

乳腺癌精准治疗时代下 HER-2 阳性乳腺癌个体化治疗

黄元夕 张世国

〔作者简介〕 黄元夕,肿瘤学博士,主任医师,教授,博士生导师,特诊专家,首届龙江名医(省级)。目前担任哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科三病区主任。黑龙江省委医疗保健小组专家、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常务委员、中国肿瘤临床学会乳腺癌专家委员会委员、中国医师协会肿瘤分会乳腺学组常务委员、北京癌症防治学会乳腺专业委员会副主任委员、黑龙江省乳腺癌质量控制专家委员会主任委员、黑龙江省医学会乳腺疾病分会副主任委员。同时担任国内外多家核心期刊编委、评审专家,以第一或通讯作者身份发表论文 40 余篇。主持黑龙江省教育厅课题项目、黑龙江省自然科学基金资助项目、北京癌症防治学会癌症预防与诊治科研基金资助项目、哈尔滨市科技创新人才优秀学科带头人专项基金等多项省市级课题,参与国内多项多中心临床研究。曾荣获黑龙江省政府科技进步奖三等奖、黑龙江省卫生厅新技术成果奖等多项奖励。

摘要 近年来,乳腺癌发生率逐年升高,目前已经成为全球女性最常见的恶性肿瘤。HER-2 阳性乳腺癌属于乳腺癌中特殊的分子分型,其主要特点为增殖活性高、侵袭性强,导致其具有较高的复发转移风险。而 HER-2 阳性乳腺癌的分子靶向治疗目前也在日益更新,在倡导精准治疗的时代下,HER-2 阳性乳腺癌的个体化治疗具有重要的意义。本文主要归纳了 HER-2 阳性早期乳腺癌的研究进展,结合前沿医学研究结果,以求为其个体化治疗提供新的思路。

关键词 乳腺癌 HER-2 阳性 新辅助治疗 精准治疗 靶向治疗

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.08.002

根据流行病学数据显示,女性乳腺癌世界年新发病例已达 230 万例,约占所有新发恶性肿瘤病例的 11.7%,超过肺癌成为最常见的癌症^[1]。人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)是由原癌基因 ErbB2 编码的一种跨膜蛋白,其在乳腺癌中过表达往往提示相对较差的预后,因此,HER-2 阳性乳腺癌一直是广大学者的研究热点,其在所有浸润性乳腺癌中占比为 15%~20%,临床诊疗中通常将 HER-2 阳性乳腺癌归属于特殊的分子分型^[2]。近年来针对 HER-2 阳性乳腺癌的分子靶向治疗取得了长足的发展,其中主要包括以曲妥珠单抗(trastuzumab)为代表的单克隆抗体类药物以及以拉帕替尼为代表的低分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs)类药物。新出现的帕妥珠单抗(pertuzumab)以及抗体偶联药物(antibody-drugconjugate,ADCs)包括恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine,T-DM1)、trastuzumab-deruxtecan(DS-8201a)等对原有分子靶向药物在乳

腺癌的新辅助治疗、辅助治疗及晚期解救治疗中做了进一步补充。上述药物的出现使 HER-2 阳性乳腺癌的分子靶向治疗日趋多元化,而目前对于乳腺癌的诊疗也日益精准化、个体化。因此,本文主要对 HER-2 阳性乳腺癌的研究进展进行综述。

一、HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗的选择

1. 曲妥珠单抗:曲妥珠单抗属于一种单克隆抗体类药物,它能够与细胞外 HER-2 结构域发生特异性结合,抑制同源二聚体的形成,阻断下游信号通路的转导,从而发挥抗肿瘤作用。曲妥珠单抗的出现显著地提高了 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后,在美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组 B-31(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31,NSABP B-31)试验与 N9831 试验中,比较分析了 AC-TH(A,doxorubicin,多柔比星;C,cyclophosphamide,环磷酰胺;T,paclitaxel,紫杉醇;H,trastuzumab,曲妥珠单抗)方案与 AC-T 方案辅助治疗 HER-2 阳性早期乳腺癌疗效和安全性,结果显示,AC-TH 方案组 10 年无病生存期(disease free survival,DFS)达 73.7%,与对照组比较,绝对获益达 11.5%,总生存期(overall survival,OS)达 84%,绝对获益达 8.8%^[3-5]。乳腺

