

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0045-07

曲妥珠单抗(赫赛汀)最新临床研究进展

【作者】 胡夕春 王佳蕾

复旦大学肿瘤医院 (上海 200032)

【中图分类号】 R737.9; R979.19

【文献标识码】 B

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来随着分子生物学技术的进展,人们发现 HER-2 过度表达与乳腺癌的恶性程度和侵袭性有很大的相关性。约 25%~30% 的乳腺癌患者有 HER-2 基因的过度表达。由罗氏公司控股, Genetech 公司开发的针对 HER-2 的抗体曲妥珠单抗(赫赛汀)^[1], 给乳腺癌治疗带来了新的希望。

曲妥珠单抗主要作用机制可能包括: ①曲妥珠单抗与 HER-2 受体结合, 抑制细胞生长信号传递通路; ②加速 HER-2 受体降解, 使 HER-2 受体表达下调, 抑制乳腺癌细胞的生长; ③在人外周单核细胞存在时, 曲妥珠单抗对人肿瘤细胞株亦可介导抗体依赖细胞毒作用(ADCC), 杀伤靶细胞; ④抑制血管内皮生长因子的生成, 阻断肿瘤内血管组织的生长; ⑤促进肿瘤细胞的凋亡^[2]。

HER-2 阳性是曲妥珠单抗治疗的绝对必要条件, 目前测定 HER-2 状态的方法主要有两种: 免疫组化(IHC)和荧光原位杂交(FISH)。前者检测 HER-2 蛋白的表达水平, 后者检测 HER-2 基因 DNA 的拷贝数。最近的报道显示 FISH 法可能较 IHC 法更好, 特别是在那些 IHC 2+ 的患者。在欧洲 IHC 2+ 的患者都用 FISH 法重新检测 HER-2 基因 DNA 的拷贝数^[3-5]。

曲妥珠单抗治疗的效果与 HER-2 表达的强度密切相关, IHC 3+ 或 FISH+ 的患者从曲妥珠单抗治疗中获益最大^[6,7]。雌激素受体(ER)状况不影响曲妥珠单抗治疗的效果^[8-10]。

1 药代动力学

目前推荐曲妥珠单抗首剂 4mg/kg, 继而 2mg/

kg, 每周用药, 约 20 周达到稳态血药浓度。估计平均生物利用度(AUC): 578mg/(L·d); 平均最高血药浓度(C_{max}): 110 mg/L; 平均最低血药浓度(C_{min}): 66mg/L; 分布容积近似血浆容积(2.95 L)。曲妥珠单抗穿透血脑屏障进入脑脊液的能力很弱, 所以对脑膜转移和脑实质转移无效。临床试验也证明了这一点。曲妥珠单抗平均半衰期(T_{1/2})为 28.5d, 清除时间 20 周^[11]; 平均清除量: 0.225 L/d; 在老年人和肾功能损害者曲妥珠单抗清除无明显变化^[12]。

在灵长目动物实验中, 曲妥珠单抗与紫杉醇联合, 它的清除减少。曲妥珠单抗与紫杉醇联合的平均 C_{min} 较曲妥珠单抗与 CTX 和蒽环类联合增加 1.5 倍。而曲妥珠单抗不论与顺铂(DDP)或与 CTX 和蒽环类联合, 药代动力学特征都无明显改变^[13]。

2 单药治疗的研究

一系列 I、II 期临床试验均证明了曲妥珠单抗是一种治疗晚期乳腺癌安全有效的药物, 单药治疗客观有效率 15%~26%^[9,14]。

II 期临床试验 H0649g 中^[14]曲妥珠单抗单药作为二、三线治疗药物用于晚期乳腺癌患者。入组的 222 例患者均接受过 1 种或 2 种化疗方案治疗无效, IHC 2+ 或 3+。总有效率为 15%, 其中完全缓解(CR) 8 例, 26 例部分缓解(PR), 中位缓解期 9.1 个月, 中位生存期 13 个月, 中位疾病进展时间(TTP)为 3.1 个月。中位治疗失败时间(TTF) 2.4 个月。缓解者的 TTF 是 11 个月, 而这些患者原来的化疗 TTF 是 5.4 个月。154 例患者完成了生活质

