

乳腺癌分子靶向治疗现状

段羊羊,井明晰,徐君南,孙 涛
(辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘 要:近年来,乳腺癌的分子靶向治疗取得了长足的发展。曲妥珠单抗联合化疗已成为 Her-2 阳性乳腺癌患者的标准一线治疗。全文从抗 Her-2 治疗药物,PI3K/AKT/mTOR 通路中的抑制剂,抗血管生成治疗药物,针对 BRCA1/2 突变的 PARP 抑制剂,细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6(CDK4/6)抑制剂几个方面就当前乳腺癌分子靶向治疗现状作一综述。

关键词:乳腺癌;分子靶向治疗;单克隆抗体

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)03-0202-05
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.03.A010

Present Status of Molecular Targeted Therapy for Breast Cancer

DUAN Yang-yang, JING Ming-xi, XU Jun-nan, et al.
(Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

Abstract: In recent years, the molecular targeted therapy for breast cancer has gained substantial development. Trastuzumab combined with chemotherapy has become the first-line therapy for Her-2 positive breast cancer patients. In this review, agents that target Her-2, inhibitors of PI3K/AKT/mTOR pathway, antiangiogenesis drugs, PARP inhibitors in BRCA1/2 mutation-associated patients and inhibitors of cyclin-dependent kinase4/6 are introduced.

Key words: breast cancer; molecular targeted therapy; monoclonal antibody

据全球 GLOBOCAN 数据统计分析,20 世纪 80 年代到 90 年代,北美以及欧洲发达国家乳腺癌的发生率提高近 30%,而死亡率却持平甚至有所下降^[1]。治疗新理念和新技术的应用功不可没,其中分子靶向治疗更是乳腺癌治疗的里程碑。目前,针对乳腺癌治疗的分子靶向药物主要有:①针对表皮生长因子受体-2(Her-2)治疗的曲妥珠单抗,帕妥珠单抗,T-DM1,拉帕替尼,来那替尼;②PI3K/AKT/mTOR 通路中的抑制剂依维莫司,BKM120,pictilisib,taselisib,alpelisib;③抗血管生成药物的贝伐珠单抗;④针对 BRCA1/2 突变的 PARP 抑制剂 iniparib,veliparib 和 olaparib;⑤CDK4/6 抑制剂 palbociclib。这些靶向药物的问世及应用为乳腺癌患者带来了新的曙光。

1 针对 Her-2治疗的分子靶向药物

1.1 曲妥珠单抗

20 世纪 90 年代,20%~30%的乳腺癌患者中发现 Her-2 高表达(包括基因的扩增或过度表达),其高表达与乳腺癌的复发、转移和预后差呈正相关。于是针对 Her-2 的靶向治疗应运而生,其中最具代表性的抗 Her-2 药物是 2002 年进入国内市场的曲妥珠单抗。

曲妥珠单抗作为一种人源化单克隆抗体可以与 Her-2 的胞外区域结合,影响信号向胞内的进一步传递;促进 Her-2 受体蛋白的内在化降解;下调血管内皮生长因子(VEGF)活性,此外,曲妥珠单抗还可以通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC 作用)聚集免疫细胞杀死肿瘤细胞。

曲妥珠单抗可以提高新辅助治疗的病理完全缓解

收稿日期:2015-05-11;修回日期:2015-11-18
基金项目:辽宁省百千万人才工程项目(NO.2014921024)
通讯作者:孙涛,E-mail:jianong@126.com

解率(pCR),在NOAH^[2]和GeparQuattro^[3]Ⅲ期临床试验中,接受曲妥珠单抗联合化疗组对比单纯化疗组患者的pCR分别为38% vs 16%和31.7% vs 15.7%。

