

文章编号: 1004-0374(2012)05-0421-07

曲妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌的 耐药机制及新疗法探索

任毅行¹, 王桂玲^{2*}

(1 中国医科大学七年制, 沈阳 110001; 2 中国医科大学基础医学院细胞生物学教研室, 教育部细胞生物学重点实验室, 沈阳 110001)

摘要: 研究表明大约有 20% 的乳腺癌患者存在 HER2 过表达现象。HER2 的异常表达及异常信号通路与乳腺癌的侵袭转移、治疗抵抗及不良预后密切相关。在临床上, 对于 HER2 阳性的初期乳腺癌患者常联合曲妥珠单抗及化学药物治疗, 但部分患者对曲妥珠单抗产生耐药。因此, 研究其耐药机制对于 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗、预后及新疗法的探索具有重要的临床意义。目前引起曲妥珠单抗抵抗的主要机制有: p95-HER2 累积、PI3K/AKT/mTOR 信号异常激活、HER 家族受体和 IGF-1R 信号增加、非受体酪氨酸激酶 c-SRC 活性增加等。将对上述机制及治疗 HER2 阳性乳腺癌的新疗法进行综述。

关键词: HER2 阳性乳腺癌; 曲妥珠单抗治疗; 耐药机制; p95-HER2; PI3K/AKT/mTOR; IGF-1R; c-SRC
中图分类号: R737.9; R979.1 **文献标志码:** A

The mechanism of HER2-amplified breast cancer with trastuzumab resistance and the research for novel therapy

REN Yi-Xing¹, WANG Gui-Ling^{2*}

(1 Seven-year-system, China Medical University, Shenyang 110001, China; 2 Department of Cell Biology, Key Laboratory of Cell Biology, Ministry of Education of China, College of Basic Medical Sciences, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Research showed that about 20% breast cancer patients had an over-expression of HER2. Abnormal expressions of HER2 and signal pathway abnormalities are closely associated with breast cancer invasion and metastasis, treatment resistance, and poor prognosis. Clinically, HER2-positive patients in early stages of cancer are often treated with a combination of trastuzumab and chemotherapy, but a portion of patients develop a resistance to trastuzumab. Therefore, there are important clinical implications for the study of resistance mechanisms on HER2-positive breast cancer patients undergoing active treatment and prognosis and the exploration of new therapies. Current important mechanisms that are possible factors to trastuzumab resistance include the accumulation of HER2 truncated mutation in p95-HER2, the upregulation of the PI2K/AKT/mTOR signaling pathway, signal increases of HER receptor families and IGF-1R, and the increase of c-SRC activation. This article will summarize the above mechanisms and new therapies for treating HER2-positive breast cancer.

Key words: HER2-amplified breast cancer; trastuzumab treatment; drug resistance mechanism; p95-HER2; PI3K/AKT/mTOR; IGF-1R; c-SRC

收稿日期: 2012-02-05; 修回日期: 2012-02-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871294); 辽宁省自然科学基金项目(201102277)

*通信作者: E-mail: wanggl2000@163.com; Tel: 024-23256666-5347

人类表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER/ErbB) 家族属酪氨酸激酶受体, 包括 4 种同源跨膜蛋白: HER1 (EG-FR 或 ErbB1)、HER2 (Neu 或 ErbB2)、HER3 (ErbB3) 和 HER4 (ErbB4)。每种受体蛋白酪氨酸激酶活性域高度保守, 使其结构和功能具有很高的同源性并成为受体间相互作用及交叉激活的分子基础。HER1、HER3 或 HER4 与配体结合后, 通过与 HER2 形成异二聚体而激活其细胞膜内侧含有酪氨酸残基的蛋白片段, 使 C 末端的酪氨酸激酶发生磷酸化, 信号通路被激活, 进而参与多种细胞功能的调节, 如生长、增殖和凋亡等^[1]。人类 *HER2* 基因是定位于 17 号染色体的原癌基因, *HER2* 蛋白膜内段的各酪氨酸残基发生磷酸化后均能作用于特定的信号蛋白, 激活信号转导通路。这些信号转导通路包括 Ras/ 促分裂原活化蛋白激酶通路、PI3K/AKT/mTOR 通路、Janus 激酶/ 信号转导蛋白和转录激活因子通路及 PLC- γ 通路。转导途径的异常和各种肿瘤, 尤其是乳腺癌的生长及增殖密切相关^[2]。

