

HER-2 阳性乳腺癌靶向药物治疗的研究进展

曹晓珊 综述 丛斌斌 审校

摘要 人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性乳腺癌占全部乳腺癌分子类型的15%~20%,该类型乳腺癌恶性程度高,预后差。抗HER-2靶向药物能有效降低这部分乳腺癌复发和转移的风险,延长患者生存,并改善预后。目前多种抗HER-2靶向药物(如帕妥珠单抗、T-DM1、吡咯替尼等)相继问世,使乳腺癌治疗策略不断优化,为HER-2阳性乳腺癌提供更精准的治疗方案。本文针对HER-2阳性乳腺癌靶向药物治疗的最新研究结果进行相关综述。

关键词 乳腺癌 人表皮生长因子受体-2 靶向药物

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.945

The progress of targeted agents for HER-2 positive breast cancer

Xiaoshan Cao, Binbin Cong

Correspondence to: Binbin Cong; E-mail: congbinbinbin@126.com

Department of Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250117, China

Abstract Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) gene amplification and protein overexpression occur in approximately 15% to 20% of breast cancer patients, resulting in a clinically aggressive tumor type that is associated with a poor prognosis. HER-2-targeted therapies could effectively reduce the recurrence and improve the prognosis of breast cancer. In recent years, the application of new anti-HER-2 agents, such as pertuzumab, T-DM1, and pyrotinib, have further improved the survival of patients with HER2-positive breast cancer, and updated the guidelines for the treatment of breast cancer, making anti-HER-2 targeted therapy more accurate. This review described the latest development of targeted agents for HER-2-positive breast cancer.

Keywords: breast cancer, human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), targeted agent

人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)是跨膜酪氨酸激酶受体,其通过与HER家族成员形成同源或异源二聚体并促进乳腺癌细胞分裂、增殖、迁移等恶性生物学行为^[1]。15%~20%的乳腺癌中HER-2表达阳性,该类型乳腺癌恶性程度高,预后差^[2-3]。抗HER-2靶向药物曲妥珠单抗的临床应用降低了HER-2阳性乳腺癌50%的复发和30%的死亡^[3],但仍会有部分患者出现复发或死亡,尤其是淋巴结阳性或激素受体阴性的高危患者,其中约1/3将在10年内出现复发或死亡^[2]。近年来,随着帕妥珠单抗、T-DM1及吡咯替尼等多种抗HER-2靶向药物的相继问世,使得HER-2阳性乳腺癌的治疗策略不断得到优化。本文针对HER-2阳性乳腺癌靶向药物治疗的主要研究结果进行综述。

1 单克隆抗体

HER-2单克隆抗体与HER-2受体胞外区域靶向结

合,阻断HER-2受体的功能,产生抗肿瘤作用,并与人体免疫细胞作用,产生抗体依赖性细胞毒性反应^[1]。

1.1 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗为新型抗HER-2重组人源化单克隆抗体,与HER-2胞外结构域Ⅱ区结合,阻滞配体依赖的HER-2激活模式,而曲妥珠单抗与HER-2胞外结构域Ⅳ区结合,阻滞非配体依赖的HER-2激活模式,两者作用机制互补,具有协同抗肿瘤作用^[1,4]。针对晚期乳腺癌患者,CLEOPATRAⅢ期临床试验证实曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛作为一线解救治疗方案较曲妥珠单抗+多西他赛显著改善HER-2阳性晚期乳腺癌患者的无进展生存(progression-free survival, PFS),PFS分别为18.5个月和12.4个月(HR=0.62, $P<0.001$),总生存(overall survival, OS)可达56.5个月,其中激素受体阴性患者的OS获益更明显(HR=0.55),该研究奠定了曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合化

疗一线解救治疗的地位^[5]。此外,对于激素受体阳性 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者,PERTAIN 临床试验显示曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+芳香化酶抑制剂较曲妥珠单抗+芳香化酶抑制剂显著延长 PFS(18.89 个月 *vs.* 15.80 个月, $P=0.0070$),说明对部分不能耐受化疗或疾病进展缓慢的患者,曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合内分泌治疗也是一线解救治疗的替代选择^[6]。

