

HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物的临床研究进展

何馨彤^{1,2}, 王 上³, 张紫箏^{1,2}, 赵凌霄^{1,2}, 曲连悦¹, 林建阳^{1*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 大连医科大学, 辽宁 大连 116000

摘要: 乳腺癌已成为全球最常见的癌症, 人表皮生长因子受体2 (HER2) 阳性乳腺癌恶性程度较高, 早期易复发和转移, 总体预后较差。HER2阳性乳腺癌的治疗因靶向药物的不断问世而呈现更多可能, 这类药物包括单克隆抗体(曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、酪氨酸激酶抑制剂(奈拉替尼、拉帕替尼、吡咯替尼、图卡替尼)、抗体药物偶联物(T-DM1、DS-8201)。对HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物的最新临床试验结果进行综述, 以期该类乳腺癌的临床用药提供参考。

关键词: 乳腺癌; 人表皮生长因子受体2; 靶向治疗; 单克隆抗体; 酪氨酸激酶抑制剂; 抗体药物偶联物

中图分类号: R979.1, R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 12-2697-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.024

Clinical research progress of targeted therapy for HER2-positive breast cancer

HE Xintong^{1,2}, WANG Shang³, ZHANG Zizheng^{1,2}, ZHAO Lingxiao^{1,2}, QU Lianyue¹, LIN Jianyang¹

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Dalian Medical University, Dalian 116000, China

Abstract: Breast cancer has become the most common cancer in the world. Among them, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer is highly malignant, easy to relapse and metastasize in the early stage and the overall prognosis is poor. With the advent of targeted drugs, more possibilities have been provided for the treatment of HER2-positive breast cancer. These drugs include monoclonal antibodies (trastuzumab, pertuzumab), tyrosine kinase inhibitors (neratinib, lapatinib, pyrotinib and tucatinib), antibody drug conjugates (T-DM1, DS-8201). This article aims to review the latest clinical trial results of targeted therapy drugs for HER2-positive breast cancer, in order to provide a reference for future clinical medication.

Key words: breast cancer; human epidermal growth factor receptor 2 (HER2); targeted therapy; monoclonal antibodies; tyrosine kinase inhibitors; antibody drug conjugates

乳腺癌在女性中是最普遍的恶性肿瘤, 由2020年全球最新癌症数据显示, 乳腺癌新发病例约230万例, 成为全球最常见的癌症, 也是导致女性因癌症死亡的主要因素^[1]。自2004年以来, 乳腺癌的发病率每年增加0.3%, 而致死率持续下降, 因此通过高质量预防措施, 初期筛查和积极治疗, 可以加快乳腺癌致死率的下降^[2]。

乳腺癌治疗手段包括手术治疗、激素受体的内

分泌治疗、放射治疗、分子靶向治疗、化学治疗及免疫疗法等, 目前仍以手术切除为主要治疗手段^[3-4], 其中靶向治疗逐渐成为热门研究领域。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌是指ERBB2/neu原癌基因扩增或HER2跨膜受体蛋白过表达, 其在乳腺癌的5种分子分型中占15%~20%^[5], 相较于其他类型乳腺癌, HER2阳性乳腺癌是一种特殊的侵袭性

收稿日期: 2021-07-22

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81302841); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划资助项目(LJQ2014086)

第一作者: 何馨彤(1995—), 女, 硕士研究生, 主要从事临床药学的相关研究。Tel: (024)83282662 E-mail: hxxtt0923@163.com

*通信作者: 林建阳(1974—), 女, 教授, 博士生导师, 主任药师, 主要从事临床前药理学和药物质量评价研究。Tel: (024)83282662

E-mail: linjianyangdy@126.com

较强,早期易复发转移且预后较差的乳腺癌亚型^[6-8]。在中国的乳腺癌患者中,每10人中就有2~3名为HER2阳性^[9]。

目前,临床上常见的HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物主要包括3类,即单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和抗体药物偶联物。单克隆抗体方面,曲妥珠单抗与帕妥珠单抗靶向作用于不同的HER2胞外结构域,两者作用机制互补,联合用药可协同发挥抗肿瘤作用^[10];TKI为小分子抑制剂,靶向作用于HER2分子胞内段,对HER受体有直接抑制作用^[11],常见药物有拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼、图卡替尼;抗体药物偶联物通过连接子将靶向特定细胞的抗体与用于杀死目标细胞的细胞毒药物连接起来,单抗作为载体将药物特异性递送至目标细胞^[12],常见药物有T-DM1、DS-8201。本文对HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物的临床研究进展进行综述,综合更多相关药物的现有临床证据,分析目前的研究现状及面临的挑战,以期为今后的临床用药提供参考依据。

