

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.011

· 综述 ·

HER2 阳性乳腺癌靶向药物的研究进展

Research progress on the targeted drugs for HER2-positive breast cancer

郑维锋¹综述; 卢创新², 杨争艳³审阅(1. 河南大学临床医学院 临床医学专业, 河南 开封 475004; 2. 河南省人民医院 肿瘤内科, 河南 郑州 450000; 3. 河南大学基础医学院 病理学教研室, 河南 开封 475004)

[摘要] 近十年来, 针对人表皮生长因子受体2(HER2)阳性的乳腺癌亚型, 已有6款新型靶向药物获批上市, 分别为帕妥珠单抗、T-DM1、吡咯替尼、来那替尼、图卡替尼和吉妥昔单抗。临床试验证明这些药物可以显著改善HER2阳性乳腺癌患者的生存和预后。其他靶向HER2相关信号通路的药物包括双特异单克隆抗体、抗体-药物偶联物、mTOR/PI3K/Akt信号抑制剂、CDK4/6抑制剂、HER2疫苗和免疫检查点阻滞剂等已进入临床测试阶段。其中T-DXd(即DS-8201a)、ARX788、SYD985、布帕尼西和GP2疫苗, 在安全性和疗效方面显示了进入临床应用的良好潜力。

[关键词] 乳腺癌; HER2; 靶向药物; 免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R737.9; R730.54; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)06-0587-09

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)属于HER家族的一员, 是乳腺癌发生和进展的重要驱动基因^[1]。HER2的结构始终处于活性构象状态, 易与其家族成员HER1、HER2、HER3和HER4发生二聚化, 导致其胞内的酪氨酸激酶(tyrosine kinases, TK)活化, 进而激活PI3K/Akt, MAPK和PLC- γ 等通路的信号级联反应, 调控细胞的生长、迁移和分化, 增加患者的转移、复发和死亡风险。

截至2011年, 全球仅有曲妥珠单抗(trastuzumab)和拉帕替尼(lapatinib)两款HER2靶向药物获批上市。自2012年以来, 针对HER2阳性乳腺癌的靶向药物研发进入快速发展阶段。按照靶点的不同, 这些药物可以分为抗HER2的药物(包括单靶向抗体、

双特异性抗体、小分子化合物和疫苗)、免疫检查点抑制剂和HER2下游信号抑制剂(如mTOR/PI3K/Akt抑制剂和CDK4/6抑制剂)。本文对这三大种类药物的主要研究进展进行介绍。

1 抗HER2的药物

抗HER2的药物具有靶点明确、作用直接和选择性强的优势, 是目前在HER2阳性乳腺癌中唯一获批上市的一类药。其中多个药物成为HER2阳性乳腺癌早期辅助治疗或多线耐药后的治疗标准或新选择。图1是对近十年内治疗HER2阳性乳腺癌的抗HER2药物获批上市的历程及应用情况的总结。此外, 此类药物中还有一些已进入临床测试, 并显示了潜在的开发优势。

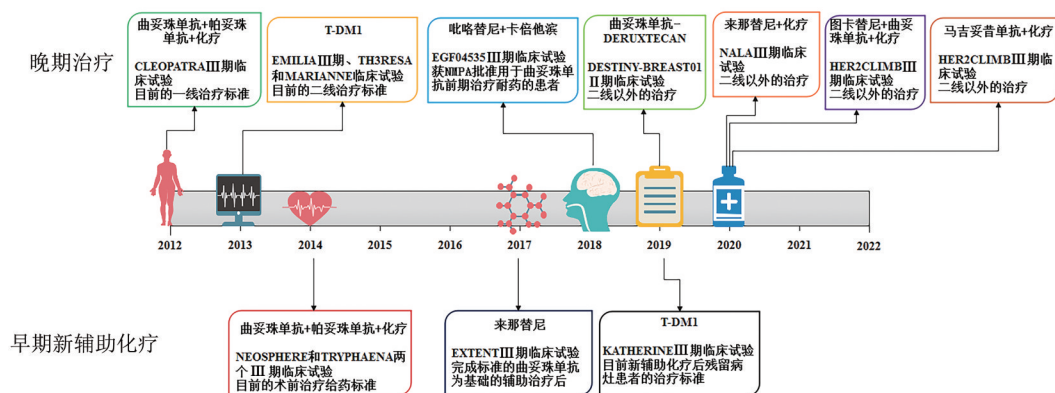


图1 治疗HER2阳性乳腺癌的HER2靶向药物获批上市的发展历程

1.1 抗HER2的人源化单克隆抗体

抗HER2的人源化单克隆抗体可以与HER2特异性结合, 通过抑制其活化或下游信号传导及激活抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)效应等抑

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81803575, No. 31902287); 国家大学生创新创业训练项目资助(No. 202010475057)

