

• 专家论坛 •

乳腺癌临床研究进展:

第 32 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会回顾

徐兵河

第 32 届美国圣·安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)于 2009 年 12 月 9~13 日召开。与上次会议一样,本次研讨会仍由美国癌症研究协会(AACR)、得克萨斯大学健康科学中心癌症治疗与研究中心(CTCR)以及贝勒(Baylor)医学院(BCM)共同主办。会议报道了多项相关临床研究进展,现与大家分享。

1 早期乳腺癌临床研究进展

1.1 内分泌治疗

BIG-198 试验 26 个月首次核心分析证实来曲唑的疗效优于他莫昔芬(TAM)。揭盲后,共有 619 例(25.2%)患者选择性换药至来曲唑(Let)组。由于选择性换药或失访与临床预后特征有关,如 BIG1-98 换药人群多为淋巴结阳性和肿瘤 >2 cm 者,因此需要校正这些干预因素,更好地还原真实的治疗疗效。

删失逆概率加权分析(IPCW 分析)是敏感、可靠的统计方法,已应用于多种肿瘤和其他疾病的临床试验。口服来曲唑 5 年与 TAM 5 年的总生存率(OS)比较,51 个月和 76 个月未经 IPCW 分析的总生存风险比(HR)分别为 0.91(0.75~1.11, $P=0.35$)与 0.87(0.75~1.02, $P=0.08$);而经 IPCW 分析后,76 个月的 HR 为 0.83(0.71~0.97, $P<0.05$),表明与 TAM 相比,来曲唑显著改善了 OS。

学者们一直认为,来曲唑降低患者认知功能的作用大于 TAM。然而 BIG-198 的亚组研究结果显示,与 TAM 相比,来曲唑有改善认知功能的趋势。

MA17 试验比较了使用 TAM 5 年后改服来曲唑 5 年或安慰剂 5 年的疗效,前期多次分析结果已经证实后续强化来曲唑 5 年的疗效优于单用 TAM 的疗效。本次会议报道的结果显示,延长来曲唑治疗能提高初始诊断为淋巴结阳性或阴性绝经前患者的无瘤生存率(DFS)达 10.0%~11.0%。这种疗效明显高于初始诊断为绝经后的患者,但来曲唑对年轻患者的生活质量

(QOL)影响更大。

依西美坦协作组试验(IES)是患者使用 2~3 年 TAM 后随机分为继续使用 TAM 组和换用依西美坦组。中位随访 91 个月的结果显示:TAM 换为依西美坦后,乳腺癌患者的无复发生存(RFS)($HR=0.81, P=0.001$)、DFS($HR=0.82, P=0.00$)和 OS($HR=0.86, P=0.04$)均显著优于继续 TAM 治疗组。随着随访时间的延长,DFS 与 OS 获益的绝对差值也显著增大,表明依西美坦具有与 TAM 类似的停药后后续疗效。进一步分析显示,依西美坦能更多地减少远处转移,尤其是骨转移。另外,依西美坦组第二原发癌发生例数比 TAM 组少。

奥地利乳腺癌与结直肠癌研究组(ABCSG)-12 试验中位随访 48 个月的结果表明,对绝经前患者,TAM+戈舍瑞林组与 TAM+阿那曲唑组患者的 DFS 差异无统计学意义,但加用唑来膦酸能改善患者的 DFS。ZO-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial)试验结果显示,对绝经后患者,唑来膦酸也能改善其 DFS。

1.2 靶向治疗

国际乳腺癌研究组(BCIRG)006 试验比较了多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛(AC-T)与多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛+曲妥珠单克隆抗体(AC-TH)以及多西他赛+卡铂+曲妥珠单克隆抗体(TCH)辅助治疗人类表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性乳腺癌的疗效。第 3 次分析肯定了前期分析的结果,与无曲妥珠单克隆抗体组比较,使用曲妥珠单克隆抗体联合蒽环类药物能使患者的复发和死亡风险分别降低 36%与 37%;与非蒽环类联合能使患者的复发和死亡风险分别降低 25%与 23%,差异均有统计学意义,但结果显示蒽环类药物可能更有效,而非蒽环类药物心脏安全性更好。因此,如果患者不适合蒽环类药物治疗的话,采用 TCH 方案是一种合理的选择。

