

源化抗体、全人源单抗等不同阶段。鼠源单抗为异蛋白,人用后免疫排斥产生人抗鼠抗体 HAMA 应答,重复使用时甚至可致严重过敏性休克,不能有效激活机体生物效应。将动物源单抗人源化可降低免疫原性,人源化单抗是利用基因操作手段(嵌合、重构和表面重塑)置换或切除鼠单抗基因中鼠源性的蛋白片断,弱化其抗原性。对疗程长、需反复给药的单抗,人源化是必然的发展方向。

#### 【参考文献】

- [1] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008:535-545.
- [2] Truven Health Analytics Inc. MICROMEDEX(R) Healthcare Series [DB/OL]. 2014, V161, Q3.
- [3] 栗占国. 类风湿关节炎在我国的低认知度和高致残率不容忽视 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(27):1873-1875.
- [4] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6):964-975.
- [5] Larry WM, Michael EW, Edward CK, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience[J]. J Rheumatol, 2006, 33(5):854-861.
- [6] Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration[J]. Retina, 2006, 26(4):383-390.
- [7] Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, et al. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(4):584-590.
- [8] Bernard S, Christopher PW. The World Cancer Report 2014. [M/OL]. (2014-04-08)[2014-10-11]. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=80&codch=275>.

## 乳腺癌的分子靶向药物及进展

张照辉

北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科(北京 100191)

**【摘要】** 目的: 通过文献复习探讨乳腺癌的分子靶向治疗现状和进展。方法: 查询近几年国内外乳腺癌分子靶向药物治疗进展的关键性文献并进行分析。结果: 在乳腺癌的治疗中有明显疗效的分子靶向药物有人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的抗靶点药物曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗一 DMI; 有表皮生长因子受体 (EGFR) 靶向治疗的药物吉非替尼和西妥昔单抗, 其他的靶点药物有血管内皮生长因子 (VEGF) 的靶向治疗 (贝伐珠单抗) 等。结论: 目前不少分子靶向药物进入乳腺癌的临床应用, 明显降低了乳腺癌患者的疾病复发风险, 延长了晚期乳腺癌患者的生存期, 其中抗 HER2 的靶向药物曲妥珠单抗是乳腺癌治疗最成功的靶向药物。分子靶向治疗是乳腺癌术后辅助治疗和晚期乳腺癌解救治疗中新的治疗手段。

**【关键词】** 乳腺癌; 靶向治疗; 内分泌治疗; 抗 HER2 药物; EGFR; VEGF

**【中图分类号】** R978.7; R512.62

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.012

### Research Progress of Molecular Targeted Drugs for Breast Cancer

ZHANG Zhao-hui. Department of Tumor Chemotherapy and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China.

**【 Abstract 】 Objective:** To explore the status and research progress of the molecular targeted drugs for treatment of breast cancer . **Methods:** To view and analyze the data of research advances of molecular targeted drugs in the treatment of breast cancer domestically and internationally in recent years. **Results:** The drugs have obvious curative effect in the treatment of breast cancer molecular targeted drugs including anti human epidermal growth factor receptor 2(HER2)such as trastuzumab , lapatinib, pertuzumab and T- DM1; anti Epidermal growth factor receptor (EGFR), such as cetuximab; other drugs with targets on vascular endothelial growth factor (VEGF) such as bevacizumab, etc. **Conclusion:** Currently, many molecular targeted drugs in the clinical treatment of breast cancer, significantly reduce the risk of disease recurrence of patients with breast cancer, prolong the survival period of patients with advanced breast cancer, in which trastuzumab is the most successful targeted drugs in treatment of patients with breast cancer. Molecular target therapy is an important new treatments in treatment of patient with breast cancer.

