

曲妥珠单抗一线治疗 66 例 HER2 阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性分析

黄平¹, 刘雅娟², 陈占红¹, 郑亚兵¹, 孙燕¹, 楼彩金¹, 黄健¹, 曹文明¹, 邵喜英¹, 王晓稼¹

(1. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2. 杭州市肿瘤医院, 浙江 杭州 310000)

摘要: [目的] 探讨曲妥珠单抗一线治疗人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性转移性乳腺癌患者的疗效和安全性。[方法] 回顾性分析 66 例曲妥珠单抗联合化疗药物一线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的临床疗效和不良反应。心脏功能的变化采用彩色超声心动图监测左心室射血分数(LVEF)。[结果] 66 例患者中, 完全缓解(CR)3 例(4.54%), 部分缓解(PR)52 例(78.79%), 疾病稳定(SD)9 例(13.64%), 疾病进展(PD)2 例(3.03%), 客观有效率(ORR)为 83.33%(55/66)。中位无进展生存期(mPFS)为 12.0 个月, 中位总生存期(OS)为 38.0 个月, 1、2、3、5、10 年生存率为 98.5%、80.3%、57.6%、30.3% 和 11.4%。单因素及多因素分析显示, 转移灶的数量是影响 PFS 的独立因素($P<0.05$), 转移灶的数量、曲妥珠单抗累积使用时间是影响 OS 的独立因素(均 $P<0.05$)。曲妥珠单抗治疗相关的不良反应主要表现为心脏功能的下降, 最重为 3 级 LVEF 下降, 发生率为 1.5%(1 例)。[结论] 曲妥珠单抗一线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者疗效明显且安全。小负荷转移病灶及早并长期应用曲妥珠单抗治疗, 能给患者带来生存获益。

关键词: 曲妥珠单抗; 乳腺肿瘤; 转移性肿瘤; 疗效; 安全性

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)06-0517-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B012

Efficacy and Safety of Trastuzumab in the First-line Treatment of 66 Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer

HUANG Ping¹, LIU Ya-juan², CHEN Zhan-hong¹, et al.

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the efficacy and safety of trastuzumab in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive metastatic breast cancer. [Methods] The clinical efficacy and side effects of trastuzumab plus chemotherapy in the first-line treatment of 66 patients with HER2-positive metastatic breast cancer were analyzed retrospectively. Cardiac function changes in left ventricular ejection fraction(LVEF) were monitored by color echocardiography. [Results] Three patients had complete remission (CR)(4.54%), 52 patients had partial remission (PR)(78.79%), 9 patients had disease stable (SD)(13.64%), and 2 patients had disease progression (PD)(3.03%). The objective response rate (ORR) was 83.33%(55/66). The median progression-free survival(mPFS) was 12.0 months. The median overall survival(OS) was 38.0 months. The 1-, 2-, 3-, 5-, and 10-year survival rates were 98.5%, 80.3%, 57.6%, 30.3% and 11.4%. Univariate and multivariate analyses showed that the number of metastatic lesions was an independent prognostic factor of PFS ($P<0.05$). The number of metastatic lesions and the cumulative use time of trastuzumab were independent prognostic factors of OS($P<0.05$). The main trastuzumab-related adverse reaction was degeneration of cardiac function, and the most severe was grade 3 LVEF decline, and the incidence was 1.5%(n=1). [Conclusion] Trastuzumab as the first-line treatment in patients with HER2-positive metastatic breast cancer is effective and safe. Early long-term use of trastuzumab in patients with small load metastases can lead to survival benefit.