美国北方中心癌症治疗组(NCCTG) N9831 试验比较了 AC-每周紫杉醇(P)(对照组)与 AC-每周 P-曲妥珠单克隆抗体(H)(序贯组)以及 AC-PH(联合组)方案辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的疗效,H 的用药时间为 1 年。结果显示,序贯组和对照组的 5 年 DFS 分别为 80.1%与 71.9%($P=0.00$),而联合组和序贯组的 5 年 DFS 分别为 84.2%与 79.8%($P=0.02$)。虽然比较联合与序贯曲妥珠单克隆抗体治疗组的分析结果未达预设的 P 值 0.00,但由于联合组患者 DFS 绝对获益为 4%,故本研究结果似乎支持优先考虑联合使用曲妥珠单克隆抗体及紫杉类药物。

HERA(herceptin adjuvant)试验比较了辅助化疗、辅助化疗后用 H 1 年或 2 年对 HER-2 阳性乳腺癌患者的疗效。中位随访 4 年结果仍显示 1 年 H 治疗能够继续改善 DFS。观察组患者在揭盲后选择 H 治疗与不治疗的患者

相比,DFS 和 OS 均有优势。然而,由于观察组中有许多患者选择性改用 H 治疗,因而有可能导致无法真实地反映两组 OS 的差异。

1.3 紫杉类药物

有关紫杉类药的临床试验结果不相一致。雌激素阳性、HER-2 阴性、同时 Ki67 低或者管腔 A 型的患者占全部乳腺癌的大部分。有证据表明,这类患者在蒽环类药物的基础上加用紫杉类药物获益极少。然而,USO9375 试验结果表明,短程紫杉类药物方案比蒽环类药物方案治疗更为有效,BCIRG006 试验结果则表明紫杉类药物并不显著劣于蒽环类药物。

1.4 细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6)

乳腺癌患者在服 TAM 期间可能因疾病本身或治疗原因出现潮热、抑郁等不良反应,因而常常口服抗抑郁药,包括氟西汀(fluoxetine)和帕罗西汀(paroxetine)。然而,由于 TAM 需要通过肝脏 CYP2D6 进行活化,而上述抗抑郁药也需要通过该酶进行代谢,因此抗抑郁药有可能干扰 TAM 的疗效。专家认为,应尽可能避免使用氟西汀和帕罗西汀等 CYP2D6 抑制剂,推荐使用另一种弱抑制剂西酞普兰(citalopram),必要时使用对 CYP2D6 无抑制作用的抗抑郁药盐酸文拉法辛(venlafaxine)。

1.5 微转移与孤立肿瘤细胞

MIRROR 试验结果表明,微转移或孤立肿瘤细胞且未接受辅助治疗的患者预后差。对这类患者可能要考虑化疗而不是腋窝淋巴结清扫。

2 转移性乳腺癌(MBC)的临床研究进展

本次会议上,有关 MBC 的治疗进展主要集中于靶向治疗领域,包括抗 HER-2 治疗、血管内皮生长因子(VEGF)通路治疗以及二磷酸腺苷核糖多聚酶(PARP)的治疗。

2.1 抗 HER-2 治疗

有关抗 HER-2 治疗,主要还是曲妥珠单克隆抗体和拉帕替尼的应用。曲妥珠单克隆抗体和拉帕替尼单药治疗疗效确定,且联合化疗或内分泌治疗能明显提高疗效。与单用拉帕替尼相比,拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体能提高疗效。来自中国的研究,观察了 P1K3CA 基因突变与拉帕替尼联合卡培他滨的疗效,同时分析了其中 38 例患者的 P1K3CA,结果显示 11 例(29%)有突变,而突变体和野生型对拉帕替尼+卡培他滨的疗效没有影响。

