

乳腺癌靶向治疗

中国医学科学院肿瘤医院

徐兵河

乳腺癌现状

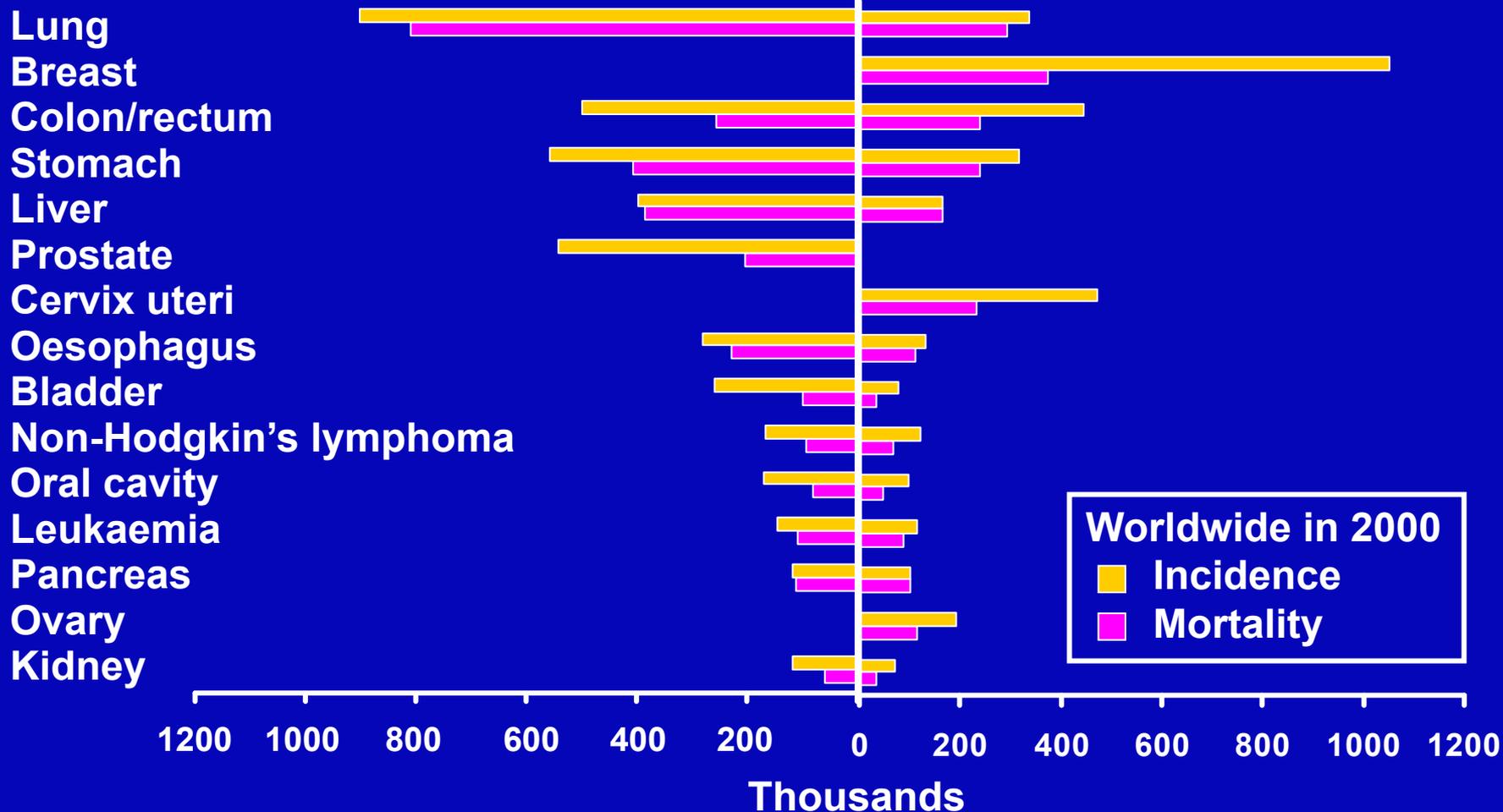
- 妇女常见的恶性肿瘤之一
- 我国发病率明显上升

靶向治疗

Epidemiology of cancer

Male

Female



乳腺癌的主要治疗方法

- 手术治疗
- 放射治疗
- 内科治疗
 - 化学治疗
 - 内分泌治疗
 - 生物治疗

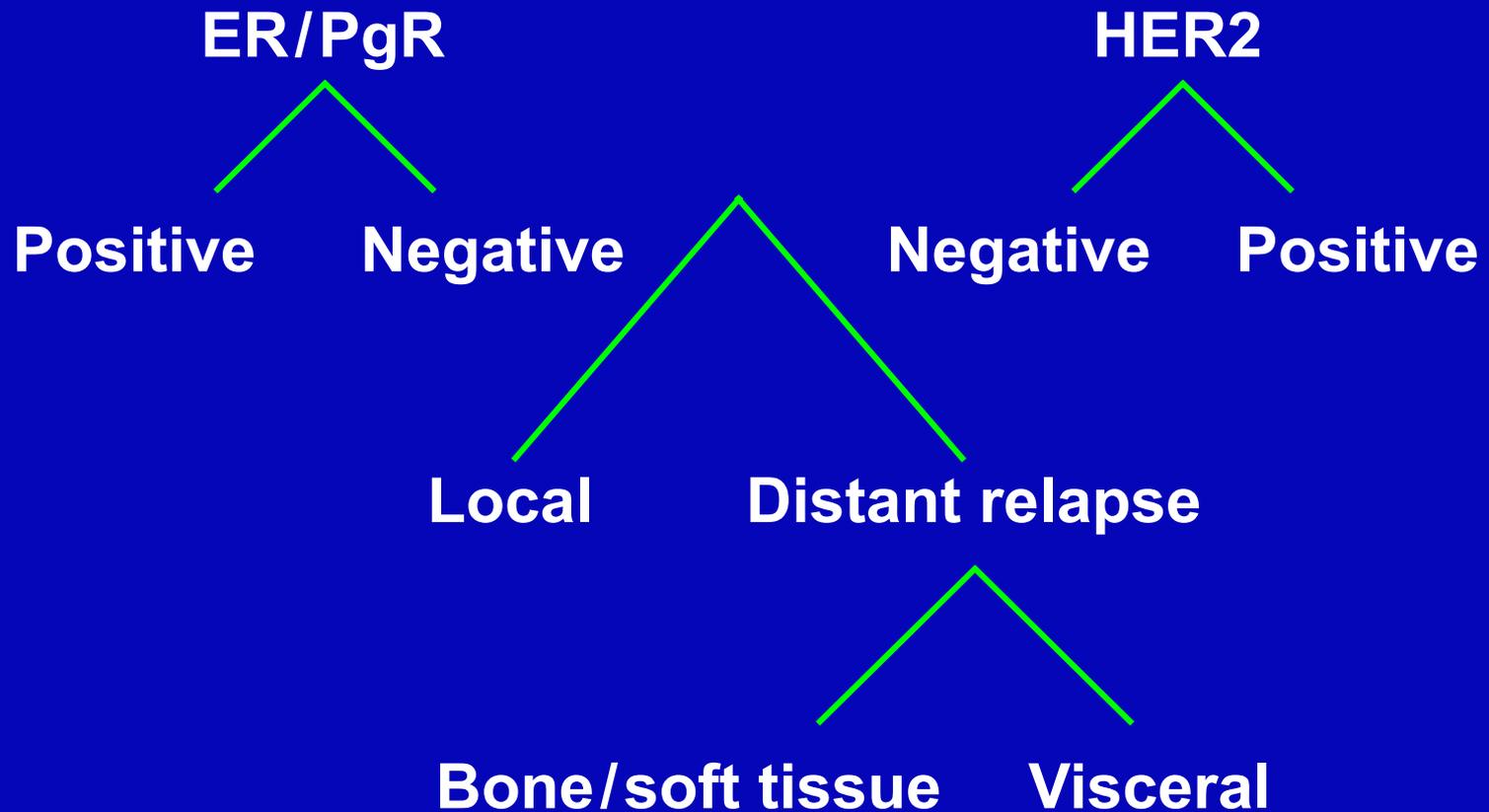
Targets for anticancer therapy

General target	Specific target	Agent or approach
Signal transduction	Growth factor receptors HER1 (EGFR) HER2 Bcr-Abl Ras Raf	Tarceva™, Iressa™ Herceptin® Glivec™ Farnesyl transferase inhibitors Antisense oligonucleotides
Angiogenesis and metastasis	VEGFR2 VEGF Matrix metalloproteinases Integrins	SU5416 rhuMAb (Avastin™) Neovastat™ Vitaxin™
Tumour suppressor gene	p53 p16	Gene therapy Gene therapy
Cell cycle control	Cyclin-dependent kinases	Flavopiridol

Key factors for treatment choosing

- Tumour biology
- Patient characteristics
- Prior therapy
- Efficacy
- Safety

Biology drives treatment choices in metastatic breast cancer (MBC)



乳腺癌治疗的里程碑



1880	乳房切除术
1896	卵巢切除术
1938	性激素依赖性
1971	发现ER
1976	辅助化疗
1978	FDA批准三苯氧胺治疗乳腺癌
1981	保乳治疗
1980s	蒽环类用于治疗乳腺癌
1980s	发现TP酶的作用
1987	发现HER2的作用
1990s	紫杉类用于治疗乳腺癌
1990s	前哨淋巴结活检
1998	FDA批准Xeloda/Herceptin® 治疗乳腺癌

病人特点影响治疗决定

一般状况

病史

年龄

合并症

病人的偏爱

既往治疗
无病间期
肿瘤负荷
部位

糖尿病, 心脏、肾、肝功能

MBC的治疗选择

● 细胞毒药物

- 蒽环类（柔红霉素，阿霉素）
- 紫杉类
- 卡培他滨（希罗达）
- 长春瑞滨
- 吉西他滨

● 新的激素药物

- 三苯氧胺
- 芳香化酶抑制剂
- Fulvestrant
- LHRH 拮抗剂

● 生物治疗

- 曲妥单抗
- 吉菲替尼, Erlotinib, Tipifarnib; 信号传导抑制剂
- Bevacizumab, 血管生成抑制剂

● 双磷酸盐类

● 支持与姑息治疗

复发与转移性乳腺癌优先考虑的化疗方案： NCCN® 指引

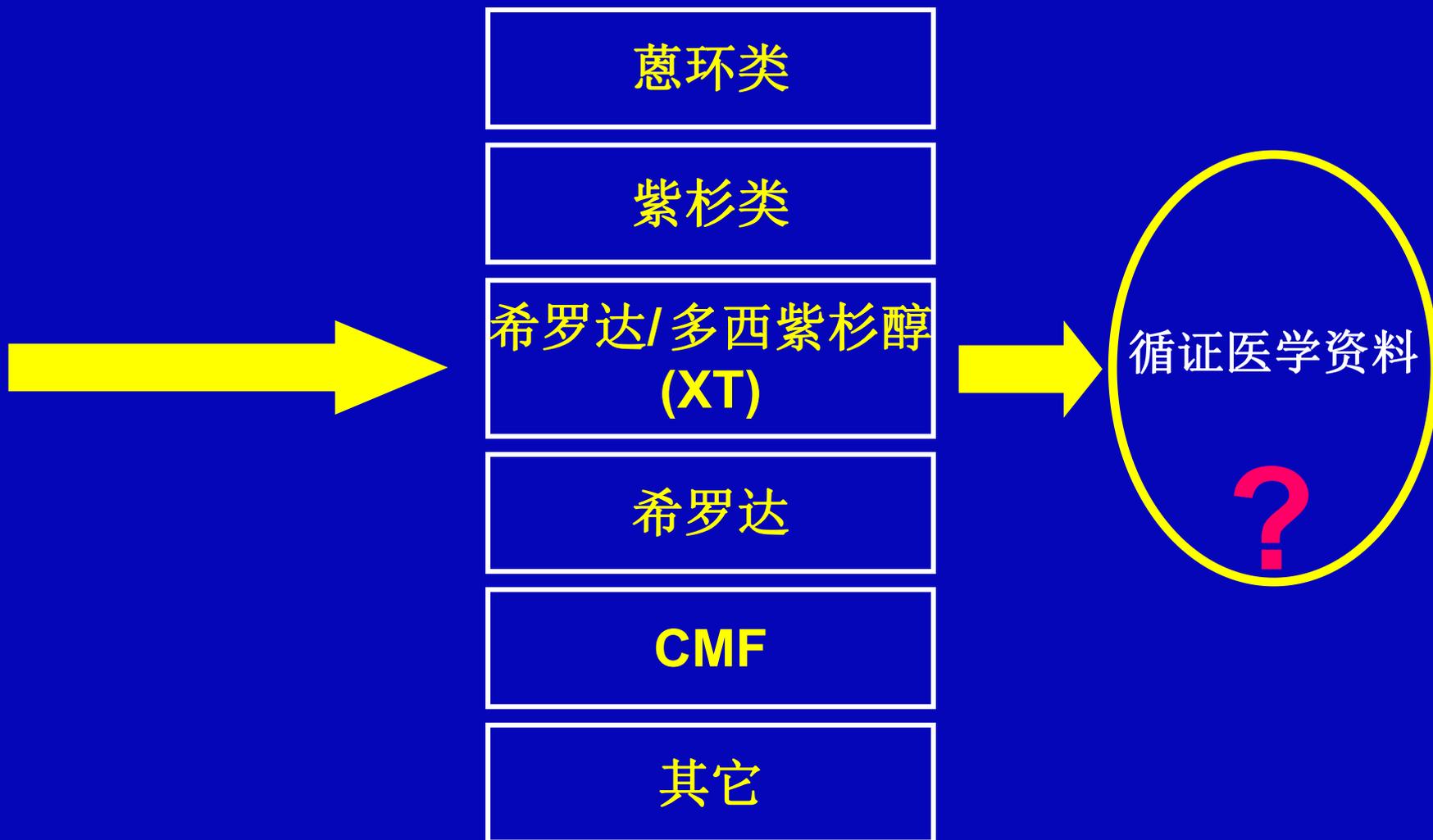
优先考虑的药物

希罗达
(卡培他滨)

优先考虑的联合方案

- XT (希罗达/多西紫杉醇)
- CAF/FAC
- FEC
- AC
- EC
- AT
- CMF

HER2-阴性MBC一线化疗方案的选择



希罗达® 单药一、二线治疗转移性乳腺癌 临床试验



一. 希罗达®对照CMF方案治疗转移性乳腺癌 多中心随机II期临床试验



O'Shaughnessy J et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:103a (Abst 398)

