

## · 综述 ·

## 进展的复发转移性乳腺癌中曲妥珠单抗的再使用

钟颖 孙强 张晓辉

人表皮因子生长受体(Her-2)是乳腺癌重要的预后指标,同时也是靶向Her-2药物的重要预测指标。靶向Her-2的人源化单克隆抗体——曲妥珠单抗在Her-2阳性的乳腺癌患者(新)辅助治疗中占有重要地位,并且曲妥珠单抗是一线治疗Her-2阳性的复发转移性乳腺癌的关键药物。对于正在或曾经使用曲妥珠单抗的Her-2阳性的复发转移性乳腺癌患者,如果疾病出现进展,有多个临床研究证明继续使用曲妥珠单抗是安全并且有效的。此外改用拉帕替尼或者曲妥珠单抗联合拉帕替尼也是可以选择的治疗方案。

## 一、曲妥珠单抗在乳腺癌治疗中的重要地位

Her-2是乳腺癌重要的预后指标,同时也是靶向Her-2药物的重要预测指标<sup>[1-2]</sup>。靶向Her-2药物治疗的指征是Her-2阳性的乳腺癌。目前判断Her-2状态的推荐方法为免疫组化(IHC)和荧光原位杂交(FISH)检测。最新的Her-2阳性定义为:IHC(3+,浸润癌中超过30%的肿瘤细胞有均匀一致的核膜染色)或在FISH检测中每个核大于6个基因拷贝或比值大于2.2<sup>[3]</sup>。对复发转移的乳腺癌患者,首选含曲妥珠单抗的治疗,根据患者既往(新)辅助治疗的用药情况,选择合适的方案。对于Her-2阴性的复发转移性乳腺癌患者,为了争取治疗的机会,可以进行Her-2的重新检测,可以用原发肿瘤病灶进行检测,但用复发转移病灶进行检测,效果更好。

多项大型临床研究涉及曲妥珠单抗联合与各种化疗方案联合或序贯应用的分析和比较。BCIRG006研究、NSABP-31研究和NCCTG9831研究的结果显示曲妥珠单抗联合化疗可以给患者带来明显的生存收益<sup>[4-8]</sup>,HERA试验则显示在辅助化疗后序贯使用曲妥珠单抗同样可使患者受益<sup>[9]</sup>。Slamon等<sup>[10]</sup>应用曲妥珠单抗联合紫杉醇以及Marty等<sup>[11]</sup>应用曲妥珠单抗联合多西紫杉醇的两项临床研究结果,奠定了曲妥珠单抗联合紫杉醇药物一线治疗晚期乳腺癌的地位。另外,曲妥珠单抗联合蒽环类药物也可用于晚期乳腺癌<sup>[12-13]</sup>。

对于应用曲妥珠单抗后出现疾病进展的复发转移性乳腺癌患者,在过去10年间大部分肿瘤医师仍然继续使用曲妥珠单抗。他们仅更换另外一种细胞毒药物,又继续与曲妥珠单抗联用。尽管这样实施有一些理论依据,但缺乏前瞻性的临床获益数据。因此对于使用曲妥珠单抗后再进展的复发转移性患者,是继续使用还是停用曲妥珠单抗,这个关键问题并没有得到回答<sup>[10]</sup>。

## 二、继续使用曲妥珠单抗对进展的复发转移性乳腺癌的安全性

以下的试验表明进展后继续使用曲妥珠单抗是安全的并且是有效的。Tripathy等<sup>[14]</sup>在H0659扩展试验中纳入其基础试验

(H0648g)中247例再次进展的转移性乳腺癌患者。该基础试验(H0648g)的结论是在转移性乳腺癌患者中,曲妥珠单抗联合化疗能够显著延长疾病进展时间提高总生存。基础试验中,患者都有较高的肿瘤负荷,一半以上的患者有3个部位以上的转移病灶。患者分为两组,第1组仅接受化疗,第2组接受化疗+曲妥珠单抗。在H0659试验中,把第1组中154例进展的患者再分为两组,其中一组105例(68%)接受化疗及曲妥珠单抗治疗,另外一组49例仅接受曲妥珠单抗治疗。第2组中93例进展的患者也分为两组,其中一组71例(76%)接受化疗及曲妥珠单抗治疗,另外一组22例仅接受曲妥珠单抗治疗。

扩展试验中,第1组中56%发生严重副作用,第2组中47%发生严重副作用。两组中共19例严重副作用考虑与曲妥珠单抗的使用相关。心功能障碍的发生率第1组为9%,第2组为5%。截至观察时间止,第1组69%死亡,第2组65%死亡。除2例外,患者均死于乳腺癌。其中第1组中的1例死于肺栓塞、第2组中的1例死于哮喘。2例均认为与曲妥珠单抗无关。

