

曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用研究进展

刘 君 杨艳芳 综述 顾 林 审校

摘要 曲妥珠单抗是人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)的特异性抑制剂,在 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用日益广泛。大规模的随机、对照临床试验证实,新辅助化疗联合曲妥珠单抗与单纯化疗比较能显著提高病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率。在曲妥珠单抗联合化疗的基础上加用拉帕替尼较单用曲妥珠单抗可大大提高 pCR 率。蒽环与非蒽环类化疗药物均可作为曲妥珠单抗的联合用药,内分泌治疗也可作为雌激素受体阳性患者的联合用药。pCR 是曲妥珠单抗新辅助治疗后生存获益的独立预后因素,HER-2 转阴而未达到 pCR 的患者为不良预后因素。本文将对曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的研究进展进行综述。

关键词 曲妥珠单抗 新辅助治疗 人表皮生长因子受体-2 乳腺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20132207

Advanced research on neoadjuvant therapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer

Jun LIU, Yanfang YANG, Lin GU

Correspondence to: Lin GU; E-mail: gulindr@yahoo.com

The Second Department of Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy Tianjin, Tianjin 300060, China

Abstract Trastuzumab is a specific inhibitor against human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). Trastuzumab is widely used in the neo-adjuvant treatment of HER-2 breast cancer. Large-scale randomized and controlled clinical trials have demonstrated that pathologic complete response rates (pCRs) were significantly increased with neo-adjuvant trastuzumab therapy plus chemotherapy than with regular chemotherapy. The use of trastuzumab plus chemotherapy with lapatinib supplements could further improve pCR rates. Anthracycline and non-anthracycline drugs could both be used concurrently with trastuzumab. Endocrine therapy could be used as an alternative for estrogen receptor-positive patients. pCR is a powerful predictor of long-term outcomes in HER-2 positive patients under neo-adjuvant therapy with trastuzumab. However, patient loss of HER-2 expression with residual disease after neo-adjuvant therapy with trastuzumab is a poor prognostic factor. This study paper will provide a review of related research.

Keywords: trastuzumab, neo-adjuvant therapy, HER-2, breast cancer

曲妥珠单抗是一种特异性针对人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)胞外区的人源化单克隆抗体,目前在 HER-2 阳性乳腺癌患者术后辅助治疗^[1-3]和转移性一线治疗^[4-5]中的作用已被公认。新辅助治疗作为围手术期的一种治疗方式在早期或局部晚期乳腺癌的术前治疗中已被推广应用。对于 HER-2 阳性乳腺癌患者,新辅助化疗同时联合使用曲妥珠单抗疗效优于单纯化疗。美国国家综合癌症网络已将曲妥珠单抗联合化疗作为 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗首选。本文将就曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的研究进展进行

综述。

1 曲妥珠单抗新辅助治疗的Ⅲ期临床试验

2001 年美国德克萨斯大学 M.D.Anderson 肿瘤中心对通过术前活检确定 HER-2 阳性,并可手术的乳腺癌患者进行了一项Ⅲ期临床试验研究,其目的是评价新辅助化疗加用曲妥珠单抗是否可增加 pCR 率^[6]。该研究的化疗方案为 4 个疗程紫杉醇序贯 4 个疗程 FEC(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)。曲妥珠单抗给药方式为周方案,与化疗同时开始使用,共持续 24 周。研究预期为加用曲妥珠单抗后 pCR 率从 21%升高至 41%,结果却发现加用曲妥珠单抗后 pCR 率

作者单位:天津医科大学肿瘤医院乳腺二科,国家肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市 300060)

通信作者:顾林 gulindr@yahoo.com

从26.3%提升至65.2%,增幅高达38.9%($P=0.016$),明显超过预期。2007年后续研究结果显示曲妥珠单抗治疗组总pCR率为60%,1和3年无病生存率(disease-free survival, DFS)在曲妥珠单抗联合化疗组和化疗组分别是100% vs. 94.7%和100% vs. 85.3%,差异具有统计学意义^[7]。

