



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.04

文章编号: 2095-1264(2022)06-0703-06

HR+/HER2+乳腺癌诊疗研究进展

晚期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗进展^{*}

谢 宁, 刘斌亮, 欧阳取长^{*}

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 乳腺内科, 湖南 长沙, 410013)

摘要: 激素受体(HR)阳性伴人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌(HR+/HER2+乳腺癌)是相对特殊的分子亚型。由于针对HR+/HER2+乳腺癌的临床证据相对较少,在其治疗决策的制定上也存在一定的不确定性。本文将针对多项晚期乳腺癌临床研究的数据进行分析,权衡HR+/HER2+乳腺癌患者治疗的获益以及不良反应,以期寻找更合适的HR+/HER2+乳腺癌治疗策略提供依据。

关键词: 乳腺癌; 人表皮生长因子受体2阳性; 激素受体阳性; 治疗策略

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

Advances in the treatment of advanced HR-positive/HER2-positive breast cancer^{*}

XIE Ning, LIU Binliang, OUYANG Quchang^{*}

(The Breast Internal Medical Department, Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: The breast cancer with hormone receptor (HR)-positive and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive (HR+/HER2+ breast cancer) is a relatively specific molecular subtype. Due to the relatively little clinical evidence for HR+/HER2+ breast cancer, there is also some uncertainty in the decision-making of its treatment. In this paper, we analyzed the data of multiple clinical studies on advanced breast cancer and weigh the benefits and adverse reactions of treatment for HR+/HER2+ breast cancer patients, in order to provide evidence for finding more appropriate treatment strategies for HR+/HER2+ breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2-positive; Hormone receptor-positive; Treatment strategies

前言

2020 年底,世界卫生组织国际癌症研究机构(international agency for research on cancer, IARC)发布了 2020 年全球最新癌症数据:全球有超过 226 万女性新发乳腺癌,已超过肺癌人数(220 万例),标志着乳腺癌已取代肺癌成为全球最常见的恶性肿瘤^[1]。近年来,随着乳腺癌诊疗手段不断进步,乳腺癌患者的预后有了明显改善,但由于个体化差异的

普遍存在,患者的生存时间和生存质量仍未达到一致期望的结果。

1 表皮生长因子受体 2 与激素受体

上世纪 80 年代,科学家发现人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的扩增和过表达与侵袭性更高的肿瘤表型有关^[2-3]。HER2 属于膜受体,其表达状态可通过综合运用免疫组化、原位杂交、液体活检(如 CTC、ctDNA)等检

^{*}基金项目:中国抗癌协会 HER2 靶点中国科研基金项目(CORP-239-S5);长沙市科技计划项目(kq2004137)。

作者简介:谢宁,男,医学博士,副主任医师,研究方向:乳腺恶性肿瘤的诊疗等。

^{*}通信作者:欧阳取长,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:乳腺恶性肿瘤的诊疗等。

测手段判断。HER2 阳性(HER2+)乳腺癌是乳腺癌分子分型的一种,约占乳腺癌的 20%,其恶性程度通常较高、化疗敏感度不够、易复发及转移,严重影响患者的生存时间和生活质量^[3]。激素受体(hormonal receptor, HR)属于核受体,包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR),60%~70%的乳腺癌患者会表达 ER 和/或 PR,被称为 HR 阳性(HR+)乳腺癌患者。

研究表明,约 50%的 HER2+乳腺癌患者同时存在 HR 的表达,占有乳腺癌的 10%~15%,也就是俗称的“双阳性”(HER2+、HR+)或“三阳性”(HER2+、ER+、PR+)乳腺癌患者^[4]。HR+/HER2+型乳腺癌患者的发病年龄高峰在 50 岁和 70 岁左右。一般认为,HER2+(过表达)是乳腺癌预后不良的独立预测因子,而 HR(ER、PR)高表达则与较好的预后有关。因此,HR+/HER2+型乳腺癌患者的预后在总体上优于 HR-/HER2+型和 HR-/HER2-型乳腺癌患者,但不及 HR+/HER2-型乳腺癌患者^[4-5]。

