

· 专家讲座 ·

曲妥珠单克隆抗体治疗乳腺癌研究进展

李波

研究证实,原发性乳腺癌患者中有25%~30%的患者HER-2过表达,该亚组乳腺癌患者的预后较差。尽管1991年开始的NSABP B-11试验已经证实蒽环类药物能够提高HER-2阳性乳腺癌患者的无瘤生存期(disease free survival, DFS)、无远处转移生存期(distant disease free survival, DDFS)和总生存期(overall survival, OS)^[1],但其作用仍然有限。因此,学者们一直在致力于寻找针对HER-2阳性乳腺癌的更为有效的治疗药物。1998年曲妥珠单克隆抗体(Trastuzumab)上市,成为第一个抗HER-2治疗有效的生物靶向治疗药物。

1 曲妥珠单克隆抗体的药理学作用与适应证

曲妥珠单克隆抗体的商品名为赫赛汀(Herceptin),其是一种重组DNA衍生的人源化单克隆抗体,属IgG型抗体,选择性地作用于HER-2蛋白胞外IV区。目前的研究表明其作用机制可能包括以下途径^[2]:(1)特异结合于HER-2受体胞外段,从而阻断HER-2同源二聚体的组成性激活,并干扰HER-2与其他ErbB家族成员形成异源二聚体;(2)介导HER-2受体的内吞和在溶酶体中的降解;(3)活化抑癌基因(PTEN),阻断磷酸肌醇3激酶(PI3K)信号通路;(4)上调并活化p27kip1从而诱导G₁期停滞,抑制肿瘤细胞增殖;(5)促进肿瘤细胞凋亡;(6)抗肿瘤血管生成;(7)诱导抗体依赖细胞介导细胞毒作用(ADCC),杀伤肿瘤细胞;(8)抑制全长HER-2受体胞外段的裂解及裂解产物p95的活化;(9)抑制DNA修复;(10)增加化疗药物的细胞毒性;(11)逆转肿瘤细胞对宿主细胞因子杀伤作用的抵抗等。

既然曲妥珠是HER-2的单克隆抗体,其适用人群自然是HER-2过度表达的乳腺癌患者。研究证实,曲妥珠单克隆抗体治疗不但能使HER-2阳性的初治乳癌患者复发风险下降39%~52%,还能显著延长HER-2阳性复发乳癌患者的生存时间,其对HER-2阳性患者的治疗具有重要意义。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^[3]。理论上讲,所有 HER-2 阳性的乳腺癌患者接受曲妥珠单克隆抗体治疗均应有效。但是,在实际临床工作中,约有 20.0% 的 HER-2 过表达患者对曲妥珠单克隆抗体发生原始耐药。一方面,HER-2 的传导通路可能存在多样化;另一方面,学者们认为部分 HER-2 状态的检测结果可能是不正确的。因此,深入研究 HER-2 的传导通路,规范、完善并发展检测技术是亟待解决的问题。

2 曲妥珠单克隆抗体治疗的进展与问题

2.1 HER-2 阳性的早期乳腺癌是否应行曲妥珠单克隆抗体治疗

HER-2 阳性的早期乳腺癌患者接受局部治疗的预后和全身辅助治疗的必要性目前尚无定论。在 2008 年美国圣·安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)的报告中,一项包括 1369 例 T₁ 期乳腺癌患者的研究结果显示,HER-2 阳性乳腺癌表现出以下趋势:更为年轻,T_{1a} 期肿瘤更常见、具有较高的核分级^[4]。与 HER-2 阴性的患者相比,其 5 年和 10 年的无复发生存期和无远处转移生存期有所降低,提示对于该类患者应该考虑包括抗 HER-2 药物在内的全身辅助治疗^[4]。而另一项研究则纳入了 951 例乳腺癌患者,其中 117 例(12.3%)为 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者。在该类患者中,50.4%(59/117)的患者接受了曲妥珠单克隆抗体治疗;另外 49.6%(58/117)的患者中,有 25 例未接受治疗的原因是肿瘤体积小、淋巴结阴性、分级低而被判定为低风险。结果显示,HER-2 阴性者和阳性者的 5 年生存率分别为 96% 和 68%,两组生存率的差异存在统计学意义。因此,研究者建议进行低危 HER-2 阳性者曲妥珠单克隆抗体单药辅助治疗的临床试验,以评价其是否可能从中受益^[5]。鉴于包括以上试验在内的多项临床研究结果,2009 年美国国家癌症综合网临床实践指南(简称 NCCN 指南)^[6]提出,对于 HER-2 阳性且伴有以下不良预后因素的早期乳腺癌患者:(1)原发肿瘤 0.6~1.0 cm(T_{1b})、激素受体阳性但伴有中低分化或其他危险因素;(2)原发肿瘤 ≤1.0 cm(T_{1a}、T_{1b})且激素受体阴性伴或不伴其他危险因素,均可以考虑进行包括曲妥珠单克隆抗体治疗在内的全身辅助治疗。但是,需要强调的是该证据为 3 类证据,因为并没有任何的多中心临床随机试验结果。因此,对于这组患者是否使用曲妥珠单克隆抗体治疗,笔者认为需要综合考虑药物的已知不良反应,特别是心脏毒性以及尚未确定的治疗收益,在此谨作为谨慎推荐。而对于原发肿瘤 >1.0 cm(T_{1c}及以上)或存在腋窝淋巴结转移的 HER-2 阳性乳腺癌患者,则有 1 类证据支持使用曲妥珠单克隆抗体治疗。

