

·述 评·

# HER2 阳性转移性乳腺癌治疗年度进展

柴洁, 姚和瑞\*

**[摘要]** 乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性肿瘤,其中 HER2 阳性转移性乳腺癌在晚期乳腺癌占比为 25%~30%。HER2 阳性乳腺癌患者预后差,如何提高 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗效果,包括优化靶向治疗、化疗药物的选择、后线治疗的策略等具有重要的临床意义。本文基于 2017 年各大乳腺癌会议,针对 HER2 阳性转移性乳腺癌在临床中的常见问题,阐述 HER2 阳性转移性乳腺癌治疗策略的新进展。

**[关键词]** HER2 阳性; 转移性乳腺癌; 靶向优化; 年度进展

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2018.02.001

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

## Annual progress of HER2 positive metastatic breast cancer

CHAI Jie, YAO Herui

Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: YAO Herui, yaohherui@163.com

**[Abstract]** Breast cancer is one of the most common malignant disease in China. HER2 positive metastatic breast cancer accounted for 25% to 30%. The prognosis of HER2 positive metastatic breast cancer is poor, how to improve the therapeutic effect of HER2 positive metastatic breast cancer have vital clinical significance, including optimize targeted therapy, selection of chemotherapy and strategy beyond first-line therapy. This article based on the 2017 breast cancer conference and reviewed the latest progress of HER2 positive metastatic breast cancer.

**[Key words]** HER2 positive; metastatic breast cancer; targeted optimization; annual progress

乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性疾病,其中 HER2 阳性型转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)占有类型晚期乳腺癌的 25%~30%<sup>[1]</sup>。HER2 阳性型乳腺癌预后差,中位生存期仅为 2~3 年,但曲妥珠单抗以及其他抗 HER2 治疗药物的出现,使 HER2 阳性型乳腺癌的治疗发生了翻天覆地的变化,HER2 阳性不再是预后不良绝对象征,HER2 阳性患者的总生存也与 HER2 阴性相差无几<sup>[2]</sup>。

临床上如何进一步提高 HER2 阳性 MBC 的治疗效果,包含优化靶向治疗、化疗药物的选择、后线治疗的策略等问题具有重要临床意义。本文结合 HER2 阳性 MBC 在临床中的常见问题和 2017 年

各大乳腺癌会议阐述 HER2 阳性 MBC 治疗策略的新进展。

## 1 HER2 阳性 MBC 靶向治疗的优化选择

以曲妥珠单抗为基础的抗 HER2 治疗一直是 HER2 阳性 MBC 一线治疗的金标准。近年来,新型靶向药物的出现,如帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛,成为了一线治疗的新标准,进一步延长 OS 至 56.5 个月<sup>[3]</sup>。2017 年各大乳腺癌会议聚焦于不同作用机制的抗 HER2 靶向药物,应用于一线及后线治疗,总结如下。

### 1.1 T-DM1

T-DM1 是新型抗体-药物偶联物,是继曲妥珠

专家简介:姚和瑞,男,教授,主任医师,博士生导师,从事乳腺癌的临床与基础研究工作, E-mail: yaohherui@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81372819;81572596;U1601223)、广东省自然科学基金(2017A030313828)、广州市科技计划(2014J4100170;201704020131)

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心,广州 510120

单抗之后又一种全新的抗 HER2 药物,它具有曲妥珠单抗类似的生物活性,可特异性的将强效抗微管药物 DM1 释放至 Her-2 过表达的肿瘤细胞内。T-DM1 在 HER2 阳性晚期乳腺癌二线治疗的疾病控制时间及总生存时间均显著优于拉帕替尼联合卡培他滨<sup>[4]</sup>,FDA 批准 T-DM1 作为既往接受过多西他赛及紫杉烷类化疗药物的 Her-2 阳性晚期乳腺癌的治疗适应症。既往的 II 期随机对照研究提示在 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗中,T-DM1 具有鼓舞人心的疗效和安全性<sup>[5]</sup>,且既往的 Ib/II 期研究中 T-DM1 联合帕妥珠单抗也表现出较好的抗肿瘤活性及安全性<sup>[6]</sup>。那么,T-DM1 是否是优于标准 TH 方案的 HER2 阳性 MBC 的一线优选方案? T-DM1 联合帕妥珠单抗是否可以媲美多西他赛联合双靶向治疗的领先优势? 这个问题需要更大样本量的 III 期随机对照研究来回答,随后 MARIANNE 研究应运而生。2015 年 ASCO 会议上 MARIANNE 研究的中期报道提示相比较多西他赛联合曲妥珠单抗的标准一线解救方案,单药 T-DM1 组及 T-DM1 联合帕妥珠单抗组具有相同的疾病控制时间,T-DM1±帕妥珠单抗一线治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效并不优于传统 TH 方案,似乎一线治疗 T-DM1 的挑战未能成功<sup>[7]</sup>。但由于 T-DM1 的等效和安全性,以及基于其他的一线治疗的研究,该药一线治疗地位得到广泛重视。

