

HER2/HR阳性乳腺癌治疗进展

杨雪¹, 李玲¹, 刘根利², 吴大鹏¹, 袁胜利^{1*}

¹青岛大学附属青岛市立医院, 山东 青岛

²大连医科大学附属青岛大学附属青岛市立医院, 山东 青岛

Email: *a17660445323@163.com

收稿日期: 2021年7月26日; 录用日期: 2021年8月24日; 发布日期: 2021年8月31日

摘要

乳腺癌是一种异质性疾病, 在HER-2阳性亚型中, 由于存在大量的表型和临床异质性(主要与激素受体(HR)表达有关), 这种现象得到了大量数据证明。众所周知, HER-2阳性通常与更具攻击性的肿瘤表型和降低的总生存率有关, 而且与内分泌治疗的获益减少有关。临床前研究证实了HER-2和雌激素受体(ER)信号转导的功能性串扰在内分泌抵抗中的作用, 同时, ER信号转导也成为对HER-2阻断剂耐药的可能机制。在HER-2阳性肿瘤中, HR状况定义了两种不同的亚型, 临床行为不同, 对抗癌药的敏感性也不同。三重阳性亚型, 即ER/PgR/Her-2阳性肿瘤, 可以被认为是最类似于HER-2阴性/HR阳性肿瘤的亚型, 生物学和临床结局具有实质性差异。我们认为可以考虑在该亚组中降级治疗, 即对小肿瘤, 低肿瘤负荷, 两种激素受体高表达的肿瘤多重靶向治疗的去化学治疗, 本文回顾了有关HER-2/HR阳性肿瘤的生物学和临床数据的现有文献, 试图更好地定义HER-2亚型并优化HER-2靶向药物, 化学疗法, 内分泌治疗和细胞周期抑制剂在各个肿瘤亚型中的应用。

关键词

乳腺癌, HER2/HR阳性, 化疗, 抗HER-2药物, 激素治疗, CDK4/6抑制剂

Research Progress of HER2/HR-Positive Breast Cancer

Xue Yang¹, Ling Li¹, Genli Liu², Dapeng Wu¹, Shengli Yuan^{1*}

¹Department of Oncology, The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

²Department of Oncology, The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Dalian Medical University, Qingdao Shandong

Email: *a17660445323@163.com

Received: Jul. 26th, 2021; accepted: Aug. 24th, 2021; published: Aug. 31st, 2021

Abstract

Breast cancer is a heterogeneous disease, which has been largely demonstrated in the HER-2 positive subtype due to a large number of phenotypes and clinical heterogeneity (mainly related to hormone receptor (HR) expression). It is well known that HER-2 positive is generally associated with a more aggressive tumor phenotype and reduced overall survival, and with reduced benefits from endocrine therapy. Preclinical studies have confirmed the role of functional cross-talking of HER-2 and estrogen receptor (ER) signal transduction in endocrine resistance, and ER signal transduction has also become a possible mechanism for resistance to HER-2 blockers. In HER-2 positive tumors, HR status may define two different subtypes with different clinical behaviors and different sensitivity to anticancer drugs. Triple positive subtypes, namely ER/PgR/HER-2 positive tumors, can be considered the subtypes most similar to HER-2 negative/HR positive tumors, with substantial differences in biological and clinical outcomes. We think that in some cases, whether can consider to use de-escalation therapy is taken into account in the subgroups, namely for small tumors, low tumor load, two kinds of hormone receptor targeted therapy of high expression of multiple tumor to chemotherapy. This paper reviewed about its HER-2/ER/PgR positive tumor biology and clinical data of the existing literature, in an attempt to better define its HER-2 subtypes and optimize its HER-2 targeted drugs, chemotherapy, endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors in the application of different tumor subtypes.

Keywords

Breast Cancer, Triple-Positive, Chemotherapy, Anti-Her-2 Treatment, Hormone Therapy, CDK4/6 Inhibitors

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是一种异质性疾病, 具有基因型和表型多样性, 激素受体(HR)共表达可能解释了这种异质性的一部分[1] [2]。据报道, 大约 70% 的浸润性乳腺癌表达雌激素受体(ER), 而大多数 ER 阳性癌症也表达孕激素受体(PgR)。在 15%~20% 的原发性乳腺癌中存在 HER-2 蛋白的过表达或基因扩增, 与无病生存期(DFS)和总体生存期(OS)降低有关[3]。70 个基因的 MammaPrint 分析中显示, 即使在没有治疗的情况下, 少数 HER-2 阳性乳腺癌患者也表现出良好的预后。HER-2 阳性乳腺癌大约有 50% 也同时表达 HR+, HR+ 乳腺癌也有十分之一患者表达 HER-2 阳性[4] [5] [6]。根据 HR 状况, HER-2+肿瘤表达不同的途径: HER-2+/HR-组 PI3K, MAPK 和 NOTCH 途径的过度表达可以证明不同的生存结果和治疗敏感性[7]。

高表达 HER-2 的 ER 阳性肿瘤通常以较低的水平表达 ER。在 HER-2 阳性肿瘤中, ER 和 HER-2 水平在 RNA 和蛋白质水平上均呈负相关[4] [8] [9]。在 HR+/HER-2+病例中, 三重阳性占绝大部分, ER+/PR-/HER-2+次之, ER-/PR+/HER-2+最少。即使仅表达一种激素受体, 肿瘤增殖也受 HR 信号和 HER-2 途径驱动[10], 而正常 PgR 水平的存在暗示了乳腺癌细胞中完整的 ER 信号转导途径。根据一项整合 DNA 拷贝数阵列, DNA 甲基化, 外显子组测序, 信使 RNA 阵列, 微小 RNA 测序和反相蛋白的研究, PAM50 的数据表明, 多达三分之一的 HER 阳性早期乳腺癌可能在本质上被归类 Luminal A 或 B [11] [12]。ER 和