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

通信作者:黄元夕,电子信箱:rxwk@163.com

癌国际研究组 - 006 (Breast Cancer International Research Group, BCIRG 006) 试验进行了长达 65 个月的中位随访, 比较分析了 TCbH (Cb, carboplatin, 卡铂)、AC-TH 及 AC-T 方案在 HER-2 阳性早期乳腺癌中的疗效, 结果显示, 含有 1 年曲妥珠单抗治疗组的生存获益明显优于单纯化疗组^[6]。该研究 10 年随访结果于 2015 年在美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会进行公布, AC-TH 或者 TCbH 方案均可为 83% 以上 HER-2 阳性早期乳腺癌患者带来 10 年以上的生存期^[7]。上述研究结果奠定了曲妥珠单抗在 HER 阳性乳腺癌患者辅助治疗中的基石地位。

2. 帕妥珠单抗: 帕妥珠单抗属于另外一种单克隆抗体药物, 其主要作用机制有别于曲妥珠单抗, 曲妥珠单抗主要结合 HER-2 受体胞外结构域 IV 区, 而帕妥珠单抗主要与 HER-2 胞外结构域 II 区结合, 二者互相补充共同抑制 HER-2 跨膜受体二聚化, 进一步阻断了下游信号通路的转导。

在 APHINITY 研究中, 比较分析了化疗联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗与化疗联合曲妥珠单抗及安慰剂在早期 HER-2 阳性乳腺癌患者中无浸润性疾病生存期 (invasive disease free survival, iDFS) 的差异, 结果显示对于淋巴结阳性患者双靶向药物联合组其 3 年 iDFS 要明显优于单靶向药物组 (92.0% vs 90.2%, $P=0.02$), 并且进一步亚组分析显示双靶向治疗在激素受体 (hormone receptor, HR) 阴性患者中同样具有明显的生存获益 [92.8% vs 91.2%, 风险比 (hazard ratio, HR) = 0.76]^[8]。我国研究者结合中国女性乳腺癌患者人口学特征 (淋巴结受累比例较高) 对 APHINITY 研究中所招募的中国女性患者进行了进一步的亚组分析, 结果可以观察到在曲妥珠单抗基础上加用帕妥珠单抗后 iDFS 可明显改善 (92.5% vs 91.7%, HR = 0.69)。在不良反应方面, 帕妥珠单抗组的腹泻发生率较高, 但均未发生严重原发性心脏事件^[9]。

3. 强化靶向治疗: TKIs 属于一种低分子靶向药物, 其作用机制为与细胞内三磷酸腺苷同源结构竞争性结合, 阻断 HER-2 下游信号的转导, 抑制癌细胞的增殖并促进细胞凋亡。既往研究显示 TKIs 类药物可克服单克隆抗体类药物的耐药机制, 因此在临床诊疗中 TKIs 类药物通常应用于进展期 HER-2 阳性乳腺癌的解救治疗^[10]。ExteNET 研究探索了在曲妥珠单抗辅助治疗 1 年的基础上给予 12 个月的奈拉提尼在早期 HER-2 阳性乳腺癌患者中的疗效和安全性

