

## • 国外医学报道 •

# 可手术乳腺癌放射治疗及曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的耐受性和相关不良事件:NCCTG N9831 Ⅲ期试验结果

约 15%~25% 的乳腺癌表现为 HER-2 的过表达。HER-2 阳性乳腺癌患者其复发及死亡风险较高。曲妥珠单克隆抗体(H)为一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,可选择性作用于 HER-2 蛋白的胞外域。美国北部癌症治疗中心协作组(NCCTG) N9831 试验和 B-31 试验表明:曲妥珠单克隆抗体可提高 HER-2 阳性乳腺癌患者的无瘤生存率和总生存率。曲妥珠单克隆抗体术后治疗时间一般为 12 个月,放射治疗(RT)常与其同步进行。临床前期研究表明曲妥珠单克隆抗体可增加乳腺癌细胞对放射治疗的敏感。目前有关 RT 联合 H 治疗的相关研究报告较少。Halyard 等在 2009 年 27 期《J Clin Oncol》发表了题为“Radiotherapy and Adjuvant Trastuzumab in Operable Breast Cancer: Tolerability and Adverse Event Data From the NCCTG Phase III Trial”的文章,对 N9831 临床试验中可手术乳腺癌放射治疗及曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的耐受性和相关不良事件的结果进行总结,并对 RT 与 H 间的相互影响进行分析,具体内容如下。

## 1 研究方法

本研究病例入组始于 2000 年 5 月,由 NCCTG 与美国东部肿瘤协作组(ECOG)、癌症和白血病工作组 B (CALGB)、西南肿瘤协作组(SOG)联合进行。患者被随机分为多柔比星+环磷酰胺-紫杉醇(AC-T)、多柔比星+环磷酰胺-紫杉醇-曲妥珠单克隆抗体(AC-T-H)、多柔比星+环磷酰胺-紫杉醇+曲妥珠单克隆抗体-曲妥珠单克隆抗体(AC-TH-H) 3 组。初始目的是评估加用 H 是否提高 AC-T 的化疗疗效,对比序贯使用 H 和联合使用 H 对无病生存率的影响,并且比较 3 组的心脏毒性。本研究对 2148 例患者进行分析。所有患者均签署知情同意书。纳入标准:病理诊断乳腺癌、免疫组化染色 HER-2(+++)或 fish 检测 HER-2 阳性的患者。排除标准:活动性心脏病患者(早期心肌梗塞、慢性充血性心力衰竭史、正在服用洋地黄或  $\beta$  受体阻滞剂治疗心衰、心律不齐或心脏瓣膜病且需要药物治疗或临床症状明显、正在服用药物治疗心律失常或心绞痛、当前不能控制的高血压(舒张压 $>10$  mm Hg 或收缩压 $>200$  mm Hg,临床症状明

显的心包积液)。

T 化疗结束后 5 周内开始行放射治疗,可同时行 H 及内分泌治疗。放射治疗总剂量 45.0~50.4 Gy,每次剂量 1.8~2.0 Gy,分 25~28 次完成。原肿瘤切除区域、锁骨上及腋窝淋巴结区可选择性追加剂量。全乳切除患者胸壁放射治疗的追加剂量与保乳手术乳房放射治疗相同。本研究分别对 82 例(5%)和 312 例(21%)患者行全乳及胸壁放射治疗。放射治疗指南不包含内乳淋巴结区的放射治疗。当内乳区需要放射治疗时,NCCTG 放射治疗肿瘤学的观察者对剂量计划进行审核以确保不损害心脏。本研究中有 44 例患者进行了内乳区的放射治疗。

入组时通过体格检查和放射性核素扫描(MUGA)或二维超声心动图检查对患者心脏功能进行评估,总的放射治疗疗程结束后至少每 3 个月监测 1 次。入组患者的左心射血分数需大于等于正常标准值的低限。AC 化疗结束后,患者左心射血分数较基线减少 16%但仍需 $\geq$ 正常标准值的低限才能进行曲妥珠单抗克隆抗体治疗。期间需监测心衰症状和体征。无症状的患者继续使用或停用 H 均由射血分数的改变决定。连续两个疗程(每 4 周为 1 个疗程)治疗而左心射血分数无明显改变的患者继续使用 H;确认心衰的患者需停止使用 H(放射性核素扫描或超声心动图或心电图及胸片检查发现有症状的心衰)。心脏事件定义为心脏病专家确诊的心衰或心脏猝死(无原因的突然死亡)或明确的心脏死亡(心衰、心肌梗死、心律不齐进展的结果),14 d 内呈交给 NCCTG。此外,采用美国国立癌症研究所(NCI)常规毒性标准用来评估急性放射治疗相关的不良事件。

急性放射治疗相关不良事件的所有分级均记录在 RT 报告表。每一种不良事件通过分级和分组进行总结。每一种不良事件的发生(常规毒性标准分级 $\geq 1$ 和 $\geq 3$ )、早期放射治疗终止的相对频率、至少一次放射治疗中断的相对频率进行组间比较,采用逻辑回归分析。通常用 hosmer-lemeshow 拟合优度检验(goodness-of-fit test)对模型拟合进行评价,所有分组结果的显著性差异均采用 wald 卡方检验。逻辑模型增加年龄、放射治疗类型(全乳放射治疗或大于全乳放射治疗)、局部淋巴结的放射治疗(有或无)、放射治疗部位(左或右)、激素受体状态作为预测变量。