Subject words: trastuzumab; breast neoplasms; metastasis; efficacy; safety

乳腺癌是中国女性发病率第 1 位的恶性肿瘤,

大约 25%~30% 的乳腺癌呈现人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 过表达^[1]。曲妥珠单抗是靶向 HER2 的人源化单克隆抗体, 自 1998 年由美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准上市以来, 曲妥珠单抗已经成为 HER2 阳

基金项目: 浙江省重大科技专项计划项目(2012C13019-1)

通讯作者: 王晓稼, 主任医师, 博士生导师, 博士; 浙江省肿瘤医院乳腺肿瘤内科, 杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail: wxiaojia0803@163.com

收稿日期: 2017-03-31

性晚期乳腺癌的标准治疗药物。在既往临床研究中,曲妥珠单抗单药治疗有效率在11.6%左右^[2],联合内分泌治疗疗效也较低,其中位无进展生存期(PFS)为4.8个月^[3]。而曲妥珠单抗联合化疗药物的中位无进展生存期在7~12个月,并能明显延长生存,且其疗效和安全性在多个国外Ⅱ期及Ⅲ期临床研究和后续生存随访中被证实^[4-7],2002年被国家食品药品监督管理局(CFDA)批准中国上市,但中国国内关于其疗效、生存获益和安全性的研究报道较少。因此,我们进行了曲妥珠单抗一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者疗效和安全性的回顾性研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2005年1月至2011年12月间我院采用曲妥珠单抗一线治疗HER2阳性晚期转移性乳腺癌患者共72例。研究入选标准:①原发病灶经组织学病理确诊为乳腺癌;②原发或转移性病灶浸润性成分HER2免疫组化IHC+++或IHC++经过荧光原位杂交(FISH)证实HER2阳性;③至少接受过一次针对于晚期转移性疾病的含曲妥珠单抗方案的治疗,且该治疗方案为一线治疗。排除标准:①缺乏治疗前基线影像信息,不能评估疗效的患者;②缺乏治疗前心脏超声信息,不能评估安全性的患者;③不能配合进行生存随访或造成生存期不明的失访病例。根据入选标准和排除标准,由于其中1例患者缺乏治疗前影像基线,2例患者缺乏治疗前心脏超声信息,3例患者在随访过程中失访,故最终66例患者入组本研究。

1.2 临床一般资料及病理特征

66例患者均为女性,其中59例为初治Ⅰ~Ⅲ期患者,在辅助治疗使用过曲妥珠单抗的有3例;7例为初治Ⅳ期患者。首次接受曲妥珠单抗治疗年龄为24~69岁,中位年龄46岁,原发灶组织病理类型均为浸润性导管癌。激素受体(HR)阳性(定义为原发灶或转移灶雌激素受体ER或孕激素受体PR阳性)31例,HR阴性(定义为原发灶及转移灶ER和PR均阴性)35例。

1.3 治疗方法

入组患者一线治疗方案均为曲妥珠单抗联合化

疗,其中联合含紫杉类方案48例(包括紫杉类单用或联合其他化疗药,紫杉类分别为紫杉醇32例,多西他赛16例),联合含非紫杉类方案18例(包括单药长春瑞滨5例,单药卡培他滨5例,长春瑞滨联合铂类2例,吉西他滨联合铂类3例,吉西他滨联合卡培他滨3例)。曲妥珠单抗治疗给药方案:首次负荷剂量8mg/kg,之后6mg/kg每3周1次或首次负荷剂量4mg/kg,之后2mg/kg每周1次。

1.4 随访

本研究从2005年1月开始采用住院、门诊及电话随访,随访至患者出现疾病进展及死亡或截止日期2016年12月。中位随访时间38.0个月。

1.5 疗效及生存评价

疗效判定根据实体瘤疗效评价标准1.0(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST 1.0)进行评价,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD)。完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和缩小但未达部分缓解或有增加但未达疾病进展;疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。客观有效率(objective response rate, ORR)=CR+PR,疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为从一线使用含曲妥珠单抗方案的日期至疾病进展日期的时间。总生存期(overall survival, OS)定义为从一线使用含曲妥珠单抗方案的日期至死亡或随访截止日期2016年12月。

1.6 安全性评价

采用彩色多普勒心脏超声在曲妥珠单抗治疗前基线及治疗后每12周(± 4 周)测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)监测心脏功能,在基线及治疗后每3个月行心电图检查,如出现有临床意义的异常测量结果或症状可增加测定LVEF和心电图频率。采用常见不良反应评价标准4.0版(CTCAE 4.0)评价治疗过程中相关的不良反应。

