

## · 专家论坛 ·

## 2013 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会回顾

周永昌 鲁庆荣 叶润桑 刘晴

由得克萨斯大学健康科学中心癌症治疗研究中心(CCTR)、美国癌症研究协会(AACR)和贝勒(Baylor)医学院共同主办的第 36 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)于 2013 年 12 月 10~14 日在美国得克萨斯州顺利召开。约有七千多位专家、教授、临床专业医护人员和科学家们参加了此次会议。会议一如以往地报告和探讨了一些常规治疗问题及病例,并且多位专家还报告了乳腺癌相关的临床研究进展。笔者选择会议研讨中几个热点的内容,与大家分享。

## 1 HER-2 阳性乳腺癌的治疗方案

在本次会议上,抗 HER-2 靶向治疗的基础和临床研究之进展仍是一大讨论重点。多位专家报告了相关研究。

Piccart-Gebhart 教授等<sup>[1]</sup>设计的随机 III 期临床试验,即对 HER-2 阳性乳腺癌患者拉帕替尼和(或)曲妥珠单抗治疗优化的临床试验,又称 NeoALTTO (BIG 1-60),要求 3 组患者随机接受 6 周的靶向药物:A 组,拉帕替尼 1500 mg/d 口服治疗;B 组,曲妥珠单抗 4 mg/kg 静脉滴注;C 组,先接受 6 周曲妥珠单抗 4 mg/kg 静脉滴注,之后 12 周,再每周予以 2 mg/kg 静脉滴注与拉帕替尼(1000 mg/d)联合治疗。在后续 12 周,每组都加用每周一次的紫杉醇(80 mg/m<sup>2</sup>),并继续使用同一靶向药物直至决定手术为止;术后都会接受 3 个周期的 FEC(5-氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup>,表柔比星 100 mg/m<sup>2</sup>,环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注)化疗,之后 34 周 3 组再予以与术前分组时相同的靶向药物治疗,但使用曲妥珠单抗治疗的患者,

其剂量会增至 6 mg/kg。之前公布的 NeoALTTO 试验结果已经显示,拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗比拉帕替尼或曲妥珠单抗治疗获得的 pCR 率高。该项研究进一步探讨了 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者无事件生存(event-free survival, EFS)率和 OS 是否比未获得 pCR 的患者高。结果显示:对 HER-2 阳性的原发性乳腺癌患者而言,应用拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗比拉帕替尼或曲妥珠单抗治疗的 pCR 更高;在所有患者中,达到 pCR 的患者 EFS 和 OS 均明显优于未达 pCR 的患者。然而,在 Hurvitz 等<sup>[2]</sup>的 TRIO-US B07 II 期临床试验中,拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗(双重抗 HER-2 药物治疗)与单用曲妥珠单抗治疗相比较却未能显示出显著差别。该研究将 HER-2 阳性乳腺癌患者随机分成 3 组:(1)曲妥珠单抗治疗(先予以 8 mg/kg,后续为 6 mg/kg);(2)拉帕替尼 1000 mg/d;(3)拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗。3 组后续均予以多西他赛(docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注)、卡铂[carboplatin, 曲线下面积(AUC)=6]静脉滴注 3 个周期,直至决定手术。试验结果显示:拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗组的 pCR 显著高于拉帕替尼单药组(52%比 25%, $P=0.02$ ),但拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗组的 pCR 与曲妥珠单抗治疗组比较,差异并无统计学意义。尽管抗 HER-2 靶向药物的疗效还有待进一步评估,但学者们一致认为抗 HER-2 药物治疗对 HER-2 阳性乳腺癌的治疗效果显著;而 NeoALTTO 试验结果显示,pCR 率的提高能够使患者获得更长的生存时间,此结果对于早期 HER-2 阳性乳腺癌领域的药物研发进程也是至关重要的。

贝伐珠单抗和曲妥珠单抗辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的研究(又称 BETH 试验),也在本次会议上引起诸多专家的关注。BETH 是随机对照 III 期临床试验,旨在评估术后辅助化

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.01.002

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院(周永昌);澳门科技大学(周永昌);香港癌转译研究组织及香港仁康医疗乳腺综合诊治中心(叶润桑、刘晴);香港癌转译研究组织及香港理工大学康复治疗科学系(鲁庆荣)

