

· 专家论坛 ·

2012 年 ASCO 年会乳腺癌热点报道

胡夕春 王磊苹

第 48 届美国临床肿瘤学会(ASCO)年会于 2012 年 6 月 1~5 日在美国芝加哥举行。本届 ASCO 年会围绕“合作征服癌症(collaborating to conquer cancer)”的主题,对全球范围内的各种常见恶性肿瘤进行了全方位的探讨,为恶性肿瘤的诊治提供了一些新的启示和方向。在本届 ASCO 年会上,乳腺癌仍是各国学者关注的重点和热点,参会专家们从化学治疗、靶向治疗等方面对乳腺癌进行了深入研究和讨论。本文就本届 ASCO 年会中值得大家关注的内容和新试验结果的临床价值进行综述。

1 HER-2 阳性乳腺癌的靶向治疗

1.1 曲妥珠单克隆抗体 emtansine (trastuzumab emtansine, T-DM1) 是 HER-2 阳性晚期乳腺癌治疗的重要选择

迄今为止,HER-2 阳性晚期乳腺癌的靶向治疗主要包括结合于 HER-2 分子胞外区的单克隆抗体曲妥珠以及结合于胞内区的小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼。曲妥珠单克隆抗体业已成为 HER-2 阳性乳腺癌治疗的基石,而拉帕替尼联合卡培他滨(XL 方案)是目前唯一被批准用于曲妥珠单克隆抗体耐药的 HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗方案。

EMILIA 研究为 III 期随机试验,其研究药物 T-DM1 是由曲妥珠单克隆抗体与细胞毒药物 DM1 组合成的抗体-药物复合物,它同时具有曲妥珠单克隆抗体以及 DM1 的抗肿瘤作用,通过抗体的特异性把化疗药物定向送到肿瘤细胞内部而杀死肿瘤细胞^[1]。978 例入组患者均明确为 HER-2 阳性晚期乳腺癌,免疫组织化学检测 HER-2(+++)和(或)FISH 检测提示有扩增,且曾接受曲妥珠单克隆抗体及紫杉类药物化疗。入组患者随机接受 T-DM1(T-DM1 组)或 XL 方案(XL 组)治疗直至病情进展或出现不可耐受的毒性。T-DM1 组治疗方案为 T-DM1 3.6 mg/kg,每 3 周重复;XL 组治疗方案为卡培他滨 1000 mg/m²,每日 2 次,连用 2 周,每 3 周重复,拉帕替尼 1250 mg,口服,每日 1 次。两组患者的特征、既往治疗方案以及肿瘤情况均衡。本研究的主要终点是由独立评审确定的无疾病进展生存时间(progression-free survival, PFS)、

总生存时间(overall survival, OS)以及安全性;PFS 终期分析时进行 OS 中期分析。中位随访时间为 12.9 个月(T-DM1 组)和 12.4 个月(XL 组)。T-DM1 组中位 PFS 长达 9.6 个月,而 XL 组仅为 6.4 个月[风险比(hazard ratio, HR)=0.65, $P<0.0001$]。亚组分析显示,内脏转移(HR=0.55, 95% CI=0.45~0.67)、ER 与 PR 均阴性(HR=0.56, 95% CI=0.44~0.72)以及一线治疗(HR=0.51, 95% CI=0.30~0.85)患者从 T-DM1 治疗中获益更多,而在无内脏转移(HR=0.96, 95% CI=0.71~1.30)以及年龄>65 岁(HR=1.06, 95% CI=0.68~1.66)患者中两组间差异不明显。到中期分析时为止, T-DM1 组中位 OS 尚未达到,而 XL 组为 23.3 个月(HR=0.621, $P=0.0005$)。T-DM1 组的客观缓解率(overall response rate, ORR)为 43.6%,而 XL 组为 30.8% ($P=0.0002$)。T-DM1 组的疗效持续时间为 12.6 个月,而 XL 组为 6.5 个月。

