

[文章编号] 1007-385X(2003)02-140-03

赫赛汀与化疗药物联合应用治疗转移性乳腺癌进展

徐 峰¹, 胡 莲¹综述; 廖志勇²审阅 (1. 第一军医大学珠江医院, 广州 510280; 2. Lab of Molecular Pharmacology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Maryland 20892-4255, USA)

[摘 要] 赫赛汀单独应用治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌可作为一个二线或三线药物, 222 例患者总的缓解率为 15%, 中位缓解期 9.1 个月, 明显优于原来化疗的 5.2 个月。赫赛汀与不同的化疗药物联合治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌具有协同或增强作用。

[关键词] 赫赛汀; 化疗药物; 协同作用; 转移性乳腺癌

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 术后复发和转移率较高。研究发现 20% ~ 30% 的乳腺癌患者过度表达表皮生

长因子 2(HER-2/erbB-2)。HER-2 由原癌基因 Her-2/neu 编码, 是表皮生长因子受体(EGFR)家族的一员, 其基因表达水

血栓阻断肿瘤血液供应、促进宿主炎症反应, 刺激巨噬细胞细胞毒活性和刺激产生肿瘤特异性的细胞毒抗体以及抑制肿瘤诱导的毛细血管内皮迁移等多种间接途径来引起肿瘤的消退^[1]。国内外文献报道了 TNF 与化疗联合应用有较好的临床前景^[2,4]。Tomita 等^[3]认为 TNF 与 DDP, MMC, 5-Fu 等化疗药物联合运用优于单用化疗或单用 TNF。另一方面, 由于 TNF 参与了恶液质形成及免疫病理损伤过程, 临床所用的天然 TNF 纯度低, 用量大, 毒副作用严重, 尤其是全身性用药, 从而限制了其应用范围。

NF 与化疗联合应用有协同作用: 试验组(A 组) 经 nrhTNF 与化疗联合应用后, 有效(CR + PR) 例数 9 例, 其中 CR 0 例, PR 9 例, NC 24 例, PD 9 例, 有效率为 21.43%, 而对照组(B 组) 单用化疗有效例数为 2 例, 其中 CR 0 例, PR 2 例, NC 13 例, PD 0 例, 有效率为 13.33%, 两组比较差异不显著($P = 0.499$), 可能与病例数较少有关。但治疗组有效率(21.43%) 明显高于对照组(13.33%), 这一结果与国外报道结论一致。(2) 不良反应: 本研究观察到与 nrhTNF 有关的不良反应为轻度发热、注射局部疼痛、红肿硬结、骨肌肉疼痛等症状, 但不需要作特殊治疗, 均能自行消失。总之, nrhTNF 临床应用安全、有效。

表 1 A 组与 TNF 有关的不良反应发生情况

不良反应	第 1 周期(n = 42)	第 2 周期(n = 42)
发热	10	7
骨肌肉疼痛	11	9
注射局部疼痛	29	26
注射局部硬结红肿	23	20
合计例次/例	73/31	62/30
发生率(%)(例/例)	73.81(31/42)	71.43(30/42)

[关键词] 重组改构人肿瘤坏死因子; 化疗; 晚期肿瘤

[中图分类号] R730.5 [文献标识码] A

[参 考 文 献]

- [1] 曹世龙 主编. 肿瘤学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997: 154.
- [2] Yamamoto M, Oshiro S, Tsugu H, *et al.* Treatment of recurrent malignant supratentorial astrocytomas with carboplatin and etoposide combined with recombinant mutant human tumor necrosis factor-alpha[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(4): 2447-2453.
- [3] Tomita A, Fuchino Y, Otsuka K, *et al.* Clinical effects of exogenous/endogenous TNF therapy on metastatic lesions of 34 colorectal cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(5D): 3937-3939.
- [4] 董敏丽, 孙红, 丰有吉, 等. 肿瘤坏死因子及化疗联合治疗晚期妇科恶性肿瘤的探索[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 1995, 2(3): 202

nrhTNF 由第四军医大学及上海赛达生物药业有限公司运用蛋白质工程技术改造了天然 TNF, 研制出高活性、低毒性基因工程 TNF 即重组改构人肿瘤坏死因子(nrhTNF)。本研究采用随机对照的方法观察了 nrhTNF 的临床疗效及不良反应。结果表明:(1)nrhT-