2.2 曲妥珠单克隆抗体新辅助治疗的意义得到进一步证实

对于局部晚期乳腺癌,术前需要进行新辅助治疗已经达成共识。既往的

新辅助治疗手段主要是化疗和内分泌治疗。随着曲妥珠单克隆抗体的面世,特别是鉴于其在 HER-2 阳性患者辅助治疗中所取得的生存优势,学者们开始探索其用于新辅助治疗的意义和可能收益。到目前为止,多项 II 期临床试验结果显示,与单用化疗相比,化疗联合曲妥珠单克隆抗体新辅助治疗 HER-2 阳性局部晚期乳腺癌可以获得更高的病理完全缓解率(pCR)。2008 年 SABCS 会议上, Gianni 等^[7] 报告了 III 期临床研究——NOAH 试验的初步结果。该研究共入组 228 例 HER-2 高表达的局部晚期乳腺癌患者,并纳入 99 例 HER-2 阴性同期患者作为对照,所采用的新辅助化疗方案为 TA(多西他赛+多柔比星)×3→T(多西他赛)×4→CMF(环磷酰胺+甲氨喋呤+氟尿嘧啶)×4,共 10 个周期。HER-2 阳性患者随机分为联合或不联合曲妥珠单克隆抗体治疗组(负荷量 8 mg/kg,维持量 6 mg/kg,每 3 周 1 次,共 1 年),HER-2 阴性患者仅接受同一方案化疗。研究结果提示,曲妥珠单克隆抗体联合化疗组的 pCR 率显著高于 HER-2 阳性单用化疗组(39.0%比 20.0%, $P=0.002$)。令人意外的是,HER-2 阴性组的 pCR 率(17%)与后者相似。中位随访 3 年,曲妥珠单克隆抗体联合化疗组的无事件生存率(EFS)显著高于 HER-2 阳性单用化疗组(70.1%比 53.3%, $HR=0.56$, $P=0.007$)。进一步包括疾病分期、激素受体状态在内的多因素分析中,曲妥珠单克隆抗体治疗是唯一与 EFS 显著相关的变量^[7]。因此,在这次会议上,该联合治疗方案被推荐作为 HER-2 阳性局部晚期乳腺癌新辅助治疗的标准方案。鉴于之前的研究结果,2009 版 NCCN 指南指出,对于除 T₃N₁M₀ 以外的 III 期乳腺癌,可以考虑进行包括 9 周以上曲妥珠单克隆抗体治疗在内的新辅助治疗^[6]。随着有关曲妥珠单克隆抗体新辅助治疗研究证据的进一步增加,相信曲妥珠单克隆抗体联合化疗将会成为局部晚期乳腺癌辅助治疗的新标准。