分析, 两年中位随访显示奈拉替尼组患者发生了 70 例浸润性疾病事件, 而安慰剂组为 109 例 (HR = 0.67, 95% CI: 0.50 ~ 0.91; $P=0.0091$), 奈拉替尼组两年 iDFS 为 93.9% (95% CI: 92.4% ~ 95.2%), 安慰剂组为 91.6% (95% CI: 90.0% ~ 93.0%)^[11]。后续又公布了 5 年的中位随访结果, 与对照组比较, 在 1 年曲妥珠单抗治疗的基础上给予口服 1 年的奈拉替尼可使 iDFS 提高 2.5%, 亚组分析显示对于 HR 阳性患者获益更加明显^[12]。但是, 对于既往接受曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗或者恩美曲妥珠单抗辅助治疗后是否可行奈拉替尼强化辅助治疗, 目前尚无大型临床研究去证实, 在 2021 年圣加仑国际乳腺癌大会上, 多数专家学者认为对于 HR 阳性并伴有其他高风险的患者 (如区域淋巴结转移在 4 枚以上) 可以使用奈拉替尼强化治疗, 笔者也同样期待后续的相关研究去进一步证实。

二、HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的选择

目前已有多项临床研究证实, 对于 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗后达病理完全缓解 (pathology completely response, pCR) 者的远期生存要优于同等治疗未达 pCR 患者^[13]。因此, 对于接受新辅助治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者, pCR 与否对于指导后续治疗及预测远期生存情况具有重要的意义。纵观 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的发展史主要经历了早期的新辅助化疗, 后续在化疗基础上联合曲妥珠单抗, 以及目前以曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗为主的双靶向新辅助治疗。NOAH 研究对新辅助化疗联合靶向治疗进行了初步探索, 曲妥珠单抗的加入可以明显提高 pCR 率 (43% vs 22%, $P=0.0007$)、5 年无事件生存期 (events free survival, EFS; HR = 0.64, $P=0.016$) 及 OS (HR = 0.66, $P=0.055$)^[14,15]。在 Neo-Sphere 研究中, 探讨了帕妥珠单抗的加入是否可以进一步提高新辅助治疗患者的 pCR 率, 结果显示多西他赛联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗的 pCR 率要明显高于其他对照组^[16]。我国研究者针对于亚洲人群进一步探讨了帕妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者中新辅助治疗的安全性、有效性及耐受性, 帕妥珠单抗的加入可以明显提高患者的总体 pCR 率 (39.3% vs 21.8%, $P=0.001$), 并且在严重不良事件中未发现联合帕妥珠单抗治疗组与对照组存在明显差别 (10.1% vs 8.2%)^[17]。

帕妥珠单抗可在曲妥珠单抗的基础上进一步提高 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗的 pCR 率,

那么低分子 TKIs 类药物和曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌中具有互补的作用机制和协同抗肿瘤活性,是否同样可以提高新辅助疗效? NeoALTTO 试验比较化疗联合曲妥珠单抗及拉帕替尼和化疗单纯联合曲妥珠单抗在 HER-2 阳性、肿瘤直径 >2cm 女性乳腺癌患者新辅助治疗疗效的差异,结果显示,拉帕替尼和曲妥珠单抗组的 pCR 率显著高于单独使用曲妥珠单抗的对照组(51.3% vs 29.5%, $P=0.0001$),两治疗组均未发生严重心脏不良事件^[18]。后续研究又进一步比较了单独曲妥珠单抗、单独拉帕替尼及曲妥珠单抗联合拉帕替尼的生存获益情况,中位随访 3 年 EFS 在曲妥珠单抗及拉帕替尼组中未见明显差异($HR=1.06$, 95% CI: 0.66 ~ 1.69, $P=0.81$),同样曲妥珠单抗联合拉帕替尼组 EFS 亦无明显提高($HR=0.78$, 95% CI: 0.47 ~ 1.28, $P=0.33$)。在 OS 方面,联合用药组与单独用药组同样未见明显差异。但是亚组分析显示,对于新辅助治疗达 pCR 的患者其 EFS($HR=0.38$, 95% CI: 0.22 ~ 0.63, $P=0.0003$)及 OS($HR=0.35$, 95% CI: 0.15 ~ 0.70, $P=0.005$)可明显提高^[19]。

