



· 综述 ·

三阳性乳腺癌内分泌治疗联合靶向治疗的研究进展

曹晓珊 综述, 丛斌斌 审校

山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院), 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 乳腺病中心, 山东 济南 250117

[摘要] 三阳性乳腺癌(triple-positive breast cancer, TPBC)是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达均为阳性的乳腺癌, 占有乳腺癌病理学类型的5%~10%。TPBC是Luminal B型乳腺癌亚型的一种特殊类型, 既可以接受内分泌治疗, 又可以接受靶向治疗。目前国内外指南推荐TPBC的治疗首选抗HER2靶向治疗联合化疗, 但TPBC新辅助治疗的病理学完全缓解率却低于激素受体阴性/HER2阳性乳腺癌, 且雌激素受体表达>30%的患者从抗HER2靶向治疗联合化疗中获益较小。目前随着多种抗HER2靶向药物不断问世, 以及细胞周期蛋白依赖性激酶4和6抑制剂的临床应用, 使得临床上对于高选择的患者首选靶向治疗联合内分泌治疗成为可能。本文就TPBC内分泌治疗联合靶向治疗的最新研究进展进行综述。

[关键词] 三阳性乳腺癌; 内分泌治疗; 靶向治疗

中图分类号: R737.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.03.013

The research progress of endocrine therapy combined with targeted therapy for triple-positive breast cancer CAO Xiaoshan, CONG Binbin (Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, Shandong Province, China)

Correspondence to: CONG Binbin, E-mail: congbinbinbin@126.com.

[Abstract] Triple-positive breast cancer (TPBC) refers to breast cancer with positive expression of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), accounting for 5%-10% of all pathological types of breast cancer. TPBC is a special subtype of Luminal B breast cancer, which can receive both endocrine therapy and targeted therapy. TPBC is a special subtype of Luminal B breast cancer, which can receive both endocrine therapy and targeted therapy. The current guidelines recommend that anti-HER2-targeted therapy combined with chemotherapy is the first choice for TPBC treatment. However, the pathological complete response rate of TPBC is lower than that of hormone receptor negative/HER2-positive breast cancer. Moreover, patients with estrogen receptor expression >30% benefit less from anti-HER2-targeted therapy combined with chemotherapy. With the advent of various anti-HER2 targeted drugs and the clinical application of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors, the combination of targeted therapy and endocrine therapy becomes possible for highly selected patients. This article reviewed the research progress of TPBC endocrine therapy combined with targeted therapy.

[Key words] Triple-positive breast cancer; Endocrine therapy; Targeted therapy

三阳性乳腺癌(triple-positive breast cancer, TPBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达均为阳性的乳腺癌, 占有乳腺癌病理学类型的5%~

10%^[1]。临床研究^[2-3]显示, TPBC预后优于激素受体阴性/HER2阳性乳腺癌, 然而其新辅助治疗后肿瘤病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率却低于激素受体阴性/HER2阳性乳腺癌, 因此, TPBC需要作为一类特殊群体进行探究。目前国内外指南均推荐TPBC

第一作者: 曹晓珊(ORCID: 0000-0003-3959-6780), 博士, 主治医师。

通信作者: 丛斌斌(ORCID: 0000-0002-8026-2988), 博士, 副主任医师, E-mail: congbinbinbin@126.com。

首选治疗为靶向治疗联合化疗，但ER表达>30%的患者从抗HER2靶向治疗联合化疗中获益较小^[4]。研究^[5]证实，HER2和ER通路之间存在交互作用，从而介导内分泌治疗和抗HER2靶向治疗耐药。此外，研究^[3]表明，有2/3的TPBC本质分型为Luminal A或B型，其生物学特性更接近于激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌，而激素受体阴性/HER2阳性本质分型中仅有10%左右为Luminal A或B型。针对TPBC接受抗HER2靶向治疗联合化疗应答率相对较低的问题，亟待探索新的治疗方式，优化治疗策略。

内分泌治疗联合靶向治疗双通路阻断能更好地控制TPBC的生长，尤其对部分化疗不能耐受及化疗联合靶向治疗疾病稳定需要维持治疗的患者获益更显著。目前多种抗HER2靶向药物不断问世，以及细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6）抑制剂的临床应用，不同抗HER2靶向药物联合CDK4/6抑制剂治疗在TPBC中的临床应用正在不断地探索。本文就TPBC内分泌治疗联合靶向治疗的最新研究进展进行综述。

