

# 乳腺癌的靶向药物治疗研究

作者：杨峰 工作单位：山东省立医院

**摘要：**乳腺癌为女人群中一种常见恶性肿瘤，发病率呈逐年上升及年轻化趋势，严重威胁患者的生命安全，随着分子生物研究的深入，靶向药物医治已成为现在乳腺癌医治的首要方向，靶向药物可直接作用于病灶，对正常安排与细胞的危害较小，可明显降低毒副效果。HER2 阳性乳腺癌患者以 HER2 为靶点，常采用曲妥珠单克隆抗体、拉帕替尼医治，可获得良好效果，但其不良反应可对医治效果产生限制效果；还能够血管内皮生长因子（VEGF）为靶点，贝伐单抗、索拉菲尼、舒尼替尼、雷莫卢单抗等均具有明显效果；长链非编码 RNA 可作为三阴性乳腺肿瘤的新式靶点，通过  $\beta$ -阻断剂抑制三阴性乳腺肿瘤的生长；此外，HSP、COX-2、PD-1、PD-L1、miRNA 亦可效果新式靶点的研究方向。本文就乳腺癌近况、乳腺癌靶向医治药物、其他新式医治靶点等内容总述如下。

**关键词：**乳腺癌；靶向药物治疗；分子生物学

癌症是威胁人类健康及生命的第一大恶疾，其中乳腺癌的发病率是增长速度最快的恶性肿瘤之一，亦是导致死亡的首要原因。乳腺癌治疗方法及预后效果受地域差异、乳腺癌类型、分期及检测手段等因素影响，既往临床多通过手术、放化疗治疗该疾病，但治疗效果不甚理想[1]。近年来，临床学者提出靶向治疗方案，与既往手术、放化疗不同，靶向药物治疗可以肿瘤细胞上的致癌靶点为目标，将肿瘤细胞杀死，具有高效性及选择性，可大大降低毒副作用，保障患者治疗的安全性[2]。随着分子生物学的快速发展，新型靶向抗癌药物正逐渐成为目前临床学者研究的热点。本研究就目前乳腺癌靶向药物治疗的进展进行综述如下。

## 1 乳腺癌概述

1.1 流行病学分析 据相关数据统计，乳腺癌的发病率仅次于肺癌，已成为目前世界上第 2 大癌症，全球每年新增病例已达 170 万，且每年约有 24.12% 以上的乳腺癌患者死亡，2015 年中国肿瘤登记中心年报指出，我国乳腺癌发病率居女性癌症的首位，且呈递增趋势，增长速度超过世界平均水平，北京、上海等大城市乳腺癌的发病率约是中小城市的 2~3 倍，预计到 2020 年，我国新增乳腺癌患者约有 21.6 万，死亡人数超过 26.39%，已成为全球范围内严重的公共卫

生问题[3]。

### 1.2 乳腺癌类型

乳腺癌的类型较多，其病理组织形态复杂，可在同一切片内或肿瘤组织内出现两种以上类型，现阶段国内外关于乳腺癌的病理分类尚无统一标准。随着多基因逆转录-聚合酶链式反应（RT-PCT）定量检测技术及芯片技术的发展，已逐渐应用于乳腺癌分子分型检测中，常结合免疫组织化学，对乳腺癌类型进行有效分类[4]。目前，临床上将乳腺癌主要分成三阴性乳腺癌[雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、人表皮生长因子受体 2（HER2）均为阴性]、ER 阳性的 LuminalA 型（ER+/PR+，HER2-）、LuminalB 型（ER+/PR+，HER2+）、HER2+型（ER-/PR-，HER2+），可通过分子分型评估治疗反应并预测癌症复发转移风险，是新型抗乳腺癌靶向药物开发及乳腺癌靶向治疗的基础[5]。

### 1.3 乳腺癌的发病机制

目前，对于乳腺癌相关危险因素对其发病机理及发病过程尚无法阐述完全，但可以肯定，这些危险因素是诱发乳腺癌的主要原因，危险因素中以年龄、性别最为突出，女性发病率明显较男性高，且越来越趋于年轻化，家族遗传史亦是乳腺癌发病的重要因素之一，部分基因（BR-CA1、BRCA2、PTEN、ATM、STK11、CHEK2）突变可构成家族性乳腺癌综合征，此外，辐射、尼古丁、酒精、内源性激素与外源性激素、营养等因素均为乳腺癌的危险因素[6, 7]。

## 2 乳腺癌靶向治疗

随着分子生物学（细胞凋亡、信号通路等）研究的深入，分子靶点及靶向药物治疗已成为现阶段抗肿瘤研究的热点话题，近年来，抗肿瘤学者根据乳腺癌药物作用的靶点，开发了拉帕替尼、曲妥珠单抗等一系列新型分子靶向药物，投入市场后，取得了良好疗效，抗肿瘤治疗已进入一个新阶段[8]。