**【 Keywords 】** breast cancer; targeted therapy; endocrine therapy; the HER2 drug; EGFR; VEGF

近年来乳腺癌的发生率在逐年增加,但死亡率却在下降,除了因为乳腺早癌的筛查和放疗的进步外,最重要的的原因是乳腺癌内科治疗的进展,化疗和内分泌药物的进展使得乳腺癌死亡率有明显下降。但化疗和内分泌治疗后乳腺癌的复发率和生存期达到一定的瓶颈,而抗 HER2 的靶向治疗给 HER2 阳性的患者带来良好的获益<sup>[1-5]</sup>,还有一些靶向药物尚在临床研究中,分子靶向药物给人类攻克乳腺癌的治疗带来了新的曙光。

乳腺癌的分子靶向治疗是指在细胞分子水平上,针对乳腺癌调控分子通路的靶点设计相应的治疗药物,通过与受体或者调节分子结合,下调这些受体的表达或下游基因的活化,使肿瘤细胞凋亡或生长抑制。乳腺癌靶向药物主要有单克隆抗体和小分子化合物等,本文对常见靶向药物作一简要综述,为临床治疗提供参考。

## 1 抗人表皮生长因子受体 (HER) 靶向药物

人表皮生长因子家族含有 4 个受体 (EGFR/HER1 和 HER2~4),它们可以被很多细胞外配体活化,受体与相应的配体结合后,受体聚合形成二聚体磷酸化后传递细胞内的一系列生物学信号,促进细胞的分裂增殖及凋亡。乳腺癌中针对表皮生长因子受体目前已发现一些靶向治疗药物,分别介绍如下。

### 1.1 抗 HER 2 靶向治疗

HER2 过表达在乳腺癌患者中占 20%~30%,是重要的预后不良指标。HER2 过表达代表该类型乳腺癌侵袭性强,易发生复发转移,影响患者无病生存期和总生存期 (OS)。

1.1.1 曲妥珠单抗 (trastuzumab, Herceptin, 赫赛汀, 方案中用 H 代替) 曲妥珠单抗是 1998 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的第一个用来治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的人源化单克隆抗体,开创了分子靶向治疗的新时代。曲妥珠单抗主要的作用机制是通过选择性地与 HER2 的胞外结构域结合,抑制 HER2 二聚化,抑制 P13K-AKT 信号通路,阻止 AKT 活化,抑制血管生成,下调 HER2 表达,诱导抗体依赖的细胞毒性效应 (ADCC); 增加化疗药物的细胞毒性作用等途径抑制信号传导,抑制肿瘤生长。曲妥珠单抗靶向治疗是乳腺癌治疗领域一项重大突破性进展。HERA、NSABP B-31、N983 和 BCIRG 006 的临床研究,入选患者总数超过 13 000 例,结果显示曲妥珠单抗的应用可使早期乳腺癌患者复发风险降低 36%~52%,死亡风险降低 33%。目前已成为 HER2 阳性乳腺癌患者的标准化辅助治疗方案,临床中常与辅助化疗联合使用<sup>[1-2]</sup>。2013 版 NCCN 指南推荐的辅助治疗方案主要

有 AC-TH, AC-T-H, TCH, TH-FEC (A: 阿霉素; C: 环磷酰胺; T: 紫杉类药物; H: 曲妥珠单抗; F: 氟尿嘧啶; E: 表阿霉素) 等, 一般推荐使用 1 年, 主要适用于肿瘤直径超过 0.5 cm 无论有无腋窝淋巴结转移, 或者肿瘤直径不超过 0.5 cm 但腋窝淋巴结发现微转移病灶的 HER2 阳性的乳腺癌患者。在晚期乳腺癌患者中曲妥珠单抗联合紫杉类药物, 能明显延长患者中位生存期 (10 个月左右)。在 HER2 阳性的乳腺癌患者中新辅助化疗药物加曲妥珠单抗也是目前 NCCN 指南推荐的方案。