2 HR+/HER2+乳腺癌的特殊生物学行为

基础研究表明,HR 和 ER 介导的信号通路在多个环节存在交叉。ER 可通过激活 HER2、表皮生长因子受体 1、人胰岛素样生长因子 1 受体信号及其下游通路促进细胞抗凋亡,从而影响抗 HER2 靶向治疗的疗效。而 HER2 过表达或扩增可导致内分泌治疗药物他莫昔芬或芳香酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)在 HR+乳腺癌中反应降低;HER2 还可以通过激活下游信号如磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶(AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路和 Ras-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路等,来降低内分泌治疗的敏感性。除此之外,高通量基因测序显示,HR+/HER2+乳腺癌实际上包括了 Luminal 分子分型中的 A 型、B 型及 HER2 过表达型等多种类型,在分子功能、生物过程、信号通路以及临床行为、治疗敏感性和内在生物学方面均存在一定差异,对治疗也展现出不一样的反应。因此,有研究认为,三阳性乳腺癌可进一步细分为不同的临床和基因组亚组,可能需要不同的治疗策略^[3, 6-7]。

3 HR+/HER2+晚期乳腺癌患者的治疗选择

HR+/HER2+乳腺癌患者不一致的临床研究结果也给临床医生带来了不少困惑。而且,既往内分泌治疗的临床研究通常会排除 HR+/HER2+患者,而 HER2 靶向药物的研究则同样不重视报告 ER+亚组的结果,造成 HR+/HER2+患者群体的数据有限,证据级别和推荐级别均不高。因此,针对 HR+/HER2+乳腺癌,如何选择疗效更好、安全性更高、可及性更好的治疗策略,将是目前及未来较长一段时间内需要探索的问题。

3.1 抗 HER2 治疗与内分泌治疗的博弈 HER2 是乳腺癌的驱动基因,若 HER2+晚期乳腺癌患者未经抗 HER2 治疗,其 5 年生存率仅约 13.2%,远远低于 HER2-患者。因此,抗 HER2 治疗是 HR+/HER2+患者治疗的基础。但是,如前文所述,由于 HER2+与 HR+的信号转导通路的交互作用,HER2 表达上调是内分泌治疗耐药的机制之一;同时,HR+也会降低抗 HER2 治疗的疗效。例如,在 CLEOPATRA 研究^[8]中,HR+患者从双靶联合化疗中的获益要少于 HR-患者;而在 BIG 1-98 研究^[9]中,HER2+患者内分泌治疗的预后更差。因此,针对 HR+/HER2+患者的治疗应该同时抑制 HER2 和 HR 通路,采取联合治疗的策略以确保疗效。

3.2 抗 HER2 治疗联合化疗 目前,国内外指南均建议 HR+/HER2+患者首选抗 HER2 治疗联合化疗,待治疗有效后可考虑采用抗 HER2 治疗联合内分泌治疗进行维持治疗。

在 HER2 单靶治疗时代,M77001 研究^[10]显示,曲妥珠单抗联合多西他赛的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)达到 10.6 个月,从分层分析中可看到,无论 HR 状态如何,患者均能获益;在 CHAT 研究^[11]中,采用曲妥珠单抗联合多西他赛及卡培他滨双化疗策略的患者,中位 PFS 甚至达到 17.9 个月。一系列研究证实了 HR+/HER2+患者采用抗 HER2 治疗联合化疗的获益不低于甚至高于 HER2+/HR-患者。

目前,乳腺癌的治疗已经进入双靶时代,在 CLEOPATRA 研究^[8]中,曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联合紫杉类药物可以将患者的中位 PFS 延长至 15.7 个月,中位总生存时间(overall survival, OS)达到 56.5 个月。进一步亚组分析发现,无论 HR 状态如何,患者均能从双靶治疗中获益。双靶治疗已成为

