

## 曲妥珠单抗治疗失败的 HER - 2 阳性乳腺癌患者不同后续治疗方案的疗效及影响因素分析

张进儒 祁 涛 刘海明 宁 鹏

### Efficacy of different follow up treatment regimens and prognostic factors of trastuzumab failure in HER - 2 positive breast cancer patients

ZHANG Jinru ,QI Tao ,LIU Haiming ,NING Peng

Oncology Department ,Baoji High - tech People's Hospital ,Shaanxi Baoji 721013 ,China.

**【Abstract】 Objective:** To study the effect of different follow - up treatment regimens after trastuzumab treatment failure in HER - 2 positive breast cancer patients and analyze the prognostic factors. **Methods:** 94 patients with HER - 2 positive advanced breast cancer who had failed trastuzumab treatment from January 2014 to December 2016 were analyzed retrospectively. According to their different follow - up treatment regimens ,they were divided into group A ,group B and group C ,respectively ,who received simple chemotherapy ,trastuzumab + chemotherapy and lapatinib + chemotherapy. The therapeutic effects of three groups were compared ,and the clinical factors that may affect the therapeutic effect of anti HER - 2 were analyzed. **Results:** 94 patients were followed up. The median follow - up time was 22.3 months. There were significant differences in PFS among the three groups(  $P < 0.000 1$  ). The mPFS in three groups were 3 months ,4.5 months and 6 months. Compared with group A and group B ,the PFS of group C was significantly prolonged. Compared with group A ,the PFS of group B was significantly prolonged. The ORR of group A ,B and C were 8.7% ,29.7% and 38.2% ,and the CBR of group A ,B and C were 21.7% ,54.1% and 64.7% . The above differences were statistically significant(  $P < 0.05$  ). The analysis of clinical factors that may affect PFS showed that lapatinib ,first - line treatment( trastuzumab ) with a benefit time of  $\geq 6$  months and no visceral metastasis were the influencing factors of PFS ,while lapatinib and first - line treatment( trastuzumab ) with a benefit time of  $\geq 6$  months were the independent influencing factors of PFS. **Conclusion:** For the patients with HER - 2 positive advanced breast cancer who failed trastuzumab treatment ,the follow - up treatment with targeted drugs of anti HER - 2 can improve the prognosis of the patients.

**【Key words】**HER - 2 positive ,breast cancer ,trastuzumab ,prognostic factors

Modern Oncology 2021 ,29( 01) :0061 - 0065

**【摘要】 目的:** 观察人表皮生长因子受体 2( human epidermal growth factor receptor - 2 ,HER - 2) 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗治疗失败后不同后续治疗方案的疗效 ,分析影响因素。方法: 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在我院肿瘤科治疗的曲妥珠单抗治疗失败的 94 例 HER - 2 阳性晚期乳腺癌患者 ,根据其后续治疗方案不同将其分为 A 组( 接受单纯化疗) 、B 组( 接受曲妥珠单抗 + 化疗) 和 C 组( 接受拉帕替尼 + 化疗) ;比较三组患者治疗效果 ,并分析可能影响抗 HER - 2 治疗效果的相关因素。结果: 94 例患者均完成随访 ,中位随访时间 22.3 个月。三组患者中位无进展生存期( median progression free survival ,mPFS) 分别为 3 个月、4.5 个月及 6 个月 ,差异有统计学意义(  $P < 0.000 1$  ); C 组 PFS 较 A 组及 B 组均明显延长 ,B 组 PFS 较 A 组明显延长。A、B、C 三组客观有效率( objective response rate ,ORR) 分别为 8.7%、29.7%、38.2% ,三组的临床获益率( clinical benefit rate ,CBR) 分别为 21.7%、54.1%、64.7% ,以上差异均有统计学意义(  $P < 0.05$  )。对可能影响 PFS 的单因素进行分析 ,拉帕替尼、一线疗程( 曲妥珠单抗) 获益时间  $\geq 6$  个月、无内脏转移是 PFS 的影响因素;而拉帕替尼、一线疗程( 曲妥珠单抗) 获益时间  $\geq 6$  个月是 PFS 的独立影响因素。结论: 对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER - 2 阳性晚期乳腺癌患者 ,后续治疗方案中含抗 HER - 2 靶向药物可改善患者预后。