### 2.1 以 HER2 为靶点的药物

HER2 广泛存在于呼吸道、胃、乳腺、肠道等组织中，是一种跨膜受体糖蛋白，具有络氨酸酶活性，可与血管内皮生长因子家族中的其他成员形成异源二聚体，激活下游信号通路，过表达可促进细胞增殖，对肿瘤的产生及发展具有密切关系。相关研究报道指出，乳腺癌、胃癌、卵巢癌、肺癌等疾病中均可见 HER2 不同程度的过表达，约有 1/3 原发性乳腺癌存在 HER2 过表达，并引发乳腺癌患者免疫缺陷，导致肿瘤复发[9]。目前，乳腺癌靶向治疗以 HER2 靶点的抗体药物与靶向 HER2 疫苗为研究的重点，已成为乳腺癌治疗的重要武器，在国内外临床应用广泛。

2.1.1 曲妥珠单克隆抗体 曲妥珠单克隆抗体为 HER2 靶向药物，可结合 HER2 胞外区亚结构域Ⅳ的 C-末端，起初用于早期乳腺癌、转移性乳腺癌的治疗，2006 年该药物逐渐应用于术后早期乳腺癌治疗，可通过多种机制与途径发挥抗肿瘤效果，由于自身异源性低，难以引起免疫清除效应，故与化疗药物相比，其副作用较小，尽管如此，但该药物同其他药物一样，也存在不良反应，高龄、高血压、心脏病史、耐药性或曾使用过蒽环类化疗药物的患者生存期未见明显提高，但与紫杉醇、多烯紫杉醇等其他药物联合使用时，可有效延长患者总生存期 [10-12]。

2.1.2 拉帕替尼 拉帕替尼是一种小分子络氨酸激酶受体抑制剂，可同时抑制上皮生长因子受体及 HER2，药理作用为通过与上皮生长因子及 HER2 胞内的三磷酸腺苷结构域结合，对自身磷酸化产生抑制作用，进而阻止丝裂原活化蛋白激酶与磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路激活，阻碍细胞增殖，促进细胞凋亡 [13]。

2.1.3 帕妥珠单抗 帕妥珠单抗是一种人工合成的重组人源单抗，可结合 HER2 胞外区，阻碍 HER2 与其家属成员产生二聚化，抑制丝裂原活化蛋白激酶与磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路激活，促进癌细胞凋亡，常用与曲妥珠单抗、多西他赛联合应用，具有良好疗效。

2.1.4 来那替尼 来那替尼为 HER2 与 HER1 多靶点的泛 Erb-B 受体酪氨酸激酶抑制剂，对曲妥珠单抗耐药的 HER2 阳性乳腺癌患者具有良好疗效，且联合用药对曲妥珠单抗敏感或耐药的乳腺癌患者的治疗效果显著优于单药治疗。

2.1.5 T-DM1 T-DM1 是微管抑制剂美坦辛 DM1 与曲妥珠单抗偶联的一种新型靶向药物，不仅具有曲妥珠单抗靶向作用及细胞毒物的抗肿瘤作用，还可促进 HER2 表面受体与细胞毒药物结合，提高对肿瘤细胞的杀伤力，减少不良反应 [14]。单用时，其药效优于卡倍他滨与拉帕替尼的联合治疗效果；对接受过曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者，单用 T-DM1 疗效较高，且 HER2 表达越高，治疗效果越好，该药物对曲妥珠联合紫杉醇治疗无效者具有显著疗效。

2.2 以血管内皮生长因子（VEGF）为靶点 肿瘤新生血管形成是肿瘤细胞生长、浸润、转移的重要因素，而肿瘤新生血管形成的主要因素为 VEGF，故肿瘤抗血管形成的关键在于对 VEGF 的治疗，可将其作为乳腺癌靶向治疗的一种重要策略 [15]。

2.2.1 贝伐单抗 贝伐单抗是全世界第一个针对 VEGF-A 亚型的重组 DNA 单克隆抗体，可选择性结合 VEGF，抑制其生物活性，进而阻止新生血管形成，阻碍肿瘤生长，常用于乳腺癌、大肠癌、非小细胞肺癌等疾病中，均具有良好疗效。

2.2.2 索拉菲尼 索拉菲尼可抑制多个酪氨酸激酶受体，抑制肿瘤生长及血管新生，将该药物与紫杉醇等一线化疗药物治疗 HER2 阴性转移性乳腺癌具有良好疗效。

2.2.3 舒尼替尼 舒尼替尼为多靶点酪氨酸激酶抑制剂，可抑制血小板生长因子受体及血管内皮生长因子受体，同时还可对 Fms 样酪氨酸激酶受体产生抑制作用，与贝伐单抗联合应用于乳腺癌患者，可显著延长无进展生存期，改善预后，但舒尼替尼对晚期转移性乳腺癌治疗方案的可行性仍需更多临床试验进行进一步证实[16]。

2.2.4 雷莫卢单抗 雷莫卢单抗是针对血管内皮生长因子 2 完全人源化单克隆抗体，已有研究证实，雷莫卢单抗单用或联合其他化疗药治疗非小细胞肺癌或胃癌患者均有良好疗效，将其联合多西他赛治疗转移性乳腺癌，可显著提高患者无进展生存期，提高生存率[17]。

