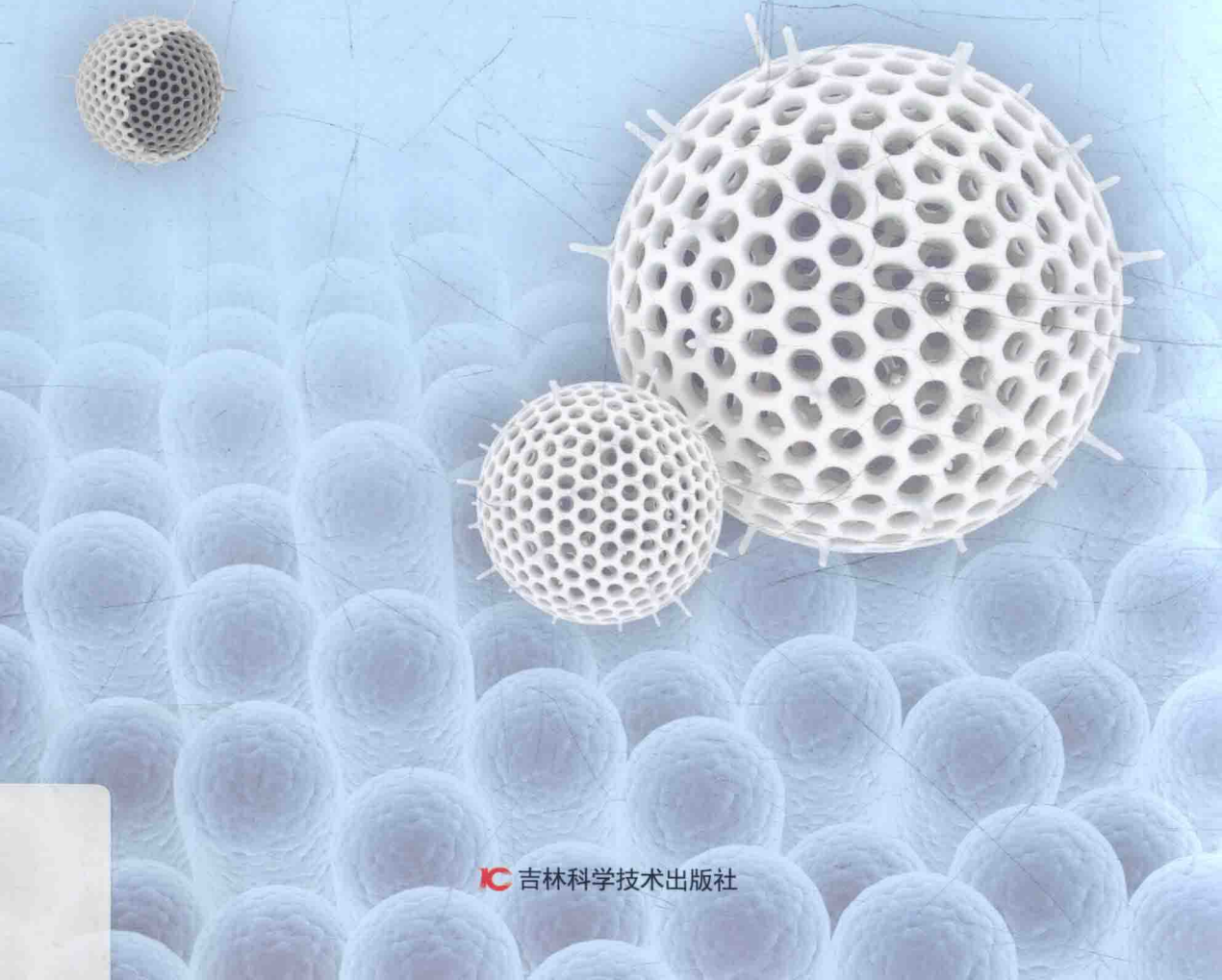


现代临床肿瘤学进展

(下)

刘瑞宝等◎编著



IC 吉林科学技术出版社

现代临床肿瘤学进展

(下)

刘瑞宝等◎编著

第十节 乳腺癌的内分泌治疗

一、乳腺癌内分泌治疗的适宜人群

激素受体阳性的乳腺癌患者推荐辅助内分泌治疗,激素受体阴性的乳腺癌患者,在辅助治疗中不应考虑内分泌治疗。

2010 年 ASCO/CAP 指南定义 ER、PR 阳性为:大于 1%的肿瘤细胞细胞核染色。ER/PR 阳性的乳腺癌患者均应考虑辅助内分泌治疗,即便 ER-、PR+的患者也可从辅助内分泌治疗中获益。

牛津大学 EBCTCG 荟萃分析显示:对于激素受体阳性乳腺癌患者,5 年的辅助他莫昔芬(TAM)治疗可以显著降低乳腺癌的复发风险以及死亡风险,15 年的绝对获益分别为 13.2%与 9.2%。同时,亚组分析提示:无论是否接受化疗、化疗与内分泌治疗的给药方式(联合或序贯)、淋巴结状态、肿瘤分级、肿瘤大小、激素受体表达量,激素受体阳性患者均可从辅助 TAM 治疗中获益。另外,最新的荟萃分析也显示:在绝经后激素受体阳性乳腺癌患者中,第三代芳香化酶抑制剂(AI)疗效优于他莫昔芬治疗。

目前国际乳腺癌治疗指南,如 NCCN、ASCO、St.Gallen、ESMO 等推荐激素受体阳性的患者应接受辅助内分泌治疗。

二、绝经的判断标准

目前临床常用的辅助内分泌治疗药物有选择性雌激素受体调节剂 TAM 以及第三代 AI,卵巢功能抑制剂(LHRHa)。绝经前女性由于卵巢功能尚存,第三代 AI 对雌激素合成的阻断将引起垂体性腺轴的负反馈从而刺激卵巢分泌雌激素。所以,在讨论如何为患者选择合适的内分泌治疗方案之前,需明确患者的绝经状态。

对于绝经的定义,NCCN 乳腺癌指南给出了详尽的说明:

- 1.如曾接受双侧卵巢全切除或年龄大于 60 岁则可直接判定为绝经。
- 2.对于未接受化疗或选择性雌激素受体调节剂(SERM)治疗的患者,若年龄小于 60 岁,则需同时满足停经不少于 12 个月并且卵泡刺激激素(FSH)与雌二醇水平符合绝经后标准,才可判定为绝经。
- 3.对于接受选择性雌激素受体调节剂(SERM)治疗的患者,如年龄小于 60 岁,则需明确 FSH 与雌二醇水平符合绝经后范围可判定为绝经。
- 4.对于接受化疗的患者,如化疗前处于绝经前状态,化疗引起的闭经并不能作为判定绝经的可靠依据,因为部分患者仍能在化疗后恢复月经。如需考虑 AI 治疗,双侧卵巢全切除或连续监测 FSH 与雌二醇水平符合绝经状态是必须的。

5.对于正接受 LHRHa 治疗的患者,无法评估其是否处于绝经状态。

由于中国女性月经状态与欧美女性有所差异,对于化疗或内分泌治疗引起闭经的患者,《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶抑制剂临床应用共识》(中国癌症杂志,2011年第21卷第5期)可以指导我们判定其是否处于绝经状态。

1.对于年龄大于50岁的患者,须同时满足治疗引起闭经不小于12个月并且连续3次检测FSH与雌二醇水平处于绝经后状态。

2.对于年龄在45~50岁的患者,须同时满足治疗引起闭经不小于24个月并且连续3次检测FSH与雌二醇水平处于绝经后状态。

3.对于小于45岁的患者,由于其恢复月经的可能性较大,原则上不适宜本标准。

三、绝经前乳腺癌患者内分泌治疗方案的选择

(一)有关 TAM 治疗时间

2004年,EBCTCG 荟萃分析入组了194项研究,其中44项研究比较了1年或2年使用TAM与未用内分泌治疗的疗效、12项比较5年使用TAM与未用TAM,以及15项比较5年TAM与1~2年TAM或10年TAM治疗,共入组了80000多例激素受体阳性或状态未知的患者。与不用TAM相比,5年TAM辅助治疗可降低近41%的复发风险以及近1/3的乳腺癌死亡风险。同时,对于不同年龄组及淋巴结状态、肿瘤大小的患者,均显示5年TAM治疗较优。5年TAM是标准方案。在1989年及1992年Lancet发表的两篇荟萃分析显示,对于年龄小于50岁的患者,辅助1~2年TAM治疗并不显著优于对照组患者,故不推荐1~2年TAM作为绝经前女性的辅助内分泌治疗方案。

