

曲妥珠单抗联合术前辅助化疗用于Her-2阳性乳腺癌的临床观察

应雪珍*, 黄春军#(宁波市医疗中心李惠利医院, 浙江 宁波 315041)

中图分类号 R782.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4104-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.25

摘要 目的:观察曲妥珠单抗联合术前辅助化疗用于人表皮生长因子受体2(Her-2)阳性乳腺癌的疗效,并探讨其临床应用价值。方法:选取Her-2阳性乳腺癌患者80例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。对照组患者接受常规术前辅助化疗+Her-2阳性乳腺癌改良根治术;观察组患者在对照组的基础上,术前加用曲妥珠单抗静脉滴注,首次剂量为4 mg/kg,而后以2 mg/kg静脉滴注,每周1次,持续3周。比较两组方案对Her-2阳性乳腺癌病灶组织HER-2、CD34、人乳腺球蛋白(MGA)、上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin)、巨囊性病液蛋白-15(GCDFP-15)表达的影响,并记录不良反应及随访情况。结果:与化疗前比较,观察组患者的HER-2蛋白(+)表达显著上升,而HER-2蛋白(+++)表达显著下降;MGA阳性率显著下降,E-cadherin阳性率显著上升,GCDFP-15阳性率显著下降;CD34表达微血管密度值显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。观察组患者的复发率、远处转移率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组方案的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:曲妥珠单抗联合术前辅助化疗治疗Her-2阳性乳腺癌具有良好的临床效果和安全性,能够有效改善Her-2阳性乳腺癌病灶组织的相关指标,对减少术后肿瘤复发和转移具有临床意义。

关键词 曲妥珠单抗;化疗;人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌;浸润转移;预后

Clinical Observation of Trastuzumab Combined with Preoperative Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Her-2 Positive Breast Cancer

YING Xue-zhen, HUANG Chun-jun (Lihuli Hospital of Ningbo Medical Centre, Zhejiang Ningbo 315041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of trastuzumab combined with preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of human epidermal growth factor receptors 2 (Her-2) positive breast cancer, and to investigate its clinical value. METHODS: 80 patients with Her-2 positive breast cancer were selected and randomly divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. The control group received routine preoperative adjuvant chemotherapy+modified radical mastectomy for Her-2 positive breast cancer; observation group was additionally treated with trastuzumab intravenously before operation, initial dose of 4 mg/kg, followed by 2 mg/kg, once a week, for consecutive 3 weeks, on the basis of control group. The effects of two regimen on the expression of HER-2, CD-34, MGA, E-cadherin and GCDPE-15 in Her 2 positive breast cancer focus were compared between 2 groups. ADR and follow-up survey were recorded. RESULTS: Compared with before chemotherapy, the expression of HER-2 (+) in observation group increased significantly, while that of HER-2 (+++) decreased significantly; MGA positive rate and GCDPE-15 positive rate decreased significantly while E-cadherin positive rate increased significantly; MDV of CD34 expression decreased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Relapse rate and distance transport rate of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Trastuzumab combined with preoperative adjuvant chemotherapy have good clinical efficacy and safety, and it can effectively reduce related indicator of Her-2 positive breast cancer focus. So it has positive significance in reducing recurrence and metastasis of breast cancer.

KEYWORDS Trastuzumab; Chemotherapy; Her-2 positive breast cancer; Infiltration and metastasis; Prognosis

人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性乳腺癌为女性常发恶性肿瘤,且以每年3%~8%的速度迅速增加^[1]。Her-2阳性乳腺癌改良根治术前应用辅助化疗,是降低肿瘤临床分期、提高保乳手术机会的关键。曲妥珠单抗是抗Her-2单克隆抗体,可通过附着于HER-2表面而阻止其表达,从而阻断癌细胞的继续生长,因此近年来在Her-2阳性乳腺癌的辅助治疗中得到了广泛关注^[2]。为探讨曲妥珠单抗联合术前辅助化疗对Her-2阳性乳腺癌患者临床治疗的分子机制,笔者选取HER-2、CD34、人乳腺球蛋白(Mammaglobin A、MGA)、上皮性钙黏附蛋白(Epithelial-cad-

herin、E-cadherin)、巨囊性病液蛋白-15(Gross cystic disease fluid protein-15, GCDPE-15)等与Her-2阳性乳腺癌发生、分化、转移、治疗及预后密切相关的检测项目^[3]进行了临床研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2010年5月—2013年5月收治的80例Her-2阳性乳腺癌患者,均经过穿刺病理确认为Her-2阳性。按随机数字表法将其分为观察组与对照组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 入选与排除标准