1.7 统计学处理

应用SPSS 23.0软件进行统计分析,评价近期疗效及不良反应时计数资料以率(%)表示,组间疗效比较用 χ^2 检验,使用Kaplan-Meier法进行生存分

析,组间差异采用 Log-rank 检验,单因素和多因素分析采用 Cox 比例风险模型,各因素对生存率的影响用对数似然比 Wald 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

66 例患者在一线的 PFS 期内完成曲妥珠单抗治疗的周期数(以 21d 计)为 2~149 个,中位周期数为 14 个。全组 66 例患者一线治疗 CR 3 例(4.54%),PR 52 例(78.79%),SD 9 例(13.64%),PD 2 例(3.03%),ORR 为 83.33%,DCR 为 96.97%。

截止随访日期,仍有 6 例患者未进展,有 50 例患者死亡,均死于肿瘤及相关并发症。一线治疗全组患者的中位 PFS 为 12.0 个月,中位 OS 为 38.0 个月(Table 1),1、2、3、5、10 年生存率为 98.5%、80.3%、57.6%、30.3%、11.4%。同时,原发灶 HER2 阴性但转移灶 HER2 阳性者有 2 例,其一线治疗的 PFS 分别为 4.9 个月、15.0 个月,OS 分别为 8.8 个月、31.0 个月。66 例患者中无原发灶 HER2 阳性但转移灶 HER2 阴性的患者。

2.2 一线使用曲妥珠单抗联合不同化疗方案的疗效和生存情况

一线使用曲妥珠单抗联合含紫杉类化疗方案 48 例,ORR 为 83.33%,中位 PFS 为 12.8 个月,中位 OS 为 44.0 个月。联合其他化疗药物方案的有 18 例,ORR 为 77.78%,中位 PFS 为 10.0 个月,中位 OS 为 26.0 个月。联合不同化疗方案的 ORR 无统计学差异($P=0.711$),PFS 无统计学差异($P=0.831$),联合含紫杉类化疗方案的 OS 具有优于联合其他化疗药物方案的趋势,但差异无统计学意义($P=0.099$)(Table 1)。

2.3 一线曲妥珠单抗治疗的无进展生存和总生存期影响因素分析

Cox 比例风险模型单因素分析显示,年龄、激素受体情况、转移灶是否为骨软组织或内脏转移、初治时疾病

分期、无病生存期、疗效、是否联合紫杉类的化疗方案、治疗方案中化疗药物的数量与 PFS 无关($P>0.05$),而治疗开始时转移灶的数量与 PFS 有关且是独立的影响因素($P<0.05$)(Table 2)。年龄、激素受体情况、转移灶是否为骨软组织或内脏转移、初治时疾病分期、无病生存期、疗效、是否联合紫杉类的化疗方案与 OS 无关($P>0.05$),而治疗开始时转移灶的数量、治疗方案中化疗药物的数量、曲妥珠单抗累积使用时间与 OS 有关(均 $P<0.05$)(Table 2)。多因素分析显示,治疗开始时转移灶的数量、曲妥珠单抗累积使用时间是 OS 的独立影响因素(均 $P<0.05$)(Table 3)。

2.4 不良反应

66 例患者使用解救性曲妥珠单抗累积治疗时间的中位数为 16.8 个月(24 个周期,以 21d 为一个周期计),范围为 2.1~104.3 个月(3~149 个周期)。1~2 级不良反应较轻,无需特殊处理,本研究主要评价 3~4 级不良反应。3 级血液学不良反应包括白细胞减少症 27 例(40.9%),中性粒细胞减少症 29 例(43.9%),血小板减少症 2 例(3.0%);4 级血液学不良

Table 1 Efficacy of trastuzumab in 66 patients with HER2 positive metastatic breast cancer

