

拉帕替尼治疗HER2阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性

严颖*, 邸立军*, 李惠平, 宋国红, 姜晗昉, 梁旭, 邵彬, 林晓琳, 宛凤玲

Efficacy and safety of oral lapatinib in HER2 positive metastatic breast cancer

YAN Ying*, DI Lijun*, LI Huiping, SONG Guohong, JIANG Hanfang,
LIANG Xu, SHAO Bin, LIN Xiaolin, WAN Fengling

[摘要]

目的:评价口服拉帕替尼治疗人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性。

方法:回顾性分析40例接受以口服拉帕替尼为基础的治疗方案的HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床病历资料和随访资料。

结果:40例HER2阳性转移性乳腺癌患者中,36例(90.0%)在复发/转移阶段曾接受过曲妥珠单抗治疗,中位治疗时间为12.0个月(95%可信区间:10.5~13.5个月)(范围:2.0~54.0个月);2例(5.0%)在辅助治疗阶段接受曲妥珠单抗治疗,且术后无病生存期 \leq 2年;2例(5.0%)未曾接受过曲妥珠单抗治疗,但首次远处转移部位为脑。40例患者中,拉帕替尼联合化疗31例(77.5%),联合内分泌治疗6例(15.0%),联合曲妥珠单抗治疗3例(7.5%)。40例患者均可评价疗效,无完全缓解者,部分缓解10例(25.0%),疾病稳定21例(52.5%),疾病进展9例(22.5%);客观缓解率(完全缓解+部分缓解)为25.0%,临床获益率[(完全缓解+部分缓解+疾病稳定) \geq 6个月]为50.0%。40例患者的中位无进展生存期为6.0个月(95%可信区间:4.6~7.5个月)(范围:1.0~20.0个月)。拉帕替尼相关主要不良反应为1~2级腹泻8例(20.0%),1~2级皮疹6例(15.0%)。

结论:拉帕替尼能够有效治疗曾接受过曲妥珠单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者。

[关键词] 乳腺肿瘤;拉帕替尼;曲妥珠单抗;人表皮生长因子受体2阳性

[ABSTRACT]

Objective: To determine the effectiveness and safety of lapatinib for patients with human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) positive metastatic breast cancer.

Methods: In this retrospective study, 40 patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC) received lapatinib-based regimen. The clinical records and follow-up information were collected and analyzed.

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2016.33.467

[作者单位]

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺肿瘤内科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A
[文章编号] 1000-7431 (2016) 11-1246-08

AUTHORS FROM

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Breast Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Correspondence to: LI Huiping (李惠平)
E-mail: huipingli2012@hotmail.com

*These two authors contributed equally to this article.

TUMOR, 2016, 36 (11): 1246-1253

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Received 2016-07-18 Accepted 2016-08-29

Copyright© 2016 by TUMOR All rights reserved

Results: Forty patients with HER2 positive MBC were enrolled in this study, and 90.0% (36/40) of the patients had received trastuzumab-based regimen during the recurrent/metastatic period, the median interval of trastuzumab treatment was 12.0 months (95% confidence interval: 10.5-13.5 months) (range: 2.0-54.0 months); 5.0% (2/40) of the patients had received adjuvant trastuzumab, but the disease-free survival (DFS) was two years or less; 5.0% (2/40) of the patients had never received trastuzumab, but the brain was the first metastatic organ. Of 40 patients, 31 (77.5%) received lapatinib combined with chemotherapy, 6 (15.0%) combined with endocrine therapy, and 3 (7.5%) combined with trastuzumab. The objective response to lapatinib-based therapy was evaluable in all patients. Ten (25.0%) patients achieved partial response (PR), 21 (52.5%) patients had stable disease (SD), 9 (22.5%) had progressive disease (PR), and no one achieved complete response (CR). The objective response rate (ORR) (CR+PR) was 25.0%, and the clinical benefit rate (CBR) (CR+PR+SD \geq 6 months) was 50.0%. The median progression-free survival (PFS) was 6.0 months (95% confidence interval: 4.6-7.5 months) (range: 1.0-20.0 months). The main toxicities related to lapatinib were grade 1-2 diarrhea in 8 patients (20.0%), and grade 1-2 rash in 6 patients (15.0%).

Conclusion: Lapatinib-based therapy is an effective treatment for patients with HER2 positive metastatic breast cancer after prior exposure to trastuzumab.