PR 升高与内分泌反应性和降低的化学敏感性有关[13] [14]。HER/ER 串扰是抵抗内分泌和抗 HER-2 治疗的机制[15]。

以下实验室证据表明，ER 表达和/或活性的上调可以作为逃逸机制，导致 HER-2 和 HR 阳性乳腺癌患者对 HER-2 靶向治疗产生耐药性。HER-2 和 ER 通路的双重抑制可能在 HR 和 HER-2 阳性乳腺癌中发挥最佳的抗肿瘤活性。此外，在 ER/HER-2 阳性组中，有一类“三联阳性”(ER/PgR/HER-2 阳性)肿瘤，或具有特别高的 HR 表达水平的肿瘤，这可能代表了独特的亚组[16] [17]。临床实验数据表明这部分人群预后更好。标准化疗，Her-2 阻断和内分泌治疗的组合可能被认为是过度治疗。在新辅助阶段情况刚好相反，HER2/HR 阳性乳癌 PCR 更低。接近 PCR 人群也更多，同时，HER2/HR 阳性的 PCR 对远期预后 OS 的预测能力比三阴性乳腺癌要差，部分未达到 PCR 的 HER2/HR 阳性乳腺癌，也能获得较好的远期生存[18]。联合治疗方案可以将毒性更高的基于化疗的 HER-2 靶向组合的启动延迟 6~12 个月，有时甚至更长。对于高激素受体表达的患者，肿瘤类型更倾向于 Luminal 型，是否可以去除化学治疗，仍需更多临床验证。

在本文中，我们总结并批判性地讨论了在 HER-2 阳性早期和晚期乳腺癌中通过 HR 状态在肿瘤生物学和临床结果方面的可用文献数据。HER-2 与 ER 途径的关系见图 1。

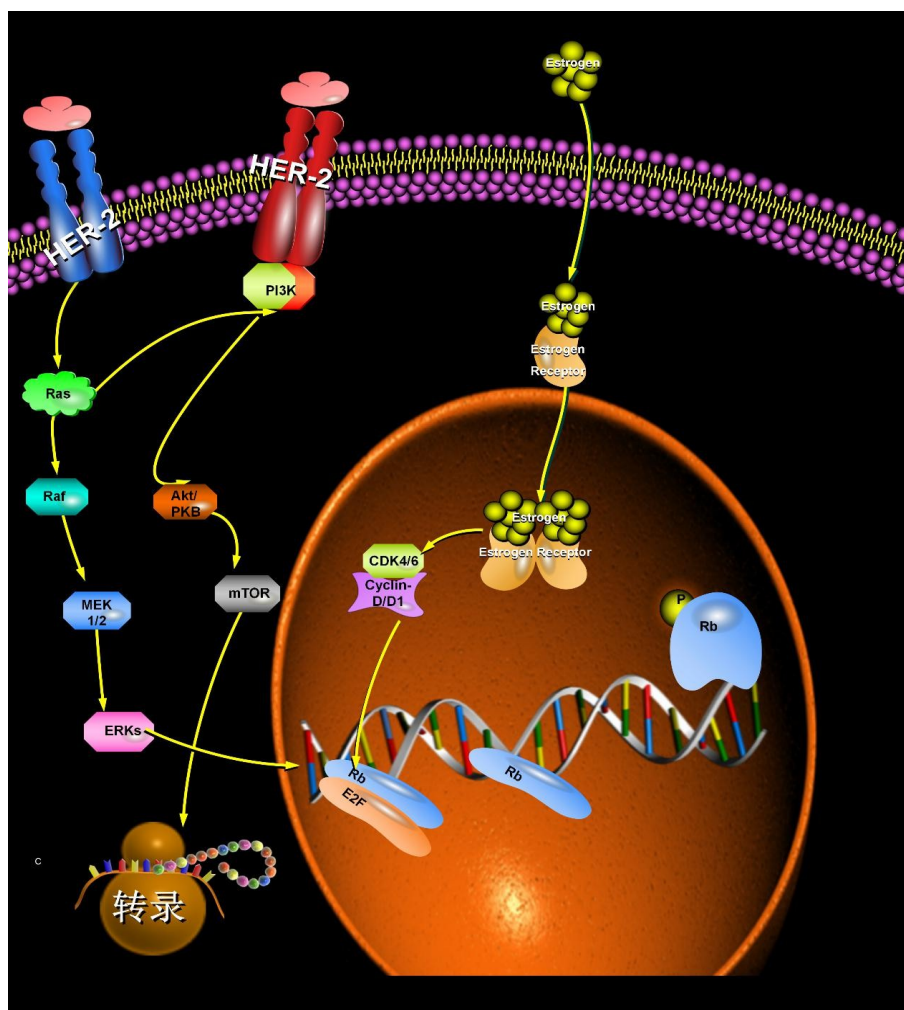


Figure 1. Relationship between HER-2 and ER pathway

图 1. HER-2 与 ER 途径的关系

雌激素通过激活 ER 核功能, 可以增加配体的转录和表达, 例如转化生长因子- α (TGF α)和胰岛素样生长因子 1 (IGF1)。同时, 也会促进 PI3K/AKT 和 p42/44MAPK 途径的激活。抗 HER-2 治疗可以抑制酪氨酸激酶效应转录因子 Myc 转录活性, 抑制其靶基因 survivin, 这与良好的应答有关。相反, ER 的共表达导致 survivin 表达上调和 ER 转录活性增加, 随后反应降低。ER 及其下游效应子均增加, 并且通过激活 ER 途径介导了 HER-2 靶向药物的耐药性, HER2 途径激活导致乳腺癌中 ERK1/2 MAPK 的下游过度激活。在原发性乳腺癌肿瘤的乳腺癌细胞系和培养物中, MAPK (hMAPK)的过度激活已显示出诱导 ER 表达的丧失, 而抑制 hMAPK 可以恢复 ER 表达, 这表明 hMAPK 在确立 ER 状态中起直接作用。ER 表达在肿瘤内是动态的, 并且可能取决于外部激素环境和 MAPK 活化而变化。另一方面, 共抑制子的磷酸化可导致它们从细胞核中输出, 从而阻止了细胞核中 ER 转录复合物的调控, 最近显示雌激素-ER 和他莫昔芬-ER 复合物直接抑制 HER-2 转录。

