



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.02
文章编号: 2095-1264(2022)06-0690-06

HR+/HER2+乳腺癌诊疗研究进展

三阳性乳腺癌药物治疗进展[★]

陈 飞¹, 葛 睿^{2*}, 瞿 菲³, 张凌捷²

(¹上海市普陀区人民医院 普外科, 上海, 200060; ²复旦大学附属华东医院 普外科, 上海, 200040;

³南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京, 210029)

摘要: 乳腺癌是世界范围内女性发病率最高的恶性肿瘤。三阳性乳腺癌(TPBC)作为一种特殊类型的乳腺癌, 在生物学特性、临床特征、治疗模式等方面与单纯HER2阳性或HR阳性乳腺癌存在差异。目前, TPBC的治疗以抗HER2治疗为主线, 但其治疗策略仍存在一定争议。本文主要就TPBC的药物治疗进展进行综述。

关键词: 三阳性乳腺癌; 药物治疗; 靶向治疗; 研究进展

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

Advances in drug therapy for triple positive breast cancer[★]

CHEN Fei¹, GE Rui^{2*}, QU Fei³, ZHANG Lingjie²

(¹Department of General Surgery, the People's Hospital of Putuo District, Shanghai, 200060, China; ² Department of General Surgery, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200040, Shanghai, 200060, China; ³ the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, Jiangsu, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor with the highest incidence rate among women worldwide. As a special type of breast cancer, triple positive breast cancer (TPBC) is different from HER2-positive or HR-positive breast cancer in terms of biological characteristics, clinical features and treatment modes. At present, anti-HER2 therapy is still the main treatment for TPBC, but its treatment strategy remains controversial. This paper mainly reviews the progress of drug treatment of TPBC.

Keywords: Triple positive breast cancer; Drug therapy; Targeted therapy; Research progress

前言

乳腺癌是世界范围内女性发病率最高的恶性肿瘤, 中国年新发病例数位居世界第一^[1]。人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌占全部乳腺癌的20%~30%, 其中约50%的患者为激素受体(hormone receptor, HR)阳性, 这部分患者被称为三阳性乳腺癌(triple positive breast cancer, TPBC)^[2]。TPBC是一种特殊类型的乳腺癌, 同时受到HER2和雌激素受

体(estrogen receptor, ER)两条信号传导通路的激活, 且两条通路间存在交叉应答, 导致其在生物学特性、临床特征、治疗模式等方面与单纯HER2阳性或HR阳性乳腺癌存在差异^[3-4]。目前, TPBC的治疗仍以抗HER2治疗为主线, 抗HER2联合化疗为主要对策, 但因缺乏针对TPBC的大型临床研究, 其治疗策略仍存在一定争议。因此, 如何优化TPBC患者的治疗是目前临床关注的热点问题之一。

近年来, 随着乳腺癌治疗药物的快速发展, 抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)、大分子靶向

[★]基金项目: 上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划[沪卫人事(2012)114号]。

作者简介: 陈飞, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 乳腺肿瘤的基础与临床。

*通信作者: 葛睿, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 乳腺甲状腺肿瘤的基础、转化研究与临床诊疗。

药物、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)以及周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6)抑制剂等药物丰富了乳腺癌的治疗^[5]。本文主要就目前 TPBC 的药物治疗进展进行综述。

1 早期 TPBC 药物治疗进展

在(新)辅助治疗中,化疗联合抗 HER2 治疗仍然是 TPBC 的主要治疗模式,然后进行序贯内分泌治疗。但通常来说,TPBC 对治疗的敏感性较低,新辅助治疗 TPBC 患者的病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR)率低于单纯 HER2+患者。

1.1 大分子单抗联合治疗 NeoALTTO、NeoSphere 和 TRYPHAENA 等研究结果提示,虽然 TPBC 新辅助治疗的 pCR 率低于 HER2+/HR-乳腺癌人群,但无论患者 HR 状态如何,均可从双靶治疗中获益^[6]。

