

[文章编号] 1007-385X(2002)04-0294-03

曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌研究进展

安富荣 综述, 刘皋林 审阅 (上海第二医科大学仁济医院临床药学研究室, 上海 200001)

[摘要] 人源性抗 HER-2 单抗—曲妥珠单抗(trastuzumab)是第一个针对 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人进行癌基因靶向治疗的药物,于 1998 年 9 月被 FDA 批准上市。曲妥珠单抗静脉输注后,抗体靶向性作用于 HER-2 受体过度表达的肿瘤细胞,具有显著的临床疗效且不良反应较小。

[关键词] 曲妥珠单抗; 转移性乳腺癌; HER-2

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A

人表皮生长因子受体-2(HER-2)是由原癌基因编码的 HER-2 受体,20% ~ 30% 的乳腺癌病人过度表达 HER-2 受体,这是由于 HER-2 基因扩增引起 HER-2 基因转录的增加,导致 HER-2 mRNA 水平提高和细胞表面 HER-2 受体合成的持续增加及过度表达。HER-2 阳性状态与乳腺癌预后差相关,提示 HER-2 阳性状态可能是发病机制的一个重要因素。因此 HER-2 受体可作为一个重要的新治疗靶点。人源性抗 HER-2 单抗—曲妥珠单抗(trastuzumab,商品名:Herceptin 赫赛汀)是第一个针对 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人进行癌基因靶向治疗的药物,于 1998 年 9 月被 FDA 批准上市。

1 药理作用

1.1 作用机理^[1-2]

尽管有资料显示,曲妥珠单抗可显著抑制乳腺肿瘤的生长甚至消除肿瘤,但抗 HER-2 单抗介导的抗肿瘤作用机制仍未完全阐明。已有的资料显示,曲妥珠单抗的抗肿瘤作用机理包括:与 HER-2 特异性结合,阻断配体介导的细胞生长信号的传递,影响上皮细胞生长;促进 HER-2 蛋白受体的内在化和降解,减少其细胞表面密度,从而抑制肿瘤的进一步生长;通过抗体依赖性细胞毒作用(ADCC),聚集免疫细胞攻击并杀死肿瘤细胞;下调血管内皮生长因子,抑制肿瘤内血管组织的生长。

1.2 药动学^[3]

临床前药动学研究显示,曲妥珠单抗具有低血清清除率($<0.7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)和长半衰期(>1 周)的特点。无胸腺小鼠实验显示,同位素标记的曲妥珠单抗对 HER-2 阳性肿瘤具有有效的靶向性。在灵长类动物试验中,与紫杉醇合用导致曲妥珠单抗清除率下降。但顺铂、阿霉素或表阿霉素加环磷酰胺均不影响曲妥珠单抗的血清浓度。

I 期试验给予 16 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人单一固定剂量的曲妥珠单抗(10 ~ 500 mg),随用药剂量的提高,曲妥珠单抗平均半衰期延长,清除率下降,呈剂量依赖性非线性动力学特征。人群药动学资料分析结果显示,曲妥珠单抗的半衰期为(28.5 ± 5.0) d。一项曲妥珠单抗首次给药剂量为 8 mg/kg,随后每 3 周 6 mg/kg 的试验也显示,曲妥珠单

抗的半衰期至少为 25 d。

2 临床应用

2.1 单独给药

2.1.1 转移性乳腺癌二、三线治疗

用曲妥珠单抗成功治疗 HER-2 阳性病人的前提是对 HER-2 过度表达/扩增进行准确而可靠的检测。目前最常用的方法是免疫组织化学法(IHC)和荧光原位杂交法(FISH)。IHC 检测 HER-2 蛋白的过度表达,而 FISH 检测 HER-2 的基因扩增。222 例 IHC⁺,IHC⁺ 的转移性乳腺癌病人参加多中心关键性 II 期试验^[4],所有病人因癌转移已进行过 1 或 2 次化疗,但失败。曲妥珠单抗静脉注射,首次剂量 4 mg/kg,然后每周 2 mg/kg(标准治疗方案)。第 1 次滴注时间应超过 90 min,以后只要病人可耐受,时间可缩短到 30 min。曲妥珠单抗单独给药的总反应率(ORR)是 15%,完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的病人数分别为 8 例和 26 例,中位有效持续时间为 9.1 个月,中位生存期为 13 个月。曲妥珠单抗能明显提高 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人的整体生存质量和社会行为功能。HER-2 过度表达率与临床反应率的对比资料显示,HER-2 过度表达水平越高,曲妥珠单抗的临床效果越好。对病人组织进行 FISH 回顾性检测结果表明,FISH 阳性病人有 19% 的反应率(RR),与 IHC⁺ 病人的疗效相似,而 FISH 阴性病人的 RR 为 0%。因此 IHC⁺ 病人适合用曲妥珠单抗治疗,对 IHC⁺ 病人应用 FISH 重新检测,结果阳性者也适合曲妥珠单抗治疗。