针对早期乳腺癌患者,NeoShpere II 期临床试验与 PEONY III 期临床试验均证实曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合化疗的新辅助治疗可用于 HER-2 阳性早期乳腺癌^[7-8],其中 PEONY 研究是基于亚洲人群的研究,研究结果显示曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合化疗的总体病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率较曲妥珠单抗单靶联合化疗显著提高(39.3% *vs.* 21.8%, $P=0.0014$),且心脏安全性良好^[8]。另外,TRYPHAENA 临床试验显示,曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶联合不同化疗方案均能达到较高的 pCR 率(50%以上),而激素受体阴性的高危人群乳腺 pCR 率更是高达 83.8%,达到总体 pCR 者较未达到者可降低 73%的疾病复发或死亡风险,且双靶联合化疗未增加心脏相关的安全事件^[9]。

在辅助治疗方面,APHINITY III 期临床试验共纳入 4 805 例早期乳腺癌患者,随机分为化疗+曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗或安慰剂,3 年无浸润性癌复发率(invasive disease free survival, iDFS)分别为 94.1% 和 93.2% ($HR=0.81$, $P=0.045$),对于淋巴结阳性高危人群,双靶联合化疗与单靶联合化疗相比,能降低 23%的复发风险,对于激素受体阴性的患者,可降低 24%的复发风险^[10]。

因此,对于 HER-2 阳性伴有高危复发风险(如淋巴结阳性、激素受体阴性等)的乳腺癌患者,可首选曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶联合化疗方案,以期使早期患者达到治愈,晚期患者的生存得到改善。

1.2 Margetuximab

Margetuximab(M)是一种新型 Fc 结构域优化免疫增强的 HER-2 靶向单克隆抗体,具有与曲妥珠单抗相似的 HER-2 结合和抗增殖作用,同时其优化的 Fc 结构域能增强抗体依赖性细胞毒性反应。M 优化的 Fc 结构域增加了对激活型 Fc 受体 CD16A 的亲合力,并降低了对抑制型 Fc 受体 CD32B 的亲合力,研究证实低亲合力 CD16A-158F 等位基因与靶向治疗疗效降低相关^[11]。

SOPHIA III 期临床试验结果显示,对于既往应用过化疗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗以及 90%接受过 T-DM1 治疗进展的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,M 联合化疗与曲妥珠单抗联合化疗相比 PFS 显著延长

(5.8 个月 *vs.* 4.9 个月, $HR=0.76$, $P=0.033$),在携带 CD16A-158F 等位基因的探索性亚组中,M 表现出更大的优势(6.9 个月 *vs.* 5.1 个月, $HR=0.68$, $P=0.005$),且安全性可接受,与曲妥珠单抗相似^[12]。M 药物将进一步改变 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的治疗选择。

2 抗体-药物偶联物

T-DM1 是曲妥珠单抗与 DM1 的偶联物,其中 DM1 是一种微管抑制药。T-DM1 将药物特异性转运到 HER-2 过表达的细胞内,既提高疗效又降低化疗的不良反应^[13]。

针对晚期乳腺癌患者,EMILIA III 期临床试验结果显示,应用曲妥珠单抗及紫杉类药物解救治疗出现进展的患者,T-DM1 较卡培他滨+拉帕替尼显著改善中位 PFS(9.6 个月 *vs.* 6.4 个月, $P<0.001$),OS 也有所改善(29.9 个月 *vs.* 25.9 个月, $HR=0.75$)^[14]。另外,TH3RESA III 期临床试验显示,应用曲妥珠单抗、拉帕替尼及紫杉类药物进展的晚期乳腺癌患者,T-DM1 能显著改善 PFS(6.2 个月 *vs.* 3.3 个月, $P<0.0001$)和 OS(22.7 个月和 15.8 个月, $P=0.0007$)^[15]。因此,T-DM1 可用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌二线及以上的解救治疗。

针对早期乳腺癌患者,KATHERINE III 期临床试验显示,行紫杉类+曲妥珠单抗($\pm$ 蒽环类药物)新辅助治疗,未达到 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者,随机分为 T-DM1 组和曲妥珠单抗组行术后辅助治疗,结果显示 T-DM1 组的 3 年 iDFS 显著改善(88.3% *vs.* 77.0%, $HR=0.50$, $P<0.001$),T-DM1 组较曲妥珠单抗组降低 50%的疾病复发和死亡风险^[16]。因此,对新辅助治疗未达到 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者,术后行 T-DM1 抗 HER-2 强化治疗能有效改善预后。

