

无心脏基础疾病的老年 HER-2 阳性乳腺癌患者是否应行 曲妥珠单克隆抗体治疗?

徐颖, 林燕, 王常璿, 赵佳琳, 孙强

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院乳腺外科, 北京 100730

通信作者: 孙强 电话: 010-69152700, E-mail: sunqiangpumc@sina.com

【摘要】随着我国人口老龄化, 乳腺癌治疗需要面对更多的老年患者。近年来, 靶向治疗作为人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性乳腺癌全身治疗的重要方法, 在乳腺癌治疗中的地位越来越重要。无心脏基础疾病的老年 HER-2 阳性乳腺癌患者是否应使用曲妥珠单克隆抗体进行靶向治疗存在争议。目前证据表明, 60~70 岁老年 HER-2 阳性乳腺癌患者可从曲妥珠单克隆抗体治疗中获益, 心脏事件风险较低且可逆, 但 70 岁以上患者目前无大规模试验证据支持。在选择辅助治疗方案时需平衡获益与风险, 综合考虑患者本人意愿和身体状况, 进行个体化治疗。若治疗选择曲妥珠单克隆抗体, 需避免与蒽环类化疗药物联用并监测心功能, 及时发现和处理心脏事件。

【关键词】老年; 乳腺癌; 靶向治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-9081(2019)04-0414-05



DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.04.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Whether Elderly Patients with Her-2 Positive Breast Cancer but Without Heart Disease Should Receive Targeted Therapy?

XU Ying, LIN Yan, WANG Chang-jun, ZHAO Jia-lin, SUN Qiang

Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SUN Qiang Tel: 86-10-69152700, E-mail: sunqiangpumc@sina.com

【Abstract】 With a nationwide increase in elderly population, an increased number of breast cancer diagnosed in older women is expected. Nowadays, targeted therapy is an important systemic treatment for human epidermal growth factor 2 (HER-2) positive breast cancer, which has been playing an important role in the treatment for breast cancer. It is controversial whether trastuzumab should be used for targeted therapy in elderly Her-2 positive breast cancer patients with moderate risk and no cardiac disease. Current evidence suggests that patients aged 60–70 years old with a moderate risk of Her-2 positive breast cancer may benefit from trastuzumab with an acceptable and reversible risk of heart events. Yet there is no enough evidence for elderly patients beyond 70 years old. Therefore, we should balance the benefit and risk when considering targeted therapy for elderly patients with breast cancer. Management of breast cancer in the elderly should take the will of the patients, the physical condition, and comorbidities in to consideration. Anthracycline-based chemotherapy should not be used together with targeted therapy. It is necessary to monitor cardiac function and deal with heart events timely.

【Key words】 old women; breast cancer; targeted therapy

Med J PUMCH, 2019,10(4):414–418

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤,每年新增患者 168 万例,占女性年新增癌症患者的 20%^[1]。目前乳腺癌的平均发病年龄为 61 岁,70 岁以上老年人占发病总人数的 30%^[2]。伴随人口老龄化,乳腺癌治疗将面对更多的老年患者^[3-4]。近年来,靶向治疗作为人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性乳腺癌全身治疗的重要方法,显示出越来越重要的地位。乳腺癌靶向治疗的最大优势即利用肿瘤细胞表达、正常细胞很少或不表达的特定基因或基因产物,形成相对或绝对靶点,最大程度杀灭肿瘤细胞,并减轻不良反应。但由于心血管系统的部分细胞表达与肿瘤细胞靶向治疗药物存在某些相同抗原,靶向治疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,亦对患者心血管系统造成损伤。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南明确指出,在使用曲妥珠单抗治疗时需平衡其心脏毒性,并避免其与蒽环类药物同时使用^[5]。临床研究表明,既往有高血压及冠状动脉硬化性心脏病史的患者在使用曲妥珠单抗治疗时,心脏事件出现的风险明显高于无心血管疾病患者,此类患者的治疗需谨慎用曲妥珠单抗治疗^[6]。在无心血管基础疾病的老年乳腺癌患者中,是否可应用曲妥珠单抗进行靶向治疗目前尚无定论,故本文将对这一问题进行深入探讨。

1 老年乳腺癌患者特点

随着全球老龄化,世界卫生组织预测,2015 至 2050 年间,全世界老年人口将成倍增长,由 12% 达到 22%^[7]。老年乳腺癌患者具有其独特的特点,如身体机能退化,合并高血压、糖尿病等全身基础疾病,治疗依从性差等,这些特点必将会影响乳腺癌治疗的选择和预后,同时也对乳腺癌个体化治疗提出新的挑战^[8]。

