

· 国外医学报道 ·

曲妥珠单克隆抗体辅助治疗 HER-2 阳性早期乳腺癌的荟萃分析

乳腺癌是美国及西欧妇女最常见的癌症。大约 25% 早期浸润性导管癌有 **HER-2/ neu** 基因的扩增。曲妥珠单克隆抗体是第一个用于临床针对 **HER-2/ neu** 的靶向治疗药物,是直接作用于 **HER-2/ neu** 蛋白胞外区的人源化单克隆抗体。联合化疗能延长 **HER-2/ neu** 过度表达的转移性乳腺癌患者的生存期,最近证实联合或序贯化疗可以显著提高患者无病生存期。巴西圣保罗 **Marilia** 医学院的 **Viani** 等最近在 **BMC Cancer**(2007, 7:153) 上发表文章,对已完成的有关曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的临床试验进行荟萃分析,讨论与曲妥珠单克隆抗体相关的乳腺癌患者生存、复发、脑转移、心脏毒性和未来研究方向。本文介绍其主要内容。

HER-2/ neu 阳性乳腺癌具有高侵袭性,经辅助化疗后仍然复发率高且无病生存期短。曲妥珠单克隆抗体联合紫杉醇作为一线治疗方案可以提高转移性乳腺癌患者生存率及生活质量,单用曲妥珠也有效。本荟萃分析着重研究曲妥珠单克隆抗体用于 **HER-2** 阳性肿瘤患者两方面的问题:一是 **HER-2**(+) 乳腺癌患者在完成基本治疗后,应用曲妥珠单克隆抗体是否可以降低死亡、复发、转移及第二肿瘤发生率;二是评估心脏毒性和脑转移发生率,权衡总事件发生率,并提高统计学精度。

已公布的随机对照试验均可纳入,无语种限制,而未公布者未纳入。但没有与作者交流核实患者数据。试验组包括已行局部切除术或乳房切除术的 **HER-2** 阳性[免疫组化 3 + / **FISH** + 或 **CISH** + (**FinHer** 试验)] 的浸润性乳腺癌。所有试验均纳入淋巴结阳性或高危患者,大部分试验(**N9831**, **HERA**, **BCIRG 006**, **Finher**) 也纳入了淋巴结阴性患者,且都接受过化疗、适当的放疗及内分泌治疗。患者须为乳腺癌早期无远处转移的病例,且无心脏疾病。曲妥珠单克隆抗体静脉给药,无剂量及时间限制。收集死亡、复发、转移、脑转移及第二肿瘤发生率等不同数据。研究中的死亡包括死于任何原因;复发包括乳腺癌任何部位的复发;转移定义为第一个远离局部的远处复发,排除局部复发及第二新发乳腺癌或非乳腺癌。脑转移定义为中枢神经系统的复发。“非乳腺癌的其他肿瘤”指治疗后出现的肿瘤,排除新发乳腺癌和乳腺复发性癌。

研究者利用 **medline** 和人工搜索的方法检索已公布的所有关于曲妥珠单克隆抗体用于 **HER-2** 阳性早期乳腺癌治疗的临床随机对照试验的研究。**Medline** 搜索在 **Pubmed** 上进行,时间限制为 1966 ~ 2006 年,无语种限制。检索词是

“trastuzumab”、“breast cancer”或“metastases”、“adjuvant trastuzumab”、“post-operative trastuzumab”和“HER-2 overexpression”。第 2 种检索是通过 Cancerlit、Cochrane 图书馆验证 1998 年 1 月至 2006 年 7 月间发表的随机试验,用 MeSH 主题词(trastuzumab、adjuvant trastuzumab、HER-2 overexpression、breast cancer/sc、ex-lode Clinical Trials, clinical trial)和正文语言(breast、cancer、adjuvant、trastuzumab、trial、study)进行搜索。为了去除无关资料,将所有搜索到的文献进行筛选。人工检索是复习参考文献中列出的已验证的 RCTs 的文章和摘要,以及回顾第一作者的文章、摘要文档、目录、教科书、综述。另外,系统地寻找发表在美国临床肿瘤年会与此荟萃分析相关的摘要。入选研究的选择由两位作者(V-GA 和 S-LA)独立完成。每个研究质量采用 Jadad 的 1~5 分评分法进行评估。