Item	N (n=66)	Chemotherapy regimen		χ^2	P
		Taxanes contained (n=48)	No taxanes contained (n=18)		
Response					
CR	3	1	2		
PR	52	40	12		
SD	9	6	3		
PD	2	1	1		
ORR (%)	83.33	85.42	77.78	0.138	0.711
DCR (%)	96.97	97.92	94.44	0.529	0.474
PFS					
Range	1.4~138.1	1.4~80	1.4~138.1		
Number of events	60	45	15		
Number of censored	6	3	3		
Median (months)	12.0	12.8	10.0	0.045	0.831
95% CI	10.2~13.8	10.6~15.1	8.0~12.0		
OS					
Range	8.8~143	12~143	8.8~138.1		
Number of deaths	50	34	16		
Number of censored	16	14	2		
Median (months)	38.0	44.0	26.0	2.718	0.099
95% CI	30.9~45.1	32.8~55.2	17.0~35.0		

Note: HER2: human epidermal growth factor receptor 2; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progression disease; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; PFS: progression free survival; OS: overall survival.

Table 2 Univariate Cox proportional hazards analyses for progression free survival and overall survival

Factors	N(%)	Progression free survival				Overall survival			
		mPFS (months)	HR(95%CI)	Wald	P	mOS (months)	HR(95%CI)	Wald	P
Hormone receptor status									
Negative	35(53.0)	11.0	1*	1.174	0.279	30.1	1*	1.354	0.245
Positive	31(47.0)	14.9	0.754(0.453~1.257)			44.4	0.714(0.405~1.259)		
Age(years)									
<50	39(59.1)	11.6	1*	0.196	0.658	43.0	1*	0.269	0.604
≥50	27(40.9)	14.0	0.889(0.529~1.495)			36.1	1.160(0.663~2.029)		
Number of metastatic lesions									
1~2	23(34.8)	16.0	1*	10.874	0.001	64.0	1*	4.603	0.032
≥3	43(65.2)	10.7	2.722(1.501~4.935)			36.0	1.965(1.060~3.643)		
Location of metastatic lesions									
Only bone or soft tissue	21(31.8)	10.0	1*	0.200	0.851	30.0	1*	2.569	0.109
Visceral	45(68.2)	12.3	0.883(0.522~1.525)			43.00	0.620(0.345~1.113)		
Stage when first diagnosis									
I ~Ⅲ	59(89.4)	12.0	1*	0.050	0.882	38.0	1*	0.002	0.964
Ⅳ	7(10.6)	13.9	0.908(0.390~2.114)			38.0	1.022(0.404~2.585)		
DFS(months)									
<24	31(50.0)	11.0	1*	0.652	0.420	36.1	1*	1.563	0.211
≥24	28(42.4)	14.9	0.800(0.466~1.375)			43.0	0.682(0.374~1.243)		
Response									
CR or PR	59(89.4)	12.0	1*	0.050	0.822	37.0	1*	2.005	0.157
SD or PD	7(10.6)	13.9	0.908(0.390~2.114)			53.0	0.536(0.226~1.271)		
Chemotherapy regimen									
Taxanes contained	48(72.7)	12.8	1*	0.045	0.833	44.0	1*	2.656	0.103
No taxanes contained	18(27.3)	10.0	1.066(0.591~1.924)			26.0	1.656(0.903~3.036)		
Number of chemotherapeutic drugs									
Single agent	51(77.3)	13.9	1*	2.276	0.099	44.0	1*	5.604	0.018
Multi agents	15(22.7)	11.5	1.683(0.907~3.122)			25.2	2.128(1.139~3.978)		
Cumulative use time of trastuzumab									
<12months	24(36.4)	/	/			24.0	1*	21.19	<0.001
≥12months	42(63.6)	/	/			51.0	0.257(0.144~0.458)		

Note:HER2;human epidermal growth factor receptor 2;mPFS;median progression free survival;mOS;median overall survival;HR;hazard ratio;CI;confidence interval;DFS;disease free survival;CR:complete remission;PR:partial remission;SD;stable disease;PD;progression disease;*:Reference category.