[作者简介] 郑维锋(1999—), 男, 本科生, 临床医学专业, E-mail: 1819010032@vip.henu.edu.cn

[通信作者] 杨争艳, E-mail: zy1984102@163.com

制HER2阳性乳腺癌的生长,具有疗效稳定和不良反应少的优势。

1.1.1 HER2单靶的人源化单克隆抗体 HER2单靶的人源化单克隆抗体具有靶点专一和毒性小的优势。曲妥珠单抗是首个被批准用于临床的抗HER2人源化单克隆抗体。尽管曲妥珠单抗使HER2阳性乳腺癌的疗效取得巨大进步,但其单药使用的有效率低,且有潜在的心脏毒性和普遍的耐药现象。因此,开发新的靶向HER2的人源化单克隆抗体,通过功能上的互补或优化,有助于减少或克服应用曲妥珠单抗的弊端。

帕妥珠单抗(pertuzumab)可以阻断HER2二聚化和介导ADCC效应^[2]。一些体内外的研究显示,其与曲妥珠单抗联用有协同作用。CLEOPATRA临床试验表明,与双靶(帕妥珠单抗+曲妥珠单抗)联用多烯紫杉醇相比,曲妥珠单抗单靶联用多烯紫杉醇可以延长晚期乳腺癌患者的中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)达6个月^[3]。基于该试验结果,2012年,FDA批准此三联方案(帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多烯紫杉醇)用于HER2阳性转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)患者的一线治疗。NEOSPHERE试验^[4]显示,帕妥珠单抗和曲妥珠单抗双靶方案治疗的患者相比对照组具有较高的5年mPFS(85% vs 76%, 风险比(hazard ratio, HR)=0.54, 95% CI: 0.29~1.00)。2014年,帕妥珠单抗获得FDA完全批准用于早期乳腺癌的新辅助治疗。应用帕妥珠单抗治疗的最常见的不良反应为腹泻,对于接受过蒽环类药物治疗的患者还存在较高的发生充血性心力衰竭的风险。

马吉妥昔单抗(margetuximab),又名MGAH22,是一种新型Fc结构域优化的单克隆抗体。该药在HER2结合和抗肿瘤方面与曲妥珠单抗相似,但比后者有更强的ADCC效应,同时其优化的Fc结构域能够提高免疫系统的保护功能^[5]。

MGAH22可增强CD16A(FcγRIIIa)与IgG之间的亲和性,从而诱发ADCC效应。因此,MGAH22有益于对曲妥珠单抗临床反应不敏感的CD16A-158F等位基因携带者^[6]。SOPHIA III期临床试验(NCT02492711)的结果显示,MGAH22具有与曲妥珠单抗相似的安全性和更好的疗效。MGAH22治疗组与曲妥珠单抗治疗组的中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为5.8个月和4.9个月,疾病相对风险降低24%(HR=0.76, 95% CI: 0.59~0.98, P=0.03),mPFS分别为21.6个月和19.8个月,客观有效率(objective response rate, ORR)分别为22%和16%(P=0.06),临床获益率分别为37%和25%

(P=0.003)^[7]。马吉妥昔单抗加化疗具有可耐受的不良反应,常见的是乏力、恶心和腹泻等。2020年12月16日FDA批准MGAH22联合化疗用于转移性乳腺癌。

1.1.2 靶向HER2的人源化双特异性抗体 靶向HER2的人源化双特异性抗体可以同时识别两种抗原表位,提高抗体的选择性和亲和力。与两种抗HER2的单克隆抗体药物联合用药治疗相比,双特异性抗体药物可以减少开发和临床试验成本,增强药物的功能和疗效。

Zanidatamab(ZW25)是一种靶向HER2的胞外II区和胞外IV区的双特异性抗体。ZW25在HER2低表达的乳腺癌患者的治疗中也显示出活性。目前,ZW25正在HER2阳性晚期乳腺癌患者中进行临床I期试验(NCT02892123)^[8]。在该试验的扩展组(n=20)的ORR为33%。治疗的耐受性良好,只有1名患者出现3级不良反应,其余患者未出现剂量限制性毒性和治疗相关的严重不良反应。

PRS-343是一种可以靶向肿瘤细胞的HER2抗原和T细胞的共刺激免疫受体CD137(4-1BB)的双特异性抗体^[9]。PRS-343可望在增强肿瘤微环境中T细胞对HER2抗原的特异识别和介导抗肿瘤免疫反应的同时,还能够避免单独应用T细胞靶向药物引起过度的免疫反应对全身正常组织造成严重的毒性损伤。PRS-343作为单药及与阿特珠单抗(atezolizumab)联用在HER2阳性实体瘤中的安全性、耐受性和潜在抗癌活性的I期临床试验(NCT03330561和NCT03650348)正在评估中。

1.2 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)

此类药物通过抑制HER2胞内段的酪氨酸激酶活性和阻抑下游信号转导发挥抑瘤效应。相比大分子的抗体类药物,TKI可通过血脑屏障,且心脏毒性小。拉帕替尼是首款获批用于临床的HER2靶向TKI,能可逆性阻断HER1和HER2受体中的ATP结合位点,但存在水溶性差、吸收不良和耐药等问题。

1.2.1 来那替尼 来那替尼(neratinib),商品名为Nerlynx,是一种不可逆的泛HER(HER1、HER2和HER4)型的口服强效TKI^[10]。根据ExteNET试验^[11]结果,单用来那替尼的ORR可达56%,反应持续时间为12个月,mPFS为5个月。2017年,该药成为首个经FDA批准的“扩展辅助治疗”用药,用于已完成辅助治疗,疾病未进展但存在高危因素的乳腺癌患者。根据NARA试验结果,来那替尼于2020年获FDA批准用于MBC的非一线治疗。治疗相关的主要不良事件是腹泻、恶心、呕吐和疲劳等。