[KEY WORDS] Breast neoplasms; Lapatinib; Trastuzumab; Human epidermal growth factor receptor-2 positive

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。随着科学技术的发展,对乳腺癌的研究不断深入,根据其生物学特性及分子表达的特点,将乳腺癌分为不同的亚型,提倡因型施治。人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)是具有受体酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,属于表皮生长因子受体家族。HER2阳性乳腺癌约占20%~30%,恶性程度高,预后差^[1-2]。与其他类型转移性乳腺癌相似,HER2阳性转移性乳腺癌的治疗目的在于延长患者的生存期,改善生活质量。随着抗HER2靶向治疗药物的诞生和发展,HER2阳性转移性乳腺癌的治疗效果显著提高,取得了明显的生存获益。

靶向抗肿瘤药物拉帕替尼(lapatinib)于2007年3月获得批准在美国上市,2013年5月在中国上市。该药是一种口服片剂,主要作用于HER1和HER2,属于双靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂,能够通过干扰肿瘤细胞增殖和生长所需的信号转导途径,从而发挥抗肿瘤活性^[3],主要

用于既往接受过曲妥珠单抗治疗的HER2阳性乳腺癌的治疗。本研究对接受拉帕替尼治疗的40例HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床病历资料和随访资料进行回顾性分析,旨在探讨拉帕替尼治疗HER2阳性乳腺癌的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

(1)经病理组织学证实的术后复发/转移或确诊时无法手术的IV期HER2阳性乳腺癌患者,HER2阳性乳腺癌的定义是原发灶或转移灶组织标本免疫组织化学显示HER2(+++)或荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测(+);(2)年龄为18~80岁;(3)按照实体瘤疗效评价标准1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1),至少有1个可测量的病灶;(4)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分 \leq 2;(5)

预计生存期 ≥ 3 个月;(6)重要脏器功能基本正常,化疗前血常规和肝肾功能基本正常,无治疗禁忌证。

1.2 临床资料

北京大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科 2013 年 5 月—2015 年 12 月经拉帕替尼治疗的符合病例选择标准的 HER2 阳性转移性乳腺癌共 40 例;中位年龄为 54 岁(范围:34~74 岁);均经病理学证实为乳腺癌,其中浸润性导管癌 39 例(97.5%),浸润性小叶癌 1 例(2.5%)(表 1)。

1.2.1 乳腺癌 HER2 和激素受体(hormone receptor, HR)检测结果

40 例患者均接受了乳腺癌原发灶的 HER2 免疫组织化学和(或)FISH 检测,其中免疫组织化学显示 HER2 阳性(+++)为 25 例,FISH 检测(+)为 15 例。16 例患者进行了转移灶的穿刺活检,其中免疫组织化学显示 HER2(+++)为 15 例,FISH 检测(+)为 2 例。在这 16 例患者中,9 例(56.3%)为原发灶和转移灶均为 HER2 阳性,3 例(18.8%)为原发灶 HER2 阴

性而转移灶为 HER2 阳性,3 例(18.8%)为原发灶 HER2 状态不详而转移灶为 HER2 阳性,1 例(6.3%)为原发灶 HER2 阳性而转移灶为 HER2 阴性。通过对转移灶进行穿刺活检而诊断为 HER2 阳性的原发灶 HER2 阴性或状态不详的患者,同样获得了抗 HER2 治疗的机会。

HR 阳性定义为雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性。HR 阴性定义为 ER 阴性且 PR 阴性。本组患者中,HR 阳性且 HER2 阳性为 19 例(47.5%),HR 阴性而 HER2 阳性为 21 例(52.5%)。

1.2.2 乳腺癌转移情况

最常见的转移部位包括肝转移 21 例(52.5%)、淋巴结转移 17 例(42.5%)、肺转移 14 例(35.0%)、骨转移 12 例(30.0%)、脑转移 5 例(12.5%)(表 1)。

1.2.3 乳腺癌既往治疗情况

40 例 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者中,大部分为曲妥珠单抗治疗失败者。40 例中,36 例(90.0%)患者在复发/转移阶段曾接受曲妥珠单

表 1 40 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 40 patients with HER2 positive metastatic breast cancer

Characteristic	n (%)
Age/year, median (range)	54 (34-74)
Histologic type	
Invasive ductal	39 (97.5)
Invasive lobular	1 (2.5)
Hormone receptor status	
Positive	19 (47.5)
Negative	21 (52.5)
Site of metastases	
Liver	21 (52.5)
Lymph nodes	17 (42.5)
Lung	14 (35.0)
Bone	12 (30.0)
Brain	5 (12.5)
Prior trastuzumab therapy for metastatic diseases	
Yes	36 (90.0)
No	4 (10.0)
Current line of therapy for metastatic diseases	
1	1 (2.5)
2	11 (27.5)
≥ 3	28 (70.0)

HER2: Human epidermal growth factor receptor-2.