反应包括白细胞减少症 4 例(6.1%),中性粒细胞减少症 3 例(4.5%)。3 级非血液学毒性包括转氨酶升高 1 例 (1.5%), 高血脂 2 例 (3.0%), 恶心呕吐 2 例 (3.0%),腹泻 1 例(1.5%),肺炎 1 例(1.5%),青光眼 1 例(1.5%),手足综合征 3 例(4.5%),乏力 1 例(1.5%),心房颤动 1 例(1.5%),左心射血分数(LVEF)下降(3

级下降定义为较基线下降大于 20%或测量值为 20%~39%)1 例(1.5%),无 4 级及以上非血液学毒性发生。故曲妥珠单抗联合不同化疗药物一线治疗期间 3~4 级不良反应主要表现为化疗药物相关的血液学毒性及各化疗药物特征性的非血液学不良反应。

曲妥珠单抗治疗相关不良反应主要表现为心脏

Table 3 Multivariate Cox proportional hazards analyses for overall survival

Factors	β	SE	Wald	df	HR	95%CI	P
Number of metastatic lesions	1.025	0.341	9.052	1	2.786	1.429~5.431	0.003
Number of chemotherapeutic drugs	0.532	0.331	2.582	1	1.702	0.890~3.257	0.108
Cumulative use time of trastuzumab	-1.525	0.320	22.722	1	0.218	0.116~0.407	<0.001

Note:HR;hazard ratio;CI;confidence interval

功能的影响,3~4级不良反应发生率低且转归良好,发生3级心脏毒性的患者(包括1例3级房颤)为2例(3.0%),无4级心脏毒性发生。3级LVEF下降的1例患者经过暂停曲妥珠单抗用药后好转至1级LVEF下降(测量值>50%且较基线下降<10%),Ⅲ级房颤1例患者经过停药抗心律失常及营养心肌药物治疗后房颤好转至Ⅰ度。本研究未发现最终导致症状性充血性心力衰竭(CHF)的患者。因不良反应导致曲妥珠单抗给药中断的患者有4例(4.5%),只有1例患者因持续LVEF低于50%超过8周永久停止曲妥珠单抗使用。无因曲妥珠单抗治疗相关的死亡。

3 讨论

本研究入组66例患者治疗均严格参照NCCN指南及中国乳腺癌治疗指南进行,安全性随访按照曲妥珠单抗用于转移性乳腺癌治疗关键前瞻性研究设计执行,全组的中位PFS为12.0个月,而CLEOPATRA研究为纳入25个国家204家中心的国际多中心研究,其研究的对照组(曲妥珠单抗一线治疗联合多西他赛,n=406)的中位FPS为12.4个月^[7],本研究结果与其相似。本研究全组的总体中位OS为38.0个月,而先前集中在欧美地区,无亚洲地区入组的曲妥珠单抗用于晚期乳腺癌的4个关键研究^[3-6],中位OS25~31个月。本研究人群基线年龄在50岁以下,而上述国外研究的基线人群年龄往往超过50岁,但在本研究中提示,年龄是否超过50岁对于生存的影响无统计学差异。本研究的曲妥珠单抗PFS数据与国内外研究具有一致性^[3-7],但总生存期明显长于以欧美白种人为主的人群。之后的CLEOPATRA研究的对照组纳入了占比达32%的亚洲地区患者(n=128),中位OS达到37.6个月^[8],与本研究的OS相似,佐证了曲妥珠单抗治疗亚洲人群具有生存延长的趋势。

为了进一步研究人群基线临床特征和采取的临床治疗手段是否对疗效和生存产生不同影响,本研究分析了可能对PFS和OS产生潜在影响的各个临床因素。在PFS的影响因素上,转移灶数目即肿瘤负荷是影响PFS的独立因素,而与患者的既往肿瘤情况及治疗效果(如初治时疾病分期、DFS)、患者年龄、激素状态、采用何种化疗药物和化疗药物的联合