1.1.2 帕妥珠单抗 (pertuzumab) 帕妥珠单抗也是一种人源化的单克隆抗体, 与 HER2 受体胞外结构域 II 区结合, 抑制二聚体的形成, 而曲妥珠单抗结合 HER2 胞外结构域的 IV 区, 两者抑制二聚体的形成机制不同, 联合使用可产生协同效应。一项研究针对曾使用过曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗使用时临床获益率达到 40%, 同时也可降低药物的毒副作用<sup>[6-7]</sup>。另一项多中心随机的 II 期临床试验, 评估多西紫杉醇分别联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或者两者在 HER2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中疗效, 结果提示, 3 药联合使用显著提高病理完全缓解率, 而不良反应较两药联合组无差异。2013 版 NCCN 指南推荐帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西紫杉醇或紫杉醇应用于 HER2 阳性的复发或转移性乳腺癌患者的治疗。2014 版 NCCN 指南将其纳入新辅助化疗的治疗方案中。

1.1.3 曲妥珠单抗 -DM1 (T-DM1) T-DM1 是一种抗体 - 药物偶联的新型抗 HER2 药物。它是将曲妥珠单抗和化疗药物梅坦新 (maytansine) 衍生物所形成的一种共轭新药, 既保留了曲妥珠单抗对 HER2 阳性乳腺癌高效的靶向性, 又携带细胞毒药物 DM1 进入肿瘤细胞中抑制微血管形成<sup>[8]</sup>。该药物耐受性好, 毒副作用低。一项 II 期临床试验显示: 在曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性进展的乳腺癌患者中, 给予 T-DM1 单药治疗有效, HER2 表达水平越高, 效果越好<sup>[9]</sup>。EMILIA 试验是评价 T-DM1 对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗既往

接受紫杉醇和曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性转移性乳腺癌的有效性和安全性的 III 期临床研究<sup>[10]</sup>, 其结果显示: T-DM1 单药治疗较拉帕替尼联合卡培他滨显著降低患者疾病进展风险和死亡风险, 中位无进展生存期 (PFS) 和 OS 均有显著延长。3 级以上不良反应发生率也较低。针对初始治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者, T-DM1 将以低毒、高效成为一种新的标准治疗药物。2013 年 2 月美国 FDA 已批准 T-DM1 用于初始曲妥珠单抗联合多西紫杉醇治疗失败的 HER2 阳性乳腺癌患者。

1.1.4 拉帕替尼 (lapatinib) 拉帕替尼是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂。它的作用机制是可同时作用于 HER1 和 HER2 双靶点上, 通过竞争性结合 EGFR 和 HER2 的胞内区的 ATP 位点, 可逆地双重抑制酪氨酸激酶, 减少 EGFR 异型二聚体形成, 阻止肿瘤细胞磷酸化, 阻断下游 MAPK 和 P13K-AKT 信号通路, 导致凋亡增多和细胞分化减少<sup>[11]</sup>。研究证实, 在 HER2 过表达的晚期乳腺癌患者中有效率达到 28%。当曲妥珠单抗治疗失败后, 二线用拉帕替尼仍然有 8% 的有效率。2006 年 ASCO 会议报道了一项拉帕替尼联合卡培他滨 (希罗达) 与希罗达单药对照治疗曲妥珠单抗耐药的转移性乳腺癌的 III 期随机开放试验, 结果显示联合组肿瘤进展时间 (TTP) 为 36.9 周, 单药卡培他滨组为 19.7 周; 联合组脑转移发生率明显减少。血脑屏障的存在使临床常用化疗药物以及曲妥珠单抗等分子靶向治疗药物难以进入, 极低的颅内血药浓度使肿瘤细胞有了“避难所”。拉帕替尼为小分子, 可通过血脑屏障, 因此可用于治疗乳腺癌脑转移。2007 年 3 月 14 日, 美国 FDA 批准拉帕替尼用于治疗晚期乳腺癌的治疗。拉帕替尼联合内分泌药物 (来曲唑) 也可显著提高绝经后激素受体阳性 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者的无进展生存期<sup>[12]</sup>, 也是晚期乳腺癌一个选择。

拉帕替尼 + 贝伐珠单抗 EGF103890 是一项 II 期临床试验<sup>[13]</sup>, 旨在评价口服拉帕替尼与静脉用贝伐珠单抗联合治疗 HER2 阳性转移性乳