1 单克隆抗体药物

曲妥珠单抗与HER2的近膜胞外亚结构域IV结合,通过多种方式发挥抗肿瘤活性,包括抑制信号传导和调节抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)。其诱导HER2受体的内化和降解,吸引细胞毒性的体内免疫细胞到肿瘤微环境中,抑制了细胞生长和增殖信号传导,最终实现杀死肿瘤细胞的目的^[13]。尽管曲妥珠单抗已经改变了HER2阳性疾病的病程,但仍需要其他治疗方案使更多疾病进展的患者获益。

帕妥珠单抗也是一种介导ADCC作用的抗HER2人源化单克隆抗体。与曲妥珠单抗不同的是,帕妥珠单抗与HER2的二聚化结构域结合,阻止了HER2与其他HER家族成员的二聚体形成。阻断二聚化可以阻止多个HER家族成员介导的下游信号传导,可能比仅抑制HER2信号传导提供了更为全面的阻断,进而抑制肿瘤细胞增殖^[10]。曲妥珠单抗与帕妥珠单抗作用机制形成互补,联合用药可发挥协同作用,从而达到更显著的抗肿瘤效果。

1.1 曲妥珠单抗

1998年,最早获批的一线HER2靶向药曲妥珠单抗由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,同时也是批准用以HER2阳性乳腺癌的第一个人源化单克隆抗体^[14]。曲妥珠单抗改变了既往HER2阳性乳腺癌的治疗范式,明显改善了患者预后,但约35%患者存在天然

耐药性,约70%最初有反应的患者在曲妥珠单抗治疗1年内进展为转移性疾病,产生获得耐药性,需要额外的治疗为这些患者提供进一步的临床益处并探究其复杂的耐药机制来解决临床问题^[15-17]。

在1项纳入5 102例HER2阳性早期乳腺癌女性的HERA III期临床试验中^[18],在完成所有主要治疗后(包括手术、化疗、放疗),患者随机分为3组,分别为曲妥珠单抗1年组(首次静脉注射8 mg/kg,后续1年内每3周给药1次6 mg/kg),根据意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT),实际进入ITT人群患者数为1 702人;曲妥珠单抗2年组(给药剂量同1年组,疗程2年),ITT分析患者1 701人;观察组,ITT分析患者1 697人,未经给药,该组52%(884名)患者在2005年该临床试验及相关临床试验初步结果报道后,选择交叉至曲妥珠单抗给药组,其中,从患者随机到选择交叉给药的中位时间为22.7个月。该临床试验主要结局指标为无病生存期(DFS)、次要结局指标为总生存期(OS)、首次复发部位、心脏安全性等。在中位随访11年后,曲妥珠单抗1年组相较观察组能显著降低无病生存事件的风险比(HR, HR=0.76)和死亡风险(HR=0.74)。与该药1年组相比,2年组的辅助治疗不能改善DFS(HR=1.02)。观察组的10年无病生存率为63%,曲妥珠单抗1年的为69%、曲妥珠单抗2年的为69%。在所有组中,心脏毒性发生率均保持在较低水平(2年组7.3%、1年组4.4%、观察组0.9%),且主要发生在治疗阶段。由此可见,HER2阳性早期乳腺癌患者化疗后,进行1年的曲妥珠单抗辅助治疗可显著提高长期DFS,而曲妥珠单抗辅助2年未展现更好的获益情况。该试验结果显示,对于曲妥珠单抗1年组,DFS风险相对降低24%,死亡风险相对降低26%;然而,对于曲妥珠单抗2年组,没有证据表明第2年使用曲妥珠单抗会带来额外益处,但有证据表明治疗时间越长心脏毒性越大,这些结果在过去几年的额外随访中也显示出稳定的趋势。此外,尽管患者个体的绝对受益取决于他们在其他标准治疗后的潜在复发风险,然而,曲妥珠单抗治疗的获益却与淋巴结状态和肿瘤类固醇激素受体状态等无关。此研究表明,对于部分HER2阳性的早期乳腺癌患者,1年曲妥珠单抗治疗是进行标准护理治疗重要且有效的一环。

1.2 帕妥珠单抗

罗氏制药公司掌握的帕妥珠单抗于2012年6月获FDA批准,与曲妥珠单抗和多西他赛联合用于HER2阳性转移性乳腺癌(MBC)的一线治疗,此治

疗方案显著改善了患者预后^[19-22]。2018年12月17日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准了帕妥珠单抗注射液的进口注册申请,联合曲妥珠单抗和化疗,用于易复发的HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗,是一种完全人源化的重组单克隆抗体,为抑制HER2二聚体的代表性药物^[23]。