2014年有关早期乳腺癌的ALLTO试验对比了曲妥珠单抗与拉帕替尼的疗效。2011年中期分析显示:曲妥珠单抗疗效优于拉帕替尼,于是将拉帕替尼单药组改为使用曲妥珠单抗。2013年中期分析显示,无论是曲妥珠单抗与拉帕替尼的序贯治疗或者联合治疗与曲妥珠单抗单药的无病生存期(DFS)相似,而且曲妥珠单抗的安全性更好。

2014ASCO发布的Her-2阳性晚期乳腺癌系统治疗指南中,对无充血性心力衰竭或左室射血分数显著受损的患者推荐曲妥珠单抗加帕妥珠单抗加紫杉醇进行一线治疗^[4]。

在使用曲妥珠单抗时间方面亦有相关研究给予临床支持。2005年到2011年的HERA试验^[5]数据表明,接受2年和1年曲妥珠单抗治疗患者DFS相似,1年分别为89.1%和86.7%,5年分别为81.6%和81.0%,8年分别为75.8%和76.0%。接受1年曲妥珠单抗治疗的患者安全性更佳,4.1%的患者出现左心室射血分数下降,而2年组为7.2%。PHARE^[6]是一项非劣性试验,不能够证实6个月的曲妥珠单抗治疗的疗效不劣于1年的曲妥珠单抗治疗。由此,1年曲妥珠单抗治疗仍为Her-2阳性早期乳腺癌标准方案。

1.2 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗也是人源化单克隆抗体,可以与Her-2胞外受体结构域Ⅱ区结合,抑制Her-2受体二聚化。帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的Her-2胞外结合位点不同,是两种靶向联合可以增加患者获益的生物学基础。

在CLEOPATRA试验中,在曲妥珠单抗联合多西他赛中加入帕妥珠单抗后,将中位总生存(mOS)由40.8个月提高到56.5个月^[7]。2012年6月,美国FDA批准帕妥珠单抗用于转移性Her-2阳性乳腺癌的一线治疗。

NeoSphere的研究结果加速批准了帕妥珠单抗在新辅助治疗中的应用。试验中患者被随机分到4组:A组曲妥珠单抗+多西他赛(pCR:29.0%),B组帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛(pCR:45.8%),C组

帕妥珠单抗+曲妥珠单抗(pCR:16.8%),D组帕妥珠单抗+多西他赛(pCR:24.0%)。该研究显示了双靶向治疗在一定程度上改善了单靶向治疗的疗效,但是脱离化疗单独使用靶向治疗仍然不是明智之选^[8]。

1.3 T-DM1

T-DM1是曲妥珠单抗和化疗药物美坦新派生物通过耦联技术结合在一起的新型抗体—药物耦联物。当TDM1与Her-2结合后,发生细胞内吞作用并释放细胞毒药物美坦新派生物maytansinoid(DM1),可以通过抗微管作用使癌细胞凋亡。

2012年,Ⅲ期的EMILIA研究纳入了978例既往接受曲妥珠单抗和紫杉烷类药物治疗的Her-2阳性转移性乳腺癌女性患者。在中位无进展生存(mPFS)方面,T-DM1组为9.6个月,卡培他滨联合拉帕替尼组为6.4个月($P<0.0001$)。证明了T-DM1比卡培他滨联合拉帕替尼效果更优。此外,Ⅲ期的TH3RESA研究扩大了TDM1的应用范围,该试验纳入了602例既往接受过至少2种针对Her-2靶向治疗(包括曲妥珠单抗和拉帕替尼)的Her-2阳性晚期乳腺癌患者。患者按2:1的比例被随机分配到TDM1组或常用化疗组。TDM1组的mPFS为6.2个月,化疗组的mPFS为3.3个月($P<0.001$)。该试验的mOS预计结果将于2015年得出^[9]。

1.4 拉帕替尼

拉帕替尼是一种口服的小分子(分子量为581.058g/mol)酪氨酸激酶抑制剂,既可以阻断EGFR又可以阻断Her-2的双靶向药物。与曲妥珠单抗作用机制上不同的是曲妥珠单抗只可以阻断EGFR的胞外部分,而拉帕替尼亦可以阻断位于细胞内的截短型受体,解决了曲妥珠单抗治疗失败后再使用拉帕替尼的交叉抗药问题。