与年轻乳腺癌患者相比,老年乳腺癌患者的分型更倾向于雌孕激素受体阳性、合并或不合并 HER-2 阳性^[9]。文献报道,肿瘤大小及淋巴结受累的概率均随着年龄增加而降低,这提示老年患者的肿瘤可能存在不同表现^[10],70 岁以上老年人的预后明显优于 40~70 岁乳腺癌患者^[11-13]。但由于老年人经常被排除在临床试验之外,目前老年人治疗选择的证据通常来自年轻人群临床试验结果^[14-17],这使老年乳腺癌患者进行精准治疗困难加大,同时也是老年乳腺癌患者是否应进行曲妥珠单抗治疗存在争议的主要

原因。

2 老年 Her-2 阳性乳腺癌患者使用曲妥珠单抗治疗的适应证

部分研究认为,老年 Her-2 阳性乳腺癌患者应进行曲妥珠单抗靶向治疗。在 St. Gallen 共识中,无淋巴结转移的 HER-2 阳性乳腺癌患者属于中度风险患者^[18],其使用曲妥珠单抗治疗具有充足的证据。4 项有关 Her-2 阳性乳腺癌的关键临床研究 (HERA、B006、N9831、B31, > 12 000 例患者) 得出的结论相一致,即曲妥珠单抗的应用明显改善了患者的总生存率 (overall survival, OS) 和无病生存率 (disease-free survival, DFS)。这 4 项研究同时确立了 18 周期 (1 年) 辅助曲妥珠单抗治疗作为 HER-2 阳性早期乳腺癌标准治疗的地位^[19-22]。在 HERA 试验和 N9831 试验延长时间的随访分析中,分别在 11 年后及 8.4 年后仍可看到 DFS 及 OS 获益^[23-24]。在疗效方面,B31 试验和 N9831 试验中接受曲妥珠单抗治疗的 60 岁以上老年人在 OS ($HR = 0.51$, 95% CI: 0.37 ~ 0.69) 及 DFS ($HR = 0.63$, 95% CI: 0.49 ~ 0.82) 方面的获益与总体人群一致^[22]。HERA 研究的 11 年随访结果亦显示,60 岁以上老年人在曲妥珠单抗治疗中的获益与总体人群获益趋势相一致 ($HR = 0.82$, 95% CI: 0.62 ~ 1.08)^[21]。一项纳入 HERA 试验、N9831 试验及 B31 试验的荟萃分析显示,60 岁及以上患者可从曲妥珠单抗治疗中获益 (pooled $HR = 0.53$, 95% CI: 0.36 ~ 0.77)^[25]。

然而另一方面,由于上述 4 项关于 HER-2 阳性乳腺癌的研究均除外了 70 岁以上老年人,故对于 70 岁以上老年人是否适用这 4 项研究结果,仍存在争议。HERA 研究中虽然提示 60 岁以上老年人对曲妥珠单抗治疗的获益与总体人群的获益趋势一致 ($HR = 0.82$, 95% CI: 0.62 ~ 1.08),但由于该试验在入组时并未对年龄进行预设分层,故在对年龄因素进行回顾性分析时,统计学意义方面存在欠缺^[23]。鉴于目前研究,60~70 岁老年 HER-2 阳性乳腺癌患者可从曲妥珠单抗治疗中获益,但对于 70 岁以上老年患者,尚无足够的证据支持。