腺癌的疗效。该研究结果证明了拉帕替尼与贝伐珠单抗联用可以提供 34.4% 的临床获益率(完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率之 24 周),而且 62.5% 的患者到第 12 周时病情无进展。共有 32 例患者被纳入该研究。所有患者既往曾接受 5 种针对转移性乳腺癌治疗的化疗方案(范围, 0~15 种),其中 28 例患者既往曾接受过曲妥珠单抗治疗(中位用药时间为 19.7 个月)。这项研究提示:拉帕替尼与贝伐珠单抗联用可同时阻断 HER2 和 VEGF 通路,对既往接受过多重治疗的转移性乳腺癌患者显示出一定的疗效。特异性针对信号传导通路的靶向治疗药物为临床肿瘤治疗提供了新的治疗思路。

在 Neo-ALLTO、CALGB 40601 临床研究中<sup>[14-15]</sup>,曲妥珠单抗+拉帕替尼+紫杉醇的联合应用于乳腺癌新辅助化疗中,将病理完全缓解(PCR)率较前提升到 47%~56%,因此双靶向治疗被推荐在新辅助化疗中应用。

## 1.2 抗 EGFR 药物

约 15% 乳腺癌中存在 HER1/EGFR 过表达,使 EGFR 成为治疗的靶点。

**1.2.1 西妥昔单抗(cetuximab)** 西妥昔单抗是人化鼠源嵌入型单克隆 IgG1 抗体,与 EGFR 有高度亲和性,通过阻断配体结合位点来诱导 EGFR 内陷和降解,以降低 EGFR 在细胞膜上的表达。一项 II 期临床试验表明,西妥昔单抗联合铂类比铂类单独使用时疗效增强,同时也延长了乳腺癌患者的无病生存期和总生存期。晚期三阴性乳腺癌单独应用西妥昔单抗,耐受性较好,但活性较低。联合铂类有一定效果。

**1.2.2 吉非替尼(gefitinib)** 吉非替尼是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,对晚期非小细胞肺癌的疗效确切,但单药吉非替尼对乳腺癌疗效差,与阿那曲唑联合治疗晚期乳腺癌的结果有一定疗效。M. Cristofanilli<sup>[16]</sup>进行的阿那曲唑+吉非替尼对比阿那曲唑+安慰剂用于绝经后、激素受体阳性、复发转移乳癌(mBC)患者的多中心、随机、双盲、II 期临床研究,其结果显示:在绝经后、激素受体阳性的 mBC 患者,阿那曲唑+吉非替

尼在无进展生存期、临床受益率(CBR)方面具有明显优势,仍需大宗资料进一步观察。

## 2 针对肿瘤血管生成的分子靶向药物

1971 年 Folkman<sup>[17]</sup>首次提出“肿瘤生长依赖于血管生成”的概念。肿瘤一旦血管化,不仅生长速度加快,而且容易发生转移,如果得不到充足的血供,肿瘤将停止生长,因此针对肿瘤血管生成成为靶点的治疗为肿瘤治疗提供了新途径。

贝伐珠单抗(bevacizumab, Avastin)是一种重组的人源化单克隆抗体,通过与 VEGF 竞争性结合 VEGF 受体,阻断 VEGF 介导的生物活性,从而抑制内皮细胞的有丝分裂,减少肿瘤新生血管形成,达到抑制肿瘤生长的作用。目前贝伐珠单抗在大肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤治疗中取得了令人欣喜的疗效。它作为血管生成抑制剂,本身没有直接杀灭肿瘤的作用,只是通过破坏肿瘤血管形成来间接地杀死肿瘤,因此临床多将贝伐珠单抗与传统化疗药物联合应用。E2100 研究是一项贝伐珠单抗联合紫杉醇与紫杉醇单药一线治疗晚期乳腺癌的 III 期临床研究。联合治疗客观缓解率(ORR)明显提高(28.2%对 14.2%),联合组的无进展生存期为 10.97 个月,化疗组仅为 6.11 个月。2006 年美国 NCCN 指南已推荐贝伐珠单抗联合紫杉醇用于晚期乳腺癌的治疗。2007 年 ASCO 年会报道的另一项卡培他滨联合贝伐珠单抗作为一线治疗转移性乳腺癌的临床研究结果,客观缓解率为 38%,中位肿瘤进展时间为 5.7 个月,中位生存期>16 个月。ER(+)患者和 ER(-)患者的客观缓解率、肿瘤进展时间和总生存期分别为 47%和 27%,8.9 个月和 4.0 个月,16.6 个月和 7.5 个月,显示 ER(+)患者治疗获益更高。

