

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.017
View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.017>

曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗在 HER2 过表达乳腺癌中的应用价值

马善义¹, 马俊², 吴芳芳¹, 李春燕¹, 杨帆¹, 孙兆楼¹, 程志原¹, 江卫兵³

(1. 宣城市中心医院肿瘤内科, 安徽 宣城 242000; 2. 宣城市中心医院甲乳科, 安徽 宣城 242000;
3. 宣城市中心医院胸外科, 安徽 宣城 242000)

[摘要] 目的: 探究曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗在HER2过表达乳腺癌(breast cancer, BC)中的应用价值。方法: 纳入2019年1月至2020年12月宣城市中心医院收治的46例HER2过表达的BC患者, 随机分为曲妥珠单抗组与联合组, 每组各23例。在常规治疗的基础上, 曲妥珠单抗组给予曲妥珠单抗静脉滴注治疗(首剂8 mg/kg, 第2次及以后6 mg/kg); 联合组在曲妥珠单抗基础上, 再给予帕妥珠单抗治疗(帕妥珠单抗首剂840 mg, 第2次及以后420 mg)。治疗过程中, 记录患者所发生的不良反应(adverse reaction, ADR)并对ADR进行评级。疗程结束后, 评价两组患者的疗效。随访收集患者的复发、转移和生存情况。结果: 经治疗后, 联合组的ORR为78.26%, 曲妥珠单抗组的ORR为60.87%, 显著低于联合组($P<0.05$); 联合组的HER2过表达率为47.83%, 曲妥珠单抗组的过表达率为78.26%, 显著高于联合组($P<0.05$); 采集病理标本复查, 联合组有21例BC患者被评价为病理疗效有效, 占91.30%。曲妥珠单抗组有15例BC患者被评价为病理疗效有效, 占65.22%, 人数百分比显著低于联合组($P<0.05$)。治疗期间, 联合组心悸的发生率为4.35%, 显著低于曲妥珠单抗组心悸的发生率(26.09%, $P<0.05$)。治疗期间, 联合组共发生36例ADR, 曲妥珠单抗组共发生38例ADR, 两组不同分级的ADR发生率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。随访期内, 联合组的转移率为4.35%, 显著低于曲妥珠单抗组($P<0.05$)。结论: 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗HER2过表达的BC患者疗效显著, 安全性较高, 值得推广应用。

[关键词] 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗; HER2过表达; 乳腺癌

Application value of trastuzumab combined with pertuzumab in the treatment of HER2-overexpressed breast cancer

MA Shanyi¹, MA Jun², WU Fangfang¹, LI Chunyan¹, YANG Fan¹, SUN Zhaolou¹, CHENG Zhiyuan¹, JIANG Weibing³

(1. Department of Medical Oncology, Xuancheng City Center Hospital, Xuancheng Anhui 242000;
2. Department of Thyroid Breast Surgery, Xuancheng City Center Hospital, Xuancheng Anhui 242000;
3. Department of Cerebral Surgery, Xuancheng City Center Hospital, Xuancheng Anhui 242000, China)

Abstract **Objective:** To explore the application value of trastuzumab combined with pertuzumab in HER2 overexpression

of breast cancer (BC). **Methods:** A total of 46 BC patients with HER2 overexpression admitted to our hospital from January 2019 to December 2020 were included and randomly divided into trastuzumab group and combination group, with 23 cases each. In addition to conventional treatment, the trastuzumab group was given intravenous drip treatment with trastuzumab (8 mg/kg for the first dose and 6 mg/kg for the second dose). In addition to trastuzumab, the combined group was treated with pertuzumab (840 mg for the first dose, 420 mg for the second and subsequent doses). During the treatment, adverse reactions (ADR) of the patients were recorded and graded. At the end of the course, the efficacy of the two groups was evaluated. Patients were followed up for recurrence, metastasis, and survival. **Results:** After treatment, ORR of the combined group was 78.26% and that of the trastuzumab group was 60.87%, significantly lower than that of the combined group ($P<0.05$). The overexpression rate of HER2 in the combined group was 47.83% and that in the trastuzumab group was 78.26%, significantly higher than that in the combined group ($P<0.05$). Pathological specimens were collected for reexamination, and 21 BC patients in the combined group were assessed as having effective pathological efficacy, accounting for 91.30%. In the trastuzumab group, 15 BC patients were evaluated as having effective pathological efficacy, accounting for 65.22%, and the percentage was significantly lower than that of the combined group ($P<0.05$). During treatment, the incidence of palpitations in the combined group was 4.35%, significantly lower than that in the trastuzumab group (26.09%) ($P<0.05$). During treatment, there were a total of 36 cases of ADR in the combined group and 38 cases of ADR in the trastuzumab group, and there was no significant difference in the incidence of ADR of different grades between the two groups ($P>0.05$). During the follow-up period, the metastasis rate in the combined group was 4.35%, significantly lower than that in the trastuzumab group ($P<0.05$). **Conclusion:** Trastuzumab combined with pertuzumab is effective and safe in the treatment of BC patients with HER2 overexpression, which is worthy of popularization and application.

