

## 拉帕替尼治疗晚期转移性乳腺癌的国内外研究进展

余宗艳, 齐宇红, 梁 军

### Clinical value of lapatinib on the advanced or metastatic breast cancer at home and abroad

Yu Zongyan, Qi Yuhong, Liang Jun

Department of Radiotherapy, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710038, China.

**【Abstract】**High incidence and rise of breast cancer in China, the mortality is higher, about 18% of all female cancer. Molecular targeted therapy is still the hotspot in research of breast cancer. Lapatinib is a kind of peroral double targets of small molecules tyrosine kinase inhibitor (TKI), that applies to the epidermal growth factor receptor (EGFR) and HER-2 two targets. Pre-clinical testing proved that Lapatinib's antitumor activity in vivo and in vitro. In addition, clinical experiment results show that Lapatinib has good curative effect in the excessive expression of ErbB2 advanced breast cancer, and it can also reduce the incidence of brain metastasis. The adverse reaction is lighter and well tolerated. Represented by Lapatinib TKI are expected to open up a new way for breast cancer treatment.

**【Key words】**breast cancer; targeted therapy; Lapatinib; tyrosine kinase inhibitors

Modern Oncology 2014, 22(03): 0697-0701

**【指示性摘要】**我国乳腺癌发病率高且呈上升趋势,死亡率也较高,约占所有女性肿瘤的18%。分子靶向治疗仍是当前乳腺癌治疗领域研究的热点。拉帕替尼(Lapatinib)是一类口服的双靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),同时作用于表皮生长因子受体(EGFR)和HER-2两个靶点。体内外的临床前试验证明Lapatinib的抗肿瘤活性,临床实验结果表明其对ErbB2过度表达的晚期乳腺癌有较好的疗效,并可能减少脑转移的发生率,毒副反应较轻,耐受性良好。以Lapatinib为代表的TKI有望为乳腺癌的治疗开辟一条崭新的途径。

**【关键词】**乳腺癌; 靶向治疗; 拉帕替尼; 酪氨酸激酶抑制剂

**【中图分类号】**R737.9 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.68

**【文章编号】**1672-4992-(2014)03-0697-05

乳腺癌在我国发病率逐年上升,死亡率较高,约占所有女性肿瘤的18%,5年生存率约50%-60%,且50%患者出现复发转移<sup>[1]</sup>。虽然对于复发或晚期转移性乳腺癌(LR/MBC)可供选择的治疗方式很多,可疗效不佳且毒副作用大,故相对毒副作用小的分子靶向治疗成为热点。其中,应用最广泛的包括曲妥珠单抗、拉帕替尼和贝伐单抗,且与人表皮生长因子受体(HER-2)相关的靶向药物是治疗的基础。HER-2是ErbB受体酪氨酸酶(RTK)家族最重要成员,在1/4的乳腺癌患者中过度表达<sup>[2]</sup>,而HER-2阳性者预后差。曲妥珠单抗是HER-2单克隆抗体,是HER-2阳性乳腺癌治疗的新标准<sup>[2-4]</sup>。然而曲妥珠单抗单药治疗对肿瘤缓解率不到30%,即使联合化疗依然会出现耐药或对治疗抵抗<sup>[5]</sup>。故近年来学者对乳腺癌靶向治疗领域中其他药物进行了大量的临床研究。其中拉帕替尼备受重视,它是一种双

表皮生长因子受体(EGFR和HER-2)靶向酪氨酸激酶抑制剂,2007年3月获得美国FDA批准用于HER-2阳性的LR/MBC。本文总结了近年来国内外对拉帕替尼治疗乳腺癌临床研究进展,以指导临床医生做出更好的选择,达到对患者的治疗遵循循证医学、个体化和标准化原则,把新的治疗方式更好的融入综合治疗,提高疗效和改善生活质量。

#### 1 拉帕替尼单药治疗

##### 1.1 治疗乳腺癌脑转移

大约1/3 HER-2阳性的晚期乳腺癌患者出现脑转移,接受标准放疗后仍有大部分患者出现中枢神经系统(CNS)或非中枢神经系统症状(NCNS)。自2007年拉帕替尼被批准使用后,2008年Lin NU将其用于乳腺癌脑转移治疗<sup>[6]</sup>。39例入组患者均为接受过曲妥珠单抗治疗后进展,其中37例放疗后进展。结果1例PR(2.6%),7例SD(17.9%)(在16周时无CNS及NCNS进展)。最常见的不良事件(AES)有腹泻(Ⅲ级,21%)和疲劳(Ⅲ级,15%)。

