

Her-2 阳性乳腺癌靶向治疗药物的研究进展

李 阁,谷瑞雪,刘 旭,钱 诚

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: Her-2 阳性乳腺癌患者预后较差。近年来化疗序贯曲妥珠单抗 1 年的辅助治疗已成为早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的标准治疗方案,曲妥珠单抗的应用使乳腺癌患者的复发风险降低了 40%,然而长期随访数据表明,15%~24%患者仍面临复发风险。后续抗 Her-2 药物的研制主要集中在预防和克服耐药性方面,帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1、来那替尼和吡咯替尼等药物研发改善了 Her-2 阳性乳腺癌患者的辅助治疗空间。

关键词: Her-2;乳腺癌;靶向治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)01-0001-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.01.B001

Research Progress in Treatment of Her-2-Positive Breast Cancer with Targeted Agents

LI Ge, GU Rui-xue, LIU Xu, QIAN Cheng

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150040, China)

Abstract: Breast cancer with Her-2+ phenotype indicates an unfavorable prognosis for patients. Over the past years, the adjuvant therapy with chemotherapy plus 1-year administration of trastuzumab has become a standard treatment for early-stage Her-2+ breast cancer patients, which reduced the risk of relapse by 40%. However, long-term follow-up data show that 15% to 24% of patients still face the risk of recurrence. The newly emerging anti-Her-2 agents such as pertuzumab, lapatinib, T-DM1, neratinib and pyrotinib, mainly focusing on the prevention and overcome of drug resistance, have improved the efficacy of adjuvant therapy for Her-2+ breast cancer patients.

Subject words: Her-2; breast neoplasms; targeted therapy

早期乳腺癌可通过手术或辅助治疗(包括化疗、内分泌治疗、放疗以及靶向治疗)改善患者的生活质量,但最终仍有 20%~30%的女性患者将面临复发风险^[1]。目前,乳腺癌可分为四种分子亚型:Luminal A 型、Luminal B 型、基底型以及 Her-2 阳性型。人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)属于受体酪氨酸激酶家族的一员,据报道,在 15%~20%的乳腺癌患者中可检测到 Her-2 基因过表达,其与侵袭性亚型以及不良预后相关。Her-2 阳性亚型的乳腺癌具有分化差、增殖快、淋巴

结受累以及远处转移率高的特点。随着对肿瘤生物学行为研究的深入,Her-2 阳性乳腺癌的生物学异质性将导致对治疗产生不同的 Her-2 敏感性和预后。近年来,化疗序贯 1 年曲妥珠单抗的辅助治疗已成为早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的标准治疗方案^[2]。然而,治疗期间化疗药物的毒性显著影响肿瘤患者的生活质量,目前迫切需要研制出新型、具有可接受毒性且更有效的靶向药物治疗 Her-2 阳性乳腺癌^[3]。

目前,美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准了两类抗 Her-2 的靶向治疗方案,包括针对 Her-2 胞外区域的人源性单克隆抗体以及阻断 Her-2 激酶活性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),两者可改善早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的预后。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81372837)

通信作者: 钱诚,副主任,主任医师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150040);E-mail: qiancheng@ems.hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-29; **修回日期:** 2019-07-23

1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗属于一种人源性单克隆抗体,其通过与 Her-2 的胞外子结构域Ⅳ结合而发挥抗肿瘤作用,是目前第一个被批准用于治疗早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的辅助治疗药物。曲妥珠单抗的益处与年龄、肿瘤大小、淋巴结状态或激素受体状态无关,其与化疗联合可显著性改善早期或转移性 Her-2 阳性乳腺癌患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS)。NOAH 试验是第一个支持曲妥珠单抗与蒽环类药物联合的大型临床试验^[4,5]。该研究证实化疗联合曲妥珠单抗可提高病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR), 改善患者的生活质量。一项包含 12 000 例 Her-2 阳性患者的 meta 分析表明,曲妥珠单抗联合标准化疗可使疾病复发风险降低 40%,死亡风险降至 34%^[6]。

