

SRT 联合拉帕替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移疗效及预后分析

罗波¹ 张曲¹ 郑红梅² 梁新军³ 周小妹¹ 吴新红²

【摘要】 目的 探讨立体定向放射治疗(Stereotactic radiotherapy, SRT)联合拉帕替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移的疗效及预后。方法 回顾性分析 91 例 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者接受拉帕替尼靶向治疗的同时接受全脑放疗或 SRT 的情况,其中 42 例患者接受 SRT 的同时进行拉帕替尼联合卡培他滨治疗(SRT 组),另外 49 例患者采用全脑放疗同时进行拉帕替尼联合卡培他滨治疗(全脑放疗组)。评价其疗效和毒性,定期随访,并行多因素 Cox 回归分析其预后相关因素。结果 放疗结束后 1 月 SRT 组脑部病灶客观缓解率为 92.86%(39/42),全脑放疗组客观缓解率为 77.55%(38/49),SRT 组优于全脑放疗组($\chi^2 = 4.070$, $P = 0.044$)。SRT 组和全脑组 12 个月受照射肿瘤病灶无进展生存率分别为 95.20% 及 83.10%,SRT 组优于全脑放疗组($\chi^2 = 10.851$, $P = 0.001$)。SRT 组无颅内转移生存率与全脑放疗组无统计学差异($P > 0.05$)。SRT 组和全脑放疗组 1 年生存率分别为 85.70% 和 69.40%,2 年生存率分别为 66.70% 和 55.10%,两组中位生存期分别为 31.56 个月和 25.00 个月,SRT 组优于全脑放疗组($P = 0.002$)。多因素 Cox 回归分析结果表明无颅外转移($HR = 0.527$, 95% $CI: 0.290 \sim 0.957$, $P = 0.035$),颅内病灶 ≤ 3 个($HR = 2.457$, 95% $CI: 1.223 \sim 4.933$, $P = 0.012$),放疗方式 SRT($HR = 1.746$, 95% $CI: 1.055 \sim 2.888$, $P = 0.030$)是 HER2 阳性乳腺癌脑转移放疗预后的独立保护因素。结论 SRT 联合拉帕替尼在局部控制率以及生存率上优于全脑放疗联合拉帕替尼。颅内病灶个数少、无颅外转移灶和放疗方式是 HER2 阳性乳腺癌脑转移治疗的良好预后因素。

【关键词】 乳腺癌;脑转移;立体定向放疗;拉帕替尼

【中图分类号】 R730.55 **【文献标识码】** A

doi: 10.11904/j.issn.1002-3070.2021.06.007

Efficacy and prognosis of SRT combined with lapatinib in the treatment of HER2 - positive breast cancer brain metastasis

LUO Bo¹ ZHANG Qu¹ ZHENG Hongmei² LIANG Xinjun³ ZHOU Xiaomei¹ WU Xinhong²

1. Department of Radiotherapy Center, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China; 2. Department of Breast Cancer Surgery, Hubei Cancer Hospital; 3. Department of Abdominal Tumor, Hubei Cancer Hospital

【Abstract】 Objective The aim of this study was to investigate the efficacy and prognosis of stereotactic radiotherapy (stereotactic radiotherapy, SRT) combined with lapatinib in the treatment of HER2 - positive breast cancer brain metastasis. **Methods** A total of 91 patients with HER2 - positive breast cancer brain metastases receiving lapatinib targeted therapy and whole brain radiotherapy or SRT were retrospectively analyzed. Forty - two patients received SRT and lapatinib combined with capecitabine treatment (SRT group) and another 49 patients were treated with whole brain radiotherapy and lapatinib combined with capecitabine. Curative effect and toxicity were further evaluated. Regular follow - up The related prognostic factors of patients were analyzed by multivariate Cox regression. **Results** The objective response rate of brain lesions in the SRT group was 92.86% (39/42) after the end of radiotherapy; the objective response rate of the whole brain radiotherapy group was 77.55% (38/49), and the SRT group was better than the whole brain radiotherapy group ($\chi^2 = 4.070$, $P = 0.044$). The Irradiated lesions progression free survival rates of 12 months in the SRT group and whole brain group were 95.20% and 83.10%, respectively. The SRT group was better than the whole brain radiotherapy group ($\chi^2 = 10.851$, $P = 0.001$). There was no significant difference in the intracranial metastasis rate between the SRT group and whole brain radiotherapy group. The 1 - year survival rates of the SRT group and whole brain radiotherapy group were 85.70% and 69.40%, and the 2 - year survival rates were 66.70% and 55.10%, respectively. The median survival time of the two groups was 31 months and 25 months, respectively. The SRT group was better than that in the whole brain radiotherapy group ($P = 0.002$). Cox multivariate analysis showed no extracranial metastasis ($HR = 0.527$, 95% $CI: 0.290 \sim 0.957$, $P = 0.035$), intracranial lesions ≤ 3 ($HR = 2.457$, 95%

