

## 曲妥珠单抗 1 治疗 HER-2 过表达乳腺癌的研究进展

陈贤玉<sup>1)</sup> 综述 王昆华<sup>2)</sup> 审校

(1) 昆明医科大学, 云南省肠外肠内营养研究中心, 云南昆明 650031; 2) 昆明医科大学第一附属医院, 云南昆明 650032)

**[摘要]** 原癌基因的激活和抑癌基因的失活是肿瘤形成的重要分子机制。原癌基因 HER-2 是与乳腺癌的侵袭、转移及预后密切相关, HER-2 过表达型乳腺癌进展快, 预后差。近年来, 针对 HER-2 结构构建具有靶向治疗作用的单克隆抗体药物曲妥珠单抗出现, 显著提高了 HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效。

**[关键词]** 乳腺癌; Her-2 基因; 曲妥珠单抗; 靶向治疗

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 12-0145-04

## The Research Progress of Herceptin in Treatment of HER-2 Overexpressing Breast Cancer

CHEN Xian-yu<sup>1)</sup>, WANG Kun-hua<sup>2)</sup>

(1) Parenteral and Enteral Nutrition Research center of Yunnan Province, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 2) The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** Oncogene activation and inactivation of tumor suppressor genes is an important molecular mechanism of tumor formation. HER-2 oncogene is associated with breast cancer invasion and metastasis and prognosis, HER-2 overexpressing breast cancer progresses rapidly and has poor prognosis. In recent years, the emergence of targeted therapeutic monoclonal antibody drug Herceptin which built its structure for the HER-2 has significantly improved HER-2-positive advanced breast cancer.

**[Key words]** Breast cancer; Her-2 gene; Herceptin; Targeted therapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性健康, 甚至危及生命。乳腺癌的发生率和死亡率正逐年上升, 并且发病呈年轻化趋势。近年来, 乳腺癌的治疗仍以手术为主, 术后放疗、化疗、生物治疗等为辅, 并使乳腺癌患者的死亡率显著降低, 生存时间明显延长<sup>[1]</sup>。据报道<sup>[2]</sup>, 约 25%~35% 的乳腺癌患者 HER-2 过表达, HER-2 基因已成为乳腺癌恶性程度、治疗、术后复发及预后等的重要判断指标。并且专门针对乳腺癌 Her-2 过表达的分子靶向治疗药物逐渐被研发, 靶向治疗药物联合化疗即将为乳腺癌治疗提供一条新途径<sup>[3]</sup>。

### 1 Her-2 基因的致癌机制

人类表皮生长因子受体家族有 4 个成员, 分别是 EGFR (HER-1, erbB1)、HER-2 (erbB2/neu)、HER-3 (erbB3) 和 HER-4 (erbB4)<sup>[4]</sup>。其中人表皮生长因子受体 2 基因, 即 HER-2, 位于 17q21, 编码 185 kD 具有酪氨酸激酶活性的单链跨膜糖蛋白, HER-2 主要通过同源二聚和异源二聚方式发生偶联, 使胞内部分酪氨酸激酶激活, 下游蛋白发生磷酸化, 信息通道活性增加, 信息经细胞膜和细胞间质传至细胞核, 激活基因, 同时 Her-2 的异

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (81360069); 云南省自然科学基金资助项目 (2010CD196)