Keywords trastuzumab; pertuzumab; HER2 overexpression; breast cancer

乳腺癌(breast cancer, BC)是在女性中发病率最高、病死率较高的肿瘤^[1-2]。因为其具有高度异质性，在生物学上有着不同的变化，导致不同亚型BC的临床表现、复发模式及治疗疗效有较大差异。HER2基因是位于人体17号染色体长臂上的一种原癌基因，属于HER家族，其具有酪氨酸蛋白激酶活性，可通过激活多种途径使细胞出现增殖和凋亡，以及肿瘤细胞的转移^[3-4]。约20%的BC患者存在HER2过表达^[5]，HER2的过表达使BC细胞更容易快速复发和转移，从而导致患者死亡^[6]。

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体，在BC的治疗手段中扮演了关键角色，被认为是HER2过表达的BC患者的推荐用药。2018年，曲妥珠单抗在我国获批上市，因其疗效良好，迅速被广泛应用于临床实践中。然而，曲妥珠单抗并非没有缺点^[7]，其涉及心血管不良反应(adverse reaction, ADR)，并且对已经脑转移的BC治疗十分有限^[8-9]。此外，即使在接受曲妥珠单抗治疗后，仍有部分HER2过表达患者在治疗过程中产生耐药性，出现了病情进展^[10]。目前，曲妥珠单抗最适宜使用的

治疗方案(如联合化疗药物降低耐药性)成为了研究热点。近几年，随着对耐药及复发转移机制的不断深入研究，克服复发转移导致死亡的治疗手段也层出不穷。对于应用曲妥珠单抗治疗后进展缓慢的患者，联用帕妥珠单抗双靶治疗具有一定的可行性^[11]。帕妥珠单抗是针对HER2细胞外第二结构域的重组人源化单克隆抗体，其作用机制与曲妥珠单抗互补，结合不同的机制域从而发挥组合作用。有研究^[12]指出：二者联合用药后，表现出较好的协同性，临床疗效显著提高，预后也得到了明显改善。但目前国内相关报道较少，因此本研究纳入46例HER2过表达的BC患者，探究两药联用的具体疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2019年1月至2020年12月宣城市中心医院收治的46例BC患者，随机分为曲妥珠单抗组与联合组，每组各23例，所有患者的基线资料见表1。

表1 患者的基线资料**Table 1 Baseline data for patients**

组别	年龄/岁	绝经状况 (未绝/绝经)/例	淋巴结转移情况 (无/有)/例	HER2(2+/3+)/例	病理类型 (导管癌/小叶癌)/例
曲妥珠单抗组	45.78 ± 20.86	14/9	13/10	11/12	20/3
联合组	43.92 ± 21.77	16/7	11/12	10/13	19/4

纳入标准：1) 经过病理检查确诊为乳腺浸润性癌患者；2) 经IHC或FISH确定为HER2过表达的患者；3) 存在可测量的实体瘤病灶，且肿瘤直径大于2 cm；4) 未合并其他恶性肿瘤的患者；5) 未发现远处转移的患者。

排除标准：1) 有用药禁忌者；2) 隐匿性BC或乳房肿物切除术后者；3) 入组前未行IHC检测或经IHC法检测结果为HER2+，但未行进一步FISH检测者；4) 临床资料不齐全或不同意入组者。

1.2 治疗方案

曲妥珠单抗组：首次治疗给予曲妥珠单抗(8 mg/kg)静脉滴注，滴注时间需要小于1.5 h，紫杉醇注射液(155 mg/m²)溶于500 mL的0.9% NaCl注射液中静脉滴注，滴注时间不能超过1 h，卡铂(0.3 g/m²)溶于250 mL的5%葡萄糖注射液中静脉滴注，滴注时间需要控制在30~60 min。第2个疗程起曲妥珠单抗的剂量改为6 mg/kg。