在1项双盲、随机、安慰剂对照的CLEOPATRA III期研究中^[24],808例18岁或以上、患有HER2阳性MBC、先前未因转移性疾病接受过化学疗法或生物学治疗的患者入组,并按1:1随机分配,402名患者接受多西他赛加曲妥珠单抗加帕妥珠单抗治疗,406名患者接受多西他赛加曲妥珠单抗加安慰剂治疗。从2012年7月到临床截止时间2018年11月23日,有50名患者从安慰剂组转入帕妥珠单抗组。所有研究药物均静脉注射给药,每3周给药1次。患者分别接受840 mg负荷剂量的帕妥珠单抗或安慰剂,随后给药420 mg直至疾病进展;曲妥珠单抗负荷剂量为8 mg/kg,随后给药6 mg/kg直至疾病进展;多西他赛75 mg/m²,若耐受可增至100 mg/m²,给药6个周期或更长,由研究人员自行决定。主要结局指标是无进展生存期(PFS)。帕妥珠单抗组中位随访时间为99.9个月,安慰剂组的为98.7个月。帕妥珠单抗组改善了中位OS(57.1个月 vs 40.8个月, HR=0.69);帕妥珠单抗组的8年总生存率是37%,显著高于安慰剂组的23%。最常见的3~4级不良事件是中性粒细胞减少症(帕妥珠单抗组49%、安慰剂组46%)。帕妥珠单抗组1%与安慰剂组2%患者产生与治疗有关的死亡事件。同时,帕妥珠单抗组出现了充血性心力衰竭的严重不良事件,交叉给药后出现了左心室收缩功能障碍的新发患者。分析表明,在超过8年的中位随访后,相对于安慰剂组,帕妥珠单抗组的总体生存期得到了改善,且维持了长期安全性。HER2靶向疗法已改变了HER2阳性MBC的自然病史,通过帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的双重阻断,以及多西他赛的联合作用,提高了患者临床获益,这可从8年37%的总生存率中可见一斑。尽管取得了很好的疗效,依然要对曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的协同作用机制进行深入探究,以提高其应用和疗效。

2 TKI

TKI为小分子化合物,与胞内ATP竞争阻断HER2信号,进而阻止磷酸化及下游分子通路的改变,从而发挥抗肿瘤的作用。其可透过血脑屏障,对于HER2阳性伴脑转移的乳腺癌患者,有良好的

治疗效果。因其与单克隆抗体作用机制的差异,或在克服耐药上存在一定的优势^[25]。目前常见的TKI类药物包括拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼和图卡替尼。

2.1 拉帕替尼

拉帕替尼由葛兰素史克公司研发,于2007年3月13日被FDA批准上市,2013年1月在中国批准上市,是一种口服可逆的小分子表皮生长因子TKI^[26-27]。临床上主要与卡培他滨联合,用于既往接受过蒽环类、紫杉醇、曲妥珠单抗治疗的HER2过度表达的MBC或晚期乳腺癌^[28]。

在ALTERNATIVE III期临床研究中^[29],共纳入355名ER阳性和(或)HR阳性的HER2阳性MBC的绝经后妇女,且这些患者此前接受过内分泌治疗和新(辅助)治疗或一线曲妥珠单抗+化疗。按照1:1:1随机分配。其中,拉帕替尼(LAP)+曲妥珠单抗(TRAS)+芳香酶抑制剂(AI)组患者120名;TRAS+AI组患者117名;LAP+AI组患者118名。LAP+TRAS+AI组患者口服LAP 1 000 mg/d, LAP+AI组患者口服LAP 1 500 mg/d; 2组TRAS均以8 mg/kg的负荷剂量iv,随后每3周iv TRAS 6 mg/kg维持剂量;研究者选择的口服AIs包括来曲唑(2.5 mg/d)、阿那曲唑(1 mg/d)或依西美坦(25 mg/d)。治疗持续到疾病进展、不可接受的毒性或死亡、撤回同意或由研究人员决定。主要结局指标为LAP+TRAS+AI组 vs TRAS+AI组使用RECIST 1.1评估的PFS(放射学进展仅被定义为死亡或者是按照每位研究者的评估决定)。次要结局指标是亚组组间的PFS对比,即TRAS+AI组 vs LAP+AI组以及LAP+TRAS+AI组 vs LAP+AI组; ORR、OS、临床受益率(CBR)和安全性。研究结果显示LAP+TRAS+AI组的中位PFS显著长于TRAS+AI组(11个月 vs 5.6个月, HR=0.62, P=0.006 3)。ORR、CBR和OS也有所改善。LAP+AI组与TRAS+AI组的中位PFS没有显著差异(8.3个月 vs 5.6个月, HR=0.85, P=0.315 9)。3组(组间顺序如上)的常见不良事件(AEs≥15%)为腹泻(分别为69%、9%和51%)、皮疹(36%、2%和28%)、恶心(22%、9%和22%)和甲沟炎(30%、0和15%)、多为1级或2级。3组报告的严重不良事件相似, LAP+TRAS+AI组导致停药的不良事件较少。总之,在HER2阳性或HR阳性MBC患者中,既往用TRAS和内分泌治疗的LAP+TRAS+AI组获得的PFS获益具有更强的临床意义,这种双重HER2阻断治疗为不适合化疗的患者提供一种有效的、耐受

