

抗 Her-2 靶向药物在乳腺癌辅助治疗中的应用

孙 强

〔作者简介〕 孙强,先后毕业于上海医科大学临床医学系、中国协和医科大学研究生院,曾赴美国霍普金斯大学医学院进修学习。现任北京协和医院乳腺外科主任,教授,硕士研究生导师,中华医学会外科内分泌乳腺学组委员、中国老年协会肿瘤专业委员会常委、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员。20 多年来,在乳腺癌防治领域积累了丰富的经验。用立体定位等方法进行乳腺癌早期发现的研究取得较好成果,并主持多项国家级有关乳腺癌研究的课题。近 10 余年来,致力于从乳腺癌的早期诊断、不可触及乳腺病变的定位手术、乳腺手术的美容化操作、推进乳腺癌综合治疗的合理化等方面促进乳腺癌患者的生存率和生存质量共同提高。由于其率先在国内开展不可触及乳腺病变手术、重视乳头溢液及 Paget's 病等特殊疾患的规范治疗,使乳腺癌早诊率大大提高,有效改善了患者的预后。在国内率先开展了乳腺癌区域切除或中心象限切除并即刻背阔肌成形术,从而开创性地拓展了保乳手术的适应证,不仅做到了根治性治疗,还大大改善了患者的生存质量,有极好的社会反响。近年来承担或参与承担了多项国家级科研课题。

在乳腺癌的辅助治疗中,生物靶向治疗是推出较晚却最被寄予厚望的一种治疗方式。在众多的生物靶向治疗药物中,曲妥珠单抗 (herceptin) 是最早应用于临床,从而也是最经典成熟的靶向治疗药物。关于曲妥珠单抗的基础研究和临床试验众多,其中有些已经是肿瘤治疗领域的共识,有些还需要深入思考和进一步的临床验证,完善对于这个重要的抗 Her-2 靶向药物的认识可以开启我们对更多更新的靶向治疗的研究之门。

一、背景

曲妥珠单抗的靶点 Her-2 是一个定位于人染色体 17p21 的基因,是表皮生长因子 (EGF) 酪氨酸激酶受体家族的成员。在正常情况下,细胞表面的 Her-2 蛋白表达约为 1 万~5 万个,而 Her-2 阳性细胞表面的 Her-2 表达量为正常细胞的 10~100 倍,可多达 200 万个。在早期乳腺癌患者中有 25% 左右的病例存在有这样的 Her-2 阳性 (基因扩增或蛋白过表达),预示着病情进展迅速,化疗缓解期短,对三苯氧胺易产生耐药,无病生存和总生存率低。而曲妥珠单抗就是针对这一 Her-2 蛋白靶点的人源化人鼠嵌合型单抗,可以直接阻断 Her-2 生长因子,减少下游信号传导,从而抑制肿瘤细胞增生和存活。从 1987 年 Slamon 等发现人表皮生长因子受体 (Her-2) 在人类乳腺癌发病机制中的作用至今已有 20 年,从 1998 年 FDA 批准曲妥珠单抗应用于临床至今也已经 10 余

年。所以,临床上已经积累了相当数量的试验数据和临床经验观察,对曲妥珠单抗的作用机制和确切疗效也形成了一些共识。但是靶向治疗这样一个新兴而富有潜力的治疗手段,比起化疗、放疗和内分泌治疗这些传统武器,可展望的空间和待完善的内容也更多一些。

二、进入辅助治疗前的重要临床试验

曲妥珠单抗在辅助治疗领域的应用地位是继承和依托于其初期在解救化疗领域展现出来的显著疗效优势。一些重要的解救化疗方面的临床试验为其辅助治疗价值的肯定奠定了重要的基础。也就是说,当其他药物都不能控制疾病的进展时,Her-2 阳性患者对曲妥珠单抗的高反应率为解救治疗开启了新的希望。首先是较早期的 H0649g 和 H0650g 试验,曲妥珠单抗用于治疗晚期 Her-2 IHC 2+ 或 3+ 的乳腺癌患者,验证了曲妥珠单抗的安全性及有效性,单药治疗客观有效率 15%~26%,尤其对 IHC 2+ 的患者其临床受益率达到 48%。此外, H0648g、M77001 等试验还进一步验证了曲妥珠单抗联合化疗的明确疗效,表明曲妥珠单抗联合多种化疗药物具有协同或叠加作用,甚至当赫赛汀治疗后疾病进展时,也可以采用含曲妥珠单抗的化疗方案继续治疗, Hermine 研究和 GBG-26 等试验给出了相关证据。或者还可以采用曲妥珠单抗联合其他靶向治疗药物继续治疗,如曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗 (反应率 RR 为 21%)、联合拉帕替尼 (RR 为 29%)、联合贝伐单抗 (RR 为 54%)。曲妥珠单抗在解救治疗领域表现出来的显著疗效和良好的耐受性及安全性为其在辅助

