

乳腺癌综合治疗专题

• 综述 •

复发转移性乳腺癌分子靶向药物治疗进展

黄红艳 江泽飞

化疗、内分泌治疗在复发转移性乳腺癌的治疗中起非常重要作用。随着对肿瘤发生、发展过程中分子机制的深入了解以及转化性研究的开展,针对乳腺癌复发转移病灶的靶向治疗取得很大进展。笔者将对复发转移性乳腺癌的靶向治疗进展进行综述。

1 靶向人表皮生长因子受体 2(HER-2)治疗

HER-2 是一个表达于细胞膜表面的受体蛋白,约 20%~30%的乳腺癌患者 HER-2 表达为阳性。这部分患者复发转移较早,死亡率高,预后较差^[1]。HER-2 分子的表达不仅是一个重要的预后指标,同时也是一个重要的治疗靶点。

曲妥珠单克隆抗体是目前在临床实践中使用的最重要的针对 HER-2 的靶向药物之一。曲妥珠单克隆抗体的使用引领了乳腺癌分子靶向治疗的时代。曲妥珠单克隆抗体可与多种化疗药物联合,众多的临床研究数据显示曲妥珠的使用可以显著改善患者的预后,因此曲妥珠单克隆抗体已被应用于乳腺癌治疗的各个阶段^[2-6]。然而,曲妥珠单克隆抗体单药的有效率仅为 12%~34%^[7-8],与化疗联合后的有效率为 30%~60%,且不少患者使用曲妥珠单克隆抗体 1 年内可能出现疾病的进展^[7-9]。曲妥珠单克隆抗体的耐药引起了科学家的重视。因此,关于针对 HER-2 靶向治疗的进展主要集中于旨在解决曲妥珠单克隆抗体耐药的新型靶向药物的研发和使用。

T-DM1(trastuzumab-derivative of maytansine)是在曲妥珠单克隆抗体的基础上偶联了细胞毒药物的一种新型 HER-2 靶向治疗药物^[10],结构主要包括3个部分:曲妥珠单克隆抗体(trastuzumab)、连接区 MCC(mutated in colorectal cancer protein)、DM1 结构域。其连接区 MCC可以保证连接的牢固性、持续性并降低毒性。Maytansine 可通过抑制微管的组装从而抑制细胞的有丝分裂,其体外的抗癌活性是临床抗肿瘤药物的 1000 倍。T-DM1可以通过曲妥珠单克隆抗体与肿瘤细胞表面的 HER-2 受体结合,导致受体的内化,从而使得生物毒素 DM1 进入肿瘤细胞,增强对肿瘤细胞的杀伤。其优点在于一方面保证了对表达 HER-2 分子的肿瘤细胞的靶向性,另一方面增加了细胞毒药物,

在曲妥珠抑制肿瘤细胞生长的基础上增强了对肿瘤细胞的杀伤。Lewis Phillips 等^[11]的研究结果显示, T-DM1 可以诱导对曲妥珠单克隆抗体耐药的肿瘤细胞凋亡和裂解。在临床研究中, T-DM1 的有效性也有相应的数据支持。TDM4374g 是一项 II 期的临床研究, 旨在观察既往曾经使用过蒽环类、紫杉类、卡培他滨、lapatinib 和曲妥珠单克隆抗体的 HER-2 阳性乳腺癌患者对 T-DM1 的有效性^[12]。该研究共入组患者 110 例, 结果显示其客观缓解率为 32.7%, 临床获益率为 44.5%。正是由于已经获得了 T-DM1 有效性的初步数据, 新的大型 III 期临床研究(BO22589)即将进行。除此之外正在进行的关于 T-DM 的临床研究还包括 TDM4370g(EMILIA trial)^[12]。这项 III 期临床研究主要比较了 T-DM1 单药组与卡培他滨联合 lapatinib 组的有效性和安全性, 入组 580 例患者均为 HER-2 阳性, 既往使用过曲妥珠单克隆抗体, 其最终的结果值得期待。