入选标准:(1)行择期Her-2阳性乳腺癌改良根治术;(2)经手术及术后病理组织学检查确诊为Her-2阳性乳腺癌;(3)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0574-87018701。E-mail:samanying@vip.qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:甲状腺、乳腺外科。电话:0574-87018701。E-mail:hcj3791@sina.com

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	年龄,岁	肿瘤直径,cm	病理分型,例(%)			肿瘤分期,例(%)			HER-2状态,例(%)	
			浸润性导管癌	浸润性小叶癌	其他	I期	II期	III期	阳性	阴性
观察组	39.82±4.71	4.36±1.58	17(42.5)	13(32.5)	10(25.0)	4(10.0)	25(62.5)	11(27.5)	13(32.5)	27(67.5)
对照组	40.33±4.52	4.41±1.37	16(40.0)	13(32.5)	11(27.5)	5(12.5)	23(57.5)	12(30.3)	15(37.5)	25(62.5)
t/χ^2	0.129	0.325		0.208			0.491		0.830	
P	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05		>0.05	

入组前未接受放、化疗或内分泌治疗。

排除标准:(1)合并心、肝、肾等其他重要器官病变者;(2)合并化疗禁忌证者^[9],或对曲妥珠单抗等治疗药物有过敏史者;(3)合并乳腺组织急性炎症、溃疡或其他皮肤性疾病者;(4)合并糖尿病、甲亢等可能对研究结果造成影响的内分泌疾病者;(5)既往有恶性肿瘤或手术史者。

1.3 治疗方法

两组患者均于Her-2阳性乳腺癌改良根治术前接受辅助化疗,化疗方案为环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶(CMF方案),每周期28d(给药21d,休息7d),化疗4~6周期^[9]。在此基础上,观察组患者于术前3周接受注射用曲妥珠单抗[商品名:赫赛汀, Roche Pharma (Schweiz) Ltd., 注册证号:国药准字J20110020,规格:440mg/20ml/瓶]静脉滴注,首次剂量为4mg/kg,而后以2mg/kg静脉滴注,每周1次,持续3周^[9]。

1.4 检测及观察指标

1.4.1 组织标本留取 于化疗前使用空心针穿刺肿瘤部位,留取Her-2阳性乳腺癌病灶组织,并于Her-2阳性乳腺癌改良根治术后留取同位置病灶组织,使用10%中性甲醛固定,脱水,制成蜡块,备用。

1.4.2 病灶组织检测 应用免疫组化法检测患者化疗前、术后Her-2阳性乳腺癌病灶组织HER-2、MGA、E-cadherin、GCD-15表达水平;以CD34标记的微血管密度(Microvessel density, MVD)计数判断病灶组织CD34表达水平^[7-8]。比较两组患者病灶组织检测结果。

1.4.3 不良反应及随访 记录两组患者化疗期间白细胞下降、胃肠道反应等不良反应发生情况,并对其进行为期2年的随访,观察随访期间复发、转移及2年存活情况,计算复发率、转移率及2年存活率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以“例(%)”表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表3 两组患者化疗前、术后Her-2阳性乳腺癌病灶组织MGA、E-cadherin、GCD-15表达变化[例(%) , $n=40$]

Tab 3 The change of MGA, E-cadherin and GCD-15 expression in Her-2 positive breast cancer focus of 2 groups before chemotherapy and after surgery [case(%) , $n=40$]