2008 年 ASCO 报道了贝伐珠单抗+多西他赛的 III 期临床研究结果。Miles<sup>[18]</sup>等进行多西他赛+贝伐珠单抗对比多西他赛+安慰剂用于复发转移乳腺癌患者的随机、双盲、III 期临床研究。E2100 研究证实转移性乳腺癌的一线治疗中紫杉醇+贝伐珠单抗对比单药紫杉醇,前者在 PFS 方面具有明显优势。AVADO 研究<sup>[18]</sup>调查了

转移性乳腺癌患者应用多西他赛 + 贝伐珠单抗作为一线治疗的情况。736 例患者接受随机分组, 结论: 对比单药多西他赛组, 2 个含贝伐珠单抗组显著提高无进展生存期及反应率, 且增加的毒性反应均可控制, 两药联合未出现新的不良反应。这个大型临床研究提示: 对于晚期乳腺癌患者, 与贝伐珠单抗联合应用的化疗药物, 除紫杉醇外, 多西他赛也是一个不错的选择。

### 3 小结

乳腺癌的分子靶向药物的进展给乳腺癌的新辅助治疗、辅助治疗以及晚期乳腺癌患者的解救治疗都带来了前所未有的进步, 并且随着分子靶向药物的不断发展将会有更多的药物进入临床应用, 辅助治疗的规范在不断完善。对于晚期、复发转移的乳癌患者, 则需要个体化治疗决策, 需要综合考虑患者的年龄、既往治疗史、受体、HER2 情况、脏器功能、耐受性等因素, 做出最恰当的治疗决策。靶向药物与化疗的结合或不同靶向药物间的组合为延长患者生存期、减轻痛苦开辟了新的治疗前景。乳腺癌靶向治疗将在循证医学的指引下, 朝着更加规范化、个体化和使患者最大获益的方向前进。

#### 【参考文献】

- [1] Piccart Gebhart MJ, Procter M, Leyland Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16):1659-1672.
- [2] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16):1673-1684.
- [3] Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up[J]. Cancer Research, 2012, 72(Suppl.):S2-S5.
- [4] Romond E, Suman V, Jeong JH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2 positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831[J]. Cancer Research, 2012, 72(Suppl.):S5-S55.
- [5] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, (365):1273-1283.
- [6] 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.
- [7] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2 positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cyto-toxic drug conjugate[J]. Cancer Res, 2008, 68(22):9280-9290.
- [8] Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 128(2):347-356.
- [9] Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II 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.
- [10] Verma S, Miles D, Cianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [11] Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1191-1196.
- [12] Schwartzberg LS, Schwarzbach LS, Franco SX, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2 + hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. Oncologist, 2010, 15(2):122-129.
- [13] Hope S, Rugo A, Jo Chien, et al. A phase II study of lapatinib and bevacizumab as treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, (134):13-20.
- [14] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer(NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379(9816):633-640.
- [15] Ollila DW, Berry DA, Cirincione C, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeting on breast conservation rates: Surgical results from CALGB 40601 (Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2013,31(Suppl.):S501.
- [16] Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. A phase II multicenter, double-blind, randomized trial to compare anastrozole plus goserelin with anastrozole plus placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC)[J]. ASCO, 2008,(1012):Abstract.
- [17] Folkman J. Tumor angiogenesis:therapeutic implication[J]. NEJM, 1971, (285):1182-1186.
- [18] Miles DW, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double blind placebo controlled, Phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: ACADO[J]. J Clin Oncol, 2008, (26): Abstract LBA1011.