既往对于 TPBC 的早期治疗,有过新辅助靶向治疗联合内分泌治疗的尝试,如 TBCRC 006 研究^[7]纳入了 39 例 II-III 期 TPBC 患者,采用双靶联合内分泌治疗,pCR 率可达 21%。WSG-TP-II 研究^[8]是第一个比较在双靶基础上联合内分泌治疗或简化化疗作为早期 TPBC 新辅助治疗方案的疗效的前瞻性随机对照研究,结果显示,双靶联合化疗显著优于双靶联合内分泌治疗(pCR 率:57% vs. 24%),提示双靶联合化疗方案仍是 TPBC 新辅助治疗的主要选择。

1.2 小分子 TKIs 联合治疗 奈拉替尼是一种用于不可逆泛 HER 治疗的口服 TKI。III 期 ExteNET 研究^[9]共纳入 1 631 例患者,探索了奈拉替尼在 HER2+早期乳腺癌患者中的疗效和安全性,结果显示,TPBC 患者可从曲妥珠单抗单靶治疗后序贯奈拉替尼延长治疗中获益,患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和远处无病生存期(distant disease-free survival, DDFS)明显延长,2 年 DFS 率为 95.6%,DDFS 率为 96.4%。基于此,经英国国家健康与临床卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)许可,奈拉替尼被批准用于 ER+/HER2+乳腺癌患者曲妥珠单抗治疗后的扩展辅助治疗。但双靶辅助治疗后的延长/强化治疗模式仍有待探索。

1.3 ADC 联合治疗 ADAPT HER2+/HR+ 研究^[10]对比了 T-DM1+内分泌治疗与 T-DM1 单药治疗或曲妥珠单抗+内分泌治疗的疗效,结果发现,与 T-DM1 单药治疗相比,T-DM1+内分泌治疗并未显著增加患者的 pCR 率,且疗效独立于绝经状态。

T-DM1 在 HER2+早期乳腺癌辅助强化治疗中也进行了相应探索,证实了其改善预后的价值。KATHERINE 研究^[11]比较了 T-DM1 与曲妥珠单抗辅助治疗新辅助治疗后(化疗+HER2 靶向治疗)具有残留侵袭性疾病的 HER2 阳性早期乳腺癌的疗效和安全性,结果显示,T-DM1 辅助治疗未达病理学完全缓解(non-pCR)的患者,可以延长其无侵袭性疾病生存期(invasive disease-free survival, iDFS)及总生存(overall survival, OS)率,其中 TPBC 亚组患者(占 70%)3 年 iDFS 率提升了 10%($HR=0.48$; 95% CI : 0.35~0.67)。

1.4 抗 HER2 治疗与 CDK4/6 抑制剂联合治疗 TPBC 患者在抗 HER2 靶向治疗的基础上强化内分泌治疗是否更有效? 前期研究提示,HER2 和 ER 信号通路的交互作用通过 RB1 来发挥作用,如果联合使用靶向 RB1、ER 和 HER2 的药物,可能达到协同效应。NA-PHER2 研究^[12]提示,在新辅助治疗中,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗+氟维司群+哌柏西利治疗 TPBC 的 pCR 率达到 27%,略高于 NeoSphere 研究^[13]中曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗+化疗治疗 TPBC 的 pCR 率(26%)。MUKDEN 01 研究^[14]评估了吡咯替尼+来曲唑+达尔西利用于 TPBC 新辅助治疗的疗效,pCR 率可达 30.4%。

2 晚期 TPBC 药物治疗进展

对于复发转移的 TPBC,优先考虑抗 HER2 治疗联合化疗,部分不适合化疗或进展缓慢的患者可在抗 HER2 靶向治疗的基础上联合内分泌治疗。对于抗 HER2 靶向治疗联合化疗达到疾病稳定的患者,化疗停止后可考虑使用抗 HER2 靶向治疗联合内分泌治疗。因此,治疗期间要对患者病情进行评估,主要包括:①前期辅助治疗情况,如 DFS;②肿瘤复发转移特征;③转移灶分子分型的再次确认,是否存在异质性等,这些都与预后及后期药物的选择相关。

