

# 拉帕替尼与卡培他滨对 HER-2 阳性乳腺癌患者的疗效与安全性分析

王素娥 董林 胡晓娜

**【摘要】** 目的 探究拉帕替尼与卡培他滨对人类表皮生长因子受体(HER-2)阳性乳腺癌患者的疗效与安全性。方法 选取 42 例 HER-2 阳性乳腺癌患者 随机数字法分为卡培他滨组(21 例)和联合组(21 例) 所有患者均给予卡培他滨片进行治疗 联合组则在此基础上加用甲苯磺酸拉帕替尼片进行治疗。观察并比较两组疗效、中位疾病进展时间(TTP)、无疾病生存时间(PFS)、中枢神经系统(CNS)转移情况、肿瘤标志物水平及不良反应发生情况。结果 联合组总体反应率、临床获益率、未发生 CNS 转移率分别为 71.43%、85.71%、71.43% ,高于卡培他滨组的 38.10%、52.38%、38.10% ( $P < 0.05$ )。联合组中位 TTP、中位 PFS 均高于卡培他滨组( $P < 0.05$ )。联合组 CNS 转移率、总不良反应发生率分别为 19.04%、47.62% ,低于卡培他滨组的 52.38%、80.95% ( $P < 0.05$ )。治疗后 ,两组癌胚抗原(CEA)、卵巢癌相关抗原(CA125)、癌相关糖蛋白抗原(CA15-3)水平均降低 ,且联合组均低于卡培他滨组( $P < 0.05$ )。结论 拉帕替尼与卡培他滨联合使用对 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床疗效较高 ,可显著延长生存时间 ,降低肿瘤标志物水平及 CNS 转移发生的风险 ,安全性高 ,值得推广。

**【关键词】** 拉帕替尼;卡培他滨;人类表皮生长因子受体;乳腺癌;安全性;中枢神经系统转移;肿瘤标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.02.030

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1001-5930(2021)02-0293-04

## Efficacy and Safety of Lapatinib and Capecitabine for Patients with HER-2 Positive Breast Cancer

WANG Sue DONG Lin HU Xiaona. The Third People's Hospital of Luoyang Luoyang 471002

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of lapatinib and capecitabine in the treatment of patients with human epidermal growth factor receptor (HER-2) positive breast cancer. **Methods** 42 patients with HER-2 positive breast cancer were selected and randomly divided into the capecitabine group (21 cases) and the combined group (21 cases). All patients were treated with capecitabine tablets ,while the combined group was additionally treated with lapatinib toluenesulfonic acid tablets. The curative effect ,median disease progression time (TTP) ,disease-free survival time (PFS) ,central nervous system (CNS) metastasis ,levels of tumor markers and adverse reactions were observed and compared between the 2 groups. **Results** The overall response rate ,clinical benefit rate and non-CNS metastasis rate in the combined group were 71.43% ,85.71% and 71.42% ,higher than those in the capecitabine group (38.10% ,52.38% and 38.10% , $P < 0.05$ ). The median TTP and median PFS in the combined group were higher than those in the capecitabine group ( $P < 0.05$ ). The CNS metastasis rate and total incidence of adverse reactions in the combined group was 19.04% ,47.62% ,lower than 52.38% ,80.95% in the capecitabine group. After treatment ,the levels of carcinoembryonic antigen (CEA) ,ovarian cancer-related antigen (CA125) ,cancer-related Glycoprotein antigen (CA15-3) in the 2 groups decreased ,and the combined group were lower than those in the capecitabine group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined use of lapatinib and capecitabine has a high clinical effect on patients with HER-2 positive breast cancer ,which can significantly prolong survival time ,reduce the level of tumor marker and the risk of CNS metastasis. It is worth promoting.

