

曲妥珠单抗和拉帕替尼在辅助曲妥珠单抗治疗后一线复发的HER2阳性晚期乳腺癌治疗中疗效的比较

黄文发, 严颖, 张如艳, 冉然, 李惠平

Efficacy comparison of first-line trastuzumab and lapatinib in HER2-positive advanced breast cancer relapsed from prior adjuvant trastuzumab treatment

HUANG Wenfa, YAN Ying, ZHANG Ruyan, RAN Ran, LI Huiping

[摘要]

目的: 比较一线曲妥珠单抗和拉帕替尼在对辅助曲妥珠单抗治疗后复发的人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性晚期乳腺癌 (advanced breast cancer, ABC) 治疗中的疗效。

方法: 回顾性分析北京大学肿瘤医院 2010 年 7 月—2019 年 7 月收治的 73 例曲妥珠单抗辅助治疗后复发的 HER2 阳性 ABC 患者的资料。73 例患者中 48 例采用曲妥珠单抗治疗 (曲妥珠单抗组), 25 例采用拉帕替尼治疗 (拉帕替尼组)。比较 2 组患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。

结果: 中位随访时间为 17.3 个月 (范围: 1.5 ~ 85.0 个月)。曲妥珠单抗组和拉帕替尼组的 ORR 分别为 50% 和 28%, 差异无统计学意义 ($P = 0.071$)。继续曲妥珠单抗治疗与换用拉帕替尼治疗相比, 继续曲妥珠单抗治疗显著延长了患者的 PFS (7.3 vs 4.8 个月, $P = 0.045$)。在亚组分析中, 辅助曲妥珠单抗治疗停药 12 个月以后复发 ($P = 0.031$) 或无内脏转移 ($P = 0.003$) 的患者继续使用曲妥珠单抗治疗具有更长的 PFS, 但拉帕替尼用于治疗早期复发并发生内脏转移的患者有延长 PFS 的趋势 ($P = 0.071$)。

结论: 继续使用曲妥珠单抗仍是辅助曲妥珠单抗治疗后复发的 ABC 患者的重要方案。但在选择曲妥珠单抗或拉帕替尼用于治疗 HER2 阳性 ABC 时, 需综合考虑辅助曲妥珠单抗停药时间和内脏转移的情况。

[关键词] 乳腺肿瘤; 基因, *erbB-2*; 分子靶向治疗; 曲妥珠单抗; 拉帕替尼

[ABSTRACT]

Objective: To compare the efficacy of first-line trastuzumab and lapatinib treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer (ABC) patients who relapsed

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2020.33.121

[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 (2020) 09-0641-09

AUTHORS FROM

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

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

TUMOR, 2020, 40 (09): 641-649

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

Received 2020-02-25 Accepted 2020-07-23

Copyright© 2020 by TUMOR All rights reserved

from prior adjuvant trastuzumab.

Methods: Retrospective analysis on clinical data of 73 patients with HER2-positive ABC, who relapsed after adjuvant trastuzumab treatment, admitted to Peking University Cancer Hospital between July 2010 and July 2019. Of the 73 patients, 48 patients were treated with trastuzumab (trastuzumab group) and 25 patients received lapatinib (lapatinib group). Objective response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) between the two groups were compared.

Results: The median follow-up time was 17.3 (1.5–85.0) months. The ORR of trastuzumab group and lapatinib group were 50% and 28% respectively, but without significant difference ($P = 0.071$). PFS were significantly improved in patients retreated with trastuzumab compared with those received lapatinib treatment (7.3 vs 4.8 months, $P = 0.045$). In the subgroup analysis, patients relapsed over 12 months after adjuvant trastuzumab ($P = 0.031$) or those without visceral metastases ($P = 0.003$) could benefit more from trastuzumab treatment, while those who had visceral metastases within 12 months after adjuvant trastuzumab showed a trend that favored lapatinib ($P = 0.071$).

Conclusion: Trastuzumab retreatment remains an important regimen in the first-line management for ABC patients relapsed after prior adjuvant trastuzumab. The interval from the end of adjuvant trastuzumab treatment and the situation of visceral metastasis should be considered, when choosing trastuzumab or lapatinib to manage HER2-positive ABC patients.

