

乳腺癌 靶向治疗原则与实践

PRINCIPLES AND PRACTICE OF
TARGETED THERAPY IN BREAST CANCER

主编 徐兵河



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

乳腺癌

靶向治疗原则与实践

主 编 徐兵河

副主编 邵志敏 宋尔卫 袁 芃

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

胡夕春	复旦大学附属肿瘤医院	教授
江泽飞	中国人民解放军第三〇七医院	教授
李 青	中国医学科学院肿瘤医院	教授
刘 健	福建省肿瘤医院	教授
吕 宁	中国医学科学院肿瘤医院	教授
乔友林	中国医学科学院肿瘤医院	教授
邵志敏	复旦大学附属肿瘤医院	教授
宋尔卫	中山大学孙逸仙纪念医院	教授
佟仲生	天津医科大学肿瘤医院	教授
王中华	复旦大学附属肿瘤医院	教授
袁 芃	中国医学科学院肿瘤医院	教授
詹启敏	中国医学科学院肿瘤医院	中国工程院院士
张 频	中国医学科学院肿瘤医院	教授
张叔人	中国医学科学院肿瘤医院	教授
赵卫红	中国人民解放军301医院	教授

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺癌靶向治疗原则与实践 / 徐兵河主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20463-7

I. ①乳… II. ①徐… III. ①乳腺癌-治疗学 IV. ①R737.905

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 051783 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

ISBN 978-7-117-20463-7



乳腺癌靶向治疗原则与实践

主 编: 徐兵河

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 28

字 数: 681 千字

版 次: 2015 年 5 月第 1 版 2015 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20463-7/R · 20464

定 价: 128.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|--------------|-----|--------------|
| 马 飞 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 吴燕青 | 中山大学孙逸仙纪念医院 |
| 王 琴 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 应建明 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 王佳玉 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 宋咏梅 | 中国医学科学院肿瘤研究所 |
| 边 莉 | 中国人民解放军307医院 | 张 萍 | 河北省肿瘤医院 |
| 吕方芳 | 复旦大学附属肿瘤医院 | 张晓冰 | 福建省肿瘤医院 |
| 刘玉洁 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 范 蕾 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 刘洁琼 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 范旻浩 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 刘晓东 | 天津医科大学肿瘤医院 | 罗 扬 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 杜 丰 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 贾 岩 | 天津医科大学肿瘤医院 |
| 李 卉 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 贾勇圣 | 天津医科大学肿瘤医院 |
| 李 俏 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 凌 云 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 李佳圆 | 四川大学华西公共卫生学院 | 曹 君 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 李慧慧 | 山东省肿瘤医院 | 龚 畅 | 中山大学孙逸仙纪念医院 |
| 吴艳红 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 解 婕 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 吴振华 | 复旦大学附属肿瘤医院 | 樊 英 | 中国医学科学院肿瘤医院 |

前言

乳腺癌是女性中发病率位列第一的恶性肿瘤,是危害妇女身心健康的常见疾病。2012年,全球约有167.7万例乳腺癌新发病例,占女性恶性肿瘤的25.2%。我国并不是女性乳腺癌高发国家,但近年来其发病趋势明显上升,成为发病率增速最快的国家之一。2009年我国女性乳腺癌的发病率为42.55/10万,为所有女性恶性肿瘤的第一位,死亡率为10.24/10万,排在女性恶性肿瘤死亡率第五位。

半个多世纪以来,人类对乳腺癌的基础和临床研究都取得了很大的进展,基因组学、生物信息、蛋白组学以及分子生物学等的发展为乳腺癌的基础和临床研究提供了武器和方向,转化医学的进展也为临床治疗提供了理论及实际的依据,大量循证医学证据应用于临床,提高了临床治疗的效果。数十年来,乳腺癌的治疗概念及治疗模式有了根本的改变,从以往“让患者接受最大可能耐受的治疗”到目前“最小、最有效的治疗”的概念。治疗的手段也从以往单一的手术治疗,逐步发展到包括化疗、内分泌、放疗以及靶向治疗等多种治疗方式的综合治疗,手术方式亦从以往的根治性手术到近十余年来的保乳手术及前哨淋巴结活检等。影像学检查技术的进展可以发现临床前的病灶,进行早期治疗并用于筛查等。病理学及分子病理学的进展对乳腺癌进行分子分型,根据不同的分子分型,给予个体化治疗。在有效治疗的前提下,重视患者术后功能及外形的完美,关心患者术后心理及生理的康复,使乳腺癌患者治疗后生存率及生活质量不断提高。

在整体治疗中,最为重要的进展莫过于靶向治疗领域。从最早期内分泌治疗药物的出现,到目前多个分子靶点通路和相关药物的不断涌现,靶向治疗极大地丰富了乳腺癌的治疗手段,提高了乳腺癌的治愈率,延长了乳腺癌患者的生存时间并改善了患者的生活质量。为了进一步让广大的乳腺癌工作者了解乳腺癌靶向治疗的诊疗规范及最新的基础研究与临床研究的进展,我们组织了国内肿瘤学界,包括肿瘤流行病学、分子生物学、病理科、内科、外科的多位知名专家共同编写了本书。书中涵盖了内分泌治疗、具有靶向效应的化学治疗以及分子靶向治疗,从基础理论、临床研究、药物应用及最新进展等多方面对乳腺癌分子靶向治疗进行介绍和阐释。当然,肿瘤的诊治手段在不断发展,新的临床数据在不断报道,有效的药物在不断研究,新的治疗模式也会不断出现。因此,希望今后可以定期及时更新本书,使本书的内容不断与国内、国外新的研究进展保持一致。