1 晚期TPBC

1.1 内分泌治疗联合单靶治疗

对于TPBC晚期患者，抗HER2靶向治疗联合内分泌治疗，相比于单纯内分泌治疗可以显著提高疗效。多项研究^[6-7]均显示，TPBC患者一线接受芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor, AI）联合拉帕替尼或曲妥珠单抗单靶治疗的无进展生存期（progression-free survival, PFS）均优于单纯AI内分泌治疗。Ozaki等^[8]回顾性分析了28例复发或晚期TPBC患者接受曲妥珠单抗联合氟维司群治疗的PFS数据，结果显示，中位PFS为6.4个月，中位总生存期（overall survival, OS）为35.3个月，其中1例患者达到部分缓解，17例患者疾病稳定，疾病控制率达到64%，无3级不良反应发生。因此，曲妥珠单抗和氟维司群联合治疗转移性TPBC患者安全有效，可作为该人群标准抗HER2治疗进展后的治疗选择。

内分泌治疗联合靶向治疗对比单纯内分泌治疗能给患者带来PFS获益，但TPBC患者是否能首选内分泌治疗联合靶向治疗而豁免化疗仍需不断探索。Statler等^[9]公布的真实世界研究旨在明确TPBC晚期患者一线治疗的应用情况，该研究

分析了美国国家癌症数据库中2010—2015年接受内分泌治疗或化疗的6 234例TPBC患者，结果显示，3 770例（60.5%）接受内分泌治疗的患者中39%接受了抗HER2靶向治疗，2 464例（39.5%）接受化疗的患者中48%接受了抗HER2靶向治疗，内分泌治疗联合靶向治疗较化疗联合靶向治疗能够显著地改善OS [56.0个月 vs 46.8个月，风险比（hazard ratio, HR）=0.74, $P=0.004$]。所以，对于部分难以耐受化疗的晚期TPBC患者可以选择内分泌治疗联合靶向治疗的降阶治疗。但本研究的具体内分泌治疗方案不详，且为回顾性研究，仍需要前瞻性研究来评估以及通过识别生物标志物来预测可以豁免化疗的获益人群。

Hua等^[10]开展了SYSUCC-002前瞻性多中心研究，发现对于晚期TPBC一线使用曲妥珠单抗+内分泌治疗的疗效优于曲妥珠单抗+化疗（中位PFS: 19.2个月 vs 14.8个月, HR=0.88, 95% CI: 0.71-1.09, $P_{非劣效}<0.0001$ ）。该研究结果为TPBC进行抗HER2靶向治疗联合内分泌治疗的临床研究设计提供了重要的参考依据。

1.2 内分泌治疗联合双靶治疗

随着帕妥珠单抗在临床上的应用，曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶联合化疗有效提高了患者的生存获益。基于TAnDEM研究^[6]和CLEOPATRA研究^[11]的设计，开展了PERTAIN研究^[12]，即晚期TPBC患者一线是否可以使用AI联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗提高疗效，结果显示，与AI联合曲妥珠单抗相比，AI联合双靶可显著延长PFS（18.89个月 vs 15.80个月, HR=0.65, 95% CI: 0.48~0.89, $P=0.0070$ ）。值得注意的是，入组的患者在内分泌治疗和靶向治疗之前，允许使用诱导化疗。两组患者有55%以上先用化疗联合靶向治疗，再用内分泌治疗联合靶向治疗。所以，PERTAIN研究并不是单纯的内分泌治疗联合靶向治疗的研究，而是在化疗后疾病稳定的基础上再进行内分泌维持治疗。所以，AI联合双靶治疗可以作为化疗联合双靶治疗疾病缓解患者的一种维持治疗手段。

PERNETTA研究（NCT01835236）^[13]对比了TPBC使用曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗联合内分泌治疗和曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗联合化疗序贯内分泌治疗两组在一线进展后二线使用T-DM1治疗的2年OS率及PFS率，结果

显示, 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗不联合化疗方案的一线治疗PFS较短(8.3个月 vs 23.7个月), 但是与含化疗组比较2年OS率无显著差异(75.0% vs 74.2%), 且化疗与更多的不良反应相关, 说明使用一线双靶抗HER2治疗联合内分泌治疗、二线T-DM1进行治疗的方案时, 对于部分患者省略化疗方案也是一种选择。

