

乳癌治療往前邁進

新一代小分子標靶藥物在HER2 陽性乳癌的角色

劉峻宇

台北榮民總醫院輸血醫學科 科主任

1. **HER2乳癌需要積極治療**
2. **HER2標靶治療的不足如何改善？**
3. **HER2早期乳癌強化輔助治療**
4. **HER2乳癌腦轉移風險**
5. **新一代小分子藥物用於HER2陽性轉移性乳癌**



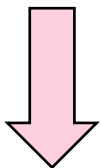
HER2乳癌需要積極治療



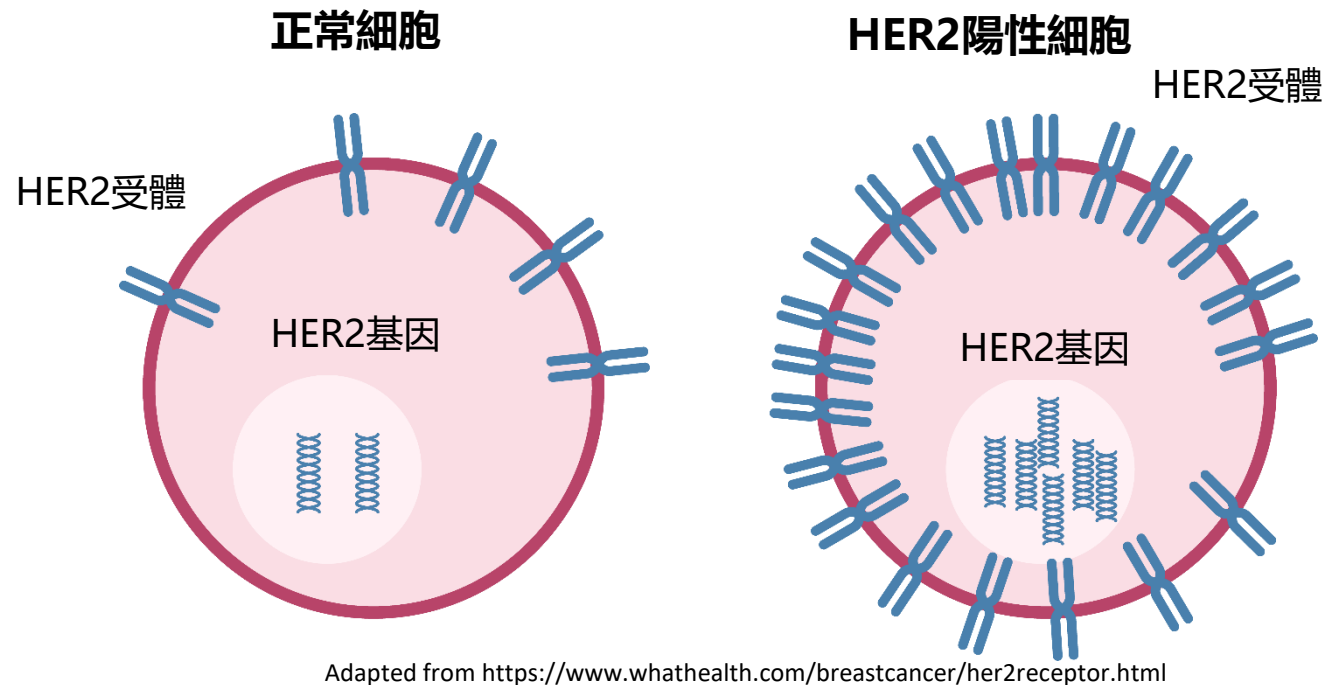
HER2陽性乳癌可能有較差的預後表現

• HER2陽性的病人

- 大約占乳癌病人的20-25%
- 細胞表面有較多的HER2受體
- 一般來說有較差的預後表現
- 無疾病存活(DFS)和存活率(OS)不如其他乳癌亞型(subtype)

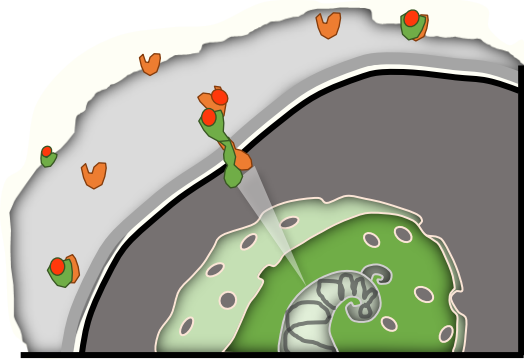


需要接受治療!!

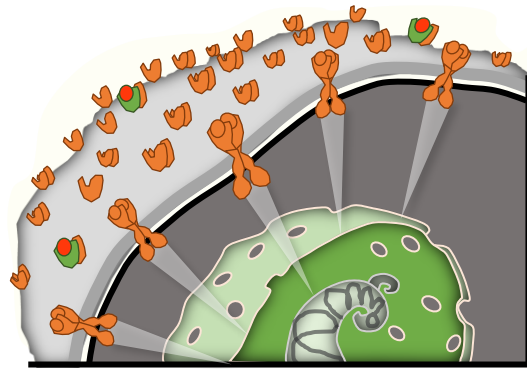


乳癌HER2 蛋白的過度表現 (量太多啦!)

約有**25%**的乳癌屬於**HER2**蛋白過度表現的亞型

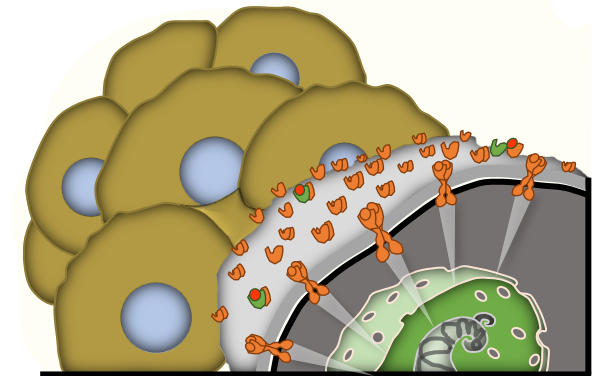


正常細胞 (一倍)
~ 25,000-50,000
HER2 受體(蛋白)



HER2蛋白過度表現 (10-100倍)
up to ~ 2,000,000
HER2 receptors

癌細胞得到生長優勢
(HER2蛋白貢獻的)



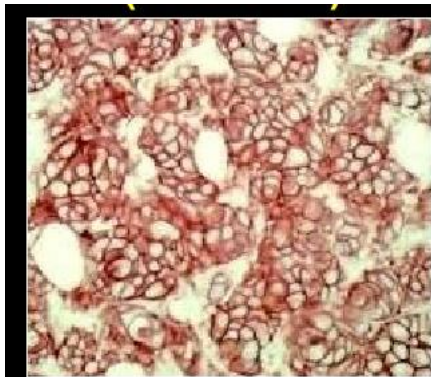
Pegram MD, et al. Cancer Treat Res. 2000;103:57-75.

Ross JS, et al. Am J Clin Pathol. 1999;112(suppl 1):S53-S71.

Slamon DJ, et al. Science. 1987;235:177-182.

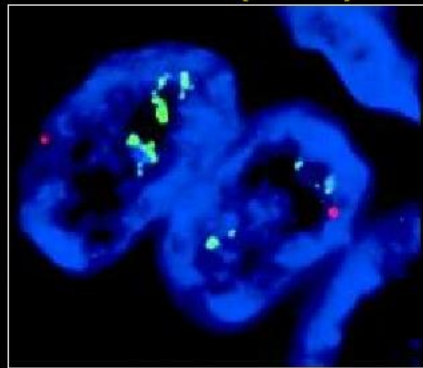
什麼是HER2(第二型人類上皮生長因子)陽性?

