

Her-2阳性乳腺癌临床诊疗专家 共识

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

2012年

肿瘤分子靶向治疗,是将肿瘤细胞表达而正常细胞较少表达或不表达的特定基因或基因的表达产物作为治疗靶点,以最大程度杀死肿瘤细胞而对正常细胞伤害较小的治疗模式。人表皮生长因子受体2(human epidermal receptor 2, Her-2)是乳腺癌明确的预后指标和药物治疗效果的预测指标^[1]。作为第一个靶向Her-2的人源化单克隆抗体,曲妥珠单抗的问世改善了Her-2阳性乳腺癌患者的预后,影响了乳腺癌的诊治模式,是乳腺癌药物治疗的重要突破^[2]。2007年,拉帕替尼作为晚期乳腺癌二线治疗药物也在欧美批准上市。为了更好地推广规范的Her-2检测,准确评估乳腺癌患者预后,最大程度地发挥Her-2靶向药物治疗的疗效,减少治疗盲目性,使更多患者获益,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会专家组成员,根据2010年发表的“Her-2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识”^[3],结合近两年国内外研究结果,专家讨论后更新如下。

1 标准Her-2检测和结果判定

(1)Her-2是乳腺癌患者重要预后指标,也是靶向Her-2药物治疗的主要预测指标。

(2)Her-2靶向药物治疗适应证是患者肿瘤组织Her-2过表达。

(3)Her-2阳性的定义,可以是有资质认可病理实验室标准免疫组化(imunohistochemistry, IHC)检测(+++),或荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)阳性。特别强调组织标本的标准采样、4%甲醛溶液固定及其他标准检查操作程序^[4-5]。

(4)患者IHC(+++),可以直接判断为

Her-2阳性;IHC(++),应该再进行FISH或显色原位杂交法(chromogenic *in situ* hybridization, CISH)等方法进行Her-2基因扩增检测;IHC(+)或IHC(-),则可以判断为Her-2阴性^[4-5]。

(5)Her-2阳性判断也可以通过FISH检测。FISH检测比值>2.2则提示Her-2基因扩增;<1.8则提示无扩增;如果所得结果为1.8~2.2的临界值,则应参考IHC结果,或重复进行FISH或IHC检测,慎重推荐靶向Her-2治疗^[4-5]。

(6)复发转移患者建议进行Her-2的重新检测,以明确Her-2状况,可以复查原发肿瘤标本,但更提倡复发病灶再活检。如果患者病情发展不符合Her-2阴性特点,临床认为有Her-2阳性可能,更应重新检测Her-2^[6]。

2 Her-2阳性复发转移乳腺癌治疗

2.1 基本原则

(1)Her-2阳性复发转移乳腺癌,治疗应该首选含曲妥珠单抗,方案选择要充分考虑患者肿瘤组织激素受体状况、既往(新)辅助治疗用药情况、目前肿瘤负荷和患者一般情况。

(2)尽管曲妥珠单抗单药治疗Her-2阳性复发转移乳腺癌有一定疗效,但更多临床研究显示,曲妥珠单抗与化疗药物联合效果更好。

(3)蒽环类化疗药物治疗失败的Her-2阳性复发转移乳腺癌,首选曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西紫杉醇作为一线方案^[7-8]。Her-2阳性复发转移乳腺癌,曲妥珠单抗联合紫杉醇加卡铂,比曲妥珠单抗联合紫杉醇疗效更好^[9];曲妥珠单抗

联合多西紫杉醇加卡培他滨, 比曲妥珠单抗联合多西紫杉醇疗效更好^[10]。

(4)紫杉类化疗药物治疗失败的Her-2阳性乳腺癌, 曲妥珠单抗可以联合长春瑞滨、铂类、卡培他滨、吉西他滨等其他化疗药物^[11-14]。

(5)Her-2阳性、同时ER和(或)PR阳性的复发转移乳腺癌, 靶向Her-2治疗可以联合芳香化酶抑制剂^[15]。

(6)联合治疗有效患者不能耐受化疗时, 可以考虑继续使用靶向Her-2治疗作为维持治疗。

2.2 曲妥珠单抗治疗出现疾病进展后治疗策略

细胞毒药物治疗出现疾病进展, 需要更换新的细胞毒化疗药物。而曲妥珠单抗由于其不同的作用机制, 临床研究显示, 持续应用曲妥珠单抗抑制Her-2表达有助于控制乳腺癌细胞生长, 而停止应用曲妥珠单抗后, 肿瘤生长加快^[16]。患者曾经治疗有效而其后出现疾病进展时并不一定需要停药, 临床中可以根据具体情况采取以下策略。