激素受体阳性的乳腺癌患者,在接受5年TAM治疗后,TAM仍有后续效应,在术后6~10年的随访期间,初始5年的TAM治疗可降低31%左右的复发风险和35%的死亡风险,从而提示更长时间的TAM有可能获得更好的效果。同时,在2004年以及2011年EBCTCG的荟萃分析中也显示,第三个5年内,5年TAM组与安慰剂组患者的复发风险无显著差异,从而提示延长TAM治疗疗程可能会进一步降低乳腺癌患者,特别是10年以后的疾病复发风险。

在NSABPB-14中,将完成5年TAM治疗后仍未复发的患者,随机分至继续5年TAM治疗或对照安慰剂组。中位随访7年的结果显示,两组患者若无复发生存率以及总生存率方面无显著差异,这可能与患者复发风险较低,延长5年TAM治疗获益程度较小相关,可能需入组复发风险更高的患者来比较5年与10年TAM治疗的效果,这尚需要进一步临床研究证实。另外,两项大型研究,ATLAS和aTTOm,比较5年TAM治疗后,继续TAM治疗与空白对照组的疗效,分别入组了11500与6934例患者,经过中位随访4.2年显示,两组患者的复发与死亡风险相似。故在临床治疗上,对于激素受体阳性绝经前患者,在完成5年TAM治疗后,不推荐继续使用5年TAM治疗。10年TAM治疗仍有待更强数据支持。

(二)Luminal A型患者是否可考虑单用TAM内分泌治疗

NCCN指南推荐,对于淋巴结阴性,肿瘤小于5mm的Luminal A型(ER+、HER2-、

Ki-67低表达)乳腺癌患者,可考虑仅用内分泌治疗;对于淋巴结阴性,肿瘤大于5mm的Luminal A型患者,推荐先行Oncotype DX复发风险检测,若RS评分小于18分,可考虑只行内分泌治疗,而RS大于31的患者,需考虑在内分泌治疗的基础上联合辅助化疗。如患者未进行RS检测或者RS介于18~30之间,则可考虑在辅助内分泌治疗的基础上,加用辅助化疗。

但是NCCN指南并不适用我国目前情况,绝大多数地区患者不能接受RS检测。对于Luminal A型患者,在接受内分泌治疗的基础上,常规的临床病理指标能否帮助我们判断是否需要辅助化疗?例如,对于Luminal A型,伴有年轻、肿瘤分级高、淋巴结转移较多等不良预后的患者,是否已足够帮助我们选择辅助化疗?IBCSGⅦ与Ⅹ、PACS 01、BCIRG 001及CALGB 9344等回顾性研究显示,对于ER+、HER2-的患者,在内分泌治疗的基础上,部分患者,如Ki-67高表达、高RS,仍能从辅助化疗中获益;而对于低RS患者、ER高表达或者Ki-67低表达的患者,从辅助化疗中的获益程度较低。然而,这些临床试验入组患者包括绝经前与绝经后的女性,主要结果均来自回顾性分析,循证医学证据等级并不高。2011年St.Gallen指南也提出,对于部分Luminal A型患者,需要考虑其具体的复发风险,从而决定是否需要在内分泌治疗的基础上,联合辅助化疗。期待目前三项正在进行的前瞻性临床试验——TailorX、SWOGS1007、MinDACT为我们提供更有力的证据。

(三)绝经前激素受体阳性患者接受单独LHRHa内分泌治疗的疗效

2004年的EBCTCG荟萃分析显示,未行TAM和辅助化疗的患者中,相比不进行卵巢去势的患者,行手术或LHRHa卵巢去势的患者能显著地降低激素受体阳性绝经前患者的复发风险和死亡风险,分别为30%与31%(<40岁)、33%与32%(40~49岁)。在ZIPPI临床试验中,2710例绝经前乳腺癌患者随机分为接受2年戈舍瑞林、2年他莫昔芬、双药联合,以及未接受内分泌治疗组,5.5年的中位随访结果显示,戈舍瑞林较未接受辅助内分泌治疗,可显著降低20%的复发风险($HR=0.80$,95%CI为0.69~0.92, $P=0.002$)以及19%的死亡风险($HR=0.81$,95%CI为0.67~0.99, $P=0.038$)。对于接受辅助化疗的亚组中,戈舍瑞林较未接受内分泌治疗,仍能降低17%的复发风险和23%的死亡风险。同样,在IBCSGⅦ临床研究中也得到了类似的结果。2007年一项LHRHa的荟萃分析比较了辅助化疗+/-LHRHa效果的差异,中位随访6.7年,结果显示:LHRHa可以降低15%的复发风险($HR=0.88$,95%CI为0.77~0.99, $P=0.04$)和15%的死亡风险($HR=0.85$,95%CI为0.73~0.99, $P=0.04$),特别在小于40岁的患者中,LHRHa带来的获益更为显著。但Intergroup0101等临床试验显示,CAF化疗结束后辅助LHRHa治疗并未较对照组提高治疗效果,提示需要寻找合适的患者接受LHRHa辅助治疗。另外,由于5年TAM是绝经前女性辅助内分泌治疗的标准方案,比较LHRHa辅助治疗疗效的临床研究,尚缺乏直接比较5年TAM+/-LHRHa的效果,特别是接受辅助化疗后的患者。故选用单独LHRHa治疗需慎重,对于有严重并发症,如肝功能严重损害的患者,无法耐受TAM治疗,可考虑LHRHa进行辅助内分泌治疗。

(四)LHRHa尚不能代替辅助化疗

2007年TABLE临床试验4.8年的随访结果显示,对于淋巴结阳性、激素受体阳性的绝经前患者,LHRHa的效果并不比CMF方案差。另一项针对淋巴结阴性患者的研究中,762例

患者被随机入组 9 个周期的 CMF 与放射卵巢去势,中位随访 8.5 年显示,两组预后相似。2007 年的荟萃分析也提示同样的结果,故卵巢功能去势可以达到与 CMF 化疗相似的治疗效果。

虽然上述临床试验发现 LHRHa 可以达到与 CMF 方案相当的治疗效果,但目前临床已少见 CMF 方案,大都使用含蒽环类或紫杉类药物的化疗方案。同时,这些临床研究较少使用 TAM 进行内分泌治疗,与目前临床实践不符,故目前仍不推荐在绝经前激素受体阳性乳腺癌患者中用 LHRHa 取代辅助化疗。

(五)不推荐 LHRHa+TAM 代替辅助化疗

两项比较 LHRHa 联合 TAM 与 6 疗程 CMF 方案疗效的临床试验(ABCSG05、GROCTA02)分别入组了 1099 例与 244 例绝经前激素受体阳性乳腺癌患者,随机为接受化疗或 2 年(GROCTA02)LHRHa+5 年 TAM/3 年(ABCSG05)LHRHa+5 年 TAM;ABCSG05 临床试验的 5 年随访结果显示:5 年 TAM 联合 LHRHa 与 6 个疗程 CMF 方案相比,可以降低 40% 的疾病复发风险;在样本量较小的 GROCTA02 研究中,TAM 联合 LHRHa 比 6 个疗程 CMF 方案的疗效差。另外一项比较 TAM 联合 LHRHa 与蒽环类联合化疗方案之间疗效的临床研究(FASG06),共入组了 333 例患者,中位随访 83 个月后,两组患者在无病生存率和总生存率上无显著差异。但是该临床试验 TAM 中位治疗时间仅为 36 个月,最长也不到 5 年(53 个月)。另外,对照辅助化疗组患者并未接受辅助 TAM 治疗,所以 LHRHa 联合 TAM 与化疗+TAM 的疗效差别不明确。最后,尚缺乏 5 年 TAM+LHRHa 与蒽环类或紫杉类联合化疗方案疗效的比较,故目前尚不推荐以 LHRHa+TAM 替代辅助化疗+内分泌治疗。