本书的编写得到了中国医学科学院肿瘤医院领导的关心与指导,也得到了中国抗癌协

会乳腺癌专业委员会的大力支持,对此深表谢意!由于本书涉及较多近年来的新进展,少量内容在学术界也有争议。请广大同道及读者对本书不足或错误之处予以指正,对此表示感谢!

2015年2月

目 录

第一篇 乳腺癌靶向治疗概论

第1章 乳腺癌靶向治疗的发展历程和方向	2
第2章 乳腺癌流行病学概述	14
第1节 乳腺癌的疾病负担	14
第2节 乳腺癌的流行病学特征	14
第3节 乳腺癌的危险因素	19
第4节 乳腺癌的分子亚型	29
第5节 预防策略与措施	31
第6节 发展趋势或展望	37
第3章 乳腺癌靶向治疗的理论基础	40
第1节 乳腺癌相关激素受体	40
第2节 人表皮生长因子受体信号通路	49
第3节 VEGF 酪氨酸激酶信号传递途径	57
第4节 细胞凋亡机制	65
第5节 乳腺癌与细胞周期调控	74
第6节 乳腺癌干细胞	83
第7节 乳腺癌的免疫调节	94
第4章 乳腺癌治疗靶点的病理检测及标准	102
第5章 乳腺癌靶向治疗的疗效评价	117

第二篇 乳腺癌靶向治疗药物

第6章 内分泌治疗药物	120
第1节 选择性雌激素受体调节剂	120
第2节 促黄体生成素释放激素类似物	123
第3节 芳香化酶抑制剂	125

第 7 章 具有靶向性的化疗药物	132
第 1 节 白蛋白结合型紫杉醇	132
第 2 节 脂质体阿霉素	138
第 3 节 卡培他滨	142
第 8 章 抗 HER2 靶向治疗	151
第 1 节 曲妥珠单抗	151
第 2 节 帕妥珠单抗	167
第 3 节 抗体-药物偶联物:T-DM1	174
第 4 节 抗 HER2 靶向治疗-小分子化合物	181
第 9 章 mTOR 抑制剂	187
第 1 节 mTOR 的分子结构与存在形式	187
第 2 节 mTOR 的信号传导通路	188
第 3 节 mTOR 信号通路与肿瘤的关系	189
第 4 节 mTOR 抑制剂的研发	190
第 5 节 依维莫司	191
第 10 章 抗血管生成靶向治疗药物	195
第 11 章 乳腺癌骨转移的靶向治疗药物	200

第三篇 乳腺癌靶向治疗的临床应用

第 12 章 靶向治疗在乳腺癌新辅助治疗中的应用	208
第 1 节 抗 HER2 新辅助靶向治疗重要的临床研究	208
第 2 节 靶向药物新辅助治疗系统性回顾	217
第 3 节 新辅助靶向治疗的安全性	223
第 4 节 正在进行的新型靶向治疗药物新辅助临床研究	224
第 13 章 靶向治疗在乳腺癌辅助治疗中的应用	230
第 1 节 HER-2 表达在乳腺癌中的意义	230
第 2 节 曲妥珠单抗在早期乳腺癌辅助治疗的应用	234
第 3 节 其他靶向治疗药物在 HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗中的应用探索	250
第 4 节 抗 HER-2 靶向治疗的安全性及不良反应	258
第 5 节 治疗原则	261
第 14 章 靶向治疗在转移性乳腺癌治疗中的应用	266
第 1 节 抗 HER2 靶向治疗	266
第 2 节 mTOR 抑制剂治疗 ER 阳性转移性乳腺癌	275
第 3 节 抗血管生成药物贝伐珠单抗在转移性乳腺癌中的应用	278

第四篇 乳腺癌靶向治疗进展

第 15 章 新型靶向药物	286
---------------	-----

第 1 节	作用 DNA 损伤修复的靶向药物	286
第 2 节	乳腺癌疫苗的研制	297
第 3 节	作用在 EGFR 通路的其他靶向药物——来那替尼与阿法替尼	306
第 4 节	作用在细胞周期的靶向药物——CDK 抑制剂	314
第 5 节	PI3K/Akt/mTOR 信号通路的组成	322
第 6 节	作用于胰岛素样生长因子家族的靶向治疗	331
第 16 章	靶向治疗的临床研究及特点	341
第 17 章	靶向治疗的耐药机制	355
第 18 章	正在开展的临床研究	363
第 19 章	靶向治疗的疗效预测	383
第 20 章	乳腺癌靶向治疗的转化性研究	393
第 1 节	抗血管生成治疗、PARP 抑制剂和 CDK4/6 抑制剂的转化性研究	393
第 2 节	HER2 阳性乳腺癌的转化性研究	406
附录 1	乳腺癌 HER2 检测指南 (2014 版)	418
附录 2	RECIST 标准	426
附录 3	不同国家乳腺癌靶向治疗应用规范	431