以下四个主要的随机试验:HERA (Herceptin Adjuvant trial, HERA)、NSABP-B31 (the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 trial, NSABP-B31)、NCCTG N9831 (the North Central Cancer Treatment Group N9831 trial, NCCTG N9831) 和 BCIRG 006 (Breast Cancer International Research Group 006 study, BCIRG 006) 试验评估了曲妥珠单抗联合化疗方案的益处^[7,8]。在这些研究中,北美两个主要的合作性试验 (NSABP B31 和 NCCTG N9831) 证实了蒽环或紫杉类化疗联合曲妥珠单抗治疗的优越性。NSABP B31 试验比较曲妥珠单抗与紫杉类同时给药与顺序给药的差异性,结果表明两者同时给药可获得更好的疗效^[9]。在无潜在性心脏疾病的患者中,中位随访时间 8.8 年时,化疗序贯曲妥珠单抗的辅助治疗并未导致心功能、心脏症状或与健康相关的生活质量的长期恶化^[10]。然而,在 NSABP B31 试验和 NCCTG N9831 试验中,约 5%~10% 患者在完成蒽环类药物治疗后,患者出现左心室射血分数下降而无法开始曲妥珠单抗辅助治疗^[11]。BCIRG 006 试验评估了 AC-TH (阿霉素+环磷酰胺+多西紫杉醇+曲妥珠单抗, AC-TH) 与 TCH (多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗, TCH) 方案,发现曲妥珠单抗与非蒽类药物联合治疗时疗效较明显,因此,对于有心脏危险因素的患者而言,可以考虑使用该方案以

克服潜在的心脏毒副作用^[12]。HERA 试验证实曲妥珠单抗辅助治疗的标准疗程为 12 个月,大约 80% 病例在治疗期间出现的心脏事件是可逆的^[13]。Cochrane 回顾性分析了包括 8 项随机对照试验的 11991 例 Her-2 阳性的乳腺癌患者,证实了含有曲妥珠单抗的方案在 DFS (HR=0.60, 95%CI:0.50~0.71; $P<0.001$) 和 OS (HR=0.66, 95%CI:0.57~0.77; $P<0.001$) 方面的优越性。但使用曲妥珠单抗将显著性增加充血性心力衰竭的风险 (RR=5.11, 90%CI:3.0~8.7; $P<0.001$), 并可导致左室射血分数下降 (RR=1.8, 90%CI:1.4~2.5; $P=0.0008$)^[14]。目前通过严格的选择患者和密切的心脏评估,曲妥珠单抗所致心脏事件的发生率有所降低,但其心脏毒性仍是临床实践中的一个重大问题^[15]。

2 新型抗 Her-2 药物

曲妥珠单抗成功研发改善了早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的预后,证实了靶向 Her-2 治疗方案的实用性。然而,长期随访数据表明,在治疗过程中仍有 15%~24% 的患者会发生疾病进展^[8]。随即科研人员又研制出一些新型抗 Her-2 的靶向药物,包括帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1、来那替尼和吡咯替尼。

2.1 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗是一种与 Her-2 胞外子结构域Ⅱ结合的单克隆抗体,通过阻止 Her-2 同源二聚体和 HER2/HER3 异源二聚体的形成而发挥抗肿瘤作用。2013 年 FDA 批准帕妥珠单抗用于乳腺癌术前新辅助治疗中。目前帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+紫杉类药物联合方案已成为晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者的一线治疗方案,该方案可使 OS 改善 16 个月^[16]。Neo-Sphere 研究证实,与化疗联合曲妥珠单抗方案相比,帕妥珠单抗+曲妥珠单抗双重阻滞的同时联合化疗可显著性提高乳腺癌患者的 pCR 率 (29% vs 46%, $P=0.0141$)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 以及 DFS^[17]。值得注意的是,该组合具有相对安全的毒性且不会导致额外的心脏毒性。APHINITY (NCT01358877) Ⅲ期试验结果表明,早期 Her-2 阳性乳腺癌患者在应用曲妥珠单抗治疗的同时添加帕妥珠单抗可显著性延长无侵袭性疾病生存期 (invasive DFS, iDFS), 该项研究结果已在 2017 年 6 月美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical On-