2.2.1 继续使用曲妥珠单抗, 更换其他化疗药物

Hermine研究显示, 一线使用曲妥珠单抗疾病进展后, 继续使用曲妥珠单抗, 比停止使用曲妥珠单抗疗效更好^[17]。GBG26/BIG03-05随机临床试验中, 曲妥珠单抗治疗疾病进展转移性Her-2阳性乳腺癌, 随机分为单用卡培他滨和卡培他滨联合曲妥珠单抗, 结果显示疾病进展后继续使用曲妥珠单抗的治疗仍能取得更长的无疾病进展时间^[18]。因此, Her-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗联合化疗出现疾病进展后, 可保留曲妥珠单抗继续使用, 并换用其他联合化疗方案。

2.2.2 拉帕替尼联合卡培他滨

临床研究证明, 曲妥珠单抗治疗失败的乳腺癌, 拉帕替尼联合卡培他滨比单用卡培他滨的疾病进展时间延长^[19], 所以曲妥珠单抗治疗方案治疗后疾病进展Her-2阳性患者也可以选择拉

帕替尼联合卡培他滨。

2.2.3 曲妥珠单抗联合拉帕替尼

不能耐受化疗的患者, 还可以考虑曲妥珠单抗联合拉帕替尼的非细胞毒药物的方案^[20], 但目前缺乏曲妥珠单抗联合拉帕替尼优于联合化疗的证据。

3 Her-2阳性乳腺癌辅助治疗

3.1 基本原则

曲妥珠单抗用于Her-2阳性乳腺癌术后辅助治疗, 可明显降低复发和死亡风险^[21-23]。因此美国综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国NCCN乳腺癌临床实践指南, 都推荐曲妥珠单抗作为Her-2阳性乳腺癌术后标准治疗。而至今拉帕替尼辅助治疗临床研究均未取得阳性结果, 所以临床不推荐拉帕替尼用于术后辅助治疗。

3.2 Her-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗

3.2.1 化疗方案选择

推荐术后化疗患者采用AC-TH或TCH方案, AC-TH: AC(蒽环联合环磷酰胺)序贯紫杉类联合曲妥珠单抗; TCH: 多西紫杉醇加卡铂联合曲妥珠单抗。其他辅助化疗方案结束后也可以单用曲妥珠单抗治疗1年。曲妥珠单抗可以和辅助放疗、辅助内分泌治疗同时使用。

3.2.2 用法用量

曲妥珠单抗与紫杉类化疗合用时, 可以根据化疗药物的用法采取周疗或每3周1次; 周疗曲妥珠单抗首剂4 mg/kg, 随后每周2 mg/kg; 3周1次曲妥珠单抗首剂8 mg/kg, 随后每3周6 mg/kg, 共持续1年。

3.2.3 疗程

目前认为, Her-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗, 合适的用药周期为1年。

3.2.4 延迟使用问题

HERA研究4年随访结果显示, 对于术后初始未接受曲妥珠单抗治疗的Her-2阳性乳腺癌, 延迟使用曲妥珠单抗辅助治疗也可以获益, 因此辅助化疗已经结束, 但仍处于无病状态的患者

可以使用1年曲妥珠单抗^[21]。

3.2.5 不含化疗的方案

有少部分不能耐受化疗,或激素受体阳性的老年Her-2阳性乳腺癌,可考虑采用不含化疗的曲妥珠单抗联合内分泌治疗方案。

3.2.6 原发灶较小(0.6~1 cm)Her-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗

曲妥珠单抗疗效的临床研究纳入的患者原发灶多>1 cm,但临床回顾性研究证实,0.6~1 cm的Her-2阳性乳腺癌小肿瘤复发风险也较阴性患者高,使用曲妥珠单抗能降低复发风险,所以原发灶较小(0.6~1 cm)但伴高危因素者,如分级差、Ki-67高等可考虑曲妥珠单抗辅助治疗^[24-26]。