(六)LHRHa+TAM 并不优于标准 TAM 内分泌治疗

2007 年的荟萃分析入组了 5 项比较 TAM 与 TAM+LHRHa 的临床试验,其中 4 项来自 ZIPP 临床实验,TAM 治疗时间为 2 年,6.8 年的中位随访结果显示,联合 LHRHa 并没有较单用 TAM 治疗显著降低疾病复发风险($HR=0.85, 95\%CI$ 为 $0.67\sim1.09, P=0.20$)和死亡风险($HR=0.84, 95\%CI$ 为 $0.59\sim1.19, P=0.33$)。2009 年及 2011 年两次更新的 ZIPP 临床试验,也得到了与 2007 年荟萃分析同样的结果,但亚组分析显示,对于 ER++ 的患者,可能从 TAM 联合 LHRHa 治疗组获益较多,但需要前瞻性研究证实。故目前对于绝经前、雌激素受体阳性患者,5 年 TAM 还是其标准治疗方案。

四、绝经后乳腺癌患者内分泌治疗方案的选择

(一)推荐使用含 AI 的辅助内分泌治疗方案:5 年 AI、TAM 与 AI 序贯/转化治疗均合适

1. 起始 5 年 AI 治疗优于 5 年 TAM 两项多中心、Ⅲ期随机对照临床试验比较了 5 年 AI 与 5 年 TAM 治疗之间的疗效。在 ATAC 临床试验中,入组患者随机接受 5 年 TAM 或 5 年阿那曲唑治疗,中位随访 33 个月、100 个月和 10 年结果都显示,阿那曲唑较 TAM 显著改善患者的无病生存率($HR=0.85, P=0.003$),并且两组患者之间的 TTR(至复发时间)的绝对差异

随着随访时间的延长而显著增加。

BIG1-98 临床试验同样比较了 5 年 AI 与 TAM 的疗效,2005 年中位随访 25.8 个月的结果显示与 5 年 TAM 相比,5 年来曲唑显著提高了患者的无病生存率(DFS)($HR=0.81, P=0.003$)以及无远处疾病生存率(DDFS)($HR=0.73, P=0.001$)。随后 76 个月、8.1 年及 12 年中位随访结果同样提示,5 年来曲唑治疗优于 5 年 TAM。

最近的一项荟萃分析显示,在绝经后激素受体阳性乳腺癌患者中,5 年 AI 治疗在无病生存率和 DDFS 方面显著优于 5 年 TAM 治疗,故 NCCN、St.Gallen 及 ESMO 等指南均推荐 5 年 AI 作为辅助内分泌治疗的方案。

2.TAM 序贯/转化 AI 治疗优于 5 年 TAM 治疗 4 项临床试验(IES031、ARNO9519、ITA20 及 ABCSG8)与一项荟萃分析显示,在绝经后激素受体阳性乳腺癌患者中,TAM 序贯/转化 AI 优于 5 年 TAM 治疗。在 IES031 临床试验中,入组患者随机接受 TAM→依西美坦或 TAM 治疗,中位随访 56 个月结果显示,TAM→依西美坦较 TAM 显著降低疾病复发风险($HR=0.68, P=0.001$);并且在 2007 年更新的数据中,依西美坦治疗组显示出总生存的获益($HR=0.86, P=0.04$),从而提示可将 TAM 序贯/转化 AI 作为绝经后乳腺癌患者的辅助内分泌治疗方案。

3.TAM→AI 与 5 年 AI 哪个更优 TEAM 临床试验 5 年随访结果显示,对于绝经后激素受体阳性乳腺癌患者,TAM→依西美坦与 5 年依西美坦方案的疗效无显著差异;BIG1-98 也比较了 TAM→来曲唑与 5 年来曲唑治疗的效果,两者之间无显著疗效差别。但对于淋巴结转移的亚组分析中发现,5 年来曲唑具有优于 TAM→LET 疗效的趋势。另外,BIG1-98 临床试验 8 年的随访结果显示也显示,LET→TAM 与 5 年 LET 疗效无显著差异,故对于部分不能耐受 AI 治疗的患者,可考虑在 2~3 年 AI 治疗后,序贯 TAM 治疗。

综上所述,NCCN、St.Gallen 以及 ESMO 等指南均推荐,对于绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者,内分泌治疗方案需包括 AI 治疗,5 年 AI、TAM 序贯 AI 都是合适的、可选择的治疗方案。

(二)哪些患者从 5 年 AI 或 AI→TAM 治疗获益更多

BIG1-98 临床研究显示,5 年来曲唑与 TAM→来曲唑无显著的疗效差异,目前也缺乏理想的预测因子帮助我们挑选更需要接受起始 AI 治疗的患者。在 BIG1-98 临床研究中,对于淋巴结阳性的患者,与 TAM→来曲唑相比,5 年初始来曲唑治疗的复发风险相对较低,但是未进行统计学差异比较。故目前对于绝经后激素受体阳性患者,5 年 AI、TAM→AI 以及 AI→TAM 都可以选择,并未发现哪组患者从初始 AI 治疗中获益较多,需要进一步开展新的临床研究来得到结论。

(三)接受 5 年 TAM 治疗中或治疗后的绝经患者,可以考虑换用或加用 5 年 AI 治疗

MA-17 是一项Ⅲ期、随机、双盲的前瞻性临床试验,5000 例已完成 5 年 TAM 治疗的绝经后患者,随机接受继续 5 年来曲唑治疗或安慰剂治疗,随访结果显示,后续来曲唑治疗可以显著提高该类患者的无病生存率。另外,其他两项入组较少患者的临床研究也得到了与 MA-17

同样的结果。故我们推荐对于接受完 5 年 TAM 治疗的患者,其在治疗中或后处于绝经状态,后续可考虑换用或加用 5 年 AI 治疗。

(四)三种 AI 疗效相当,均可作为绝经后激素受体阳性乳腺癌的辅助内分泌治疗

MA-27 临床试验结果显示,5 年依西美坦与 5 年阿那曲唑在绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助内分泌治疗中具有相同的疗效。另外,在新辅助内分泌治疗中,ACOSOG Z1031 临床试验显示,局部晚期乳腺癌患者接受 4~5 个月的来曲唑、阿那曲唑或依西美坦治疗具有相似的总反应率、保乳比例,提示三种 AI 药物具有相似的抗肿瘤活性。最后,FACE 临床研究在绝经后激素受体阳性乳腺癌中,直接比较两种非甾体类 AI 的疗效,目前已完成入组,期待其研究结果的发表,从而可以直接回答来曲唑和阿那曲唑哪个疗效更优。目前,对于绝经后激素受体阳性乳腺癌的辅助内分泌治疗,三种 AI 均可考虑使用。

五、内分泌治疗的疗程与随访

(一)内分泌治疗的疗程

1.对于绝经前激素受体阳性乳腺癌患者,TAM 标准的疗程仍为 5 年,10 年 TAM 的疗效需待进一步的随访结果。

2.对于绝经前激素受体阳性乳腺癌患者,特别是年轻(年龄 40 岁以下)的患者,可考虑在接受 5 年 TAM 治疗的同时联合应用 LHRHa,但由于各项临床试验中 LHRHa 的疗程不统一,所以目前对于 LHRHa 的疗程尚没有定论,推荐使用的疗程为 2~5 年。

