

[文章编号] 1007-7669(2013)05-0335-08

## 乳腺癌新型分子靶向药物治疗研究进展

董 良, 李海金

(中国医科大学绍兴医院 肿瘤内科, 浙江 绍兴 312030)

[关键词] 乳腺肿瘤; 靶向治疗; 受体, 表皮生长因子; 抗体, 单克隆; 曲妥珠单抗; 拉帕替尼; 帕妥珠单抗; 依维莫司

[摘要] 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 尽管一系列较为有效的化疗药物被应用于乳腺癌的治疗, 但晚期乳腺癌的疗效仍不乐观。近年来, 曲妥珠单抗、拉帕替尼等药物在乳腺癌治疗中获得成功, 为乳腺癌的分子靶向治疗开创了一条新的道路。随后出现的帕妥珠单抗, 依维莫司、曲妥珠单抗-DM1 等均已进入 期临床试验, 这些新药为进一步提高乳腺癌的疗效, 延长乳腺癌患者的生存提供了新的选择。

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A

### Research progress in targeted drug therapies for breast cancer

DONG Liang, LI Hai-jin

(Department of Oncology, Shaoxing Hospital, China Medical University, Shaoxing ZHEJIANG 312030, China)

[KEY WORDS] breast neoplasms; targeted therapy; receptor, epidermal growth factor; antibodies, monoclonal; trastuzumab; lapatinib; pertuzumab; everolimus

[ABSTRACT] Breast cancer is the most common cancer in women. Despite a series of more effective chemotherapy drugs are used in the treatment of breast cancer, breast cancer is still not optimistic. In recent years, the success of trastuzumab, lapatinib and other molecular targeted agents in the treatment of breast cancer started a new way for molecular targets in breast cancer therapy. Nowadays, several phase clinical trails are ongoing for new target agents such as pertuzumab, everolimus and trastuzumab - DM1. These new molecular targeted agents provide a new choice to improve the efficacy and prolong survival time in patients with breast cancer.

在全球范围内乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 据统计, 2011 年美国新发女性乳腺癌患者为 226.87 万人<sup>[1]</sup>。尽管乳腺癌的临床治疗已经有了很大的进步, 预后也有了很大的提高, 但是仍有 20% 左右的患者初诊时已是晚期, 甚至包括部

分较早期患者, 常规治疗疗效不佳, 5 年生存率不足 23%<sup>[2]</sup>。乳腺癌是多基因参与、多步骤发生的恶性肿瘤, 基因表达谱的不同使乳腺癌具有高度的异质性, 即具有相同的病理类型和分期的患者对临床治疗会有不同的反应和预后, 由于乳腺癌在

[收稿日期] 2012-09-24 [接受日期] 2012-11-20

[作者简介] 董 良, 男, 主治医师, 硕士, 从事肿瘤内科临床与研究; 李海金, 男, 主任医师, 硕士生导师, 从事肿瘤内科临床与研究, Phn: 86-13867529181, Email: lihaijin@esco.org.cn

[责任作者] 李海金

分子通路上的异质性, 目前已经发现了很多潜在的可干预的靶点来治疗乳腺癌, 分子靶向治疗就是根据这些潜在的靶点设计相应的药物来治疗乳腺癌, 图 1 描述了乳腺癌细胞形成、生长、扩增的主要信号通道及靶点<sup>[3]</sup>。分子靶向药物治疗具有特异性强、效果显著、对正常细胞和组织损伤轻微等特点, 目前已成为乳腺癌治疗的研究热点, 本文就近年来乳腺癌的分子靶向药物治疗作一综述。

