

拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效观察

夏秀林, 侯林都, 闫有礼

宝鸡市妇幼保健院 乳腺科, 陕西 宝鸡 721000

摘要: **目的** 探讨拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的临床效果。**方法** 选取 2011 年 1 月—2014 年 3 月在宝鸡市妇幼保健院接受治疗的 261 例乳腺癌患者, 随机分为拉帕替尼组 (82 例)、曲妥珠单抗组 (84 例) 和联合组 (95 例), 3 组患者中途各有 3、2 和 1 例停止治疗。拉帕替尼组口服拉帕替尼片, 6 片/次, 1 次/d; 曲妥珠单抗组静脉注射注射用曲妥珠单抗, 1 次/周, 前 9 周 4 mg/kg, 后 9 周 2 mg/kg 维持; 联合组治疗方法是上述两组治疗方法的联用, 3 组均连续治疗 18 周。治疗后, 观察 3 组患者临床疗效, 同时比较 3 组治疗前后无进展生存率 (PFS)、总生存期 (OS)、中枢神经系统 (CNS) 转移情况、总反应率 (ORR)、临床受益反应 (CBR) 以及不良反应变化情况。**结果** 治疗后, 拉帕替尼组治愈率为 21.52%, 控制率为 51.90%; 曲妥珠单抗组治愈率为 24.39%, 控制率为 57.32%; 联合组治愈率为 45.74%, 控制率为 76.60%, 3 组治愈率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 PFS 分别为 41、43、55 个月, 联合组 PFS 比拉帕替尼组和曲妥珠单抗组均显著延长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后随访期间拉帕替尼组 (72 例)、曲妥珠单抗组 (76 例) 和联合组 (83 例) 的 PFS 分别为 24、26、36 个月, 联合组的 PFS 比拉帕替尼组、曲妥珠单抗组的均显著延长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 CNS 转移率分别为 32.91%、29.27%、19.15%, 联合组的 CNS 转移率明显低于拉帕替尼组和曲妥珠单抗组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 ORR 分别为 56.96%、59.76%、76.60%, 联合组 ORR 均高于拉帕替尼组、曲妥珠单抗组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 CBR 分别为 43.04%、47.56%、69.15%, 联合组的均高于拉帕替尼组、曲妥珠单抗组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组的不良反应发生率显著低于拉帕替尼组和曲妥珠单抗组, 差异比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 拉帕替尼联合曲妥珠单抗对 HER2 阳性乳腺癌患者具有较好的临床治疗效果, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 拉帕替尼片; 注射用曲妥珠单抗; HER2 阳性乳腺癌; 总生存期; 无进展生存率; 中枢神经系统转移; 临床受益反应
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-1988-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.028

Clinical observation of lapatinib combined with trastuzumab in treatment of HER2 positive breast cancer

XIA Xiu-lin, HOU Lin-du, YAN You-li

Department of Galactophore, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji 721000, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of lapatinib combined with trastuzumab in treatment of HER2 positive breast cancer. **Methods** Patients (261 cases) with breast cancer in Baoji Maternal and Child Health Hospital from January 2011 to March 2014 were randomly divided into lapatinib group (82 cases), trastuzumab group (84 cases), and combination group (95 cases), and there were respectively 3, 2 and, 1 patients discontinuing treatment. Patients in the lapatinib group were *po* administered with Lapatinib Tablets, 6 tablets/time, once daily. Patients in the trastuzumab group were *iv* administered with Trastuzumab for injection, once a week, the dosage in the first 9 weeks was 4 mg/kg, and 2 mg/kg for the last 9 weeks. The treatment method in the combination group was the combination of the lapatinib and trastuzumab groups. Patients in three groups were treated for 18 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and PFS, OS, the transfer situation of CNS, ORR, CBR and adverse reactions in three groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the cure and control rate in the lapatinib group respectively were 21.52% and 51.90%, which in the trastuzumab group were 24.39% and 57.32%, and were 45.74% and 76.60% in the combination group, the difference of cure rate among three groups was statistically significant ($P < 0.05$), and the difference of control rate among three groups was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, PFS in the lapatinib, trastuzumab, and combination groups respectively were 41, 43, and 55 months, PFS in the combination group was significantly