量(QOL)问卷调查,结果显示,曲妥珠单抗能显著改善QOL。

另一项临床试验 H650g 验证该药作为一线治疗药物的价值^[6,7,9,15]。入组的 113 例患者均为乳腺癌发生转移后未接受化疗者, IHC 2+ 或 3+。结果:总有效率 23% (16 例 CR, 20 例 PR), 其中 IHC 3+ 患者的有效率为 35%, 而 IHC 2+ 患者的有效率为 0; FISH+ 患者的有效率为 34%, 而 FISH- 患者为 7%。临床受益率在 IHC 3+ 和 IHC 2+ 患者中分别为 48% 和 7%, 显示曲妥珠单抗治疗的效果与 HER-2 表达的强度密切相关, IHC 3+ 或 FISH+ 的患者从曲妥珠单抗治疗中获益最大。

3 曲妥珠单抗联合化疗

体内研究和体外研究均表明,曲妥珠单抗联合多种化疗药物具有协同或叠加作用。临床前研究发现几个化疗药物确实与曲妥珠单抗有协同作用。如果 CI (Combination index, 联合指数) < 1.0, 则表明有协同作用。对乳腺癌细胞株, 吉西他滨 (GEM)、DDP 或 异长春花碱 (NVB) 和 曲妥珠单抗的 CI 均是 < 1.0, 表明它们都与曲妥珠单抗有协同作用。

Slamon 等完成了一项关键性的 III 期前瞻性随机分组研究, 比较单纯化疗组 (ADM + CTX 或 PTX) 和综合治疗组 (化疗 + 曲妥珠单抗) 治疗 469 例乳腺癌, 综合治疗组的有效率和副作用发生率分别为 62% 和 66%, 而单纯化疗组的有效率和副作用发生率分别为 36.2% 和 69%^[16]。证明综合治疗组在不增加毒性的前提下可提高有效率。其可能的机制是对化疗耐药的肿瘤细胞可能对曲妥珠单抗敏感。该项试验结果还表明, 与单纯化疗组相比, 化疗 + 曲妥珠单抗能够提高患者的总生存率。Paton 等发现, 曲妥珠单抗对 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者, 不论年轻还是年老, 都有作用^[17]。

表 1 罗列了几种联合治疗方案的临床试验结果, 提示曲妥珠单抗联合紫杉类或长春瑞宾有效率较高。阿霉素 (ADM) + CTX 联合化疗 (AC) 的有效率为 36% ~ 80%; 曲妥珠单抗联合长春瑞宾的有效率为 54.5% ~ 79%^[18]; 联合 PTX 的有效率为 36% ~ 79%^[19]; 联合多西他赛的有效率为 67% ~ 69%。Robert 等报道了一项 III 期临床试验, 比较了 PTX + 曲妥珠单抗和 PTX + 曲妥珠单抗 + 卡铂一线治疗

表 1 赫赛汀联合化疗的初步结果

给药方案	可评价例数/ 总例数	有效率 (%)	CR (%)	PR (%)	中位 TTP (月)	中位缓解期 (月)	中位生存期 (月)
联合 PTX 每 3 周一次 ^[16]	92/92	38	7	31	6.9	10.5	22.1
联合 PTX 每周一次 ^[22]	26/26	62	8	54	11	—	34
联合 PTX 每周一次 ^[23]	33/34	62	12	50	9	11.6	—
联合 PTX 每周一次 ^[24]	88/95	61.4	4	57	—	—	—
联合 PTX 每周一次 ^[25]	49/58	69	20	49	—	—	—
联合多西紫杉醇 ^[26]	42/42	67	17	50	9	12	—
联合多西紫杉醇每周一次 ^[27]	24/30	67			9	—	—
联合 AC ^[16]	143/143	80	11	69	7.8	9.1	26.8
联合长春瑞宾 ^[28]	37/40	79	11	68	18	—	—
联合长春瑞宾 ^[29]	40/40	75	7.5	67.5	—	—	—
联合 GEM ^[30]	38/64	32	0	32	6.7	8.6	10.2
联合 GEM ^[31]	28/28	36	4	32	7.8	—	18.7
联合 GEM/PTX ^[32]	41/46	71	12	59	10	11	—
联合多西紫杉醇/表阿霉素 ^[33]	45/45	69	11	58	11	—	—
联合 DOP ^[34]	37/37	24.3	0	24.3	8.4	—	—