3.对于绝经后激素受体阳性乳腺癌患者,首选含 AI 的辅助内分泌治疗方案,无论是初始 AI 治疗还是续贯治疗,AI 总疗程不应超过 5 年。

4.对于围绝经期激素受体阳性乳腺癌患者,在使用 TAM 过程中若达到绝经标准,可以考虑换为 AI 治疗,但 AI 总疗程不应超过 5 年;若达到绝经标准时,已完成 5 年 TAM 治疗,可以考虑再使用 5 年 AI。

(二)随访与检测

1.每 4~6 个月进行一次病情随访和体格检查,持续 5 年,此后每年 1 次。

2.每年进行一次乳房 X 线摄影检查。

3.接受 TAM 治疗者,若子宫仍保留,每 6~12 个月进行一次妇科检查。

4.接受 AI 治疗或卵巢功能抑制类药物治疗的患者,应在基线状态及之后每 6~12 个月监测骨密度。

5.在每次随访过程中,都应评估辅助内分泌治疗的依从性,并鼓励患者坚持治疗;应建议患者维持积极的生活方式,控制体质指数(BMI)。

如在接受 TAM 过程中,患者需要接受其他部位的手术,须停用 TAM 直至可以下床行走;如出现深静脉血栓、肺栓塞、脑血管意外或须长期制动的患者,则停用 TAM 治疗。

(王宝珏)

第十一节 乳腺癌的分子靶向治疗

长期以来,在恶性肿瘤的治疗中,外科手术、化疗和放疗一直是主要方法,但均有其局限性,如手术切除率低,术后复发率高且无法预计和控制,放疗、化疗产生明显的免疫和造血系统的损害等。于是人们开始探索恶性肿瘤的发生机制,设法寻求一种安全、有效、选择针对性强、对正常组织无损伤的新的治疗方法。肿瘤生物治疗是应用现代生物技术及其产品进行肿瘤防治的新疗法,它通过调动宿主的天然防卫机制或给予天然(或基因工程)产生的靶向性很强的物质来取得抗肿瘤的效应。

随着医药生物技术的发展和对肿瘤发生发展分子机制的深入研究,生物治疗已经成为肿瘤综合治疗中的第四种模式,越来越受到国际及国内肿瘤学界的重视;与此同时,通过功能基因组学与蛋白质组学的深入研究,揭示出越来越多的与肿瘤相关的分子靶点,以细胞工程技术和基因工程技术为主体的抗体工程技术所研制的抗体药物,以及某些与细胞分化诱导有关的小分子化合物药物,在肿瘤分子靶向治疗的成功应用,是肿瘤治疗另一重大进展,并成为最令人瞩目、最鼓舞人心的焦点;另外,随着计算机、机电与生物工程等学科的交叉、渗透研究与发展,催生了许多应用于肿瘤临床防治的靶向治疗技术与先进设备,为人们防治肿瘤提供了新的途径和手段。临床资料证明,生物治疗在毛细胞性白血病、肾癌、恶性黑色素瘤、部分非霍奇金淋巴瘤和乳腺癌等起着重要的作用。但对于大部分实体瘤,由于瘤负荷大,加上肿瘤发生发展的复杂性和抗肿瘤生物药物种类太少,我们还要注意联合其他疗法进行综合治疗。

目前生物治疗主要包括:体细胞疗法、细胞因子疗法、肿瘤疫苗与树突状细胞,肿瘤分子靶向治疗、放射免疫靶向治疗、肿瘤基因治疗、免疫治疗、生物化疗,等。

乳腺癌分子靶向治疗是指针对乳腺癌发生、发展有关的癌基因及其相关表达产物进行治疗。分子靶向药物通过阻断肿瘤细胞或相关细胞的信号转导,来控制细胞基因表达的改变,而产生抑制或杀死肿瘤细胞。近年来,乳腺癌的分子靶向治疗取得了令人瞩目的进展。

一、以 HER2 为靶点的治疗

HER2(c-erbB-2)为人表皮生长因子受体-2,是具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白。由原癌基因 HER2/neu 编码,是 EGFR 家族的一员,其基因表达水平和基因拷贝数目在乳腺癌细胞中显著升高,研究发现在约 24%~30% 的乳腺癌的癌组织中有 HER2 受体基因的过度表达,其过度表达导致肿瘤细胞异常增殖、侵袭性和转移危险增加。HER2 阳性乳腺癌患者生存率下降,同时,预示对某些化疗和内分泌治疗药物耐药。因此 HER2 受体是乳腺癌预后不良的重要独立因素。由于 HER2/neu 蛋白位于细胞表面,易被抗体接近,故 HER2 可以作为分子靶向治疗的重要靶点。目前已经开发出多种针对 HER2 的靶向治疗药物。

1. 曲妥珠单抗(赫赛汀) 曲妥珠单抗是目前针对 HER2 蛋白的靶向性治疗的最重要单克隆抗体,分子靶向治疗药物的代表。它是一种针对 HER2 受体的高度人源化的人-鼠嵌合型单

克隆抗体,通过基因工程的方法将非特异性的人 IgG 的恒定区与鼠的抗 HER2/neuIgG 的 Fv 区嵌合在一起,不仅对 HER2 受体有高度的亲和力,还能减少体内 HAMA 的产生,降低了免疫原性从而可以成功地广泛应用于临床。该抗体 1998 年 10 月被美国 FDA 批准上市,是全球第一个用于临床的靶向治疗药物,用于 HER2(+)乳腺癌的治疗。研究表明,与其他治疗性的单克隆抗体类似,曲妥珠单抗的抗肿瘤作用主要为以下 2 种方式:①直接抗肿瘤作用:包括诱导凋亡、阻断配体介导的生物功能、下调受体数量、提高其他药物的细胞毒作用和抑制肿瘤细胞生长和存活重要蛋白的表达、拮抗生长因子对肿瘤细胞生长的调控以及加快过度表达 HER2 受体的降解;②间接作用:包括补体介导的细胞杀伤(CRC)和抗体依赖的细胞杀伤(ADCC)效应。曲妥珠单抗单用有效率为 11%~36%,该药与铂类、多西他赛、长春瑞滨有协同作用,与阿霉素、紫杉醇、环磷酰胺有相加作用,而与 5-氟尿嘧啶有拮抗作用。

曲妥珠单抗用于治疗乳腺癌的适应证是乳腺癌细胞中有 HER2/neu 的扩增/过度表达,故在给予曲妥珠单抗治疗前,应行分子病理检查,测定肿瘤组织中的 HER2 状态。实验室测定 HER2 状态的最常用的检测手段是免疫组化(IHC)和荧光原位杂交(FISH)。IHC 用于检测肿瘤细胞膜表面过度表达 HER2 蛋白,目前用于评价 IHC 结果的评估体系为 HercepTest(DAKO,CA)的一至+++评分系统,反映了>10%的肿瘤细胞中 IHC 标记的方式和强度。FISH 方法则用于检测肿瘤细胞内扩增的 HER2/neu 基因片段。在原发肿瘤组织样本、淋巴结或转移灶中,IHC 和 FISH 在检测 HER2 扩增/过度表达方面均为很好的方法,有研究表明这两种方法之间的符合率在 90%以上。IHC 检查结果为 HER2(++~+++)或 FISH 检查结果为(+),则为曲妥珠单抗治疗的适应证。

目前曲妥珠单抗治疗的推荐用法为:首剂 4mg/kg,静脉滴注,以后每周维持剂量 2mg/kg,可一直应用至疾病进展为止。曲妥珠单抗的药代动力学呈剂量依赖型,非线性特点。在大多数病例中符合一室模型,随剂量增加,药物半衰期延长,血浆清除率下降,血谷和峰浓度增加。平均半衰期为(5.83±4.3)天,平均血清清除率为每天(5.15±2.45)ml/kg,血谷浓度在治疗后第 20~32 周达到稳态。曲妥珠单抗也有 3 周重复的用法,即首剂 8mg/kg,以后每 3 周用 1 次 6mg/kg。曲妥珠单抗主要的副作用包括:①输液相关反应:表现为寒战、发热,大多数出现在首次输液时或输注后,经对症治疗后可缓解;②心脏毒性:年龄、蒽环类药物史和心脏病史是三大危险因素,大多数患者经治疗后心功能不全的症状和体征明显好转。

