

· 综述 ·

血清 HER-2 胞外区域预测晚期乳腺癌治疗疗效的研究进展

邵喜英 蔡锦威 王晓稼

HER-2 基因在乳腺癌发生、发展中起着举足轻重的作用^[1-2]。HER-2 过表达与晚期乳腺癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS 缩短显著相关^[3]。HER-2 蛋白包括三个区域,即胞外区域(extracellular domain, ECD),跨膜区域与胞内酪氨酸激酶区域。在基质金属蛋白酶的作用下,HER-2 ECD 可从乳腺癌细胞表面裂解并游离到血液中^[4]。

相关研究发现,血清 HER-2 ECD 在 30%~90% 晚期乳腺癌中高表达,并且治疗前 HER-2 ECD 升高与化疗和内分泌治疗疗效差相关^[5-6]。然而,Formier 等^[7]的小样本研究结果显示,治疗前 HER-2 ECD 高表达能预测较高的肿瘤缓解率。Lennon 等^[8]的研究结果提示,基线 HER-2 ECD 水平与治疗疗效无显著相关性。因此,血清 HER-2 ECD 与晚期乳腺癌治疗疗效之间的相关性仍是充满争议的问题,其可能是重要的疗效预测因子^[9]。本文就血清 HER-2 ECD 预测晚期乳腺癌治疗疗效的研究进展作一综述。

1 血清 HER-2 ECD 与化疗疗效的相关性

在 N9831 临床研究中,Moreno-Aspitia 等^[10]发现,治疗前 HER-2 ECD 水平升高(≥ 15 ng/mL)的患者 3 年生存率显著低于 HER-2 ECD 正常水平者(< 15 ng/mL)($HR: 2.36, P=0.01$)。在多西他赛联合表柔比星一线治疗转移性乳腺癌的 II 期临床研究中,Im 等^[11]亦发现,HER-2 ECD 水平升高的患者疾病缓解期和至疾病进展时间(time to progression, TTP)均显著缩短。同时,一项含有 158 例晚期乳腺癌患者的临床研究结果也显示:

HER-2 ECD 升高与患者 OS 缩短显著相关;多变量分析亦发现,治疗前 HER-2 ECD 水平与患者肿瘤缓解期显著相关($P=0.02$)^[12]。

Colomer 等^[13]在吉西他滨联合长春瑞滨一线治疗转移性乳腺癌($n=52$)的研究中发现,HER-2 ECD 升高与患者 OS 缩短显著相关,而与客观缓解率(objective response rate, ORR)无显著相关性。Muller 等^[14]在 EC(表柔比星+环磷酰胺)或 ET(表柔比星+多西他赛)方案治疗转移性乳腺癌的研究中亦发现:HER-2 ECD 升高与患者 OS 缩短显著相关;在亚组分析中亦发现,HER-2 ECD 升高与 EC 方案治疗者的 OS 缩短相关,而在 ET 方案治疗的患者中未发现两者之间的相关性。同时,该研究也发现,在 HER-2 ECD 升高的患者中,ET 方案的疗效显著优于 EC 方案,而在 HER-2 ECD 正常患者中未发现该相关性。

因此,治疗前 HER-2 ECD 水平可能预测晚期乳腺癌患者化疗疗效,并对化疗方案的选择具有一定指导作用,有待大样本研究进一步探讨与证实。

2 血清 HER-2 ECD 与内分泌治疗疗效的相关性

近年来,血清 HER-2 ECD 与内分泌治疗疗效的相关性研究只见零星报道。Lipton 等^[15]在 719 例接受内分泌治疗的激素受体阳性转移性乳腺癌的研究中发现,与 HER-2 ECD 正常患者相比,基线 HER-2 ECD 升高者肿瘤缓解率显著下降(23% 比 45%),缓解期也明显缩短(11.7 月比 17.4 月),并且也发现,治疗前 HER-2 ECD 升高与患者 OS 缩短显著相关(17.2 月比 29.6 月)。在另一项 562 例激素受体阳性转移性乳腺癌的研究中,Lipton 等^[16]亦发现:在 HER-2 ECD 正常患者中,与他莫昔芬(TAM)治疗的患者相比,来曲唑治疗者 ORR 和临床获益率(clinical benefit, CB)显著增加,TTP 和至治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)也明显缩短;而在 HER-2 ECD 升高患者中,与 TAM 治疗的患者相比,来曲唑治疗者

