

· 专家论坛 ·

2012 年乳腺癌研究进展回顾

吴昊 杨霖龙

新年伊始,回顾过去的 2012 年,恶性肿瘤的诊治领域又取得了许多令人瞩目的成就。在乳腺癌治疗领域,以 ASCO《2012 年临床癌症进展报告》乳腺癌部分的撰写者 Dr. Sylvia Adams 的话来概括:在过去一年,乳腺癌领域的研究进展尤其令人振奋;最新的临床证据表明,新的靶向治疗能使部分晚期乳腺癌患者受益,同时,基因技术使研究人员进一步了解了乳腺癌的发病机制、耐药机制以及如何选择新的治疗靶点^[1]。随着 2012 年 12 月美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会落下帷幕,本年度各项临床研究成果都相继出炉。回顾整年我们不难发现,本年度乳腺癌研究的亮点主要集中在 HER-2 阳性乳腺癌的个体化治疗,激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗的时限、治疗耐药机制以及耐药后的逆转,三阴性乳腺癌基于新的分子分型的诊治思路和外科治疗领域对于前哨淋巴结活检阳性患者的新的处理规范。本文将从以上四方面分别阐述。

1 HER-2 阳性乳腺癌

对于 HER-2 阳性乳腺癌,曲妥珠单克隆抗体无论在新辅助、辅助还是晚期一线、二线、三线治疗中都显示了其无可取代的优势。对于曲妥珠单克隆抗体治疗失败后的挽救治疗,目前的选择主要有拉帕替尼+卡培他滨、曲妥珠单克隆抗体+卡培他滨和拉帕替尼+曲妥珠单克隆抗体等。然而,学者们对 HER-2 通路的研究并未止步,通过联合阻断以及新的靶向药物的研制,2012 年几项临床试验结果的公布给我们提供了更多的选择。

新型抗体-药物共轭物 Frastuzumab emtansine (T-DM1) 是一种免疫抗体结合物。其中曲妥珠单克隆抗体充当制导装置,将具有细胞毒性的 DM1 选择性地传递到 HER-2 阳性的癌细胞上;同时,曲妥珠单克隆抗体本身也可以发挥抗 HER-2 作用。一项 III 期临床研究 (EMILIA) 报道了针对接受过曲妥珠单克隆抗体和紫杉类治疗的 HER-2

阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者采用 T-DM1 或卡培他滨联合拉帕替尼 (XL) 治疗的结果^[2]。该研究显示,在 991 例 HER-2 阳性的患者中,与 XL 治疗组比较,T-DM1 显著延长了患者的中位无疾病进展生存时间 (progress free survival, PFS): 9.6 个月比 6.4 个月。不仅如此,在患者接受治疗 2 年后,T-DM1 组的中位生存率依然明显高于 XL 组 (65.4% 比 47.5%)。中期分析中 T-DM1 组的中位生存时间与 XL 组比较为 30.9 个月比 25.1 个月。如此大的生存获益也使 T-DM1 成为 HER-2 阳性转移性乳腺癌在曲妥珠单克隆抗体治疗失败后的最优选择。现在,几乎所有学者都在等待 2013 年初 FDA 批准 T-DM1 进入临床使用。而一系列针对 HER-2 阳性乳腺癌一线、二线使用 T-DM1 的临床研究正在进行中,我们期待更加令人振奋的结果。

帕妥珠单克隆抗体是另一种抗 HER-2 靶向药物,它主要通过抑制 HER-2 二聚体的形成抑制多条 HER 信号通路,从而激活抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。从理论上讲,它和曲妥珠单克隆抗体与 HER-2 结合的位点不同,应该能协同发挥作用。那么事实如何呢? Cleopatra 研究是一项对比多西他赛联合曲妥珠单克隆抗体+安慰剂 (对照组)/帕妥珠单克隆抗体 (联合组) 初始治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌疗效的 III 期随机对照临床研究^[3]。该研究入组了 808 例患者,中位 PFS 在联合组比对照组为 18.5 个月比 12.4 个月,帕妥珠单克隆抗体的使用显著延长了患者的 PFS;联合给药未显著增加心脏毒性及其他不良事件。基于该项研究,2012 年 6 月 8 日, FDA 批准帕妥珠单克隆抗体联合曲妥珠单克隆抗体和多西他赛作为 HER-2 阳性转移性乳腺癌的一线治疗用药。同时,2012 年版《NCCN 乳腺癌临床实践指南》也将此联合用法作为推荐使用 (preferred)。而一项评价帕妥珠单克隆抗体在辅助治疗中作用的多中心临床研究 APHINITY 正在进行中,我们也等待“联合阻断”带来更大惊喜。