新辅助赫赛汀试验(NOAH)是一项大规模国际多中心的Ⅲ期临床试验,研究对象为HER-2阳性局部晚期或炎性乳腺癌患者,目的是探讨新辅助化疗加用曲妥珠单抗治疗1年对无事件生存(event-free survival, EFS)的影响^[8]。化疗给药方案为3个疗程AT(多柔比星+紫杉醇),序贯4个疗程紫杉醇,序贯3个疗程CMF(环磷酰胺+甲氨喋呤+氟尿嘧啶)。所有患者在化疗结束后开始放疗。曲妥珠单抗与化疗同时使用,化疗结束后继续使用至1年。结果发现HER-2阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗后在有效率上仅优于化疗组(87% vs. 74%, $P=0.02$),pCR率分别为43%和22%($P=0.007$)。中位随访3年,发现使用曲妥珠单抗后EFS率提高15%(71% vs. 56%, $P=0.013$)。

德国乳腺/妇科肿瘤研究组(Gepar Quattro)进行了一项多中心、非随机的Ⅲ期临床试验研究,是研究蒽环-紫杉类为基础的新辅助化疗同时使用曲妥珠单抗的有效性^[9]。纳入人群为激素受体阴性的局部晚期(临床分期为T3或T4)患者,或激素受体阳性合并淋巴结转移的患者。患者首先接受4个疗程EC(表柔比星+环磷酰胺)方案化疗,然后被随机分到EC-T组(多西他赛单药4个疗程);EC-TX组(多西他赛联合卡培他滨4个疗程);EC-T-X组(4个疗程卡培他滨序贯4个疗程多西他赛)。结果发现HER-2阳性乳腺癌患者的pCR率较HER-2阴性者提高1倍,分别为31.7%和15.7%($P<0.001$)。该研究发现曲妥珠单抗联合蒽环-紫杉类为基础的新辅助化疗可提高pCR率,同时未增加临床相关的早期毒性反应。

Gepar Quattro进行的GBG44试验^[10]是一项随机的Ⅲ期临床试验,目的是比较拉帕替尼和曲妥珠单抗在新辅助治疗上的优劣,pCR为首要终点。620例患者被随机分到拉帕替尼组和曲妥珠单抗组,联合化疗方案为4个疗程EC(表柔比星+环磷酰胺)序贯4个疗程多西他赛。结果发现拉帕替尼组pCR率为22.7%,低于曲妥珠单抗组的30.3%($P<0.04$)。该研究认为除非有新的试验结果,否则拉帕替尼不推荐在新辅助治疗中应用。NSABP B-41试验^[11]在529例可手术的HER-2阳性乳腺癌患者中比较新辅助化疗联合曲妥珠单抗、拉帕替尼或两者同时使用的疗效。化疗方案为AC(多柔比星+环磷酰胺),序贯周方

案紫杉醇。在使用紫杉醇的同时患者随机分为曲妥珠单抗周剂量组、拉帕替尼1 250 mg/d组,周方案曲妥珠单抗联合拉帕替尼750 mg/d,直至手术,所有患者在术后继续接受曲妥珠单抗治疗至52周。结果发现pCR率在曲妥珠单抗组为52.5%(93/177)、拉帕替尼组为53.2%(91/171)、两药联合组为62%(106/171)。该研究发现拉帕替尼和曲妥珠单抗组pCR率相似,两药联合组pCR率虽然有所升高,但差异无统计学意义。Neo ALTTO试验^[12]与NSABP B-41试验设计相同,结果发现pCR率在联合用药组为51.3%、拉帕替尼组为24.7%、曲妥珠单抗组为29.5%。联合用药组与曲妥珠单抗组比较差异有统计学意义($P=0.0001$),拉帕替尼组和曲妥珠单抗组在疗效方面差异无统计学意义($P=0.34$)。