組織免疫染色
(IHC) 3+



IHC

螢光原位基因探測
(FISH) +



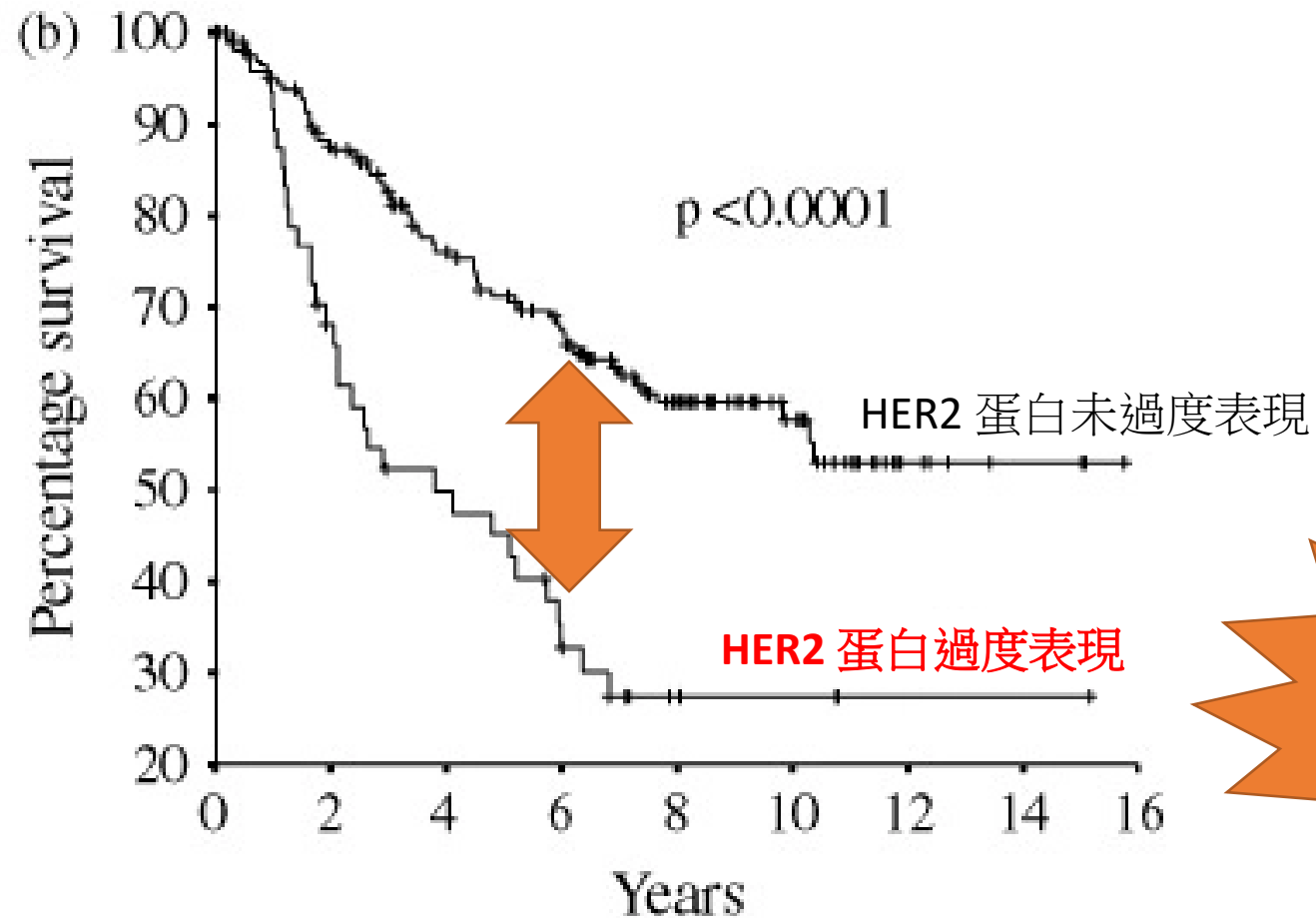
FISH

組織免疫染色 (IHC) 判讀	HER2 受體表現
IHC 0 或 IHC (-)	陰性 (無表現)
IHC 1+	陰性 (有低表現)
IHC 2+	加做FISH FISH (-) → 陰性 FISH (+) → 陽性
IHC 3+	陽性



HER2陽性較陰性預後差

未使用標靶藥物的HER2陽性乳癌較陰性十年存活率低近兩成

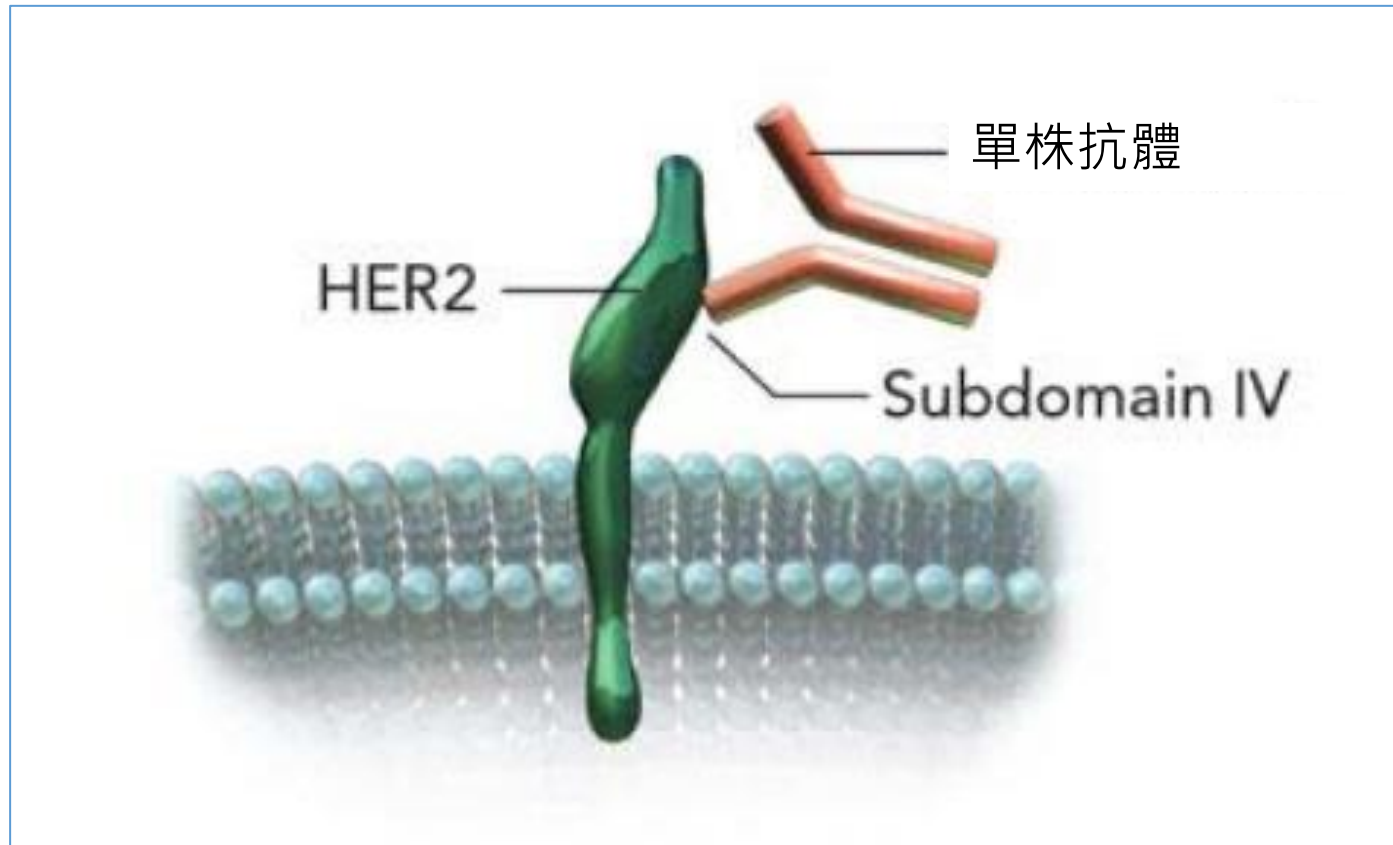


HER2陽性乳癌標靶治療的策略

- 單株抗體（針劑，靜脈或皮下注射）
- 雙標靶療法（兩個不同的單株抗體相加）
- 抗體結合(連接)化療藥物（抗體藥物複合體(antibody-drug conjugates ADC, 針劑靜脈)
- 小分子藥物（口服）

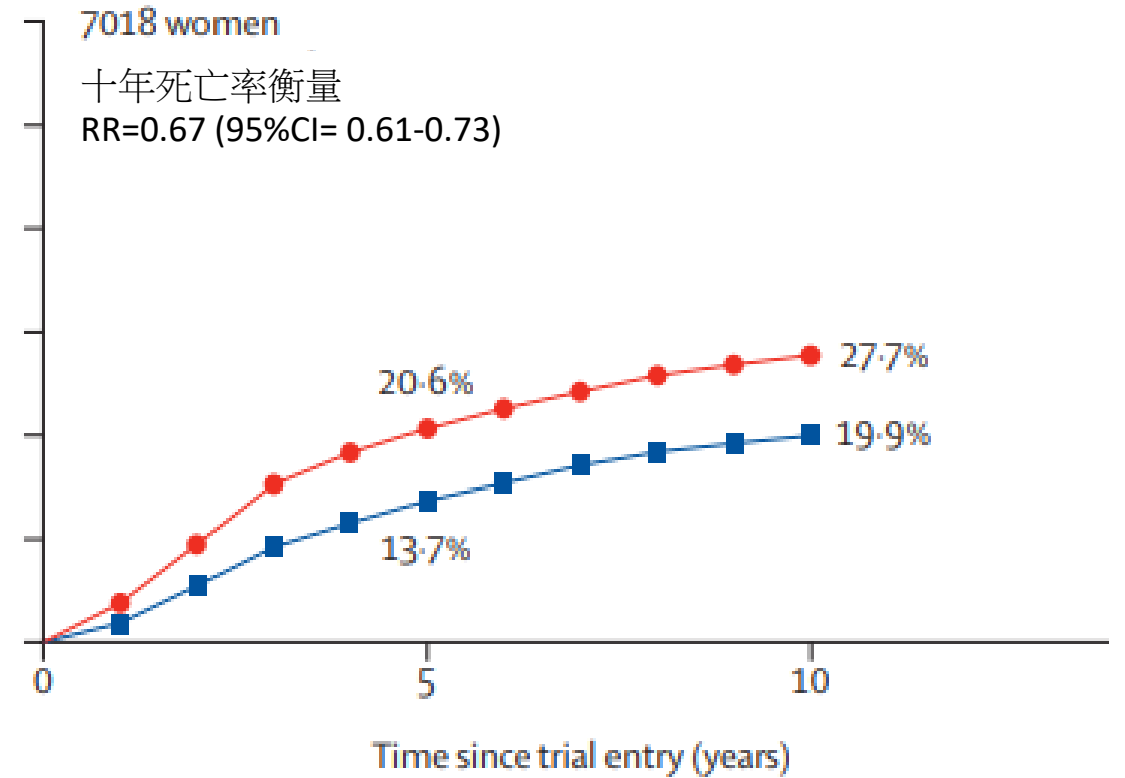
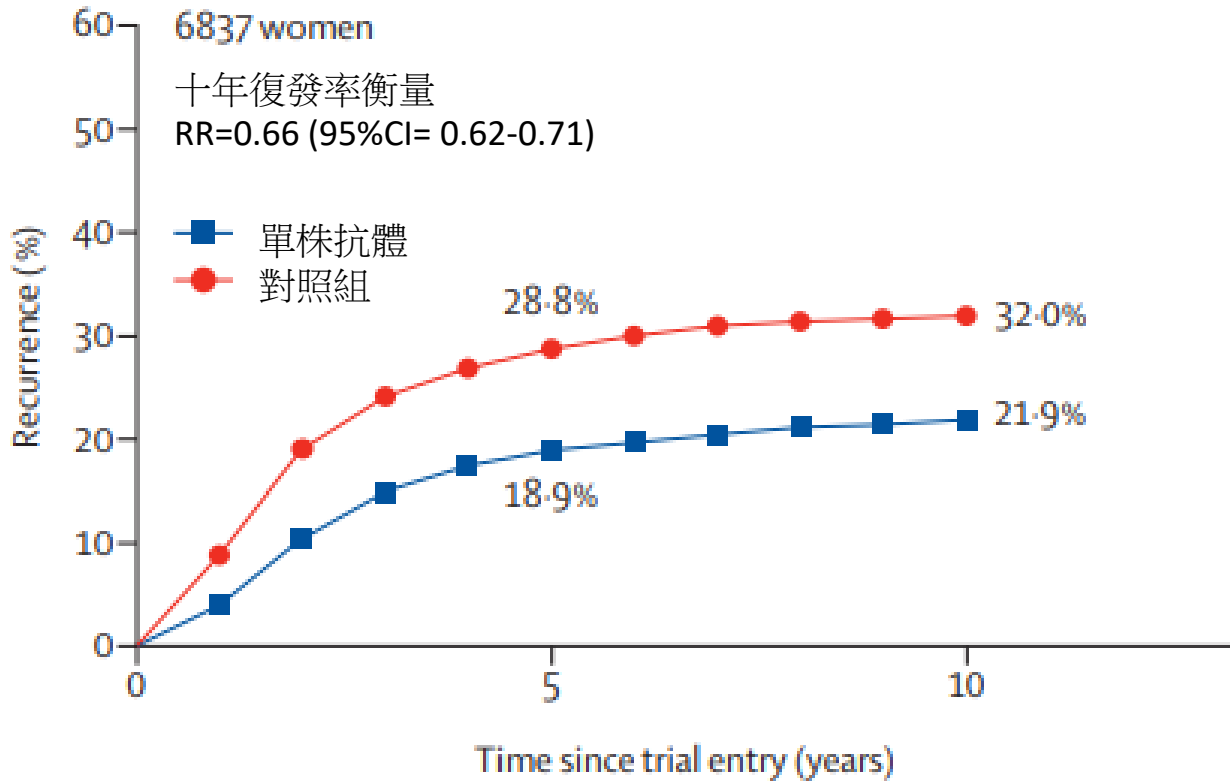
單株抗體的使用已大幅降低HER2陽性復發並提升存活