目前国内外一线治疗 HER2+乳腺癌患者的首选方案之一。

在其他抗 HER2 升阶梯治疗策略中,EMILIA 研究^[12]证实,相较于拉帕替尼+卡培他滨,恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)可以显著延长患者的中位 PFS 和 OS,且不受 ER/PR 状态的影响。无独有偶,在 DESTINY-Breast03 研究^[13]中大放异彩的德喜曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd, DS-8201),在接受过紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的人群中取得了相较于 T-DM1 更高的客观缓解率(objective response rate, ORR)(79.7% vs. 34.2%)及更长的 PFS(未达到 vs. 6.8 个月)和 OS(12 个月, OS 率:94.1% vs. 85.9%)。进一步亚组分析发现,T-DXd 的优势不受 HR 状态的影响,提示 T-DXd 在 HR+/HER2+患者中同样能取得很好的疗效。

3.3 抗 HER2 治疗联合内分泌治疗 对于年龄较大、不愿化疗或不能耐受化疗的患者,亟需探索毒副作用较小的替代方案。此时,内分泌治疗联合靶向药物也不失为一种疗效可靠、更易被患者接受的选择。然而,同时阻断 HER2 通路及 HR 通路的治疗方式能否成为 HR+/HER2+患者预防或克服内分泌治疗或抗 HER2 治疗耐药的有效手段?下文将从有限的临床试验数据展开分析,以期为广大临床医生带来新的思考。

3.3.1 抗 HER2 单靶+内分泌治疗 registHER 研究^[14]结果显示,在一线曲妥珠单抗联合化疗中增加内分泌治疗后,患者 PFS 有所改善,且死亡风险较低。但整体而言,单靶时代抗 HER2 联合内分泌治疗的疗效逊色于化疗。例如,首个探索抗 HER2 治疗联合内分泌治疗的临床试验 TAnDEM 研究^[15]将 208 例 HR+/HER2+晚期转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)患者分为阿那曲唑联合曲妥珠单抗组($n=103$)和阿那曲唑单药治疗组($n=104$),中位 PFS 分别为 4.8 个月和 2.4 个月($P=0.0016$);在 147 例可评价疾病状态的患者中,ORR 分别为 20.3%和 6.8%($P=0.018$)。虽然结果证实了在内分泌治疗的基础上联合抗 HER2 治疗对 HR+/HER2+患者的重要性,但是该治疗方案的中位 PFS 及 ORR 率均显著低于上述抗 HER2 治疗联合化疗。此外,该研究还发现,阿那曲唑联合曲妥珠单抗并未改善 OS(中位 OS:28.5 个月 vs. 23.9 个月, $P=0.325$),且不良反应发生率有所增加(87.4% vs. 65.4%)。eLEcTRA 研究^[16]则比较了来曲唑联合曲妥珠单抗

与来曲唑单药在 HR+/HER2+ MBC 患者中的疗效和安全性,结果取得了中位 PFS 分别为 14.1 个月和 3.3 个月的获益($P=0.23$),但由于例数较少,无论是中位 PFS 还是 OS,差异均无统计学意义。拥有中国人群数据的 SYSUCC-002 研究^[17]显示,对于 HR+/HER2+ MBC 患者,曲妥珠单抗联合内分泌治疗的疗效不亚于曲妥珠单抗联合化疗,而且不良反应更少;且对于无病间期(disease-free interval, DFI)>24 个月的患者,曲妥珠单抗联合内分泌治疗可能获益更多。因此,肿瘤负荷小(转移数 ≤ 2 个)、DFI>24 个月的患者可考虑内分泌治疗+抗 HER2 靶向治疗。