抗治疗(表1),中位治疗时间为12.0个月(95%可信区间:10.5~13.5个月)(范围:2.0~54.0个月),以曲妥珠单抗为基础的治疗中位线数为3线(范围:1~6线);2例(5.0%)患者虽然在复发/转移阶段未接受曲妥珠单抗治疗,但在辅助治疗阶段接受曲妥珠单抗治疗,且术后无病生存期(disease-free survival,DFS)≤2年,考虑曲妥珠单抗疗效欠佳,因此在出现复发/转移后更换为以拉帕替尼为基础的治疗;另2例(5.0%)患者在辅助治疗阶段和复发/转移阶段均未接受过曲妥珠单抗治疗,但首次远处转移部位为脑,因此在出现复发/转移后,直接选择拉帕替尼作为基础的治疗方案。

1.3 拉帕替尼治疗

口服甲苯磺酸拉帕替尼片[葛兰素史克(天津)有限公司产品]1250 mg/d。联合化疗者,每2个化疗周期(6周)进行疗效评价;联合内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗者,每8~12周进行疗效评价。

具体治疗方案如下:(1)拉帕替尼联合化疗31例(77.5%),其中联合卡培他滨15例、联合多西他赛5例、联合紫杉醇3例、联合口服依托泊苷3例、联合吉西他滨2例、联合环磷酰胺2例、联合紫杉醇(白蛋白结合型)1例;(2)拉帕替尼联合内分泌治疗6例(15.0%),内分泌治疗方案包括来曲唑2例、依西美坦2例、来曲唑联合亮丙瑞林1例、氟维司群(500 mg/月)1例;(3)拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗3例(7.5%)。直至出现疾病进展(progressive disease,PD)或无法耐受治疗而中止治疗。

1.4 疗效和不良反应评价

所有可测量病灶均有化疗前的基线测量结果,每2个周期进行影像学检查及测量。依照RECIST 1.1版分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和PD。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR + PR) / 总病例数,疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / 总病例数,临床获益率(clinical

benefit rate, CBR) = (CR + PR + SD) ≥ 6个月 / 总病例数;无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为自治疗开始至第1次发生PD或任何原因所致死亡的时间间隔。总生存期(overall survival, OS)定义为自治疗开始至死亡或末次随访日。按照美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准4.0版(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0, NCI-CTC v4.0)判定不良反应严重度(0~4级)。

1.5 随访

随访截至2016年4月30日。40例患者中,37例患者结束拉帕替尼治疗,并观察到PFS,3例患者目前仍继续接受拉帕替尼治疗。

1.6 统计学方法

应用SPSS 15.0软件进行统计学分析。患者临床特征分析采用描述性统计。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。

2 结果

2.1 拉帕替尼治疗时间

患者均至少口服拉帕替尼1.5个月,中位治疗时间为5.0个月(95%可信区间:3.8~6.2个月);达到疾病控制(CR + PR + SD)患者的中位治疗时间为7.0个月(95%可信区间:5.0~9.0个月)。

2.2 疗效

40例患者均可评价疗效,无CR患者,PR 10例(25.0%),SD 21例(52.5%),PD 9例(22.5%)。ORR为25.0%(10/40),CBR为50.0%。中位PFS为6.0个月(95%可信区间:4.6~7.5个月)(范围:1.0~20.0个月)(图1A)。

31例拉帕替尼联合化疗者共完成216个周期的治疗,中位治疗周期数为6个,无CR者,PR 8例(25.8%),SD 17例(54.8%),PD 6例(19.4%)。ORR为25.8%(8/31),CBR为48.4%。中位PFS为6.0个月(95%可信区间:4.0~8.0个月)

(表 2、图 1B)

6 例拉帕替尼联合内分泌治疗者中, 无 CR 和 PR 者, SD 3 例 (50.0%), PD 3 例 (50.0%), 中位 PFS 为 4.0 个月 (95% 可信区间: 1.6 ~ 6.4 个月) (表 2)。

