

殷咏梅:期待创新药物惠及 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者

●本报记者 张思玮

“激素受体阳性 (HR+)/HER2 阴性 (/HER2-) 在乳腺癌确诊病例中约占 70%，是最常见的亚型。该亚型生物学行为相对惰性，早期可沟通手术联合内分泌治疗获得良好预后，患者 5 年生存率可达 90% 以上，但其中约 30% 的早期乳腺癌患者会进展为晚期，而晚期乳腺癌患者的 5 年生存率仅为 20%。”近日，中国临床肿瘤学会 (CSCO) 副理事长、江苏省人民医院副院长、江苏省妇幼保健院执行副院长殷咏梅接受《医学科学报》采访时表示。

乳腺癌是一种发生在乳腺组织中的恶性肿瘤，主要由乳腺细胞异常增殖形成，是全球女性最常见的恶性肿瘤。《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2024 版)》指出，2022 年中国乳腺癌新发病例数约为 35.7 万例，死亡病例数约为 7.5 万例，严重危害女性健康。在每年新发乳腺癌患者中，约 5%~10% 的患者在确诊时即有远处转移。早期患者中约 20%~30% 最终发展为晚期乳腺癌。

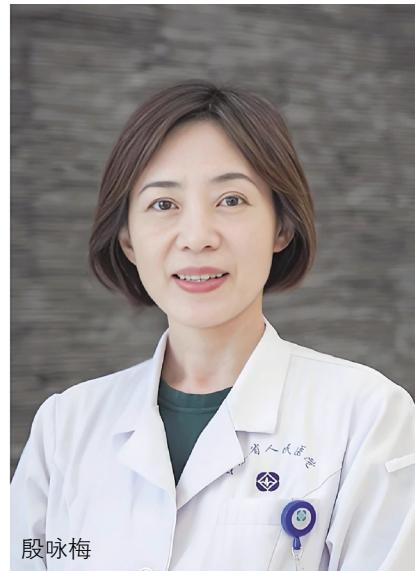
“晚期乳腺癌虽难以治愈，但可通过应用新型治疗药物、优化治疗模式等方法来缓解临床症状，改善生活质量，进一步延长生存时间，以期达到长期带瘤生存的目的。”殷咏梅说。

为落实《健康中国 2030 规划纲要》提出的“到 2030 年将恶性肿瘤总体 5 年生存率提高 15%”战略目标，2021 年国家卫健委联合多部委发布了《乳腺癌诊疗指南 (2022 版)》与《抗肿瘤药物临床应用管理办法》，特别强调了“以分子分型为基础的精准诊疗”与“创新药物可及性”。

那么，如何才能对 HR+/HER2- 乳腺癌患者实现精准诊疗，提高其生存率？

解决耐药问题是关键

目前，对于 HR+/HER2- 晚期乳腺癌来说，CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗是一线标准治疗方案。然而，对于接受 CDK4/6 抑制剂 + 内分泌一线治疗进展后的 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者而言，后续尚无标准治



受访者供图

疗推荐。

“部分晚期乳腺癌患者会对 CDK4/6 抑制剂和目前的内分泌疗法产生耐药性。一旦出现这种情况，治疗选择就会相对有限，通常会采用标准治疗方法——化疗。但即便如此，患者的生存率依然较低。”殷咏梅表示。

研究显示，在 HR+/HER2- 乳腺癌患者中，PI3K/AKT/mTOR 通路 (PAM 信号通路) 过度激活是内分泌治疗、化疗、CDK4/6 抑制剂耐药的重要机制之一，这会促进乳腺癌的发生发展和转移，影响患者的长期生存、增加疾病复发风险，带来不良预后。

殷咏梅表示，PI3CA、AKT1、PTEN 是 PAM 通路中的关键信号分子，其基因变异可导致 PAM 通路的异常激活，进而引发乳腺癌进展与抗肿瘤治疗耐药。PAM 通路异常的乳腺癌患者，更容易促进癌细胞的增殖、侵袭和远处转移，从而影响乳腺癌患者的整体生存获益。

研究显示，在中国人群中，约 57% 的 HR+/HER2- 乳腺癌患者携带 PI3CA、AKT1 或 PTEN 变异。与全球人群相比，中国 HR+/HER2- 乳腺癌患者发生 PTEN 或 AKT1 改变的比例更高，分别达 8.4% 和 7.7%。

