

拉帕替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的临床效果

曾加佳,董洁*,邓志红,黄蕴

(桂林市中医医院乳腺外科,广西 桂林,541002)

摘要:目的 探讨拉帕替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的临床效果。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 4 月收治的 25 例经多线治疗后进展的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的临床资料。拉帕替尼口服剂量为 1 250 mg,根据患者不良反应及 PS 评分进行剂量调整。评估患者的近、远期疗效,分析影响患者预后的因素,并统计不良反应发生情况。结果 25 例患者的中位 PFS 为 6.0 个月(5.0~6.7 个月)。CR 1 例,PR 14 例,SD 8 例,PD 2 例。ORR 为 60.00%(15/25),DCR 为 92.00%(23/25)。单因素分析结果显示,HR 受体情况、单双靶方案与拉帕替尼治疗的 PFS 有关($P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示,HR 受体情况、单双靶方案是影响 PFS 的独立危险因素($P<0.05$)。患者的主要不良反应是腹泻、恶心呕吐、手足综合征、口腔炎等,多为 1、2 级,3 级不良反应为腹泻 4 例(16.00%),手足综合征 1 例(4.00%)。结论 曲妥珠单抗一线治疗失败后,在化疗联合曲妥珠单抗基础上加用拉帕替尼对比单靶治疗,能显著延长 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的中位 PFS,且不良反应可控,是一线治疗失败后的选择之一。

关键词: HER-2 阳性转移性乳腺癌;拉帕替尼;预后

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:2096-1413(2021)25-0067-03

Clinical effect of lapatinib in the treatment of metastatic breast cancer with positive HER-2

ZENG Jiajia, DONG Jie*, DENG Zhihong, HUANG Yun

(Breast Surgery Department, Guilin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guilin 541002, China)

ABSTRACT: *Objective* To investigate the clinical effect of lapatinib in the treatment of metastatic breast cancer with positive HER-2. *Methods* Clinical data of 25 patients with metastatic breast cancer with HER-2 positive progression after multiline therapy admitted from January 2019 to April 2020 were retrospectively analyzed. The oral dose of lapatinib was 1 250 mg, and the dose was adjusted according to patients' adverse reactions and PS score. The short and long term effect of the patients were evaluated, the factors affecting the prognosis of the patients were analyzed, and the occurrence of adverse reactions was statistically analyzed. *Results* The median PFS of 25 patients was 6.0 months (5.0-6.7 months). There were 1 cases of CR, 14 cases of PR, 8 cases of SD and 2 cases of PD. ORR was 60.00% (15/25) and DCR was 92.00% (23/25). The results of univariate analysis showed that the HR receptor status and single-double-target regimen were related to the PFS of lapatinib treatment ($P<0.05$). Multivariate Cox proportional risk model analysis result showed that HR receptor status and single-double-target regimen were independent risk factors affecting PFS ($P<0.05$). The main adverse reactions of patients were diarrhea, nausea and vomiting, hand-foot syndrome, stomatitis, etc., most of them were grade 1 and 2, and grade 3 adverse reactions were diarrhea in 4 cases (16.00%) and hand-foot syndrome in 1 case (4.00%). *Conclusion* After the failure of trastuzumab first-line treatment, plus lapatinib on the basis of the chemotherapy combined with trastuzumab can significantly prolong the median PFS of metastatic breast cancer patients with positive HER-2 compared with single target therapy, and has controllable adverse reactions, so it is one of the options after the failure of first-line treatment.

KEYWORDS: metastatic breast cancer with positive HER-2; lapatinib; prognosis

目前,乳腺癌已成为女性发病率最高的恶性肿瘤,HER-2 阳性的转移性乳腺癌若病情进展迅速,会出现有症状的内脏转移,生存期较短。因此对于这类患者,抗 HER-2 治疗是需要贯彻始终的。目前,抗 HER-2 靶向药物有曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、拉帕替尼、来那替尼、TDM-1 等^[1]。曲妥珠单抗治疗后,个体的耐药原因及耐药后的治疗选择仍是临床工作中面临的重要问题。对于曲妥珠单抗耐药的晚期乳腺癌患者,可选择的治疗方案包括保留曲妥珠单抗、调换化疗方案,更换靶向药物,或双靶向药