转移性乳腺癌的结果。总的有效率以 PTX + 曲妥珠单抗 + 卡铂组最高 (52% vs 36%); 中位 TTP 在 PTX + 曲妥珠单抗 + 卡铂组是 11.2 个月, 显著长于 PTX + 曲妥珠单抗组的 6.9 个月^[20]。在去年的 ASCO 会议上, Rowland 等报道了一个随机 II 期临床试验 (NCCTG 98-32-62), 初步结果: 每周卡铂 + PTX + 曲妥珠方案较 3 周方案耐受性更好^[21]。

临床前研究表明, 曲妥珠单抗撤药后可导致肿瘤再生长。Tripathy 等的回顾性研究也证实, 疾病进展后继续应用曲妥珠单抗, 仍具有 11% 的有效率和 6.7 个月的疗效持续时间; 在发生疾病进展后以另外一种化疗药物或将化疗药物加入曲妥珠单抗单药方案继续治疗, 仍可以获得很好的临床疗效, 这比停用曲妥珠单抗或替换为其他化疗药物具有更理想的结果。

对于曲妥珠单抗到底和哪种化疗药物联合是最好的治疗复发和转移性乳腺癌的方案, 是三药方案还是两药方案, 用药的顺序, 最合适的剂量和疗程, 以及曲妥珠单抗耐药后的治疗等问题, 目前都尚未明确, 有待于进一步的研究。

4 新辅助治疗

曲妥珠单抗对 HER-2 阳性的局部晚期乳腺癌患者可减少手术范围, 降低治疗失败的危险性, 并最大限度地提高患者的生存期。含曲妥珠单抗新辅助治疗方案的有效率为 62.5% ~ 93%, 病理完全缓解率为 11% ~ 29%^[35~38]。但总的来说, 曲妥珠单抗用于新辅助治疗时间还很短, 现有试验结果都来自安全性和短期疗效试验的报告, 还没有随机对照的临床试验, 长期的随访资料如生存率、无病生存等都未见报道, 曲妥珠单抗在新辅助治疗中的地位还有待于进一步研究。

5 曲妥珠单抗的心脏毒性

曲妥珠单抗无论单用还是与其他药做联合化疗, 副反应都比较轻, 病人耐受性好, 严重的副反应 (包括死亡) 发生率仅 0.25%^[39]。曲妥珠单抗主要的副反应为输液相关症状, 多在首次用药时发

生, 给予醋氨酚、苯海拉明、静脉用皮质激素或中止曲妥珠单抗输注可有效控制上述症状。不推荐预防性用药。如果患者在输液过程中出现呼吸困难或严重低血压, 应立即中断输液, 严密观察直至症状缓解; 如出现过敏、血管性水肿或急性呼吸窘迫综合征, 应立即结束滴注^[13]。曲妥珠单抗最明显的不良反应为心脏毒性, 单用或与化疗药物联用, 都会引起心功能不全。

5.1 危险因子

分析曲妥珠单抗心脏毒性的危险因子, 发现仅有联合化疗 (特别是同时使用蒽环类) 和患者年龄 > 60 岁, 其他可疑的危险因子包括既往使用蒽环类总量 $\geq 400\text{mg}/\text{m}^2$ 、曾接受胸壁放疗和已存在心功能不全^[40]。Seidman 等^[41]回顾了 7 个有影响的 II 期和 III 期临床试验共 1 219 例, 发现曲妥珠单抗联合 CTX 和 ADM 心功能不全发生率最高, 为 27%, 以下依次为曲妥珠单抗联合紫杉醇 13%, CTX + ADM 8%, 曲妥珠单抗单药 3% ~ 7%, 单用泰素 1%; Hudis 报告^[42]的结果与之相同, 他复习了 977 例用过曲妥珠单抗的病历资料, 89 例发生心功能不全。发生心功能不全的危险因子分别为曲妥珠单抗 + CTX + ADM: 0.26 (95% 可信限 0.19 ~ 0.35); 曲妥珠单抗 + PTX: 0.10 (95% 可信限 0.05 ~ 0.19); CTX + ADM: 0.06 (95% 可信限 0.03 ~ 0.12); 单用曲妥珠单抗 0.03 (95% 可信限 0.02 ~ 0.06); PTX: 0.02 (95% 可信限 0 ~ 0.07)。故目前不推荐曲妥珠单抗与蒽环类联用^[43]。

