

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200211.1428.006.html\(2020-02-11\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200211.1428.006.html(2020-02-11))

曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性乳腺癌的最佳时长的研究进展^{*}

宋路瑶¹, 叶国麟², 李巍^{2△}

(1. 南方医科大学珠江医院, 广州 510000; 2. 广东省佛山市第一人民医院 528000)

[摘要] 曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 2(Her-2)阳性乳腺癌的标准疗程是 1 年,过长的治疗时长会产生较多经济花费和不良反应。那么,缩短曲妥珠单抗治疗时长能否带来不差于 1 年的疗效,或者治疗的最佳时长是多久? 现将针对这一问题进行阐述。

[关键词] 乳腺肿瘤;曲妥珠单抗;治疗时长

[中图分类号] R45

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)12-2038-05

Research progress on optimal duration of trastuzumab in treating HER-2 positive breast cancer^{*}

SONG Luyao¹, YE Guolin², LI Wei^{2△}

(1. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangdong, Guangzhou 510000, China;

2. Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

[Abstract] The standard course of trastuzumab for treating Her-2 positive breast cancer is one year, and the too long treatment produces more economic costs and adverse reactions. Then could shortening trastuzumab duration bring the curative effect no less than one year, or how long is the best treatment duration? This article elaborates this issue.

[Key words] breast neoplasm; trastuzumab; treatment duration

乳腺癌是临床上女性最常见的恶性肿瘤之一,乳腺癌不具有致命性,但随病情进展癌细胞可发生转移,从而侵犯心脑等重要器官危害患者的生命安全。近年来随着对乳腺癌的认识不断加深,研究发现有 25%~30% 的患者体内人表皮生长因子 2(Her-2)呈过表达状态,Her-2 蛋白的高表达预示着的癌细胞生长速度的加快,且 Her-2 过表达与癌细胞的转移有关,常提示其预后较差。故如何提高 Her-2 阳性乳腺癌患者的治疗疗效具有重要的临床意义^[1-3]。不同分子分型的乳腺癌预后大不相同;随着抗 Her-2 药物的问世,明显改善了 Her-2 阳性乳腺癌患者的预后^[4]。2006 年,曲妥珠单抗被批准用于 Her-2 阳性早期乳腺癌术后的辅助治疗,进一步改变了 Her-2 阳性乳腺癌患者的治疗方式;曲妥珠单抗的使用是乳腺癌治疗史上里程碑式的进展。然而,关于 Her-2 阳性早期乳腺癌应用曲妥珠单抗 1 年的时长,是根据既往的经验确定出来,并没有通过科学的研究方法证实。1 年的曲妥珠单抗治疗可能给患者带来经济开销、时间成本及

药物本身的不良反应,并且长时间的应用会带来原发性及继发性的耐药问题^[5-9]。目前已经开展了一些探讨是否可以缩短辅助曲妥珠单抗应用时长的研究。那么,缩短曲妥珠单抗应用时长能否达到相同的疗效呢?

1 2 年 vs. 1 年曲妥珠单抗治疗

2013 年发表于柳叶刀的 HERA 研究对比了 2 年与 1 年的曲妥珠单抗治疗时长所对应的疗效与不良反应^[10]。该研究是一项国际、多中心、随机的 III 期临床研究,共纳入 3 105 例患者,主要分为两组:一组接受 1 年的曲妥珠单抗靶向治疗,有 1 552 例;另一组接受 2 年的曲妥珠单抗靶向治疗,有 1 553 例。两组在中位年龄,是否有辅助或新辅助化疗,基线肿瘤大小及淋巴结转移分期方面无显著差异。中位随访时间是 8 年,主要终点是无病生存(DFS),主要观察指标是 3 或 4 级有关曲妥珠单抗的不良反应。研究发现,在 1 年组中有 367 例患者发生了疾病进展事件,主要包括:局部复发,远处转移,对侧乳腺癌及死亡;在 2 年

* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金(WSTJJ20111123530102196806261111)。

作者简介:宋路瑶(1991-),药师,博士,主要从事药物药剂与药理学评价工作。

△ 通信作者,E-mail:1120626347@qq.com。

组中同样有 367 例患者发生了疾病进展事件($HR = 0.99, 95\%CI: 0.85 \sim 1.14$), 两组的 DFS 差异无统计学意义($P > 0.05$)。然而, 研究者发现更多的 3~4 级的不良反应出现在 2 年组中, 主要不良反应包括心脏毒性、感染和神经系统毒性。

