

# 环氧合酶2抑制剂在乳腺癌预防与治疗中的作用

袁建梅\*,石学军\*(重庆医科大学附属永川医院肿瘤内科,重庆 402160)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0713-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.47

**摘要** 目的:了解环氧合酶2(COX-2)在乳腺癌预防和治疗中的作用,为乳腺癌预防和治疗药物的使用和进一步开发提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对COX-2抑制剂与乳腺癌的关系以及用于化学预防与治疗中的作用进行归纳和总结。结果与结论:COX-2在乳腺癌细胞中高表达,通过多种致病机制参与乳腺癌的发生与进展,可作为预防和治疗的靶点。COX-2可能成为预测乳腺癌预后的有效指标;选择性COX-2抑制剂对乳腺癌的化学预防与乳腺癌内分泌治疗可能的协同效果值得进一步研究。乳腺癌内分泌治疗与其他具有良好安全性的药物的协同作用是具有研究前景的治疗方法。

**关键词** 环氧合酶2;抑制剂;塞来昔布;依西美坦;乳腺癌

面还需开展全面、细致的研究。深入研究JAK-STAT信号传导途径在RA所致滑膜细胞增殖、炎性介质分泌及关节破坏中的作用,有助于进一步明确RA的发病机制,并为研制出更高效、安全、经济的RA治疗新药提供理论依据。

## 参考文献

- [1] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094.
- [2] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(4): 631.
- [3] Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(2): 88.
- [4] Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4): 464.
- [5] Stark GR, Darnell JE. The JAK-STAT pathway at twenty [J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 503.
- [6] Lai SY, Johnson FM. Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches[J]. *Drug Resist Update*, 2010, 13(3): 67.
- [7] Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J, et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter [J]. *Mole Cell Biol*, 2011, 31(11): 2196.
- [8] Migita K, Komori A, Torigoshi T, et al. CP690550 inhibits onco STAT in M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synoviocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): R72.
- [9] Kasperkovitz PV, Verbeet NL, Smeets TJ, et al. Activation of the STAT1 pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(3): 233.
- [10] Feist E, Burmester GR. Small molecules targeting JAKs: a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2013, 52(8): 1352.
- [11] Dolgin E. Companies hope for kinase inhibitor JAKpot[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(10): 717.
- [12] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(2): 127.
- [13] Verstovsek S, Manshoury T, Quintas-Cardama A, et al. WP1066, a novel JAK2 inhibitor, suppresses proliferation and induces apoptosis in erythroid human cells carrying the JAK2 V617F mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(3): 788.
- [14] Moran N. Incyte comes of age with JAK inhibitor approval [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(1): 3.
- [15] Kim BH, Kim M, Yin CH, et al. Inhibition of the signaling kinase JAK3 alleviates inflammation in monoarthritic rats[J]. *Brit J Pharmacol*, 2011, 164(1): 106.
- [16] Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP690550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8468.
- [17] Norman P. Selective JAK1 inhibitor and selective TYK2 inhibitor patents[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2012, 22(10): 1233.
- [18] Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 2155.
- [19] Laurence A, Pesu M, Silvennoinen O, et al. JAK kinases in health and disease: an update[J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6(7): 232.
- [20] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 492.

\* 硕士研究生。研究方向:肿瘤学。电话:023-85381653。E-mail: 1039194212@qq.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:肿瘤靶向治疗。电话:023-85381653。E-mail: shixuejun88@sina.com

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2016-01-05)

(编辑:陶婷婷)

乳腺癌为发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤,99%发生在女性,男性仅占1%。乳腺并不是维持人体生命活动的重要器官,原位乳腺癌并不致命,但由于乳腺癌细胞丧失了正常细胞的特性,细胞之间连接松散易脱落,游离的癌细胞可以随血液或淋巴液弥散至全身,形成转移,危及生命。目前,乳腺癌已成为威胁女性身心健康的常见肿瘤,病死率高,而对于高乳腺癌风险患者的化学预防和受体阴性乳腺癌的治疗成为研究热点。环氧合酶-2(COX-2)是乳腺癌分子靶向药物研究中的重要分子,在乳腺癌及多种恶性肿瘤中呈现高表达,其水平增高可促进肿瘤细胞生长、诱发肿瘤耐药,可作为预后不良的指标。COX-2抑制剂对某些恶性肿瘤的进展有一定保护作用。笔者查阅近年来国内外相关文献,拟就COX-2抑制剂在乳腺癌预防与治疗中的作用进行归纳和总结,旨在为乳腺癌预防和用药药物的使用和进一步开发提供参考。