**【Key words】** Lapatinib; Capecitabine; Human epidermal growth factor receptor; Breast cancer; Security; Central nervous system metastasis; Tumor markers

(The Practical Journal of Cancer 2021 ;36:0293 ~ 0296)

乳腺癌位居女性恶性肿瘤发病第一位 ,全球乳腺

癌发病率呈上升趋势 ,且呈现出年轻化趋势<sup>[1-2]</sup>。人类表皮生长因子受体(HER-2)是表皮生长因子受体家族的重要成员 ,与患者不良临床预后密切相关 ,HER-2

作者单位: 471002 河南省洛阳市第三人民医院

阳性乳腺癌患者的治疗多为药物化疗,靶向治疗起着重要的作用,目前乳腺癌相关化疗药物众多,如何选择是提高治疗效果的关键所在<sup>[3]</sup>。卡培他滨是临床常用新型氟尿嘧啶类药物,常用于晚期乳腺、转移性乳腺癌的治疗。拉帕替尼则是第二个被 FDA 批准可作用于 HER2 靶点的药物,夏秀林等<sup>[4]</sup>研究发现其对 HER2 阳性的转移性乳腺癌具有良好的疗效。目前,多为曲妥珠单抗对 HER-2 阳性乳腺癌的疗效研究报道,而鲜见拉帕替尼与卡培他滨联合使用治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者的相关报道<sup>[5]</sup>。为进一步探究拉帕替尼与卡培他滨对 HER-2 阳性乳腺癌患者的疗效与安全性,本研究选取 42 例 HER-2 阳性乳腺癌患者进行对比研究,现将结果整理报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般材料

选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月在我院肿瘤科就诊的 HER-2 阳性乳腺癌患者,共 42 例,均为女性,所有患者及其家属均知情同意,并经医院医学伦理委员会同意。纳入标准:①符合《内科肿瘤学》中乳腺癌的相关诊断标准,并经病理细胞学确诊<sup>[6]</sup>;②荧光原位杂交技术(FISH)基因扩增或免疫组织化学(IHC)3+定义为 HER2 阳性者<sup>[7]</sup>;③年龄 30~70 岁,无心理疾病、精神障碍性疾病或上下肢神经损伤等,具有独立活动的的能力;④国际抗癌联盟 TNM 临床分期为 II~IV 期的患者<sup>[8]</sup>;⑤生存期≥12 个月;⑥无细胞毒性或生物制剂治疗导致的复发性或进行性疾病。排除标准:①乳腺癌晚期患者排除;②近 3 个月内患者接受其他治疗或参与研究者排除;③临床资料不完整,病史及过敏史不清,对拉帕替尼、卡培他滨具有禁忌症者排除;④伴有严重传染性疾病、凝血功能障碍、器质性疾病或器官病变者排除;⑤伴有其他恶性肿瘤者排除;⑥出现病情恶化需调整治疗方案者排除;⑦吞咽口服化疗药物严重障碍以及消化系统功能障碍者排除。随机数字法分为卡培他滨组(21 例)和联合组(21 例)。卡培他滨组:年龄 31~65 岁,平均年龄(48.13±13.24)岁;已婚患者 16 例,未婚患者 5 例;单侧乳腺癌患者 18 例,双侧乳腺癌患者 3 例;TNM 临床分期:II 期 3 例,III 期 8 例,IV 期 10 例。联合组:年龄 32~69 岁,平均年龄(48.91±13.45)岁;已婚患者 18 例,未婚患者 3 例;单侧乳腺癌患者 19 例,双侧乳腺癌患者 2 例;TNM 临床分期:II 期 4 例,III 期 8 例,IV 期 9 例。卡培他滨组和联合组 HER-2 阳性乳腺癌患者的年龄、病理类型、临

床分期等一般材料对比具有可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

所有患者入组后均完善各项检查,然后给予卡培他滨片(希罗达,生产厂家:上海罗氏制药有限公司,国药准字:H20073024,规格:0.5 g×12 s)进行治疗,口服给药,饭后服用,1 次 2500 mg/m<sup>2</sup>,2 次/d,21d 为 1 个周期;联合组则在此基础上加用甲苯磺酸拉帕替尼片(泰立沙,生产厂家:葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字:J20130073,规格:250 mg×70 s),口服给药,饭前 1 h 或饭后 2 h 后服用,1 次 1250 mg,2 次/d,21 d 为 1 个周期。两组患者均连续治疗 2 个周期,然后给予患者漱口水等口腔护理。