3 例拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗者中, 无 CR 者, PR 2 例 (66.7%), SD 1 例 (33.3%)。中位 PFS 为 11.0 个月 (95% 可信区间: 6.1 ~ 15.8 个月) (表 2)。

5 例脑转移患者均接受拉帕替尼联合化疗 (其中联合多西他赛 2 例、联合卡培他滨 2 例、联合紫杉醇 1 例); 在诊断为脑转移后, 其中 4 例患

者接受全脑放疗, 1 例患者接受立体定向放疗 + 全脑放疗。截至 2016 年 4 月 30 日, 4 例患者出现 PD, 其中 3 例表现为颅外 PD, 1 例表现为脑转移灶 PD。脑转移患者的中位 PFS 为 11.0 个月 (95% 可信区间: 0.0 ~ 26.0 个月)。

2.3 不良反应

拉帕替尼引起的主要不良反应为 1 ~ 2 级腹泻 (8 例, 20.0%), 无 3 ~ 4 级腹泻发生; 1 ~ 2 级皮疹 6 例 (15.0%) (表 3)。拉帕替尼联合化疗的最常见不良反应为血液学毒性, 考虑与化疗药物相关 (表 3)。

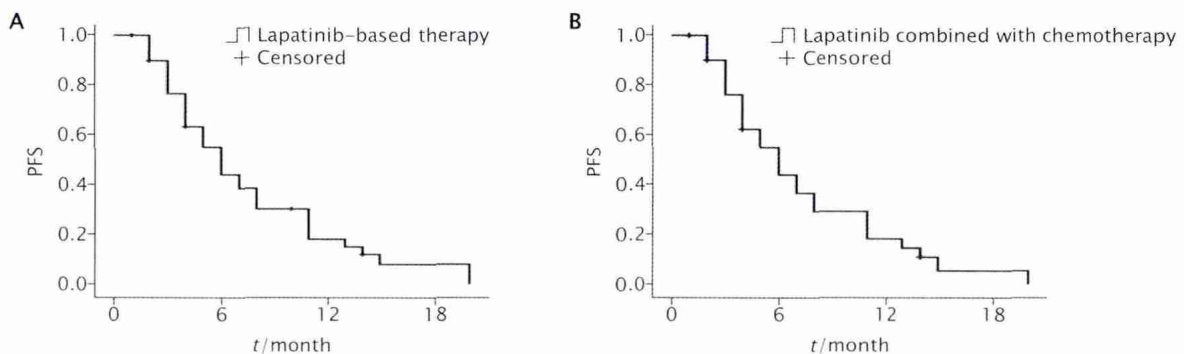


Fig. 1 Progression-free survival (PFS) of 40 patients with HER2 positive metastatic breast cancer (A) and 31 patients receiving lapatinib combined with chemotherapy (B). HER2: Human epidermal growth factor receptor-2.

图 1 40 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者 (A) 和 31 例接受拉帕替尼联合化疗治疗患者 (B) 的 PFS

表 2 近期疗效的亚组分析

Table 2 Subgroup analysis of short term response

Regimen	N	PR	SD	PD	ORR	DCR
Lapatinib+chemotherapy						[n (%)]
Lapatinib+capecitabine	15	4 (26.7)	9 (60.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	13 (86.7)
Lapatinib+docetaxel	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	5 (100.0)
Lapatinib+paclitaxel	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
Lapatinib+etoposide	3	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lapatinib+gemcitabine	2	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Lapatinib+cyclophosphamide	2	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Lapatinib+albumin-bound paclitaxel	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Lapatinib+endocrine therapy	6	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
Lapatinib+trastuzumab	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (100.0)

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate.

表 3 治疗相关不良反应

Table 3 Treatment-related toxicities

Toxicity	N (%)	Grade				[n (%)]
		1	2	3	4	
Lapatinib+chemotherapy						
Leukopenia	15 (37.5)	8 (20.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	
Neutropenia	9 (22.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	
Anemia	5 (12.5)	4 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	
Hand-foot syndrome	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	
Rash	4 (10.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Diarrhea	7 (17.5)	2 (5.0)	5 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Increased ALT/AST	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Increased TBIL	5 (12.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lapatinib+endocrine therapy						
Rash	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Diarrhea	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Leukopenia	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Anemia	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Increased ALT/AST	2 (5.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lapatinib+trastuzumab						
Rash	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Leukopenia	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Increased ALT/AST	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; TBIL: Total bilirubin.