(1)曲妥珠单抗单药治疗:曲妥珠单抗单药治疗 HER2 高表达转移性乳腺癌的总缓解率(OR)为 15%,中位缓解期为 9.1 个月,中位存活期(MS)为 13 个月,中位疾病进展期(TTP)为 3.1 个月。在一线治疗的临床研究中,曲妥珠单抗治疗 HER2(++~+++)转移性乳腺癌 114 例,OR 率分别为 26%和 35%,TTP 为 3.5 个月,MS 期为 24.4 个月,显示出良好的治疗效果。

(2)曲妥珠单抗联合化疗:曲妥珠单抗与多种化疗药物有协同作用,包括紫杉醇、多西紫杉醇、卡培他滨及紫杉醇类药物(诺维本、健择)等,多个转移性乳腺癌一、二线治疗的大型Ⅲ期临床试验证实,化疗药物加上曲妥珠单抗后可明显提高 HER2(+)患者的 OR 率、延长 TTP 和总存活(OS)。

Slamon 等报道以 H(曲妥珠单抗,先给予负荷量 4mg/kg,然后给予 2mg/kg,静脉滴注,1

次/周)+AC(ADM 60mg/m², CTX 600mg/m²)或 T(泰素, 175mg/m², 静脉滴注 3 小时)治疗 469 例晚期乳腺癌患者。对未曾接受 AC 治疗者随机分为 AC 或 AC+H 治疗, 曾接受 AC 治疗者, 予泰素或泰素加 H 治疗, 每 3 周为 1 个周期, 共 6 个周期。结果表明, 化疗+H(235 例)与单化疗(234 例)组的有效率、中位肿瘤进展时间(TTP)、中位缓解期、中位治疗失败时间(TTF)、中位生存期分别为 50.0%比 32%、7.4 个月对 4.6 个月、9.1 个月对 6.1 个月、6.6 个月对 4.5 个月、25 个月对 20 个月, 提示与单用化疗相比, 化疗加曲妥珠单抗能明显提高疗效。

2007 年美国肿瘤临床协会(ASCO)年会上报道了 BCIRG007 试验的结果。该试验在 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者中, 比较了 TCH(多西紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗)与 TH(多西紫杉醇+曲妥珠单抗)的疗效。该研究入组了 263 例 HER2FISH 检查阳性的转移性乳腺癌患者, 分为两组, 分别给予 TH(T 100mg/m²)或 TCH(T 75mg/m² 和 CAUC-6)治疗, 每 3 周为 1 周期。H 2mg/kg 每周 1 次(负荷剂量为 4mg/kg)。共治疗 8 个周期, 以后 H 6mg/kg 每 3 周 1 次, 直到肿瘤进展。主要研究终点为肿瘤进展时间(TTP), 次要终点为总生存(OS)、缓解率(RR)、缓解时间(DR)、临床受益(CB)和安全性。结果显示 TH 组和 TCH 组在中位 TTP、OR、DR 和 CB 方面差异均无显著性意义。TCH 方案的血小板减少、贫血、腹泻等毒副反应发生率高于 TH 组, 表明曲妥珠单抗联合多西紫杉醇是治疗 HER2(+)晚期乳腺癌的有效方案, 加用卡铂治疗并不能使患者进一步受益, 反而增加毒副反应。

(3)曲妥珠单抗术后辅助治疗: 一些大规模随机分组临床试验也确立了曲妥珠单抗在乳腺癌术后辅助治疗中的地位。HER2(+)乳腺癌患者术后辅助化疗中联合应用曲妥珠单抗可明显提高患者无病存活(DFS)率和 OS 率。

在 NSABP B231 临床研究中, 评估了 AC 方案(阿霉素+环磷酰胺)化疗后单用紫杉醇或紫杉醇联用曲妥珠单抗治疗 HER2(+)早期乳腺癌的疗效和安全性。结果显示, 曲妥珠单抗联合化疗能显著提高 HER2(+)早期乳腺癌患者的 DFS 率及 OS 率, 治疗 3 年随访 DFS 危险比为 0.48, OS 的危险比为 0.67, 两者均 $P < 0.05$ 。试验中曲妥珠单抗联合化疗组较单纯化疗组使乳腺癌的复发风险降低 52%, 死亡风险降低 33%。曲妥珠单抗联合化疗组不良反应基本与联合化疗组一致, 仅充血性心力衰竭的发生率高于单纯联合化疗组(4.1%对 0.8%)。2007 年 ASCO 会议上报道了 NSABPB231 在心脏毒副反应方面 5 年随访的结果, 曲妥珠单抗联合化疗组充血性心力衰竭心脏不良事件发生率 3.8%, 对照组为 0.9%。心脏不良事件发生率与吸烟史、肿瘤部位、是否接受放疗、糖尿病、高脂代谢以及心脏病家族史无关, 仅与年龄、高血压、基线左室射血分数(LVEF)相关。年龄 < 50 岁, 50~59 岁, ≥ 60 岁心脏事件发生率分别为 2.3%, 5.1%, 5.4% ($P = 0.103$)。无高血压患者心脏事件发生率为 3.0%, 合并高血压患者心脏事件发生率为 6.8% ($P = 0.02$)。LVEF 降低发生率明显增高 ($P < 0.001$), 其低谷为接受曲妥珠单抗治疗 6~9 个月时。建议接受曲妥珠单抗治疗时, 即使无心脏病史仍应警惕充血性心力衰竭的发生。

HERA 试验是乳腺癌国际组(BIG)的一项国际多中心 III 期随机临床试验。该试验对 HER2 阳性的早期乳腺癌患者, 在完成局部治疗和最低 4 个周期化疗后, 随机分为 3 组: 第 1 组接受曲妥珠单抗治疗 2 年, 第 2 组接受曲妥珠单抗治疗 1 年, 第 3 组为对照组(不用药)。中期结果显示, 与对照组相比, 曲妥珠单抗 1 年组校正后 3 年无病生存率危险比(HR)为 0.63

(80.6% vs 74.0%, $P < 0.0001$), 总生存率的 HR 为 0.63 (92.4% vs 89.2%, $P = 0.0051$)。然而, 对于使用 2 年曲妥珠单抗治疗组是否具有更好的疗效, 还有待今后的随访观察。

上述结果提示: ①曲妥珠单抗治疗后发生 LVEF 下降比发生心力衰竭常见, 但在联用化疗药物, 特别是蒽环类药物, 是增加心脏毒副作用的危险因素; ②蒽环类药物与曲妥珠单抗同时联用在心脏毒性方面有协同作用, 因此不主张两种药物同时联用; ③蒽环类药物与曲妥珠单抗在治疗过程中的应用要非常谨慎, 因为曲妥珠单抗的半衰期约 28.5 天, 6 个半衰期 (约半年) 后药物基本从体内清除干净, 所以使用曲妥珠单抗后半年内应谨慎使用蒽环类药物; ④ ADM 的累积剂量不宜超过 360 mg/m^2 。

(4) 曲妥珠单抗联合内分泌治疗: 对于激素受体阳性的内分泌治疗敏感乳腺癌患者, 联合使用曲妥珠单抗可以进一步延长无进展存活 (PFS) 期和疾病进展期。2006 年圣安东尼奥乳腺癌峰会上报道了一项曲妥珠单抗联合阿那曲唑治疗 HER2(+) 激素敏感性转移性乳腺癌的临床研究结果。该研究共纳入 207 例患者, 比较了单用阿那曲唑或阿那曲唑联合曲妥珠单抗的疗效。研究结果显示, 联合治疗组和单独内分泌治疗组两者客观缓解率 (ORR)、临床获益率 (CBR)、无进展存活 (PFS) 率、TTP 和 OS 期分别为: 20.3% vs 6.8%, 42.7% vs 27.9%, 4.8 个月 vs 2.4 个月, 4.8 个月 vs 2.4 个月, 28.5 个月 vs 23.9 个月。除 OS 差异无显著性意义外, 其他差异均有显著性意义。治疗毒副反应联合治疗组心脏毒性、Ⅲ~Ⅳ度毒性均高于单独内分泌治疗组。由于激素敏感性乳腺癌患者多为老年患者, 因此在使用曲妥珠单抗联合治疗中应全面评估患者的获益和风险, 个体化治疗更为适宜。