乳腺癌是一种异质性疾病, 根据不同分子标记、预后及对治疗的不同反应分为多种亚群。从临床角度乳腺癌可分为 3 个亚型: 荷尔蒙受体 (hormone receptor, HR) 阳性乳腺癌 [表达雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和 (或) 孕激素受体 (progesterone receptor, PR)]、HER2 过表达乳腺癌和三阴性乳腺癌 (缺乏 ER 和 PR 的表达, *HER2* 表达水平正常或阴性表达)。其中, 约 20% 的侵袭性乳腺癌患者 *HER2* 存在过表达。有数据显示, *HER2* 的过表达预示着疾病复发及患者存活率的降低^[3]。*HER2* 基因扩增、蛋白异常表达、信号通路的异常与乳腺癌的药物抵抗、侵袭转移及不良预后有密切关系^[4]。在临床上, 无论是通过免疫组化染色发现 *HER2* 过表达还是通过荧光原位杂交检测到 *HER2* 扩增的患者, 都应做抗 *HER2* 治疗^[5]。曲妥珠单抗 (trastuzumab) 则是较有效的抗 *HER2* 药物之一。

曲妥珠单抗是人工合成的重组单克隆抗体, 与 *HER2* 的胞外结构域结合后, 选择性地阻断配体依赖的 *HER2*-*HER3* 结合, 进而抑制 *HER2* 相关信号通路^[6]。通过上述曲妥珠单抗对 *HER2* 的作用, 阻断 PI3K 信号通路并下调下游细胞周期蛋白, 如 cyclin D1^[7]。除此之外, 曲妥珠单抗还可通过抗体依赖的细胞毒性作用来激活 *HER2* 过表达细胞的免疫反应^[8]。然而, 该抗体虽然对 *HER2* 过表达的乳腺

癌患者产生选择性抗肿瘤作用, 对 *HER2* 表达正常的肿瘤却没有作用^[9-10]。尽管曲妥珠单抗及其与其他化学疗法的联合应用对治疗 *HER2* 阳性乳腺癌具有很好的治疗效果, 但曲妥珠单抗治疗的抵抗却成为治疗中的缺陷^[11]。有数据显示, 曲妥珠单抗单一疗法治疗 *HER2* 阳性转移性乳腺癌的临床有效率只有 48%^[12]; 以曲妥珠单抗为基础的联合治疗, 对很多 *HER2* 阳性转移性乳腺癌患者仅有 5 到 9 个月的有效治疗期, 提示对曲妥珠单抗治疗的抵抗是一个逐渐发展的过程^[12]。目前, 对曲妥珠单抗抵抗的相关研究已受到广泛重视, 其分子机制将会为开发更加有效的治疗方案提供重要的理论依据。本文旨在综述近年来应用曲妥珠单抗和联合疗法来治疗 *HER2* 过表达乳腺癌及其治疗抵抗的研究现状和进展, 可望为 *HER2* 过表达乳腺癌的治疗提供参考。

1 曲妥珠单抗抵抗的分子机制

研究结果显示, 对 *HER2* 信号通路中任一环节的改变, 都可能引起曲妥珠单抗抵抗。例如: (1) *HER2* 截短体 p95-*HER2* 累积; (2) PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常活化; (3) *HER* 家族受体与 IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor) 信号增加; (4) 非受体酪氨酸激酶 c-SRC (SRC) 活性增加。

1.1 *HER2* 截短体 p95-*HER2* 累积

HER2 的 N 末端截短突变体 (truncated mutation) p95-*HER2* 是一个结构活化激酶 (constitutively active kinase), 可与 *HER* 家族其他成员结合, 激活下游信号通路, 但 p95-*HER2* 缺乏曲妥珠单抗识别表位 (epitope), 不能被曲妥珠单抗识别并与之结合。因此, 即使在曲妥珠单抗存在的情况下, 癌细胞也可逃避抗体对 *HER2* 受体的抑制^[13]。现已发现高达 30% 的 *HER2* 阳性乳腺癌患者中存在 p95-*HER2* 的表达, 而且与全长 *HER2* 过表达的患者相比, 其无病生存期 (disease-free survival) 更短^[14]。对 46 例 *HER2* 阳性乳腺癌的分析进一步显示, 表达 p95-*HER2* 的病例对曲妥珠单抗的敏感性远不及表达全长 *HER2* 的病例。转染 p95-*HER2* 的细胞系和异种移植模型 (xenograft model) 也显示出对曲妥珠单抗的耐受, 但是两者对 *HER2* 激酶抑制剂拉帕替尼 (lapatinib) 却具有敏感性^[13]。由此可见, 选择性地抑制 *HER2* 激酶活性可能对表达 p95-*HER2* 的肿瘤有一定的作用。但是 p95-*HER2* 能否作为曲妥珠单抗治疗抵抗或敏感性的生物标记, 仍需更多的研究

