

德曲妥珠单抗 (T-DXd) 治疗 HER-2 低表达乳腺癌的研究进展

Research Progress on Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Treatment for HER-2 Low-Expressing Breast Cancer

邢钊敏

Zhaomin Xing

中山大学附属第七医院 (深圳) 中国 · 广东 深圳 518000

The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (Shenzhen), Shenzhen, Guangdong, 518000, China

摘要: 在 HER-2 阳性乳腺癌中, ERBB2 基因扩增导致 HER-2 过度表达, 未接受抗 HER-2 治疗的患者预后较差。德曲妥珠单抗 (T-DXd) 是一种新型抗体药物偶联物 (ADC), 其不同于其他 HER-2 靶向药物, 能够有效靶向 HER-2 蛋白低表达的肿瘤细胞, 并在临床试验中表现出卓越的抗肿瘤活性和耐受性。我们呈现了有关 T-DXd 临床试验的最新研究成果以及其对当前 HER-2 阳性/低表达乳腺癌治疗策略的影响。此外, 我们还归纳了正在进行的 T-DXd 在 HER-2 低表达乳腺癌患者中的临床试验, 并对以往研究中 T-DXd 使用过程中的不良事件进行了总结。总体而言, T-DXd 在治疗 HER-2 阳性、HER-2 低表达晚期乳腺癌方面具备巨大的潜力, 并且大多数与 T-DXd 相关的不良事件 (AE) 属于低级别且可以有效控制。我们期待未来更多关于 T-DXd 的临床试验结果的公布, 这些结果有望对当前的治疗标准带来重大影响。

Abstract: In HER-2 positive breast cancer, ERBB2 gene amplification leads to HER-2 overexpression, resulting in a poorer prognosis without anti-HER-2 therapy. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), a novel antibody-drug conjugate (ADC), differs from other HER-2 targeted drugs by effectively targeting tumors with low HER-2 protein expression. It's approved in several countries for HER2-positive breast cancer, showing exceptional anti-tumor activity and tolerability in clinical trials. We present recent T-DXd clinical trial results and their impact on HER-2 positive/low expression breast cancer treatment. Additionally, we summarize ongoing T-DXd clinical trials in these patients and adverse events from previous studies. Overall, T-DXd shows great potential in HER2-low expression breast cancer and other solid tumors. Most T-DXd-related adverse events are manageable and of low severity. Future clinical trial results on T-DXd are eagerly anticipated, likely impacting current treatment standards.

关键词: 德曲妥珠单抗; 乳腺癌; HER-2 低表达; HER-2 阳性

Keywords: T-DXd; breast cancer; HER-2 low expression; HER-2 positive

DOI: 10.12346/pmr.v5i3.8511

1 背景

人类表皮生长因子受体 2 (HER-2) 是乳腺癌中的一个重要驱动基因和预后指标, 也是抗 HER-2 药物治疗的主要疗效预测指标。在 HER-2 阳性乳腺癌中, ERBB2 基因扩增导致 HER-2 过度表达, 未经抗 HER-2 治疗的患者, 肿瘤侵袭性更强, 患者预后更差。

靶向 HER2 的药物彻底改变了 HER-2 阳性乳腺癌 (BC) 患者的治疗前景。已批准几种抗 HER2 靶向药物用于乳腺

癌的治疗。其中, 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗是抗 HER2 人源单克隆抗体, 联合化疗被批准为转移性乳腺癌的一线治疗。此外, 还有抗体-药物偶联物 (Antibody Drug Conjugate, ADC) trastuzumab emtansine (T-DM1) 和 HER2 激酶抑制剂拉帕替尼, 用于进一步的治疗。

但是, NSABP B-47 研究结果显示, 曲妥珠单抗未能改善 HER-2 低表达乳腺癌患者的预后, 同样的, 在一项 II 期试验显示^[1], 单独使用帕妥珠单抗用于既往治疗过的

【作者简介】邢钊敏 (1993-), 女, 中国广东人, 硕士, 住院医师, 从事甲状腺乳腺疾病诊治研究。

HER2 阴性或低表达乳腺癌患者，也没有收获理想的结果。T-DM1 虽然从未在 HER-2 低 BC 中进行前瞻性研究，在 KATHERINE 及 EMILIA 两项 2 期试验中，与 HER2 阳性 BC 患者相比，HER-2 低表达 BC 患者中 T-DM1 的临床活性较差。

