

· 标准与规范 ·

人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床
诊疗专家共识 2016

江泽飞 邵志敏 徐兵河

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

肿瘤分子靶向治疗,是将肿瘤细胞表达而正常细胞较少表达或不表达的特定基因或基因的表达产物作为治疗靶点,以最大程度杀死肿瘤细胞而对正常细胞伤害较小的治疗模式。人表皮生长因子受体 2 (HER2) 是乳腺癌患者重要的预后指标,也是抗 HER2 药物治疗的主要预测指标。作为第一个抗 HER2 的人源化单克隆抗体,曲妥珠单抗的临床应用显著改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的预后,改变了乳腺癌的诊治模式,是乳腺癌靶向治疗的重要突破。近年来,包括拉帕替尼、帕妥珠单抗和 Kadcyla (T-DM1) 等新的抗 HER2 治疗药物不断出现,进一步提高了 HER2 阳性乳腺癌患者的预后。为了更好地推广规范的 HER2 标准检测,准确评估患者预后,发挥 HER2 靶向药物治疗的临床疗效,减少治疗盲目性,使更多患者获益。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会专家组成员,根据 2012 年发表的“HER2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识”^[1],结合国内外研究结果,专家讨论后更新如下。

一、HER2 标准化检测和结果判定^[2-3]

1. 正确检测和评定乳腺癌的 HER2 蛋白表达和基因扩增状态,对乳腺癌的临床治疗和预后判断至关重要。

2. 要求对所有新诊断的浸润性乳腺癌进行 HER2 检测。对于复发转移的患者,只要有可能获取肿瘤组织,建议对复发灶或转移灶进行 HER2 检测。

3. HER2 靶向药物治疗适用于 HER2 阳性的乳腺癌患者。

4. HER2 的检测须经有资质认可病理实验室标准免疫组织化学 (IHC) 检测或原位杂交 (ISH) 检测。特别强调组织标本的标准采样、及时在 4% 甲醛溶液中充分固定及其他标准检查操作程序。

5. HER2 阳性的定义:包括 IHC (+++) 或 ISH

阳性; IHC (++) , 应进一步通过荧光原位杂交 (FISH) 或显色原位杂交法 (CISH)、银增强原位杂交 (SISH) 等方法进行 HER2 基因扩增检测; IHC (+) 或 IHC (-) , 则可判断为 HER2 阴性。

6. HER2 阳性判断也可以通过 ISH 检测,双探针 ISH 的判读标准如下: (1) 当 HER2/第 17 号染色体着丝粒 (CEP17) 比值 ≥ 2.0 或平均 HER2 拷贝数/细胞 ≥ 6.0 时为 HER2 阳性; (2) HER2/CEP17 比值 < 2.0 且平均 HER2 拷贝数/细胞 < 4.0 时为 HER2 阴性; (3) HER2/CEP17 比值 < 2.0 且平均 HER2 拷贝数/细胞 < 6.0 , 但 ≥ 4.0 时为 HER2 ISH 结果不确定。 (4) 需要注意的是对于 HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 , 但平均 HER2 拷贝数/细胞 < 4.0 的病例是否视为 ISH 阳性目前尚存争议,建议与患者进行必要的解释。对 ISH 结果不确定病例,应结合 IHC 结果,也可以选取不同的组织块重新检测。HER2 状态未明确,应慎重决定是否使用抗 HER2 治疗。

7. 复发转移性乳腺癌患者应尽量再检测 HER2,以明确转移灶的 HER2 状态。特别是患者病情发展不符合 HER2 状态特点,更应重新检测 HER2^[4]。

二、HER2 阳性复发转移乳腺癌治疗

1. 基本原则: (1) 医师应充分告知所有 HER2 阳性复发转移乳腺癌患者,及时接受 HER2 靶向治疗的获益及必要性。 (2) 尽管曲妥珠单抗单药治疗 HER2 阳性复发转移乳腺癌有一定疗效,但更多临床研究显示,曲妥珠单抗与多种化疗药物具有协同增效作用,联合化疗效果更好。 (3) 蒽环类化疗药物治疗失败的 HER2 阳性复发转移乳腺癌,首选曲妥珠单抗联合紫杉类药物作为一线方案。曲妥珠单抗联合紫杉醇加卡铂,比曲妥珠单抗联合紫杉醇疗效更好^[5];曲妥珠单抗联合多西他赛加卡培他滨 (HTX),比曲妥珠单抗联合多西他赛疗效更好^[6]。 (4) 紫杉类化疗药物治疗失败的 HER2 阳性乳腺癌,曲妥珠单抗也可以联合长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨等其他化疗药物^[7-9]。 (5) 在曲妥珠单抗联