[收稿日期] 2003 - 03 - 20

[修回日期] 2003 - 04 - 25

平和基因拷贝数目在乳腺癌细胞中显著升高,是乳腺癌预后不良的一项独立性危险因素,这提示通过限制过度表达的 HER-2 的异常功能可改善 HER-2 阳性乳腺癌患者的病程。HER-2 可以作为乳腺癌治疗的靶抗原,即以 HER-2 的特异性抗体对乳腺癌进行靶向治疗。人源化单克隆抗体赫赛汀(Herceptin)是第一个针对 HER-2 阳性转移性乳腺癌的以癌基因为靶的治疗新药,研究表明对于 HER-2 阳性的转移性乳腺癌有较好的疗效^[1-2]。

1 赫赛汀药理作用机制

许多肿瘤中可见不同的酪氨酸激酶受体的过度表达或过度激活,如上皮细胞肿瘤中常见 EGFR 的过度表达,这种受体的过度表达,导致其下游信号途径的激活,最终导致细胞的转化、不断增殖,抵抗细胞凋亡,打乱细胞的生长平衡,促进肿瘤的发生发展。原癌基因 Her-2/neu 编码一个 185 kD 的跨膜受体酪氨酸激酶,其过度表达或过度激活导致特异的信号转导途径的激活,包括 Ras/MAPK 的级联放大,PI-3K/Akt 和 PLC γ 信号转导途径。MAPK 激活导致细胞增殖和分化;PI-3K/Akt 激活则促进细胞的生长、抵抗细胞凋亡。虽然赫赛汀的抗肿瘤作用机理迄今仍为完全阐明,但其主要的作用靶点集中在:与 HER-2 特异性结合,下调 HER-2 蛋白,阻止 HER-2 异源二聚体形成,引起 DNA 链断裂,启动 G1 期阻滞,导致细胞周期紊乱,诱导 p27 表达,抑制血管生成,诱导免疫反应机制,阻断配体介导的细胞生长信号的转导,抑制肿瘤细胞的生长^[3-4]。

2 赫赛汀药代动力学

赫赛汀药代动力学呈剂量依赖型,大多数患者的药代动力学符合一室模型,随剂量增加,药物半衰期延长,全身血浆清除率下降;多次给药后稳态血药浓度水平上升,而清除率又无变化。研究表明 90 min 内单次静脉滴注赫赛汀 10, 50, 100, 250 和 500 mg 后(每组 9~11 例);半衰期 $T_{1/2}$ 分别为 1.5, 4.3, 6.5, 10.1 和 15.5 d;清除率 Cls 分别为 26.5, 10.3, 7.5, 5.7 和 5.0 ml \cdot d⁻¹ \cdot kg⁻¹;分布容积 Vd 分别为 53.6, 51.5, 55.3, 48.5 和 65.6 ml/kg。每周 1 次,首次 250 mg 和维持量 100 mg 共 82 例的平均值为 $T_{1/2}$ 为 9.1 d, Cls 为 6.2 ml \cdot d⁻¹ \cdot kg⁻¹, Vd 为 51 ml/kg, C_{min} 为 18.3 μ g/ml, C_{max} 117 μ g/ml, C_{ss} 102 μ g/ml。多次静脉滴注首次量 4 mg/kg, 维持量 2 mg/kg 共 159 例在第 8 周的平均值为: $T_{1/2}$ 为 5.9 d, C_{ls} 为 5.1 ml \cdot d⁻¹ \cdot kg⁻¹, Vd 为 36.3 ml/kg, C_{min} 为 53.6 μ g/ml, C_{max} 为 99.8 g/ml, C_{ss} 为 53.6 μ g/ml。未观察到化疗药物对赫赛汀药代动力学的影响。赫赛汀的最大抑瘤效果与抗体浓度相关,一般需维持的血药浓度超过 20 μ g/ml^[5-6]。