治疗领域的广泛应用打下了良好基础。

三、在辅助治疗领域的经典临床试验

曲妥珠单抗在辅助治疗领域疗效评价方面的研究,最为熟知也是最为经典的是四大多中心临床研究 HERA、NSABP B-31、NCCTG N9831、BCIRC 006,通过对 13000 例患者的数据观察得出了减少复发风险 46%~52%、降低死亡风险 33% 的获益优势。其临床疗效的有效性无可争议,从而也赋予了曲妥珠单抗在乳腺癌治疗领域里程碑式的地位。这些试验同时验证了曲妥珠单抗治疗的安全性,这一点对于较长时间应用的辅助治疗药物也是至关重要的。其最常见的不良反应是心脏不良事件,NSABP B31 试验报道其发生率为 4.1%,但积极处理后没有心源性死亡的事件发生。四大试验都表明曲妥珠单抗应用的的心脏相关事件为可逆、可控的。如果基础疾患中有心功能不全存在可以采用不含蒽环类的化疗药物避免心脏毒性的累积发生。总体来说,曲妥珠单抗在辅助治疗中的可靠疗效和良好耐受得到了肿瘤学界的认同并使其在临床上得以广泛应用。

四、抗 Her-2 靶向治疗中的关键环节

虽然曲妥珠单抗的临床应用价值已经得到了充分肯定,但在有关最佳疗程、规范检测、联合应用等关键问题上尚需更多的循证证据以使其更加规范和完善。

1. 对于疗程问题:虽然 1 年的曲妥珠单抗辅助治疗是目前为止具有最多循证医学证据的,且 2009 版 NCCN 也将赫赛汀的 1 年辅助治疗标记为具有 1 类循证依据的标准治疗。但由于 Her-2 阳性早期乳腺癌复发危险持续存在,延长曲妥珠单抗治疗时间是否可带来进一步获益?解答这个问题需期待 2011 年 HERA 研究(全球多中心研究,比较 12 个月与 24 个月赫赛汀的治疗)1 年治疗组和 2 年治疗组比较结果的公布。临床上更为经常遇到的是因经济原因不能承受 1 年治疗但可以接受短期治疗的患者,到底能否从短期治疗中获益,如果可以则最短的有效疗程是多久。虽然从 FinHer 研究 5 年的随访结果分析中没有看到 9 周的赫赛汀治疗组在无复发生存和总生存方面的显著获益,但 FinHer 研究的 3 年随访结果中曾经提示过赫赛汀治疗组的 DFS 是 89.3%,与不用曲妥珠单抗的单纯化疗组相比有显著性差异,且死亡风险下降 58%。所以,在更多的临床试验结果公布以前,我们至少知道 9 周的曲妥珠单抗应用可以带来部分获益,当然如果经济许可 1 年的标准治疗疗效更为可靠。其他比较短期和长期赫赛汀辅助治疗方案临

床试验正在进行的还有,PHARE:法国研究(比较 6 个月与 12 个月)、PERSEPHONE:英国研究(比较 6 个月与 12 个月)、SOLD:全球 6 个国家参与(比较 9 周与 12 个月)、ShortHER:意大利研究(比较 9 周与 12 个月)。但目前还缺少的是单独设计的短期应用与完全不应用贺赛汀治疗的组间对比资料研究,相信不久的将来会有更多的临床试验着眼于贺赛汀应用的强度和周期问题,尤其令人期待的是无贺赛汀应用和有效短期应用的比较研究,从而为“用还是不用、用长还是用短、最短疗程”等迫切问题提供更多更可靠的证据支持。

2. 正确检测和评定乳腺癌的 Her-2 状态:目前存在着普及的紧迫性和检测的规范性这两个重要问题。首先是规范性,目前较为保守的估测约有 20% 的 Her-2 检测结果不准确,所以美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学会推荐,开展 Her-2 检测的实验室必须是有经验、有资质、具有质量控制体系的病理实验室。目前一般采用免疫组织化学(IHC)检测 Her-2 受体蛋白过度表达,应用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和显色原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)法检测 Her-2 基因扩增的水平。Her-2 阳性定义为免疫组化(IHC)+++ (30% 以上的肿瘤细胞膜强染色)、荧光原位杂交(FISH)比值大于 2.2 或每个核 Her-2 基因拷贝数大于 6; Her-2 可疑阳性定义为 IHC2+ 或 FISH 比例为 1.8~2.2 或 Her-2 基因拷贝数为 4~6 个信号点; Her-2 阴性定义为 IHC 0~1+ 或 FISH 比例 <1.8 或 Her-2 基因拷贝数 <4 个信号点。这样的检测标准看似客观,但在病理医生的临床实施中还是面临很多困惑,例如标本的处理、试剂的差别、主观的经验等等,所以如何真正做到更为准确规范的检测仍是一个需要病理学界致力解决的问题。对于 Her-2 结果可疑的病例,再次检测非常重要,对于可疑的结果应该常规复核,即使 IHC 为 0 或 1+ 在必要的情况下也需要复核。但目前存在的状况是,对可疑结果的重新检测远远不够,对于 IHC2+ 的病例没有积极进行 FISH 或 CISH 检查明确,其中部分是由于医疗条件有限所致,部分是因为对 Her-2 状态检测必要性认识不足所致,没有对 Her-2 状态的明确辨析就无从做到有效的靶向治疗,就失去了得到上文提及的显著疗效的机会。所以,提高对 Her-2 检测必要性的认识和共同致力于规范 Her-2 检测手段、提高准确性是两个重要而紧迫的问题。