2.1 大分子单抗联合治疗 TAnDEM 研究、EGF 30008 研究、CALGB40302 研究提示,抗 HER2 单靶治疗联合内分泌治疗相较于单用内分泌治疗可使 TPBC 患者获得更好的 PFS^[15]。PERTAIN 研究^[16]提示,TPBC 患者总体人群的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 18.89 个月,亚组中未接受诱导化疗的患者采用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗+芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的

mPFS 达 21.7 个月,而化疗组仅为 16.89 个月,提示在内分泌治疗的基础上联合抗 HER2 治疗可以延长 TPBC 患者的 PFS。SYSUCC-002 研究^[17]入组的患者为 HR+/HER2+晚期一线乳腺癌患者,按照 1:1 随机分配到内分泌联合曲妥珠单抗组和化疗联合曲妥珠单抗组,结果发现,曲妥珠单抗联合内分泌治疗非劣效于曲妥珠单抗联合化疗,为 TPBC 患者提供了新的治疗选择。

2.2 小分子 TKIs 联合治疗 EGF30008 研究^[18]是一项随机、双盲、平行、对照 III 期临床研究,旨在评估来曲唑+拉帕替尼的临床获益,该研究将 219 例 HR+/HER2+晚期乳腺癌患者随机分为两组,结果显示,来曲唑+拉帕替尼较来曲唑单药治疗临床获益更为显著,中位 PFS 分别为 8.2 个月和 3.0 个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 28% 和 15%,差异均有统计学意义。

ALTERNATIVE 研究^[19]探索了晚期 TPBC 单靶联合内分泌治疗的疗效,结果显示,对于 HER2+/HR+晚期乳腺癌患者,拉帕替尼+曲妥珠单抗+内分泌治疗的联合方案可为患者带来显著获益:PFS 达 11 个月,OS 可达 46 个月。进一步亚组分析结果显示,不论患者是否具有可测量病灶、使用甾体类或非甾体类 AI、既往辅助/新辅助/转移复发治疗阶段使用曲妥珠单抗治疗,均能从三药联合方案中获益。

此外,奈拉替尼+内分泌治疗在 HER2 突变患者中也取得了不错的疗效^[20]。我国的 LORDSHIPS 研究^[21]同样提示,全口服免化疗三药联合方案(达尔西利+吡咯替尼+来曲唑)在晚期 TPBC 患者中取得了良好疗效,有效率可达 70%。

2.3 ADC 联合治疗 T-DM1 和 DS-8201a 等新的抗 HER2 靶向药物在多线曲妥珠单抗为基础的抗 HER2 治疗失败后均表现出较好的抗肿瘤活性。多项研究显示,T-DM1 和 DS-8201a 在所有亚组,包括 HR+组中,均可提高患者的生存获益^[22-23]。

2.3.1 TDM1 T-DM1 是第一个获批上市用于治疗乳腺癌的 ADC,可与表达 HER2 的肿瘤细胞结合,通过内吞作用内化后在溶酶体中降解,进而释放 emtansine(DM1),抑制微管蛋白聚集,促使肿瘤细胞凋亡。EMILIA 研究^[24]是一项随机、开放标签的国际性 III 期研究,在既往接受紫杉类+曲妥珠单抗治疗的 HER2+晚期乳腺癌患者中评估 T-DM1 与卡培他滨+拉帕替尼的疗效及安全性,结果发现,在总体

人群中,T-DM1 治疗组的 PFS(中位数差 3.2 个月; $HR=0.65$, 95% CI : 0.55~0.77)和 OS(中位数差 5.8 个月; $HR=0.68$, 95% CI : 0.55~0.85)均有明显改善。同样,在 TPBC 亚组中,与卡培他滨+拉帕替尼组相比,T-DM1 治疗组患者的生存获益更为显著($HR=0.72$; 95% CI : 0.58~0.91)。

TH3RESA 研究^[25]是一项随机、多中心、开放标签的 III 期研究,在既往接受 ≥ 2 种抗 HER2 靶向治疗后疾病进展的复发或转移性乳腺癌患者中对比 T-DM1 治疗与医生选择方案(physician choice program, TPC)的疗效与安全性,结果显示,TPBC 患者约占总体人群的 52%,T-DM1 组与 TPC 组患者的 PFS 分别为 5.9 个月和 3.9 个月($HR=0.56$; 95% CI : 0.41~0.76)。同时,根据年龄、地区、既往治疗方案数、有/无内脏疾病累积、有/无脑转移、含/不含曲妥珠单抗的 TPC 和 TPC 类型分层进行亚组分析,结果显示,T-DM1 治疗后,各亚组患者的 PFS 均有获益。