收稿日期: 2016-04-08

作者简介: 夏秀林 (1971—), 男, 副主任医师, 研究方向为乳腺癌治疗诊断。Tel: 18991738060 E-mail: xiaxiuling19715@126.com

longer than that in the other groups with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, CNS transfer rate in the lapatinib, trastuzumab, and combination group respectively were 32.91%, 29.27%, and 19.15%, and CNS transfer rate in the combination group was significantly lower than that in the other groups with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, ORR in the lapatinib, trastuzumab, and combination group respectively were 56.96%, 59.76%, and 76.60%, and ORR in the combination group was significantly higher than that in the other groups with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, CBR in the lapatinib, trastuzumab, and combination group respectively were 43.04%, 47.56%, and 69.15%, and CBR in the combination group was significantly higher than that in the other groups with significant difference ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combination group was significantly lower than the other groups with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Lapatinib combined with trastuzumab has a significant clinical therapeutic effect in treatment of HER2 positive breast cancer, which has a certain clinical application value.

Key words: Lapatinib Tablets; Trastuzumab for injection; HER2 positive breast cancer; OS; PFS; CNS metastases; CBR

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,据资料统计,发病率占全身各种恶性肿瘤的7%~10%,在妇科仅次于子宫癌,通常发生在乳房腺上皮组织的恶性肿瘤,是一种严重影响妇女身心健康甚至危及生命的最常见的恶性肿瘤之一^[1-2]。HER2是重要的乳腺癌预后判断因子,大约15%的乳腺癌患者会发生HER2过表达或扩增^[3]。抗HER2药物如单克隆抗体曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼已广泛应用于HER2阳性乳腺癌的临床治疗^[4]。曲妥珠单抗可用于转移性乳腺癌及其辅助治疗药物,拉帕替尼主要用于治疗转移性乳腺癌^[5-7]。本研究采用拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌,取得了良好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年1月—2014年3月在宝鸡市妇幼保健院接受治疗的261例乳腺癌患者,年龄27~84岁,平均年龄55.5岁;病程4个月~3.6年。

纳入标准:(1)病理组织学检测诊断为HER2阳性乳腺癌的患者;(2)肿瘤体积 ≥ 2 cm,心、肝、肾、骨髓等其他脏器功能正常;(3)左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$;(4)美国东部肿瘤协作组的体能状态0~2级患者;(5)患者同意并接受拉帕替尼或曲妥珠单抗治疗,签订知情同意书;(6)治疗前没有细胞毒性或生物制剂治疗复发性或进行性的疾病;(7)生存期 ≥ 12 个月;(8)可测量的或不可测疾病由实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.0版定义。

排除标准:(1)治疗期间接受其他抗肿瘤药物治疗的患者;(2)治疗期间出现严重不良反应的患者;(3)同时患有其他重大疾病的患者;(4)生存期 < 12 个月。

1.2 药物

拉帕替尼片由葛兰素史克(天津)有限公司生

产,规格0.25 g/片,产品批号98100712、98110813和98140123;注射用曲妥珠单抗由Genentech Inc.生产,规格20 mL:0.44 g,产品批号75100221、75131207和75140103。

1.3 分组和治疗方法

261例乳腺癌患者随机分为拉帕替尼组(82例)、曲妥珠单抗组(84例)和联合组(95例)。拉帕替尼组有2例患者血红蛋白水平显著下降,发生较严重贫血,中途停止治疗,1例患者发生肿瘤转移;曲妥珠单抗组1例患者发生肿瘤转移,1例患者血压升高,中途停止治疗;联合组1例患者发生肿瘤转移。统计病例数为255例。

拉帕替尼组口服拉帕替尼片,6片/次,1次/d;曲妥珠单抗组静脉注射注射用曲妥珠单抗,每周1次,前9周4 mg/kg,后9周2 mg/kg维持;联合组口服拉帕替尼片6片/次,1次/d,静脉注射注射用曲妥珠单抗,每周1次,前9周4 mg/kg,后9周2 mg/kg维持,3组均连续治疗18周。

1.4 疗效评价标准^[8]

完全有效(CR):肿瘤双径之和减少 $> 50\%$ 并维持4周;部分缓解(PR):肿瘤双径之和减少 $> 30\%$ 并维持4周;疾病进展(PD):肿瘤最大直径之和增加 $> 25\%$ 或出现新病灶;病情稳定(SD):肿瘤最大直径之和增加 $> 20\%$ 或出现新病灶,且二者均把病灶增加未及PD,减少未及PR并维持4周;其他:肿瘤转移、耐药反应等。