抗 HER2 治疗药物中,除大分子单抗外,HER2-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)也占据了越来越重要的地位。目前,已有数个临床研究证实了 HER2-TKIs 联合内分泌治疗的有效性和安全性。EGF30008 研究^[18]将 218 例 HR+/HER2+ MBC 患者随机分为来曲唑+拉帕替尼组和来曲唑+安慰剂组,结果发现,与来曲唑+安慰剂相比,来曲唑+拉帕替尼可以减少约 29%的疾病进展风险($P=0.019$),并且中位 PFS 从 3.0 个月延长至 8.2 个月,ORR 分别为 28%和 15%($P=0.021$);在不良反应方面,除腹泻、恶心、呕吐及手足综合征等常见不良反应外,并未出现新增不良反应,在心脏毒性方面,也仅有 5 例患者出现轻度左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降。吡咯替尼作为国产原研新药,多项研究均证实其在 MBC 患者中的疗效优于拉帕替尼^[19-20]。目前,由本中心发起的吡咯替尼+来曲唑治疗 HR+/HER2+乳腺癌多中心临床研究正在开展中,初步结果显示,ORR 为 69.2%,且疗效不受既往曲妥珠单抗或内分泌治疗的影响;最常见的不良反应为腹泻(96.2%),且腹泻是唯一报告的 3 级不良事件。以上研究提示,吡咯替尼联合来曲唑显示出不错的疗效和抗肿瘤活性,为无法耐受化疗的 HR+/HER2+患者提供了新的治疗选择。

3.3.2 抗 HER2 的“升阶梯”联合内分泌治疗 在抗 HER2 治疗步入双靶治疗的年代后,双靶联合内分泌治疗的研究成为主流。PERTAIN 研究^[21]将 HR+/HER2+晚期一线乳腺癌患者分为曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的双靶治疗组和曲妥珠单抗+AI 的单靶治疗组(两组再分为联合或未联合标准化疗)。对未联合化疗组进行分析,结果显示,双靶治疗组患者中位

PFS(21.72 个月)显著长于单靶治疗组(12.45 个月)($P=0.011$),表明双靶联合内分泌治疗具有较好的疗效。从 2020 年圣安东尼奥乳腺癌大会更新的数据来看,帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+AI 一线治疗转移性乳腺癌的中位 OS 可以达到 60.2 个月,而且安全谱也与帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的既往研究一致,由此可见抗 HER2 双靶+内分泌治疗的巨大潜力。

有研究对抗 HER2 抗体+TKIs+内分泌治疗进行了探索。ALTERNATIVE 研究^[22]共纳入 355 例晚期一线或二线及以上 HR+/HER2+乳腺癌患者,并分为曲妥珠单抗+拉帕替尼+AI 组(H+L 组)、曲妥珠单抗+AI 组(H 组)以及拉帕替尼+AI 组(L 组),结果显示,H+L 组中位 PFS(11.0 个月)显著长于 H 组(5.7 个月)与 L 组(8.3 个月)($P<0.05$),H+L 组 ORR(38%)同样高于 H 组(16%)和 L 组(22%)。不良反应方面,H+L 组主要不良反应为腹泻、皮疹、恶心等,3 级以上的发生率分别为 34%、22% 和 32%,差异无统计学意义,提示曲妥珠单抗+拉帕替尼+AI 的治疗耐受性较好,确定了该方案二线治疗 HR+/HER2+乳腺癌的可能性。