cology, ASCO)上报告。

2.2 拉帕替尼

拉帕替尼是一种口服有效且具有选择性的小分子 TKI, 其与 HER1(EGFR)、HER2 胞内激酶结构域可逆性结合从而抑制下游 PI3K/AKT/mTOR、RAS/MEK/MAPK 通路, 最终抑制乳腺癌细胞的生长和增殖^[18]。研究表明短期拉帕替尼治疗(1~7d)可诱导细胞周期停滞、细胞凋亡和自噬; 然而长期拉帕替尼治疗(3~6 个月)可发生获得性耐药^[19]。一些新辅助试验评估了拉帕替尼、曲妥珠单抗、拉帕替尼+曲妥珠单抗±化疗方案的疗效。就 pCR 而言, 曲妥珠单抗优于拉帕替尼, 且具有更小的毒性。尽管拉帕替尼+曲妥珠单抗对 Her-2 的双重阻滞作用显著性改善 pCR 率, 但其并未转化为生存获益。Ⅲ期 ALTT0(adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization, ALTT0)试验表明, 与曲妥珠单抗或拉帕替尼+曲妥珠单抗组相比, 拉帕替尼组的疗效相对较差, 且拉帕替尼+曲妥珠单抗组与曲妥珠单抗组在 DFS、OS 方面无显著性差异^[20]。综上, 拉帕替尼在治疗早期 Her-2 阳性乳腺癌方面并无明显作用。目前有研究表明, 拉帕替尼+化疗、拉帕替尼+曲妥珠单抗在转移性乳腺癌中具有活性。拉帕替尼联合卡培他滨方案被批准用于曲妥珠单抗治疗失败的 Her-2 阳性转移性乳腺癌患者。此外, 拉帕替尼也被批准与来曲唑联合用于治疗 Her-2 阳性、雌激素受体阳性的转移性乳腺癌患者。然而, 对于激素受体阴性的患者而言, 拉帕替尼联合曲妥珠单抗可改善患者的 pCR 率, 但并未使患者生存获益^[21]。

2.3 T-DM1

T-DM1 为曲妥珠单抗与微管毒素相连接所形成的一种抗 Her-2 抗体—药物耦联物, 通过直接靶向肿瘤细胞, 进一步增加单克隆抗体的活性。当 T-DM1 与 Her-2 受体结合后, T-DM1 被内化, 引发 T-DM1 中的微管毒素在细胞内释放, 最终导致细胞死亡^[22]。在早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的新辅助治疗中, T-DM1 正处于临床研究阶段。Ⅲ期 KRISTINE 试验表明, 对于高风险的患者而言, 尽管 T-DM1 的疗效弱于化疗+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗方案, 但就其毒副作用方面而言, T-DM1 具有较大的优势^[23]。Ⅲ期 KATHERINE NCT01772472、KAITLIN NCT01966471 以及 ATEMPT NCT01853748 试验也评估了 T-DM1