## 1 COX-2抑制剂与乳腺癌的关系

COX-2是前列腺素(PGs)合成过程中的一种限速酶,由生长因子、细胞因子、炎症、内皮素和癌基因等诱导产生,机体受刺激时,其表达量会成倍增长<sup>[1]</sup>。COX-2参与肿瘤的血管生成、促进肿瘤细胞生长、抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞黏附与迁移、影响机体免疫反应等,在乳腺癌组织中有不同程度的表达<sup>[2-4]</sup>。COX-2的表达与乳腺癌临床病理相关,如腋窝淋巴结转移、肿瘤病理级别高、激素受体状态、原癌基因人类表皮生长因子受体-2(HER-2)水平高表达,与增加致瘤性、血管生成等存在显著关系<sup>[5-8]</sup>。COX-2过表达在侵袭性乳腺癌中提示预后不良<sup>[9-11]</sup>。PGs的代谢产物对炎症和致瘤因子有一定作用,通过COX-2衍生PGs来调节芳香化酶表达和活性,减少COX-2的表达与活性可抑制肿瘤的诱导和进展。因此,COX-2表达与乳腺癌的发生、进展、转移及预后关系密切,检测COX-2的水平有助于乳腺癌的早期诊断,抑制COX-2的表达有助于乳腺癌的预防和治疗。

## 2 COX-2抑制剂与乳腺癌化学预防

COX-2在乳腺癌组织中异常高表达,COX-2可作为乳腺癌预防的一个早期靶点。非甾体抗炎药(NSAIDs)如阿司匹林、布洛芬、萘普生、吡罗昔康和吲哚美辛,对乳腺癌有明显的预防作用<sup>[12]</sup>,但长期服用会出现溃疡、出血、心血管毒性、血小板功能障碍和肾毒性等严重的药品不良反应。选择性COX-2抑制剂作为合理、有效的化学预防药物,主要用于解热、镇痛、消炎等。第一代以美洛昔康和尼美舒利为代表的选择性COX-2抑制剂,具有较高的COX-2选择性抑制作用;对原有药物结构的改造中产生了第二代选择性COX-2抑制剂,如塞来昔布和罗非昔布;进一步研制开发产生了伐地昔布、帕瑞昔布和依托昔布等。其中,伐地昔布、罗非昔布、帕瑞昔布因其心血管安全性于2004—2005年撤市。塞来昔布是第一个被FDA批准的选择性COX-2抑制剂,是临床广泛应用的抗炎药,对结肠癌、皮肤癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌等均具有抗癌作用<sup>[13-14]</sup>。塞来昔布确切的分子机制尚未明确,体外试验和动物模型实验的证据表明其通过抑制COX-2蛋白表达及PGsE2合成实现抗癌作用<sup>[15]</sup>。塞来昔布还可通过下调多药耐药相关蛋白表达<sup>[16]</sup>或抑制细胞核转录因子(NF)- $\kappa$ B活性,从而抑制细胞增殖和癌变<sup>[17]</sup>。

通过使用传统的NSAIDs或选择性COX-2抑制剂抑制COX活性,从而抑制乳腺癌<sup>[18]</sup>。塞来昔布可延迟诱导小鼠乳腺癌细胞的形成<sup>[19]</sup>,在大鼠体内预防由二甲苯基蒽(DMBA)化学诱导的乳腺癌的发生<sup>[20]</sup>,明显降低HER-2/neu诱导的小鼠乳腺癌的形成<sup>[9]</sup>。相反,转基因COX-2的过度表达足以诱导多产鼠乳腺癌,提供了COX-2在体内致癌的直接证据<sup>[7]</sup>。