在乳腺癌患者群体中，约 45%~55% 呈现 HER-2 低表达状态，这部分群体不容小觑。无论是激素受体阳性（HR+）、HER-2 阴性还是三阴性乳腺癌患者，可用的靶向药物都非常少。对于 HR+、HER2 阴性的转移性疾病患者，内分泌治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 抑制剂（CDK4/6）联合治疗的中位有效时间约为 2 年，此后经常会出现耐药。对于三阴性转移性患者，可用的靶向药物很少，特别是对于那些没有致病性 BRCA 突变或没有程序性死亡配体 1 表达的患者。

因此，当新一代抗体药物偶联物（ADC）德曲妥珠单抗（Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd）在 DB 系列研究中^[2]，不仅对 HER-2 阳性乳腺癌患者表现出卓越的抗肿瘤活动，而且对 HER-2 低表达乳腺癌患者展现出同样强大的疗效时，使研究者和临床医生备受鼓舞。T-DXd 由人源 HER2 抗体曲妥珠单抗通过四肽接头与一种新型拓扑异构酶 1 抑制剂（DXd）链接，特异性连接子可被肿瘤细胞中的组织蛋白酶特异性切断，释放拓扑异构酶 1 抑制剂，通过旁观者效应杀死靶细胞邻旁周边癌细胞^[3]。与其他 HER-2 靶向药物不同，T-DXd 可有效地靶向 HER-2 蛋白低表达的肿瘤细胞。现已获得美国、欧盟、日本等多个国家和地区的批准，用于治疗 HER2 阳性乳腺癌和胃癌。

2 T-DXd 治疗乳腺癌的研究现状

DESTINY-breast 系列临床研究（以下简称 DB 研究）是一组探索曲妥珠单抗偶联物（T-DXd）在 HER2 阳性和 HER2 低表达乳腺癌亚型中的疗效和安全性的试验。目前，该系列包括 DB-01 到 12 共 12 个试验，其中 DB-01、02、03 和 04 已经公布了试验结果^[4-5]而其他研究仍在进行中。

2.1 DB-01 及另外几项 II 期试验

在 I 期临床试验中，针对 TDM-1 治疗过的 HER2 阳性乳腺癌患者队列（n=115），T-DXd 展现了显著的治疗活性。患者接受了扩大的推荐剂量治疗，结果显示肯定的总体缓解率（ORR）为 59.5%，疾病控制率（DCR）高达 93.7%。中位无进展生存期（PFS）为 22.1 个月，而中位总生存期（OS）尚未达到。在同一期试验中，T-DXd 对标准治疗难治性 HER2 低表达乳腺癌患者队列（n=54）也表现出抗肿瘤活性。这组患者的确认 ORR 为 37.0%，中位持续缓解时间（DOR）为 10.4 个月，中位 PFS 为 11.1 个月，中位 OS 为 29.4 个月（95% CI，12.9 至 29.4 个月）。

基于这些积极的结果，2 期 DB-01 试验评估了 T-DXd 在曾接受过 ≥ 2 种抗 HER2 药物（包括 TDM-1）治疗的

HER2 阳性转移性乳腺癌患者中的疗效。试验包括两部分，第一部分是药代动力学研究，患者每 3 周随机接受 T-DXd 的不同剂量，根据疗效和耐受性结果确定了推荐的剂量（RP2D）。在中位随访时间达到 11.0 个月后，确认 ORR 为 60.9%，DCR 为 97.3%。中位缓解持续时间为 1.6 个月，DOR 为 14.8 个月，PFS 持续时间为 16.4 个月。尚未观察到中位 OS，但在估计的 6 个月时，OS 达到了 93.9%，12 个月时为 86.2%。两个亚组分析结果强调了 T-DXd 治疗期间与改善反应和生存结果相关的变量，包括激素受体阳性状态、较少的先前治疗方案以及一线或二线应用帕妥珠单抗。然而，值得注意的是，T-DXd 在所有临床亚组中都表现出强大的疗效。第二个分析报告了 T-DXd 在患有脑转移的患者中也表现出相当的治疗效果。治疗开始时没有脑转移患者中，只有 8% 在治疗进展时出现脑部病灶进展。

2019 年 12 月 20 日，FDA 加速批准了 T-DXd 用于治疗无法手术切除或具有转移性 HER2 阳性乳腺癌的患者，推荐的 T-DXd 剂量为 5.4 mg/kg，每 3 周一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。2020 年 12 月 10 日，欧洲药品管理局（EMA）人用药品委员会（CHMP）授予 T-DXd 营销授权。这一系列的结果和批准为 HER2 阳性乳腺癌患者提供了一种有望改善预后的创新治疗选项。

