

## 跨线曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌疗效分析

韩逸群, 樊英, 陈闪闪, 李俏, 罗扬, 袁芑, 马飞, 蔡锐刚, 李青, 张频, 徐兵河, 王佳玉\*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 内科, 北京 100021)

**【摘要】目的:** 评价应用曲妥珠单抗治疗进展的人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌继续曲妥珠单抗治疗的疗效。**方法:** 回顾性分析中国癌症基金会赫赛汀援助项目中接受曲妥珠单抗治疗进展的 HER2 阳性乳腺癌患者的临床资料, 以疾病进展后是否继续应用曲妥珠单抗治疗为分组标准, 通过组间显著性差异比较评价跨线曲妥珠单抗治疗疗效。**结果:** 在符合纳入标准的 195 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者中, 一线继续曲妥珠单抗治疗可延长患者无进展生存期 (progression free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS) (继续曲妥珠单抗或不用 2 组 PFS 分别为 9 个月和 6 个月,  $P=0.027$ ; OS 分别为 20 个月和 16 个月,  $P=0.031$ ), 二线继续曲妥珠单抗治疗可延长 PFS (用或不用 2 组 PFS 分别为 9 个月和 5 个月,  $P=0.026$ ), 对 OS 无明显影响, 三线继续曲妥珠单抗治疗对 PFS、OS 均无明显改善。基于辅助阶段存在曲妥珠单抗原发耐药, 一线继续曲妥珠单抗治疗可延长 PFS, 而对 OS 无明显影响。对于一线治疗存在曲妥珠单抗原发耐药的患者的患者, 二线继续曲妥珠单抗治疗对 PFS、OS 均无明显改善。**结论:** 经曲妥珠单抗治疗进展的 HER2 阳性乳腺癌患者, 跨线曲妥珠单抗治疗有较好的临床获益。

**【关键词】** 曲妥珠单抗; 疾病进展; HER2 阳性; 晚期乳腺癌; 回顾性分析

【中图分类号】 R979.1; R737.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0071-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.015

### Therapeutic effect of trans-line trastuzumab on HER2-positive breast cancer

HAN Yi-qun, FAN Ying, CHEN Shan-shan, LI Qiao, LUO Yang, YUAN Peng, MA Fei, CAI Rui-gang, LI Qing, ZHANG Pin, XU Bing-he, WANG Jia-yu\*

(Department of Internal Medicine, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100021, China)

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the clinical efficacy of trastuzumab retreatment for the HER2-positive advanced breast cancer (ABC) patients who progressed after initial trastuzumab-based regimens. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of HER2-positive ABC patients treated with trastuzumab in the herceptin aid project from Chinese Cancer Foundation. To evaluate the efficacy of trans-Line trastuzumab therapy by comparing the significant differences between groups based on whether trastuzumab should continue to be used after disease progression. **Results:** Among the 195 HER2-positive ABC patients, continuous first-line trastuzumab therapy prolonged progression free survival (PFS) and overall survival (OS) (PFS in continued trastuzumab group and no trastuzumab group was 9 months and 6 months respectively,  $P=0.027$ ; OS in continued trastuzumab group and no trastuzumab group was 20 months and 16 months respectively,  $P=0.031$ ). Continuous second-line trastuzumab treatment prolonged PFS (9 months and 5 months respectively,  $P=0.026$ ), and there was no significant impact on OS. No statistical improvement in PFS and OS was found in continuous third-line trastuzumab therapy. According to the presence of trastuzumab monoantigen resistance in the adjuvant phase, continuous first-line trastuzumab treatment prolonged PFS, but has no significant impact on OS. For the first-line treatment of patients with trastuzumab monoantigen resistance, the second-line treatment of trastuzumab did not significantly prolong PFS and OS. **Conclusion:** Trans-line trastuzumab therapy has better clinical benefits for HER2-positive ABC patients who have been treated with trastuzumab.