3 老年 Her-2 阳性乳腺癌使用靶向治疗的风险

有学者认为,虽然曲妥珠单抗联合化疗

时的心脏毒性不容忽视,但其所造成的心脏毒性称为Ⅱ型化疗相关心脏功能障碍,与Ⅰ型功能障碍相比,最显著的区别是其所造成的心脏功能损害可逆^[26-27]。研究数据表明,化疗联合曲妥珠单抗治疗所造成的严重心脏损害出现概率不高,且多可在治疗结束后恢复。B006 试验中,在应用化疗联合曲妥珠单抗治疗的患者中可观察到左心室射血分数下降,但下降的幅度在安全范围内,且在治疗结束后可以恢复^[21]。HERA 研究显示,患者接受曲妥珠单抗治疗,在 2 年治疗组及 1 年治疗组中分别有 9.4% 和 5.2% 的患者出现心脏不良事件,但前者中 87.2% 的患者在中位时间 7.2 个月即可恢复,后者中 79.5% 的患者在中位时间 6.6 个月即可恢复^[26]。需要指出的是,有心脏风险的患者并未包括在这项研究中。NSABP-B31 研究结果显示,7 年随访中试验组 4% 的患者出现心脏事件,而对照组则为 1.3%^[27]。但大部分患者在结束曲妥珠单抗治疗后可恢复至正常水平。该研究对部分使用曲妥珠单抗治疗的患者进行了心内膜活检,并未发现明显异常改变^[27]。其他研究显示,曲妥珠单抗用于辅助治疗时,出现严重心力衰竭的发生率为 1%~4%^[28]。在一项纳入 9535 例 66 岁以上乳腺癌患者的多中心观察性研究中,23% 的患者使用了曲妥珠单抗,与未使用者相比,出现心脏事件的比例更高 ($P<0.01$),该研究的多因素分析显示,心脏事件多发生于年龄>80 岁、曲妥珠单抗周疗、既往有高血压/冠状动脉硬化性心脏病史的患者。无心脏基础疾病的老年患者风险相对较低^[6]。Dall 等^[29]在 2006 至 2012 年间,对 339 个研究机构中的 3940 例 HER-2 阳性乳腺癌患者进行了前瞻性观察,507 例患者为 65~69 岁,另 507 例患者年龄 ≥ 70 岁;所有患者均接受化疗联合曲妥珠单抗治疗,并每年进行随访,结果显示曲妥珠单抗具有良好的心脏耐受性,心脏事件可预测且可管理。在紫杉醇联合曲妥珠单抗辅助治疗淋巴结阴性、HER-2 阳性乳腺癌前瞻性单臂试验中,34% 的患者为 60 岁以上老年患者,仅 2 例出现有症状的充血性心力衰竭,且在终止曲妥珠单抗治疗后左心室射血分数可恢复,表明正常患者出现心脏事件的风险较低^[30]。综合以上研究,应用曲妥珠单抗治疗,特别是联合化疗方案存在心脏毒性,但风险在可接受范围内。

另有学者认为,无心脏基础疾病的老年乳腺癌患者使用曲妥珠单抗的安全性目前证据尚有限。上述的一项多中心观察性研究中,尽管分析显示心脏

事件多发生于年龄>80 岁、曲妥珠单抗周疗、既往有高血压/冠状动脉硬化性心脏病史的患者,无心脏基础疾病的老年患者风险相对较低,但仍高于未使用曲妥珠单抗治疗的患者^[6]。靶向药物联合化疗药物特别是蒽环类药物时,心脏事件发生风险明显增加。2011 年,Slamon 等^[19]的一项蒽环类药物联合曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌患者的研究中,两者联合应用可延缓疾病进展,降低患者 1 年病死率,但在 143 例接受蒽环类联合曲妥珠单抗治疗的患者中,27% 出现了美国国立癌症研究所通用毒性标准Ⅲ或Ⅳ级心脏毒性。另一项纳入 47 806 例 65 岁以上老年乳腺癌患者的研究中,蒽环类联合曲妥珠单抗治疗的患者,第一年充血性心力衰竭累积发病率为 5.5%,5 年充血性心力衰竭累积发病率为 15.5%;与未进行化疗及靶向治疗的患者相比,充血性心力衰竭发生风险明显增加 ($HR = 1.19, 95\% CI: 1.05 \sim 1.34$)^[31]。故在老年乳腺癌辅助治疗中应避免蒽环类药物与曲妥珠单抗联合应用。

4 小结

2012 年国际老年肿瘤协会、欧洲乳腺癌协会共识指出,无心脏基础疾病的中风险老年乳腺癌患者应接受曲妥珠单抗治疗^[10]。2017 年 St. Gallen 专家共识也指出,对于老年乳腺癌患者,年龄并非治疗方案的决定性因素。患者的个体因素、既往疾病、预期寿命以及患者意愿均是是否进行靶向治疗的关键因素,治疗时间目前尚未明确。目前证据表明,曲妥珠单抗在老年患者中具有良好的心脏耐受性^[32]。2018 年 NCCN 指南进行了更新,推荐使用紫杉类或紫杉类联合环磷酰胺的化疗方案与紫杉类+曲妥珠单抗或紫杉类+环磷酰胺+曲妥珠单抗联合方案为相对低风险 HER-2 阳性乳腺癌患者辅助治疗方案,避免与蒽环类药物联用,可降低心脏事件的发生风险^[5]。