目前,用于乳腺癌的化学预防药物有选择性雌激素受体反应下调剂和芳香化酶抑制剂,但仅限于激素敏感的乳腺癌,而用于激素受体阴性的乳腺癌提示预后差,尚无有效的预防策略。Woditschka S等<sup>[21]</sup>以诱导的乳腺癌小鼠模型来探讨塞来昔布对激素敏感和激素无反应乳腺癌的疗效,结果表明塞来昔布预防作用似乎只限于激素敏感的乳腺癌,与他莫昔芬联用并没有协同或相加作用。COX-2可作为抑制乳腺癌发生的潜在靶点,研究者们试图通过塞来昔布与其他药物联用找到可能发挥更有效的抗癌作用的方法。Kisková T等<sup>[22]</sup>的研究分别使用塞来昔布和白藜芦醇单药及联用来给予药物诱导的乳腺癌小鼠,结果显示塞来昔布单药可显著降低肿瘤发生率,延长肿瘤潜伏期,减少恶性肿瘤远处转移,但并没有显著减小肿瘤体积;塞来昔布+白藜芦醇明显抑制了小鼠乳腺癌的发生与进展,且可减小肿瘤体积。

COX-2抑制剂使用相关的心血管事件风险的增加,阻碍了COX-2抑制剂用于肿瘤化学预防的研究<sup>[23-24]</sup>。Brown PH等<sup>[25]</sup>的试验通过非最大剂量的选择性COX-2抑制剂和维甲酸类似物贝沙罗汀联合考察是否可达到最佳的化学防癌功效,结果表明联合用药优于其任一单用药物,且联合用药在乳腺组织中可抑制芳香化酶活性。单用贝沙罗汀也可降低乳腺芳香化酶活性,无需通过调节类二十烷酸的水平来降低乳腺芳香化酶活性。对COX/PGs信号和维甲酸X受体通路同时封锁具有强大的抗癌功效,为乳腺癌预防的临床用药提供了一种新的途径。

Harris RE<sup>[26]</sup>首次通过对33项乳腺癌患者临床试验的回顾性观察表明,服用塞来昔布持续2年可降低乳腺癌风险,未提及剂量,但指出塞来昔布的标准剂量为200 mg/d。Bowers LW等<sup>[27]</sup>的研究发现,每日服用可抑制COX-2活性NSAIDs,可减少肥胖或超重雌激素受体(ER)阳性女性患者乳腺癌的复发,并通过体外试验证明了相关机制:肥胖增加了巨噬细胞COX-2表达,进而刺激脂肪细胞芳香化酶的表达和雌激素的产生,导致乳腺癌细胞的ER活性增强和促进其增殖及转移,为关于芳香化酶抑制剂、COX-2抑制剂联合治疗肥胖绝经的乳腺癌患者的临床效益研究提供了更强的证据。

综上所述,多数研究认为COX-2的表达与乳腺癌发生、COX-2抑制剂的使用与降低乳腺癌患病风险之间存在密切联系。COX-2抑制剂具有保护作用,但未提供对减少患病风险的具体有效的使用方法,如剂型、剂量、持续时间和药物联用方式等,需要进行更严谨的临床随机对照试验。

## 3 COX-2抑制剂与乳腺癌治疗

根据COX-2的过表达及与乳腺癌发生、进展的关系,研究较多的治疗策略是COX-2抑制剂与其他药物的联用来增强乳腺癌常规药物的治疗效果。

### 3.1 与化疗药物联用

柳青等<sup>[28]</sup>的研究发现,塞来昔布能有效逆转MCF-7/Taxol细胞的肿瘤多药耐药,与乳腺癌化疗药物(紫杉醇)联用可显著提高其疗效,其机制可能是通过降低细胞COX-2表达,从而降低P糖蛋白(P-gp)及BCRP蛋白表达。Jeon YW等<sup>[29]</sup>的研究表明,塞来昔布+木犀草素对人乳腺癌细胞系MCF-7和MD-AMB231的生长抑制具有协同作用,这一组合可能是乳腺癌药物治疗的一个新选择。Liu B等<sup>[30]</sup>的研究发现,塞来昔布+旋覆花素对乳腺癌治疗有效。Brandão RD等<sup>[31]</sup>进行的II期临床随机对照试验显示了塞来昔布对原发性乳腺癌的抗肿瘤活性。

### 3.2 与内分泌治疗药物联用

研究塞来昔布防治乳腺癌的最有力的证据来自其通过与细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)19芳香化酶影响局部雌激素生物合成。

体外研究<sup>[32-33]</sup>和人体试验<sup>[34]</sup>表明,COX-2抑制剂减少PGsE2与抑制芳香化酶活性相关,COX-2抑制剂与内分泌治疗药物联用是一种有研究前景的策略,多项研究<sup>[35-40]</sup>表明芳香化酶抑制剂与COX-2抑制剂联合用于乳腺癌患者有一定治疗作用。