通信作者:周永昌,Email:louis.chow@ootr.com

疗方案中增加贝伐珠单抗抗体和曲妥珠单抗抗体是否可以改善 HER-2 阳性、腋窝淋巴结转移或高复发风险乳腺癌患者的预后。Slamon 等<sup>[3]</sup>报告了此项研究的主要结果。BETH 试验共纳入 3509 例患者,其中 3231 例患者随机入组:A 组接受 TCH(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗抗体)或 TCH 联合贝伐珠单抗抗体治疗;B 组共 278 例患者随机入组,接受表柔比星+曲妥珠单抗抗体+贝伐珠单抗抗体治疗或者表柔比星+曲妥单抗抗体治疗。分析后试验数据发现:中位随访 38 个月后,A 组中两种治疗方案的无侵袭性疾病生存(invasive disease-free survival, IDFS)率均为 92%,并且两组之间差异无统计学意义,而 B 组中接受表柔比星+曲妥珠单抗抗体治疗的患者 IDFS 率稍低,为 89%。在 BETH 试验中 TCH 的 IDFS 高达 92%,研究人员认为这是目前最好的 HER-2 阳性乳腺癌患者辅助治疗的研究结果。在 BETH 试验中,HER-2 阳性乳腺癌化疗方案中增加贝伐珠单抗抗体治疗的患者共有 1752 名,与仅接受标准化疗方案的 1757 名患者相比较,两者 IDFS 率差异无统计学意义(92%比 92%, $HR = 1.00, P = 0.9789$ )。中位随访 38 个月的数据显示,在 A 组或 B 组中联合贝伐珠单抗抗体治疗均未改善患者的 IDFS。这两组患者的远期疗效是否相同,还有待继续评估。BETH 试验对安全性的研究也发现,单独采用贝伐珠单抗抗体治疗会引起更多的不良反应,如高血压、出血、充血性心衰、蛋白尿以及胃肠穿孔等。

## 2 针对特定的三阴性乳腺癌患者的新辅助化疗方案中增加卡铂

CALGB 40603 和 I-SPY 两项临床试验数据显示,新辅助化疗方案中增加卡铂可以改善患者的 pCR 率。Sikov 等<sup>[4]</sup>进行的 CALGB40603 随机 II 期临床试验,治疗了 443 例可手术的 II、III 期三阴性乳腺癌患者。患者被随机分为标准新辅助化疗( $n = 108$ ),标准新辅助化疗+卡铂( $n = 113$ ),标准新辅助化疗+贝伐珠单抗抗体( $n = 110$ )和标准新辅助化疗+卡铂+贝伐珠单抗抗体( $n = 112$ ),共 4 组,在新辅助治疗完成 4~8 周后进行手术。结果显示:新辅助化疗+卡铂组患者的乳腺 pCR 率比新辅助化疗组高,差异有统计学意义(60%比 46%, $P = 0.0018$ ),随机分配到新辅助化疗+卡铂

组的患者其乳腺/淋巴结 pCR 率也比新辅助治疗组高(54%比 41%, $P = 0.0029$ );而对比使用贝伐珠单抗抗体和未使用贝伐珠单抗抗体的患者,只有乳腺的 PCR 率增加,差异有统计学意义(59%比 48%, $P = 0.0089$ )。pCR 率是提示预后的一个重要标志。II、III 期三阴性乳腺癌患者的新辅助治疗中加用卡铂,使 pCR 率增高<sup>[4]</sup>,这一研究结果令人振奋。然而,此项研究中加入卡铂或贝伐珠单抗抗体方案的毒性作用也随之增加,使用卡铂对比不用卡铂更常见 3~4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症(分别为 56%比 20%和 22%比 4%)。

另一项由 Rugo 等<sup>[5]</sup>报道的 I-PSY 研究中,71 例患者接受 veliparib/卡铂联合紫杉类药物治疗。其中,三阴性乳腺癌患者 38 例,激素受体阳性、HER-2 阴性的乳腺癌患者 33 例。另有 44 例 HER-2 阴性乳腺癌患者随机分配到紫杉类药物序贯蒽环类作为标准新辅助化疗组。试验结果也显示接受 veliparib 联合卡铂标准治疗的三阴性乳腺癌患者,其 pCR 率高于仅接受标准治疗的对照组。