Pertuzumab 也是靶向 HER-2 分子的单克隆抗体, 与曲妥珠单克隆抗体类似均结合于 HER-2 分子的胞外段, 但是其与曲妥珠单克隆抗体结合 HER-2 分子胞外段的结构域不同, 并且 pertuzumab 与 HER-2 分子结合后可以抑制 HER-2 分子形成二聚体, 因此也称为抗二聚化抗体^[13]。HER-2 分子的二聚化是 HER-2 信号活化传导的必要过程, 因此 pertuzumab 的使用可以通过抑制 HER-2 分子的二聚化抑制 HER-2 活化后的信号传导, 从而抑制肿瘤细胞的生长。Ghosh 等^[14]通过构建可以调控 HER-2 同源或者异源二聚化的细胞系统, 在 HER-2 阳性的细胞中检测到 HER-2 的同源二聚体或者与表皮生长因子受体(EGFR)或者 HER-3 形成异源的二聚体, 并且形成同源二聚体的肿瘤细胞对曲妥珠单克隆抗体较为敏感, 但是曲妥珠单克隆抗体对于形成 HER-2 异源二聚体的细胞生长无抑制作用。对于 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者, HER-2 同源二聚体含量较高的患者更能够从曲妥珠单克隆抗体治疗获益。临床前研究显示曲妥珠单克隆抗体与 pertuzumab 联合可以显著抑制乳腺癌细胞的生长, 且二者有协同效应^[15]。Baselga 等^[16]的研究结果显示, 曲妥珠单克隆抗体与 pertuzumab 联合用于曲妥珠单克隆抗体或者 pertuzumab 治疗失败的患者, 仍有部分患者可以观察到临床缓解。在负荷 HER-2 阳性移植瘤的动物模型中也观察到类似结果, pertuzumab 与曲妥珠单克隆抗体联合可以显著增强抑瘤效果^[17]。目前笔者参加的关于 pertuzumab 的大型 III 期临床研究(cleopatra trial)计划入组 800 例 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者, 分别接受曲妥珠单克隆抗体+多西紫杉醇+ pertuzumab 或者曲妥珠单克隆抗体+多西紫杉醇+安慰剂的一线治疗, 其主要观察终点为无进展生存(PFS)。

除了单克隆抗体之外小分子的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)可以可逆或者不可逆的抑制 HER-2 分子胞内段的酪氨酸激

酶活性,从而抑制 HER-2 信号激活导致的细胞增殖和存活。Lapatinib 是同时针对 HER-1、HER-2 的 TKI,已被批准用于曲妥珠单克隆抗体耐药的晚期乳腺癌患者的治疗^[18]。除此之外,多种新型的小分子 TKIs 也在被研发并进入临床研究。Neratinib 是一种新型的小分子 TKI,其作用靶点不仅包括 HER-1、HER-2,还包括 HER-4^[19]。在大型 III 期临床研究中,neratinib 的使用取得了较好的疗效。Burstein 等^[20]的研究结果显示,对于 HER-2 阳性的患者,无论既往治疗中是否使用过曲妥珠单克隆抗体,neratinib 的使用均可以获得较高的有效率。其中,对于既往曾经使用曲妥珠单克隆抗体的患者,其客观缓解率达 26%,临床获益率为 36%;对于既往治疗中未使用过曲妥珠的患者,客观缓解率为 56%,68% 的患者临床获益。Neratinib 与曲妥珠单克隆抗体联合用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的 I / II 期临床研究结果显示,二者联合使用的有效率为 29%,中位 PFS 为 16 周^[20],提示 neratinib 与曲妥珠单克隆抗体的联合可以作为抗 HER-2 靶向治疗的新策略。

2 靶向血管治疗

靶向肿瘤血管生成的治疗也是晚期乳腺癌治疗的重要策略。在肿瘤的生长过程中,血管新生过程发挥着重要的作用。在肿瘤新生血管的过程中血管内皮生长因子(VEGF)是重要的调节因子^[21]。VEGF 主要由肿瘤细胞分泌,通过与其特异性受体的结合启动并促进新生血管的发生。针对 VEGF 的贝伐单抗抗体(bevacizumab,avastin)是抗血管生成治疗的代表药物之一。

目前,关于贝伐单抗抗体应用于乳腺癌的临床研究主要针对 HER-2 阴性的患者,对于多重治疗后的患者分别接受贝伐单抗抗体联合卡培他滨与单药卡培他滨的治疗,尽管有效率有差别,但是无进展生存及总生存无差异,未观察到贝伐单抗抗体带来的显著临床获益^[22]。究其原因可能由于肿瘤进展过程中,有较多的促血管生成分子高表达,肿瘤可以绕过 VEGF 通路促进其新生血管生成。该结果提示:抗血管生成药物的使用时机应选择在疾病早期;在乳腺癌进展时,促进血管生成的各种信号通路极其丰富,单一抑制某一个信号分子很难获得显著的临床获益。因此,目前正在进行和即将进行的关于贝伐单抗抗体的临床研究主要集中于晚期的一线治疗、辅助治疗及新辅助治疗。贝伐单抗抗体与紫杉类药物联合用于晚期乳腺癌患者一线治疗的临床研究均获得了令人振奋的结果,其中最具代表意义的是 E2100 和 AVADO 临床试验^[23-24]。

E2100 是由东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)发起的 III 期临床试验,共入组 722 例晚期乳腺癌患者,随机分为 2 组,分别接受紫杉醇联合 avastin 和紫杉醇单药的一线解救治疗,联合用药组与单药紫杉醇相

比显著延长无进展生存期(11.8 个月比 5.9 个月, HR 0.60, $P < 0.001$), 同时提高客观缓解率(36.9%比 21.2%, $P < 0.001$)。但是总生存 OS 无明显改善(中位生存期 26.7 个月比 25.2 个月, HR 0.88, $P = 0.16$)。