有关新辅助治疗方面的试验NeoALLTO将曲妥珠单抗加拉帕替尼和单独使用拉帕替尼或曲妥珠单抗进行对比,发现用双重抗Her-2治疗的pCR率显著提高(分别为51.3%,24.7%,29.5%, $P<0.01$)^[10]。

拉帕替尼因其小分子的生物结构特点在脑转移方面的治疗作用备受关注,2012年《柳叶刀》上发表了LANDSCAPE试验(拉帕替尼联合卡培他滨治疗Her-2阳性有脑转移乳腺癌的Ⅱ期试验),结果显示:29例(65.9%)获得了中枢神经系统客观缓解(脑转移所有病灶消失或者所有可测量病灶体积总和缩

小 $\geq 50\%$ 并且没有不可测量病灶的进展),所有患者都获得部分缓解^[11]。提示了拉帕替尼联合卡培他滨对于临床症状轻微和体能症状良好的 Her-2 阳性脑转移乳腺癌患者是一个有效的治疗方案,但是没有将两药联合与全脑放疗进行直接有效的对比成为该试验的局限之处。

1.5 来那替尼

来那替尼是一种口服的 Her1,2,4 酪氨酸激酶抑制剂。2015 年 ASCO 会议上公布了 ExteNET 结果,该试验入组了 2840 例接受过辅助化疗及 1 年曲妥珠单抗治疗的早期 Her-2 阳性乳腺癌患者,随机分到来那替尼组或安慰剂组。结果显示来那替尼可以显著性改善无侵袭疾病生存率,提高了 2.3%($P=0.002$),亚组分析激素受体阴性患者未见明显获益($P=0.735$)。来那替尼组在 DFS 上明显提高 2.9%($P=0.002$)^[12]。

2 PI3K/AKT/mTOR 通路中的抑制剂

2.1 mTOR 抑制剂

mTOR 为 ER、Her-2 等肿瘤相关信号通路的下游信号分子,对 mTOR 活性进行抑制,可以有效阻止促进肿瘤细胞生长的上游信号通路进一步向下传递。PI3K/Akt/mTOR 信号通路无论与乳腺癌的内分泌治疗还是抗 Her-2 靶向治疗均密切相关。

依维莫司是首个获批用于治疗激素受体阳性/Her-2 阴性乳腺癌的 mTOR 抑制剂。BOLERO-2(依维莫司联合依西美坦与安慰剂联合依西美坦用于治疗绝经后 ER 阳性、非甾体类芳香化酶抑制剂治疗后复发或进展乳腺癌的 III 期临床试验)结果显示两组的 PFS 分别为 7.8 个月和 3.2 个月($HR=0.45$, $P<0.001$)。

有关抗 Her-2 治疗的 BOLERO-3(依维莫司联合长春瑞滨加曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌的 III 期临床试验)结果显示:mPFS 依维莫司组 vs 安慰剂组为 7.00 个月和 5.78 个月($P<0.001$)^[13]。另外,BOLERO-1(依维莫司联合紫杉醇加曲妥珠单抗用于晚期 HER2 阳性乳腺癌的 III 期试验)正在对依维莫司在 Her-2 阳性晚期乳腺癌患者中的一线治疗进行研究。目前得到的结论是:基于全部人群的首要研究终点 PFS 未达到,激素受体阴性亚组的 mPFS 中依维莫司组较安慰剂组延长了 7.2 个月

(20.27 个月 vs 13.08 个月, $P=0.0049$),未到达研究预设的统计学差异阈值($P=0.0044$)。该研究结果提示:在 Her-2 阳性的整体人群中,依维莫司在紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗中的加入未能带来获益,但是在激素受体阴性的亚组人群中可显著性延长 mPFS。