[KEY WORDS] Breast neoplasms; Gene, *erbB-2*; Molecular targeted therapy; Trastuzumab; Lapatinib

曲妥珠单抗是一个人源化的靶向人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 的单克隆抗体^[1]。SLAMON等^[1]和MARTY等^[2]研究奠定了以曲妥珠单抗为基础的联合方案, 一线用于HER2阳性晚期乳腺癌(advanced breast cancer, ABC)的治疗。目前, 多数指南均推荐一线为帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗、二线采用曲妥珠单抗-美坦新偶联物恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)治疗HER2阳性的ABC患者^[3-5]。然而, 由于存在药物可及性不足和价格较高等问题, 这些新药在国内的应用仍然有限。2019年中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南仍将曲妥珠单抗联合化疗作为未经辅助曲妥珠单抗治疗的ABC患者的一线推荐方案^[3]。但对于辅助曲妥珠单抗治疗后复发的患者, 下一步的治疗选择仍是难题。多项研究的结果均已表明, 此类患者在晚期一线中再次接受曲妥珠单抗治疗的获益显著减少^[6-7]。因此, 在临床实

践中急需为此类HER2阳性的ABC患者寻找更优化的一线治疗方案。

小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 如拉帕替尼和吡咯替尼, 可作用于表皮生长因子受体家族胞内段的酪氨酸激酶的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合位点, 并限制其磷酸化及下游信号通路的激活, 从而抑制肿瘤细胞生长^[8]。研究表明, 拉帕替尼能可逆性地抑制人表皮生长因子受体-1 (human epidermal growth factor receptor-1, HER1) 和HER2的酪氨酸激酶活性, 即使在曲妥珠单抗耐药的细胞系中, 仍具有抗肿瘤活性^[9]。拉帕替尼或吡咯替尼等TKIs联合化疗是国内ABC患者进行二线抗HER2治疗的重要方案, 但其在接受辅助曲妥珠单抗治疗后复发的患者一线治疗中的应用, 仍主要基于专家共识的结果^[3]。对于此类患者, 有关在一线治疗中是否应继续使用曲妥珠单抗或更换成TKIs治疗的研究结果鲜有报道^[10]。

因此, 本研究通过对本院收治的辅助治疗后复发的 HER2 阳性的 ABC 患者的临床资料进行分析, 旨在探讨以曲妥珠单抗或拉帕替尼为基础的方案在此类患者一线治疗中的临床疗效, 现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 7 月—2019 年 7 月北京大学肿瘤医院收治的 73 例辅助曲妥珠单抗治疗后复发、一线接受曲妥珠单抗 (曲妥珠单抗组, 48 例) 或拉帕替尼 (拉帕替尼组, 25 例) 治疗的 HER2 阳性 ABC 患者的资料, 并进行回顾性研究。所有患者均为女性, 经病理及免疫组织化学检测确诊为乳腺癌。患者中位年龄为 48 岁 (范围: 22 ~ 73 岁), 一般临床资料见表 1。其中, 患者初次诊断的临床分期为 I / II 期者 36 例, III 期 37 例; 浸润性导管癌患者 69 例, 浸润性小叶癌 3 例, 黏液腺癌 1 例; 激素受体阳性者 40 例, 阴性者 33 例, HER2 (3+) 者 65 例, HER2 (2+) / 荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 阳性 (FISH+) 者 8 例; 有内脏转移者 46 例, 肺转移者 31 例, 肝转移者 19 例, 脑转移者 6 例。患者的中位无病生存 (disease-free survival, DFS) 时间为 23.0 个月 (范围: 3.0 ~ 84.9 个月); 拉帕替尼组患者的 DFS 及无曲妥珠单抗间期 (trastuzumab-free interval, TFI) 均较短, 且有更多的脑转移患者 (P 值均 < 0.05); 其余临床病理特征在 2 组间差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。本研究经本院医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书将临床资料用于科研分析。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 通过组织病理学检查确诊为乳腺癌, 免疫组织化学检测结果为 HER2 (3+), 如为 HER2 (2+) 则需进一步行 FISH 检测证实为 *HER2* 基因扩增者; (2) 围手术期接受 (新) 辅助曲妥珠单抗治疗后疾病复发者; (3) 晚期一线接受以曲妥珠单抗或拉帕替尼为基础的抗 HER2 治疗者; (4) 至少完成一次疗效评估。

排除标准: (1) 局部复发或寡转移病灶接受过根治性局部治疗者; (2) 加入临床研究或接受其他抗 HER2 治疗者。

1.3 治疗过程

曲妥珠单抗组: 曲妥珠单抗首次治疗的剂量为 8 mg/kg 静脉滴注, 此后 6 mg/kg 静脉滴注, 每 3 周 1 次; 或曲妥珠单抗首次治疗的剂量为 4 mg/kg 静脉滴注, 此后 2 mg/kg 静脉滴注, 每周 1 次。拉帕替尼组: 拉帕替尼 1 250 mg/d 口服。一线治疗联合使用的化疗或内分泌治疗药物根据晚期乳腺癌诊疗指南和临床实践要求给药 (表 2), 曲妥珠单抗和拉帕替尼均连续应用至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