该研究表明, 对于 Her-2 阳性早期乳腺癌, 2 年的辅助曲妥珠单抗治疗与 1 年的辅助曲妥珠单抗治疗相比并没有提高疗效, 反而会增加治疗的不良反应。因此不能随意延长曲妥珠单抗的辅助治疗时间。

2 6 个月 vs. 1 年曲妥珠单抗治疗

2013 年发表于柳叶刀肿瘤学期刊上的 PHARE 研究是一项随机的 III 期临床试验, 该研究探索了对于 Her-2 阳性早期乳腺癌, 6 个月与 12 个月的曲妥珠单抗辅助治疗是否具有相似的疗效^[11]。该研究汇聚了法国 156 个中心的乳腺癌患者数据, 共有 3 380 例 Her-2 阳性早期乳腺癌患者纳入研究。随机分成了两组, 一组接受 6 个月的曲妥珠单抗辅助治疗, 另一组接受 12 个月的曲妥珠单抗辅助治疗。两组均接受至少 4 周期的化疗, 并且都接受过手术治疗。主要终点是 DFS, 中位随访时间是 42.5 个月。12 个月组共发现了 175 例 DFS 事件, 而 6 个月组发现了 219 例 DFS 事件; 12 个月组与 6 个月组的 2 年 DFS 率分别为 93.8% 与 91.1% ($HR = 1.28, 95\%CI: 1.05 \sim 1.56; P = 0.29$)。12 个月组与 6 个月组相比具有更高的心脏不良反应($P < 0.01$)。通过 3.5 年的随访, 研究最终发现, 无法证明 6 个月的曲妥珠单抗治疗不劣效于 12 个月的曲妥珠单抗治疗, 只能证明心脏方面的不良反应减少了。

2015 年, 来自希腊肿瘤学研究小组的一项研究同样对比了 6 个月的曲妥珠单抗治疗与 12 个月的曲妥珠单抗治疗的疗效^[12]。该研究是一项多中心的随机临床研究, 共有 481 例患者纳入研究, 分别有 241 例与 240 例患者随机进入 12 个月与 6 个月组。根据淋巴结转移或具有其他高风险的 Her-2 阳性乳腺癌患者, 随机分配到 6 个月与 12 个月的曲妥珠单抗治疗组中, 先联合曲妥珠单抗行剂量密集型的多西他赛新辅助化疗(75 mg/m^2)4 个周期; 所有患者也接受了 4 个周期的 FEC(5-Fu+表阿霉素+环磷酰胺)方案的新辅助或辅助化疗。主要研究终点是 3 年的 DFS。中位随访了 51 个月, 分别有 17 例(7.1%)和 28 例(11.7%)疾病复发患者出现在 12 个月组与 6 个月组中($P = 0.08$)。12 个月组与 6 个月组的 3 年 DFS 率分别为 95.7% 和 93.3% ($HR = 1.57, 95\%CI: 0.86 \sim 2.10; P = 0.137$)。而在总生存(OS)和心脏毒性方面两组差异无统计学意义。该研究同样无法证明 6 个月的曲妥珠单抗治疗与 12 个月的曲妥珠单抗治疗相比具有非劣效性。

2018 年 6 月 4 日, 在美国临床肿瘤学会上有一个引起广泛关注的 Persephone 研究, 由英国剑桥大学的 HELENA 教授在乳腺癌专场进行了口头报告。Persephone 是一项 III 期开放的临床试验, 是目前关于缩短曲妥珠单抗疗程最大的非劣效性研究。共入组了来自英国 152 个中心的 4 089 例 Her-2 阳性早期乳腺癌患者, 1:1 随机接受曲妥珠单抗治疗 6 个月或 12 个月。根据雌激素受体(ER)状态、化疗类型、化疗和曲妥珠单抗给药时间对患者进行分层, 并对两组之间的差异进行统计学分析。患者中位随访时间超过 5 年, 主要研究终点为 DFS(第 1 次复发或任何原因引起的死亡), 非劣效性定义为 6 个月组 4 年 DFS 与 12 个月组预设值(80%)差值不大于 3%。该研究中 69% 的患者 ER⁺, 41% 接受蒽环类化疗, 10% 接受紫杉醇类化疗, 49% 为二者联合化疗。85% 患者接受辅助化疗; 54% 的患者接受曲妥珠单抗序贯治疗。中位随访 4.5 年时, 共 312 例(8%)死亡和 483 例(12%) DFS 事件。6 个月组的 4 年 DFS 率为 89.4%, 12 个月组 4 年 DFS 率为 89.8%。 HR 为 1.05, 证明了 6 个月组曲妥珠单抗治疗的非劣效性($HR < 1.29$)(单侧 $P = 0.01$)。OS 和预期 DFS(曲妥珠单抗治疗 6 个月)分析结果保持一致。部分患者曲妥珠单抗 6 个月疗程不劣于标准的 12 个月疗程。与 12 个月治疗组(8%)相比, 6 个月治疗组的心脏毒性不良事件降低(4%)($P < 0.01$)。Persephone 证明部分患者 6 个月曲妥珠单抗治疗不劣效于 12 个月(3%非劣效性边缘)。研究人员目前正在分析试验结果及患者报告结果, 确定曲妥珠单抗治疗时间对生活质量的影 响, 成本效益分析也在进行。HELENA 博士表示, 需要做更多研究来确定可以缩短疗程的特定患者群体。研究人员计划分析试验中收集的血液和组织样本, 寻找能区分患者风险的生物标记物。