性良好的替代治疗方案。

2.2 奈拉替尼

奈拉替尼是不可逆的泛HER家族(HER1、HER2和HER4)TKI^[30]。2017年7月被美国FDA批准用于HER2阳性早期乳腺癌的强化辅助治疗。2018年8月在欧盟获批。2019年11月在中国香港获批上市。2020年2月FDA基于NALA试验批准扩展其适用范围,联合卡培他滨治疗既往接受过2种或以上抗HER2方案的HER2阳性MBC成人患者。2020年4月27日在中国NMPA批准上市,是首个且唯一用作HER2阳性早期乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗后的强化辅助治疗小分子TKI药物^[31]。

在NALA III期临床研究中^[32],将621名包含患有稳定、无症状的中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病且既往已接受2种或以上HER2靶向疗法的HER2阳性MBC患者,按1:1随机分配,其中奈拉替尼加卡培他滨组患者307名(奈拉替尼口服240 mg, 1次/d, 每21天的周期内连续给药;卡培他滨口服750 mg/m², 2次/d, 14 d/21 d),拉帕替尼加卡培他滨组患者314名(拉帕替尼口服1 250 mg, 1次/d;卡培他滨口服1 000 mg/m², 2次/d, 14 d/21 d)。主要结局指标为PFS和OS;次要结局指标为CNS疾病干预时间,研究者评估的PFS、客观缓解率(ORR)、CBR、缓解持续时间(DoR)、安全性以及健康相关生命质量(HRQoL)。奈拉替尼组显著改善了PFS(8.8个月 vs 6.8个月, HR=0.76, P=0.005 9), 12个月疾病无进展生存率提高(28.8% vs 14.8%), 18个月无进展生存率提高(16.3% vs 7.4%), OS延长但无明确统计学差异(24.0个月 vs 22.2个月, HR=0.88, P=0.209 8)。奈拉替尼组对CNS疾病的干预更少(累计发生率22.8% vs 29.2%, P=0.043); ORR提高(32.8% vs 26.7%, P=0.120 1);中位DoR延长(8.5个月 vs 5.6个月, HR=0.50, P=0.000 4);最常见的AEs为腹泻(83% vs 66%)和恶心(53% vs 42%)。

有研究显示奈拉替尼与卡培他滨组显著改善了PFS且需要对CNS疾病进行干预的患者明显较少,这表明可以预防CNS疾病,或延缓其发展时间,也显示出在HER2阳性MBC中具有预防和治疗脑转移的活性^[33]。

2.3 吡咯替尼

吡咯替尼是一种新型口服给药且不可逆的TKI^[34]。2018年8月14日,由恒瑞医药自主研发的吡咯替尼通过优先审评程序获得有条件批准上市。吡咯替尼是中国首个基于II期临床研究成果获得NMPA有条件批准上市的治疗实体瘤的创新药。

在PHOEBE III期研究中^[35],为应对HER2阳性MBC的治疗中不可避免地出现对曲妥珠单抗的耐药性现象,对曾接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类药物治疗的267名患者进行1:1随机分配,其中吡咯替尼(口服400 mg, 1次/d)加卡培他滨(口服1 000 mg/m², 2次/d, 14 d/21 d)组患者134名,拉帕替尼(口服1 250 mg, 1次/d)加卡培他滨(口服1 000 mg/m², 2次/d, 14 d/21 d)组患者132名。主要结局指标为PFS。吡咯替尼组的中位PFS显著长于拉帕替尼组(12.5月 vs 6.8月, HR=0.39, P<0.000 1)。吡咯替尼组和拉帕替尼组最常见的3级或更严重的AEs是腹泻(31% vs 8%)和手足综合征(16% vs 15%)。在吡咯替尼组中有14例(10%)患者报告了严重AEs,无治疗相关死亡报告;在拉帕替尼组中有11例(8%)患者报告了严重AEs,有1例猝死被认为与治疗相关。综上可见,吡咯替尼联合卡培他滨的治疗方案显著改善了PFS,具有可控的毒性,被认为是曲妥珠单抗和化疗后HER2阳性MBC患者的另一种治疗选择,是当前治疗环境的一种替代选择,特别是在HER2靶向药物缺乏的地区。