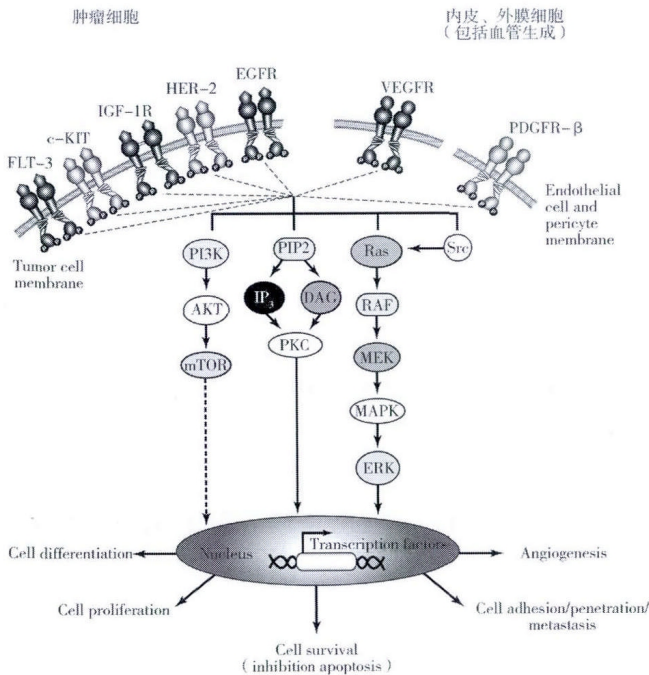


图 1 乳腺癌治疗的主要靶点 AKT: 蛋白激酶 B, c-KIT: 干细胞因子受体, DAG: 甘油二酯, EGFR: 表皮生长因子受体, ERK: 细胞外信号调节激酶, FLT-3: Fms 样酪氨酸激酶受体 3, HER-2: 人类表皮生长因子受体 2, IGF-1R: 胰岛素样生长因子-1 受体, IP<sub>3</sub>: 肌醇三磷酸, MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶, MEK: MAPK 激酶 (MAPKK), mTOR: 雷帕霉素靶蛋白, PDGFR-β: 血小板源生长因子受体 β, PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶, PIP<sub>2</sub>: 磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸, PKC: 蛋白激酶 C, RAF: MAPKK 激酶 (MAPKKK), Ras: 鼠肉瘤致癌基因, Src: 肉瘤致癌基因, VEGFR: 血管内皮生长因子受体

以人类表皮生长因子受体 2 为靶点的药物

1 曲妥珠单抗 (trastuzumab, 商品名: Herceptin) 人类表皮生长因子受体 2 (the human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 是一种归属于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptors, EGFRs) 家族的跨膜膜的酪氨酸激酶受体, 约 15% 的浸润性乳腺癌患者, 特别是在年轻的患者中表达该受体, 该类型的乳腺癌通常预后较差。曲妥珠单抗就是针对癌细胞 HER-2 基因作为靶点的第 1 个分子靶向药物, 自 1998 年美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批

准其用于晚期 HER-2 阳性的乳腺癌的治疗以来, 已证实该药不管是在辅助治疗和晚期姑息治疗中都有较好的疗效。目前曲妥珠单抗联合以非蒽环类为基础的化疗方案已成为晚期 HER-2 阳性乳腺癌的一线治疗方案。

2001 年 SLAMON 等<sup>[4]</sup>发表了一项关于曲妥珠单抗治疗晚期 HER-2 阳性的乳腺癌 期随机对照研究, 该研究以曲妥珠单抗联合标准化疗 (紫杉醇或蒽环类联合环磷酰胺) 与单纯化疗比较, 结果表明联合治疗的总有效率 (50% vs. 32%,  $P < 0.01$ )、无进展时间 (9.1 个月 vs. 6.1 个月,  $P < 0.01$ )、总生存时间 (25.1 个月 vs. 20.3 个月,  $P = 0.046$ ) 等均有明显优势, 从而奠定了曲妥珠单抗在晚期乳腺癌治疗中的地位; 研究还显示曲妥珠单抗联合紫杉醇具有良好的耐受性, 不良反应增加不明显, 而当曲妥珠单抗联合蒽环类时心脏不良反应明显增加。之后的多项研究均表明曲妥珠单抗在晚期 HER-2 阳性乳腺癌中的治疗优势<sup>[5, 6]</sup>。最近, ANDERSON 等<sup>[7]</sup>报道了曲妥珠单抗联合长春瑞滨与曲妥珠单抗联合多西他赛一线治疗晚期 HER-2 阳性乳腺癌的 期随机对照研究, 结果显示前者无明显优势, 但不良反应较多西他赛组轻, 或可作为晚期 HER-2 乳腺癌一线治疗的一个新选择。

目前研究表明, 对于既往接受过曲妥珠单抗治疗的晚期或复发的 HER-2 阳性的乳腺癌患者, 再次使用曲妥珠单抗仍能从中获益。HERMINE 等<sup>[8]</sup>研究旨在观察既往一线接受过曲妥珠单抗治疗进展的晚期乳腺癌患者继续使用曲妥珠单抗的疗效, 该研究入组 177 例患者, 分为继续使用曲妥珠单抗治疗组 (使用时间大于 30 d) 和不再使用组, 结果显示, 继续使用组无论在位生存时间 (> 27.8 个月 vs. 10.2 个月) 还是无病进展时间 (16.8 个月 vs. 7.1 个月) 均有明显优势。另一项前瞻性 期临床随机研究<sup>[9]</sup>表明, 既往接受过曲妥珠单抗治疗进展的晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者, 继续予曲妥珠单抗联合卡培他滨治疗其总有效率和无病进展时间均较单用卡培他滨治疗有明显提高, 该研究共入组 156 例患者, 联合组总有效率为 48%, 单纯组仅为 28%, 无病进展时间则分别为 8.2 个月和 5.6 个月。