Chow LW等<sup>[35]</sup>进行的塞来昔布反芳香新辅助研究(CAAN)比较了依西美坦25 mg,qd+塞来昔布400 mg,bid(A组,n=30)、依西美坦25 mg,qd(B组,n=24)、来曲唑2.5 mg,qd(C组,n=28)用于绝经后ER阳性的晚期乳腺癌患者的辅助治疗效果,结果表明塞来昔布与芳香化酶抑制剂(依西美坦)联用治疗可使患者获益。

Canney PA等<sup>[36]</sup>首次研究了塞来昔布+依西美坦作为晚期转移性乳腺癌的绝经患者的一线治疗,该试验纳入53例患者(ER阳性),旨在评估6个月内没有中止治疗且疾病无进展(即治疗成功)的患者所占比例,给予塞来昔布400 mg,bid+依西美坦25 mg,qd。试验数据支持塞来昔布+依西美坦可进行进一步的Ⅲ期临床研究的结论。

Falandry C等<sup>[37]</sup>进行的一项Ⅲ期临床试验,旨在研究COX-2抑制剂和芳香化酶抑制剂在治疗转移性乳腺癌时可能的协同效应,结果表明COX-2抑制剂可能有助于逆转乳腺癌患者内分泌的耐药性,有必要进一步研究。

Dirix LY等<sup>[38]</sup>的一项随机Ⅱ期试验(n=111)表明,给予依西美坦+塞来昔布对绝经后激素敏感的晚期乳腺癌患者可能具有的协同作用,但塞来昔布的加入并未改变依西美坦的治疗效果。

Bundred NJ等<sup>[39]</sup>的术前研究,旨在探讨芳香化酶和/或COX-2抑制剂对绝经后ER阳性乳腺导管原位癌患者上皮细胞增殖和凋亡的影响,结果显示依西美坦使细胞增殖及孕激素受体表达下降,塞来昔布单药或与依西美坦联用对细胞增殖和凋亡没有影响。

Lustberg MB等<sup>[40]</sup>的研究,旨在探讨依西美坦+塞来昔布对绝经后ER和/或孕酮受体(PR)阳性的Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌患者的可能协同效应,结果表明增加塞来昔布的治疗后,芳香化酶表达无下降,而意外发现ER、PR表达下降。这可能是由于患者数量少和缺乏基因表达的数据,建议进行包括基因表达数据的进一步研究,以更多的研究来验证ER的表达是否变化,并探讨其可能的作用机制。

Martin LA等<sup>[41]</sup>的临床随机对照试验,旨在研究口服塞来昔布对早期原发性乳腺癌的生物学分子标记的影响,结果表明塞来昔布并没有显著影响细胞凋亡与COX-2、ER、PR的表达。

Danh TT等<sup>[42]</sup>通过转基因小鼠的研究表明,塞来昔布不能延缓导管原位癌向浸润癌的进展,也不能阻止向肺的远处转移。这项结果与之前的一些研究结果相悖,突出了COX-2与乳腺癌之间关系的复杂性。

#### 4 COX-2抑制剂的毒副作用

COX-2抑制剂与传统的NSAIDs药物相比,常涉及的药品不良反应如胃肠道反应、消化道出血、肾功能损害等发生率低。随着基础和临床研究的发展,COX-2也显示出一定的生理作用,选择性COX-2抑制剂减少内皮细胞前列环素的合成,因而增加血栓形成几率,从而引起心血管系统等严重的药品不良反应,如心脏病、脑卒中及其他严重后果的可能性成倍增加。COX-2抑制剂的心血管安全性研究结果不一,各种选择性COX-2抑制剂的药物临床影响也不同,在应用时应综合考虑患者的风险与获益。