2. 新辅助治疗

目前, 我们没有足够的证据来根据临床常规中的 HR+状况来调整 HER2 + EBC 中的新辅助疗法。美国 FDA 荟萃分析表明, HER2 阳性乳腺癌的 PCR 与更长时间的生存有关, HR-患者这种关联性大于 HR+患者。不管治疗是从新辅助还是辅助开始, 系统治疗都将被视为连续体[19]。新辅助疗法很可能会成为最初的体内反应测试的标准骨架, 其功效(pCR 与非 pCR)将成为个性化后续治疗选择的重要信息。仅给予一种 HER-2 靶向药物时, 病理完全缓解(pCR)率在 22.7%至 30%之间, 3 年无复发生存率(RFS)为 71%~78% [20]。当将帕妥珠单抗和拉帕替尼加到曲妥珠单抗和化疗中时, pCR 率分别增加到 45.8%和 51.3%之间[21] [22] [23]。他莫昔芬对 HER-2 阳性/女性患者的结局无益处甚至可能有害。在使用抗 HER-2 靶向药物和化疗药物时, 与 HR-/HER-2+肿瘤患者相比, HR+/HER-2+乳腺肿瘤患者的 pCR 率低 1.5~2.5 倍[18], 这可能是因为这些方案不包含内分泌治疗。此外, 增加内分泌治疗, 未达到 pCR 的 HER-2 阳性/HR 阳性肿瘤患者未必像三阴性患者亚组那样预后差。pCR 可能是 HER-2 阳性/HR 阴性但不适用于 HER-2 阳性/HR 阳性乳腺癌患者的替代终点。并且, 新辅助试验对无化疗的 HER-2 双重阻断进行试验的结果似乎证实存在一个亚组, 即使不进行化疗, 仅抗 HER-2 单独治疗也可能有效[24] [25]。对于早期乳腺癌(eBC)的真实世界数据显示 HR-且 BMI ≥ 25 的患者可能会受益于升阶梯治疗的方法, 而 HR+且 BMI < 25 的患者可能有资格接受较短时间的抗 HER2 药物的辅助治疗或降阶梯治疗[26]。相关研究数据总结见表 1。

新辅助治疗中双重抗 HER-2 靶向药物和/或内分泌治疗, ER 阳性和 ER 阴性亚组有明显不同。NeoALTTO、ACOSOG Z1041、CALGB 40601、NOAH 等几个前瞻性临床实验都证明了 HER2 阳性乳腺癌的 PCR 与更长时间的生存有关, HR-患者这种关联性大于 HR+患者[21] [22] [23] [27] [31]。在 TBCRC006 实验[32]中使用曲妥珠单抗 - 拉帕替尼加或者不加化学治疗, 54% HR 阳性肿瘤患者同时接受来曲唑治疗, 总体 PCR 率为 27%, 在 HR 阳性肿瘤中为 21%, 而在 HR 阴性肿瘤中为 36%。可将反应和耐药的分子决定因素与原发性乳腺癌对药物治疗的临床反应相关联。在最初反应后, 取决于 HER-2 信号的内分泌耐药性可能迅速出现。在 TRYPHAENA 试验[30]中, 评估与不同的化疗组合的双重 HER2 阻断(帕妥珠单抗加曲妥单抗)。在 HER2 阳性/HR 阳性的患者中, 三个周期的氟尿嘧啶报道的 pCR 率(仅乳腺癌, ypT0/is)分别为 46.2%和 48.6%, 接受六个周期的多西他赛, 卡铂和双重抗 HER2 封锁治疗的患者的 pCR 率为 50.0%。在 NEOSPHERE 研究报告[25]中, 未经化疗的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗组的 pCR 率为 16.8%, 与 ER 阴性肿瘤相比, ER 阳性的新辅助疗法的 pCR 率显著降低, 治疗 12 周后总体 pCR 率为 42%。在 ADAPT 实验[27] [33]中, T-DM1 单一药物的 pCR 率可与更广泛的化学疗法加靶向治疗相当, 并且通过增加内分泌治疗不会改变其疗效, 单药毒性非常低。无脱发, 周围性多神经病或发热性中性粒

Table 1. Clinical data of HER-2 positive breast cancer in neoadjuvant therapy
表 1. HER-2 阳性乳腺癌在新辅助治疗中的临床数据

研究	药物	pCR 率	pCR 率	参考文献
		HR+/HER2+(%)	HR-/HER2+(%)	
WSG-ADAPT	trastuzumab and pertuzumab +/- weekly paclitaxel	NA	78.6	[27]
NeoSphere	Docetaxel Carboplatin Trastuzumab Pertuzumab	26	63.2	[25]
NOAH	Doxorubicin Paclitaxel Cyclophosphamide Methotrexate Fluorouracil Trastuzumab	30	51.2	[28]
NeoPHOEBE	buparlisib plus trastuzumab and paclitaxel	31.3	33.3	[20]
NEOALTTO	Paclitaxel Lapatinib Trastuzumab	41.6	61.3	
ADAPT	T-DM1 加/或者不加 ET	40	NA	[21]
KRISTINE	1. trastuzumab emtansine plus	1. 35.1	1. 54.2	[29]
	2. pertuzumab 2. Docetaxel, carboplatin + trastuzumab + pertuzumab	2. 43.8	2. 73.2	
TRYPHAENA (ypT0/is)	1. FEC + H + P × 3-T + H + P × 3	1. 46.15	1. 79.41	[30]
	2. FEC × 3-T + H + P × 3	2. 48.57	2. 65	
	3. TCH+P×6	3. 0.5	3. 83.78	

备注：pCR：病理完全缓解率；ET：内分泌治疗；NA：不存在或者未获得；FEC 方案：F5-氟类；E 蒽环类；C 环磷酰胺；T：紫杉类；H：曲妥珠单抗；p：帕妥珠单抗。

细胞减少的报道。主要毒性为 ALT 或 AST 改变，血小板减少症和疲劳。HR+亚组的 pCR 率要明显低于 HR-亚组，但是，在 HR+亚组中也有大量的近 pCR(pT1a-b)。由于 Rimawi 及其同事在将新辅助治疗期延长至 24 周后，在 HR+亚组中的近 pCR 较少。并且这种近 pCR 在其 HR-亚组中的频率较低，可以得出结论，HR+HER2+ 肿瘤需要更长的靶向治疗时间才能获得最佳结果。在 KRISTINE 试验中，患者被随机分为六个周期的新辅助多西他赛，卡铂，曲妥珠单抗和帕妥珠单抗或 T-DM1 治疗。其 pCR 率与 ADAPT 试验中报道的结果一致。有趣的是，NeoPHOEBE 研究[21]的结果表明，在曲妥珠单抗和紫杉醇中添加新辅助药物 buparlisib 是不可行的，并且不会导致 HER2+原发性乳腺癌患者的 pCR 显著改善。在 buparlisib 组中，观察到 ORR 升高的趋势，主要在 ER 阳性亚组，治疗 2 周后 Ki67 明显降低。

3. 辅助治疗

对 ALTT0, APHINITY, ExteNET, HERO, TEACH 等临床试验的大规模探索性分析, 提供了明确的证据, 即基于 HR 状态, HER2 阳性早期乳腺癌的特征是存在两种具有不同自然病史的疾病, 并为咨询接受化疗加曲妥珠单抗辅助的患者提供了重要的预后信息[34] [35] [36]。对于 HR 阳性或阴性/HER2 阳性早期乳腺癌患者, 应分别制定不同的随访策略以及未来的特殊降级和升级临床试验。相关研究数据见表 2。