HER2+早期乳癌患者在術後接續一年單株抗體輔助治療(搭配化療)可顯著降低復發及死亡率



然而，早期乳癌的復發風險仍然存在

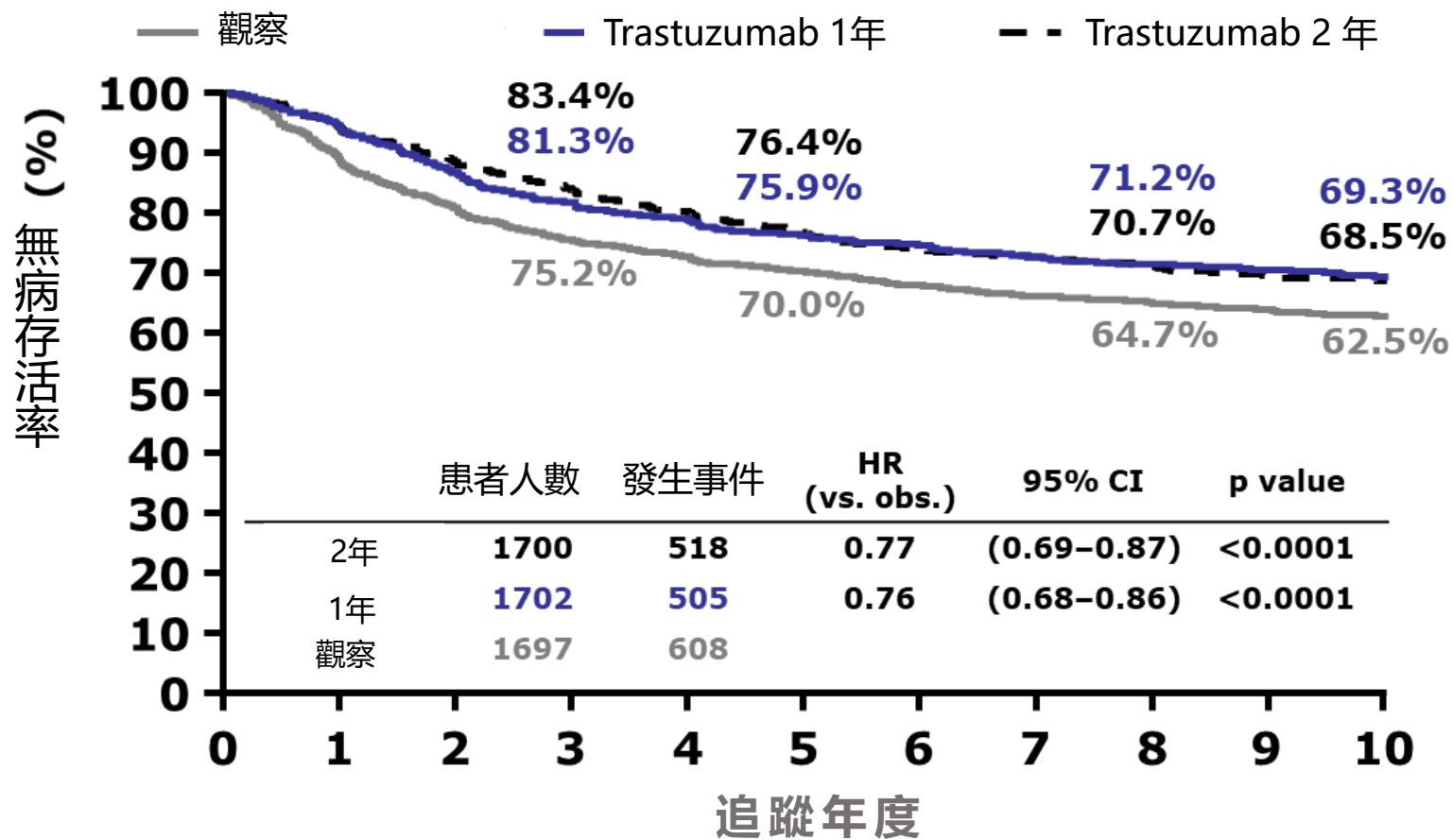
一份包含13,864 HER2+早期乳癌的回溯性試驗顯示，即使使用了單株抗體仍有超過2成患者在十年內復發