希罗达®对比CMF：方案设计

- ◎ 95例女性，年龄平均55岁
- ◎ 除内分泌治疗外，未接受过化疗药物治疗
- ◎ 分两组分别接受希罗达或CMF治疗

希罗达： $2,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$

分2次服用，连续14天，休7天

CMF： CTX $600\text{mg}/\text{m}^2$

MTX $40\text{mg}/\text{m}^2$

5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ ，每21天重复

希罗达®对比CMF: 临床结果

	希罗达 (n=61)	CMF (n=32)
客观有效率 (%)	30	16
完全缓解率 (%)	5	0
中位生存期 (月)	21.6	17.2
TTP (天)	132	94

希罗达®对比CMF: 安全性小结

- 希罗达与CMF化疗引起的恶心、呕吐、口炎等 症状均较轻，耐受性良好
- 腹泻、手足综合症在希罗达组较多见（3度，分别8%，8%），但均可控制
- 白细胞减少、脱发在CMF组较多见，（3/4度，分别41%，19%）

为老年性乳腺癌患者提供了一个高效，安全，方便的口服化疗药物

二. 希罗达[®]对照紫杉醇治疗蒽环类耐药 MBC随机临床试验



O'Reilly SM et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:163a (Abst 627)

希罗达®对比紫杉醇临床试验

42例蒽环类耐药MBC患者随机分成2组

- ◎希罗达® (2, 500mg/m²/天, 分2次口服, 连续14天, 21天为1周期)
- ◎紫杉醇 (175mg/m² d1, 21 天为1周期)

希罗达®对比紫杉醇临床试验

	希罗达® (n=22)	泰素 (n=19)
有效率 (%)	36	26
完全缓解率(%)	14	0
中位缓解期(天)	288	288
中位TTP(天)	92	95

希罗达®对比紫杉醇临床试验

- ◎ 希罗达®的常见不良反应为胃肠道反应（呕吐、腹泻）、手足综合症
- ◎ 紫杉醇的常见不良反应为脱发、感觉异常、中性白细胞减少症

希罗达[®]对经紫杉类治疗过的MBC的疗效总结

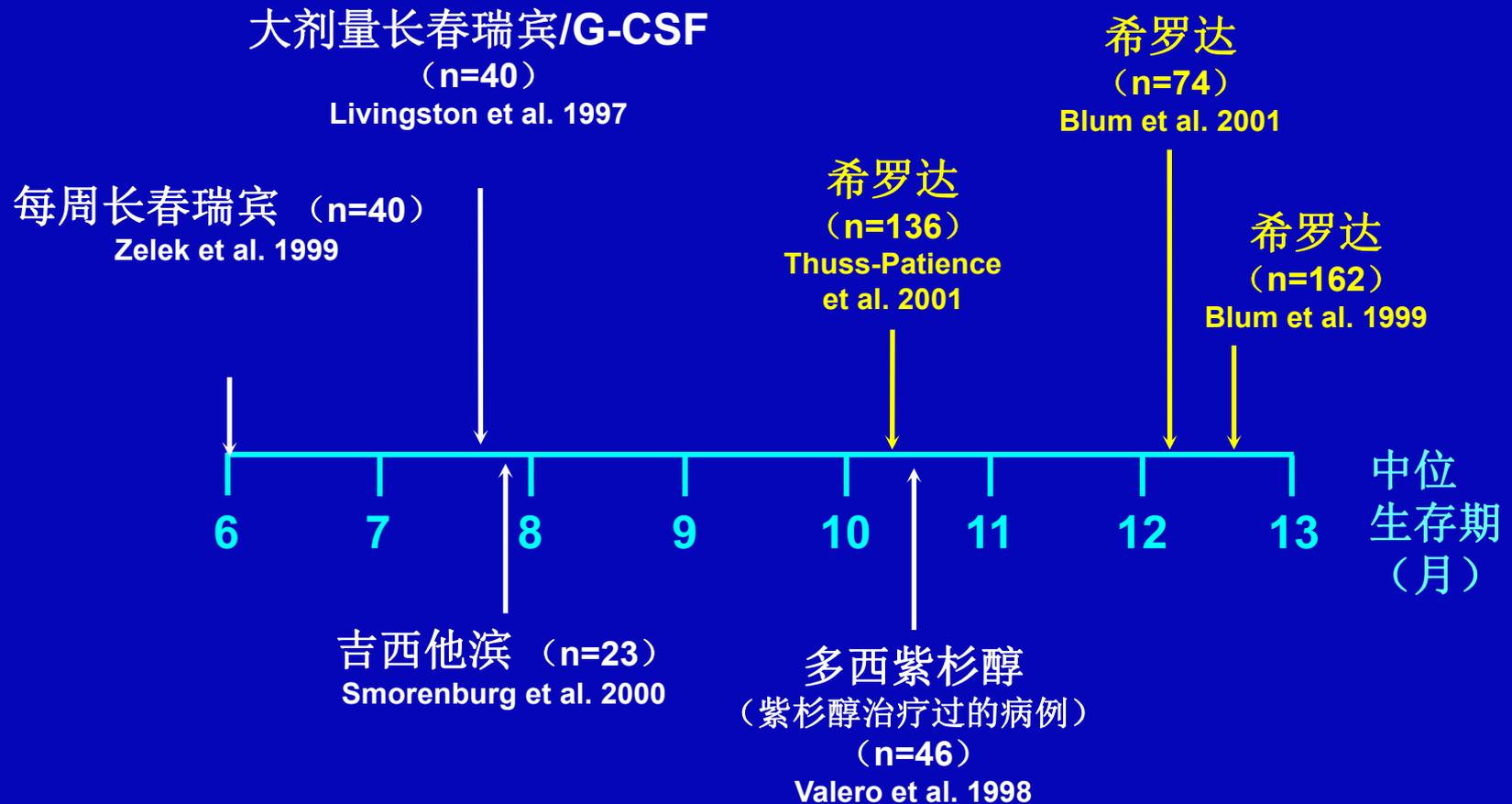
病例数	CR/PR (%)	疾病控制率 (%)	中位缓解时间 (月)	中位TTP (月)	中位生存期 (月)
n=162 ¹	20	63	7.9	3.0	12.6
n=74 ²	26	57	8.3	3.2	12.2
n=136 ³	15	62	7.4	3.3	10.4

¹Blum JL et al. J Clin Oncol 1999;17:485–93

²Blum JL et al. Cancer 2001;92:1759–68

³Updated from Thuss-Patience PC et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:66b (Abst 2012)

经紫杉类治疗过的MBC病人的生存期



希罗达[®]联合化疗一、二线治疗转移性 乳腺癌临床试验



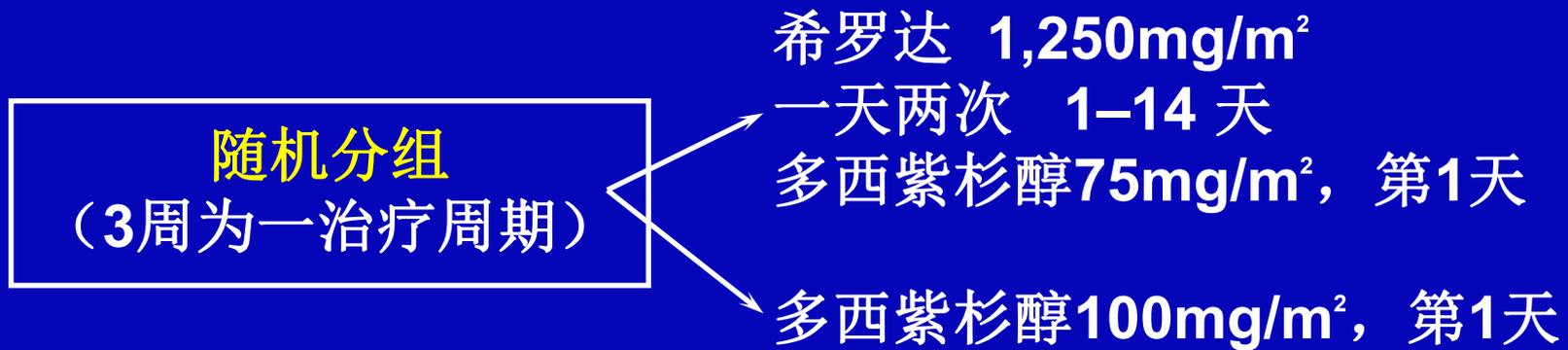
希罗达®联合治疗的原理

- ◎ 对转移性乳腺癌（MBC）病人单药疗效获得认可
- ◎ 安全性好，骨髓抑制的发生率低
- ◎ 某些细胞毒药物可上调TP活性，有协同作用
- ◎ 在不同的联合方案中有可能替代持续输注5-FU, 使化疗方案更为有效，安全和方便
- ◎ 副作用不叠加

一. 希罗达®联合多西紫杉醇治疗转移性乳腺癌的III期多中心临床试验



希罗达® + 多西紫杉醇: III 期研究设计



- 经6周治疗后病情稳定或有疗效的病人维持原治疗, 直到疾病进展或出现无法接受的毒副反应时为止

希罗达® + 多西紫杉醇： 病人基本情况

	希罗达®/多西紫杉醇 (n=255)	多西紫杉醇 (n=256)
年龄（岁）：中位数，范围	52（26—79）	51（25—75）
KPS（%）：中位数，范围	90（70—100）	90（70—100）
ER/PR（%）		
阳性/阴性/未知	39/32/29	42/28/30
转移部位（%）		
淋巴结/肝	47/45	49/48
骨/肺	42/37	46/39

KPS = Karnofsky 体能状态

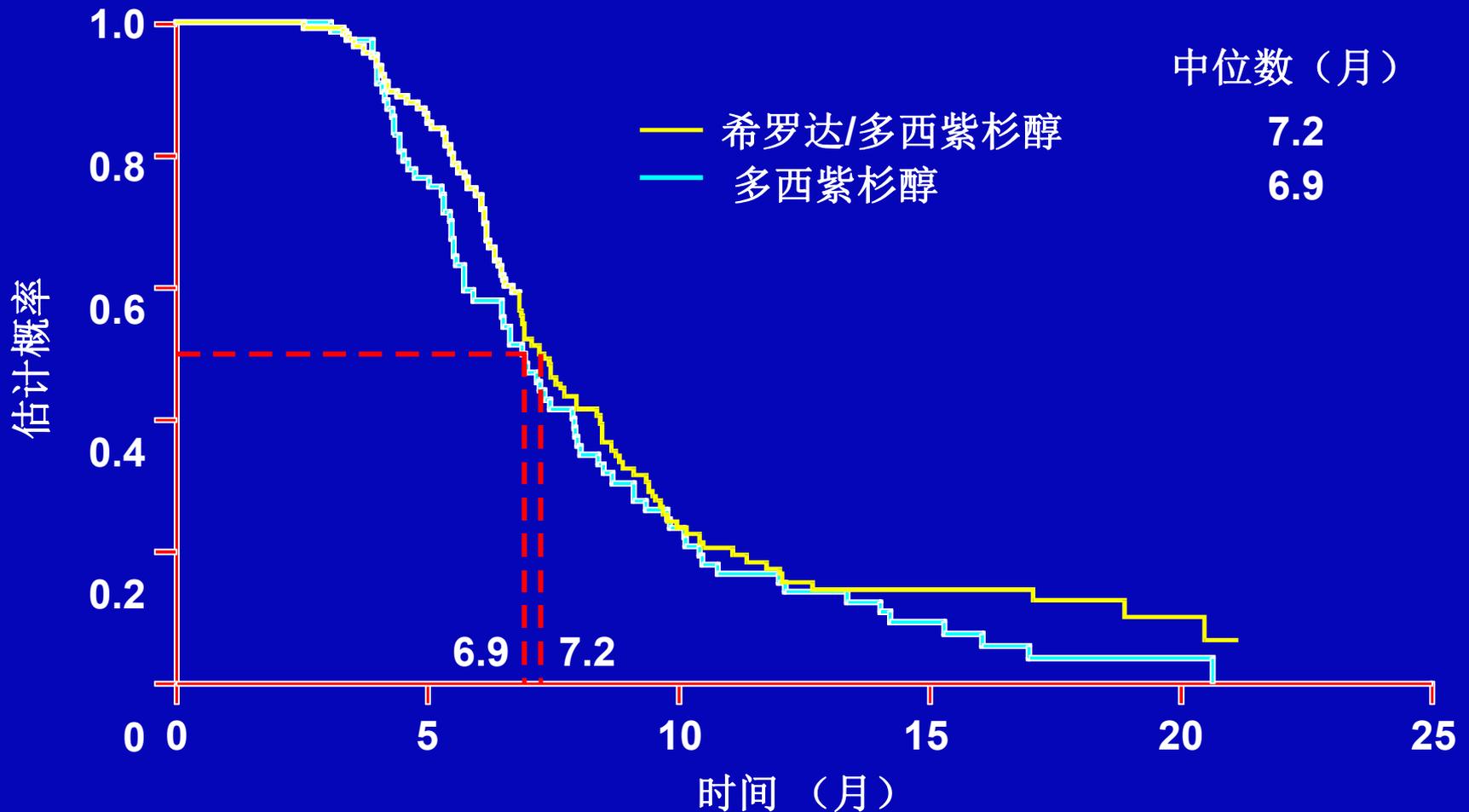
希罗达® + 多西紫杉醇： 治疗前的化疗

此前治疗	希罗达® / 多西紫杉醇		多西紫杉醇	
	(n=255)	(%)	(n=256)	(%)
蒽环类	100		100	
烷化剂	93		92	
5-FU	77		74	
紫杉醇	10		9	
研究性治疗 (%)				
一线	35		31	
二线	48		53	
三线	17		15	