2 曲妥珠单抗新辅助治疗的Ⅱ期临床试验

几项Ⅱ期临床试验尝试了非蒽环类药物与曲妥珠单抗联合的新辅助治疗方案。GETN(A)-1 Trial试验^[13]化疗方案为多西他赛和/或卡铂,曲妥珠单抗术前为周方案、术后为3周方案,140例患者中73例接受了多西他赛联合卡铂、67例患者接受了单药多西他赛。2007年该研究的初步结果发现临床CR和部分缓解(partial response, PR)率分别为85%和10%,pCR率为43%。2010年更新数据表明中位随访为48.3个月,无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)为73.2%,总生存率(overall survival, OS)为91.87%^[14]。Wildiers等^[15]证实多西他赛联合卡培他滨的pCR率为15%,加用曲妥珠单抗后pCR率可提高到40%。Limentani等^[16]选用了高剂量的多西他赛联合长春瑞滨化疗方案加用曲妥珠单抗,结果发现12例(39%)患者达到pCR,29例(94%)患者达到临床CR。该方案虽然疗效较高,但由于化疗药物剂量过大,粒细胞缺乏后发热发生率较高,因此应尝试降低化疗剂量的治疗方案。Bayraktar等^[17]在一项回顾性研究中分析了曲妥珠单抗与含蒽环类和非蒽环类化疗方案联合使用对pCR、RFS和OS的影响。结果发现含蒽环类方案在pCR、RFS和OS方面均优于非蒽环类方案。

3 曲妥珠单抗联合内分泌治疗的新辅助临床试验

TBCRC 006^[18]是一项多中心的Ⅱ期临床试验研究,其目的是探讨不使用化疗的情况下,仅采用抗HER-2和抗雌激素受体治疗的新辅助治疗疗效。试验共纳入66例Ⅱ期或Ⅲ期的HER-2阳性乳腺癌患者,所有患者均接受曲妥珠单抗联合拉帕替尼,时间为12周,其中激素受体(estrogen receptor, ER)阳性者同时使用来曲唑(绝经前者加用促黄体生成素释放激素激动剂)。结果发现总体pCR率是27%,其中ER阴性者为36%,ER阳性者为21%。Gianni等^[19]也发

现在HER-2阳性乳腺癌患者中仅使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗同样有效,ER阳性和阴性患者的pCR率分别是6%和29%。该研究因在ER阳性患者中未加入抗雌激素治疗,因此其pCR率偏低。综合以上2项研究可以看出,对于HER-2阳性乳腺癌患者即使不采用化疗,单纯使用抗HER-2治疗和/或联合抗雌激素受体治疗也可获得部分pCR率,因此发现这部分人群的生物标记物而使其免受“化疗之苦”值得深入研究。

4 曲妥珠单抗新辅助治疗后HER-2状态改变及pCR的意义

Mittendorf等^[20]重点研究了新辅助治疗前后HER-2状态的变化。142例HER-2阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗新辅助治疗后有72例(50.7%)达到pCR,对未达到pCR患者中的25例残余癌组织可重新检测HER-2状态,其中8例(32%)检测结果为阴性。中位随访37个月发现HER-2转阴是RFS的不良预后因素,与HER-2状态未发生改变者比较其RFS率降低37.5%(50% vs. 87.5%, $P=0.04$)。该研究建议使用曲妥珠单抗新辅助治疗后未达到pCR的患者应该重新检测HER-2状态,而对于转阴的人群应该选择新的辅助治疗方法。Guarneri等^[21]研究发现单纯化疗较化疗联合曲妥珠单抗更易发生HER-2丢失,化疗组和化疗联合曲妥珠单抗组比较差异具有统计学意义(40% vs. 14.7%, $P=0.019$)。并还发现HER-2转阴者与始终HER-2阳性者相比复发率有增高趋势。另外,研究者还注意到经新辅助治疗后未达到pCR的患者复发风险增高,与pCR者比较差异具有统计学意义($P=0.028$)。Kim等^[22]也证实pCR可预测长期生存获益,pCR与未达到pCR的患者在5年无局部复发时间(100% vs. 95%, $P=0.011$)、无远处转移时间(96% vs. 80%, $P<0.011$)、RFS(196% vs. 79%, $P<0.011$)和OS(95% vs. 84%, $P=0.006$)方面比较差异均有统计学意义。