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.14.006

通信作者:江泽飞,100070 北京,军事医学科学院附属第三〇七医院乳腺肿瘤科,Email:jiangzf@Hotmail.com

合紫杉类药物的基础上加用帕妥珠单抗进一步延长患者生存^[10]。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐帕妥珠单抗加曲妥珠单抗联合紫杉类药物是一线首选方案。但目前帕妥珠单抗尚未在国内批准上市,国内目前 HER2 阳性转移性乳腺癌一线首选仍是曲妥珠单抗联合紫杉类(HT)为主的化疗,可在此基础上联合卡培他滨(HTX)。(6)HER2 阳性、雌激素受体(ER)和(或)孕激素受体(PR)阳性的复发转移乳腺癌,优先考虑曲妥珠单抗联合化疗;部分不适合化疗或进展缓慢的患者如果考虑联合内分泌治疗,可在 HER2 靶向治疗的基础上联合芳香化酶抑制剂治疗^[11-12]。对于 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 HER2 靶向治疗联合芳香化酶抑制剂维持治疗。(7)患者接受曲妥珠单抗联合化疗时,有效化疗应持续至少 6~8 周期,同时取决于肿瘤疗效和患者对化疗的耐受程度。化疗停止后,可考虑曲妥珠单抗维持治疗。如患者获得完全缓解,HER2 靶向治疗持续时间应权衡治疗毒性、经济负担等情况,也可以在病情完全缓解后数年,部分患者暂停抗 HER2 治疗,病情再度进展后可恢复使用以前曾使用获益的抗 HER2 药物治疗。(8)HER2 阳性晚期乳腺癌治疗过程中出现脑转移,如果颅外病灶未进展,经有效的局部治疗后,可考虑继续使用原靶向治疗方案。

2. 曲妥珠单抗治疗出现疾病进展后治疗策略:曲妥珠单抗治疗病情仍进展后,推荐继续使用抗 HER2 靶向治疗,目前可以选择以下治疗策略。(1)拉帕替尼联合卡培他滨:与卡培他滨单药相比,拉帕替尼联合卡培他滨显著延长至疾病进展时间^[13],因此,拉帕替尼联合卡培他滨是曲妥珠单抗治疗病情进展后的可选方案之一。(2)继续使用曲妥珠单抗,更换其他化疗药物:临床前研究发现持续应用曲妥珠单抗可有效抑制肿瘤增殖,一旦停药,肿瘤会迅速生长^[14]。临床研究显示曲妥珠单抗治疗进展后,继续抑制 HER2 通路能够持续给患者带来生存获益。GBG26 Ⅲ期临床研究结果显示,曲妥珠单抗治疗疾病进展的转移性 HER2 阳性乳腺癌,继续使用曲妥珠单抗联合卡培他滨客观缓解率(ORR)和至肿瘤进展时间(TTP)均优于单用卡培他滨^[15]。Hermine 研究分析了曲妥珠单抗一线治疗疾病进展后,继续使用曲妥珠单抗与停止使用相比,生存期显著延长^[16],进一步肯定了持续使用曲妥珠单抗治疗的价值和生存获益。因此,HER2 阳性转移性乳腺癌曲妥珠单抗一线治疗出现疾病进展后,也可继续

使用曲妥珠单抗,更改其他化疗药物。(3)拉帕替尼联合曲妥珠单抗:拉帕替尼联合曲妥珠单抗与单用拉帕替尼相比,显著延长无进展生存期(PFS)和总生存时间(OS)。对不能耐受化疗的患者,可以考虑双靶向非细胞毒药物的方案^[17],但目前缺乏曲妥珠单抗联合拉帕替尼优于曲妥珠单抗联合化疗的证据。(4)T-DM1 单药治疗:T-DM1 单药治疗曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性转移性乳腺癌,疗效优于拉帕替尼联合卡培他滨方案^[18]。因此,T-DM1 单药治疗是国际上目前曲妥珠单抗治疗失败后的二线首选治疗方案。