3 单用赫赛汀

II 期临床试验,赫赛汀作为一个二线或三线的单一治

疗,在 222 例 HER-2 阳性的乳腺癌转移患者中进行。所有患者都经历过 1 次或 2 次失败的化疗。赫赛汀的应用方案是初次静滴 4 mg/kg, 时间超过 90 min; 随后每周 2 mg/kg, 时间缩短为 30 min。222 例患者总的缓解率为 15%, 中位缓解期 9.1 个月, 明显优于原来化疗的 5.2 个月。HER-2 过度表达者的临床疗效比较显示, 过度表达水平越高, 疗效越好^[7]。

4 赫赛汀与化疗药物联用的临床研究

4.1 与阿霉素和紫杉醇联用

小鼠移植瘤实验表明赫赛汀与紫杉醇联用, 抑瘤率从单药的 35% 提高至 93%, 赫赛汀与阿霉素联用也明显提高抑瘤率^[8]。一项随机多中心 III 期试验比较化疗药与赫赛汀联用和化疗药单用治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的疗效, 469 例乳腺癌转移但未接受过针对转移的化疗患者入组, 随机分为单纯化疗组、化疗与赫赛汀联用组。以前未用过蒽环类药物的给予 AC 方案(阿霉素 60 mg/m² + 环磷酰胺 600 mg/m²) 或者 AC + 赫赛汀联用(AC + H) 方案; 以前用过蒽环类的给予紫杉醇 175 mg/m² 单用或紫杉醇 + 赫赛汀联用(P + H) 方案。化疗每 3 周重复 1 次, 共 6 次, 是否增加由研究者决定。赫赛汀初次静滴 4 mg/kg, 时间超过 90 min, 化疗前 24 h 应用, 随后每周 1 次 2 mg/kg, 时间缩短为 30 min, 同一天用化疗, 直至疾病进展。结果: 化疗 + 赫赛汀联用组总的缓解率显著高于单纯化疗组(50% 对 32%, $P < 0.001$), 随访 35 个月结果显示: 化疗 + 赫赛汀组较单纯化疗组总生存期显著延长(20.3~25.1 个月, $P = 0.046$), 中位缓解期从 4.6 个月显著延长至 7.4 个月($P < 0.001$)^[9]。

4.2 与长春瑞滨联用

单用长春瑞滨治疗转移性乳腺癌的缓解率在 16%~50%, 临床前药理实验发现长春瑞滨与赫赛汀对乳腺癌细胞有协同作用^[10]。一项 II 期临床试验评价了赫赛汀与长春瑞滨联合化疗方案^[11]。40 例乳腺癌转移患者每周以长春瑞滨(25 mg/m²) 和赫赛汀(初次剂量 4 mg/kg, 后 2 mg/kg) 治疗, 入组的所有女性均为 HER-2 阳性(免疫组化测定为 ++~+++), 82% 的患者之前曾接受过化疗。结果总缓解率为 75%, 其中 3 例完全缓解, 27 例部分缓解。HER-2 强阳性的患者(+++) 缓解率为 80%。联合化疗方案对患者耐受良好。与首先接受化疗治疗转移的患者相比, 长春瑞滨与赫赛汀联合化疗后患者进展时间和总生存期显著延长。

4.3 与紫杉特联用

体外实验结果表明赫赛汀还能明显增强紫杉特的抗肿瘤作用^[12-13]。紫杉特是治疗转移性乳腺癌的一线或二线药物。在一项多中心 II 期临床试验中, HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者每周接受赫赛汀化疗^[14]。19 例患者总缓解率为 63%, 中位进展时间为 12 个月, 中位存活期为 18.3 个月。在另一项试验中 HER-2 阳性的转移

性乳腺癌患者每3周接受紫杉特尔(75 mg/m²)联合每周赫赛汀(初次4 mg/kg,后2 mg/kg),16例患者总缓解率为45%,其中1例完全缓解,6例部分缓解,中位进展时间超过6个月^[15]。