Table 2. Clinical data of HER-2 positive breast cancer in adjuvant therapy

表 2. HER-2 阳性乳腺癌在辅助治疗中的临床数据

研究	治疗	HR+/HER2 + DFS	HR-/HER2 + DFS	参考文献
HERA	1. 1 year of trastuzumab 2.2 year of trastuzumab	1.1.73% 2.2. 71%	1.1. 68% 2.2. 68%	[22]
ALTT0	trastuzumab and/or lapatinib	83.87%	82.17%	
ExteNET	neratinib	92.80%	90.56%	[34]

备注: DFS: 无病生存; OS: 总体生存时间; iDFS: 无侵袭性疾病生存。

ER 的价值与曲妥珠单抗的益处存在定量相互作用, 而不能定性地改变 ER 的临床策略。ER 阳性疾病中骨骼和软组织更常见, 相反, 在 ER 阴性亚组中更经常观察到内脏部位。HERA 试验重要性在于确定了无论 ER 状态如何, 1 年曲妥珠单抗作为 HER2+早期乳腺癌女性治疗的标准。曲妥珠单抗组在 DFS 中具有明显优势, 但在 HER-2 阳性/HR 阳性肿瘤患者中, 危险比的区间更宽广。HR 阳性/HER-2 阳性肿瘤通常具有不同的复发时机和复发方式, 因为复发会以相对恒定的速率发生, 并在 10 到 15 年后继续发生跟进。相反, HER-2 阳性/HR 阴性肿瘤在前 5 年内更常见地复发。

在 ALTT0 试验[35]中, HR 阳性和阴性/HER2 阳性的早期乳腺癌患者在 8 年时的生存结果相似, 但是随着时间的推移, DFS 事件的危险性明显不同。在第 0~5 年和第 6~8 年, HR 状态显示出对首次 DFS 事件的类型和整体 DFS 事件发展的危险因素有强烈影响。尽管在 HER2 阴性的早期乳腺癌患者中已明确确定了 HR 状况及其随时间变化的 DFS 模式的预后价值, 但在 HER2 阳性人群中这一重要信息仍不确定。肿瘤分期(肿瘤大小和淋巴结状态)是最强的预后因素。

在 TEACH 试验中, HR 阳性/HER2 阳性的患者表现出较好的 4 年预后。APHINITY 实验显示, 通过将曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合使用可获得更深刻的前期 HER2 阻断, 对于 HR 阴性/HER2 阳性的患者特别有益。这可能与对 HER2 信号的高度依赖以及这些肿瘤在短期随访中更具侵略性的临床行为有关。ExteNet 实验[34] [37] [38]显示, 在基于曲妥珠单抗的标准治疗后, 使用 1 年的 neratinib 可以使 HR 阳性/HER2 阳性的肿瘤患者受益匪浅。HR 阳性/HER2 阳性肿瘤对 HER2 信号的依赖性较小, ER 信号的上调可能导致部分抗 HER2 的治疗耐药性。加上持续发生 DFS 事件的风险, 这可以解释通过使用非交叉耐药药物(如曲妥珠单抗和那拉替尼的序列)将抗 HER2 阻断延长至 1 年以上, 从而在该患者人群中观察到益处。

4. 解救治疗

在 HER-2+转移性乳腺癌中的临床前和临床研究证实 HR 的表达与对曲妥珠单抗的反应性降低有关。尽管在内分泌治疗中添加 HER-2 靶向治疗似乎没有 OS 获益, 但 CLEOPATRA 以及 MARIANNE 等实验[39] [40]证实了联合治疗组的 PFS 获益, 表明在晚期疾病中这种联合治疗是合理的选择。对曲妥珠单抗试验的回顾性评估显示, 其疗效独立于 HR, 尽管如此, 分析中仍存在一些局限性, 例如对 HR 状态的经验性定义(正向与否定)(未考虑 HR 表达的程度)以及缺乏集中评估。在晚期情况下, 即使在 HR 阳性肿瘤

患者中, 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的双重阻断而无需化疗也能产生可观的缓解率和临床获益。曲妥珠单抗和拉帕替尼的组合与单独使用拉帕替尼相比, 显示出更长的 PFS 和 OS, 其中一半为 HR 阳性肿瘤。但是, 在一项 III 期试验中, 与 HR 阴性肿瘤患者相比, 使用帕妥珠单抗和 trastuzumab 双重阻断的 HER-2 阳性和 HR 阳性肿瘤患者对 PFS 和 OS 的获益降低了, 这证实了可能的 HER-2 阻断剂与内分泌途径之间的负面干扰。有趣的是, 将 ET 添加到 T-DM1 中, 并没有使患者明显获益[41]。迄今为止, 尚无试验直接比较内分泌治疗加 HER-2 靶向治疗与化疗加 HER-2 靶向治疗。在没有化疗的情况下, 鉴定可预测 HER-2 阻断剂获益的潜在生物标志物可以显著改善 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗。一项大型研究的生物学评估表明, 17q12-21 扩增子基因 HER-2 的高表达和属于 PAM50 HER-2 富集的内在特征与较好的预后相关, 这表明一部分患者可以不用化学疗法治疗。相关研究数据见表 3。

Table 3. Clinical data of rescue treatment for HER-2 positive breast cancer
表 3. HER-2 阳性乳腺癌在解救治疗中的临床数据