2.3 曲妥珠单克隆抗体治疗晚期乳腺癌研究进展

1998 年,曲妥珠单克隆抗体首先被美国食品和药物管理局(FDA)批准的适应证即为 HER-2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗。在 2008 年 SABCS 会议上, Rugo 等^[8] 报告了 RegistHER 研究结果。该研究对 1023 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者一线及疾病进展后应用曲妥珠单克隆抗体的疗效进行了分析。研究结果显示,化疗联合曲妥珠单克隆抗体的中位生存期高于单纯化疗组(35.9 个月比 31.4 个月);疾病进展后加用曲妥珠单克隆抗体与不用曲妥珠单克隆抗体相比较,其中位生存期的 HR 为 0.25。这一结果强烈提示:对 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者而言,即使一线化疗+曲妥珠单克隆抗体治疗失败,在二、三线化疗基础上继续联用曲妥珠单克隆抗体仍然可以降低死亡风险。2009 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上的多项报道均显示了与之相似的结果。同时,还有研究提示在一线使用曲妥珠单克隆抗体出现疾病进展后可以加用拉帕替尼或

帕妥珠单抗克隆抗体,二者联用仍能取得较好的治疗效果^[9]。

2.4 曲妥珠单抗克隆抗体治疗的安全性评价

任何药物在具有治疗作用的同时均有一定的不良反应。曲妥珠单抗克隆抗体的不良反应主要表现为心脏毒性。无论是新辅助治疗还是解救治疗,几乎所有关于曲妥珠单抗克隆抗体治疗的研究均涉及其心脏毒性的安全性评价。Muehlbauer 等^[10]汇合分析了来自6项试验的882例HER-2阳性转移性乳腺癌患者的结果。分析显示,曲妥珠单抗克隆抗体组中1.6%(11/683)的患者发生充血性心力衰竭(CHF),其中1例因此死亡。进一步分析发现,9/11的患者此前曾接受蒽环类药物治疗。关于左心射血分数(LVEF),曲妥珠单抗克隆抗体组和对照组分别有11.0%(74/673)和3.6%(7/191)患者的LVEF从基线水平下降至 $\leq 50\%$ 。此外,曲妥珠单抗克隆抗体组中有6.6%(45/683)的患者发生55次心律异常事件(CRDs),其中以心动过速(3.2%)、心悸(2.6%)和心律失常(0.6%)最为常见,但几乎所有的CRDs均没有造成后遗症。分析表明,曲妥珠单抗克隆抗体治疗转移性乳腺癌发生CHF和LVEF下降的概率较低,而且CRDs大多没有显著的临床意义。Jackisch 等^[11]的研究专门评价了曲妥珠单抗克隆抗体用于老年(>65 岁)转移性乳腺癌患者的安全性,与年轻患者相比,其短期和长期疗效接近,而且观察到的不良反应并不显著,心血管毒性似乎略有增加(4%比1%),但仍然处于可以接受的范围以内。因此,笔者认为,对于既往无严重心脏疾患的患者,无论其是否为老年,接受曲妥珠单抗克隆抗体治疗都是安全的。

2.5 曲妥珠单抗克隆抗体治疗的最佳时限有待进一步研究

目前各项研究结果和指南推荐曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗HER-2阳性早期乳腺癌的时限为1年^[6]。近期报告的4项病例数超过2500例的大型研究(法国PHARE研究、英国PERSEPHONE研究、芬兰SOLD研究和意大利ShortHER研究)结果均显示,1年曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗在DFS上优于9周或至少不低于半年以内的短期曲妥珠单抗克隆抗体治疗。但是,更为长期的曲妥珠单抗克隆抗体治疗是否能够带来更多的生存优势尚属未知。正在进行的HERA研究^[12](5102例)设计对比1年与2年曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗的差异,由于2年曲妥珠单抗克隆抗体组发生事件数量尚未达到预期,其结果将在2011年公布。因此,2年曲妥珠单抗克隆抗体治疗比1年是否能进一步降低死亡风险有待该试验的证实。

2.6 曲妥珠单抗克隆抗体应该与化疗联用还是序贯使用尚无定论

多项大型临床研究涉及曲妥珠单抗克隆抗体与各种化疗方案联合或序贯应用的分析和比较。BCIRG 006研究、NSABP B-31研究和NCCTG N9831研究的结果显示曲妥珠单抗克隆抗体联合化疗可以给患者带来明显的生存收益,

HERA 试验则显示在辅助化疗后序贯使用曲妥珠单克隆抗体同样可使患者受益^[13]。有趣的是,小样本的 PACS 04 试验却并没有显示出化疗后序贯曲妥珠单克隆抗体治疗具有更高的生存优势^[14]。目前仅 NCCTG N9831 研究在非计划内分析中初步提示,曲妥珠单克隆抗体与紫杉醇联合应用的疗效可能高于序贯应用。需要注意的是,目前任何研究尚不能提供两种方案疗效差别的有效证据,不同研究间也不能进行二者的优劣比较。因此,最终的结果还有待进一步的临床研究来证实。