**[作者简介]** 陈贤玉 (1988~), 女, 贵州兴义市人, 在读硕士研究生, 主要从事普通外科临床工作。

**[通讯作者]** 王昆华. E-mail:wangkunhua1@medmail.com.cn

二聚体减少细胞内吞过程中的降解, 促进 Her-2 再循环到细胞膜, 并在细胞膜上过表达, 加速了细胞增殖, 过度增殖导致肿瘤形成和增长加快<sup>[5]</sup>. HER-2/neu 活性异常升高 (表达过度或突变) 后, 将通过一系列信号转导通路 (如 Ras-Raf-Mek-MAPK、PI3K-Akt 激酶、蛋白激酶 A、cAMP、磷脂酶 C- $\alpha$  和 src 等) 使细胞生物学特性发生改变, 促使细胞基因突变, 并发生恶性转化, 最终导致细胞增殖异常<sup>[6]</sup>. 同时, 化疗对 HER-2 基因过表达的肿瘤细胞不敏感, Her-2 参与抑制肿瘤细胞凋亡, 使细胞存活, 促进肿瘤进展. 同时, HER-2 过表达对下游的刺激作用上调血管内皮生长因子 (VEGF) 和血管通透性因子 (VPF) 等, 促进肿瘤血管生成、内皮细胞增殖与肿瘤细胞侵袭和转移, 破坏机体组织抗侵袭屏障<sup>[7]</sup>.

## 2 乳腺癌与 HER-2 基因之间的关系

原癌基因 HER-2 编码是一种跨膜酪氨酸生长因子受体, HER-2 基因主要在人体胚胎发育时期表达, 参与多种组织器官的生长发育, 在正常组织中该基因常以单拷贝存在, 表达水平低. 如在正常乳腺细胞 (或非典型增生) 中为阴性或低表达, 但在 20%~30% 的乳腺癌中, HER-2 基因多异常扩增或过表达, 并且 HER-2 表达水平与乳腺癌发生、发展及预后密切相关, 同时可指导乳腺癌的药物化疗<sup>[8]</sup>. 研究发现, HER-2 基因高扩增率与乳腺癌的组织学或细胞核分级差、阳性淋巴结水平、肿瘤细胞增殖活性高、肿瘤体积大及 DNA 多倍体等相关, 可能是 HER-2 高扩增者肿瘤细胞核分裂多, 细胞间粘附力小等而使肿瘤分化差, 易于转移扩散<sup>[9]</sup>. HER-2 过表达与肿瘤雌孕激素受体表达呈负相关, 多数学者认为这与癌细胞酪氨酸蛋白激酶持续高活性, 不需要内分泌调节, 故雌孕激素受体表达阴性<sup>[10]</sup>. 临床上, 病情进展迅速、容易复发、转移、对化疗耐药、化疗缓解期缩短及生存率低等均是 HER-2 过表达乳腺癌患者的特点<sup>[11]</sup>, 故 HER-2 基因扩增和蛋白过表达与乳腺癌转移、治疗及预后关系密切. 在乳腺导管原位癌 (DCIS) 中, HER-2 过表达占很大比率, 但小叶原位癌 HER-2 表达相当低, 因此, 考虑 HER-2 在疾病的自然发展过程中与导管内癌的早期浸润相关<sup>[12]</sup>, 文献报道<sup>[13]</sup>: DCIS 中 HER-2 表达高达 50%~96%, 提示 HER-2 过表达是乳腺癌发生过程中的早期事件. 乳腺癌中 HER-2 的表达与乳腺癌病理类型及临床分期呈正相关, 而与腋窝

淋巴结转移无关. 故认为 HER-2 可作为判断乳腺癌预后的重要指标. 也有学者认为<sup>[14]</sup>, 在腋窝淋巴结阴性和阳性组中, HER-2 过表达阳性率分别为 47.22% 和 70%, 提示 HER-2 表达与腋窝淋巴结转移有关, 腋窝淋巴结阳性意味着乳腺癌细胞具有高侵袭性和预后不良. HER-2 基因扩增率越高, 乳腺癌患者肿瘤越大、淋巴结转移越多、分级越高、病理分期越高等<sup>[15]</sup>.