2.1.2 转移性乳腺癌一线治疗

II 期临床试验^[5],评价了患有转移性乳腺癌且之前未接受针对性化疗的病人单用曲妥珠单抗的有效性和安全性。114 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌女性病人,被随机分为 2 组,一组采用大剂量(首剂 8 mg/kg,然后每周 4 mg/kg),另一组采用标准方案。以 ORR 和安全性作为一级终点,反应持续时间、疾病进展时间(TTP)、生存率和生活质量为二级终点。对接受评价的 111 例病人的意向治疗分析表明,一线曲妥珠单抗单药治疗的 ORR 为 26%,其中 7 例 CR,23 例 PR。IHC⁺ 病人的 RR 为 35%,而 IHC⁺ 的病人为 0%。标准

剂量和大剂量组的 RR 相似。另外有 13 例病人有微效 (MR) 或病情稳定 (SD) > 6 个月, 因此总体临床有效率为 38%。标准剂量和大剂量组的 TTP 相似, 分别为 3.5 和 3.8 个月。所有病人的平均生存期为 24.4 个月, 2 个剂量组的平均生存期相似。对 108 例病人的存档组织作 FISH 回顾性分析, 结果发现 FISH 阳性病人的客观 RR 为 34%, 而 FISH 阴性病人则为 7%。一线曲妥珠单抗单药治疗有较好的耐受性, 不良反应的发生率为 9%, 报道最多的是寒战、乏力、发热、疼痛和恶心。高剂量组出现发热、寒战和呼吸困难的病例数有所增加。总之, 与曲妥珠单抗作为二线和三线药物相比, 其一线单药治疗可提高疗效和生存率, 且其生存优势与曲妥珠单抗联合化疗方案相似。因此, 曲妥珠单抗单药治疗是 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人一线治疗的一个重要的新选择。

2.2 联合用药

2.2.1 关键性 III 期试验^[6]

比较曲妥珠单抗联合用药与单独化疗一线治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人的多中心、开放性试验中, 469 例没有接受过化疗的 HER-2⁺ (HER-2⁺ 或 HER-2⁺⁺⁺) 转移性乳腺癌病人被随机分成 2 组: 1 组化疗, 另 1 组化疗加曲妥珠单抗。先前没有接受过蒽环类的病人, 给予蒽环类 (阿霉素 60 mg/m² 或表阿霉素 75 mg/m²) 加环磷酰胺 (600 mg/m²) (AC) 或 AC 联合曲妥珠单抗; 先前接受过蒽环类作为辅助治疗的病人, 给予紫杉醇 (175 mg/m²) 或与曲妥珠单抗联用, 再给予病人地塞米松、盐酸苯海拉明和西咪替丁后给予紫杉醇静脉输注 (3 h)。每 3 周化疗 1 次, 重复 6 个疗程。曲妥珠单抗采用标准方案, 在化疗前 24 h 给药, 直到病情出现进展。研究结果显示, 接受曲妥珠单抗加化疗的病人比单纯化疗的病人在整体疗效高、中位有效持续时间长。与单独用紫杉醇亚组比较, 曲妥珠单抗加紫杉醇亚组将有效率从 17% 大大提高至 41%, 提高幅度达 141%; 中位有效持续时间从 4.5 个月提高到 10.5 个月, 提高幅度达 133%。同样, 曲妥珠单抗加 AC 亚组与单独 AC 亚组比较, 有效率从 42% 提高到 56%, 中位有效持续时间从 6.7 个月提高到 9.1 个月。与单独化疗的病人相比, 曲妥珠单抗加化疗使病人的整体生活质量提高, 改善疲劳的比例也显著提高, 整体生存时间从 20.3 个月提高到 25.1 个月, 差异具有显著意义。IHC⁺⁺⁺ 病人接受曲妥珠单抗联合化疗的中位生存期为 29 个月, 而单独化疗则为 20 个月。FISH 检测回顾性研究结果表明, 曲妥珠单抗联合化疗使 FISH 阳性病人的有效率 (31% 比 54%) 和生存率 (20.0 个月比 26.2 个月) 显著提高, 但对 FISH 阴性病人无作用 (有效率均为 38%)。