MARIANNE 研究^[26]是一项国际多中心、随机 III 期研究,纳入了 1 095 例初治 HER2+晚期乳腺癌患者,结果显示,T-DM1 一线治疗不优于曲妥珠单抗+紫杉类方案,但耐受性更好。其中,TPBC 患者约占总人群的 60%,曲妥珠单抗+紫杉类组和 T-DM1 组患者的 PFS 分别为 13.7 个月和 13.4 个月($P>0.05$)。

2.3.2 DS-8201(T-DXd) T-DXd 可与表达 HER2 的肿瘤细胞结合,通过内吞作用内化后,其特有的基于四肽的可裂解连接键在溶酶体酶的作用下降解,进而释放小分子载荷 DXd。DXd 是拓扑异构酶 I 抑制剂,属于既往在乳腺癌中较少用到的化学毒性药物,很大程度上避免了与前期治疗相关药物的交叉耐药,释放后可引起 DNA 损伤和细胞死亡。此外,释放后的 DXd 还可以穿透细胞膜至邻近细胞,继续发挥杀伤作用,即“旁观者效应”^[27],具有比 T-DM1 更广泛的抗肿瘤活性,对 HER2 低表达乳腺癌也有一定的疗效^[28]。

DESTINY-Breast01 研究^[29]是一项开放标签、单臂、多中心 II 期研究,评估了 T-DXd 治疗既往接受曲妥珠单抗和 T-DM1 治疗的 HER2+转移性乳腺癌的疗效。结果显示,对于研究入组的中位治疗线数为 6 线的乳腺癌患者,ORR 可达 60.9%。进一步亚组分析显示,不同特征和预后的亚组均可得到一定缓解,其中 TPBC 亚组患者(占总人群 50.2%)ORR 达 58%,但其不良反应间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的发生需要关注。基于 DESTINY-

Breast01 研究, FDA 正式批准 T-DXd 用于 HER2+ 晚期乳腺癌的后线治疗。

DESTINY-Breast02 研究^[30]是基于 DESTINY-Breast01 研究之后开展的确证性随机对照多中心、开放性 III 期研究, 入组了既往接受曲妥珠单抗和 T-DM1 治疗的 HER2+ 转移性乳腺癌患者。该研究在 2022 年美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS) 公布的结果显示, T-DXd 组与 TPC 组患者主要终点 mPFS 分别为 17.8 个月和 6.9 个月 ($HR=0.358$ 9; 95% CI : 0.284 0~0.453 5; $P<0.000$ 001), T-DXd 组较 TPC 组可降低约 64% 的疾病进展或死亡风险。进一步分析显示, TPBC 亚组患者 (占总人群 58%) 中, T-DXd 组与 TPC 组的 PFS 分别为 18.0 个月和 8.5 个月 ($HR=0.42$; 95% CI : 0.31~0.57), 取得了与整体人群一致的获益。DESTINY-Breast02 研究成功验证了 DESTINY-Breast01 研究的结果, 证实了 T-DXd 相比曲妥珠单抗或拉帕替尼联合卡培他滨的有效性, 显著延长了患者的 PFS 和 OS。

DESTINY-Breast03 研究^[29]是一项随机、开放标签 III 期研究, 旨在评估 T-DXd 对比 T-DM1 在既往接受曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的 HER2+ 转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性。2021 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 报告的初次分析结果显示, T-DXd 相比 T-DM1 可降低约 72% 的疾病进展或死亡风险。2022 年 12 月 SABCS 大会的最新报告显示, T-DXd 在 TPBC 患者 (占总人群 50%) 中疗效显著 (mPFS: 22.4 个月 *vs.* 6.9 个月; $HR=0.32$, 95% CI : 0.22~0.46), T-DXd 组未达到中位总生存期 (median overall survival, mOS), T-DM1 组 mOS 为 37.7 个月 ($HR=0.76$, 95% CI : 0.50~1.14), 具有临床意义上的获益趋势。基于 T-DXd 的大幅度疗效获益, T-DXd 取代 T-DM1 成为 HER2+ 转移性乳腺癌二线优选治疗的新标准。