2.3 三阴性乳腺癌治疗 三阴性乳腺癌是一种特殊类型的乳腺癌，与其他亚型乳腺癌相比，其发病率较低，具有复发率高、死亡快等特点，且具有地域性，由于该类型的乳腺癌缺乏特异性靶点，故 HER2 抗体治疗及内分泌治疗的疗效较差。目前，临床以细胞毒性化疗为主，但大部分三阴性乳腺癌患者对化疗治疗不敏感，预后效果较差，因此，新型靶点的出现是开辟新的治疗途径的关键。

2.3.1 三阴性乳腺癌的新型靶点 长链非编码 RNA (lncRNA) 在机体生长发育、细胞增殖、分化及凋亡中参与广泛，并与多种疾病的等病理过程联系密切。有关研究指出，lncRNA 在乳腺癌中存在多种异常表达，对乳腺癌产生、发展及转移等产生影响，而 lncRNA LOC554202 具有潜在抑癌作用，在三阴性乳腺癌中呈低表达；lncRNA LOC339535 可在三阴性乳腺癌中激活异源二聚体，而异源二聚体是大部分癌症中高表达的信号分子，可推进癌症进展，提高复发率[18]。

2.3.2  $\beta$ -阻断剂治疗三阴性乳腺癌 乳腺癌细胞表面存在  $\beta$ 2-肾上腺素受体 ( $\beta$ 2-AR)， $\beta$ 2-AR 是 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 家族的膜受体，GPCRs 参与细胞增殖、分化过程，并可介导血小板源生长因子受体、胰岛素样生长因子-1

受体、上皮生长因子等磷酸化。有关研究证实，心脑血管中  $\beta$  2-AR 能够与 HER2 形成复合体，并可促进多种 GPCRs 激动剂诱导丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活，同时乳腺癌患者 HER2 过表达时， $\beta$  2-AR 表达上调，故可判定机体存在一个与 HER2 表达相关的  $\beta$  2-AR 潜在靶点， $\beta$  2-AR 可与  $\beta$ -阻断剂及肾上腺素结合，当与  $\beta$ -阻断剂结合时，可降低癌细胞侵袭速度，而与肾上腺素结合时，肿瘤细胞上的  $\beta$  2-AR 可刺激肿瘤细胞加速侵袭，故可通过使用  $\beta$ -阻断剂中和肾上腺素产生的促生长效应，抑制三阴性乳腺肿瘤的生长[19, 20]。

### 3 其他新型治疗靶点

近年来，热休克蛋白 (HSP)、氧化酶-2 (COX-2)、程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1)、miRNA 已成为癌症靶向药物研究的新方向，其中热休克蛋白 90 (HSP90) 在肿瘤产生、增殖、预后等过程中起着重要作用；COX-2 为限速酶，正常组织中不表达，但在大部分恶性肿瘤患者中出现过表达现象，而 COX-2 过表达对肿瘤增殖、HER-2 过表达具有密切联系；相关研究指出，PD-1 与 PD-L1 参与肿瘤免疫逃逸的信号通路，均可将其作为新的治疗靶点 [21]。miRNA 具有基因调控作用，多项研究证实，miRNA 在癌组织及癌旁组织中表达异常，miR-892 上调可有效抑制肿瘤细胞生长、转移，并可诱导血管生成，还可通过靶向抑制 NF- $\kappa$ B 多个调节蛋白质的表达，阻碍 NF- $\kappa$ B 信号传导，NF- $\kappa$ B 参与多种生理、病理过程，NF- $\kappa$ B 激活后与肿瘤疾病的发生、发展具有紧密联系 [22]，因此，miR-892 可抑制肿瘤细胞生长，为开发新型靶点 (miRNA 类似物) 治疗乳腺癌提供了新的研究方向。

### 4 总结

靶向药物可对特定细胞、受体或基因产生靶向治疗作用，且毒副作用小，可延长患者的总生存期，HER2 阳性乳腺癌治疗可以 HER2 为靶点，主要靶向药物包括曲妥珠单抗、拉普替尼单抗、帕妥珠单抗、来那替尼、T-DM1 等，还可以血管内皮生长因子 (VEGF) 为靶点，代表药物包括贝伐单抗、索拉菲尼、舒尼替尼、雷莫卢单抗等；长链非编码 RNA 与  $\beta$ -阻断剂可作为三阴性乳腺癌的治疗靶点；此外，HSP、COX-2、PD-1、PD-L1、miRNA 等新型靶点为乳腺癌靶向药物治疗提供了新思路。

### 参考文献

[1] 柳慧楠, 李晓东, 秦宝丽, 等. 乳腺癌患者采用分子靶向治疗的临床研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(5): 118-121.

[2] 康助习, 权瑞泉, 李洪波, 等. 不同方案治疗人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者的临床效果比较[J]. 广西医学, 2018, 40(10): 1175-1178.

[3] Abedin F, Anwar M R, Asmatulu R, et al. Albumin-based micro-composite drug carriers with dual chemo-agents for targeted breast cancer treatment[J]. Journal of Biomaterials Applications, 2015, 30(1): 38-49.

[4] 游莉斯, 叶斌. 三阴性乳腺癌分子靶向治疗临床研究[J]. 医学信息, 2013, 26(11): 305.