1.4 观察指标和评价标准

按照实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1 版评价入选患者的疗效^[11]。完全缓解 (complete remission, CR) 指不同转移部位的所有目标病灶 (包括靶病灶和非靶病灶) 全部消失; 部分缓解 (partial remission, PR) 指不同转移部位的基线病灶最大径之和至少减少 30%; 疾病进展 (progressive disease, PD) 指不同转移部位的基线病灶最大径之和至少增加 20% 或出现新发病灶; 稳定疾病 (stable disease, SD) 指不同转移部位的基线病灶最大径之和介于 PR 和 PD 之间。所有患者每 6 个周期进行一次影像学评价, 直到疾病进展、失访或死亡。

本研究的主要研究指标为无进展生存期 (progression-free survival, PFS): 指从首次给药之日开始, 至首次记录到疾病进展或最后一次随访日期或因任何原因所致死亡日期之间的这段时间。次要研究指标为客观缓解率 (objective response rate, ORR): 指疗效评价达 CR 和 PR 患者的总和所占的百分比。

作为亚组分析, 本研究评估内脏转移情况、TFI、激素受体状态、肝、肺转移情况及转移器官数目等因素对疗效的影响。TFI 定义为自辅助曲妥珠单抗治疗停药之日起, 至首次影像学检查确认的复发转移之间的时间。本研究将 TFI 分为

2 个亚组: 辅助治疗期间或停药 12 个月内复发亚组和辅助治疗停药 12 个月后复发亚组。

1.5 随访

患者通过定期住院或门诊就诊的方式进行随访, 截止时间为 2020 年 7 月 1 日。患者的中位随访时间为 17.3 个月 (范围: 1.5 ~ 85.0; 四分

位距: 8.1 ~ 24.9), 其中 63 例观察到 PFS 终点。4 例患者继续曲妥珠单抗治疗, 2 例因不良反应停用曲妥珠单抗予阿那曲唑维持治疗, 4 例患者失访, 随访率为 94.5%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统

表 1 73 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的临床病理特征

Table 1 Clinicopathological characteristics of the 73 HER2-positive metastatic breast cancer patients

[Total = 73, n (%)]

Characteristics	Trastuzumab (n = 48)	Lapatinib (n = 25)	P
Age/year			
Median (range)	48 (22-67)	47 (27-73)	0.613
Hormone-receptor status			0.400
ER and/or PR positive	28 (58.3)	12 (48.0)	
ER and PR negative	20 (41.7)	13 (52.0)	
TNM stage			0.512
I / II	25 (52.1)	11 (44.0)	
III	23 (47.9)	14 (56.0)	
(Neo) adjuvant chemotherapy			0.263
Taxanes only	8 (16.7)	2 (8.0)	
Anthracyclines+taxanes	37 (77.1)	23 (92.0)	
Other	3 (6.2)	0 (0.0)	
Disease-free survival (t/month)			0.011
Median (range)	27.0 (3.0-84.9)	18.0 (7.5-45.4)	
Trastuzumab-free interval (t/month)			0.009
< 12	19 (39.6)	18 (72.0)	
≥ 12	29 (60.4)	7 (28.0)	
Metastasis organ			
Skin or chest wall	14 (29.2)	3 (12.0)	0.100
Lymph node	29 (60.4)	17 (68.0)	0.524
Bone	11 (22.9)	7 (28.0)	0.633
Lung	20 (41.7)	11 (44.0)	0.848
Liver	15 (31.2)	4 (16.0)	0.159
Brain	1 (2.1)	5 (20.0)	0.028
Others*	10 (20.8)	7 (28.0)	0.492
Disease involvement			0.700
Visceral	31 (64.6)	15 (60.0)	
Non-visceral	17 (35.4)	10 (40.0)	
Number of metastatic organ (site)			0.820
< 3	32 (66.7)	16 (72.0)	
≥ 3	16 (33.3)	9 (36.0)	

*Others included pleura or pericardium; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor.