### 1.3 疗效判断标准

化疗期间每周由固定人员根据 WHO 相关实体瘤疗效标准对患者进行临床检查及评价,可分为完全缓解(CR,病灶消失并持续 4 周以上),部分缓解(PR,病灶面积减小≥50%,并持续 4 周以上),病灶稳定(SD,病灶面积减小 25~50%,并持续 4 周以上),病灶进展(PD,病灶面积增大>25%,或出现新病灶)4 个方面。总体反应=(CR+PR)例数;临床获益=(CR+PR+持续超过 6 个月的疾病稳定)例数。

### 1.4 观察指标

中位疾病进展时间(TTP)、中位无疾病生存时间(PFS):根据 RECIST1.0 版进行分析,准确记录两组患者治疗后的 TTP(从治疗开始到 50% 患者肿瘤无法控制,开始进展的时间)以及中位 PFS(从随机化到患者出现肿瘤进展或死亡的时间)。

两组中枢神经系统(CNS)转移情况:采用核磁共振或电脑断层扫描评估 CNS 转移情况。

两组患者肿瘤标志物水平:分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血 5 mL,常规离心处理,取血清;采用 iChem-540 全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技股份有限公司),以电化学发光法检测其及癌胚抗原(CEA)、卵巢癌相关抗原(CA125)、癌相关糖蛋白抗原(CA15-3)水平,试剂盒由厦门市波生生物技术有限公司提供。

两组不良反应:由责任护士准确记录并观察两组患者的不良反应发生情况,包括心脏不良反应、皮肤不良反应、肝胆/胰腺不良反应、感染、淋巴不良反应、神经不良反应、疼痛、呼吸道不良反应等。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。其中,计数资料使用频数表示,卡方检验进行比较;计量资料中

TTP、PFS 使用中位数表示,非参数检验进行比较;肿瘤标志物水平使用均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,独立样本  $t$  检验进行组间比较,配对样本  $t$  检验进行治疗前后比较。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

表 1 两组患者临床疗效比较/例

组别	CR	PR	SD	PD	总体反应(例,%)	临床获益(例,%)
联合组	5	10	3	3	15(71.43)	18(85.71)
卡培他滨组	2	6	2	11	8(38.10)	11(52.38)
$\chi^2$					4.709	5.459
$P$					0.030	0.019

### 2.2 中位 TTP、中位 PFS 比较

经非参数检验,联合组中位 TTP、中位 PFS 均高于卡培他滨组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者中位 TTP、中位 PFS 比较/月

组别	中位 TTP	中位 PFS
联合组	8.32	8.32
卡培他滨组	4.57	4.04
$Z$	5.180	6.055
$P$	<0.001	<0.001

### 2.3 CNS 转移情况

经卡方检验,联合组 CNS 转移率为 19.05%,低于卡培他滨组的 52.38%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合组未发生 CNS 转移率为 71.43%,高于卡培他滨组的 38.10%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。但两组间的未知率无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组 CNS 转移情况比较(例,%)

组别	是	否	未知
联合组	4(19.05)	15(71.43)	2(9.52)
卡培他滨组	11(52.38)	8(38.10)	2(9.52)
$\chi^2$	5.081	4.709	0.000
$P$	0.024	0.030	1.000

表 5 两组不良反应比较/例

组别	皮肤	肝胆/胰腺	感染	淋巴	神经	疼痛	呼吸道	合计(例,%)
联合组	3	0	0	3	1	2	1	10(47.62)
卡培他滨组	4	1	1	3	2	3	2	17(80.95)
$\chi^2$	0.171	1.024	1.024	0.000	0.359	0.227	0.359	5.081
$P$	0.679	0.311	0.311	1.000	0.549	0.634	0.549	0.024

## 3 讨论

### 2.1 临床疗效

经卡方检验,联合组总体反应率为 71.43%,高于卡培他滨组 38.10%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合组临床获益率为 85.71%,高于卡培他滨组 52.38%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.4 肿瘤标志物