各治疗组,完成 T 化疗后,对确诊心力衰竭或心脏事件的相对频率进行总结,并采用 Fineand Gray 方法评估累积事件发生率。采用同样的方法对左侧放射治疗与其他部位放射治疗进行比较,并且对行内乳区放射治疗和未行内乳区放射治疗的患者进行比较。心脏事件分析包括治疗完成时研究中所有存活的患者且未出现心脏事件或乳腺癌复发记录、对侧乳腺癌、第二原发癌。

## 2 结果分析

### 2.1 放射治疗相关不良事件

在 2148 例患者中,1503 例(70.0%)接受放射治疗,505 例(23.5%)未接受放射治疗,140 例(6.5%)放射治疗情况不明。1503 例患者中,780 例(52.0%)行右侧放射治疗,723 例(48.0%)行左侧放射治疗。分别对 703(46.8%)例、800 例(53.2%)患者进行保乳手术放射治疗及全乳切除术后放射治疗。全乳放射治疗剂量中位值为 50.0 Gy(范围 22.5~60.4 Gy)。对 746 例全乳切除术后行光子放射治疗,中位剂量 50.4 Gy,范围 18.0~64.4 Gy;71 例患者行电子放射治疗,中位剂量 50.0 Gy,范围 3.6~60.4 Gy。641 例保乳患者的放射治疗追加剂量中位值为 14.0 Gy,范围 0.2~26.0 Gy;443 例全乳切除术后放射治疗追加剂量中位值为 10.0 Gy,范围 0.1~25.0 Gy。1503 例放射治疗患者中,1126 例(74.9%)、499 例(33.2%)患者分别行锁骨上及腋窝淋巴结区照射。44 例(2.0%)患者行内乳淋巴结区照射,从而对内乳淋巴结、心脏、肺的剂量分布进行评估。所有病例,主要使用电子束照射。除白细胞减少外, $\leq 1$  级的放射治疗相关不良事件在 3 组间差异无统计学意义。白细胞减少在 AC-T-H 组较 AC-T 组常见( $OR=1.89, 95\%CI: 1.25\sim 2.88$ ),主要为 1 级和 2 级白细胞减少。3 组中 $\geq 3$  级放射治疗相关不良事件发生率较低。AC-T、AC-T-H、AC-TH-H 3 组中放射治疗中断至少一次的病例分别为 126 例(24.2%)、133 例(24.6%)、115 例(26.3%)。79 例(3.0%)出现不同程度放射性皮炎,2 例出现吞咽困难,1 例出现心包炎,进而中断治疗;其余病例治疗中断与放射治疗毒性无关,中断原因有假日休息、机器故障、患者自身的选择及其他各种原因。AC-T 组较其他两组放射治疗早期的中断发生率高,原因为皮肤反应、患者的选择、转移性疾病及其他不明因素。

### 2.2 心脏事件分析

对 1938 例患者进行心脏事件分析,其中 1418 例(73.2%)接受放射治疗,450 例(23.2%)未行放射治疗,70 例(3.6%)放射治疗情况不明。3 组间放射治疗患者在年龄、激素受体状态及高血压药物应用方面差异无统计学意义。比例危险率模型显示分组与放射治疗情况无明显相关性( $P=0.21$ )。放射治疗情况(放射治疗、未放射治疗、情况不明)的差异也无统计学意义( $HR:0.7, 95\%CI: 0.1\sim 8.2$ )。但 3 组间差异有统计学意义( $P=0.04$ , AC-T-H 比 AC-T:  $HR=4.9, 95\%CI: 0.6\sim 41.9$ ; AC-TH-H 比 AC-T:  $HR=11.1, 95\%CI: 1.4\sim 87.4$ )。44 例接受内乳区放射治疗患者的累积心脏事件发生率并无明显增加并且放射治疗后肺炎发生率也未增加。

## 3 讨论

随机试验显示 H 用于治疗 HER-2 阳性乳腺癌可使患者受益。目前没有研

究表明放射治疗同时行 H 治疗的患者的耐受性及不良事件发生情况。本研究首先从大规模临床随机试验中收集数据用以评估 H 联合放射治疗的不良事件。乳腺癌放射治疗可引起潜在的不良事件。就目前的放射治疗技术而言,急性放射治疗相关的肺炎发生率 $\leq 5\%$ ;AC 序贯或并用 T 可增加放射性肺炎发生率,序贯或合用 H 一般不会增加肺炎发生率。本研究中 3 组肺炎发生率都较低,只有 AC-T-H 组中出现 1 例 3 级放射性肺炎。其他急性放射治疗不良事件发生在 AC-T 组与其他两组间无明显差异。旧的放射治疗技术对心脏辐射较大,经 10~15 年随访发现心脏病死亡率提高。先进的现代放射治疗技术可明显降低心脏事件发生率,但仍需进一步长期随访。放射治疗并用 H 治疗未增加心脏事件或急性放射治疗的相关不良事件(除外白细胞减少症)。放射治疗组心脏事件发生率较未放射治疗或放射治疗情况不明组低,但由于中位随访时间较短(3.7 年),以上结果需要仔细推敲。因此,放射治疗并用 H 治疗及限制心脏辐射的内乳区放射治疗均是可行的,即将开展的 ALTTO 试验和其他大型 III 期试验在放射治疗与 H 间相互作用方面会有更好的研究结果。

(王姝姝 摘编 范林军 审校)

(收稿日期:2009-11-24)

(本文编辑:明佳)

王姝姝 摘编.可手术乳腺癌放射治疗及曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的耐受性和相关不良事件:NCCTG N9831 III 期试验结果[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(6):685—688.