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.01.010

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y2101312);浙江省医药卫生科技计划(2010QNA006);浙江省重大科技专项(2012C13019-1);浙江省科技厅资助项目(2005C30001)

作者单位:310022 杭州,浙江中医药大学附属浙江省肿瘤医院肿瘤内科

通信作者:王晓稼,Email: wxiaojia0803@163.com

ORR 和 CB 无明显增加,而 TTF 显著延长,TTP 也有延长趋势。在激素受体阳性乳腺癌($n=226$)的前瞻性研究中,Colomer 等^[17]也发现,绝经后患者治疗前 HER-2 ECD 水平升高与芳香化酶抑制剂治疗疗效差相关。

上述研究结果提示,血清 HER-2 ECD 水平可能与内分泌治疗疗效相关,血清 HER-2 ECD 水平正常的患者更能从内分泌治疗尤其是芳香化酶抑制剂治疗中获益。

3 血清 HER-2 ECD 与抗 HER-2 靶向治疗疗效的相关性

众多小样本研究发现,血清 HER-2 ECD 能预测抗 HER-2 治疗的疗效。Esteva 等^[18]在接受曲妥珠单抗联合多西他赛 1 周治疗的转移性乳腺癌患者中发现,基线 HER-2 ECD 升高者的 ORR 比 HER-2 ECD 正常者提高一倍。Kontani 等^[19]研究发现,HER-2 ECD 升高的患者接受曲妥珠单抗治疗后 ORR 明显增加,并且,患者的 TTP 和 OS 亦显著延长。Kostler 等^[20]分析 55 例含曲妥珠单抗联合方案治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者资料后发现,治疗前 HER-2 ECD 水平升高与 ORR 增加显著相关(35% 比 7%),而与患者的 PFS 和 OS 无显著相关性。与 Kostler 的研究结果相一致,Lipton 等^[21]在 138 例拉帕替尼一线治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的研究中发现,治疗前 HER-2 ECD 水平与 ORR 显著相关,而与 PFS 无显著相关性。此外,Ardavanis 等^[22]首次在 HER-2 ECD ≥ 15 ng/ml 经多线方案治疗失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌($n=22$)患者中尝试曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛治疗,结果令人鼓舞,其临床获益率高达 73%,其中 11 例患者 PFS 超过 6 个月,8 例患者 PFS 超过 1 年。该研究结果提示,即使 HER-2 表达阴性,HER-2 ECD 升高的患者仍可能从曲妥珠单抗联合治疗中获益。

然而,相关研究亦发现,HER-2 ECD 水平与曲妥珠单抗联合拉帕替尼治疗疗效无显著相关性。Lennon 等^[8]分析 322 例用含曲妥珠单抗联合方案治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的资料后发现,基线 HER-2 ECD 水平与肿瘤缓解率无显著相关性。在 339 例卡培他滨联合拉帕替尼或卡培他滨单药治疗晚期乳腺癌的 III 期临床研究中,Cameron 等^[23]发现,基线 HER-2 ECD 水平与拉帕替尼治疗疗效无显著相关性。Gomez 等^[24]在

138 例拉帕替尼治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌的研究中亦发现,治疗前 HER-2 ECD 水平与拉帕替尼治疗疗效无显著相关性。在紫杉醇联合拉帕替尼或安慰剂的随机双盲临床研究中,Finn 等^[25]也发现,在各个治疗组中,HER-2 ECD 水平与治疗疗效和生存期无显著相关性。

因此,目前治疗前血清 HER-2 ECD 水平与曲妥珠单抗联合拉帕替尼治疗疗效的相关性仍不明确,尚需大样本、随机、前瞻性研究进一步探讨。

4 血清 HER-2 ECD 变化与治疗疗效的相关性

Müller 等^[14]在 103 例晚期乳腺癌的研究中亦发现,EC 或 ET 方案治疗 3 个周期后 HER-2 ECD 水平下降与患者治疗有效率提高显著相关($P=0.006$)。Bramwell 等^[12]在 158 例晚期乳腺癌一线治疗的研究中也发现,HER-2 ECD 升高 > 12 ng/ml 的患者 OS 明显缩短($RR=6.1$, $P=0.003$)。