有较多研究能够支持以下结论

① 双端酶抑制剂在用于治疗晚期乳腺癌患者时临床获益有限，且副作用较大，因此目前临床上仅用于晚期乳腺癌患者的一线治疗，且仅限于激素受体阳性、HER2阳性的患者。

靶向治疗在乳腺癌治疗中的地位

靶向治疗在乳腺癌治疗中的地位

第一篇 乳腺癌靶向治疗概论

乳腺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，也是女性最常见的恶性肿瘤。随着医学的进步，乳腺癌的治疗手段日益丰富，靶向治疗作为其中一种重要的治疗手段，近年来得到了广泛的研究和应用。靶向治疗是指通过药物或其他手段，针对肿瘤细胞表面的特定靶点，阻断其生长和扩散的信号通路，从而达到治疗的目的。

靶向治疗在乳腺癌治疗中的应用，主要基于对肿瘤细胞信号通路的深入研究。乳腺癌细胞的生长和扩散，依赖于细胞表面的受体蛋白和下游的信号通路。通过阻断这些靶点，可以有效地抑制肿瘤细胞的生长和扩散。目前，临床上常用的靶向治疗药物包括HER2抑制剂、EGFR抑制剂、VEGF抑制剂等。

靶向治疗在乳腺癌治疗中的应用，不仅提高了治疗效果，还显著减少了副作用。与传统的化疗相比，靶向治疗具有更高的选择性，能够精准地作用于肿瘤细胞，而对正常细胞的损伤较小。此外，靶向治疗还可以与其他治疗手段联合应用，进一步提高治疗效果。

随着研究的深入，越来越多的靶向治疗药物被开发出来，为乳腺癌患者提供了更多的治疗选择。未来，随着精准医疗的发展，靶向治疗在乳腺癌治疗中的地位将越来越重要。同时，也需要进一步的研究，以探索更多新的靶点和药物，提高乳腺癌的治疗水平。

第 1 章

乳腺癌靶向治疗的发展 历程和方向

现代医学治疗乳腺癌已有 100 多年的历史,从乳腺癌根治术到保乳术,从单一手术到综合治疗,从大野放疗到三维立体定向放疗,从大剂量化疗到靶向治疗,对乳腺癌的认识已从“局限性疾病”转变为“全身性疾病”,治疗理念也从传统的“最大可耐受治疗”,逐渐转向“最小有效治疗”。

日益丰富的研究结果显示,乳腺癌是一种复杂的异质性疾病,按照特殊基因表达不同可以归类为不同亚型乳腺癌,乳腺癌治疗也据此进入分类治疗的时代。我们仍在不断努力探索乳腺癌的发生发展机制,高效低毒的治疗方法,在最终治愈乳腺癌的道路上不断前进。在乳腺癌靶向治疗发展最为迅猛的时代,我们回顾乳腺癌靶向治疗的历史,着眼今天,展望未来。

一、乳腺癌靶向治疗的历史

(一) 雌激素受体与内分泌治疗

乳腺癌内分泌治疗疗效与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)密切相关,只有激素受体(hormone receptor, HR)阳性的乳腺癌患者对内分泌治疗疗效较好,特别是一些内分泌药物通过竞争性抑制 ER 或降解 ER 而达到治疗作用,因此内分泌治疗被认为是最早的“靶向治疗”。

乳腺癌的内分泌治疗距今已有 100 多年的历史,双侧卵巢切除去势术、他莫昔芬(tamoxifen, TAM)标准地位的确立、第三代芳香化酶抑制剂向 TAM 标准地位的挑战,成为了乳腺癌内分泌治疗的 3 个重要标志阶段。回首乳腺癌内分泌治疗的历史,我们不应忘记乳腺癌内分泌治疗的先驱者 Beatson 博士。

19 世纪末的苏格兰格拉斯哥肿瘤医院,一位 33 岁的乳腺癌患者因术后局部广泛复发而就诊,再次手术已是无从下手,而当时对于乳腺癌还没有相应的治疗药物。Beatson 博士想到牧场的工人通过切除奶牛的卵巢来调节产奶期,提示奶牛的卵巢可控制其乳腺的泌乳,由此想到人类的卵巢也可能控制着乳腺细胞的增殖,切除卵巢很可能会影响乳腺肿瘤细胞的生长。于是 Beatson 为患者做了切除双侧卵巢的治疗尝试,而在手术后 5 周,肿瘤区域发生明显变化,新生血管减少,肿瘤明显缩小。手术后 8 个月,所有的复发肿瘤病灶完全消失。术后生存期为 4 年^[1]。随后他又用相同的方法治疗了 1 例局部晚期乳腺癌患者,也获得了肯定的疗效。1896 年 Beatson 博士在英国 *Lancet* 杂志上报道了他的研究结果,自此揭开了