**【Key words】** trastuzumab; disease progression; HER2 positive; advanced breast cancer; retrospective analysis

[收稿日期] 2018-10-11

[作者简介] 韩逸群, 女, 硕士; 研究方向: 乳腺癌临床研究; Tel: (010)87788120; E-mail: hanyiqun803@163.com

[通信作者] \*王佳玉, 女, 博士, 主任医师; 研究方向: 乳腺癌治疗及临床研究; Tel: (010)87788120; E-mail: wangjiayu8778@sina.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>，人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2, HER2）阳性乳腺癌约占全部乳腺癌20%~30%，具有分化差、侵袭性强、易早期复发转移、生存期短等特点，临床预后差<sup>[2]</sup>。诸多临床研究和实践已证实<sup>[3-6]</sup>，曲妥珠单抗在乳腺癌辅助及复发转移阶段应用均可显著延长生存期、改善预后。目前国际上HER2阳性晚期乳腺癌一线标准治疗为曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶向治疗联合多西他赛<sup>[7]</sup>，由于帕妥珠单抗在国内尚未上市，因此目前国内一线标准方案仍是曲妥珠单抗联合紫杉类药物。对于二线治疗，目前国际上的标准治疗为T-DM1单药<sup>[8]</sup>，国内可选择的方案有继续使用曲妥珠单抗同时调整化疗方案、卡培他滨联合拉帕替尼等方案，三线及三线以后的治疗均无标准方案。

在HER2阳性晚期乳腺癌的临床实践中，曲妥珠单抗的应用极大地改善了患者的生存和预后，但耐药现象是影响其在后线继续使用的主要原因<sup>[9]</sup>。针对我国国情，晚期乳腺癌患者曲妥珠单抗辅助或一线治疗耐药后，在后一线治疗选择中仍无法回避继续曲妥珠单抗的治疗。本研究对曲妥珠单抗治疗进展的195例HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析，旨在探讨跨线继续曲妥珠单抗治疗的临床获益，分析曲妥珠单抗耐药后继续使用与疗效的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集2012—2016年中国癌症基金会赫赛汀援助项目中1346例中国医学科学院肿瘤医院HER2阳性乳腺癌患者的病历资料。纳入标准：①经病理组织学证实的HER2阳性复发转移性乳腺癌或初诊IV期乳腺癌患者；②确诊时年龄18~80岁；③美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）体能状态评分 $\leq 2$ 分；④可随访，病历资料完整。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 本研究以疾病复发转移阶段再次联合曲妥珠单抗治疗的化疗线数为分层依据，以是否继续曲妥珠单抗治疗为分组标准，将符合纳入标准的HER2阳性晚期乳腺癌患者分为2组。

**1.2.2 治疗方法** 静脉输注注射用曲妥珠单抗（赫赛

汀），采用每3周 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ （首剂量 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）的3周方案或每周 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ （首剂量 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）的周疗方案。联合化疗药物主要包括卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨，以及拉帕替尼、吡咯替尼等小分子抑制剂。

**1.2.3 观察指标** 本研究以无进展生存期（progression free survival, PFS）及总生存期（overall survival, OS）为观察指标。PFS定义为治疗开始至末次疾病进展或因任何原因导致死亡的时间。OS定义为治疗开始至因任何原因导致死亡的时间。以开始跨线曲妥珠单抗治疗联合化疗为起点，观察直至出现疾病进展或因任何原因导致死亡的时间。

**1.2.4 判定标准** HER2阳性定义为原发灶或转移灶组织标本为免疫组化HER2（+++）或FISH法检测HER2基因扩增；曲妥珠单抗治疗进展定义为乳腺癌患者辅助治疗和（或）复发转移阶段接受过曲妥珠单抗单药或联合化疗治疗后疾病进展；曲妥珠单抗原发耐药定义为曲妥珠单抗一线治疗转移性乳腺癌后3个月内或在治疗8~12周进行首次影像学评估时进展，或曲妥珠单抗辅助治疗后12个月内进展。按照实体肿瘤的疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.1版，疾病进展定义为影像学检查示基线病灶长径总和增加超过20%，最小绝对值增加5 mm，或出现新病灶。随访截至2018年9月，记录患者生存状态及死亡时间。

### 1.3 统计分析

应用SPSS 24.0统计软件，计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验，采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，采用log-rank检验进行单因素分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

在1346例乳腺癌中，以复发转移阶段治疗线数为分层标准，分别筛选一线、二线、三线接受曲妥珠单抗治疗患者，追溯此前是否接受曲妥珠单抗治疗，将曲妥珠单抗治疗进展的患者纳入本研究。经确认，总共195例患者符合纳入标准，一线、二线、三线治疗分别包括69、89和73例患者。记录患者性别、年龄、月经状态等基本特征，以及术后病理分期、分子分型、无病生存期（disease free survival, DFS）、转移部位等资料详见表1。