1.2.2 吡咯替尼 吡咯替尼(pyrotinib)是中国原研

的不可逆的泛 HER (HER1, HER2 和 HER4) 型口服 TKI 类抑制剂, 于 2018 年获 NMPA 批准在国内上市。I 期临床研究^[12]数据显示, 在 HER2 阳性晚期乳腺癌患者中, 吡咯替尼单药有效率为 50%, mPFS 为 35.4 周。II 期临床^[13]数据表明, 吡咯替尼组的 ORR 可比拉帕替尼组提高 21.4% 和 mPFS 延长 11.1 个月。III 期试验研究^[14]同样也显示吡咯替尼组在 ORR 与 mPFS 两方面均优于拉帕替尼组 (67.2% vs 51.5%; 12.5 个月 vs 6.8 个月)。此外, 该药对老年患者的疗效好且毒副作用少^[15]。

1.2.3 图卡替尼 图卡替尼 (tucatinib) 是首款对 HER2 具有高度选择性的新型口服 TKI 类药物。2020 年图卡替尼获 FDA 批准用于治疗 MBC。KULUKIAN 等^[16]研究表明, 图卡替尼对 HER2 靶点比对 EGFR 和 HER4 靶点表现出更高度的选择性。研究显示, 图卡替尼联合曲妥珠方案, 使脑转移组的风险减少 68%, 死亡风险减少 42%, 颅内病灶的 ORR 提高至 47.3%^[17]。HER2CLIMB 试验^[18] 和 MURTHY 等^[19] 的研究数据亦表明, 图卡替尼、曲妥珠单抗和卡培他滨三联可显著提高 MBC 患者的 ORR、PFS 和 mOS, 且安全性良好, 并能有效预防或治疗脑转移。

1.3 靶向 HER2 的抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC)

ADC 是抗体和小分子药物的偶联物。HER2 靶向 ADC, 能够借助抗体的亲和性, 将小分子药物靶向输送到 HER2 阳性的细胞。尽管目前有多款产品进入临床测试, 根据其治疗优势和毒性反应的综合考虑, 将其定位为用于抗体和 TKI 等治疗方案失败或转移性乳腺癌患者。

1.3.1 恩美曲妥珠单抗 恩美曲妥珠单抗 (ado-trastuzumab emtansine, T-DM1) 为目前唯一获批用于乳腺癌的 ADC^[20]。T-DM1 通过曲妥珠单抗部分与肿瘤细胞靶向结合, 携带和释放细胞毒性药物美坦新 (emtansine, DM1), 损伤瘤细胞的微管结构^[21]。平均每一个 T-DM1 抗体分子可偶联 3.5 个 DM1 分子, 表现出很好的药物抗体比 (drug antibody ratio, DAR)^[22]。T-DM1 保留了曲妥珠单抗的抑制 HER2 受体的作用, 体外研究证实前者比后者的 ADCC 作用更强^[23]。

EMILIA III 期临床实验证明 T-DM1 比曲妥珠单抗具有更好的疗效和耐受性^[24]。T-DM1 在接受新辅助治疗以后而未能达 pCR 的患者中起着不可或缺的作用。KATHERINE III 期临床研究最终结果显示, 相比曲妥珠单抗组, T-DM1 治疗组患者的相对复发或死亡风险降低了 50%, 且无浸润性疾病生存率相对提

高 11.3%^[25]。2013 年, T-DM1 获美国 FDA 批准用于晚期 HER2 阳性乳腺癌的二线治疗。MARIANNE 试验^[26]显示, 相比曲妥珠单抗联合紫杉烷的治疗, 单用 T-DM1 的一线治疗方案未呈现明显优势, 但 T-DM1 具有更好的安全性。因此, T-DM1 可能是对紫杉烷治疗有禁忌症的患者的首选一线治疗方法。

1.3.2 T-DXd (DS-8201a) T-DXd (trastuzumab deruxtecan) 由曲妥珠单抗、四肽连接子和拓扑异构酶 (topo) I 型抑制剂 DXd 组成^[27]。DXd 有良好透膜性, 可发挥“旁观者效应”, 同时 DXd 通过与 topoI-DNA 复合物稳定结合, 诱导 DNA 断裂和细胞凋亡。T-DXd 具有更高的 DAR, 使其潜在具有更强的抗肿瘤效应^[28]。2019 年 12 月, T-DXd 获得 FDA 加速批准用于之前接受过至少 2 种抗 HER2 药物治疗的无法手术的 HER2 阳性患者。

I 期临床试验^[29]结果显示, 接受 T-DXd 治疗患者的 ORR 为 59.5%, mPFS 达 22.1 个月。该研究的亚组分析结果表明, 既往接受过帕妥珠单抗治疗的患者总有效率为 62.5%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 93.8%。DESTINY Breast 01 II 期临床研究显示 T-DXd 的强大疗效 (ORR=61.4%; mPFS=19.4 个月)^[30]。I b 期临床研究结果显示, T-DXd 针对 HER2 低表达患者也可发挥良好疗效 (ORR=37%, mPFS=11.1 个月, mOS=29.4 个月)^[31]。这将为 HER2 低表达的乳腺癌患者提供新的药物选择。