前期研究还提示乳腺癌细胞中雌激素受体和表皮生长因子受体存在交叉信号通路, 这也是内分泌治疗出现耐药的重要原因之一, 已有临床研

究证实 HER-2 阳性的乳腺癌患者, 内分泌治疗疗效相对较差<sup>[10]</sup>, 而雌激素受体的过表达也同样影响 HER-2 阳性的乳腺癌患者曲妥珠单抗的疗效<sup>[11]</sup>。因此, 同时阻断上述两个通路可能会提高这一部分乳腺癌患者的治疗效果。TAnDEM (TrAstuzumab in Dual HER2 ER-Positive Metastatic breast cancer) 研究<sup>[12]</sup>正是基于上述思路的一项随机、开放、多中心的 I 期临床研究, 结果显示, ER (+) /HER-2 (+) 的晚期绝经后乳腺癌患者, 联合组 (104 例, 曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂阿那曲唑) 的无病进展时间较单纯组 (105 例, 单用阿那曲唑) 有明显优势 (4.8 个月 vs. 2.4 个月,  $P = 0.0016$ ), 总生存未见明显优势。对于没有内脏转移的 HER-2 阳性及激素受体阳性的晚期乳腺癌患者, 内分泌治疗联合曲妥珠单抗可作为初始治疗。

曲妥珠单抗在乳腺癌的辅助治疗中更是取得了令人瞩目的结果, NASBP-31、NCCTG N9831、BCIRG006 和 HERA 等大型国际多中心临床研究在 2005 年之后相继公布了随访结果, 证实了曲妥珠单抗术后辅助治疗 1 年, 能使 HER-2 阳性乳腺癌患者复发风险下降 39% ~ 52%, 这些结果对 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗具有里程碑的意义。另外, 一项关于 HER-2 阳性的乳腺癌患者新辅助化疗加或不加曲妥珠单抗的 Meta 分析<sup>[13]</sup>显示, 在新辅助化疗中联合曲妥珠单抗能够显著提高原发病灶的病理缓解率 ( $P < 0.001$ ), 但不良反应无明显增加, 同样证实了曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的作用。

曲妥珠单抗最常见的不良反应是心脏毒性, 一项针对早期乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗 I 期研究的 Meta 分析<sup>[14]</sup>显示, 曲妥珠单抗治疗后 I 度充血性心力衰竭和无症状左室射血分数下降的发生明显增加 (分别为: 绝对增加 1.61%,  $P < 0.00001$ ; 绝对增加 7.2%,  $P < 0.00001$ ), 该项研究也显示接受曲妥珠单抗治疗的患者有较高的脑转移发生率 (绝对增加 0.62%,  $P = 0.033$ ), 可能的解释是因为曲妥珠单抗治疗后, 患者的生存时间得到延长, 而以往患者往往在脑转移出现前已死于其他部位转移。

约 50% 的 HER-2 阳性乳腺癌患者对曲妥珠单抗原发耐药, 一部分则在治疗后出现继发耐药。曲妥珠单抗耐药机制可能与以下原因有关: HER-2 胞外结构域的剪切使 HER-2 丧失与曲妥珠单抗

的结合能力; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路的增强可改变胞内 HER-2 信号网络; p27 在细胞内的缺失可抑制由曲妥珠单抗引起的细胞周期阻滞; 上皮生长因子受体 (EGFR) 信号通路可代偿 HER-2 信号通路的阻断。正是因为曲妥珠单抗存在耐药, 使得临床上迫切需要其他的靶向药物进一步解决曲妥珠单抗耐药及其他晚期乳腺癌患者的治疗。

2 拉帕替尼 (lapatinib, 商品名: Tykerb) 是一种口服小分子酪氨酸激酶受体抑制剂 (TKIs), 其可与 HER-2 和 EGFR 的胞内三磷酸腺苷结构域结合抑制这两种受体的自磷酸化, 拉帕替尼这一功能可抑制受体的激活并影响其下游如 PI3K/AKT 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路的传递, 进而影响基因转录、细胞增殖和凋亡。

一项 I 期临床研究<sup>[15]</sup>显示 ( $n = 324$ , 既往接受过曲妥珠单抗联合化疗进展的 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者), 拉帕替尼联合卡培他滨组的中位疾病进展时间较单纯卡培他滨组明显延长 (8.4 个月 vs. 4.4 个月,  $P < 0.001$ ), 该研究中期数据表明联合治疗组可减少 51% 的疾病进展风险, 最终数据则表明联合组在总生存时间上无优势 (75 周 vs. 64.7 周,  $P = 0.210$ )。美国 FDA 于 2007 年批准拉帕替尼联合卡培他滨治疗曲妥珠单抗耐药的晚期 HER-2 阳性的乳腺癌患者。DI LEO 等<sup>[16]</sup>报道了另一项 I 期临床研究, 总入组 580 例, 其中 86 例 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者一线接受了拉帕替尼联合紫杉醇治疗, 与单纯紫杉醇化疗组比较, 中位疾病进展时间 (36.4 周 vs. 25.1 周,  $P = 0.005$ ), 有效率 (63.3% vs. 37.8%,  $P = 0.023$ ) 和临床获益率 (69.4% vs. 40.5%,  $P = 0.011$ ) 均有显著提高, 但是在 HER-2 阴性患者中未能得出类似结果。

