

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.023

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.023

曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者心脏毒性的Meta分析

李信娟^{1*}, 黄浪^{1*}, 周建国¹, 申莎莎¹, 马虎^{1,2}

(1. 遵义医学院附属肿瘤医院胸部肿瘤科, 贵州 遵义 563099; 2. 贵州省生物治疗人才基地及遵义医学院转化医学研究中心, 贵州 遵义 563099)

[摘要] 目的: 探讨HER2阳性乳腺癌患者在接受曲妥珠单抗治疗后心脏毒性的发生情况。方法: 搜索PubMed, EMBASE, Web of Science和Cochrane图书馆查找相关文献, 检索日期从建库至2016年12月, 根据纳入及排除标准收集III期RCT, 按Cochrane Handbook 5.1.0系统评价方法, 由2名评价者独立评价纳入研究质量, 并提取数据及交叉核对。结果采用R软件进行Meta分析, 比较曲妥珠单抗与传统治疗导致乳腺癌患者心脏毒性的发生情况及分级。结果以相对危险度(risk ratio, RR)、95%CI表示。结果: 纳入6篇文章, 共18 622例患者, 其中使用曲妥珠单抗者11 766例, 对照组6 856例。Meta分析结果显示: 实验组相较于对照组, II级以上心脏毒性事件的发生明显增加(RR=3.56, 95%CI 1.52~8.33, $P<0.001$), III, IV级心脏毒性的发生率更高(RR=2.89, 95%CI 1.77~4.71, $P<0.001$), 对于心源性死亡的发生, 差异无统计学意义(RR=0.50, 95%CI 0.12~2.05, $P=0.334$)。亚组分析结果显示: 欧洲II级以上心脏毒性发生率显著高于美国。而在含与不含紫杉醇、蒽环类的亚组分析中, 前者并未增加患者II, III级以上心脏毒性发生率。结论: 在HER2阳性乳腺癌患者中, 使用曲妥珠单抗治疗可增加II, III级以上心脏毒性的发生率, 但并不会增加心源性死亡的发生。

[关键词] 乳腺癌; HER2阳性; 曲妥珠单抗; 心脏毒性; Meta分析

Cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis

LI Xinjuan^{1*}, HUANG Lang^{1*}, ZHOU Jianguo¹, SHEN Shasha¹, MA Hu^{1,2}

(1. Department of Thoracic Oncology, Tumor Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563099; 2. Biological Treatment Talent Base of Guizhou Province and Translation Medicine Research Center of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563099, China)

Abstract **Objective:** To investigate the incidence and classification of cardiac toxicity in patients with HER2 positive breast cancer who treated with trastuzumab. **Methods:** The relevant literature were searched in PubMed, EMBASE,

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-11

通信作者 (Corresponding author): 马虎, Email: mahuab@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81360351, 81660512), 遵义医学院博士启动基金 (F-577), 贵州省肿瘤学研究生工作站 [黔教研合 GZZ 字 (2016)06]。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81360351, 81660512), the Start-Up Fund for Doctors of Zunyi Medical University (F-577), the Postgraduate Workstation of Oncology of Guizhou Province [Qian Jiao Ke He GZZ (2016) 06], China.

Web of Science and Cochrane library until December, 2016. Phase III RCTs were included according to inclusion criteria for screening and assessment of the literature ultimately. As the system evaluation method of Cochrane Handbook 5.1.0, the literature was screened, data were extracted and checked by 2 reviewers respectively. Meta-analysis was then performed using R software to compare the treatment of trastuzumab and traditional treatment on cardiotoxicity in patients with breast cancer. Results expressed as the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI). **Results:** A total of 6 RCTs involving 18 622 patients were finally included, of which 11 766 cases in trastuzumab group, and 6 856 cases in the control group. Compared with the control group, Meta-analysis showed the occurrence of cardiac toxicity events which above grade II increased significantly in experience group (RR=3.56, 95%CI 1.52–8.33, $P<0.001$). While the incidence of grade III–IV was higher (RR=2.89, 95%CI 1.77–4.71, $P<0.001$). However, differences in the aspect of cardiac death had no significance. Subgroup analysis shows that the cardiotoxicity of grade II by trastuzumab in Europe was higher than that of the United states. But there was no difference between the group that contains paclitaxel and/or anthracyclines and the group of without paclitaxel and anthracycline. **Conclusion:** This pooled analysis suggests that trastuzumab for patients with HER2 overexpress breast cancer is associate with increased risk of adverse cardiac events upon grade II, III. Nevertheless, there is no significant difference in the occurrence of cardiac death.