**【收稿日期】** 2020 - 02 - 20

**【基金项目】** 陕西省科学技术研究发展计划项目( 编号: 2012SF2 - 13 - 01) ; 陕西省卫生与计划生育委员会资助项目( 编号: WJ20156832)

**【作者单位】** 宝鸡高新人民医院肿瘤科 陕西 宝鸡 721013

**【作者简介】** 张进儒( 1973 - ) ,男 ,陕西宝鸡人 ,主治医师 ,主要从事肿瘤的化疗、放疗及靶向治疗。E - mail: wy854674@ 163. com

**【通讯作者】** 宁鹏( 1980 - ) ,男 ,陕西宝鸡人 ,副主任医师 ,硕士研究生 ,主要从事肿瘤的放疗及中医治疗。

【关键词】HER-2 阳性; 乳腺癌; 曲妥珠单抗; 预后影响因素

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.01.013

【文章编号】1672-4992-(2021)01-0061-05

乳腺癌是女性恶性肿瘤发病率、死亡率非常高的肿瘤,且发病呈升高和年轻化趋势<sup>[1-4]</sup>。乳腺癌的高度异质性造成了其生物学上的显著变化,因此其临床表现、治疗和预后等各有差异<sup>[5]</sup>。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性乳腺癌是乳腺癌的一个亚型,该亚型乳腺癌恶性度高、侵袭性强<sup>[6]</sup>,相比 HER-2 阴性乳腺癌,HER-2 阳性乳腺癌的临床预后更差,复发和死亡率更高<sup>[7]</sup>。曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种人源化单克隆抗体,在 HER-2 阳性乳腺癌患者中的应用,极大程度改善了患者的预后。虽然该药给无数患者带来了相当成功的临床获益,但仍然有一部分使用曲妥珠单抗进行靶向治疗的患者出现原发或继发耐药<sup>[8]</sup>。对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性乳腺癌患者,目前临床应用较广的后续治疗方案有两种,一为继续使用曲妥珠单抗,但更换联合化疗药物;二为替换曲妥珠单抗为拉帕替尼,联合化疗<sup>[9]</sup>。现阶段临床对于此两种治疗方案的临床研究较少,对于曲妥珠单抗治疗

失败患者后续更好的治疗方案的选择仍无明确的指导。本研究旨在通过对 94 例曲妥珠单抗治疗失败患者后续治疗的临床资料分析,研究不同治疗方案治疗效果的差异及不同治疗方案的适宜人群。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在我院肿瘤科治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者 94 例,性别均为女性,所有患者皆为曲妥珠单抗一线治疗失败,根据其后续治疗方案不同将其进行分组,接受单纯化疗者纳入 A 组,接受曲妥珠单抗+化疗者纳入 B 组,接受拉帕替尼+化疗者纳入 C 组。三组患者均符合纳入排除标准,A 组患者 23 例,B 组患者 37 例,C 组患者 34 例。三组患者年龄、激素受体(hormone receptor,HR) 阴性/阴性、转移灶数目、病理类型等一般资料比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 94 例 HER-2 阳性乳腺癌晚期患者临床资料 n  
Tab. 1 Clinical data of 94 patients with advanced HER-2 positive breast cancer n

| Group        | n  | Age<br>(years $\bar{x} \pm s$ ) | HR( positive/<br>negative) | Pathological type<br>( I / II / III) | Number of metastases<br>( 1/2/ >2) | Visceral metastasis<br>( yes/none) | Distribution of metastasis<br>( a/b/c/d) |
|--------------|----|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Group A      | 23 | 43.2 ± 12.4                     | 12/11                      | 19/3/1                               | 8/9/6                              | 16/7                               | 3/5/14/21                                |
| Group B      | 37 | 47.7 ± 11.6                     | 17/20                      | 30/5/2                               | 14/15/8                            | 26/11                              | 5/6/23/36                                |
| Group C      | 34 | 45.2 ± 11.9                     | 13/21                      | 27/4/3                               | 13/12/9                            | 25/9                               | 5/7/20/34                                |
| $F/\chi^2/Z$ |    | 1.059                           | 0.571                      | 0.583                                | 0.385                              | 0.934                              | 0.632                                    |
| P            |    | 0.351                           | 1.117                      | 0.964                                | 0.983                              | 0.135                              | 0.911                                    |

注: I: 导管癌; II: 小叶癌; III: 其他。a: 肝转移; b: 脑转移; c: 肺转移; d: 骨转移。

Note: I: Ductal carcinoma. II: Lobular carcinoma. III: Other. a: Hepatic metastases. b: Brain metastases. c: Lung metastases. d: Bone metastases.

