

## HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗策略

【作者】 徐兵河\*

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】 人表皮生长因子受体-2 过表达型乳腺癌进展快, 预后差。近年来, 针对人表皮生长因子受体-2 介导的信号传导途径开发了一系列分子靶向药物, 特别是抗人表皮生长因子受体-2 单克隆抗体曲妥珠单抗以及小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼及其临床应用, 极大提高了人表皮生长因子受体-2 阳性晚期乳腺癌的疗效, 并改变了这类乳腺癌一线和二线治疗的临床实践。

【关键词】 人表皮生长因子受体-2; 乳腺癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 曲妥珠单抗; 拉帕替尼

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0042-04

不同分子亚型的乳腺癌临床病理特征及对不同化疗方案的受益程度和预后均不尽相同<sup>[1-3]</sup>。其中, 人表皮生长因子受体-2(HER-2)过表达型乳腺癌, 使用针对 HER-2 的分子靶向治疗药物能够显著提高治疗效果。人类表皮生长因子受体家族有 4 个成员, 常被称作 EGFR(HER-1, erbB1), HER-2(erbB2, HER-2/neu), HER-3(erbB3)和 HER-4(erbB4)。HER-2 过表达见于 20%~30% 的乳腺癌, 大量试验结果显示: HER-2 的活性升高与肿瘤发展有密切关系, 而突变和表达过度是造成 HER-2 活性异常升高的两大原因。HER-2 过表达导致细胞产生大量含有 HER-2 的异二聚体进而通过相应的信号传导通路促使肿瘤进展。

### 1 HER-2 阳性乳腺癌的定义及检测方法<sup>[4-5]</sup>

HER-2 阳性的定义为免疫组织化学(IHC)+++, 或原位荧光杂交法(FISH)阳性。如果患者 IHC 检测显示 HER-2(+++), 可以直接判断为 HER-2 阳性; 如果 HER-2(++), 应该再进行 FISH 检测以明确。如果 HER-2(+)或 HER-2(-), 则判断为 HER-2 阴性。

如果应用 FISH 方法进行检测, 比值 > 2.2 为 HER-2 阳性, < 1.8 则为 HER-2 阴性。如果所得结果为 1.8~2.2, 则应该根据 IHC 结果判断。

### 2 治疗目的和原则

与其他转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)一样, HER-2 阳性 MBC 的治疗目的在于延长患者的生存时间, 改善患者的生活质量。对 HER-2 阳性 MBC 给予合理的治疗, 能延长患者的生存时间。同时, MBC 所致的症状严重干扰患者的日常生活, 如能给予合理的处理, 就能显著改善患者的生活质量<sup>[6]</sup>。

目前公认, 对 HER-2 阳性乳腺癌, 应在曲妥珠单抗的基础上联合化疗或内分泌治疗。根据我国 NCCN 乳腺癌临床实践指南以及中国抗癌协会乳腺癌专业委员会乳腺癌治疗指南, 对 HER-2 阳性 MBC 的治疗要点和指南如下<sup>[7]</sup>: ①首选含曲妥珠单抗为基础的治疗。②临床研究结果表明, 虽然曲妥珠单抗单药治疗 HER-2 阳性 MBC 有效, 但与化疗药物联合效果更好。蒽环类药物化疗失败者可联合紫杉醇或多西他赛, 紫杉类药物化疗失败者可以联合长春瑞滨、铂类、卡培他滨、吉西他滨等其他化疗药物。③对激素受体和 HER-2 阳性的 MBC 患者, 可以采用曲妥珠单抗联合阿那曲唑等芳香化酶抑制剂治疗。④曲妥珠单抗联合化疗治疗后肿瘤进展者, 可继续使用曲妥珠单抗, 或换用其他联合化疗方案, 或者选择拉帕替尼联合卡培他滨, 还可以考虑曲妥珠单抗

\* 作者简介: 主任医师, 教授, 博士生导师。主要方向是肿瘤内科治疗以及乳腺癌的基础与临床研究。

联合拉帕替尼的非细胞毒药物的方案。

### 3 HER-2 阳性 MBC 的一线治疗

20 世纪 80 ~ 90 年代出现了 100 多种抗 HER-2 单克隆抗体,而其中 Genentech 公司筛选出的 4D5 克隆发展成了现在的曲妥珠单抗。针对 HER-2 阳性 MBC 的曲妥珠单抗靶向治疗是乳腺癌治疗领域的一项重大突破性进展。该抗体的作用机制是与 HER-2 受体结合后干扰后者的自身磷酸化及阻碍异源二聚体形成,抑制信号传导系统的激活,从而抑制肿瘤细胞的增殖。自 1998 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准针对 HER-2 基因过表达的单克隆抗体曲妥珠单抗上市以来,HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效获得显著提高。

