

三阳性乳腺癌联合治疗进展回顾

杨 振, 郭晨明*

新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心乳腺外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月16日; 录用日期: 2023年8月9日; 发布日期: 2023年8月16日

摘 要

三阳性乳腺癌(TPBC)是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2 (HER2)均为阳性的一类乳腺恶性肿瘤。TPBC与其他分子亚型乳腺癌存在明显区别, 国内外许多研究认为针对TPBC患者化疗联合抗HER2靶向治疗是标准的治疗方案。随着更多靶向药物的问世, 采取更加有效、安全和易被接受的治疗方案有助于病人治疗效果的提高。探讨TPBC的联合治疗, 以减少复发率, 提高总生存的精准治疗是未来方向。本文探讨TPBC的联合治疗选择, 通过不同的治疗方案来阐述TPBC的治疗进展及展望。

关键词

三阳性乳腺癌, 靶向治疗, 联合治疗

Review on the Progress of Combined Therapy for Triple-Positive Breast Cancer

Zhen Yang, Chenming Guo*

Department of Breast Surgery, Digestive Vascular Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 16th, 2023; accepted: Aug. 9th, 2023; published: Aug. 16th, 2023

Abstract

Triple-positive breast cancer (TPBC) is a malignant tumor of the breast that is positive for estrogen and progesterone receptors and human epidermal growth factor receptor2 (HER2). TPBC is distinctly different from other molecular subtypes of breast cancer, and many studies in China and abroad have considered chemotherapy combined with anti-HER2-targeted therapy for TPBC patients as the standard of care. As more targeted drugs become available, the adoption of more ef-

*通讯作者。

fective, safe and accessible treatment options will help improve patient outcomes. It is the future direction to explore the combined treatment of TPBC to reduce the recurrence rate and improve the overall survival rate. This article discusses TPBC combination therapy options and illustrates the progress and outlook of TPBC treatment through different protocols.

Keywords

Triple-Positive Breast Cancer (TPBC), Targeted Therapy, Combination Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌已经成为全球发病率首位的癌症[1], 三阳性乳腺癌(triple-positive breast cancer, TPBC)不是单纯的人表皮生长因子受体 2 (HER2)过表达型, 以雌激素受体(ER)阳性、孕激素受体(PR)阳性和 HER2 阳性为主要特点, 属于 LuminalB 型, 约占全部乳腺肿瘤的 10% [2]。该分型主要基于免疫组化检测, 由于 HER2 阳性、ER 阳性和 PR 阳性是 TPBC 发展过程中的标志性分子事件, 因此有必要对这类患者进行分层, 以便进行更好的治疗和改善预后。目前越来越多的研究表明 TPBC 患者的预后较差[3] [4]。对于 TPBC 患者来说, 尽早诊断和规范治疗至关重要。根据激素受体(HR)水平及 HER2 水平的不同, 患者的预后也不尽相同。与 HR 阴性/HER2 阳性相比, HR 阳性/HER2 阳性组织学分级较低, 更易发生淋巴结转移及骨转移[5]。HER2 阳性是乳腺癌预后不良的独立因子, 高表达的 HR 与较好的预后相关, 所以 TPBC 预后比 HER2 过表达型好, 但又较 Luminal A 型差[6] [7]。在乳腺癌中实现病理学完全缓解(pCR)率与良好的预后相关[8], 预期 pCR 率高的新辅助治疗可改善患者预后。在 TPBC 患者综合治疗方案中, 手术后的辅助治疗也是至关重要的组成部分。作为一种特别的亚型, TPBC 显著的肿瘤异质性影响着患者的治疗反应及预后, 因此给予 TPBC 患者个体化、精准化联合治疗, 是降低复发率、提高总生存的关键因素。