Ali 等^[26]在 307 例接受曲妥珠单抗联合一线治疗转移性乳腺癌的研究中发现,治疗期间 HER-2 ECD 水平下降 $\geq 20\%$ 的患者 TTP 及肿瘤缓解期显著延长,同时亦发现治疗期间 HER-2 ECD 水平下降与患者 OS 延长明显相关(898 d 比 593 d)。Fornier 等^[7]在紫杉醇联合曲妥珠单抗联合每周方案治疗晚期乳腺癌的 II 期临床研究中发现,治疗 12 周后,HER-2 ECD 下降至正常水平者的 ORR 比 HER-2 ECD 持续升高者显著提高,同时该研究结果也进一步提示,HER-2 ECD 水平下降大于 55% 能预测曲妥珠单抗联合治疗的疗效。Köstler 等^[20]的研究亦发现,在曲妥珠单抗联合治疗第 8 天,HER-2 ECD 水平降低与患者治疗疗效增加显著相关,并且治疗早期 HER-2 ECD 水平变化是曲妥珠单抗联合治疗疗效的独立预测因子。Petersen 等^[27]在定期监测 48 例曲妥珠单抗联合治疗者 HER-2 ECD 水平的研究中发现,HER-2 ECD 水平下降 $\geq 20\%$ 与患者 TTP 显著延长相关($P<0.0001$),而 HER-2 ECD 水平升高 $\geq 20\%$ 与患者疾病进展相关($P<0.0001$)。

相关研究亦发现,血清 HER-2 ECD 水平变化能预测拉帕替尼治疗疗效。在一项使用紫杉醇联合拉帕替尼或安慰剂治疗 579 例晚期乳腺癌患者的随机、双盲、国际多中心 III 期临床研究(EGF30001)中,Finn 等^[25]发现,治疗期间 HER-2 ECD 水平由低到高变化者的 PFS 显著缩短,同时,该研究亦发现,与 HER-2 ECD 持续升高的患者相比,HER-2

ECD 维持在正常水平或由高到低变化者的 PFS 明显延长。Lipton 等^[21]在 138 例拉帕替尼单药治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的临床研究(EGF20009)中发现,在治疗第 4、8、12、16 周时,HER-2 ECD 水平较治疗前下降 $\geq 20\%$ 者 ORR 显著提高,PFS 也明显延长,同时,该研究亦发现,HER-2 ECD 较治疗前升高 $\geq 20\%$ 者 ORR 明显降低,PFS 也显著缩短。

上述研究结果表明,治疗期间血清 HER-2 ECD 水平变化能预测患者治疗疗效,尤其是抗 HER-2 靶向治疗疗效,对临床治疗方案的选择及疗效监测具有重要的指导意义。

5 结语

随着肿瘤分子生物学的迅速发展,生物标志物指导下的乳腺癌个体化治疗理念深入人心,晚期乳腺癌治疗疗效得到了空前提高。然而,临床上仍存在部分患者对各种治疗耐药,从而导致治疗有效率低和生存期缩短。因此,寻找新型分子标志预测药物敏感性成为新的挑战。基线血清 HER-2 ECD 水平可能预测化疗、内分泌治疗及抗 HER-2 靶向治疗疗效,并且治疗期间 HER-2 ECD 水平变化能实时反映患者的治疗疗效,值得开展大样本、前瞻性临床研究进一步深入探讨。

