

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

--新一代抗體藥物複合體 (Antibody-drug
conjugates, ADCs)

ENHERTU 優赫德

乳癌是發生率非常高的疾病。根據最新的(2019 年)台灣癌症登記報告，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 3 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 5 年的存活期，一線治療失敗後，抗體藥物複合體(antibody-drug conjugate, ADC)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-優赫得的問世。

抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugates, ADCs) 是現今癌症治療的新寵兒。ADC 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 , 這樣的概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。

優赫得 ENHERTU 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特捷利康共同研發與銷售 , 目前在台灣已經核准並於今年 5 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。」為 HER2 陽性乳癌病患與醫師帶來一線曙光。

ENHERTU 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 7

線治療的 HER2 陽性乳癌病患，仍有 6 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 PFS 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 8 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 3 成 4，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 70 以上的腦轉移惡化風險。可以說完完全全的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，將優赫得制定為新的 HER2 陽性轉移性乳癌第一線治療失敗後的標準治療首選。台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。毫無疑問的，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作改版。優赫得可以說是現今乳癌治療的 game changer。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須謹慎觀察是否有 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。

優赫得已在美國、日本、歐盟等國上市，台灣是全球第 10 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 ADC 能夠造福台灣的乳癌以至各種癌症的患者。

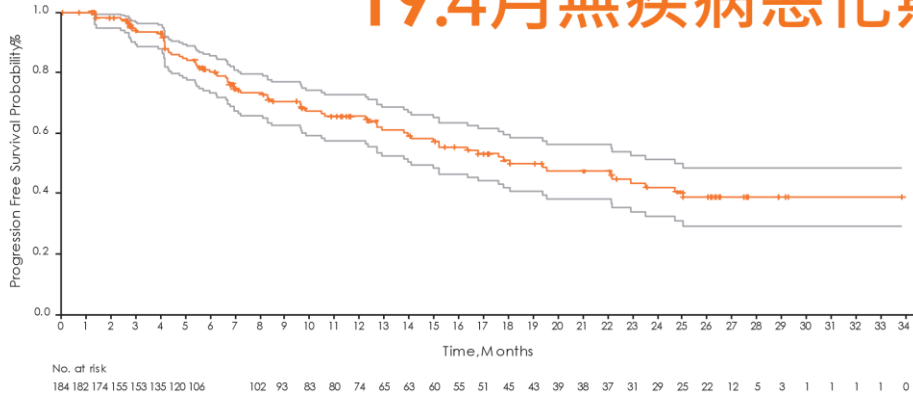
參考資料:

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

附圖:

ENHERTU® 長期控制疾病

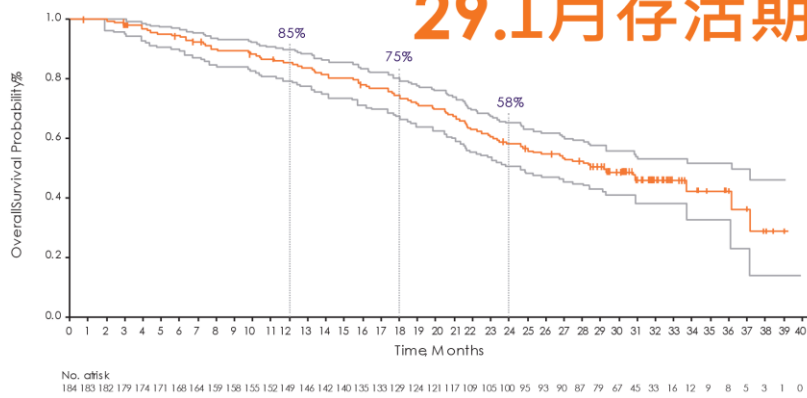
19.4月無疾病惡化期*



Saum C, et al. ESMO 2021. Poster 279P.
*中位數

ENHERTU® 讓近6成病人存活超過2年

29.1月存活期*



Saum C, et al. ESMO 2021. Poster 279P.
*中位數