三、HER2 阳性乳腺癌辅助治疗

1. 基本原则:曲妥珠单抗用于 HER2 阳性早期乳腺癌术后辅助治疗,明显提高 HER2 阳性早期乳腺癌治愈机会,显著降低复发和死亡风险^[19-20]。国际、国内乳腺癌治疗指南均推荐曲妥珠单抗作为 HER2 阳性早期乳腺癌辅助的标准治疗。而拉帕替尼辅助治疗临床研究均未取得阳性结果,不推荐拉帕替尼用于辅助治疗。

2. HER2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗:(1)几项大型的曲妥珠单抗的关键性临床研究改变了 HER2 阳性早期乳腺癌临床的实践模式(表 1),其中 HERA 研究证明化疗后加曲妥珠单抗显著改善预后^[21]。B-31/NSABP-9831 确立了 AC-TH(蒽环联合环磷酰胺序贯紫杉类药物联合曲妥珠单抗)优于常规 AC-T 化疗^[19]。(2)BCIRG 006 确立了 TCbH 方案(多西他赛、卡铂联合曲妥珠单抗)也优于 AC-T,可作为辅助治疗方案的另一个选择,该研究 10 年长期随访显示 TCbH 和 AC-TH 两种方案的远期疗效相似,但 TCbH 方案心功能不全发生率较低^[22],因此,对于心脏安全性要求更高的患者,可以选择 TCbH 方案。一项 II 期研究提示,HER2 阳性早期乳腺癌辅助使用 4 周期 TC(多西他赛联合环磷酰胺)联合曲妥珠单抗治疗,2 年无病生存(DFS)和 2 年 OS 率高达 97.8% 和 99.5%^[22]。(3)以往临床研究入组病例多为肿瘤 >1 cm 患者,但 HER2 阳性、淋巴结阴性的小肿瘤相对于 HER2 阴性仍有较高的复发风险。HER2 阳性 T1abN0M0 患者 5 年复发转移风险是 HER2 阴性患者的 5 倍以上,HER2 阳性是 T1abN0M0 患者预后不佳的主要危险因素。曲妥珠单抗辅助治疗的几项大型临床试验亚组分析及荟萃分析显示,小肿瘤患者获益与总体人群一致^[23]。APT 研究提示这部分患者使用 wPH(单周紫杉醇联合曲妥珠单抗)方案的 3 年无侵袭性疾病生存率

表 1 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗临床研究

方案	研究	入组时间	入组例数	入组条件	治疗组	对照组	疗效
化疗后 H	HERA ^[21]	2001—2005	5 081	1. 淋巴结阳性;2. 或高危淋巴结阴性(肿瘤 > 1 cm);3. 排除转移性疾病或 T4(包括炎性乳腺癌或锁骨上淋巴结转移)	至少 4 周期标准化疗 + 曲妥珠单抗	至少 4 周期标准化疗	DFS 和 OS 显著提高,10 年随访仍有显著获益
AC-TH	NSABP B-31/ N9831 ^[19]	2000—2005 2000—2004	3 676	1. 淋巴结阳性;2. 或高危淋巴结阴性(肿瘤 > 2 cm,HR 阳性;或肿瘤 > 1 cm,HR 阴性);3. 排除转移性疾病患者	AC-TH	AC-T	DFS 和 OS 显著提高
TCbH	BCIRG006 ^[20]	2001—2004	3,222	1. 淋巴结阳性;2. 或高危淋巴结阴性(至少以下 4 项标准之一:肿瘤 > 2 cm,HR 阳性,组织学分级 2~3, <35 岁);3. 排除 T4,或 N2,或已知 N3,或 M1 患者	TCH 6AC-TH	AC-T	TCH 与 AC-TH 比较 DFS 与 OS 差异无统计学意义,但两组的 DFS 和 OS 均显著优于 AC-T
TC4H	Jones et al ^[22]	2007—2009	493	1. 淋巴结阳性或阴性,对于淋巴结阴性的患者,对肿瘤直径下限无要求;2. 排除 IIIA 期,IIIB 期,或局部晚期,或 IV 期患者	TC4H	无	2 年 DFS 率:97.8% 2 年 OS 率:99.5%
wTH	APT ^[24]	2007—2010	410	1. <3 cm,对肿瘤直径下限无要求;2. 淋巴结阴性;3. 排除局部晚期或晚期患者	wTH	无	3 年 DFS 率:98.7%