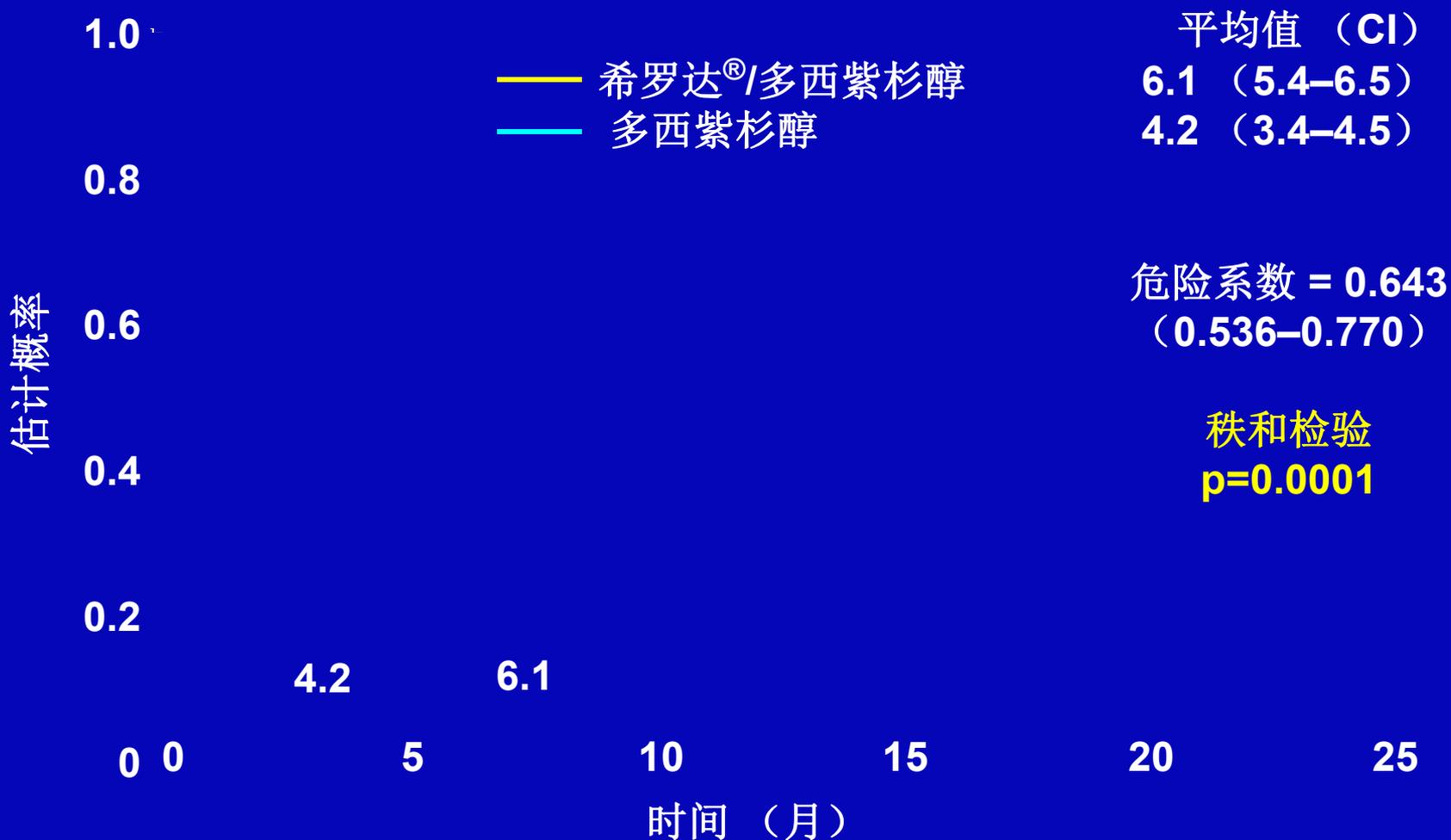
希罗达[®] + 多西紫杉醇: 总有效率

	希罗达 [®] / 多西紫杉醇 (n=255)	多西紫杉醇 (n=256)	
有效率 (%)	42	30	p=0.006
95% CI	35—48	24—36	
病情稳定 (%)	38	44	
95% CI	32—44	38—51	

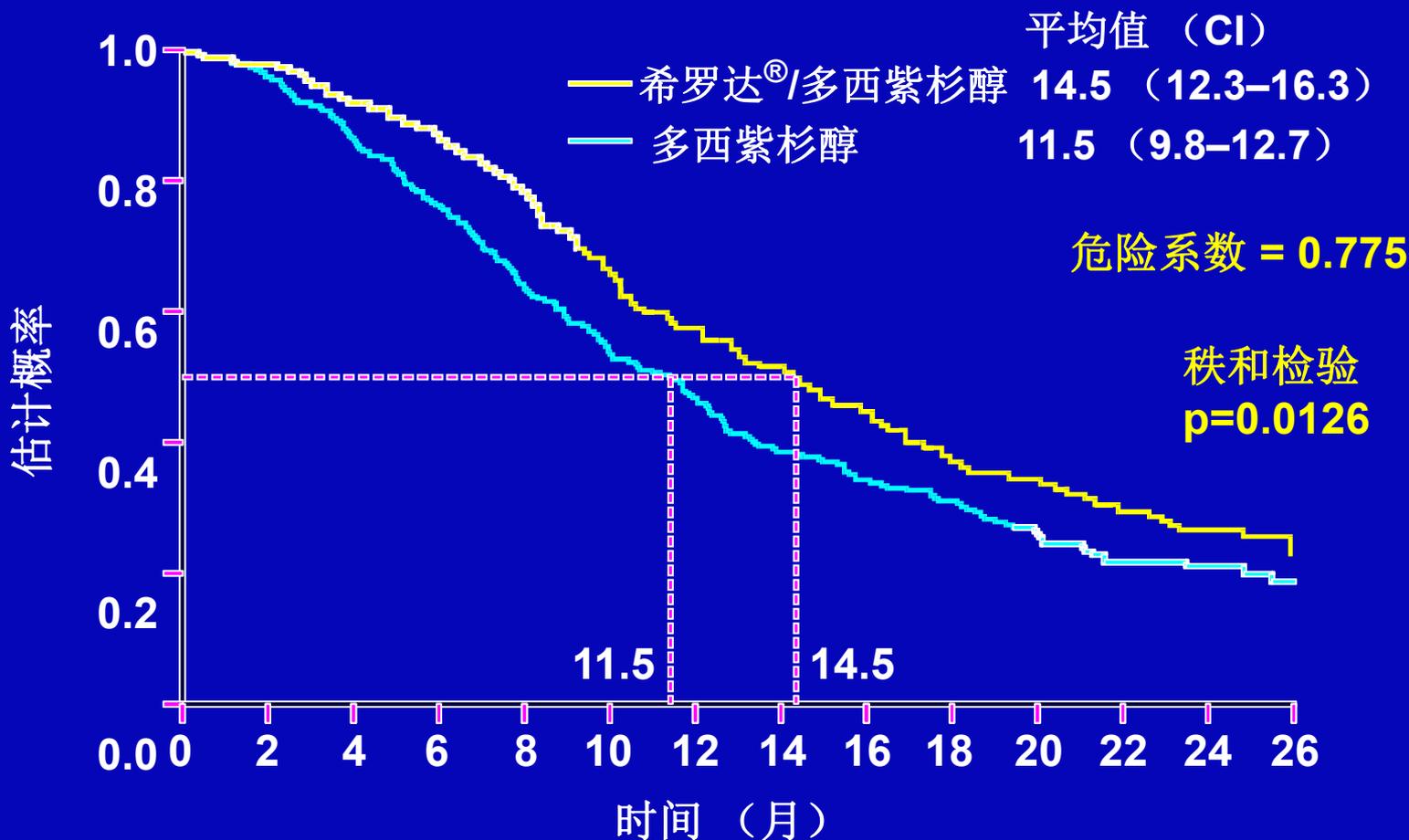
希罗达® + 多西紫杉醇: 缓解时间



希罗达® + 多西紫杉醇： 疾病进展时间



希罗达[®] + 多西紫杉醇: 中位生存期*



*最短随访时间为15个月 (每4月更新)

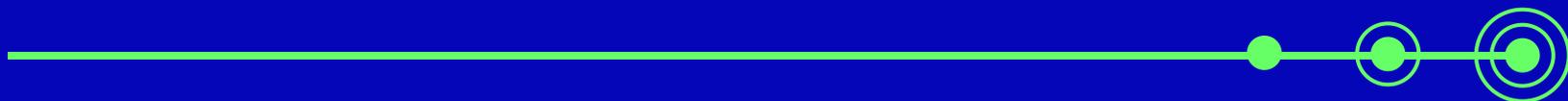
结论

- ◎ 泰索帝（多西紫杉醇）基础上加用希罗达以显著提高疗效，包括延长中位生存期达3个月，提高有效率、疾病进展时间等的优点。
- ◎ 这是第一个显示出细胞毒药物联合方案比标准的单药治疗方案有显著生存益处的研究。
- ◎ 副作用没有叠加, 可以控制
- ◎ 希罗达/泰索帝联合治疗MBC已获FDA批准, 并在美国、加拿大和欧洲也已被批准通过.

希罗达[®]：其他联合治疗方案

- ⊙ 紫杉醇
- ⊙ 长春瑞宾
- ⊙ 环磷酰胺 / 表阿霉素
- ⊙ 多西紫杉醇 / 表阿霉素
- ⊙ 生物制剂
 - Herceptin (trastuzumab)
 - Avastin (血管内皮生长因子抗体)

希罗达[®]联合 诺维苯（长春瑞滨）治疗转移性乳腺癌



理论依据

- ⊙ 对MBC均为高度活性
- ⊙ 均可耐受无毒性重叠
- ⊙ 临床前数据证实协同作用
- ⊙ VNB上调瘤内TP
- ⊙ 单药治疗MBC:一致显著有效

XN: 治疗MBC始终保持较高的有效率

	Phase	No. of patients	Pretreatment	ORR (%)
Lebanese ¹	II	30	First-line	67
German ²	I/II	33	Anthracycline (± taxane)	52
UK ³	II	80	Anthracycline (± taxane)	40
Korean ⁴	II	44	Anthracycline/taxane	50
Italian ⁵	I	18	Anthracycline/taxane	33
USA ⁶	I	22	Not specified	44

¹Ghosn M et al. Breast Cancer Res Treat 2002;76:S133 (Abst 531); ²Welt A et al. Breast Cancer Res Treat 2002;76:S90 (Abst 336); ³Stuart N et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:46 (Abst 183); ⁴Ahn J et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:54 (Abst 216); ⁵Sambiasi D et al. Ann Oncol 2002;13(Suppl. 5):56 (Abst 200); ⁶Schott A et al. Breast Cancer Res Treat 2002;76:S91 (Abst 338)

希罗达联合诺维本治疗晚期或复发性乳腺癌临床研究中期总结

● 试验设计

开放性、多中心、单组研究

● 剂量、给药途径

- 希罗达® (950mg/m² bid) 早晚两次饭后30分钟内口服（前14天的服药期和后7天的间歇期）
- 诺维本®25mg/m² IV, 第1, 8天, 每个治疗周期为21天

● 疗程

2个周期后评估疗效, 若CR、PR、SD则再治疗4个周期, PD则治疗结束; CR和PR病人治疗结束后4周再次确定疗效。

希罗达联合诺维本治疗晚期或复发性乳腺癌临床研究中中期总结

既往与乳腺癌相关的治疗(分类)

Over All
(N=36)

放疗	58.3 %(21/36)
化疗	100.0%(36/36)
其它	13.9 %(5/36)
手术	97.2 %(35/36)

希罗达联合诺维苯治疗晚期或复发性乳腺癌临床研究中期总结

肿瘤累及部位

	Over All (N=36)
LN	22.2 %(8/36)
肺	44.4 %(16/36)
肝	47.2 %(17/36)
乳房	2.8 %(1/36)
胸壁	11.1 %(4/36)

希罗达联合诺维本治疗晚期或复发性乳腺癌临床研究中中期总结

Efficacy	After 2 cycles (n=36)	After 4 cycles (n=23)
CR	1 (2.8%)	0(0.0%)
PR	6 (16.7%)	10(43.5%)
SD	25 69.4%)	6 (26.1%)
PD	4(11.1%)	7 (30.4%)