2017 年 ASCO 报道了 MARIANNE 研究的最终结果(2017ASCO, NCT1120184),更长时间的随访(中位时间 54 个月)显示,HT 组、T-DM1 组及 T-DM1+P 组的中位 OS 相当,分别为 50.9、53.7 及 51.8 个月,但含 T-DM1 组≥3 级不良事件(AEs)发生率更低,最终的疗效及安全性与初步分析和既往研究一致。再次确认了一线治疗中 TDM-1 对比常规化疗联合靶向治疗的等效性和安全性<sup>[8]</sup>。

### 1.2 吡咯替尼

吡咯替尼是我国自主研发的一种以 EGFR 与 HER2 为靶点的小分子酪氨酸激酶不可逆抑制剂。基础研究发现吡咯替尼对 HER2 阳性乳腺癌具有明显的抑制作用,由于其与曲妥珠单抗的作用位点不同、增加了 EGFR 靶点,因此对于既往曲妥珠单抗治疗耐药的患者仍然可能有效。I 期临床试验亦表明对于 HER2 阳性晚期乳腺癌患者,吡咯替尼单药具有高效、安全的抗肿瘤活性,得到了令人鼓舞的结果<sup>[9]</sup>。

2017 年圣安东尼奥会议报道了吡咯替尼的 II 期临床研究(2017SABCS, PD3-08),这是一项多中心、开放、随机对照试验,旨在对于既往蒽环、紫杉和/或曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌,比较吡咯替尼联合卡培他滨(PC 组)对比拉帕替尼联合卡培他滨(LC 组)的疗效和安全性。入组条件为既往蒽环、紫杉和/或曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌,针对转移灶须小于两线化疗。中位随访 15 个月,总共入组 128 例患者,中位年龄 48 岁,按照 1:1 随机到 PC 治疗组或 LC 治疗组,主要研究终点为 ORR,次要终点为 PFS、TTP、DOR 和 OS 及安全性。研究结果显示,相较于拉帕替尼联合卡培他滨这一标准方案,吡咯替尼联合卡培他滨将 ORR 从 57.1%显著提高至 78.5%( $P=0.01$ );中位 PFS 从 7 个月显著延长至 18.1 个月 HR 0.363,  $P<0.0001$ ),亚组分析显示无论既往是否使用过曲妥珠单抗,PC 组患者的中位 PFS 都优于 LC 组。在 PC 组和 LC 组的治疗相关 3~4 级不良反应方面,手足综合征发生率分别为 21.5%和 19.0%,腹泻发生率分别为 13.8%和 4.8%,中性粒细胞减少发生率分别为 7.7%和 1.6%。该研究表明,对于既往蒽环、紫杉、和/或曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌,吡咯替尼联合卡培他滨的疗效显著优于拉帕替尼联合卡培他滨,且毒性可耐受。正在进行中的 III 期临床研究或可进一步验证本结果。

### 1.3 Pozotinib

Pozotinib 属于口服喹唑啉类化合物,是一种新型的泛 HER 家族的酪氨酸激酶不可逆抑制剂<sup>[10]</sup>,前期基础研究已发现 pozotinib 具有较强的抗 HER2 阳性乳腺癌细胞增殖能力<sup>[11]</sup>。

NOV 120101-203(2017ESMO, Abstract 2370)是一项前瞻性、多中心、开放、II 期单臂临床研究,旨在评估 Pozotinib 对于接受过至少两线抗 HER2 治疗的 HER2 阳性 MBC 的疗效和安全性,抗 HER2 治疗包括曲妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1 等。主要研究终点是 PFS,次要终点是 ORR、OS 和安全性。该研究总共入组 106 例患者,既往中位化疗线数为 4 线,中位抗 HER2 治疗为 2 线。研究结果显示中位 PFS 为 4.04 月,DCR 为 74.7%,其中 21.1%的患者达到 ORR。最常见的治疗相关级 3 以上不良事件为腹泻(14.2%)和口腔炎(12.3%)。因此,对于多药耐药的 HER2 阳性晚期乳腺癌的后线治疗,Pozotinib 具有一定的应用前景。