其他抗 HER-2 治疗结果包括:(1)Ⅱ期试验结果显示,帕妥珠单克隆抗体联合曲妥珠单克隆抗体治疗既往曲妥珠单克隆抗体+化疗进展的患者有效;(2)Ⅱ期试验结果表明,抗体-药物复合物 trastuzumab -DM1 对曲妥珠单克隆抗体、拉帕替尼以及曾用过蒽环类、紫杉类和卡培他滨治疗的患者有效率达

30%;(3)Neratinib 单药、分别联合紫杉醇、卡培他滨、长春瑞滨等的 I 期和 II 期临床试验正在进行之中,初步结果令人鼓舞,HER-2 阳性 MBC 患者的有效率高达 69%~84%。

2.2 抗血管生成治疗

RIBBON27 是一项针对 HER-2(-)MBC 患者的 III 期试验,既往接受一线化疗的 684 例患者被随机分为接受化疗+贝伐单抗克隆抗体(商品名为阿瓦斯汀,A)组或单用化疗组。结果显示,化疗+A 与单用化疗组患者的无进展生存期(PFS)分别为 7.2 个月与 5.1 个月($HR=0.78, P=0.00$)。已经报道的所有 III 期试验结果均表明,A 联合紫杉类和其他药物能够延长 MBC 患者的 PFS,但未改善 OS。

2.3 酪氨酸激酶抑制剂

TIES 是一项 II 期试验,比较了紫杉醇+索拉菲尼与紫杉醇+安慰剂对 220 例 MBC 患者的疗效。结果显示,两组患者的 PFS 分别为 8.1 个月与 5.6 个月($P=0.02$),手足综合征分别为 55%与 7%(全部)或 30%与 3%(III 级)。

SOLTI-0701 试验比较了卡培他滨+索拉菲尼或安慰剂的疗效,结果表明,两组患者的 PFS 分别为 6.4 个月与 4.1 个月($P=0.00$),手足综合征分别为 89%与 63%(全部)或 45%与 13%(III 级)。

2.4 多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂

PARP1 是与细胞增殖和 DNA 修复相关的关键酶,BRCA1 缺陷的三阴性乳腺癌(TNBC)细胞对 PARP1 抑制剂敏感。O'Shaughnessy 曾报道 PARP1 抑制剂 BSI-201 联合吉西他滨及卡铂(G/C)治疗转移性 TNBC 的疗效,结果表明,与单用 G/C 相比,BSI-201 + G/C 能够提高临床受益反应(clinical benefit response, CBR)、中位 PFS 及中位 OS,两组患者不良事件(AEs)的发生率和特点无差异。

本次会议报道了另一种 PARP1 抑制剂 Olaparib 治疗 BRCA 缺陷性 MBC 亦获得很高的有效率。每次 100 mg、每日 2 次的有效率为 22%,当剂量增加到每次 400 mg、每日 2 次时,有效率达 41%,且既往治疗对疗效无明显影响。

3 结语

本次会议报道的乳腺癌研究进展涉及基础研究、转化性研究、早期和晚期乳腺癌治疗。这些研究进展加深了临床医师对乳腺癌发病、转移、药物治疗机制等的进一步了解。同时,我们也可以看到,基础研究成果越来越快地应用于临床,这无疑将造福于广大患者。在早期乳腺癌的临床研究中,靶向治疗和内分泌治疗无疑是两大亮点。除了曲妥珠单抗克隆抗体和拉帕替尼,新的靶向药

物可以说是层出不穷。本次会议报道了许多新的靶向药物的基础和各期临床研究结果,值得我们高度关注。对 BIG-198 和 MA17 临床试验随访结果的进一步分析表明,芳香化酶抑制剂的疗效优于他莫昔芬。而对晚期乳腺癌,多数研究报告集中于针对信号传导途径及血管生成的靶向治疗,提示分子靶向治疗是乳腺癌的重要研究方向之一。

【关键词】 乳腺肿瘤;内分泌治疗;靶向治疗

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2010-01-25)

(本文编辑:范林军)

徐兵河. 乳腺癌临床研究进展:第 32 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会回顾[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(1):58-62.