3 曲妥珠单克隆抗体治疗的不良反应及其防治

3.1 心脏毒性

心脏毒性是曲妥珠单克隆抗体治疗最为常见的不良反应,其原因在于心肌细胞上亦有大量的 HER-2 受体。出现心脏毒性的主要表现为心功能不全以及心率异常的体征和症状,如心悸、胸闷、心动过速、心律失常等,严重时可以出现呼吸困难、端坐呼吸、肺水肿、S3 奔马律或射血分数降低。预防及治疗措施:(1)用药期间给予心电监护至输液完成后 1 h;(2)发生轻微反应,如心悸、心动过速等可给予心得安对症治疗,出现严重症状应立即停药,并采取相应抢救措施,床旁常规备吸氧等急救设备和药品;(3)曲妥珠单克隆抗体治疗前 120 min 开始给予营养心肌药物,如心肌极化液;(4)每次治疗前或间隔 1 次应检查心肌酶谱、心电图、超声心动图+心功能等,重点监测 LVEF 的变化,LVEF \leq 50%应考虑停药。

3.2 过敏

任何药物治疗均可能出现过敏反应,曲妥珠单克隆抗体作为一种人源化单克隆抗体也不能例外。曲妥珠单克隆抗体过敏的主要表现为皮肤瘙痒、皮疹,严重时会出现哮喘、喉头水肿、呼吸困难等。预防及治疗措施:(1)曲妥珠单克隆抗体治疗前 30 min 可预防性给予口服抗组胺药物;(2)用药过程中出现轻度或中度过敏症状,则根据需要服用抗组胺药物或肾上腺皮质激素治疗,如能控制病情则可继续使用曲妥珠单克隆抗体;(3)出现严重并发症时立即停药,进行抢救。

3.3 输液相关反应

与其他单克隆抗体一样,曲妥珠单克隆抗体治疗较易出现输液反应。一般在首次用药时出现,常见为寒战和(或)发热,其他包括疼痛、咳嗽、头晕、乏力等。这些症状通常为轻度到中度,再次输注少有发生。预防及治疗措施:(1)治疗期间每间隔 1 h 测体温 1 次;(2)出现寒战、高热时,立即停药,卧床休息,给予物理降温,必要时给予解热镇痛药物或肾上腺皮质激素对症治疗,并予补液支持;(3)出现疼痛、头晕症状,予卧床休息,并给予解热镇痛药物口服

缓解症状;(4)出现皮疹症状,可给予抗组胺药物或激素治疗。

3.4 肝脏和肾脏毒性

与其他药物一样,曲妥珠单克隆抗体也是通过肝脏代谢,然后经肾脏排出体外。所以,在这个过程中可能造成肝肾功能的损伤。其主要表现为检测肝肾功能时转氨酶、肌酐、尿素氮等指标异常,但较为少见;肝大、黄染、尿少、水肿等严重症状更是罕见。预防及治疗措施:(1)监测肝肾功能;(2)曲妥珠单克隆抗体治疗期间可给予保肝治疗;(3)出现肝肾功能损伤后应积极给予保护肝脏和肾脏的治疗,同时对症支持,症状严重时应暂停曲妥珠单克隆抗体用药。

3.5 血液毒性

与化疗药物一样,曲妥珠单克隆抗体也具有骨髓抑制作用,但是该作用明显比化疗药物轻微。曲妥珠单克隆抗体治疗后可能出现白细胞减少、血小板减少以及贫血,但发生概率甚低。预防及治疗措施:(1)每次用药前和用药后24 h监测血常规;(2)如出现血液毒性,针对减少的细胞种类给予相应的纠正治疗。

3.6 胃肠道症状

主要表现为恶心、呕吐、便秘、腹泻等,发生率明显低于化疗,以腹泻相对常见,一般较轻微。预防及治疗措施:(1)每次治疗前检查大便常规和隐血试验;(2)出现较为严重的腹泻症状时可给予蒙脱石微粉口服,直至大便基本恢复正常,必要时复查大便常规;(3)不推荐预防性止吐,出现恶心、呕吐症状后可给予中枢镇吐药物。