基金项目:湖北省自然科学基金项目(编号:2018CFC848, 2017CFB555);湖北省卫生计生委项目(编号:WJ2017M142);国家自然科学基金项目(编号:81201795)

作者单位:1.湖北省肿瘤医院放疗中心(武汉 430079);2.湖北省肿瘤医院乳腺外科;3.湖北省肿瘤医院腹部肿瘤内科

作者简介:罗波,男(1980-),博士,副主任医师,从事乳腺肿瘤临床和基础的研究。

通信作者:吴新红, E-mail: wuxhg2020@163.com

CI: 1.223 ~ 4.933 $P=0.012$) ,The radiotherapy SRT($HR=1.746$ 95% CI: 1.055 - 2.888 $P=0.030$) was an independent protective factors for the prognosis of radiotherapy for brain metastases from HER2 - positive breast cancer. **Conclusion** SRT combined with lapatinib is superior to whole brain radiotherapy combined with lapatinib in terms of local control rate and survival. Few intracranial lesions and no extracranial metastases and radiotherapy SRT is a good prognostic factor for the treatment of brain metastases from HER2 - positive breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; Brain metastasis; Stereotactic radiotherapy; Lapatinib

HER2 阳性转移性乳腺癌患者具有较高的脑转移发生率,在其病程中约 30% ~ 50% 的 HER2 阳性患者会出现脑转移^[1]。放射治疗是脑转移发生后的主要治疗手段,其中立体定向放射治疗(SRT)技术目前是脑转移局部治疗的主要技术。有研究显示 SRT 能够获得和全脑放疗相当的效果,但是 SRT 联合小分子酪氨酸激酶抑制剂,是否能进一步提高疗效尚未见报道,本研究通过回顾性分析 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者接受 SRT 放疗的临床资料,探讨 SRT 联合拉帕替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移的疗效及预后,以助于此类患者选择治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析湖北省肿瘤医院 2015 年 1 月—2018 年 12 月期间 91 例 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者接受拉帕替尼靶向治疗的同时接受全脑放疗或 SRT 的情况。乳腺癌诊断时的中位年龄是 48 岁,年龄范围 28 ~ 67 岁,平均年龄 47 ± 11 岁。根据患者脑部病灶的放疗方式,将患者分为全脑放疗组和 SRT 组。预后评分采用 GPA 评分^[2]。患者符合下列标准:均有乳腺浸润性导管癌的病理诊断,术后均接受了辅助化疗或放疗,并且接受抗 HER2 辅助治疗后出现颅内转移并经 MRI 证实,颅内转移灶不超过 5 个,皆为可测量病灶(至少 1 个病灶的直径 ≥ 1.0 cm);激素受体状态和 HER2 状态明确,均为 HER2 过表达;诊断后均行脑部转移灶放射治疗。ER、PR 及 HER2 阳性的诊断标准参考《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南(2015 版)》和《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》。如果 ER 或 PR 免疫组化染色显示 $\geq 1\%$ 的细胞核是阳性的,则肿瘤的 ER 或 PR 被认为是阳性。如果荧光原位杂交显示 HER2 基因扩增或免疫组化染色显示标本评分 3+ ($>10\%$ 的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色)则认为 HER2 阳性。