## 2 HER2 阳性转移性乳腺癌的化疗选择

H0648g 研究探索了曲妥珠单抗联合化疗(紫杉醇/AC 方案)作为晚期患者一线方案,与单纯化疗相比,联合用药显著延长患者 OS 达 9 个月(从 20 个月增加至 29 个月),奠定了靶向药物联合化疗在晚期 HER2 阳性乳腺癌中的一线治疗地位<sup>[12]</sup>。该研究中的化疗方案有两类,其中曲妥珠单抗联合蒽环类化疗的安全性分析显示患者心脏毒性明显增加,AC 方案联合靶向时心衰发生率达到 27%。因此在和曲妥珠单抗联合配伍时,常规蒽环类药物被摒弃。

### 2.1 与靶向联合时化疗药物的选择

2.1.1 艾日布林 H0648g、M77001 等研究显示,紫杉类化疗药物是与曲妥珠单抗联合的有效药物,成为靶向联合化疗的标准方案<sup>[13]</sup>。另一方面,基础研究提示多种化疗药物与曲妥珠单抗具有协同作用,例如常说的“三滨”:长春瑞滨、卡培他滨和吉西他滨。HERNATA 的 III 期临床研究表明,长春瑞滨联合曲妥珠单抗(NH 方案)对比紫杉醇联合曲妥珠单抗(TH 方案),疗效相近,但血液学毒性明显减轻<sup>[14]</sup>,因此对寻找新的有效、安全、耐受良好的化疗药物具有重要临床意义。

类似紫杉烷和长春瑞滨,艾日布林也是细胞有丝分裂抑制剂,通过直接与微管蛋白结合抑制微管生长,从而抑制肿瘤细胞的增殖。目前,该药被批准用于晚期乳腺癌二线以后的治疗。JBCRG-M03(2017 ASCO, Abstract 1025)研究是一项 II 期单臂临床试验,主要评价艾日布林联合曲妥珠和帕妥珠作为晚期 HER2 阳性乳腺癌 1/2 线治疗的疗效和安全性。从 2013 年 11 月到 2016 年 04 月,研究共入组 50 例患者,其中 8 例(16%)接受一线治疗,41 例(84%)接受二线治疗。最终纳入分析 46 例,主要研究终点为 PFS。研究发现,艾日布林( $1.4 \text{ mg/m}^2$ , D1, D8, q3w)联合双靶向抗 HER2 的治疗模式是安全可靠的,截止会议报道还没有达到中位 PFS。3/4 级不良反应主要为粒细胞减少,发生率为 10.2%(5 人)。从 JBCRG-M03 来看,艾日布林有望成为 HER2 阳性 MBC 中多西他赛的替代药物。

2.1.2 吉西他滨 既往的 II 期临床研究显示,吉西他滨联合曲妥珠单抗(GH)周疗在一线及二线周疗中的 PFS 约为 4 个月<sup>[15]</sup>。虽然缺乏头对头的比较,但 GH 方案的疗效似乎不如 TH/NH 方案。

今年 ASCO 大会报道的又一 II 期临床试验再次评价了吉西他滨联合双靶向治疗(帕妥珠单抗+曲妥珠单抗)的疗效(2017 ASCO, NCT02252887 研究)。此研究共纳入 45 例患者,其中 34 例患者完成评估。入组标准为接受过以曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗为基础的治疗,且姑息化疗 $\leq 3$  种。既往数据提示二线后的抗 HER2 治疗能带来平均 3 个月疾病控制时间,因此该研究设计若 3 个月时 PFS 率 $\geq 60\%$ ,则达到主要终点。研究结果显示:3 个月时,26/34 例患者处于无进展状态(1 CR, 8 PR, 17 SD),PFS 率为 76%。该研究表明,一线帕妥珠+曲妥珠联合化疗进展后,继续保留帕妥珠单抗+曲妥珠单抗,将化疗药物改为吉西他滨仍然有效,提示吉西他滨在抗 HER2 后线治疗中作为备选化疗药物的作用。