3 讨论

HER2 阳性转移性乳腺癌在明确诊断后, 应尽早使用抗 HER2 治疗^[4-6]。抗 HER2 药物主要包括曲妥珠单抗^[7-9]、拉帕替尼^[10-12]、帕妥珠单抗^[13]和 T-DM1^[14]等。由于帕妥珠单抗尚未在中国上市, 目前国内 HER2 阳性转移性乳腺癌的标准一线治疗方案是曲妥珠单抗联合化疗或内分泌治疗。然而, 曲妥珠单抗治疗失败后的下一步治疗选择面临着挑战。根据 2016 年美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 乳腺癌治疗指南^[5], 曲妥珠单抗治疗失败后可有几种治疗选择, 包括 T-DM1、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方案或曲妥珠单抗联合拉帕替尼。

基于 EMILIA 临床试验结果, 美国于 2013 年 2 月正式批准将 T-DM1 作为治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的药物, 并且对于一线曲妥珠单

抗治疗失败的 HER2 阳性乳腺癌建议优先选择 T-DM1^[14]。然而, 由于 T-DM1 尚未在中国批准上市, 因此无法在临床实践中使用该药。为此, 在中国, 经曲妥珠单抗治疗后出现 PD 的患者更多选择以拉帕替尼为基础的治疗方案或继续使用曲妥珠单抗, 同时更换其他化疗方案。本研究中, 36 例(90.0%)患者在复发/转移阶段曾接受过曲妥珠单抗治疗, 在发生 PD 后更换为以拉帕替尼为基础的治疗方案, 其中选择拉帕替尼联合卡培他滨治疗的患者最多(37.5%)。一项 III 期临床试验(EGF100151)纳入 324 例经曲妥珠单抗治疗后出现 PD 的晚期乳腺癌患者, 随机分入拉帕替尼联合卡培他滨组和卡培他滨单药组, 结果显示两组的中位 PFS 分别为 8.4 和 4.4 个月(风险比: 0.49; 95% 可信区间: 0.34 ~ 0.71; $P < 0.001$)^[10], 但中位生存期分别为 75.0 和 64.7 周(风险比: 0.87; 95% 可信区间: 0.71 ~ 1.08; $P = 0.210$)^[11], OS 的差异亦无统计学意义, 考

虑可能与该研究中允许单药卡培他滨组患者在 PD 后交叉至拉帕替尼联合卡培他滨治疗组以及后续治疗有关。中国注册临床研究 (EGF109491) 显示, 拉帕替尼联合卡培他滨治疗的中位 PFS 为 6.34 个月^[12]。基于上述研究结果, 拉帕替尼分别在美国和中国获批上市, 可联合卡培他滨用于 HER2 阳性的既往接受过蒽环类、紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌。拉帕替尼不局限于联合卡培他滨, 其联合长春瑞滨或吉西他滨等化疗药物也具有较好的疗效^[15]。在临床实践中, 情况更加复杂, 许多患者为既往多线化疗失败者。本研究中, 大部分患者 (70.0%) 在复发/转移后接受过 ≥ 3 线治疗, 因此给予拉帕替尼联合多西他赛、紫杉醇、依托泊苷或吉西他滨等药物治疗, 为此类患者提供更多的治疗选择。

拉帕替尼联合曲妥珠单抗是一种不含细胞毒药物的双靶向治疗, 目前也被认为是一种合理的治疗选择。由于该治疗方案不良反应较轻, 因此主要用于曲妥珠单抗治疗失败的不能耐受化疗的患者、老年患者以及无化疗意愿的患者。EGF104900 是一项 III 期临床试验, 共纳入 291 例 HER2 阳性的经曲妥珠单抗治疗后出现 PD 的转移性乳腺癌患者, 随机分入拉帕替尼单药组和曲妥珠单抗联合拉帕替尼组; 2010 年的中期结果显示, 曲妥珠单抗联合拉帕替尼组的 PFS 优于拉帕替尼单药组 (风险比: 0.73; 95% 可信区间: 0.57 ~ 0.93; $P = 0.008$)^[16]; 2012 年的最终生存分析结果显示, 曲妥珠单抗联合拉帕替尼组有显著的 OS 获益 (风险比: 0.74; 95% 可信区间: 0.57 ~ 0.97; $P = 0.026$); 最常见的不良反应是腹泻、皮疹、恶心和疲乏, 其中曲妥珠单抗联合拉帕替尼组的腹泻发生率较高 ($P = 0.03$), 有症状或无症状左室射血分数下降发生率也较低^[17]。由此可见, 曲妥珠单抗联合拉帕替尼可以作为部分选择性患者的治疗策略。本研究中, 3 例无