3. 与其他靶向药物的联合应用:帕妥珠单抗和曲

妥珠单抗类似,同为抗 Her-2 的靶向治疗药物,但与曲妥珠单抗在 Her-2 受体细胞外区域的结合位点稍有不同,理论上两者联用可能具有生物学协同效应。目前只有在解救和新辅助治疗领域的联合应用试验,尚无辅助治疗中的联合应用证据,但已有的资料和结果多数支持二者联合应用的协同效果。

目前还有一些正在进行的曲妥珠单抗联合其他靶向治疗药物应用于辅助治疗领域的多中心临床试验,如 ALTTO 试验(拉帕替尼+/-赫赛汀)和 BETH 试验(赫赛汀+/-阿伐斯汀),将为曲妥珠单抗治疗以及多靶向药物联合治疗开辟更多有效的应用途径。

总之,抗 Her-2 靶向药物——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,无论单药或联合应用均取得了良好的疗效。不良反应小,患者耐受性好,为乳腺癌的治疗开创了新的里程碑。目前关于曲妥珠单抗研究的热点集中在联合化疗的最佳方案、时机、用药顺序、持续时间、在辅助化疗及新辅助化疗中的地位、与内分泌治疗的联合、与其他靶向治疗药物的联合等等。这些研究必将会为乳腺癌治疗带来更多的选择和更大的希望。

(收稿:2010-04-26)

微创观念指导下的精准肝切除术

姜洪池

【作者简介】姜洪池,教授,主任医师,哈尔滨医科大学附属第一医院消化病医院院长,普通外科主任,黑龙江省肝胆外科中心主任,省部(教育部)共建肝胆外科重点实验室主任,中华外科学分会常委兼脾脏外科学组长,国家级有突出贡献中青年专家,全国优秀留学归国人员。主持“211”课题、国家科技部科研支撑项目、国家自然科学基金、美国 CMB 科研基金等 10 余项,获国家科技进步二等奖,全国高校科技进步一等奖各 1 项,省政府科技进步一等奖 2 项。

对疾病所采取的干预手段,无一不产生双向作用。比如应用药物,有其治疗作用,也有其不良反应,这种不良反应虽然是不希望的,是在竭力减少的努力之中,但是尚无法避免,“是药三分毒”。外科手术一刀割下,更是“双刃剑”。因此,医源性损伤及难以避免的治疗过程中所带来的损伤如何减少再减少,减少到最低程度,确保病人安全及手术效果,是外科医生多少年来努力方向。世界著名的外科大家 Halsted 在 19 世纪提出了轻柔外科(soft surgery),含有操作技术方面的 6 个措施要求,我国现代外科的奠基人之一裘法祖教授提出稳、准、轻、柔、快的手术原则。其核心均是立足下刀要准、损伤要小、效果要好、恢复要快,这是永恒的追求,即“3w”原则(无论做何种手术,无论外科哪个领域,无论外科发展到哪一天)。目前,所倡行的精准肝切除(precise hepatectomy),就是微创观念指导下外科手术的典型^[1-3]。其酷似现代军事上的所言所为:精准打击,地毯式轰炸,外科斩首等。

精准肝切除术今日的提出和技术上的实现,有其社会科学技术进步的背景及基础:①微创观念,现代

的外科医生不仅仅思考病变如何切除,更多要思考如何出血少、损伤小。1908 年 Pringle 提出第一肝门阻断法,使肝脏手术的安全性大为提高。但是其为全肝门阻断,即保留侧的肝脏也同样阻断并随之发生热缺血性再灌注损伤,我国的肝癌病人又多有肝硬化,阻断时间则受限制,在今日此问题的解决已变为现实;②数字化的“3D”时代,现在的 CT 可以将肝脏病变、肝脏形态、拟切肝的切线、所剩肝脏容积,均数字化模拟成三维的图像;③术中的 B 超导航,可以知晓肝内重要管道的走向及如何保护;④器械设备不断更新及层出不穷。肝脏与腹腔其他实质器官脾脏、肾脏的出入血流部位迥异,后者仅 1 处,称之为脾门或肾门,而肝脏 3 处,即第一、二、三肝门,在解剖这些部位时,有超吸刀,可安全有效地解剖分离;⑤随着肝切除的开展经验积累,手术的安全性显著提高,围手术期的病死率已下降至 0.33%^[4]。这些是通过如下实现的:

一、充分的术前准备

科学的肝脏功能评估及严格地选择适应证,仍是复杂肝切除术动刀前尤其需要注意的问题。特别需要注意的是一时无法切除者绝对不应勉强行事。如果肿瘤范围大所剩肝有限和(或)肿瘤周围肝组织已被

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院消化病医院、黑龙江省肝胆外科中心