##### 1.2 治疗炎性乳癌

炎性乳癌(IBC)是一种浸润性和HER-2表达高于其他类型的乳腺癌。关于这些对常规蒽环类、紫杉类或者曲妥珠单抗难治或抵抗的患者,治疗方式很局限。Ⅱ期临床试验评价了拉帕替尼对126例复发或难治性的HER-2阳性IBC

**【收稿日期】** 2013-09-03

**【作者单位】** 第四军医大学唐都医院放疗科,陕西 西安 710038

**【作者简介】** 余宗艳(1987-),女,陕西西安人,医师,主要从事乳腺癌分子靶向治疗及恶性肿瘤综合治疗。E-mail: 474232792@qq.com

**【通讯作者】** 梁军(1964-),男,陕西西安人,主任医师,主要从事恶性肿瘤的放射治疗。

的治疗效果<sup>[7]</sup>。方案:拉帕替尼 1500mg/d,活检确定病理类型,皮肤症状评价 4 周一次,肿瘤病灶根据( RECIST) 标准评价 8 周 1 次。结果:无 CR 49 例 PR( 39%) ,PFS 14.6 周,有效持续时间 20.9 周。且之前接受过曲妥珠单抗治疗与目前拉帕替尼治疗的有效性无关。45 例( 36%) 患者出现 AES 腹泻( Ⅲ级 21%) 和疲劳( Ⅲ级,15%)。试验结果证实了拉帕替尼是一种对于复发或者难治性炎性乳腺癌有效的治疗方式。

### 1.3 治疗 HER-2 阳性的 LR/MBC

研究者将拉帕替尼用于 HER-2 阳性 LR/MBC 的一线治疗<sup>[8]</sup>。其中 138 例患者接受拉帕替尼两种剂量: A 组 1500mg/d, Qd; B 组 500mg/d, Bid, 共 17.6 个月。客观有效率 ORR = ( PR + CR) 为 24%, 临床获益( CBR) = ( CR + PR + SD  $\geq$  24 周) 为 31%。最常见的 AES 为腹泻、皮疹、瘙痒、恶心( I、II 级)。剂量组之间的有效性及毒性无明显差异。故拉帕替尼也被证实治疗 HER-2 阳性 LR/MBC 耐受性及有效性好。

### 1.4 临床前试验

Decensi A 关于拉帕替尼治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌老鼠模型的临床前期试验表明拉帕替尼不仅可治疗 HER-2 阳性的晚期乳腺癌,并能阻止 ER 阴性、HER-2 阳性的乳腺癌大鼠模型<sup>[9]</sup>。60 例 HER-2 阳性模型入组接受拉帕替尼 1500mg/d 或安慰剂。评价各类型乳腺癌的 Ki-67 [Ki-67 反应恶性肿瘤的细胞增殖活性, Ki-67 标记指数( LI) 具有预测药物疗效的价值] 水平和疗效。Ki-67 LI 升高与疾病分期相关,安慰剂组指数增加。拉帕替尼组 Ki-67 LI 下降 9.3% 而安慰剂组增加 15.1%。拉帕替尼组 Ki-67 在 ER 阴性患者中下降更具有统计学意义( 34.8%  $P=0.01$ ), 但是对 ER 阳性的肿瘤无意义( 12.3%  $P=0.2$ )。DIN 组手术治疗后 Ki-67( 70% - 76%) , Ki-67 拉帕替尼 vs 安慰剂 15% vs 20% (  $P=0.067$ )。DH 组 Ki-67  $>90%$  拉帕替尼 vs 安慰剂 1% vs 3% (  $P=0.006$ )。所以短期拉帕替尼减少 DIN、DH、HER-2 阳性的浸润性乳腺癌细胞增殖( 尤其 ER 阴性), 因此, 拉帕替尼为乳腺癌高危( Ki-67 指数高) 患者提供早期治疗基础。