注:HER2:人表皮生长因子受体 2;H:曲妥珠单抗;AC-TH:蒽环联合环磷酰胺-序贯紫杉类药物联合曲妥珠单抗;TCbH:多西他赛(T)、卡铂(Cb)联合曲妥珠单抗(H);pCR:病理学完全缓解;DFS:无病生存;OS:总生存(表 2 同)

可达 98.7%^[24]。原发灶 0.6~1 cm 的 HER2 阳性乳腺癌小肿瘤患者可推荐曲妥珠单抗辅助治疗,原发灶 ≤0.5 cm 但伴高危因素患者,如激素受体阴性、分级差、Ki-67 高等也可考虑曲妥珠单抗治疗。

3. 专家建议:(1)建议尽量术后早期使用曲妥珠单抗,由于可能增加心脏毒性,不建议与蒽环类化疗药同时使用;但可与紫杉类化疗合用,可供选择的方案有:AC-TH、TCbH、TCH、TC4H(4 个周期多西他赛、环磷酰胺联合曲妥珠单抗)方案和 wPH 方案等。曲妥珠单抗可以与辅助放疗、辅助内分泌治疗同时使用。(2)无蒽环紫杉化疗禁忌的患者,推荐优选蒽环序贯紫杉类药物联合曲妥珠单抗方案(T1 以上、N1 以上、激素受体阴性、相对年轻 <50 岁)。(3)TCH 同样是优选方案:尤其是有蒽环类心脏毒性隐患的患者。(4)对复发风险相对低的患者(如肿瘤 ≤2 cm、淋巴结阴性),也可考虑采用 TC4H 周期。(5)对于原发灶 ≤1 cm、淋巴结阴性的患者,可考虑选择毒性更低的 wPH 方案。(6)对于少部分不能耐受化疗,激素受体阳性的老年 HER2 阳性乳腺癌患者,曲妥珠单抗联合内分泌治疗也是可选方案。(7)化疗后延迟使用,HERA 研究证明,完成标准化疗后加用曲妥珠单抗可改善预后,还显示对于术后

初始未接受曲妥珠单抗治疗的患者,2 年内开始曲妥珠单抗治疗 1 年的患者复发风险显著降低,5 年内开始使用曲妥珠单抗辅助治疗 1 年仍可获益^[25]。因此,建议辅助化疗时没有联合曲妥珠单抗的患者,化疗后应尽早开始使用曲妥珠单抗治疗;对于辅助化疗已经结束,但尚未出现复发转移的患者,仍可以考虑使用曲妥珠单抗。

4. 用法用量:曲妥珠单抗与紫杉类药物联合应用时,可以根据紫杉化疗药物的用法,采取周疗或每 3 周 1 次方案。每周方案时曲妥珠单抗首剂 4 mg/kg,随后每周 2 mg/kg;3 周方案曲妥珠单抗首剂 8 mg/kg,随后每 3 周 6 mg/kg,连续使用 1 年。

5. 曲妥珠单抗辅助治疗疗程:目前研究证据,HER2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗标准的用药时间为 1 年。

四、HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗

1. 临床研究证明,新辅助治疗获得病理学完全缓解(pCR)患者 DFS 和 OS 均优于同样治疗未达到 pCR 的患者。HER2 阳性患者新辅助治疗,曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高 pCR 率,奠定了曲妥珠单抗在新辅助治疗中的地位。

2. HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗关键性研究方

表 2 HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗方案

方案	研究	入组时间	例数	入组条件	治疗组	对照组	疗效
TH-CEF	Buzdar et al. ^[26]	2001—2003	42	1. II ~ III A 期 2. 不包括炎性乳腺癌	TH-CEF	T-CEF	pCR 率显著提高
AT-T-CMF + H	NOAH ^[27]	2002—2005	235	1. T3N1 或 T4 (包括炎性乳腺癌) 2. 任何 T, N2-3 (包括同侧锁骨上淋巴结)	AT-T-CMF + H	AT-T-CMF	pCR 率显著提高 EFS 显著改善, OS 有获益趋势
ECH-TH	GeparQuinto ^[30]	2007—2010	620	1. T1, P _{NSLN} + 2. T2, N + 3. T3/4a-d	ECL-TL	ECH-TH	ECH-TH 的 pCR 率 显著高于 ECL-TL
THP	NeoSphere ^[28]	2007—2009	417	1. T2-3, N0-1 2. T2-3, N2-3 3. T4 (包括炎性乳腺癌) 4. 任何 N	THP	TH PH TP	THP 组的 pCR 率显 著提高, PFS 和 DFS 数值上提高
T + H + L	NeoALTTO ^[29]	2008—2010	455	1. T > 2 cm 可手术 2. 不包括炎性乳腺癌	T + H + L	T + HT + L	HL 组的 pCR 率显 著高于 H 组和 L 组, 但 EFS 和 OS 无显著差异