2.4 图卡替尼

图卡替尼是一种有效且选择性的口服TKI,由Seattle Genetics公司研发,于2020年4月17日由美国FDA批准上市^[36]。

HER2CLIMB II期临床试验的数据显示^[37],随机分配既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和T-DM1治疗的HER2阳性MBC患者(包括脑转移患者),联合曲妥珠单抗和卡培他滨,接受图卡替尼或安慰剂治疗。共纳入612名患者,按2:1随机分配,图卡替尼联合组410例(口服图卡替尼300 mg, 2次/d),安慰剂联合组202例(口服安慰剂2次/d)。曲妥珠单抗iv给药6 mg/kg, 1次/21 d,初始负荷剂量8 mg/kg,允许皮下给药;卡培他滨口服1 000 mg/m², 2次/d, 14 d/21 d。整个人群的中位随访时间为14.0个月。主要结局指标是接受随机分组的首批480名患者PFS(图卡替尼联合组320例、安慰剂联合组160例)。次要结局指标是在总人群(612名患者)中评估的OS、脑转移患者的PFS、ORR和安全性。图卡替尼1年组与安慰剂组的中位PFS为7.8个月和5.6个月(HR=0.54, P<0.001)。图卡替尼2年组与安慰剂组的中位OS为21.9个月和17.4个月(HR=0.66, P=0.005)。在脑转移的患者中,图卡替尼1年组与安慰剂组的中位PFS为7.6个月和5.4个月(HR=0.48, P<0.001)。图卡替尼组的常见AEs包括腹泻、手足

综合征、恶心、疲劳和呕吐,3级或以上 AEs 包括腹泻和转氨酶升高。试验表明在包括脑转移的患者中,于曲妥珠单抗和卡培他滨中加图卡替尼具有更好的 PFS 和 OS,图卡替尼将是伴有脑转移 HER2 阳性乳腺癌的全新治疗选择。

3 抗体药物偶联物

抗体药物偶联物由针对目标抗原的单克隆抗体、连接子和有效负载细胞毒剂组成,旨在将细胞毒剂特异性递送至恶性细胞。其已成为癌症治疗中一种强有力的手段,将单克隆抗体特异性靶向肿瘤细胞的能力与药物的高效杀伤活性相结合^[38],常见的抗体药物偶联物有 T-DM1 和 DS-8201。

3.1 T-DM1

T-DM1 由罗氏公司研发,在 2013 年 2 月 22 日获 FDA 批准上市。2020 年 1 月 21 日,NMPA 正式批准上市。T-DM1 是曲妥珠单抗的抗体-药物结合物,细胞毒剂 emtansine (DM1) 是具有微管抑制作用的美登素衍生物。T-DM1 保留了曲妥珠单抗的活性,同时向 HER2 过表达细胞提供 DM1 的细胞内递送^[39]。

在 KATHERINE III 期研究中^[40],纳入了在接受紫杉烷(有或没有蒽环类药物)和曲妥珠单抗的新辅助治疗后,手术中发现乳房或腋窝有残余侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者。1 486 例患者按 1:1 随机分配接受 T-DM1(743 例)3.6 mg/kg 或曲妥珠单抗(743 例)6 mg/kg 治疗 14 个周期,每 3 周 iv 给药 1 次,若距前 1 次曲妥珠单抗注射时间超过 6 周,则给予负荷剂量 8 mg/kg 曲妥珠单抗。主要结局指标是无侵袭性疾病生存期(iDFS)。91 名 T-DM1 组患者(12.2%)和 165 名曲妥珠单抗组患者(22.2%)发生了侵袭性病灶或死亡。T-DM1 组和曲妥珠单抗组中 3 年无侵袭性病灶的患者估计比例为 88.3% 和 77.0%。T-DM1 组 iDFS 显著高于曲妥珠单抗组(HR=0.50, $P < 0.001$)。T-DM1 组中 10.5% 患者和曲妥珠单抗组中 15.9% 患者发生了作为第 1 个侵袭病灶的远距离复发。与单独使用曲妥珠单抗相比,在新辅助治疗完成后有残余侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者中,辅助性 T-DM1 可使浸润性乳腺癌复发或死亡的风险降低 50%。T-DM1 这样 1 个全新的化学结构偶联药物,抗肿瘤杀伤能力增强,提供了重要的靶向机制作用,对于先前接受治疗的 HER2 阳性 MBC 患者是一种有效且可耐受的治疗方案,为患者带来了很好的临床获益^[41]。

