

早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考

刘斌亮, 谢 宁, 欧阳取长

基金项目: 中国抗癌协会 HER2 靶点中国科研基金项目(编号:CORP-239-S5); 长沙市科技计划项目(编号:kq2004137)

作者单位: 410013 长沙, 湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院乳腺内科

作者简介: 刘斌亮, 医学博士, 住院医师, 研究方向: 乳腺癌等恶性肿瘤的临床与转化、肿瘤心脏病学、肿瘤液体活检、临床预后模型的构建等领域的研究。E-mail: liubinliang_onco@163.com

通信作者: 欧阳取长, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 乳腺癌临床诊疗及其转化研究。E-mail: Oyqc1969@126.com



欧阳取长, 湖南省肿瘤医院乳腺内科主任, 主任医师, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师。兼任中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌专家委员会常务委员, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员, 中国医师协会肿瘤专业委员会乳腺癌学组常务委员, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会委员, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会委员, 中国研究型医院学会精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会乳腺学组副组长, 湖南省医学会肿瘤内科学专业委员会主任委员兼乳腺癌学组组长, 湖南省妇幼保健与优生优育协会妇科与乳腺肿瘤防治专业委员会主任委员等职。任 *Journal of Clinical Oncology* 中文版编委,《肿瘤药学》副主编等。主持及参与多项

省部级科研课题, 在 *Journal of Clinical Oncology* 等期刊以第一作者或通信作者发表 SCI 论文多篇。

【摘要】 激素受体(HR)阳性/人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌在分子功能、生物过程、信号通路、临床行为、治疗敏感性和内在生物学方面与其他分子亚型乳腺癌存在差异, 因此被认为是乳腺癌分子分型中较为特殊的一类。目前, HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌在治疗策略的选择上存在较多的争议和不确定性。如何选择疗效更好、安全性更高、可及性更强的治疗策略, 是目前及将来较长一段时间内需要探索的问题。该文将通过新辅助和辅助治疗阶段多个临床研究中 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的相关数据进行分析, 从数据中找寻 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的特殊性, 为制定更适合的个体化治疗策略提供依据。

【关键词】 乳腺癌; 人表皮生长因子受体 2 阳性; 激素受体阳性; 治疗策略

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)06-0482-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.06.03

Treatment options and considerations of HR-positive/HER2-positive early breast cancer LIU Bin-liang, XIE Ning, OUYANG Qu-chang. Department of Breast Cancer Medical Oncology, Hunan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China

【Abstract】 Human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive with hormone receptor(HR)-positive breast cancer is considered as a relatively special type of breast cancer due to its differences in molecular function, biological process, signaling pathway, clinical behavior, treatment sensitivity and intrinsic biology from other molecular subtypes of breast cancer. At present, there are many controversies and uncertainties in the selection of treatment strategies for HR-positive/HER2-positive breast cancer. How to choose a treatment strategy with better efficacy, higher safety and better accessibility is an issue that needs to be explored at present and in the future for a long time. In this paper, the relevant data of patients with HR-positive/HER2-positive breast cancer in multiple clinical studies in neoadjuvant and adjuvant therapy settings will be analyzed to find out the particularity of HR-positive/HER2-positive breast cancers, so as to provide a basis for the development of more suitable individualized treatment strategies.

【Key words】 Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2 positive; Hormone receptor positive; Treatment strategy

根据《2020 全球癌症报告》显示,全球有超过 226 万新发乳腺癌患者,首次超过肺癌,成为全球最常见的恶性肿瘤^[1]。基于乳腺癌的分子分型开展对应的治疗是所有指南的共识,随着精准治疗理念的不断加深,治疗方案的优化及精准化是近年来的研究热点。在这样的背景下,激素受体(hormone receptor, HR)阳性/人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌在分子功能、生物过程、信号通路、临床行为、治疗敏感性和内在生物学方面的差异已经得到了越来越多的重视。目前,尚缺乏专门针对 HR 阳性/HER2 阳性患者开展的大样本随机对照临床研究,其治疗策略的选择存在较多的争议和不确定性。如何选择疗效更好、安全性更高、可及性更强的治疗策略,是目前及将来较长一段时间内需要探索的问题。本文通过新辅助和辅助治疗阶段多个临床研究中 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的相关数据进行分析,尝试对上述问题做出探讨和思考,以期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者提供更合适的个体化治疗。