2.3.3 维迪西妥单抗 (RC48) RC48 在 HER2+ 和 HER2 低表达的晚期乳腺癌患者中均开展了临床研究。C003 CANCER 的 Ib 期临床数据显示, 所有 HER2 有表达的 mBC 患者均可从 RC48 的临床治疗中获益, HER2+ 人群的 ORR 为 35.6%, TPBC 亚组的 ORR 为 39.4%, 同样有效。

3 抗 HER2 治疗与 CDK4/6 抑制剂联合治疗

EGF30008、ALTERNATIVE 等多项临床研究^[18-19]

均提示, ER 和 HER2 信号通路的双重抑制可改善 HR+/HER2+ 晚期乳腺癌患者的预后, 且耐受性良好。因此, 对某些不适合化疗的 HR+/HER2+ 患者来说, 抗 HER2 联合内分泌治疗也是一个合理的选择。回顾既往研究发现, 虽然该联合治疗方案可改善患者的 PFS, 但在远期结果上却未获得生存益处, 还需要继续探索靶向药物的正确组合。

CDK4/6 抑制剂通过破坏 cyclinD 和 CDK4/6 的关联来阻止视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, Rb) 肿瘤抑制蛋白的磷酸化, 使未磷酸化的 Rb 与 E2F 结合, 导致细胞从 G₁ 期到 S 期的转变和细胞周期的进展。目前已上市的 CDK4/6 抑制剂有哌柏西利、瑞博西利、阿贝西利及达尔西利 4 种。在 HR+ 乳腺癌中, CDK4/6 过度激活, CDK4/6 和 ER 双重通路的阻滞可有效抑制乳腺癌细胞的增殖和肿瘤进展。因此, CDK4/6 抑制剂已成为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌一线治疗的选择之一^[31-33]。

PATRICIA 研究^[34]是一项前瞻性、开放标签的多中心 II 期试验, 旨在评估哌柏西利+曲妥珠单抗联合或不联合内分泌治疗在既往多线治疗失败后的 HER2+ 晚期乳腺癌患者中的疗效, 结果显示, 哌柏西利+曲妥珠单抗+来曲唑组与哌柏西利+曲妥珠单抗组 6 个月的 PFS 率分别为 46.4% 和 42.8%, 提示哌柏西利联合曲妥珠单抗治疗晚期 HER2+ 乳腺癌的疗效及安全性, 特别是在 HR+ 乳腺癌患者中亦显示出较好的生存预后。2022 年 ESMO 大会公布了 monarchE 研究^[35]的 OS 数据, 阿贝西利+曲妥珠单抗+氟维司群与化疗+曲妥珠单抗相比, 在数值上改善了晚期 TPBC 患者的 OS (31.1 个月 *vs.* 29.2 个月 *vs.* 20.7 个月)。

4 总结

TPBC 患者作为一个特殊群体, 在治疗中需考虑到双通路的特殊性, 不同的生物学行为使其治疗方案更加复杂。抗 HER2 治疗目前仍然是 TPBC 的主要治疗策略。随着新型药物的迅速发展, 无论是抗 HER2 领域还是内分泌或其他靶向治疗领域的新药都将层出不穷, 为临床提供更多的治疗策略。未来, 精准治疗必将成为指导临床策略制定的依据, 我们也期待为 TPBC 患者带来更有效、更精准的治疗。