物联合^[2]。由于一些药物价格昂贵,或未在国内上市等不可及性,拉帕替尼成为曲妥珠单抗耐药后的可选择药物之一。尤其是肿瘤脑转移后,大分子的靶向药物无法穿过血脑屏障,在治疗效果上大打折扣。而拉帕替尼是一种口服的小分子表皮生长因子(ErbB-1、ErbB-2)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),能穿过血脑屏障。在体外试验中,拉帕替尼对 HER-2 过表达乳腺癌细胞系的生长抑制作用明显。其是一种口服高效、高选择性、可逆的小分子 ErbB-1 和 ErbB-2 双靶点抑制剂,能够有效抑制 ErbB-1 和 ErbB-2 磷

DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202125020

作者简介:曾加佳(1985-),女,汉族,广西桂林人,主治医师,硕士。研究方向:乳腺恶性肿瘤的综合治疗。

* 通讯作者:董洁,E-mail: DongJie88@163.com.

酸化,通过直接抑制 ErbB-2 受体介导的信号转导而发挥其临床疗效^[3-5],其作用于细胞内,通过与 ErbB-1 和 ErbB-2 结合形成异源或者同源二聚体,从而抑制下游的信号通路传导。国际多中心 期临床试验结果显示,相较于单一靶向治疗,针对HER-2 靶点不同部位的靶向治疗进行联合可显示出更大的优势。基于治疗的可及性、患者的依从性考虑,且小分子TKI 类药物可通过血脑屏障,能够使脑转移患者获益,对比其他大分子抗 HER-2 靶向药物,拉帕替尼更有优势。本研究回顾性分析我科 25 例经拉帕替尼治疗的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的临床资料,探讨其临床效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2020 年 4 月桂林市中医医院乳腺外科收治的既往接受过蒽环类、紫杉类、曲妥珠单抗治疗的 25 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的临床资料。入组患者中,年龄≥60 岁 23 例, <60 岁 2 例。本研究通过桂林中医医院伦理委员会批准。

纳入标准:年龄 20~75 岁,体力状况(PS)评分≤2 分;血常规、肝肾功能等化验指标基本正常;具有可测量病灶;既往已接受过含曲妥珠单抗靶向一线治疗的 期乳腺癌患者。排除标准:存在严重心血管和呼吸、消化系统疾病;存在皮肤和结缔组织病,哺乳期和妊娠期女性。

1.2 方法

饭前 1 h 或饭后 2 h 口服甲苯磺酸拉帕替尼片(厂家:泰立沙 Glaxo Group Limited,注册证号:H20130750,规格:0.25 g)1 250 mg,1 次/d,每 21 d 为 1 个周期。如果患者治疗过程中出现 3~4 级毒副反应,首先予以对症处理并适当减量拉帕替尼至最低为 1 000 mg,如果出现疾病进展或不能耐受的不良反应,及时停药。

1.3 观察指标及疗效评价标准

观察患者的近、远期疗效,分析影响患者预后的因素,统计不良反应发生情况。疗效评价标准根据实体瘤 RECIST1.1 版分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),有效率(ORR)=CR 率+PR 率,疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。所有患者均采用电话或门诊、住院复查随访形式,随访日期截止 2021 年 4 月。无进展生存期(PFS)定义为从患者接受治疗开始至出现进展或死亡的时间。采用 NCI-CTC AE4.0 版评价不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理,计数资料以 n 表示,χ²检验,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存差异行 Log-rank 检验,Cox 风险比例模型分析影响 PFS 的因素,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 拉帕替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的近期疗效

CR 1 例,PR 14 例,SD 8 例,PD 2 例,ORR 为 60.00%

(15/25),DCR 为 92.00%(23/25)。化疗联合拉帕替尼治疗的患者有 11 例,其中 CR 1 例,PR 6 例,SD 2 例(2 例脑转移,联合放疗后,1 例 PR,1 例 SD),PD 2 例;化疗+曲妥珠单抗联合拉帕替尼的患者中,化疗药物为卡培他滨的 7 例,PR 5 例,紫杉醇 5 例,PR 3 例,吉西他滨 1 例,长春瑞滨 1 例,均为 SD。

2.2 拉帕替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的远期疗效

25 例患者的中位 PFS 为 6.0 个月(5.0~6.7 个月),其中化疗联合拉帕替尼的中位 PFS 为 4.8 个月(3.3~6.3 个月),化疗联合曲妥珠单抗+拉帕替尼的中位 PFS 为 6.4 个月(5.5~7.2 个月),组间比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 影响患者 PFS 的单因素分析