4.4 与铂类联用

尽管顺铂在乳腺癌的治疗中不是首选的化疗药物,但它却是第一个与赫赛汀联用的试验药物。实验发现赫赛汀与DDP联合,对肿瘤细胞的杀伤作用提高2个数量级,其机制为赫赛汀使HER-2过度表达的细胞对DDP诱导的DNA损伤修复减少35%~40%,从而增强DDP的细胞毒作用,这种机制称为受体增强的化疗敏感性^[12,16]。临床试验在转移性乳腺癌和局限性乳腺癌患者中进行,每周赫赛汀(初次4 mg/kg,后2 mg/kg)联合每3周卡铂(剂量达6个AUC)和紫杉特尔(75 mg/m²)。14例经荧光原位杂交检测HER-2阳性的患者中2例完全缓解,7例部分缓解^[17]。另一项试验则以紫杉特尔-顺铂-赫赛汀联用治疗35例HER-2阳性转移性乳腺癌患者,结果总缓解率为76%^[18]。

5 结 语

赫赛汀作为一种以癌基因为靶的治疗药物,使HER-2阳性的乳腺癌转移患者受益匪浅。与赫赛汀单独应用相比,联合化疗能显著提高患者的缓解率,延长疾病进展时间,延长存活期,特别是毒副反应发生率低。无论单用还是联合化疗,赫赛汀都是一个治疗乳腺癌转移的重要药物。但是赫赛汀在乳腺癌综合治疗中的作用和地位特别是与化疗药物联用的具体方案,有无潜在的毒性增加及对策,以及赫赛汀与免疫、放疗等治疗手段的联用等方面,还有待进一步深入的研究和评价。

[参 考 文 献]

- [1] Vogel C, Cobleigh M, 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: 719-726.
- [2] Workman P. New drug targets for genomic cancer therapy: Successes, limitations, opportunities and future challenges [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2001, 1: 33-47.
- [3] Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER-2 monoclonal antibodies [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(suppl 1): S35-41.
- [4] Mayfield S, Vaughn JP, Kute TE. DNA strand breaks and cell cycle perturbation in herceptin treated breast cancer cell lines [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 70: 123-129.
- [5] Leyland-Jones B. Dose scheduling-Herceptin [J]. *Oncology*, 2001, 61(suppl 2): 31-36.
- [6] Baselga J. Phase I and II clinical trials of trastuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(suppl 1): S49-55.

- [7] Cobleigh M, 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(9): 2639-2648.
- [8] Baselga J, Norton L, Albanell J, *et al.* Recombinant humanized anti-HER-2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(13): 2825-2831.
- [9] Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, *et al.* Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER-2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER-2-overexpressing (HER-2 +) metastatic breast cancer (MBC) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999, 18: 127a.
- [10] Pietras R, Pegram M, Finn R, *et al.* Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs [J]. *Oncogene*, 1998, 17: 2235-2249.
- [11] Burstein H, Kuter I, Campos S, *et al.* Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2722-2730.
- [12] 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(13): 2241-2251.
- [13] Konecny G, Pegram M, Beryt M, *et al.* Therapeutic advantage of chemotherapy drugs in combination with Herceptin against human breast cancer cells with HER-2/neu overexpression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 57: 114.
- [14] Uber K, Nicholson B, Thor A, *et al.* A phase II trial of weekly docetaxel and Herceptin as first or second-line treatment of HER-2 over-expressing metastatic breast cancer [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 50b.
- [15] Burris H. Docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in breast cancer [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28: 38-44.
- [16] Pietras R, Fendly B, Chazin V, *et al.* Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells [J]. *Oncogene*, 1994, 9(7): 1829-1838.
- [17] Slamon D, Patel R, Northfelt R, *et al.* Phase II pilot study of Herceptin combined with Taxotere and carboplatin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER-2-neu proto-oncogene [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 49a.
- [18] Pienkowski T, Fumoleau P, Eirmann W, *et al.* Taxotere, cisplatin and Herceptin in first-line HER-2 positive metastatic breast cancer patients, a phase II pilot study by the breast cancer international research group [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 70b.

[收稿日期] 2002 - 11 - 26

[修回日期] 2003 - 01 - 30