【关键词】 基因, erbB-2; 乳腺肿瘤; 治疗结果

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Pegram MD. Treating the HER2 pathway in early and advanced breast cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(4):751-765.
- [2] 张剑,胡夕春. 乳腺癌分子分型和药物治疗[J/CD]. 中华乳腺病杂志;电子版,2013,7(2):123-129.
- [3] Arslan UY, Turker I, Aksoy S, et al. Duration of anti-HER2 blockade therapy may improve survival in HER2 positive metastatic breast carcinoma patients [J]. *J BUON*, 2013, 18(3):585-593.
- [4] Leyland-Jones B, Smith BR. Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: the death knell tolls [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3):286-295.
- [5] Carney WP, Leitzel K, Ali S, et al. HER-2/neu diagnostics in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(3):207.
- [6] Carney WP. Circulating oncoproteins HER2/neu, EGFR and CAIX (MN) as novel cancer biomarkers[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2007, 7(3):309-319.
- [7] Fornier MN, Seidman AD, Schwartz MK, et al. Serum HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and with response rate [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(2):234-239.
- [8] Lennen S, Barton C, Banken L, et al. Utility of serum HER2 extracellular domain assessment in clinical decision making: pooled analysis of four trials of trastuzumab in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10):1685-1693.
- [9] 吴昊,杨彝龙. 2012 年乳腺癌研究进展回顾[J/CD]. 中华乳腺病杂志;电子版,2013,7(1):4-6.
- [10] Moreno-Aspitia A, Hillman DW, Dyar SH, et al. Soluble human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) levels in patients with HER2-positive breast cancer receiving chemotherapy with or without trastuzumab: Results from North Central Cancer Treatment Group adjuvant trial N9831 [J]. *Cancer*, 2013, 119(15):2675-2682.
- [11] Im SA, Kim SB, Lee MH, et al. Docetaxel plus epirubicin as first-line chemotherapy in MBC (KCSG 01-10-05): phase II trial and the predictive values of circulating HER2 extracellular domain and vascular endothelial growth factor[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(2):481-487.
- [12] Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, et al. Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(3):503-511.
- [13] Colomer R, Llombart-Cussac A, Tusquets I, et al. Biweekly gemcitabine plus vinorelbine in first-line metastatic breast cancer: efficacy and correlation with HER2 extracellular domain [J]. *Clin Transl Oncol*, 2006, 8(12):896-902.
- [14] Müller V, Witzel I, Lück HJ, et al. Prognostic and predictive impact of the HER-2/neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 86(1):9-18.
- [15] Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6):1467-1472.
- [16] Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10):1967-1972.
- [17] Colomer R, Llombart-Cussac A, Lloveras B, et al. High circulating HER2 extracellular domain levels correlate with reduced efficacy of an aromatase inhibitor in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a confirmatory prospective study[J]. *Cancer*, 2007, 110(10):2178-2185.
- [18] 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]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7):1800-1808.
- [19] Kontani K, Kuroda N, Hashimoto S, et al. Clinical usefulness of human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain as a biomarker for monitoring cancer status and predicting the therapeutic efficacy in breast cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(1):20-28.
- [20] Köstler WJ, Schwab B, Singer CF, et al. Monitoring of serum Her-2/neu predicts response and progression-free survival to

- trastuzumab-based treatment in patients with metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(5):1618-1624.
- [21] Lipton A, Leitzel K, Ali SM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) extracellular domain levels are associated with progression-free survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving lapatinib monotherapy[J]. Cancer, 2011, 117(21):5013-5020.
- [22] Ardavanis A, Kountourakis P, Kyriakou F, et al. Trastuzumab plus paclitaxel or docetaxel in HER-2-negative/HER-2 ECD-positive anthracycline-and taxane-refractory advanced breast cancer[J]. Oncologist, 2008, 13(4):361-369.
- [23] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(3):533-543.
- [24] Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, 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.
- [25] Finn RS, Gagnon R, Di Leo A, et al. Prognostic and predictive value of HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer treated with lapatinib and paclitaxel in a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33):5552-5558.
- [26] Ali SM, Carney WP, Esteva FJ, et al. Serum HER-2/neu and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast cancer[J]. Cancer, 2008, 113(6):1294-1301.
- [27] Petersen ER, Sorensen PD, Jakobsen EH, et al. Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7):1483-1492.

(收稿日期:2013-08-20)

(本文编辑:罗承丽)

邵喜英,蔡锦威,王晓稼. 血清 HER-2 胞外区域预测晚期乳腺癌治疗疗效的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2014, 8(1):46-49.