3.3.3 “内分泌+”时代 内分泌治疗的升阶梯,即“内分泌+”治疗策略同样在 HR+/HER2+乳腺癌的治疗中引人关注。II 期 SOLTI-1303 PATRICIA 研究^[23]纳入了 HR+/HER2+局部晚期或转移性绝经后乳腺癌患者,并根据 HR 状态分为队列 A(HR-)和队列 B(HR+),所有患者均为女性,并经过 2~4 线全身性治疗,其中至少一线治疗方案中使用了曲妥珠单抗。进一步将队列 B 随机分为 B1 组(曲妥珠单抗+帕博西利)($n=28$)和 B2 组(曲妥珠单抗+帕博西利+来曲唑)($n=28$),结果显示,两组中位 PFS 分别为 6.0 个月和 5.1 个月,中位 OS 分别为 31.7 个月和 34.3 个月。这一研究结果意味着采用 HER2 靶向与 CDK4/6 抑制剂联合治疗经曲妥珠单抗治疗后的 HR+/HER2+患者,同样可能获得比较理想的疗效。MonarchHER 研究^[24]纳入了至少接受两种抗 HER2 治疗方案、未接受过 CDK4/6 抑制剂和氟维司群治疗的晚期乳腺癌患者,结果发现,与标准化疗+曲妥珠单抗相比,CDK4/6 抑制剂阿贝西利+曲妥珠单抗+氟维司群可显著改善抗 HER2 治疗失败的 HER2+/ER+ MBC 患者的 PFS(8.3 个月 vs. 5.7 个月, $P=0.051$),同时显示出可耐受的安全性。2022 年欧洲肿瘤内科协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)大会公布了该研究的最终 OS 结果,

阿贝西利+曲妥珠单抗+氟维司群与标准化疗+曲妥珠单抗相比,可显著改善 HR/HER2+ MBC 女性患者的 OS(31.1 个月 vs. 20.7 个月);安全性特征与已知的阿贝西利的安全性特征一致,且可耐受;采用 RNA-seq 方法对内在亚型进行进一步探索性分析,与非 Luminal 亚型相比,Luminal 亚型与更长的 PFS 和 OS 相关。该研究结果提示,对于 HR+/HER2+ MBC 患者,抗 HER2 治疗联合强化内分泌治疗的无化疗方案可能是一种潜在的替代治疗选择。国内研究团队开展的 LORDSHIPS 研究^[25]则通过真实世界研究探索中国 HR+/HER2+ MBC 患者使用吡咯替尼+来曲唑+CDK4/6 抑制剂 SHR6390 一线或二线治疗的疗效和安全性,结果证实,该方案的临床获益率达 80%,中位 PFS 达 11.3 个月,但有 80.0% 的患者报告了 3~4 级不良事件,最常见的不良反应为中性粒细胞减少(100.0%)、白细胞减少(100.0%)、贫血(100.0%)、口腔黏膜炎(93.3%)和腹泻(86.7%)。

对于 HR+/HER2+脑转移患者,2021 年圣安东尼奥乳腺癌大会更新的一项 Ib/II 期研究^[26]显示,图卡替尼+帕博西利+来曲唑治疗方案可使患者($n=15$)获得 8 个月的中位 PFS,为脑转移患者用药提供了新的证据。

以上研究提示,内分泌治疗联合抗 HER2 治疗,无论大分子药物还是小分子药物、无论单靶还是双靶,均与内分泌治疗具有协同效应,可显著延长 MBC 患者的 PFS。抗 HER2 双靶治疗+内分泌±CDK4/6 抑制剂的联合疗法为部分不耐受化疗或对内分泌治疗敏感的患者提供了更好的临床获益,并减轻了毒副作用。

4 指南推荐及思考

ASCO 指南和 NCCN 指南均推荐,在选择人群的基础上,靶向治疗联合内分泌治疗可用于 HR+/HER2+乳腺癌的初始治疗,或在完成化疗后在抗 HER2 靶向治疗中加入内分泌药物作为维持治疗。

《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2022 版)》与《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 版)》中,对于 HER2+和 HR+的复发转移性乳腺癌优先考虑抗 HER2 治疗联合化疗;部分不耐受/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;对于化疗后维持治疗的患者,也可采用这种方式。目前,越来越多

