



乳癌治療新進展！

新一代抗體藥物複合體： 優赫得（ENHERTU）

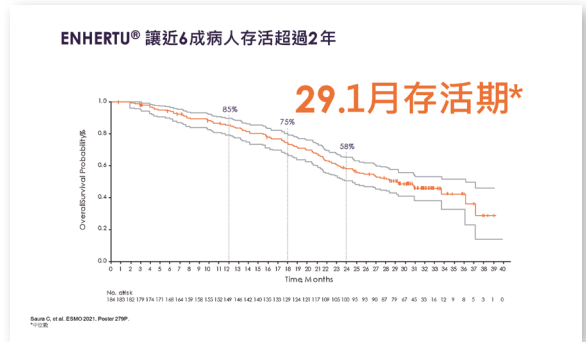
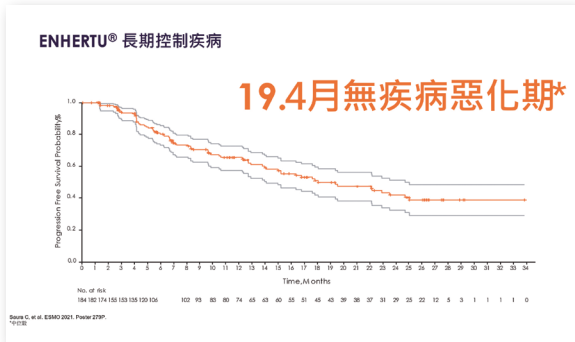
撰文◎乳房外科主任 黃星華

新一代抗體藥物複合體：優赫得（ENHERTU）—改變晚期第二型人類上皮細胞生長因子接受器亞型乳癌（HER2 MBC）病患命運。

乳癌是發生率非常高的疾病。根據最新的（西元2019年）臺灣癌症登記報告，乳癌年確診數在全部癌症中排名第二，對女性來說更是癌症之首。乳癌可依HER2以及賀爾蒙受體的表現分類為三種亞型，即HER2陽性、賀爾蒙受體陽性，與皆不表現的三陰性乳癌，針對這三種亞型的乳癌，近年來已發展出各自對應的不同治療策略。

HER2陽性轉移性乳癌患者新曙光

HER2陽性乳癌具有高度的侵略性，所幸過去二十年發展的抗HER2療法為病患帶來了希望。即使是進入了第四期轉移性乳癌，使用抗HER2標靶藥物療法仍有近五年的存活期，一線治療失敗後，抗體藥物複合體（Antibody-drug conjugate, ADCs）作為現有二線標準治療也提供不錯的療效，然而沒有好的後線治療一直是HER2陽性轉移性乳癌患者與醫師的痛處，直到新的ADC—優赫得（ENHERTU）問世。



優赫得是新一代的抗HER2抗體藥物複合體藥物，由日本藥廠第一三共與英國藥廠阿斯捷利康共同研發與銷售，目前在臺灣已經核准並於今年五月上市，適應症為「單獨使用適用於治療轉移後曾接受過兩種以上抗HER2療程、具有無法切除或轉移性HER2陽性乳癌的成人病人」，這為病患與醫師帶來一線曙光。

抗體藥物複合體是現今癌症治療的新寵兒。此藥物的結構為將標靶藥物單株抗體與酬載化療藥物（payload），中間藉由一個連接子（linker）相連，這樣的觀念既能讓化療藥物更精準地投放到腫瘤細胞增進其效果，也可能降低化療藥物在腫瘤細胞以外造成的副作用。可以想像為相較於傳統的地毯式轟炸（傳統化療），先進的戰鬥機（標靶藥物）到達並鎖定指定敵人目標（腫瘤細胞）後，投下威力強大的炸彈（化療藥物），可較有把握的摧毀目標敵人，更能大大降低平民傷亡。

長期控制疾病與延長存活期

優赫得的作用是能穩定地攜帶大量的酬載化療藥物，連接子可由癌細胞中的酶（enzyme）切斷釋出化療藥物來殺死癌細胞，此外其高毒性的化療藥物還具備穿過細胞膜的

能力，能夠殺死鄰近的其他癌細胞（bystander effect）。

根據臨床試驗DESTINY-Breast01結果，ENHERTU對於在轉移後已使用過七線治療的HER2陽性乳癌病患，仍有六成以上能看到病患腫瘤的縮小，無疾病惡化期（progression free survival, PFS）達到驚人的19.4個月，這樣的無疾病惡化期甚至可與第一線轉移性HER2陽性雙標靶治療相提並論。DESTINY-Breast01以單臂（single arm）的實驗設計，發表於最權威的醫學期刊New England Journal Medicine（NEJM）。