1 HR 与 HER2

HR 包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR),均属于核受体。我们将 ER 和(或)PR 阳性的患者统称为 HR 阳性患者,占乳腺癌患者的 60%~70%。HER2 属于膜受体,HER2 阳性患者占有乳腺癌患者的 20%~30%,其恶性程度通常较高,易复发及转移,进而影响患者的生存预后和生活质量,HER2 过表达也成为乳腺癌预后较差的独立预后因子^[2]。10%~15% 的乳腺癌患者同时表达 HR 和 HER2^[3],其 HER2 阳性、ER 和(或)PR 阳性,属于管腔 B 型(luminal type B)乳腺癌中特殊的一类,即所谓的“三阳性乳腺癌”(triple-positive breast cancer, TPBC)。如上所述,HER2 阳性是乳腺癌预后不良的独立预测因子,而 HR 的高表达则与较好的预后有关。因此,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的预后在总体上优于 HR 阴性/HER2 阳性乳腺癌与 HR 阴性/HER2 阴性乳腺癌,但不及 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌^[4-5]。

2 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的特殊生物学行为

HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌在分子功能、生物过程、信号通路、临床行为、治疗敏感性和内在生物学方面与其他分子亚型乳腺癌存在差异,多项研究支持 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌是一个相对特殊的分子亚型^[6-7]。研究表明,HER2 和 ER 介导的信号通路在多个环节存在交叉通路。ER 可通过激活 HER2,表

皮生长因子受体 1、人胰岛素样生长因子 1 受体信号及其下游通路,促进细胞抗凋亡来影响抗 HER2 靶向治疗的疗效^[3]。而 HER2 的过表达或扩增可导致内分泌治疗他莫昔芬(tamoxifen, TAM)或者芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)在 HR 阳性乳腺癌中反应降低;HER2 还可以通过激活下游信号如磷脂酰肌醇 3 激酶-丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路和 Ras-丝裂原活化蛋白激酶通路来降低内分泌治疗的敏感性^[8]。因此,在 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌中存在 HR 信号通路与 HER2 信号通路之间交互影响,形成了不同于其他分子亚型的药物反应及耐药机制^[9]。然而,极少有针对 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的大样本随机对照临床研究,给这部分群体的治疗选择增加了争议与不确定性。

3 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的治疗选择

对于 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的治疗,指南优先推荐化疗与靶向治疗相结合的方案,但目前普遍认为相较于 HR 阴性/HER2 阴性的患者,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌对化疗的反应性较低,因此,内分泌治疗联合靶向药物也不失为一种更易被患者接受的选择^[5,10]。但是,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者能否从更强的靶向或内分泌治疗中得到更多的临床获益,多项临床研究呈现出不尽一致的结果,给临床医师带来了不小的困惑。

3.1 新辅助治疗 在新辅助治疗中,化疗联合靶向治疗是 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的主要治疗模式。但是,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌对治疗的敏感性降低,无论是化疗联合单靶或双靶治疗,其病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率均低于 HR 阴性/HER2 阳性患者。比如在 NeoSphere 研究^[11]中,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的双靶联合化疗组的 pCR 率可达 45.8%,显著高于曲妥珠单抗联合化疗组的 29.0%及双靶而不联合化疗的 17%;但分析 HR 阳性/HER2 阳性型亚组的数据后发现显著较低的 pCR 率:双靶联合化疗的 pCR 率为 26%,曲妥珠单抗联合化疗的 pCR 率为 20%,双靶而不联合化疗的 pCR 率为 6%。在另一项纳入了 12 篇研究的荟萃分析同样证实,在同样接受曲妥珠单抗的情况下,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的 pCR 率为 30.9%,显著低于 HR 阴性/HER2 阳性患者的 50.3%^[12]。虽然内分泌治疗是 HR 阳性患者最重要的治疗方式之一,但目前尚不清楚抗雌激素和抗 HER2 联合治疗方法是否可以在新辅助阶段给患者带来获益^[13-14]。NASBP B-52 研究^[15]入组了 315 例早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌,