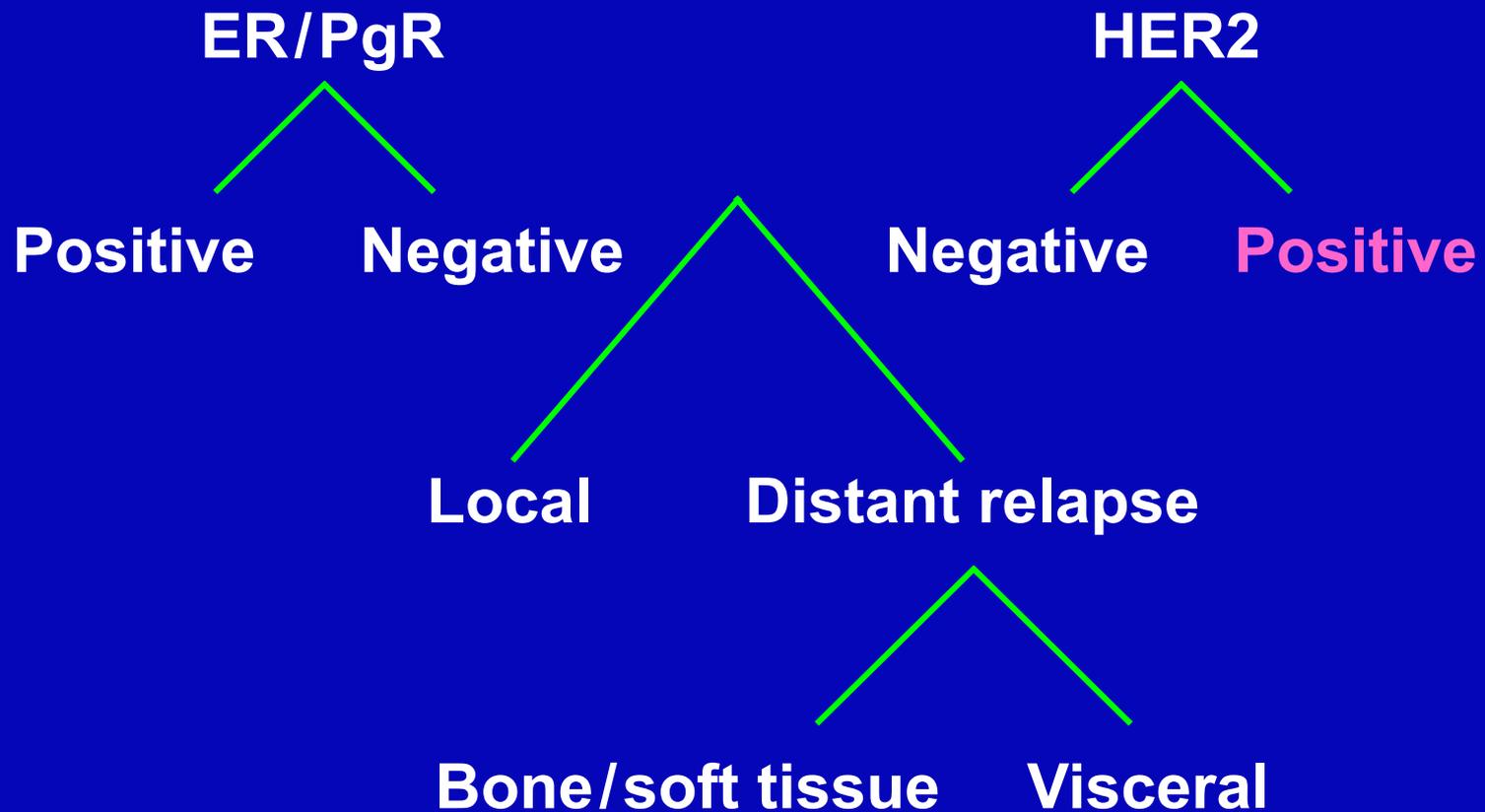
希罗达联合诺维本治疗晚期或复发性乳腺癌临床研究结论

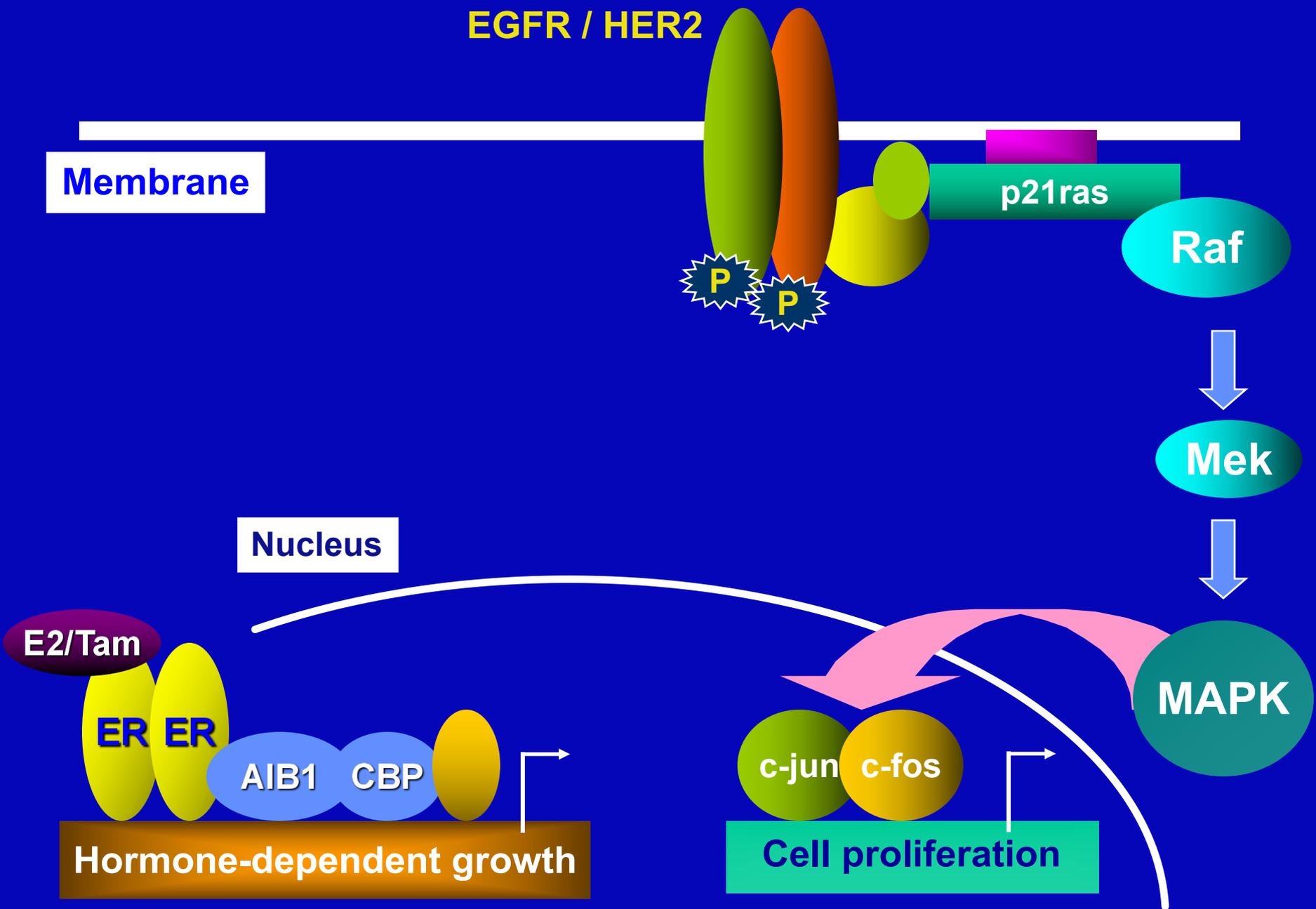
- 初步结果表明，希罗达联合诺维本是治疗蒽环或紫杉类耐药性乳腺癌的有效方案
- 本方案毒性较低，患者易于耐受。主要毒性为白细胞减少
- 本方案值得进一步研究和临床应用。

希罗达靶向治疗总结

- 对转移性乳腺癌（MBC）病人单药高有效率
- 部分细胞毒药物可上调TP活性，有潜在的协同作用
- 在不同的联合方案中有可能替代持续输注5-FU
- 在多种联合方案中均显示高反映率
- 安全性好，骨髓抑制的发生率低

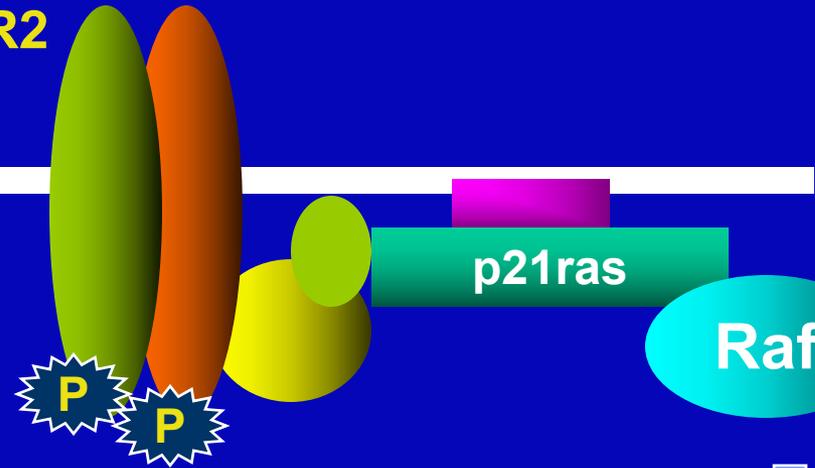
Biology drives treatment choices in metastatic breast cancer (MBC)





EGFR / HER2

Membrane



Raf

p21ras



p38 MAPK

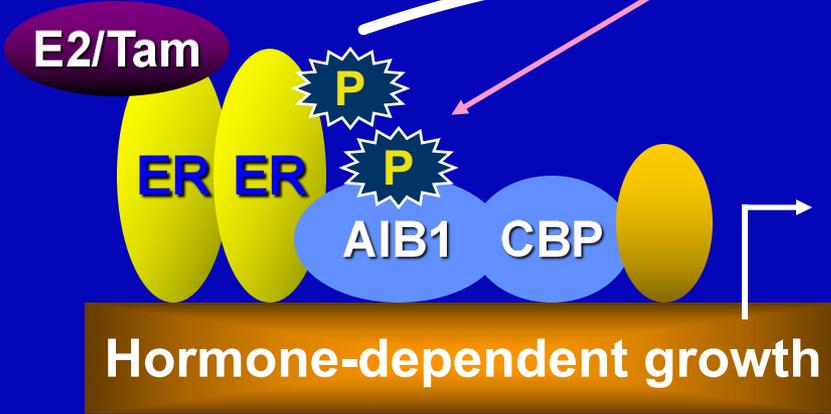
pp90rsk

Mek



MAPK

Nucleus

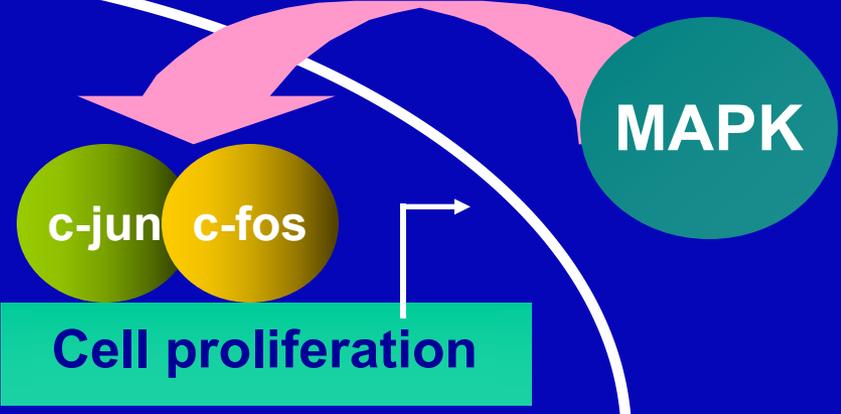


E2/Tam

ER ER

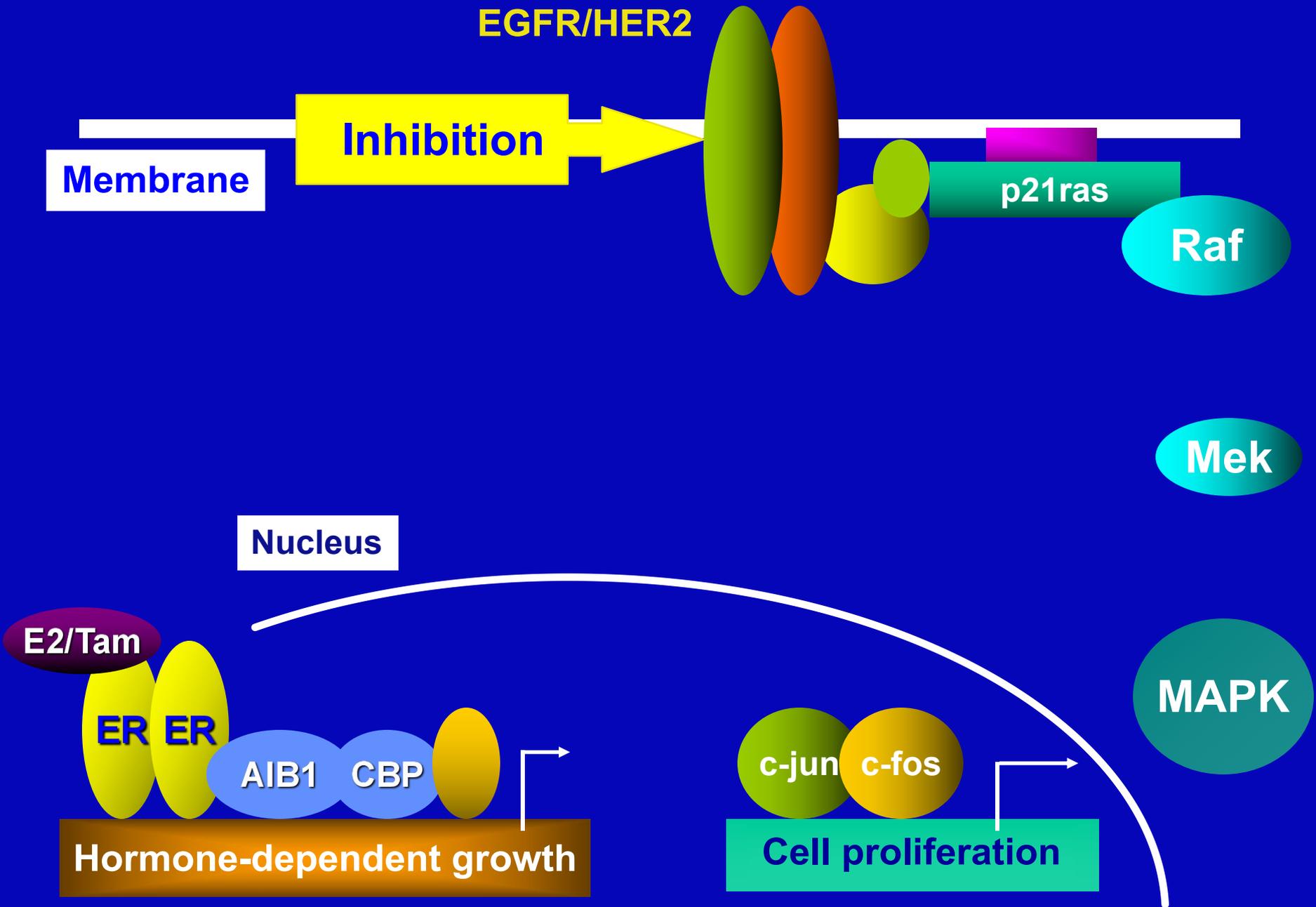
AIB1 CBP

Hormone-dependent growth



c-jun c-fos

Cell proliferation



HER-targeted anticancer agents

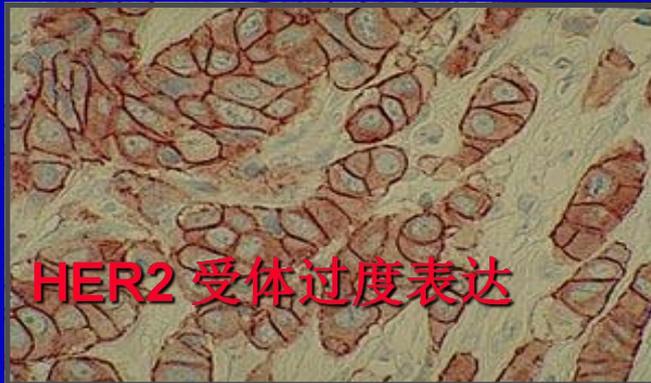
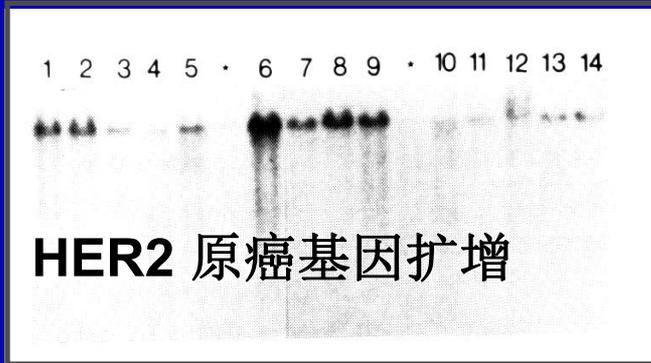
Type of agent	HER1	HER2	HER1/HER2	Pan HER
Tyrosine-kinase inhibitors	Tarceva™		PKI-166	CI-1033*
	Iressa™		GW2016	
	PD153035		PD168393*	
	EKB-569*			
	PD169414*			
Monoclonal antibodies	Erbitux™	Herceptin®		
	ABX-EGF	2C4		

*Irreversible inhibitor

Her-2

- Her-2是一种原癌基因，该基因与乳腺癌细胞增殖有关。
- 约25~30%的乳腺癌Her-2过度表达。
- Her-2的过度表达的乳腺癌患者生存期短，预后差。
- 成为乳腺癌治疗的理想靶点。

人体表皮生长因子受体 2 一对肿瘤预后的影响



中位生存期的缩短

HER2 扩增/过度表达	3 年
HER2 正常表达	6 - 7 年

HER2 的意义:

- HER2 阳性与内分泌治疗及部分化疗耐药密切相关，是重要的预后指标
- HER2 是赫赛汀的作用靶点，因此，也是预测赫赛汀疗效的重要指标

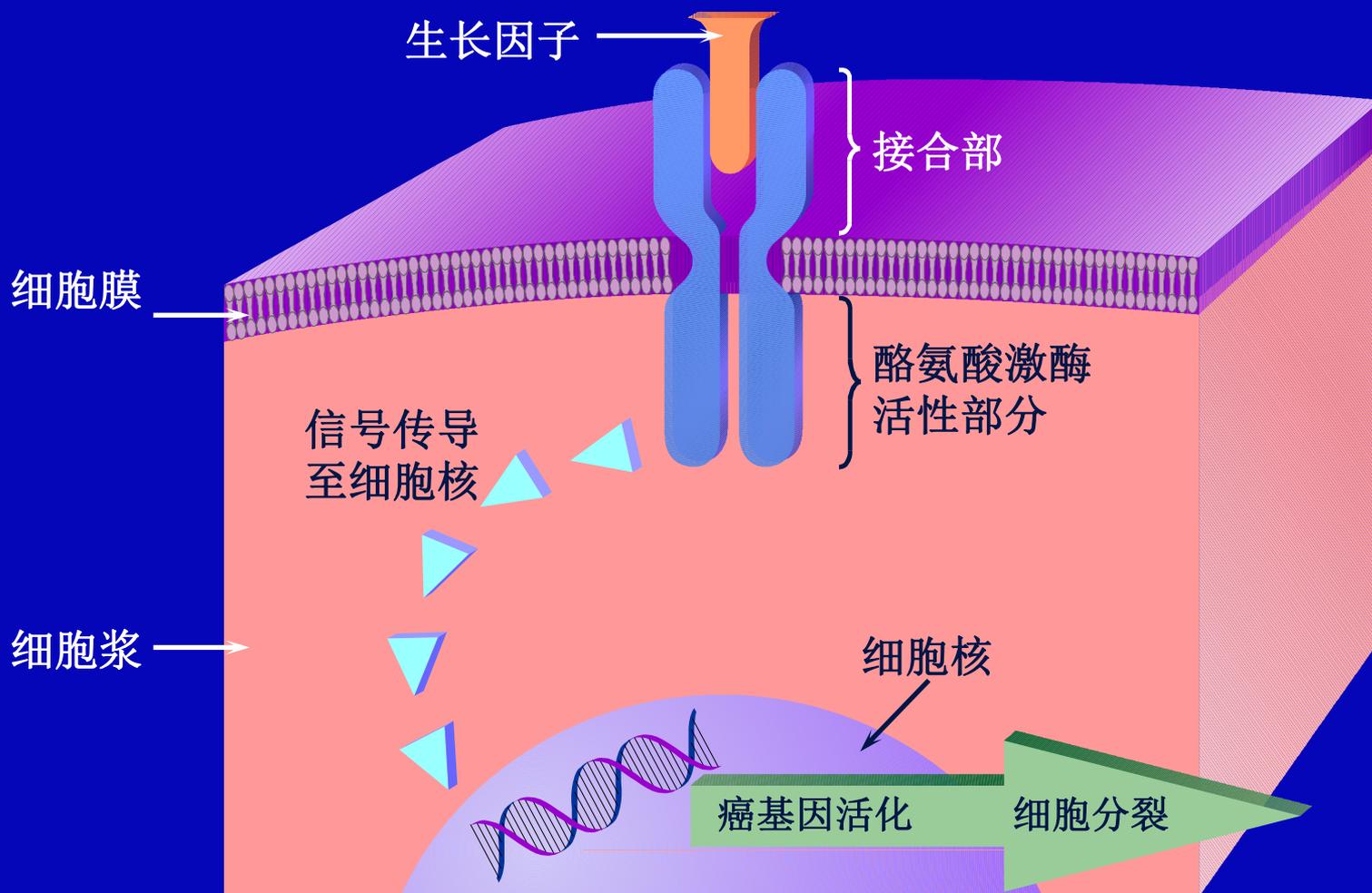
一、抗HER2抗体

赫赛汀[®] (曲妥珠单抗): 人源化抗HER2单克隆抗体

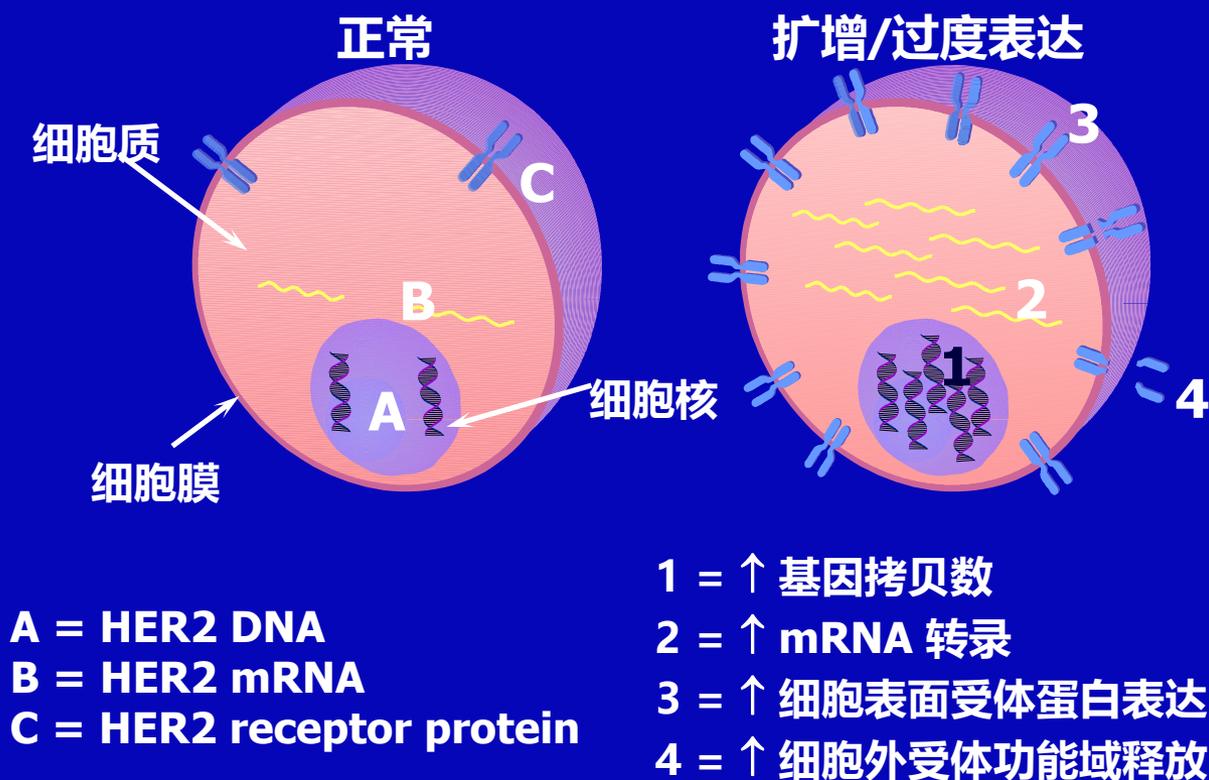


- 高度亲和性 ($K_d=0.1\text{nM}$) 和特异性
- 95% 人源化, 5% 鼠抗, 显著降低免疫原性(HAMA)
- 全球第一种治疗实体瘤的单克隆抗体, 为HER2癌基因阳性的肿瘤患者带来了新的希望!
- Trastuzumab是包含了完整的muMAB 4D5抗原决定簇的人类IgG1 κ 的人体球蛋白