乳腺癌内分泌治疗的序幕^[2]。

双侧卵巢切除术用于治疗晚期乳腺癌的临床试验开始于20世纪50年代,1980年Henderson综合了1674例乳腺癌患者的临床资料显示,采用双侧卵巢切除术治疗的临床缓解率为33%(21%~41%)^[3]。早期乳腺癌协作组于1992年荟萃分析了1817例早期乳腺癌患者的10项前瞻性、随机对照试验结果^[4],研究发现行双侧卵巢切除术辅助治疗,可有效降低肿瘤复发率,并使死亡风险降低25%。

随着人类对雌激素来源认识的深入,肾上腺参与雌激素的合成得到肯定。Huggins在双侧肾上腺切除治疗晚期前列腺癌上取得的成功经验,启发他探讨双侧肾上腺切除对晚期绝经后乳腺癌的疗效。1951年Huggins率先报道了双侧肾上腺切除晚期绝经后乳腺癌的结果^[5]。此后,这项技术曾得到一定范围的广泛实践。Henderson^[6]综合分析了3739例晚期转移性乳腺癌的治疗结果显示,总临床缓解率为32%(23%~46%)。

作为第三种试验性内分泌治疗方法,脑垂体摘除术治疗晚期乳腺癌开始于20世纪50年代^[6],但这种治疗手段需要糖皮质激素、盐皮质激素、甲状腺激素的补充替代治疗。1955年Luft^[7]报道了该项技术的早期研究结果,其疗效与双侧卵巢切除术、双侧肾上腺切除疗效近似。Henderson^[8]综合分析了1174例晚期转移性乳腺癌的治疗结果显示,总临床缓解率为36%(22%~28%)。

内分泌治疗新药相继开发成功,并且显示出与双侧肾上腺切除术、脑垂体摘除术近似的临床疗效,这两种治疗手段逐渐为人们所丢弃。而双侧卵巢切除术,由于可治疗晚期乳腺癌患者,并显著降低绝经前早期乳腺癌患者的复发率和死亡率,目前仍成为内分泌治疗的选择之一,但哪一个亚组患者会从单纯双侧卵巢切除术、双侧卵巢切除术联合化疗或内分泌药物治疗中获益,目前还不清楚。而应用促黄体生成激素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)类似物进行药物性去势,越来越成为乳腺癌患者的新选择。

雌激素用于晚期绝经后乳腺癌的解救治疗开始于20世纪40年代早期,最常用的药物是己烯雌酚。Henderson^[8]综合分析了1683例晚期转移性乳腺癌的治疗结果显示,总临床缓解率为26%(15%~38%)。但鉴于雌激素长期应用可引起血栓栓塞、液体潴留、压迫性尿失禁、高钙血症等副作用,目前仅作为晚期绝经后乳腺癌患者尝试治疗手段。

雄激素用于晚期乳腺癌的治疗开始于20世纪60年代,一般认为其临床有效率低于雌激素。Henderson^[8]综合分析了2250例晚期转移性乳腺癌的治疗结果显示,总临床缓解率为21%(10%~38%)。氟氢甲睾酮是近年最常用的药物,其最常用的副作用为男性化、恶心、肝毒性,对于绝经后患者该类药物可作为二线用药选择。

他莫昔芬(TAM)于1962年被作为避孕药开发成功,属于选择性雌激素受体调节剂,可通过与癌细胞雌激素受体竞争性结合,从而阻止雌激素作用于癌细胞。1971年TAM首次被应用于晚期乳腺癌患者的临床治疗^[9-11]。Kiang^[12]等综合分析了1269例晚期乳腺癌的临床资料显示,TAM治疗晚期乳腺癌的临床缓解率为32%(16%~52%),初步奠定了TAM治疗晚期乳腺癌的地位。随后进行的TAM与雌激素、雄激素、高剂量孕激素、氨鲁米特的随机对照研究,显示出TAM优越的临床疗效。因此TAM在相当长时期内被作为晚期乳腺癌内分泌治疗的一线选择。

TAM用作早期乳腺癌的术后辅助治疗研究开始于20世纪70年代后期。早期乳腺癌协作组荟萃分析了开始于1985年以前的、涉及30 081例乳腺癌患者的TAM对照研究结果

显示,TAM 辅助治疗能够使乳腺癌患者的年复发风险降低 25%,年死亡风险降低 17%,其中对于 ER 阳性的患者疗效更好,同时能够使对侧乳腺癌发生率降低 39%^[13~15]。