对于新辅助治疗的 KRISTINE III 期临床试验发现,多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗组较 T-DM1+帕妥珠单抗组的 pCR 率更高(55.7% *vs.* 44.4%),且 T-DM1 组在术前有 6.7%的患者出现疾病进展,而多西他赛+卡铂传统化疗组无疾病进展的患者,然而两组 iDFS 事件风险却相似($HR=1.11$),T-DM1 组较传统化疗+靶向治疗组的 3 级及以上的不良事件发生率更低(9.9% *vs.* 24.5%)^[17],说明传统化疗或许对某些 HER-2 阳性乳腺癌患者不是必须的新辅助治疗方案。

总之,抗 HER-2 单抗类靶向药物不仅降低了早期乳腺癌患者的复发,也改善了晚期乳腺癌患者的生存,但此类大分子药物因难以透过血脑屏障,所以对于合并脑转移的乳腺癌患者亟需小分子抗 HER-2 靶向药物的临床应用。

3 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶维持细胞的正常生理功能,其异常

激活可导致肿瘤恶变及进展,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)为小分子化学制剂,可封闭 HER-2 阳性细胞内酪氨酸激酶 ATP 结合位点,阻止向细胞内传递有丝分裂信号,从而起到抗肿瘤的作用。TKI 可透过血脑屏障,为 HER-2 阳性乳腺癌合并脑转移的患者提供治疗选择^[18]。

3.1 奈拉替尼

奈拉替尼是一种口服的不可逆 TKI,与 HER-1、HER-2、HER-4 的 ATP 结合位点能不可逆结合,抑制下游信号通路的激活。

ExteNET III 期临床试验对完成(新)辅助化疗+曲妥珠单抗治疗之后无复发转移的乳腺癌患者,随机分为奈拉替尼组或安慰剂组,治疗时间为 1 年,中位随访 5.2 年,结果显示奈拉替尼组较安慰剂组降低 27% 的 iDFS (90.2% vs. 87.7%, HR=0.73, $P=0.0083$),亚组分析显示激素受体阳性乳腺癌患者联合奈拉替尼获益更为显著 (HR=0.60),但奈拉替尼组 3 级腹泻发生率高达 40%,在临床应用时需采取止泻预防措施,该研究为奈拉替尼辅助抗 HER-2 靶向治疗提供了依据^[19]。另外,关于新辅助治疗的 I-SPY2 II 期临床试验显示,在激素受体阴性亚组,奈拉替尼联合紫杉醇较曲妥珠单抗联合紫杉醇 pCR 率更高 (56% vs. 33%)^[20]。

在强化靶向治疗方面,HER-2 阳性早期乳腺癌行曲妥珠单抗标准治疗后,伴高危复发风险的患者继续使用奈拉替尼治疗 1 年可进一步降低复发率,尤其是对激素受体阳性的患者;而激素受体阴性患者奈拉替尼联合新辅助化疗的疗效更显著,因此,需要进一步探讨奈拉替尼针对在不同激素受体状态时的方案选择。

在解救治疗阶段,NALA 临床试验显示,行 2 种及以上抗 HER-2 治疗方案的晚期乳腺癌患者,奈拉替尼+卡培他滨组较拉帕替尼+卡培他滨组降低 24% 的疾病进展或死亡风险,且奈拉替尼组能有效干预脑转移的发生和进展(总体发生率为 22.8% vs. 29.2%, $P=0.043$)^[12]。奈拉替尼具有持久的抗肿瘤活性,为多次复发转移包括脑转移的乳腺癌患者带来新的治疗选择。

3.2 吡咯替尼

吡咯替尼为中国自主研发的不可逆 TKI,能与细胞内 HER-1、HER-2 和 HER-4 激酶区的 ATP 位点共价结合,阻断下游信号通路的激活,抑制肿瘤细胞生长^[21]。吡咯替尼 II 期临床试验结果显示,行/未行曲妥珠单抗且未超过二线化疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,吡咯替尼+卡培他滨较拉帕替尼+卡培他滨显著提高客观缓解率 (78.5% vs. 57.1%, $P=0.01$) 和延长中位 PFS (18.1 个月 vs. 7.0 个月, $P<0.0001$)^[22]。基于该研究,2018 年国