在另一项拉帕替尼联合来曲唑比较单纯来曲唑一线治疗激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者的 I 期临床研究中 ( $n = 1286$ )<sup>[17]</sup>, 在 HER-2 阳性患者 ( $n = 219$ ) 中, 联合组可减少 29% 的疾病进展风险 ( $P = 0.019$ ), 联合组在无进展生存时间 (中位, 8.2 个月 vs. 3.0 个月,  $P = 0.019$ )、有效率 (28% vs. 15%,  $P = 0.021$ )、临床获益率 (48% vs. 29%,  $P = 0.003$ ) 均有明显优势, 在 HER-2 阴性的患者中也有类似结果。体外实验显示拉帕替尼与曲妥珠单抗有协同作用, 为临床联合使用提供了依据。TBCRC 003 (Translational Breast Cancer Research Consortium 0003) 研究<sup>[18]</sup>就是关于两种药



物联合治疗晚期 HER-2 阳性晚期乳腺癌的一项期研究, 该研究显示一线联合治疗总有效率为 41.7%, 既往接受过曲妥珠单抗治疗且已是三线以上的患者, 有效率为 25%。另一项随机、开放的期研究<sup>[19]</sup>入组了平均接受过 3 种含曲妥珠单抗方案的晚期乳腺癌患者 296 例, 联合组 ( $n = 148$ , 曲妥珠单抗联合拉帕替尼) 较单纯组 ( $n = 148$ , 单用拉帕替尼) 比较, 疾病进展时间显著延长 (中位, 12.0 周 vs. 8.1 周,  $P = 0.008$ ), 临床获益率显著提高 (24.7% vs. 12.4%,  $P = 0.01$ ), 而有效率 (10.3% vs. 6.9%,  $P = 0.46$ ) 和总生存时间 (中位, 51.6 周 vs. 39.0 周,  $P = 0.106$ ) 有提高趋势, 但没有显著差异。另外, 作为小分子药物的拉帕替尼可以通过血脑屏障, 因此, 其在脑肿瘤转移的治疗中显示出较好的效果。

在早期乳腺癌的治疗中, 拉帕替尼同样做了一些尝试, 最新报道的 neoALTTO 研究<sup>[20]</sup>中, 研究者将早期乳腺癌患者随机分为拉帕替尼 + 紫杉醇组、曲妥珠单抗 + 紫杉醇组以及拉帕替尼 + 曲妥珠单抗 + 紫杉醇组进行新辅助治疗, 然后给予手术, 术后继续原方案辅助治疗。结果显示, 拉帕替尼与曲妥珠单抗联合组较曲妥珠单抗组有更高的病理缓解率 ( $P = 0.0001$ ), 但是拉帕替尼组较曲妥珠单抗组无明显优势; 在不良反应比较中, 3 度以上的腹泻和肝功能损害在拉帕替尼组及拉帕替尼与曲妥珠单抗联合组中更易发生。

拉帕替尼的主要不良反应是皮疹、腹泻、消化不良。其对心脏毒性不明显, 研究显示仅为 1.6%。目前, 多项关于拉帕替尼联合内分泌治疗或化疗的临床研究仍在进行中, 随着研究的深入, 其在乳腺癌治疗中的疗效将会得到进一步明确。

3 帕妥珠单抗 (pertuzumab, 商品名: Omnitarg) 是一种针对于 HER-2 胞外结构域人工合成的单克隆抗体, 与 HER-2 受体胞外结构域区结合, 在空间上阻断 HER-2 与 EGFR 及 EGFR 3 之间的异二聚体形成。以往的研究显示, HER-2 和人类表皮生长因子受体-3 (HER-2/HER-3) 二聚体的形成可激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进肿瘤的形成与发展。因此, 帕妥珠单抗在阻断这种二聚体的形成而起到控制肿瘤的作用。一项针对既往接受过曲妥珠单抗治疗进展的 HER-2 (+) 晚期乳腺癌患者的期临床试验<sup>[21]</sup> ( $n = 66$ ) 显示, 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗后, 5 例患者完全缓解 (7.6%), 11 例患者部分缓解 (16.7%), 另有 17 例

患者 (25.8%) 疾病稳定超过 6 个月。另一项关于 HER-2 (+) 乳腺癌新辅助治疗的期研究<sup>[22]</sup>, 将 417 例患者随机分为: 曲妥珠单抗 + 多西他赛组, 曲妥珠单抗 + 多西他赛 + 帕妥珠单抗组, 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗组和多西他赛 + 帕妥珠单抗组, 结果显示客观缓解率分别为 80%, 88%, 68% 和 71%, 且曲妥珠单抗 + 多西他赛组与曲妥珠单抗 + 多西他赛 + 帕妥珠单抗组比较有显著差异 ( $P = 0.014$ ), 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗组和多西他赛 + 帕妥珠单抗组比较亦有显著差异 ( $P = 0.031$ ), 因此, 研究者指出帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗在治疗乳腺癌中有较好的前景, 可以进一步研究。