上述研究结果提示,对于 HER-2 阳性乳腺癌患者在新辅助治疗期间 pCR 可以预示良好的预后。那么新辅助治疗未达 pCR 的患者,后续治疗应该如何选择,KATHERINE 研究结果给出了答案。在该项研究中纳入行紫杉醇联合曲妥珠单抗新辅助治疗未达 pCR 的患者,随机给予 T-DM1 治疗 14 周期或者继续曲妥珠单抗治疗至 1 年。结果显示 T-DM1 组和曲妥珠单抗组 3 年 iDFS 分别为 88.3% 和 77.0%, T-DM1 组的 iDFS 显著高于曲妥珠单抗组($HR=0.50$, 95% CI: 0.39 ~ 0.64, $P<0.001$),在完成新辅助治疗后有残留浸润性疾病的 HER-2 阳性早期乳腺癌患者中,辅助 T-DM1 治疗组的浸润性乳腺癌复发或死亡风险比单独使用曲妥珠单抗降低 50%^[20]。既然 T-DM1 可以显著改善新辅助治疗未达 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后,那么是否可以将 T-DM1 进一步提前,用于 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助治疗。KRISTINE 研究比较分析了 T-DM1 联合帕妥珠单抗与多西他赛、卡铂联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效分析,结果发现 T-DM1 联合帕妥珠单抗并没有提高患者的 pCR 率(44.4% vs 55.7%),但是在不良反应反面, T-DM1 联合帕妥珠单抗组要优于对照组^[21]。

目前 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗阶段双靶

治疗已经逐渐普及,对于新辅助阶段给予双靶治疗未达 pCR 患者是否可以从 T-DM1 中获益,目前尚无临床研究结果去证实,或许可以从患者整体新辅助治疗期间的效果反应获得提示,对于未达 pCR 但是新辅助治疗期间病灶持续缓解的患者,或许可以继续从双靶治疗中获益;对于新辅助双靶治疗反应欠佳的患者,结合药物可及性及经济因素,或许改行 T-DM1 进行后续辅助治疗可以提高患者的远期生存。

三、HER-2 低表达乳腺癌辅助治疗的探索

对于免疫组织化学染色(immunohistochemistry, IHC)HER-2 结果为+++或者为++但荧光原位杂交(fluorescence in-situ hybridization, FISH)结果为阳性患者可以从目前靶向药物治疗中明显获益。但是,对于 IHC 检测结果为+或者结果为++但 FISH 检测为阴性患者的辅助治疗该如何选择,已逐渐成为临床研究热点。多数研究将上述分子分型定义为 HER-2 低表达乳腺癌,HER-2 低表达乳腺癌是否属于特殊类型乳腺癌,并具有特殊的生存预后,目前观点尚未统一。

一项纳入了 GeparSepto、GeparOcto、GeparX 及 Gain-2 4 项前瞻性新辅助临床试验的 Meta 分析结果显示,HER-2 低表达乳腺癌性激素受体(HR)阳性率要明显高于 HER-2 阴性乳腺癌(HER-2 行 IHC 检测为 0 分;64.0% vs 36.7%, $P<0.001$), HER-2 低表达乳腺癌其 pCR 率要明显低于 HER-2 阴性乳腺癌(29.2% vs 39.0%, $P=0.0002$),亚组分析显示 pCR 率的差异主要表现在 HR 阳性患者,HR 阴性未见明显差异。在生存方面,HER-2 低表达组的 3 年 DFS(83.4% vs 76.1%, $P=0.0084$)及 OS(91.6% vs 85.8%, $P=0.0016$)要优于 HER-2 阴性组,而这种生存差异主要体现在 HR 阴性患者,对于 HR 阳性两组 DFS 及 OS 未见明显差异^[22]。该项 Meta 分析结果提示,HER-2 低表达可以作为一种特殊分子分型乳腺癌,并且可以预测生存情况。

研究者进行了一项单中心、回顾性研究性研究,分别比较了 HER-2 低表达与 HER-2 阴性乳腺癌患者在 pCR 及无复发生存期(relapse free survival, RFS)的差异。结果显示对于新辅助化疗患者,无论 HR 状态如何,HER-2 低表达组与 HER-2 阴性组在 pCR 及 RFS 方面均未见明显差异,HER-2 低表达并不能预示新辅助化疗患者疗效及生存情况,因此,不支持将 HER-2 低表达最为乳腺癌的一种特殊分子分型^[23]。可见对于 HER-2 低表达能否做为