患者年龄是临床疗效差的一个应考虑预后因素, 所以对此项 III 期试验进行回顾性研究^[7], 以确定曲妥珠单抗对老年病人的疗效。结果显示, 曲妥珠单抗联合化疗使年龄 > 60 岁的亚组的 RR 从 28% 提高到 44%, 生存时间从 14 个月提高到 19 个月; 而年龄 ≤ 60 岁的亚组, RR 从 33% 提高到 52%, 生存时间从 23 个月提高到 26 个月。2 个年龄组的不

良反应发生率相似。联合化疗中, 年老者发生心功能障碍的较多, 但全部病例的心功能障碍均可恢复好转, 即使持续使用曲妥珠单抗, 生存效益的改善也不受损。因此, 对年龄 > 60 岁的病人, 应考虑以曲妥珠单抗联合化疗作为一线治疗。

2.2.2 与紫杉醇合用

一项 II 期研究^[8], 评价曲妥珠单抗加紫杉醇治疗 95 例转移性乳腺癌病人的疗效和安全性。两药均每周给药 1 次。曲妥珠单抗采用标准方案。紫杉醇静脉输注 90 mg/m²。联合治疗的有效率为: HER-2 阳性病人 81%, HER-2 阴性病人 43% 和 FISH 阳性病人 75%, FISH 阴性病人 44%。此联合治疗的耐受性很好, 其毒性资料与单用紫杉醇相似。神经毒性是主要的剂量限制性不良反应。

2.2.3 与多西他赛 (docetaxel) 合用

一项 II 期试验^[9], 每周 1 次多西他赛 (35 mg/m²) 与曲妥珠单抗 (标准方案) 联合治疗 30 例病人, 给药 3 周, 停药 1 周。结果显示, ORR 为 63%, 中位 TTP 为 9 个月。另一项研究^[10] 每周 1 次曲妥珠单抗加多西他赛 (75 mg/m²) 一线或二线治疗, 结果显示, 19 例可评价的病人中, IHC⁺⁺⁺ 病人的 ORR 为 73%, 而全部病人 (IHC⁺⁺ 和 IHC⁺⁺⁺) 的 ORR 为 63%。

2.2.4 与维诺利宾 (vinorelbine) 合用

一项 II 期试验^[11], 评价曲妥珠单抗 (标准方案) 加维诺利宾 (25 mg/m²) 治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人的有效性和安全性。二、三线治疗的 ORR 为 75%; 一线治疗和 HRE2⁺⁺⁺ 病人的 ORR 分别是 84% 和 80%。联合治疗的耐受性较好。IV 级毒性仅为中性粒细胞减少, 骨髓抑制也可通过减少维诺利宾的剂量得到解决。一项多中心 II 期试验^[12], 肯定了曲妥珠单抗联合维诺利宾一线治疗的效果和安全性。27 例可评价的 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人的 ORR 为 60%。此方案耐受性好, 尤其是无严重的恶心、呕吐、神经毒性、心脏毒性或脱发报道。

2.2.5 与其他药物合用

曲妥珠单抗联合阿霉素 (60 mg/m²) 和紫杉醇 (150 mg/m²), 每周 1 次, 共 3 次, 随后每周 1 次紫杉醇 (80 mg/m²), 共 9 次, 此方案治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人非常有效, 且没有出现不可逆的心脏毒性。曲妥珠单抗联用卡培他滨 (capecitabine) 治疗, 也取得相加的抗肿瘤活性, 且耐受性良好。另外, 曲妥珠单抗可能会恢复对激素治疗的敏感性, 考察曲妥珠单抗与阿那曲唑 (anastrozole) 或他莫昔芬 (tamoxifen) 合用的疗效和安全性的试验正在研究中。体内外试验表明, 曲妥珠单抗还可增加卡铂、顺铂、足叶乙苷、甲氨喋呤、噻替哌、长春花碱等化疗药物的抗肿瘤作用^[13]。

3 临床安全性

3.1 输液相关反应

曲妥珠单抗关键性单药 II 期试验^[4] 和联合用药 III 期试验^[6] 所获得的安全性数据表明, 曲妥珠单抗单用或与其他药物联用有较好的耐受性。最常见的不良反应是与输液有关的发热与寒战, 约在 40% 的病人中发生, 且多数是轻至中度,