2. 化疗 + 抗 HER2 治疗

2.1. TCbHP 治疗

国内外研究认为, 在 TPBC 早期, 化疗联合靶向治疗仍是新辅助治疗的标准方案[9]。靶向联合化疗已在临床上得到了广泛应用, 曲妥珠单抗具有较高的肿瘤组织靶向性和较强的抗肿瘤活性, 能够改善肿瘤患者的生存质量和延长生存期。以化疗为基础联合双靶治疗比单靶治疗具有更高的 pCR [10], 与单用曲妥珠单抗相比, 双靶方案产生的 pCR 率增加[11]。KRISTINE 研究是一项随机、多中心的 III 期研究, 其证明了曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 紫杉醇 + 卡铂(TCbHP)方案在新辅助治疗中疗效更佳且安全性更高, 其中 116 名 TPBC 早期患者中有 64 名患者达到 pCR, pCR 率为 55% [12]。TRAIN-2 研究显示在早期 HR 阳性和 HER2 阳性乳腺癌患者中, 双靶存在时, 使用或不使用蒽环类药物均获得的 pCR 比例相似且较高[11]。Neopeak 是一项随机的 2 期研究, 使用 TCbHP (4 个周期)随后给予 4 个周期恩美曲妥珠单抗(T-DM1) + 帕妥珠单抗方案的 TPBC 患者中, pCR 率达到 69%。在 HR 阳性和 HER2 阳性患者个体化新辅助化疗中提高了 pCR 率, 因此可能会改善患者的预后[13]。一项来自波兰国家肿瘤研究所的真实数据研究认为, 在 TPBC 年轻患者中使用 TCbHP 方案安全性较高且疗效较好, 但是对于 60 岁以上的 TPBC

患者可能会导致严重的并发症, 所以应考虑 TCbHP 方案是否为最佳选择。其研究认为年轻患者实现 pCR 的机会较高, 对于 60 岁以上的患者实现 pCR 的机会很低, 而治疗期间存在严重毒性反应的风险。最常见的不良事件是贫血、虚弱、神经病变和中性粒细胞减少, 其中 60 岁及以上患者的腹泻发生率显著高于年轻患者。因此, 有必要在老龄 TPBC 患者中进行深入的研究[14]。

2.2. THP 治疗

对于不能耐受含铂类联合方案的患者应降低化疗强度, 可以选择 4 个或 6 个周期的曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 紫杉醇(THP)方案, 此方案也被中国临床肿瘤学会(CSCO)指南定为 I 级推荐。在 NeoSphere 试验中, 曲妥珠单抗 + 化疗组的 pCR 率为 29.0%, 单纯双靶组的 pCR 率为 17%, 而给予双靶和多西他赛的患者有显著改善的 pCR 率(45.8%); 但 TPBC 亚组的 pCR 率较低: 双靶 + 化疗的 pCR 率为 26%, 曲妥珠单抗 + 化疗的 pCR 率为 20%, 双靶而不联合化疗的 pCR 率为 6%, 表明新辅助双靶向 + 化疗对 TPBC 患者是有益的[12]。双靶联合化疗双重抗 HER2 靶向治疗对患者安全性较高且疗效较好, pCR 均有显著改善。达到 pCR 者 5 年无进展生存期(PFS)优于未达到 pCR 者, 证实了远期生存与 pCR 有关。虽然 THP 方案 pCR 比 TCbHP 较低, 但不良反应较少, 适合高龄患者。CLEOPATRA [15]的分析显示, 排除 HR 的状态外, 对于晚期 HER2 患者, 与安慰剂相比, 一线帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛的总体生存改善乳腺癌的中位随访时间为 99 个月。37%的患者使用双靶为基础的治疗在 8 年多的随访中仍然存活, 16%的患者没有进展, 这表明这些患者可以随着时间的推移继续保持临床获益。