5.2 临床表现

曲妥珠单抗所致的心功能不全大多数都是轻微的, 非特异性的, 最常表现为无症状的左心射血分数 (LVEF) 降低, 发生 III ~ IV° 心功能不全者较少。当患者出现症状时, 症状与蒽环类引起的心肌损害相似, 如心动过速、心悸、偶尔胸痛等。心悸是蒽环类引起的心脏毒性的早期表现, 也可能是曲妥珠单抗相关的心脏毒性的首发症状。

但是蒽环类的心脏毒性和曲妥珠单抗的心脏毒性在两个方面有明显的不同: 其一是累积剂量相关

性, 蒽环类引起的心肌损害与累积剂量相关, 而曲妥珠单抗的心脏毒性与剂量无关; 其二是可逆性, 前者往往是不可逆的, 后者在多数患者通过标准治疗或停药后症状好转, 心功能改善和 LVEF 升高。有些病人还可以继续使用。

5.3 心脏毒性的监测

心功能的监测包括治疗前的基线评估、治疗中有规律的监测和治疗结束后的随访。体检、心电图和测定 LVEF (心脏超声或多门控放射性核素血管造影术即 MUGA 检查) 是早期发现心功能不全的有效方法。MUGA 检查是无创伤性的, 适用于临床常规监测。MUGA 检查 LVEF, 但是无临床症状的 LVEF 下降的意义还不明确。心电图也是无创伤性的, 它可以区分是治疗引起的还是非治疗引起的心脏毒性。舒张期左室功能不全被认为与曲妥珠单抗有关。

治疗前应该检查 LVEF。只有 LVEF 正常、体检无任何充血性心力衰竭症状或体征的病人才能接受曲妥珠单抗治疗。对于那些有高血压史、冠状动脉疾病和心瓣膜病的人需要特别注意, 治疗开始后需每周测心率和体重。如心率增加 10~20 次/min, 体重增加 $\geq 2\text{Kg}$ /周, 或出现特发性的充血性心力衰竭的症状, 尤其是疲乏或心功能减退, 可能预示着充血性心力衰竭的开始。

5.4 心脏毒性的预防和治疗

5.4.1 预防曲妥珠单抗心脏毒性的措施包括 5 点:

①避免在年龄 > 60 岁的患者中使用曲妥珠单抗。
②避免联合应用曲妥珠单抗和含 ADM 的化疗方案。
③如使用 ADM, 可先用含蒽环类的方案 (ADM 总量应 $\leq 400 \sim 450\text{mg}/\text{m}^2$), 继之再用曲妥珠单抗, 并严密监测^[40]。因为最近的研究发现曲妥珠单抗的半衰期较以往报告的要长 (28.5d vs 6d), 曲妥珠单抗在血液循环中能保持到停止治疗约 18 周后。推荐在停止曲妥珠单抗治疗 22 周内避免蒽环类治疗^[46]。
④使用脂质体 ADM 或其他心脏毒性小的蒽环类药物, 如表阿霉素、吡喃阿霉素。ECOG 目前正在关于曲妥珠单抗联合脂质体 ADM 和多

西紫杉醇心脏安全性的临床试验^[44]。一个曲妥珠单抗联合 CTX 和表阿霉素的临床试验也正在进行中^[45]。
⑤检测 LVEF。Keefe 认为如果患者 LVEF 35%~55%, 可在治疗心衰的同时继续使用曲妥珠单抗, 如果有症状的充血性心力衰竭, 但 LVEF 下降不大于 10%或 LVEF $> 50\%$, 也可继续用曲妥珠单抗^[40]。