常见于首次给药时,重复给药时再次发生的病人不超过 5%。普通化疗的细胞毒反应(如恶心、脱发和骨髓抑制)发生率较低。但联合用药时,发现贫血、白细胞计数下降、腹泻和感染的发生率有所升高。

曲妥珠单抗上市后的调研发现^[14],输液反应的严重程度超出了临床试验所观察到的结果。严重的输液反应的发生率约为 0.3%,输液反应的致死率(在输液 24 h 内死亡)约为 0.04%。严重的输液反应多出现于首次输液时,特别是输液开始 2 h 以内。这些反应以呼吸道症状为特征,包括呼吸困难、支气管痉挛和呼吸窘迫。少数病人出现过过敏样反应,如低血压和皮疹。但大多数病人通过给予抗组胺药、皮质激素、 β 受体激动剂以及吸氧后均得到缓解。在这些病人中 1/3 以上再次接受曲妥珠单抗治疗时不再发生输液反应。

3.2 心脏毒性

Ⅱ,Ⅲ期临床试验中,曲妥珠单抗最严重的不良反应是心功能障碍发生的危险性升高,特别是女性病人在曲妥珠单抗与 AC 联用时更易出现。Ⅱ期临床试验中,有症状心衰的病人占 6.0%~8.8%,除 1 例外,所有的心衰病人都在先前使用了蒽环类药物。曲妥珠单抗合用紫杉醇组心衰的发生率是 8.8%~11.0%,而单用紫杉醇组为 1%~4%。曲妥珠单抗合用 AC 组心衰的发生率是 26%~28%,明显高于单用 AC 组(6.0%~9.6%)。曲妥珠单抗使 AC 诱导的心脏毒性增加,其特征性症状为气促、肺水肿、外周性水肿和心脏扩大。继续使用曲妥珠单抗和停用曲妥珠单抗的病人间,心脏结果无明显差别。在关键性Ⅲ期临床试验中,经治疗后 75%的心功能障碍病人情况改善,77%的病人继续接受了 25 周(中位数)的曲妥珠单抗治疗^[15]。

4 结 语

曲妥珠单抗作为一种靶向性基因治疗药物,治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人取得了可观的临床疗效,其疗效大大超过了那些传统的细胞毒化疗药物。除具有较好的耐受性外,曲妥珠单抗联合化疗为转移性乳腺癌病人提供了唯一的生存优势,特别是接受紫杉醇联合化疗的 HER-2⁺病人。甚至在 3/4 处于癌症发展期的病人群体中,改用曲妥珠单抗也可产生 50%的疗效,且生存率也大大提高了 25%。总之,无论是单用还是联合应用,作为一线还是二线用药,曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌都能产生理想的临床效果。

【参考文献】

- [1] Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, *et al.* Nonclinical studies addressing the mechanism of action of Trastuzumab (Herceptin) [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(4 Suppl 12): 60-70.
- [2] Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, *et al.* Monoclonal antibody to HER-2/neu receptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 1347-1355.
- [3] Gelmon K, Arnold A, Verma S, *et al.* Pharmacokinetics (PK) and

safety of Herceptin (R) when administered every three weeks to women with metastatic breast cancer [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 69a.

- [4] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, *et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER-2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 2639-2648.
- [5] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 719-726.
- [6] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [7] Fyfe GA, Mass R, Murphy M, *et al.* Survival benefit of trastuzumab (Herceptin) and chemotherapy in older (>60) patients [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 48a.
- [8] Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, *et al.* Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER-2 immunophenotype and gene amplification [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(10): 2587-2595.
- [9] Esteva FJ, Valero V, Booser D, *et al.* Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1800-1808.
- [10] Uber KA, Nicholson BP, Thor AD, *et al.* A phase II trial of weekly docetaxel (D) and Herceptin (H) as first-or second-line treatment in HER-2 over-expressing metastatic breast cancer [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 50b.
- [11] Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, *et al.* Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(10): 2722-2730.
- [12] Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus F, *et al.* Multicentre phase II trial of weekly navelbine plus Herceptin in chemonaive patients with HER-2 positive metastatic breast carcinoma [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 59b.
- [13] Pegram M, Hsu S, Lewis G, *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers [J]. *Oncogene*, 1999, 18: 2241-2251.
- [14] Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer [J]. *Oncology*, 2001, 61(Suppl 2): 58-66.
- [15] Tripathy D, Seidman A, Hudis C, *et al.* Effect of cardiac dysfunction on treatment outcome in the Herceptin (trastuzumab) (H) pivotal trial [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 49a.