经独立样本  $t$  检验,治疗前两组 CEA、CA125、CA15-3 水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,联合组 CEA、CA125、CA15-3 水平均低于卡培他滨组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后较治疗前比较,两组 CEA、CA125、CA15-3 水平均降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	CEA/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	CA125/ ( $\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	CA15-3/ ( $\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ )
治疗前			
联合组	17.59 $\pm$ 3.18	91.69 $\pm$ 10.55	72.85 $\pm$ 7.38
卡培他滨组	17.48 $\pm$ 3.22	92.04 $\pm$ 11.04	71.96 $\pm$ 7.41
$t$	0.111	0.105	0.390
$P$	0.912	0.917	0.699
治疗后			
联合组	6.51 $\pm$ 1.05	37.64 $\pm$ 3.52	31.38 $\pm$ 3.76
卡培他滨组	10.24 $\pm$ 3.13	51.63 $\pm$ 5.18	40.57 $\pm$ 4.59
$t$	5.177	10.237	7.098
$P$	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.5 不良反应

联合组总不良反应发生率为 47.62%,低于卡培他滨组的 80.95%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

乳腺癌的主要病理机制为乳腺上皮细胞发生癌变并无限增殖所产生的 1 种异质性肿瘤,由于乳房结构

被破坏,可产生乳腺肿块、乳头溢乳、疼痛等症状,死亡率仅次于肺癌,每年新发病例超过 100 万,而死亡病例约 50 万,已成为 1 个全球性公共卫生问题<sup>[9]</sup>。目前,乳腺癌的诊疗水平取得了一定的进步,手术、药物治疗、内分泌治疗及靶向治疗均为常见治疗手段,其中,药物治疗主要是针对术后存在高危因素、中晚期乳腺癌、转移性乳腺癌以及不能耐受手术的患者。约有 10% 的患者首诊即为转移性乳或晚期腺癌,且部分患者在接受早期标准治疗后也存在复发转移的可能。HER-2 阳性乳腺癌患者的主要特点为恶性程度高、病情进展快、生存率低、易对细胞毒药物产生耐药、化疗缓解期短等。临床上治疗中晚期乳腺癌的主要目标是通过化疗来延缓病情、延长生存期,提高患者生活质量。靶向药物治疗在 HER-2 阳性乳腺癌的治疗中具有不可替代的作用<sup>[10-11]</sup>。本研究采用拉帕替尼与卡培他滨对 HER-2 阳性乳腺癌患者进行治疗取得了较好的结果。

本研究结果显示,联合组的总体反应率、临床获益率、中位 TTP、中位 PFS 均高于卡培他滨组,说明拉帕替尼与卡培他滨联合使用对 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床疗效更佳,有助于延长生存期,提高 TTP 和 PFS。杨君等<sup>[12]</sup>研究亦指出,两者联合较单药卡培他滨治疗可显著延长了 HER-2 晚期乳腺癌患者的 TTP,降低局部复发风险,延长总生存周期。卡培他滨口服后经肝脏、嘧啶核苷酸脱氢酶转化成 5-脱氧-5 氟胞嘧啶以及 5-脱氧-5 氟尿嘧啶,最后经胸嘧啶磷酸化酶作用下水解为 5-氟尿嘧啶而发挥抗肿瘤作用,现有临床研究将其应用于结直肠癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗,且疗效显著<sup>[13-44]</sup>。乳腺癌细胞中胸嘧啶磷酸化酶含量较高,可促进卡培他滨的转化而完成药理作用,达到特异性杀伤肿瘤的目的。拉帕替尼是 1 种 HER-2 和表皮生长因子受体(EGFR)的双靶点新型小分子酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 HER-2、EGFR、配体依赖性和非依赖性信号传导,有效地克服 EGFR 上调的补偿机制<sup>[15]</sup>。相关研究<sup>[16]</sup>发现其可对曲妥单抗耐药的乳腺癌有较好的治疗效果。张洁琼等<sup>[17]</sup>通过动物实验发现其可通过影响癌变原发部位微环境中肿瘤相关巨噬细胞的极化,抑制乳腺癌的转移。本研究进一步证实拉帕替尼对 HER-2 阳性乳腺癌患者疗效显著,与卡培他滨联用可有效延长患者生存周期。