1.3.3 维迪西妥单抗 维迪西妥单抗 (disitamab vedotin, RC48) 是国内自主研发的第一个进入临床试验与提交上市申请的 ADC。RC48 由抗 HER2 的赫图珠单抗 (hertuzumab)、组织蛋白酶可切割性连接子和甲基澳瑞他汀 (auristatin E, MMAE) 组成^[32]。RC48 具有高度选择性细胞毒性和旁杀伤效应, 并在 I 期临床试验中表现出良好的抗癌效果^[33]。然而, 根据 BAT8001 III 期临床研究的初步数据, RC48 治疗组在 PFS 方面与拉帕替尼联合化疗组比较未体现竞争优势^[34]。2021 年 2 月其 III 期临床研究终止。

1.3.4 MEDI4276 MEDI4276 是一种结合了曲妥珠单抗和 39S 单抗 (一种来源于异种小鼠杂交瘤克隆的抗 HER2 的完全人源化单克隆抗体) 各自 HER2 识别位点的 HER2 双特异性抗体 ADC^[35]。在体内外的研究显示其可以与靶点有效结合。在临床前研究中, MEDI4276 在对 T-DM1 获得性耐药的 HER2 阳性肿瘤模型和对 T-DM1 治疗无效的 HER2 低表达的细胞系中具有抗肿瘤活性^[36]。在 I 期临床研究中, 43 例患者中 38 例发生不良反应, 其中 12 例的不良反应 ≥ 3 级, 最常见的是恶心、疲乏和转氨酶升高。由于毒性的原因, 该药物的临床试验已经停止。

1.3.5 SYD985 SYD985 (vic-trastuzumab duocarmazine)

的抗体部分与曲妥珠单抗结构相似,携带的小分子药物为烷基化双卡霉素共轭。临床前研究^[37]显示,在HER2低表达的乳腺癌细胞中,SYD985比T-DM1具有更好的治疗效果。CRISTINA SAURA等研究^[38]发现,SYD985在HER2阳性转移性乳腺癌的ORR为33%,mPFS为9.4个月。SYD985在HER2低表达的转移性乳腺癌的ORR分别为27%和40%。最常见的不良反应是疲劳、干眼症和结膜炎。这些初步的数据显示,SYD985的安全性和疗效较好。目前SYD985与曲妥珠单抗和化疗治疗MBC的TULIP III期试验(NCT03262935)正在进行中。2021年,美国FDA已经授予SYD985快速通道认定。

1.3.6 ARX788 ARX788是一种由靶向HER2的ARX269单抗、非可切割连接子和小分子药物MMAF(monomethyl auristatin F,细胞微管蛋白抑制剂)组成的ADC。ARX788的DAR仅1.9,但在曲妥珠单抗耐药的乳腺癌异种移植模型中,ARX788显示比T-DM1具有更好的抑瘤效果^[39]。2021年1月,FDA授予ARX788快速通道认定。ARX788将作为单药用于HER2治疗多线耐药或MBC患者,相关的I期临床研究正在进行中(NCT02512237)。

1.3.7 ZW49 ZW49是一种由抗ZW25单克隆抗体与单甲基MMAE组成的ADC。体外研究表明,与T-DM1相比,ZW49内化到HER2阳性细胞的速度更快。ZW49在HER2高表达或低表达的乳腺癌细胞及患者来源的异种移植瘤模型中均有抗肿瘤活性。目前正在对HER2阳性癌症患者进行ZW49的I期临床研究(NCT03821233)。该试验初步的研究表明,每两周一次给药1 mg/kg的起始剂量下以观察到部分应答以及病情稳定。每3周给药1次(2.5或3.0 mg/kg的最高剂量),显示出剂量-反应关系。试验期间,主要不良反应是可逆和可控的角膜炎、疲劳和腹泻。

1.4 靶向HER2的疫苗等免疫激活物

多肽疫苗使用癌细胞抗原表位与不同佐剂结合以激发免疫反应。这种方法的主要优点包括易于制造、成本低、储存稳定、安全性以及血液中的抗原特异性免疫反应可测量。

1.4.1 E75 E75是一种来源于HER2胞外域的多肽疫苗。该疫苗能够激活针对HER2的细胞免疫反应,并具有良好的安全性。根据I/II临床试验(NCT00841399和NCT00584789)的结果,在HER2低表达的乳腺癌中,E75疫苗组与对照组的DFS无显著差异;而在三阴性乳腺癌患者中,E75疫苗组与对照组的mDFS分别为89.7%和80.2%($P=0.08$)^[40]。E75疫苗和曲妥珠单抗与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)三联使用没有额外的全身毒性或心脏毒性。表明在体内使用E75疫苗是安全的,在特定

