

帕妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌治疗中的临床转化

Clinical translation research of pertuzumab in treatment for HER2-positive breast cancer

姜战胜^a, 杨艳芳^b, 潘战宇^a(天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市肿瘤防治重点实验室 a. 中西医结合科; b. 乳腺二科, 天津 300060)

[摘要] 帕妥珠单抗(pertuzumab)作为一种新的抗人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)治疗药物,其作用区域不同于曲妥珠单抗,两者联合可以发挥更全面的 HER-2 抑制作用,基础和临床转化研究均证实帕妥珠单抗和曲妥珠单抗有协同的抗肿瘤作用。II 期和 III 期临床转化试验结果显示,抗 HER-2 两药治疗(帕妥珠单抗+曲妥珠单抗)联合化疗可使 HER-2 阳性晚期乳腺癌的中位无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)延长到 18 个月以上,中位总生存时间(overall survival, OS)接近 5 年(56.5 个月),显著改善了晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后。两项 II 期新辅助治疗临床转化研究也确认帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的协同作用疗效同样突出,病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率最高可达 66.2%。安全性分析发现,即使是与蒽环类药物联用,加用帕妥珠单抗治疗也并未增加心脏毒性。本文对帕妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌治疗中的上述相关临床转化研究进行综述。

[关键词] 帕妥珠单抗;人表皮生长因子受体-2;乳腺癌;曲妥珠单抗

[中图分类号] R737.9; R730.54; R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0545-05

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,尽管乳腺癌的综合治疗水平在不断提高,其病死率仍然位居女性肿瘤的第 2 位^[1]。人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)阳性乳腺癌约占全部乳腺癌的 20%~25%,该类型乳腺癌侵袭性较高、预后差^[2-4]。抗 HER-2 药物的出现已经显著改善了该类型乳腺癌患者的预后,包括曲妥珠单抗^[5-6]、拉帕替尼^[7-8]和 trastuzumab emtansine(T-DM1)^[9-10]。不过对于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,其一线治疗的中位无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)也仅为 1 年左右^[11]。因此,进一步提高 HER-2 阳性乳腺癌的生存依然是临床面临的问题。

帕妥珠单抗(pertuzumab)作为一种新型的抗 HER-2 治疗药物,自出现后已展现出卓越的疗效,在 2012 年 6 月被 FDA 批准用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗;2013 年 9 月又被加速批准作为新辅助治疗用于高风险的 HER-2 阳性早期乳腺癌。本文拟对帕妥珠单抗的抗肿瘤机制及其基础-临床转化方面的相关研究进行全面综述。

1 帕妥珠单抗的作用机制及临床前研究

帕妥珠单抗是一种人源性单克隆 IgG1 抗体,作用于 HER-2 的胞外结构域 II(二聚体区域)^[12],通过靶向作用于该位点可以特异性抑制 HER-2 同源

二聚体化或与 HER-1、HER-3 和 HER-4 的异源二聚体化,从而阻断 HER-2 受体的激活,达到抑制肿瘤的作用。曲妥珠单抗与其不同的是其作用位点在 HER-2 的胞外结构域 IV,以此来阻断 HER-2 的解聚达到抑制乳腺癌生长的作用^[13]。因此,两药在 HER-2 的作用位点和作用机制是有所区别的。此外,帕妥珠单抗与曲妥珠单抗同样具有抗体依赖细胞介导的细胞毒作用^[14]。

体外实验证实帕妥珠单抗和曲妥珠单抗在抑制 HER-2 过表达的乳腺癌细胞(BT474 细胞系)增殖方面确有协同作用^[15]。Scheuer 等^[14]在 HER-2 过表达的非小细胞肺癌(Calu-3 细胞)和乳腺癌(KPL-4 细胞)移植瘤动物模型中也发现,双靶向药物(帕妥珠单抗和曲妥珠单抗)联合治疗组的肿瘤完全缓解(complete response, CR)率在乳腺癌中是 60%(6/10 只),肺癌是 30%(3/10 只),而单用帕妥珠单抗或曲妥珠单抗治疗的移植瘤动物模型都不能达到 CR,进一步证实帕妥珠单抗和曲妥珠单抗具有显著

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81303267)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81303267)