CEA、CA125、CA15-3 是乳腺癌患者重要的血清肿瘤标志物,黄薇等<sup>[18]</sup>研究指出,乳腺癌患者 CEA、CA125、CA15-3 水平与化疗疗效有显著相关性。本研

究结果显示,联合组 CEA、CA125、CA15-3 水平均低于卡培他滨组,提示 HER-2 阳性乳腺癌患者的肿瘤病灶体积变小,患者的病情得到有效缓解。何华钰等<sup>[19]</sup>研究指出,HER-2 阳性乳腺癌患者脑转移发生率高达 25%~50%,且乳腺癌脑转移较肺、肝、骨转移晚,大大提高了临床治疗难度,一般预后较差。本研究结果显示,联合组 CNS 转移率为 19.04%,低于对照的 52.38%,联合组未发生 CNS 转移率为 71.42%,高于卡培他滨组的 38.10%,考虑原因与拉帕替尼能透过血脑屏障有关,可有效预防和治疗乳腺癌的脑转移。马莉等<sup>[20]</sup>研究亦指出,拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者的中枢神经系统有效率达到 66%,可显著降低脑转移发生的风险。本研究还发现,联合组总不良反应发生率为 47.62%,低于卡培他滨组的 80.95%,进一步说明拉帕替尼与卡培他滨联合使用安全性较高,具有较好临床推广价值。

综上,拉帕替尼与卡培他滨联合使用对 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床疗效较高,可显著延长生存期,降低肿瘤标志物水平以及 CNS 转移发生的风险,安全性高,值得临床进一步研究与推广使用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Kostev K ,Jacob L ,Kalder M. Risk of depression ,anxiety , and adjustment disorders in women with a suspected but unconfirmed diagnosis of breast or genital organ cancer in germany (J). *Cancer Causes Control* 2017 ,28( 10) :1021-1026.
- [3] 吴晓霞 ,李振军. 不同新辅助化疗方案对乳腺癌患者雌激素受体( ER) 、Her-2 表达及生活质量的影响 (J). *实用癌症杂志* 2018 ,33( 2) :201-203.
- [4] 夏秀林 ,候林都 ,闫有礼. 拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效观察 (J). *现代药物与临床* ,2016 ,31( 12) :1988-1993.
- [5] 周国江 ,杨 勇 ,赵子龙 ,等. 乳腺癌 HER-2 基因扩增与 HER-2neu 蛋白表达的一致性及其与临床病理特征的关系 (J). *实用癌症杂志* 2018 ,33( 5) :728-731.
- [6] 李学刚. 乳腺癌患者新辅助化疗前后肿瘤组织 ER、PR、Her-2 的表达变化研究 (J). *实用癌症杂志* ,2018 ,33( 10) :1711-1713.
- [7] 谭 明 ,向东华. 曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床疗效以及疾病预后分析 (J). *实用癌症杂志* 2018 ,33( 10) :1714-1716. (下转第 300 页)