“AKT1 激活突变可直接激活 PAM 信号通路核心枢纽 AKT，并导致 PAM 通路的持续激活；而 PTEN 作为一种抑癌基因，其失活或变异后无法有效抑制 PI3CA/AKT1 通路，从而导

致细胞增殖、存活和代谢等过程失调，推动乳腺癌发生发展。”殷咏梅表示，PI3K 是 PI3K/AKT/PTEN 通路的上游因子，受到 mTORC1、AKT 等负反馈调节。

因此，针对 PI3CA、AKT1、PTEN 通路靶向治疗的探索，已成为 HR+/HER2- 乳腺癌精准治疗的突破口之一。

而 PAM 通路抑制剂的出现，将为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者中 CDK4/6 抑制剂经治人群的精准靶向治疗提供全新选择。

殷咏梅说，PTEN 改变是导致 PI3K α i 和 CDK4/6i 耐药的重要因素，靶向 AKT 这一 PI3K/AKT/PTEN 通路的“总开关”不仅可解决 PTEN 改变的难题，还能全面阻断 PI3CA/AKT1/PTEN 通路异常活化，填补 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者中 CDK4/6 经治人群的临床空白。

晚期乳腺癌患者 应及时进行基因检测

那么，患者如何才判断自身是否携带 PI3CA、AKT1、PTEN 通路突变？

相关国际权威指南均建议，乳腺癌患者应在首次复发或疾病进展时进行基因检测，指导后续更为个性化和有效的治疗方案，从而改善患者预后，为精准治疗提供依据。

比如，对于 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者，权威指南均建议患者在确诊晚期疾病时、一线治疗前，积极参与基因检测，指引精准治疗。

目前，精准靶向 PI3K/AKT/mTOR (PAM 信号) 通路的创新疗法，为乳腺癌的精准治疗打开了新格局。其中，“分型精准治疗”为代表的治疗理念大大提升了患者预后，已成为晚期乳腺癌的主流治疗理念。

多项研究指出，及早发现、及时诊断乳腺癌不同临床亚型，并针对性地为个体制定精准治疗方案，选择安全有效的治疗手段，能够显著延长乳腺癌患者生存时间并提高生活质量。

殷咏梅表示，内分泌治疗依然是乳腺癌治疗的基石，创新药物可进一

步提升内分泌治疗效果。利好的是，国内已涌现了诸多靶向治疗药物，AKT 或 PI3K 等多种抑制剂可以克服内分泌治疗药物的耐药性。

以创新 AKT 抑制剂为例，靶向 AKT 这一 PI3K/AKT/PTEN 级联反应的“总阀门”不仅可解决 PTEN 改变的难题，还能有效阻断 PAM 通路上的级联反应，为患者争取更长的内分泌治疗时间窗。

多种险种为乳癌患者“兜底”

面对 HR+ 乳腺癌患者可能需要 10 年乃至更长时间的治疗，殷咏梅认为，更应重视患者内分泌治疗的依从性问题。对于 HR+/HER2- 晚期乳腺癌经 CDK4/6 抑制剂治疗耐药的患者来说，创新药物的涌现让患者有了更多的治疗选择。

然而，这部分患者临床治疗需求仍远未满足，因此临幊上迫切需要提升可及性，提升用药依从性，改善更多患者的生存质量，让他们活得更久、质量更高。

殷咏梅认为，PI3K/AKT/mTOR (PAM 信号) 通路的创新疗法，契合国家创新医保政策。作为一类创新药，PAM 通路靶向治疗创新药物符合“健康中国 2030”对恶性肿瘤精准治疗的战略部署，PAM 通路新机制药物的医保支持将体现对前沿科研成果的转化鼓励，推动中国肿瘤治疗体系向“优质可及”升级。

就在前不久，国家金融监督管理总局还发布了《关于推动城市商业医疗保险高质量发展的通知》，进一步规范城市定制型商业医疗保险业务，推动实现其商业可持续发展。无疑，作为基本医保的重要补充城市商业医疗保险也将承担覆盖高额医疗费用、纳入新医药技术、满足地域差异化需求的核心职能，填补基本医保“保基本”之外的保障缺口，尤其对重特大疾病、慢性病及高值药品费用形成有效分担。

“最终，通过多方‘兜底’，让每位乳腺癌患者都能用到创新药物，得到精准有效的治疗。”殷咏梅说。