第1组曲妥珠单抗的中位持续时间是30周,第2组曲妥珠单抗的中位持续时间是26周。第1组、第2组的客观缓解率(objective response)分别是14%、11%,临床获益率(clinical benefit rates)分别是32%、22%,中位持续时间(median duration of response)均超过了6个月。该研究说明曲妥珠单抗无论作为单药治疗还是联合治疗,对于进展后的复发转移性乳腺癌是安全的。

## 三、继续使用曲妥珠单抗对进展的复发转移性乳腺癌的有效性

2004~2007年一些回顾性的临床数据表明:治疗进展的复发转移性乳腺癌,停止和继续使用曲妥珠单抗两者间相比,继续使用曲妥珠单抗有获益。但由于缺乏前瞻性的数据,这些结论似乎没有足够的说服力<sup>[15-20]</sup>。

von Minckwitz等<sup>[21]</sup>第一个报道了对正在使用曲妥珠单抗时出现进展的复发转移性乳腺癌,继续使用或停止曲妥珠单抗的随机临床研究。这项研究纳入了150余例正在使用曲妥珠单抗联合化疗作为一线解救方案时出现进展的HER-2阳性复发转移乳腺癌(MBC)患者。患者随机分两组,每组78例。一组单药卡培他滨,另外一组卡培他滨联合曲妥珠单抗。继续使用组显示了较长的疾病进展时间(5.6个月 vs. 8.2个月;  $P=0.0338$ ),以及好的反应率(27% vs. 48%;  $P=0.0115$ ),但是总生存没有统计学差异。曲妥珠单抗联合组没有显著的3~4级毒性。这项研究说明,继续使用曲妥珠单抗仍有获益。

## 四、拉帕替尼治疗进展的复发转移性乳腺癌的有效性

此外,一项随机临床试验检验了拉帕替尼(Her-1和Her-2两个受体的小分子酪氨酸激酶抑制剂)对于正在接受曲妥珠单抗治疗后出现进展的MBC患者的有效性<sup>[22]</sup>。324例患者分为两组,一组接受单药卡培他滨( $1250\text{ mg/m}^2$ , bid d1~d14),另外一组接受卡培他滨( $1000\text{ mg/m}^2$ , bid d1~d14)+拉帕替尼( $1250\text{ mg qd}$ ),中位疾病进展时间(median time to disease pro-

gression, 4.4个月 vs. 8.4个月;  $P=0.0019$ )。1组49例出现疾病进展, 2组72例出现疾病进展。但是总生存没有统计学差异。对于正在使用曲妥珠单抗时出现进展的患者来说, 是依照前面的试验数据, 更改方案为拉帕替尼还是继续使用曲妥珠单抗呢?

von Minckwitz等<sup>[21]</sup>的临床研究, 由于没有对有效和进展进行独立的评估, 可能会导致观察者偏倚。此外患者入组数量少、入组时间长, 限制了统计效力。尽管有这些不足, 研究还是达到了统计学差异。相对于以上拉帕替尼的试验, 该研究有相似的获益, 但有较少的毒性。但拉帕替尼试验入组人数多且对反应率及疾病进展时间行了独立的评估。目前为止没有一个随机对照试验直接对比拉帕替尼和曲妥珠单抗治疗进展的复发转移性乳腺癌, 因此很难说明曲妥珠单抗联合化疗与拉帕替尼联合化疗孰优孰劣。

但有一项试验证实了拉帕替尼联用曲妥珠单抗优于拉帕替尼<sup>[23]</sup>。该随机试验纳入了291例患者, 他们经过以曲妥珠单抗为基础的多线化疗后出现进展。患者分为2组, 一组换药为单药拉帕替尼, 另外一组继续使用曲妥珠单抗+拉帕替尼。研究显示了联合用药的益处, 无进展生存(progression-free survival, 12周 vs. 8.1周;  $P=0.008$ )。获益可能源于两种药物对Her-2的双重阻断。这种可能性在曲妥珠单抗的新辅助临床研究中也得到了验证。在NeoALTTO这项新辅助临床研究中, 所有的患者在

接受标准化疗的基础上, 接受12个月的抗Her-2治疗。患者分为4组: 第1组单用曲妥珠单抗, 第2组单用拉帕替尼, 第3组曲妥珠单抗联合拉帕替尼, 第4组序贯应用12周的曲妥珠单抗、6周的洗脱期及34周的拉帕替尼<sup>[24]</sup>。在2011年美国圣·安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)会议中, 研究结果证实拉帕替尼联合曲妥珠单抗的病理完全缓解率最高, 达到47%。

美国国家癌症综合网临床实践指南NCCN(2011版)建议对应用蒽环、紫杉、曲妥珠单抗后进展的患者使用卡培他滨+拉帕替尼。然而, 它也列出了其他的选择, 包括曲妥珠单抗与其他一线细胞毒药物或曲妥珠单抗与拉帕替尼联用<sup>[25]</sup>。