在辅助治疗中的作用, 在既往曲妥珠单抗治疗后进展的转移性 Her-2 阳性乳腺癌患者中, T-DM1 可显著性改善患者的 PFS、DFS 和 OS^[24]。

2.4 来那替尼

随着对抗 Her-2 治疗耐药机制研究的深入, 近期研究人员又开发出新型抗 Her-2 治疗的药物来那替尼。来那替尼是一种口服有效的 TKI, 其可与 HER1、HER2 和 HER4 的胞内激酶结构域不可逆结合。目前研究结果表明, 在早期和转移性乳腺癌患者以及既往接受过曲妥珠单抗治疗的患者中, 这种小分子药物均显示出较好的疗效^[25-26]。Ⅱ期 I-SPY 2 (investigator of serial studies to predict your therapeutic response through imaging and molecular analysis 2, I-SPY 2) 试验评估了来那替尼在新辅助治疗中的疗效 (试验组患者接受化疗+来那替尼治疗; 对照组 Her-2 阴性患者给予紫杉类药物单周治疗、Her-2 阳性患者给予曲妥珠单抗治疗)。在 Her-2 阳性、激素受体阴性的患者中, 试验组与对照组的 pCR 率分别为 56% 和 33%; 在 Her-2 阳性、激素受体阳性的患者中, 来那替尼也显示出较高的活性, 来那替尼组与对照组的 pCR 率分别为 30% 和 17%。在不考虑激素受体状态的情况下, 对于 Her-2 阳性乳腺癌患者而言, 来那替尼组与对照组的 pCR 率分别为 39% 和 23%, 这一研究数据表明来那替尼的疗效优于曲妥珠单抗^[27]。Ⅱ期 NSABP FB 7 (NCT01008150) 试验也评估了来那替尼在新辅助治疗中的疗效, 结果显示曲妥珠单抗+来那替尼组、曲妥珠单抗组、来那替尼组的 pCR 率分别为 50.0%、38.1% 和 33.3%, 尽管后两组的 pCR 率与 I-SPY 2 试验的结论相矛盾, 但这项研究的最终结果仍值得期待^[28]。Ⅲ期 ExteNET 试验纳入了既往已完成 1 年曲妥珠单抗治疗的 2840 例 Her-2 阳性的 I~Ⅲ期乳腺癌患者, 将患者随机分配入 1 年的来那替尼治疗组(240mg/d 口服)与安慰剂组, 在 2 年中位随访时, 来那替尼组的 DFS 优于安慰剂组(93.9% vs 91.6%, HR=0.67, 95%CI: 0.5~0.91; P=0.0091), iDFS 在 5 年时获益(90.2% vs 87.7%, HR=0.73; P=0.0083), OS 尚未报道^[29]。基于这些研究结果, 2017 年 7 月, FDA 批准来那替尼用于治疗曲妥珠单抗治疗进展的 Her-2 阳性乳腺癌患者。

2.5 吡咯替尼

吡咯替尼为我国自主研发的一种小分子酪氨酸

激酶抑制剂,其可与 HER1、HER2、HER4 胞内酪氨酸激酶结构域中的 ATP 结合位点共价结合,从而抑制 HER 受体磷酸化并阻断下游信号通路的激活,最终发挥抗肿瘤效应。中国目前已批准将吡咯替尼与卡培他滨联合用于既往接受过蒽环或紫杉类药物化疗的 Her-2 阳性晚期乳腺癌患者。

一项随机、多中心的 II 期临床研究 (NCT02422199) 评估了吡咯替尼联合卡培他滨在既往接受过紫杉类药物、蒽环类药物或曲妥珠单抗治疗的 Her-2 阳性转移性乳腺癌患者中的疗效。该试验中,吡咯替尼+卡培他滨为试验组 (n=65), 拉帕替尼+卡培他滨为对照组 (n=63), 试验组的中位 PFS 显著性优于对照组 (18.1 月 vs 7.0 月, HR=0.363, 95%CI: 0.228~0.579; $P<0.001$), 试验组的客观缓解率显著性优于对照组 (79% vs 57%, $P=0.01$)。无论患者既往是否接受过曲妥珠单抗治疗, 吡咯替尼+卡培他滨方案均可达到较长的 PFS^[30]。III 期 NCT02973737、NCT03080805 试验正在评估吡咯替尼联合卡培他滨在 Her-2 阳性转移性乳腺癌患者中的疗效, 两项试验预计于 2019 年 12 月截止。III 期 NCT03588091 试验正在评估吡咯替尼联合曲妥珠单抗、多西紫杉醇在 Her-2 阳性早期或局部晚期乳腺癌患者新辅助治疗中的疗效, 该试验预计于 2022 年 6 月截止。

