



HER2 乳癌標靶治療

撰文◎乳房外科主任 黃星華

近年來，癌症分子生物學及基因學的研究進展快速，並發現每個癌症病人及腫瘤的基因表現各有差異。標靶治療是針對癌症細胞特定的分子來做治療，和化學治療不同，它會針對癌症細胞之特異表現攻擊，避開正常細胞，達到減輕因治療所引發的毒性及副作用的效果。

以HER2為例，HER2受體存在於所有細胞表面，包括健康的細胞和癌細胞。然而HER2陽性乳癌細胞比正常細胞具有更多的HER2受體，過量的HER2使癌細胞快速成長和分裂，導致腫瘤的形成，是復發、死亡的高危險群。分裂速度快甚至發生轉移。（如圖一）

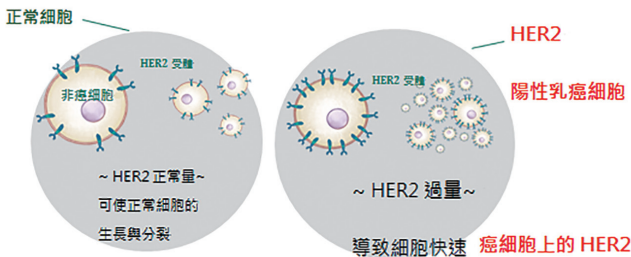
20%（每五人有一人為HER2陽性乳癌），為高度惡性，分化不好，轉移到腋下淋巴結之機率較高。因此在開始治療前，通常會進行HER2基因型的檢驗，讓醫師能更準確地決定治療方式。

抗HER2標靶治療藥物

標靶治療藥物會阻斷細胞內訊息傳遞，壓制乳癌細胞分裂。根據美國國家癌症治療準則（NCCN Guideline）建議：腫瘤 > 一公分以上，不論淋巴有無轉移，都建議使用抗HER2標靶治療。藥物包括：

· 賀癌平®Herceptin® (Trastuzumab)

此為針對HER2受體的標靶藥物，能與癌細胞上的HER2受體結合，使癌細胞無法生長分裂。



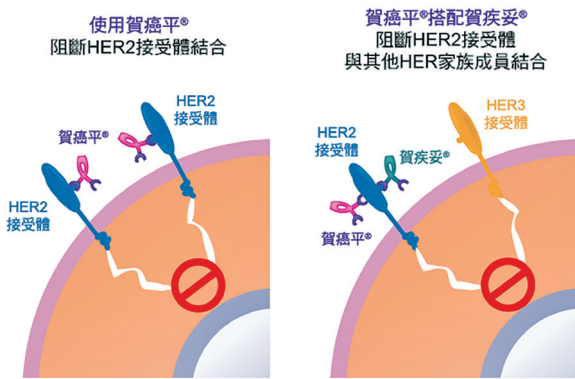
正常細胞都帶有 HER2

圖一

在乳癌的流行病學上，此型約占所有乳癌

· 賀疾妥®Perjeta® (Pertuzumab)

賀疾妥Perjeta是另一個基因重組的抗HER2標靶藥物，可與HER2蛋白結合，阻斷HER2和其他HER家族成員（HER1，HER3，HER4）的配體聚合，抑制HER2刺激乳癌細胞生長和分裂，抑制傳遞細胞生長訊號。賀疾妥Perjeta必須與賀癌平Herceptin併用。兩種藥物對於HER2蛋白質結合的部位不同，因此有相輔相成的效果，又稱為雙標靶。（如圖二）