总之, 对于进展的复发转移性乳腺癌患者, 在我们选择治疗方案时, 要考虑风险-获益比。不同于曲妥珠单抗, 拉帕替尼的主要副作用是热潮红和腹泻。但它有口服途径的方便性并且能通过血脑屏障。可能有一些心脏毒性方面的差异, 需要考虑在内。在临床实践中, 具体用药需要我们医师在参考患者既往(新)辅助治疗方案的基础上针对患者的个体情况, 结合药物的作用机制, 制订方案。

(本文参考文献见光盘)

(收稿日期: 2012-02-15)

(本文编辑: 马超)

钟颖, 孙强, 张晓辉. 进展的复发转移性乳腺癌中曲妥珠单抗的再使用[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(13): 3696-3698.

## 颌下腺切除改良手术入路的选择

余立江 赵继志

颌下腺(submandibular gland, SMG)切除手术的常规入路<sup>[1-2]</sup>是经颈入路(transcervical approach)的弧形切口, 手术简单、易行且耗时少。但该手术方法不可避免地会在颈部遗留永久性瘢痕<sup>[1,3]</sup>, 影响美观及造成部分患者的心理障碍。因此, 对颈部美容要求较高及职业需要的患者不能接受常规入路的颌下腺切除手术。据文献报道, 在临床上可根据患者颌下腺疾病的性质和病理类型及对美容的要求采用改良的手术入路<sup>[3-9]</sup>, 以达到较理想的美容及颌下腺切除效果<sup>[10]</sup>。

### 一、手术适应证

颌下腺良性肿瘤、反复发作的慢性颌下腺炎以致颌下腺纤维化及结石位于导管近心端或腺体内者<sup>[2,5-6]</sup>。

### 二、改良的开放手术入路

1. 颈侧小切口入路: 切口及方法: 切口在平行下颌骨下缘1.5~2 cm范围内皮肤自然皱褶处, 长度为3 cm。切开皮肤、皮下组织、颈阔肌, 切开颌下腺包膜, 沿颌下腺表面钝性分离将其外侧面完全暴露。将腺体向前下方牵拉, 在腺体后上深面断扎进入腺体的面动静脉分支。继续钝性分离腺体深面, 于其内侧分离出舌神经到腺体的分泌支并断扎。用拉钩将下颌舌骨肌后缘拉向前方, 即可完全暴露颌下腺管, 确认后近口底处断扎。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.13.062

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 口腔科

通讯作者: 余立江, Email: yuljdent@sina.com

至此可完整摘除颌下腺及肿瘤(或颌下腺)。放置引流管<sup>[3]</sup>, 分层缝合。

优缺点: 术式和方法为术者熟悉, 同时切口长度变短, 术后瘢痕较小。但其依然会遗留3 cm左右的术后瘢痕, 术野有限, 可能会增加损伤舌神经、舌下神经和面神经下颌缘支机会<sup>[1,3,11-12]</sup>。

2. 经口入路: 切口及方法<sup>[4,5,13-14]</sup>: 在口底舌下腺外侧黏膜作切口, 切口长为自第一双尖牙近中至第二磨牙远中, 切开黏膜及黏膜下组织, 在舌下腺的外侧分离至下颌舌骨肌的浅面, 可见舌神经下颌下神经节, 颌下腺导管、舌深动脉和舌深静脉等重要结构。在下颌舌骨肌的上部, 舌下腺的尾与颌下腺的深部相连, 在此处将两腺体分离, 同时分离颌下腺深部周围组织。在下颌下神经节处分离断扎颌下腺分泌支。继续分离将颌下腺导管断扎。在断扎颌下腺分泌支处垂直于下颌舌骨肌肌纤维的方向全层撑开肌纤维, 以显露颌下腺浅部与前缘, 并沿颌下腺外膜分离, 将颌下腺浅部前份游离。在下颌舌骨肌的后缘与舌骨舌肌前缘垂直于肌纤维全层撑开, 以显露颌下腺的后部, 沿颌下腺的外膜分离, 先分离颌下腺的后缘再向外侧分离, 与颌下腺浅部前份游离部分相连, 此时颌下腺的大部分已被分离。自后缘向内侧分离, 断扎面动、静脉。至此颌下腺已全部被游离, 可将其从下颌舌骨肌与舌骨舌肌之间取出。

优缺点: 颈部无手术瘢痕, 明显降低面神经下颌缘支受损概率。但大多医师不熟悉此入路方式, 术野暴露受限<sup>[4]</sup>, 术后形成的瘢痕会影响舌运动<sup>[15]</sup>, 同时增大舌神经受损机会<sup>[11,13-14]</sup>。