对患者的 HR(ER、PR)受体情况、PS 评分、单双靶方案以及治疗线数进行单因素分析,结果提示,HR 受体情况、单双靶方案与拉帕替尼治疗的 PFS 有关(P<0.05,表1)。

表 1 影响患者 PFS 的单因素分析[M(P₂₅, P₅₀), 月]

参数	类别	例数	PFS	HR(95%CI)	P
HR 受体情况	HR 阳性	15	5.0(4.0-6.1)	0.701(0.583-0.922)	0.021
	HR 阴性	10	7.5(5.7-8.2)		
PS 评分	0~1 分	19	5.0(4.7-6.7)	0.661(0.382-0.994)	0.545
	2 分	6	7.0(4.2-8.3)		
单双靶	化疗联合拉帕替尼	11	4.8(3.3-6.3)	0.848(0.117-0.908)	0.000
	化疗联合拉帕替尼+曲妥珠单抗	14	6.4(5.5-7.2)		
治疗线数	≤3 线	10	7.5(4.6-8.1)	1.216(0.855-1.609)	0.353
	>3 线	15	5.0(4.6-6.4)		

2.4 影响患者 PFS 的多因素 Cox 比例风险模型分析

多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示,HR 受体状态、单双靶方案是影响患者预后的独立危险因素,HR 受体状态的风险比为 1.220(95%CI:1.034~1.506, P=0.044);单双靶方案的风险比为 1.382(95%CI:1.010~1.559, P=0.027)。

2.5 拉帕替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的毒副反应分析

患者在口服拉帕替尼治疗时均出现了不同程度的腹泻,其中共 21 例患者出现了 1~2 级腹泻,4 例患者出现 3 级腹泻,对症给予洛哌丁胺口服止泻、补液支持治疗后均可控制腹泻在 1~2 级。3 例患者出现 1、2 级手足综合征,1 例患者出现 3 级手足综合征,予拉帕替尼减量、维生素 B₆、外用药物等处理后,症状缓解,能够继续接受治疗。见表 2。

表 2 拉帕替尼治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的毒副反应分析(n)

毒副反应	毒性分级				合计
	1 级	2 级	3 级	4 级	
腹泻	16	5	4	0	25
恶心呕吐	4	0	0	0	4
手足综合征	2	1	1	0	4
口腔炎	3	0	0	0	3
白细胞减少	3	1	0	0	4
血小板减少	1	0	0	0	1
食欲下降	13	4	0	0	17

3 讨论

既往接受过曲妥珠单抗治疗后进展的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者,往往经多线治疗,部分已出现曲妥珠单抗耐药。曲妥珠单抗和拉帕替尼都是抗 HER-2 治疗的分子靶向药,但曲妥珠单抗仅针对 ErbB-2,拉帕替尼针对 ErbB-2 和 ErbB-1,是多靶点小分子化合物,能通过血脑屏障,使脑转移晚期乳腺癌患者获益。在曲妥珠单抗治疗失败后,临床可加用另一给药方便、毒副作用可控的靶向药物,以延长 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的生存时间,提高生存质量。拉帕替尼恰能满足这一临床及现实需求。

本研究中,HR 阳性组的中位 PFS 短于 HR 阴性组 ($P<0.05$)。这与新辅助靶向治疗的 pCR 率结果相似^[6-8]。Cox 比例风险模型分析结果显示,HR 受体情况是病情进展的独立预后因素 ($P<0.05$)。原因可能是,HR 阴性患者对化疗的敏感性比 HR 阳性患者高,因本研究入组对象的治疗方案均为靶向治疗与化疗联合,而非与内分泌治疗联合。本研究中,化疗联合拉帕替尼单靶与化疗联合拉帕替尼+曲妥珠单抗双靶的 PFS 有显著差异 ($P<0.05$)。本研究的入组患者均为接受过曲妥珠单抗或者帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗双靶向治疗的临床期乳腺癌患者,部分患者的肿瘤细胞对曲妥珠单抗已产生耐药。有研究显示,曲妥珠单抗耐药的患者后续拉帕替尼治疗的效果显著降低^[9],既往曲妥珠单抗耐药史是后续拉帕替尼疗效的影响因素,拉帕替尼与曲妥珠单抗存在部分交叉耐药。本研究中,化疗联合拉帕替尼单靶治疗的获益并不显著,但在化疗联合曲妥珠单抗的基础上加用拉帕替尼后,使针对 HER-2 靶点不同部位的靶向治疗进行联合,显示出了相比于单靶向治疗更大的优势。