联合组：在曲妥珠单抗组的治疗基础上，首次给予帕妥珠单抗首剂840 mg静脉滴注，2个疗程起帕妥珠单抗剂量改为420 mg。共4个疗程，每隔21 d重复给药。

1.3 疗效评价

根据RECIST 1.1标准^[13]进行疗效评定。完全缓解(complete response, CR)：所有目标病灶消失；部分缓解(partial response, PR)：基线病灶长径总和缩小≥30%；疾病稳定(stable disease, SD)为基线病灶长径总和有缩小，但小于PR或有增加但未大于PD；病情进展(progressive disease, PD)：基线病灶长径总和增加超过20%，最小绝对值升高5 mm或出现新病灶。根据疗效评价结果计算两组患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)，即CR+PR；疾病控制率(disease control rate, DCR)，即CR+PR+SD；临床获益率(clinical benefit rate, CBR)，即CR+PR+SD≥6个月。

1.4 病理疗效评价

采集治疗后的病理标本，复查HER2的表达情况，以HER2(3+)或HER2(2+)再次复查为HER2(+)为HER2过表达，以HER2(+)或HER2(-)为非过表达，计算两组患者的HER2的过表达率。同时采用Miller-Payne组织学分级系统，对比治疗前后组织病理标本。G1：BC细胞形态及数目基本无变化。G2：BC细胞出现变性、坏死，其反应面积小于1/3，或残留健活肿瘤细胞密度是治疗前标本细胞密度的2/3以上。G3：BC细胞出现坏死溶解，其反应面积或残留健活肿瘤细胞密度是治疗前标本细胞密度的1/3~2/3。G4：BC细胞出现坏死溶解，其反应面积大于2/3，或残留健活肿瘤细胞密度是治疗前标本细胞密度的1/3以下。G5：BC细胞全部坏死或消失。肿瘤被肉芽或纤维组织取代。乳腺和腋窝淋巴结均无浸润性病灶。在本研究中，G3+G4+G5为病理疗效评价有效。

1.5 ADR 的判定

ADR按美国国立癌症研究所不良反应事件通用术语标准^[14]判定和分级。

1.6 随访

首次治疗开始即刻为随访开始，随访事件为1年，收集所有患者的转移、复发和生存情况。

1.7 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，通过t检验进行分析比较。计数资料以频数(率)表示，通过²检验进行分析比较。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

经治疗后，曲妥珠单抗组CR 1例，PR 11例，

SD 8例, PD 3例; 联合组CR 4例, PR 15例, SD 3例, PD 1例。联合组的ORR显著高于曲妥珠单抗组($P<0.05$)。两组的DCR、CBR差异不显著($P>0.05$, 表2)。

2.2 病理学评价

经治疗后, 联合组的HER2过表达率为47.83%, 曲妥珠单抗组的过表达率为78.26%, 显著高于联合组($P<0.05$); 采集病理标本复查, 联合组有21例BC患者被评价为病理疗效有效, 占91.30%。曲妥珠单抗组有15例BC患者被评价为病理疗效有效, 占65.22%, 人数百分比显著低于联合组($P<0.05$)。

2.3 ADR发生情况及分级

治疗期间, 联合组心悸的发生率为4.35%, 曲

妥珠单抗组心悸的发生率为26.09%, 联合组显著曲妥珠单抗组($P<0.05$)。两组恶心、呕吐、腹泻、便秘、疲劳乏力、骨髓抑制、肌痛或骨痛、味觉改变、失眠的发生率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

在治疗期间, 联合组共发生36例ADR, 曲妥珠单抗组共发生38例ADR, 两组不同分级的ADR发生率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$; 表3、表4)。

2.4 随访期内复发、转移与生存情况

随访期内, 联合组的转移率为4.35%, 显著低于曲妥珠单抗组($P<0.05$)。两组的复发率、生存率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

表2 两组患者的疗效比较

Table 2 Comparison of curative effect between two groups

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%	CBR/%
曲妥珠单抗组	1	11	8	3	60.87	86.96	80.00
联合组	4	15	3	1	78.26*	95.65	81.82

与曲妥珠单抗组相比, * $P<0.05$ 。

Compared with the trastuzumab group, * $P<0.05$.