## 3 运动可缓解乳腺癌患者因芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)导致的关节疼痛

AI 对激素受体阳性乳腺癌患者的有效治疗具有重要意义。激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者术后或其他初始治疗后需要继续服用芳香化酶抑制剂。Irwin 等<sup>[6]</sup>在会上表示:这部分激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者在服用 AI 的第 1 年内,近 20% 的患者会停止服药,50% 以上服用 AI 的患者出现过关节痛或关节僵硬等不良反应。这种不良反应是患者停药的最主要原因。并且, Irwin 等<sup>[6]</sup>报告了有关运动对 AI 相关性关节痛的随机临床研究,也称为 HOPE(hormones and physical exercise)研究。该项研究纳入了 121 例诊断为 I~III 期激素受体阳性的绝经后乳腺癌且服用 AI 至少 6 个月的患者。所有患者均至少有轻度的关节痛,有运动能力,但之前未进行积极运动(每周运动时间少于 90 min)。61 例患者被随机分配到运动组,该组患者在监督下每周进行 2 次力量训练,每周 150 min 中等强度的有氧运动;另 60 例患者为常规治疗组。该项研究为期一年。在第 12 个月时,运动组患者最高的关节疼痛评分(worst joint pain score)降低了 20%,而常规治疗

组患者的最高的关节疼痛评分仅减少 3%。同时,运动减少 AI 相关的关节疼痛在此项研究中也表现出了量效关系。参与了推荐的运动量后,参与监督下推荐运动量 $\geq 80\%$ 的患者,其最高疼痛评分下降了 25%,而参与监督下推荐运动量 $<80\%$ 的患者最高疼痛评分仅下降了 14%。虽然此项研究并不能明确到底是力量训练,还是有氧运动,或者是两者结合才达到减少关节疼痛的效果,但运动可以减轻服用 AI 的最常见不良反应——关节痛,这一结果可以被视为采用运动方法进行临床干预 AI 相关性关节痛的基础,可以提高坚持服用 AI 的乳腺癌患者的生存率和生活质量。

#### 4 结语

这次圣安东尼奥乳腺癌研讨会的内容大多与过往无异,较为热点的内容如上所述。值得关注的是,运动可预防乳腺癌转移和复发,以及如何深入预防乳腺癌患者的创伤后遗症和如何提高患者术后的生活质量,并未在此次会议中成为重点话题。笔者认为:获得治愈或病情稳定的患者,其日常生活和心理健康最值得关注,希望在未来的大会中同仁们能共同探讨。

【关键词】 乳腺肿瘤; 靶向治疗; 新辅助化疗;  
芳香酶抑制剂; 不良反应

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

#### 参 考 文 献

[1] Piccart-Gebhart M, Holmes AP, de Azambuja E, et al. The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06): 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [EB/OL]. [2013-12-28]. <http://www.sabcs.org/resources/>.

[org/resources/](http://www.sabcs.org/resources/).

- [2] Hurvitz SA, Miller JM, Dichmann R, et al. Final analysis of a phase II 3-arm randomized trial of neoadjuvant trastuzumab or lapatinib or the combination of trastuzumab and lapatinib, followed by six cycles of docetaxel and carboplatin with trastuzumab and/or lapatinib in patients with HER2+ breast cancer (TRIO-US B07): 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [EB/OL]. [2014-01-02]. <http://www.sabcs.org/resources/>.
- [3] Slamon DJ, Swain SM, Buyse M, et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab  $\pm$  bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive or high risk node-negative breast cancer; 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [EB/OL]. [2014-01-04]. <http://www.sabcs.org/resources/>.
- [4] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603 (Alliance): 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [EB/OL]. [2014-01-05]. <http://www.sabcs.org/resources/>.
- [5] Rugo HS, Olopade O, DeMichele A, et al. Veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: First efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL; 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [EB/OL]. [2014-01-06]. <http://www.sabcs.org/resources/>.
- [6] Irwin ML, Cartmel B, Gross C, et al. Randomized trial of exercise vs. usual care on aromatase inhibitor-associated arthralgias in women with breast cancer: The hormones and physical exercise (HOPE) study; 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2013 [EB/OL]. [2014-01-07]. <http://www.sabcs.org/resources/>.

(收稿日期:2014-01-25)

(本文编辑:罗承丽)

周永昌,鲁庆荣,叶润桑,等. 2013 年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,2014,8(1): 6-8.