曲妥珠单抗单药治疗 HER-2 阳性 MBC 的有效率为 11% ~ 36%,与铂类、多西他赛、长春瑞滨合用有协同作用,与多柔比星、紫杉醇、环磷酰胺合用有相加作用。

美国 Slamon 等<sup>[8]</sup>的研究结果表明,化疗 + 曲妥珠单抗(235 例)与单纯化疗(234 例)组的有效率、中位肿瘤进展时间(TTP)、不良反应发生率分别为 62.0% 对 36.2% ( $P < 0.01$ )、8.6 个月对 5.5 个月 ( $P < 0.01$ ) 及 69% 对 66%。提示与单纯化疗相比,化疗加曲妥珠单抗能明显提高疗效。另外, Norton 等<sup>[9]</sup>的一项随机分组 III 期临床试验亦表明,对曾经接受蒽环类药物辅助化疗后复发的乳腺癌患者,紫杉醇或紫杉醇加曲妥珠单抗治疗的有效率、中位 TTP 和中位缓解期分别为 3.6 个月对 6.9 个月 ( $P = 0.0001$ )、17% 对 42% ( $P < 0.001$ ) 与 4.5 个月对 10.5 个月 ( $P < 0.01$ )。

临床前的研究表明,多西他赛(T)、卡铂(C)和曲妥珠单抗(H)之间有协同作用。国际乳腺癌研究组(BCIRG)的一项 III 期临床试验评价了 TCH(多西他赛 + 卡铂 + 曲妥珠单抗)与 TH(多西他赛 + 曲妥珠单抗)一线治疗 HER-2 阳性 MBC 的效果<sup>[10]</sup>。263 例 HER-2 FISH 阳性的 MBC 患者随机分为 TH(H + T  $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )或 TCH(H 联合 T  $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 与 C AUC = 6),每 3 周重复 1 次,共 8 周期,同时,每周合用 H  $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (负荷剂量为

$4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。此后,改为 H  $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每 3 周 1 次直至肿瘤进展。主要研究终点是肿瘤 TTP。

结果显示,TH 和 TCH 组患者的 TTP 分别为 11.1 个月与 10.4 个月, ( $P = 0.57$ ),客观缓解率(ORR)均为 73%,缓解期(DR)分别为 10.7 个月与 9.4 个月,临床受益率(CBR)均为 67%,中位生存期分别为 36.4 个月与 36.5 个月 ( $P = 0.65$ )。以上结果表明,TH 和 TCH 均为治疗 HER-2 阳性 MBC 有效方案。

TAnDEM 试验选择 HER-2 阳性且激素受体阳性的 MBC 患者<sup>[11]</sup>,其中,104 例单用阿那曲唑( $1\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )治疗,103 例接受阿那曲唑( $1\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 曲妥珠单抗(负荷剂量  $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,以后  $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每周 1 次)治疗至肿瘤进展停止。结果显示:研究组和对照组患者的无进展生存期(PFS)分别为 4.8 个月与 2.4 个月 ( $P = 0.0016$ )。对中心实验室确认为激素受体阳性的患者进行分析,结果表明:两组的 PFS 分别为 5.6 个月与 3.8 个月 ( $P = 0.006$ )。无肝转移患者的总生存期(OS)分别为 41.9 个月与 32.1 个月 ( $P = 0.0399$ );曲妥珠单抗联合阿那曲唑与单用阿那曲唑相比,非血液学毒性和心脏毒性的发生率较高,但一般易于处理,且未发生新的和意外的不良反应。该研究证实了曲妥珠单抗联合阿那曲唑能够显著延长 HER-2 阳性、激素受体阳性 MBC 的 PFS。欧盟下属的人类用药委员会(CHMP)在 2007 年推荐曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制药用于治疗 HER-2 与激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者。

### 4 HER-2 阳性 MBC 的二线治疗

在过表达 HER-2 的细胞,同时抑制表皮生长因子受体(EGFR)和 HER-2 有相加作用。拉帕替尼(lapatinib)是一种口服的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可以同时作用于 EGFR 与 HER-2。在 HER-2 阳性 MBC 的 I ~ II 期临床试验中<sup>[12]</sup>,拉帕替尼具有较高的有效率,且与曲妥珠单抗无交叉耐药。因为其结构为小分子,与曲妥珠单抗不同,能够透过血脑屏障,故对乳腺癌脑转移有一定的治疗作用。