Keywords breast cancer; HER2 positive; trastuzumab; cardiotoxicity; Meta-analysis

乳腺癌是全世界女性最常见的癌症，其特点是乳腺上皮细胞的恶性生长失控，随着年龄的增长，发病率急剧上升^[1-2]。目前乳腺癌的发生约占女性恶性肿瘤的30%^[2]。有研究^[3]证明20%~30%的转移性乳腺癌存在HER2过表达，HER2的过表达使乳腺癌细胞更容易对化疗药物不敏感，预后较差。

分子靶向治疗对于HER2过表达的乳腺癌，是继化疗和内分泌治疗后的又一种有效的临床治疗手段。曲妥珠单抗(trastuzumab, 商品名: 赫赛汀), 作为一种针对HER2受体胞外结构域的单克隆抗体, 是目前国内唯一被批准用于治疗HER2阳性乳腺癌的生物靶向药物^[4]。同时, 由于曲妥珠单抗的广泛应用, 其安全性尤其是心脏毒性问题

引起大家关注。充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)、左心室射血分数下降和/或心源性死亡已有相应报告^[5-6]。本研究通过对患者不同程度心脏毒性的发生进行分析, 了解曲妥珠单抗治疗乳腺癌引发心脏毒性的风险, 为以后的临床研究和个体化治疗提供更充足的参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“Breast cancer” “Trastuzumab” “Cardiot oxicity” 为关键词搜索PubMed, EMBASE, Web of Science及Cochrane图书馆, 查找文献531篇, 检索日期截至2016年12月(图1)。

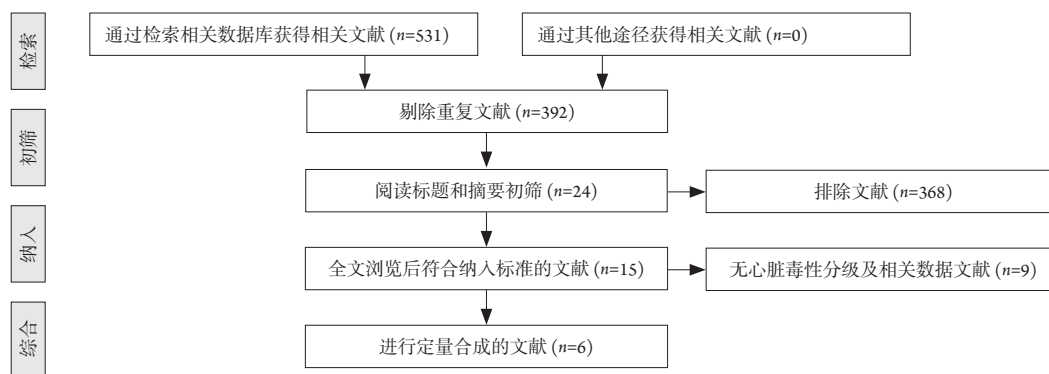


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow diagram and results of literature screening

文献检索步骤: 1)在上述数据库中按以上关键词检索, 首先进行主题词检索, 增加查全率。2)将确定的关键词和主题词进行检索文献。3)将检索到的文献导入Endnote X7, 剔除重复文献。4)阅读文献标题及摘要, 初步筛除不相关文献。5)浏览全文后筛除不符合纳入标准或满足排除标准的文献。

纳入标准: 1)研究类型。III期随机对照试验。2)研究对象。病理诊断HER2阳性乳腺癌, 年龄在18岁及以上, 女性患者。3)干预措施。试验组为以传统治疗为基础, 加用曲妥珠单抗的治疗方法, 对照组为传统治疗方式, 剂量和周期不限。4)结局指标。①心脏事件, 包括心脏毒性II, III, IV级; ②严重心脏事件, 包括心脏毒性III, IV级; ③心源性死亡。根据纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[7-8]。