1.2 纳入排除标准

纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 经病理及影像学确诊为 HER-2 阳性晚期乳腺癌; 至少有一个可测量病灶; 一线治疗为含曲妥珠单抗并治疗失败; 无心、肝、肾、肺等重要脏器功能不全, 患者知晓治疗方案并签署知情同意书。

排除标准: 合并其他恶性肿瘤病史; 凝血功能障碍; 预计生存期 < 6 个月; 妊娠期或哺乳期; 无法耐受化疗方案; 随访脱落。

1.3 治疗方法

A 组、B 组、C 组患者二线治疗方案分别为单纯化疗、曲妥珠单抗联合化疗以及拉帕替尼联合化疗。曲妥珠单抗首次 8 mg/kg, 之后每次 6 mg/kg, 3 周 1 次; 拉帕替尼 1 250 mg/d, 口服。化疗药物有卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨、紫杉类等, 具体化疗方案根据 NCCN 指南及中国乳腺癌诊疗指南指导进行标准方案的制定。

1.4 观察指标

自治疗开始, 每 2 个周期以在院或门诊形式随访, 通过 CT、MRI 等进行检查来评估治疗效果, 直至疾病发生进展。疗效评价按照《RECIST1.1 版评价标准》进行评价, 完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾

病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD), 客观有效率(objective response rate, ORR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%, 临床获益率(clinical benefit rate, CBR) = (CR + PR + SD ≥ 24 w) / 总例数 × 100%。比较三组患者 ORR 及 CBR。

收集分析抗 HER-2 治疗两组患者可能会对预后[无进展生存期(progression-free survival, PFS)]产生影响的临床因素, 进行相关因素分析, 包括靶向药物(拉帕替尼或曲妥珠单抗)、年龄、HR 状态(阳性或阴性)、是否存在内脏转移、转移灶数目等。

1.5 统计学方法

使用统计学软件 SPSS 24.0 进行临床数据分析。年龄作为计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 转移灶数目、病理类型、有无内脏转移、治疗效果等计数资料采用 n(%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 等级计数资料采用秩和检验。单因素及多因素预后分析采用 Cox 回归分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗效果分析

至 2018 年 6 月随访时间截止, 94 例患者均完成随访无

脱落,中位随访时间22.3个月。三组间PFS比较差异有统计学意义( $P < 0.0001$ ),见图1;三组患者mPFS分别为3个月、4.5个月及6个月;C组PFS较A组及B组均明显延长,其中C组vs A组:HR 0.48,95% CI(0.35~0.65)、 $P < 0.0001$ ,C组vs B组:HR 0.71,95% CI(0.55~0.92)、 $P = 0.012$ ;B组较A组明显延长:HR 0.65,95% CI(0.49~0.87)、 $P = 0.0037$ 。A、B、C三组ORR分别为8.7%、29.7%、38.2%,三组的CBR分别为21.7%、54.1%、64.7%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

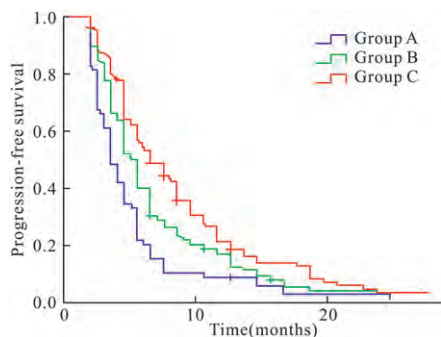


图1 94例曲妥珠单抗治疗失败后三组治疗方案PFS曲线

Fig. 1 Three treatment regimens PFS curve after treatment failure of 94 patients with trastuzumab

表2 三组患者治疗效果 n(%)