数据分析采用 Cochrane Collaboration 的 RevMan 4.2 软件,所有的分析都在意向治疗的基础上(on an intention-to-treatment basis),不管是否接受治疗或未纳入原研究分析,所有患者根据指定的治疗被随机分到各治疗组且均被纳入最后分析;根据 Peto 方法用软件 RevMan 4.2 对其绝对变量、权风险比、95%可信区间进行评估。用 DerSimonian 和 Laird 方法测定在显著水平上($P < 0.05$)的结果差异。如果研究间无异质性,则 Meta 分析用固定效应模型;如果存在异质性,则用随机效应模型。每个试验都评估优势比和 95%可信区间并用森林图表示,敏感分析是将 Jadad 评分法得 1 分的试验排除。出版偏倚是用荟萃分析法所担忧的问题,这与杂志偏爱出版样本大的或阳性的研究有关。作者用漏斗图来测量出版偏倚。如果小样本研究的发表偏倚趋向于大的优势比,漏斗图的不均匀可被预测,因为无明显统计学结果的小样本研究被报道的可能性很小。

作者最终选择了 5 项随机对照试验。Quorum 流量图显示了试验排除的主要原因。将这些试验相组合便产生了 9117 例患者的资料。可手术的乳腺癌行曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的 4 项大型随机临床试验和 1 项较小型随机 Finnish 试验已完成。其初步结果报告为 BIG HERA、BCIRG-006、the NSABP B-31、N9831 和 Finnish FinHer 试验。这些研究有两组被排除在外,BIG HERA 试验中关于 1694 个用曲妥珠单克隆抗体治疗 2 年的组群未纳入,另外一个 BCIRG-006 试验中用多西他赛、卡铂联合曲妥珠作为辅助的系统治疗。这两组被排除是因为在其他研究或同样研究中无相应的对照组。

所有相关试验都包含 HER-2 阳性浸润性乳腺癌的患者,他们都做过肿块切除术或乳房切除术。所有试验均纳入淋巴结阳性或高危患者,大部分试验(N9831、HERA、BCIRG-006、FinHer)也纳入了淋巴结阴性患者。另外,这些患者都接受过化疗、适当的放疗及内分泌治疗。患者需为乳腺癌早期无远处转移病例,无心脏病史。各试验中心合格标准不同。HERA 试验要求患者在完成化

疗和放疗后有一个正常的左室射血分数($LVEF \geq 55\%$);而在 **B-31** 和 **N9831** 试验中,化疗后基线左室射血分数要求 $\geq 50\%$ 。在 **BCIRG006** 试验中,手术后基线左室射血分数要求 $\geq 50\%$ 。另外心脏病排除标准包括:心肌梗塞病史、充血性心衰病史、冠心病、需药物控制的心绞痛、不能控制的高血压、临床症状明显的心瓣膜病、不稳定性心律不齐。

NSABP 31 和 N9831 试验: **NSABP 31** 试验比较了 4 个周期 **AC** 方案序贯 4 个周期 **P** 方案(1 次/3 周)治疗组与 **AC. P** 加 52 周(第 1 周期先用 **P**)的曲妥珠单克隆抗体治疗组。**N9831** 试验分 3 组研究。**A** 组,4 周期 **AC** 序贯 12 周 **P**; **B** 组, **AC. P** 序贯 52 周曲妥珠单克隆抗体; **C** 组, **AC. P** 联合 52 周曲妥珠单克隆抗体。因为 **B-31** 试验第 1 组和第 2 组与 **N9831** 试验的 **A** 组、**C** 组相似,联合 1 组和 **A** 组对照 2 组和 **C** 组进行统计学分析。由于曲妥珠单克隆抗体没有联合 **P** 给药,所以 **B** 组未纳入。在每个试验中,研究对象都是 **HER-2** 阳性(**FISH** 阳性和/或 **IHC 3+**)。对中位随访 2 年(**B-31** 2.4 年, **N9831** 1.5 年)的意向治疗分析中,用曲妥珠单克隆抗体后,疾病复发率降低了 52% (3 年 **DFS** 87% 比 75%, **HR** 0.48), 尽管随访期较短,病死率仍降低了 33% (3 年 **OS** 94.3% 比 91.7%, **HR** 0.67)。