治愈率 = (CR + PR + PD) / 总例数

控制率 = (CR + PR + PD + SD) / 总例数

1.5 观察指标

根据RECIST 1.0版分析无进展生存期(PFS,从随机化到患者出现肿瘤进展或死亡的时间)、总生存期(OS,从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间);核磁共振或电脑断层扫描评估中枢神经系统

(CNS)转移情况;评价分析患者的总反应率(ORR)和临床受益反应率(CBR)。

$$\text{CNS 转移率} = \text{CNS 转移数} / \text{总例数}$$

1.6 不良反应

对治疗期间的不良反应根据国际癌症组织通用毒副反应标准 3.0 版进行评价。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 19.0 对所得数据进行统计分析,单一加权法分析临床疗效, Kaplan-Meier 法评价 PFS、OS 等情况。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

治疗后,拉帕替尼组 CR 2 例, PR 15 例, PD 26 例, SD 24 例,治愈率为 21.52%,控制率为 51.90%;曲妥珠单抗组 CR 4 例, PR 16 例, PD 25 例, SD 27 例,治愈率为 24.39%,控制率为 57.32%;联合组 CR 5 例, PR 38 例, PD 11 例, SD 29 例,治愈率为 45.74%,控制率为 76.60%,3 组治愈率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy among three groups

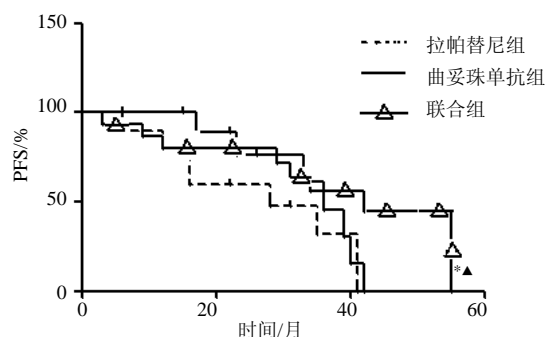
组别	n/例	CR/例	PR/例	PD/例	SD/例	其他/例	治愈率/%	控制率/%
拉帕替尼	79	2	15	26	24	12	21.52	51.90
曲妥珠单抗	82	4	16	25	27	10	24.39	57.32
联合	94	5	38	11	29	11	45.74 ^{*▲}	76.60 ^{**▲▲}

与拉帕替尼组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与曲妥珠单抗组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs lapatinib group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs trastuzumab group

2.2 3 组 PFS 比较

治疗后,拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 PFS 分别为 41、43、55 个月,拉帕替尼组和曲妥珠单抗组比较差异无统计学意义;联合组比拉帕替尼组、曲妥珠单抗组均显著延长,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1。



与拉帕替尼组比较: * $P < 0.05$; 与曲妥珠单抗组比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs lapatinib group; ▲ $P < 0.05$ vs trastuzumab group

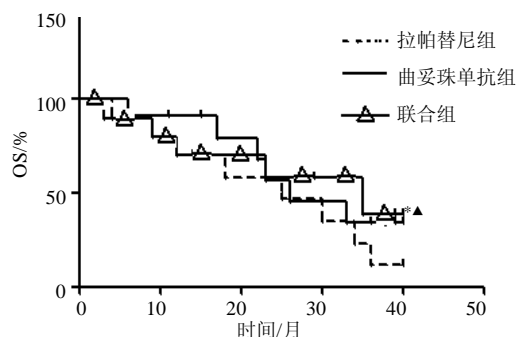
图 1 3 组 PFS 比较

Fig. 1 Comparison on PFS among three groups

2.3 3 组 OS 比较

治疗后随访期间跟踪了 198 例患者,其中拉帕替尼组 72 例,曲妥珠单抗组 76 例,联合组 83 例。拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 OS 分别为 24、26、36 个月,拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的

OS 比较差异无统计学意义;联合组的 OS 比拉帕替尼组、曲妥珠单抗组的均显著延长,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。



与拉帕替尼组比较: * $P < 0.05$; 与曲妥珠单抗组比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs lapatinib group; ▲ $P < 0.05$ vs trastuzumab group