5.4.2 曲妥珠单抗引起心力衰竭的治疗

纽约纪念医院^[40]推荐使用《美国心脏病联合会的指导原则》来治疗曲妥珠单抗引起的心功能不全: ①舒张性心功能不全: a. 血管紧张素转换酶抑制剂: 适用于有症状, 心功能 I 级并伴有 LVEF 显著降低的病人, 除非有禁忌证或不能耐受。b. 利尿剂: 常与血管紧张素转换酶抑制剂联用, 无水肿病人也可使用。c. 地高辛: 对中、重度心衰有效, 但对死亡的影响未明确, 推荐用于有症状的病人。d. β 阻滞剂: 应当常规用于临床表现稳定的左室舒张功能不全病人, 从低剂量开始, 慢慢加量。e. 醛固酮拮抗剂: 低剂量螺内酯 (12.5~25mg/d) 应当用于那些虽经标准治疗但仍有严重心衰或心衰复发的病人。②收缩性心功能不全: a. 利尿剂: 是有症状的病人的首选药物。b. 硝酸酯类: 是有症状的病人的首选药物。c. 钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂可能有益。

6 小结与展望

曲妥珠单抗是第一个用于治疗乳腺癌的单克隆抗体, 它对 HER-2 过度表达的乳腺癌, 无论单药或联合化疗均取得了良好的疗效, 且毒副反应小, 患者耐受性好, 为乳腺癌的治疗开创了新思路。曲妥珠单抗对其他肿瘤的适应证, 如 NSCLC^[47]、SCLC、前列腺癌^[48~51]、腹膜后肿瘤、妇科肿瘤^[52]、泌尿系统肿瘤^[53]及与其他生物制剂 (如 IL-2) 联合^[54]应用, 已有少量前期报道。目前研究的热点集中在曲妥珠单抗联合化疗的最佳方案、治疗时机、用药顺序、持续时间, 曲妥珠单抗在新辅助化疗和辅助化疗中的地位, 曲妥珠单抗与内分泌治疗联合, 以及如何预防和治疗曲妥珠单抗的心脏毒性

等, 这些研究将会为乳腺癌治疗带来更多的选择和更大的希望。

【参考文献】

- [1] Albanell J, Baselga J. Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer. *Drugs Today*, 1999, 35 (12): 931 ~ 946
- [2] Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and erbB-2/neu receptor kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*, 1997, 51 (6): 1523 ~ 530
- [3] Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemistry (IHC, Herceptest)[abstract]. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (Suppl.6): S241
- [4] Mass RD, Press M, Anderson M, et al. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Proc Am Soc clin Oncol*, 2001, 12: 20 [abstr.85]
- [5] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) may accurately select patients likely to benefit from herceptin monotherapy [abstr.]. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (Suppl.6): S192
- [6] 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 Clin Oncol*, 2002, 20 (3): 719 ~ 26
- [7] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*, 2001, 61 (Suppl.2): 7 ~ 42
- [8] O'shaughnessy J. Gemcitabine and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Semin Oncol*, 2003, 30 (Suppl.3): S22 ~ S26
- [9] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line, single-agent Herceptin (trastuzumab) in metastatic breast cancer: A preliminary report. *Eur J Cancer*, 2001, 37: 25 ~ 29
- [10] Mass RD, Murphy M, Cobleigh M, et al. Relationship of estrogen receptor (ER) status to clinical benefit in clinical trials of herceptin [abstr.]. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (Suppl. 6): S190
- [11] Heinrich B, Brudler O, Siekiera W, et al. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer (MBC) responding to treatment with trastuzumab. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.147)
- [12] Roche Products Ltd. Herceptin: Summary of Product Characteristics, 2001 (Data on file)
- [13] Genentech Inc. herceptin (trastuzumab): full prescribing information. 2000, 9
- [14] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 2639 ~ 2648
- [15] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of HerceptinTM (trastuzumab, humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2 +/MBC). *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 50: 232
- [16] 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. *N Engl J Med*, 2001, 344 (11): 783 ~ 92
- [17] Paton VE, Klein P, Lieberman G. Trastuzumab (H) benefits both younger and older women with HER2 positive MBC. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.294)
- [18] Papaldo P, Fabi A, Pino MS, et al. Comparison between vinorelbine (V) in HER2-negative and vinorelbine plus trastuzumab (T) in HER2-positive pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.296)
- [19] Gasparini G, Gion M, Crivellari D, et al. Interim analysis of a randomized phase IIb study of weekly paclitaxel (PCT) with or without trastuzumab (T) as first-line therapy of patients (pts) with HER-2/neu positive metastatic breast cancer (MBC): Clinical and biological results. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.138)
- [20] Robert N, et al. Abstracts of the 25th annual San Antonio Breast Cancer Symposium December 11-14, 2002. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76 (suppl.): S37
- [21] Rowland KM, Suman VJ, Ingle JN, et al. NCCTG 98-32-52: Randomized phase II trial of weekly versus every 3-week administration of paclitaxel, carboplatin and trastuzumab in women with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.31)