亚型的乳腺癌中具有一定的临床疗效。

1.4.2 GP2 GP2是一种源于HER2穿膜域结构的多肽疫苗,能够激活CD8⁺T淋巴细胞的抗HER2的特异性细胞免疫反应。一项II b期临床试验(NCT00524277)的结果显示^[41],在晚期乳腺癌患者中,与单用GM-CSF的对照组相比,GP2疫苗与GM-CSF联合使用组的DFS无显著差异,但在亚组分析中,HER2阳性患者无复发,且DFS有改善的趋势($P=0.052$)。

来自HER2胞内结构域的多肽疫苗、DNA疫苗、全肿瘤细胞疫苗(自体或细胞系培养物)和树突状细胞疫苗等均在临床试验阶段。临床试验表明,通过接种HER2特异性T细胞多肽疫苗可以显著增强和维持针对HER2/neu和其他乳腺癌抗原的特异性免疫,和曲妥珠单抗联用的耐受性良好^[42-43]。在疫苗/抗体组合中添加化疗的试验(NCT00266110)正在进行中。HER2疫苗领域的下步方向是自体T细胞过继免疫疗法。即分离患者体内对HER2疫苗能产生最大程度的细胞免疫应答的T细胞,在体外添加细胞因子培养并大量扩增,然后过继给患者^[44]。在一些早期的I期临床试验中被报道可行且耐受性良好。

2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂与HER2靶向药物联用被认为是曲妥珠单抗治疗不敏感的HER2阳性乳腺癌患者的新希望。然而,目前派姆单抗或阿特珠单抗与HER2靶向药物联用在耐药的HER2阳性乳腺癌患者的临床研究中显示了有限的临床获益。这可能与HER2阳性乳腺癌的免疫原性弱和肿瘤浸润性T细胞含量少有关。

2.1 派姆单抗

PANACEA I b/II期临床试验(NCT02129556)在58例曲妥珠单抗耐药的MBC患者中,评估了派姆单抗(pembrolizumab,抗PD-1单克隆抗体)和曲妥珠单抗联用的疗效^[45]。其中,PD-L1阳性患者的ORR为15%。在I b期,受试剂量组中没有剂量限制毒性。最常见的治疗相关不良反应是疲劳,29%的患者发生治疗相关的3~5级不良事件,50%患者发生严重不良事件。最常见的严重不良事件是呼吸困难、肺炎、心包积液和上呼吸道感染。在II期,一名PD-L1阴性患者因Lambert-Eaton综合征导致一例治疗相关死亡。

2.2 阿特珠单抗

KATE2试验的早期研究结果显示,T-DM1联合阿特珠单抗(atezolizumab,抗PD-L1单克隆抗体)相比T-DM1联合安慰剂治疗在乳腺癌患者中的mPFS分别为8.2个月和6.8个月($HR=0.82, 95\% CI: 0.55\sim 1.23, P=0.33$)^[46]。最常见的3级或更严重的不良反应是血小板减少症,天冬氨酸转氨酶升高、贫血、中性

粒细胞减少症和丙氨酸转氨酶升高。132名接受阿替唑单抗治疗的患者中有43名(33%)发生严重不良反应,68名接受安慰剂治疗的患者中有13名(19%)发生严重不良反应。一名接受阿替唑单抗治疗的患者因治疗相关不良反应(噬血细胞综合征)死亡。

3 HER2下游信号通路抑制剂

无论是治疗性抗体、抗体衍生物,还是小分子化合物,在治疗肿瘤过程中不可避免产生耐药。目前上市的HER2靶向治疗药物中,对曲妥珠单抗在HER2阳性乳腺癌耐药的机制研究最充分。PI3K/AKT/mTOR信号转导通路的异常激活和细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin dependent kinase 4/6, CDK4/6)活性增强是导致HER2阳性乳腺癌对曲妥珠单抗耐药的主要原因。PI3K/AKT/mTOR的持续活化导致抗凋亡蛋白的表达增强,CDK4/6可以和Cyclin D1形成异二聚体促进细胞周期进展,导致HER2阳性乳腺癌对曲妥珠单抗治疗不敏感。

3.1 PI3K/mTOR途径抑制剂

依维莫司(everolimus)能够抑制PI3K/Akt信号通路下游靶点mTOR的激活。在RADHER II期临床试验(NCT00674414)中,单独使用曲妥珠单抗和联合使用依维莫司的ORR分别为34.1%和43.9%,PR分别为43.6%和47.5%。该试验证明了阻断mTOR可增强HER2靶向治疗的敏感性^[47]。然而,添加依维莫司会增加毒性反应,尤其是粘膜炎和皮疹,但III/IV级事件很少发生。添加依维莫司不能提高疗效,但能抑制MAPK信号传导。因此,采用联合疗法来克服癌细胞的信号通路串扰,可能最大限度地提高曲妥珠单抗的疗效。

布帕尼西(BKM120, buparlisib)联合曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌患者的Ib期试验表明,联合用药耐受性良好,并有患者的脑肿瘤体积缩小^[48];在II期试验的推荐剂量下,50名接受布帕尼西和曲妥珠

单抗治疗的患者中,有1例患者出现CR(2%),4例患者出现PR(8%),ORR为10%。最常见的($\geq 30\%$)的不良反应包括腹泻、恶心、食欲下降和转氨酶升高等。其他PI3K抑制剂包括阿培利司(NCT02038010)、taselisib(NCT02390427)和pictilisib(NCT00960960)等的活性研究也在测试中。