2.1.3 环磷酰胺节拍化疗 目前帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛是晚期 HER2 阳性乳腺癌的一线标准治疗方案。然而老年患者具有更高的化疗相关毒性风险,节拍化疗或者单纯双靶治疗可能对老年患者更有利。EORTC 75111-10114(2017 SABCS, Abstract PD3-09)是一项 II 期、随机化临床研究,旨在评估帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗加或者不加节拍化疗用于老年 HER2+晚期乳腺癌患者的疗效和安全性。该研究入组来自欧洲的 30 个中心的 80 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者,中位年龄 76.7 岁,按照 1:1 随机接受一线曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+环磷酰胺  $50 \text{ mg/d}$  节拍化疗(TPM 组)对比曲妥珠单抗+帕妥珠单抗(TP 组),疾病进展后允许接受 T-DM1 治疗,主要研究终点是 6 个月的 PFS 率。中位随访 20.7 个月时,TPM 组和 TP 组的 PFS 率分别为 73.4% 和 46.2%;中位 PFS 分别为 12.7 个月和 5.6 个月;缓解率分别为 53% 和 44%。不良反应方面,TPM 组有 1 例患者死于心脏衰竭;TPM 组和 TP 组各有 1 例发生了无症状性左心室射血分数下降超过 10%;3 级的腹泻发生率分别为 12% 和 8%;两组均未发生 3 级以上中性粒细胞减少、粒缺伴发热。共有 29 例患者进展后接受 T-DM1 作为二线治疗,6 个月的 PFS 率达到 49.5%,中位 PFS 达到 5 个月,缓解率为 13.5%。

EORTC 75111-10114 研究提示对于老年 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的一线治疗,节拍化疗联合双靶优于单纯双靶治疗、且安全性可耐受。一线曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+环磷酰胺治疗进展的患者中应用 T-DM1 效果仍然良好,在老年患



者中可能延迟或取代紫杉醇化疗。

## 2.2 联合化疗与单药化疗的争议

在 HER2 阴性晚期乳腺癌化疗相关研究中,与单药相比,联合化疗方案能提高客观缓解率,但并不能明显改善患者的总生存。而在晚期 HER2 阳性患者中,有几项关于联合化疗+曲妥珠单抗对比单药化疗+曲妥珠单抗的临床试验,但对增加化疗的进一步临床获益还存在争议。例如 CHAT 研究显示,多西他赛+卡培他滨片+曲妥珠单抗(TXH)与多西他赛+曲妥珠单抗(TH)相比能够显著延长患者 PFS 达 5 个月<sup>[16]</sup>;而 BCIRG 007 研究则发现,多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗(TCH)对比多西他赛+曲妥珠单抗在 PFS 和 OS 方面均无获益提升<sup>[17]</sup>;还有研究发现,紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗(PCH)对比紫杉醇+曲妥珠单抗(PH)使患者的 PFS 延长了 3.6 个月,但未显著改善 OS<sup>[18]</sup>。

联合靶向治疗时的化疗采用单药还是联合化疗一直缺乏高循证医学证据,中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤内科姚和瑞教授团队对此临床问题进行了荟萃分析,被 2017 年 ASCO 摘要收录(摘要编号)并发表于 2017 年 11 月的 Breast Cancer Research and Treatment。这项荟萃分析纳入 4 篇随机对照研究(RCT),共 1044 例乳腺癌患者,主要研究指标包括 ORR、PFS、OS。与传统结论相悖的是,荟萃分析显示双药化疗联合曲妥珠单抗与单药化疗联合曲妥珠单抗相比,虽然并不能提高 ORR( $RR=1.07$ ,  $P=0.157$ ),但却明显使 PFS( $HR=0.69$ )和 OS( $HR=0.90$ )得到明显改善。并且达到了中等证据质量级别。进一步序贯试验分析指出该研究的患者总数已经达到了评估所需的样本量。而安全性分析得出双药化疗+靶向 vs. 单药化疗+靶向的 3~4 级不良反应更高,主要体现在血小板减少、恶心呕吐、腹泻和口腔炎。基于此项荟萃分析的结果,推荐在 HER2 阳性型 MBC 的一线治疗中,对于功能状态较好的患者,可以优先考虑赫赛汀联合双药化疗以争取更好的生存获益,而对于功能状态不好的患者,基于副作用的考虑,推荐单药化疗。