(5) 曲妥珠单抗治疗抗拒: 临床应用发现, 仍有部分 HER2(+) 患者治疗抗拒, 其原因可能为存在分泌型受体或 HER2 下游信号转导通路不依赖于 HER2 配体介导的异常活化。此外, 胰岛素样生长因子 I 型受体 (IGF-IR) 信号转导通路的活化可能导致曲妥珠单抗耐药。p27 的下调也可能通过对细胞周期蛋白依赖蛋白激酶的影响导致曲妥珠单抗治疗抗拒。另一个可能的机制是肿瘤抑制基因 PTEN 的失活。给予曲妥珠单抗治疗后可使 PTEN 降解加速, 通过反义核苷酸封闭 PTEN 活性, 可以诱导出曲妥珠单抗耐药。在 PTEN 缺陷的乳腺癌患者对曲妥珠单抗治疗反应性明显低于 PTEN 正常患者。

对于曲妥珠单抗治疗抗拒的患者, 使用新型的靶向药物或联合不同作用机制的靶向药物有望克服曲妥珠单抗耐药。其中 pertuzumab 单抗联合曲妥珠单抗治疗在曲妥珠单抗治疗失败的转移性乳腺癌患者取得了良好的疗效。

2. Pertuzumab 单抗 pertuzumab 是另一种以 HER2 为靶位的人源化单克隆抗体。与曲妥珠单抗不同的是 pertuzumab 与 HER2 蛋白的结合区域是受体二聚化的结构域, 可阻断 HER2 蛋白的同源和异源二聚化, 抑制受体介导的肿瘤生发。研究显示, 曲妥珠单抗只对 HER2 过表达的乳腺癌患者有效, 而 pertuzumab 则对 HER2 低表达的乳腺癌患者带来了曙光。由于作用机制不同, 联合用 pertuzumab 可增加曲妥珠单抗的疗效。

2007 年的 ASCO 年会上公布了 pertuzumab 的 II 期临床研究结果。该研究纳入曲妥珠单抗联合常规化疗无效、HER2(+) 的转移性乳腺癌患者, 采用 pertuzumab 和曲妥珠单抗联合治疗。共入组 33 例患者, 完全缓解 (CR) 1 例, 部分缓解 (PR) 5 例, 稳定 (SD) 7 例, ORR 为 18.2%, CBR 为 39.4%。两种单抗联合治疗的毒副反应如腹泻、恶心呕吐、粘膜炎、皮疹、疲乏

等发生率高于单一药物治疗,但仅腹泻为治疗相关的Ⅲ级以上毒副反应。其远期疗效和对生存期的影响正在观察中。

二、针对表皮生长因子受体(EGFR)的靶向治疗

研究显示,EGFR 在多种肿瘤中存在不同程度的过表达。EGFR 信号转导通路是调控细胞生长和增殖的重要信号通路,在肿瘤细胞的生长、增殖和凋亡等方面具有极重要的作用。目前以 EGFR 为靶点的分子靶向药物主要有两类:一类是小分子酪氨酸激酶抑制剂,这类小分子化合物可进入细胞内,抑制酪氨酸激酶的磷酸化,从而抑制 EGFR 介导的信号转导;另一类是针对 EGFR 的单克隆抗体,主要作用于 EGFR 胞外区,通过竞争性抑制配体与 EGFR 的结合,使受体失去活性,从而影响细胞的增殖。

1. 酪氨酸激酶抑制剂 EGFR 往往在进展期乳腺癌,ER 阴性且内分泌治疗抵抗的患者过度表达。酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的抗肿瘤作用机制可能通过以下途径实现:抑制肿瘤细胞的损伤修复,使细胞分裂阻滞在 G_1 期、诱导和维持细胞凋亡、抗新生血管形成等。EGFR 过度表达常预示患者预后差、转移快,对化疗药物抗拒、激素耐药、生存期较短等。TKIs 还可通过下调肿瘤细胞的血管生成因子以及抑制 EGFR 对肿瘤血管内皮细胞的信号传导,EGFR 和血管内皮生长因子受体(VEGFR)两种信号传导通路的“交叉对话”,为临床同时抑制这两种传导通路提供了合理的依据。目前已经有多种小分子酪氨酸激酶抑制剂问世,并在非小细胞肺癌、胰腺癌、胃肠道间质瘤、肾癌等肿瘤治疗中取得了较好的治疗效果。应用于乳腺癌治疗的小分子酪氨酸激酶抑制剂主要有以下药物。

(1) 吉非替尼:吉非替尼是第一个被美国 FDA 批准应用于临床治疗的强有力的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,主要应用于非小细胞肺癌的二线治疗,尤其是在亚洲人群中疗效较好。

吉非替尼治疗乳腺癌的临床前期研究较多,但多数研究结果显示,吉非替尼单药治疗复发转移乳腺癌疗效较差。临床研究显示,在联合治疗中吉非替尼在体外与多西紫杉醇有协同作用。与芳香化酶抑制剂联合治疗雌激素受体(+)和 EGFR(+)的晚期乳腺癌也有协同作用,可抑制细胞增殖及肿瘤的生长。

在一项针对吉非替尼效果评价的Ⅱ期临床研究中,22 例经过化疗的转移性乳腺癌(16 例 ER 阴性,6 例 ER 阳性但他莫昔芬耐药)患者服用吉非替尼 500mg/d,用药 4 周后,2 例(9%) PR,10 例(45%) SD,5 例(23%) PD。另外,Robertson 等报道,吉非替尼对他莫昔芬获得性耐药的 ER 阳性以及 ER 阴性乳腺癌有效。这些结果提示,吉非替尼对 ER 阴性和他莫昔芬耐药的 ER 阳性乳腺癌可能有效。另一项临床试验显示,吉非替尼治疗 63 例经多程化疗和内分泌治疗的转移性乳腺癌,9 例(14.3%)获得疗效;12 例骨转移引起骨痛者中,5 例骨痛明显减轻。

一项吉非替尼与多西紫杉醇联合治疗转移性乳腺癌的Ⅱ期临床试验共纳入 41 例患者,口服吉非替尼(250mg/d)联合多西紫杉醇治疗 6 周。结果显示,ORR 为 54%(22 例)。有效患者继续接受吉非替尼单药治疗,其中 2 例患者由 PR 转为 CR。疗效分析显示与雌激素受体(ER)相关,ER(+)患者缓解率 70%,ER(-)的患者缓解率仅 21%($P=0.0101$)。副反应主要是粒细胞减少(49%)、腹泻(10%)、皮疹(5%)、贫血(2%)等,对生存的观察仍在随访中。

原发性乳腺癌中 10%~36% 的 EGFR 和 HER2 表达阳性。吉非替尼可以通过抑制 EGFR 的酪氨酸激酶而抑制 HER2 的信号传导。因此,有人提出联合使用曲妥珠单抗和吉非替尼可能对抑制 HER2 阳性乳腺癌有协同作用。这些研究中吉非替尼疗效不佳的原因是否存在适应证人群的选择问题值得探讨,可能需要对多项分子指标进行分析,预测疗效以便指导个体化治疗。

(2)厄洛替尼:厄洛替尼是另一种被 FDA 批准应用于临床治疗的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂。通过在细胞内与三磷酸腺苷竞争性结合受体酪氨酸激酶的胞内区催化部位,抑制磷酸化反应,从而阻断向下有增殖信号传导,抑制肿瘤细胞配体依赖的 HER-1/EGFR 的活性,达到抑制肿瘤细胞增殖的作用。在非小细胞肺癌的治疗中显示了良好的治疗效果。