## 3 乳腺癌 HER-2 的检测

目前, HER-2 受体状况是决定乳腺癌患者是否应用 Herceptin 的唯一标准, Her-2 检测准确与否, 关系到 Herceptin 治疗乳腺癌的疗效, 标准化检测 HER-2 受体已成为 Herceptin 靶向治疗的重要组成部分<sup>[16]</sup>. 荧光原位杂交法 (FISH) 与免疫组化 (IHC) 分别从基因和蛋白水平对 HER-2 进行检测<sup>[17]</sup>, 乳腺癌 HER-2 检测步骤为: 乳腺癌标本进行常规 IHC 法检测 HER-2, IHC+++ 可接受 Herceptin 治疗; 可疑 IHC++ 应行 FISH 检测, IHC++/FISH+ 可接受 Herceptin 治疗. 另外, 以特异性抗原抗体反应为基本检测原理的 ELISA 方法, 可对脱落到血清中的 HER-2 受体膜外区域 (ECD) 进行检测<sup>[18]</sup>, 由于血清学检测取样方便, ELISA 已被广泛应用. 聚合酶链反应 (PCR) 也被用来对乳腺癌进行 HER-2 基因检测<sup>[19]</sup>. 实验室条件和判断血清 Her-2 阳性界值不同, 导致血清 HER-2 与乳腺癌的病程和疗效的关系等问题上有争议, 因此, 迫切需要血清 Her-2 标准化检测方法, 以做到最大限度避免无效治疗并调整患者治疗.

## 4 曲妥珠单抗治疗乳腺癌

曲妥珠单抗 (Herceptin/赫赛汀) 是一种人源化针对 HER-2 受体的单克隆抗体, 2002 年美国 FDA 批准 Herceptin 使用, 曲妥珠单抗通过拮抗肿瘤细胞生长信号传导从而抑制肿瘤生长、影响细胞周期、下调肿瘤细胞表面 HER-2 蛋白表达及减少 VEGF 产生等途径发挥作用, 适用于 HER-2 过表达的乳腺癌<sup>[20]</sup>. 临床应用显示 Herceptin 能有效治疗 HER-2 高表达的乳腺癌, 提高患者生活质量. Herceptin 作为第一个乳腺癌靶向治疗药物, 主要通过 HER-2 受体结合内吞进入肿瘤细胞核内, 从而阻断了 HER-2 循环到肿瘤细胞膜, 使 HER-2 蛋白加速旁路降解, 最终抑制肿瘤细胞向恶性表型转导<sup>[21]</sup>. 此外, Herceptin 作用于人体免疫细胞, 产

生抗体依赖性细胞毒效应 (ADCC), 使免疫细胞聚集并攻击杀死肿瘤细胞。

Herceptin 是一种新型选择性强、高效、低毒的靶向治疗药物, 能够克服 HER-2 过表达的乳腺癌细胞对放疗、化疗、内分泌治疗的耐受, 增强其他辅助治疗的疗效<sup>[22]</sup>, 曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人临床疗效可观, 其疗效远超过了传统的化疗药物<sup>[23]</sup>。除耐受性较好外, HER-2 阳性转移性乳腺癌病人使用曲妥珠单抗联合化疗获得了更好的生存优势, 尤其是接受 Herceptin 与紫杉醇联合化疗的乳腺癌 HER-2 过表达病人。报道显示<sup>[24]</sup>: 3/4 处于乳腺癌发展期的人群中, 使用曲妥珠单抗疗效提高 50%, 且生存率显著提高 25%。总而言之, 无论作为一线还是二线用药, 无论是单用还是联合应用, 转移性乳腺癌使用曲妥珠单抗治疗均达到理想的临床效果<sup>[25]</sup>。研究发现<sup>[26]</sup>大部分患者在出现疗效的 1 年内出现获得性耐药。获得性 Herceptin 耐药机制可能是 Herceptin 阻止 HER-2 磷酸化, 从而激活 HER-2 扩增。乳腺癌患者要避免蒽环类抗生素与 Herceptin 联合应用, 若在既往化疗中使用过蒽环类抗生素, 一定要慎用 Herceptin。Herceptin 最严重的不良反应是心功能不全, 但紫杉类与 Herceptin 联合应用不增加心脏毒性<sup>[27]</sup>, 紫杉醇与 Herceptin 联合应用作为转移性乳腺癌 HER-2 (+) 患者的一线治疗方案已经获得 FDA 认可与批准, 并确认 Herceptin 可单用于乳腺癌 HER-2 过表达前期治疗失败的患者, 可见, Herceptin 可单独应用, 也可以结合化疗, 均可显著提高患者生存率, 延长缓解期, 使 HER-2 阳性的乳腺癌转移患者受益<sup>[28]</sup>。Herceptin 也常用于其他部位的肿瘤, 如头颈肿瘤、胃癌<sup>[29]</sup>等, 即将被用于转移性或进展期胰腺癌的治疗<sup>[30]</sup>。