3 9 周 vs. 1 年曲妥珠单抗治疗

SOLD 研究是芬兰研究者启动的一项开放的 III 期随机对照临床试验, 针对 Her-2 阳性早期乳腺癌患者, 在多西他赛联合 FEC(5-Fu+表阿霉素+环磷酰胺)化疗基础上, 对比辅助曲妥珠单抗 9 周疗法和现阶段标准 1 年疗法的疗效; 患者可根据实际情况接受内分泌治疗或放疗。SOLD 研究为非劣效设计, 主要终点是 DFS。2008~2014 年, 研究共纳入 2 176 例 Her-2 阳性乳腺癌患者。中位随访时间 5.2 年, 估算的 5 年 DFS 在曲妥珠单抗 1 年组和 9 周组分别为 90.5% 和 88.0% ($HR = 1.39, 90\%CI: 1.12 \sim 1.72$; 非劣效界值 1.385), 然而并没有实现非劣效性的研究初衷; 换句话说, SOLD 研究没有达到主要终点。在 2018 圣安东尼奥乳腺癌大会(SABCS)上, SOLD 研究结果公布, 遗憾的是该研究为阴性结果, 两组 DFS 的

绝对差异是 2.5%，不能证明 9 周方案不差于 1 年方案；该研究成果最终发表在 2018 年 5 月的 JAMA Oncology 上^[13]。因此，SOLD 再次印证，9 周辅助抗 Her-2 治疗时间不能给乳腺癌患者提供与标准 1 年治疗相同的生存获益。

2017 年，在美国临床肿瘤学大会上，Ⅲ期的 Short-HER 研究，即化疗联合曲妥珠单抗（9 周 vs. 1 年）的疗效比较也探索了 9 周曲妥珠单抗是否不劣于 1 年曲妥珠单抗治疗。这是一个Ⅲ期、多中心的临床试验。该研究中 Her-2 阳性乳腺癌患者被随机分入 A 组和 B 组。A 组（长程）：4 个周期 AC/EC+4 个周期序贯多西他赛联合曲妥珠单抗 3 周方案，此后曲妥珠单抗 3 周方案再治疗 14 个疗程；B 组（短程）：多西他赛 3 周方案联合曲妥珠单抗单周方案×3 个周期+序贯 FEC×3 个周期。该研究为非劣效性试验。DFS 为主要终点。次要目标包括 2 年治疗失败率、心脏毒性、相关生物标志物分析。根据 Cox 模型估计 DFS 和 OS(90%CI)的 HR，并使用贝叶斯(Bayesian)方法分析数据。从 2007 年 12 月至 2013 年 10 月，共有 82 个中心的 1 254 例患者进行随机分组。目前未能证实 9 周方案非劣效于 1 年方案，但贝叶斯分析提示非劣效的概率可达 0.78，因此该研究进一步支持短疗程曲妥珠单抗治疗在临床应用可能具有一定价值。另外，该研究入组人群更接近现实世界，对低危患者或心脏毒性风险较大患者可作为一种治疗选择，但 9 周方案的长期疗效是否能维持值得进一步观察。