1.2 脑转移的治疗

放射治疗:面罩固定,仰卧位,CT 模拟定位增强扫描,扫描层厚 3 mm。范围从颅顶至颅底线以下 5 cm。将定位 CT 图像传至 TPS 系统,后勾画

GTV; SRT 治疗时 GTV 外放 3 mm 为 PTV。SRT 的剂量分割:处方剂量 30 ~ 35 Gy,分次量为 6 ~ 7 Gy,5 次/周。每次放疗前行图像引导校正摆位误差。将脑干、眼球等危及器官剂量控制在安全范围内(脑干、脊髓、眼球结构剂量限值分别小于 30、30、20 Gy)。接受全脑放疗的患者全脑放疗的剂量:全脑放疗 30 Gy,肿瘤灶推量至 55 ~ 60 Gy,放疗后 1 月及 3 月复查 MR,然后每 2 个月随访一次。近期疗效按实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors,RECIST) 1.1^[11-12]评价,颅内局部控制时间自颅脑放疗起计算,生存期自确诊脑转移起计算。放疗采用 6MV 高能 X 线,加速器采用 VARIAN 直线加速器。药物治疗:采用卡培他滨 2000 mg/m²/d, d1 ~ d14,每三周一次,拉帕替尼 1250 mg/d,每天一次。放疗期间同步使用 2 周期,后维持治疗至疾病进展或无法耐受。

1.3 随访

采用电话或门诊随访,随访截止时间 2019 年 10 月。总生存期定义为脑部病灶治疗开始日期至死亡日期或随访终止之间的时间;颅内受照射病灶无进展生存期定义为脑部病灶治疗开始日期至患者出现脑部病灶治疗后续进展的时间;颅内无转移生存期定义为治疗开始日期至患者出现颅内新发病灶的时间。至患者死亡或随访结束,中位随访时间 28 个月(2 ~ 36 个月)。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 行统计学分析,采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验比较组间分类变量。通过 Kaplan - Meier 法计算生存时间、生存率和局部控制率。Log - rank 检验比较不同组患者的生存曲线差异。使用单因素和多因素 Cox 回归模型分析影响 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者生存的独立预后因素, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特点比较

SRT 组和全脑放疗组之间年龄、诊断时的 TNM 分期、脑部转移灶的数目、GPA 评分、颅外是否转移、受体状态、患者治疗时的 KPS 和 TNM 分期无统

计学差异($P > 0.05$) (表1)。

表1 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者的临床资料

Table 1 Characteristics of patients with HER2-positive breast cancer brain metastasis

Clinical feature	SRT + Lapatinib (n = 42)	WBRT + Lapatinib (n = 49)	χ^2	P
Age(Years)			0.061	0.804
< 50	29	35		
≥ 50	13	14		
Brain lesion number			2.276	0.131
1 ~ 3	28	25		
4 ~ 5	14	24		
GPA grade			2.821	0.093
≤ 3	21	16		
3.5 ~ 4.0	21	33		
Extracranial metastasis			0.823	0.364
Yes	22	21		
No	20	28		
Estrogen receptor			1.157	0.282
ER(+)	21	19		
ER(-)	21	30		
KPS Score			0.867	0.352
< 70	10	16		
≥ 70	32	33		
TNM stage			0.217	0.642
I ~ III	31	34		
IV	11	15		

2.2 两组患者受照射肿瘤病灶无进展生存率的比较

SRT组与全脑放疗组客观缓解率比较有统计学差异($\chi^2 = 4.070$, $P < 0.05$) (表2)。SRT组和全脑组12个月受照射肿瘤病灶无进展生存率分别为95.20%及83.10%,相比较SRT组优于全脑放疗组($\chi^2 = 10.851$, $P = 0.001$) (图1)。

2.3 两组患者治疗后无颅内转移生存率的差异

所有患者12个月无颅内转移生存率为73.73%,SRT组无颅内转移生存率为71.32%,全脑组无颅内转移生存率为79.57%,两组无统计学差异($\chi^2 = 3.056$, $P = 0.081$) (图2)。