图 2 3 组 OS 比较

Fig. 2 Comparison on OS among three groups

2.4 3 组 CNS 转移情况比较

治疗后,拉帕替尼组 CNS 转移 26 例,CNS 转移率为 32.91%;曲妥珠单抗组 CNS 转移 24 例,CNS 转移率为 29.27%;联合组 CNS 转移 18 例,CNS 转移率为 19.15%,拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的 CNS 转移率比较差异无统计学意义;联合组的 CNS 转移率比拉帕替尼组、曲妥珠单抗组的均显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表2 3组 CNS 转移情况比较
Table 2 Comparison on CNS transfer among three groups

组别	n/例	CNS 转移情况/例			CNS 转移率/%
		是	否	未知	
拉帕替尼	79	26	37	5	32.91
曲妥珠单抗	82	24	47	11	29.27
联合	94	18	68	8	19.15* [▲]

与拉帕替尼组比较: * $P < 0.05$; 与曲妥珠单抗组比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs lapatinib group; [▲] $P < 0.05$ vs trastuzumab group

2.5 3组 ORR 和 CBR 比较

拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 ORR 分别为 56.96%、59.76%、76.60%，拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的 ORR 比较差异无统计学意义；联合组的均高于拉帕替尼组、曲妥珠单抗组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；拉帕替尼组、曲妥珠单抗组和联合组的 CBR 分别为 43.04%、47.56%、69.15%，拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的 CBR 比较差异无统计学意义；联合组的均高于拉帕替尼组、曲妥珠单抗组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.6 3组不良反应比较

联合组对心脏、肝胆/胰腺的不良反应发生率分别为 0.00% 和 1.06%，显著低于拉帕替尼组 (6.33%、

6.10%)、曲妥珠单抗组 (5.06%、6.10%)，差异比较具有统计学意义 ($P < 0.01$)。联合组对神经、肺/上呼吸道的不良反应发生率分别为 4.25% 和 3.19%，显著低于拉帕替尼组 (10.13%、10.97%)、曲妥珠单抗组 (7.59%、7.32%)，差异比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表3 3组 ORR 和 CBR 比较

Table 3 Comparison on ORR and CBR among three groups

组别	n/例	ORR/%	CBR/%
拉帕替尼	79	56.96	43.04
曲妥珠单抗	82	59.76	47.56
联合	94	76.60* [▲]	69.15* [▲]

与拉帕替尼组比较: * $P < 0.05$; 与曲妥珠单抗组比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs lapatinib group; [▲] $P < 0.05$ vs trastuzumab group

表4 3组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction among three groups

组别	n/例	不良反应发生率/%								
		心脏	皮肤	肝胆/胰腺	感染	淋巴	神经	疼痛	肺/上呼吸道	其他
拉帕替尼	79	6.33	18.99	5.06	5.06	16.46	10.13	12.66	7.59	60.76
曲妥珠单抗	82	6.10	18.29	6.10	3.66	18.29	10.97	13.41	7.32	60.98
联合	94	0.00** ^{▲▲}	14.89	1.06** ^{▲▲}	2.13*	13.83	4.25* [▲]	10.64	3.19* [▲]	54.25

与拉帕替尼组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与曲妥珠单抗组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs lapatinib group; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs trastuzumab group

3 讨论

乳腺癌的病因尚未完全清楚，研究发现，乳腺癌的发病存在一定的规律性，具有乳腺癌高危因素的女性容易患乳腺癌^[9]。所谓高危因素是指与乳腺癌发病有关的各种危险因素，而大多数乳腺癌患者都具有的危险因素就称为乳腺癌的高危因素^[10]。因此，早期发现、早期诊断是提高乳腺癌治疗疗效的关键。原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 基因，即 c-erbB-2 基因，定位于染色体 17q12-21.32 上，编码相对分子质量为 185 kD 的跨膜受体样蛋

白，具有酪氨酸激酶活性，其结构上与表皮生长因子受体相关^[11]。在原发性乳腺癌患者中观察到有 25%~30% 患者 HER2 过度表达^[12]。HER2 基因扩增的结果是这些肿瘤细胞表面 HER2 蛋白表达增加，导致 HER2 受体活化，是重要的乳腺癌预后判断因子，HER2 阳性 (过表达或扩增) 的乳腺癌，其临床特点和生物学行为有特殊表现，治疗模式也与其他类型的乳腺癌有很大的区别^[13]。目前已有针对该基因过度表达的药物曲妥珠单抗，适用于治疗 HER2 过度表达的转移性乳腺癌，作为单一药物治