#### 5 结语

COX-2在乳腺癌患者中过度表达并可能参与肿瘤发生与进展的过程,COX-2抑制剂与乳腺癌化学预防及与其他药物

联用效果在各项临床试验中不尽相同。就临床治疗而言,多数研究在不同的临床设置下探讨依西美坦与塞来昔布可能的协同作用,包括转移性治疗、辅助治疗与原位癌治疗等。依西美坦与塞来昔布的协同效果并没有在所有的研究中被证明,这很可能与入组患者在COX-2抑制剂的剂型与用药方法、肿瘤分期、病理类型、免疫组化结果、人群特征及试验结果评估方法等方面的差异有关。然而,也没有研究显示依西美坦与塞来昔布治疗具有拮抗作用。综上所述,COX-2可能成为预测乳腺癌预后的有效指标;选择性COX-2抑制剂对乳腺癌的化学预防与乳腺癌内分泌治疗可能的协同效果值得进一步研究。乳腺癌内分泌治疗与其他具有良好安全性的药物的协同作用是具有研究前景的治疗方法。

#### 参考文献

- [1] Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, et al. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies[J]. *Int J Cell Biol*, 2010,21(5):51.
- [2] Hee S, Hyeong M, Wonshik H, et al. COX2 overexpression is a prognostic marker for stage III breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,132(1):51.
- [3] Barnes N, Haywood P, Flint P, et al. Survivin expression in situ and invasive breast cancer relates to COX-2 expression and DCIS recurrence[J]. *Br J Cancer*, 2006,94(2):253.
- [4] 吴骥,管小青,顾书成,等.COX-2及Ki67在乳腺癌浸润性导管癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2013,10(5):296.
- [5] Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2002,62(2):632.
- [6] Howe LR, Chang SH, Tolle KC, et al. HER2/neu-induced mammary tumorigenesis and angiogenesis are reduced in cyclooxygenase-2 knockout mice[J]. *Cancer Res*, 2005,65(21):10 113.
- [7] Liu CH, Chang SH, Narko K, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice[J]. *J Biol Chem*, 2001,276(21):18 563.
- [8] Davies G, Salter J, Hills M, et al. Correlation between cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis in human breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003,9(7):2 651.
- [9] Haffty BG, Yang Q, Moran MS, et al. Estrogen dependent prognostic significance of cyclooxygenase-2 expression in early-stage invasive breast cancers treated with breast conserving surgery and radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008,71(4):1 006.
- [10] Generali D, Buffa FM, Deb S, et al. COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment[J]. *Brit J Cancer*, 2014,111(1):46.
- [11] Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010,102(9):627.
- [12] Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, et al. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the women's health initiative[J]. *Cancer*