4 讨 论

Her-2 阳性乳腺癌又可以分为激素受体阳性与阴性型，两种类型各自代表不同类的疾病，分别具有不同的分子特征及预后特征^[14-16]。乳腺癌抗 Her-2 治疗领域有 3 项最为重要的国际多中心、随机对照临床研究，分别是 NSABP B-31、NCCTG N9831 和 HERA^[17-18]。根据 2005 年的这 3 项主要研究结果，曲妥珠单抗获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于乳腺癌治疗。在这些研究中，曲妥珠单抗的使用时长为 12 个月，因此 12 个月成为其标准疗程。这些研究主要在 Her-2 阳性乳腺癌患者术后对比化疗联合 1 年曲妥珠单抗辅助治疗和单独化疗。3 项临床研究结果均证实，1 年曲妥珠单抗治疗组患者取得了更好的生存结果，DFS 率都有明显提高，大部分研究中患者的 OS 也得到显著改善。NSABP B31/NCCTG N9831 联合分析发现，1 年的曲妥珠单抗治疗对比单独化疗使患者长期复发风险下降 40%，死亡风险减少 37%。曲妥珠单抗的出现是乳腺癌治疗历程中的一个巨大进步，基于良好的临床研究结果，FDA、欧洲药品管理局(EMA)及中国国家药品监督管理局(CFDA)都批准曲妥珠单抗用于 Her-2 阳性乳腺癌的术

后辅助治疗。研究发现曲妥珠单抗可以与化疗联合，可以刺激内源性的抗体增加；与单用化疗相比，对 Her-2 阳性乳腺癌具有更加显著的疗效^[19]。良好的疗效不仅出现在 Her-2 阳性早期乳腺癌患者中，在转移性的晚期乳腺癌中，曲妥珠单抗显著延长了 OS，并且降低了 49.8%的死亡风险^[20]。

曲妥珠单抗的使用，明显提高了 Her-2 阳性乳腺癌的治愈率，对医学来说是一项重大进步。但是药物毒副作用是不可避免的问题，心脏毒性是曲妥珠单抗使用的主要问题^[21-25]。有研究表明，1 年的曲妥珠单抗的使用导致左心射血分数平均降低了 3.61%，并且在 30 个月的时候复测，发现 48.53%的患者未恢复他们原先的左心功能^[26]。治疗过程中可能会遇到患者因各种原因中断治疗的情况，比如不良反应等。尽管临床试验中心心脏毒性事件的发生率不高，但临床治疗也要对患者的心脏功能进行有效评估，从基线开始，使用曲妥珠单抗期间每 3 个月监测心功能。那么缩短曲妥珠单抗疗程是否可行？后续研究者围绕短疗程曲妥珠单抗辅助治疗，开展了一系列的临床试验，比如 6 个月对比 1 年的 PHARE、HORG 研究，9 周对比 1 年的 Short-HER、SOLD 研究等，在本文中均有介绍。缩短治疗时间可以降低不良反应、时间成本和经济负担，研究人员一直在探索更短的治疗时间是否可行，但是迄今为止还没有研究证明其相对于 1 年标准治疗的非劣效性。尽管缩短曲妥珠单抗的使用时间，可以给部分患者带来一样的生存获益，且降低心脏毒性。但是现在还不能确定究竟能给哪部分人群带来性价比最高的生存获益，目前在临床上要缩短曲妥珠单抗治疗时间还无循证医学的证据。因此，目前基本上所有的患者还是接受曲妥珠单抗 1 年的标准治疗。

Her-2 阳性乳腺癌治疗中既有加法，也有减法。合理的加法比如曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶向辅助治疗，对部分患者可能是合适的，能够降低远期复发风险^[27-30]。合理的减法可针对低危患者减少化疗及靶向治疗强度，可能会达到同样的疗效。但具体是具有哪些基因特征的 Her-2 阳性乳腺癌患者可以减少化疗及靶向治疗强度，还需要进一步探索。期待 Persephone 的研究成果来确定可以缩短疗程的特定患者群体，寻找能区分患者风险的生物标记物。综上所述，1 年的曲妥珠单抗治疗仍是目前的标准疗程，延长或缩短治疗时间均不能提供更多获益。