- [22] Christodoulou C, Klouvas G, Pateli A, et al. Prolonged administration of weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Res*, 2003, 23 (1B): 737 ~ 744
- [23] Fountzilas G, Tsavaridas D, Kalogera-Fountzila A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol*, 2001, 12 (11): 1545 ~ 1551
- [24] Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (10): 2587 ~ 2595
- [25] John M, Kriebel-Schmitt R, Stauch M, et al. Trastuzumab combined with weekly paclitaxel treatment in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.217)
- [26] Montemurro F, Choa G, R. Faggiuolo R, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly rastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer (ABC). *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003 (abstr.191)
- [27] 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 Clin Oncol*, 2002, 20 (7): 1800 ~ 1808
- [28] Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2 (+) metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2002, 7 (5): 410 ~ 417
- [29] Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19(10): 2722 ~ 2730
- [30] O'Shaughnessy J, Vukelja SJ, Marsland T, et al. Phase II trial of gemcitabine plus trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with chemotherapy: Preliminary results. *Clin Breast cancer*, 2002, 3 (suppl.): S17 ~ S20
- [31] Christodoulou C, Fountzilas G, Razi E, et al. Gemcitabine and trastuzumab combination as salvage treatment in patients with HER 2-positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.166)
- [32] Miller KD, Sisk J, Ansari R, et al. Gemcitabine, Paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology (Huntingt)*, 2001, (suppl.3) S38 ~ S40
- [33] Venturini M, Nicoletto O, Bighin C, et al. A multicenter phase II study of trastuzumab with epirubicin and docetaxel as a first line treatment in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.134)
- [34] Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-wverexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (8): 2659 ~ 2671
- [35] Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (1): 46 ~ 53
- [36] Bines J, Murad A, Lago S, et al. Multicenter brazilian study of weekly docetaxel and trastuzumab as primary therapy in stage III, HER-2 overexpressing breast cancer. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.268)
- [37] Schiffhauer LM, Griggs JJ, Ahrendt GM, et al. Developmental Therapeutics - Molecular Therapeutics - Receptor-Targeted Antibodies/Ligands Docetaxel and trastuzumab as primary systemic therapy for HER-2/neu-overexpressing breast cancer. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.969)
- [38] Harris L, Burstein HJ, Gelman R, et al. Preoperative trastuzumab and vinorelbine (HN) is a highly active, well-tolerated regimen for HER2 3+/FISH+ Stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc clin Oncol*, 2003, (abstr.86)
- [39] Genentech Inc. Important drug warning. 2000, 3 [letter]
- [40] Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*, 2002, 95 (7): 1592 ~ 1600
- [41] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (5): 1215 ~ 1221
- [42] Hudis C, et al. Characterization of cardiac dysfunction observed in the Herceptin clinical trials. *Breast cancer Res Treat*, 1998, 50: 232 (abstr.)
- [43] McKeage K, Perry CM. Trastuzumab. a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*, 2002, 62 (1): 209 ~ 243
- [44] Sparano JA. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implication for the design of adjuvant trial. *Semin Oncol*, 2001, 28: 20 ~ 27