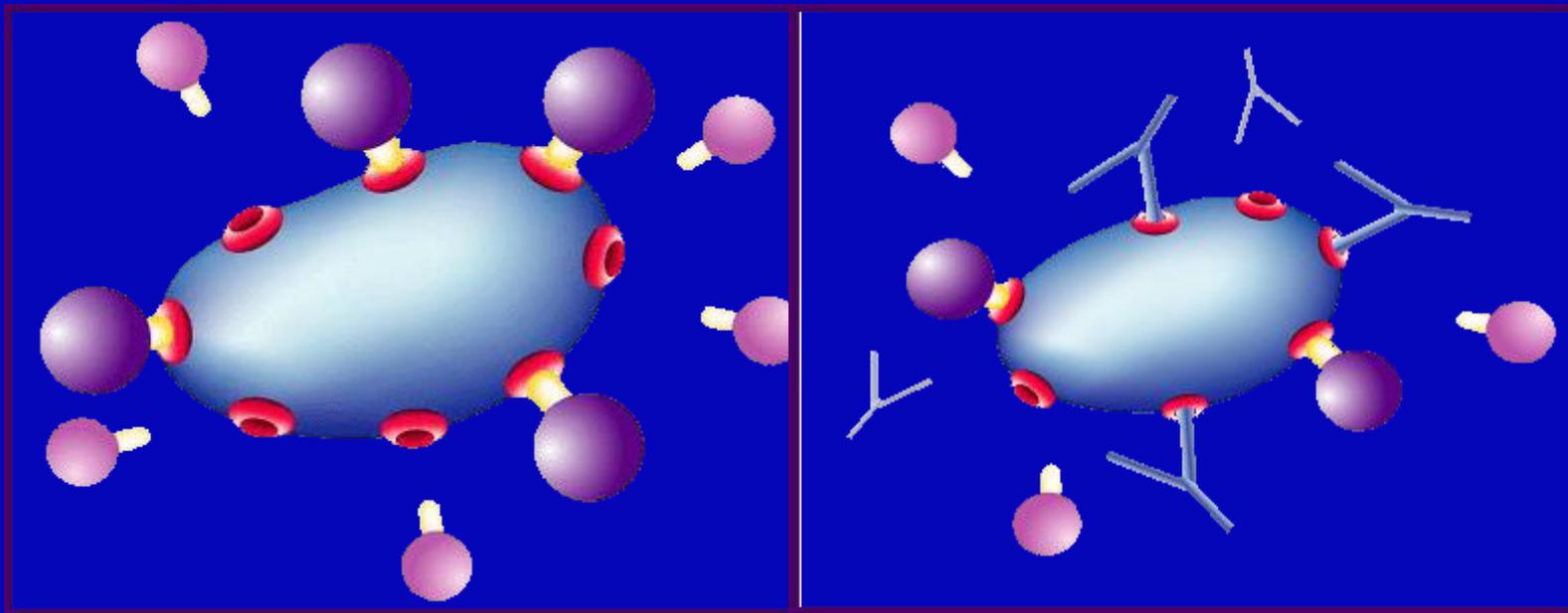
人体表皮生长因子受体 2 — 作用机制



人体表皮生长因子受体 2 — 扩增/过度表达



赫赛汀® 作用机理



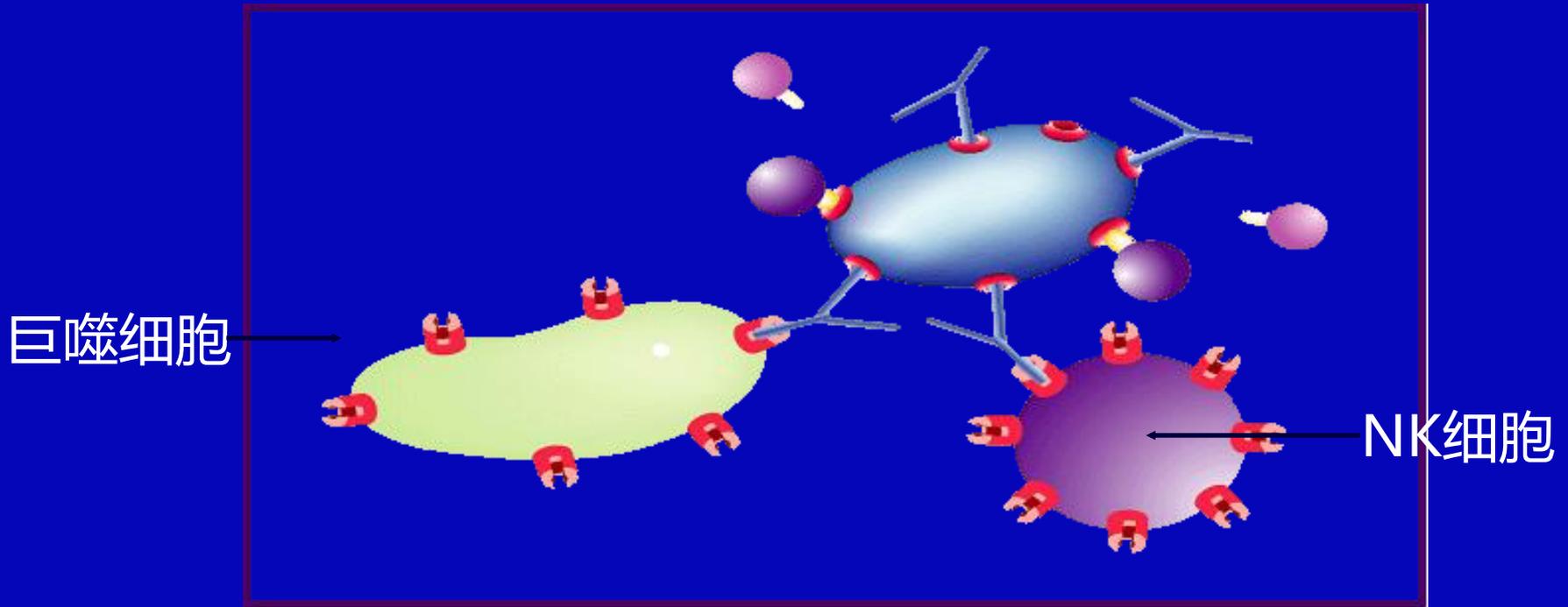
HER2过度达
细胞

赫赛汀®与HER2
受体结合

生长信号被阻
断

抑制肿瘤细胞
生长

赫赛汀® 作用机理



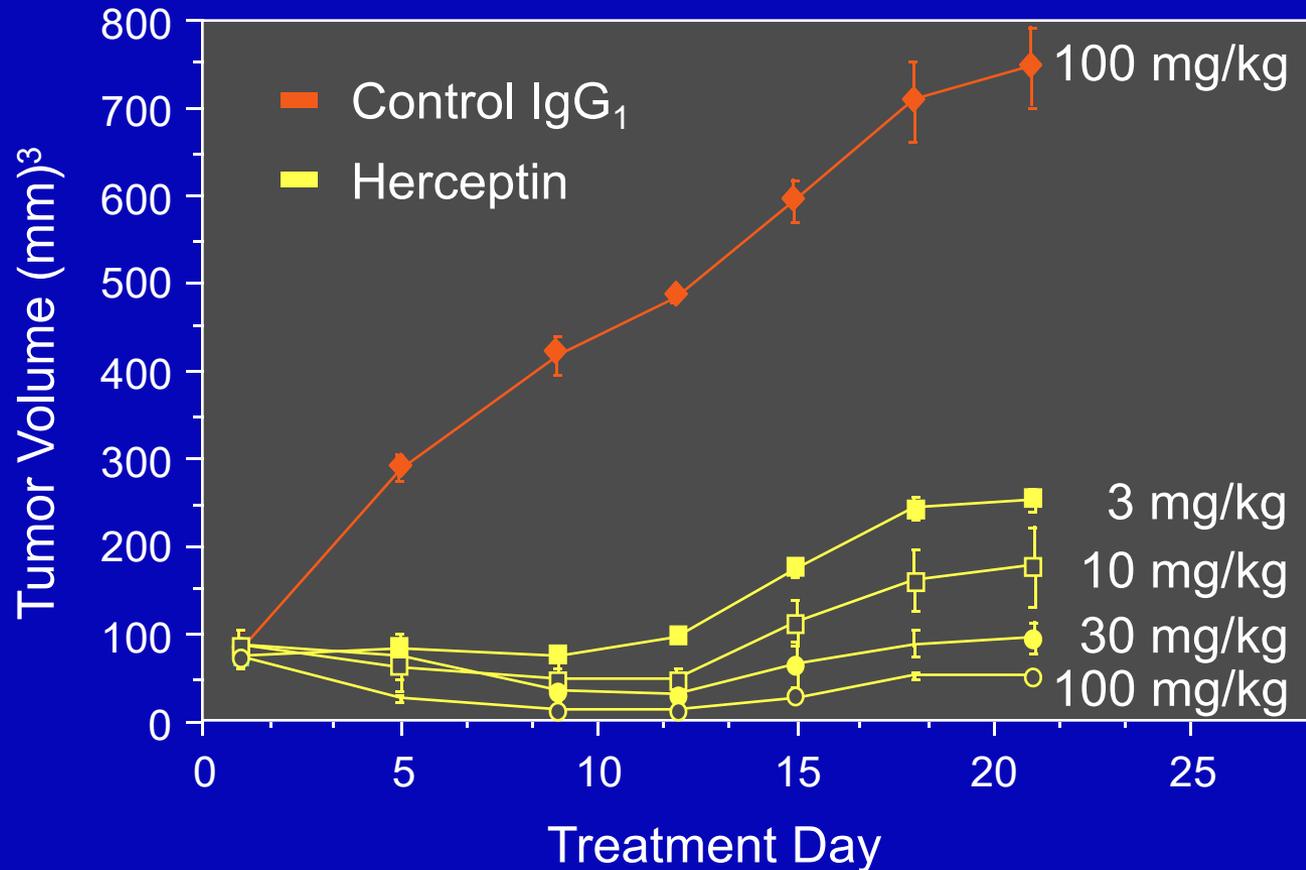
赫赛汀®与过度表达HER2受体的细胞表面结合

诱导NK细胞和巨噬细胞攻击肿瘤细胞

NK细胞和巨噬细胞释放各种活性因子溶解肿瘤细胞

Preclinical: Efficacy

Single Agent in Murine Xenograft Model

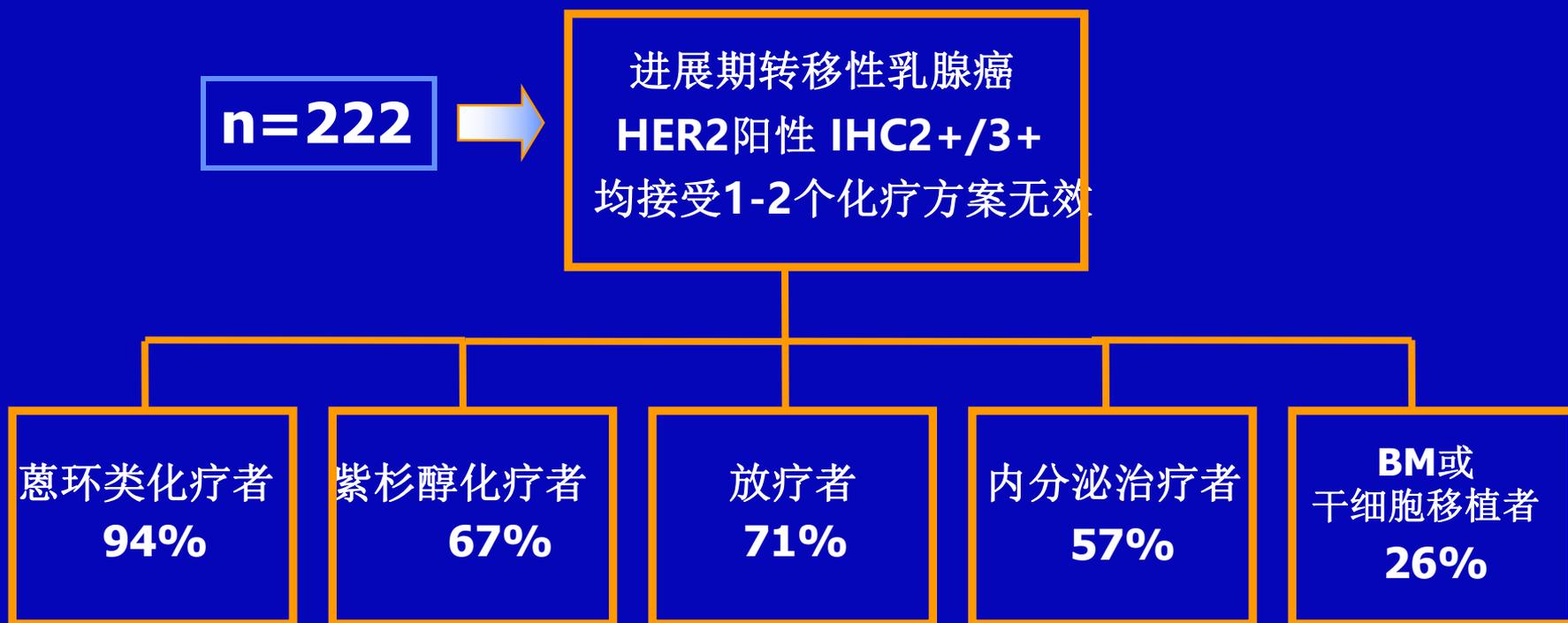


Serum assays: target trough serum concentration 10 - 20 g/ml

**Herceptin® Monotherapy / Combination with
Chemotherapy in HER2-Positive
Metastatic Breast Cancer**

赫赛汀®单药治疗HER2阳性乳腺癌

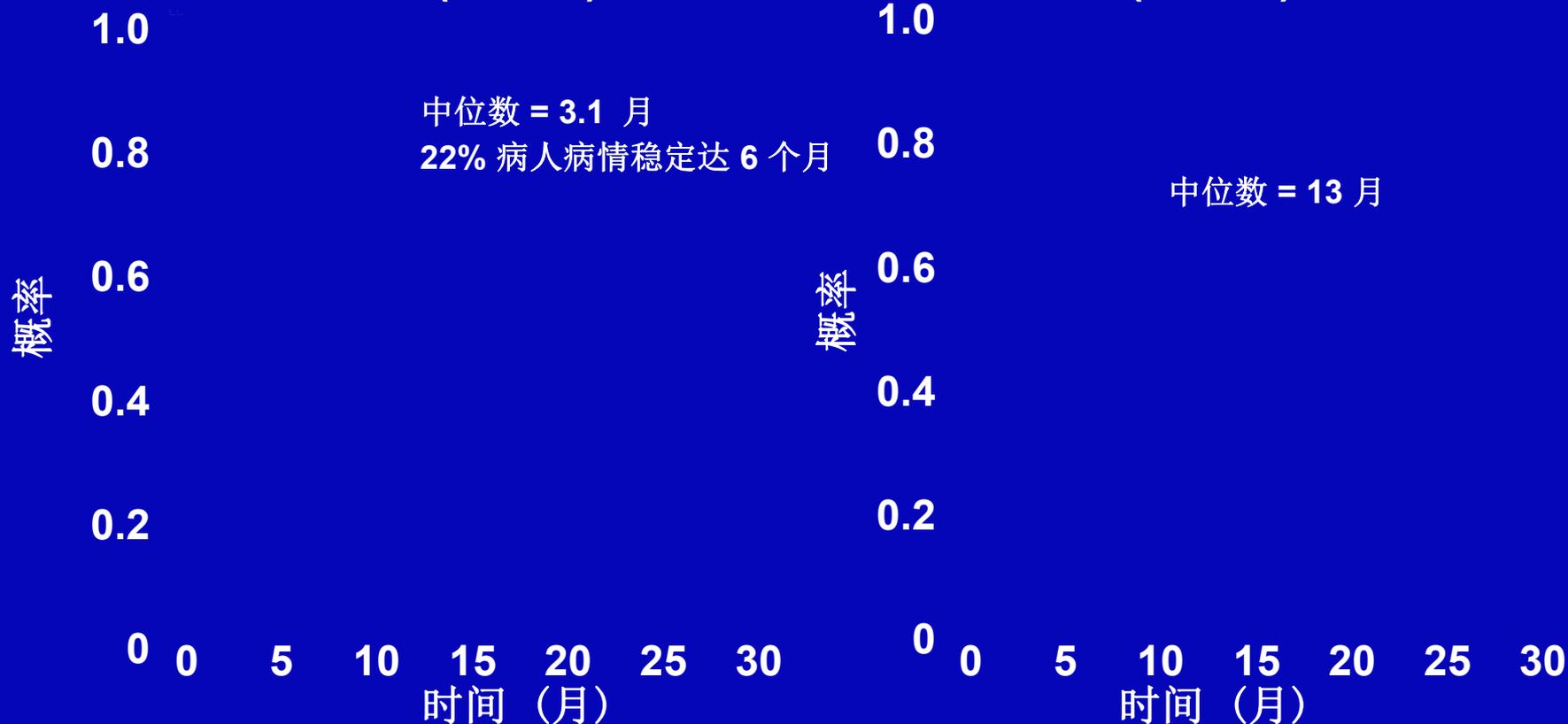
研究设计：开放、单组、多中心临床研究



赫赛汀®单药治疗HER2阳性乳腺癌

疾病进展时间
(n=222)

生存期
(n=222)



赫赛汀®单药治疗HER2阳性乳腺癌有效率

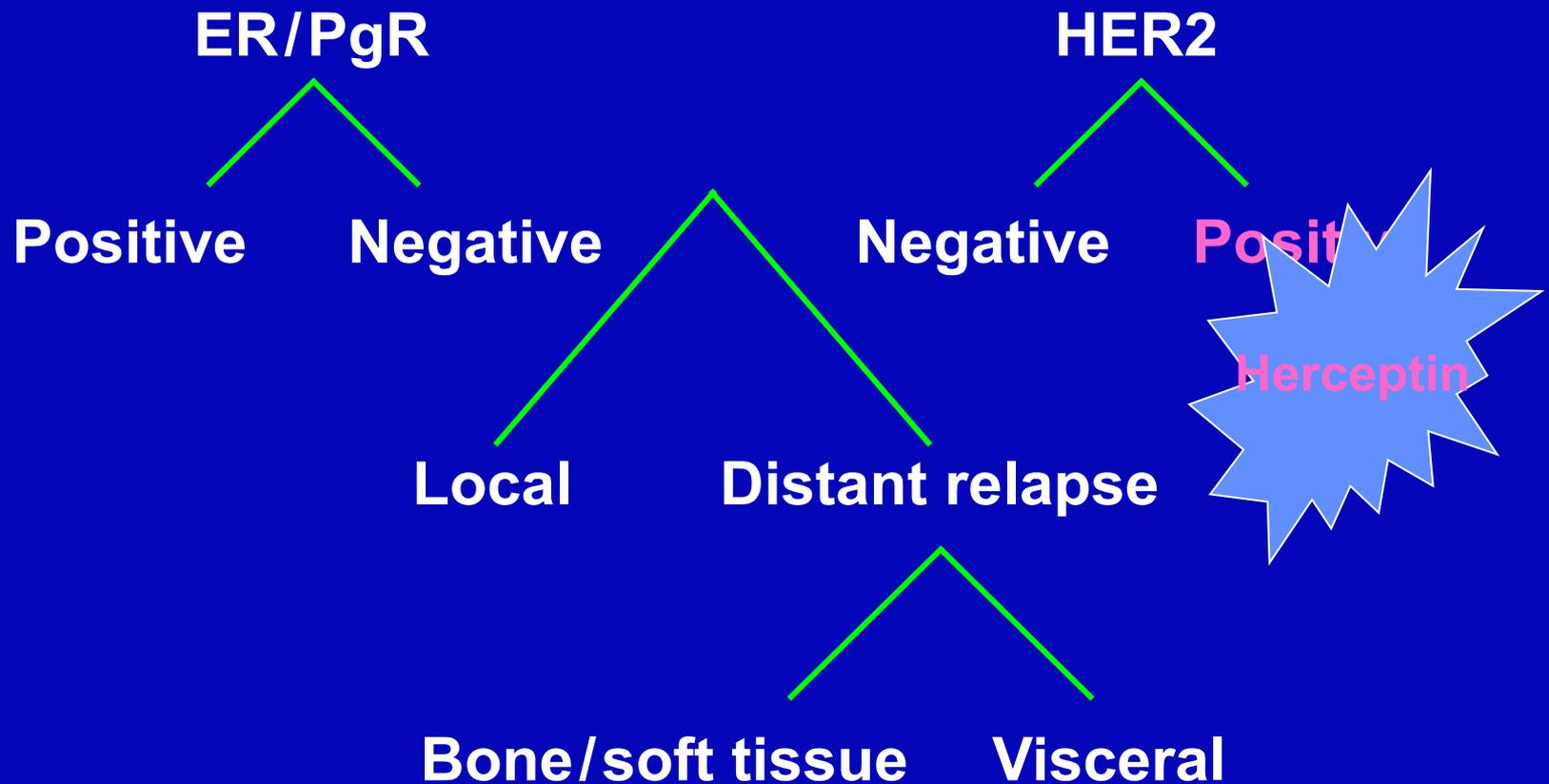
入组病人	病人数	病人数 (%)		总体有效率 (95% CI)
		完全缓解	部分缓解	
REC 评估 所有入组病人 (ITT)	222	8 (4)	26 (12)	15% (11-21)
研究者评估 所有入组病人 (ITT)	222	9 (4)	37 (17)	21% (16-27)
HER2 3+ 病人 (ITT)	173	8 (5)	24 (14)	19%
FISH-阳性 病人	142	-	-	21%

REC = Response Evaluation Committee (独立疗效评价委员会)

ITT = intent to treat (意向治疗)

Cobleigh MA et al. J Clin Oncol 1999;17:2639-48

Biology drives treatment choices in metastatic breast cancer (MBC)