3.2 DS-8201

2019 年 12 月 20 日,FDA 批准阿斯利康研发的

DS-8201,治疗既往接受过 2 种或 2 种以上抗 HER 疗法的不可切除或 HER2 阳性 MBC。DS-8201 是一种抗体-药物偶联物,由与曲妥珠单抗有相同氨基酸序列的 HER2 靶向人源化单克隆抗体,可裂解的基于四肽的连接子和细胞毒性拓扑异构酶 I 抑制剂组成。

在 DESTINY-Breast 01 II 期临床研究中^[42],评估了曾接受过 T-DM1 治疗且经病理学证明为 HER2 阳性 MBC 后使用 DS-8201 治疗的成年患者。在研究的第 1 部分,患者按 1:1:1 随机分配,每 3 周 iv 1 次,评估了 3 种不同剂量(5.4、6.4、7.4 mg/kg)的 DS-8201 以建立推荐剂量。在第 2 部分,评估了推荐剂量(5.4 mg/kg)的有效性和安全性。主要结局指标是 ORR,次要终点是疾病控制率、CBR、DoR、PFS 以及安全性。184 名有过 6 次先前治疗的患者接受了 DS-8201 的推荐剂量(5.4 mg/kg),在 ITT 分析中,112 名患者报告了治疗反应,中位随访时间为 11.1 个月,中位 DoR 为 14.8 个月,中位 PFS 为 16.4 个月。最常见的 3 级或更严重的 AEs 是中粒细胞数量减少(20.7%)、贫血(8.7%)和恶心(7.6%)。13.6% 患者的间质性肺疾病与此药有关(1 或 2 级占 10.9%,3 或 4 级占 0.5%,5 级占 2.2%)。DS-8201 在经过治疗的 HER2 阳性 MBC 患者中显示出持久的抗肿瘤活性。除恶心和骨髓抑制外,在亚组患者中还观察到间质性肺疾病,需要注意肺部症状并仔细监测。

4 结语

近年来,随着临床上对乳腺癌 HER2 靶向治疗领域的持续探索,不断涌现出新的相关靶向治疗药物及治疗方案。通过不同的用药方案、用药时长以及分层研究的对比,临床上进一步完善并细化了相关药物新兴治疗方案的制定与使用,更多的用药选择带来的积极影响也促进了相关靶向药物的新药研发。不同靶向药物临床试验的蓬勃进行,诸如单克隆抗体药物、TKI 和抗体药物偶联物等,无疑为相关的 HER2 阳性患者带去了福音。

同时,事物的发生发展总是具有两面性,也应辩证地看待相关研究进展,尤其是在一些新兴药物的起步阶段,更应仔细斟酌,充分考虑相关药物可能带给患者的风险,从而在使用中尽可能地避免相关不良事件的发生。

4.1 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗药物的优势

在单克隆抗体药物方面,曲妥珠单抗依旧保持着其在临床应用中的优势地位,通过相关的临床试验也不难发现^[18],对于曲妥珠单抗 1 年组,在患者使

用1年辅助曲妥珠单抗后,DFS风险相对降低24%,死亡风险相对降低26%。值得关注的是,1年曲妥珠单抗辅助治疗的受益对于个体患者和乳腺癌人群都是巨大的,甚至可能由于试验中半数观察组患者交叉接受曲妥珠单抗而被低估。此外,曲妥珠单抗治疗的优势也在与淋巴结状态和肿瘤类固醇激素受体状态等无关中显示出来。因此,研究表明,1年曲妥珠单抗治疗对于部分HER2阳性的早期乳腺癌患者是重要且有效的一环。帕妥珠单抗方面,其研究势头也依旧强劲,临床试验显示在超过8年的中位随访后,通过帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的双重阻断,以及多西他赛的联合作用,显著改善了患者总生存期,显示了37%的8年标志性总生存率,这项成果是临床研究中具有深远意义的里程碑^[24]。