组别	时期	MGA		E-cadherin		GCD-15	
		-	+	-	+	-	+
观察组	化疗前	12(30.0)	28(70.0)	23(57.5)	17(42.5)	9(22.5)	31(77.8)
	术后	20(50.0)	20(50.0)*	11(27.5)	29(72.5)*	25(62.5)	15(37.5)*
	P		<0.05		<0.05		<0.01
对照组	化疗前	14(35.0)	26(65.0)	25(62.5)	15(37.5)	11(27.5)	29(72.5)
	术后	16(40.0)	24(60.0)	18(45.0)	22(65.0)	20(50.0)	20(50.0)
	P		>0.05		<0.05		<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.1 两组患者Her-2阳性乳腺癌病灶组织HER-2蛋白表达变化

观察组患者化疗前、术后HER-2蛋白表达阳性率分别为92.5%、90.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$),但其HER-2(+)比例上升,HER-2(+++)比例下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组患者化疗前、术后HER-2蛋白表达阳性率均为90.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者化疗前、术后Her-2阳性乳腺癌病灶组织HER-2蛋白表达变化见表2。

表2 两组患者化疗前、术后Her-2阳性乳腺癌病灶组织HER-2蛋白表达变化[例(%) , $n=40$]

Tab 2 The change of HER-2 protein expression in Her-2 positive breast cancer focus of 2 groups before chemotherapy and after surgery [case(%) , $n=40$]

组别	时期	-	+	++	+++
观察组	化疗前	3(7.5)	14(35.0)	13(32.5)	10(25.0)
	术后	4(10.0)	23(57.5)	12(30.0)	1(2.5)
	P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
对照组	化疗前	4(10.0)	16(40.0)	12(30.0)	8(20.0)
	术后	4(10.0)	19(47.5)	12(30.0)	5(12.5)
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者Her-2阳性乳腺癌病灶组织MGA、E-cadherin、GCD-15表达变化

观察组患者术后MGA阳性率由化疗前70.0%降至50.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组化疗前、术后MGA阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后E-cadherin阳性率均显著上升,GCD-15阳性率均显著下降,与化疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组变化更为明显,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者化疗前、术后Her-2阳性乳腺癌病灶组织MGA、E-cadherin、GCD-15表达变化见表3。

2.3 两组患者Her-2阳性乳腺癌病灶组织CD34表达MDV值变化

两组患者术后病灶组织CD34表达MDV值均较化疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组降低得更为明

显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者化疗前、术后 Her-2 阳性乳腺癌病灶组织 CD34 表达 MDV 值变化见表 4。

表 4 两组患者化疗前、术后 Her-2 阳性乳腺癌病灶组织 CD34 表达 MDV 值变化 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Tab 4 MDV value of CD34 expression in Her-2 positive breast cancer focus of 2 groups before chemotherapy and after surgery ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	化疗前	术后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	54.29 ± 7.61	32.91 ± 7.38	16.981	<0.01
对照组	53.82 ± 8.01	40.25 ± 7.66	5.335	<0.05
<i>t</i>	0.137	6.258		
<i>P</i>	>0.05	<0.05		

2.4 不良反应

两组患者化疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 5。其不良反应均较轻微,停药后 1~2 周即可自行缓解,未见严重不良反应发生,治疗方案未受影响。

表 5 两组患者化疗期间不良反应发生情况比较[例(%), $n = 40$]

Tab 5 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups during chemotherapy [case(%), $n = 40$]

组别	白细胞减少	胃肠道反应	皮疹	肝功能损伤	静脉炎	心脏毒性
观察组	40(100)	21(52.5)	3(7.5)	3(7.5)	2(5.0)	1(2.5)
对照组	40(100)	18(45.0)	4(10.0)	3(7.5)	3(7.5)	1(2.5)
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.5 复发率与生存期

两组患者均获得有效随访,平均随访时间(2.8 ± 0.4)年。观察组复发率、远处转移率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 2 年存活率比较,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者复发、转移及 2 年存活率比较见表 6。

表 6 两组患者复发、转移及 2 年存活率比较[例(%), $n = 40$]

Tab 6 Comparison of relapse, metastasis and 2-year survival rate between 2 groups [case(%), $n = 40$]