Tab. 2 Therapeutic effect of three groups of patients n(%)

| Group    | n  | CR | PR | SD | SD ≥ 24 w | PD | ORR      | CBR      |
|----------|----|----|----|----|-----------|----|----------|----------|
| Group A  | 23 | 0  | 2  | 16 | 3         | 5  | 2(8.7)   | 5(21.7)  |
| Group B  | 37 | 1  | 10 | 22 | 9         | 4  | 11(29.7) | 20(54.1) |
| Group C  | 34 | 2  | 11 | 18 | 9         | 3  | 13(38.2) | 22(64.7) |
| $\chi^2$ |    |    |    |    |           |    | 6.113    | 10.53    |
| P        |    |    |    |    |           |    | 0.047    | 0.005    |

2.2 抗HER-2治疗两组患者各临床因素中可能影响PFS的因素进行分层比较

一线疗程(曲妥珠单抗)获益时间≥6个月的患者中,C组患者PFS较B组患者明显延长[HR 0.61,95% CI(0.38~0.97)、 $P = 0.034$ ];但在一线疗程(曲妥珠单抗)获益时间<6个月的患者中,B组及C组PFS则无明显差异[HR 0.81,95% CI(0.60~1.10)、 $P = 0.171$ ],见图2。HR阳性患者中,C组患者PFS较B组明显延长[HR 0.54,95% CI(0.36~0.80)、 $P = 0.003$ ];而HR阴性患者中,两组PFS无明显差异[HR 0.90,95% CI(0.90~1.65)、 $P = 0.491$ ],见图3。

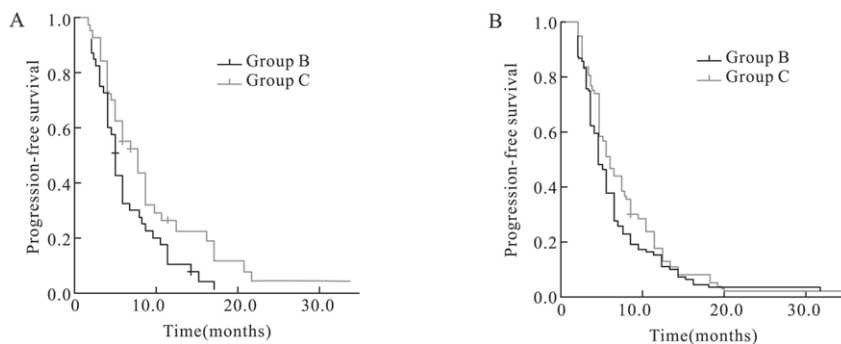


图2 一线疗程(曲妥珠单抗)获益时间对预后(PFS)的影响

A: ≥6个月; B: <6个月。

Fig. 2 Effect of time to benefit from first-line treatment(trastuzumab) on prognosis(PFS)

A: ≥6 months. B: <6 months.

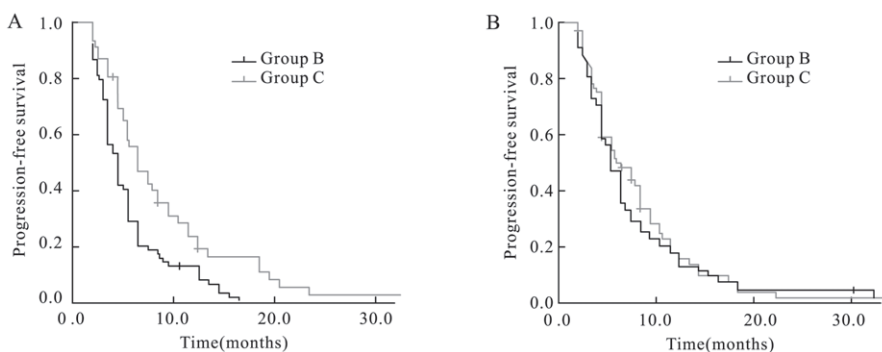


图3 HR状态对预后(PFS)的影响

A: HR阳性; B: HR阴性。

Fig. 3 Effect of HR status on prognosis(PFS)

A: HR positive. B: HR negative.