种特殊类型乳腺癌目前尚存争议。但是,乳腺癌分子病理学检测在 HER-2 低表达诊断方面至关重要,只有病理诊断结果准确一致,后续研究结果才更加具有代表性,希望在多学科的努力下能够早日明确 HER-2 低表达在乳腺癌预后中的意义。

NSABP B-47 试验对 HER-2 低表达乳腺癌的治疗进行了初步探索,在该项试验中随机将 HER-2 低表达患者分配至单纯化疗组及化疗联合曲妥珠单抗治疗组,中位随访 46 个月发现曲妥珠单抗并没有明显提高 HER-2 低表达患者的 iDFS (89.8% vs 89.2%, $P = 0.85$),并且亚组分析显示 HER-2 的 IHC 结果、区域淋巴结状态及 HR 状态均不影响该生存结果,并且无远处转移生存间期 (92.7% vs 93.6%, HR = 1.10, 95% CI: 0.81 ~ 1.50, $P = 0.55$) 及 OS (94.8% vs 96.3%, HR = 1.33, 95% CI: 0.90 ~ 1.95, $P = 0.15$) 在两组中同样无明显差异^[24]。NSABP B-47 研究在入组患者选择方面更加倾向于高危乳腺癌患者如淋巴结阳性、病理组织学分级较高,但是仍然没有获得生存分析的阳性结果,或许在 HER-2 低表达乳腺癌患者的靶向治疗药物选择方面需要进一步的思考。

T-DXd (Trastuzumab deruxtecan) 又称 DS-8201a,属于一种新型 ADCs 类药物,其主要由 HER-2 人源化单克隆抗体与依沙替康衍生物组成,抗体部分氨基酸序列与曲妥珠单抗相同,DXd 则属于一种 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。其主要抗肿瘤机制为与 HER-2 受体结合后,T-DXd 会破坏 HER-2 信号转导并介导抗体依赖的细胞毒性反应。此外,结合后,T-DXd 发生内吞在细胞内裂解,导致 DXd 的释放,进而导致 DNA 损伤和细胞凋亡。Modi 等^[25]进行了一项有关 DS-8201a 在进展期 HER-2 低表达乳腺癌患者治疗的 Ib 期临床研究,该研究共纳入 54 例患者,研究中心报道了最终结果显示患者的客观缓解率达 37.0% (20/54, 95% CI: 24.3% ~ 51.3%),中位有效药物反应时间可达 10.4 个月。在 ADCs 类药物即将盛行的时代,该项研究结果为 HER-2 低表达患者的治疗提供了新的思路,目前有关 ADCs 类药物在 HER-2 低表达患者治疗的国内外研究正在进行中,笔者也期待后续研究结果的公布。

四、HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗短疗程的探索

HERA 试验针对于 HER-2 阳性早期乳腺癌患者术后辅助靶向治疗时限进行了研究,该项临床试验为一项国际多中心、随机、开放的 III 期临床研究,中位

随访时间长达 8 年,结果显示,给予 1 年或者两年的曲妥珠单抗治疗,无论是 DFS 还是 OS 均明显优于对照组。但是 1 年与两年的曲妥珠单抗治疗在 DFS 方面无显著差异,并且两年的曲妥珠单抗治疗的不良反应发生率要高于 1 年^[26]。HERA 研究结果直接决定了早期 HER-2 阳性乳腺癌的辅助靶向治疗时限。