## 2 含拉帕替尼的二药联合

### 2.1 联合紫杉醇

波兰 II 期临床试验证实拉帕替尼联合紫杉醇一线治疗 HER-2 阳性 MBC 耐受性及有效性好<sup>[10]</sup>。结果, ORR( PR + CR) 51% ( 29/57), 平均 PFS 为 47.9 周。不良反应为腹泻( 56%)、中性粒细胞减少( 44%)、皮疹( 40%)、疲劳( 25%)、周围感觉神经病变( 25%)。突尼斯 II 期临床试验将拉帕替尼联合紫杉醇方案用于治疗 IBC 也取得了令人鼓舞的结果<sup>[11]</sup>。49 例患者( A 组: 42 例, B 组: 7 例), A 组免疫组化( IHC) 结果 HER-2( 2 + / 3 + ) / 荧光原位杂交( FISH) 结果( EGFR) ( + / - ); B 组 HER-2( - )。方案: 拉帕替尼 1500mg/d, d<sub>1-14</sub> → 拉帕替尼 + 紫杉醇 80mg/m<sup>2</sup>, 12w → 手术或者其他治疗。结果 B 组因肿瘤生长及缺乏有效性而停止。A 组 pCR 18.2%; ORR 78.6%。HER-2 阳性者 ORR 78.1%。最常见毒副作用: 腹泻( Ⅲ级, 55%)、皮疹、脱发、恶心( 50%)。为了确定 HER-2 对拉帕替尼联合紫杉醇疗效的影响, 意大利学者进行了拉帕替尼联合紫杉醇治疗 HER-2 阴性或者 HER-2 受体状态未知的 MBC 的 III 期临床试验<sup>[12]</sup>。方案: MBC 一线接受紫杉醇( P) 175mg/m<sup>2</sup> ( q3w) +

拉帕替尼( L) 1500mg/d 或安慰剂( pla), IHC/FISH 评估 HER-2 状态。实验结果 579 例患者中 86 例( 15%) HER-2 阳性者接受 PL 的达疾病进展时间( TTP)、无疾病生存期( PFS)、ORR、CBR 明显高于 Pla。而 HER-2 阴性的患者, 两组无明显差别。最常见不良事件: 脱发、皮疹和腹泻。治疗组腹泻和皮疹的发生率高于观察组, 心脏毒性事件发生率低。所以 HER-2 阴性或者 HER-2 未检测的 MBC 不能受益于拉帕替尼 + 紫杉醇治疗, 而对 HER-2 阳性的 MBC 临床疗效显著。

美国 NY 10021 试验研究了 AC → 紫杉醇( P) + 曲妥珠单抗( T) + 拉帕替尼( L) 治疗 HER-2 阳性的 MBC<sup>[13]</sup>。95 例 I - III 期 HER-2 阳性者入组患者, LVEF  $\geq 50%$ 。接受 AC ( 60mg/m<sup>2</sup> + 600mg/m<sup>2</sup>) ( q2w,  $\times 4$ ) → 紫杉醇 ( 80mg/m<sup>2</sup>) ( q1w,  $\times 12$ ) + 曲妥珠单抗和拉帕替尼。紫杉醇治疗期间, 曲妥珠单抗首次剂量 4mg/kg, 后 2mg/kg, q1w, 紫杉醇治疗后 6mg/kg, 3 周循环 + 拉帕替尼 1000mg/d 维持 1 年。平均随访 22 个月。结果: 3 例因 PTL 到 TL 阶段的无症状 LVEF 下降明显撤回。故 92 例患者得到评价。其中 40/92( 44%) 因 PTL 阶段毒性而撤回。40/92( 44%) 拉帕替尼剂量缩减 27/92( 29%) Ⅲ级腹泻, 3/92( 3%) 心衰。所以 ddAC → P → TL 方案治疗 HER-2 阳性的乳腺癌不可行。Sherrill B 等人<sup>[14]</sup>对拉帕替尼联合紫杉醇治疗对生活质量( QOL) 和质量调整生存( Q - TWiST) 的影响进行了研究。生活质量评估使用乳腺癌治疗功能评估( FACT - B)。结果: 579 例 86 例 HER-2 阳性, 病理 III 期者在 QOL 或 Q - TWiST 无明显变化。HER-2 阳性组, 拉帕替尼 + 紫杉醇( L + P) 维持 1 年后 FACT - B 分数稳定, 紫杉醇 + 安慰剂组( P + pla) 分数下降, 两组相比( L + P  $P=0.99$ ; P + pla  $P=0.01$ )。治疗组之间的 FACT - B 分数具有临床意义。HER-2 组 Q - TWiST 变化明显, L + P 在 2 - 15 周之间变化最明显。所以 III 期患者无证据证实治疗组与观察组之间的 QOL 有差异, 小部分 HER-2 患者接受 L + P 的 QOL 更稳定, 且生存质量较紫杉醇单药治疗更好。这与以色列 II 期临床试验结果<sup>[15]</sup>一致。实验中部分患者 QOL 得到改善显示拉帕替尼治疗可短期内改善功能及生活质量水平, 缓解症状, 包括腹痛。对于那些强效治疗的浸润性乳腺癌, 这些生活质量改善与临床效益与拉帕替尼有效性相关。