3.7 感染

曲妥珠单克隆抗体治疗并发的感染可伴或不伴中性粒细胞减少,主要表现为轻度上呼吸道或尿道感染症状。预防及治疗措施:(1)每次治疗前查尿常规;(2)出现症状后首先检查血常规,明确是否伴有中性粒细胞减少;(3)发生感染症状一般较轻微,可给予 β 内酰胺类或喹诺酮类药物口服,伴有较严重感染时考虑静脉用药,不推荐预防性用药。

4 结语

20世纪70年代,Fisher提出“乳腺癌是一种全身性疾病”,并通过一系列研究证实了综合治疗的优势和必要性。研究的亚组分析显示,不同的乳腺癌患者对于不同的药物具有不同的敏感性,因此才有了“个体化治疗”概念的提出。曲妥珠单克隆抗体作为一种新的生物靶向治疗药物,无疑是“个体化治疗”的一个重要组成部分。虽然研究显示其无论对于早期乳腺癌还是转移性乳腺癌均有明显的治疗效果,但并非对所有HER-2阳性患者均有效,其中原因目前尚不清楚,是否存在其他的信号通路等值得进一步研究,以便筛选出真

正有效的适用人群,真正实现“个体化治疗”。而曲妥珠单克隆抗体治疗的最佳时限、使用顺序以及不良反应的防治等均有待进一步临床试验的证实。这是当前对于临床治疗极为重要的信息,应予以重点关注。

【关键词】 曲妥珠单克隆抗体;乳腺肿瘤;靶向治疗

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

参考文献

- [1] Paik S, Bryant J, Park C, et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90: 1361-1370.
- [2] 陈强,叶韵斌,吴凡. HER-2 单抗曲妥珠单克隆抗体耐药机制研究进展. [2009-11-20]. <http://reg.cSCO.org.cn/reg2007/main/200706.pdf>.
- [3] Antonio C, Wolff M, Elizabeth H, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 118-145.
- [4] Rakhit R, Broglio K, Peintinger F, et al. Significant increased recurrence rates among breast cancer patients with HER-2-positive, T_{1a, b}N₀M₀ tumors. San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings, San Antonio, Texas, USA, 2008. [2009-11-20]. <http://www.abstracts2view.com/sabcs/search.php?>
- [5] Tovey SM, Marla S, Brown S, et al. Poor survival outcomes in HER-2 positive breast cancer patients with low grade, node negative tumours: implications for trastuzumab therapy? San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings, San Antonio, Texas, USA, 2008. [2009-11-20]. <http://www.abstracts2view.com/sabcs/search.php?>
- [6] Robert W, Benjamin O, Stephen B, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer V. 1. 2009. [2009-11-20]. <http://www.nccn.org>.
- [7] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings, San Antonio, Texas, USA, 2008. [2009-11-20]. <http://www.abstracts2view.com/sabcs/search.php?>
- [8] Rugo H, Kaufman P, Tan Chiu E, et al. Survival of patients with HER-2(+) metastatic breast cancer and use of trastuzumab following progression: analysis of registHER. San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings, San Antonio, Texas, USA, 2008. [2009-11-20]. <http://www.abstracts2view.com/sabcs/search.php?>
- [9] Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected]. human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 2710-2716.
- [10] Muehlbauer S, Revil C, LeylandJones B, et al. Pooled cardiac safety analysis of patients with HER-2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab. San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings, San Antonio, Texas, USA, 2008. [2009-11-20]. <http://www.abstracts2view.com/sabcs/search.php?>
- [11] Jackisch C, Hinke A, Schoenegg W, et al. Trastuzumab treatment in elderly patients with advanced breast cancer (ABC) -results from a large observational study. San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings, San Antonio, Texas, USA, 2008. [2009-11-20]. <http://www.abstracts2view.com/sabcs/search.php?>
- [12] Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1090-1096.
- [13] Jahanzeb M. Adjuvant trastuzumab therapy for HER-2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8: 324-333.
- [14] Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 6129-6134.

(收稿日期:2009-12-10)

(本文编辑:梁燕)

李波. 曲妥珠单克隆抗体治疗乳腺癌研究进展[J/CD]. 中华乳腺癌杂志:电子版, 2010, 4(1): 63-69.