2.4 两组患者治疗后生存率的比较

接受拉帕替尼联合放疗所有患者的1年生存率76.90% 2年生存率为58.20%,中位总生存期为28.00个月(95% CI: 24.23 ~ 31.75个月),SRT组和全脑放疗组1、2年生存率分别为85.70%、66.70%和69.40%、55.10% 两组中位总生存期分别为31.00个月(95% CI: 26.78 ~ 35.21)和25.00个月(95% CI: 19.57 ~ 30.43),存在统计学差异($\chi^2 = 10.039$, $P = 0.002$) (图3)。

2.5 HER2 阳性乳腺癌脑转移预后影响因素分析

单因素分析显示脑转移瘤个数、颅外是否存在转移、KPS评分和GPA分级与生存预后相关($P < 0.05$) (表3)。多因素Cox回归分析结果表明其中的颅外是否存在转移、颅内病灶个数、放疗方式是脑转移瘤放疗后总生存的独立预后因素($P < 0.05$) (表4)。

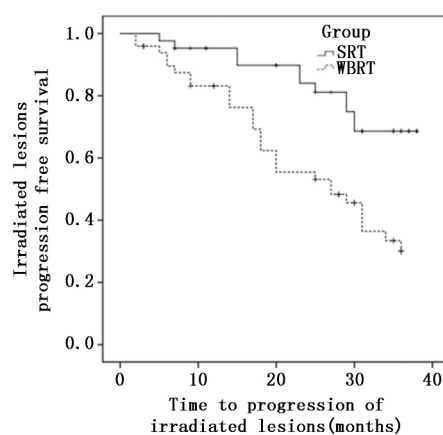


图1 SRT组和全脑放疗组受照射脑部病灶无进展生存率的比较

Figure 1 Comparison of irradiated lesions progress free survival between the SRT group and whole brain radiotherapy group

表 2 SRT 组和全脑放疗组客观缓解率的比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of subjective response rates between the SRT group and whole brain radiotherapy group [n(%)]

Response	SRT + Lapatinib(n =42)	WBRT + Lapatinib(n =49)	χ^2	P
CR	19(45. 24)	12(24. 49)		
PR	20(47. 62)	26(53. 06)		
SD	2(4. 76)	7(14. 29)		
PD	1(2. 38)	4(8. 16)		
Response rate(CR + PR)	39(92. 86)	38(77. 55)	4. 070	0. 044

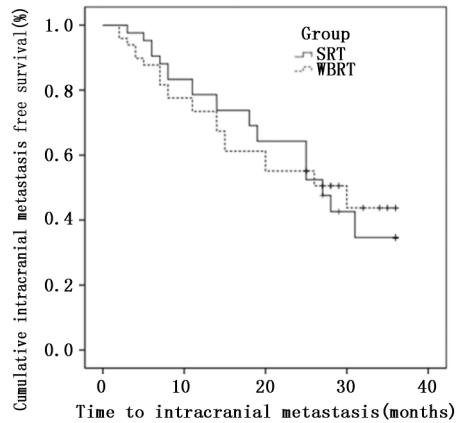


图 2 SRT 组和全脑放疗组无新发颅内转移生存率的比较
Figure 2 Comparison of intracranial metastases free survival between the SRT group and whole brain radiotherapy group

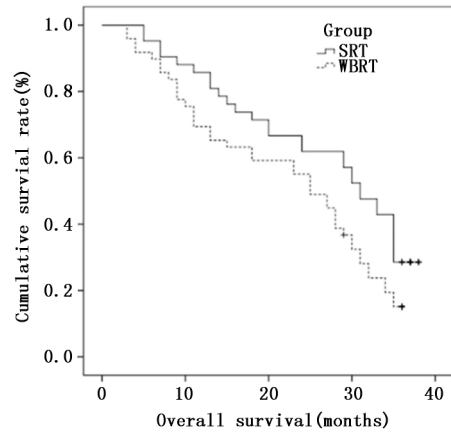


图 3 SRT 组和全脑放疗组生存曲线的比较
Figure 3 Comparison of survival curves between the SRT group and whole brain radiotherapy group

表 3 脑转移患者总生存期影响因素的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of factors affecting the overall survival of patients with breast cancer brain metastasis