刚刚结束的圣安东尼奥乳腺癌研讨会不仅关注了这些新型抗 HER-2 药物的前期结果,而且也为临床医师给出了经典靶向药物曲妥珠单抗克隆抗体应用中一些疑问的答案。我们知道,HERA 研究已经告诉我们,曲妥珠单抗克隆抗体用比不用好^[4],然而对于用多久更好,似乎一直没有满意的答案。该研究 8 年的中位随访显示,不管激素受体阳性还是阴性,淋巴结 1~3 枚还是 4 枚以上转移,无论是 DFS 还是 OS,曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗的 2 年组均不优于 1 年组,同时发生了更多的心脏毒性。而 1 年的辅助曲妥珠单抗克隆抗体治疗最终显示了 OS 优势($P<0.05$)。这一优势几乎在所有亚组(ER 阳性或阴性,根据转移淋巴结数分组等)中均存在。2012 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会报道了 PHARE 研究的结果:它比较了 6 个月与 12 个月曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗的效果。该研究采用的是非劣效性分析,结果显示,12 个月的辅助治疗依然优于 6 个月,分组分析显示其优效尤其见于 ER 阴性乳腺癌。因此,1 年依然是曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗的推荐疗程。

拉帕替尼在 2012 年几项研究中的结果让人有些失望。ALTTO 研究的初步结果显示拉帕替尼单药无法达到与曲妥珠单抗克隆抗体单药相比的非劣效假设;TEACH 研究结果也显示拉帕替尼治疗组对比安慰剂未能改善 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的 OS,其高达 22% 的 3~4 级不良事件发生率使 20% 的患者无法接受 52 周的辅助治疗。目前,我们依然在等待 ALTTO 试验中联合组和单药曲妥珠单抗克隆抗体对比的结果,也许,拉帕替尼只有在联合用药中寻求突破。

2 激素受体阳性乳腺癌

激素受体阳性乳腺癌被认为是预后良好的一种乳腺癌,然而实际临床工作中,其临床表现往往存在“异质性”。究其原因,目前认为可能主要与 ER 表达水平不同、分子分型不同、多基因预后差异、机体本身因素(如 CYP2D6)以及患者对内分泌治疗的依从性存在差异有关。而内分泌治疗耐药原因异常复杂,涉及通路较多,其耐药后的逆转较困难。也正因为如此,对激素受体阳性的晚期乳腺癌,往往一线内分泌治疗失败后即转用化疗。

近期对芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)耐药机制的研究表明,mTOR 抑制剂可能通过阻断 mTOR 通路来逆转耐药^[5]。分别有一项 II 期临床研究(TAMRAD)和一项 III 期临床研究证实了

此猜想。在 TAMRAD 研究中,111 例绝经后激素受体阳性并有 AI 治疗史的乳腺癌患者被随机分为 2 组,一组为他莫昔芬治疗组,另一组为他莫昔芬+依维莫司治疗组,结果显示,联合组临床获益率提升了 45%,而绝对值增加了 19%;截至 2011 年 9 月,其总生存获益也显示差异有统计学意义^[6]。在另一项 III 期临床研究(BOLERO-2)中,724 例受体阳性晚期乳腺癌患者在初始 AI 耐药后被随机分成依西美坦、依维莫司联合组与依西美坦加安慰剂组^[7]。研究发现,联合组的 PFS 比单药组延长了一倍多(11.0 个月比 4.1 个月)。虽然联合组较单药组出现更多的不良反应,但在密切监测下患者是可耐受的。基于该项临床研究,2012 年 7 月 20 日,FDA 批准了依维莫司联合依西美坦作为晚期激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌的内分泌解救治疗用药。这让我们对激素受体阳性晚期乳腺癌的内分泌治疗又多了一种选择。

对于绝经前激素受体阳性乳腺癌的内分泌辅助治疗,5 年的他莫昔芬似乎已经成为一条“金标准”。然而 2012 年圣安东尼奥研讨会的一则报道却使它受到质疑。来自英国的 ATLAS 临床研究将 6846 例 ER(+)患者在完成 5 年他莫昔芬辅助治疗后随机分成观察组和继续至 10 年他莫昔芬治疗组。中位随访 8 年的结果显示,无论是复发率(25.1% 对比 21.4%),还是乳腺癌病死率(15% 对比 12.2%),10 年组较 5 年组均有下降。这种下降的趋势在第 2 个 10 年尤为明显,降低了近一半的死亡风险。尽管本研究结果可能还无法推广到整个人群,但确实可以带给我们这样一个思考:辅助内分泌治疗的最佳时限到底是多长?这种时限对于不同人群是否一致?是否有一种方法能更好的划分不同危险度的人群接受不同时限的内分泌辅助治疗?