3. 辅助治疗

术后辅助治疗作为综合治疗中的一个重要组成部分, 能提高患者生存率, 减少复发率和病死率。目前 TPBC 辅助治疗以抗 HER2 靶向治疗结合化疗为主, 序贯内分泌治疗[16]。若新辅助治疗阶段已经完成整个周期的化疗, 手术后可直接给予靶向治疗联合内分泌[17]。曲妥珠单抗作为治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的首选药物, 可延长 HER2 阳性早期患者的无病生存期和总生存期, 且不受 HR 表达情况的影响[18] [19]。ER 存在两种激活途径: 乳腺肿瘤细胞的增殖主要依赖于雌二醇与 ER 的结合, 此为经典途径; ER 还可被促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号, 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)信号通路激活。激活后的 ER 刺激下游的基因转录, 刺激细胞周期蛋白(Cyclin) D, E, A 等蛋白的表达, 同时上调几种对乳腺发育至关重要的生长因子的转录。雌激素 - 雌激素信号轴在乳腺癌的发生、发展过程中起到关键性作用, 因此内分泌治疗的主要手段为干预雌激素 - 雌激素信号轴[20]。内分泌药物是 HR 阳性病人治疗的“基石”性药物, 选择性雌激素受体调节剂和芳香化酶抑制剂(AI)类均能延长相应人群的无病生存期, 减少死亡率, 改善预后且与 HER2 是否表达无关[18]。TPBC 病人因 HER2 阳性这一危险因素, 复发转移风险处于中危或高危状态, 大多数绝经前患者需卵巢功能抑制剂(OFS)治疗[21]。SOFT 研究结果肯定了 OFS 对绝经前高危病人内分泌治疗的作用[22]。在强化抗 HER2 治疗的探索上, 首要方案是双靶治疗。第二种强化治疗方案是新辅助治疗后未达到 pCR 的患者使用 T-DM1 治疗。第三种强化策略是曲妥珠单抗 1 年后的 HER-TKI 药物序贯治疗[17]。奈拉替尼在技术评估指南 TA612 中获得了英国国家健康与护理卓越研究所的许可, 目前被推荐用于 TPBC 患者曲妥珠单抗后的延长辅助治疗[15]。国内一项研究将 TPBC 患者进行随机分组, 新辅助化疗组接受 TCbHP, 新辅助内分泌组接受双靶 + 氟维司群 + 哌柏西利, 比较两组治疗人群术后的 pCR, 结果提示两组患者均可达到 pCR, 但化疗组的不良反应较内分泌组多。靶向联合化疗与联合内分泌治疗的 pCR 无明显差异, 与内分泌药物联合治疗明显不良反应较少。TPBC 患者治疗的趋势随着时代的发展在不断变化[23]。ExteNET [24]研究结果提示 TPBC 患者从奈拉替尼延长抗 HER2 辅助治疗中获益更显著。所以, 对于有高

危复发风险或接受新辅助治疗后未达到 pCR 的 TPBC 患者可接受口服奈拉替尼进行强化治疗。

4. 内分泌治疗 + 抗 HER2 或 CDK4/6 抑制剂治疗

HR 阳性乳腺癌接受激素治疗, 被称为内分泌治疗或抗雌激素治疗。研究表明, 在 HR 阳性患者中, 5~10 年的激素治疗可显著提高生存率[25]。来自韩国的一项研究认为, TPBC 表现得更像腔内亚型而不是 HER2 富集亚型, 使用曲妥珠单抗治疗并不能改善总体生存[26], 抗激素治疗应优先考虑其他治疗药物。对于绝经后的患者, CSCO 指南给出了明确的答案: 对于早期绝经后 ER 阳性患者内分泌治疗推荐 AI。对于绝经前患者, 原则上不推荐新辅助内分泌治疗。骨密度小于-2.5 的患者或者其他不适用 AI 类药物的患者, 可考虑氟维司群。绝经前 ER 阳性患者内分泌治疗可选择 OFS 联合 AI。对于局部晚期患者, 也可考虑内分泌联合 CDK4/6 抑制剂。临床前研究表明, CDK4/6 可以逆转抗 HER2 治疗耐药[27]。达尔西利是我国首个原创的 CDK4/6 抑制剂, 临床前研究表明达尔西利对 HER2 和 ER 双阳性乳腺癌细胞系可克服抗 HER2 及内分泌治疗耐药[28], 与吡咯替尼存在协同抗肿瘤作用[29]。内分泌治疗联合抗 HER2 药物已被证明对某些特定的患者有益, 尤其是 HER2 阳性且 ER 高表达的肿瘤患者[25]。Abby BS [30]的研究提示, TPBC 患者接受联合治疗(化疗或内分泌治疗 + 抗 HER2 治疗)的患者死亡率比接受单一治疗的患者低; 使用药物联合治疗的患者中, 内分泌组报告了最高的 5 年生存率(内分泌治疗 + 抗 HER2: 47.5% vs 化疗 + 抗 HER2: 39.8% vs 内分泌: 38.5% vs 化疗: 36.3%)。结果表明, 降级治疗可能是 TPBC 晚期患者的首选和更有效的潜在途径, 可能使患者豁免化疗。SYSCC-002 试验是首个随机 III 期研究, 以头对头的方式比较了曲妥珠单抗联合内分泌治疗或化疗作为 TPBC 晚期患者一线治疗的疗效和安全性。该研究结果显示, 曲妥珠单抗联合内分泌治疗的疗效并不逊于曲妥珠单抗联合化疗。值得注意的是, 曲妥珠单抗联合内分泌治疗显示出更好的安全性, 392 名患者随机接受曲妥珠单抗 + 内分泌(ET 组)或曲妥珠单抗 + 化疗(CT 组)。中位随访 30.2 个月, ET 组和 CT 组的中位 PFS 分别为 19.2 和 14.8 个月。结果表明, 抗 HER2 治疗加内分泌治疗可能是一种有效、耐受性良好、更方便的替代抗 HER2 治疗加化疗的方法, 是 TPBC 晚期患者的最佳一线治疗方法[31]。一些早期或较小的肿瘤主要由 HR 驱动, 可能不需要抗 HER2 靶向治疗。有越来越多的靶向药物被证实可阻断 HER2 信号, 由于 HER2 和 ER 相互作用的原因, TPBC 亚群产生了耐药性[32]。因此对 HER2 和 ER 信号通路双重阻断的探索也是 TPBC 的主要研究方向之一。对于 HER2 阳性患者的管理, 应结合 HR 状态选择合适的药物和剂量, 这还需要更多的研究来确定最佳方案, 避免过度治疗, 以提高患者生存期。