Clinical feature	Median overall survival(Months)	95% CI(Months)	χ^2	P
Age(Years)			0. 028	0. 867
< 50	30	26 ~ 33		
\geq 50	27	23 ~ 30		
Brain lesion number			8. 631	0. 005
1 ~ 3	33	30 ~ 35		
4 ~ 5	18	14 ~ 21		
GPA grade			4. 741	0. 038
\leq 3	25	21 ~ 28		
3. 5 ~ 4. 0	30	27 ~ 33		
Extracranial metastasis			18. 841	< 0. 001
Yes	32	29 ~ 35		
No	17	14 ~ 21		
Estrogen receptor			1. 465	0. 226
ER(+)	30	27 ~ 33		
ER(-)	25	22 ~ 28		
KPS Score			15. 817	< 0. 001
< 70	19	16 ~ 22		
\geq 70	30	27 ~ 32		
Intracranial therapy			10. 039	0. 002
SRT	31	28 ~ 34		
WBRT	25	21 ~ 28		

表 4 脑转移患者总生存期影响因素的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis for patients with breast cancer brain metastasis

Variables	β	Wald χ^2	HR	95% CI	P
Intracranial therapy(SRT vs. WBRT)	0.557	4.702	1.746	1.055 ~ 2.888	0.030
Brain lesions number(≤ 3 vs. > 3)	0.899	6.383	2.457	1.223 ~ 4.933	0.012
GPA grade(≤ 3 vs. > 3)	-0.449	2.746	0.638	0.375 ~ 1.086	0.097
KPS score(< 70 vs. ≥ 70)	-0.255	0.451	0.775	0.369 ~ 1.630	0.502
Extracranial metastasis(Yes vs. no)	-0.641	4.422	0.527	0.290 ~ 0.957	0.035

3 讨论

HER2 阳性转移性乳腺癌出现脑转移的几率较其他分子亚型更高,有研究报道可达 50%^[1]。研究显示 SRT 能够控制脑部转移病灶的同时避免全脑放疗的神经毒性^[3],而小分子抗 HER2 药物拉帕替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移也能够获得一定疗效并改善脑转移患者的预后^[4]。本研究试图探讨 SRT 联合拉帕替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移的疗效,并与全脑放疗的疗效做对比。

本研究中,在同时应用拉帕替尼治疗的情况下,SRT 组患者客观缓解率较全脑放疗组患者高(92.86% vs. 77.55%)。说明即使在同时应用抗 HER2 治疗的情况下,SRT 能显示出相比全脑放疗更优的局部客观缓解率。而在脑部病灶的局控方面,得到了类似的结果,SRT 组失败率较低且存在统计学差异。

脑转移的部分患者在原病灶范围得到控制的同时,原病灶范围以外脑组织会出现新病灶而产生颅内转移^[5]。在本研究中,所有患者接受脑部放疗并同时靶向治疗后 12 个月颅内转移的发生率接近 1/4,与以往研究相比,本研究中颅内转移发生率较低^[6],但需要进一步验证。本研究也显示 SRT 治疗的患者颅内转移几率并不高于全脑放疗。可能是因为本研究通过拉帕替尼的药物治疗降低 SRT 颅内转移发生率^[5-7]。这显示即便在同时进行抗 HER2 治疗的条件下,SRT 和全脑放疗相比,颅内转移也可得到同等的控制,但是需要进一步临床研究来验证。

生存分析显示两组中位生存期分别为 31 个月和 25 个月,1 年及 2 年生存率 SRT 组较全脑放疗组更优。提示靶向治疗的同时两种不同的放疗方式相比较,SRT 组体现出生存上的优势。由于以往的研究显示全脑放疗晚期的中枢神经毒性发生率较高^[8]相比较之下采用 SRT 有可能获得更优的生存而避免相应的中枢神经毒性。