表 2 一线联合治疗的药物

Table 2 Concomitant drugs for first-line treatment

Drug	[Total = 73, n (%)]	
	Trastuzumab (n = 48)	Lapatinib (n = 25)
Taxanes	22 (45.8)	1 (4.0)
Vinorelbine	5 (10.4)	1 (4.0)
Capecitabine	6 (12.5)	16 (64.0)
Gemcitabine	-	2 (8.0)
Taxanes + platinum	3 (6.3)	-
Taxanes + capecitabine	2 (4.2)	-
Taxanes + gemcitabine	3 (6.3)	-
Taxanes + vinorelbine	1 (2.1)	-
Vinorelbine + platinum	2 (4.2)	-
Vinorelbine + capecitabine	1 (2.1)	1 (4.0)
Gemcitabine + platinum	-	1 (4.0)
Gemcitabine + capecitabine	1 (2.1)	2 (8.0)
Exemestane	1 (2.1)	-
Fluvestrant	1 (2.1)	1 (4.0)

计学处理。计量资料以中位数（范围）表示，组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验法进行比较。生存资料采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，组间生存时间的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

73 例患者均可进行疗效分析。曲妥珠单抗组：24 例（50.0%）达到 PR，19 例（39.6%）为 SD，5 例（10.4%）首次评效即为 PD；拉帕替尼组：7 例（28.0%）达到 PR，16 例（64.0%）为 SD，2 例（8.0%）首次评效即为 PD。2 组患者的 ORR 分别为 50.0% 和 28.0%，但差异无统计学意义（ $P = 0.071$ ）。

2.2 生存分析

本研究的中位随访时间为 17.3 个月，共有 63 例患者发生疾病进展。曲妥珠单抗治疗组中位 PFS 为 7.3 个月（95% 可信区间：5.2 ~ 9.4），拉帕替尼治疗组中位 PFS 为 4.8 个月（95% 可信区

间：3.3 ~ 6.3），2 组患者之间的差异具有统计学意义（ $P = 0.045$ ）（图 1）。在 6 例脑转移患者中，1 例接受曲妥珠单抗治疗的 PFS 为 4 个月，5 例接受拉帕替尼治疗的中位 PFS 为 8.2 个月。剔除脑转移患者，曲妥珠单抗组和拉帕替尼组的 PFS 分别为 8.6 和 4.8 个月，采用曲妥珠单抗治疗的 PFS 仍显著延长（ $P = 0.049$ ）。

亚组分析结果（图 2）显示，对于没有内脏转移的患者，曲妥珠单抗组（17 例）的 PFS 较拉帕替尼组（10 例）显著延长（9.9 vs 4.6 个月， $P = 0.003$ ）；而在 TFI ≥ 12 个月亚组中，曲妥珠单抗组（29 例）和拉帕替尼组（7 例）的中位 PFS 分别为 8.9 和 3.5 个月，差异具有统计学意义（ $P = 0.031$ ）。进一步将 TFI 和内脏转移情况结合，发现对于 TFI < 12 个月的患者，没有内脏转移亚组的患者经曲妥珠单抗治疗的 PFS 仍显著延长，分别为 12.3 和 4.6 个月（ $P = 0.009$ ），但在内脏转移亚组，拉帕替尼治疗仅具有延长 PFS 的趋势分别为 8.4 和 3.9 个月（ $P = 0.071$ ）。

按照激素受体状态、肺转移、肝转移及转移器官数目区分亚组，接受 2 种抗 HER2 药物治疗患者 PFS 期，差异均无统计学意义（ P 值均 > 0.05 ）（图 3）。

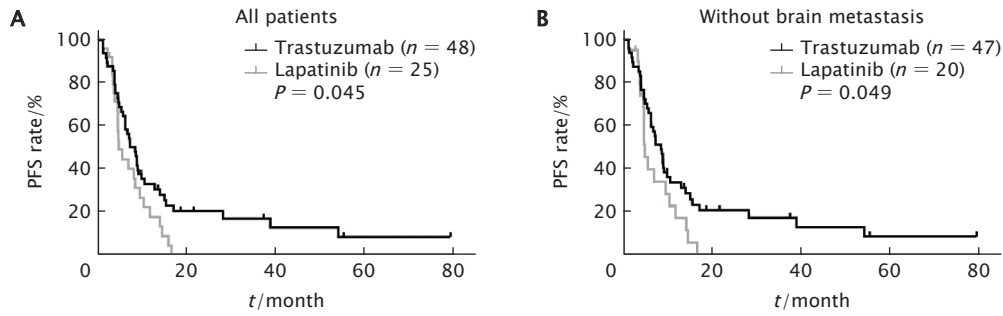


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves for progression-free survival (PFS) in all human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer patients (A) or those without brain metastasis (B) who underwent first-line anti-HER2 treatment.