表 1 进展后 HER2 阳性乳腺癌患者的基本特征

临床特征	一线治疗		二线治疗		三线治疗	
	继续治疗(n=35)	终止治疗(n=35)	继续治疗(n=40)	终止治疗(n=49)	继续治疗(n=37)	终止治疗(n=36)
平均年龄(岁)	55	56	54	56	56	55
月经状态[n(%)]						
已绝经	9(25.7)	7(20.0)	9(22.5)	14(28.6)	7(18.9)	8(22.2)
未绝经	26(74.3)	28(80.0)	31(77.5)	35(71.4)	30(81.1)	28(77.8)
激素受体状态[n(%)]						
ER ± PR 阳性	24(68.6)	18(51.4)	29(72.5)	31(63.3)	25(67.6)	22(61.1)
ER、PR 阴性	11(31.4)	17(48.6)	11(27.5)	18(36.7)	12(32.4)	14(38.9)
诊断时分期[n(%)]						
0 期	0(0.0)	0(0.0)	2(5.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.8)
I 期	2(5.7)	2(5.7)	6(15.0)	3(6.1)	4(10.8)	2(5.6)
II 期	16(45.7)	11(31.4)	9(2.5)	15(30.6)	11(29.7)	12(33.3)
III 期	17(48.6)	22(62.9)	23(57.5)	26(53.1)	17(45.9)	20(55.6)
IV 期	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.0)	5(13.9)	1(2.8)
再次治疗前转移部位[n(%)]						
仅骨、软组织	13(37.1)	18(51.4)	16(40.0)	23(46.9)	16(43.2)	15(41.7)
内脏转移	26(57.1)	14(40.0)	19(47.5)	25(51.0)	15(40.5)	20(55.6)
仅脑转移	2(5.7)	3(8.6)	5(12.5)	1(2.0)	6(16.2)	1(2.8)
再次治疗转移模式[n(%)]						
相同部位	23(65.7)	24(68.6)	27(67.5)	30(61.2)	25(67.6)	23(63.9)
新发部位	12(34.3)	11(31.4)	13(32.5)	19(28.8)	12(32.4)	13(36.1)

2.2 一线继续曲妥珠单抗治疗与否的无进展生存期及总生存期差异

69 例患者在辅助治疗阶段接受曲妥珠单抗治疗, 其中 34 例患者在一线治疗阶段接受含曲妥珠单抗的治疗方案, 35 例患者在一线治疗阶段终止曲妥珠单抗治疗, 2 组中位 PFS 具有统计学差异 (分别为 9 个月和 6 个月,  $P=0.027$ ), 中位 OS 具有统计学差异 (分别为 20 个月和 16 个月,  $P=0.031$ )。见图 1 和图 2。

31 例 HER2 阳性晚期乳腺癌患者在辅助治疗阶段经曲妥珠单抗治疗出现疾病进展后一线继续曲妥珠单抗靶向治疗, 其中 21 例患者在辅助阶段接受曲妥珠单抗治疗后 12 个月内出现疾病进展, 证实存在曲妥珠单抗原发耐药, 另外 10 例为继发性耐药。2 组患者中位 PFS 差异有统计学 (分别为 7 个月和 9 个月,  $P=0.027$ ), 中位 OS 相似, 详见图 3。

2.3 二线继续曲妥珠单抗治疗

89 例患者在辅助和 (或) 一线治疗阶段接受曲妥珠单抗治疗, 其中 40 例患者接受含曲妥珠单抗的二线治疗方案, 49 例患者在二线治疗阶段终止曲妥珠单抗治疗, 中位 PFS 具有统计学差异 (分别为 9 个月和 5 个月,  $P=0.026$ ), 中位 OS 2 组无差