参考文献

- [1] ALKABBAN F M, FERGUSON T. Breast cancer [M]. StatPearls: Treasure Island (FL), StatPearls Publishing LLC, 2021.
- [2] BARZAMAN K, KARAMI J, ZAREI Z, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106535. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106535.
- [3] BRANDÃO M, CAPARICA R, MALORNI L, et al. What is the real impact of estrogen receptor status on the prognosis and treatment of HER2-positive early breast cancer? [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2783–2788. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2612.
- [4] IANCU G, VASILE D, IANCU R C, et al. Triple positive breast cancer—a novel category? [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(1): 21–26.
- [5] CRISCITIELLO C, CORTI C. Breast cancer genetics: diagnostics and treatment [J]. *Genes*, 2022, 13(9): 1593. DOI: 10.3390/genes13091593.
- [6] ZENG J, EDELWEISS M, ROSS D S, et al. Triple-positive breast carcinoma: histopathologic features and response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(6): 728–735. DOI: 10.5858/arpa.2020-0293-OA.
- [7] RIMAWI M F, MAYER I A, 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. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8027.
- [8] GLUZ O, NITZ U, CHRISTGEN M, et al. De-escalated chemotherapy versus endocrine therapy plus pertuzumab+ trastuzumab for HR+/HER2+ early breast cancer (BC): first efficacy results from the neoadjuvant WSG-TP-II study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 515. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.515.
- [9] MARTIN M, HOLMES F A, MOY B, et al. P005 – Continued efficacy of neratinib in patients with HER2-positive (HER2+) early-stage breast cancer: final overall survival (OS) analysis from the randomized phase 3 ExteNET trial [J]. *Breast*, 2021, 56(S1): S19.
- [10] 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 emtansine with or without endocrine therapy (ET) versus trastuzumab plus ET [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3046–3054. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9815.
- [11] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.
- [12] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30001-9.
- [13] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- [14] NIU N, QIU F, XU Q S, et al. A multicentre single arm phase 2 trial of neoadjuvant pyrotinib and letrozole plus daltapiciclib for triple-positive breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7043. DOI: 10.1038/s41467-022-34838-w.
- [15] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review [J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288–300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
- [16] RIMAWI M, FERRERO J M, DE LA HABA-RODRIGUEZ J, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2826–2835. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7863.
- [17] HUA X, BI X W, ZHAO J L, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for patients with hormone receptor-positive and HER2-positive metastatic breast cancer (SYSUCC-002) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 637–645. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3435.
- [18] JOHNSTON S, PIPPEN J Jr, PIVOT X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5538–5546. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3734.
- [19] JOHNSTON S R D, HEGG R, IM S A, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of ALTERNATIVE [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(1): 79–89. DOI: 10.1200/JCO.20.01894.
- [20] TURNER N C, KINGSTON B, KILBURN L S, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1296–1308. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30444-7.
- [21] ZHANG J, MENG Y C, WANG B Y, et al. Daltapiciclib combined with pyrotinib and letrozole in women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer (LORD-SHIPS): a phase Ib study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 775081. DOI: 10.3389/fonc.2022.775081.
- [22] OH D Y, BANG Y J. HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(1): 33–48. DOI: 10.1038/s41571-019-0268-3.
- [23] YU J F, FANG T, YUN C Y, et al. Antibody-drug conjugates targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835. DOI: 10.3389/fmolb.2022.847835.
- [24] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.
- [25] KROP I E, KIM S B, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
- [26] PEREZ E A, 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4887.
- [27] NAKADA T, SUGIHARA K, JIKOH T, et al. The latest research and development into the antibody–drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(3): 173–185. DOI: 10.1248/cpb.c18-00744.
- [28] DOI T, SHITARA K, NAITO Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1512–1522. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30604-6.
- [29] MODI S N, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610–621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [30] T-DXd keeps shining in breast cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, OF1. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-ND2022-0020.
- [31] BRAAL C L, JONGBLOED E M, WILTING S M, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences [J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 317–331. DOI: 10.1007/s40265-020-01461-2.
- [32] GAO X L, LEONE G W, WANG H Z. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 148: 147–169. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.02.002.
- [33] PIEZZO M, COCCO S, CAPUTO R, et al. Targeting cell cycle in breast cancer: CDK4/6 inhibitors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6479. DOI: 10.3390/ijms21186479.
- [34] LIN N U, PEGRAM M, SAHEBJAM S, et al. Pertuzumab plus high-dose trastuzumab in patients with progressive brain metastases and HER2-positive metastatic breast cancer: primary analysis of a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24): 2667–2675. DOI: 10.1200/JCO.20.02822.
- [35] JOHNSTON S R D, TOI M, O'SHAUGHNESSY J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1):77–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.

校稿: 于静 王娟

本文引用格式: 陈飞, 葛睿, 瞿菲, 等. 三阳性乳腺癌药物治疗进展[J]. 肿瘤药 学, 2022, 12(6): 690–695. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2022.06.02.

Cite this article as: CHEN Fei, GE Rui, QU Fei, et al. Advances in drug therapy for triple positive breast cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(6): 690–695. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.02.