T-DM1 组耐受性良好,3 级及以上、治疗终止以及死亡的不良事件发生率分别为 40.8%、5.9% 及 0.2%,而 XL 组的数据分别为 57.0%、10.7% 及 1.0%。T-DM1 组和 XL 组出现左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<50% 且较基线下降 15% 的概率相当,分别为 1.7% 和 1.6%。T-DM1 组常见的 3、4 级不良事件包括血小板下降(12.9% 比 0.2%)、谷草转氨酶(AST)升高(4.3% 比 0.8%)、谷丙转氨酶(ALT)升高(2.9% 比 1.4%), XL 组常见的 3、4 级不良事件包括腹泻(20.7% 比 1.6%)、手足综合征(16.4% 比 0%)、呕吐(4.5% 比 0.8%)。

EMILIA 研究的初步结论是:T-DM1 的疗效优于卡培他滨联合拉帕替尼, T-DM1 应该成为 HER-2 阳性晚期乳腺癌的重要治疗选择。T-DM1 是抗体-药物复合物的成功范例,势必会带动一大批这类药物涌现。

1.2 拉帕替尼在 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的价值

蒽环类联合环磷酰胺序贯到每周紫杉醇联合曲妥珠单克隆抗体方案(AC→wP+T)是目前 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的标准方案。NSABP B41 试验旨在研究拉帕替尼替换曲妥珠单克隆抗体或加入上述方案的疗效和安全性^[2]。

HER-2 阳性可切除乳腺癌患者入组后,按 1:1:1 比例随机分组。在标准的 4 个周期 AC 方案(多柔比星联合环磷酰胺)之后,第 1 组序贯到每周紫杉醇方案(80 mg/m², 每周 1 次,连用 3 周,每 4 周重复)4 个周期,同时使用曲妥珠单克隆抗体(首剂 4 mg/kg,之后 2 mg/kg,每周 1 次);第 2 组在每周紫杉醇的同时使用拉帕替尼(1250 mg,每日 1 次);第 3 组则在每周紫杉醇的同时使用曲妥珠单克隆抗体(剂量同前)和拉帕替尼(750 mg,每日 1 次)。术后第 1 组及第 3 组患者继续应用曲妥珠单克隆抗体直至用满 52 周。本研究的首要研究终点为乳腺病理完全缓解(pCR)。

本研究最终入组 529 例患者,其中 51% 的患者在治疗前被判定为腋窝淋

巴结临床阳性,63%的患者为激素受体(hormone receptor, HR)阳性。在可评估的519例患者中,第1~3组的乳腺pCR率分别为52.5%、53.2%及62.0%。亚组分析显示:在HR阳性患者中,第1~3组乳腺pCR率分别为46.7%、48.0%及55.6%;在HR阴性患者中,乳腺pCR率分别为65.5%、60.6%及73.0%;以上组间差异均无统计学意义。在免疫组织化学法确认HER-2(+++)的患者中,第1~3组的乳腺pCR率分别为54.7%、53.2%和71.0%,其中第3组即拉帕替尼联合曲妥珠单抗克隆抗体组与第1组标准方案之间差异有统计学意义($P=0.006$)。如果将pCR定义为乳腺与淋巴结同时完全缓解,那么第1~3组的pCR率分别为49.1%、47.4%和60.2%,其中第3组与第1组之间差异有统计学意义($P=0.040$)。

第1~3组的3、4级腹泻发生率分别为2%、20%和27% ($P<0.001$),3、4级伴有症状的左心室收缩功能下降的比例分别为4%、4%及2% ($P=0.49$)。

NSABP B41研究的结论是:在HER-2阳性乳腺癌患者的新辅助治疗中,拉帕替尼联合化疗的pCR与曲妥珠单抗克隆抗体联合化疗相似。曲妥珠单抗克隆抗体联合拉帕替尼的pCR较曲妥珠单抗克隆抗体单药更高,但是尚未达到统计学意义。

1.3 拉帕替尼在HER-2阳性转移性乳腺癌一线治疗中的地位

曲妥珠单抗克隆抗体联合紫杉类药物是HER-2阳性转移性乳腺癌一线治疗的首选方案,而拉帕替尼联合紫杉类药物在晚期一线治疗中的地位尚不明确。NCIC CTG MA.31/GSK EGF108919研究就此展开了试验^[3]。