结果来支持。

1.2 PI3K/AKT/mTOR信号通路异常活化

PI3K/AKT/mTOR 信号通路的持续活化在多种肿瘤细胞的异常生长和增殖中起着重要作用。其持续活化的机制主要有: (1) 磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 功能缺失; (2) 编码 PI3K 催化亚单位 (PI3KCA) 的基因存在活化性突变^[15]。

PTEN 是 PI3K 信号通路的负性调节子, 其功能缺失导致 PI3K 信号通路的持续活化, 抑制曲妥珠单抗对 HER2 阳性乳腺癌细胞生长的阻滞作用^[16]。分析 HER2 阳性乳腺癌病例发现, 36% 的患者 PTEN 表达缺失或者减少, 这之前报道的高达 40% 的乳腺癌患者 PTEN 缺失这一结果一致^[17]。与 PTEN 阳性的乳腺癌患者相比, PTEN 缺失的患者对曲妥珠单抗联合紫杉烷 (taxane) 的疗法表现出较低的反应性, 这提示对曲妥珠单抗反应性降低可能与 PTEN 表达减少有关^[16]。

Berns 等^[18]对 55 例来自曲妥珠单抗抵抗患者的肿瘤标本在基因热点区 (hotspot regions of the gene) 进行活化性 *PI3KCA* 突变的检测, 发现 55% 的肿瘤存在此突变, 且 22% 的肿瘤存在 PTEN 的表达减少; 其中, 既存在 *PI3KCA* 突变又存在 PTEN 低表达的乳腺癌患者, 采用曲妥珠单抗联合化学疗法的治疗效果最差。为了确定在应用曲妥珠单抗后, 肿瘤 PI3K 信号通路中的这些改变是否真实存在, 研究人员分析了治疗后仍发展的患者肿瘤标本, 证实肿瘤表现出 PTEN 缺失^[19]和 *PI3KCA* 突变^[20], 甚至最初应用曲妥珠单抗有效的患者肿瘤也是如此。

那么 PI3K/AKT 信号通路的改变是否可以作为曲妥珠单抗抵抗的生物标记? 最近针对大量 HER2 阳性转移性乳腺癌患者肿瘤标本的研究显示, 单独的生物标记不足以预测患者对曲妥珠单抗为基础的联合疗法的反应性降低, 联合的生物标记 (combinations) (如 PI3K 突变或 PTEN 缺失) 则能够达到要求^[21]。然而, 将联合生物标记应用于临床来检测 HER2 过表达乳腺癌的治疗情况, 尚存一些问题有待解决。PI3K 信号通路的这些改变是否可以作为临床预测曲妥珠单抗治疗抵抗的生物标记还需要更严谨地验证。

1.3 HER家族受体与IGF-1R信号的增加

HER 家族在配体依赖的磷酸化后, HER2 与 HER3 形成异二聚体, 活化并激活下游 PI3K/AKT 信号通路。对 HER3 敲除的临床试验表明, HER3 对 HER2 相关肿瘤的发生起着重要作用^[22]。通过额

外的配体刺激使 HER2-HER3 异二聚体活化, 会消除曲妥珠单抗抵抗信号转导效应^[23]。尽管 HER3 的过表达并不能使 HER2-HER3 异二聚体形成增加, 但其引起配体依赖的异二聚体高度活化, 进而可能导致曲妥珠单抗抵抗的发生^[24]。除 HER3 受体外, 其他 EGFR (epidermal growth factor receptor) 在曲妥珠单抗抵抗中也发挥重要的作用。曲妥珠单抗抵抗的细胞系和异种移植模型中都有 EGFR、磷酸化的 EGFR、EGFR-HER2 异二聚体和 HER 家族配体 EGF、肝素结合 EGF 以及神经生长因子的过表达^[25]。