## 3 HER2/HR 双阳性 MBC 的治疗进展

HER2 阳性/HR 阳性晚期乳腺癌作为一类特殊类型的晚期乳腺癌,目前国际指南推荐一线优选抗 HER2 靶向治疗联合化疗,疾病稳定后可考虑抗 HER2 靶向治疗联合内分泌治疗作为维持方

案<sup>[19]</sup>。但该类型晚期乳腺癌较 HER2 阳性、HR 阴性型晚期乳腺癌具有其独特的生物学特性和不同的预后,那么,对于部分高选择的 HER2 阳性、HR 阳性型晚期乳腺癌患者,是否可以选择靶向+内分泌治疗的模式呢?既往 TAnDEM、EGF30008 研究均提示,对于绝经后、HER2 阳性/HR 阳性、未接受针对转移性疾病的化疗的晚期乳腺癌患者,一线内分泌治疗的基础上联合抗 HER2 靶向治疗进一步带来 PFS 的延长,尽管无总生存的获益。

无独有偶,2017 年 ASCO 大会又报道了一项新的双靶+内分泌治疗的 ALTERNATIVE 研究(2017 ASCO, Abstract 1004)。该研究在(新)辅助或晚期一线曲妥珠单抗+化疗进展后的 HER2+/HR+晚期乳腺癌患者中,评估拉帕替尼(L)+曲妥珠单抗(T)联合芳香化酶抑制剂(AI)对比单靶 T+AI 或 L+AI 的疗效。该 III 期临床试验将入组的 355 例女性绝经后乳腺癌患者按 1:1:1 随机分为三组,分别接受 T(8 mg/kg→6 mg/kg iv, q3w)+L(1000 mg/d)+AI,或 T+AI,或 L(1500 mg/d)+AI 治疗。主要研究终点是双靶对比单靶(L+T vs. T vs. L)的 PFS,次要研究终点包括单靶组间 PFS(L vs. T),OS,ORR 和安全性。分组情况为 L+T( $n=120$ ),T( $n=117$ ),L( $n=118$ )。研究结果显示,L+T 组患者的 PFS 显著优于单药 T 组(mPFS 为 11 vs. 5.7 个月; $HR=0.62$ ,  $P=0.0064$ )。不同亚组分析也证实 L+T 可提供获益,L 和 T 的 mPFS 分别为 8.3 和 5.7 月( $HR=0.71$ ,  $P=0.0361$ )。L+T、T 和 L 组的 ORR 分别为 32%,14%,19%。OS 的数据还未成熟。L+T、T 和 L 组最常见的治疗不良事件(任何组 $\geq 15\%$ )为腹泻(69%,9%,51%)、皮疹(36%,2%,28%)、恶心(22%,9%,22%)和甲沟炎(30%,0%,15%)。ALT/AST 超过正常上限 3 倍的肝功异常发生率分别为 4%、6%和 16%。治疗相关的严重不良事件发生率(SAEs)分别为 5%、2%和 4%,治疗相关死亡发生率分别为 3%、4%和 5%。

ALTERNATIVE 研究提示,在 HER2+/HR+晚期乳腺癌患者中,内分泌治疗的基础上联合抗 HER2 靶向治疗带来 PFS 的获益,单靶向联合 AI 治疗可使患者得到 8.3(L+AI)和 5.7 个月(T+AI)的 PFS,而双重 HER2 抑制(L+T+AI)与单靶 T+AI 相比,可以为患者提供更多 PFS 获益,但 L+T 治疗也使不良反应增加。结合既往 TAnDEM、EGF3008、Pertain 等抗 HER2 联合内分泌的研究,表明内分泌联合靶向的双重拮抗策略有望成为部分高选择患