研究	设计	ORR%	PFS or TTP (月)	OS (月)	治疗	参考文献
EMILIA	随机试验, 三期, 晚期大于等于二线, 局部进展或转移性乳腺癌	NA	NA	29.9	T-DM1	[42]
CLEOPATRA	随机试验, 三期, 晚期一线, 局部进展或转移性乳腺癌	80.2	18.5	56.5	Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	[40]
MonarchER	随机试验, 二期, 晚期大于等于二线, 局部进展或转移性乳腺癌	1.33 2.14 3.14	1.8.3 2.5.7 3.5.7	NA	1. Abemaciclib + trastuzumab + fulvestrant 2. Abemaciclib + trastuzumab 3. Standard-of-care + trastuzumab	[43]
TDM 4450 g	随机试验, 三期, 晚期一线, 转移性乳腺癌	64.2	14.2	NA	T-DM1	[44]
ALLIANCE	随机试验, 三期, 晚期一线, 局部进展或转移性乳腺癌	1.38% 2.17%	1.5.9 2.3.3	NA	1. lapatinib + fulvestrant 2. fulvestrant	[45]
ALTERNATIVE	随机试验, 三期, 晚期一线, 局部进展或转移性乳腺癌	1.38 2.16 3.22	1.11 2.5.7 3.8.3	1.46 2.40 3.45.1	1. Trastuzumab + lapatinib + AI 2. Trastuzumab + AI 3. lapatinib + AI	[39]
BOLERO-1 (亚洲人群)	随机试验, 三期, 晚期一线, 局部进展或转移性乳腺癌	NA	1.18.4 (HR-亚组 25.46) 2.18.2 (HR-亚组 14.49)	NA	1. Everolimus + Paclitaxel + Trastuzumab 2. Paclitaxel + Trastuzumab	[46]
PERTAIN	随机试验, 二期, 晚期一线, 转移性乳腺癌	NA	1.18.89 2.15.8	NA	1. pertuzumab + trastuzumab + AI 2. trastuzumab + AI	[47]
TH3RESA	随机试验, 三期, 晚期晚期大于等于二线, 局部进展或转移性乳腺癌,	NA	6.2 (HR+亚组 5.9 HR-亚组 6.0)	22.7 (HR+亚组 26.3HR-亚组 21.1)	T-DM1	[48]

备注: ORR: 疾病客观反应率; PFS: 疾病无进展生存时间; TTP: 肿瘤进展时间; OS: 总体生存时间; T-DM1: trastuzumab emtansine; NA: 不存在或者不可得; AI: 芳香化酶抑制。

解救治疗中双重封锁结合抗激素药和 HER-2 靶向药物

在 MARIANNE 研究[49]中向 T-DM1 添加培妥珠单抗并没有增加疗效。而在, REGISTHER 实验[21]显示在患有 HER2 和 HR 阳性疾病的患者中, 同时使用或顺序使用 HT 与曲妥珠单抗联合使用或不联合化疗均可改善 PFS 和 OS 时间。然而, 在调整了其他相关变量后, OS 优势仅在接受化疗的患者中显著。与基于曲妥珠单抗的 HER2 和 HR 阳性 MBC 疗法联合使用时, HT 可以同时或顺序使用, 以改善疗效。在 TH3RESA 实验[50] [51]中, 在两种或两种以上 HER2 指导方案进展的患者中, T-DM1 与医生选择的治疗方法相比, 治疗方法显著提高了总生存率。证实 HER2 是一个治疗靶点, 即使在先前的多线治疗后, 同时 HER2/HR 阳性乳腺癌的亚组分析, 与 HR 阴性组 PFS 大致相同, 但是有更好的 OS 数值。ALTERNATIVE 实验显示, 对于先前曾接受过 TRAS 和 ET 治疗的 HER2 阳性, HR 阳性 MBC 患者, 使用 LAP + TRAS + AI 获得的 PFS 获益具有临床意义和稳健性。与 HER2 阳性/HR 阳性 MBC 患者相比, LAP + TRAS + AI 双重 HER2 阻断显示出优于 TRAS + AI 的 PFS 优势。该组合为该患者群体提供了有效而安全的节省化疗的替代治疗方案。一项针对超过 1000 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者(包括 530 例 HER-2 阳性/HR 阳性肿瘤患者)的前瞻性观察研究(registHER)显示, 无论有无化疗, 结局对与单独使用基于 HER-2 的疗法相比, 将 HR 和 HER-2 通路的双重靶向与更长的 PFS 和 OS 有关。

有趣的是, 在一个病例报告中, 显示依维莫司/曲妥珠单抗/依西美坦联合治疗可使多线治疗后的 HR 阳性/HER2 阳性转移性乳腺癌患者 PFS 达到>27 个月。而在 BOLERO-1 研究中, 尽管在 HR-亚组中, 与安慰剂组相比, 中位 PFS 延长, 但在 HER2+的晚期患者中, 依维莫司和曲妥珠单抗和紫杉醇作为一线治疗在 HER2+患者中没有 PFS 获益。

解救治疗中 CDK4/6 抑制剂与抗激素药和 HER-2 靶向药协同作用

在 MONARCHER 实验中, 与标准化疗加曲妥珠单抗相比, abemaciclib, 氟维司群和曲妥珠单抗的组合显著改善了无进展生存期, 同时显示出可耐受的安全性。结果表明, 对于激素受体阳性, HER2 阳性晚期乳腺癌患者, 无化学疗法可能是替代治疗方案。这项试验是第一项报告在至少经过两线抗 HER-2 治疗的患者中, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗和 HER2 靶向治疗与标准护理化疗的比较, 出现阳性结果的随机研究。A 组(abemaciclib、trastuzumab 和 fulvestrant)比 C 组(标准化疗和 trastuzumab)无进展生存率提高。两种治疗意图的总体反应 A 组比 C 组增加了一倍以上。正在进行的 PATINA 实验, 会评估在 HR+/HER2+转移性乳腺癌的晚期一线治疗中, 在诱导治疗后向抗 HER2 治疗和 ET 维持中添加 palbociclib 的功效和安全性。

5. 去化学治疗的讨论

迄今为止, 化疗和抗 HER-2 药物的治疗方法仍然是所有 HER-2 阳性乳腺癌子集的主要治疗手段, 无论 HR 状态如何, ASCO 指南仍建议将 HER-2 阻断剂和化学疗法联合作为晚期乳腺癌的一线治疗的最佳选择, 但也考虑将内分泌疗法与 HER-2 靶点疗法, CDK4/6 抑制剂联合使用。癌症基因组图谱(TCGA)网络已证明存在两种遗传上不同的 HER-2 阳性亚型(HR+和 HR-), 它们具有不同的 mRNA 表达[19]。HR 阳性/HER-2 阳性肿瘤通常富含 Luminal 基因簇, 属于 luminal B 亚型, 因此合理假设也具有独特的临床行为以及对抗癌药的敏感性不同。大量数据表明, 即使在 HER-2 阳性乳腺癌中, HR 的高表达人群通常表现出较好的预后, 以及对化学治疗不敏感。因此, 术语“过度治疗”是与曲妥珠单抗还是与化疗更严格相关尚待阐明。在某些情况下或在特定的患者亚组中, 不进行化疗是否是最合适的选择, 并且是否必须单独进行内分泌治疗或者与 HER-2 阻断剂和/或 CDK4/6 抑制剂联用。有趣的是, 一项大型的回顾性研究显示在“三联阳性”表达 HR 很高的肿瘤患者中, 常规辅助治疗中加入曲妥珠单抗并不能带来益处[20]。几项回顾性研究显示, 主要是在患有小肿瘤的 HR+/HER-2 阳性乳腺癌患者中, 仅采用抗 HER-2 药物和