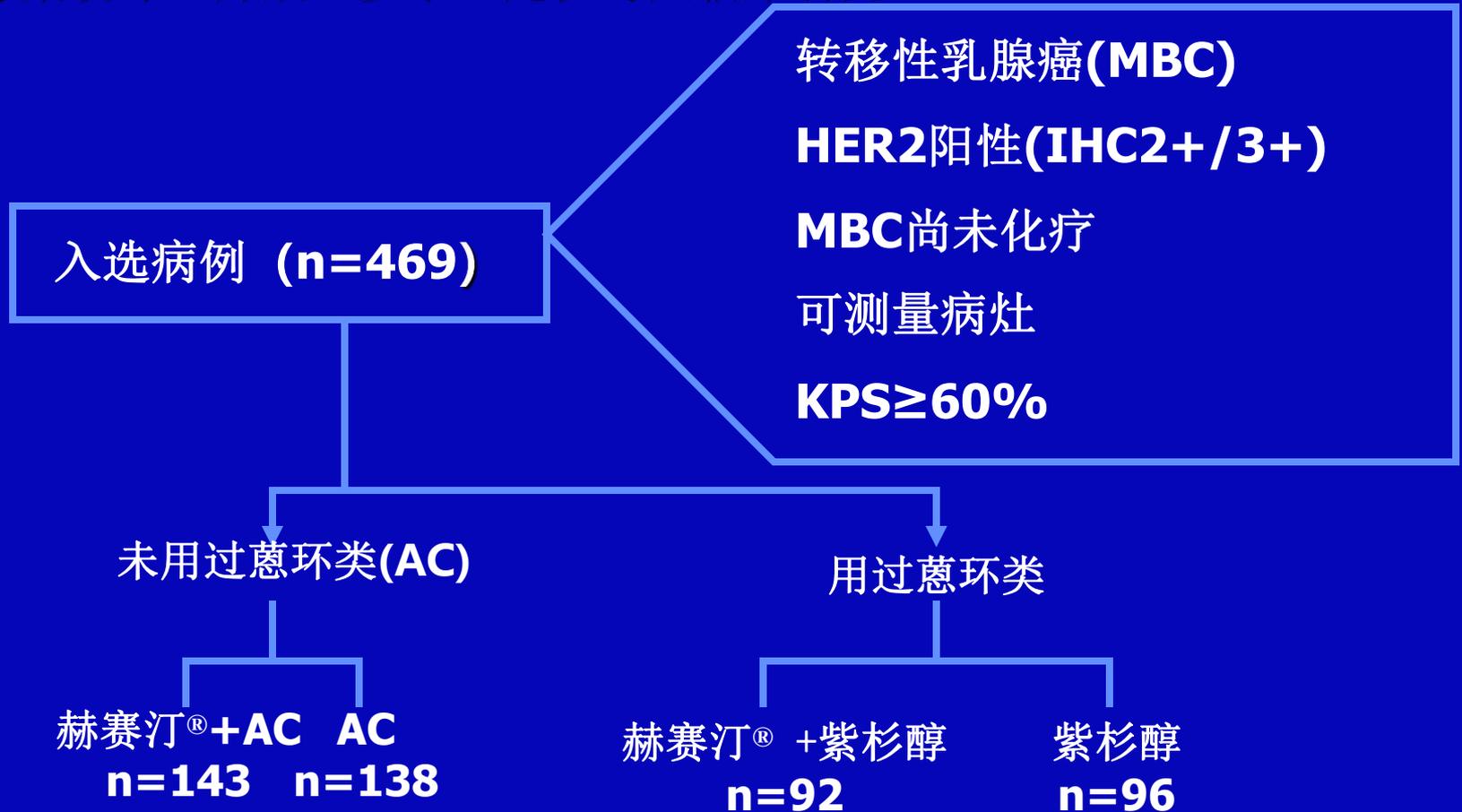


Herceptin与化疗药物的协同作用

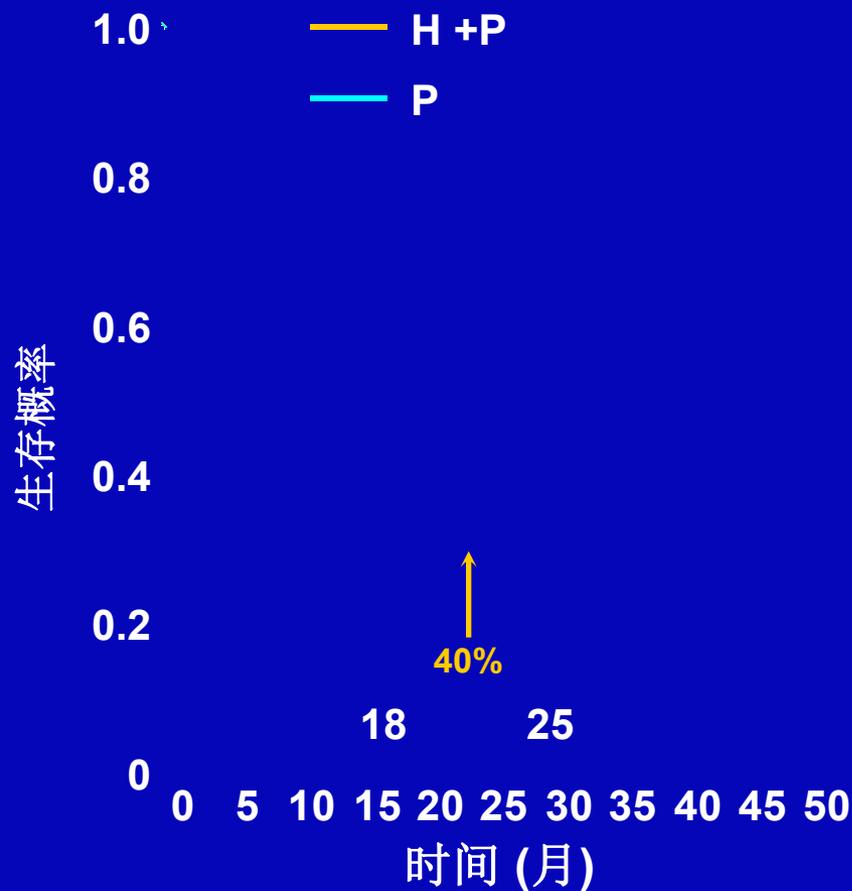
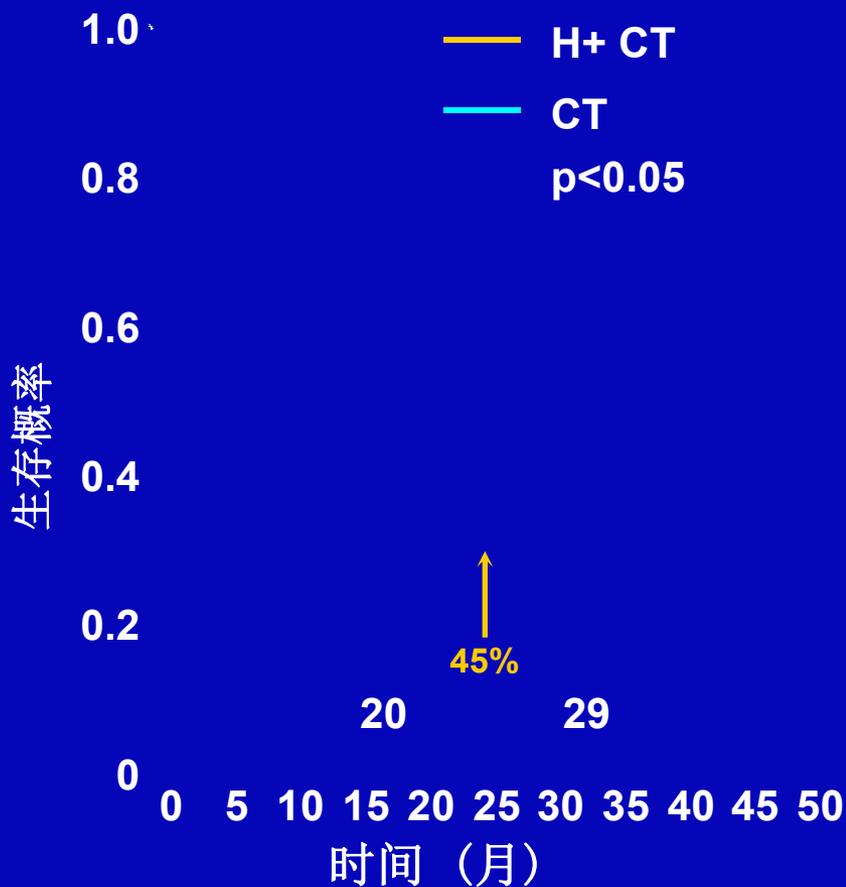
- 协同作用:
 - 铂类
 - 多西紫杉醇
 - 去甲长春花碱
 - 放疗
- 迭加作用:
 - 阿霉素
 - 紫杉醇
 - 环磷酰胺
- 拮抗作用:
 - 5-Fluorouracil

赫赛汀®联合化疗III期临床研究

方案设计：开放、多中心随机对照临床研究



IHC3+ 乳腺癌患者中位生存期



赫赛汀®联合化疗疗效总结

		H + AC (n=143)	AC (n=138)	H + P (n=92)	P (n=96)	H + CT (n=235)	CT (n=234)
中位疾病进展时间 (月)	All 3+	7.8* 8.1*	6.1 6.0	6.9* 7.1*	2.7 3.0	7.4* 7.8*	4.6 4.6
总有效率(%)		56 60	42 42	41 49	17 17	50 56	32 31
中位有效时间 (月)		9.1 9.3	6.7 5.9	10.5 10.9	4.5 4.6	9.1 10.0	6.1 5.6
中位治疗失败时间 (月)		7.0* 7.1	5.6 5.1	5.3* 6.7	2.7 2.8	6.6* 7.0	4.5 4.4
中位生存期 (月)		27 31*	21 21	22 25	18 18	25* 29*	20 20

*p<0.05

All: n=469

3+: n=349

Slamon et al.(2001), NEJM, 344, 783-792 (Cut-off October 1999)

赫赛汀®联合多西紫杉醇治疗
HER2阳性转移性乳腺癌
II期随机多中心对照临床研究M77001

188患者入选

转移性乳腺癌 n=188

HER2阳性(IHC 3+/FISH+)

赫赛汀®+多西紫杉醇

n=92

多西紫杉醇

n=94

2个患者未接受治疗

赫赛汀®

首剂4mg/kg静脉滴注，90分钟完成，每周维持剂量2mg/kg，
静脉滴注，30分钟完成
用药时间：至疾病进展止

多西紫杉醇

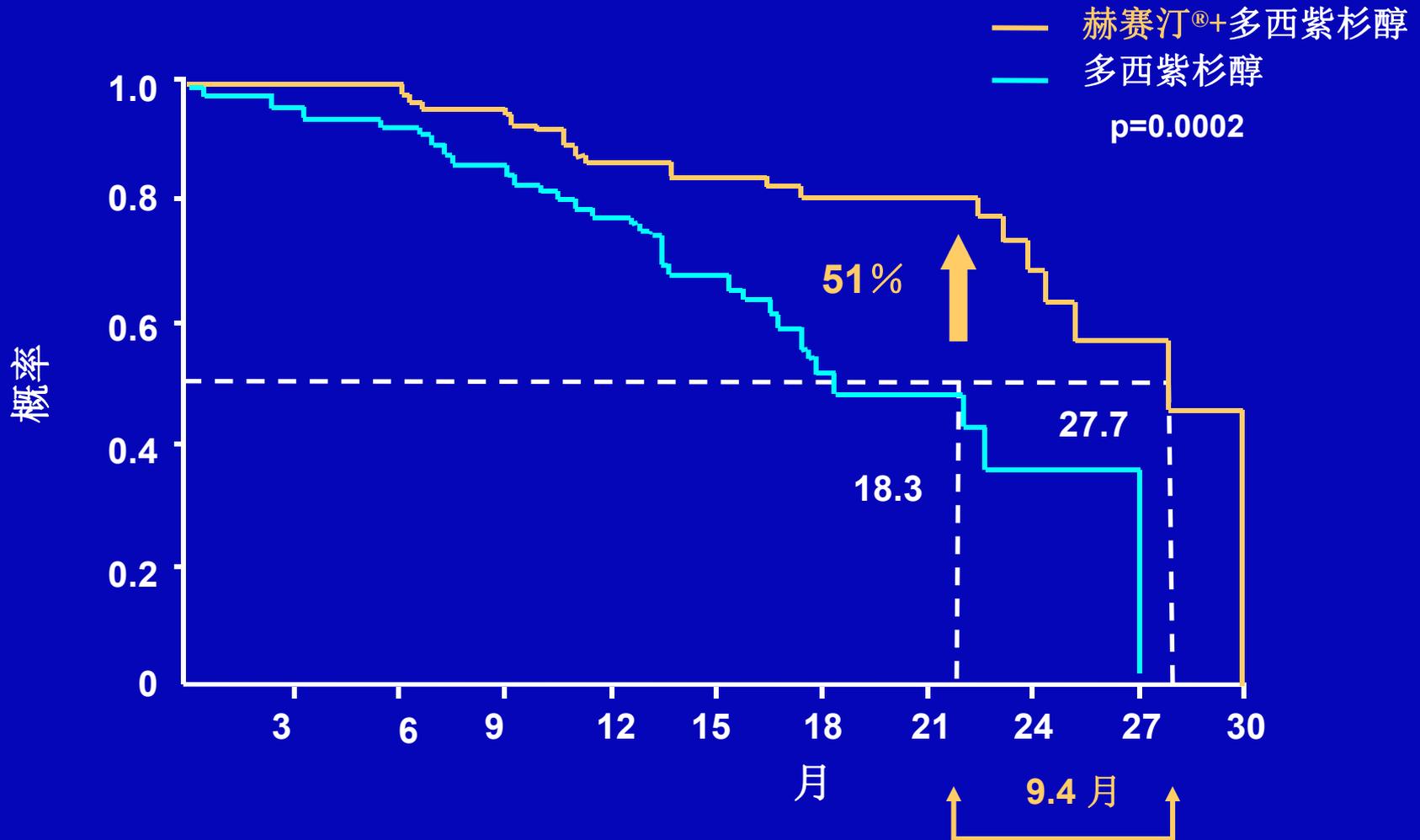
100mg/m²，每3周一次，6周期

赫赛汀®联合多西紫杉醇治疗 HER2阳性转移性乳腺癌

(临床疗效)

结果 (%)	赫赛汀®+多西紫杉醇 (n=92)	多西紫杉醇 (n=94)	P值
总有效率 (%)	61	36	0.001
完全缓解率 (%)	7	2	
部分缓解率 (%)	54	34	
病情稳定 (%)	27	42	
中位缓解期 (月)	8.3	4.2	ND
中位疾病进展时间 (月)	10.6	6.1	0.0001
中位生存期 (月)	27.7	18.3	0.0002