化疗意愿的患者接受拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗, 其中 2 例患者的最佳疗效达到 PR。

在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中, 30% ~ 50% 存在脑转移^[18]。2014 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 针对 HER2 阳性晚期乳腺癌脑转移患者给出了治疗推荐^[19], 指出根据脑转移灶的大小、数目和预后等因素选择个体化的局部治疗手段 (手术、立体定向放疗、全脑放疗等), 并联合全身治疗, 如抗 HER2 靶向治疗 (曲妥珠单抗和拉帕替尼等)、化疗和内分泌治疗等。拉帕替尼是一个以 HER1 和 HER2 为靶点的口服小分子酪氨酸激酶抑制剂, 一般认为其可通过血脑屏障。数项 II 期临床试验的结果提示, 拉帕替尼单药或拉帕替尼联合卡培他滨能够有效地治疗 HER2 阳性的乳腺癌脑转移患者, 但这些研究中的大部分入组患者曾接受过全脑放疗^[20-22]。LANDSCAPE 是一项 II 期单臂临床试验, 纳入 45 例未接受过头颅放疗的 HER2 阳性的乳腺癌脑转移患者, 采用拉帕替尼联合卡培他滨治疗, 结果显示 29 例患者颅内病灶体积缩小 $\geq 50\%$ ^[23]。鉴于该研究结果, 推荐对于无脑转移相关症状、转移灶体积小且未接受过放疗的患者, 可采用拉帕替尼联合卡培他滨作为一线治疗, 但临床医师应告知患者在此情况下放疗仍是首要选择^[18]。本研究中, 5 例患者存在脑转移, 选择拉帕替尼联合化疗, 并对脑转移灶进行全脑放疗或立体定向放疗, 随访结果显示中位 PFS 为 11.0 个月 (95% 可信区间: 0.0 ~ 26.0 个月), 仅 1 例患者的脑转移灶出现 PD。

在当前的临床实践中, 拉帕替尼主要用于曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者, 其疗效较好, 不良反应较小。此外, 拉帕替尼作为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 在治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者中也可能显示出一定的优势。

[参考文献]

- | | | |
|--|--|--|
| [1] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, <i>et al.</i> Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the <i>HER-2/neu</i> oncogene[J]. <i>Science</i> , 1987, 235(4785):177-182. | [2] Zekri J, Mokhtar M, Karim SM, <i>et al.</i> Lapatinib-based therapy for women with advanced/metastatic HER2 positive breast cancer[J]. <i>Exp Oncol</i> , 2015, 37(2):146-150. | [3] Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, <i>et al.</i> The characterization |
|--|--|--|

- of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(19):7196-7203.
- [4] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10):1871-1888
- [5] National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 1. 2016[EB/OL]. [2016-07-01]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
- [6] 中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南 (CABC 2015) [J]. *癌症进展*, 2015, 13(3):223-245.
- [7] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11):783-792.
- [8] Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study[J]. *Cancer*, 2007, 110(5):965-972.
- [9] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2786-2792.
- [10] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26):2733-2743.
- [11] Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial[J]. *Oncologist*, 2010, 15(9):924-934.
- [12] Xu BH, Jiang ZF, Chua D, et al. Lapatinib plus capecitabine in treating HER2-positive advanced breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Chinese patients[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(5):327-335.
- [13] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2):109-119.
- [14] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumabemtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783-1791.
- [15] Gómez HL, Neciosup S, Tosello C, et al. A phase II randomized study of lapatinib combined with capecitabine, vinorelbine, or gemcitabine in patients with her2-positive metastatic breast cancer with progression after a taxane (Latin American Cooperative Oncology Group O801 Study)[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(1):38-44.
- [16] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7):1124-1130
- [17] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2585-2592.
- [18] Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5278-5286.
- [19] Ramakrishna N, Temin S, Chandralapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19):2100-2108.
- [20] Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):1993-1999.
- [21] Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4):1452-1459.
- [22] Metro G, Foglietta J, Russillo M, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3):625-630.
- [23] 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.

[本文编辑] 黄文华