另外, 其他酪氨酸激酶也对激活生长因子信号通路起着辅助作用, 它们的改变也可能参与曲妥珠单抗的抵抗, 如 HER2 过表达的细胞系中 IGF-1R 的高水平表达与其对曲妥珠单抗反应性降低有关^[26]。导致这一现象的可能原因是 IGF-1R 与 HER2 相互作用导致 HER2 的磷酸化和 PI3K 的活化。实验表明, 抑制 IGF-1R 信号会阻断 HER2 的磷酸化并且恢复对曲妥珠单抗的敏感性^[27]。在来自长春瑞滨 (vinorelbine) 联合曲妥珠单抗的新辅助疗法的肿瘤标本中发现, 与缺乏 IGF-1R 的肿瘤相比, 表达 IGF-1R 的肿瘤显示出较低的治疗反应率。除了 IGF-1R, 其他酪氨酸激酶包括 AXL 和 EphA2 也被发现与 HER2 阳性乳腺癌对曲妥珠单抗抵抗有关^[28-29]。

1.4 非受体酪氨酸激酶c-SRC (SRC) 活性增加

Src 是由人类 *SRC* 原癌基因编码的酪氨酸蛋白激酶, 是非受体酪氨酸激酶 (non-receptor tyrosine kinases) 家族成员, 又称 Src 家族激酶^[30]。*SRC* 在胚胎发育和细胞生长中起着重要的调节作用, 其编码的酪氨酸蛋白激酶可被 c-SRC 酪氨酸激酶 (cellular src kinase) 磷酸化, 进而被抑制^[31]。c-SRC 是人类 *CKS* 基因编码的膜锚定蛋白酪氨酸激酶, 包含 SH2、SH3 和酪氨酸激酶三个结构域, 可以特异性磷酸化 Tyr-504 残基, 从而发挥负调节作用^[32-33]。另外, c-SRC 还能与多种物质相互作用, 如胰岛素样因子受体、YTHDC1 等^[34]。Zhang 等^[35]研究表明, c-SRC (SRC) 是曲妥珠单抗的关键调节因子, 为曲妥珠单抗下游多种抵抗通路的共同节点。

在部分曲妥珠单抗抵抗的乳腺癌细胞中也可发现 SRC 活性的增强, 证实了 SRC 与曲妥珠单抗抵抗相关。另外, SRC 可以被 PTEN 去磷酸化, 从而降低其活性, 这可能也是 PTEN 缺失而导致的曲妥珠单抗治疗抵抗的原因之一^[36]。体内试验表明, 针对 SRC 的靶向药物与曲妥珠单抗相结合, 在治疗曲妥珠单抗抵抗的肿瘤中起到了一定的作用。

2 HER2阳性乳腺癌新疗法的机制探索

2.1 酪氨酸激酶抑制剂——拉帕替尼的治疗机制

拉帕替尼是 HER2 和 EGFR(HER1) 的酪氨酸激酶抑制剂, 能够与受体胞内催化结构域发生可逆性结合, 抑制受体磷酸化, 从而抑制受体活化, 阻滞下游信号通路 (如 MAPK、PI3K/AKT 通路)^[37]。鉴于拉帕替尼结合于 HER2 和 EGFR 的胞内部分, 而曲妥珠单抗只结合 HER2 的胞外部分, 对 HER2 和 (或) EGFR 过表达的乳腺癌患者来说, 拉帕替尼可能比曲妥珠单抗更加有效^[38]。一方面, 拉帕替尼不同于曲妥珠单抗对 HER2 结合的特异性, 可以克服因胞外部分 HER2 截短体 p95-HER2 堆积而引起的曲妥珠单抗抵抗^[39]; 另一方面, 由于拉帕替尼分子小, 能够通过血脑屏障, 因此可以有效防止乳腺癌脑转移, 这将使曲妥珠单抗因分子大无法通过血脑屏障而不能有效控制乳腺癌脑转移的问题得以解决^[40]。基于拉帕替尼的这些优点, 许多临床试验都在针对拉帕替尼与化学疗法、内分泌疗法或曲妥珠单抗联合治疗的效果进行评价^[41]。Blackwell 等^[42]的研究显示, 将曲妥珠单抗和拉帕替尼联合作为 HER2 信号通路的双阻断剂, 来治疗 HER2 阳性乳腺癌甚至曲妥珠单抗抵抗的乳腺癌, 比分别单独应用这两种药物更加有效。然而, Gayle 等^[43]的研究则表明, HER2 阳性乳腺癌也会表现出对拉帕替尼敏感性降低。