表3 两组ADR发生率比较

Table 3 Comparison of ADR incidence between the two groups

ADR	症状	曲妥珠单抗组/[例(%)]	联合组/[例(%)]
消化系统	恶心	4 (17.39)	5 (21.74)
	呕吐	2 (8.70)	2 (8.70)
	腹泻	5 (21.74)	4 (17.39)
	便秘	0 (0.00)	1 (4.35)
循环系统	心悸	6 (26.09)	1 (4.35)*
其余	疲劳乏力	10 (43.48)	8 (34.78)
	骨髓抑制	1 (4.35)	2 (8.70)
	肌痛或骨痛	5 (21.74)	6 (26.09)
	味觉改变	3 (13.04)	4 (17.39)
	失眠	2 (8.69)	3 (13.04)

与曲妥珠单抗组相比, * $P<0.05$ 。

Compared with the trastuzumab group, * $P<0.05$.

表4 两组ADR分级情况**Table 4 Classification of ADR in the two groups**

ADR分级	1级/[例(%)]	2级/[例(%)]	3级/[例(%)]	合计/[例(%)]
曲妥珠单抗组	24 (63.16)	10 (26.32)	4 (10.53)	38 (100.0)
联合组	23 (63.89)	11 (30.56)	2 (5.56)	36 (100.0)

与曲妥珠单抗组相比, $*P<0.05$ 。

Compared with the trastuzumab group, $*P<0.05$.

表5 两组复发、转移和生存情况**Table 5 Recurrence, metastasis, and survival in the two groups**

组别	复发/ [例(%)]	转移/ [例(%)]	生存/ [例(%)]
曲妥珠单抗组	1 (4.35)	6 (26.09)	19 (82.61)
联合组	0 (0.00)	1 (4.35)*	21 (91.40)

与曲妥珠单抗组相比, $*P<0.05$ 。

Compared with the trastuzumab group, $*P<0.05$.

3 讨论

BC是全球范围内女性最常见的癌症, 对公共卫生有着不可否认的负面影响。HER2的过表达与BC的病理生理学有关, 是BC的生物标志物, 在HER2定向单克隆抗体药物出现之前, HER2过表达的BC预后非常差。随着单克隆HER2靶向抗体的出现, HER2过表达的BC患者临床结局发生了巨大变化。

曲妥珠单抗是具有代表性的定向单克隆抗体药物, 其可选择性作用于HER2的细胞外部分, 通过阻断HER2介导的信号转导通路、降低细胞膜HER2蛋白浓度、加速HER2受体蛋白降解、参与抗血管生成等作用, 使细胞生长受抑制而诱导其凋亡^[15]。前期临床研究^[16]表明: 在HER2过表达的BC中, 给予曲妥珠单抗联合化疗可显著延长BC患者的无进展生存期及总生存期。帕妥珠单抗是另一种定向单克隆抗体药物, 与曲妥珠单抗的作用机制有一定的差别。曲妥珠单抗主要是与跨膜结构域结合, 抑制HER2二聚化, 而帕妥珠单抗与二聚化结构域结合, 抑制HER2与其他HER家族受体的异源二聚化, 对于扰乱HER家族其他复合物的形成比曲妥珠单抗更有效^[17-18]。这两种抗体均可诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性, 在国外, 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗双重HER2阻断是晚期HER2

过表达疾病患者的一线治疗标准^[19], KRISTINE^[20]在试验3年的随访也证实了双靶治疗方案能有效降低复发转移事件的发生率。国内学者程元甲等^[21]也发现: 10例浸润性BC患者接受双靶治疗后, pCR可达80%, 但是因为其研究仅为早期观察性研究, 所纳入病例数较少, 因此仍需大样本量、长随访期临床试验进一步验证两药联用近期及远期效果。