5 结语

以上临床试验表明曲妥珠单抗新辅助治疗能显著提高HER-2阳性乳腺癌患者pCR率,结果从31.7%到65.2%不等,产生差异的原因应该与各试验中患者的肿瘤分期、化疗方案、化疗强度不统一有关。拉帕替尼作为同时抑制表皮生长因子受体(EGFR)和HER-2的双靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,在新辅助治疗中同样具有疗效价值,但推广应用尚未普及。II期临床研究证实非蒽环类药物的化疗方案与曲妥珠单抗联合使用同样有效,但缺乏随机对照试验。曲妥珠单抗联合内分泌治疗是雌激素受体阳性乳腺癌患者的另一种新辅助选择,对于雌激素

受体阴性的患者使用曲妥珠单抗联合拉帕替尼也有36% pCR率,值得深入研究。使用曲妥珠单抗新辅助治疗后未达到pCR的患者中有14.7%~32.0%发生HER-2转阴,因此对于未达pCR的患者应该重新检测HER-2状态,对于转阴的人群应该选择新的辅助治疗方法。pCR是HER-2阳性乳腺癌患者在曲妥珠单抗新辅助治疗后生存获益的独立预后因素,因此术前曲妥珠单抗新辅助治疗对于HER-2阳性乳腺癌患者的长期生存有预测意义。

参考文献

- 1 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 354(8):809-820.
- 2 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16):1659-1672.
- 3 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16):1673-1684.
- 4 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11):783-792.
- 5 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3):719-726.
- 6 Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16):3676-3685.
- 7 Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(1):228-233.
- 8 Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort[J]. Lancet, 2010, 375(9712):377-384.
- 9 Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(12):2024-2031.
- 10 Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):135-144.
- 11 Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer

- (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12):1183-1192.
- 12 Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379(9816):633-640.
- 13 Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19):2678-2684.
- 14 Guiu S, Liegard M, Favier L, et al. Long-term follow-up of HER-2-overexpressing stage II or III breast cancer treated by anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2011, 22(2):321-328.
- 15 Wildiers H, Neven P, Christiaens MR, et al. Neoadjuvant capecitabine and docetaxel (plus trastuzumab): an effective non-anthracycline-based chemotherapy regimen for patients with locally advanced breast cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(3):588-594.
- 16 Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(10):1232-1238.
- 17 Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline-and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer[J]. Cancer, 2012, 118(9):2385-2393.
- 18 Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14):1726-1731.
- 19 Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1):25-32.
- 20 Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER-2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23):7381-7388.
- 21 Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E, et al. Loss of HER-2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER-2-positive breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2013, 24(12):2990-2994.
- 22 Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer[J]. Ann Oncol, 2013, 24(8):1999-2004.
- (2013-12-27 收稿)
(2014-05-15 修回)
(本文编辑:张侃)



作者简介

刘君 博士,副主任医师。专业方向为乳腺癌外科治疗及乳腺癌分子生物学基础。
E-mail: dr_liujun@126.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

阿司匹林可降低癌症发病率

据《每日邮报》报道,一项综述性研究发现,长期服用阿司匹林可降低癌症发病风险。伦敦大学的杰克教授称,虽然每日服用75 mg即可,然而服用阿司匹林的潜在副作用(其中包括卒中和内出血)是致命的。

该研究表明,如果每位年龄在50~64岁的英国人服用阿司匹林达10年,每年就可挽救6 000人免于死亡-4 000名男性和2 000名女性。由于内出血和卒中,服药的潜在副作用是在20年中引发了18 000例死亡。也就是说,若有1 000人服用阿司匹林10年,会有17人因此获益,2人因此死亡。

该科研团队发现,长期服用低剂量的阿司匹林对预防消化道癌症具有最显著的效果。将结直肠癌的发病率降低了35%,死亡率降低了40%。同样的,胃癌和食道癌的发病率也降低了30%,死亡率分别降低了35%与50%。但是阿司匹林对其他癌症类型作用甚微。降低肺癌发病率5%,降低前列腺癌发病率10%。对乳腺癌的预防率为10%,对乳腺癌死亡率的预防率为5%。

——引自“医学论坛网”