FinHer 试验: 该试验将患者分 2 组: 3 周期多西他赛或 3 周期长春瑞宾(诺维本)序贯 3 周期 **FEC**。该试验的最初目的是对多西他赛治疗和长春瑞宾(诺维本)治疗进行比较。其中在亚组里有 232 例 **HER-2** 阳性女性乳腺癌患者化疗后进一步随机接受或不接受曲妥珠 9 周辅助治疗。**FinHer** 试验的主要终点是无复发生存率;次要终点包括不良事件、对 **LVEF** 的影响、远处复发的时间和总生存率。结果显示,接受曲妥珠治疗患者无复发生存率明显提高(**H** 组 89%, 对照组 78%, $P=0.01$), 总生存率也有提高的趋势(**H** 组 96%, 对照组 90%, $P=0.07$)。该试验中患者的受益率与其他曲妥珠单克隆抗体治疗 1 年或 2 年的试验相似。

HERA 试验: 该试验是一项国际多中心性、随机对照试验。其分为曲妥珠治疗 1 年、曲妥珠治疗 2 年及对照组(未使用曲妥珠)。曲妥珠治疗周期为每 3 周 1 次, 研究对象为 **HER-2** 阳性的早期乳腺癌患者, 她们完成了局部治疗和至少 4 个周期的新辅助化疗或者辅助化疗(列出的经批准的辅助化疗方案)。1694 例患者被纳入曲妥珠治疗 2 年组; 1694 例患者被纳入曲妥珠治疗 1 年组; 1693 例患者纳入观察组。中期分析曲妥珠治疗 1 年组与对照组的结果最近已报道($n=3387$)。最新的报道包含 1698 例对照组与 1703 例经曲妥珠治疗 1 年的患者, 平均随访期为 24 个月。疾病复发率减少 36% (**HR** 0.64, 3 年 **DFS** 81% *vs* 74%), 总生存率有显著提高(**HR** 0.66, 92% *vs* 90%)。但是, 曲妥珠治疗组有 2 倍的 3 或 4 级不良事件发生率(11% *vs* 6%)。对照组中, 1 例死于心脏事件。试验组中, 72 例由于心脏问题而终止使用曲妥珠。

BCIRG006 试验:该试验仅限于 **FISH** 检测 **HER-2/ neu** 过度表达的患者,淋巴结阳性和淋巴结阴性患者均有入组。这项研究评估了手术之后 3 种辅助治疗方式的有效性和安全性:(1) **AC** 序贯 (**TH**);(2) 卡铂联合紫杉醇加曲妥珠 (**TCH**);(3) 蒽环类序贯紫杉醇 (**AC. T**) (对照组)。计划约有 1/3 患者复发后纳入 3222 例患者的中期分析结果最近已报道。中位随访 23 个月的初步结果表明:加用曲妥珠治疗组与对照组比较,明显提高了无病生存率(研究组 **HR** = 0.49, 对照组 **HR** = 0.61)。在两个含曲妥珠的治疗组中 **DFS** 无明显差别,但蒽环类联合曲妥珠 **DFS** 较卡铂联合紫杉醇加曲妥珠高 4 个百分点。**TCH** 组较两个含蒽环类药物组有症状的心脏事件及无症状的左心射血分数降低发生率低。