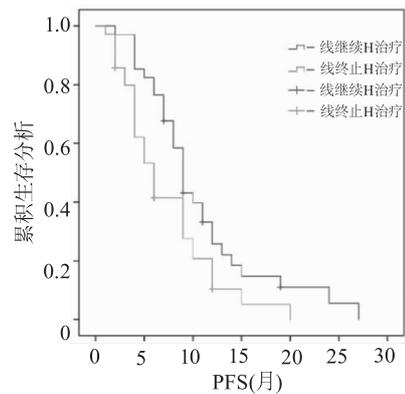


图 1 一线继续使用曲妥珠单抗与否的无进展生存期差异

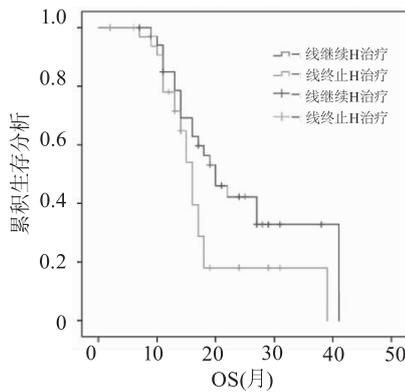


图 2 一线继续使用曲妥珠单抗与否的总生存期差异

别（分别为 15 个月和 10 个月， $P = 0.065$ ），详见图 4。27 例 HER2 阳性乳腺癌患者在一线治疗阶段接受曲妥珠单抗治疗，出现疾病进展后二线继续接受含曲妥珠单抗的治疗方案，其中 14 例患者在一线治疗阶段出现曲妥珠单抗原发耐药，另外 13 例为继发耐药。2 组患者中位 PFS 及 OS 无差异。

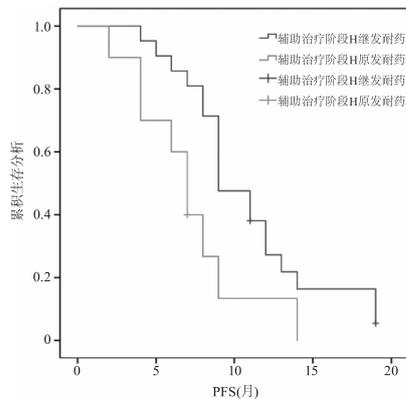


图 3 原发耐药与继发耐药患者一线继续使用曲妥珠单抗的无进展生存期差异

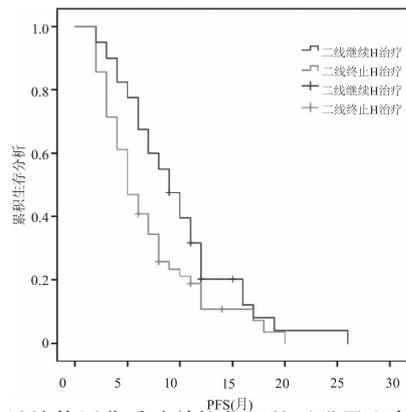


图 4 二线继续使用曲妥珠单抗与否的无进展生存期差异

### 2.4 三线继续曲妥珠单抗治疗

73 例患者在三线治疗前接受含曲妥珠单抗的治疗方案，其中 37 例患者在三线治疗阶段接受曲妥珠单抗的治疗方案，36 例患者在三线治疗时终止曲妥珠单抗治疗，中位 PFS 2 组患者相似（分别为 6 个月和 4 个月），中位 OS 相似（分别为 10 个月和 9 个月）。

## 3 讨论

诸多临床前研究及回顾性分析结果均显示，HER2 阳性乳腺癌经曲妥珠单抗治疗进展后，持续

抗 HER2 靶向治疗可延长生存、改善预后。2018 年 NCCN 指南推荐，对于曲妥珠单抗治疗进展后 HER2 阳性乳腺癌患者，可选择的治疗方案有：T-DM1<sup>[8]</sup>、拉帕替尼联合卡培他滨<sup>[10]</sup>、继续使用曲妥珠单抗并与其他化疗方案联合<sup>[11-14]</sup>，继续使用曲妥珠单抗并与拉帕替尼联合<sup>[15]</sup>。然而基于化疗线数、曲妥珠单抗耐药等问题，曲妥珠单抗失败后治疗方案的选择仍是一大难题。