已有文献报道 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者

的生存受到多种因素的影响,其相关的预后因素主要包括 GPA 评分、颅外转移灶和受体状态等^[9-10]。本研究中初步的单因素分析显示脑转移瘤主要预后相关因素可能为脑转移瘤个数、颅外是否存在转移灶、KPS 评分和 GPA 分级、放疗方式。其中脑转移瘤个数,颅外是否存在转移灶在多数研究中也被认为是影响脑转移患者生存的主要预后因素,而 GPA 分级是目前最常用的脑转移预后指标,但有其局限性。有研究者在其基础上也衍生出其他预后指标,正在进行临床验证。在前述研究结果中,不同的放疗方式患者近期疗效和生存有显著差别,SRT 组有着明显的优势。进一步的多因素分析也验证了除了颅外是否存在转移和颅内病灶个数外,放疗方式也是脑转移瘤放疗疗效的独立预后因素,相对于全脑组,SRT 组明显降低死亡风险。

综上所述,在本研究中 SRT 联合拉帕替尼与全脑放疗联合拉帕替尼相比,在局部控制率、脑内转移率以及生存上,前者优于后者。分析显示颅内病灶个数,颅外是否存在转移,放疗方式是 HER2 阳性乳腺癌脑转移瘤放疗疗效的独立预后因素。

参考文献

- Olson EM, Najita JS, Sohl J, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2 - positive metastatic breast cancer in the post trastuzumab era [J]. Breast 2013, 22(4): 525 - 531.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis - specific tool to estimate survival for patients with brain metastases [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4): 419 - 425.
- Venkatesan P. SRT is non - inferior to WBRT for brain metastases [J]. Lancet Oncol 2018, 19(8): e386.
- Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2 - positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single - group phase 2 study [J]. Lancet Oncol 2013, 14(1): 64 - 71.

5 Braccini AL ,Azria D ,Thezenas S ,et al. Prognostic factors of brain metastases from breast cancer: impact of targeted therapies [J]. Breast 2013 ,22(5) :993 - 998.

6 Miller JA ,Kotecha R ,Ahluwalia MS ,et al. Overall survival and the response to radiotherapy among molecular subtypes of breast cancer brain metastases treated with targeted therapies [J]. Cancer 2017 ,123(12) :2283 - 2293.

7 Brown PD ,Ballman KV ,Cerhan JH ,et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease(NCCTG N107C/CEC • 3) : a multicentre ,randomised ,controlled ,phase 3 trial [J]. Lancet Oncol 2017 ,18(8) :1049 - 1060.

8 Bernhardt D ,Hommertgen A ,Schmitt D ,et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1 - 10 brain metastases from small cell lung cancer(EN-CEPHALON Trial) : study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials 2018 ,19(1) :388.

9 De Ieso PB ,Schick U ,Rosenfelder N ,et al. Breast cancer brain metastases - a 12 - year review of treatment outcomes [J]. Breast 2015 ,24(4) :426 - 433.

10 Gaia G ,Maria VD ,Tommaso G ,et al. Beyond breast specific - graded prognostic assessment in patients with brain metastases from breast cancer: treatment impact on outcome [J]. J Neurooncol 2017 ,131(2) :369 - 376.

(收稿日期:2020 - 10 - 12 修回日期:2021 - 03 - 30)



《实用肿瘤学杂志》入选肿瘤学科技期刊分级目录

为深入贯彻落实习近平总书记关于办好一流学术期刊的重要指示精神 ,落实《关于深化改革培育世界一流科技期刊的意见》,推动建设与世界科技强国相适应的科技期刊体系 ,助力我国科技期刊高质量发展 ,2019 年以来 ,中国科协指导支持所属全国学会 ,按照“同行评议、价值导向、同质等效”原则 ,面向各学科领域国内外科技期刊 ,试点发布高质量期刊分级目录 ,为科技工作者发表论文和科研机构开展学术评价提供参考。截至目前 ,共有 50 家全国学会参与试点工作 ,23 家学会正式发布首版分级目录。

2021 年 11 月 4 日 ,中国科协正式发布高质量科技期刊分级目录总汇 ,其中 ,由哈尔滨医科大学主管 ,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院主办的《实用肿瘤学杂志》入选肿瘤学科技期刊分级目录 ,代表《实用肿瘤学杂志》为业内认可的较高水平期刊。

本刊编辑部