甲羟孕酮、甲地孕酮、炔诺酮是临床常用的孕激素内分泌药物,主要用于晚期乳腺癌的解救治疗。Henderson^[6]综合分析了这方面的资料。甲羟孕酮治疗 1802 例晚期乳腺癌,临床缓解率为 33%(10%~67%);甲地孕酮治疗 1488 例晚期乳腺癌,临床缓解率为 28%(14%~56%);炔诺酮解救治疗晚期乳腺癌 149 例,临床缓解率为 39%(25%~42%)。此外,孕激素剂量大小与疗效存在一定相关性。研究显示甲羟孕酮剂量少于 500mg/d,315 例患者的临床缓解率为 18%;而甲羟孕酮剂量大于 500mg/d,860 例患者的临床缓解率为 36%。因此目前甲羟孕酮的临床推荐剂量为每天不少于 500mg,甲地孕酮每日推荐剂量为 160mg。甲羟孕酮用于绝经后乳腺癌患者的辅助治疗也有相关研究报道。共 138 例患者入组,接受甲羟孕酮 2000mg/d,中位随诊 37 个月,发现甲羟孕酮治疗组的肿瘤复发率显著低于观察对照组,但采用孕激素辅助治疗的毒性反应明显,包括血压升高、水钠潴留、阴道出血、体重增加及血栓性疾病等,其毒副作用显著大于 TAM,故临床多作为 TAM 治疗失败后的二线药物^[16]。

GnRH 类似物(gonadotrophin releasing hormone analogue),又称为促黄体激素释放激素类似物、LHRH 类似物,包括戈舍瑞林和亮丙瑞林,可通过竞争性结合垂体 GnRH 的大部分受体,反馈性抑制促黄体生成素(luteotropic hormone,LH)和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH)的分泌,从而抑制卵巢雌激素的生成,达到药物性卵巢切除的治疗作用,其去势效果与手术去势效果相当。GnRH 类似物的出现,开辟了乳腺癌内分泌治疗的新途径。戈舍瑞林从 20 世纪 90 年代开始用于绝经前及围绝经期晚期乳腺癌的治疗,综合资料显示戈舍瑞林的临床有效率为 33%~36.4%,与传统的卵巢去势术疗效相似^[17]。戈舍瑞林辅助治疗绝经前乳腺癌也有不少研究报告。Jakesz^[18]等报道了早期乳腺癌分别接受戈舍瑞林加 TAM 与单纯 CMF(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶)方案 6 周期化疗随机对照结果。共 1045 例患者入组,随访 42 个月,结果显示戈舍瑞林加 TAM 组的 4 年无瘤生存率优于 CMF 方案化疗组,但总生存率无显著性差异。近年来临床研究显示,采用戈舍瑞林联合芳香化酶抑制剂可进一步降低未绝经的晚期乳腺癌患者的机体雌激素水平,但尚未明确能否进一步提高乳腺癌患者生存率。

第一代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors,AIs)——氨鲁米特(aminoglutethimide,AG)最早作为抗惊厥药,在 1955 年上市。由于它与 TAM 的作用机制不同,因而常用于二、三线内分泌治疗。Crivellari^[19]综合 1500 例晚期乳腺癌患者的资料显示,AG 的临床缓解率为 32%。但由于 AG 应用时必须常规补充可的松,且伴有共济失调、甲状腺功能抑制等其他严重副作用,已为其他新型芳香化酶抑制剂所替代。第二代 AIs 于 1992 年上市,产品主要有非甾体类的法曲唑(fadrozole)和甾体类的福美坦(formestane)。Murray^[20]综合了 500 例的临床研究资料,发现晚期患者的临床缓解率为 23%~37%。由于该药的疗效未能超过孕激素,而且通过肌肉注射给药不甚方便,研发企业诺华公司已不生产该药。第三代芳香化酶抑制剂主要包括非甾体类的阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)及甾体类的依西美坦(exemestane),此三种药对雌激素的相对抑制强度依次 90%、95%、75%,几乎不会影响肾上腺皮质激素代谢,同时在体内药效持久。已有的研究显示阿那曲唑、来曲唑、依西美坦治疗晚期转移性乳腺癌,可获得等同或优于 TAM 的临床疗效。上述三种药物均已通过了美国 FDA

注册,用于激素受体阳性的转移性乳腺癌的一、二线解救治疗。第三代芳香化酶抑制剂用于辅助治疗的临床试验近年已有了不少重要的结果。目前,AIs已广泛用于绝经后激素受体阳性乳腺癌患者的术后辅助治疗。

(二) 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)与抗HER2治疗

20世纪80年代,在发现*ras*、*myc*、*neu*和*Rb*等原癌基因和抑癌基因之初时,一直将注意力集中在剖析致癌基因的分子机制,如何在细胞维持正常生理功能中发挥重要作用。

然而,在1984年,一个科研小组工作人员发现了*neu*基因的人类同源基因,因其与先前发现的人表皮生长因子受体基因*Her*类似,于是命名为*HER2*,从此开启了一个在日后改变乳腺癌疾病预后特征的重磅药物研发的大门^[21]。

然而,在癌基因和药物之间,缺少一个*HER2*基因表达活跃的癌症,1986年,加州大学洛杉矶分校的肿瘤学家Slamon通过基因泰克公司赠送的*HER2*-DNA探针,开始了对癌症患者手术标本的测试,很快,他发现在部分乳腺癌患者标本中存在高度扩增,部分乳腺癌没有扩增。随着对*HER2*阳性和*HER2*阴性肿瘤的生物学的探索,发现*HER2*基因扩增的乳腺癌往往侵袭性更强,更容易转移,临床预后差,随后这一结果发表在1987年的*Science*杂志上^[22]。