的证据支持抗 HER2 治疗+内分泌治疗+CDK4/6 抑制剂的治疗方案,但不良反应的管理可能需要引起关注。此外,抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)也是有前景的研究方向。正因为可选择的治疗策略纷繁错杂,所以具体的选择还需要结合患者自身情况、DFI 长短、肿瘤负荷大小等因素来综合考量,从而实现精准化、个体化用药。随着包括 SYSUCC-002 研究^[17]和 LORDSHIPS 研究^[25]在内的针对中国人群的 HR+/HER2+ MBC 数据的出炉,相信未来的治疗选择将会更加“有据可依”,更适合中国人群,使更多的 HR+/HER2+晚期乳腺癌患者从中获益。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] GUAN X W, LIU B L, NIU Y Y, et al. Longitudinal HER2 amplification tracked in circulating tumor DNA for therapeutic effect monitoring and prognostic evaluation in patients with breast cancer [J]. *Breast*, 2020, 49: 261–266. DOI: 10.1016/j.breast.2019.12.010.
- [3] 刘斌亮, 谢宁, 欧阳取长. 早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(6): 482–487.
- [4] PARISE C, CAGGIANO V. Breast cancer mortality among Asian-American women in California: variation according to ethnicity and tumor subtype [J]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(2): 112–121. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.2.112.
- [5] KAY C, MARTÍNEZ-PÉREZ C, MEEHAN J, et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(13): 1665–1681. DOI: 10.2217/fon-2020-0504.
- [6] ZHAO S, LIU X Y, JIN X, et al. Molecular portraits and trastuzumab responsiveness of estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive, and HER2-positive breast cancer [J]. *Theranostics*, 2019, 9(17): 4935–4945. DOI: 10.7150/thno.35730.
- [7] 李晶, 黄三钱, 欧阳取长, 等. 三阴性与三阳性乳腺癌定量蛋白质组学和生物信息学比较研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(16): 1053–1059. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2016.16.004.
- [8] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519–530. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [9] RASMUSSEN B B, REGAN M M, LYKKESFELDT A E, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1): 23–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70386-8.
- [10] 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. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173.
- [11] WARDLEY A M, 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6531.
- [12] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 732–742. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- [13] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143–1154. DOI: 10.1056/nejmoa2115022.
- [14] TRIPATHY D, KAUFMAN P A, BRUFISKY A M, et al. First-line treatment patterns and clinical outcomes in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer from registHER [J]. *Oncologist*, 2013, 18(5): 501–510. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0414.
- [15] KAUFMAN B, MACKEY J R, CLEMENS M R, 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6847.
- [16] HUOBER J, FASCHING P A, BARSOUM M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial [J]. *Breast*, 2012, 21(1): 27–33. DOI: 10.1016/j.breast.2011.07.006.
- [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 J, 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] MA F, OUYANG Q C, LI W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2610–2619. DOI: 10.1200/JCO.19.00108.
- [20] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine ver-

- sus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351–360. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] CIRUELOS E, PASCUAL T, OLIVEIRA M, et al. Abstract PD8-03: Palbociclib and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer (SOLTI-1303 PATRICIA): final results from cohort A and B, prospective, open-label, multicenter phase II study [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4_Supplement): PD8-3. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-pd8-03.
- [24] TOLANEY S M, WARDLEY A M, ZAMBELLI S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 763–775. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1.
- [25] ZHANG J, MENG Y C, WANG B Y, et al. Dapiciclib combined with pyrotinib and letrozole in women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer (LORDSHIPS): a phase Ib study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 775081. DOI: 10.3389/fonc.2022.775081.
- [26] SHAGISULTANOVA E, GRADISHAR W, BROWN-GLABERMAN U, et al. Abstract P1-18-26: Intracranial efficacy of tucatinib, palbociclib and letrozole combination in patients with HR+/HER2+ breast cancer and brain metastases [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4_Supplement): P1-18. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-18-26.

校稿: 于静 王娟

本文引用格式: 谢宁, 刘斌亮, 欧阳取长. 晚期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 703–708. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.04.

Cite this article as: XIE Ning, LIU Binliang, OUYANG Quchang. Advances in the treatment of advanced HR-positive/HER2-positive breast cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(6): 703–708. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.04.