目前, 一项随机、双盲、多中心的期临床研究<sup>[23]</sup>进一步显示了帕妥珠单抗在乳腺癌治疗上的作用。该项研究入组 808 例 HER-2 (+) 晚期乳腺癌患者, 2 例男性, 其余均为女性, 中位年龄 54 岁, 11% 患者之前接受过曲妥珠单抗的治疗, 接受过辅助或新辅助治疗的患者在入组前须有超过 12 个月的无病间期, 研究者将入组患者随机分为曲妥珠单抗 + 多西他赛 + 帕妥珠单抗组 ( $n = 402$ ) 和曲妥珠单抗 + 多西他赛 + 安慰剂组 ( $n = 406$ ), 帕妥珠单抗用法为初始 840 mg 静脉推注, 之后每 3 周 420 mg, 治疗终点为疾病进展或出现不可耐受的不良事件。研究结果显示, 帕妥珠单抗组在中位无进展时间上较安慰剂组延长 6.1 个月 (分别为 18.5 个月和 12.4 个月), 两组比较有明显差异 ( $P < 0.0001$ ), 中期分析显示总生存期上, 帕妥珠单抗组亦有优势 ( $P = 0.0053$ )。联合组主要的不良事件 (> 30%) 为粒细胞减少、恶心、疲劳、皮疹和外周神经病变。最常见的 3~4 度不良反应 (> 2%) 为粒细胞减少、发热性粒细胞减少、贫血、乏力和疲劳。但不增加症状性左心室功能衰竭和左心室射血分数下降的发生。因此, 美国 FDA 于 2012-06-08 批准帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗既往未接受过抗 HER-2 治疗的 HER-2 (+) 晚期乳腺癌患者。

4 曲妥珠单克隆抗体-DM1 (trastuzumab-DM1, T-DM1) 是一种新型抗体药物, 是化学药物美坦辛 DM1 (maytansine) 与曲妥珠单克隆抗体通过 MCC (一种结直肠癌的突变蛋白) 偶连在一起的新药物。美坦辛是一种抑制微管形成的药物, 将靶向药物与细胞毒药物偶联为一个整体, 在靶向药物的驱动下形成更好的靶向杀伤模式。一项关于 T-DM1 的期临床研究中, 总计 112 例既往曲

妥珠单抗治疗或拉帕替尼治疗失败的晚期乳腺癌患者接受单药 T-DM1 ( $3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每3周重复) 治疗, 随访时间超过12个月, 客观有效率达到25.9%, 中位无病进展时间4.6个月。3~4度的不良反应主要是低钾血症(8.9%)和血小板减少(8.0%)<sup>[24]</sup>。EMILIA研究<sup>[25]</sup>是一项关于T-DM1单药或拉帕替尼联合卡培他滨治疗既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类治疗的晚期乳腺癌的I期临床试验, 共有978例患者接受治疗, 初步结果显示T-DM1组和拉帕替尼组客观有效率分别为43.6%和30.8%, T-DM1组中位无进展生存期明显优于拉帕替尼组(9.6个月 vs. 6.4个月,  $P < 0.0001$ ), 且3度以上不良事件发生尚可耐受(40.8% vs. 57.0%), 该试验研究人员认为T-DM1是一种有效且能够耐受的HER-2阳性晚期乳腺癌的治疗药物。关于T-DM1治疗晚期乳腺癌的研究正在进行中, 如果其疗效能够进一步被证实, 无疑为肿瘤的靶向治疗研究提供了一条新的思路。

5 新型抗HER-2的酪氨酸激酶抑制剂 阿法替尼(afatinib, BIBW2992,) 和来那替尼(neratinib) 两者均是不可逆的抗HER-1和HER-2的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 关于这两个药物在晚期乳腺癌中的作用, 目前已有一些尝试。一项关于阿发替尼治疗曲妥珠单抗治疗失败的HER-2阳性的晚期乳腺癌患者的初步结果显示<sup>[26]</sup>: 41例患者中有4例患者部分缓解, 13例患者稳定, 中位无进展时间为15.1周。另一项I期研究入组了来曲唑治疗失败后的绝经后激素敏感型晚期乳腺癌患者(不考虑HER-2表达情况), 初步结果显示, 28例可评价疗效的患者中有5例患者稳定时间超过16周<sup>[27]</sup>。目前由中国等数个国家参与的一项关于阿发替尼联合长春瑞滨与曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗曲妥珠治疗进展的晚期乳腺癌的I期临床试验[LUX-Breast 1/NCT01125566]正在进行中。关于来那替尼的前期研究同样显示了其对既往使用曲妥珠单抗治疗的HER-2阳性乳腺癌仍有很好的抗肿瘤活性<sup>[28]</sup>, 目前关于紫杉醇联合来那替尼或曲妥珠单抗一线治疗HER-2阳性的晚期乳腺癌的I期临床研究正在进行中, 相信以上两个I期临床研究的结果能够使我们更进一步了解上述两种药物在晚期乳腺癌治疗中的地位。