## 5 小结

综上所述, HER-2 基因在乳腺癌的发生、发展、诊断、鉴别诊断、治疗及预后评价等方面发挥重要作用。采取合理的检测 HER-2 方法检测乳腺癌组织中 HER-2 的表达情况尤为重要, 可作为判断乳腺癌预后的指标, 并指导临床用药。目前的研究已取得一定进展, Herceptin 的应用改善了乳腺癌的治疗前景。HER-2 靶向治疗已经成为乳腺癌的治疗手段, 但是长期使用会产生耐药性, 随着对乳腺癌信号传导途径的深入研究, 针对分

子靶点的越来越多抗肿瘤药物将凭借其特异性强、靶向性好及毒副作用小而成为抗癌治疗的主要方向。相信学者们对乳腺癌研究的不断深入, 在不久的将来, 乳腺癌的诊疗将会取得可喜的成果。

## [参考文献]

- [1] ITO Y. Progress of molecularly targeted therapy for breast cancer[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2012, 53(4): 426 - 432.
- [2] LI J, XU B H, WANG J Y, et al. Effects of polysomy 17 on HER-2 gene and protein expression and its clinicopathologic significance in breast cancer [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(2): 84 - 88.
- [3] BERGHOFF A S, BAGO-HORVATH Z, DUBSKY P, et al. Impact of HER-2-targeted therapy on overall survival in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer [J]. *Breast J*, 2013, 19(2): 149 - 155.
- [4] GETTINGER S. HER-1, 2, and 3 [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4): 1 793 - 1 796.
- [5] MILETIC N, GOLUBICIC I, GAVRILOVIC D, et al. The significance of HER-2 amplification and the size and type of pathological unicentric, initially operable clinical stage I and IIA/IIB breast cancer, in determining the treatment strategy[J]. *J BUON*, 2012, 17(1): 33 - 37.
- [6] 于志娟, 马晓欣, 贾玖丽, 等. HER-2/neu 对雌激素依赖性子宫内膜癌细胞信号通路 (MAPK/ERK, PI3K/Akt) 调控的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2): 242 - 247.
- [7] 黄文涛. 乳腺癌中 HER-2 异常表达的临床病理学意义 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(11): 43 - 44.
- [8] DU J W, XU K Y, FANG L Y, et al. Clinical significance of Mena and Her-2 expression in breast cancer [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(5): 455 - 458.
- [9] LIU AN, SUN P, LIU J N, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in patients with operable HER-2 overexpressing breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4): 1 197 - 1 201.
- [10] JACOT W, POUDEIROUX S, BIBEAU F, et al. Hormone receptors and HER-2 changes during breast cancer progression: clinical implications[J]. *Bull Cancer*, 2011, 98(9): 1 059 - 1 070.
- [11] LIGTHART S T, BIDARD F C, DECRAENE C, et al. Unbiased quantitative assessment of Her-2 expression of circulating tumor cells in patients with metastatic and non-metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5): 1 231 - 1 238.
- [12] POVILATTE P E, MATSIONIS A, PAVLENKO I A, et al. Different Her-2 status in infiltrative and intraductal components of the breast cancer[J]. *Arkh Patol*, 2012, 74(2): 45 - 46.
- [13] 张康, 管自亮. HER-2 与乳腺癌的关系研究进展[J].