为了验证*HER2*基因与乳腺癌之间的关系,科学家们还进行了多个动物实验,将*HER2*表达细胞植入小鼠,在小鼠体内形成了肿瘤,模拟了人体内*HER2*肿瘤的形成过程。

能否通过阻断*HER2*信号,抑制癌细胞生长?研究人员将研发针对*HER2*的新药目标锁定在抗体上,通过免疫系统合成抗体以结合并杀死细菌和病毒等特定目标。

1988年,基因泰克公司的免疫学家成功地生产了*HER2*鼠源性抗体^[23],1990年,完全人源化的*HER2*抗体被生产出来,可以应用于临床试验,该抗体已经是一个潜在的治疗药物,并被命名为曲妥珠单抗。

1992年,Slamon在加州大学洛杉矶分校开始了曲妥珠单抗的临床试验。1995年,基因泰克公司发起了3项Ⅲ期临床研究以验证曲妥珠单抗的临床疗效,其中最为关键的是H0648g研究,1998年美国临床肿瘤学年会上(American Society of Clinical Oncology,ASCO),Slamon报告了曲妥珠单抗的临床数据,469例转移性乳腺癌(metastatic breast cancer,MBC)患者,随机分配到接受曲妥珠单抗联合标准化疗,或标准化疗组(多柔比星联合环磷酰胺或紫杉醇),一线曲妥珠单抗联合治疗结果显示,联合曲妥珠单抗比单独化疗获得更显著疗效。总缓解率由32%增加到50%,中位生存期由20.3个月延长至25.1个月^[24]。正是基于这项临床研究,同年9月25日美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)批准了曲妥珠单抗用于治疗*HER2*阳性复发转移性乳腺癌,实现了从癌症到靶标再到药物上市三个阶段的跨越。

2002年,多项大型的国际多中心研究启动,以观察曲妥珠单抗对于早期*HER2*阳性乳腺癌患者术后辅助治疗的疗效,标志着曲妥珠单抗治疗从解救走向预防。

HERA研究中所有患者完成新辅助或辅助化疗后,随机分为曲妥珠单抗1年治疗组、2年治疗组和观察组。2005年HERA研究的中期随访结果显示^[25],1年曲妥珠单抗治疗优于观察组,于是方案进行了修改,允许观察组患者选择接受曲妥珠单抗治疗。2007年发表了中位随访2年的结果^[26]:1年治疗组的疾病复发风险降低36%,死亡风险降低34%。亚组

分析显示无论腋窝淋巴结是否转移、激素受体情况以及肿瘤大小,各亚组的复发风险均同等程度降低。随后在 2009 年和 2012 年公布了 4 年及 8 年的随访结果,对照组选择接受曲妥珠单抗治疗的患者与未接受治疗者相比,无病生存和总生存均有优势^[27,28]。

NSABP B-31 和 N-9831 研究比较了多柔比星 + 环磷酰胺(AC 方案)化疗后再接受紫杉醇化疗,加或不加曲妥珠单抗治疗 1 年的疗效。N-9831 研究还将使用曲妥珠单抗的患者分为曲妥珠单抗与紫杉醇同时应用及序贯应用两组。2005 年报道的这两项研究的共同分析结果显示,3 年复发风险下降 52%,死亡风险下降 33%^[29]。2007 年 ASCO 会议报道^[30],尽管在第一次数据分析后已有一部分单纯化疗组患者改用曲妥珠单抗,曲妥珠单抗治疗组与单纯化疗组相比,无病生存(disease-free survival, DFS)率和总生存(overall survival, OS)率仍有显著性差异。另外,曲妥珠单抗与紫杉醇同时应用较序贯应用的复发风险还能降低 25%。因此,建议曲妥珠单抗与紫杉醇同时使用。2012 年美国圣安东尼奥乳腺癌大会上,公布了中位随访 8.4 年的结果,曲妥珠单抗联合化疗辅助治疗 HER2 阳性早期乳腺癌,10 年 OS 率及 DFS 率获益显著,降低死亡风险 37%,降低复发风险 40%^[31]。

BCIRG-006 研究将患者分为两个试验组,一组在阿霉素联合环磷酰胺化疗后接受多西他赛 + 曲妥珠单抗(AC-TH 方案)治疗,另一组接受了不含蒽环类的多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 卡铂(TCH 方案)化疗,曲妥珠单抗使用 1 年。对照组用不含曲妥珠单抗的 AC-T 方案化疗。2009 年报道了平均随访 65 个月的结果:两个试验组的 5 年 DFS 率分别为 84% 和 81%,均显著高于对照组(75%);5 年 OS 率分别为 92% 和 91%,均显著高于对照组(87%)。两试验组之间 DFS 和 OS 无显著差异。不含蒽环类的 TCH 方案的心脏安全性优于 AC-TH 方案^[32]。为我们提供了一个不含蒽环类药物治疗方案的选择。对于伴心脏基础疾病的患者,可以考虑使用不含蒽环类药物的 TCH 方案,以减少心脏毒性。