随机分组临床试验结果表明<sup>[1]</sup>,拉帕替尼联合

卡培他滨二线治疗 HER-2 阳性 MBC 的疗效优于单用卡培他滨,能够显著延长患者的 PFS,两组中位 TTP 分别为 36.9 周和 19.7 周,联合组脑转移的发生率明显减少,两组不良反应发生率相似。目前,拉帕替尼已在许多国家被批准用于 HER-2 阳性 MBC 的二线治疗。

由中国学者牵头的比较紫杉醇联合拉帕替尼与单用紫杉醇一线治疗 HER-2 阳性 MBC 的随机分组 III 期临床试验近期将发布首次核心分析结果。如果试验结果显示紫杉醇联合拉帕替尼优于单用紫杉醇,则拉帕替尼将有可能成为继曲妥珠单抗之后又一个用于 HER-2 阳性 MBC 的一线靶向治疗药物。

## 5 其他抗 HER-2 药物

帕妥珠单抗 (pertuzumab) 是一种重组的单克隆抗体,与 HER-2 胞外结构域 II 区结合,抑制二聚体的形成,抑制受体介导的信号转导通路。帕妥珠单抗 (P) 联合曲妥珠单抗 (T) 治疗 HER-2 阳性 MBC 的 II 期临床试验结果显示<sup>[14]</sup>:在 33 例可评价疗效的患者中,有效率为 18%,稳定 (SD)  $\geq 6$  个月为 21%,SD  $< 6$  个月为 30%。不良反应发生率  $> 10\%$  的有腹泻 (57%)、恶心/呕吐 (33%)、乏力 (31%)、皮疹 (28%)、肌肉痉挛 (17%)、咳嗽 (14%)、头痛 (12%)、呼吸困难 (12%),但是  $> 80\%$  仅为 I ~ II 级。该研究结果表明了 P 和 T 的联合治疗疗效及耐受性较好。

目前正在进行的临床试验有帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗既往曲妥珠单抗 + 化疗进展的 MBC,比较曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 + 多西他赛与曲妥珠单抗 + 多西他赛一线治疗 HER-2 阳性 MBC 的疗效。

曲妥珠单抗-DM1 (T-DM1) 是一种融合了抗体和细胞毒药物作用的新型靶向治疗药物。在一项总例数 112 例的 II 期临床试验中<sup>[15]</sup>,中位随访时间 4.4 个月,结果表明:T-DM1 单药治疗已经接受抗 HER-2 治疗和化疗失败的 MBC 患者,有效率达 39.3%,最常见的 III ~ IV 级不良反应是血小板减少 (7.1%)。

neratinib (HKI-272) 可同时作用于 HER-2 和 HER-1。对既往接受过曲妥珠单抗治疗的患者 (66

例),neratinib 单药治疗 16 周 PFS 为 59%;对没有接受过曲妥珠单抗治疗的患者 (70 例) 单药治疗 16 周 PFS 为 78%;中位 PFS 分别为 22.3 周与 39.6 周,客观缓解率分别为 24% 与 56%。最常见的不良反应是腹泻、恶心、呕吐和疲乏,腹泻是最常见的 III ~ IV 级不良反应,发生率分别为 30% 与 13%,29% 和 4% 的患者因此降低剂量,但只有 1 例患者中止治疗,未发生 III ~ IV 级心脏毒性。这一结果表明,口服 neratinib 对曾用或未用曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性 MBC 疗效确切,且耐受性好<sup>[16]</sup>。

目前,neratinib 分别联合曲妥珠单抗、紫杉醇、卡培他滨、长春瑞滨等药物的 I、II 期临床试验部分已经完成,初步结果令人鼓舞。neratinib 联合紫杉醇一线治疗 HER-2 阳性 MBC 以及用于辅助治疗的临床试验也已开始。

## 6 小结与展望

HER-2 阳性乳腺癌是一种特殊类型的乳腺癌,其预后差。近年来,针对 HER-2 介导的信号传导途径,开发了一系列分子靶向治疗药物,大大提高了 HER-2 阳性 MBC 的治疗效果。随着对乳腺癌信号传导途径的深入研究,不但会加深对乳腺癌发生、发展的认识,而且将会开发出越来越多更具靶向性和活性的药物。