旨在探索 TCbHP 治疗(多西他赛 + 卡铂 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗, 对照组)的基础上加用 AI ± 卵巢功能抑制剂(ovarian function suppression, OFS)(试验组)的疗效。结果显示, 尽管试验组 pCR 率略高于对照组(46.1% vs 40.9%), 但两组间乳腺和腋窝共同 pCR 率的差异无统计学意义($P=0.39$)。新辅助化疗及靶向治疗基础上联合传统的内分泌治疗未增加 pCR 率, 因此不宜作为常规治疗方案。既然传统的内分泌药物已经失败, 强化内分泌治疗是否会获益呢? 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6) 抑制剂在 HR 阳性晚期乳腺癌中取得了重大成功^[16], 为了明确其在新辅助阶段的疗效, NA-PHER2 研究^[17]在这方面进行了探索。该研究采用单臂设计, 纳入的 36 例 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 氟维司群 + CDK4/6 抑制剂治疗 5 周期。主要研究终点为治疗 2 周后和手术时 Ki-67 较治疗基线的变化以及手术时细胞凋亡情况。结果显示, 相比于基线时, 治疗 2 周后及手术时 Ki-67 显著降低, 手术时细胞中凋亡小体数量显著降低, 作为次要研究终点的乳房和腋窝共同 pCR 率为 27%。虽然取得了阳性结果, 但是其临床意义有限, 不足以将该方案作为常规选择。抗 HER2 治疗的强化则是提高 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者新辅助疗效的另一个选择。除了前文已述的抗 HER2 双靶治疗外, 恩美曲妥珠单抗克隆抗体(T-DM1)在新辅助治疗阶段也有探索。WSG ADAPT 研究^[18]涵盖了部分 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者, 入组患者分为三组: T-DM1 单药组、T-DM1 + 内分泌治疗组、曲妥珠单抗 + 内分泌治疗组, 术前治疗 12 周, 主要研究终点为 pCR 率。结果显示 T-DM1 作为强化抗 HER2 治疗的选择时, 可以在 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者中取得非常明显的 pCR 率的提升, 三组患者 pCR 率分别为 41.0%、41.5%、15.1%。因此, HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者接受强化抗 HER2 治疗可能比联合或强化内分泌治疗更为重要。除了强化治疗的“升阶梯”外, 在耐受性差的 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者中能否实现免除化疗的“降阶梯”治疗也是近年来的研究热点。Neo-ALL-IN 研究^[19]探索了新辅助阶段 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者接受拉帕替尼联合来曲唑的治疗方案的可行性。在 24 例患者中, 总体临床反应率为 62.5% (15/24), 但无一例患者实现 pCR。其他一系列研究也探索了豁免化疗的可能性。TBCRC 006 研究^[20]是一项单臂的 II 期新辅助临床研究, 旨在探索 HER2 阳性乳腺癌患者中, 曲妥珠单

抗 + 小分子 HER2 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)拉帕替尼 + 来曲唑治疗 12 周的疗效及安全性, 最终 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的 pCR 率为 21%, 显著低于 HR 阴性/HER 阳性患者的 36%。TBCRC023 研究^[21]则进一步探索了该方案治疗时间延长至 24 周的疗效及安全性, 最终将 pCR 率提高至 28%, 与 NeoSphere 研究^[11]中 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌亚组中双靶联合化疗的 pCR 率(26%)相近, 给“去化疗”增加了新的可选策略。PerELISA 研究^[22]从更精准的角度进行了尝试, 研究入组了 64 例早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者, 与 TBCRC 006 研究的不同之处在于, 患者先接受 2 周来曲唑内分泌治疗, 以细胞核内分裂增殖相关蛋白 Ki-67 数值的变化作为是否对内分泌治疗有反应的评估指标, 有反应的患者(Ki-67 较基线下降 20% 以上)继续内分泌治疗联合曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗治疗 5 周期; 无反应的患者接受紫杉醇联合曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗治疗 13 周, 治疗结束后实施手术。44 例内分泌治疗有反应的患者中, 9 例(20.5%)获得 pCR, 虽然达到了预设的研究终点(有反应患者 pCR 率不低于 18.6%), 但是此研究能否最终让患者豁免化疗, 仍需要长期随访数据验证。