一方面,四项大型国际多中心研究,超过 13 000 例患者参与,证实了曲妥珠单抗一年辅助治疗能够降低患者的复发风险,带来生存获益,另一方面也开始了曲妥珠单抗新辅助治疗的探索。NOAH 研究是一项曲妥珠单抗新辅助治疗 III 期随机对照研究。235 例 HER2 阳性局部晚期乳腺癌和炎性乳腺癌患者入组,采用曲妥珠单抗联合化疗或单纯化疗,主要研究终点是无事件生存期(event-free survival, EFS)。研究结果显示在化疗基础上加用曲妥珠单抗能显著提高病理完全缓解(pathologic complete remission, pCR)率(38.5% vs. 19.5%)和 3 年 EFS 率(71% vs. 56%)^[33]。

从 HER2 阳性复发转移性乳腺癌挽救性治疗到可手术乳腺癌的辅助治疗,再到术前新辅助治疗,曲妥珠单抗成功实现了三个阶段的跨越。曲妥珠单抗与多种药物联合均显示可改变 HER2 阳性乳腺癌患者的预后。因为曲妥珠单抗疗效和安全性俱佳,为其在 HER2 阳性乳腺癌治疗奠定了“金标准”药物的地位。

二、现状与展望

近年来,随着乳腺癌分子生物学研究的不断深入,涌现出越来越多的分子靶向药物。分子靶向药物的临床应用大大提高了乳腺癌的治疗效果。

(一) 激素受体(HR)阳性乳腺癌

1. HR 与 HER2 交互作用 ER 和 PR 阳性乳腺癌,在过去的 60 年中,曾经一度作为癌症靶向治疗的经典范本。针对雌激素的治疗仍然对乳腺癌非常重要,然而长期来看,疗效仍

然受到疾病复发或耐药的限制。有约50%HR阳性由原发乳腺癌发展为转移性疾病的患者对初始内分泌治疗无效(原发耐药),其他初始治疗有效患者最终复发(继发性耐药)^[34]。

耐药的发生可能由于ER与HER受体本身,或者由于下游信号通路上受体,如PI3K/Akt/mTOR之间的相互作用而来^[35]。我们熟知,HER2过表达提示易对内分泌治疗原发耐药。ER和HER2均阳性的患者,HER2通路占主导,所以显示出对于单纯内分泌治疗应答不佳。抗雌激素和抗HER2联合治疗可以克服这一耐药问题。在曲妥珠单抗基础上增加芳香化酶抑制剂(AI)可以改善患者预后。曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂可作为一线治疗方案。TAnDEM研究比较了曲妥珠单抗联合阿那曲唑与单用阿那曲唑治疗ER和HER2阳性转移性乳腺癌,结果显示,联合组总生存显著延长。一项治疗绝经后转移性ER和HER2阳性乳腺癌的Ⅲ期临床试验显示,来曲唑联合拉帕替尼的效果要优于单药来曲唑,且无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显延长^[36]。

2. 针对HER3的治疗 HER3作为潜在的乳腺癌治疗靶点,日益受到学者们的关注^[37]。近年来,针对HER3和其配体heregulin(HRG)对于抗雌激素耐药后的治疗作用成为临床研究热点。包括MM121在内的一系列抗HER3单克隆抗体正在研发中,全人源化单克隆抗体结合HER3,可阻止HRG和Betacellulin介导的HER3磷酸化,并有效抑制HER2/HER3异二聚体形成。该制剂联合非甾体类芳香化酶抑制剂依西美坦已经进入Ⅱ期临床,探索在经内分泌治疗后进展的晚期乳腺癌的疗效。

3. 针对磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)与下游靶点 PI3K激活第二信使分子驱动一系列下游生理细胞代谢和存活功能。经典IA PI3K分子是由p85和p110组成的异二聚体,其 α 亚型的突变和扩增在人上皮恶性肿瘤中非常常见^[38]。PI3K信号通路对于很多癌细胞的生长和存活至关重要,其中包括乳腺癌^[39]。因此,很多PI3K抑制剂也进入了临床研发阶段。这类制剂显示出针对不同PI3K特异性亚型的作用,并且可以抑制其他靶点,如mTOR^[40]。可能这些制剂对PIK3CA体细胞突变或PTEN(编码p110 α)丢失乳腺癌肿瘤效果更佳。虽然突变罕见,但通过杂合性或表观遗传静默机制使得PTEN表达水平降低,约48%的乳腺肿瘤中可以观察到。PTEN丢失在三阴性乳腺癌中更多见,使得PI3K β 亚型激活,这一现象提示PI3K β 特异性抑制剂应该对这一亚组有效。临床对于针对mTOR的研发较为成熟,依维莫司是哺乳动物西罗莫司(雷帕霉素)靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂。BOLERO-2试验对724例绝经后激素受体阳性、HER2阴性经其他AI治疗进展的MBC患者,随机分为依西美坦联合依维莫司组及单药依西美坦组。结果显示,两组中位PFS分别为10.6和4.1个月($P<0.001$)。依西美坦联合依维莫司成为受体阳性MBC治疗的新标准^[41]。因此,2012年7月FDA批准依维莫司用于治疗激素受体阳性、HER2阴性绝经后晚期乳腺癌患者。