5. 展望

TPBC 作为乳腺癌独特的分子亚型[33]。早期 TPBC 可在 Ki-67 增殖指数指导下选择新辅助治疗或内分泌治疗。晚期 TPBC 的发展速度较快、肿瘤负荷较高且自身情况较好的患者推荐化疗联合靶向治疗; 如果病情发展较慢、肿瘤负荷较轻、高龄或尚未转移到重要器官, 则建议内分泌治疗联合靶向治疗。新辅助治疗在乳腺癌治疗方面虽具有许多优势, 但并不对所有患者有效。理论上联合治疗可以使 TPBC 患者预后较好且获益更高, 但在如何选择高效的药物、处理耐药性问题以及提高患者生存期等方面仍不够成熟, 未来还需要进一步的临床研究以提高患者的生存率, 改善预后。

参考文献

- [1] Li, T., Mello-Thoms, C. and Brennan, P.C. (2016) Descriptive Epidemiology of Breast Cancer in China: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence. *Breast Cancer Research and Treatment*, **159**, 395-406. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3947-0>
- [2] Lousberg, L., Collignon, J. and Jerusalem, G. (2016) Resistance to Therapy in Estrogen Receptor Positive and Human

- Epidermal Growth Factor 2 Positive Breast Cancers: Progress with Latest Therapeutic Strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **8**, 429-449. <https://doi.org/10.1177/1758834016665077>
- [3] Vici, P., Pizzuti, L., Natoli, C., *et al.* (2015) Triple Positive Breast Cancer: A Distinct Subtype? *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.12.005>
 - [4] Popovska, S. and Ivanov, I. (2014) Lymphatic Vascularization in Primary Breast Cancer: HER2 Overexpressing Tumors Contain More Lymphatics than Steroid Receptor Positive, Triple-Positive and Triple Negative Breast Carcinomas. *Turkish Journal of Pathology*, **30**, 124-132. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2014.01244>
 - [5] 任玉琳, 张丽, 佟仲生. 不同激素状态的 HER2 阳性晚期乳腺癌复发转移特征及生存分析[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(1): 37-44.
 - [6] Guan, X., Liu, B., Niu, Y., *et al.* (2020) Longitudinal HER2 Amplification Tracked in Circulating Tumor DNA for Therapeutic Effect Monitoring and Prognostic Evaluation in Patients with Breast Cancer. *Breast*, **49**, 261-266. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.010>
 - [7] 王冬旭, 李湘奇. 三阳性乳腺癌的病理特征及治疗分析[J]. 癌症进展, 2021, 19(6): 545-549.
 - [8] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., *et al.* (2014) Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet*, **384**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
 - [9] 王朝斌, 王殊. 激素受体阳性、HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗选择[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(11): 1248-1252.
 - [10] Chen, D., Jin, L., Xu, Y., *et al.* (2021) ErbB Inhibitors as Neoadjuvant Therapy for Triple-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *American Journal of Translational Research*, **13**, 12129-12140.
 - [11] Hurvitz, S.A., Martin, M., Jung, K.H., *et al.* (2019) Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes from the Phase III KRISTINE Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2206-2216. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00882>
 - [12] van Ramshorst, M.S., van der Voort, A., van Werkhoven, E.D., *et al.* (2018) Neoadjuvant Chemotherapy with or without Anthracyclines in the Presence of Dual HER2 Blockade for HER2-Positive Breast Cancer (TRAIN-2): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 1630-1640. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9)
 - [13] Masuda, N., Ohtani, S., Takano, T., *et al.* (2020) A Randomized, 3-Arm, Neoadjuvant, Phase 2 Study Comparing Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab + Pertuzumab (TCbHP), TCbHP Followed by Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab (T-DM1 + P), and T-DM1 + P in HER2-Positive Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **180**, 135-146. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05524-6>
 - [14] Jagiełło-Gruszfeld, A.I., Rosinska, M., Meluch, M., *et al.* (2022) Neoadjuvant Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Docetaxel and Carboplatin in Patients with HER2-Positive Breast Cancer: Real-World Data from the National Institute of Oncology in Poland. *Cancers*, **14**, Article No. 1218. <https://doi.org/10.3390/cancers14051218>
 - [15] Swain, S.M., Miles, D., Kim, S.-B., *et al.* (2020) Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA): End-of-Study Results from a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 519-530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
 - [16] 张国泰, 符德元. 三阳性乳腺癌的治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 687-690.
 - [17] 刘斌亮, 谢宁, 欧阳取长. 早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(6): 482-487.
 - [18] Loi, S., Dafni, U., Karlis, D., *et al.* (2016) Effects of Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Levels on the Efficacy of Trastuzumab: A Secondary Analysis of the HERA Trial. *JAMA Oncology*, **2**, 1040-1047. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0339>
 - [19] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2021) Trastuzumab for Early-Stage, Her2-Positive Breast Cancer: A Meta-Analysis of 13 864 Women in Seven Randomised Trials. *The Lancet Oncology*, **22**, 1139-1150.
 - [20] Rasha, F., Sharma, M. and Pruitt, K. (2021) Mechanisms of Endocrine Therapy Resistance in Breast Cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **532**, Article ID: 111322. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111322>
 - [21] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
 - [22] Francis, P.A., Pagani, O., Fleming, G.F., *et al.* (2018) Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **379**, 122-137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
 - [23] 王汝晋, 向敏, 王绪娟. 两种新辅助治疗方案治疗 HR 阳性、HER-2 阳性乳腺癌的疗效及安全性比较[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(15): 2749-2753.