3.2 辅助治疗 目前 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗策略主要是抗 HER2 靶向治疗联合化疗, 序贯内分泌治疗维持, 如新辅助阶段已完成全部周期的化疗, 则在术后直接予以靶向治疗联合内分泌治疗。内分泌治疗是 HR 阳性患者的“基石”性药物, 无论是选择性雌激素受体调节剂(TAM、托瑞米芬), 还是 AI(来曲唑、阿那曲唑、依西美坦)都可以在对应人群中延长无病生存期(disease-free survival, DFS), 降低死亡率, 改善预后, 而且几乎不受 HER2 表达与否的影响。比如 BIG 1-98 研究^[23]评估了 HER2 状态对早期乳腺癌患者中 TAM 和来曲唑获益的影响, 结果证实无论 HER2 表达情况如何, 来曲唑相比于 TAM 均可以改善 DFS。因此, HER2 状态不应被视为影响内分泌治疗选择的因素^[24]。但有研究发现, HER2 阳性患者内分泌治疗的疗效差于 HER 阴性患者。比如在 ATAC 研究^[25]中, 服用阿那曲唑或 TAM 的 HER2 阳性患者的疾病复发时间短于 HER 阴性患者(阿那曲唑组 5 年复发率: 19.8% vs 5.9%; TAM 组 5 年复发率: 18.8% vs 9.0%), 但该研究 HER2 阳性患者仅 44 例, 其结论缺乏大规模的验证。曲妥珠单抗作为 HER2 阳性患者不可或缺的药物, 可以显著延长 HER2 阳性早期乳腺癌患者的 DFS 和总生存, 且同样不受 HR

表达情况的影响^[26-27]。由于 HER2 阳性这一危险因素的存在,根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)》^[28],HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的复发转移风险为中危或者高危,多数绝经前的患者会需要 OFS 的治疗。在 SOFT 研究^[29]中的 HER2 阳性亚组分析结果显示,对于既接受内分泌治疗同时也接受抗 HER2 靶向治疗的 141 例绝经前患者,TAM + OFS 组 DFS 相较于 TAM 组有明显获益,但是在未接受抗 HER2 治疗的患者中,两组间无显著差异且 DFS 更差,提示 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌只有在抗 HER2 靶向治疗的前提下,更强的内分泌治疗才是有意义的。但在部分研究中,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者对抗 HER2 治疗可能不如 HR 阴性/HER2 阳性的患者敏感。比如在 HERA 研究^[30]中,HR 阳性/HER2 阳性患者接受曲妥珠单抗辅助治疗的 1 年 DFS 为 4.3%,低于 HR 阴性/HER2 阳性亚组的 8%,获益相对更少。在强化抗 HER2 治疗的探索上,第一种策略是曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗双靶治疗。APHINITY 研究奠定了曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶在辅助治疗阶段标准治疗地位,该研究纳入了 HR 阳性与 HR 阴性的 HER2 阳性乳腺癌患者,3 年随访结果^[31]提示 HR 阴性患者更能从双靶强化治疗中获益,然而 6 年随访结果^[32]显示 HR 阳性/HER2 阳性与 HR 阴性/HER2 阳性乳腺癌均可从曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶抗 HER2 治疗中获益。这可能与 HR 阴性人群在前 3 年复发的风险相对较高有关,体现了不同 HR 状态患者具有不同的复发特征^[32]。第二种强化策略则是新辅助治疗后未达到 pCR (non-pCR) 的患者使用 T-DM1 治疗。KATHERINE 研究^[33]显示,不管是 HR 阳性还是 HR 阴性的 non-pCR 患者,均可从 T-DM1 的 1 年靶向治疗中得到无浸润性肿瘤复发生存率 (invasive disease-free survival, iDFS) 的显著获益。第三种强化策略是曲妥珠单抗 1 年后的 HER-TKI 药物序贯治疗,这种策略在 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者中起到了意料之外的效果。ExteNET 研究^[13]是一项多中心、随机、双盲的 III 期临床试验,共纳入 2 840 例经新辅助/辅助曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性早期乳腺癌患者,并按 1:1 随机分配到奈拉替尼组和安慰剂组。曲妥珠单抗治疗 1 年结束后接受奈拉替尼序贯治疗 1 年的患者,在中位随访时间为 5 年时,iDFS 绝对获益可达 2.5%,无远处转移复发生存率绝对获益 1.7%,而且 HR 阳性乳腺癌患者获益更为显著。随访到 8.1 年时,奈拉替尼改善了 HR 阳性亚组患者的总生存时间,但没有改善 HR 阴性患者的