排除标准: 1)排除信息不全, 不足以提取数据分析的文献; 2)剔除试验组与对照组组间基线均衡差, 二者无可比性的文献。

1.2 数据筛选、提取及质量评价

两位作者将文献检索结果相互独立地按规定的纳入与排除标准进行筛选, 两位评价员意见不一致时则通过讨论达成一致或请第三位共同作者来做判断, 最终确定符合标准的数据。

对符合纳入研究标准的文献提取以下数据:

1)一般资料, 第一作者姓名、出版年份、种族或国家; 2)研究特征, 研究对象一般情况、干预措施等; 3)观察指标, 心脏毒性。数据提取有争议时由第三位作者最终决定。

采用Cochrane Handbook 5.1.0^[9-10]的偏倚风险工具评估纳入文献的质量, 包括随机序列产生、分配隐藏、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚和报告偏倚及其他偏倚。

1.3 资料分析

首先判别纳入研究的临床异质性, 利用 I^2 和 P 量化纳入研究间的统计学异质性^[11]。若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 说明各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行结果分析; 如果 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 说明各研究间存在统计学异质性, 探讨其异质性来源, 根据有可能导致异质性的因素探究异质性来源^[12]。若仍无法消除统计学异质而无临床异

质性的文献, 采取随机效应模型进行分析。通过亚组分析对异质性来源进行探讨, 各亚组包括不同地区(美国/欧洲)、不同化疗方案(化疗药具心脏毒性组/化疗药无明显心脏毒性组)。用R软件绘制森林图, 心脏毒性以RR值表示。

1.4 发表偏倚

纳入的研究发表偏倚采用漏斗图表示。根据Meta分析的数据, 以各研究的RR值为横坐标、RR的对数值为纵坐标绘制漏斗图。

2 结果

2.1 检索及纳入文献的基本特征

首次检索共获相关文献531篇, 导入Endnote X7后查重、阅读题目、摘要及全文后排除不符合纳入标准的文献, 最终纳入6篇文献^[7-8,13-16], 3篇来自美国, 3篇来自欧洲国家, 分别是意大利^[14,16]和比利时^[7]。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 方法学质量评价

纳入的6篇RCTs中, 2篇^[7-8]存在随机分组隐藏, 其中1篇^[7]存在报告隐藏(图2)。2篇^[7,15]文章实施偏倚风险较低, 6篇文章均可能存在随机分配、数据收集及其他偏倚。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 II级以上心脏毒性

纳入的6篇^[7-8,13-16]RCTs分别报道了实验组与对照组心脏事件的发生, 经过异质性检验, $I^2=87.8\%$, $P<0.001$, 故采用随机效应模型。实验组与对照组相比, 前者可增加心脏毒性发生率, 差异结果有统计学意义($RR=3.56$, 95%CI 1.52~8.33, $P<0.001$; 图3)。

亚组分析结果显示: 针对不同地区乳腺癌患者II级以上心脏毒性, 差异具有统计学意义(美国: $RR=2.03$, 95%CI 1.21~3.40; 欧洲: $RR=8.7$, 95%CI 5.51~13.73; $P=0.026$), 表明欧洲地区患者心脏毒性发生率高于美国; 同时实验组(化疗药具心脏毒性组)与对照组(化疗药无明显心脏毒性组)在发生II级以上心脏毒性方面, 差异并无统计学意义(实验组: $RR=2.78$, 95%CI 1.64~4.69; 对照组: $RR=10.11$, 95%CI 0.04~2 776.60; $P=0.653$; 表2)。

表1 Meta分析纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of study included in the Meta-analysis

研究	地区	纳入研究类型	治疗方案		纳入人数		平均年龄/岁		随访时间/月	治疗时间/周
			对照组	干预组	对照组	干预组	对照组	干预组		
Piccant-Gebhart 2016 ^[8]	美国	III期, RCT	L	L+H; H→L; T	6 213	2 057	51 (18~80)	51 (19~82)	54	52
Advani 2016 ^[13]	美国	III期, RCT	AC→P	AC→P→H; AC→P+H	954	442	49 (19~79)	49 (19~79)	110.4	52
de Azambuja 2014 ^[7]	比利时	III期, RCT	L	L+H; H	297	151	48.8 ± 11.2	48.8 ± 11.2	46.08	18
Goldhirsch 2013 ^[14]	意大利	III期, RCT	CT ± RT	CT ± RT→H	1 698	1701	<50 (51)	<50 (52)	96	104
Romond 2012 ^[15]	美国	III期, RCT	AC→P	AC→P+H	947	743	49	49	87	52
Gianni 2011 ^[16]	意大利	III期, RCT	CT ± RT	CT ± RT→H	1 698	1 703	<50 (51)	<50 (52)	48	52