辅助激素治疗即可获益，无需延长化疗时间或完全没有化疗。

6. HR、HER-2 和细胞周期检查点的三重封锁的原理

细胞周期蛋白 D1 和 CDK4/6 的激活在 HR+/HER2+乳腺癌的肿瘤发生中起重要作用。来自 HER2 和 HR 受体的有丝分裂信号在细胞周期检查点有交集，并导致细胞周期蛋白 D1 表达的协同增加。具体来说，HER2/MAPK 和 FOXA1 转录因子复合的活性雌激素受体 α (ER) 都可以影响 CCND1 转录，进而影响细胞周期由 G1 到 S 的过渡。CDK4/6 还可以使 ER 磷酸化，提供了一个正反馈环，并进一步增加了 ER 转录活性[52] [53] [54]。考虑到 ER 信号转导和 HER2 在细胞周期检查点上的过度表达的协同效应，以及这些途径之间的多个反馈回路，将 CDK4/6 抑制剂与 HER2 抑制剂和抗激素药联合用于治疗 HR+/HER2+乳腺癌是一个强有力的信号。

几种新药 Margetuximab [55] [56], neratinib, pyrotinib, tucatinib, DS8201 [57] [58]等也在 HER2 阳性晚期乳腺癌中良好的疗效。期待他们大规模临床实验的结果。

7. 结语

继续将所有 HER-2 阳性乳腺癌视为具有相同治疗选择的相同疾病已经过时了。HR 表达将两种不同亚型的 HER-2 阳性疾病分层。从生物学上讲，这些肿瘤具有导致肿瘤发生过程的不同驱动途径。应进一步研究其相关途径的生物学意义和复杂的相互作用，以确定乳腺癌的内在异质性，并在复杂的临床环境中为治疗决策提供依据，并确定适合于靶向治疗和创新治疗的其他肿瘤亚型将是研究重点。总体而言，以上报道的数据表明，一部分小的 HER-2 阳性，HR 高表达的乳腺癌是否无需化疗，是否总是需要给予抗 HER-2 药物，以及，在新辅助阶段，是否应该延长治疗时间，或者精准选择人群进行去化疗的降阶梯治疗或者多重靶向的升阶梯治疗，需要更多临床实验的证实。PgR 的表达与 HR+/HER-2+患者的生存有关。T-DM1 的治疗组合中，无论是(新)辅助，还是解救治疗，加入内分泌治疗的意义不大，是否加入抗内分泌药物和 CDK4/6 抑制剂，情况会有所改善，仍需证实。随着 CDK4/6 抑制剂使用，联合抗 HER-2 治疗和内分泌治疗，为 HER2/HR 阳性乳腺癌治疗提供去化疗的新方案，未来需要更多基于分子分析的研究，比如肿瘤驱动途径的鉴定，以优化生物标志，实现对治疗人群的精准定位。随着新抗 HER-2 药物 Margetuximab, DS8201 等的涌现，我们期待更有效的多重靶向治疗的新药物组合。

基金项目

国家自然科学基金支持：项目号 grant no.82003997 项目负责人：吴大鹏。

参考文献

- [1] Griguolo, G., Holgado, E., Cortes, J., Fasani, R., Pascual, T., Paré, L., *et al.* (2019) Abstract P6-17-08: Dynamics of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) during Neoadjuvant Dual HER2 Blockade in HER2-Positive (HER²⁺) Breast Cancer in the Absence of Chemotherapy. *Cancer Research*, **79**, P6-17-08. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-17-08>
- [2] Perou, C.M., Sorlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., *et al.* (2000) Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **406**, 747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- [3] Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A. and McGuire, W.L. (1987) Human-Breast Cancer—Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2 Neu Oncogene. *Science*, **235**, 177-182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- [4] Knauer, M., Cardoso, F., Wesseling, J., Bedard, P.L., Linn, S.C., Rutgers, E.J.T., *et al.* (2010) Identification of a Low-Risk Subgroup of HER-2-Positive Breast Cancer by the 70-Gene Prognosis Signature. *British Journal of Cancer*, **103**, 1788-1793. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605916>
- [5] Konecny, G., Pauletti, G., Pegram, M., Bedard, P.L., Linn, S.C., Rutgers, E.J.T., *et al.* (2003) Quantitative Association