### 2.3 可能影响 PFS 的临床因素单因素及多因素分析

纳入分析的临床因素包括:靶向药物(拉帕替尼或曲妥珠单抗)、年龄、HR 状态(阳性或阴性)、是否存在内脏转移、转移灶数目等。单因素分析结果显示,拉帕替尼、一线疗程(曲妥珠单抗)获益时间 $\geq 6$ 个月、无内脏转移是 PFS 的影响因素,见表 3;多因素分析结果显示,拉帕替尼、一线疗程(曲妥珠单抗)获益时间 $\geq 6$ 个月是 PFS 的独立影响因素,见表 4。

表 3 影响 HER-2 阳性乳腺癌患者预后(PFS)的单因素分析

Tab. 3 Univariate analysis of prognosis of HER-2 positive breast cancer patients(PFS)

| Classification   | HR   | 95% CI      | P     |
|--|------|-------------|-------|
| Rapatinib/trastozhu monoclonal antibody  | 0.73 | 0.57 ~ 0.94 | 0.013 |
| Age( $\geq 45 / < 45$ years)   | 1.13 | 0.88 ~ 1.44 | 0.391 |
| HR( positive/negative)   | 1.19 | 0.93 ~ 1.53 | 0.191 |
| Number of metastases( $\leq 2 / > 2$ )   | 1.13 | 0.91 ~ 1.60 | 0.217 |
| Visceral metastasis( yes/none)   | 1.36 | 1.05 ~ 1.76 | 0.025 |
| The first course of treatment ( trastozumab) benefited time ( $\geq 6 / < 6$ months) | 0.76 | 0.57 ~ 1.01 | 0.047 |

表 4 影响 HER-2 阳性乳腺癌患者预后(PFS)的多因素分析

Tab. 4 Multivariate analysis of prognosis of HER-2 positive breast cancer patients(PFS)

| Classification   | HR   | 95% CI      | P     |
|--|------|-------------|-------|
| Rapatinib/trastozhu monoclonal antibody  | 0.69 | 0.53 ~ 0.91 | 0.007 |
| Age( $\geq 45 / < 45$ years)   | 1.10 | 0.85 ~ 1.43 | 0.518 |
| HR( positive/negative)   | 1.25 | 0.97 ~ 1.61 | 0.102 |
| Number of metastases( $\leq 2 / > 2$ )   | 1.11 | 0.81 ~ 1.53 | 0.561 |
| Visceral metastasis( yes/none)   | 1.13 | 0.82 ~ 1.57 | 0.501 |
| The first course of treatment ( trastozumab) benefited time ( $\geq 6 / < 6$ months) | 0.79 | 0.65 ~ 0.97 | 0.049 |

### 3 讨论

HER-2 阳性乳腺癌是乳腺癌分子分型中的一种,属于 HER-2 过表达的乳腺癌,约占全部乳腺癌的 20% 左右<sup>[10]</sup>。HER-2 的过表达可增加乳腺癌复发和转移的风险,故该亚型乳腺癌的预后较差,死亡率也较高<sup>[11]</sup>。目前主要抗 HER-2 靶向药物有曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1 等<sup>[12]</sup>,曲妥珠单抗是首个被应用于临床的抗 HER-2 靶向药物,目前在临床也应用最广<sup>[13]</sup>。

曲妥珠单抗的应用显著改善了 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后<sup>[14-16]</sup>,但即使接受了曲妥珠单抗治疗,仍然有一部分患者发生疾病进展。对于曲妥珠单抗治疗失败的患者,2016 年发布的《人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识》<sup>[17]</sup>提供了几种后续可选治疗方案,包括拉帕替尼联合卡培他滨,继续使用曲妥珠单抗并更换其他化疗药物、拉帕替尼联合曲妥珠单抗和使用 T-DM1 单药治疗。T-DM1 目前国内尚未上市,而拉帕替尼与曲妥珠单抗同用,因费用问题我国应用尚不广泛,故目前应用较为广泛的后续治疗方案为曲妥珠单抗+更换化疗药物和拉帕替尼联合化疗。