2015 年 ASCO 年会上,美国学者对预测依维莫司疗效的指标进行了报道,发现常见的基因突变包括 *FGFR*(成纤维细胞生长因子受体)家族,*PI3K/mTOR* 信号通路和 *tp53*。基于这些基因的 PFS 无关联性分析表明,*PIK3CA* 突变或者 *PTEN* 无表达或低表达的患者可从依维莫司联合曲妥珠单抗联合化疗中获益。

2.2 PI3K 抑制剂

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是细胞内外信号传递的桥梁分子,是 Akt 主要的上游信号分子,其主要功能是催化 PIP2 转化为 PIP3,使信号传递至 Akt/mTOR。PI3K 抑制剂目前主要有 Pan-PI3K 抑制剂 buparlisib(BKM120)及 pictilisib(GDC-0941),PI3K α 抑制剂 alpelisib,PI3K α , δ , γ 抑制剂 taselisib。

2014 年 SABCS 公布了 FERG1:PI3K 抑制剂 pictilisib+氟维司群对比氟维司群+安慰剂治疗 ER 阳性、芳香酶抑制剂耐药晚期或转移乳腺癌的 III 期临床试验的第 I 部分结果:在 ITT 人群,pictilisib 联合氟维司群对比氟维司群单药可以提高 mPFS(5.1 个月 vs 6.6 个月, $HR=0.74$),但无统计学差异。*PIK3CA* 突变状态不能预测在氟维司群基础上加用 pictilisib 是否能够带来获益。在 ER、PR 均阳性的亚组中,pictilisib 的增加使 PFS 由 3.7 个月提高到 7.4 个月($P=0.002$),但是 ER、PR 均阳性是否可以作为 pictilisib 使用的条件还需要进一步证实。

除此之外,研究 taselisib 联合来曲唑在 ER 阳性晚期乳腺癌疗效的 GDC-0032 正在进行 Ib 期研究,表现了两药联合很好的耐受性。此外 SANDPIPER 的 III 期研究,BYL719 也均处在进行时,结果令人期待。

3 抗血管生成药物

贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体,通过竞争性结合 VEGF 结合来阻断胞内酪氨酸激酶激活进而阻断下游信号的促进血管生成。

2014 年 AVATAXHER II 期临床试验在曲妥珠单抗联合多西他赛新辅助治疗中加入贝伐珠单抗,结果显示:PETdetaSUV(FDG 肿瘤摄取的相对变化)预测的 pCR 率从 24.0%提高到 43.8%^[14]。2014 年 SABCS 根据 CALGB 40603 试验(在标准的紫杉醇新辅助化疗方案中增加贝伐珠单抗或卡铂)显示:对于基底型乳腺癌患者而言,与单纯应用紫杉醇相比,在标准的新辅助化疗方案中加入贝伐珠单抗可以将患者的 pCR 率从 45%提高到 64%($P=0.0009$),但是也会降低非基底型三阴性乳腺癌患者的 pCR(从 60%降低至 43%, $P=0.25$)。

2007 年的 E2100 试验显示:贝伐珠单抗联合紫杉醇一线治疗晚期乳腺癌可以显著改善患者的 DFS(11.8 个月 vs 5.9 个月)和 ORR(36.9% vs 21.1%),但 OS 无明显获益。

目前贝伐珠单抗在新辅助治疗中,对于提高基底型乳腺癌患者的 pCR 得到了肯定,但贝伐珠单抗带来的 pCR 增加能否改善 OS 以及在晚期乳腺癌的疗效仍需要进一步的研究分析。

4 针对 BRCA1/2 突变的 PARP 抑制剂

聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶(PARP)和 BRCA1/2 通过同源重组均可以对受损伤的 DNA 进行修复。在三阴性乳腺癌中,BRCA1/2 常缺陷或突变,在此基础上对 PARP 进行抑制,就可以达到促进肿瘤细胞凋亡的目的。目前已有多种 PARP 抑制剂,如 Iniparib, Veliparib 和 Olaparib 均在进行相关的临床试验。