3 靶向 HER 受体家族的其他新型药物

MM-111 是一种靶向 HER2/HER3 异二聚体的双特异性抗体。一系列前期研究正在评估 MM-111 单药 (NCT00911898), MM-111+曲妥珠单抗+化疗方案 (NCT01304784) 以及 MM-111+曲妥珠单抗+拉帕替尼方案 (NCT01097460) 在治疗 Her-2 阳性实体瘤中的疗效^[31]。

MCLA-128 与 MM-111 作用机制相似, 属于一种新型的人源性、双特异性抗体, 其可增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。在 10 例接受大剂量药物治疗的乳腺癌患者中, I 期临床获益率达 70%, 目前该药 I/II 期研究正在招募患者 (NCT02912949)^[32]。

Margetuximab (MGAH22) 为一种鼠源性单克隆抗体, 具有优化的 Fc 结构域。I 期试验结果表明, 在既往接受过抗 Her-2 治疗的乳腺癌患者中, 该药仍具有抗肿瘤活性且暂未观察到心脏毒性。II 期

NCT0195935 试验目前正在评估 Margetuximab 在治疗复发或难治性 Her-2 阳性未扩增的乳腺癌患者中的疗效, 另一项评估 Margetuximab+曲妥珠单抗+化疗方案疗效的临床试验 (NCT02492711) 正在招募患者。

MM-302 为靶向 Her-2 的抗体与多柔比星脂质体相连接所形成一种抗体—药物耦联物, II 期 HERMIONE 试验 (NCT02213744) 正在评估 MM-302+曲妥珠单抗、化疗+曲妥珠单抗在蒽环类药物初治的晚期帕妥珠单抗及 T-DM1 治疗后进展的乳腺癌患者中的疗效^[33]。

4 不良反应

曲妥珠单抗靶向 Her-2 治疗所致的不良反应事件主要包括中重度心功能不全、腹泻、便秘、III~IV 度肝脏毒性, 其中 60% 患者肝脏毒性与肝转移相关。

帕妥珠单抗+曲妥珠单抗±化疗 (多西他赛) 联合治疗方案常见的不良反应事件包括恶心、腹泻、疲乏、脱发、皮疹、中性粒细胞减少以及周围神经系统病变。

在拉帕替尼治疗相关性不良事件中, 最常见的为消化道反应 (腹泻、恶心、口腔炎和消化不良等), 其次为皮肤反应 (皮疹、皮肤干燥、红肿、瘙痒等)。拉帕替尼所致的 3~4 级不良事件主要包括腹泻 (6%)、皮疹 (5%) 以及肝胆系统疾病 (2%)。拉帕替尼与卡培他滨联合用的不良反应主要包括恶心、腹泻、呕吐以及掌趾肌触觉不良。与曲妥珠单抗治疗组相比, 拉帕替尼治疗组的患者发生腹泻、皮疹以及肝脏毒性的可能性更大^[20]。

与年轻患者相比, 老年患者应用 TDM-1 发生 3 级不良事件以及不良事件所致的停药率相对较高, 但多数老年患者可耐受 TDM-1 所致的不良事件, 且与曲妥珠单抗相比, T-DM1 的心脏毒性相对较低^[34]。

就毒副作用而言, 来那替尼常见的不良反应主要包括腹泻 (40%)、呕吐 (3%) 和恶心 (2%), 其中 3~4 级治疗相关性不良事件为腹泻, 目前可通过减少药物剂量或对症治疗的方式改善患者腹泻的症状。研究表明, 在治疗期间口服洛哌丁胺可有效地降低腹泻发生率, 提高患者对药物的总体耐受性^[35]。

与拉帕替尼+卡培他滨治疗组相比, 吡咯替尼+卡培他滨治疗组具有较高的不良反应事件发生率,

主要包括腹泻、手足综合征、呕吐、白细胞减少等。通过停药或减少药物剂量的方式可改善吡咯替尼治疗引起的不良事件,目前吡咯替尼的最小治疗剂量为240mg/d^[30]。