目前抗HER2靶向药物层出不穷, 小分子酪氨酸激酶抑制剂、大分子单抗等不同作用机制的靶向药物联合治疗是否能够进一步改善TPBC患者的生存值得临床研究探索。ALTERNATIVE研究^[1]显示, 拉帕替尼+曲妥珠单抗+AI双重抗HER2治疗对比曲妥珠单抗+AI治疗TPBC患者有更好的PFS获益(中位PFS: 11.0个月 vs 5.6个月, HR=0.62, P=0.006 3)。这种联合疗法为这类患者提供了一种有效且安全的治疗方案。CLEOPATRA研究^[11]显示, 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗联合化疗的PFS为12.4个月, 而ALTERNATIVE研究^[1]双靶治疗联合内分泌治疗的PFS能达到11.0个月, 说明对于高选择的患者可以避免化疗, 双靶治疗联合内分泌治疗有望成为TPBC的推荐治疗方案。

1.3 内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂+抗HER2靶向治疗

随着CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗在激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌治疗效果上的不断提升, 该方案为晚期TPBC治疗提供了新思路。PATRICIA研究^[14]是一项前瞻性、多中心、开放的II期临床研究, 旨在评估CDK4/6抑制剂哌柏西利+曲妥珠单抗联合或不联合内分泌治疗HER2阳性晚期乳腺癌患者的疗效和安全性, 结果显示, 对于ER阳性联合和不联合来曲唑的6个月PFS率为42.8% (12/28) 和46.4% (13/28), 表明CDK4/6抑制剂联合抗HER2靶向治疗及内分泌治疗预后更好。

MonarcHER研究^[15]在接受过至少二线抗HER2治疗的晚期TPBC患者中, 评估CDK4/6抑制剂阿贝西利+曲妥珠单抗±氟维司群对比曲妥珠单抗+化疗的II期临床研究, 主要研究终点为PFS, 阿贝西利+曲妥珠单抗+氟维司群组与曲妥珠单抗+化疗组相比显著改善了PFS(8.32个月 vs 5.7.0个月, HR=0.067, P=0.051), 阿贝西利+曲妥珠单抗组与曲妥珠单抗+化疗组相比PFS并

无显著差异(5.65个月 vs 5.69个月, HR=0.94, P=0.77), 阿贝西利+曲妥珠单抗+氟维司群的客观缓解率(objective response rate, ORR)显著高于其他两组方案, 证实了三药联合方案在TPBC患者后线治疗上依然可以获得一定的临床缓解。因此, 对于这一类人群, 靶向治疗联合内分泌治疗具有取代传统化疗联合抗HER2靶向治疗方案的潜力。

Zhang等^[16]开展的一项达尔西利+吡咯替尼+来曲唑三药联合方案治疗TPBC晚期患者一线/二线的Ib期临床研究(LORDSHIPS), 该研究共纳入15例晚期TPBC患者, 中位随访时间为11.4个月, ORR为66.7%, 中位PFS达11.3个月, 其中抗HER2一线治疗亚组的ORR为85.7%, 中位PFS尚未达到, 抗HER2二线治疗亚组的ORR为50.0%, 中位PFS达10.9个月, 表明该方案在一线治疗中可能获益更多。

在抗HER2靶向治疗联合内分泌治疗的基础上联合CDK4/6抑制剂有望实现晚期TPBC患者更大的获益。随着临床研究数据的更新和循证医学证据的完善, 晚期TPBC患者解救治疗方案的疗效逐渐清晰, 内分泌治疗联合抗HER2靶向治疗方案有望成为晚期TPBC患者的可选方案之一。

2 早期TPBC

在HER2阳性乳腺癌中, 化疗联合抗HER2靶向新辅助治疗的试验^[2]显示, 激素受体阳性肿瘤的pCR率低于激素受体阴性肿瘤。内分泌治疗联合抗HER2靶向新辅助治疗是否能有更好的pCR率需要进一步探索。