L: 拉帕替尼; AC: 阿霉素联合环磷酰胺; P: 紫杉醇; H: 曲妥珠单抗; CT: 化疗; RT: 放疗。

L: Lapatinib; AC: doxorubicin plus cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy.

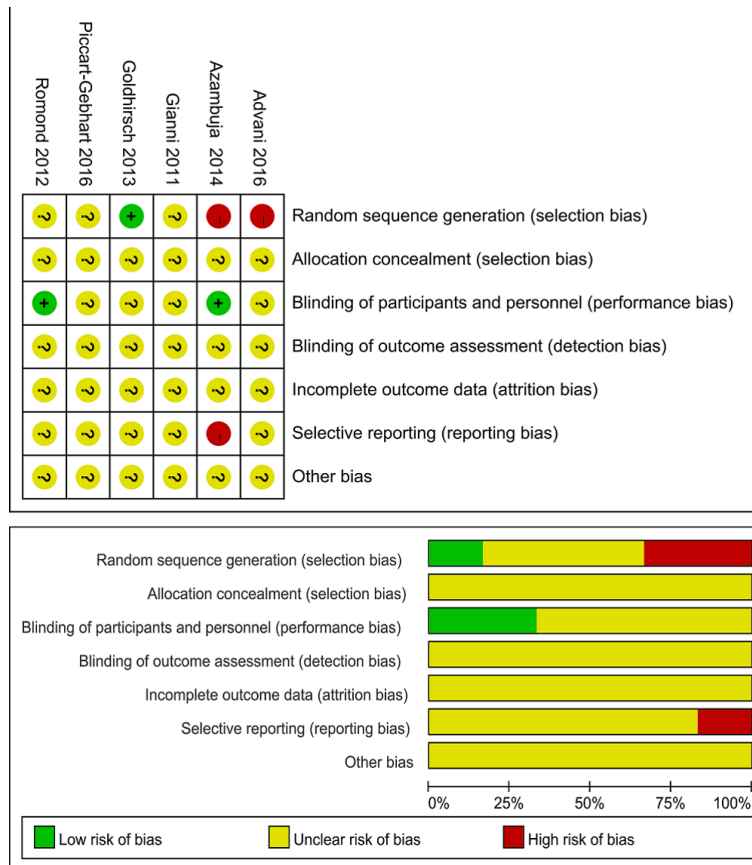


图2 纳入文献的质量评价及偏倚风险评估

Figure 2 Quality assessment and bias risk assessment in the study included in the Meta-analysis

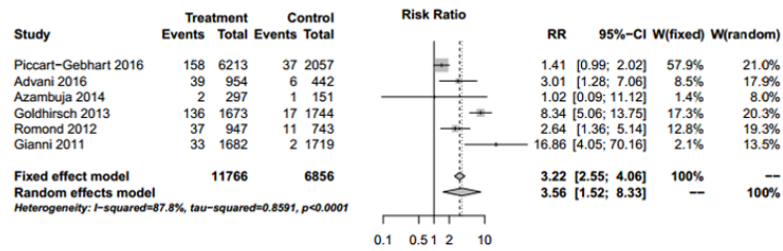


图3 曲妥珠单抗组与对照组心脏毒性的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of cardiac toxicity in the trastuzumab group and the control group