以血管生成成为靶点的药物 贝伐单抗(bevacizumab, 商品名: Avastin) 血管新生是许多实体瘤生长的前提条件, 而血管内皮生长因子(VEGF)是

血管新生的关键因素, VEGF与乳腺癌的发生发展密切相关。贝伐单抗是一种人源化的抗血管内皮生长因子的单克隆抗体, 2008年被美国FDA快速批准用于一线联合紫杉醇治疗晚期乳腺癌。数个I期临床试验<sup>[29-31]</sup>证实贝伐单抗联合化疗可以显著提高晚期乳腺癌的无疾病进展时间, 但是在总生存时间上无明显优势。

ECOG 2100 (Eastern Cooperative Oncology 2100) 是一个注册的I期临床研究<sup>[29]</sup>, 722例未经治疗的局部晚期或转移性乳腺癌患者(90%以上激素受体阴性), 随机分成联合治疗组(紫杉醇  $90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  联合贝伐单抗  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和单纯紫杉醇组直至疾病进展。结果显示联合组无疾病进展时间显著延长(11.8个月 vs. 5.9个月,  $P < 0.001$ ), 有效率显著提高(36.9% vs. 21.2%,  $P < 0.001$ ), 进一步分析提示联合组无疾病进展时间的延长与患者年龄、转移数目、既往是否接受过紫杉类化疗、激素受体水平均无关, 该研究还显示了联合治疗组在1年生存率上有明显优势(81.2% vs. 73.4%,  $P = 0.01$ ), 但是在中位生存时间上未能体现优势(26.7个月 vs. 25.2个月,  $P = 0.16$ )。之后又有两项一线使用贝伐单抗治疗晚期乳腺癌的I期临床试验(AVADO<sup>[30]</sup>等和RIBBON-1等<sup>[31]</sup>)先后报道, 这两项试验均再一次证实贝伐单抗联合化疗一线治疗晚期乳腺癌, 能够显著提高无疾病进展时间和有效率, 但是在延长总生存时间上无优势。一项关于贝伐单抗联合治疗的不良事件的Meta分析<sup>[32]</sup>, 总结了5个临床试验, 结果显示贝伐单抗联合组使患者蛋白尿、高血压、左心室功能衰竭、出血性事件的发生有所提高, 除了高血压, 有不到5%的患者出现3~5度的贝伐单抗相关不良事件。

遗憾的是, 2010年6月美国FDA投票取消了将贝伐单抗联合化疗作为晚期乳腺癌治疗的适应证, 理由是含贝伐单抗治疗方案有效率并不如意(至今未获得总生存上的优势), 且联合化疗后严重不良反应增加, 费用较高。一项针对贝伐单抗治疗晚期实体瘤的Meta分析<sup>[33]</sup>显示( $n = 10217$ ), 贝伐单抗联合化疗组患者在致命性不良事件的发生率要明显高于单纯化疗组(2.9% vs. 2.2%,  $P = 0.04$ ), 其致命性不良事件的发生率随着贝伐单抗联合的化疗药物的不同而有所不同, 当贝伐单抗联合紫杉类或铂类时, 其发生风险明显增高, 出血性事件(23.5%)是最常见的致命性不良事件, 其次是白细胞减少(12.2%)和消化道穿孔(7.1%)。

但是目前欧盟和美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国版《NCCN 乳腺癌临床实践指南》仍保留了贝伐单抗联合紫杉醇治疗晚期乳腺癌的适应证。贝伐单抗在晚期乳腺癌治疗上究竟作用如何, 还有待于更多合理的研究进一步证实。

多靶点酪氨酸激酶抑制剂 索拉非尼(sorafenib, 商品名: Nexavar)和舒尼替尼(sunitinib, 商品名: Sutent)是两种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其靶点包括: 血管内皮生长因子受体(VEGFR), 血小板源性生长因子(PDGFR), c-KIT等。目前上述两药在原发性肝癌及肾癌的治疗中已得到证实, 在晚期乳腺癌治疗中, 同样有一些针对上述两药的研究。一项关于索拉非尼联合阿那曲唑治疗内分泌治疗耐药的激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌的 期研究显示<sup>[34]</sup>, 35例可评价的患者中, 有7例患者稳定超过24周, 1例部分缓解超过24周。另一项关于索拉非尼联合卡培他滨治疗HER-2阴性的晚期乳腺癌的 期研究显示<sup>[35]</sup>, 联合组显著延长了无进展生存时间(中位, 6.4个月 vs. 4.1个月,  $P = 0.001$ ), 但在总有效率和总生存上无优势。这些研究显示索拉非尼在治疗晚期乳腺癌上似乎有一些作用, 可考虑开展设计合理的 期研究进一步证实。与索拉非尼相比, 舒尼替尼在乳腺癌治疗上的作用并不乐观。两项关于该药的 期临床研究, 一项与卡培他滨单药比较治疗晚期乳腺癌, 另一项联合多西他赛一线治疗晚期乳腺癌, 均得到了阴性的结果<sup>[36, 37]</sup>。究竟舒尼替尼在乳腺癌治疗中的作用如何, 还需要更多设计合理的研究证实。