疗已接受 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉类药物合用可治疗未接受过化疗的转移性乳腺癌^[14]。曲妥珠单抗是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体，选择性地作用于 HER2 的细胞外部位，是抗 HER2 的单克隆抗体，它通过附着在 HER2 上来阻止人体表皮生长因子在 HER2 上的附着，从而阻断癌细胞的生长，还可以刺激身体自身的免疫细胞去摧毁癌细胞^[15-16]。拉帕替尼是小分子 4-苯胺基喹唑啉类受体酪氨酸激酶抑制剂，主要抑制表皮生长因子受体 (ErbB1) 和人表皮因子受体 2 (ErbB2)，是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂，可抑制 HER2 活性与肿瘤相关受体 HER1 活性，主要用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌，且对曲妥单抗耐药的乳腺癌有较好的治疗效果^[17-19]。

本研究结果显示，联合组治愈率为 45.74%，显著高于拉帕替尼(21.52%)、曲妥珠单抗组(24.39%)，3 组治愈率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，联合组控制率为 76.60%，显著高于拉帕替尼(51.90%)、曲妥珠单抗组(57.32%)，3 组控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的 PFS 与 OS 比较差异无统计学意义；联合组比拉帕替尼组、曲妥珠单抗组均显著延长，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；联合组的 CNS 转移率比拉帕替尼组、曲妥珠单抗组的均显著降低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的 CBR 比较差异无统计学意义；联合组的均高于拉帕替尼组、曲妥珠单抗组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且联合组的不良反应发生率显著低于拉帕替尼组、曲妥珠单抗组。

综上所述，拉帕替尼联合曲妥珠单抗对 HER2 阳性乳腺癌患者具有较好的耐受性和安全性，在延缓肿瘤进展和延长患者生存期等方面具有良好的临床效果。

参考文献

- [1] 莫 淼, 柳光宇, 吕力琅, 等. 乳腺癌筛查研究进展 [J]. 肿瘤, 2012, 32(9): 748-754.
- [2] 牟 鹏, 厉红元. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(9): 1011-1016.
- [3] Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(2): 101-116.
- [4] Piwko C, Prady C, Yungler S, et al. Safety profile and costs of related adverse events of trastuzumab emtansine for the treatment of HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer compared to capecitabine plus lapatinib from the perspective of the canadian health-care system [J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(8): 487-493.
- [5] 余宗艳, 齐宇红, 梁 军. 拉帕替尼治疗晚期转移性乳腺癌的国内外研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 697-701.
- [6] 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的应用研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1065-1068.
- [7] 周永安, 刘训碧. 曲妥珠单抗联合多西紫杉醇治疗 Her-2 阳性乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 863-867.
- [8] 冷 玲, 佟仲生. WHO 标准和 RECIST 标准对晚期乳腺癌疗效评价的比较 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(22): 1746-1748.
- [9] Criscitiello C, Azim H A Jr, Agbor-tarh D, et al. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2- positive breast cancer: results from the NeoALTT0 phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 1980-1985.
- [10] Duchnowska R, Jassem J, Goswami C P, et al. Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients [J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(1): 205-216.
- [11] Earl H M, Vallier A L, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 201-212.
- [12] Kwon M J, Shin H S, Nam E S, et al. Comparison of HER2 gene amplification and KRAS alteration in eyelid sebaceous carcinomas with that in other eyelid tumors [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(5): 349-355.
- [13] Iwata H, Fujii H, Masuda N, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and biomarker findings in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer treated with lapatinib in combination with capecitabine: results from 51 Japanese patients treated in a clinical study [J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(2): 192-200.
- [14] Hacioglu B, Akin S, Sever A R, et al. Clinical implications of intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in locally advanced HER2-positive breast cancer patients [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(18): 2495-2497.
- [15] André F, Oregan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for

- women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 580-591.
- [16] Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, *et al.* Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2014, 14(6): 405-412.
- [17] Krop I E, Kim S B, González-Martín A, *et al.* Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 689-99.
- [18] Zekri J, Mokhtar M, Karim S M, *et al.* Lapatinib-based therapy for women with advanced/metastatic HER2 positive breast cancer [J]. *Exp Oncol*. 2015, 37(2):146-150.
- [19] D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, *et al.* Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 877-883.
- [20] Araki K, Fukada I, Horii R, *et al.* Lapatinib-associated mucocutaneous toxicities are clinical predictors of improved progression-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor (HER2)-positive advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 148(1): 197-209.