综上,HER-2 阳性老年乳腺癌患者术后辅助治疗是否应用曲妥珠单抗目前尚无定论,当前证据表明,60~70 岁老年 HER-2 阳性乳腺癌患者可从曲妥珠单抗治疗中获益,心脏事件风险较低且可逆,70 岁以上患者尚无大规模试验证据支持。选择辅助治疗方案时需平衡获益与风险,综合考虑患者本人意愿和身体状况进行个体化治疗,若选择应用曲妥珠单抗,需避免与蒽环类药物联用并监测心功能,及时发现和处理心脏事件。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 372: 134-141.
- [2] DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics 2015; convergence of incidence rates between black and white women [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 31-42.
- [3] Ma C, Zhou Q, Nie X, et al. Breast cancer in Chinese elderly women; pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 71: 258-265.
- [4] Hamaker ME, Schreurs WH, Uppelschoten JM, et al. Breast cancer in the elderly; retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines [J]. *Breast*, 2009, 15: 26-33.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; breast cancer (Version 1.2018) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast.
- [6] Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2013, 31: 4222-4228.
- [7] World Health Organization. Mental Health of older adults [EB/OL]. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>.
- [8] Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer; updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: e148-e160.
- [9] Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, et al. Breast cancer among the oldest old; tumor characteristics, treatment choices, and survival [J]. *Clin Oncol*, 2010, 28: 2038-2045.
- [10] Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2009, 27: 2931-2937.
- [11] Rosso S, Gondos A, Zanetti R, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000-2004 in 11 European countries; the role of screening and a comparison with data from the United States [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46: 3351-3357.
- [12] Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands; stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124: 801-807.
- [13] Neuner JM, Zokoe N, McGinley EL, et al. Quality of life among a population-based cohort of older patients with breast cancer [J]. *Breast*, 2014, 23: 609-616.
- [14] Hurria A, Dale W, Mooney M, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer; U13 Conference Recommendations [J]. *Clin Oncol*, 2014, 32: 2587-2594.
- [15] Derks MGM, Kiderlen M, Bastiaannet E, et al. Large variation in treatment of older patients with nonmetastatic breast cancer in Europe; a population based cohort study from the EURECCA Breast Cancer Group [J]. *Lancet Oncol*, 2018 (unpublished manuscript).
- [16] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise; highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18: 1133-1144.
- [17] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1659-1672.
- [18] Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer; a 4-year follow-up of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 236-244.
- [19] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1273-1283.
- [20] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, 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]. *Clin Oncol*, 2011, 29: 3366-3373.
- [21] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer; final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial [J]. *Lancet*, 2017, 389: 1195-1205.
- [22] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer; planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 [J]. *Clin Oncol*, 2014, 32: 3744-3752.
- [23] Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer; a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39: 44-50.

- [24] Michel M, Francesco C, Dominique M, 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.
- [25] de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? [J]. *Target Oncol*, 2009, 4: 77-88.
- [26] de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin adjuvant trial (BIG 1-01) [J]. *Clin Oncol*, 2014, 32: 2159-2165.
- [27] Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2012, 30: 3792-3799.
- [28] Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes [J]. *Biol Chem*, 1998, 273: 10261-10269.
- [29] Dall P, Lenzen G, Göhler T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study in Germany [J]. *J Geriatr Oncol*, 2015, 6: 462-469.
- [30] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 134-141.
- [31] Du XL, Xia R, Burau K, et al. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998-2005 [J]. *Med Oncol*, 2010, 28: S80-S90.
- [32] Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer [J]. *Anna Oncol*, 2017, 28: 1700-1712.

(收稿日期: 2018-12-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已加入 OSID (Open Science Identity) 开放科学计划

本刊从 2019 年 4 月起加入 OSID (Open Science Identity) 开放科学计划, 将通过在文章中添加开放科学二维标识码 (OSID 码) 形式, 为读者和作者提供一个与业界同伴和专家交流研究成果的途径, 同时提供系列增值服务, 提升论文的科研诚信。

通过 OSID, 作者可以使用电脑或手机上传简短的语音、视频、文字介绍, 更加立体化地展示和传播科研成果, 弥补纸刊载体的局限性, 也可与本专业其他研究人员互动、交流, 提升论文的阅读率、下载量和引用率, 扩大论文和作者的影响力, 同时, 让科研过程可追溯, 提升了研究成果的诚信质量。

OSID 码包含以下内容:

(1) 作者介绍论文的语音 (可上传 5 段语音, 每段不超过 10 分钟), 内容包括研究方向、研究目的、研究意义, 还可以介绍自己在研究前的准备工作、研究过程中的趣事等, 从而展现更多的研究细节;

(2) 论文附加说明, 可上传论文的相关图片和视频, 使纸刊无法呈现的动态试验过程、模拟计算结果等, 得到更直观展示;

(3) 作者与读者在线交流问答, 建立起论文的学术交流圈。

读者通过微信扫描论文上的 OSID 码, 即可看到作者对文章的介绍, 向作者提问, 或针对有探讨价值之处与作者进一步互动沟通。

科技期刊数字化是期刊发展的必经之路, 随着移动互联网的普及, 二维码作为纸质版和数字化产品的纽带, 为读者和作者提供了一个方便快捷的交流通道以及更加丰富的内容表现形式。本刊加入 OSID 计划, 一方面能给读者带来全新的阅读和讨论体验, 另一方面能使作者更严肃负责地对待所著论文, 促进优秀论文更好地传播, 具有双向促进作用。