表2 心脏毒性亚组分析

Table 2 Analysis of cardiac toxicity subgroup

结局	纳入患者		异质性		RR	95%CI	P
	实验组	对照组	P	I ² /%			
II级以上心脏毒性	11 766	6 856	<0.001	87.80	3.56	1.52~8.33	0.003
国家/地区							
美国	8 114	3 242	0.109	54.90	2.03	1.21~3.40	0.026
欧洲	3 652	3 614	0.139	49.3	8.70	5.51~13.73	
是否含心脏毒性化疗药							0.653
是	1 901	1 185	0.81	0	2.78	1.64~4.69	
否	6 510	2 218	<0.01	97	10.11	0.04~2 776.60	
III级以上心脏毒性	9 139	4 670	0.552	0	2.89	1.77~4.71	<0.001
国家/地区							0.820
美国	7 160	2 800	0.787	0	2.66	1.55~4.55	
欧洲	1 979	1 870	0.188	42.30	4.39	1.33~14.41	
是否含心脏毒性化疗药			<0.01	97			0.642
是	947	743			2.64	1.36~5.14	
否	6 510	2 208			10.11	0.04~2 776.60	
心源性死亡	3 583	2 904	0.922	0	0.5	0.12~2.05	0.334
国家/地区							
美国	1 901	1 185	0.761	0	0.55	0.11~2.73	0.788
欧洲	1 682	1 719	—	—	—	—	—
是否含心脏毒性化疗药							—
是	1 901	1 185	—	—	—	—	—
否	0	0	—	—	—	—	—

2.3.2 III级以上心脏毒性

本次纳入文献中, 有4篇^[7-8,15-16]RCTs分别报道了曲妥珠单抗组与对照组III级以上心脏毒性的发生, 通过异质性检验, $I^2=0\%$, $P=0.552$, 采用固定效应模型进行计算。结果表明: 前者可增加III级以上心脏毒性发生, 差异有统计学意义($RR=2.89$, $95\%CI$ 1.77~4.71, $P<0.001$; 图4)。

亚组结果显示: 美国与欧洲两地区发生率无统计学差异(美国: $RR=2.66$, $95\%CI$ 1.55~4.55; 欧洲: $RR=4.39$, $95\%CI$ 1.33~14.41; $P=0.820$); 在有无含心脏毒性化疗药两亚组比较方面, 结果表明: III级以上心脏毒性的发生差异亦无统计学意义(实验组: $RR=2.64$, $95\%CI$ 1.36~5.14; 对照组: $RR=10.11$, $95\%CI$ 0.04~2 776.60; $P=0.642$; 表2)。

2.3.3 心源性死亡

3篇^[13,15-16]RCTs分别报道了曲妥珠单抗组与对照组心源性死亡的发生,通过异质性检验, $I^2=0\%$, $P=0.922$,采用固定效应模型进行计算。结果显示:曲妥珠单抗并未增加心源性死亡的发生,差异无统计学意义($RR=0.50$,95%CI 0.12~2.05, $P=0.334$;图5)。

经过亚组分析,美国与欧洲地区比较差异无统计学意义(美国: $RR=0.55$,95%CI 0.11~2.73;欧洲: $RR=4.39$,95%CI 1.33~14.41; $P=0.788$),表

明两地区心源性死亡发生率无差别;由于2篇报道有发生心源性死亡的病例,但均来自含心脏毒性化疗药组,故未行相关分析。

2.4 发表偏倚

采用Revman 5.3软件制作漏斗图(图6~8)评价发表偏倚,结果显示:发生II,III级以上心脏毒性及心源性死亡的发生皆出现了分散、不对称的漏斗图,提示可能存在发表偏倚。

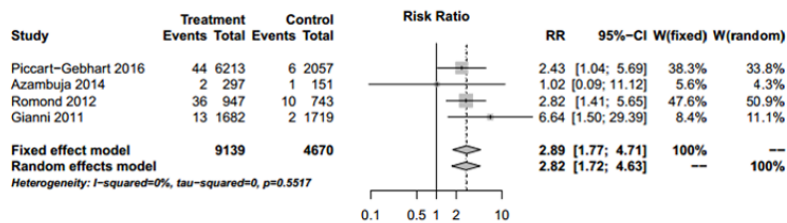


图4 曲妥珠单抗组与对照组III级以上心脏毒性的Meta分析

Figure 4 Meta-analysis of the cardiac toxicity of III in the trastuzumab group and the control group

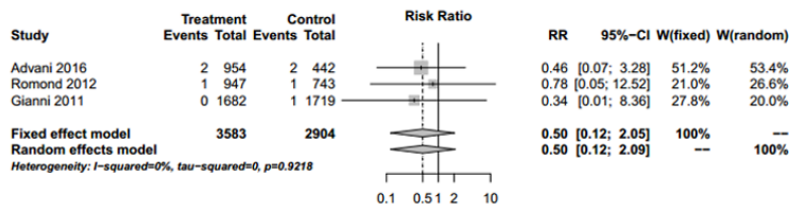


图5 曲妥珠单抗组与对照组发生心源性死亡的Meta分析

Figure 5 Meta-analysis of cardiac death in the trastuzumab group and the control group