- 现代医药卫生,2012,28(2):252-254.
- [14] TWOMBLY R. Hints of future progress for HER-2 breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*,2011,103(7):535-537.
- [15] CNEPA M, DENNINGHOFF V, PERAZZO F, et al. Her-2/neu oncogen amplification in breast cancer[J]. *Medicina (B Aires)*,2012,72(1):88-89.
- [16] PETERSEN E R, SRENSEN P D, JAKOBSEN E H, et al. Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*,2013,51(7):1483-1492.
- [17] ABDUL MURAD N A, RAZAK Z A, HUSSAIN R M, et al. Quantification of Her-2/Neu gene in breast cancer patients using real time-polymerase chain reaction (Q-PCR) and correlation with immunohistochemistry findings[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2013,14(3):1655-1659.
- [18] CORTE M D, RODIL J A, VZQUEZ J, et al. Clinical significance of the quantitative assessment of the cytosolic concentration of HER-2/neu protein in breast cancer by immunoenzymatic assay (ELISA) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2005,131(11):701-714.
- [19] MENDOZA G, PORTILLO A, OLMOS-SOTO J. Accurate breast cancer diagnosis through real-time PCR her-2 gene quantification using immunohistochemically-identified biopsies[J]. *Oncol Lett*,2013,5(1):295-298.
- [20] BAYOUDH L, AFRIT M, DALDOUL O, et al. Trastuzumab (herceptin) for the medical treatment of breast cancer[J]. *Tunis Med*,2012,90(1):6-12.
- [21] CRAWFORD A, NAHTA R. Targeting Bcl-2 in Herceptin-Resistant Breast Cancer Cell Lines[J]. *Curr Pharmacogenomics Person Med*,2011,9(3):184-190.
- [22] 张艳, 张锦生. 曲妥珠单抗耐药机制的最新研究进展[J]. *中国癌症杂志*,2010,20(3):232-236.
- [23] 张聚良, 姚青, 陈江浩, 等. 曲妥珠单抗对HER-2阳性早期乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的影响[J]. *现代肿瘤医学*,2013,21(2):279-281.
- [24] SHI Y X, TAN Y T, YUAN Z Y, et al. Comparison of overall survival between the early use and delayed use of Trastuzumab therapy groups: a retrospective analysis of 128 patients with HER-2-positive advanced breast cancer[J]. *Med Oncol*,2012,29(1):39-47.
- [25] UNTCH M, MUSCHOLL M, TJULANDIN S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial [J]. *J Clin Oncol*,2010,28(9):1473-1480.
- [26] BIGHIN C, PRONZATO P, DEL MASTRO L. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer patients [J]. *Future Oncol*,2013,9(7):955-957.
- [27] AOGI K, SAEKI T, NAKAMURA S, et al. A multicenter, phase II study of epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel and concurrent trastuzumab as primary systemic therapy for HER-2 positive advanced breast cancer (the HER2NAT study) [J]. *Int J Clin Oncol*,2013,18(4):598-606.
- [28] 宋金洁, 王涛, 边莉, 等. 曲妥珠单抗联合蒽环类药物应用于Her-2阳性乳腺癌的新辅助治疗初步临床研究[J]. *实用肿瘤学杂志*,2013,27(2):97-100.
- [29] JIANG J, ZHANG Y, CHUAI S, et al. Trastuzumab (herceptin) targets gastric cancer stem cells characterized by CD90 phenotype[J]. *Oncogene*,2012,31(6):671-682.
- [30] SAEKI H, YANOMA S, TAKEMIYA S, et al. Antitumor activity of a combination of trastuzumab (Herceptin) and oral fluoropyrimidine S-1 on human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing pancreatic cancer [J]. *Oncol Rep*,2007,18(2):433-439.

(2013-10-15 收稿)