- False-Positive Results? (J). *J Ultrasound Med*, 2018, 37(6): 1357-1365.
- [12] Kim HJ, Kim SY, Huh S. Multimodality Imaging Findings of Metaplastic Breast Carcinomas: A Report of Five Cases (J). *Ultrasound Quart*, 2018, 34(2): 1-2.
- [13] Park AY, Seo BK. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound (J). *Ultrasonography*, 2018, 37(2): 98-106.
- [14] Xiang H, Tang GX, Li Y, et al. Value of Hand-held Ultrasound in the Differential Diagnosis and Accurate Breast Imaging Reporting and Data System Subclassification of Complex Cystic and Solid Breast Lesions. (J). *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(5): 1111-1118.
- [15] Sarca, Kahraman AN, ztirk E, Teke M. Efficiency of Imaging Modalities in Male Breast Disease: Can Ultrasound Give Additional Information for Assessment of Gynecomastia Evolution? (J). *Eur J Breast Health*, 2018, 14(1): 29-30.
- [16] Li XX, Li B, Tian L, et al. Automatic benign and malignant classification of pulmonary nodules in thoracic Computed Tomography based on random forests algorithm (J). *Iet Image Processing*, 2018, 12(7): 1253-1264.
- [17] Cheng R, Li J, Ji L, et al. Comparison of the diagnostic efficacy between ultrasound elastography and magnetic resonance imaging for breast masses (J). *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2519-20.
- [18] Park VY, Kim EK, Moon HJ, et al. Evaluating imaging-pathology concordance and discordance after ultrasound-guided breast biopsy (J). *Ultrasonography*, 2018, 37(2): 107-120.
- [19] Rajbongshi N, Bora K, Nath DC, et al. Analysis of Morphological Features of Benign and Malignant Breast Cell Extracted From FNAC Microscopic Image Using the Pearsonian System of Curves (J). *J Cytol*, 2018, 35(2): 99-104.
- [20] Shergill R, Osman H, Al-Douri F, et al. The Utility of Short-Interval Follow-Up for Baseline High-Risk Screening Breast MRI (J). *Can Assoc Radiol J*, 2020, 71(2): 226-230.
- (收稿日期 2020-05-10 修回日期 2020-12-28)  
(编辑: 甘 艳)

(上接第 296 页)

- [8] 李德辉, 范焕芳, 孙春霞. 乳腺癌中医证型与 TNM 分期相关性的 Meta 分析 (J). *中国老年学杂志*, 2017, 37(15): 3769-3771.
- [9] 李会江, 周新颖, 王会生. 卡培他滨单药或联合方案治疗晚期乳腺癌的临床分析 (J). *中国处方药*, 2018, 16(3): 40-41.
- [10] 孙 愚, 李 帅, 罗 婷, 等. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗对 HER-2 阳性乳腺癌患者近远期疗效的影响 (J). *实用癌症杂志*, 2016, 31(8): 1355-1356.
- [11] 何 敏, 邓丽聪. 赫赛汀联合紫杉醇新辅助化疗对 HER-2 阳性乳腺癌细胞增殖活力的影响 (J). *海南医学院学报*, 2018, 24(17): 1603-1606.
- [12] 杨 君, 田富国. 拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌疗效观察 (J). *中国药物与临床*, 2017, 17(8): 1184-1186.
- [13] 陈君茹, 吴 迅, 李光明, 等. 替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效与安全性的 Meta 分析 (J). *西部医学*, 2019, 31(3): 396-402.
- [14] 程国良, 刘新灵, 王 维, 等. 替吉奥与卡培他滨对比治疗进展期胃癌的临床应用 Meta 分析 (J). *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(11): 974-982.
- [15] 王 婷, 陈 鹏, 徐 婷, 等. 乳腺癌拉帕替尼耐药模型建立及二甲双胍逆转其耐药性的初步探讨 (J). *重庆医科大学学报*, 2018, 43(8): 1097-1101.
- [16] Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pre-treated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial (J). *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 689-699.
- [17] 张洁琼, 姚张婷, 梁桂开, 等. 拉帕替尼与绿原酸联合应用抑制巨噬细胞 M2 型极化及抗乳腺癌转移的作用研究 (J). *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 44(5): 493-499.
- [18] 黄 薇, 胡 蓉, 凡利敏, 等. 外周血 VEGF、CEA、CA125、TPS 与乳腺癌患者化疗疗效的相关性研究 (J). *国际检验医学杂志*, 2019, 40(8): 984-990.
- [19] 何华钰, 颜成睿, 刘 帅, 等. 乳腺癌脑转移的研究进展 (J). *中国微侵袭神经外科杂志*, 2016, 21(8): 374-376.
- [20] 马 莉, 王 慧, 余春华, 等. 乳腺癌脑转移研究进展 (J). *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2015, 9(3): 192-197.
- (收稿日期 2020-05-21 修回日期 2020-12-28)  
(编辑: 吴小红)