- Res, 2003,63(18):6 096.
- [13] Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, *et al.* Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2000,60(8):2 101.
- [14] Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, *et al.* Cyclooxygenase-2 (COX-2)independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006,98(11):736.
- [15] Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis in breast cancer cells in an in vivo model of spontaneous metastatic breast cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2004,2(11):632.
- [16] Kang HK, Lee E, Pyo H, *et al.* Cyclooxygenase-independent down-regulation of multidrug resistance-associated protein-1 expression by celecoxib in human lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005,4(9):1 358.
- [17] Shishodia S, Koul D, Aggarwal BB. Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor celecoxib abrogates TNF-induced NF-kappa B activation through inhibition of activation of I kappa B alpha kinase and Akt in human non-small cell lung carcinoma: correlation with suppression of COX-2 synthesis[J]. *J Immunol*, 2004,173(3):2 011.
- [18] Howe LR. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2007,9(1):210.
- [19] Howe LR, Subbaramaiah K, Patel J, *et al.* Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, protects against human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu-induced breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2002,62(19):5 405.
- [20] Dai ZJ, Ma XB, Kang HF, *et al.* Antitumor activity of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, on breast cancer in vitro and in vivo[J]. *Cancer Cell Int*, 2012,12:53.
- [21] Woditschka S, Haag JD, Mau B, *et al.* Chemopreventive effects of celecoxib are limited to hormonally responsive mammary carcinomas in the neu-induced retroviral rat model[J]. *Breast Cancer Res*, 2008,10(1):R18.
- [22] Kisková T, Jendzelovsky R, Rentsen E, *et al.* Resveratrol enhances the chemopreventive effect of celecoxib in chemically induced breast cancer in rats[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2014,23(6):506.
- [23] Bertagnolli MM. Chemoprevention of colorectal cancer with cyclooxygenase-2 inhibitors; two steps forward, one step back[J]. *Lancet Oncol*, 2007,8(5):439.
- [24] Bresalier RS. Chemoprevention of colorectal neoplasia: advances and controversies (the COX-2 story) [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007,23(1):44.
- [25] Brown PH, Subbaramaiah K, Salmon AP, *et al.* Combination chemoprevention of HER2/neu-induced breast cancer using a COX-2 inhibitor and an RXR-selective retinoid [J]. *Cancer Prev Res: Phila*, 2008,1(3):208.
- [26] Harris RE. Cyclooxygenase-2 (COX-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung[J]. *Inflammopharmacology*, 2009,17(2): 55.
- [27] Bowers LW, Maximo XF, Brenner AJ, *et al.* NSAID use reduces breast cancer recurrence in overweight and obese women: role of prostaglandin-aromatase interactions[J]. *Cancer Res*, 2014,74(16):4 446.
- [28] 柳青,刘雪娟,陈玉娟,等.塞来昔布联合紫杉醇对人乳腺癌 MCF-7/Taxol 耐药细胞株多药耐药的逆转作用及机制的探讨[J].*四川大学学报:医学版*,2011,42(3):326.
- [29] Jeon YW, Suh YJ. Synergistic apoptotic effect of celecoxib and luteolin on breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013,29(2):819.
- [30] Liu B, Wen JK, Li BH, *et al.* Celecoxib and acetylbritanilactone interact synergistically to suppress breast cancer cell growth via COX-2-dependent and independent mechanisms[J]. *Cell Death Dis*, 2011,28(2):e185.
- [31] Brandão RD, Veeck J, Van de Vijver KK, *et al.* A randomised controlled phase II trial of preoperative celecoxib treatment reveals anti-tumour transcriptional response in primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2013,15(2):R29.
- [32] Brueggemeier RW, Díaz-Cruz ES, Li PK, *et al.* Translational studies on aromatase, cyclooxygenases, and enzyme inhibitors in breast cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005,95(1/2/3/4/5):129.
- [33] Díaz-Cruz ES, Shapiro CL, Brueggemeier RW. Cyclooxygenase inhibitors suppress aromatase expression and activity in breast cancer cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90(5):2 563.
- [34] Subbaramaiah K, Howe LR, Port ER, *et al.* HER-2/neu status is a determinant of mammary aromatase activity in vivo: evidence for a cyclooxygenase-2-dependent mechanism[J]. *Cancer Res*, 2006,66(17):5 504.
- [35] Chow LW, Yip AY, Loo WT, *et al.* Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008,111(1/2):13.
- [36] Canney PA, Machin MA, Curto J. A feasibility study of the efficacy and tolerability of the combination of exemestane with the COX-2 inhibitor celecoxib in postmenopausal patients with advanced breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2006,42(16):2 751.
- [37] Falandry C, Debled M, Bachelot T, *et al.* Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a double-blind phase III GINECO study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009,116(3):501.
- [38] Dirix LY, Ignacio J, Nag S, *et al.* Treatment of advanced hormone-sensitive breast cancer in postmenopausal women with exemestane alone or in combination with celecoxib[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(8):1 253.
- [39] Bundred NJ, Cramer A, Morris J, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibition does not improve the reduction in ductal carcinoma in situ proliferation with aromatase inhibitor therapy: results of the ERISAC randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2010,16(5):1 605.
- [40] Lustberg MB, Povoski SP, Zhao W, *et al.* Phase II trial of neoadjuvant exemestane in combination with celecoxib in postmenopausal women who have breast cancer[J].

# 非小细胞肺癌一线化疗药物的研究进展

王淋丽\*, 李娜, 廖玉芳, 邹泽, 陈波\*(重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0717-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.48

**摘要** 目的:了解非小细胞肺癌(NSCLC)的一线化疗药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对NSCLC的一线化疗药物与靶向药物的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:NSCLC一线化疗方案为以铂类药物为基础的两药联用,根据患者基因型的个体化用药方案可提高其有效率。针对表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、血管生成和多靶点的新型靶向药物正处于临床试验阶段,c-Met基因、环氧合酶-2、核转录因子- $\kappa$ B和生存素等肺癌相关基因和蛋白的发现将进一步扩大靶向治疗的获益人群及提高NSCLC化疗药物的有效性和安全性。