图 1 Kaplan-Meier 法分析经一线抗 HER2 治疗的全部 (A) 或无脑转移 (B) 的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的 PFS 时间

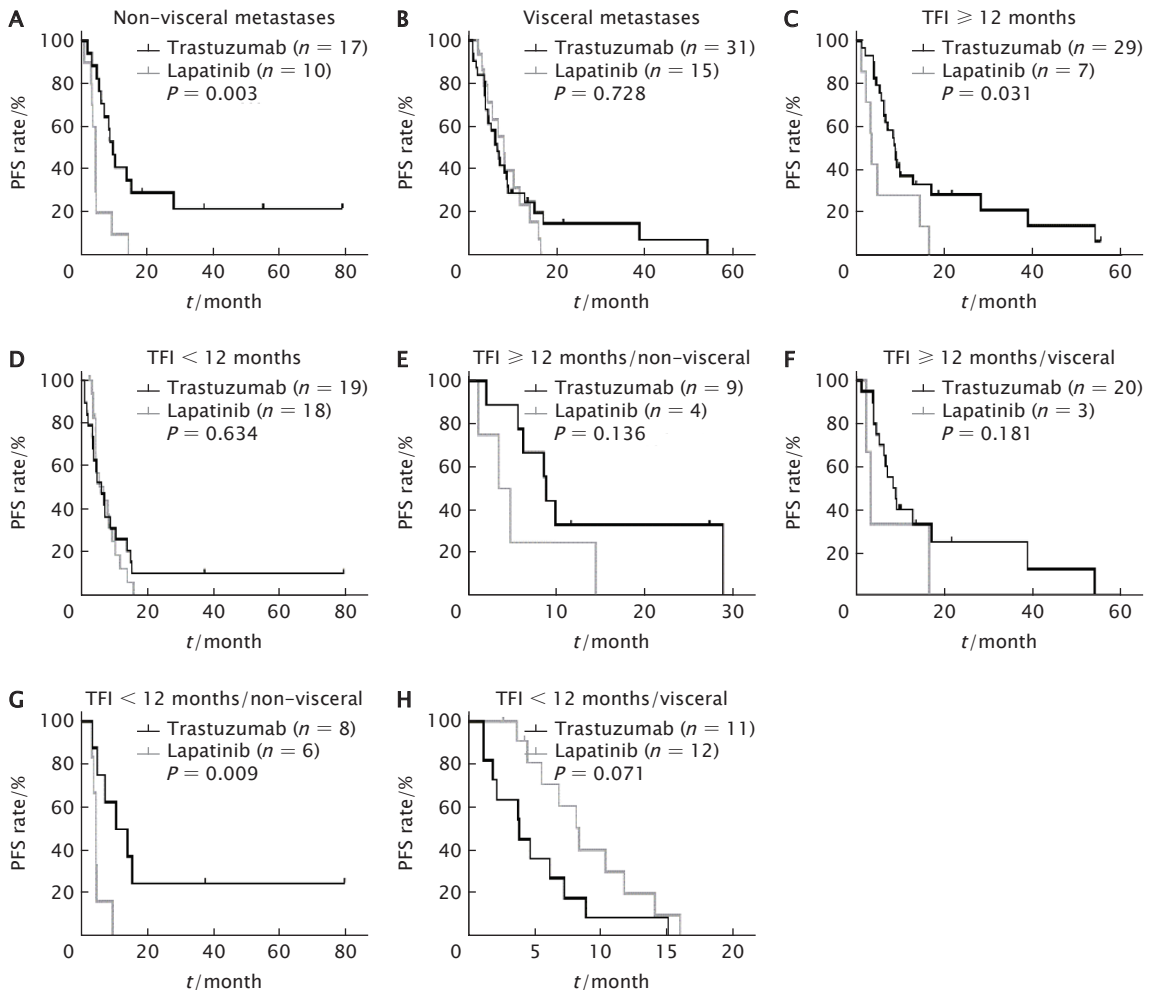


Fig. 2 Kaplan-Meier survival curves for progression-free survival (PFS) of the patients in different subgroups. A-B: Situation of visceral metastasis subgroup; C-D: Trastuzumab-free interval (TFI) subgroup; E-H: Combination subgroup.