者的一线或后线治疗的优选。

#### 4 HER2 阳性 MBC 脑转移治疗进展

尸检发现,HER2 阳性乳腺癌脑转移发生率高达 50%;由于血脑屏障的存在,目前脑转移患者最主要的治疗手段仍然是局部治疗(手术、WBRT、SRT),药物治疗在 HER2 阳性乳腺癌脑转移中的循证医学证据有限。既往 Lanscape 研究提示拉帕替尼+卡培他滨的 CNS-ORR 约为 65.9%,中位 TTF 约为 5.5 个月,中位 OS 约为 17.0 个月<sup>[20]</sup>。来那替尼是一种不可逆的小分子酪氨酸激酶抑制剂,同时具有抗 HER1、HER2、HER4 活性,前期研究发现其单药 CNS-ORR 约为 8%<sup>[13]</sup>。2017 年 ASCO 会议报道了一项来那替尼联合卡培他滨治疗 HER2+乳腺癌脑转移(BCBM)的 II 期单臂临床研究(TBCRC022 研究,2017ASCO, Abstract1005),该研究入组了 39 例脑转移灶>1 cm(最终分析 37 例)的患者,均未使用过拉帕替尼或卡培他滨且在局部治疗后进展(3 人除外)。这些患者平均接受过 2 线(0~6)治疗,其中 65% 的患者接受过 WBRT。入组患者接受卡培他滨(750 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1-d14, q3w)联合来那替尼(240 mg/d)治疗。结果显示,18/37(49%) 例患者获得中枢缓解(CNS ORR,所有 CNS 靶病灶体积相加缩小≥50%),1 年总生存率约为 63%。虽然 TBCRC022 研究是一项 II 期单臂研究,但取得了很好的结果,提示来那替尼+卡培他滨或许是 HER2+BCBM 的新希望。

#### 5 小 结

全球范围内乳腺癌是恶性肿瘤中仅次于肺癌的第二死因。纵观 2017 年全年,HER2 阳性晚期乳腺癌治疗研究并不少,主要围绕着靶向优化、化疗选择、疗效预测等进行研究。目前 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗已进入分子分型指导的个体化治疗阶段,精准治疗的脚步越来越近,未来基于组织病理、分子分型、基因表达谱预测、瘤内 HER2 异质性及血清标志物,精准判断不同乳腺癌个体近、远期疗效,并充分结合患者结合临床参数的精准治疗将成为趋势。

#### 参 考 文 献

[1] Fabi A, Malaguti P, Vari S, Cognetti F. First-line therapy in HER2 positive metastatic breast cancer: is the mosaic fully completed or are we missing additional pieces [J]? J Exp

Clin Cancer Res, 2016, 35:104.

[2] Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1):92-98.

[3] 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.

[4] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 367(19):1783-1791.

[5] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9):1157-1163.

[6] Miller KD, Dieras V, Harbeck N, et al. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14):1437-1444.

[7] 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.

[8] Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of first-line trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs. trastuzumab+taxane (HT) treatment of HER2-positive MBC: Final overall survival (OS) and safety from MARIANNE [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(suppl. abstr): 507.

[9] 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.

[10] Cha MY, Lee KO, Kim M, et al. Antitumor activity of HM781-36B, a highly effective pan-HER inhibitor in erlotinib-resistant NSCLC and other EGFR-dependent cancer models [J]. Int J Cancer, 2012, 130(10):2445-2454.

[11] Kalous O, Conklin D, Desai AJ, et al. Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible Pan-HER inhibitor, inhibits proliferation of HER2-amplified breast cancer cell lines resistant to trastuzumab and lapatinib [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(9):1978-1987.

[12] 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.

[13] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with

(下转 132 页)

细胞瘤发生发展的重要机制,为其诊断和治疗提供新的方向。

### 参 考 文 献

- [1] Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma [J]. *Semi Diagn Pathol*, 2017, 34(2): 192-200.
- [2] Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, et al. Hepatoblastoma state of the art [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(1): 19-28.
- [3] Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 207-210.
- [4] Sumazin P, Chen Y, Trevino LR, et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups [J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 104-121.
- [5] Dong R, Jia D, Xue P, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA (lncRNA) expression in hepatoblastoma tissues [J]. *PLoS One*. 2014, 9(1): e85599.
- [6] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA -sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- [7] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium [J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29.
- [8] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [9] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (Database issue): D447-D452.
- [10] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, et al. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment [J]. *J Control Release*, 2015, 219: 278-294.
- [11] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-335.
- [12] Scardoni G, Petterlini M, Laudanna C. Analyzing biological network parameters with CentiScaPe [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(21): 2857-2859.
- [13] Soga T. Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(3): 275-281.
- [14] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*. 2011, 11(2): 85-95.

(收稿日期:2018-02-27)

(上接 127 页)

- 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.
- [14] 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.
- [15] Yardley DA, Burris HA, 3rd, Hanson S, et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(3): 178-183.
- [16] Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 976-983.
- [17] Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, et al. Multi-center phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 149-156.
- [18] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2786-2792.
- [19] Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(1): 16-33.
- [20] Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 64-71.

(收稿日期:2018-03-20)