2.1 Ki-67增殖指数指导TPBC新辅助治疗

PerELISA研究^[17]是一项针对可手术的绝经后TPBC新辅助治疗的多中心II期临床研究, 该研究的目的是根据2周AI治疗后Ki-67增殖指数抑制情况选择TPBC患者, 并评价降阶治疗、无化疗的新辅助治疗方案的疗效, 患者接受2周AI治疗, 然后再活检评估Ki-67增殖指数, 分子学缓解(Ki-67增殖指数相对基线下降>20%)的患者则继续使用AI, 并联合5个周期的曲妥珠单抗+帕妥珠单抗抗HER2靶向治疗, 分子无应答的患者开始每周使用紫杉醇治疗13周, 联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗治疗, 主要终点为pCR, 共纳入64例患者, 44例(44/64)为分子学缓解者并完成指定治疗方案, 其中, 9例(9/44, 20.5%)

患者观察到pCR (95% CI: 11.1%~34.5%)，在分子无应答的患者中，16/17例完成治疗并接受手术，81.3%的患者观察到pCR。该研究首次证明，绝经后TPBC患者经2周来曲唑治疗后，Ki-67增殖指数降低（分子学缓解）的患者可在不进行化疗的情况下达到pCR。

NA-PHER2研究^[18]为多中心非盲Ⅱ期探索研究，共分析了30例早期TPBC患者，治疗方案为曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+哌柏西利+氟维司群，主要终点为基线至治疗2周时和治疗16周后手术时的Ki-67增殖指数变化，次要终点为pCR率，基线时，患者Ki-67增殖指数的几何均数为31.9（标准差为5.7），治疗2周后和手术前Ki-67增殖指数的几何均数分别为4.3（标准差为15.0， $P<0.0001$ ）和12.1（标准差为20.0， $P=0.0130$ ），8例患者达到pCR，其中5例患者在第2周穿刺时未检测到肿瘤细胞，无法评估Ki-67增殖指数的变化，这5例患者中有3例手术时均确认为pCR，因此四联药物的新辅助治疗方案可有效降低术前治疗2周时和手术时的Ki-67增殖指数，三靶方案对于TPBC可能是有效的非化疗治疗策略。

Niu等^[19]在2022年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）大会公布的一项多中心、单臂、前瞻性、Ⅱ期MUKDEN 01研究（NCT04486911），旨在评估吡咯替尼+来曲唑+达尔西利用于TPBC新辅助治疗的疗效和安全性，结果显示，61例患者中有18例（29.5%，95% CI: 18.5%~42.6%）达到pCR，平均Ki-67增殖指数从基线时的38.7%（95% CI: 31.3%~46.0%）降至手术时的19.3%（95% CI: 13.6%~25.0%； $P=0.0001$ ），最常见不良反应是3级中性粒细胞减少症（57%），因此，早期TPBC在Ki-67增殖指数指导下的抗HER2单靶治疗联合内分泌治疗及CDK4/6抑制剂治疗是有效的非化疗治疗策略，且三药均为口服药物，也将是TPBC患者的治疗选择之一，但需要更多循证医学证据支持。

2.2 内分泌治疗联合抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）

目前抗HER2靶向药物ADC（包括T-DM1、DS-8201等）相较于化疗联合靶向治疗疗效确切，不良反应更小。ADAPT研究^[20]旨在探索ADC与内分泌联合治疗早期TPBC的疗效，主

要研究终点为pCR率，该研究将患者分为3组：T-DM1单药治疗组、T-DM1联合内分泌治疗组及曲妥珠单抗联合内分泌治疗组，结果显示，在TPBC患者中T-DM1联合内分泌治疗组的总体pCR率与单用T-DM1组无显著差异（41.5% vs 41.0%），提示T-DM1联合内分泌治疗对比T-DM1并无优势。

2.3 奈拉替尼延长治疗

ExteNET研究^[21]针对Ⅱ~Ⅲ期HER2阳性乳腺癌患者，在曲妥珠单抗辅助治疗结束后2年内开始口服奈拉替尼1年辅助治疗，相比安慰剂组，中位随访2和5年的亚组分析结果均提示TPBC患者从奈拉替尼延长抗HER2辅助治疗中获益更为显著（2年：HR=0.51，95% CI: 0.33~0.77， $P=0.0013$ ；5年：HR=0.60，95% CI: 0.43~0.83， $P=0.0020$ ）。所以，对于有高危复发风险的TPBC患者可以口服奈拉替尼强化治疗。

对于早期TPBC可在Ki-67增殖指数指导下选择新辅助化疗或内分泌治疗，对于高选择的患者有望实现豁免化疗的降阶治疗，而对于有高危复发风险或新辅助治疗后未达到pCR的患者在完成既定靶向治疗1年的基础上可继续奈拉替尼强化治疗1年，从而显著地改善患者的PFS。