组别	复发	远处转移	2 年存活
观察组	1(2.5)	0(0)	40(100)
对照组	5(12.5)	4(10.0)	38(95.0)
<i>P</i>	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

目前,Her-2 阳性乳腺癌的发病机制尚不明确。多数学者认为,正常乳腺上皮细胞非典型增生病变是导致原位癌、浸润性癌发生发展的主要原因,这一过程伴随着细胞正常生长与增殖调控的失调以及 DNA 受损,最终导致细胞凋亡机制紊乱、细胞生存时间延长,逐渐演化为恶性 Her-2 阳性乳腺癌细胞^[9]。曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体,可通过抗体依赖的细胞毒性阻滞细胞周期、抑制血管生成,达到抗肿瘤作用^[10]。

MGA 是近年来新发现的乳腺组织特异性蛋白,在正常乳腺组织中呈低表达。本研究两组患者化疗前 MGA 阳性率均在 65% 以上,表明癌细胞具有极强的浸润与淋巴转移能力^[11]。E-cadherin 属 I 型类跨膜糖蛋白,主要介导同源性细胞之间的黏附作用,在传递信号、识别细胞、维持上皮形态、诱导上皮细胞分化及调节组织完整性等方面具有重要作用。研究表明,E-cadherin 表达水平与 Her-2 阳性乳腺癌、大肠癌、胆囊癌等恶性肿瘤浸润能力呈显著负相关^[12],与患者生存期亦具有密切关

联。本研究两组患者化疗前 E-cadherin 阳性率均在 40% 左右,提示肿瘤细胞具有较强的侵袭、转移能力。GCDFP-15 与催乳素具有相同氨基酸片段,是乳腺囊液中大分子蛋白之一,能够指示 Her-2 阳性乳腺癌的卵巢转移倾向^[13]。本研究两组患者化疗前 GCDFP-15 阳性率均高于 70%,提示其具有较高的 Her-2 阳性乳腺癌转移风险。经术前辅助化疗后,对照组患者 E-cadherin 阳性率有所下降,GCDFP-15 阳性率有所上升,表明化疗药物在消灭肿瘤细胞的同时,在一定程度上抑制了其转移、浸润能力;观察组患者在加用曲妥珠单抗后,上述指标改善更为明显,且 MGA 阳性率亦见显著下降,考虑与曲妥珠单抗联合化疗药物能够进一步下调各类血管内皮生长因子水平及活性、靶向作用明显有关。

CD34 在各类恶性肿瘤中均呈现高表达,其可通过促进血管内皮下基底膜溶解、内皮细胞增殖、新生血管产生、内皮细胞迁移等多个过程,打破血管生成平衡,为肿瘤血管的生成奠定基础。经曲妥珠单抗联合术前辅助化疗,观察组患者 CD34 水平得到了明显抑制,提示肿瘤血管生成难度增加,且在抑制肿瘤增殖的同时,有效降低了肿瘤细胞进入血液循环导致的转移风险。本研究观察组 3 年复发率、远处转移率均显著低于对照组,亦印证了上述结论。两组患者 2 年存活率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑与随访时间较短有关,随着时间的延长,对照组患者肿瘤的全身转移及复发可能对其生存质量造成重大威胁。两组患者化疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明该治疗方案安全性良好。

综上所述,曲妥珠单抗联合术前辅助化疗具有良好的安全性,且能够有效降低 Her-2 阳性乳腺癌病灶组织 HER-2、CD34、MGA、GCDFP-15 表达,提高 E-cadherin 表达,对临床治疗 Her-2 阳性乳腺癌和降低术后肿瘤复发及转移具有积极意义。然而,本研究样本量较为有限,无法进一步说明该治疗方案对各类人群的治疗价值,这是本研究的不足所在。

参考文献

- [1] 宋金洁,王涛,边莉,等. 曲妥珠单抗联合蒽环类药物应用于 Her-2 阳性乳腺癌的新辅助治疗初步临床研究[J]. 实用肿瘤学杂志,2013,27(2):97.
- [2] 宋述杰,岑东芝,鲁衍强,等. 曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性乳腺癌疗效相关基因的文献计量学和生物信息学分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(2):115.
- [3] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. *New Engl J Med*, 2012, 366(2): 109.
- [4] Swain SM, Kim SB, Cortés 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.
- [5] 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.
- [6] 边莉,江泽飞,王涛,等. HER-2 阳性转移性乳腺癌多线靶向治疗耐药后再次使用曲妥珠单抗疗效及预后分析[J]. 中华医学杂志,2013,93(1):48.