HERMINE 研究显示，辅助阶段经曲妥珠单抗治疗进展后的 HER2 阳性乳腺癌患者，继续曲妥珠单抗治疗可延长患者 PFS 3 个月 ( $P = 0.0215$ )，肯定了一线更换化疗方案的同时，继续曲妥珠单抗治疗的临床疗效<sup>[6]</sup>。GBG-26 研究选择经曲妥珠单抗一线治疗进展后的患者，对比卡培他滨联合曲妥珠单抗与卡培他滨单药的疗效，结果显示一线曲妥珠单抗治疗进展后，二线继续曲妥珠单抗治疗可延长 PFS ( $P = 0.034$ ) 及客观缓解率 ( $P = 0.011$ )，肯定了二线继续曲妥珠单抗治疗的临床获益<sup>[2]</sup>。本研究表明，辅助阶段曲妥珠单抗治疗进展后的 HER2 阳性乳腺癌患者，仅在一线继续曲妥珠单抗治疗可延长患者 PFS 及 OS，辅助或一线经曲妥珠单抗治疗进展后二线继续曲妥珠单抗治疗只可延长 PFS，对 OS 无影响；三线继续曲妥珠单抗治疗对 PFS、OS 均无明显改善。

尽管曲妥珠单抗显著改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的预后，但仍有部分患者表现出曲妥珠单抗的耐药性<sup>[16]</sup>。目前普遍认为，辅助阶段接受曲妥珠单抗治疗进展的 HER2 阳性乳腺癌患者，一线是否继续曲妥珠单抗治疗应首先考虑是否存在曲妥珠单抗原发耐药。对于辅助阶段应用曲妥珠单抗的患者，若在完成辅助曲妥珠单抗治疗 12 个月进展后可继续曲妥珠单抗治疗，而 12 个月内或曲妥珠单抗治疗期间进展，推荐使用晚期二线抗 HER2 靶向治疗方案。本研究结果显示，对于辅助阶段存在曲妥珠单抗原发耐药的患者，继续曲妥珠单抗治疗无 PFS 及 OS 获益。对于一线治疗存在曲妥珠单抗原发耐药的患者，二线继续曲妥珠单抗治疗对 PFS、OS 均无明显改善，提示此类患者无临床获益。

综上，经曲妥珠单抗治疗进展后的 HER2 阳性乳腺癌患者，复发转移阶段继续曲妥珠单抗治疗的临床获益值得肯定，跨线曲妥珠单抗治疗为 HER2

阳性晚期乳腺癌治疗提供了一种合理选择。本研究是样本量有限的回顾性研究, 所得结论尚待更大规模的前瞻性随机对照研究验证。

#### 【参考文献】

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [2] Plosker G L, Kean S J. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer[J]. Drugs, 2006, 66(4):449-475.
- [3] Montemurro F, Redana S, Viale G, et al. Retrospective evaluation of clinical outcomes in patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing on trastuzumab-based therapy in the pre-lapatinib era[J]. Clin Breast Cancer, 2008, 8(5):436-442.
- [4] von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12):1999-2006.
- [5] Harbeck N, Huang C S, Hurvitz S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-over-expressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3):357-366.
- [6] Xu B, Hu X, Zheng H, et al. Outcomes of re-treatment with first-line trastuzumab plus a taxane in HER2 positive metastatic breast cancer patients after (neo) adjuvant trastuzumab: a prospective multicenter study[J]. Oncotarget, 2016, 7(31):50643-50655.
- [7] 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.
- [8] Dieras 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.
- [9] Nahta R, Yu D, Hung M C, et al. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(5):269-280.
- [10] Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14):1564-1573.
- [11] Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Feldhamer I, et al. Second-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: trastuzumab beyond progression or lapatinib? A population based cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0138229.
- [12] Jackisch C, Welslau M, Schoenegg W, et al. Impact of trastuzumab treatment beyond disease progression for advanced/metastatic breast cancer on survival-results from a prospective, observational study in Germany[J]. Breast, 2014, 23(5):603-608.
- [13] Negri E, Zambelli A, Franchi M, et al. Effectiveness of trastuzumab in first-line HER2<sup>+</sup> metastatic breast cancer after failure in adjuvant setting: a controlled cohort study[J]. Oncologist, 2014, 19(12):1209-1215.
- [14] Cancelli G, Montagna E, D'Agostino D, et al. Continuing trastuzumab beyond disease progression: outcomes analysis in patients with metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(4):R60.
- [15] Blackwell K L, Burstein H J, Storniolo A M, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1124-1130.
- [16] Wong H, Leung R, Kwong A, et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2<sup>+</sup> metastatic breast cancer[J]. Oncologist, 2011, 16(11):1535-1546.

(本文编辑:杨昕)