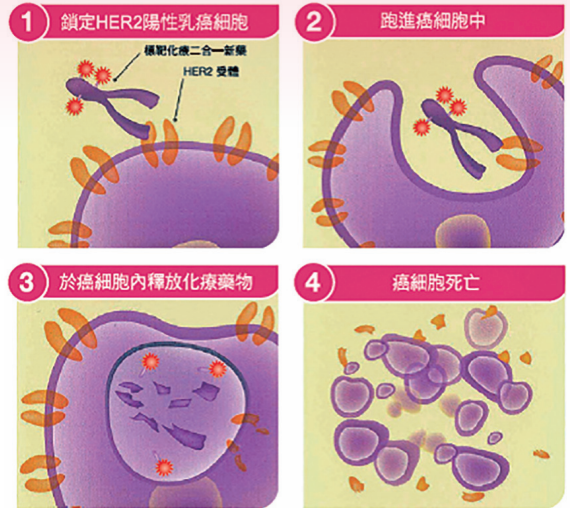


圖二

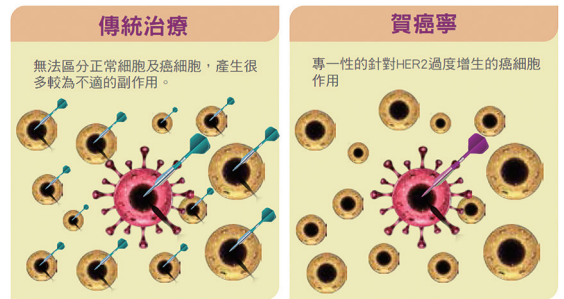
· 賀癌寧®Kadcyla® (T-DM1)

賀癌寧Kadcyla是一種新一代的HER2標靶藥物，為新型抗體化療藥物複合體（ADC，Antibody Drug Conjugate），成分包含賀癌平（Herceptin，trastuzumab）透過穩定的鍵結物與強效的細胞毒殺藥物（DM1）做連結。

Kadcyla作用方式是藉由賀癌平Herceptin做為引導與HER2陽性癌細胞結合，避免影響到其他正常細胞。當賀癌寧Kadcyla與乳癌細胞結合後，進入細胞內，其鍵結會斷裂進而釋放出具有毒性的化療藥物，進而殺死細胞。因此，賀癌寧Kadcyla可專一性針對HER2陽性癌細胞進行攻擊，降低對健康細胞的傷害。（見圖三、圖四）



↑ 圖三
↓ 圖四



賀癌平（Herceptin）作為第一個被FDA核准使用在乳癌治療標靶藥物，自一九九八年上市後，在過去這十餘年間已治療超過兩百萬位BC患者，HERA研究證實經賀癌平（Herceptin）治療一年後，患者十年存活率高達74%，有革命性的躍進。之後研發的標靶藥物雙標靶使用不論在早期乳癌或轉移性乳癌的治療，皆有絕佳的療效。

最新一代藥物－賀癌寧（Kadcyla，TDM1）是一個結合標靶與化療的藥物，其結構為賀癌平（Herceptin）連結了三至四個單位的化療藥物DM1，透過賀癌平尋找HER2過度表達的細胞，通常這種乳癌細胞生長較快，也較活躍容易轉移，一旦找到這樣的細胞後，它會結合到癌細胞上專有的HER2抗原，細胞會把整個（Kadcyla，TDM1）分子吃進去，它結構上的化療藥物就會在癌細胞內部分離裂解出

來毒殺癌細胞。因此它雖有化療的成分在，但副作用卻少很多，療效卻強很多，這個藥物的出現，在乳癌的藥物治療又邁進了一大步。

抗HER2標靶藥物治療時間

· 早期乳癌病人

治療目標：治癒乳癌

標靶藥物：建議持續治療一年或直到出現疾病復發為止

* 術前輔助治療（標靶+/-化療）

* 術後輔助療法（標靶+/-化療）

· 轉移性乳癌病人

標靶藥物：建議持續治療至疾病惡化或產生無法耐受的毒性為止（目前已有健保給付標靶藥物用於轉移性乳癌病人）

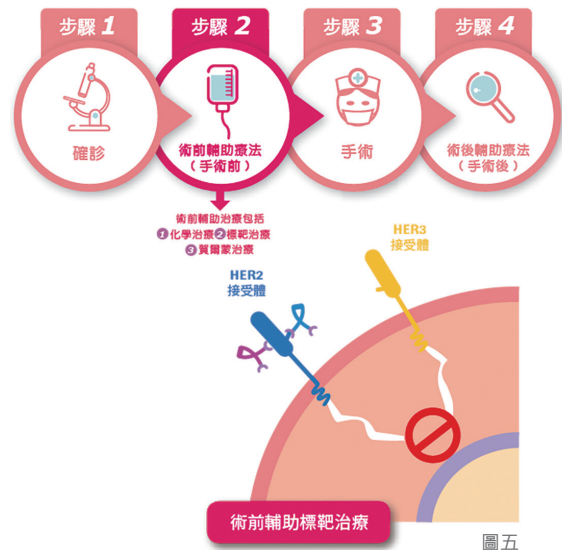
何謂術前輔助治療

簡單地說，就是先打藥、再開刀。

術前輔助治療（Neoadjuvant therapy）意指在手術前所給的治療，一般而言，早期乳癌以手術為局部的根除性療法，但是乳癌屬於全身性疾病，還必須給予藥物輔助治療，以清除全身的癌細胞。因此，化學治療、標靶治療、荷爾蒙治療這些藥物治療方式，可用於手術前治療癌症，這類治療稱為術前輔助療法。