所有研究都将报道总生存率作为研究结果之一。本分析包括 5 项试验共 9117 名患者。曲妥珠治疗组总病死率较对照组减低(研究组:217/4555 = 6%, 对照组 392/4562 = 8.5%)。个体优势比值范围在 0.44 ~ 0.78 之间,所有试验的合并优势比为 52%,95%可信区间为 0.44 ~ 0.62 之间。异质性检测的差异无统计学意义($P = 0.28$),这表明数据的荟萃是合格的。总优势比表明:曲妥珠治疗组与非曲妥珠治疗组总病死率差异有统计学意义($P < 0.0001$)。在 5 项随机对照试验中曲妥珠治疗组较对照组均降低了病死率,其中 3 项研究结果差异有统计学意义。5 项研究(包括 9117 位患者)都报道了这个结果。曲妥珠治疗组,无病生存率为 8.2%,对照组为 15.3%,个体优势比值比波动于 0.32 ~ 0.68 之间,异质性测试的差异无统计学意义($P = 0.36$)。总优势比值比是 0.53 (95% **CI** = 0.46 ~ 0.60),这表明曲妥珠作为辅助系统治疗,无瘤生存在曲妥珠组与对照组之间是有差异的。

5 项研究均报道了有关心脏毒性数据,此项分析包含 9117 位患者。与对照组相比,曲妥珠治疗组 III 或 IV 级心脏毒性发生率较高(研究组 4.5%, 对照组 1.8%)。曲妥珠治疗组发生心脏毒性可能性较对照组高 2.45 倍(95% **CI** 1.89 ~ 3.16),异质性检测的差异有统计学意义($P = 0.001$)。排除 **FinHer** 试验患者的上述终点重复分析或应用随机效应都不会改变结果和结论。5 项研究均报道了转移率。曲妥珠治疗组转移率为 6%,对照组为 10.8%,异质性检测的差异无统计学意义($P = 0.34$)。3 项研究报道了脑转移的发生率。这 3 项研究共包含 6738 位患者。曲妥珠治疗组脑转移发生的可能性较对照组高 1.82 倍(95% **CI** 1.16 ~ 2.85),异质性检测的差异无统计学意义($P = 0.50$)。仅 3 项研究报道了第二非乳腺恶性肿瘤,6738 例患者随机包含在这 3 项研究中。曲妥珠治疗组继发其他肿瘤的几率较对照组低 0.33 倍(95% **CI** 0.15 ~ 0.74),异质性测试的差异无统计学意义($P = 0.16$)。