-
- [24] Chan, A., Delalogue, S., Holmes, F.A., *et al.* (2016) Neratinib after Trastuzumab-Based Adjuvant Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (EXTENET): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 367-377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3)
- [25] Kay, C., Martínez-Pérez, C., Meehan, J., *et al.* (2021) Current Trends in the Treatment of HR+/HER2+ Breast Cancer. *Future Oncology*, **17**, 1665-1681. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0504>
- [26] You, S.H., Chae, B.J., Eom, Y.H., *et al.* (2018) Clinical Differences in Triple-Positive Operable Breast Cancer Subtypes in Korean Patients: An Analysis of Korean Breast Cancer Registry Data. *Journal of Breast Cancer*, **21**, 415-424. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e53>
- [27] Goel, S., Wang, Q., Watt, A.C., *et al.* (2016) Overcoming Therapeutic Resistance in HER2-Positive Breast Cancers with CDK4/6 Inhibitors. *Cancer Cell*, **29**, 255-269. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.02.006>
- [28] Long, F., He, Y., Fu, H., *et al.* (2019) Preclinical Characterization of SHR6390, a Novel CDK 4/6 Inhibitor, *in Vitro* and in Human Tumor Xenograft Models. *Cancer Science*, **110**, 1420-1430. <https://doi.org/10.1111/cas.13957>
- [29] Wang, Y., Yuan, X., Li, J., *et al.* (2021) The Synergistic Effects of SHR6390 Combined with Pyrotinib on HER2+/HR+ Breast Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 785796. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.785796>
- [30] Statler, A.B., Hobbs, B.P., Wei, W., *et al.* (2019) Real-World Treatment Patterns and Outcomes in HR+/HER2+ Metastatic Breast Cancer Patients: A National Cancer Database Analysis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 18126. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54402-9>
- [31] Hua, X., Bi, X.-W., Zhao, J.-L., *et al.* (2022) Trastuzumab plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-Line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clinical Cancer Research*, **28**, 637-645. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3435>
- [32] Dieci, M.V. and Guarneri, V. (2020) Should Triple-Positive Breast Cancer Be Recognized as a Distinct Subtype? *Expert Review of Anticancer Therapy*, **20**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1829484>
- [33] Giuliano, M., Trivedi, M.V. and Schiff, R. (2013) Bidirectional Crosstalk between the Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Signaling Pathways in Breast Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Breast Care*, **8**, 256-262. <https://doi.org/10.1159/000354253>