患者随机分成两组,全部接受紫杉类药物治疗24周(紫杉醇80 mg/m²,每周1次;或多西他赛75 mg/m²,每3周1次)。第1组(LTax/L)化疗同时联合应用拉帕替尼(1250 mg,每日1次),此后序贯至拉帕替尼单药(1500 mg,每日1次);第2组(TTax/T)化疗同时联合曲妥珠单抗克隆抗体(负荷剂量后,2 mg/kg,每周1次;或6 mg/kg,每3周1次),此后序贯至曲妥珠单抗克隆抗体单药(6 mg/kg,每3周1次)。分层因素包括既往(新)辅助抗HER-2靶向治疗、既往(新)辅助紫杉类药物治疗以及是否有肝转移。主要研究终点是PFS。

NCIC CTG的独立评审小组在中期分析之后,认为试验组优势已达到统计学意义,建议结束入组。中期分析共纳入636例患者,结果显示,TTax/T组中位PFS为11.4个月,而LTax/L组仅为8.8个月($HR=1.33, P=0.010$)。在525例经中心实验室确认HER-2状态为阳性的患者中,中位PFS分别为13.7个月及9.0个月($HR=1.48, P=0.003$)。两组的总生存没有明显差异。LTax/L组的3、4级腹泻及皮疹明显增多($P<0.001$)。

NCIC CTG MA.31研究的结论是:在HER-2阳性转移性乳腺癌患者的一

线治疗中,拉帕替尼联合紫杉类药物的中位 PFS 明显短于曲妥珠单抗联合紫杉类药物。

2 早期乳腺癌的辅助化疗

2.1 吉西他滨在早期乳腺癌辅助化疗中的价值

AC→P 方案(多柔吡星+环磷酰胺序贯到紫杉醇单药)以及 TAC 方案(多西他赛+多柔吡星+环磷酰胺)均为早期乳腺癌的标准辅助化疗方案。NSABP B-38 研究旨在探索两方案在疗效及安全性上的差异,以及在 AC→P 方案基础上增加吉西他滨的合理性^[4]。主要研究终点为无瘤生存时间(disease-free survival, DFS),次要研究终点为 OS 及毒性。

2004 年 11 月至 2007 年 5 月,该研究共收治 4894 例患者。患者随机进入 TAC 组(多西他赛 75 mg/m²,多柔吡星 50 mg/m²,环磷酰胺 500 mg/m²,每 3 周 1 次,共 6 周期);AC→P 组(多柔吡星 60 mg/m²,环磷酰胺 600 mg/m²,每 2 周 1 次,共 4 周期,序贯紫杉醇 175 mg/m²,每 2 周 1 次,共 4 周期);或 AC→PG 组(多柔吡星 60 mg/m²,环磷酰胺 600 mg/m²,每 2 周 1 次,共 4 周期,序贯紫杉醇 175 mg/m²,吉西他滨 2000 mg/m²,每 2 周 1 次,共 4 周期)。3 组患者均预防性接受粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)支持治疗。此外,当血红蛋白 <110 g/L 时,研究者可酌情使用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)。

结果显示,52% 为绝经后患者,65% 有淋巴结受侵,80% 为激素受体阳性。中位随访 64 个月,TAC 组、AC→P 组及 AC→PG 组的 DFS 分别为 80.1%、82.2%、80.6%,5 年生存率分别为 89.6%、89.1%、90.8%。上述组间差异均无统计学意义。AC→P 组与 TAC 组比较,DFS 及 OS 的 HR 分别为 0.89($P=0.14$)和 1.01($P=0.92$)。

TAC 组、AC→P 组及 AC→PG 组的 3、4 级毒性分别为粒细胞缺乏性发热[9%、4%、4% ($P<0.001$)],感觉神经障碍[<1%、7%、6% ($P<0.001$)],腹泻[8%、2%、2% ($P<0.001$)],血红蛋白 <100 g/L 的发生率分别为 12%、26%、33%,而 EPO 应用比例分别为 35.2%、47.0%、51.6%,输血发生率分别为 3.7%、6.3%、9.4%,治疗相关死亡人数分别为 13、5、7 例($P=0.2$),急性髓细胞白血病/骨髓增生异常综合征人数分别为 5、8、11 例。TAC 组的化疗完成率为 91%,其他两组的完成率为 88%。