4 Her-2阳性乳腺癌新辅助治疗

临床研究证明,术前新辅助治疗获得病理学完全缓解(pathological complete release, pCR)患者无病生存(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)均优于同样治疗未达到pCR的患者。Her-2阳性患者新辅助治疗,曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高pCR率,奠定了新辅助曲妥珠单抗的基本地位。Buzdar等^[27]的新辅助治疗试验中,曲妥珠单抗联合紫杉醇序贯CEF化疗的pCR率高达65.2%,显著高于单纯化疗组的26.3%($P=0.016$)。NOAH研究结果显示,Her-2阳性局部晚期乳腺癌,曲妥珠单抗联合AT/T/CMF方案能显著提高pCR率(43% vs 23%, $P=0.002$)^[28]。GeparQuinto研究表明,蒽环、紫杉类药物联合曲妥珠单抗新辅助治疗较联合拉帕替尼获得更高的pCR率(50.4% vs 35.2%, $P<0.05$)^[29]。

(1)Her-2阳性乳腺癌患者术前新辅助治疗应考虑含曲妥珠单抗。

(2)方案可以选择辅助治疗推荐的方案,如TCH,也可以选择含蒽环类的联合方案,但要注意原则上曲妥珠单抗和蒽环同步使用不超过4个周期。设计临床研究更要充分考虑科学性和

伦理学要求。

(3)术前新辅助治疗用过曲妥珠单抗的患者,术后辅助推荐曲妥珠单抗,治疗总疗程1年。

5 曲妥珠单抗心脏毒性防治原则

(1)曲妥珠单抗联合化疗药物尤其是蒽环类化疗药物会增加心肌损害,严重者会发生心力衰竭。所以复发转移乳腺癌患者不推荐曲妥珠单抗联合蒽环类化疗,辅助治疗曲妥珠单抗要在蒽环类化疗后使用,新辅助治疗可以在严密观察下,曲妥珠单抗同步联合4周期内短程蒽环类化疗。

(2)尽管临床研究观察心脏毒性事件发生率不高且多数可以恢复,但应该注意临床研究入选的病例是化疗后经过心脏功能安全筛选的。所以,临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图LVEF基线评估后再开始应用曲妥珠单抗,使用期间应该每3个月监测心功能。若患者有无症状性心功能不全,监测频率应更高(如每6~8周1次)。

(3)当出现LVEF较治疗前绝对数值下降 $\geq 16\%$,或LVEF低于该检测中心正常范围并且LVEF较治疗前绝对数值下降 $\geq 10\%$ 时,应暂停曲妥珠单抗治疗至少4周,并每4周检测1次LVEF,4~8周内LVEF回升至正常范围,或LVEF较治疗前绝对数值下降 $\leq 15\%$,可恢复使用曲妥珠单抗。

(4)但LVEF持续下降超过8周,或者3次以上因心脏问题而中断曲妥珠单抗治疗,应永久停止使用曲妥珠单抗。

现代乳腺癌分类治疗,应该以标准的传统病理组织学、结合免疫组化和分子病理诊断为基础。科学合理地进行综合治疗,需要病理科、影像学和临床学科紧密合作,规范预后指标和预测指标的检测,遵循治疗指南,结合临床经验,尊重患者意愿,合理安排各阶段治疗,改善患者生活质量,提高生存率。

[参 考 文 献]