## 【参考文献】

- [1] Wiechmann L, Sampson M, Stempel M. Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype[J]. Ann Surg Oncol, 2009,16:2705-2710.
- [2] Carol A, Parise, Katrina R, et al. Breast Cancer Subtypes as Defined by the Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), and the Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) among Women with Invasive Breast Cancer in California, 1999 - 2004[J]. The Breast J, 2009,15:593-602.
- [3] Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial[J]. J Clin Oncol, 2009,27:1168-1176.
- [4] 龚芸,肖春花,付丽. 美国临床肿瘤协会/美国病理医师学院乳腺癌 HER-2 检测指南的解读及展望[J]. 中华病理学杂志, 2009,38:795-799.

## 曲前列环素治疗肺动脉高压的有效性及安全性

【作者】 代立志 孙培钰 荆志成

同济大学附属上海市肺科医院心肺血管病中心 (上海 200433)

【摘要】 国外试验证实,曲前列环素治疗肺动脉高压是有效,安全及可耐受的。国外众多的关于曲前列环素临床药物试验(不同的给药方式,如静脉,皮下及吸入等),证实曲前列环素能显著改善肺动脉高压患者运动耐量、症状及血流动力学,疗效与依前列醇相似但潜在危及生命的不良反应较少,同时可以用于波生坦及西地那非等口服效果不理想的患者。曲前列环素是一种治疗肺动脉高压的有效药物,部分代替静脉输注曲前列环素是可行性,同时可以用于波生坦、西地那非等口服药物治疗症状改善无明显的肺动脉高压患者。

【关键词】 曲前列环素;依前列醇;肺动脉高压

【中图分类号】 R543.2;R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0045-03

依前列醇治疗肺动脉高压的疗效通过大规模的临床试验已得到公认,被认为是治疗肺动脉高压的“金标准”,但依前列醇半衰期很短,只有 3 ~ 5min,不能口服给药,只能连续静脉给药,通常由中

心静脉导管直接注入心脏,而通过中心静脉导管滴注存在潜在并发症,促使人们寻找半衰期长的前列环素类似物。曲前列环素是一种稳定的前列环素类似物,皮下注射时半衰期大约为 80min。曲前列

[5] 乳腺癌 HER-2 检测指南编写组. 乳腺癌 HER-2 检测指南(2009 版)[J]. 中华病理学杂志,2009,38:836-840.

[6] 徐兵河. 晚期乳腺癌的治疗原则与策略[J]. 中国医药导报,2010,7:6-8.

[7] 江泽飞,邵志敏,徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志,2010,32:158-160.

[8] Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin(humanized anti-HER-2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer(HER-2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial[J]. Proc Am Soc Clin Oncol,1998,17:98a.

[9] Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER-2 monoclonal antibody Herceptin in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer[J]. Proc Am Soc Clin Oncol,1999,18:127a.

[10] Forbes JF, Pienkowski T, Valero V, et al. BCIRG 007: Randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC)[J]. Proc Am Soc Clin Oncol,2006 24; LBA516.

[11] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive, Hormone Receptor - Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase

III TAnDEM Study[J]. J Clin Oncol,2009,27: 5529-5537.

[12] Spector NL, Blackwell K, Hurley J, et al. EGF103009, a phase II trial of lapatinib monotherapy in patients with relapsed/refractory inflammatory breast cancer(IBC): Clinical activity and biologic predictors of response[J]. J Clin Oncol,2006,24: 502.

[13] Geyer CE, Forster JM, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2 - positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med,2006,355: 2733-2743.

[14] Gelmon KA, Fumoleau, Verma PS, et al. Results of a phase II trial of trastuzumab(H) and pertuzumab(P) in patients(pts) with HER-2 - positive metastatic breast cancer(MBC) who had progressed during trastuzumab therapy[J]. J Clin Oncol,2008 ASCO Annual Meeting Proceedings(Post - Meeting Edition),2008,26:1026.

[15] Vogel CL, Burris HA, Limentani S, et al. A phase II study of trastuzumab - DM1 (T - DM1), a HER-2 antibody - drug conjugate (ADC), in patients(pts) with HER-2 + metastatic breast cancer (MBC): Final results[J]. J Clin Oncol,2009 ASCO Annual Meeting Proceedings(Post - Meeting Edition),2009,27: 1017.

[16] Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2 - Positive Breast Cancer[J]. J Clin Oncol,2010, 28:1301-1307.