PI3K/Akt/mTOR通路代偿激活多种存活路径。例如,抑制mTOR产生负反馈,激活IGF I R信号转导最终使Akt磷酸化。这一激活可以通过IGF I R单克隆抗体阻断IGF I R信号通路来阻止^[42]。一项Ⅰ期临床研究探索mTOR抑制和dalotuzumab(抗IGF I R抗体)联合,显示出对于乳腺癌的治疗活性。这一联合已经在更大人群的Ⅱ期研究中继续探索,并限定为HR阳性转移性乳腺癌。

4. 抗血管生成 抗血管生成治疗方式于20年前首次提出。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)及其受体C-MET与恶性肿瘤的侵袭转

移密切相关,可刺激靶向细胞运动并诱导血管生成。MET 和 VEGFR2 双重抑制剂可通过抗血管生成阻断肿瘤逃逸^[43]。正在进行的 cabozantinib II 期随机研究初步数据提示,该制剂对于实体肿瘤内脏病灶疗效显著,特别是对于骨转移患者,可能与 VEGFR2 及 MET 在骨转移中高度激活有关^[44]。

(二) HER2 阳性乳腺癌

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)属于具有受体功能的酪氨酸蛋白激酶家族亚类,与乳腺癌关系最密切,包括 erbB-1/HER1/EGFR、erbB-2/HER2、erbB-3/HER3 和 erbB4/HER4^[45]。配体与其相应受体结合并发生酪氨酸磷酸化,从而调节细胞增殖、分化、运动等,在正常乳腺的发育、成熟、退化过程中发挥着重要作用。HER2 与 EGFR 家族的其他成员形成异源二聚体,进而活化 MAPK、PI3K 等信号转导通路调节细胞功能,引起细胞增殖、黏附、运动、血管发生以及凋亡等^[46]。目前我们熟知的 HER2 约在 20%~25% 的乳腺癌患者过表达,HER2 始终为治疗乳腺癌的一个重要靶点。

1. 曲妥珠单抗 如前所述,基于曲妥珠单抗强大的临床数据和广泛的循证医学证据,其已经批准用于乳腺癌的新辅助、辅助治疗以及晚期乳腺癌的治疗,并获得国内外指南的一致推荐。

根据一系列大规模随机分组 III 期临床试验结果。目前推荐对 HER2 阳性乳腺癌患者,在术后辅助治疗上,应考虑选择含曲妥珠单抗的联合方案。2014 年美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐:对肿瘤直径 $\geq 1.0\text{cm}$ 或淋巴结阳性的乳腺癌患者,推荐用曲妥珠单抗辅助治疗,此为 1 类推荐。对肿瘤直径 $>0.5\text{cm}$ 的患者,也要考虑曲妥珠单抗辅助治疗(2A 类推荐)^[47]。但多年来,学者对曲妥珠单抗的标准辅助治疗时间一直存在争议。

PHARE 研究^[48]比较了曲妥珠单抗辅助治疗 6 个月和 1 年的疗效,结果显示,4 年 DFS 率分别为 84.9% 与 87.8% ($P=0.29$)。虽然两组统计学上无显著差异,但数值上 6 个月的 DFS 低于 1 年。HERA 试验^[27]比较了 2 年和 1 年曲妥珠单抗辅助治疗的疗效,结果显示,两者并无统计学差异($P=0.86$),DFS 分别为 75.8% 与 76.0%。以上结果表明,延长或缩短曲妥珠单抗的治疗时间均不是最佳选择,曲妥珠单抗的辅助治疗时间为 1 年。

2. 拉帕替尼 拉帕替尼是一种可逆的小分子 HER1/HER2 双重抑制剂,能同时抑制受体自身磷酸化,阻断下游信号通路,促进肿瘤细胞凋亡。Geyer 等研究发现^[49],拉帕替尼联合卡培他滨较单独应用卡培他滨可使中位疾病进展时间(time to progress, TTP)和 PFS 明显延长,脑转移率明显降低。2007 年美国 FDA 批准其上市,与卡培他滨联合,主要用于治疗 HER2 过表达,既往接受过蒽环类、紫杉类药物和曲妥珠单抗治疗的晚期或转移性乳腺癌患者^[50]。

但需要注意的是,拉帕替尼在晚期乳腺癌一线治疗和辅助治疗与曲妥珠单抗头对头比较的临床试验中,均未取得阳性结果。COMPLETE 试验结果显示^[51],曲妥珠单抗+紫杉醇一线治疗优于拉帕替尼+紫杉醇,PFS 分别为 11.4 个月和 8.8 个月($P=0.003$)。

3. 帕妥珠单抗 帕妥珠单抗是第 2 个以 HER2 为靶点的人源化单克隆抗体,可与 HER2 胞外区(ECD II)结合,抑制二聚体形成,阻断信号转导。而曲妥珠单抗是与 HER2 胞外 IV 区结合,不影响异二聚体的形成,所以帕妥珠单抗不仅适用于 HER2 过表达者,对 HER2