3.2 CDK4/6抑制剂

Palbociclib是全球首款在乳腺癌获批上市的CDK4/6激酶抑制剂。SOLTI-1303 PATRICIA II期临床试验的结果显示, palbociclib与曲妥珠单抗联用对管腔型HER2阳性乳腺癌具有协同作用,相比非管腔型的HER2阳性乳腺癌患者具有较长的mPFS(分别为10.6个月和4.2个月, $HR=0.40$, $P=0.003$)^[49]。最常见的不良反应是中粒细胞减少症和血小板减少症。Palbociclib和T-DM1联合用于其他HER2靶向药物治疗失败的转移性乳腺癌患者的I期测试(NCT01976169)结果表明,联合用药组的mPFS为6个月(95% CI: 2.5~11.6),观察到的血液学毒性不良反应是可控的^[50]。该试验表明CDK4/6抑制剂与HER2靶向药联合治疗是安全、可耐受和有效的,可以使HER2耐药的乳腺癌细胞重新敏感。在转移性乳腺癌患者中, palbociclib与来曲唑(letrozole)联用的疗效正在II期临床研究中(PATRICIA试验, NCT02448420)。

Abemaciclib是另一种CDK4/6抑制剂。monarcHER II期临床研究(NCT02675231)显示,在激素受体和HER2均阳性的晚期乳腺癌患者中, abemaciclib联合曲妥珠单抗加fulvestrant与曲妥珠单抗加标准化疗的治疗方案相比, mPFS分别为8.3个月和5.7个月,主要紧急不良事件是可耐受的中粒细胞减少^[51]。这些结果表明,对于激素受体阳性和HER2阳性的晚期乳腺癌患者,无化疗方案可能是一种潜在的替代治疗方案。

表1 2012-2022年获美国FDA批准上市的HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物

种类	药物名称	作用机制	获批上市的年度
单克隆抗体	帕妥珠单抗	靶向HER2胞外II区	2012
	马吉妥昔单抗	较曲妥珠单抗的Fc结构域优化	2020
小分子化合物	来那替尼	不可逆泛HER酪氨酸激酶抑制剂(HER1、HER2和HER4)	2017
	吡咯替尼	不可逆泛HER酪氨酸激酶抑制剂(靶向HER1、HER2、HER3和HER4)	2018
	图卡替尼	HER1和HER4酪氨酸激酶抑制剂	2020
ADC	T-DM1	曲妥珠单抗与美坦新偶联	2013

表2 2012-2022年进入临床测试的HER2阳性乳腺癌的靶向治疗药物

药物种类与名称	作用机制	临床试验阶段	临床试验注册号
单克隆抗体			
ZW25	靶向HER2胞外II区和IV区	I期	NCT05035836
		II期	NCT04224272
PRS-343	靶向HER2和CD137	I期	NCT03330561;NCT03650348
抗HER2 ADC			
T-DXd	曲妥珠单抗和拓扑异构酶抑制剂偶联	I期	NCT04556773
		I/II期	NCT04538742;NCT04644068;NCT05091528
		II期	NCT04829604;NCT04539938;NCT04752059; NCT04639219;NCT03248492
		III期	NCT04622319;NCT04784715;NCT04494425; NCT05113251;NCT04739761;NCT03529110
		I/II期	NCT03052634
		II期	NCT05134519;NCT05331326
		II/III期	NCT03500380
		III期	NCT04400695
MEDI4276	结合39S单抗和曲妥珠单抗的识别表位的双特异抗体	I期	NCT02576548
ARX788	ARX269单抗和MMAF偶联	I期	NCT02512237(终止);NCT03255070
		II期	NCT05018676;NCT04829604;NCT05018702; NCT04983121;NCT05041972(撤销)
		II/III期	NCT05426486
SYD985	类似曲妥珠抗体与烷基化双卡霉素偶联	I期	NCT04602117
		I/II期	NCT04983238
		II期	NCT01042379
		III期	NCT03262935
ZW49	ZW25单抗和MMAE偶联	I期	NCT03821233
疫苗			
E75	源于HER2胞外域的多肽疫苗	I期	NCT00841399;NCT00854789
		II期	NCT01570036;NCT00266110;NCT02297698; NCT02636582
		III期	NCT01479244;NCT03888677
GP2	源于HER2跨膜域的多肽疫苗	I期	NCT03014076
		II期	NCT00524277
		III期	NCT05232916;;NCT02115282
PI3K/Akt/mTOR 信号抑制剂			
依莫维司	mTOR抑制剂	I期	NCT00426556;NCT00426530
		II期	NCT02313051;NCT00570921
		III期	NCT00876395;NCT01007942
布帕尼西	泛1类PI3K抑制剂	I期	NCT02088684;NCT01576666;NCT01132664(终止)
		II期	NCT01816594
Pictilisib	泛1类PI3K抑制剂	II期	NCT00928330
Taselisib	α 特异PI3K抑制剂	I期	NCT02390427
阿培利司	α 特异PI3K抑制剂	II期	NCT01589861
		III期	NCT01633060(终止)
CDK4/6抑制剂			
帕博西尼	诱导细胞周期阻滞	I期	NCT02448420
		I期	NCT01976169
阿贝西利	诱导细胞周期阻滞	II期	NCT02675231
免疫检查点阻滞剂			
派姆单抗	抗PD-1	I/II期	NCT02129556
阿特殊单抗	抗PD-L1	I/II期	NCT02129556