[作者简介] 姜战胜(1984-),男,山东省聊城市人,硕士,主治医师,主要从事乳腺癌的基础与临床研究, E-mail: s0010027@163.com

[通信作者] 潘战宇(PAN Zhanyu, corresponding author), E-mail: tjpanzhanyu@medmail.com

的协同作用,成为后续临床转化试验设计的重要依据。

2 帕妥珠单抗在晚期 HER-2 阳性乳腺癌治疗中的临床转化研究

2.1 II 期临床研究

Cortes 等^[16]设计了一项 II 期临床研究,对 29 例曲妥珠单抗耐药的晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者先给予帕妥珠单抗单药治疗,结果发现仅有 1 例(3.4%)达到部分缓解(partial complete, PR),病情稳定(stable disease, SD)在 6 个月以上者为 2 例(6.9%)。其中 17 例经帕妥珠单抗治疗进展的患者再给予帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗,观察到 PR 和 SD \geq 6 个月的人数分别是 3 例(17.6%)和 4 例(23.5%)。此项研究结果说明两药发挥的协同作用不但可以克服曲妥珠单抗治疗后的耐药,对于帕妥珠单抗治疗后的耐药同样有效。鉴于两药的协同疗效,Baselga 等^[17]直接采取抗 HER-2 两药(曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)方案用于曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳腺癌,66 例患者(2 线及以上治疗者比例为 79%)中有 5 例达到 CR,11 例达到 PR,17 例达到 SD,客观缓解率(objective response rate, ORR)和临床获益率(clinical benefit rate, CBR)分别高达 24.2% 和 50.0%;PFS 也达到了 5.5 个月。据此来看,帕妥珠单抗的加入不仅重新激活了曲妥珠单抗的抗肿瘤作用,而且两者协同后的全面抑制作用变得更为高效。

除联合曲妥珠单抗外,还有研究者^[18]尝试帕妥珠单抗联合另一种抗 HER-2 药物 T-DM1,结果发现 64 例患者(67.2% 是二线及以上经治患者)的 ORR 为 41%,中位 PFS 是 6.6 个月,与上述未用化疗药物的方案相比,ORR 提高接近 1 倍,PFS 延长 1.1 个月,分析原因可能是 T-DM1 内除了曲妥珠单抗外,还有化疗药物美坦新,起到了增效作用。一项有关帕妥珠单抗联合 T-DM1 一线治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的 III 期临床研究(MARIANNE)正在进行,患者随机接受三种不同的治疗方案:曲妥珠单抗 + 紫杉醇、帕妥珠单抗 + T-DM1、安慰剂 + T-DM1,结果值得期待。

借鉴 CLEOPATRA 研究设计,一项 II 期临床研究^[19]探讨了在抗 HER-2 两药(曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)的基础上联合紫杉醇方案,入组 69 例患者中有 51 例(74%)为一线治疗。结果发现患者的 1 年 PFS 率高达 70%,中位 PFS 是 19.5 个月,其中初治患者的 PFS 达到 2 年(24.2 个月),经治患者的

PFS 也达到了 16.4 个月。本研究结果的 PFS 甚至要优于 CLEOPATRA 研究,但不能就此说明紫杉醇方案优于多西他赛,但是如何选择最恰当的化疗药物来获取最佳疗效值得进一步研究。

2.2 III 期临床转化研究

CLEOPATRA 研究^[20]是一项随机、双盲、对照、多中心的 III 期临床试验,808 例初治的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者被随机分为 2 组,一组接受抗 HER-2 两药(帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗) + 多西他赛($n = 402$),另一组接受安慰剂 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛($n = 406$)。结果显示帕妥珠单抗组的 PFS 竟超过了 1 年半(18.5 个月),较安慰剂组延长了 6.1 个月,差异具有统计学意义(HR 0.62, $P < 0.001$)。正是基于 PFS 的显著延长, FDA 批准了该药用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗。研究者随访发现帕妥珠单抗组的中位总生存时间(overall survival, OS)数据同样明显优于安慰剂组(37.6 个月),但由于随访时间短,治疗组的中位 OS 的数据当时无法测算^[21]。2015 年 2 月发表在新英格兰杂志上的文章确认了 OS 的最终结果^[22],帕妥珠单抗组是 56.5 个月,而安慰剂组仅有 40.8 个月,治疗组 OS 延长了 1 年以上(15.7 个月, $P < 0.001$);帕妥珠单抗组的 1、2、3、4 年生存率分别是 94.4%、80.55%、68.2%、57.6%,明显优于安慰剂组(89.0%、69.7%、54.3%、45.4%);帕妥珠单抗组 ORR 为 80.2%,中位缓解时间(CR + PR)是 20.2 个月,对照组仅为 69.3% 和 12.5 个月。帕妥珠单抗的加入竟然使得晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者的中位 OS 达到了接近 5 年,这一结果会让临床医师对于 HER2 阳性晚期乳腺癌的认识发生根本性改观。