因此，研究嘗試延長輔助治療

原一年的單株抗體輔助治療延長，但多一年單株抗體輔助治療無法顯著改善乳癌復發

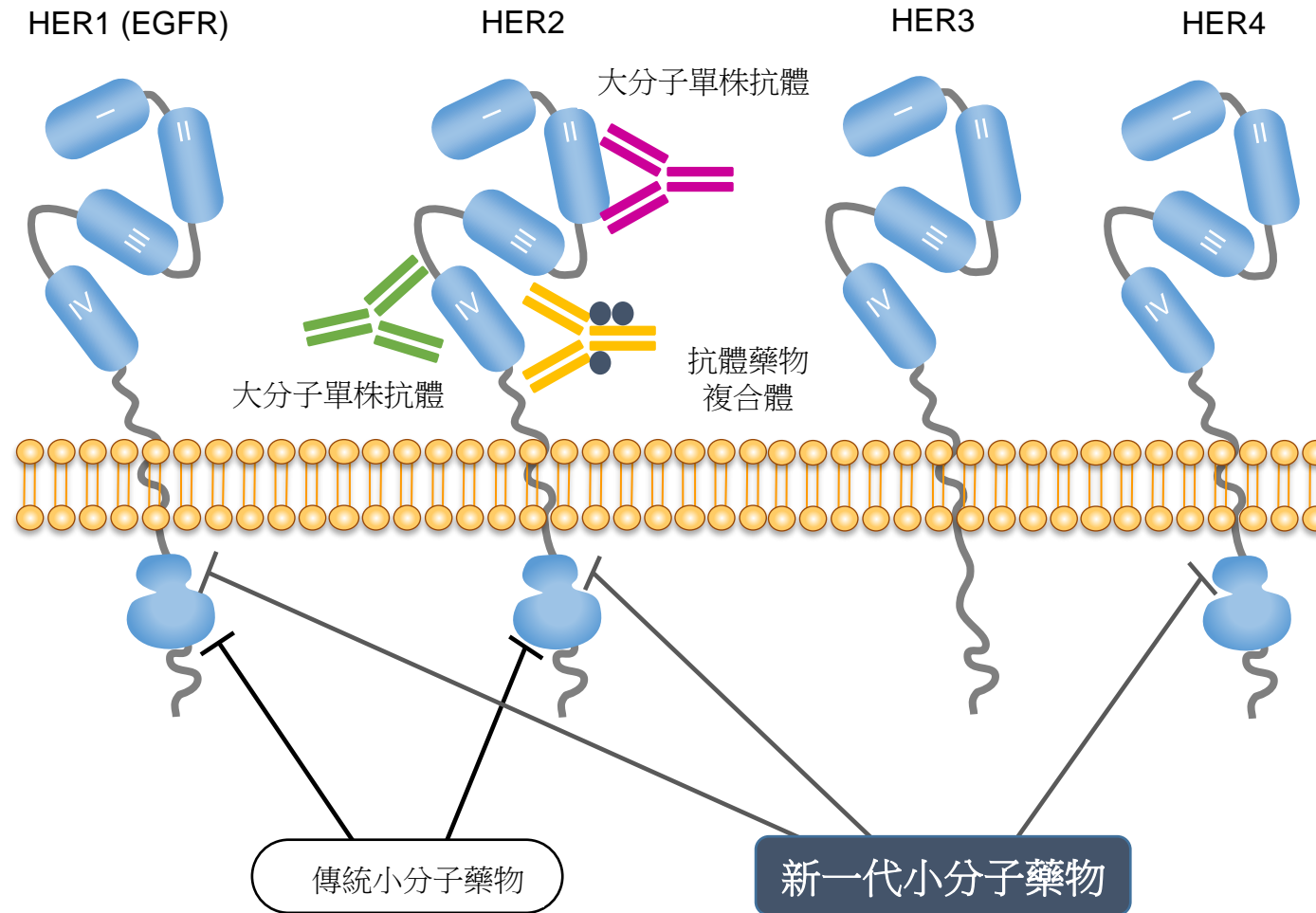


HER2標靶治療的不足如何改善？



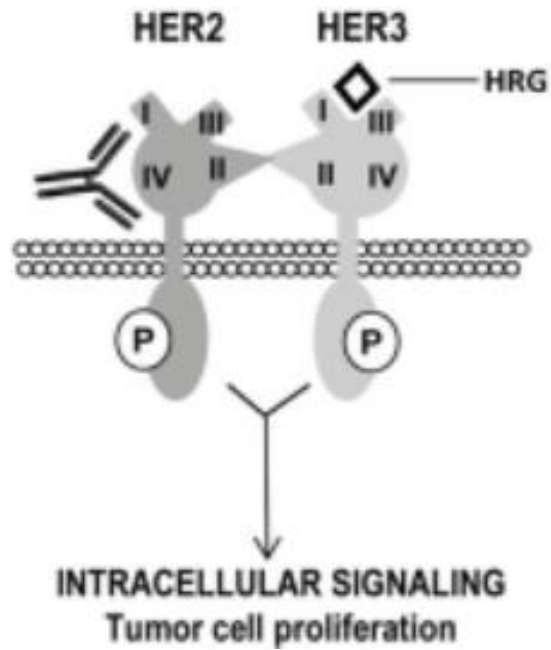
嘗試使用各種不同藥物阻斷HER2訊息傳導

大分子藥物和小分子藥物有不同的藥物機轉，各有其治療腳色

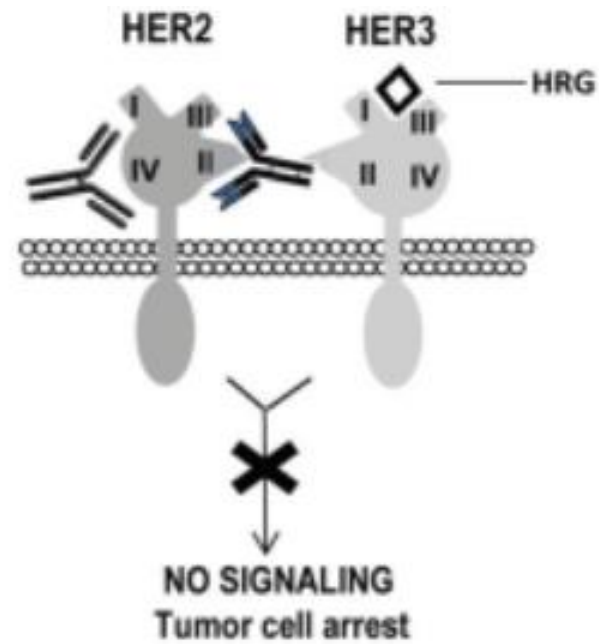


單標靶不夠？那就多加一個，用雙標靶！

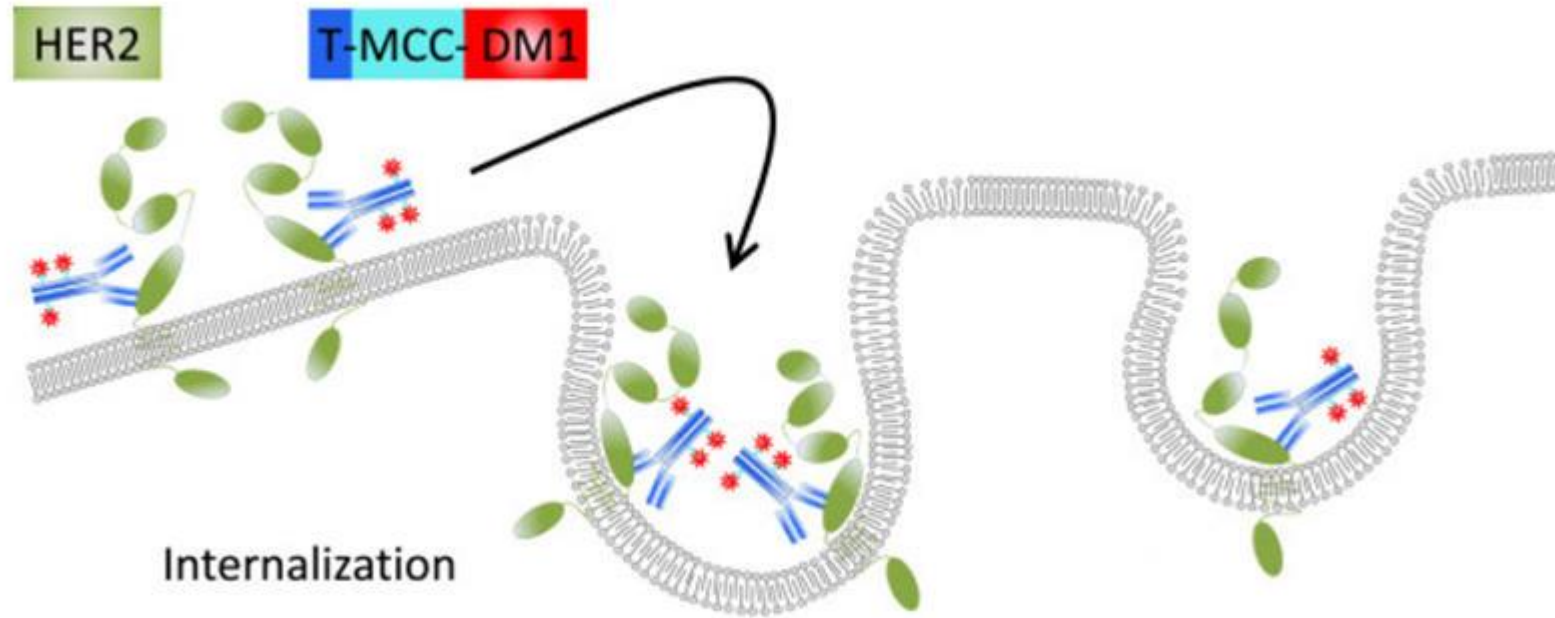
單一單株抗體



雙標靶單株抗體

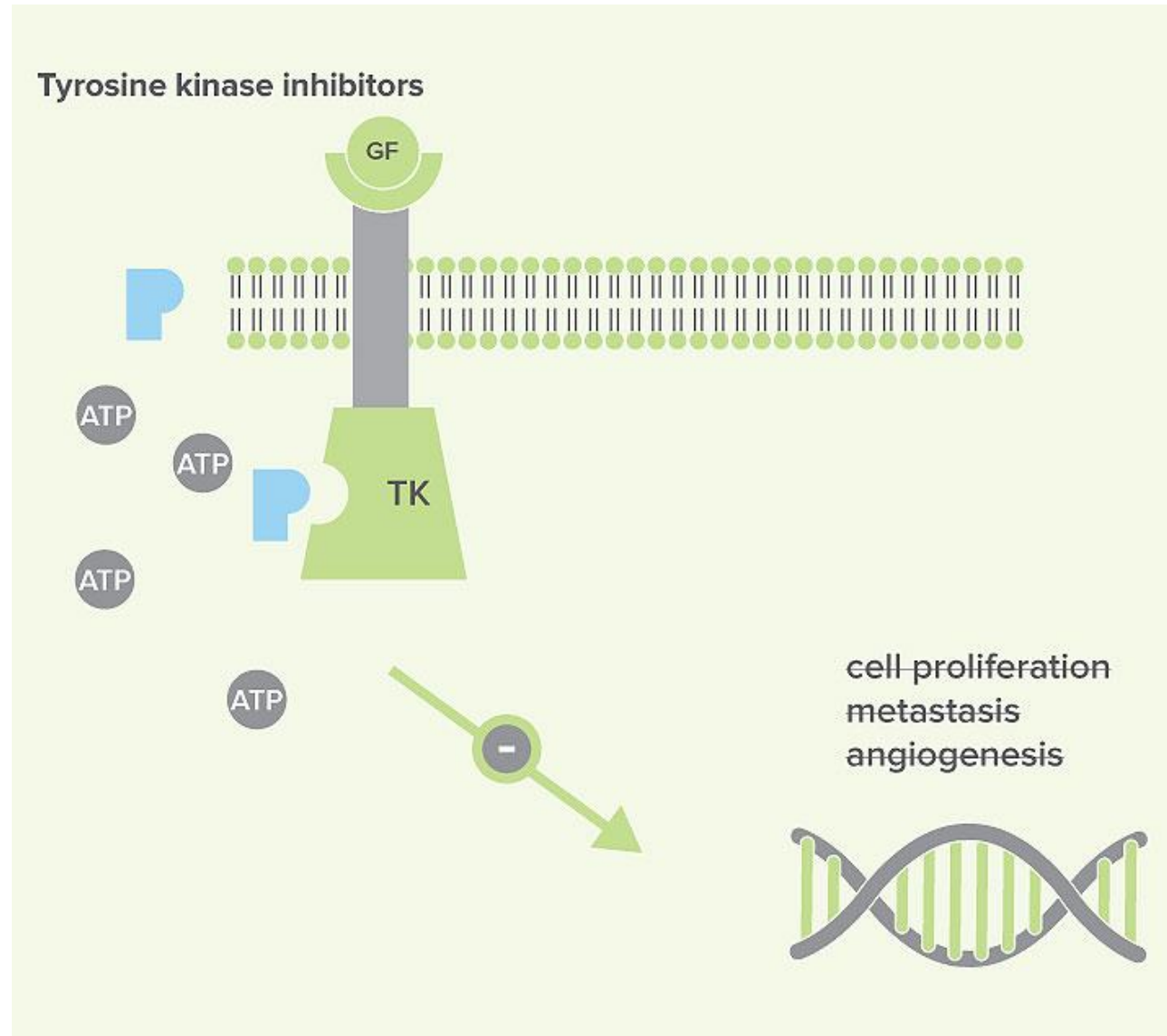


精準投擲化療：抗體藥物複合體



透過抗體將化療藥物準確投向目標以殺死癌細胞

細胞外抑制不了？那嘗試從細胞內的小分子藥物！

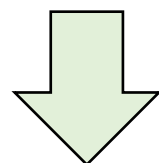


HER2陽性早期乳癌治療策略演進

手術切除腫瘤



一年術後輔助治療

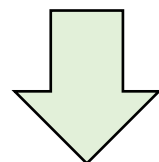


前導式輔助治療



一年術後輔助治療

還是有患者復發!!



還可以怎麼改善?

HER2早期乳癌強化輔助治療



更大的保護傘: 更多保障 (降低復發風險)!