4 小结与展望

总之,继曲妥珠单抗之后,帕妥珠单抗、来那替尼和 T-DM1 等多个靶向 HER2 的药物成功上市(见表 1),使早期 HER2 阳性乳腺癌的五年生存率可达 90%,并极大降低了晚期 HER2 阳性乳腺癌复发和转移的风险。多种靶向 HER2 和 HER2 相关信号的药物或治疗方案,包括双特异性抗体、抗体-药物偶联物、疫苗和免疫疗法等(见表 2),也已进入临床测试阶段且显示了巨大的临床应用潜力,将为 HER2 阳性乳腺癌的各线治疗提供丰富的选择。目前主要治疗挑战仍然在于转移性和耐药性。由于肿瘤的异质性的存在,未来的临床试验需要考虑特定的乳腺癌亚组及其诊断和预后生物标记物,进一步明确受益人群和指导临床试验设计。此外,如何更合理、有效的选择靶向药物与传统疗法之间的联用方案和使用顺序,仍然是一个难题。通过开发新的靶向药,鉴定新的预后标志物,更新药物的联合方案,必将进一步提高治疗的有效性、安全性和敏感性。

[参考文献]

- [1] ROSKOSKI R J r. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 79(1): 34-74. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.11.002.
- [2] ISHII K, MORII N, YAMASHIRO H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy[J]. *Core Evid*, 2019, 14: 51-70. DOI:10.2147/CE.S217848.
- [3] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [4] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, *et al.* 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- [5] BANG Y J, GIACCONE G, IM S A, *et al.* First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 855-861. DOI: 10.1093/annonc/mdx002.
- [6] RUGO H S, IM S A, CARDOSO F, *et al.* Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4): 573-584. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.7932.
- [7] MARKHAM A. Margetuximab: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 599-604. DOI:10.1007/s40265-021-01485-2.
- [8] BARTSCH R, BERGEN E. ASCO 2018: highlights in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Memo*, 2018, 11(4): 280-283. DOI:10.1007/s12254-018-0441-x.
- [9] HINNER M J, AIBA R S B, JAQUIN T J, *et al.* Tumor-localized costimulatory T-cell engagement by the 4-1BB/HER2 bispecific antibody-anticalin fusion PRS-343[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5878-5889. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3654.
- [10] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG Y H, *et al.* Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149. DOI:10.1200/JCO.20.00147.
- [11] CHAN A, MOY B, MANSI J, *et al.* Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(1): 80-91. DOI:10.1016/j.clbc.2020.09.014.
- [12] MA F, LI Q, CHEN S S, *et al.* Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112. DOI:10.1200/JCO.2016.69.6179.
- [13] MA F, OUYANG Q C, LI W, *et al.* Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2610-2619. DOI: 10.1200/JCO.19.00108.
- [14] XU B H, YAN M, MA F, *et al.* Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351-360. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- [15] 董南. 吡咯替尼治疗老年HER-2阳性晚期乳腺癌的临床效果[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(3): 497-500. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.03.014.
- [16] KULUKIAN A, LEE P, TAYLOR J, *et al.* Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(4): 976-987. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0873.
- [17] LIN N U, BORGES V, ANDERS C, *et al.* Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2610-2619. DOI:10.1200/JCO.20.00775.
- [18] MUELLER V, WARDLEY A, PAPLOMATA E, *et al.* Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2 CLIMB trial) [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 153: 223-233. DOI:10.1016/j.ejca.2021.05.025.
- [19] MURTHY R K, LOI S, OKINES A, *et al.* Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 597-609. DOI:10.1056/NEJMoa1914609.
- [20] GARCÍA-ALONSO S, OCAÑA A, PANDIELLA A. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and resistance, clinical progress, and beyond[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 130-146. DOI:10.1016/j.