DEBBRAH 试验是一项针对 HER2 阳性 / 低表达晚期乳腺癌（ABC）患者的研究，探讨了 T-DXd 在具有稳定、未治疗或进展的脑转移（BM）和 / 或软脑膜癌病的患者中的疗效。这项研究包括了五个队列，针对已接受治疗的 HER2 阳性 / 低表达 ABC 患者进行了分组。这些患者被分为局部治疗后未进展的 BM 患者（队列 1）、未治疗无症状的 BM 患者（队列 2）以及局部治疗后进展的 BM 患者（队列 3）。所有患者每 21 天接受一次 5.4mg/kg 的 T-DXd 治疗。主要终点包括队列 1 的 16 周无进展生存期（PFS）以及队列 2 和 3 的颅内客观缓解率（ORR-IC）。结果截至 2021 年 10 月 20 日，共有 21 名患者接受了 T-DXd 治疗。在队列 1 中，16 周 PFS 率为 87.5%。队列 2 中的 ORR-IC 为 50.0%，队列 3 为 44.4%。总体而言，活动性 BM 患者的 ORR-IC 为 46.2%。在具有可测量颅内或颅外病变的患者中，ORR 为 66.7%。不良事件包括疲劳、恶心、中性粒细胞减少症和便秘等，但毒性较低，且多数为轻度不良事件。两名患者患有 1 级间质性肺疾病 / 肺炎。

DAISY 试验是一个多中心、开放标签 II 期临床试验，旨在评估 T-DXd 在不同 HER2 表达水平的转移性乳腺癌（mBC）患者中的疗效和安全性。该试验共招募了 186 名 mBC 患者，根据肿瘤的 HER2 表达水平分为三个队列：HER2 过表达（n=72）、HER2 低表达（n=74）和 HER2 不表达（n=40）。所有患者均接受 T-DXd 5.4mgkg⁻¹ 每三周一次的治疗，直至疾病进展或不可接受的毒性。主要终点是客观缓解率（ORR），次要终点包括持续时间、无进展生

存期 (PFS)、总生存期 (OS)、临床获益率和安全性。在 HER2 过表达和低表达的 mBC 患者中, T-DXd 达到了主要研究终点, 即 ORR 分别为 70.6% 和 37.5%。而在 HER2 不表达的 mBC 患者中, ORR 为 29.7%。经过中位 15.6 个月的随访, PFS 分别为 11.1 个月、6.7 个月和 4.2 个月, 中位总生存期尚未达到。T-DXd 的安全性与以往的数据一致。此外, 试验还发现 HER2 表达水平是 T-DXd 疗效的决定因素之一, 但也可能存在其他作用机制。通过免疫组化和全外显子组测序等生物标志物分析, 发现 T-DXd 主要对 HER2 高表达的肿瘤细胞起作用, 并能降低 PD-L1 的表达。此外, 还发现了一些可能与 T-DXd 耐药相关的基因变异, 如 ERBB2 扩增、PIK3CA 突变、TP53 突变等。DAISY 试验中观察到中位 PFS 低于之前报道的测试 T-DXd 疗效的研究 (DB-01、DB-02、DB-04)。

2.2 DB-02 与 DB-03

DB-02 试验是开放标签的 III 期对照研究, 纳入大约 600 例经 T-DM1 经治的 HER2 阳性不可切除和 (或) 转移性乳腺癌患者, 按照 2 : 1 随机分配至 T-DXd 和医生选择方案 (TPC) (曲妥珠单抗 + 卡培他滨、拉帕替尼 + 卡培他滨)。研究结果显示: T-DXd 显著延缓了 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的疾病进展, 中位 PFS 显著延长 (17.8 个月 VS 6.9 个月), 降低疾病进展或死亡风险 64%。安全性也与之前的试验一致。

DB-03 是 T-DXd 第一个获得阳性结果的关键 III 期试验, 治疗线序较 DB-02 更加前移, 入组患者为经过曲妥珠单抗或一种紫杉类治疗的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌, 且允许经治疗后稳定的脑转移患者, 按照 1 : 1 随机分配至 T-DXd 和 T-DM1。2022 年 3 月发表于 NEJM 的数据显示达到主要终点, T-DXd 组的 PFS 相较于 T-DM1 组有显著改善 (NR VS 6.8 个月; HR 0.28; 95%CI: 0.22~0.37; $P < 0.001$), ORR 也提高了一倍多 (79.7% VS 34.2%)。该研究树立了 HER2 阳性晚期乳腺癌二线治疗的新标准, 已经获得 NCCN、ASCO、ESMO 等国际权威指南推荐。