一项转化医学研究^[23]分析了 CLEOPATRA 中除 HER-2 以外的其他生物标记物对于疗效和预后的影响,涉及的基因有 EGF、EGFR、HER-2、HER-3、PIK3CA、PTEN 等,结果发现 HER-2 是预测帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗用药有效的唯一标记物;HER-2 和 HER-3 的信使 RNA 水平升高以及野生型 PIK3CA 是患者预后的有利因素,尤其是 PIK3CA 对于预后的影响最大,无论是在对照组(13.8 个月 vs 8.6 个月),还是在治疗组(21.8 个月 vs 12.5 个月),野生型患者的 PFS 要明显超过突变型患者。抗 HER-2 药物治疗是否会增加 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者脑转移的发生存在争议^[24-25]。CLEOPATRA 研究的结果显示帕妥珠单抗组和安慰剂组脑转移的发生率相当(13.7% vs 12.6%),发生脑转移的中位时间治疗组要长于对照组(15.9 个月 vs

11.9 个月, $P=0.0049$), 帕妥珠单抗治疗组脑转移患者的 OS 同样要好于安慰剂治疗组(34.4 vs 26.3 个月)^[26]。可见抗 HER-2 药物治疗并未增加脑转移的发生率, 相反会推迟脑转移的发生时间。

AVEREL 研究^[27](随机、对照、Ⅲ期)同样采取的也是双靶向药物联合多西他赛一线治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌, 不同的是它所选用的双靶向方案是贝伐珠单抗联合曲妥珠单抗, 结果发现抗血管治疗 + 抗 HER-2 治疗 + 化疗组的 PFS 为 16.5 个月, ORR 为 74%。CLEOPATRA 研究与其相比, 无论是 ORR(80.2%)还是 PFS(18.5 个月)仍有一定的优越性。不过, 也不能就此否定抗血管治疗在 HER-2 阳性乳腺癌中的作用, 反而提示人们对于 HER-2 阳性晚期乳腺癌, 在使用抗 HER-2 双药的同时再联合应用抗血管生成药物或许能进一步提高疗效。

3 帕妥珠单抗在早期 HER-2 阳性乳腺癌中的临床转化研究

病理完全缓解(pathological complete response, pCR)已经被公认为 HER-2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗临床研究的首要研究终点, 而且对于患者生存预后具有指导意义^[28]。目前, 已有两项发表的Ⅱ期临床研究结果证实了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗在 HER-2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗中的优越性。

NeoSphere 研究^[29]将 417 例临床分期在Ⅱ期或以上的患者按 1:1:1:1 随机分配到 4 组: A 组为曲妥珠单抗 + 多西他赛; B 组为帕妥珠单抗、曲妥珠单抗 + 多西他赛; C 组为帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗; D 组为帕妥珠单抗 + 多西他赛。新辅助疗程为 4 周期, A、B、D 这 3 组患者术后序贯 3 周期的 FEC 方案(氟尿嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺)辅助化疗, C 组则要接受 4 周期多西他赛序贯 3 周期 FEC 的辅助化疗。结果发现 B 组的 pCR 率最高(45.8%), 单一抗 HER-2 药物 + 化疗组的 pCR 率分别为 24%(A 组)和 29%(D 组), 未使用化疗药物的 C 组 pCR 率最低(16.8%)。这也再次证实了帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的协同作用要优于两者中的任一单药, 且化疗药物的使用同样不可或缺。此项试验数据直接奠定了抗 HER-2 双药在新辅助治疗中的地位, 美国 FDA 于 2013 年 9 月加速批准其作为新辅助治疗用于高风险的 HER-2 阳性早期乳腺癌。

另一项 TRYPHAENA 研究^[30]尝试以抗 HER-2 双药与蒽环类药物同时应用在新辅助治疗中的安全性。225 例患者被随机分为 3 组: A 组是 3 周期 FEC 序贯 3 周期多西他赛, 抗 HER-2 双药(曲妥珠单抗