### 2.2 联合卡培他滨

2009 年一项 III 期临床试验证实拉帕替尼联合卡培他滨( L + C) 较卡培他滨单药治疗( C) 对 HER-2 阳性 LR/MBC 可明显改善 TTP, 试验也分析了对 QOL 的影响及有效性<sup>[16]</sup>。2 组治疗持续 24 周, L + C 与 C 组 QOL 从基线的变化表现为 L + C 组更优, 而组间差异变化 0.7 - 2.2( FACT - B) 和 0.3 - 1.8( EQ - 5D), 无统计学意义。治疗有效与无效的( 病情进展) 患者 QOL 具有差异, 大多数接受 L + C 最低可获得 5 分 QOL。故 L + C 明显改善 TTP, 但是无证据支持改善 QOL, 确认它的临床效益与 HER-2 阳性及接受过曲妥珠单抗治疗有关。之后 45 个国家发起了拉帕替尼扩展访问计划( LEAP) 提供 L + C 治疗 HER-2 阳性的已接受过蒽环类、紫杉类及曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者。其中, 澳大利亚 III 期临床试验<sup>[17]</sup>中 293 例患者治疗持续 30 周, 107 例( 36.5%) 患者终止, 而疾病进展 86 例( 29.4%)。78 种 SAEs 来自 47 例患者, 最常见的是腹泻 13 例。治疗对 LVEF 有轻度影响,

治疗结束时 61% 患者至少下降 0% - 20%。平均 OS 和 PFS 分别为 37.6 周和 21.1 周。所以经治疗的 HER-2 阳性的 LD/MBC 可能从 L + C 方案中受益,心脏毒性低。一项韩国试验也证实 L + C 治疗曲妥珠单抗耐药的 HER-2 阳性乳腺癌有效<sup>[18]</sup>。患者接受拉帕替尼 1250mg/d 和曲妥珠单抗 2000mg/d, d<sub>1-14</sub> q3w。治疗前 ELISA 测定转化生长因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )、表皮生长因子(VEGF)、EGFR 和 HER-2 水平。拉帕替尼组 TGF- $\alpha$  对体外 SK-BR-3 细胞的敏感性有影响。64 例患者入组,血清 TGF- $\alpha$  较低组( $\leq 3.75$ pg/ml) vs TGF- $\alpha$  较高组( $> 3.75$ pg/ml) RRs 明显较高[61.1% (11/18) vs 17.4% (8/46)  $P=0.001$ ]。多因素方差分析结果说明低 TGF- $\alpha$  是独立的与有效率相关的因素(HR = 8.96)。高 TGF- $\alpha$  组的 TTP 相对较短,高 TGF- $\alpha$  组 vs 低 TGF- $\alpha$  组为(3.8 个月 vs 6.5 个月,  $P=0.067$ )。试验结果表明 TGF- $\alpha$  影响拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER-2 阳性患者的治疗效果,可能与 TGF- $\alpha$  降低体外拉帕替尼 SK-BR3 细胞的敏感性有关。

此外, Lin NU 等人对拉帕替尼联合拓扑替康与联合卡培他滨治疗脑转移也进行了比较<sup>[19]</sup>。结果,HER2 阳性脑转移并接受曲妥珠单抗和头颅放疗后进展的患者中, L + C 组 ORR 38%,证实拉帕替尼 + 卡培他滨对于 CNS 的改善明显有效,较拓扑替康有效且毒性小。