数量无关,Andersson等^[9]报道的Ⅲ期研究也印证了曲妥珠单抗与紫杉类联合在PFS上并不优于与其他化疗药物联合。在OS的影响因素上,治疗开始时转移灶的数量、曲妥珠单抗累积使用时间是OS的独立影响因素,而Rossi等^[10]研究认为年龄、脑肺肝等重要器官内脏转移、初诊乳腺癌到发生转移的时间间隔是影响OS的因素,Jackisch等^[11]研究认为含曲妥珠单抗方案进展后继续使用曲妥珠单抗、激素受体阳性是生存延长的独立影响因素。在本研究中,<1年的曲妥珠单抗累积使用时间的中位总生存期为24.0个月,而≥1年的曲妥珠单抗的使用中位总生存期为51.0个月,延长曲妥珠单抗使用,总生存期相应明显延长($P<0.001$)。

在安全性上,曲妥珠单抗的毒副作用主要表现为LVEF下降。本研究3级心脏毒性的发生率为3.0%(2/66),而CLEOPATRA研究的对照组(曲妥珠单抗+多西他赛,安全性分析集n=397)中观察到的3级心脏毒性的发生率为3.8%(n=15)^[12],两组数据接近。本研究同时表明曲妥珠单抗引起的LVEF的下降大部分是可逆的,既往研究也显示国人中曲妥珠单抗引起的LVEF下降具有可逆性和长期使用的良好耐受性^[13,14]。

综上所述,曲妥珠单抗一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者疗效明显且安全,同时,在防治策略上,术后患者强调定期复查,发现小负荷转移病灶及早并长期应用曲妥珠单抗治疗,能给患者带来生存获益。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(3): 737-744.
- [3] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5529-5537.

- [4] Eiermann W, International Herceptin Study Group. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(Suppl 1): S57-S62.
- [5] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [6] 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.
- [7] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 109-119.
- [8] Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 461-471.
- [9] Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer; the HERNATA study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 264-271.
- [10] Rossi M, Carioli G, Bonifazi M, et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: cardiotoxicity and overall survival[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 41-49.
- [11] Jackisch C, Welslau M, Schoenegg W, et al. Impact of trastuzumab treatment beyond disease progression for advanced/metastatic breast cancer on survival—results from a prospective, observational study in Germany [J]. *Breast*, 2014, 23(5): 603-608.
- [12] Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with her2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *Oncologist*, 2013, 18(3): 257-264.
- [13] Huang P, Chen JY, Chen ZH, et al. Tolerance and cardiac function monitoring during trastuzumab treatment for breast cancer patient [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2012, 18(12): 930-934. [黄平, 陈俊英, 陈占红, 等. 乳腺癌患者曲妥珠单抗治疗的耐受性及心功能监测[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(12): 930-934.]
- [14] Huang P, Dai S, Ye Z, et al. Long-term tolerance and cardiac function in breast cancer patients receiving trastuzumab therapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2069-2075.

第六届中国·棒槌岛国际肿瘤前沿论坛会议预告

由棒槌岛肿瘤学社、中国工程院、大连医科大学主办,浙江省肿瘤医院承办的第六届中国·棒槌岛国际肿瘤前沿论坛定于2017年9月22日~25日在中国·杭州召开。

此次论坛由中国工程院詹启敏院士(棒槌岛肿瘤学社社长)担任大会主席。此外,我们还邀请到中国工程院院士、国家杰出青年科学基金获得者、长江学者奖励计划获得者等国内外知名专家做主题报告。

论坛以学术报告及讨论的形式介绍肿瘤前沿基础、转化、临床等领域所取得的研究成果,并展望该领域未来发展趋势。届时,论坛还将颁发“第二届国际肿瘤治疗贡献华佗奖”和“第六届孙思邈肿瘤研究与治疗杰出贡献奖”(该奖项第一届得主为华裔著名肿瘤学家Tak Mak教授、第二届得主为美国国家医学院、中国工程院外籍院士王存玉教授、第三届得主为美国哈佛大学医学院Thomas M. Roberts教授、第四届得主为美国M.D.Anderson癌症中心、台湾中央研究院院士Mien-Chie Hung教授、第五届得主为美国科学院院士、中国科学院外籍院士王晓东教授)。

我们将以饱满的热情竭诚为大会服务!诚挚邀请您走进魅力杭州,参加此次学术盛会!