在2021年歐洲癌症學會年會（ESMO）發表的臨床試驗DESTINY Breast03，在HER2陽性



轉移性乳癌第二線治療與現今標準治療T-DM1比較，結果令人驚訝與興奮！有近八成的病患都能看到腫瘤的有意義縮小，相較於對照組T-DM1則是三成四，無疾病惡化期更是達到了25.1個月，相較於對照組則是7.2個月。甚至對於腦轉移患者，相較於T-DM1可降低百分之七十以上的腦轉移惡化風險。可以說完完全全地勝過了現今的標準治療。因此歐洲與美國的乳癌治療指引都依據此結果，將優赫得制訂為新的HER2陽性轉移性乳癌第一線治療失敗後的標準治療首選。臺灣乳房醫學會新制訂的HER2陽性轉移性乳癌治療共識，也將優赫得放在二線標準治療的位置。毫無疑問地，DESTINY Breast03發表於NEJM期刊。

由於優赫得可克服HER2表現異質性的能力，讓大家對於其在HER2低表現量，過去被定義為HER2陰性的病人的療效，有了想像與期待。今年發表於美國癌症學會年會（ASCO）的DESTINY Breast04臨床試驗，收案對象為HER2表現量低，過去被定義為HER2陰性賀爾蒙受體陽性或是三陰性轉移性乳癌的病患。在使用完一線化學治療之後，跟對照組相比，也看到了相當不錯的成績。優赫得首次證實了一個抗HER2的藥品，可以在HER2低表現量的病人有顯著的療效。美國的乳癌治療指引也立刻為之改版。優赫得可以說是現今乳癌治療的Game changer（顛覆傳統遊戲規則者）。DESTINY Breast04跨時代的成果，自然也是發表於最高等級的NEJM期刊。

優赫得並非沒有缺點。優赫得主要的副作用為噁心、腸胃毒性、白血球低下、虛弱、掉髮等，與某些化療副作用類似，醫師相對有

處理經驗。間質性肺炎（interstitial lung disease, ILD）是過去較可能發生於免疫癌症療法的副作用，用藥前與用藥期間，醫師與病人必需謹慎觀察是否有ILD的風險，一旦有ILD發生，可根據優赫得的ILD管理指引進行停藥、治療，或是劑量調整。也可會診胸腔科醫師一起照護病患。

抗體藥物複合體之路還在前進

優赫得已在美國、日本、歐盟等國上市，臺灣是全球第十個上市的國家。除了上述提到的臨床試驗，優赫得還有更多的臨床試驗正在進行。除了優赫得，抗體藥物複合體的研究與產品如雨後春筍問世。期待優赫得與更多新的體藥物複合體能夠造福臺灣的乳癌，以及各種癌症的患者。



參考資料：

1. American Cancer Society website. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>. Accessed August 20, 2019.
2. Penault-Llorca F. In: Cardoso F, et al, eds. *Breast Cancer Essentials for Clinicians*. Viganello-Lugano, Switzerland: ESMO Press; 2017:64-67.
3. Krishnamurti U, Silverman JF. *Adv Anat Pathol*. 2014;21:100-107
4. LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res*. 2011;17 (20) :6437-6447.
5. Nakada T, et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67 (3) :173-185.
6. Modi S, et al. *N Engl J Med*. 2020; 382 (7) :610-621.
7. Modi S, et al. *SABCS 2020*. Poster PD3-06.
8. Saura C, et al. *ESMO 2021*. Poster 279P.
9. *N Engl J Med* 2022; 386:1143-1154
10. *N Engl J Med* 2022; 387:9-20
11. *N Engl J Med* 2020; 382:2419-2430
12. ENHERTU® 仿單



作者介紹

黃星華 乳房外科主任

乳房外科主任兼一般外科主治醫師。專長為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，以及甲狀腺疾病之診斷及手術治療。