[49]。目前也有一些临床试验在探索 CDK4/6 抑制剂与抗 Her2 靶向治疗的联合使用, monarcHER 试验中对于雌孕激素受体阳性、Her2 阳性的多线治疗后晚期乳腺癌患者, 使用 CDK4/6 抑制剂 Abemaciclib 联合氟维司群及曲妥珠单抗对比曲妥珠单抗联合标准化疗, 中位 PFS 为 8.3 个月 vs. 5.7 个月, 提示该类患者可使用全靶向联合内分泌治疗的方案代替传统化疗^[50]。

3.6 脑转移的治疗 大约有 50% 的 Her2 阳性晚期乳腺癌会出现颅内转移^[51]。部分脑转移患者可进行手术或放疗等局部处理, 但所有的脑转移患者均需进行全身系统性抗肿瘤治疗。由于血脑屏障的存在, 常规化疗及大分子单克隆抗体对中枢转移病灶的疗效有限。一些临床试验结果表明, 小分子酪氨酸激酶抑制剂可能对脑转移有效。在 NefERT-T 试验中, 虽然来那替尼并未显示总生存优势, 但发生颅内新发病灶的概率, 来那替尼联合紫杉醇显著低于曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗组 (10.1% vs. 20.2%, $P=0.02$)^[34]。这项发现提示来那替尼有可能降低脑转移率, 但仍需更多研究来证实这个结论。拉帕替尼单药治疗经曲妥珠单抗及全脑放疗后进展的患者, 客观缓解率只有 6%, 但联合卡培他滨后观察到客观缓解率有所升高, 达到 40%^[52]。

Tucatinib 也是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, I b 期临床试验结果表明, 对曾经接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗及 T-DM1 治疗后病情进展的 Her2 阳性晚期乳腺癌 (包含脑转移) 患者, Tucatinib 联合曲妥珠单抗及卡培他滨治疗耐受性良好, 且具有很好抗肿瘤活性^[53]。随后开展的一项大型前瞻性随机对照临床试验 (HER2CLIMB 试验) 比较了 Tucatinib 或安慰剂分别联合曲妥珠单抗及卡培他滨的疗效。这些患者先前接受了曲妥珠单抗、帕妥珠单抗及 T-DM1 治疗, 近一半 (48%) 的患者有脑转移, 主要研究终点是 PFS 率。结果显示, Tucatinib 组中位 PFS 为 7.8 个月, 安慰剂组为 5.6 个月。Tucatinib 组中位 OS 为 21.9 个月, 安慰剂组为 17.4 个月。脑转移亚组的 PFS 结果几乎相同。2019 年公布的随访结果显示, 脑转移亚组中对比安慰剂联合治疗组有 2.2 个月无进展生存优势^[54], 第一次在大型前瞻性随机对照研究中公布了脑转移患者的生存资料, 为 Her2 阳性乳腺癌脑转移患者的治疗选择提供更确实的证据。

4 总结与展望

乳腺癌为一个高度异质性疾病, 根据特异性基因表达可分为若干种分子分型, 每种分型的肿瘤生物学特征、临床诊疗手段及预后各不相同。在早期乳腺癌中, Her2 基因过表达发生率约 20%, 在晚期乳腺癌中为 20%~25%。随着各类针对 Her2 及相关信号传导通路中靶点的靶向药物的开发与应用, 在短短的二十年间, Her2 阳性早期乳腺癌患者的治愈率大幅度提升, 晚期患者的生存期也从靶向前时代单纯化疗平均不足 15 个月延长至目前接近 5 年。

不可否认的是, Her2 阳性晚期乳腺癌患者最终都会面临抗 Her2 药物耐药的困境, 甚至部分患者在初始治疗时就对抗 Her2 药物产生原发性耐药, 患者一旦发生耐药, 无论原发性还是继发性均预后极差, 这种耐药机制非常复杂且可能多种耐药机制并存, 至今仍有很多未知需深入探索。但我们深信, 随着检测手段的进步、更多更精准的生物标记物以及预测模型为治疗方案的选择提供依据、新药研发与临床需求紧密相连、以及从发病及耐药机制根源找寻真正精准的个体化治疗方案, Her2 阳性乳腺癌患者的预后将不断改善。

参考文献:

- [1] Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 9(1): 16-32.
- [2] Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5697-5704.
- [3] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3997-4013.
- [4] Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(6): 593-599.
- [5] 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.
- [6] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 778-785.
- [7] Broglio 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(6): 751-760.
- [8] 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.
- [9] Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential vs Concurrent Chemotherapy: The ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 45-50.
- [10] Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 869-878.
- [11] 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.
- [12] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-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.
- [13] Robidoux A, 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.
- [14] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800.
- [15] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2278-2284.
- [16] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1630-1640.
- [17] Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2206-2216.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Perez EA, Romond EH, Suman 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.
- [23] 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.
- [24] Pivot X, Romieu G, Debléd M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2591-2598.
- [25] Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2599-2612.
- [26] Lippman SM, Hong WK. Cancer prevention by delay. Commentary re: J. A. O'Shaughnessy et al., Treatment and Prevention of Intraepithelial Neoplasia: An Important Target for Accelerated New Agent Development. *Clin. Cancer Res.*, 8: 314-346, 2002 [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(2): 305-313.
- [27] Rijnders M, van der Veldt A, de Wit R, et al. Reply to Thomas Gevaert, Markus Eckstein, Rodolfo Montironi, and Antonio Lopez-Beltran's Letter to the Editor re: Maud Rijnders, Astrid A. M. van der Veldt, Tahlita C. M. Zuiverloon, et al. PD-L1 Antibody Comparison in Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75: 538-40 [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(6): e160-e161.
- [28] Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10): 1034-1042.
- [29] 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.
- [30] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2):122-131.
- [31] Howie LJ, Scher NS, Amiri-Kordestani L, et al. FDA Approval Summary: Pertuzumab for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10):2949-2955.
- [32] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628.
- [33] Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1574-1583.
- [34] Awada A, Colomer R, Inoue K, et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1557-1564.
- [35] Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8):724-734.
- [36] Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):766-773.
- [37] Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2):141-148.
- [38] Johnston S, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8):741-748.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):732-742.
- [43] Ma F, Ouyang Q, Li W, et al. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2610-2619.
- [44] Modi S, 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.
- [45] Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7):816-829.
- [46] André F, Hurvitz S, Fasolo A, et al. Molecular Alterations and Everolimus Efficacy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancers: Combined Exploratory Biomarker Analysis From BOLERO-1 and BOLERO-3 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18):2115-2124.
- [47] Jain S, Shah AN, Santa-Maria CA, et al. Phase I study of alpelisib (BYL-719) and trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) after trastuzumab and taxane therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 171(2):371-381.
- [48] Goel S, Wang Q, Watt AC, et al. Overcoming Therapeutic Resistance in HER2-Positive Breast Cancers with CDK4/6 Inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(3):255-269.
- [49] Zhang K, Hong R, Kaping L, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib enhances the effect of pyrotinib in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 447:130-140.
- [50] Soni A, Ren Z, Hameed O, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 143(4):471-478.
- [51] Soni A, Ren Z, Hameed O, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 143(4):471-478.
- [52] Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4):1452-1459.
- [53] Murthy R, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):880-888.
- [54] Murthy RK, Song J, Raghavendra AS, et al. Incorporation of clinical and biological factors improves prognostication and reflects contemporary clinical practice [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6:11.

[收稿日期: 2020-05-05] [本文编辑: 李庆]