参考文献

- [1] 方岳雨,孙慧.赫赛汀联合多西他赛对局部浸润性乳腺癌的疗效分析[J].辽宁医学杂志,2016,

- 30(5):1-3.
- [2] 杨丽萍,梁璟慧,唐牧,等. 赫赛汀治疗 her-2 阳性乳腺癌患者疗效观察[J]. 江西医药,2016,51(9):927-928.
- [3] 覃金莲,林展,严浩林,等. 乳腺癌抗 Her-2 治疗进展[J]. 中国癌症防治杂志,2017,9(1):79-82.
- [4] 郭俊宇,黎骋. 乳腺癌不同分子分型的临床病理特征及预后分析[J]. 医学理论与实践,2017(3):421-423.
- [5] 刘丹,刘彦君,施明. 曲妥珠单抗的耐药机制及其逆转策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(4):453-467.
- [6] RIMAWI M F, DE ANGELIS C, CONTRERAS A, et al. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3):731-740.
- [7] LI G, GUO J, SHEN B Q, et al. Mechanisms of acquired resistance to trastuzumab emtansine in breast cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(7):1441-1453.
- [8] DONG H, WANG W, CHEN R, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNASNHG14 promotes trastuzumab chemoresistance in breast cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3):1013-1026.
- [9] LA FERLA M, LESSI F, ARETINI P, et al. ANKRD44 gene silencing: a putative role in trastuzumab resistance in Her2-like breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9(5):547.
- [10] GOLDHIRSCH A, GELBER R D, PICCART-GEBHART M J, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9897):1021-1028.
- [11] PIVOT X, ROMIEU G, DEBLED M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 14(8):741-748.
- [12] MAVROUDIS D, SALOUSTROS E, MALAMOS N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7):1333-1340.
- [13] JOENSUU H, FRASER J, WILDIERS H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-Positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9):1199-1206.
- [14] PARK Y H, LEE S, CHO E Y, et al. Patterns of relapse and metastatic spread in HER2-over-expressing breast cancer according to estrogen receptor status [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3):507-516.
- [15] SIHTO H, LUNDIN J, LUNDIN M, et al. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(5):R87.
- [16] MORROW M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes [J]. *Breast*, 2013, 22 (Suppl 2):S106-S109.
- [17] PICCART-GEBHART M J, 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.
- [18] ROMOND E H, PEREZ E A, BRYANT J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16):1673-1684.
- [19] NORTON N, FOX N, MCCARL C A, et al. Generation of HER2-specific antibody immunity during trastuzumab adjuvant therapy associates with reduced relapse in resected HER2 breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1):52.
- [20] LV S, WANG Y, SUN T, et al. Overall survival benefit from trastuzumab-based treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: a retrospective analysis [J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(7/8):450-455.
- [21] KIMBALL A, PATIL S, KOCZWARA B, et al. Late characterisation of cardiac effects following anthracycline and trastuzumab treatment in breast cancer patients [J]. *Int J Cardiol*, 2018,

261;159-161.

- [22] BERGAMINI C, DOLCI G, ROSSI A, et al. Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: one step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(3):349-353.
- [23] ONG G, BREZDEN-MASLEY C, DHIR V, et al. Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261(2):228-233.
- [24] GUJRAL D M, LLOYD G, BHATTACHARYYA S. Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy +/- trastuzumab [J]. *Breast*, 2018, 37(1):64-71.
- [25] SWAIN S M, EWER M S, VIALE G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3):646-653.
- [26] JACQUINOT Q, PAGET-BAILLY S, FUMOLEAU P, et al. Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab [J]. *Breast*, 2018, 41(1):1-7.
- [27] MERIC-BERNSTAM F, HURWITZ H, RAGHAV K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4):518-530.
- [28] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6):816-826.
- [29] IGNATIADIS M, VAN DEN EYNDEN G, ROBERTO S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients receiving trastuzumab/pertuzumab-based chemotherapy: a TRYPHAENA substudy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(1):69-77.
- [30] WILDIERS H, TRYFONIDIS K, DAL LAGO L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3):323-336.

(收稿日期:2019-12-22 修回日期:2020-03-06)

(上接第 2037 页)

- [25] ELOY J A, MARCHIANO E, VÁZQUEZ A. Extended endoscopic and open sinus surgery for refractory chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(1):165-182.
- [26] 郑茜玲, 赵玉祥. 鼻内镜下等离子鼻腔神经减敏治疗变应性鼻炎的临床效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(15):94-95.
- [27] ESMAEILZADEH H, NABAVI M, ARYAN Z, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Clin Immunol*, 2015, 160(2):349-357.
- [28] BERGES-GIMENO M P, SIMON R A, STEVENSON D D. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(1):180-186.
- [29] SPIES J W, VALERA F C, CORDEIRO D L, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2016, 82(3):263-268.
- [30] HAYASHI H, MITSUI C, NAKATANI E, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9a, 11b-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5):1585-1592.
- [31] ADELMAN J, MCLEAN C, SHAIGANY K, et al. The role of surgery in management of Samter's triad: a systematic review [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155(2):220-237.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-03-02)