本研究将曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性乳腺癌患者的此两种后续治疗方案进行了疗效的对比,并纳入部分仅行单纯化疗的患者进行对照。观察结果显示,使用抗 HER-2 靶向药物治疗的 B 组(曲妥珠单抗)及 C 组(拉帕替尼)患者的 PFS 较仅使用单纯化疗的患者明显延长( $P < 0.0001$ ),且 ORR 和 CBR 也得以明显提高。国内及国际的乳腺癌诊疗指南中均建议 HER-2 阳性乳腺癌患者应进行持续的抗 HER-2 靶向治疗,本研究结果显示靶向治疗的疗效及预后均较单纯化疗更优,符合指南推荐的理念。HARBECK 等<sup>[18]</sup>临床研究证实曲妥珠单抗一线治疗疾病进展后,继续使用曲妥珠单抗有明确的生存获益,该研究获得了 5.6 个月的 mPFS,较本研究中继续使用曲妥珠单抗的患者获得的 mPFS 更长。李娜妮等<sup>[19]</sup>在对 15 例曲妥珠单抗治疗失败的晚期乳腺癌患者使用拉帕替尼联合白蛋白紫杉醇方案进行治疗,获得了 46.6% ORR 及 8 个月 mPFS 的良好疗效。可见一线治疗失败后,后续无论使用曲妥珠单抗联合化疗或拉帕替尼联合化疗,均能使患者从 PFS 中受益。然临床上此两种方案何种更佳,鲜有报道。

本研究中,后续使用拉帕替尼方案的患者较使用曲妥珠单抗的患者获得了更长的 PFS( $P = 0.012$ ),在 2019 年最新版中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南<sup>[20]</sup>对于 HER-2 阳性患者的解救治疗的建议中,将曲妥珠单抗+更换化疗药物的方案在二线治疗的推荐等级由 II 级降至 III 级,而随着帕妥珠单抗的国内上市以及更多新药的研发上市,患者也将有更多的治疗方案选择。本研究随后主要针对使用抗 HER-2 靶向药物的两组患者(B 组 vs C 组)的疗效进行了研究,将可能会影响治疗效果的一些临床因素纳入统计分析,纳入的因素包括患者的年龄、HR 状态、转移灶的数目、是否有内脏转移、一线含曲妥珠单抗的治疗获益时间是否 $\geq 6$ 个月。通过单因素分析结果可见,C 组患者的 PFS 较 B 组患者可见明显延长( $P = 0.013$ ),在无内脏转移及上一线含曲妥珠单抗的治疗获益时间 $\geq 6$ 个月的患者中,C 组患者的 PFS 也较 B 组明显更优。而多因素分析的结果则提示拉帕替尼、一线疗程(曲妥珠单抗)获益时间 $\geq 6$ 个月是 PFS 的独立影响因素。由此可见,即便在曲妥珠单抗治疗失败后,可更换靶向药物(拉帕替尼)亦可继续使用曲妥珠单抗治疗,但换用拉帕替尼的治疗效果也比继续使用曲妥珠单抗更佳。对于上一线含曲妥珠单抗的治疗获益时间 $\geq 6$ 个月的患者,后续使用拉帕替尼+化疗的治疗方案可从中获益更多。

综上,对于曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,后续治疗方案中含抗 HER-2 靶向药物可改善患者预后,而上一线含曲妥珠单抗的治疗获益时间 $\geq 6$ 个月的患者,后续使用拉帕替尼联合化疗的方案可能获得更优的生存。

#### 【参考文献】

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.  
 [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.  
 [3] JANITZ A, WENDELBOE AM, CHOU AF, et al. Impact of a national cancer prevention and treatment program on the prevalence of