圖片來源: https://shopping.line-scdn.net/0h7YB0VygRaHZ_SX7bNXwXIS0UdAcXPzFhAHFyVAgMKBRUKi4pRS4hQF1ANk9SeH93RX91FQ8ZMBZUK3sjRiYmfltiZUMHcS8oQCYhFVJPC0cGeCgnFysk/w360



圖片來源: <https://marketumbrella.tw/normal/%E6%94%A4%E8%B2%A9%E5%82%98/%E5%AD%90%E6%AF%8D%E5%82%98.jpg>

HER2陽性早期乳癌治療策略

前導式輔助治療

目的

1. 減少腫瘤大小
2. 得知藥物是否有效

藥物選擇

1. 雙標靶單株抗體
2. 單標靶單株抗體
3. 化療藥物



手術切除腫瘤

一年術後輔助治療

目的

1. 降低未來復發風險
2. 削減未緩減的腫瘤

藥物選擇 (抗HER2)

1. 雙標靶單株抗體
2. 單標靶單株抗體
3. 抗體藥物複合體
4. 化療藥物

一年強化輔助治療

目的

1. 進一步降低復發風險
2. 預防**腦轉移**發生

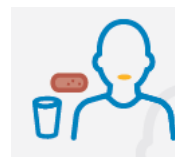
藥物選擇

1. 小分子標靶藥物 (TKI)

治療1年+1年→術後輔助治療+強化輔助治療



術後輔助治療 (1年)



強化輔助治療(1年)