2.3 DB-04

DB-04 研究是第一个治疗 HER-2 低表达 mBC 的开放标签、多中心的随机 III 期研究, 入组患者为既往接受过 1 线或 2 线化疗的 HR+ 或 HR-、HER2 低表达的不可切除和 / 或转移性乳腺癌 (mBC) 患者, 随机 (2 : 1) 分配至 T-DXd 组或医生选择的化疗组 (TPC: 卡培他滨、艾立布林、吉西他滨、紫杉醇或白蛋白 - 紫杉醇)。中位既往治疗为 3 线, 大多数患者既往接受过 1 线 (54.3%) 或 2 线 (45.1%) 的化疗; 也有相当比例的患者既往接受过 1 线 (28%)、2 线 (29%) 或 ≥ 3 线 (24%) 的内分泌治疗; 76% 的患者既往接受过靶向治疗, 其中接受过 CDK4/6 抑制剂治疗的比例达 65%。

在 HR+ 患者中, T-DXd 治疗组中位 PFS 相较于 TPC 治疗组延长 4.7 个月 (10.1 VS 5.4 个月), 疾病进展或死亡风险

显著降低 49% (HR 0.51, 95%CI: 0.40~0.64, $P < 0.001$)。

在所有患者 (包括 HR- 和 HR+) 中, T-DXd 治疗组中位 PFS 相较于 TPC 治疗组延长 4.8 个月 (9.9 VS 5.1 个月), 疾病进展或死亡风险显著降低 50% (HR 0.50, 95%CI: 0.40~0.63, $P < 0.001$)。在 OS 方面, HR+ 患者中 T-DXd 治疗组 OS 相较于 TPC 组延长 6.4 个月 (23.9 个月 VS 17.5 个月), 死亡风险显著降低 36% (HR 0.64, 95%CI: 0.48~0.86; $P=0.0028$); 所有患者中 T-DXd 治疗组 OS 相较于 TPC 组延长 6.6 个月 (23.4 个月 VS 16.8 个月), 死亡风险显著降低 36% (HR 0.64, 95%CI: 0.49~0.84; $P=0.0010$)。

美国食品和药物管理局 (FDA) 因此批准 T-DXd 用于治疗 HER-2 低表达转移性乳腺癌中接受过先前化疗或在完成辅助化疗期间或完成后 6 个月内出现疾病复发的乳腺癌^[6]。

2.4 正在进行的研究

DB 系列临床研究的主要目标是评估 T-DXd 在不同线次、不同 HER2 表达水平和不同基因突变的乳腺癌患者中的 OS、PFS 和 ORR, 以及其相关的 AEs。DB-02、DB-03、DB-04 等研究已经取得积极的结果, 这进一步激发了对其他三期研究的期望, DB-05 将 T-DXd 上推至与高风险 HER2 阳性原发性乳腺癌新辅助治疗后仍然残留浸润性病灶的一线治疗 T-DM1 进行比较, DB-06 则是一项 T-DXd 与研究选择方案在 HER2 低表达、激素受体阳性乳腺癌患者中进行的研究。此外, DB-07 和 DB-08 研究初步探讨了 T-DXd 联合治疗的可行性, 也将丰富抗 HER2 治疗的治疗模式。DB-09 旨在评估 T-DXd 与或不与帕妥珠单抗联合使用, 作为一线治疗在疾病进展或转移性 HER2 阳性乳腺癌患者中的疗效和安全性。DB-11 则是首个在高危 HER2 阳性乳腺癌患者的新辅助治疗中评估 T-DXd 的研究。TRIO-US B-12 TALENT 则探讨在新辅助阶段 T-DXd 单独治疗或与阿那曲唑联合治疗早期、HR+、HER-2 低表达的乳腺癌患者的疗效与安全性。目前, 还有多项关于 T-DXd 联合其他抗肿瘤药物的 I、II 期临床试验正在进行, 这些试验包括 BEGONIA、HER2CLIMB-0421、DS8201-A-U10621 和 DASH 试验。这些研究探讨了 T-DXd 与 Durvalumab、Paclitaxel、Tucatinib、Pembrolizumab、Anastrozole 等药物的联合治疗对不同类型的乳腺癌的影响, 为未来的治疗提供了有价值的信息。

3 不良反应及安全性

T-DXd 治疗中常见 (发生率 ≥ 20%) 的药物相关不良事件包括恶心 (73%)、乏力 (48%)、脱发 (38%)、中性粒细胞减少 (33%)、贫血 (33%)、食欲降低 (29%)、血小板减少 (24%)、转氨酶升高 (24%)、白细胞减少 (23%)、腹泻 (22%) 和便秘 (21%)。