- trecan.2019.12.010.
- [21] HUNTER F W, BARKER H R, LIPERT B, *et al.* Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(5): 603-612. DOI:10.1038/s41416-019-0635-y.
- [22] ZHAO P X, ZHANG Y B, LI W Q, *et al.* Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1589-1600. DOI:10.1016/j.apsb.2020.04.012.
- [23] CONILH L, FOURNET G, FOURMAUX E, *et al.* Exatecan antibody drug conjugates based on a hydrophilic polysarcosine drug-linker platform[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 247 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803327/>. DOI:10.3390/ph14030247.
- [24] DIÉRAS 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. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- [25] CONTE B, FABI A, POGGIO F, *et al.* T-DM1 efficacy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after a taxane plus pertuzumab and trastuzumab: an Italian multicenter observational study[J/OL]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(2): e181-e187 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735691/>. DOI:10.1016/j.clbc.2019.09.001.
- [26] PEREZ E A, BARRIOS C, EIERMANN W, *et al.* Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results from MARIANNE[J]. *Cancer*, 2019, 125(22): 3974-3984. DOI:10.1002/cncr.32392.
- [27] NAGAI Y, OITATE M, SHIOZAWA H, *et al.* Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(9): 1086-1096. DOI:10.1080/00498254.2018.1531158.
- [28] WU G H, GAO Y B, LIU D T, *et al.* Study on the heterogeneity of T-DM1 and the analysis of the unconjugated linker structure under a stable conjugation process[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(5): 8834-8845. DOI:10.1021/acsomega.9b00430.
- [29] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 816-826. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30097-X.
- [30] SIENA S, BARTOLOMEO M D, RAGHAV K, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 779-789. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00086-3.
- [31] MODI S N, PARK H, MURTHY R K, *et al.* Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887-1896. DOI:10.1200/JCO.19.02318.
- [32] RINNERHALER G, GAMPENRIEDER S P, GREIL R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1115 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841523/>. DOI:10.3390/ijms20051115.
- [33] YU J F, FANG T, YUN C Y, *et al.* Antibody-drug conjugates targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295841/>. DOI: 10.3389/fmolb.2022.847835.
- [34] XU B H, WANG J Y, ZHANG Q Y, *et al.* An open-label, multicenter, phase Ib study to evaluate RC48-ADC in patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 1028 [2022-01-20]. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.1028. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.1028.
- [35] OGANESYAN V, PENG L, BEE J S, *et al.* Structural insights into the mechanism of action of a biparatopic anti-HER2 antibody[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(22): 8439-8448. DOI: 10.1074/jbc.M117.818013.
- [36] PEGRAM M D, HAMILTON E P, TAN A R, *et al.* First-in-human, phase I dose-escalation study of biparatopic anti-HER2 antibody-drug conjugate MEDI4276 in patients with HER2-positive advanced breast or gastric cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(8): 1442-1453. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-20-0014.
- [37] DOKTER W, UBINK R, VAN DER LEE M, *et al.* Preclinical profile of the HER2-targeting ADC SYD983/SYD985: introduction of a new duocarmycin-based linker-drug platform[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(11): 2618-2629. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0040-T.
- [38] XU Z Y, GUO D D, JIANG Z L, *et al.* Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan(DS-8201a) and (vic-) trastuzumab duocarmazine (SYD985) [J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563805/>. DOI:10.1016/j.ejmech.2019.111682.
- [39] BAROK M, LE JONCOUR V, MARTINS A, *et al.* ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effects in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 156-163. DOI:10.1016/j.canlet.2019.12.037.
- [40] ARAB A, BEHRAVAN N, RAZAZN A, *et al.* The viral approach to breast cancer immunotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1257-1267. DOI:10.1002/jcp.27150.
- [41] BROWN T A 2nd, MITTENDORF E A, HALE D F, *et al.* Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181(2): 391-401. DOI:10.1007/s10549-020-05638-x.
- [42] MORSE M A, HOBEIKA A, OSADA T, *et al.* Long term disease-free survival and T cell and antibody responses in women with high-risk Her2⁺ breast cancer following vaccination against Her2[J/OL]. *J Transl Med*, 2007, 5: 42 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17822557/>. DOI:10.1186/1479-5876-5-42.
- [43] DISIS M L, WALLACE D R, GOOLEY T A, *et al.* Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4685-4692. DOI:10.1200/JCO.2008.20.6789.
- [44] DISIS M L, DANG Y S, COVELER A L, *et al.* HER-2/neu vaccine-

- primed autologous T-cell infusions for the treatment of advanced stage HER-2/neu expressing cancers[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(2): 101-109. DOI:10.1007/s00262-013-1489-4.
- [45] LOI S, GIOBBIE-HURDER A, GOMBOS A, *et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 371-382. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30812-X.
- [46] EMENS L A, ESTEVA F J, BERESFORD M, *et al.* Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1283-1295. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30465-4.
- [47] CAMPONE M, BACHELOT T, TREILLEUX I, *et al.* A phase II randomised study of preoperative trastuzumab alone or combined with everolimus in patients with early HER2-positive breast cancer and predictive biomarkers (RADHER trial)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 158: 169-180. DOI:10.1016/j.ejca.2021.09.017.
- [48] PISTILLI B, PLUARD T, URRUTICOECHEA A, *et al.* Phase II study of buparlisib (BKM120) and trastuzumab in patients with HER2⁺ locally advanced or metastatic breast cancer resistant to trastuzumab-based therapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(2): 357-364. DOI:10.1007/s10549-017-4596-7.
- [49] CIRUELOS E, VILLAGRASA P, PASCUAL T, *et al.* Palbociclib and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer: results from the phase II SOLTI-1303 PATRICIA trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(22): 5820-5829. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0844.
- [50] HALEY B, BATRA K, SAHOO S, *et al.* A phase I / I b trial of PD 0332991 (palbociclib) and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and taxane therapy[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(5): 417-424. DOI:10.1016/j.clbc.2021.03.005.
- [51] TOLANEY S M, WARDLEY A M, ZAMBELLI S, *et al.* Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarcHER): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 763-775. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30112-1.

[收稿日期] 2022-01-20

[修回日期] 2022-06-26

[本文编辑] 黄静怡