### 2.3 联合来曲唑

我们知道,人表皮生长因子受体和激素受体通路之间的串扰可能导致乳腺癌内分泌抵抗,所以研究者们把激素与拉帕替尼联合用于乳腺癌<sup>[20]</sup>。实验评估拉帕替尼联合来曲唑作为一线激素受体(HR)阳性 MBC 的疗效。方案:绝经后 HR 阳性的 MBC 接受来曲唑(Let) 2.5mg/d + 拉帕替尼(L) 1500mg 或者来曲唑(Let) + 安慰剂(pla)。HR 阳性/HER-2 阳性患者 219 例接受 L + Let 明显降低疾病进展的风险(HR = 0.71);平均 PFS 是 8.2 个月 vs 3.0 个月;CBR(有效 + 稳定  $\geq 6$  个月) L + Let 明显高于 Let + pla(48% vs 29%)。HR 阳性/HER-2 阴性患者 952 例, PFS 无明显改善,COX 回归分析显示,优先抗雌激素治疗是 HER-2 阴性患者的重要因素,且 L + Let 对于他莫昔芬治疗 6 个月内复发者无明显延长 PFS(HR = 0.78)。III 级以上不良反应拉帕替尼组更常见, L + Let vs Let + pla(腹泻:10% vs 1%;皮疹:1% vs 0%) 均可耐受。试验表明, L + Let 对 HR 及 HER-2 过度表达的 MBC 延长 PFS 的临床意义显著。研究者对拉帕替尼 + 来曲唑(L + Let) 与来曲唑单药(Let) 一线治疗 HER-2 阳性的 MBC 进行了研究<sup>[21]</sup>。结果:HER-2 阳性者 219 例,治疗组之间 III 级以上不良事件持续时间无明显差异(L + Let = 1.95 周; Let = 2.14 周;  $P=0.90$ )。L + Let 组的生存质量较好 8.8 周,  $P=0.09$ 。治疗组之间的 Q - TwiST 变化范围 8 周 - 9.5 周,倾向于联合治疗,但是试验结果并无统计学意义。故本实验目前不考虑一线治疗 HER-2 阳性的 MBC。

### 2.4 联合曲妥珠单抗

2008 年美国 I 期临床试验,将拉帕替尼和曲妥珠单抗联合治疗 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者,初步取得临床效益,并对安全性、临床可行性、最佳耐受性方案(OTR)及药代动力学(PK)进行了研究<sup>[22]</sup>。试验中,起初 3 例 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者接受剂量递增的拉帕替尼(750 - 1500) mg/d,联合曲妥珠单抗(首次剂量 4mg/kg,之后 2mg/kg),以