本研究中,化疗联合拉帕替尼组的中位 PFS 为 4.8 个月,短于只接受过至多二线治疗患者的 6.8 个月^[10-11]。此组患者只有 2 例为二线治疗,其余均为三线以上,原因可能为多线治疗后耐药因素的影响。

此外,关于拉帕替尼的毒副作用及安全性,本研究患者在辅助治疗下,基本能耐受毒副作用,腹泻发生率是 100.00%,3 级腹泻发生率是 16.00%;拉帕替尼组 3 级腹泻发生率是 18.00%,联合治疗组 3 级腹泻发生率是 14.00%。可能的原因是,联合治疗组均住院治疗患者,有中医中药的干预,而拉帕替尼口服组基本在门诊进行治疗,中医中药干预较少,因此比文献报道的 3 级腹泻发生率稍低。本研究入组患者样本量较少,且为回顾性临床分析,结果存在一定偏倚,故需要扩大样本量后进一步探讨潜在影响预后的因素。

目前研究表明,通过 PIK3CA 突变或 PTEN 的缺失,活化 PI3K/AKT 通路是 HER-2 阳性乳腺癌耐药的关键机制,这些分子的改变与预后不良有关,也与对含曲妥珠单抗、拉帕替尼和帕妥珠单抗治疗耐药有关^[12-14]。因药物较昂贵或其他原因,对大部分晚期患者仍然不可及。在曲妥珠单抗一线治疗失败后,化疗联合曲妥珠单抗基础上加用拉帕替尼对比单靶治疗,能显著延长 HER-2 阳性转移性乳

腺癌患者的中位 PFS,可作为 HER-2 阳性一线治疗失败后的选择。其优点是口服方便给药,毒副作用可控,属于小分子化合物,可通过血脑屏障,能有效控制乳腺癌脑转移病灶,但仍需更深入研究以寻找可以更好预测治疗失效的因素,以便更好地实现治疗的个体化。

参考文献:

- [1] DIÉRAS V,MILES D,VERMA S,et al.Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2017,18(6):732-742.
- [2] 陶云霞,张有为,孙丽,等.曲妥珠单抗耐药机制及耐药后的治疗策略的研究进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(22):4212-4219.
- [3] 廖宁.HER2 阳性乳腺癌新辅助双靶治疗的得与失.第 18 届全国临床肿瘤学会暨 2015 年 CSCO 学术年会[R].厦门:中国临床肿瘤学会,2015.
- [4] HEGDE PS,RUSNAK D,BERTIAUX M,et al.Delineation of molecular mechanisms of sensitivity to lapatinib in breast cancer cell lines using global gene expression profiles[J].Mol Cancer Ther,2007,6(5):1629-1640.
- [5] SPECTOR NL.Study of the biologic effects of lapatinib,a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies[J].J Clin Oncol,2005,23(11):2502-2512.
- [6] GUARNERI V,FRASSOLDATI A,BOTTINI A,et al.Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in HER2 positive operable breast cancer:results of the randomised phase III HER-LOB study[J].J Clin Oncol,2012,30(16):1989-1995.
- [7] BASELGA J,BRADBURY I,EIDTMANN H,et al.Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J].Lancet,2012,379(9816):633-640.
- [8] SCHNEEWEISS A,CHIA S,HICKISH T,et al.Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase III cardiac safety study (TRYPHAENA)[J].Ann Oncol,2013,24:2278-2284.
- [9] 谢奕彪,边莉,江泽飞.曲妥珠单抗原发耐药及继发性耐药的分子机制[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(3):263-266.
- [10] 徐兵河.HER2 阳性晚期乳腺癌 PHOEBE 研究全面解读与展望.第十六届全国乳腺癌会议暨第十五届上海国际乳腺癌论坛[R].上海:中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,2020.
- [11] MA F,OUYANG QC,LI W,et al.Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase III study[J].J Clin Oncol,2019,37(29):2610-2619.
- [12] ZHU J,WANG J,ZHEN ZJ,et al.Brain metastasis in children with stage 4 neuroblastoma after multidisciplinary treatment[J].Chin J Cancer,2015,34(11):531-537.
- [13] BERNS K,HORLINGS HM,HENNESSY BT,et al.A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer[J].Cancer Cell,2007,12:395-402.
- [14] EICHHORN PJ,GILI M,SCALTRITI M,et al.Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235[J].Cancer Res,2008,68(22):9221-9230.