- late-stage breast cancer diagnoses in oklahoma [J]. J Okla State Med Assoc 2016, 109(7-8): 366-373.
- [4] LEINERT E, SINGER S, JANNI W, et al. The impact of age on quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A comparative analysis from the prospective multicenter randomized ADEBAR trial [J]. Clin Breast Cancer 2017, 17(2): 100-106.
- [5] 赵美琳, 李卓琳, 丁莹莹. 乳腺癌异质性的影像学研究现状 [J]. 放射学实践 2018, 33(02): 215-218.  
ZHAO ML, LI ZL, DING YY. Imaging research status of heterogeneity in breast cancer [J]. Radiology Practice 2018, 33(02): 215-218.
- [6] HOSSEINI H, OBRADOVIC MMS, HOFFMANN M, et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer [J]. Nature 2016, 540(7634): 552-558.
- [7] 张海峰, 张海林, 张浩, 等. 乳腺癌患者癌组织中表皮生长因子受体2的表达及与预后关系的分析 [J]. 中国综合临床, 2017, 33(11): 961-964.  
ZHANG HG, ZHANG HL, ZHANG H, et al. Analysis of human epidermal growth factor receptor 2 expression in cancer tissues of breast cancer patients and its relationship with prognosis [J]. Chinese Journal of Integrative Clinical 2017, 33(11): 961-964.
- [8] 罗蒙, 许春景, 孙雨婷, 等. HER2阳性乳腺癌的靶向治疗及其耐药机制 [J]. 实用肿瘤杂志 2018, 33(3): 283-288.  
LUO M, XU CJ, SUN YT, et al. Targeted therapy and drug resistance mechanism of HER2 positive breast cancer [J]. Journal of Applied Oncology 2018, 33(3): 283-288.
- [9] 严颖, 李惠平, 邱立军, 等. 曲妥珠单抗治疗后进展的转移性乳腺癌继续曲妥珠单抗治疗的疗效及安全性分析 [J]. 癌症进展 2016, 14(12): 1191-1194, 1198.  
YAN Y, LI HP, QI LJ, et al. Efficacy and safety analysis of continuous trastuzumab treatment for metastatic breast cancer after trastuzumab treatment [J]. Cancer Progress, 2016, 14(12): 1191-1194, 1198.
- [10] 韩逸群, 樊英, 陈闪闪, 等. 跨线曲妥珠单抗治疗 HER2阳性乳腺癌疗效分析 [J]. 临床药物治疗杂志 2019, 17(6): 71-75.  
HAN YQ, FAN Y, CHEN SS, et al. Efficacy of trans-linear trastuzumab in the treatment of HER2 positive breast cancer [J]. Journal of Clinical Pharmacotherapy 2019, 17(6): 71-75.
- [11] 于晓杰. 新型抗 HER2 单克隆抗体的抗肿瘤作用及机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学 2017.  
YU XJ. Anti-tumor effect and mechanism of novel anti-HER2 monoclonal antibody [D]. Shanghai: Second Military Medical University 2017.
- [12] 汪云超, 李艳萍. 表皮生长因子受体-2阳性乳腺癌靶向治疗新进展 [J]. 中华内分泌外科杂志 2015, 9(5): 428-431.  
WANG YC, LI YP. Advances in targeted therapy of human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Surgery 2015, 9(5): 428-431.
- [13] 黄玉琴. 注射用曲妥珠单抗对人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌化疗患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响 [J]. 中国综合临床 2017, 33(8): 748-752.  
HUANG YQ. Effects of trastuzumab for injection on serum tumor markers and immune function in patients undergoing chemotherapy for advanced breast cancer with positive epidermal growth factor receptor 2 [J]. Chin J Clin Sinica 2017, 33(8): 748-752.
- [14] TOLANEY SM, BARRY WT, DANG CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med 2015, 372(2): 134-141.
- [15] VENKATESAN P. Trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer [J]. Lancet Oncol 2016, 17(12): e528.
- [16] VALTORTA E, MARTINO C, SARTORE-BIANCHI A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: Results from a validation study [J]. Mod Pathol 2015, 28(11): 1481-1491.
- [17] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 2016 [J]. 中华医学杂志 2016, 96(14): 1091-1096.  
JIANG ZF, SHAO ZM, XU BH. Consensus of clinical diagnosis and treatment of human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer [J]. Chinese Medical Journal 2016, 96(14): 1091-1096.
- [18] HARBECK N, HUANG CS, HURVITZ S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): An open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol 2016, 17(3): 357-366.
- [19] 李娜妮, 刘健, 吴凡, 等. 拉帕替尼联合白蛋白结合型紫杉醇治疗曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性乳腺癌的临床观察 [J]. 中华内分泌外科杂志 2016, 10(5): 369-373.  
LI NN, LIU J, WU F, et al. Clinical observation of lapatinib combined with albumin binding taxol in the treatment of HER2 positive breast cancer with trastuzumab failure [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Surgery 2016, 10(5): 369-373.
- [20] 李健斌, 江泽飞. 2019年 CSCO BC 指南更新要点解读 [J]. 中国肿瘤外科杂志 2019, 11(03): 155-160.  
LI JB, JIANG ZF. Interpretation of key points of CSCO BC guidelines update in 2019 [J]. Chinese Journal of Oncology and Surgery, 2019, 11(03): 155-160. (编校: 张西敏)