- [45] Untch M, Schaller G, Jaenicke F, et al. Cardiac safety of herceptin in combination with epirubicin plus cyclophosphamide: interim results of a phase II study in patients with metastatic breast cancer [abstract.724]. Eur J Cancer, 2001, 37 (Suppl.6): S198
- [46] EMEA. EMEA public statement on trastuzumab (Heceptin): new pharmacokinetic data, 2001, 13
- [47] Wolff AC, Bonetti M, Sparano JA, et al. Cardiac safety of trastuzumab (H) in combination with pegylated liposomal doxorubicin (D) and docetaxel (T) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Preliminary results of the Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. Proc Am Soc clin Oncol, 2003, (abstr.70)
- [48] Schiller J, Langer CJ, Thor A, et al. Trastuzumab in combination with paclitaxel/carboplatin advanced non-small cell lung cancer. Final report of ECOG 2598. Proc Am Soc clin Oncol, 2003, (abstr.2606)
- [49] Lara PN Jr, Meyers FJ, Gray CR, et al. HER-2/neu is over-expressed infrequently in patients with prostate carcinoma. Results from the California Cancer Consortium Screening Trial. Cancer, 2002, 94 (10): 2584 ~ 2589
- [50] Morris MJ, Reuter VE, Kelly WK, et al. HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma. Cancer, 2002, 94 (4): 980 ~ 986
- [51] Small EJ, Bok R, Reese DM, et al. Docetaxel, estramustine, plus trastuzumab in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. Semin Oncol, 2001, 28 (4 Suppl.15): 71 ~ 76
- [52] Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 2003, 21 (2): 283 ~ 290
- [53] Hussain M, Smith DC, Vaishampayan U, et al. Trastuzumab (T), paclitaxel (P), carboplatin (C) and gemcitabine (G) in patients with advanced urothelial cancer and overexpression of HER-2. (NCI study#198) Proc Am Soc clin Oncol, 2003, (abstr.1569)
- [54] Fleming GF, Meropol NJ, Rosner GL, et al. A phase I trial of escalating doses of trastuzumab combined with daily subcutaneous interleukin 2: report of cancer and leukemia group B 9661. Clin Cancer Res, 2002, 8 (12): 3718 ~ 3727
- [55] Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol, 2004, 22 (6): 1063 ~ 1070
- [56] Sun Y, Li LQ, Song ST, et al. [Result of phase II clinical trial of herceptin in advanced Chinese breast cancer patients] 中华肿瘤杂志, 2003, 25 (6): 581 ~ 583

(上接第 56 页)

- [21] Gramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, Gauer LJ, Cereghino JJ. for the N132 study group. Effect of levetiracetam on epilepsy related quality of life. Epilepsia, 2000, 41: 868 ~ 874
- [22] Cohen J. Levetiracetam monotherapy for primary generalized epilepsy. Seizure, 2003, 12: 150 ~ 153
- [23] Alsaadi TM, Thieman C. Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients. Seizure, 2003, 12: 154 ~ 156
- [24] Marson AG, Hutton JP, Castillo D, White SS, Chaisewikul R, Privitera M, Chadwick DW. Levetiracetam, Oxcarbazepine, Remacemide and Zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systemic review. Epilepsy Research, 2001, 46: 259 ~ 270
- [25] Betts T, Yarrow H, Greenhill I, et al. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic—a one year follow up study. Seizure, 2003, 12: 136 ~ 140
- [26] Hirsh E, Schmitz B, Carreno M et al. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurol Scand, 2003, 108 (Suppl.108): S23 ~ S32
- [27] Harden C. Safety profile of levetiracetam. Epilepsia, 2001, 42 (Suppl.): S36 ~ S39
- [28] Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, et al. A systematic review Of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. Epilepsy & Behavior, 2003, 4: 124 ~ 132
- [29] Sisadiya SM, Sander JWAS, Patsalos PN. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. Epilepsy Research, 2002, 48: 217 ~ 219
- [30] Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. Epilepsia, 2001, 42: 1611 ~ 1613