总生存时间。分析可能的原因为 HR 阳性患者复发时间较 HR 阴性患者延后,且辅助内分泌治疗所施加的 ER 信号抑制可能通过交叉通路重新激活 HER2 通路,因此需要更长久的抗 HER2 治疗^[6]。目前国外已有指南明确推荐奈拉替尼用于曲妥珠单抗辅助治疗后 HR 阳性/HER2 阳性早期乳腺癌的延长辅助治疗^[5]。在 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的辅助内分泌强化研究中,CDK4/6 抑制剂的使用已然提上议事日程。在 monarchE 研究^[34]中,对于高危患者(病理腋窝淋巴结阳性 ≥ 4 个,或阳性腋窝淋巴结数为 1~3 个且至少具有以下一种高风险特征:原发性浸润性肿瘤 ≥ 5 cm;肿瘤组织学分级 3 级;或中心实验室检测的 Ki-67 指数 $\geq 20\%$),CDK4/6 抑制剂阿贝西利联合内分泌治疗的 iDFS 优于单独的内分泌治疗(风险比:0.71,95% 可信区间:0.58~0.87, $P=0.0009$),较单独使用标准辅助内分泌治疗显著降低了 25.3% 的 iDFS 风险。在所有预设的亚组中,患者均显示出具有统计学意义的获益。然而该研究未纳入 HER2 阳性群体,因此 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌能否从标准的抗 HER2 靶向治疗和内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂中获益,还需要进一步研究。与新辅助治疗阶段一样,在耐受性差的 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌中能否实现免除化疗的“降阶梯”方案同样值得尝试。KAITLIN 研究^[35]探索了在高危 HER2 阳性乳腺癌患者中,在蒽环化疗的基础上序贯 T-DM1 + 帕妥珠单抗是否可以替代传统紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗治疗。2020 年美国临床肿瘤学会年会更新的数据显示 56% 的患者为 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌,与 HR 阴性/HER2 阳性乳腺癌相比,总人群 3 年 iDFS 是 94.1% vs 92.8%,且不论淋巴结阳性与 HR 状态如何,两组的差异均无统计学意义,提示在蒽环类治疗的基础上,使用 T-DM1 + 帕妥珠单抗的治疗可以免去紫杉醇的化疗。但是 T-DM1 本身的毒性同样将限制其在化疗耐受不佳的患者中的使用,因此其临床应用价值还需进一步探索。

4 展望

越来越多的临床研究开始关注 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌这一特殊的亚型,虽然有人建议将其作为一个独立的分子亚型^[6],但是当前更为重要的还是探索如何更好地在 HER2 靶向治疗、内分泌治疗、化疗中选择更佳的治疗策略和组合。因此,需要更多的 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌患者的大样本随机临床研究为我们答疑解惑。除此之外,HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的预后或疗效预测的生物标志物的开发也