确定 OTR,之后增加患者入组接受拉帕替尼 + 曲妥珠单抗或两药单独使用。试验结果:54 例中 27 例接受剂量递增,27 例接受拉帕替尼 + 曲妥珠单抗。总体而言,不良事件为轻度到中度,无药物相关的 IV 级不良事件。最常见的与剂量相关的 III 级不良事件包括腹泻(17%)、疲劳(11%)、皮疹(6%)。OTR 为拉帕替尼 1000mg + 每周曲妥珠单抗。1 例 CR,7 例 PR。拉帕替尼与曲妥珠单抗结合(血浆中的最高浓度和曲线下面积)的 PK 参数较单药无明显增高。故此方案对治疗过的 HER-2 阳性疗效较好。此后, GeparQuinto III 期临床研究<sup>[23]</sup> 纳入 HER-2 阳性的可手术或局部晚期乳腺癌患者 620 例,肿瘤分期 cT<sub>3/4a-d</sub>, HR 阴性, HR 阳性和临床淋巴结阳性(cT<sub>2</sub> cN<sup>+</sup>) ,或 HR 阳性和病理淋巴结阳性的 cT<sub>1</sub>。患者接受新辅助治疗, EC(表柔比星 90mg/m<sup>2</sup> + 环磷酰胺 600mg/m<sup>2</sup> q3w  $\times 4$ )  $\rightarrow$  P 西紫杉醇(100mg/m<sup>2</sup> q3w  $\times 4$ )  $\rightarrow$  联合曲妥珠单抗 T(6mg/kg,首次剂量 8mg/kg q3w  $\times 4$ ) 或拉帕替尼 L(1000 - 1250mg/d po) 至手术前。结果 309 例接受曲妥珠单抗 A 组(ECH - TH 组) 311 例接受拉帕替尼 B 组(ECL - TL 组), A 组 2 例患者和 B 组 3 例患者因立即手术而撤组。pCR A 组 vs B 组: 93/307(30.3%) vs 70/308(22.7%)。接受曲妥珠单抗组较拉帕替尼组出现水肿 119(38.8%) vs 88(28.6%)、呼吸困难 90(29.3%) vs 66(21.4%)、拉帕替尼组较曲妥珠单抗组更多腹泻 231(75.0%) vs 144(46.9%)、皮疹 169(54.9%) vs 97(31.6%)。A 组 43(14.0%) 未能完成治疗, B 组 102(33.1%) 未完成治疗。严重不良事件 A 组 vs B 组: 70 例 vs 87 例。所以拉帕替尼联合化疗 pCR 率低于曲妥珠单抗联合化疗。单药拉帕替尼联合化疗用于新辅助治疗临床不受益。美国 III 期临床试验也认为拉帕替尼联合曲妥珠单抗时效果最佳<sup>[24]</sup>。转移灶被证实接受至少一个含紫杉醇的 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者入组,乳腺癌治疗评估的调查问卷(FACT - B) 评价治疗对患者治疗健康相关生活质量(HRQOL)的影响。结果显示, L + T 治疗组较好 0.0 - 4.1(FACT - B), 1.0 - 4.0(FACT - G), 差异无统计学意义,尤其是 FACT - G 12 周时( $\delta = 4.0, P=0.037$ )。HRQOL 的记录,其中包括了从原来的随机治疗的病人撤离了敏感性分析,发现了类似的结果。L + T 组长时间内生活质量未明显下降(FACT - B HR = 0.82)。故拉帕替尼 + 曲妥珠单抗可延长 PFS,当改善或者维持短期的 HRQOL,提示患者临床获益。同样 NC 27701 试验也证实了这一点<sup>[25]</sup>。HER-2 阳性的 MBC 接受含曲妥珠单抗治疗方案后进展,接受拉帕替尼单药或者联合曲妥珠单抗。结果 296 例患者接受平均 3 次含曲妥珠单抗治疗方案,联合拉帕替尼和曲妥珠单抗结果优于拉帕替尼单药治疗, PFS(HR = 0.73), CBR(24.7% vs 12.4%  $P=0.01$ )。联合组 OS 较高(HR = 0.75)。两组之间 ORR 无明显差异(10.3% vs 6.9%  $P=0.46$ )。最常见的不良事件是腹泻、皮疹、恶心、疲劳,而腹泻在联合组更高( $P=0.03$ )。有症状和无症状的心脏事件发生率很低(2.0% 和 3.4%; 两药联合治疗为 0.7% 和 1.4%)。所以尽管之前接受曲妥珠单抗治疗病情进展,但是拉帕替尼联合曲妥珠单抗对改善 PFS 和 CBR 较拉帕替尼单药更有效,从而为 HER-2 阳性 MBC 患者提供了可接受且安全有效的化疗方案。

目前关于曲妥珠单抗联合拉帕替尼一线治疗 HER-2 阳性早期乳腺癌的 III 期临床试验也在进行中,并取得不错的结果<sup>[26]</sup>。试验纳入来自 23 个国家的 HER-2 阳性原发性乳