3 结语

综上所述，目前对于无论早期还是晚期的TPBC患者，指南均推荐首选靶向治疗联合化疗，对于化疗不能耐受或靶向治疗联合化疗疾病稳定的患者可以选择内分泌治疗联合靶向治疗的维持治疗。但随着更多抗HER2靶向药物的问世及CDK4/6抑制剂的应用，多项临床研究均提示对于晚期TPBC患者一线抗HER2靶向治疗联合内分泌治疗的效果并不比化疗联合靶向治疗差，对于真实世界数据的回顾研究显示，对于高选择的患者，内分泌治疗联合靶向治疗的效果甚至优于化疗联合靶向治疗，但内分泌治疗联合靶向治疗替代化疗联合靶向治疗的方案需要更多的大型前瞻性临床研究来验证。对于早期的TPBC患者，在Ki-67增殖指数指导下的抗HER2靶向治疗联合CDK4/6抑制剂治疗及内分泌治疗的方案可能是有效的非化疗治疗策略，对于高危复发风险的患者在完成既定靶向治疗1年的基础上可以口服奈拉替尼强化治疗1年。相信在将来的临床实践

中, 对于高选择的TPBC患者有望实现豁免化疗的降阶治疗。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] CORTAZAR P, ZHANG L J, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J] . Lancet, 2014, 384(9938): 164–172.
- [3] DIECI M V, GUARNERI V. Should triple-positive breast cancer be recognized as a distinct subtype? [J] . Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(12): 1011–1014.
- [4] MONTEMURRO F, ROSSI V, COSSU ROCCA M, et al. Hormone-receptor expression and activity of trastuzumab with chemotherapy in HER2-positive advanced breast cancer patients [J] . Cancer, 2012, 118(1): 17–26.
- [5] CROESSMANN S, FORMISANO L, KINCH L N, et al. Combined blockade of activating *ERBB2* mutations and ER results in synthetic lethality of ER⁺/HER2 mutant breast cancer [J] . Clin Cancer Res, 2019, 25(1): 277–289.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] OZAKI Y, AOYAMA Y, MASUDA J, et al. Trastuzumab and fulvestrant combination therapy for women with advanced breast cancer positive for hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a retrospective single-center study [J] . BMC Cancer, 2022, 22(1): 36.
- [9] STATLER A B, HOBBS B P, WEI W, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in HR⁺/HER2⁺ metastatic breast cancer patients: a national cancer database analysis [J] . Sci Rep, 2019, 9(1): 18126.
- [10] 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.
- [11] BASELGA J, CORTÉS J, KIM S B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366(2): 109–119.
- [12] 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.
- [13] HUOBER J, RIBI K, WEDER P, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (T) with or without chemotherapy both followed by T-DM1 in case of progression in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) – The PERNETTA trial (SAKK 22/10), a randomized open label phase II study (SAKK, UNICANCER, BOOG) [J] . Ann Oncol, 2019, 30: iii47–iii64.
- [14] CIRUELOS E, VILLAGRASA P, PASCUAL T, et al. Palbociclib and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer: results from the phase II SOLTI-1303 PATRICIA trial [J] . Clin Cancer Res, 2020, 26(22): 5820–5829.
- [15] 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 (monarcHER): a randomised, open-label, phase 2 trial [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(6): 763–775.
- [16] ZHANG J, MENG Y C, WANG B Y, et al. Dalpiciclib combined with pyrotinib and letrozole in women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer (LORDSHIPS): a phase I b study [J] . Front Oncol, 2022, 12: 775081.
- [17] GUARNERI V, DIECI M V, BISAGNI G, et al. De-escalated therapy for HR⁺/HER2⁺ breast cancer patients with Ki-67 response after 2-week letrozole: results of the PerELISA neoadjuvant study [J] . Ann Oncol, 2019, 30(6): 921–926.
- [18] 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.
- [19] NIU N, QIU F, LIU T, et al. Primary analysis of MUKDEN 01: a multicenter, single-arm, prospective, phase 2 study of neoadjuvant treatment with pyrotinib and letrozole plus dalpiciclib in triple-positive breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 588.
- [20] 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.
- [21] CHAN A, DELALOGUE S, HOLMES F A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2016, 17(3): 367–377.

(收稿日期: 2022-06-28 修回日期: 2022-12-30)