图 2 Kaplan-Meier 法分析不同内脏转移 (A ~ B)、无曲妥珠单抗间期 (C ~ D) 及综合 (E ~ H) 亚组患者的 PFS 时间

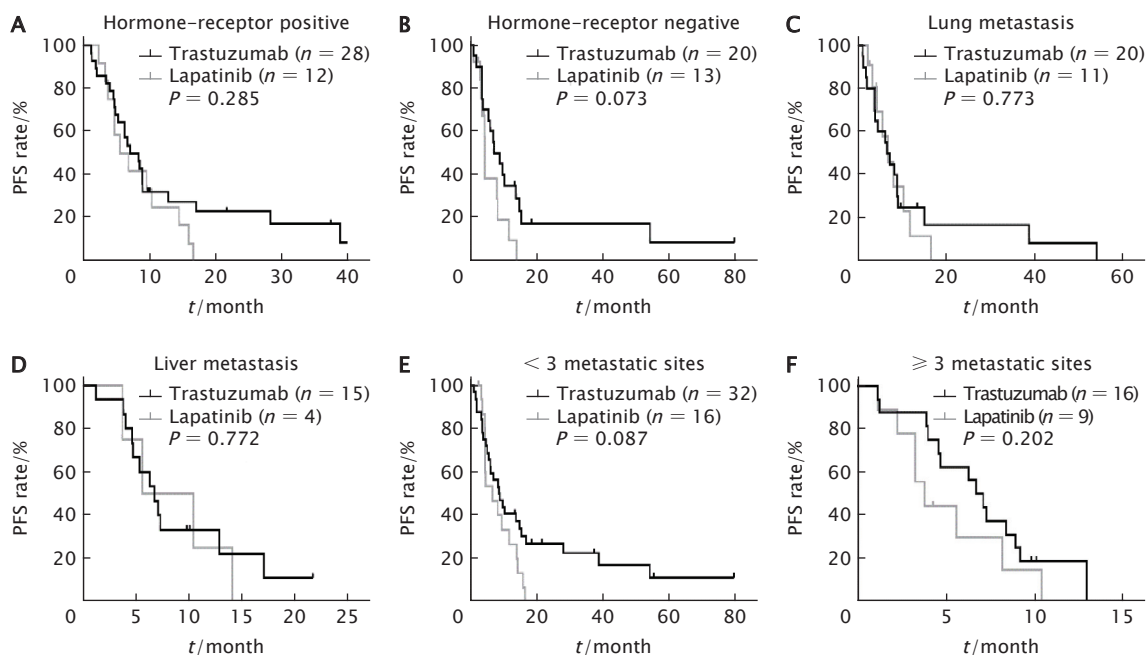


Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves for progression-free survival (PFS) of the patients in different subgroups. A-B: Hormone-receptor status subgroup; C: Lung metastasis subgroup; D: Liver metastasis subgroup; E-F: Number of metastatic organ subgroup.

图3 Kaplan-Meier 分析法不同激素受体状态(A~B)、肺转移(C)、肝转移(D)及转移器官数目(E~H)亚组患者的 PFS 时间

3 讨论

HER2 阳性 ABC 在明确诊断后, 应尽早在没有治疗禁忌的情况下开始进行持续抗 HER2 治疗^[12-13]。CAMERON 等^[14] 的临床研究显示, 曲妥珠单抗在辅助阶段的应用显著改善了早期乳腺癌患者的预后, 但仍有 31% 的患者在 10 年内发生复发和转移。而随着“中国癌症基金会赫赛汀患者援助项目”的推广和医保适应症的覆盖, 如何优化此类迅速增加的辅助曲妥珠单抗治疗后复发的 ABC 患者的治疗选择, 面临着挑战。虽然采用帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗或 T-DM1 治疗已达共识, 但它们在晚期患者中的应用尚未进入医保, 难以广泛使用^[3]。为此, 在国内的临床实践中, 经辅助曲妥珠单抗治疗后复发的 ABC 患者多选择以拉帕替尼或吡咯替尼为基础的方案或继续使用曲妥珠单抗, 同时更换其他化疗药物。本研究通过对比曲妥珠单抗和拉帕替尼一线治疗的疗效, 以进一步优化此类患者的治疗策略。

本研究回顾性分析了 73 例经辅助曲妥珠单抗治疗后复发的 ABC 患者的临床资料, 发现一线曲妥珠单抗治疗较拉帕替尼显著延长了患者的 PFS($P = 0.045$)。在一项回顾性研究 Hermine 中, EXTRA 等^[15] 也发现, 曲妥珠单抗联合化疗相较于单纯化疗, 能将疾病进展时间显著延长 3 个月。然而诸多研究结果表明, 此类患者晚期一线继续接受曲妥珠单抗治疗的获益仍较未经治疗者显著减少^[6-7]。因此, 如何鉴别出潜在的耐药患者对于优化治疗选择至关重要。在基线资料对比中, 本研究发现换用拉帕替尼治疗的患者, 72.0% 为辅助曲妥珠单抗停药 12 个月内复发; 而对于继续接受曲妥珠单抗治疗的患者, 则仅为 39.6%, 提示 TFI 是影响临床决策的重要因素。DANIELS 等^[16] 回顾了 3 199 例接受曲妥珠单抗治疗的 ABC 患者, 其中 634 例为辅助治疗失败复发。研究发现, 早期复发的 ABC 患者行一线曲妥珠单抗治疗的时间较 TFI ≥ 12 个月者显著减少 (9.5 vs 14.1 个月)。WONG 等^[17] 通过对多项研究的总结, 进