在本研究中, 经治疗后, 联合组CR 4例, PR 15例, SD 3例, PD 1例, ORR为78.26%, 曲妥珠单抗组CR 1例, PR 11例, SD 8例, PD 3例, ORR为60.87%, 说明两药联用的疗效显著优于单用曲妥珠单抗。病理学评价也显示出相同的结果: 经治疗后, 联合组的HER2过表达率为47.83%, 曲妥珠单抗组的过表达率为78.26%, 显著高于联合组($P<0.05$); 采集病理标本复查, 联合组有21例BC患者被评价为病理疗效有效, 占91.30%。曲妥珠单抗组有15例BC患者被评价为病理疗效有效, 占65.22%, 人数百分比显著低于联合组($P<0.05$)。提示两药联合调控HER2蛋白水平进而促进癌细胞凋亡效果显著。通过随访发现, 联合组的转移率为4.35%, 显著低于单用曲妥珠单抗($P<0.05$), 说明两药联合有效降低转移事件的发生率。分析两组患者治疗期间发生的ADR, 结果显示: 联合组心悸的发生率为4.35%, 显著低于曲妥珠单抗组心悸的发生率($P<0.05$)。两组恶心、呕吐、腹泻、便秘、疲劳乏力、骨髓抑制、肌痛或骨痛、味觉改变、失眠的发生率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 增加使用帕妥珠单抗治疗, 并未增加ADR的发生, 增大对患者的不良影响。ADR等级越高, 对患者造成的不良影响越大, 而联合组共发生36例ADR中, 3级ADR发生率低, 仅占5.56%, 可见本研究所有出现的ADR并未对BC患者造成严重不良影响的, 因此证明两药联合方案的不良反应可控, 安全性及耐受性良好。

综上, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗HER2

过表达的BC患者疗效显著，安全性较高，值得推广应用。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115.
3. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5838-5847.
4. Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 111-128.
5. 焦苗苗. 双靶联合化疗治疗HER2阳性乳腺癌有效性和安全性的系统评价和Meta分析[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
JIAO Miaomiao. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of dual target combination chemotherapy in the treatment of HER2-positive breast cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2020.
6. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis[J]. Oncogene, 2007, 26(45): 6469-6487.
7. Tinoco G, Warsch S, Glick S, et al. Treating breast cancer in the 21st Century: emerging biological therapies[J]. Cancer, 2013, 4: 117-132.
8. Gradishar WJ. Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab[J]. Ann Oncol, 2013, 24: 2492-2500.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 1273-1283.
10. 李伟, 潘燕, 李学军. HER2阳性乳腺癌治疗药物曲妥珠单抗耐药机制及新一代靶向药物研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(1): 48-51.
LI Wei, PAN Yan, LI Xuejun. Research progress of trastuzumab resistance mechanism and new generation of targeted drugs for HER2-positive breast cancer[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 30(1): 48-51.
11. 韩逸群, 王佳玉. 曲妥珠单抗治疗后进展的晚期乳腺癌的跨线治疗研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 2000-2002.
HAN Yiqun, WANG Jiayu. Advances in cross-line therapy of advanced breast cancer after trastuzumab treatment[J]. Oncology Progress, 2019, 17(17): 2000-2002.
12. 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.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
14. 金晟娴, 于洁. 肿瘤化疗药物新的不良反应评价系统-CTCAE v3.0[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(3): 53-55.
JIN Shengxian, YU Jie. A new system for evaluating adverse reactions of chemotherapy drugs in cancer: CTCAE v3.0[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2011, 17(3): 53-55.
15. Victorino VJ, Campos FC, Herrera AC, et al. Overexpression of HER-2/neu protein attenuates the oxidative systemic profile in women diagnosed with breast cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(4): 3025-3034.
16. 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): 1065-1068.
LIU Jun, YANG Yanfang, GU Lin. Application of trastuzumab in neoadjuvant therapy of breast cancer patients with positive HER-2[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(16): 1065-1068.
17. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(7): 463-475.
18. 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: 9330-9336.
19. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(2): 122-131.
20. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 115-126.
21. 程元甲, 徐玲, 叶京明, 等. 帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合化疗在早期乳腺癌新辅助治疗中的疗效评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(5): 344-348.
CHENG Yuanjia, XU Lin, YE Jingming, et al. Evaluation of pertuzumab and trastuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant therapy of early breast cancer[J]. Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition, 2020, 14(5): 344-348.

本文引用: 马善义, 马俊, 吴芳芳, 李春燕, 杨帆, 孙兆楼, 程志原, 江卫兵. 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗在HER2过表达乳腺癌中的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1573-1578. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.017

Cite this article as: MA Shanyi, MA Jun, WU Fangfang, LI Chunyan, YANG Fan, SUN Zhaolou, CHENG Zhiyuan, JIANG Weibing. Application value of trastuzumab combined with pertuzumab in the treatment of HER2-overexpressed breast cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(7): 1573-1578. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.017