- between, HER-2/Neu and Steroid Hormone Receptors in Hormone Receptor-Positive Primary Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **95**, 142-153. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.2.142>
- [6] Lal, P., Tan, L.K. and Chen, B.Y. (2005) Correlation of HER-2 Status with Estrogen and Progesterone Receptors and Histologic Features in 3,655 Invasive Breast Carcinomas. *American Journal of Clinical Pathology*, **123**, 541-546. <https://doi.org/10.1309/YMJ3A83TB39MRUT9>
- [7] Dowsett, M., Allred, C., Knox, J., Quinn, E., Salter, J., Wale, C., *et al.* (2008) Relationship between Quantitative Estrogen and Progesterone Receptor Expression and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Status with Recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1059-1065. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9437>
- [8] Omarini, C., Bettelli, S., Caprera, C., Manfredini, S., Barbolini, M., Moscetti, L., *et al.* (2019) Differential Molecular Pathways Expression in HER₂ Positive Early Breast Cancer According to Hormone Receptor Status. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **145**, 821-828. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-02833-8>
- [9] Guo, L., Zhu, Q., Aisimutuola, M., Yilamu, D., Liu, S. and Jakulin, A. (2015) Expression and Prognostic Value of Estrogen Receptor Beta in Patients with Triple-Negative and Triple-Positive Breast Cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 2147-2150. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2380>
- [10] Pinhel, I., Hills, M., Drury, S., Salter, J., Sumo, G., A'Hern, R., *et al.* (2012) ER and HER2 Expression Are Positively Correlated in HER2 Non-Overexpressing Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **14**, Article No. R46. <https://doi.org/10.1186/bcr3145>
- [11] Yang, H.-Y., Ma, D., Liu, Y.-R., Hu, X., Zhang, J., Wang, Z.-H., *et al.* (2018) Impact of Hormone Receptor Status and Distant Recurrence-Free Interval on Survival Benefits from Trastuzumab in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1134. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00663-1>
- [12] Cortes, J. and Baselga, J. (2009) How to Treat Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Amplified Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5492-5494. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8089>
- [13] Llombart-Cussac, A., Cortes, J., Pare, L., Galván, P., Bermejo, B., Martínez, N., *et al.* (2017) HER2-Enriched Subtype as a Predictor of Pathological Complete Response Following Trastuzumab and Lapatinib without Chemotherapy in Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (PAMELA): An Open-Label, Single-Group, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 545-554. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30021-9)
- [14] Prat, A., Bianchini, G., Thomas, M., Belousov, A., Cheang, M.C.U., Koehler, A., *et al.* (2014) Research-Based PAM50 Subtype Predictor Identifies Higher Responses and Improved Survival Outcomes in HER2-Positive Breast Cancer in the NOAH Study. *Clinical Cancer Research*, **20**, 511-521. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0239>
- [15] Prat, A., Pascual, T. and Adamo, B. (2017) Intrinsic Molecular Subtypes of HER2+ Breast Cancer. *Oncotarget*, **8**, 73362-73363. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20629>
- [16] Lambertini, M., Campbell, C., Gelber, R.D., Viale, G., McCullough, A., Hilbers, F., *et al.* (2019) Dissecting the Effect of Hormone Receptor Status in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: Exploratory Analysis from the ALTT0 (BIG 2-06) Randomized Clinical Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **177**, 103-114. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05284-y>
- [17] Anderson, W.F., Chatterjee, N., Ershler, W.B. and Brawley, O.W. (2002) Estrogen Receptor Breast Cancer Phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Breast Cancer Research and Treatment*, **76**, 27-36. <https://doi.org/10.1023/A:1020299707510>
- [18] Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Green, A.R., Claire Paish, E., Powe, D.G., Gee, J., *et al.* (2007) Biologic and Clinical Characteristics of Breast Cancer with Single Hormone Receptor-Positive Phenotype. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4772-4778. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2747>
- [19] Broglio, K.R., Quintana, M., Foster, M., Olinger, M., McGlothlin, A., Berry, S.M., *et al.* (2016) Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer with Long-Term Outcomes A Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **2**, 751-760. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>
- [20] The Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **490**, 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [21] Tripathy, D., Kaufman, P.A., Brufsky, A.M., Mayer, M., Yood, M.U., Yoo, B., *et al.* (2013) First-Line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients with HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer from RegisHER. *Oncologist*, **18**, 501-510. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0414>
- [22] Loibl, S., De La Pena, L., Nekljudova, V., Zardavas, D., Denkert, C., Denkert, C., *et al.* (2017) Neoadjuvant Buparlisib plus Trastuzumab and Paclitaxel for Women with HER²⁺ Primary Breast Cancer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial (Neophoebe). *European Journal of Cancer*, **85**, 133-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.020>
- [23] Harbeck, N., Gluz, O., Christgen, M., Braun, M., Kuemmel, S., Schumacher, C., *et al.* (2016) Abstract S5-03: Final

- Analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ Phase II Trial: Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12-Weeks of Neoadjuvant TDM1 with or without Endocrine Therapy versus Trastuzumab plus Endocrine Therapy in HER2-Positive Hormone-Receptor Positive Early Breast Cancer. *Cancer Research*, **76**, S5-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-03>
- [24] Untch, M., Loibl, S., Bischoff, J., Eidtmann, H., Kaufmann, M., Blohmer, J.-U., *et al.* (2012) Lapatinib versus Trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): A Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 135-144. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70397-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70397-7)
- [25] Baselga, J., Bradbury, I., Eidtmann, H., Di Cosimo, S., Aura, C., De Azambuja, E., *et al.* (2010) Abstract S3-3: First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer. *Cancer Research*, **70**, S3-3. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS10-S3-3>
- [26] Hurvitz, S.A., Martin, M., Jung, K.H., Huang, C.-S., Harbeck, N., *et al.* (2019) Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes from the Phase III Kristine Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2206-2216. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00882>
- [27] Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch, A., *et al.* (2016) 5-Year Analysis of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 791-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7)
- [28] Cantini, L., Pistelli, M., Merloni, F., Fontana, A., Bertolini, I., De Angelis, C., *et al.* (2020) Body Mass Index and Hormone Receptor Status Influence Recurrence Risk in HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer*, **20**, E89-E98. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.06.008>
- [29] Nitz, U.A., Gluz, O., Christgen, M., Grischke, E.-M., Augustin, D., Kuemmel, S., *et al.* (2017) De-Escalation Strategies in HER2-Positive Early Breast Cancer (EBC): Final Analysis of the WSG-ADAPT HER²⁺/HR⁻ Phase II Trial: Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Dual Blockade with Trastuzumab and Pertuzumab ± Weekly Paclitaxel. *Annals of Oncology*, **28**, 2768-2772. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx494>
- [30] Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., *et al.* (2013) Follow-Up Results of NOAH, a Randomized Phase III Trial Evaluating Neoadjuvant Chemotherapy with Trastuzumab (CT+H) Followed by Adjuvant H versus CT Alone, in Patients with HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 503. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.503
- [31] Hurvitz, S.A., Martin, M., Symmans, W.F., Jung, K.H., Huang, C.-S., *et al.* (2018) 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. *The Lancet Oncology*, **19**, 115-126. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7)
- [32] Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R., *et al.* (2013) Pertuzumab Plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (Tryphaena). *Annals of Oncology*, **24**, 2278-2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>
- [33] Untch, M., Von Minckwitz, G., Gerber, B., Schem, C., Rezai, M., Fasching, P.A., *et al.* (2018) Survival Analysis after Neoadjuvant Chemotherapy with Trastuzumab or Lapatinib in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the GeparQuinto (G5) Study (GBG 44). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1308-1316. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9175>
- [34] Rimawi, M.F., Mayer, I.A., Forero, A., Nanda, R., Goetz, M.P., Rodriguez, A.A., *et al.* (2013) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1726-1731. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8027>
- [35] Sudhan, D.R., Schwarz, L.J., Guerrero-Zotano, A., Formisano, L., Nixon, M.J., Croessmann, S., *et al.* (2019) Extended Adjuvant Therapy with Neratinib Plus Fulvestrant Blocks ER/HER2 Crosstalk and Maintains Complete Responses of ER⁺/HER²⁺ Breast Cancers: Implications to the ExteNET Trial. *Clinical Cancer Research*, **25**, 771-783. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1131>
- [36] Cameron, D., Piccart-Gebhart, M.J., Gelber, R.D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., *et al.* (2017) 11 Years' Follow-Up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial. *Lancet*, **389**, 1195-1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
- [37] Piccart-Gebhart, M.J., Holmes, A.P., Baselga, J., De Azambuja, E., Dueck, A.C., Viale, G., *et al.* (2014) First Results from the Phase III ALTTO Trial (BIG 2-06; NCCTG Alliance N063D) Comparing One Year of Anti-HER2 Therapy with Lapatinib alone (L), Trastuzumab Alone (T), Their Sequence (T → L), or Their Combination (T Plus L) in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology*, **32**, LBA4.