2007 年 ASCO 年会报道了一项吉西他滨联合厄洛替尼的 II 期临床研究 N0234 结果。比较了吉西他滨联合厄洛替尼治疗既往蒽环类治疗失败、不同激素受体情况的转移性乳腺癌的疗效。给予吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,第 1 天、8 天,厄洛替尼 $150\text{mg}/\text{d}$ 口服的 3 周方案治疗。结果显示,ER(-)/PR(-)/HER2(-)三阴性和非三阴性转移性乳腺癌两组 ORR、PFS 相似,但 OS 期三阴性患者明显小于非三阴性患者(227 天 vs 738 天, $P<0.001$)。显示化疗联合厄洛替尼治疗对蒽环类治疗失败转移性乳腺癌患者有一定疗效。

(3)拉帕替尼:对于过度表达人表皮生长因子受体-2(HER2)的晚期转移性乳腺癌,标准治疗是采用含有曲妥珠单抗的方案。然而,EGFR 受体的过度表达也与患者的不良预后相关。拉帕替尼是一种新型口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶受体抑制剂,可以同时作用于 EGFR(HER-1)与 HER2。临床研究显示,通过降低两种受体同型二聚体或异二聚体的酪氨酸激酶磷酸化,阻断 EGFR 信号转导,可以抑制 EGFR(HER-1)或 HER2 过表达的乳腺癌细胞系生长,并诱导凋亡。在过度表达 HER2 的细胞,同时抑制 EGFR 和 HER2,有相加作用。与其他 EGFR 抑制剂不同的是,它与非活化状态的 EGFR 结合,导致了拉帕替尼有较慢的解离速度,从而获得更长的缓解期。该药已经在 2007 年 3 月份获美国 FDA 批准上市,用于治疗 HER2 过度扩增的晚期乳腺癌。

2006 年圣安东尼奥乳腺癌峰会上报道了一项拉帕替尼联合卡培他滨(希罗达)与单药希罗达比较的大型国际多中心 III 期临床研究结果(EGF100151)。该研究入选既往曾接受过蒽环、紫杉醇和曲妥珠单抗治疗失败的复发转移乳腺癌患者。联合组接受拉帕替尼 $1250\text{mg}/\text{d}$,希罗达 $2000\text{mg}/\text{m}^2$,第 1~14 天。单药组希罗达 $2500\text{mg}/\text{m}^2$,第 1~14 天,每 3 周为 1 个周期。两组患者的基线特征相似,患者随机分组接受治疗,当收集了 324 例(联合组 163 例、单药组 161 例)进行中期分析后,因取得明确阳性结果,试验便提前结束。中期分析的结果证实,联合拉帕替尼和希罗达将疾病进展的风险降低 51%($\text{HR}=0.51, P=0.00016$),联合组中位 TTP 为 36.7 周,单药组为 19.1 周(危险比为 0.49, $P=0.00004$),两组的 OR 差异无显著性意义($P=0.113$)。根据 ICH 检测 EGFR 受体的状态分析对 PFS 无影响($P>0.05$),根据 FISH 检测 HER2 受体状态分析对 PFS 差异存在显著性意义,HER2(+)的联合组和单药组 PFS 分别为 37 周对 20 周,HER2(-)的联合组和单药组 PFS 分别为 22 周对 13 周($P<0.05$)。此外联合治疗组脑转移的发生明显少于单药组(4 例对 11 例)。该项研究显示,拉帕替尼治疗 HER2(+)乳腺癌患者具有潜在的临床价值。

EGF30001 是 2007 年 ASCO 报道的Ⅲ期临床试验国际多中心临床试验结果,580 例患者入组,随机分组,一组为拉帕替尼 1500mg+紫杉醇 175mg/m²,另一组紫杉醇 175mg/m²+安慰剂,结果对已经完成试验的 492 例患者进行分析,HER2 阳性组有 91 例,治疗组 52 例,对照组 39 例,中位无事件存活期(EFS)分别为 7.9 个月和 5.2 个月(HR=0.56,P=0.007);中位总生存期(OS)分别为 24.0 个月和 19.0 个月(HR=0.64,P=0.16)。HER2 阴性 401 例,治疗组 199 例,对照组 202 例,中位 EFS 分别为 5.8 个月和 5.3 个月(HR=1.04,P=0.747),中位 OS 分别为 22.8 个月和 20.7 个月(HR=0.92,P=0.576)。该研究显示,拉帕替尼联合紫杉醇对 HER2 过度表达患者的疗效优于单用紫杉醇化疗,但对 HER2 阴性者,加用拉帕替尼不能获益。

拉帕替尼在治疗伴有脑转移的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者中的疗效令人振奋,EGF105084 是一个Ⅱ期临床试验,入组患者为 HER2 过度表达的乳腺癌患者,新出现脑转移或者脑转移进展,既往曾接受全脑放疗和曲妥珠单抗治疗。患者进展后接受拉帕替尼 750mg 口服,每日 2 次治疗。主要的观察指标是临床疗效。计划入组 220 例,实际入组 238 例。在已经完成的 104 例患者的数据分析,8 例(7.7%)获得 PR,17 例(16.3%)获得 SD,病灶中位稳定时间为 16 周。脑内病灶的缩小有助于改善患者的生活质量。

在难治的炎性乳腺癌治疗中拉帕替尼也显示了良好疗效。EGF103009 是国际多中心Ⅱ期临床试验,58 例患者均为难治性炎性乳腺癌(曾用过蒽环类药物或复发),接受拉帕替尼单药(1500mg/d,qd,d1~30),患者随机分入 A 组(HER2 过表达)和 B 组(EGFR 表达,HER2 不表达)。在最初报道的 36 例患者中,A 组 62%获部分缓解(PR),21%病情稳定。在 B 组中,8%获 PR,17%获 SD,毒性反应主要表现为Ⅰ/Ⅱ度皮肤和胃肠道反应。这表明拉帕替尼疗效与 HER2 过表达有密切关系,并且提示同时表达 IGF-1 和 HER2 是对曲妥珠单抗耐药的可能机制。

拉帕替尼是对 HER2(+)乳腺癌治疗有效的靶向治疗药物,在对 HER2 过表达的进展期乳腺癌的一、二线治疗中都取得了较好的疗效,且与曲妥珠单抗无交叉耐药,与化疗具有协同作用;因为其结构为小分子,与曲妥珠单抗不同,能够透过血脑屏障,对于乳腺癌脑转移有一定的治疗作用。目前其他的临床试验研究拉帕替尼与化疗药、内分泌药物以及其他靶向药物联合治疗晚期乳腺癌的有效率正在进行中。而拉帕替尼对 HER2 过度表达患者作为术后辅助治疗的试验,包括与曲妥珠单抗对比,或联合曲妥珠单抗治疗研究,也在进行中。相信随着更多临床研究结果的报道,拉帕替尼有望在曲妥珠单抗之后成为治疗 HER2 过表达乳腺癌患者的又一种有效靶向治疗药物。

2. EGFR 单克隆抗体 西妥昔单抗(爱必妥)是针对 EGFR(HER-1)的特异性单克隆抗体,与伊利替康联用,主要用于治疗 EGFR 阳性,含伊利替康方案治疗失败的转移性结直肠癌,单药用于不能耐受伊利替康的 EGFR 阳性晚期结直肠癌的治疗。近来,有不少研究机构也开始尝试用西妥昔单抗治疗乳腺癌。其中之一是将其他抗肿瘤药物做成脂质体,再将脂质体与西妥昔单抗联合,利用西妥昔单抗可以与 EGFR 特异性结合,将抗肿瘤药物直接、特异性的输送到 EGFR 高表达或突变的 EGFRvⅢ肿瘤细胞中,经体内实验证实,抗肿瘤药物的半衰期延长($t_{1/2}=21h$),瘤体中的药物浓度上升到 15%ID/g。这些结果显示了西妥昔单抗将来