该荟萃分析数据证实,根据乳腺癌复发和生存率数据,含蒽环类和紫杉类的辅助化疗追加乳腺癌 1 年的曲妥珠单克隆抗体治疗对 **HER-2** 阳性乳腺癌患者有

明显益处。所有试验结果表明,追加 1 年曲妥珠单克隆抗体辅助治疗,会增加有症状的心脏功能不良事件及无症状的左室射血分数减低的发生率。曲妥珠单克隆抗体首先用于转移性乳腺癌。两项 II 期临床试验对曲妥珠单克隆抗体单用的有效性及安全性进行了研究。其研究对象为 **HER-2** 过度表达的转移性乳腺癌,且接受一二个化疗方案治疗后仍有疾病进展的患者。在这两项研究中,客观应答率分别为 11.6% 和 15%,心功能异常是最常见的不良事件,发生率为 5%。这些患者往往在进行曲妥珠治疗之前接受过蒽环类药物化疗。有一项试验对单用曲妥珠作为 **HER-2** 过度表达的转移性乳腺癌一线治疗的有效性和安全性进行了研究,其有效率为 26%。在一线治疗的随机 II 期试验中,患者随机划分到两种曲妥珠剂量治疗组(初始 4 mg/kg 序贯 2 mg/kg, 1/周,或起始 8 mg/kg, 序贯 4 mg/kg, 1/周);**IHC** 染色(3+)的患者总的有效率为 35%,大约是以以前治疗报道的 2 倍;另一方面,**IHC**(2+)的患者总的有效率是零。这项研究表明,单用曲妥珠作为妇女转移性乳腺癌 **HER-2** 表达阳性[(**IHC**(3+) 或 **FISH**(+))]患者的一线治疗方案是有效的且耐受性良好。曲妥珠辅助用药试验同时为曲妥珠联合的化疗方案的有效率及安全性提供了宝贵信息。**B-31** 和 **N9831** 试验表明:**H** 可联合标准 **AC.P** 用于治疗。**BCIRG006** 试验表明:**H** 可联合标准的 **AC.P** 和非蒽环类治疗。此外,在 **BCIR006**、**B-31**、**N9831** 试验中,曲妥珠 1 年治疗可以显著延长总生存时间,其他试验也有此趋势。此荟萃分析在这 3 项和其他 2 项权威研究的基础上,评估曲妥珠单克隆抗体在减少死亡、复发、第二肿瘤发生率中的作用。总之,这些研究数据提供多种以曲妥珠单克隆抗体治疗为基础的有效治疗方法以供临床医师参考选择。

该荟萃分析观察到的另一个问题是接受曲妥珠治疗患者脑转移的高发生率。引发的原因不明。**Bendell** 及其同事回顾性研究了 122 例或单独接受 **H** 治疗或联合化疗的 **HER-2** 过度表达转移性乳腺癌患者。23 个月中位随访表明,34% 患者诊断中枢神经系统转移癌,超过既往记录,50% 患者对治疗有反应或疾病稳定。**Clayton** 及其同事通过对 93 例转移性乳腺癌患者的随访研究也证实了上述结果。10.8 个月中位随访后发现 25% 患者出现脑转移。一种理论认为 **HER-2** 的过度表达增强了肿瘤细胞向其他位置转移的侵袭性(比如肺),同样也增强了向中枢神经系统的转移性。其次,曲妥珠治疗延长了患者的生存期,有可能使微小的脑转移灶发展成有症状的转移灶。不能除外的第 3 个理论认为曲妥珠治疗全身转移有效,但对于中枢神经系统转移无效,因为它难以透过血脑屏障。有限的药代动力学数据支持这项假说。曲妥珠静脉给药导致脑脊液中药物浓度较血清中低 300 倍。同时,先期动物试验鞘内给药对种植在软脊膜的 **HER-2** 过度表达肿瘤有一定效能,提示曲妥珠如果能穿透血脑屏障,对脑转移癌可能有效。该荟萃分析数据和其他研究显示,当全身转移控制好时,脑转移会增多,尤其是 **HER-2** 阳

性肿瘤患者。

曲妥珠单克隆抗体用于早期乳腺癌治疗发生心脏事件的几率还处于可接受水平,几项辅助治疗试验的结果相似,比已报道的心脏事件发生率高 0.6% ~ 3.3%。对 9117 位接受曲妥珠单克隆抗体治疗的乳腺癌患者进行分析,结果提示,序贯紫杉醇及蒽环类辅助治疗增加了 III、IV 级心衰的风险 (**OR** = 2.45, 95% **CI** 1.89 ~ 3.61)。在分析中,结果与随机效应的异质性相关,这可能与不同试验间心脏事件的定义、心脏安全性评估、心脏终点分析、随访持续时间有关,因此得出全面的跨试验结论很难。心脏安全性监测要谨慎,不断增加的心脏事件显示:转移性乳腺癌患者,如有显著的 **LVEF** 降低,可在接受 **β-R** 阻滞剂与血管紧张素转换酶抑制剂治疗后,评估患者风险/利益比,决定是否继续曲妥珠治疗。**B-31** 试验中,接受曲妥珠治疗组的 31 例患者在确诊心脏事件后 27 例随访至少 6 个月,在最后一次随访评估中 26 例已无症状,18 例需继续服用心血管药物治疗。因此,开始接受曲妥珠治疗时,患者应监测心功能并进一步随访,以便明确同等治疗效果下序贯或不用蒽环类可否减轻心脏毒性。心功能障碍与使用曲妥珠单克隆抗体相关的机制尚不明确,尽管有一些假说,如蒽环类诱导的心脏毒素的修饰,心肌细胞免疫介导的破坏,对 **HER-2** 信号途径(维持正常心肌收缩性)的影响,肌细胞生存对 **HER-2** 的依赖。不断增加的试验证据支持 **HER-2** 的毒性作用直接阻断心脏信号传导。在龋齿类中,**HER-2** 信号在胚胎心脏发育和心脏保护中起重要作用。相对于蒽环类导致的心脏毒性,曲妥珠相关的毒性与剂量不相关,通常标准内科治疗或停用曲妥珠治疗有效。因此,用曲妥珠辅助治疗时,如果有任何心功能不全的表现,都应停药。对左心功能不全早期表现的监测也很重要。相反,继续曲妥珠治疗或心功能异常纠正后恢复该治疗方案对一些有早期心功能不全的转移性乳腺癌患者来说可能是安全的。