腺癌患者,肿瘤体积大于 2cm 入组接受口服拉帕替尼 1500mg/d,曲妥珠单抗(首次剂量 4mg/kg,之后 2mg/kg),或拉帕替尼 1000mg + 曲妥珠单抗。抗 HER-2 单药治疗 6 周,单周紫杉醇 80mg/m<sup>2</sup> 方案共 12 周,后手术治疗。术后患者接受原方案辅助化疗共达 52 周。结果显示,二者联合组 PCR 明显高于各自单药治疗。二药联合组 vs 曲妥珠单抗为 78/152(51.3%) vs 44/149(29.5%);拉帕替尼和曲妥珠单抗 pCR 无明显差异,拉帕替尼 vs 曲妥珠单抗 38/154(24.7%) vs 44/149(29.5%)。无明显心功能异常发生,Ⅲ级腹泻发生率 L vs TL vs T 为 36(23.4%) vs 32(21.1%) vs 3(2.0%)。Ⅲ级转氨酶升高分别为 27(17.5%) vs 15(9.9%) vs 15(9.9%)。所以,双重抑制 HER-2 基因可能是治疗 HER-2 阳性乳腺癌的一个有效的新辅助治疗方法。抗 HER-2 单克隆抗体曲妥珠单抗和酪氨酸酶抑制剂拉帕替尼治疗 HER-2 阳性的乳腺癌患者机制具有协同作用,实验者认为,两者联合用药优于各自单药治疗。

### 3 讨论

拉帕替尼是同时靶向抑制 EGFR 和 HER-2 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,对 HER-2 阳性的局部晚期或转移性乳腺癌有效,与抗 HER-2 单克隆抗体曲妥珠单抗具有协同作用,两者联合用药优于各自单药治疗。其中联合紫杉醇可作为 HER-2 阳性的局部晚期或转移性乳腺癌一线治疗,然而对于 HER-2 阴性或者 HER-2 未检测的 MBC 不能受益。其次,用于曲妥珠单抗难治性或抵抗或者复发或者难治性炎性乳腺癌的治疗,还可用于难治性患者 HER-2 阳性的脑转移瘤治疗,虽然实验并未达到预期效果,却可以成为脑转移患者有限治疗方式的一种,进一步的研究正在进行中。此外,拉帕替尼联合来曲唑可明显改善 HR 及 HER-2 过度表达的 MBC 患者的 PFS,甚至作为一线治疗也疗效显著。然而对于 ddAC→P→TL 方案却被研究者们否定,因为拉帕替尼降低剂量发生率高、耐受性差、不良反应重。拉帕替尼治疗的耐受性较好,最常见的不良反应为:腹泻、疲劳、皮疹、瘙痒、恶心等,经处理后均可耐受,对心脏的毒性较小。所以拉帕替尼治疗晚期复发或转移性、乳腺癌脑转移、炎性乳腺癌及曲妥珠单抗抵抗或难治性 HER-2 阳性患者具有很好的发展前景,有可能成为继曲妥珠单抗之后的另一靶向时代。

#### 【参考文献】

- [1] 常卫华. 乳腺癌分子靶向治疗的进展与展望[J]. 肿瘤基础与临床 2009 22(3): 270-271.
- [2] 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.
- [3] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1673-1684.
- [4] Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results [J]. Clin Breast Cancer, 2003, 4(5): 348-353.
- [5] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. Clin Oncol, 2002, 20(3): 719-726.
- [6] 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]. Clin Oncol, 2008, 26(12): 1993-1999.
- [7] Kaufman B, Trudeau M, Awada A, et al. Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(6): 581-588.
- [8] Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer [J]. Clin Oncol, 2008, 26(18): 2999-3005.
- [9] Decensi A, Puntoni M, Pruneri G, et al. Lapatinib activity in pre-malignant lesions and HER2-positive cancer of the breast in a randomized placebo-controlled presurgical trial [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(8): 1181-1189.
- [10] Jagiello-Gruszfeld A, Tjulandin S, Dobrovolskaya N, et al. A single-arm phase II trial of first-line paclitaxel in combination with lapatinib in HER2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. Oncology, 2010, 79(1-2): 129-135.
- [11] Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer [J]. Clin Oncol, 2010, 28(20): 3248-3255.
- [12] Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer [J]. Clin Oncol, 2008, 26(34): 5544-5552.
- [13] Dang C, Lin N, Moy B, et al. Dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel with trastuzumab and lapatinib in HER2/neu-overexpressed/amplified breast cancer is not feasible because of excessive diarrhea [J]. Clin Oncol, 2010, 28(18): 2982-2988.
- [14] Sherrill B, Di Leo A, Amonkar MM, et al. Quality-of-life and quality-adjusted survival (Q-TWiST) in patients receiving lapatinib in combination with paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(4): 767-775.
- [15] Kaufman B, Wu Y, Amonkar MM, et al. Impact of lapatinib monotherapy on QOL and pain symptoms in patients with HER2+ relapsed or refractory inflammatory breast cancer [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(5): 1065-1073.
- [16] Zhou X, Cella D, Cameron D, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+(ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117(3): 577-589.
- [17] Greil R, Borstnar S, Petráková K, et al. Combination therapy of lapatinib and capecitabine for ErbB2-positive metastatic or locally advanced breast cancer: results from the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) in Central and Eastern Europe [J]. Onkologie, 2011, 34(5): 233-238.
- [18] Rhee J, Han SW, Cha Y, et al. High serum TGF-α predicts poor response to lapatinib and capecitabine in HER2-positive breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(1): 107-114.
- [19] Lin NU, Eierman W, Greil R, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases [J]. J Neu-