一步将 TFI < 12 个月的 ABC 定义为曲妥珠单抗耐药。因此, 国内外专家共识均推荐对辅助曲妥珠单抗治疗停药 ≥ 12 个月的患者选用一线抗 HER2 治疗, 对治疗期间或停用 < 12 个月内复发的患者可选用二线抗 HER2 治疗^[3-5]。

本研究在亚组分析中观察到, 继续使用曲妥珠单抗治疗在没有内脏转移 ($P = 0.003$) 和 TFI ≥ 12 个月 ($P = 0.031$) 的亚组中, 较拉帕替尼治疗显著延长患者的 PFS。这与一项 III 期临床研究 (MA.31) 的结果相一致。GELMON 等^[18] 纳入了 652 例 TFI ≥ 12 个月或未经辅助曲妥珠单抗治疗的复发一线或初治期的 HER2 阳性 ABC 患者, 其中 118 例 (18%) 接受过辅助曲妥珠单抗治疗, 随机分入拉帕替尼或曲妥珠单抗联合紫杉类药物组, 结果也提示曲妥珠单抗一线治疗在敏感患者中更具疗效优势。但对于 TFI < 12 个月及存在内脏转移的患者, 本研究未发现曲妥珠单抗治疗和拉帕替尼的显著差异。本研究在 TFI < 12 个月的亚组中, 结合内脏转移情况进一步将患者分成 2 个预后不同的亚组: 对于无内脏转移患者, 再次使用曲妥珠单抗仍能带来显著的生存获益 ($P = 0.009$); 但换用拉帕替尼具有延长短期复发并发生内脏转移患者 PFS 的趋势 ($P = 0.071$)。国内一项近期的多中心回顾性研究纳入 554 例曲妥珠单抗耐药的 ABC 患者, 比较了曲妥珠单抗或拉帕替尼联合卡培他滨的疗效^[10]。在 80 例辅助治疗期间复发或 TFI < 12 个月的亚组中, 拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的 PFS 分别为 7.9 和 4.4 个月, 差异具有统计学意义 ($P = 0.002$)。BIAN 等^[19] 对 120 例曲妥珠单抗耐药患者的前瞻性研究表明, 换用拉帕替尼较曲妥珠单抗治疗显著延长患者的 PFS (6.0 vs 4.5 个月, $P = 0.006$)。此外, TAKANO 等^[20] 在 WJOG6110B/ELTOP 研究的亚组分析中也发现, 既往晚期采用曲妥珠单抗治疗 1 年内进展的 ABC 患者, 换用拉帕替尼可获得更长的 PFS。以上结果表明, 拉帕替尼等 TKIs 可用于原发性或早期获得性曲妥珠单抗耐药的患者。

作为国内上市的自主研发的 TKIs, 吡咯替尼能不可逆地靶向 HER1、HER2 及 HER4, 其联合卡培他滨在 II 期研究中显著提高了曲妥珠单抗

治疗进展患者的 ORR 和 PFS^[21]。该研究分析了 6 例接受一线吡咯替尼治疗且 TFI < 6 个月的患者, 其中 5 例 PR 患者的中位持续缓解时间达到了 378 d, 提示吡咯替尼用于此类患者的潜在价值。

脑转移也是影响曲妥珠单抗疗效的重要因素。由于难以透过血脑屏障, 脑转移 ABC 患者颅内曲妥珠单抗的含量往往无法达到有效血药浓度。因此, 现有诊疗指南多认为小分子 TKIs 药物, 如拉帕替尼、吡咯替尼等更能对脑转移病灶起到治疗作用^[3]。本研究回顾了 6 例脑转移患者, 其中 5 例接受拉帕替尼治疗的中位 PFS 时间达到了 8.2 个月。KAPLAN 等^[22] 对拉帕替尼和曲妥珠单抗进行头对头的比较发现, 拉帕替尼治疗可以降低颅内进展所致死亡的发生率 (32.0% vs 43.4%), 并将总生存期延长了 7 个月。在 LANDSCAPE 研究中, BACHELOT 等^[23] 纳入了 45 例接受过头颅放疗的 HER2 阳性 ABC 患者, 继续采用一线拉帕替尼联合卡培他滨进行治疗, 发现 29 例患者颅内病灶体积缩小 $\geq 50\%$, 进一步肯定了拉帕替尼治疗脑转移的疗效。