注:TH-CEF[紫杉醇(T)、曲妥珠单抗(H)、环磷酰胺(C)、表阿霉素(E)、5 氟尿嘧啶(F)];多柔比星(A),甲氨蝶呤(M),卡培他滨(X),帕妥珠单抗(P),拉帕替尼(L)

案(表 2)。Buzdar 等^[26]的新辅助治疗试验中,曲妥珠单抗联合紫杉醇序贯 CEF 化疗的 pCR 率高达 65.2%,显著高于单纯化疗组。III 期 NOAH 研究结果进一步证实了曲妥珠单抗新辅助治疗的获益,HER2 阳性局部晚期乳腺癌,曲妥珠单抗联合使用 AT/T/CMF 方案能显著提高 pCR 率,5 年无病生存率和总生存率均显著提高^[27]。双靶向 HER2 联合新辅助治疗也是可选的治疗策略。NeoSphere 研究证实了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与多西他赛联合进一步提高了 pCR 率^[28],且未增加心脏不良事件发生率^[27]。NeoALTTO 研究显示,拉帕替尼联合曲妥珠单抗与紫杉醇治疗也提高了 pCR 率,但未转化为无病生存和总生存的获益^[29]。

3. 专家建议:(1)HER2 阳性乳腺癌患者术前新辅助治疗应考虑含曲妥珠单抗的方案。(2)可以选择蒽环和紫杉类序贯联合,在紫杉类用药的同时联合曲妥珠单抗治疗;如果选择含蒽环类的方案,要注意曲妥珠单抗联合蒽环不超过 4 个周期。(3)鼓励研究者设计符合科学性和伦理学要求的临床研究。(4)术前新辅助治疗用过曲妥珠单抗的患者,无论是否达到 pCR,目前指南推荐术后应继续使用曲妥珠单抗,总疗程达 1 年。

五、曲妥珠单抗心脏毒性管理

1. 曲妥珠单抗联合化疗药物,尤其是蒽环类化疗药物会增加心肌损害,严重者会发生心力衰竭。所以复发转移乳腺癌患者不推荐曲妥珠单抗联合蒽环类化疗,辅助治疗曲妥珠单抗要在蒽环类化疗后使用,新辅助治疗可以在严密观察下,曲妥珠单抗同

步联合 4 周期内短程蒽环类化疗。

2. 尽管临床研究观察心脏毒性事件发生率不高且多数可以恢复,但应该注意临床研究入选的病例是化疗后经过心脏功能的安全筛选。所以,临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图左心射血分数(LVEF)基线评估后再开始应用曲妥珠单抗,使用期间应该每 3 个月监测心功能。若患者有无症状性心功能不全,监测频率应更高(如每 6 ~ 8 周 1 次)。

3. 当出现 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\geq 16\%$,或 LVEF 低于该检测中心正常范围并且 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\geq 10\%$ 时,应暂停曲妥珠单抗治疗至少 4 周,并每 4 周检测 1 次 LVEF,4 ~ 8 周内 LVEF 回升至正常范围,或 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\leq 15\%$,可恢复使用曲妥珠单抗。

4. 但 LVEF 持续下降超过 8 周,或者 3 次以上因心脏问题而中断曲妥珠单抗治疗,应永久停止使用曲妥珠单抗。

六、结语

现代乳腺癌进入精准指导下的个体化全程管理,应该以标准的组织病理学为基础,结合免疫组化和分子病理诊断。科学合理地进行综合治疗,需要病理科、影像学和临床学科紧密合作,规范预后指标和预测指标的检测,遵循治疗指南,结合临床经验,尊重患者意愿,合理安排各阶段治疗,改善患者生活质量,提高生存率。

人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌诊疗专家共识制订专家组成员(按姓氏汉语拼音排列):步宏(四川大学华西医