AVADO (avastin plus docetaxel chemotherapy) 是首项双盲、随机的 III 期临床试验, 用于观察多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体或安慰剂一线治疗晚期复发性乳腺癌的疗效和安全性^[24]。该临床研究共入组 736 例晚期乳腺癌患者, 随机分为 3 组, 分别是多西紫杉醇(100 mg/m^2) + 安慰剂治疗组(DP 组); 多西紫杉醇(100 mg/m^2) + 贝伐单克隆抗体(7.5 mg/kg 低剂量)治疗组(DL 组); 多西紫杉醇(100 mg/m^2) + 贝伐单克隆抗体(15 mg/kg 高剂量)治疗组(DH 组)。21 d 为 1 个治疗周期。AVADO 临床试验结果显示: 多西紫杉醇与贝伐单克隆抗体联合与安慰剂对照组相比, 可以显著提高有效率, 多西紫杉醇联合安慰剂(DP)、低剂量贝伐单克隆抗体(DL)和高剂量贝伐单克隆抗体(DH)的有效率分别是 44%、55%、63%; 不良反应可耐受。

贝伐单克隆抗体用于晚期乳腺癌一线治疗的临床研究还包括 RIBBON-1 临床研究, 评估一线化疗(蒽环类药物为基础的化疗、紫杉类、卡培他滨)与贝伐单克隆抗体联用与否的有效性和安全性。在 RIBBON-1 中出现疾病进展的患者进入另一项 III 期临床试验 RIBBON-2, 比较贝伐单克隆抗体与不含蒽环类药物的化疗方案联合的有效性与安全性^[25]。目前正在进行的 IV 期临床试验 MO19391, 也是观察贝伐单克隆抗体与紫杉类药物联合一线治疗晚期转移性或局部复发性乳腺癌的安全性和有效性^[24]。

随着对乳腺癌发生、发展分子机制的深入了解, 在分子标志的基础上对乳腺癌进行分型, 并根据不同分子表型进行靶向治疗是目前乳腺癌治疗的重要方向。在针对 HER-2 阳性的晚期乳癌治疗中出现了更多的新型的分子靶向药物, 这些新型靶向药物的研发和使用有助于提高 HER-2 阳性患者治疗的有效率, 并改善部分患者曲妥珠单抗耐药的情况。以贝伐单克隆抗体为代表的抗血管生成治疗已经受到了众多肿瘤学家的重视, 但是与针对 HER-2 阳性的靶向治疗相比, 数据仍不完善, 更多的数据有待于大型临床研究揭示。

【关键词】 乳腺肿瘤; 靶向治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Hudis CA. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med, 2007, 357: 39-51.
- [2] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005, 353: 1673-1684.
- [3] Vici P, Viola G, Botti C, et al. Docetaxel in the adjuvant therapy of HER-2 positive breast cancer patients. Clin Ter, 2008, 159: 449-452.

- [4] Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-Year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 29-36.
- [5] Jahanzeb M. Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8: 324-333.
- [6] Joensuu H, Kellokumpu Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 354: 809-820.
- [7] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 2639-2648.
- [8] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 719-726.
- [9] Nahta R, Yu D, Hung MC, et al. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3: 269-280.
- [10] Chari RV. Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 98-107.
- [11] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*, 2008, 68: 9280-9290.
- [12] Jones KL, Buzdar AU. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 1179-1187.
- [13] Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 2004, 5: 317-328.
- [14] Ghosh R, Narasanna A, Wang SE, et al. HER2 (ErbB2) receptor homodimerization sensitizes cells to trastuzumab. http://www.abstracts2view.com/sabcs09/view.php?nu=SABCS09L_638&terms=.
- [15] Nahta R, Hung MC, Esteva FJ, et al. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*, 2004, 64: 2343-2346.
- [16] 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 Clin Oncol*, 2010, 28: 1138-1144.
- [17] Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER-2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*, 2009, 69: 9330-9334.
- [18] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2733-2743.
- [19] Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM, et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 2552-2558.
- [20] 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 Clin Oncol*, 2010, [Epub ahead of print].
- [21] Veeravagu A, Hsu AR, Cai W, et al. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2007, 2: 59-71.
- [22] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 792-799.

- [23] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2666-2676.
- [24] Marty M, Pivot X. The potential of anti-vascular endothelial growth factor therapy in metastatic breast cancer: clinical experience with anti-angiogenic agents, focusing on bevacizumab. *Eur J Cancer*, 2008, 44: 912-920.
- [25] O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: Phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, 4: 370-373.

(收稿日期: 2010-03-03)

(本文编辑: 罗承丽)

黄红艳, 江泽飞. 复发转移性乳腺癌分子靶向药物治疗进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4 (2): 149-154.