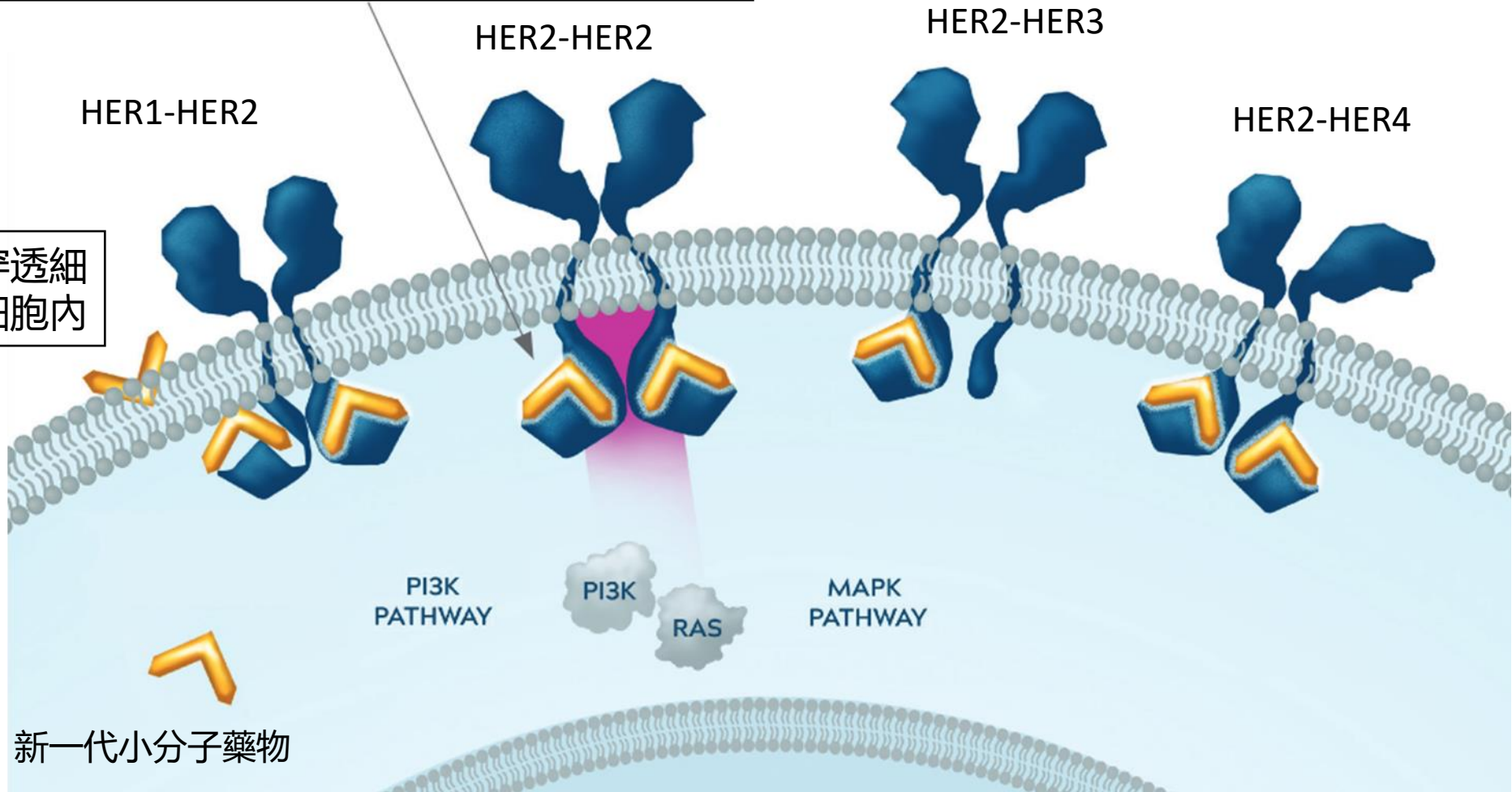
強化輔助治療效益

1. 降低高風險族群復發風險
2. 減低**腦轉移**風險

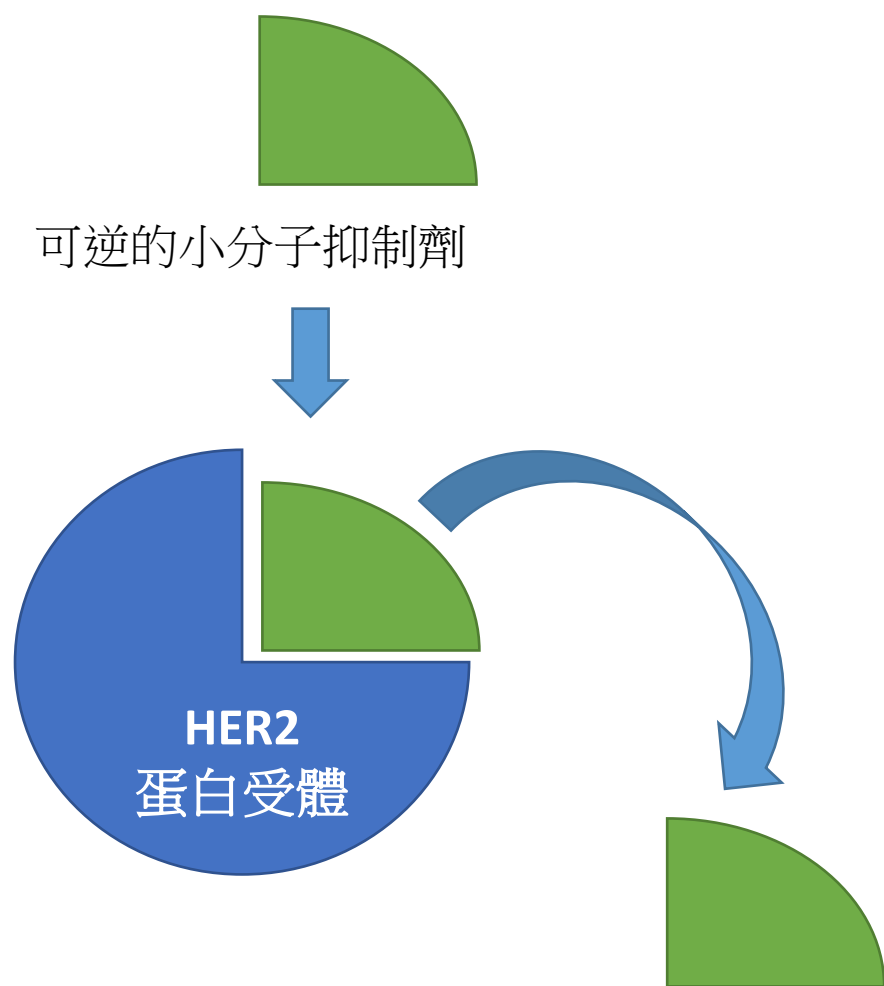
新一代小分子藥物

小分子藥物與HER2受體形成**不可逆的鍵結**

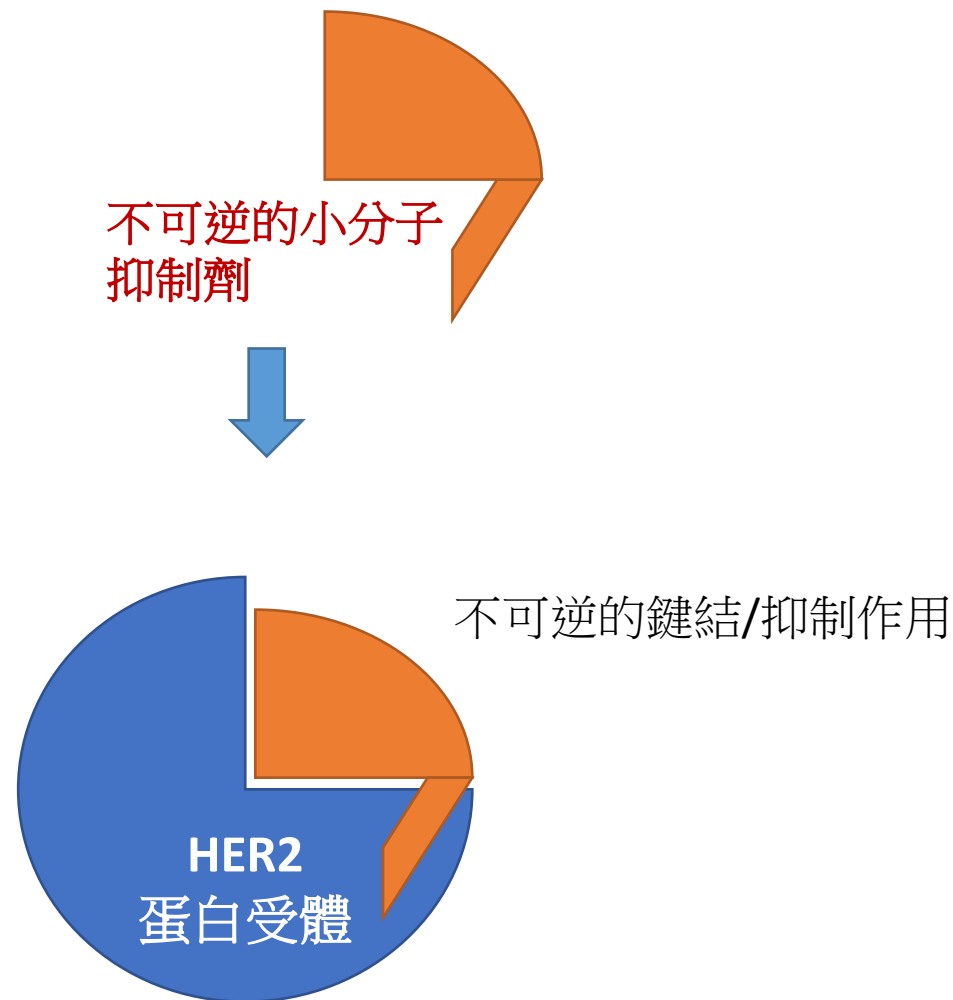
小分子藥物可穿透細胞膜，作用於細胞內



不可逆的小分子抑制劑



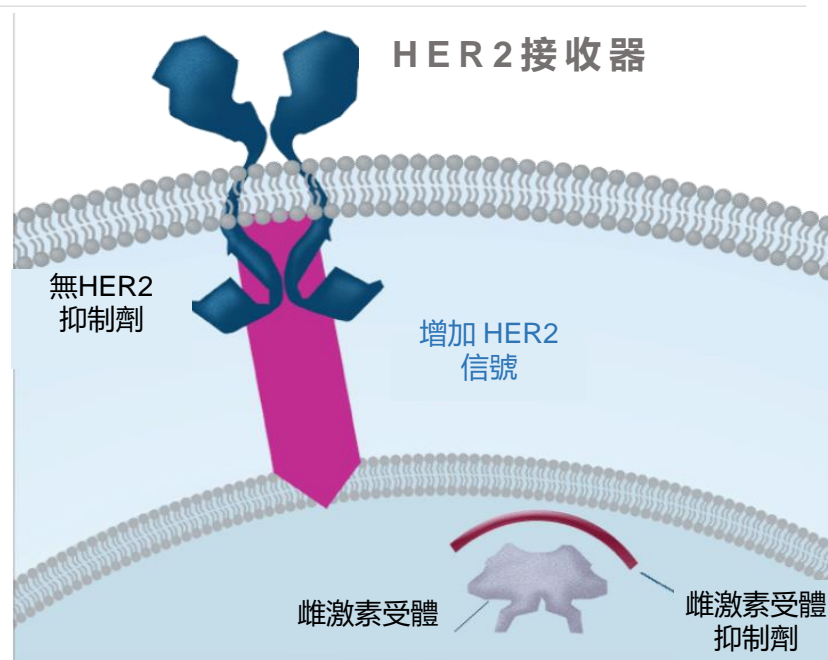
(一不小心放開了手，荷包大失血!!)



(十指緊扣, 不給雪拼!!)

新一代小分子藥物：賀爾蒙陽性患者效果更佳

HER2逃脫機制



HER2 & 賀爾蒙受體(ER)雙重抑制



- HER2及ER之間的交叉對話(crosstalk)讓單株抗體抑制HER2表現時，ER的表現就會增加，進而讓治療效果較差¹。
- 小分子標靶藥neratinib可避免與交叉對話，且與單株抗體作用機制不同，從細胞內抑制HER2表現²。

1. Giuliano M et al. Breast Care 2013;8:256-2623

2. Chan A et al. Clin Breast Cancer. 2021 Feb;21(1):80-91.e7.

強化輔助治療的好處

全族群：降低腫瘤復發風險

兩年降低**34%**復發風險

賀爾蒙陽性患者*

五年降低**42%**復發風險

五年降低**59%**腦轉移風險

未達病理完全緩解患者*

五年降低**40%**復發風險

五年降低**76%**腦轉移風險

八年降低**53%**死亡風險

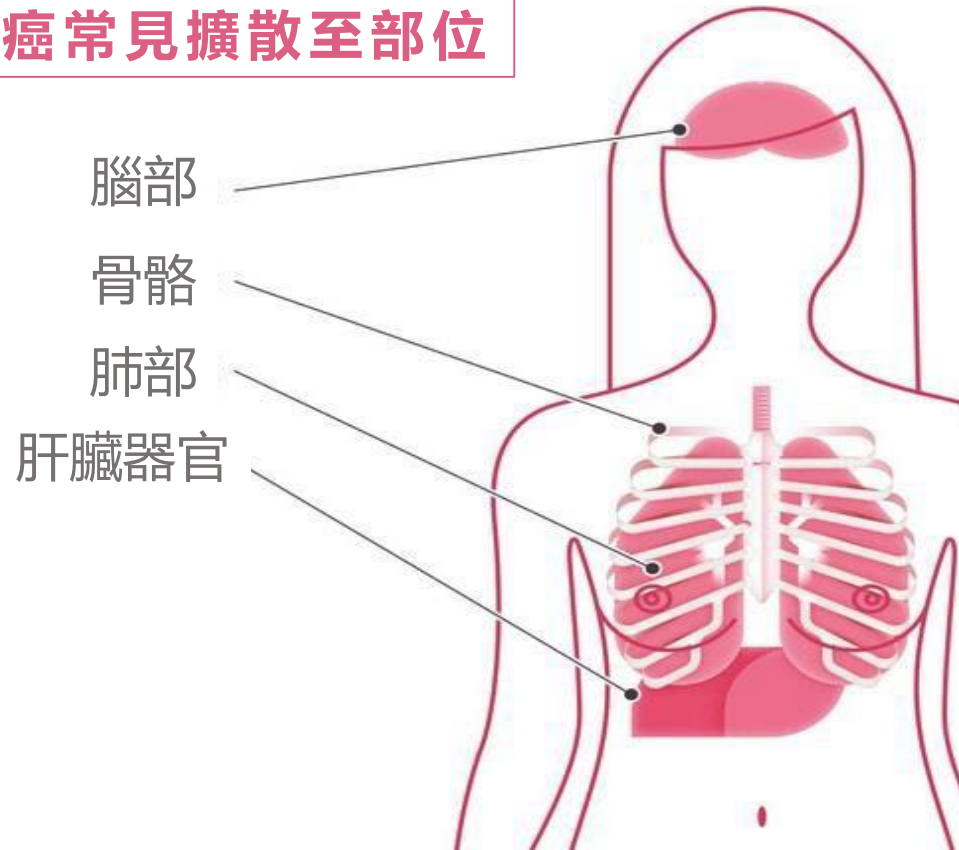
HER2乳癌腦轉移風險





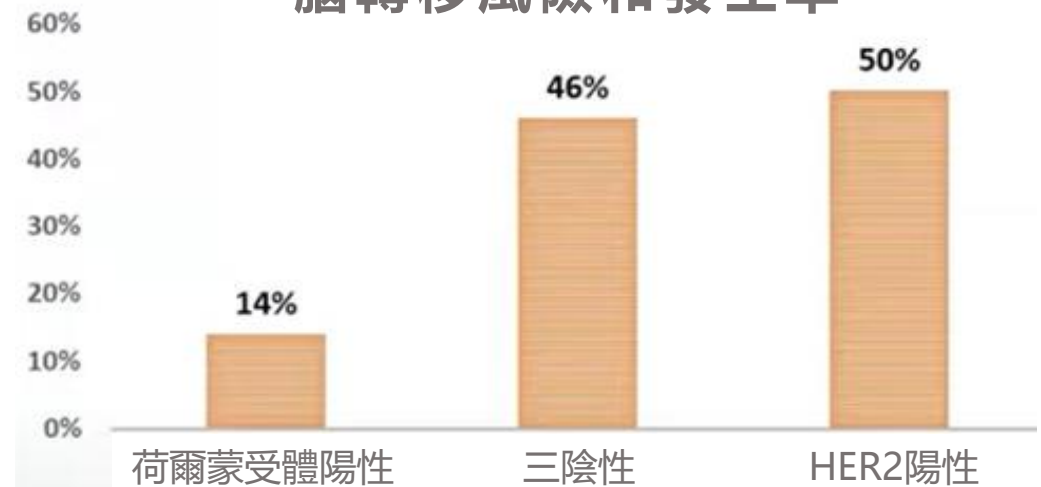
HER2 + 轉移性乳癌- 腦轉移

乳癌常見擴散至部位



- 在眾多癌症中, 乳癌腦轉移發生率位列第二
- 不同亞型的乳癌會有不同的腦轉移風險和發生率, HER2陽性亞型屬於高風險族群
- 在腦轉移的患者中,HER2亞型最多, **高達50%**

腦轉移風險和發生率



腦轉移的危險

- 早期發現早期治療，第0及第1期五年存活率皆超過90%。¹
- 腦轉移患者**平均存活時間不及2年**²

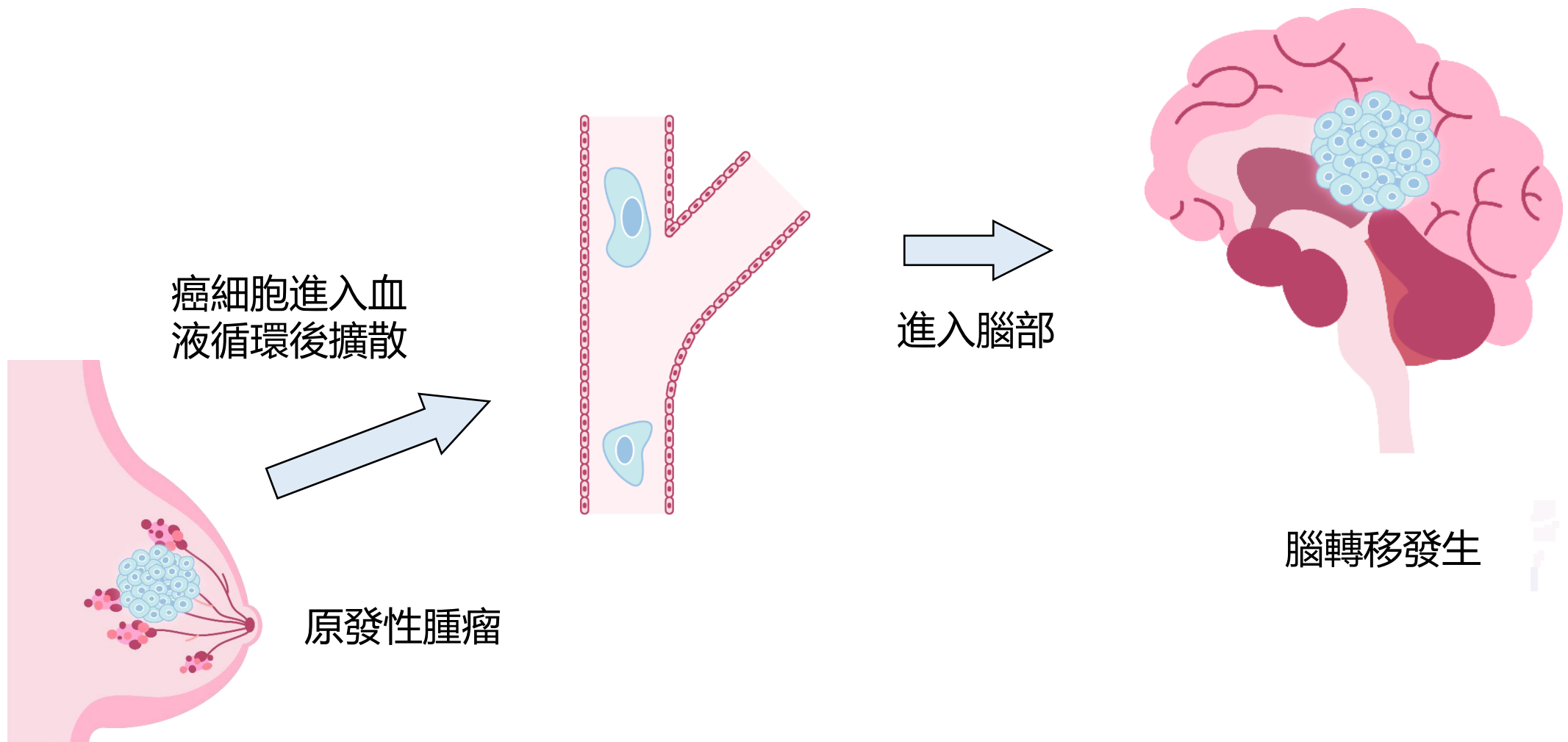
乳癌分期	5年存活率
第0期	97.7%
第1期	95.7%
第2期	89.1%
第3期	72.3%
第4期	25.7%