最常见的3级或以上不良事件包括中性粒细胞减少症（13.7%的患者）、贫血（8.1%）和疲劳（7.5%）。在DB-04研究中，T-DXd组中有14名患者（3.8%）和医生选择组中的5名患者（2.9%）出现了与死亡相关的不良事件。与T-DXd治疗相关的死亡事件包括肺炎（2名患者，占0.5%）、缺血性结肠炎、弥散性血管内凝血、呼吸困难、发热性中性粒细胞减少症和脓毒症（各1名患者，占0.3%）。

关于T-DXd的真实世界致吐性的共识报告了类似的发生率，高达65%的患者在第一个T-DXd周期后出现恶心和呕吐。T-DXd目前被最新的NCCN指南认为是一种高度致吐药物，需要常规的三种药物方案的止吐预防。因此，建议使用5-HT₃受体拮抗剂和地塞米松联合神经激肽-1受体拮抗剂进行预处理。还建议在第2~3天用地塞米松延迟预防恶心。如果患者出现3~4级恶心/呕吐，应暂停使用T-DXd，直到毒性消退至1级。若在7天内消退，可继续服用相同剂量；但是，如果服用时间超过7天，建议减少剂量^[7]。

T-DXd治疗的间质性肺病（ILD）/肺炎发生率为12.1%，但大多数（10.0%）为1/2级的轻度ILD/肺炎。2023年关于HER-2低表达乳腺癌的定义、诊断、管理的ESMO专家共识中指出，复发性ILD的高危患者理论上不可使用T-DXd治疗。患ILD的风险较高的病人使用T-DXd需要个体化、权衡风险和收益，并充分告知肺毒性的风险。另外，对于接受T-DXd的患者，需积极监测呼吸道症状，包括咳嗽、呼吸短促或发烧等，建议每6~12周通过CT扫描对间质性肺病或肺炎进行常规监测。一旦发现肺毒性，必须暂停T-DXd治疗。只有在无症状的1级ILD痊愈的情况下，才可以考虑继续使用T-DXd治疗。一旦怀疑ILD/肺炎，应立即考虑皮质类固醇治疗，并对任何≥2级肺毒性患者应立即开始治疗。

在DB-01研究中T-DXd治疗的射血分数降低发生率4.3%，均为1~3级；有2例（0.5%）患者发生心衰，2级和3级各1例。一项研究建议，左心室射血分数40%~45%，相对于基线的绝对下降为10%~20%；LVEF < 40%或相对于基线的绝对下降 > 20%，则应中断T-DXd，在3周内重复LVEF评估，如果LVEF尚未恢复到基线的10%以内，则永久停止T-DXd^[8]。

4 结语

T-DXd（Trastuzumab Deruxtecan）是一种新型的HER-2靶向抗体偶联药物（ADC），在治疗难治性HER-2阳性转移性乳腺癌患者中显示出卓越的抗肿瘤活性，T-DXd在几

种HER2表达的实体瘤中也显示出显著的抗肿瘤潜力，包括HER2阳性/低表达乳腺癌、HER2阳性胃癌、大肠癌和NSCLC等。

总的来说，鉴于T-DXd在单药研究中展现出来的强大活性，并且大多数T-DXd相关不良事件（AE）为低级别且可控制的，预计将冲击现今的治疗标准。这些临床试验结果为我们提供了有力证据，证明了T-DXd在治疗HER-2阳性、HER-2低表达晚期乳腺癌以及其他实体瘤方面具有巨大潜力。我们期待未来能有更多关于T-DXd的临床试验结果出炉，以便我们能更深入地理解其作用机制和治疗效果。

参考文献

- [1] Cortes J, Baselga J, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Open label, randomized, phase II study of pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with low expression of HER2[J]. JCO. 2005,23(16):3068.
- [2] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2020,382(7):610-621.
- [3] André F, Park Y H, Kim S B, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. The Lancet, 2023,401(10390):1773-1785.
- [4] Cortés J, Kim S B, Chung W P, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2022,386(12):1143-1154.
- [5] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2022,387(1):9-20.
- [6] Narayan P, Dilawari A, Osgood C, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Unresectable or Metastatic Breast Cancer[J]. JCO, 2023,41(11):2108-2116.
- [7] Tarantino P, Viale G, Press M F, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer[J]. Annals of Oncology, 2023,34(8):645-659.
- [8] Bardia A, Harnden K, Mauro L, et al. Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis, Monitoring, and Management of Selected Adverse Events Associated with Trastuzumab Deruxtecan[J]. Oncologist, 2022,27(8):637-645.