以雷帕霉素靶蛋白信号通路为靶点的药物 依维莫司(everolimus, 商品名: Afinitor)是一种mTOR抑制剂, 在前期研究中显示了较好的抗肿瘤作用。磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)作为细胞内重要的信号通路参与细胞增殖生长的调控, 与肿瘤的形成发展密切相关。mTOR是PI3K/AKT信号通路下游的重要靶分子, 是一种重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 它可以磷酸化并激活真核转录起始因子结合蛋白(4E-BP1), 此外该激酶还可以通过正反馈磷酸化AKT, 进一步增强PI3K/AKT/mTOR通路的活性。一项依维莫司联合他莫昔芬治疗芳香化酶抑制剂耐药的晚期激素受体阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌的随机 期临床研究显示, 与单用他莫昔芬

相比, 联合组在临床获益率、疾病进展时间、总生存期上均有明显优势<sup>[38]</sup>。另一项关于依维莫司的

期临床研究奠定了其在晚期乳腺癌治疗中的地位, 该项研究共入组724例既往接受非类固醇类芳香化酶抑制剂治疗进展的晚期激素受体阳性、HER-2阴性的绝经后乳腺癌患者, 随机以2:1分为依西美坦联合依维莫司组( $n = 485$ , 依维莫司 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 依西美坦 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )和单用依西美坦组( $n = 239$ , 依西美坦 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 中期结果显示, 联合组无进展时间较单药组延长6.5个月(中位, 10.6个月 vs. 4.1个月,  $P < 0.001$ ), 且该优势在以年龄、种族, 是否内脏转移、既往内分泌治疗的敏感程度为条件的亚组分析中仍然存在, 客观有效率联合组和单药组分别为12.6%和1.7%, 联合组最常见不良反应发生率( $> 30\%$ ), 其不良反应为口腔炎、感染、皮疹、疲劳、腹泻、食欲下降等, 但3~4度不良反应少见<sup>[39]</sup>。因此, 美国FDA于2012年07月20日批准依维莫司联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败的激素受体阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌的治疗, 再次为晚期激素受体阳性的乳腺癌治疗增加了一个有力的武器。

其他新的靶向药物 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1(PARP-1)是细胞增殖和DNA修复的关键酶, 在缺乏PARP的情况下, DNA单链损伤在复制过程中衍变成双链损伤, 在正常细胞中此损伤能修复, 但在乳腺癌易感基因1(BRCA1)突变的细胞中却无法修复。几种新型的PARP-1抑制剂, 如iniparib(BSI-201)<sup>[40]</sup>、olaparib等<sup>[41]</sup>均进行了 期临床研究, 在某些特定类型的晚期乳腺癌如三阴性乳腺癌、BRCA1突变的乳腺癌患者中取得了一定的疗效, 有可能为这些类型的乳腺癌靶向治疗找到很好的突破口, 期待大型的 期临床研究进一步证实。

另外, 小分子肉瘤病毒癌基因-酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼(dasatinib, 商品名: Sprycel)<sup>[42]</sup>; 热休克蛋白90抑制剂坦螺旋霉素(tanespimycin, 17-AAG)<sup>[43]</sup>, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)抑制剂伏瑞斯特(vorinostat, 商品名: Zolinza)<sup>[44]</sup>等在晚期乳腺癌的治疗上都有的一些尝试, 并都显示出一定疗效, 但是具体如何还有待更进一步的研究证实。

晚期乳腺癌的治疗的目标是控制疾病、延长生存时间, 在减少治疗不良反应的前提下提高生



活质量。尽管以蒽环类/紫杉类为基础的化疗以及以曲妥珠单抗为代表的靶向治疗极大地改善了晚期乳腺癌的预后, 不断涌现的新的靶向药物也为晚期乳腺癌的治疗提供了不少新的选择, 如何在合适的时间、针对合适的患者、使用或联合使用的合适剂量、合适的分子靶向药物仍是今后临床研究中的一个难点。