1. 國民健康署 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=614&pid=1124>

2. npj Breast Cancer volume 7, Article number: 121 (2021)



腦轉移是怎麼發生的？

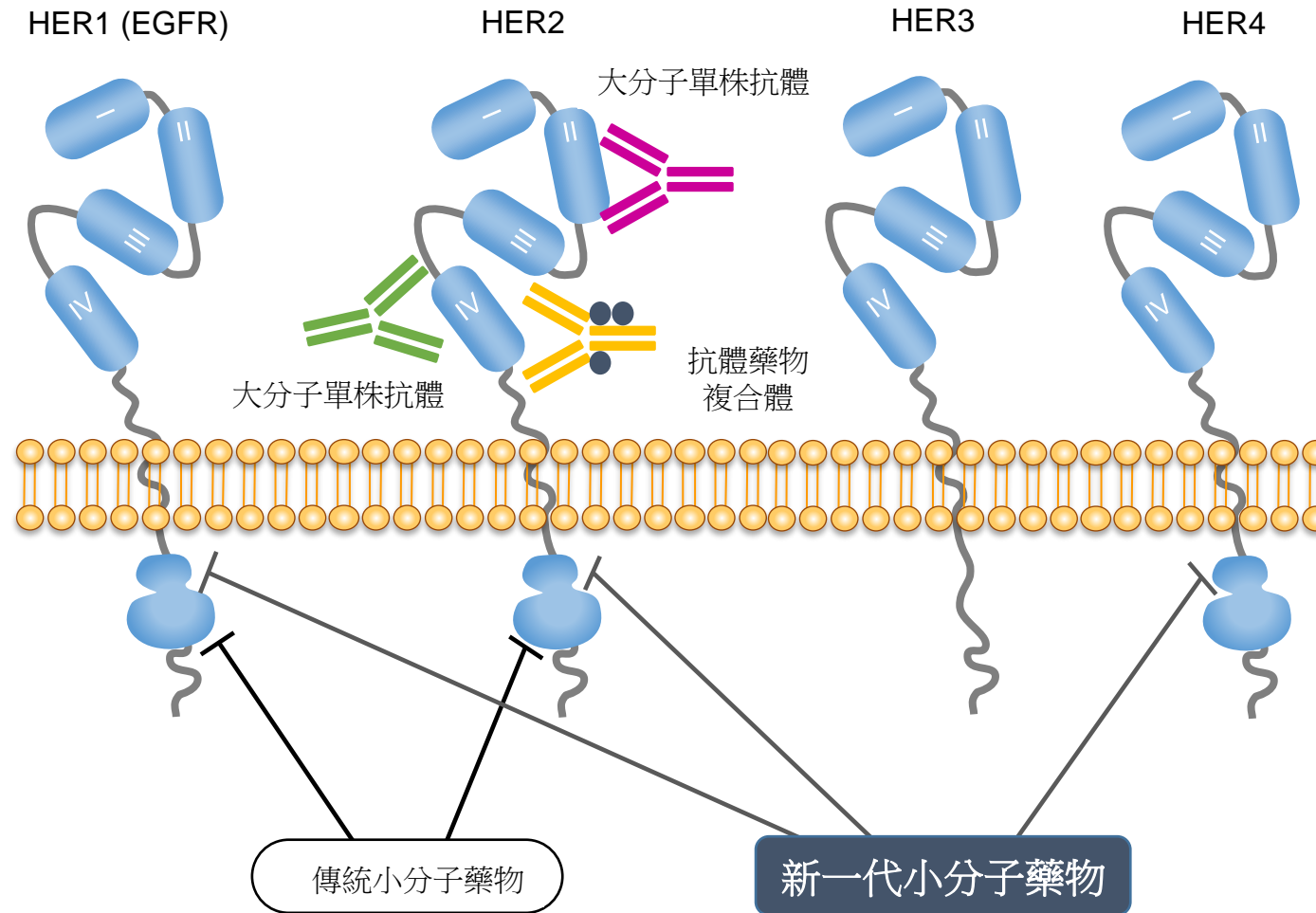


少有HER2標靶療法可降低腦轉移發生率

- 在HER2陽性早期乳癌的標靶輔助治療中，雙標靶、抗體藥物複合體(ADC)都能夠降低復發機率，但**無法**透過這些標靶藥物**減低腦轉移機率**
- 在改善HER2陽性早期乳癌標靶輔助治療方法中，僅**強化輔助治療**展現**避免腦轉移的趨勢**。

新一代小分子藥物降低復發並避免高風險患者腦轉移

不同於大分子藥物，小分子藥物能夠穿透血腦屏障，有機會在腦轉移發生前提前預防



新一代小分子藥物降低HER2陽性早期乳癌腦轉移事件風險

高風險患者使用強化輔助治療可顯著降低**腦轉移**事件風險(CNS-DFS)

治療族群	腦轉移風險下降
臨床試驗全族群*	降低 27% 風險
賀爾蒙陽性族群(三陽性, EMA適應症)**	降低 59% 風險 (統計學顯著差異)
病理未達完全緩解族群(高復發風險族群) ***	降低 76% 風險 (統計學顯著差異)

*意向治療族群 (N=2840)