NSABP B-38 研究的结论是:在 AC→P 方案基础上增加吉西他滨未能提高 DFS。AC→P 方案与 TAC 方案均是早期乳腺癌的有效方案,疗效相似,毒性不同,前者神经毒性及贫血多见,而后者腹泻及粒细胞缺乏性发热多见,临床应该根据毒副反应来选择化疗方案。EPO 治疗对患者的 DFS 及 OS 无明显

影响,提示 EPO 对使用化疗的患者,不会促进乳腺癌的复发或转移。

2.2 紫杉醇在早期乳腺癌辅助化疗中的价值

紫杉醇序贯应用可增加以蒽环类药物为主的辅助化疗方案对淋巴结阳性乳腺癌患者的疗效,但紫杉醇序贯应用在淋巴结阴性乳腺癌中的地位并未确立。GEICAM 2003-02 研究旨在寻求这个问题的答案^[5]。

试验主要纳入标准包括年龄 18~70 岁、T₁₋₃N₀可切除乳腺癌,至少 1 项高危因素(St. Gallen 会议 1998 年标准:肿块>2 cm,HR 阴性,分化 2、3 级,年龄<35 岁)。研究开始之初,HER-2 阳性患者可以入组,但是在收治 792 名患者之后,试验者修订纳入标准为 HER-2 阳性患者不得入组。分层因素包括:淋巴结状态、HR 状态、月经状态以及收治中心。患者随机分为两组。第 1 组接受 FAC 方案(氟尿嘧啶 500 mg/m²,多柔吡星 50 mg/m²,环磷酰胺 500 mg/m²,每 3 周重复,共 6 个周期),第 2 组在 FAC 方案 4 周期后序贯到紫杉醇(100 mg/m²,每周 1 次,共 8 周)。主要研究终点为 DFS。

2003 年至 2008 年间,共 1925 例患者入组,中位年龄为 50 岁,73% 为 HR 阳性,9% 为 HER-2 阳性。97% 的 FAC 组患者和 85% 的 FAC→wP 组患者按计划完成了全部治疗。FAC 组和 FAC→wP 组最常见的 3、4 级不良反应是粒细胞减少,发生率分别为 25% 和 22%,粒细胞缺乏性发热分别为 4% 和 3%,而 5 年无瘤生存率分别为 93% 和 90% (HR 0.732, $P=0.0423$)。

GEICAM 2003-02 研究的结论是:FAC→wP 辅助化疗可提高淋巴结阴性但至少具有 1 项高危因素的乳腺癌患者的 DFS。

3 乳腺癌的姑息性化疗

3.1 3 种抗微管化疗药物在晚期乳腺癌一线治疗中的价值

紫杉醇是晚期乳腺癌的首选化疗药物。E2100 试验提示,贝伐单克隆抗体可进一步提高紫杉醇的 PFS,而且紫杉醇每周用法优于 3 周用法^[7]。伊沙匹隆是一种新型抗微管化疗药物,对其他抗微管药物耐药的患者对伊沙匹隆仍可能有效。白蛋白结合性紫杉醇是白蛋白结合的一种新型紫杉醇。CALGB 40502/NCCTG N063H 研究就上述药物在晚期乳腺癌一线治疗中的地位展开了试验^[6]。

入组患者按 1:1:1 比例随机分成 3 组,分别接受每周紫杉醇(P, 90 mg/m²),伊沙匹隆(Ix, 16 mg/m²)或白蛋白结合性紫杉醇(NP, 150 mg/m²)治疗,连用 3 周后休息 1 周。研究开始之初,所有患者同时使用贝伐单克隆抗体。自 2011 年 3 月后,由研究者决定是否使用贝伐单克隆抗体。主要研究终点为 PFS。