2.2 PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂的作用机制

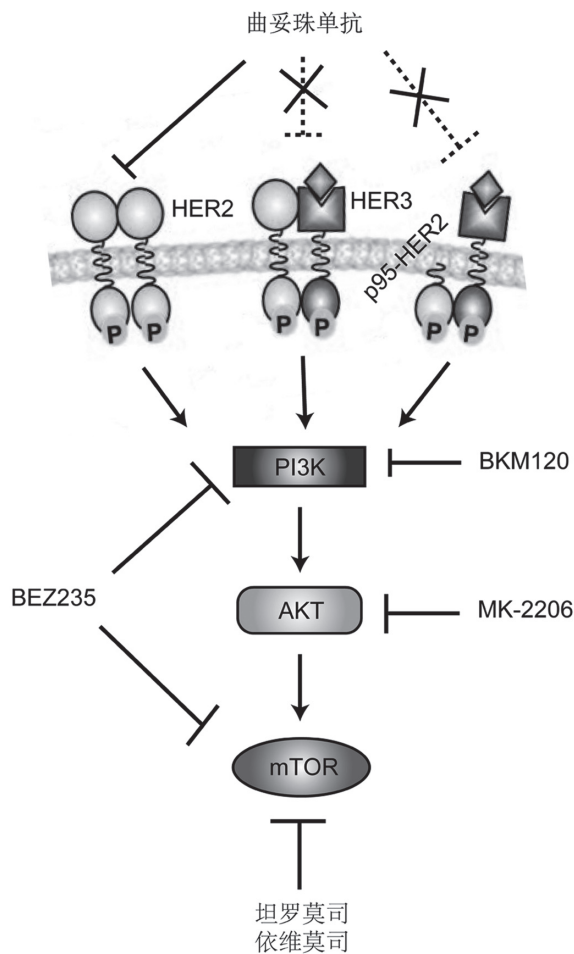
如前所述, PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常在调节 HER2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗抵抗中起重要作用, 因此, 研发特异性针对和阻断该信号通路的药物将可能成为治疗 HER2 阳性乳腺癌的新方法。2010 年, 美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年度会议公布了一些 PI3K 抑制剂的 I 期研究数据。BEZ235 是 PI3K 和 mTOR 的选择性抑制剂, 在 PI3K 信号通路功能异常的异种移植物中具有细胞凋亡和抗增殖活性。I 期研究显示, 应用该药物可使乳腺癌患者病情稳定达 4 个月或更久, 其中包括 PI3K 信号通路异常调节的患者。另一种 PI3K 的高度选择性抑制剂 BKM120 对治疗耐受的乳腺癌患者也具有治疗效应。同时, 也有许多其他的 AKT 抑制剂在研发当中, 如 MK-2206^[44]。

在对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂的研发中, mTOR 抑制剂是目前研究较多的靶向药物。其中, 雷帕霉素 (rapamycin) 具有抗真菌和免疫抑制

作用, 虽然对肿瘤细胞增殖也具有抑制作用, 但其可溶性和稳定性较差, 并不适用于临床抗肿瘤的应用^[45]; 坦罗莫司 (temsirolimus) 是雷帕霉素的衍生物, 在 2007 年得到 FDA 许可应用于静脉注射, 用于治疗肾转移肿瘤; 雷帕霉素衍乙基衍生类似物依维莫司 (everolimus), 最初作为肾和心脏移植术的免疫抑制剂^[46]。上述两种衍生物具有相似的抗肿瘤机制, 即通过结合 FK506 结合蛋白而抑制 mTOR^[47]。临床前期的体内体外实验均显示这两种 mTOR 抑制剂无论单独使用或者与化学疗法、内分泌疗法、放射疗法或其他靶向药物联合应用都能有效抑制 ER 阳性、HER2 过表达或 PTEN 缺失的乳腺癌细胞的增殖^[48]。同时研究证明, 依维莫司与曲妥珠单抗和紫杉酚联合应用具有较小的毒性。在对紫杉酚和曲妥珠单抗抵抗的 HER2 阳性乳腺癌患者中, II 期研究评价表明, 此联合用药有 20% 的反应率, 临床有效率 (CBR) 达到 76%^[49]; 在 47 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中, 针对依维莫司与曲妥珠单抗联合用药的 I 期/II 期研究发现, 19% 的患者病情可稳定 6 个月甚至更久, CBR 达 34%^[49]。然而, 这些联合用药策略还需进一步的研究以确定其临床可应用性 (图 1)。