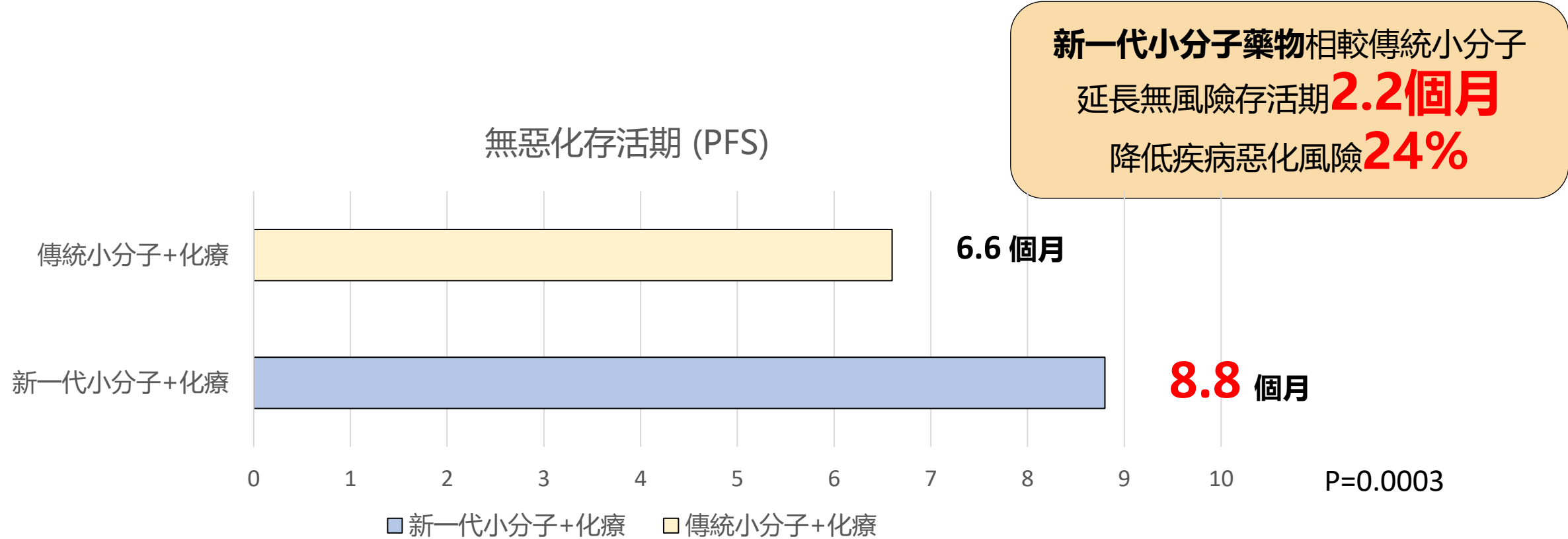
**賀爾蒙受體陽性 (N=1334) HER2+,HR+, 且一年以內開始用藥

***賀爾蒙受體陽性、前導輔助治療未達病理緩解且一年內開始用藥 (N=295)

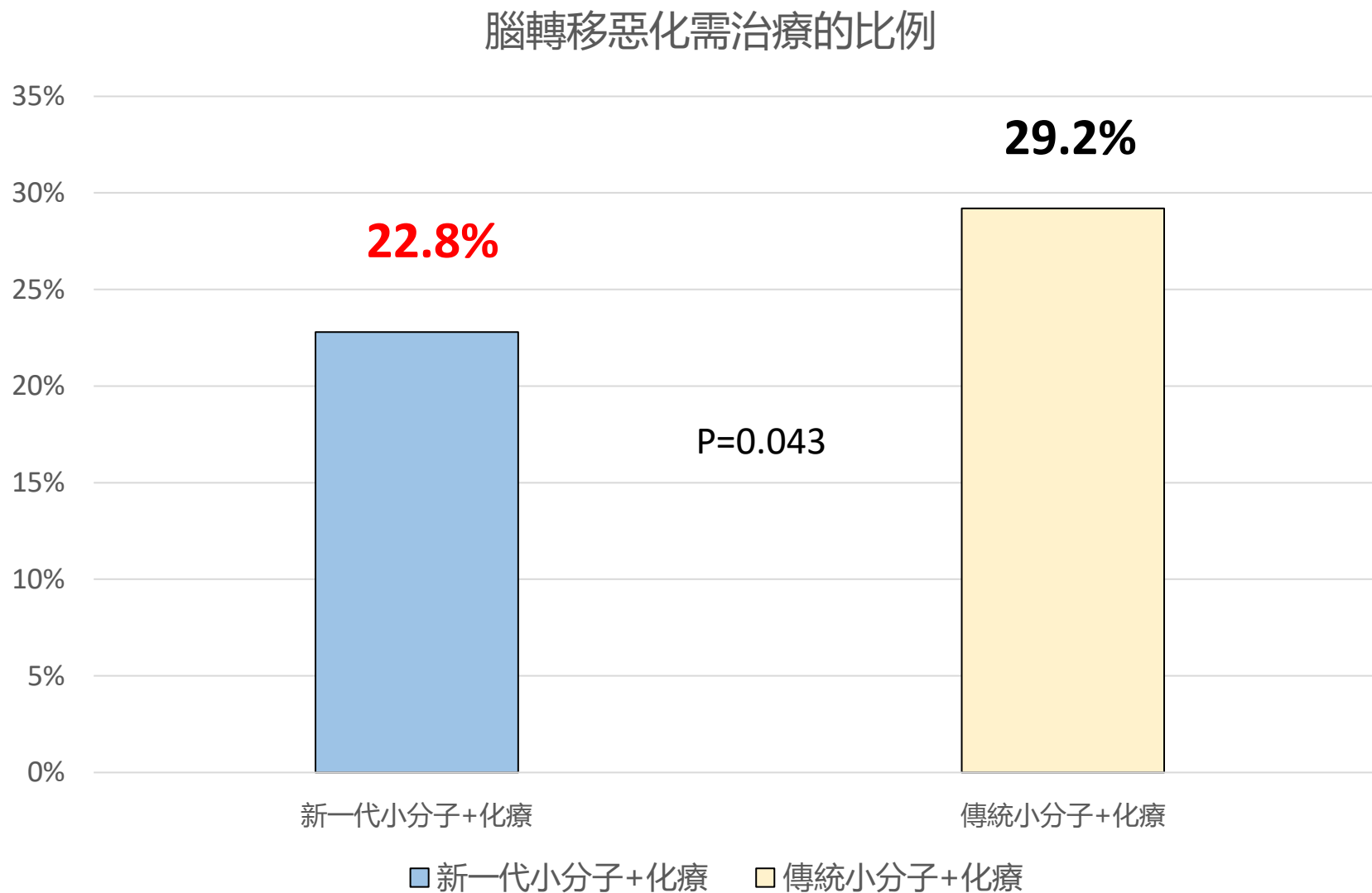
新一代小分子藥物用於 HER2陽性轉移性乳癌



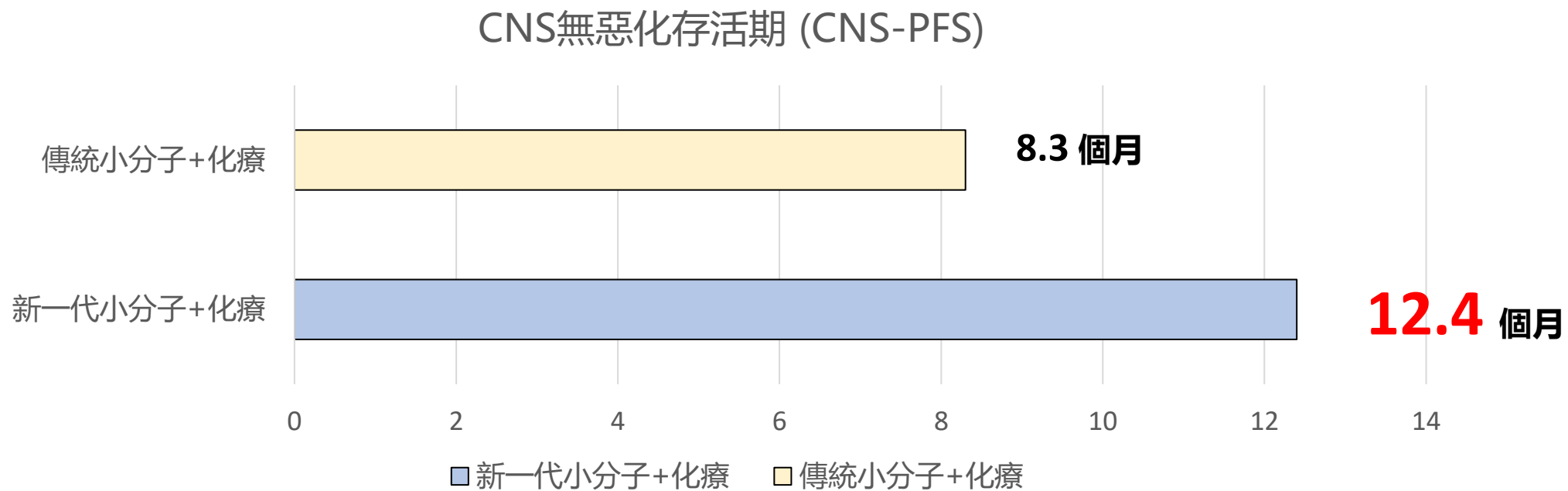
NALA試驗：無惡化存活期 (PFS)



NALA: 腦轉移需治療的累積發生率



NALA: 腦轉移無疾病存活 (CNS-PFS)





NCCN 美國國家癌症資訊網等治療指引將 新一代小分子藥物納入**HER2陽性**的治療建議中



National
Comprehensive
Cancer
Network®



BCC 2021



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE



American Society of Clinical Oncology



萬事起頭難：逐步增加劑量減少副作用

第一周
每日3顆

第二周
每日4顆

第三周起
每日6顆

40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

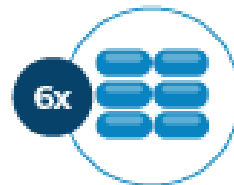
40毫克

40毫克

40毫克

40毫克

視腹瀉情況, 依照醫生指示在必要時使用
口服止瀉藥物 (Loperamide)



6 Tablets
40 mg each



With Food
Preferably in
the morning



Continuously
For 1 year

+



減少副作用!

腹瀉的處理原則~

分類	拉肚子 (軟便；腹瀉次數<3， 無其他症狀)	輕微到中度腹瀉 (腹瀉次數≥3，無發燒或其 他感染症狀)	嚴重腹瀉 (拉肚子次數≥6次)，且 有發燒等其他症狀)
處理 原則	<ul style="list-style-type: none">● 留意飲食即可，不需特別處理。	<ul style="list-style-type: none">● 補充水分及電解質，採腹瀉飲食(吃溫和、好消化、無刺激的食物)，待腹瀉停止後再恢復正常飲食。● 若水瀉嚴重且虛脫無力可先禁食，僅補充水分及電解質，待腹瀉改善後，再慢慢少量多餐、進食清淡、易消化的食物。	<ul style="list-style-type: none">● 持續腹瀉且上吐下瀉；或高燒超過38.5°C，出現嚴重脫水(口乾、尿量減少、虛弱)；或有嗜睡、昏沉等意識不清狀態；或有血便、腹痛加劇等狀況則宜立即就醫並依照醫囑進食。

視腹瀉情況，依照醫生指示在必要時使用口服止瀉藥物 (Loperamide)



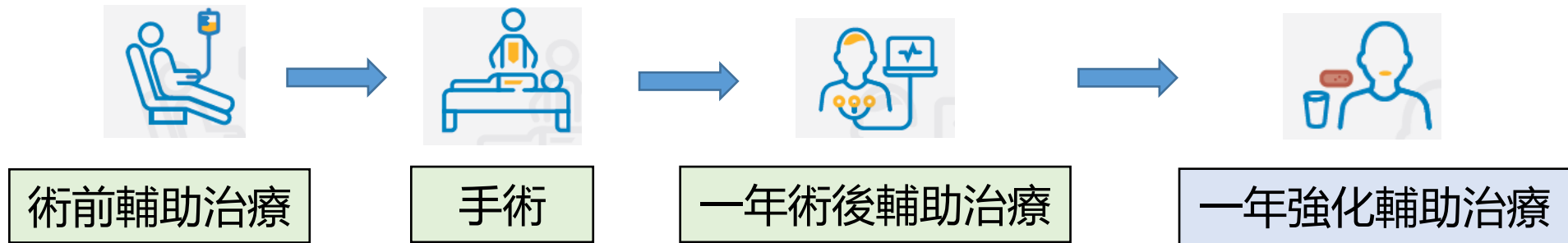
原圖作者: 營養師Stella

圖片來源:

https://ihealth.bwnet.com.tw/2018/03/270ed339639343488d92c805c58940ff_620.jpg

Summary

- 新一代小分子藥物的**強化輔助治療**在HER2早期患者有
 - 降低腫瘤復發風險
 - **預防腦轉移發生的傾向**



- 轉移性乳癌使用新一代小分子藥物做為第三線療法相較舊的小分子藥物
 - 降低疾病演進風險24% (PFS)
 - 降低因腦轉移需介入治療的機率 (22.8% vs 29.2%)



加深你的印象!

- “不可逆的小分子抑制劑
(可以緊緊”抓住”(抑制) HER2蛋白受體)
- “五百萬保險傘”
(提供高風險的早期HER2陽性乳癌在標準保護後更大的保護力)
- “穿透腦血管屏障”
(對於腦轉移的治療有療效)
- “萬事起頭難!”
(逐步增加劑量降低副作用的發生)



Thank you 😊