- https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.lba4
- [38] Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M.J., de Azambuja, E., Procter, M., Suter, T.M., *et al.* (2013) 2 Years versus 1 Year of Adjuvant Trastuzumab for HER2-Positive Breast Cancer (HERA): An Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **382**, 1021-1028. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61094-6)
- [39] Moreno-Aspitia, A., Holmes, E.M., Jackisch, C., De Azambuja, E., Boyle, F., Hillman, D.W., *et al.* (2017) Updated Results from the Phase III ALTTO Trial (BIG 2-06; NCCTG (Alliance) N063D) Comparing One Year of Anti-HER2 Therapy with Lapatinib Alone (L), Trastuzumab Alone (T), Their Sequence (T → L) or Their Combination (L + T) in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 502-502. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.502
- [40] Martin, M., Holmes, F.A., Ejlersen, B., Delalogue, S., Moy, B., Iwata, H., *et al.* (2017) Neratinib After Trastuzumab-Based Adjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer (ExteNET): 5-Year Analysis of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncology*, **18**, 1688-1700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9)
- [41] Chan, A., Delalogue, S., Holmes, F.A., Moy, B., Iwata, H., Harvey, V.J., *et al.* (2016) Neratinib after Trastuzumab-Based Adjuvant Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (ExteNET): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncology*, **17**, 367-377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3)
- [42] Johnston, S.R.D., Hegg, R., Im, S.A., Park, I.H., Burdaeva, O., Kurteva, G., *et al.* (2018) 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: ALTERNATIVE. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 741-748. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7824>
- [43] Krop, I.E., Lin, N.U., Blackwell, K., Guardino, E., Huober, J., Lu, M., *et al.* (2015) Trastuzumab Emtansine (T-DM1) versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Central Nervous System Metastases: A Retrospective, Exploratory Analysis in EMILIA. *Annals of Oncology*, **26**, 113-119. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu486>
- [44] Swain, S.M., Kim, S.B., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., *et al.* (2013) 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. *Lancet Oncology*, **14**, 461-471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
- [45] Arpino, G., Ferrero, J.M., De La Haba-Rodriguez, J., Easton, V., Schuhmacher, C., Restuccia, E., *et al.* (2017) Abstract S3-04: Primary Analysis of Pertain: A Randomized, Two-Arm, Open-Label, Multicenter Phase II Trial Assessing the Efficacy and Safety of Pertuzumab Given in Combination with Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor in First-Line Patients with HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. *Cancer Research*, **77**, S3-04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS16-S3-04>
- [46] Dieras, V., Miles, D., Verma, S., Pegram, M., Welslau, M., Baselga, J., *et al.* (2017) 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. *Lancet Oncology*, **18**, 732-742. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1)
- [47] Tolaney, S.M., Wardley, A.M., Zambelli, S., Hilton, J.F., Troso-Sandoval, T.A., Ricci, F., *et al.* (2020) 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. *The Lancet Oncology*, **21**, 763-775. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30112-1)
- [48] Perez, E.A., Hurvitz, S.A., Amler, L.C., Mundt, K.E., Ng, V., Guardino, E., *et al.* (2014) Relationship between HER2 Expression and Efficacy with First-Line Trastuzumab Emtansine Compared with Trastuzumab Plus Docetaxel in TDM4450g: A Randomized Phase II Study of Patients with Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **16**, Article No. R50. <https://doi.org/10.1186/bcr3661>
- [49] Burstein, H.J., Cirincione, C.T., Barry, W.T., Chew, H.K., Tolaney, S.M., Lake, D.E., *et al.* (2014) Endocrine Therapy with or without Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Fulvestrant with or without Lapatinib for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer—CALGB 40302 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3959-3966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7941>
- [50] Toi, M., Shao, Z., Hurvitz, S., Tseng, L.-M., Zhang, Q., Shen, K., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Everolimus in Combination with Trastuzumab and Paclitaxel in Asian Patients with HER²⁺ Advanced Breast Cancer in BOLERO-1. *Breast Cancer Research*, **19**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0839-0>
- [51] Rimawi, M., Ferrero, J.-M., De La Haba-Rodriguez, J., Poole, C., De Placido, S., Kent Osborne, C., *et al.* (2018)

- 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. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2826-2835. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7863>
- [52] Krop, I.E., Kim, S.B., Martin, A.G., LoRusso, P.M., Ferrero, J.-M., Badovinac-Crnjevic, T., *et al.* (2017) Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (TH3RESA): Final Overall Survival Results from a Randomised Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 743-754. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3)
- [53] Perez, E.A., Barrios, C., Eiermann, W., Toi, M., Im, Y.-H., Conte, P., *et al.* (2017) Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results from the Phase III MARIANNE Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 141-148. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4887>
- [54] Krop, I.E., Kim, S.-B., Gonzalez Martin, A., LoRusso, P.M., Ferrero, J.-M., Badovinac-Crnjevic, T., *et al.* (2017) Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (TH3RESA): Final Overall Survival Results from a Randomised Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 743-754. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3)
- [55] Krop, I.E., Kim, S.-B., Gonzalez-Martin, A., LoRusso, P.M., Ferrero, J.-M., Smitt, M., *et al.* (2014) Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's Choice for Pretreated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (TH3RESA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 689-699. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0)
- [56] Wilson, T.R., Yu, J., Lu, X., Spoerke, J.M., Xiao, Y., O'Brien, C., *et al.* (2016) The Molecular Landscape of High-Risk Early Breast Cancer: Comprehensive Biomarker Analysis of a Phase III Adjuvant Population. *NPJ Breast Cancer*, **2**, Article No. 16022. <https://doi.org/10.1038/npjbcancer.2016.22>
- [57] Herrera-Abreu, M.T., Palafox, M., Asghar, U., Rivas, M.A., Cutts, R.J., Garcia-Murillas, I., *et al.* (2016) Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Research*, **76**, 2301-2313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0728>
- [58] Scaltriti, M., Eichhorn, P.J., Cortes, J., Prudkin, L., Aura, C., Jiménez, J., *et al.* (2011) Cyclin E Amplification/Overexpression Is a Mechanism of Trastuzumab Resistance in HER²⁺ Breast Cancer Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 3761-3766. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014835108>