但是从诊疗个体化及精准化方面考虑,对于某些相对低危的早期 HER-2 阳性乳腺癌患者,给予相对短疗程的靶向治疗或许可以等效于或者非劣于 1 年的靶向治疗。研究者进行了一项观察性研究,共入组患者 680 例,其中曲妥珠单抗辅助治疗 9 周和 1 年的患者分别为 202 例和 478 例,中位随访 3 年结果显示 9 周组和 1 年组的 DFS 分别为 88.6% 和 85.6% ($P = 0.670$),差异无统计学意义^[27]。但是,在该项观察性研究中 9 周组患者的淋巴结转移率要显著低于 1 年组,对于低危的早期 HER-2 阳性短疗程辅助靶向治疗,该项观察性研究进行了初步探索。

short-HER 试验是一项随机化、非劣效性、III 期临床研究,对比了 9 周期和 1 年的曲妥珠单抗在早期 HER-2 阳性乳腺癌患者的疗效差异,于 2018 年发表了该项研究结果,中位随访时间长达 5 年,9 周组和 1 年组的 DFS 分别为 85% 和 88% (HR = 1.13, 90% CI: 0.89 ~ 1.42),超过了预先设定的非劣效性范围^[28]。因此,该研究并没有成功证实 9 周的靶向治疗非劣效于 1 年的靶向治疗,1 年靶向治疗仍为标准的治疗疗程。

PERSEPHONE 和 PHARE 试验均为比较 6 个月和 12 个月曲妥珠单抗辅助靶向治疗疗效的随机化、非劣效性、III 期临床研究^[29,30]。其中 PERSEPHONE 研究结果显示,中位随访时间为 4 年,6 个月与 12 个月治疗组的 DFS 分别为 89.4% 和 89.8% (HR = 1.07, 90% CI: 0.93 ~ 1.24, 非劣效性 $P = 0.011$),该试验结果说明对于早期 HER-2 阳性乳腺癌患者 6 个月辅助靶向治疗非劣效于 1 年的靶向治疗,并且前者不良反应发生率更低。而在 PHARE 研究中,同样比较了 6 个月和 12 个月曲妥珠单抗辅助靶向治疗疗效,但是在中位随访 7.5 年显示,短疗程组与标准 1 年治疗组比较其 DFS 差异超过了预设的非劣效性范围,并没有成功证实半年曲妥珠单抗靶向治疗的非劣效性。笔者比较了两项研究入组患者的基线特征发现,PHARE 研究中雌激素受体阴性及初始原发病灶在 5cm 以上的患者比例要明显高于 PERSEPHONE 研究。这也提示对于低风险的患者,或许可以从短疗

程靶向治疗中获益。

五、展望

虽然 HER-2 阳性乳腺癌与其他分子分型乳腺癌比较,具有相对较差的预后,但是在药物治疗上具有明确的靶点,因此一直是乳腺癌综合治疗领域的研究热点之一。现今对于 HER-2 阳性乳腺癌患者的综合诊疗方案日新月异,从新辅助治疗到术后辅助治疗、强化辅助治疗以及晚期解救治疗,不断有更加有效的方案涌现出来,并且靶向药物的推陈出新,从单克隆抗体类药物到低分子 TKIs 类药物以及目前较为关注的 ADCs 类药物,无论是早期还是晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者,其生存预后也随着靶向药物的进展而不断提高。甚至目前更多的研究方案将目光放在 ADCs 类药物及低分子 TKIs 类药物在 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的应用,并且取得了一定的进展,使得靶向治疗变得更加多元化。这也需要乳腺专科医生不断把握靶向治疗的发展脉络,并结合每一位患者的个体差异,选择更加有效的诊疗方案,以顺应现今疾病诊疗规范化、个体化及精准化的时代。目前,有关 HER-2 阳性乳腺癌的其他临床研究仍在进行,笔者也期待后续的研究结果为人们提供新的视角。

参考文献

- 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
- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300
- 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
- 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
- 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
- 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
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* abstract S5-04: ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclo-

- phosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 + early breast cancer[J]. Cancer Res, 2016, 76(4-supplement): S5-04
- 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
- Shao Z, Tseng LM, Huang CS, *et al.* Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(3): 345-353
- 陈怡萌, 徐兵河. HER-2 阳性乳腺癌酪氨酸激酶抑制剂治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3): 265-271
- 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
- Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12): 1688-1700
- Schettini F, Pascual T, Conte B, *et al.* HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 84: 101965
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort[J]. Lancet, 2010, 375(9712): 377-384
- 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
- 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
- Shao Z, Pang D, Yang H, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): e193692
- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379(9816): 633-640

- 19 De Azambuja E, Holmes AP, Piccart – Gebhart M, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2 – positive early breast cancer (NeoALT-TO): 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
- 20 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
- 21 Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, *et al.* Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2 – positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open – label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 115 – 126
- 22 Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, *et al.* Clinical and molecular characteristics of HER2 – low – positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials[J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(8): 1151 – 1161
- 23 De Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, *et al.* HER2 – low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 190: 155 – 163
- 24 Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Jr., *et al.* NSABP B – 47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high – risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1 + or 2[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 444 – 453
- 25 Modi SPH, Murthy Rk, Iwata H, *et al.* Antitumor activity and safety

- of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2 – low – expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887 – 1896
- 26 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
- 27 İçli F, Altundağ K, Akbulut H, *et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in patients with early breast cancer: an observational study by the Turkish Oncology Group (TOG) [J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(5): 480 – 485
- 28 Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, *et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short – HER study? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2328 – 2333
- 29 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
- 30 Pivot X, Romieu G, Debled 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

(收稿日期: 2022 – 02 – 17)

(修回日期: 2022 – 03 – 03)

(接第 21 页)

- 13 Xu S, Herschman HR. A tumor agnostic therapeutic strategy for hexokinase 1 – null/hexokinase 2 – positive cancers [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(23): 5907 – 5914
- 14 Lee HJ, Li CF, Ruan D, *et al.* Non – proteolytic ubiquitination of Hexokinase 2 by HectH9 controls tumor metabolism and cancer stem cell expansion[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1 – 16
- 15 Katsuki, Nishihashi, Kei, *et al.* Cobalt chloride induces expression and function of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human renal proximal tubular epithelial cell line HK – 2 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(1): 82 – 87
- 16 MJ A, SIA, JI A, *et al.* A pan – cancer analysis of molecular characteristics and oncogenic role of hexokinase family genes in human tumors[J]. *Life Sciences*, 2020, 264(e7): 1 – 24
- 17 Amara N, Cooper MP, Voronkova MA, *et al.* Selective activation of PFKL suppresses the phagocytic oxidative burst[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4480 – 4494
- 18 Zahra K, Dey T, Mishra SP, *et al.* Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(1): 1 – 9

- 19 严家文, 钟俊, 王国成, 等. 靶向肿瘤糖酵解途径用于肿瘤治疗的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(5): 550 – 556
- 20 周文丽, 缪明永. 乳酸脱氢酶与肿瘤免疫代谢研究进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(4): 396 – 401
- 21 范佳杨, 梁婷. 糖酵解关键酶在宫颈癌 Warburg 效应中的作用研究进展[J]. *东南国防医药*, 2021, 23(2): 175 – 179
- 22 Yang J, Li Y, Zhang Y, *et al.* Sirt6 promotes tumorigenesis and drug resistance of diffuse large B – cell lymphoma by mediating PI₃K/Akt signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 1 – 16
- 23 徐向楠, 符德元. 乳腺癌上皮 – 间质转化过程中的糖代谢重编程[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(5): 350 – 356
- 24 王丽辉. 黄芩素通过抑制 YAP 入核调控三阴乳腺癌细胞克隆形成[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 70 – 75
- 25 吕聪, 方小娟, 林翰超, 等. LncRNA SPRY4 – AS1 通过糖酵解调控肝癌细胞的增殖与凋亡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(6): 680 – 688
- 26 陈亚, 江圆, 杨浩, 等. 调控有氧糖酵解途径关键酶的抗肿瘤中药成分的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(6): 705 – 709

(收稿日期: 2022 – 02 – 14)

(修回日期: 2022 – 02 – 21)