對早期HER2陽性乳癌的患者而言，手術切除後復發的機率較高，研究顯示手術前先使用標靶治療達到完全病理反應pCR與手術後的預後有正相關。不論是單標靶或是雙標靶治療搭配化學治療皆可以對抗HER2陽性乳癌，增加乳癌存活率，有效降低復發機會，提升患者

的無疾病存活率，追求一生一次治癒的機會。治療若達到乳房完全病理反應具有較好的存活率，建議術前使用雙標靶至多六個週期可獲得高達60%的tpCR。（圖五）



圖五

乳癌術前輔助治療的優點

雖然賀癌平在HER2乳癌的療效優異可達到控制，仍然有HER2陽性之早期乳癌患者接受單標靶藥物賀癌平治療後，有四分之一的患者的病情仍會復發。

NeoSphere大型臨床研究發現以雙標靶+化療，比起單標靶+化療，病理完全反應率PCR%（乳房及淋巴結之癌細胞消失不見）從21.5%提高至39.3%，研究五年追蹤結果更顯示，有達到病理完全反應（PCR）的病人比起未達到PCR的病人，可以減少復發風險。APHINITY 試驗六年追蹤報告證實，術前或術後完整使用PERJETA+Herceptin雙標靶十八週期將額外降低LN+病患28%復發風險，相較單用Herceptin絕對差異4.5%，存活效益持續增

加。因此建議高風險（淋巴結陽性 L N +）之早期乳癌患者建議在手術前後投以雙標靶（PERJETA+Herceptin）治療。

而未達到PCR的早期乳癌患者，Kadcyla為他們帶來全新契機，提高治癒的可能性。這一類的病患具有高復發風險，KATHERINE研究顯示，使用Kadcyla 十四週期相較於單用Herceptin可額外降低50%復發或死亡風險。高風險之早期乳癌患者建議在手術前後投以雙標靶（PERJETA+Herceptin）治療；若出現殘存疾病則建議改用Kadcyla。

何謂術後輔助治療

術後輔助治療（Adjuvant therapy）意指在手術後所給的藥物治療。

乳癌是一種全身性的疾病，所以在手術後，還是需要接受藥物治療，以減少復發的風險性，包括：化學治療、標靶治療、荷爾蒙治療等。

轉移性乳癌

不同乳癌族群，雙標靶治療 PERJETA - Herceptin都比單標靶治療效果更卓越。根據CLEOPATRA研究顯示，接受雙標靶治療的病人病情未再惡化的時間為十八點五個月，雙標靶組的整體存活期達五十六點五個月，對照組則為四十點八個月，顯示雙標靶治療足足多增加存活時間達一年以上，是目前延長病人存活時間最多的治療組合。

標靶藥物治療可能的副作用

皮膚異常：如溼疹、手足症候群。

腸胃不舒服：噁心、嘔吐、腹瀉。

心臟功能異常：心臟衰竭。

內分泌功能異常：甲狀腺功能變化。

血液學異常：出血（癌思停Bevacizumab）、血小板減少症（賀癌寧T-DM1）。

肝功能異常：如賀癌寧T-DM1。

以上副作用和化學治療相比，症狀比較輕微，且大部分可以控制，然而長期使用仍然要注意其嚴重性。

隨著生活型態及飲食習慣西化的改變，目前臺灣乳癌發生率為國內女性好發癌症的第一位，死亡率則為第四位。一方面平均年齡逐漸年長，另一方面仍有不少年輕患者，好發年齡約比歐美國家年輕十歲。也因為篩檢的普及，早期乳癌所占的比率較高，一旦發現罹癌經過適當的治療後，五年存活率可高達九成以上，因此你我仍需共同努力宣導乳癌防治的觀念，以期達到早期發現、早期治療，進而追求「治癒」的目標。



參考資料：

1. Schneeweiss A, et al. *Ann Oncol* 2013; 24:2278-2284. Neosphere
2. Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32. Aphinity
3. von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131. Katherine
4. von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628. CTNeoBC
5. *Lancet*. 2014 Jul 12;384 (9938) :164-7



作者介紹

黃星華 乳房外科主任

專長：

乳癌及乳房疾病之診斷及治療、肝、膽、腸、胃疾病之內視鏡及微創手術、疝氣診斷及微創手術、甲狀腺疾病之診斷及手術治療。