**关键词** 非小细胞肺癌;化疗药物;靶向药物

肺癌是目前全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,吸烟和空气污染为肺癌发病的高危因素。我国的肺癌发病率为0.535 7‰,每年新增的癌症病例中肺癌占18.74%<sup>[2]</sup>,且80%的初诊肺癌病例为晚期,确诊后的肺癌患者5年生存率低于15%<sup>[3]</sup>。从病理类型可将肺癌分为小细胞肺癌(Small-cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),NSCLC占肺癌总数的80%。目前,对肺癌患者常见的化疗和放疗手段往往导致严重的毒副作用,抗肺癌药物的研发一直是研究的热点问题。本文拟就NSCLC的一线化疗药物与靶向药物的研究进展进行综述。

## 1 NSCLC治疗手段

NSCLC主要包括腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌。腺癌多为周围型,女性多见,其组织结构与其他器官的腺癌相似;鳞状细胞癌为最常见类型,患者以老年男性居多,多有吸烟史,肿瘤生长较慢、转移较晚;大细胞癌较少见,主要特点为癌细胞体积大,具有高度异型性,肿瘤生长迅速、恶性程度高,易早期侵入血管发生远处转移。NSCLC以手术治疗、放疗、化疗及生物治疗等多种手段进行综合治疗<sup>[4]</sup>。

### 1.1 手术治疗

手术切除是肺癌首选和最主要的治疗方法,是治疗早期NSCLC的首选,也是唯一能使肺癌治愈的方法。手术治疗肺癌的目的:完全切除肺癌原发病灶及转移淋巴结,达到临床治愈;切除肿瘤的绝大部分,为其他治疗创造有利条件,即减瘤手术。选择手术治疗应考虑患者年龄、身体状况、肿瘤大小及位置等诸多因素,排除手术禁忌证。Jaklitsch MT等<sup>[5]</sup>的研究表明,70岁以上肺癌患者手术治疗的5年生存率为12%~48%。

### 1.2 放疗

放疗是治疗老年肺癌的重要方法,对SCLC疗效最佳。放疗是一种局部治疗,照射野应包括原发灶、淋巴结转移的纵隔区,常需联合化疗,其急性和迟发性的毒副作用难以忍受,甚至致命。研究表明三维适形放疗可降低放疗的毒副作用,提高老年NSCLC患者生存率<sup>[6-8]</sup>。

### 1.3 化疗

大多数NSCLC患者确诊时已处于晚期,手术与放疗效果不佳,化疗成为其重要的治疗手段。目前,铂类与第三代细胞毒性药物的联合化疗仍是晚期NSCLC的一线化疗方案<sup>[9]</sup>。不同个体对于化疗的反应不同,若过度化疗则会引起继发感染,需根据肺癌组织学类型选用不同的化疗药物和方案。化疗药物除能杀死肿瘤细胞外,对人体正常细胞也有损害,故化疗的个体化药物方案选择尤为重要。

## 2 一线化疗药物

1983年,美国临床肿瘤学会年会(ASCO)会议报告指出顺铂是治疗NSCLC最有效的药物;1990年,我国诸多临床试验证明卡铂对NSCLC的初治缓解率为17.02%;随后大量抗癌药物与铂类药物的联用报道表明,其有效率为30%~40%<sup>[10]</sup>;2004年,Delbaldo C等<sup>[11]</sup>的研究选取了1980—2003年间的临床试验报道进行Meta分析,结果显示在NSCLC进展期的治疗中,以铂类药物为基础的两药联用方案优于单药或三药联用方案。

可与铂类药物联用作为一线化疗方案的药物有紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、培美曲塞。Scagliotti GV等<sup>[12]</sup>的Ⅲ期临床试验比较了培美曲塞与吉西他滨分别与顺铂联用于一线治疗晚期NSCLC患者的疗效,结果显示,大细胞癌患者( $n=153$ )中培美曲塞+顺铂组与吉西他滨+顺铂组的总

*Clin Breast Cancer*, 2011, 11(4):221.

[41] Martin LA, Davie GLS, Weigel MT, et al. Pre-surgical study of the biological effects of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with primary

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:023-79240186。E-mail: 825170407@qq.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-79245775。E-mail:524205969@qq.com

breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 829.

[42] Danh TT, Buttars S, Wen YX, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition for the prophylaxis and treatment of preinvasive breast cancer in a Her-2/Neu mouse model[J]. *Cancer Prev Res: Phila*, 2010, 3(2):202.

(收稿日期:2015-06-24 修回日期:2016-01-04)

(编辑:陶婷婷)