院);陈佳艺(复旦大学附属肿瘤医院);陈杰(北京协和医院);崔树德(河南省肿瘤医院);冯继锋(江苏省肿瘤医院);付丽(天津市肿瘤医院);耿翠芝(河北省肿瘤医院);顾林(天津市肿瘤医院);胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院);江泽飞(军事医学科学院附属三〇七医院);姜军(第三军医大学附属西南医院);金锋(中国医科大学附属第一医院);刘红(天津市肿瘤医院);廖宁(广东省人民医院);刘冬耕(中山大学附属肿瘤医院);刘健(福建省肿瘤医院);马飞(中国医学科学院肿瘤医院);欧阳取长(湖南省肿瘤医院);欧阳涛(北京大学肿瘤医院);庞达(黑龙江省肿瘤医院);任国胜(重庆医科大学附属第一医院);邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院);沈坤伟(上海交通大学附属瑞金医院);沈镇宙(复旦大学附属肿瘤医院);宋尔卫(中山大学孙逸仙纪念医院);宋三泰(军事医学科学院附属三〇七医院);唐金海(江苏省人民医院);滕月城(中国医科大学附属第一医院);佟仲生(天津市肿瘤医院);王树森(中山大学附属肿瘤医院);王涛(军事医学科学院附属三〇七医院);王晓稼(浙江省肿瘤医院);王永胜(山东省肿瘤医院);吴灵(复旦大学附属肿瘤医院);徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院);杨名添(中山大学肿瘤防治中心);杨俊兰(解放军总医院);杨文涛(复旦大学附属肿瘤医院);殷永梅(江苏省人民医院);张斌(辽宁省肿瘤医院);张保宁、张频(中国医学科学院肿瘤医院);张瑾(天津市肿瘤医院);张清媛(黑龙江省肿瘤医院)

参 考 文 献

- [1] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 158-160.
- [2] Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med, 2013, 138(2): 241-256. DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.
- [3] 乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版). 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 262-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.04.012.
- [4] Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 2055-2064. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920.
- [5] Robert N, Leylan-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2786-2792.
- [6] Wardley AM, Pivotal 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.
- [7] 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.8213.
- [8] Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II Study of Capecitabine Plus Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer Pretreated With Anthracyclines or Taxanes[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(22): 3246-3250.
- [9] Yardley DA, Burris HA, 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. DOI: 10.3816/CBC.2009.n.029.
- [10] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
- [11] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, 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.
- [12] Johnston S, Phippen J, Pivotal 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.
- [13] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab; updated efficacy and biomarker analyses[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(3): 533-543. DOI: 10.1007/s10549-007-9885-0.
- [14] Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs[J]. Oncogene, 1998, 17(17): 2235-2249.
- [15] von Minckwitz G, Du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 1999-2006. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618.
- [16] Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study[J]. The oncologist, 2010, 15(8): 799-809. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0029.
- [17] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1124-1130. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4437.
- [18] 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.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
- [20] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1673-1684.
- [21] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1659-1672.
- [22] Jones SE, Colle R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-

- amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (11): 1121-1128. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70384-X.
- [23] O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (24): 2600-2608. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8620.
- [24] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (2): 134-141. DOI: 10.1056/NEJMoa1406281.
- [25] Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (3): 236-244.
- [26] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (16): 3676-3685.
- [27] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
- [28] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- [29] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70320-1.
- [30] Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (2): 135-144. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7.

(收稿日期:2016-02-29)

(本文编辑:陈新石)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不

常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d 、 h 、 min 、 s ,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母。

本刊“临床医学影像”栏目征稿

影像学改变是病理改变的反映,但不同的病理改变往往有相似的影像学表现,这给诊断带来很大困难。为了促进临床影像诊断经验的交流和诊断、鉴别诊断水平的提高,中华医学杂志自 2001 年第 1 期开辟“临床医学影像”栏目,为特殊的、少见的、但具有临床启发意义的影像学表现提供一个展示园地,使局部的、个人的经验尽快地为广大临床医师借鉴,为临床医学影像诊断积累宝贵的第一手资料。本栏目是

一个以图片展示为主的栏目,要求提供高质量的影像图片,图片必须清晰、对比度好、病变特征显示明确。每篇文章可提供 2~4 幅不同影像技术的图片,如 X 线、CT、磁共振成像、超声、核素显像或病理图片等。文字部分则宜简练,描述患者的简要病史,主要影像学表现,经病理或临床科学手段确定的最后诊断结果,不进行讨论,不引用参考文献,字数在 400 字以内。欢迎踊跃投稿。