+ 帕妥珠单抗)与化疗同时使用, 共 6 个周期; B 组是 3 周期 FEC 序贯 3 周期多西他赛, 但抗 HER-2 双药与多西他赛同时使用, 避开 FEC 方案; C 组是多西他赛 + 卡铂 + 曲妥珠单抗(TCH 方案) + 帕妥珠单抗治疗 6 个周期。结果发现 pCR 率在 3 组分别是 61.6%、57.3% 和 66.2%, 以 C 组最高。与 NeoSphere 研究相比, TRYPHAENA 研究的 pCR 率有明显提高, 原因可能是后者采取了序贯化疗, 而前者仅使用了单药多西他赛化疗, 序贯的 FEC 方案在术后使用, 这在一定程度上影响了 pCR 率; 另外一个原因是 NeoSphere 研究新辅助治疗是 4 个周期, 而 TRYPHAENA 研究为 6 个周期。此外, 注意该 TRYPHAENA 研究的 C 组与 NeoSphere 研究的 B 组的不同之处是在其基础上加用了卡铂, 而 pCR 率竟然提高了 20.4%(66.2% vs 45.8%)。

4 帕妥珠单抗的安全性及注意事项

心脏毒性作为乳腺癌抗 HER-2 治疗药物和蒽环类药物最常见的不良反应, 一直是临床医师担忧所在。上述 TRYPHAENA 研究^[30]首要研究终点即为心脏毒性, 研究过程中共发现 11 例患者发生了左室射血分数下降超过 10%, 其中 A 组 4 例、B 组 4 例、C 组 3 例; 而 2 例发生有症状的左室收缩功能不全的患者均在 B 组。由此可见两个抗 HER-2 药物联合蒽环类药物(A 组)作为新辅助治疗并未加重心脏毒性。NeoSphere 研究^[29]则观察到有 6 例患者左室射血分数下降到 50% 以下, 但有 5 例获得了恢复。虽然安全性得到保证, 但美国国家综合癌症网络(NCCN)指南仍不建议抗 HER-2 药物与蒽环类药物联用。CLEOPATRA 研究在亚组分析中对老年患者也进行了观察, 127 例年龄 ≥ 65 岁的患者的不良反应与年轻患者比较也未见明显提高, 因此抗 HER-2 治疗双药对于老年患者同样适用^[31]。但要注意的是, CLEOPATRA 研究入组时要求患者左室射血分数 $\geq 50\%$, 且既往使用曲妥珠单抗期间或结束后左室射血分数下降至 50% 以下者是不能入组的。按照最新的 NCCN 指南, 帕妥珠单抗的适应证是高风险的 HER-2 阳性早期乳腺癌的新辅助治疗和晚期 HER-2 阳性乳腺癌的一线治疗, 对于辅助治疗的研究尚缺乏数据, 但相关临床试验正在进行。该药物起始剂量为 840 mg, 之后减量为 420 mg, 每 3 周给予 1 次, 与曲妥珠单抗和化疗药物可同一天给药。