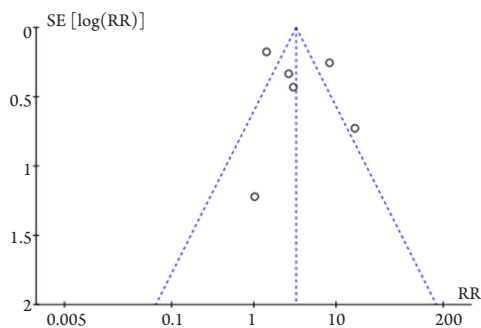


图6 II级以上心脏毒性漏斗图

Figure 6 Funnel plot of grade II cardiotoxicity

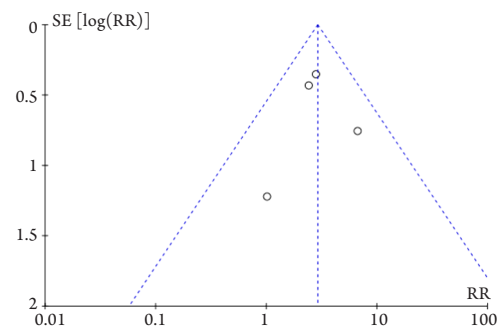


图7 III级以上心脏毒性漏斗图

Figure 7 Funnel plot of grade III cardiotoxicity

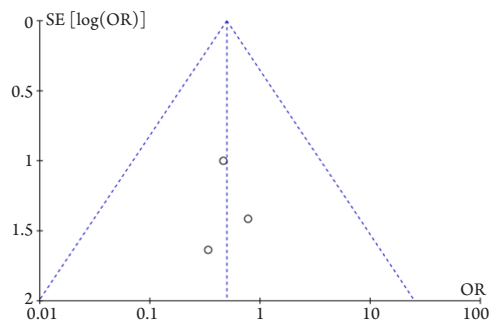


图8 心源性死亡漏斗图

Figure 8 Funnel plot of cardiac death

3 讨论

NCCN指南推荐曲妥珠单抗联合化疗是HER2阳性乳腺癌的一线治疗方案^[17]。靶向治疗具有高效、选择性杀伤肿瘤细胞的特点,从而减少对正常组织的损伤。早期已有多项临床研究显示曲妥珠单抗联合化疗能延长患者的疾病进展时间(time to progress, TTP)及总生存期(overall survival, OS)^[18-20]。同时,曲妥珠单抗的应用给患者带来了输液相关反应及心脏毒性等不良反应,其中尤以心脏毒性应引起重视。

针对其心脏毒性,国内外有很多研究发表^[21-24],但之前的Meta分析纳入文献类型多为回顾性分析,从而导致证据水平不高,且之前的研究鲜有分析不同地域、不同化疗方案发生心脏毒性的亚组分析。相比同类Meta分析,本研究纳入共6篇III期随机对照试验,并详细比较了曲妥珠单抗不同地域的心脏毒性,以获得更加可靠的结论。

由于三级以上不良反应更容易影响患者的抗肿瘤治疗及预后,所以研究者常更倾向于关注这些反应。但是在临床实践中,低级别的不良反应也常对患者的疗效产生很大的影响。Kalsi等^[25]研究显示:在老年肿瘤患者中,低级别的不良反应使得患者不按预期治疗方案进行。所以本研究不仅评价了III级以上心脏毒性,同时评价了对治疗及预后有影响的所有等级心脏不良反应。

本次研究采用Meta分析的方法,检索国外权威数据库,对比使用曲妥珠单抗的患者与对照组患者所发生的心脏毒性。结果表明:与传统治疗相比,使用曲妥珠单抗的治疗方案能增加II, III级以上心脏毒性的发生,但并不至于导致心源性死亡,故总体来说是相对安全的。亚组分析结果显示:从地区方面来说,欧洲II级以上心脏毒性发病率明显高于美国,分析其具体原因,可能与人种、经济