已完成辅助化疗的 **HER-2/ neu** 阳性早期乳腺癌患者开始曲妥珠治疗的最佳时机并未明确,**HERA** 试验在局部治疗和化疗完成后 6 个月开始用曲妥珠治疗。曲妥珠对完成化疗 6 个月后的患者是否有益还不清楚。但是,**HER-2** 阳性乳腺癌患者用 **AC** 序贯 **P** 化疗,术后第 1 年复发风险率增加,第 2 年复发风险仍高。这表明曲妥珠治疗是有益的,尽管还没有在随机临床试验中得到证实。化疗后曲妥珠单克隆抗体序贯治疗是有效的,需要一个长期的随访去证实曲妥珠同时或序贯其他化疗方案是否等效,是否有一部分人群(**ER** 阳性,**HER-2** 阳性,淋巴结阴性,肿瘤直径 < 1 cm)不需化疗,仅用曲妥珠单克隆抗体治疗就合适。**B-31**, **N9831**, **BCIRG-006** 试验中,患者接受化疗后,在接受曲妥珠治疗的同时行放射治疗。需设计更多临床试验来回答上述问题。

数据资源来自分散的数据或已发表的研究而非个体患者数据是该荟萃分析的局限性。荟萃分析法以发表的数据为基础,相对于个体患者数据分析,会高估

治疗效果。但是,如果作者不同意将他们的整个数据库提交给分析组,个体患者数据分析可能只包含少数的研究。总体而言,以个体患者数据为基础的荟萃分析会给出一个更加准确的评估。因此,研究者应细心的诠释这些结果,尤其是阳性结果。发表偏倚存在于任何一个荟萃分析中,不管它是否以个体患者数据为基础。该荟萃分析者认为这不是其研究的一个重要方面,因为分析中包含许多阳性和阴性试验。

该荟萃分析结果表明:蒽环类加紫杉醇类化疗联合或序贯至少 1 年的曲妥珠治疗对 **HER-2** 阳性乳腺癌患者,不论在复发还是生存方面,都有积极效果。在美国,曲妥珠单克隆抗体被批准用于淋巴结阳性、**HER-2** 过度表达的乳腺癌患者,作为包括阿霉素、环磷酰胺及紫杉醇治疗方案的一部分。虽然该分析无法得出序贯或同时给药哪个效果更好,但同时给药时心脏毒性发生较多。尽管治疗时密切监测和精心管理,将曲妥珠加入综合治疗时仍会轻度增加心功能不全的风险。这样,在用曲妥珠治疗前或治疗时,要检测心功能,权衡心脏毒性风险和降低 **HER-2** 阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者复发风险的关系。

(王姝姝 编译 姜军 审校)

(收稿日期:2007-03-29)

(本文编辑:范林军)