2.3 不依赖于HER2信号通路——Trastuzumab-DM1的治疗机制

与细胞毒性化学疗法联合应用 (或在曲妥珠单抗后应用细胞毒性化学疗法) 可改变 HER2 过表达的早期乳腺癌患者的预后^[50]。其中一种方法将 HER2 定向抗体与药物相结合, 即曲妥珠单抗通过共价键连接到抗微管化疗药物美坦辛 (DM1) 上, 得到结合物——Trastuzumab-DM1 (T-DM1)。T-DM1 便可以利用曲妥珠单抗特异性地将高活性的化疗药物定位到 HER2 过表达的肿瘤细胞上, 并与 HER2 结合, 随后通过蛋白质水解作用释放美坦辛于 HER2 过表达的细胞中, 抑制细胞有丝分裂及引起细胞凋亡^[51-52]。此种结合物的作用机制不依赖于 HER2 信号通路, 只对高表达 HER2 的细胞起作用^[53]。因此 T-DM1 可以克服 HER2 受信号转导通路影响 (如 PI3K 突变和 PTEN 下调) 而产生的曲妥珠单抗抵抗。在 T-DM1 的 I 期研究中, 起初应用曲妥珠单抗治疗并发展的 HER2 阳性乳腺癌患者, 应用 T-DM1 治疗, 临床有效率达到 73%^[54]。II 期研究中, T-DM1 被应用于对曲妥珠单抗抵抗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者, 跟踪随访 9 个半月, 客观反应率达 25%, CBR 达 34.8%^[55]。曲妥珠单抗与细胞毒性药物的联



PI3K/AKT/mTOR信号通路异常活化引起曲妥珠单抗抵抗, PI3K、AKT和mTOR的抑制剂可以克服该机制诱导的曲妥珠单抗抵抗。

图1 曲妥珠单抗抵抗机制(一)和新疗法

合应用为解决曲妥珠单抗抵抗的难题提供了一个令人振奋的方法。

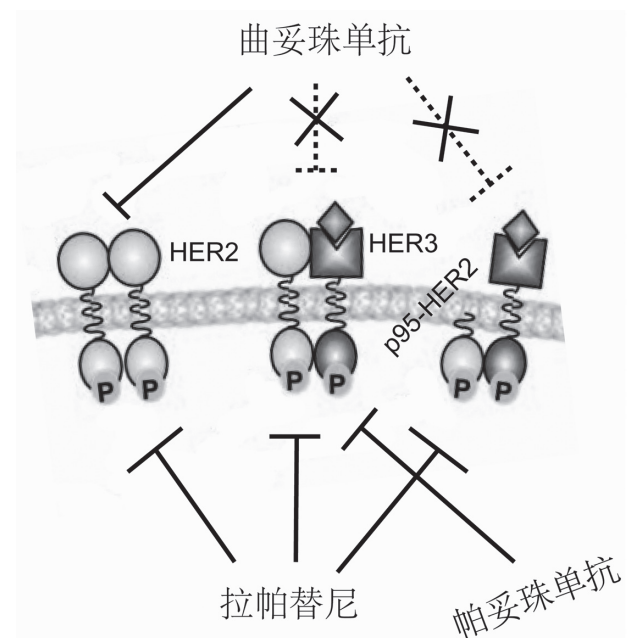
2.4 针对HER2配体依赖结合HER3所必需的二聚化功能域——帕妥珠单抗的抗肿瘤治疗机制

帕妥珠单抗 (Pertuzumab) 是重组的人类单克隆抗体, 结合于 HER2 胞外段结构域不同于曲妥珠单抗的表位, 能够阻断 HER2-HER3 二聚化^[56]。前期临床试验显示, 在 HER2 扩增的细胞系和异种移植瘤中, 帕妥珠单抗能有效地干扰 HER2-HER3 二聚体的形成, 从而抑制下游 MAPK 和 PI3K 信号通路, 产生抗肿瘤作用^[57]。另有研究发现曲妥珠单抗抵抗的患者应用帕妥珠单抗后表现出补偿性的抗 HER2 效应, 说明帕妥珠单抗具有部分逆转曲妥珠单抗抵抗的作用^[58]。在临床前期的模型中, 帕妥珠单抗结合曲妥珠单抗的治疗策略, 在 HER2 阳性的肿瘤中表现出了协同效应, 最初应用曲妥珠单抗却仍发展

的 HER2 阳性乳腺癌患者, 在帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合治疗后也表现出 50% 的临床有效率^[59]。这些都表明联合应用两种单克隆抗体对治疗 HER2 阳性乳腺癌有望收到良好的治疗效果。由此可见, 研发对 HER2 与其他 HER 家族受体交互对话产生干扰的单克隆抗体, 有望解决曲妥珠单抗抵抗的难题 (图 2)。