3 三阴性乳腺癌

在过去的一年中,学者们对于三阴性乳腺癌的研究依然没什么突破性的进展,尤其在贝伐单抗克隆抗体治疗乳腺癌的适应证被撤销之后学者们又重新开始探索新的治疗靶点。新的分子分型结果提示,三阴性乳腺癌和分子分型中的 basal-like 似乎并不是一一对应的关系。三阴性乳腺癌还包含更多其他的分子分型,如 claudin-low、luminal-like 等等。其生物学行为不尽相同,治疗方法也应该更加个体化。2012 年 FinXX 研究的最新结果显示,中位随访 59 个月,在三阴性乳腺癌中,加入卡培他滨治疗能改善患者的无复发生存率^[8]。

另外,2012 年上海乳腺癌国际论坛上来自中国的一项 II 期临床研究显示:吉西他滨联合顺铂一线治疗转移性三阴性乳腺癌具有显著疗效,且患者耐受性好,有进一步进行 III 期临床研究的价值。而正在进行的一项全国多中心研究 CBCSG 006 比较了 GP(吉西他滨+顺铂)和 GT(吉西他滨+紫杉醇)组在晚期三阴性乳腺癌一线治疗中的价值,我们也期待着它的结果。另外,一些小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine-kinase inhibitor, TKI)或单克隆抗体都试图在三阴性乳腺癌治疗中寻求突破。我们相信在不久的将来,三阴性乳腺癌的治疗思路将是运用全基因测序挖掘新靶点、更加个体化、更有针对性的治疗。

4 外科治疗新进展

相比靶向治疗领域,乳腺癌外科治疗进展甚微。1~3 枚前哨淋巴结宏转移是否需要腋窝淋巴结清扫依然存在争议,但 2012 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》和 2011 年 St. Gallen 专家共识都对此进行了更新,指出临床腋窝淋巴结阴性、T₁ 或 T₂、病理检查有 1~2 枚前哨淋巴结转移、行保留乳房治疗术后需全乳放射治疗、激素受体阳性未行新辅助化疗的乳腺癌患者无需进一步行腋窝淋巴结清扫。本结论主要基于 Z0011 临床研究得出,而此项研究在业界存在诸多争议,如没有达到预定的入组人数(891/1900),患者入组时存在选择误差,入组患者肿瘤负荷相对较低,随访时间尚不够长,ER 阴性患者及年轻患者比例较低,以及全乳房照射野未能很好界定等均影响结论的可靠性。不管指南的更新能否直接改变临床实践,但在对待前哨淋巴结阳性的患者时,临床医师还是多了一种选择。

5 结语

展望 2013 年,还有哪些新的临床研究结果为我们所期待呢?对于靶向治疗,我们期待更加成熟的疗效预测生物标志物,它们或许是 EGFR、PI3K,又或许是第 10 号染色体上磷酸酶和张力蛋白同源缺失的基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)、血清 sHER-2,更可能是目前未知的标志物。帕妥珠单抗抗体、T-DM1 的成功让我们看到了协同靶向治疗的优势,那么 ALTTO、BETH 研究的结果是不是能延续这种辉煌呢?曲妥珠单抗抗体和拉帕替尼以及贝伐单抗抗体的联合应用能否给患者带来更

大的受益? T-DM1 在新辅助治疗和晚期乳腺癌治疗中都显示了巨大的优势,在辅助治疗中效果如何?联合帕妥珠单抗抗体的辅助临床研究 APHINITY 能否复制 HERA 的结果?短期抗 HER-2 治疗到底有没有优势?对于发展中国家的我们,有没有更加经济有效的靶向治疗方式呢?在内分泌治疗中,依维莫司的联合改变了内分泌治疗在晚期乳腺癌治疗中有效性较低的尴尬处境,它和依西美坦联合能否推广到其他 AI? 弗维斯群 500 mg 对比 250 mg 的优势能否在更大规模、更长随访时间的临床研究中凸显?……正是对这些未知的不断探索推动了乳腺癌研究的发展,也使更多的患者在研究中获益。展望 2013 年,我们相信,更多的答案会揭晓!

【关键词】 乳腺肿瘤;靶向治疗;内分泌治疗;三阴性乳腺癌;外科治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Roth BJ, Krilov L, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2012: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(1):131-161.
- [2] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 367(19):1783-1791.
- [3] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(2):109-119.
- [4] Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study [J]. J Rheumatol, 2000, 27(3):623-629.
- [5] O'Regan R, Hawk NN. mTOR inhibition in breast cancer: unraveling the complex mechanisms of mTOR signal transduction and its clinical implications in therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(7):859-872.
- [6] Howell SJ. Advances in the treatment of luminal breast cancer [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013, 25(1):49-54.
- [7] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6):520-529.
- [8] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(1):11-18.

(收稿日期:2013-01-08)

(本文编辑:罗承丽)