家食品药品监督管理局正式批准吡咯替尼用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌的解救治疗。

PHENIX III 期临床试验显示,行曲妥珠单抗和紫杉类治疗的晚期乳腺癌患者,吡咯替尼+卡培他滨组较卡培他滨单药组显著延长中位 PFS (11.1 个月 vs. 4.1 个月, $P<0.001$),且单用卡培他滨疾病进展的乳腺癌患者,再用吡咯替尼也能从中获益,单药反应率为 38.0%,中位 PFS 为 5.5 个月。此外,该研究还入组 31 例乳腺癌合并脑转移的患者,对于基线无脑转移的患者,卡培他滨+吡咯替尼组较卡培他滨单药组中位 PFS 延长 7 个月 (HR=0.17, $P<0.001$);对于基线有脑转移的患者,卡培他滨+吡咯替尼组较卡培他滨单药组中位 PFS 延长 2.7 个月 (HR=0.32, $P=0.011$),说明吡咯替尼能使晚期乳腺癌患者延缓出现脑转移的时间,对于已有脑转移的患者能延缓疾病再次进展的时间^[12]。目前,吡咯替尼用于(新)辅助治疗的研究正在进行中,吡咯替尼将有望应用于 HER-2 阳性早期乳腺癌的治疗中。

4 结语

综上所述,HER-2 信号转导通路的充分阻滞成为进一步降低 HER-2 阳性乳腺癌复发和转移的关键,多种抗 HER-2 药物的出现改变了 HER-2 阳性乳腺癌的治疗策略,并改善了患者的生存预后。目前,靶向联合 CDK4/6 抑制剂及免疫治疗正在探索中,靶向治疗耐药的机制也在不断研究中,相信未来 HER-2 阳性乳腺癌的治疗方案会更加精准,使更多早期乳腺癌患者获得治愈,晚期乳腺癌患者可进一步延长生存。

参考文献

- [1] Scheuer W, Friess T, Burtcher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models[J]. Cancer Res, 2009, 69(24):9330-9336.
- [2] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075):1195-1205.
- [3] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(14):1273-1283.
- [4] Howie LJ, Scher NS, Amiri-Kordestani L, et al. FDA approval summary: pertuzumab for adjuvant treatment of HER-2 positive early breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(10):2949-2955.
- [5] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(2):109-119.
- [6] Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and

- hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2826-2835.
- [7] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER-2 positive breast cancer (Neo-Sphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):791-800.
- [8] 张毅.第41届美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会重要研究进展解析[J].*中华乳腺病杂志(电子版)*,2019,13(3):129-136.
- [9] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAEANA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER-2 positive early breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 89:27-35.
- [10] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER-2 positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2):122-131.
- [11] Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER-2 positive advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4):855-861.
- [12] Viale G, Morganti S, Ferraro E, et al. What therapies are on the horizon for HER-2 positive breast cancer[J]? *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(9):811-822.
- [13] Recondo G Jr, de la Vega M, Galantemik F, et al. Novel approaches to target HER-2 positive breast cancer: trastuzumab emtansine[J]. *Cancer Manag Res*, 2016, 8:57-65.
- [14] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER-2 positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):732-742.
- [15] Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER-2 positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):743-754.
- [16] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER-2 positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628.
- [17] Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25):2206-2216.
- [18] Voigtlaender M, Schneider-Merck T, Trepel M. Lapatinib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211:19-44.
- [19] Martin M, Holmes FA, Ejlerlsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER-2 positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12):1688-1700.
- [20] Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1):11-22.
- [21] Li Q, Guan X, Chen S, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of pyrotinib in combination with capecitabine in HER-2 positive metastatic breast cancer patients: a phase I clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17):5212-5220.
- [22] Ma F, Ouyang Q, Li W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER-2 positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2610-2619.

(2019-06-10收稿)

(编辑:张侃 校对:张艳辉)

作者简介

曹晓珊 专业方向为乳腺疾病基础与临床相关研究。
E-mail:caoxiaoshan2009@163.com