### [参考文献]

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] BERTHOLD D. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(3): 655-656.
- [3] ROSEN LS, ASHURST HL, CHAP L. Targeting signal transduction pathways in metastatic breast cancer: a comprehensive review[J]. Oncologist, 2010, 15(3): 216-235.
- [4] SLAMON DJ, LEYLAND-JONES B, SHAK S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [5] CLEMENS M, EIDTMANN H, NITZ U, *et al.* Trastuzumab single-drug therapy after failure of cytotoxic treatment for metastatic breast cancer[J]. Onkologie, 2010, 33(8-9): 425-430.
- [6] VALERO V, FORBES J, PEGRAM MD, *et al.* Multicenter phase randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2): 149-156.
- [7] ANDERSSON M, LIDBRINK E, BJERRE K, *et al.* Phase randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(3): 264-271.
- [8] EXTRA JM, ANTOINE EC, VINCENT-SALOMON A, *et al.* Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study[J]. Oncologist, 2010, 15(8): 799-809.
- [9] von MINCKWITZ G, DU BOIS A, SCHMIDT M, *et al.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 1999-2006.
- [10] de LAURENTIIS M, ARPINO G, MASSARELLI E, *et al.* A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(13): 4741-4748.
- [11] MONTEMURRO F, ROSSI V, COSSU RM, *et al.* Hormone-receptor expression and activity of trastuzumab with chemotherapy in HER2-positive advanced breast cancer patients[J]. Cancer, 2012, 118(1): 17-26.
- [12] KAUFMAN B, MACKEY JR, CLEMENS MR, *et al.* Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase TAnDEM study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5529-5537.
- [13] VALACHIS A, MAURI D, POLYZOS NP, *et al.* Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Breast, 2011, 20(6): 485-490.
- [14] BRIA E, CUPPONE F, FORNIER M, *et al.* Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 109(2): 231-239.
- [15] CAMERON D, CASEY M, OLIVA C, *et al.* Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase randomized trial[J]. Oncologist, 2010, 15(9): 924-934.
- [16] di LEO A, GOMEZ HL, AZIZ Z, *et al.* Phase , double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34): 5544-5552.
- [17] JOHNSTON S, PIPPEN JJ, PIVOT X, *et al.* Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5538-5546.
- [18] LIN NU, MAYER IA, NAJITA NS, *et al.* TBCRC003: Phase trial of trastuzumab (T) and lapatinib (L) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) [C/OL]. (2011-05-20) [2012-09-24]. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/527?sid=a54d64b1-0e18-4615-9ece-1523d6db0fc.html](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/527?sid=a54d64b1-0e18-4615-9ece-1523d6db0fc.html).
- [19] BLACKWELL KL, BURSTEIN HJ, STORNIOLO AM, *et al.* Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1124-1130.
- [20] BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379(9816): 633-640.
- [21] BASELGA J, GELMON KA, VERMA S, *et al.* Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1138-1144.
- [22] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM YH, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with

- locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25-32.
- [23] BASELGA J, CORTES J, KIM SB, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 109-119.
- [24] BURRIS HR, RUGO HS, VUKLJA SJ, *et al.* Phase study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 398-405.
- [25] MARK DP, KIMBERLY LB, DAVID MILE, *et al.* Primary results from EMILIA, a phase study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane [C/OL]. (2012-09-20) [2012-09-24]. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/27\\_suppl/98?sid=30536e56-33c5-4987-ad1e-5224985e64d0.html](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/27_suppl/98?sid=30536e56-33c5-4987-ad1e-5224985e64d0.html).
- [26] LIN NU, WINER EP, WHEATLEY D, *et al.* A phase study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(3): 1057-1065.
- [27] GUNZER K, de MONT-SERRAT H, UTTENREUTHER-FISCHER MM, *et al.* Addition of BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2, to letrozole in estrogen receptor (ER)-positive metastatic breast cancer (mBC) progressing on letrozole monotherapy[C/OL]. (2010-05-20) [2012-09-24]. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/1072?sid=002a6e24-928f-4e82-9c78-66368b26a0f2.html](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1072?sid=002a6e24-928f-4e82-9c78-66368b26a0f2.html).
- [28] BURSTEIN HJ, SUN Y, DIRIX LY, *et al.* Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8): 1301-1307.
- [29] MILLER K, WANG M, GRALOW J, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [30] MILES DW, CHAN A, DIRIX LY, *et al.* Phase study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3239-3247.
- [31] ROBERT NJ, DIERAS V, GLASPY J, *et al.* RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1252-1260.
- [32] CORTES J, CALVO V, RAMIREZ-MERINO N, *et al.* Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1130-1137.
- [33] RANPURA V, HAPANI S, WU S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(5): 487-494.
- [34] ISAACS C, HERBOLSHEIMER P, LIU MC, *et al.* Phase study of sorafenib with anastrozole in patients with hormone receptor positive aromatase inhibitor resistant metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1): 137-143.
- [35] BASELGA J, SEGALLA JG, ROCHE H, *et al.* Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1484-1491.
- [36] BARRIOS CH, LIU MC, LEE SC, *et al.* Phase randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(1): 121-131.
- [37] BERGH J, BONDARENKO IM, LICHINITSER MR, *et al.* First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 921-929.
- [38] BACHELOT T, BOURGIER C, CROPET C, *et al.* Randomized Phase trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22): 2718-2724.
- [39] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520-529.
- [40] O SHAUGHNESSY J, OSBORNE C, PIPPEN JE, *et al.* Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 205-214.
- [41] TUTT A, ROBSON M, GARBER JE, *et al.* Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9737): 235-244.
- [42] FINN RS, BENGALA C, IBRAHIM N, *et al.* Dasatinib as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6905-6913.
- [43] MODI S, STOPECK A, LINDEN H, *et al.* HSP90 inhibition is effective in breast cancer: a phase trial of tanesipimycin (17-AAG) plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(15): 5132-5139.
- [44] RAMASWAMY B, FISKUS W, COHEN B, *et al.* Phase study of vorinostat plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic breast cancer: evidence for vorinostat-induced tubulin acetylation and Hsp90 inhibition *in vivo*[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 1063-1072.