5 小结与展望

目前,乳腺癌是我国女性恶性肿瘤最常见的发病原因,其中 Her-2 阳性亚型的乳腺癌与三阴性乳腺癌,均具有复发转移率高及预后不良的特点。自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1、来那替尼、吡咯替尼等药物问世以来,Her-2 阳性亚型乳腺癌患者的 PFS 和 OS 均得到了显著性改善。近年来,化疗序贯曲妥珠单抗 1 年的辅助治疗已成为早期 Her-2 阳性乳腺癌患者的标准治疗方案,该方案改变了 Her-2 阳性乳腺癌患者预后差的结局。目前国际上针对晚期 Her-2 阳性乳腺癌的标准一线治疗为帕妥珠单抗+曲妥珠单抗双靶向联合多西他赛,机体免疫系统协助其清除肿瘤细胞,有效地降低肿瘤负荷,实现双靶协同、源头阻断作用。随着对肿瘤耐药机制研究的深入,相信未来会有更多、更高效的抗 Her-2 药物上市,也会有更优选的治疗方案应用 Her-2 阳性亚型的乳腺癌患者,改善肿瘤患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2015, 26(Suppl 5): v8-v30.
- [2] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1533–1546.
- [3] Lambertini M, Del ML, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting[J]. BMC Med, 2016, 14: 1.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(34): 4491–4497.
- [10] Ganz PA, Romond EH, Cecchini RS, et al. Long-term follow-up of cardiac function and quality of life for patients in NSABP protocol B-31/NRG oncology: a randomized trial comparing the safety and efficacy of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) followed by paclitaxel with AC followed by paclitaxel and trastuzumab in patients with node-positive breast cancer with tumors overexpressing human epidermal growth factor receptor 2 [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3942–3948.
- [11] 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.
- [12] Pal SK, Childs BH, Pegram M. Emergence of nonanthracycline regimens in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1): 25–32.
- [13] 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 (BIG1-01)[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(20): 2159–2165.
- [14] Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab con-

- taining regimens for early breast cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (4): CD006243.
- [15] Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity [J]. ESMO Open, 2016, 1(4): e000073.
- [16] 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.
- [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] Zhang X, Munster PN. New protein kinase inhibitors in breast cancer: afatinib and neratinib[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(9): 1277–1288.
- [19] Zhu X, Wu L, Qiao H, et al. Autophagy stimulates apoptosis in HER2-overexpressing breast cancers treated by lapatinib[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(12): 2643–2653.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Martínez MT, Pérez-Fidalgo JA, Martín-Martorell P, et al. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: a review of the literature[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 97: 96–106.
- [23] 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.
- [24] Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pre-treated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): 689–699.
- [25] Kourie HR, Chaix M, Gombos A, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(8): 947–957.
- [26] Tiwari SR, Mishra P, Abraham J. Neratinib, a novel HER2-targeted tyrosine kinase inhibitor[J]. Clin Breast Cancer, 2016, 16(5): 344–348.
- [27] Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 11–22.
- [28] Jankowitz RC, Abraham J, Tan AR, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in women with metastatic HER2-positive breast cancer: an NSABP foundation research program phase I study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(6): 1205–1212.
- [29] Ma F, Li Q, Chen S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(27): 3105–3112.
- [30] Blair HA. Pyrotinib: first global approval[J]. Drugs, 2018, 78(16): 1751–1755.
- [31] Yu S, Liu Q, Han X, et al. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment[J]. Exp Hematol Oncol, 2017, 6: 31.
- [32] Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 855–861.
- [33] Soto-Perez-De-Celis E, Loh KP, Baldini C, et al. Targeted agents for HER2-positive breast cancer in older adults: current and future perspectives[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(10): 787–801.
- [34] Montemurro F, Ellis P, Anton A, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: primary results from the KAMILLA study cohort 1[J]. Eur J Cancer, 2019, 109: 92–102.
- [35] 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.