本研究具有一定的局限性: (1) 本研究为小样本的回顾性研究, 拉帕替尼组和曲妥珠单抗组的病例数差异较大。但本研究从收治的 804 例 HER2 阳性 ABC 患者中连续纳入了所有符合标准的患者, 避免了主观的选择偏倚; (2) 本研究仅回顾总结了单中心的患者资料, 对于国内刚上市的抗 HER2 药物, 如帕妥珠单抗、T-DM1 和吡咯替尼, 由于接受治疗的病例数较少, 尚无法进行分析。

综上所述, 曲妥珠单抗在既往接受过辅助曲妥珠单抗治疗后复发的 HER2 阳性 ABC 治疗中仍具有重要地位。本研究的亚组分析显示, 曲妥珠单抗在 TFI ≥ 12 个月或无内脏转移的患者中更具疗效优势; 而对于曲妥珠单抗停药 12 个月内复发并有内脏转移的患者换用拉帕替尼可能带来更大的获益。在全程抗 HER2 治疗的年代, 晚期乳腺癌如何根据患者既往曲妥珠单抗治疗的停药时间、内脏转移情况等临床特征选择不同的治疗策略, 以最大限度地改善患者的生存预后, 值得进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] MARTY M, COGNETTI F, MARANINCHI D, *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19):4265-4274.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(08):609-680.
- [4] GIORDANO SH, TEMIN S, KIRSHNER JJ, *et al.* Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19):2078-2099.
- [5] CARDOSO F, SENKUS E, COSTA A, *et al.* 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):1634-1657.
- [6] RIER HN, LEVIN MD, van ROSMALEN J, *et al.* First-line palliative HER2-targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer is less effective after previous adjuvant trastuzumab-based therapy[J]. *Oncologist*, 2017, 22(8):901-909.
- [7] LAMBERTINI M, FERREIRA AR, POGGIO F, *et al.* Patterns of Care and clinical outcomes of First-Line trastuzumab-based therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients relapsing after (Neo)Adjuvant Trastuzumab: An Italian Multicenter Retrospective Cohort Study[J]. *Oncologist*, 2015, 20(8):880-889.
- [8] XUHONG J C, QI XW, ZHANG Y, *et al.* Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(10):2103-2119.
- [9] KONECNY GE, PEGRAM MD, VENKATESAN N, *et al.* Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1630-1639.
- [10] YANG F, HUANG X, SUN C, *et al.* Lapatinib in combination with capecitabine versus continued use of trastuzumab in breast cancer patients with trastuzumab-resistance: A retrospective study of a Chinese population[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):255.
- [11] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [12] DAWOOD S, BROGLIO K, BUZDAR AU, *et al.* Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1):92-98.
- [13] LI H, SHAO B, YAN Y, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab combined with chemotherapy for first-line treatment and beyond progression of HER2-overexpressing advanced breast cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(3):330-338.
- [14] CAMERON D, PICCART-GEBHART MI, GELBER RD, *et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1195-1205.
- [15] EXTRA JM, ANTOINE EC, VINCENT-SALOMON A, *et al.* Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study[J]. *Oncologist*, 2010, 15(8):799-809.
- [16] DANIELS B, KIELY BE, HOUSSAMI N, *et al.* Survival outcomes for Australian women receiving trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer following (neo) adjuvant trastuzumab: A national population-based observational study (2006-2014)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(3):441-447.
- [17] WONG H, LEUNG R, KWONG A, *et al.* Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2(+) metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2011, 16(11):1535-1546.
- [18] GELMON KA, BOYLE FM, KAUFMAN B, *et al.* Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1574-1583.
- [19] BIAN L, WANG T, ZHANG S, *et al.* Trastuzumab plus capecitabine vs. lapatinib plus capecitabine in patients with trastuzumab resistance and taxane-pretreated metastatic breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5):3153-3158.
- [20] TAKANO T, TSURUTANI J, TAKAHASHI M, *et al.* A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP[J]. *Breast*, 2018, 40:67-75.
- [21] MA F, OUYANG Q, 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 II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2610-2619.
- [22] KAPLAN MA, ISIKDOGAN A, KOCA D, *et al.* Clinical outcomes in patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy: A study by the Anatolian Society of Medical Oncology[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(6):677-683.
- [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.