在TKI方面,拉帕替尼作为一种口服可逆的小分子表皮生长因子TKI,临床上主要与卡培他滨联合,用于既往接受过蒽环类、紫杉醇、曲妥珠单抗治疗的HER2过度表达的MBC或晚期乳腺癌^[28],临床试验结果显示,HER2阳性或HR阳性绝经后妇女MBC患者采用拉帕替尼联合曲妥珠单抗和芳香酶抑制剂的患者体现出了更好的生存获益,为该患者群体提供了有效而安全的节省化疗的替代治疗方案。奈拉替尼是不可逆的泛HER家族TKI,临床试验结果显示奈拉替尼与卡培他滨联合相较于拉帕替尼联合卡培他滨组,显著改善了患者PFS,同时,需要对CNS疾病进行干预的患者明显较少,表明这种优势组合在HER2阳性MBC中具有预防和治疗脑转移的活性^[32-33]。在PHOEBE的III期研究中,吡咯替尼与卡培他滨的联合使用,显著改善了既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类药物的患者PFS,为患者带去了更好的生存获益,也为应对HER2阳性MBC的治疗中不可避免地出现对曲妥珠单抗的耐药性这一现象提供更多的治疗选择^[35]。图卡替尼在II期临床试验中的数据显示,在包括脑转移的患者中,曲妥珠单抗联合卡培他滨中加图卡替尼具有更好的PFS和OS,治疗效果显著,由此可见图卡替尼将是伴有脑转移HER2阳性乳腺癌的全新治疗选择^[37]。

在抗体药物偶联物方面,在III期研究^[40]中表明T-DM1与单独使用曲妥珠单抗相比,在新辅助治疗完成后有残余侵袭性病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者中,辅助性T-DM1可使浸润性乳腺癌复发或死亡的风险降低50%,其抗肿瘤杀伤能力增强,对于先前接受治疗的HER2阳性MBC患者是一种有效且可耐受的治疗方案,可为患者带去福音。在II期

临床研究^[42]中显示DS-8201在经过治疗的HER2阳性MBC患者中显示出持久的抗肿瘤活性。

4.2 HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物的不足

在单克隆抗体药物方面,结合上述临床试验结果,可看出延长曲妥珠单抗术后辅助治疗的时间并无更好的生存获益,且增加了心脏毒性;同时,因曲妥珠单抗存在的耐药性,则需要额外的治疗来为这些患者提供进一步的临床益处。对于帕妥珠单抗而言,其在治疗期间出现新发充血性心力衰竭和左心室收缩功能障碍不良事件,临床上需要通过增强持续监测左心射血分数的变化及观察心功能不全的症状等方法来进行评估相关不良事件的发生并及早加以预防,以便对患者进行及时的治疗^[43]。

在TKI方面,小分子TKI能透过血脑屏障,此类药物为HER2阳性乳腺癌伴有脑转移的患者提供更多的2线或3线治疗方案。与拉帕替尼加卡培他滨相比,吡咯替尼加卡培他滨显示出明显的生存获益,且毒性可控,可作为2线治疗的优选方案。但是,由于此项研究中所有参与者都是中国人,在今后研究中需要扩大并完善在其他种族间的研究,从而确认吡咯替尼在更广泛人群中的疗效。同时,TKI类药物最常见的不良事件是腹泻,临床应用中,也应着重预防及控制患者腹泻的发生和进一步进展。

在抗体药物偶联物方面,T-DM1可用于接受新辅助治疗后仍有残余病灶的HER2阳性乳腺癌患者,但其在影响患者安全性方面的研究也应进一步细化完善,从而对临床用药及后续不良反应事件发生的预防提供更多证据支持和参考;DS-8201在既往接受过广泛治疗的HER2阳性MBC患者中具有高水平的临床活性,但该药的使用常与间质性肺病这种毒性效应的实质性风险相关,临床应用中,应严密监测患者肺部症状,并制定相应的治疗措施及预防方案,最大程度的保证患者的安全和权益不受侵犯。

现有指南中HER2阳性乳腺癌的治疗方案有很多,临床试验数据提供了有效的证据支持,如何进行个体精准化的治疗是临床实践中的重点。同时,现如今仍面临着一些挑战,诸如药物作用机制及耐药机制的深入研究所遇到的瓶颈、如何更有效的进行多种药物的联合精确应用,以期改善患者预后并指导临床用药,仍是一个难题。此外,对不良事件尤其是严重的不良反应的监控和预防也显得尤为重要,例如如何制定预防不良事件发生的有效措施及对症治疗来减轻使用过程中的不良事件,从而最大程度地从真正意义上减少患者由疾病带来的痛