可能应用于 EGFR 高表达的乳腺癌的治疗中。在乳腺癌治疗领域西妥昔单抗与化疗药物联合的临床研究正在进行中。

三、以肿瘤血管生成为靶点的治疗

肿瘤持续生长和侵袭转移离不开肿瘤新生血管的营养供给。血管生成本身又是一个包括内皮细胞增殖、迁移、血管再通等多个步骤的复杂过程。肿瘤血管形成受一系列促进或抑制的可溶性因子共同调节。高血管密度是乳腺癌的高危因子之一。如何抗肿瘤血管的生成已成为防治乳腺癌的研究热点之一,并逐渐成为一种新的靶向治疗模式。①直接作用于内皮细胞:主要包括血管抑素和内皮抑素。经动物实验初步证实,内皮抑素对肿瘤血管内皮细胞生长具有强烈的抑制作用,I 期临床试验已用于乳腺癌。但内皮抑素易失活,难以大量制备稳定的生物活性体。内皮抑素与血管抑素联合应用具有协同作用,与其他治疗方式如放疗、化疗联合应用亦具有明显的协同作用。已有 I 期临床实验显示对乳腺癌具有较好疗效。②作用于血管生成因子:乳腺癌细胞高表达一系列促血管生成因子,如 VEGF、TGF 和 FGF 等。抗血管治疗可以通过选择性地抑制一种或几种血管生成因子或上调血管抑制因子等,从血管形成的多个环节联合用药,以达到抗血管继而抗肿瘤治疗的目的。

血管内皮生长因子(VEGF)在乳腺癌的发生、发展及预后方面起重要作用。多数研究显示,VEGF 与早期乳腺癌中部分患者的不良预后有关。贝伐单抗是针对血管内皮生长因子 A (VEGF-A)亚型的重组人源化单克隆抗体,通过与血管内皮生长因子(VEGF)竞争性结合 VEGF 受体(VEGFR),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。无论是单独与其他化疗药物结合,贝伐单抗可减少肿瘤血管生成。FDA 于 2004 年 2 月 26 日批准该药上市作为结直肠癌的一线用药。贝伐单抗是第一个被美国 FDA 批准通过抑制血管生成发挥抗癌作用的新药。在复发转移性乳腺癌的治疗中,也显示了较好的疗效。2007 年 3 月,欧盟批准其用于治疗转移性乳腺癌。2008 年,贝伐单抗获得 FDA 加速批准,可与紫杉醇联合应用于未化疗的转移性乳腺癌。批准依据是此前发表 E2100 III 期临床试验结果。

ECOG 2100 研究是一项贝伐单抗联合紫杉醇(泰素)与单药泰素一线治疗晚期乳腺癌的 III 期临床研究。研究中泰素治疗采用了每周治疗($90\text{mg}/\text{m}^2$),联合组在此基础上加贝伐单抗 $10\text{mg}/\text{kg}$,每 4 周 1 次,持续 2 周。总计入组 715 例患者,结果显示,联合贝伐单抗治疗组的 PFS 为 11.3 个月,化疗组仅为 5.8 个月($P<0.0001$)。总生存期从 24.8 个月延长至 26.5 个月。联合治疗 ORR 明显提高(28.2% vs 14.2% , $P<0.0001$)。其中,可测量病变患者的有效率分别为 34.3% 与 16.4% ($P<0.0001$)。以上结果表明,对晚期乳腺癌贝伐单抗联合紫杉醇的疗效显著优于单用紫杉醇。目前美国国家癌症综合网(NCCN)治疗指南已经将该治疗方案列入其中。

2007 年 ASCO 年会报道的另一项希罗达联合贝伐单抗作为一线治疗转移性乳腺癌的临床研究结果。共入组 106 例患者,希罗达 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,口服每日 2 次,连续 14 天,贝伐单抗 $15\text{mg}/\text{kg}$ 静脉注射,每 3 周重复。ORR38%,中位 TTP 为 5.7 个月,中位生存期 >16 个月。

ER(+)患者和 ER(-)患者的 ORR、TTP、OS 分别为 47% vs 27%, 8.9 个月 vs 4.0 个月, 16.6 个月 vs 7.5 个月, 显示 ER(+)患者治疗获益更高。

Miller 等开展了贝伐单抗(15mg/kg, d1, q3w)联合卡培他滨与单用卡培他滨治疗既往蒽环类和(或)紫杉类失败的复发转移性乳腺癌的Ⅲ期临床试验, 入组 462 例, 两组的毒副反应如腹泻、手足综合征、血栓和严重出血差异无统计意义。联合组的缓解率显著高于单用卡培他滨组, 分别为 19.8% vs 9.1% ($P=0.001$)。但两组的 PFS 和 OS 无显著差异, 分别为 4.87 vs 4.17 个月和 15.1 vs 14.5 个月。该试验表明贝伐单抗联合卡培他滨未能改变生存期, 很可能是因为所选择的晚期患者。早期使用贝伐单抗可能更有利于其发挥作用。因此, 有必要对一些早期患者进行研究。寻找能预测贝伐单抗疗效的分子生物学指标。

综上所述, 贝伐单抗在乳腺癌的临床应用仍处于起步阶段, 贝伐单抗在乳腺癌中应用的最佳适应证, 贝伐单抗与各种对乳腺癌敏感化疗药物联用的疗效和副作用, 贝伐单抗和其他分子靶向药物(如曲妥珠单抗等)联用的可能性等, 这些都是有待临床试验去解决的问题。但随着抗血管内皮生成因子的单克隆抗体的临床运用, 为乳腺癌的临床治疗开拓了新领域。

四、针对 ER(-)/PR(-)/HER2(-)的靶向治疗

ER(-)/PR(-)/HER2(-)三阴性乳腺癌对常规标准化疗敏感性差, 也缺少有效的靶向药物作用靶点, 一直是困扰肿瘤内科医生的难题。随着新型靶向治疗药物进入临床研究, 有望筛选出有效的靶向药物, 为临床治疗 ER(-)/PR(-)/HER2(-)三阴性乳腺癌提供有效治疗手段。西妥昔单抗在临床前期研究中显示对于 HER2(-)乳腺癌有效, 西妥昔联合卡铂治疗三阴性乳腺癌的一项Ⅱ期临床研究正在进行中。如前所述厄洛替尼的一项临床研究显示对于三阴性乳腺癌治疗有效。拉帕替尼和 pertuzumab 等多靶点的抑制剂也有潜在治疗作用, 并已经进入Ⅱ期临床研究。C-Kit 在 30% 的基底细胞来源乳腺癌中表达。关于 C-Kit 的酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼的一项Ⅱ期临床研究显示, 16 例转移性乳腺癌, 伊马替尼未显示出明显抗肿瘤活性, 但 13 例患者中仅 1 例 C-Kit 阳性, 4 例血小板衍生生长因子受体(PDGFR)阳性, 对于适应证人群的选择仍需探讨。其他已经进入临床研究的靶向药物有: 作用于 BRCA1 缺陷的二磷酸腺苷核糖多聚酶 1(PARP1)抑制剂(Ⅰ期临床), 以及作用于 Ras/Raf/mTOR 等靶点的小分子化合物等。

五、开发中的新型靶向治疗药物

目前已经进入临床前期的抗肿瘤靶向治疗药物有数十种之多, 部分显示出具有一定抗乳腺癌活性或潜能。

1. Sunitinib 是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可以靶向作用于 PDGFR、VEGFR、C-Kit 蛋白和 Flt3 蛋白, 而发挥抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡和抗肿瘤血管生成作用。其中, PDGFR、VEGFR 和 C-Kit 蛋白在乳腺癌发生发展中起重要的作用, 因此 sunitinib 具有治疗乳腺癌良好的分子基础。一项Ⅱ期研究结果报道其单药有效率为 17%, 进一步的研究正在进行中。