5 展望

帕妥珠单抗作为一种新的抗 HER-2 治疗药物,

具备不同于曲妥珠单抗的作用机制, 两药联合对 HER-2 阳性乳腺癌有显著的协同作用。与既往 HER-2 阳性乳腺癌的标准治疗——“曲妥珠单抗联合化疗”相比, 加用帕妥珠单抗后形成的抗 HER-2 两药方案无论是对于晚期 HER-2 阳性乳腺癌的一线治疗还是对于早期 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助治疗均可显著提高疗效, 而且并未观察到明显增加的药物不良反应。将来, 如何通过分子生物学技术发现确切的生物标记物来指导 HER-2 阳性乳腺癌患者的“精准治疗”应是转化医学的重要工作。哪些患者可以选择单一的抗 HER-2 药物治疗或者必须选择联合治疗? 哪些患者需要联用化疗或不联用化疗? 面对众多的抗 HER-2 药物, 临床医师和患者如何选择并安排最佳顺序? 这些问题都是未来的重点研究方向, 同时也有相关转化医学试验正在开展, 值得期待。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] ROSS J S, SLODKOWSKA E A, SYMMANS W F, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine [J]. Oncologist, 2009, 14(4): 320-368. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0230.
- [3] SLAMON D J, CLARK G M, WONG S G, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. Science, 1987, 235(4785): 177-182. DOI: 10.1126/science.3798106.
- [4] Witton C J, Reeves J R, Going J J, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer [J]. J Pathol, 2003, 200(3): 290-297. DOI: 10.1002/path.1370.
- [5] 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.
- [6] PEREZ E A, ROMOND E H, SUMAN V J, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(25): 3366-3373. DOI: 10.1200/jco.2011.35.0868.
- [7] GUARNERI V, FRASSOLDATI A, BOTTINI A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16): 1989-1995. DOI: 10.1200/jco.2011.39.0823.
- [8] PIVOT X, MANIKHAS A, ZURAWSKI B, et al. CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14): 1564-1573. DOI: 10.1200/jco.2014.57.1794.
- [9] KROP I E, KIM S B, GONZALEZ-MARTIN A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated 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.
- [10] KROP I E, LIN N U, BLACKWELL K, et al. 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 [J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 113-119. DOI: 10.1093/annonc/mdu486.
- [11] ROBERT N, LEYLAND-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. DOI: 10.1200/jco.2005.04.1764.
- [12] ADAMS C W, ALLISON D E, FLAGELLA K, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab [J]. Cancer Immunol Immunother, 2006, 55(6): 717-727. DOI: 10.1007/s00262-005-0058-x.
- [13] IZUMI Y, XU L, DI TOMASO E, et al. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail [J]. Nature, 2002, 416(6878): 279-280. DOI: 10.1038/416279b.
- [14] SCHEUER W, FRIESS T, BURTSCHER H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models [J]. Cancer Res, 2009, 69(24): 9330-9336. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4597.
- [15] NAHTA R, HUNG M, CESTEVA F J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2004, 64(7): 2343-2346. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-3856.
- [16] CORTES J, FUMOLEAU P, BIANCHI G V, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent re-introduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1594-1600. DOI: 10.1200/jco.2011.37.4207.
- [17] BASELGA J, GELMON K A, VERMA S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1138-1144. DOI: 10.1200/jco.2009.24.2024.
- [18] MILLER K D, DIERAS V, HARBECK N, et al. Phase II a trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or

- metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1437-1444. DOI: 10.1200/jco.2013.52.6590.
- [19] DANG C, IYENGAR N, DATKO F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(5): 442-447. DOI: 10.1200/jco.2014.57.1745.
- [20] BASELGA J, CORTES 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. DOI: 10.1056/nejmoa1113216.
- [21] SWAIN S M, KIM S B, CORTES J, et al. 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 [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 461-471. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70130-x.
- [22] SWAIN S M, BASELGA J, KIM S B, 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.
- [23] BASELGA J, CORTES J, IM S A, et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(33): 3753-3761. DOI: 10.1200/jco.2013.54.5384.
- [24] DAWOOD S, BROGLIO K, ESTEVA F J, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status [J]. Ann Oncol, 2008, 19(7): 1242-1248. DOI: 10.1093/annonc/mdn036.
- [25] PARK Y H, PARK M J, JI S H, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients [J]. Br J Cancer, 2009, 100(6): 894-900. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604941.
- [26] SWAIN S M, BASELGA J, MILES D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA [J]. Ann Oncol, 2014, 25(6): 1116-1121. DOI: 10.1093/annonc/mdl133.
- [27] GIANNI L, ROMIEU G H, LICHINITSER M, et al. AVEREL: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14): 1719-1725. DOI: 10.1200/jco.2012.44.7912.
- [28] TSAI Y C, YEH C H, TZEN K Y, et al. Targeting epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2 signalling pathway by a dual receptor tyrosine kinase inhibitor afatinib for radiosensitisation in murine bladder carcinoma [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6): 1458-1466. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.020.
- [29] 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.
- [30] SCHNEEWEISS A, CHIA S, HICKISH T, et al. 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) [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2278-2284. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
- [31] MILES D, BASELGA J, AMADORI D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 142(1): 89-99. DOI: 10.1007/s10549-013-2710-z.
- [收稿日期] 2016 - 01 - 16 [修回日期] 2016 - 05 - 04
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam* H I、*Sal* I 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *L* (*l*)、面积 *A* (或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)