苦等。相信随着临床研究手段的提高以及新药研发和治疗模式的不断创新,临床工作者们会共同面对这些挑战,努力找寻让更多乳腺癌患者受益的精准治疗方案,从而为更多的患者减轻痛苦。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] DeSantis C E, Ma J, Gaudet M M, et al. Breast cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(6): 438-451.
- [3] 罗年安, 屈亚琦, 董瑞. 乳腺癌的治疗进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(1): 160-162, 166.
Luo N A, Qu Y Q, Dong R. The Treatment Progress of the Breast Cancer [J]. *Progr Mod Biomed*, 2015, 15(1): 160-162, 166.
- [4] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 66.
- [5] 2020 CSCO乳腺癌诊疗指南 [S]. 2020.
Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer [S]. 2020.
- [6] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [7] Cronin K A, Harlan L C, Dodd K W, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(9): 963-968.
- [8] Koboldt D C, Fulton R S, McLellan M D, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70.
- [9] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
Zheng R S, Sun K X, Zhang S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(1): 19-28.
- [10] Cortés J, Fumoleau P, Bianchi G V, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1594-1600.
- [11] 皮浩, 李恒宇, 盛媛. 乳腺癌靶向人表皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2021, 42(5): 419-424.
Pi H, Li H Y, Sheng Y. Progress in tyrosine kinase inhibitors targeted to human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer [J]. *World Clin Drug*, 2021, 42(5): 419-424.
- [12] Zolot R S, Basu S, Million R P. Antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(4): 259-260.
- [13] Vu T, Claret F X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 62.
- [14] Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, et al. The trastuzumab era: Current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1045-1067.
- [15] Dawood S, Broglio K, Buzdar A U, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 92-98.
- [16] Narayan M, Wilken J A, Harris L N, et al. Trastuzumab-induced HER reprogramming in "resistant" breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2191-2194.
- [17] Gajria D, Chandralapaty S. HER2-amplified breast cancer: Mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(2): 263-275.
- [18] Cameron D, Piccart-Gebhart M J, Gelber R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205.
- [19] Swain S M, Baselga J, Kim S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734.
- [20] Swain S M, Kim S B, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 461-471.
- [21] Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: The PEONY phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): e193692.
- [22] Gleeson J P, Keegan N M, Morris P G. Adding pertuzumab to trastuzumab and taxanes in HER2 positive breast cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(3): 251-262.
- [23] De Mattos-Arruda L, Cortes J. Use of pertuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Adv Ther*, 2013, 30(7): 645-658.
- [24] Swain S M, Miles D, Kim S B, et al. Pertuzumab,

- trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530.
- [25] 陈怡萌, 徐兵河. HER-2 阳性乳腺癌酪氨酸激酶抑制剂治疗进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(3): 265-271.
Chen Y M, Xu B H. Progress of tyrosine kinase inhibitors in HER-2 positive breast cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 26(3): 265-271.
- [26] Gomez H L, Doval D C, Chavez M A, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 2999-3005.
- [27] Guan Z, Xu B, DeSilvio M L, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1947-1953.
- [28] Geyer C E, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26): 2733-2743.
- [29] Johnston S R D, Hegg R, Im S A, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of alternative [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(1): 79-89.
- [30] Kourie H R, Chaix M, Gombos A, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(8): 947-957.
- [31] Chan A, Delalogue S, Holmes F A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 367-377.
- [32] Saura C, Oliveira M, Feng Y H, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149.
- [33] Freedman R A, Gelman R S, Anders C K, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(13): 1081-1089.
- [34] Li X, Yang C, Wan H, et al. Discovery and development of pyrotinib: A novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 110: 51-61.
- [35] Xu B, Yan M, Ma F. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351-360.
- [36] Moulder S L, Borges V F, Baetz T, et al. Phase I study of ONT-380, a HER2 inhibitor, in patients with HER2⁺-advanced solid tumors, with an expansion cohort in HER2⁺ metastatic breast cancer (MBC) [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3529-3536.
- [37] Murthy R K, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 597-609.
- [38] Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1512-1522.
- [39] Junttila T T, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 347-356.
- [40] Von Minckwitz G, Huang C S, Mano M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617-628.
- [41] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-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.
- [42] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610-621.
- [43] 朱逸懋, 徐兵河. HER2 阳性乳腺癌的精准治疗及研究进展 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(4): 294-300.
Zhu Y M, Xu B H. Advances in precision treatment of HER2-positive breast cancer [J]. *Chin J Surg Oncol*, 2020, 12(4): 294-300.

[责任编辑 李红珠]