生存期评估



赫赛汀®联合多西紫杉醇治疗 HER2阳性转移性乳腺癌 (总结)

- 作为一线用药赫赛汀®联合多西紫杉醇的疗效显著优于单用多西紫杉醇
 - 显著延长疾病进展时间**4.4个月**，达**74%**（10.5个月 vs 6.1个月）
 - 总生存期延长**9.4个月**，达**51%**（27.7个月 vs 18.3个月）
 - 显著提高临床效率，总有效率提高**69%**（61% vs 36%）
- 赫赛汀®联合多西紫杉醇对HER2阳性的转移性乳腺癌患者疗效卓越，有更显著的生存益处，且不良反应轻微，耐受性良好

赫赛汀®

联合治疗新进展

每周一次 赫赛汀与紫杉醇联合用药（一线）

- 例数：95例HER2阳性及阴性的转移性乳腺癌
- 方案：赫赛汀标准每周方案，紫杉醇90mg/m²，每周一次
- 疗效：HER2阳性患者ORR：81%，
HER2阴性ORR：43%
- 耐受性良好，主要的剂量限制性不良反应神经毒性
- 结论：赫赛汀加紫杉醇每周一次联合化疗在HER2阳性转移性乳腺癌患者中有明显的疗效

赫赛汀联合长春瑞宾治疗转移性乳腺癌 (一线/二线/)

- 例数：140例HER2阳性转移性乳腺癌患者
- 疗效：全部患者ORR：75%，
IHC3+：80%，IHC2+：60%
一线用药ORR：84%，TTP：34周
二线用药ORR：64%，TTP：16周
- 结论：耐受性良好，有效率显著提高治疗，疾病进展时间延长。越早应用赫赛汀治疗效果越好

FH 21 hea

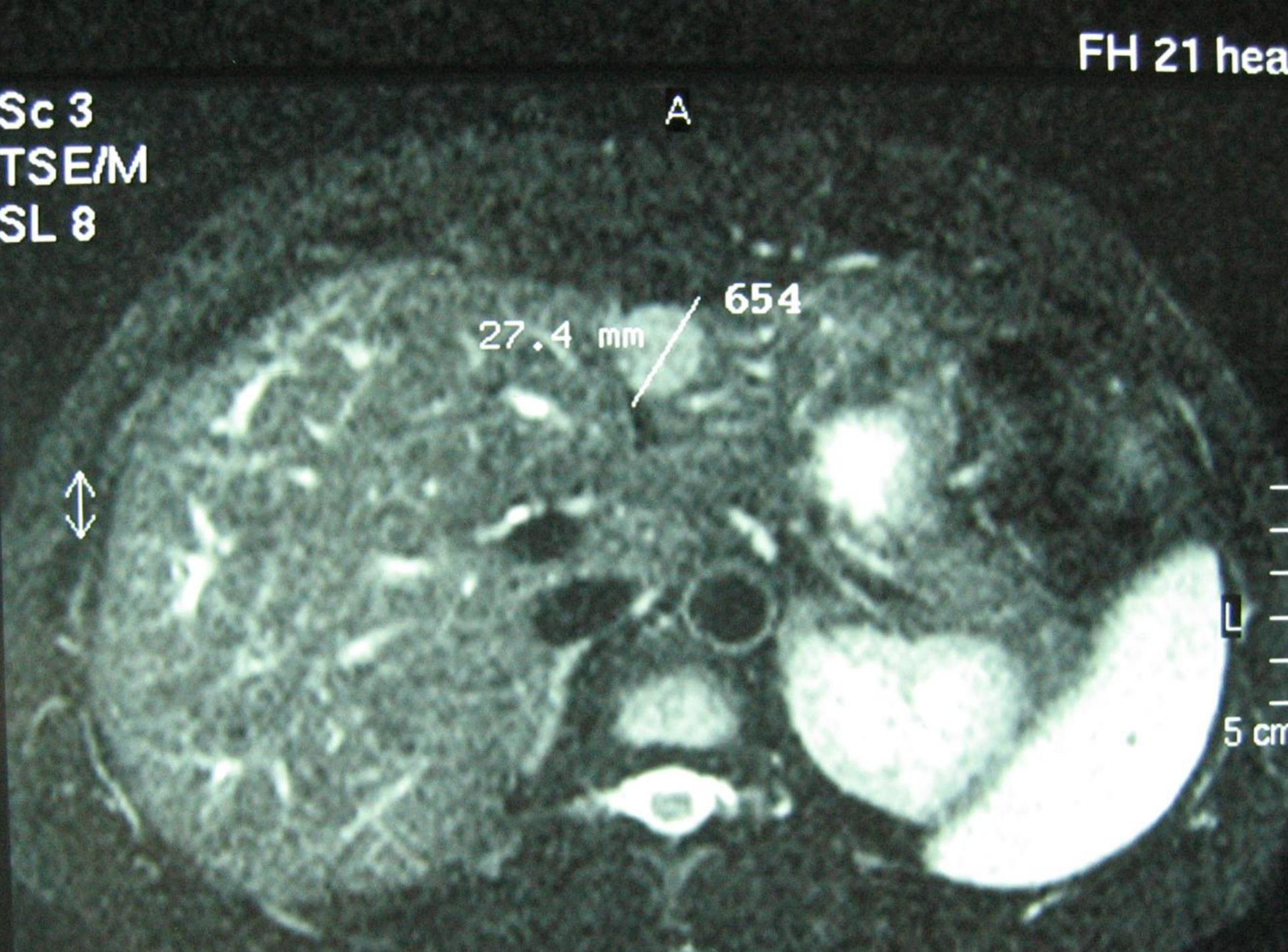
Sc 3
TSE/M
SL 8

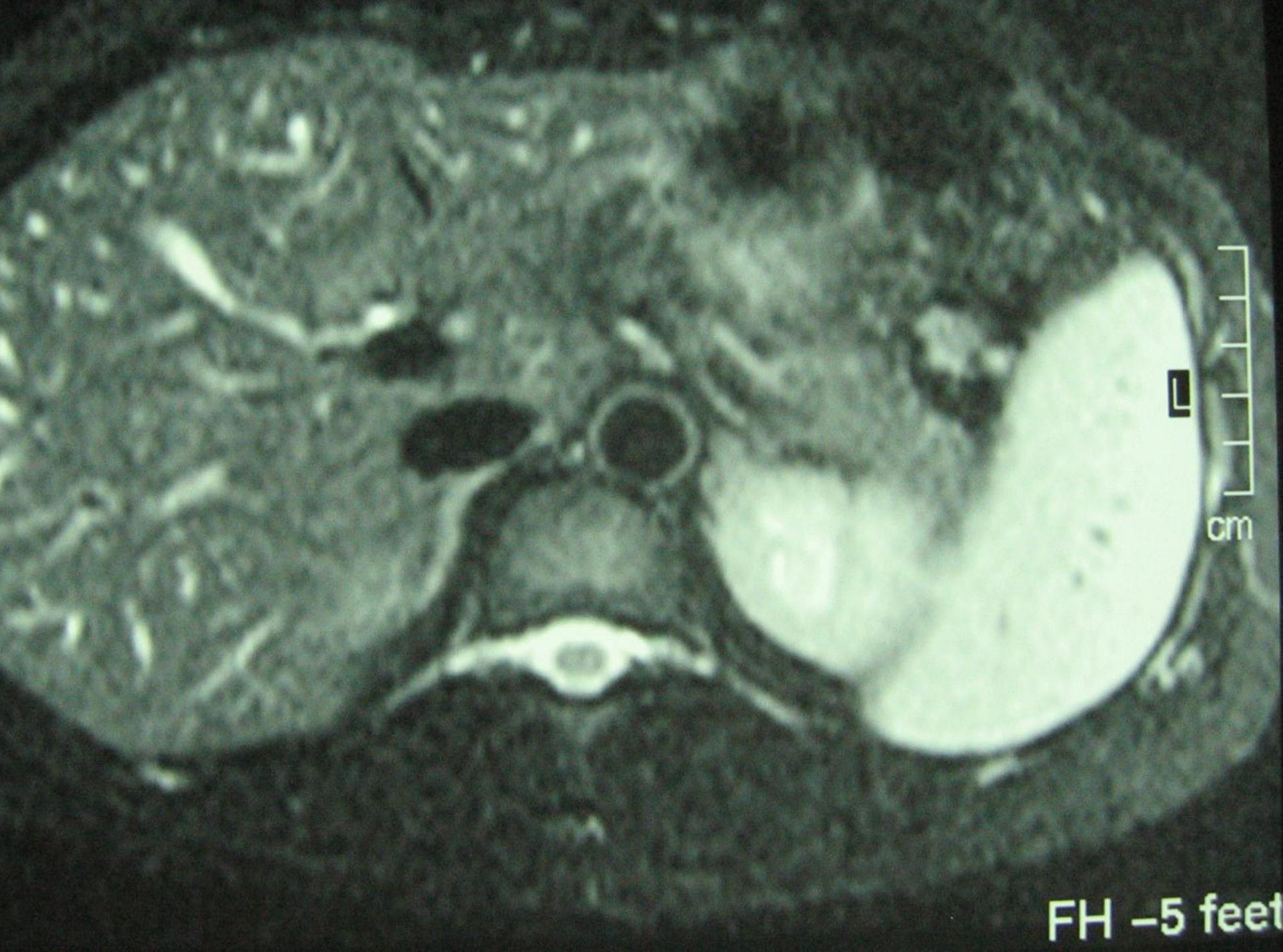
A

27.4 mm / 654



5 cm





赫赛汀辅助/新辅助治疗原 发性乳腺癌

赫赛汀辅助治疗原发性乳腺癌

- **HERA研究至2003年11月共入组患者2800名（中国共入组116例）**
- **PACS04研究。预计入组2600例**
- **BCIRG006研究，预计入组3000例**
- **NSABP B31试验，预计入组2700例**
- **Intergroup N9831研究，预计入组3000例**

赫赛汀总结

作为全球第一种应用于临床的人源化抗HER2单抗
赫赛汀®能：

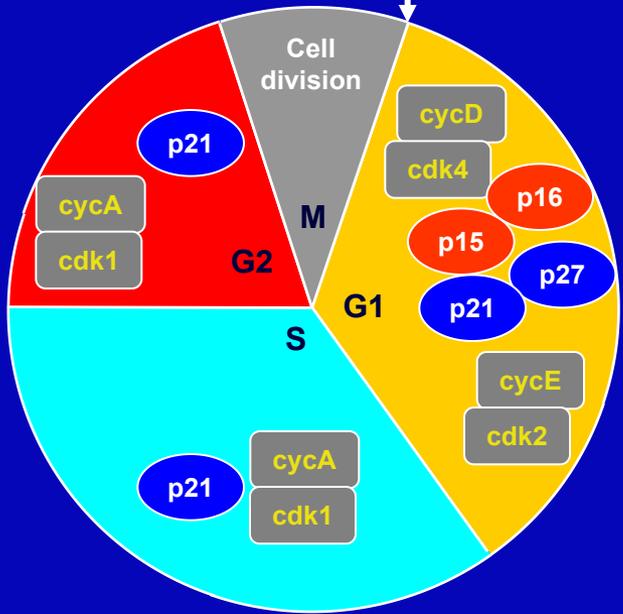
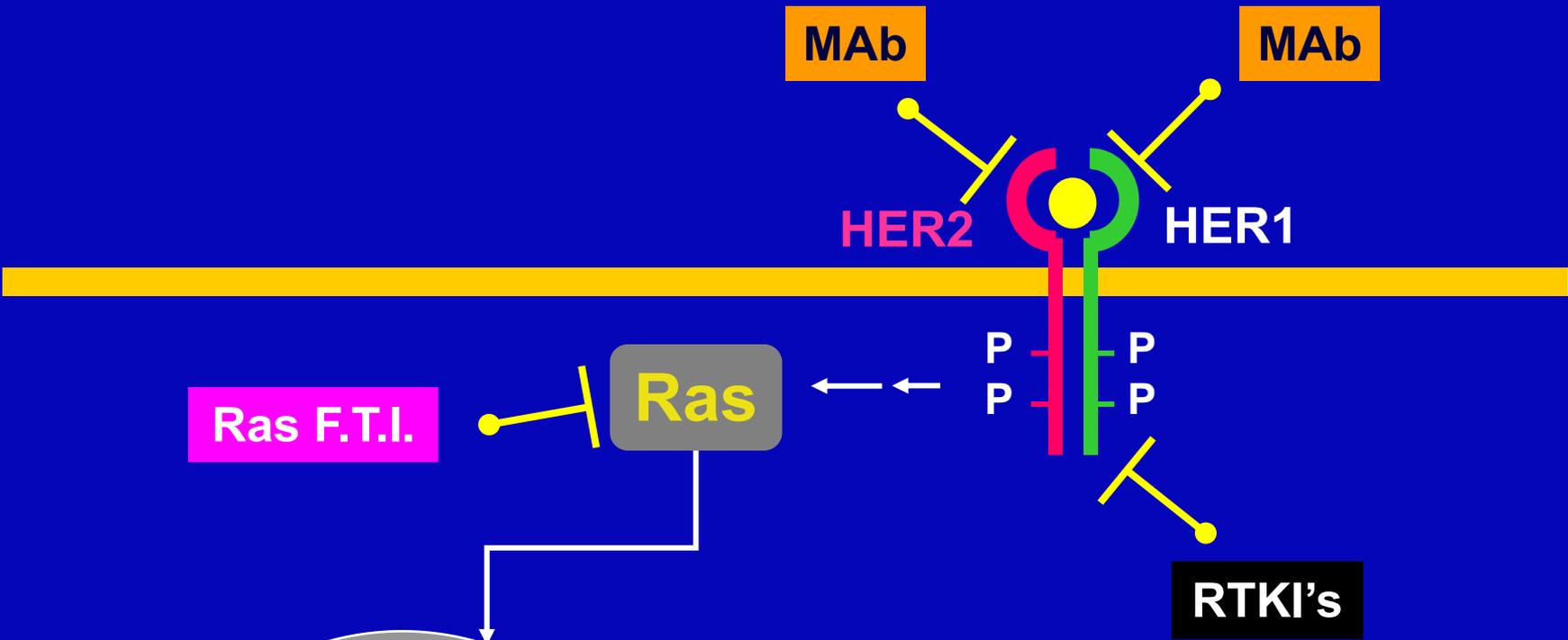
- 提高总体生存率
- 延缓疾病进展时间
- 延长无病生存期
- 延长治疗失败时间

What is Targeted Therapy?

A “smart” bomb versus a “cluster” bomb.

Dr. Nevin Murray





- Chemotherapy**
- anthracyclines
 - taxanes
 - vinorelbine
 - platinating agents
 - others

謝謝!