2011 年《新英格兰杂志》发表了 Iniparib 联合化疗对转移三阴性乳腺癌患者的 II 期临床研究。该试验纳入了 123 例转移性三阴性乳腺癌患者,随机分为吉西他滨+卡铂+Iniparib 和吉西他滨+卡铂两组。结果显示临床获益率分别为 56%和 34%,mOS 分别为 12.3 个月和 7.7 个月,而且不良反应无显著差异^[15]。但是在随后的大样本 III 期临床试验中却未显示出两组的 PFS 和 OS 有显著性差异。2013 年 ASCO 报道了将 Iniparib 应用于早期三阴性乳腺癌的新辅助治疗 II 期临床研究,结果显示 pCR 可达 36%,该项研究肯定了 Iniparib+卡培他滨+卡铂在早期三阴性并且 BRCA1/2 突变的乳腺癌的新辅助化疗有效。

5 CDK4/6 抑制剂

细胞周期失控是癌症的一个标志性特征,CDK4/6 是细胞周期的关键调节因子,与周期素(cyclin)联接形成 CDK4/6-cyclin 复合物,使视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)在内的一系列底物磷酸化,Rb 磷酸化后释放预期结合的蛋白,包括激活进入 S 期所必需基因的转录因子,从而使细胞由 G₁ 期向 S 期转变。

Palbociclib 是一种 CDK4/6 抑制剂,能够选择性抑制 CDK4/6,阻断肿瘤细胞增殖。Palbociclib 新药申请,是基于 II 期 PALOMA-1:与标准治疗药物来曲唑相比,Palbociclib+来曲唑联合组 PFS 取得了显著性延长(20.2 个月 vs 10.2 个月, $P=0.0004$)。

此外,有关于 CDK4/6 抑制剂的 LEE011, LY2835219 相继推进至 III 期研究,这对于 ER+/Her-2-晚期乳腺癌患者将是一个重要的新选择。

乳腺癌的分子靶向治疗有十余年的历史,一路上有坎坷有惊喜,为临床决策提供了广阔的思路。首先以曲妥珠单抗为首的抗 Her-2 治疗打下了 Her-2 阳性患者治疗的基石,无论是新辅助、辅助及复发转移的治疗中都表现出了卓越的疗效,并且与帕妥珠单抗联合的双靶向治疗让疗效迈上新台阶。T-DM1 的二线治疗以及拉帕替尼在脑转移方面的应用,成为肿瘤医生对抗乳腺癌的有利武器。PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制剂可以逆转内分泌及抗 Her-2 治疗耐药。贝伐珠单抗可以提高新辅助治疗特别是基底型乳腺癌患者的 pCR 率。BRCA1/2 突变的 PARP 抑制剂提示在基因层面对乳腺癌患者进行个体化治疗。CDK4/6 抑制剂在一定程度上解决了肿瘤细胞周期失控。总而言之,乳腺癌分子靶向治疗的未来充满挑战,同时,满满的收获使对乳腺癌的治疗越来越有信心。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(6): 640-647.

- [3] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer; results from the GeparQuattro study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2024–2031.
- [4] Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer; American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19): 2078–2099.
- [5] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA); an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9897): 1021–1028.
- [6] Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE); a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 741–748.
- [7] Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724–734.
- [8] 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; a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25–32.
- [9] Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumabemtansine versus treatment of physician's choice for pre-treated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 689–699.
- [10] Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(36): 4504–4511.
- [11] Bachelot T, Romieu G, Campone M. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 64–71.
- [12] Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after adjuvant chemotherapy and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: primary analysis at 2 years of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ExteNET)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl): abstr 508.
- [13] André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 580–591.
- [14] Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, et al. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): 1493–1502.
- [15] 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.