- roncol 2011, 105(3): 613-620.
- [20] Johnston S, Pippet J Jr, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. Clin Oncol 2009, 27(33): 5538-5546.
- [21] Sherrill B, Sherif B, Amonkar MM, et al. Quality-adjusted survival analysis of first-line treatment of hormone-receptor-positive HER2+ metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with lapatinib [J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(12): 2245-2252.
- [22] Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer [J]. Clin Oncol 2008, 26(20): 3317-3323.
- [23] Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol 2012, 13(2): 135-144.
- [24] Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, et al. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol 2011, 22(12): 2582-2590.
- [25] 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]. Clin Oncol 2010, 28(7): 1124-1130.
- [26] 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. (编校: 闫沛)

## 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的研究进展

程卓鑫, 刘伟新, 高志鹏

### Advances in studies on intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas

Cheng Zhuoxin, Liu Weixin, Gao Zhipeng

Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154007, China.

**【Abstract】**Cystic pancreatic neoplasms are increasingly recognized, with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMNs) being the most frequently type. IPMNs are characterized by mucin production and epithelial growth within the pancreatic ducts, and are generally differentiated according to location: main pancreatic duct, its major side branches, or mixed type. Recently new knowledge of its epidemiology, pathological, characteristics, diagnosis and management has been emerged. This article reviewed the advances in the study on IPMNs.

**【Key words】**intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas; diagnosis; treatment

Modern Oncology 2014, 22(03): 0701-0703

**【指示性摘要】**胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMNs)是常见的胰腺囊性肿瘤。IPMNs以胰腺导管内上皮乳头样增生及分泌大量粘蛋白为特点。一般根据不同的位置分为主胰管型、分支胰管型、混合型。近年对IPMNs的流行病学、病理特征、诊断、处理原则等方面均有了新的认识。本文就IPMNs的研究进展作一综述。

**【关键词】**胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤; 诊断; 治疗

**【中图分类号】**R730.262

**【文献标识码】**A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.69

**【文章编号】**1672-4992-(2014)03-0701-03

**【收稿日期】** 2013-10-26

**【基金项目】** 黑龙江省自然科学基金资助项目(编号: H201373); 佳木斯大学青年基金资助项目(编号: Sq2013-024); 黑龙江省卫生厅项目(编号: 2013-238)

**【作者单位】** 佳木斯大学附属第一医院普外科 黑龙江 佳木斯 154007

**【作者简介】** 程卓鑫(1977-),男,黑龙江佳木斯人,博士,副主任医师,主要从事胰腺外科临床研究。E-mail: czx6892551@yeah.net

**【通讯作者】** 高志鹏(1977-),男,黑龙江哈尔滨人,硕士,医师,主要从事普通外科临床研究。

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal mucinous neoplasms of the pancreas, IPMNs)是胰腺的囊性肿瘤之一。1936年在临床中首次被报道,由于当时诊断学和病理生理学的局限性致使人们对该病未有足够的认识。直至1982年,Ohhashi对IPMNs进行了比较详细的报道。随后,临床中对该病的报道逐渐增多,并围绕其临床病理学特点进行不同的命名。1996年世界卫生组织(WHO)将胰腺导管内具有高柱状富含黏液的上皮细胞,有或没有乳头状突起,累及主胰管和(或)主要侧支胰管且缺乏黏液性腺瘤所特有的巢状基质胰管上皮统称为IPMNs,并制订了相应的诊断标准和组织分型<sup>[1]</sup>。近年对IPMNs的流行病学、病理特征、诊断、处理原则