3 小结

乳腺癌是威胁女性生命最常见的肿瘤之一, 由于部分乳腺癌存在 HER2 过表达现象, 使得这一疾病的预后更加不理想。因此, 人们一直致力于对 HER2 阳性乳腺癌治疗的探索。药物曲妥珠单抗在临床应用中收到了良好的治疗效果, 但逐渐出现的曲妥珠单抗耐受现象成为困扰人们医治 HER2 阳性乳腺癌患者的难题。近些年科学家的研究提出了曲妥珠单抗抵抗的可能机制, 包括缺乏曲妥珠单抗识别位点, 但仍然具有激酶活性的 HER2 截短体 p95-HER2 在细胞内的堆积, 导致下游信号通路的异常激活; 磷酸酶 PTEN 的缺失和 PI3K 催化亚基基因 *PI3KCA* 的突变引起 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的高度活化; HER 家族受体 (HER2、HER3) 和 IGF-1R 信号的增加; 非受体酪氨酸激酶 c-SRC (SRC)



p95-HER2 的堆积以及 HER2-HER3 异二聚体高度活化引起曲妥珠单抗抵抗, 拉帕替尼和帕妥珠单抗可以克服这两种机制诱导的曲妥珠单抗抵抗。

图2 曲妥珠单抗抵抗机制(二)及新疗法

活性增加。这些对曲妥珠单抗治疗抵抗的分子机制的研究将治疗靶点指向了 HER2-HER3-PI3K-AKT-mTOR 信号通路。多种针对这一信号通路的基础研究和临床试验发现了多种可能解决曲妥珠单抗抵抗难题的有效药物, 如 HER2 和 EGFR(HER1) 的酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼、PI3K/AKT/mTOR 抑制剂、曲妥珠单抗与美坦辛结合的靶向药物 Trastuzumab-DM1、帕妥珠单抗以及这些药物与曲妥珠单抗的联合应用(图1和图2)。

对 HER2 乳腺癌的研究已经取得了一定的成果, 对 HER2 抵抗乳腺癌的机制也受到了广泛的关注。本文通过对 HER2 过表达乳腺癌耐药机制的综述及对新疗法的探索, 为未来临床解决曲妥珠单抗治疗耐药机制提供了理论依据。相信随着对曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌耐药机制研究的深入, 对其发病机制会有更深层次的理解, 并为其治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Zaczek A, Brandt B, Bielawski KP. The diverse signaling network of EGFR, HER2, HER3 and HER4 tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 1005-15
- [2] Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *J Control Release*, 2010, 146(3): 264-75
- [3] Mukohara T. Role of HER2-targeted agents in adjuvant treatment for breast cancer. *Chemother Res Pract*, 2011: 730360
- [4] Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, et al. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(1): 1-11
- [5] Mukai H. Treatment strategy for HER2-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(4): 335-40
- [6] Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 429-40
- [7] Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res*, 2002, 62(14): 4132-41
- [8] Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*, 2006, 94(2): 259-67
- [9] Plosker GL, Keam SJ. Spotlight on Trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. *BioDrugs*, 2006, 20(4): 259-62
- [10] Fisman GL, Jasnias MA. Molecular mechanisms of trastuzumab resistance in HER2 overexpressing breast cancer. *Int J Breast Cancer*, 2011, 2011: 352182
- [11] Barros FF, Powe DG, Ellis IO, et al. Understanding the HER family in breast cancer: interaction with ligands, dimerization and treatments. *Histopathology*, 2010, 56(5): 560-72
- [12] 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(3): 719-26
- [13] Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(8): 628-38
- [14] Sáez R, Molina MA, Ramsey EE, et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 424-31
- [15] Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4693-700
- [16] Wang L, Zhang Q, Zhang J, et al. PI3K pathway activation results in low efficacy of both trastuzumab and lapatinib. *BMC Cancer*, 2011, 11: 248
- [17] Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol*, 2001, 14(7): 672-6
- [18] Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*, 2007, 12(4): 395-402
- [19] Sakr RA, Barbashina V, Morrogh M, et al. Protocol for PTEN expression by immunohistochemistry in formalin-fixed paraffin-embedded human breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010, 18(4): 371-4
- [20] Kalinsky K, Jacks LM, Heguy A, et al. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5049-59
- [21] Esteva FJ, Guo H, Zhang S, et al. PTEN, PIK3CA, p-AKT, and p-p70S6K status: association with trastuzumab response and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Am J Pathol*, 2010, 177(4): 1647-56
- [22] Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res*, 2008, 68(14): 5878-87
- [23] Chakrabarty A, Rexer BN, Wang SE, et al. H1047R phosphatidylinositol 3-kinase mutant enhances HER2-mediated transformation by heregulin production and activation of HER3. *Oncogene*, 2010, 29(37): 5193-203
- [24] Sergina NV, Rausch M, Wang D, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature*, 2007, 445(7126): 437-41
- [25] Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab *in vivo* overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16): 4909-19
- [26] Lu Y, Zi X, Zhao Y, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(24): 1852-7
- [27] Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al. Insulin-like growth

- factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11118-28
- [28] Liu L, Greger J, Shi H, et al. Novel mechanism of lapatinib resistance in HER2-positive breast tumor cells: activation of AXL. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6871-8
- [29] Zhuang G, Brantley-Sieders DM, Vaught D, et al. Elevation of receptor tyrosine kinase EphA2 mediates resistance to trastuzumab therapy. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 299-308
- [30] Benati D, Baldari CT. SRC family kinases as potential therapeutic targets for malignancies and immunological disorders. *Curr Med Chem*, 2008, 15(12): 1154-65
- [31] Guarino M. Src signaling in cancer invasion. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 14-26
- [32] Roskoski R Jr. Src protein-tyrosine kinase structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324(4): 1155-64
- [33] Shivakrupa R, Radha V, Sudhakar Ch, et al. Physical and functional interaction between Hck tyrosine kinase and guanine nucleotide exchange factor C3G results in apoptosis, which is independent of C3G catalytic domain. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 52188-94
- [34] Rafalska I, Zhang Z, Benderska N, et al. The intranuclear localization and function of YT521-B is regulated by tyrosine phosphorylation. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(15): 1535-49
- [35] Zhang S, Huang WC, Li P, et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Nat Med*, 2011, 17(4): 461-9
- [36] Liang K, Esteva FJ, Albarracin C, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell*, 2010 18(5): 423-35
- [37] Tevaarwerk AJ, Kolesar JM. Lapatinib: a small-molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 tyrosine kinases used in the treatment of breast cancer. *Clin Ther*, 2009, 31 (Pt 2): 2332-48
- [38] Moy B, Kirkpatrick P, Kar S, et al. Lapatinib. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 431-2
- [39] Hutchinson L. Targeted therapies: PARP inhibitor olaparib is safe and effective in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(10): 549
- [40] Moy B, Goss PE. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11(10): 1047-57
- [41] Jones KL, Buzdar AU. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol*, 2009, 10(12): 1179-87
- [42] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1124-30
- [43] Gayle SS, Arnold SL, O'Regan RM, et al. Pharmacologic inhibition of mTOR improves lapatinib sensitivity in HER2-overexpressing breast cancer cells with primary trastuzumab resistance. *Anticancer Agents Med Chem*, 2012, 12(2): 151-62
- [44] Burris H, Rodon J, Sharma S, et al. First-in-human phase I study of the oral PI3K inhibitor BEZ235 in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3005
- [45] Sawyers CL. Will mTOR inhibitors make it as cancer drugs? *Cancer Cell*, 2003, 4(5): 343-8
- [46] Dalenc F, Campone M, Hupperets P, et al. Everolimus in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab and taxanes: a multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1013
- [47] LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. *Drug Resist Updat*, 2008, 11(1-2): 32-50
- [48] Ghayad SE, Vendrell JA, Ben Larbi S, et al. Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Cancer*, 2010, 126(2): 545-62
- [49] Morrow PK, Wulf GM, Ensor J, et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3126-32
- [50] Siegel PM, Shu W, Cardiff RD, et al. Transforming growth factor β signaling impairs Neu-induced mammary tumorigenesis while promoting pulmonary metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8430-5
- [51] Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(7): 463-75
- [52] Barok M, Tanner M, Könink K, et al. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells *in vivo*. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(2): R46
- [53] Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 347-56
- [54] 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(22): 9280-90
- [55] Chen XJ, Luo RC, Chen FS, et al. Value of carcinoembryonec antigen in biochemotherapy response monitoring in patients with Her-2-positive advanced breast cancer. *J Southern Med Univ*, 2010, 30(6): 1418-9, 1421
- [56] Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 398-405
- [57] Agus DB, Akita RW, Fox WD, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*, 2002, 2(2): 127-37
- [58] Agus DB, Gordon MS, Taylor C, et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(11): 2534-43
- [59] Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9330-6