应得到重视,比如已有研究发现较高水平的 IL-6 信号转导物与活化 ER 信号相关,并成功预测了 ER 阳性/HER2 阳性肿瘤对新辅助来曲唑的临床反应^[36],这将有有助于对 HR 阳性/HER2 阳性肿瘤进行危险分层,并选择个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209–249.
- [2] Guan X, Liu B, Niu Y, et al. Longitudinal HER2 amplification tracked in circulating tumor DNA for therapeutic effect monitoring and prognostic evaluation in patients with breast cancer[J]. Breast, 2020,49:261–266.
- [3] Alataki A, Dowsett M. Human epidermal growth factor receptor-2 and endocrine resistance in hormone-dependent breast cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2022. [Epub ahead of print]
- [4] Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, et al. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? [J]. J Natl Cancer Inst, 2014,106(8):dju165.
- [5] Kay C, Martínez-Pérez C, Meehan J, et al. Current trends in the treatment of HR +/HER2 + breast cancer[J]. Future Oncol, 2021,17(13):1665–1681.
- [6] Dieci MV, Guarneri V. Should triple-positive breast cancer be recognized as a distinct subtype? [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020,20(12):1011–1014.
- [7] 李晶,黄三钱,欧阳取长,等.三阴性与三阳性乳腺癌定量蛋白质组学和生物信息学比较研究[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(16):1053–1059.
- [8] Fedele P, Calvani N, Marino A, et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer: where are we now and where are we going? [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012,84(2):243–251.
- [9] 王朝斌,王殊.激素受体阳性、HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗选择[J].中国实用外科杂志,2021,41(11):1248–1252.
- [10] Montemurro F, Rossi V, Cossu Rocca M, et al. Hormone-receptor expression and activity of trastuzumab with chemotherapy in HER2-positive advanced breast cancer patients[J]. Cancer, 2012,118(1):17–26.
- [11] 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.
- [12] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet, 2014,384(9938):164–172.
- [13] Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial[J]. Clin Breast Cancer, 2021,21(1):80–91.e7.
- [14] 郑涛,王耕.激素受体阳性/HER2 阴性乳腺癌新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的疗效比较[J].中国临床新医学,2021,14(7):700–704.
- [15] Rimawi MF, Cecchini RS, Rastogi P, et al. Abstract S3-06: a phase III trial evaluating pCR in patients with HR +, HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab(TCHP) +/– estrogen deprivation: NRG oncology/NSABP B-52[J]. Cancer Res, 2017,77(4_Supplement):S3–S6.
- [16] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016,375(20):1925–1936.
- [17] Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer(NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2018,19(2):249–256.
- [18] Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive early breast cancer(BC): final analysis of the West German Study Group adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase II randomized trial—efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab entansine with or without endocrine therapy(ET) versus trastuzumab plus ET[J]. J Clin Oncol, 2017,35(26):3046–3054.
- [19] Park JH, Kang MJ, Ahn JH, et al. Phase II trial of neoadjuvant letrozole and lapatinib in Asian postmenopausal women with estrogen receptor(ER) and human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive breast cancer[Neo-ALL-IN]: highlighting the TILs, ER expressional change after neoadjuvant treatment, and FES-PET as potential significant biomarkers[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016,78(4):685–695.
- [20] Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer:TBCRC 006[J]. J Clin Oncol, 2013,31(14):1726–1731.
- [21] Rimawi MF, Niravath P, Wang T, et al. TBCRC023: a randomized phase II neoadjuvant trial of lapatinib plus trastuzumab without chemotherapy for 12 versus 24 weeks in patients with HER2-positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020,26(4):821–827.
- [22] Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. De-escalated therapy for HR +/HER2 + breast cancer patients with Ki67 response after 2-week letrozole: results of the PerELISA neoadjuvant study[J]. Ann Oncol, 2019,30(6):921–926.
- [23] Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2008,9(1):23–28.
- [24] 刘斌亮,马飞,陈闪闪,等.循环肿瘤 DNA 中 ESR1 突变在激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗中的价值研究[J].癌症进展,2018,16(15):1845–1849.

- [25] Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2(HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial[J]. J Clin Oncol, 2008,26(7):1059 – 1065.
- [26] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group(EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer; a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8):1139 – 1150.
- [27] Loi S, Dafni U, Karlis D, et al. Effects of estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 levels on the efficacy of trastuzumab; a secondary analysis of the HERA trial[J]. JAMA Oncol, 2016,2(8):1040 – 1047.
- [28] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10):954 – 1040.
- [29] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(5):436 – 446.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial; 6 years' follow-up[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13):1448 – 1457.
- [33] 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.
- [34] Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer; updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study[J]. Ann Oncol, 2021, 32(12):1571 – 1581.
- [35] Harbeck N, Im S, Barrios C H, et al. Primary analysis of KAITLIN: a phase III study of trastuzumab emtansine(T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer(EBC)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl):500.
- [36] Turnbull AK, Webber V, McStay D, et al. Abstract P1-18-07: can some ER + /HER2 + patients be safely spared from treatment with chemotherapy plus herceptin? [J]. Cancer Res, 2020, 80(4_Supplement): P1 – P18.

[收稿日期 2022 - 06 - 02] [本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

刘斌亮, 谢 宁, 欧阳取长. 早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(6):482 – 487.