三联疗法治疗2型糖尿病的临床观察

姚骥如*, 谢丹红#(中山大学附属第五医院, 广东珠海 519000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4107-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.26

摘要 目的:评价三联疗法治疗2型糖尿病的临床疗效和安全性,为2型糖尿病的治疗开辟更有效的路径。方法:选择2型糖尿病患者76例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各38例。对照组患者采用常规疗法,即口服降糖药格列吡嗪控释片5 mg, qd+二甲双胍片5 mg, tid;观察组患者采用三联疗法,即在对照组治疗的基础上加上盐酸小檗碱0.5 g, tid。疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hFPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高/低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C/LDL-C)等生化指标,并评价用药安全性。结果:组内比较,两组患者治疗后FBG、2 hFPG、HbA1c、FINS、TC、LDL-C及观察组血TG水平均较治疗前明显下降,HDL-C均较治疗前明显上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,治疗后观察组FPG、2hPG、HbA1c、FINS、TC、LDL-C改善情况较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组有4例患者出现不良反应,经对症治疗后缓解。结论:三联疗法治疗2型糖尿病,降糖、降脂平稳,疗效确切,副作用小。

关键词 盐酸小檗碱;格列吡嗪控释片;二甲双胍片;2型糖尿病

Clinical Observation of "Triple Therapy" in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

YAO Ji-ru, XIE Dan-hong (The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy and safety of triple therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to open up more effective way to treat T2DM. METHODS: 76 patients with T2DM were randomly divided into control group and observation group with 38 cases in each group. The control group received conventional therapy, i.e. oral hypoglycemic agents Glipizide controlled-release tablet 5 mg, qd+Metformin tablets 5 mg, tid. The observation group was treated with triple therapy, i.e. berberine hydrochloride 0.5 g, tid, for 3 months, on the basis of control group. The biochemical index were compared between 2 groups Before and after treatment, including fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 h blood glucose (2 h FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin (FINS), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG), high/low density lipoprotein cholesterol (HDL-C/LDL-C), etc., to evaluate its safety. RESULTS: After treatment, FBG, 2 h FPG, HbA1c, FINS, TC and LDL-C of 2 groups and TG of observation group were all decreased significantly, while the level of HDL-C was increased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$); FBG, 2h FPG, HbA1c, FINS, TC and LDL-C of observation group were improved more significantly than control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ADR was found in 4 patients of observation group, and the symptoms were relieved after symptomatic treatment. CONCLUSIONS: In the treatment of T2DM, triple therapy can down-regulate blood lipid and blood sugar stably, have definite therapeutic efficacy and little side effect.

KEYWORDS Berberine hydrochloride; Glipizide controlled-release tablets; Metformin tablets; Type 2 diabetes mellitus

- [7] 刘君, 杨艳芳, 顾林. 曲妥珠单抗在Her-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16):1 065.
- [8] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (Neo-ALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9 816): 633.
- [9] 郭继红, 徐兵河, 马飞, 等. 曲妥珠单抗联合不同化疗方案治疗人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌的疗效和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(5):372.
- [10] 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.
- [11] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, 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):3 366.
- [12] 张聚良, 姚青, 陈江浩, 等. 曲妥珠单抗对HER-2阳性早期乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(2):279.
- [13] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, 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(9 897): 1 021.

*药师, 硕士。研究方向: 中西结合药物。电话: 0756-2528613。E-mail: yaojiru@vip.qq.com

#通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 甲状腺疾病、糖尿病、垂体性腺疾病、内分泌性不孕症等的诊治。电话: 0756-2528028。E-mail: xiedanhong2000@aliyun.com

(收稿日期: 2015-05-24 修回日期: 2015-07-31)

(编辑: 胡晓霖)