2008 年 11 月至 2011 年 11 月,799 名患者入组,其中 98% 的患者接受了

贝伐单抗治疗。72% 的患者 ER 阳性, 44% 的患者曾接受辅助紫杉醇治疗。第 1 次中期分析提示, Ix 与 P 的差距达到统计学意义, 因此关闭 Ix 组。第 2 次中期分析提示, NP 与 P 的差距达到统计学意义, 试验因此在 2011 年 11 月终止。紫杉醇、白蛋白结合性紫杉醇及伊沙匹隆组的中位 PFS 分别为 10.4 个月、9.6 个月和 7.6 个月, 紫杉醇对后两组的 HR 分别为 0.94 (95% CI=0.73~1.22) 和 0.66 (95% CI=0.51~0.84)。

白蛋白结合性紫杉醇组发生 2 级及以上感觉神经异常的比率为 48%, 伊沙匹隆组为 44%, 而紫杉醇组为 37%; 3 组的 3 级及以上血液学毒性比率分别为 49%、20% 和 12%。

CALGB 40502 研究的结论是: 白蛋白结合性紫杉醇联合贝伐单抗在晚期乳腺癌的一线治疗中并不优于紫杉醇联合贝伐单抗, 而后者明显优于伊沙匹隆联合贝伐单抗。

3.2 维持治疗在晚期乳腺癌治疗中的价值

化疗能延长转移性乳腺癌患者的生存时间, 但化疗持续时间却始终存在争议。KCSG-BR0702 研究的目的是评价 GP 方案(吉西他滨+紫杉醇)在显效后继续维持治疗的意义^[8]。

将 GP 方案(吉西他滨 1250 mg/m², 第 1 天和第 8 天, 紫杉醇 175 mg/m², 第 1 天, 每 3 周重复) 化疗 6 个周期后评价为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)及病情稳定(stable disease, SD)的患者随机分为维持治疗组和观察组。试验共入组 324 例患者, 其中 231 例化疗显效患者被随机分成 2 组。患者中位年龄为 49 岁, HR 阳性比率为 74.5%。维持治疗组的中位化疗周期数为 12 周期。中位随访 33 个月后, 结果显示, 维持治疗组与观察组的中位 PFS 分别为 12.0 个月和 8.3 个月($P=0.030$)。亚组分析显示, 年龄<50 岁(HR=0.50, $P=0.001$) 以及 HR 阴性(HR=0.52, $P=0.019$) 患者获益更多。维持治疗组与观察组的中位 OS 分别为 36.8 个月和 28.0 个月($P=0.047$)。2 级及以上的神经毒性在维持治疗组中更为常见, 但差异没有统计学意义($P=0.210$)。

KCSG-BR0702 研究的结论是: GP 方案化疗显效的患者应该考虑在 6 周期治疗后继续维持治疗, 特别是那些年轻、激素受体阴性、有内脏转移的患者应该推荐维持治疗。

4 结语

今年 ASCO 会议给我们带来了新的药物如 T-DM1, 以及新的治疗方案如用于淋巴结阴性患者的 FAC→wP 方案; 进一步强化了一些概念, 如乳腺癌需要维持治疗; 进一步夯实了一些联合方案的价值, 如紫杉醇周疗加贝伐单抗

抗体的方案。ASCO 会议必将推动乳腺癌临床治疗水平的发展。

【关键词】 乳腺肿瘤;靶向治疗;化学治疗;ASCO

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Krop IE, Lorusso P, Miller KD, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=98675.
- [2] Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41 [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=99368.
- [3] Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919 [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=102986.
- [4] Swain SM, Tang G, Geyer CE, et al. NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=98794.
- [5] Martin M, Lluch A, Ruiz A, et al. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer (BC) comparing FAC with FAC followed by weekly paclitaxel: First efficacy analysis of the GEICAM/2003-02 trial [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=99535.
- [6] Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=99475.
- [7] Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28):4672-4678.
- [8] Im YH, Park YH, Jung KH, et al. A phase III, multicenter, randomized trial of maintenance versus observation after achieving clinical response in patients with metastatic breast cancer who received six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy (KCSG-BR 0702, NCT00561119) [EB/OL]. [2012-07-18]. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=97032.

(收稿日期:2012-07-25)

(本文编辑:罗承丽)

胡夕春,王磊苹.2012 年 ASCO 年会乳腺癌热点报道[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(4):351-357.