等因素相关,但目前暂未找到相关文献,需要更多高质量的RCTs进行验证;对于III级以上心脏毒性及心源性死亡,两地区间并无明显差异。本次纳入的文献中,含心脏毒性的化疗药包括蒽环类及紫杉醇,亚组分析结果显示:其他具心脏毒性的化疗药组与无明显心脏毒性的化疗药组相比,并未增加患者II, III级以上心脏毒性发生率。该亚组分析中有2篇文献^[13,15]报道了心源性死亡发生的病例,但均来自实验组,若行亚组分析比较,则需要以后纳入更多相关数据加以分析。针对亚组分析中比较对应组间心脏毒性的发生率,获得不同的RR值,而没有进行“头对头比较”,可能会对结果有一定偏差,造成结论过于武断,但本次Meta分析属于二次研究,因原始研究未进行头对头比较,难以寻找其相关数据,故并未对其进行“头对头比较”。

总的来说,应用曲妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌安全性相对较高,所以对于HER2阳性的乳腺癌患者,曲妥珠单抗无疑是一个较好的选择,但II, III级以上心脏毒性的发生却屡见不鲜,故在临床实践中,患者在接受曲妥珠单抗治疗前进行心功能安全筛选,治疗中适时监测心功能很有必要。

本次Meta分析存在一定局限性。首先,虽然本次研究检索了国外权威数据库,但仍有部分数据库未检索,可能存在潜在的发表偏倚,对于其结果,还需要更多大规模、高质量的临床研究来补充和验证。其次,本文收录的文献来自不同国家、不同民族,其人种的差异以及医疗水平的发展差异易导致异质性的出现等。

参考文献

1. Lukong KE. Understanding breast cancer - The long and winding road[J]. BBA Clin, 2017, 7: 64-77.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
3. Milani A, Montemurro F, Gioeni L, et al. Role of trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2010, 2: 93-109.
4. Kataja V, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 4): 10-14.
5. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): CD006242.

6. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3859-3865.
7. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1137-1146.
8. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10): 1034-1042.
9. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011.
10. 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2): 147-148.
GU Hongqiu, WANG Yang, LI Wei. Application of cochrane bias risk assessment tool in meta-analysis of randomized control study[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2014, 29(2): 147-148.
11. Robertson C, Ramsay C, Gurung T, et al. Practicalities of using a modified version of the Cochrane Collaboration risk of bias tool for randomised and non-randomised study designs applied in a health technology assessment setting[J]. *Res Synth Methods*, 2014, 5(3): 200-211.
12. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
13. Advani PP, Ballman KV, Dockett TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 581-587.
14. 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(9897): 1021-1028.
15. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3792-3799.
16. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3): 236-244.
17. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(10): 1060-1096.
18. Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up[J]. *Asco Meeting Abstracts 2007*, 25(18S): 19647.
19. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2585-2592.
20. von Minckwitz G, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40—GeparQuattro)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 81-89.
21. Schneider BP, O'Neill A, Shen F, et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198)[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(12): 1651-1657.
22. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity[J]. *Target Oncol*, 2011, 6(4): 189-195.
23. Bregni G, Galli G, Gevorgyan A, et al. Trastuzumab cardiac toxicity: a problem we put our heart into[J]. *Tumori*, 2016, 102(1): 1-5.
24. 朱方清, 杜凤彩, 陈剑. 曲妥珠单抗在HER2阳性乳腺癌治疗中的心脏毒性及防治[J]. *癌症进展*, 2016, 14(1): 40-42.
ZHU Fangqing, DU Fengcai, CHEN Jian. Cardiotoxicity and prevention of trastuzumab in the treatment of her2 - positive breast cancer[J]. *Oncology Progress*, 2016, 14(1): 40-42.
25. Kalsi T, Babic-Illman G, Fields P, et al. The impact of low-grade toxicity in older people with cancer undergoing chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(12): 2224-2228.

本文引用: 李信娟, 黄浪, 周建国, 申莎莎, 马虎. 曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者心脏毒性的Meta分析[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1678-1685. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.023

Cite this article as: LI Xinjuan, HUANG Lang, ZHOU Jianguo, SHEN Shasha, MA Hu. Cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1678-1685. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.023