- [1] SLAMON D J, CLARK G M, WONG S G, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene [J]. *Science*, 1987, 235: 177-182.
- [2] FERRETTI G, FABI A, FELICI A, et al. Improved prognosis by trastuzumab of women with Her-2-positive breast cancer compared with those with Her-2-negative disease [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 337.
- [3] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(2): 158-160.
- [4] WOLFF A C, HAMMOND M E, SCHWARTZ J N, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 118-147.
- [5] 《乳腺癌Her-2检测指南》编写组. 乳腺癌Her-2检测指南(2009) [J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(12): 836-840.
- [6] FABI A, DI BENEDETTO A, METRO G, et al. Her-2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 2055-2064.
- [7] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her-2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her-2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [8] MARTY M, COGUETTI F, MARANINCHI D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4265-4274.
- [9] ROBERT N, LEYLAND-JONES B, ASMAR L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with Her-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2786-2792.
- [10] WARDLEY A M, PIVOT X, MORALES-VASQUEZ F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in Her-2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 976-983.
- [11] PAPALDO P, FABI A, FERRETTI G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to Her-2 expression: changing the natural history of Her-2-positive disease [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(4): 630-636.
- [12] INFANTE J R, YARDLEY D A, BURRIS H A, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with Her-2-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(1): 23-28.
- [13] SCHALLER G, FUCHS I, GONTSCH T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3246-3250.
- [14] YARDLEY D A, BURRIS H A, HANSON S, et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with Her-2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(3): 178-183.
- [15] KAUFMAN B, MACKAY J R, CLEMENS M R, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized Phase III Tandem study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5529-5537.
- [16] BELL R. Duration of therapy in metastatic breast cancer: management using Herceptin [J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12: 561-568.
- [17] EXTRA J M, ANTOINE E C, VINCENT-SALOMON A, et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study [J]. *Oncologist*, 2010, 15(8): 799-809.
- [18] VON MINCKWITZ G, DU BOIS A, SCHMIDT M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1999-2006.
- [19] 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: 533-543.
- [20] BLACKWELL K L, BURSTEIN H J, STORNILOLO A M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1124-1130.
- [21] GIANNI L, DAFNI U, GELBER R D, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with Her-2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3): 236-244.

- [22] SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, et al. Adjuvant trastuzumab in Her-2-positive breast cancer [J] . N Engl J Med, 2011, 365(14): 1273-1283.
- [23] PEREZ E A, ROMOND E H, SUMAN V J, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(25): 3366-3373.
- [24] GONZALEZ-ANGULO A M, LITTON J K, BROGLIO K R, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller [J] . J Clin Oncol, 2009, 27: 5700-5706.
- [25] MCARTHUR H L, MORRIS P G, PATIL S, et al. Benefits of trastuzumab based therapy for women with small, node-negative, Her-2-positive breast cancer [C] . ASCO Breast Cancer Symposium, 2009: 228.
- [26] RODRIGUES M J, WASSERMANN J, ALBIGES-SAUVIN L, et al. Treatment of node-negative infra-centimetric Her-2+ invasive breast carcinomas: a joint AERIO/REMGUS study [J] . Proc Am Soc Clin Oncol, 2009, 27(0): 517.
- [27] BUZDAR A U, VALERO V, IBRAHIM N K, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen [J] . Clin Cancer Res, 2007, 13(1): 228-233.
- [28] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with Her-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel Her-2-negative cohort [J] . Lancet, 2010, 375(9712): 377-384.
- [29] UNTCH M, LOIBL S, BISCHOFF J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBC 44): a randomised phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2012, 13(2): 135-144.

Her-2阳性乳腺癌诊疗专家共识专家组成员 (以拼音首字母为序):

- 陈佳艺 复旦大学附属肿瘤医院
 陈 杰 北京协和医院
 崔树德 河南省肿瘤医院
 付 丽 天津市肿瘤医院
 顾 林 天津市肿瘤医院
 胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院
 江泽飞 军事医学科学院附属医院
 姜 军 第三军医大学附属西南医院
 刘 红 天津市肿瘤医院
 欧阳涛 北京大学肿瘤医院
 庞 达 黑龙江省肿瘤医院
 任国胜 重庆医科大学附属第一医院
 邵志敏 复旦大学附属肿瘤医院
 沈坤炜 上海交通大学附属瑞金医院
 沈镇宙 复旦大学附属肿瘤医院
 宋三泰 军事医学科学院附属医院
 王永胜 山东省肿瘤医院
 徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院
 杨名添 中山大学肿瘤防治中心
 张 斌 辽宁省肿瘤医院
 张保宁 中国医学科学院肿瘤医院
 张 瑾 天津市肿瘤医院