

## · 专家论坛 ·

## 2014 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会回顾

邵志敏 郑以孜

由美国德克萨斯大学健康科学中心癌症治疗研究中心、美国癌症研究协会和贝勒(Baylor)医学院共同主办的第 37 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会,于 2014 年 12 月 9~13 日在美国圣安东尼奥市顺利召开。作为全球乳腺癌领域的年度盛会,此次会议同样公布了一批令人瞩目的研究结果,其范围涵盖基础、转化和临床领域。在此,笔者选取一些热点的临床研究进行较详尽的回顾,以飨读者。

## 1 激素受体阳性乳腺癌治疗进展

在临床实践中,对于激素受体阳性的绝经前早期乳腺癌患者,推荐使用 5 年以上他莫昔芬辅助治疗,而卵巢功能抑制对于接受他莫昔芬治疗的妇女的价值尚不确定。备受关注的激素受体阳性乳腺癌卵巢功能抑制试验,又称 SOFT 试验,在本次会议中公布了研究结果。Francis 等<sup>[1]</sup>设计的前瞻性Ⅲ期随机临床试验(SOFT),随机入组了 3 066 例绝经前妇女,并将其随机分为 3 组,分别接受 5 年口服他莫昔芬(20 mg/d)、5 年口服他莫昔芬(20 mg/d)+卵巢功能抑制、5 年口服依西美坦(25 mg/d)+卵巢功能抑制的治疗。其中卵巢功能抑制治疗包括每 28 天 1 次曲普瑞林肌肉注射(3.75 mg)、双侧卵巢切除或双侧卵巢放射治疗。主要研究终点为 DFS,次要研究终点为无乳腺癌间期(breast cancer-free interval, BCFI)、无远处复发间期(distant recurrence-free interval, DRFI)和 OS。经历了 5.6 年的中位随访后,主要结果显示:他莫昔芬联合卵巢抑制组与他莫昔芬单药组的 5 年 DFS(86.6% 比 84.7%)、5 年 BCFI(88.4% 比 86.4%)、DRFI 及 OS 差异均无统计学意义。在曾经化疗的患者(中位年龄 40 岁)中,发现他莫昔芬联合卵巢抑制组复发的相对风险比他莫昔芬单药组降低了 22% ( $HR=0.78$ , 95%  $CI:0.6 \sim 1.2$ )。而在化疗后保持未绝经状态的患者中,他莫昔芬联合卵巢抑制组的 5 年 BCFI 显著优于他莫昔芬单药组(82.5% 比 78%)。SOFT 研究对小于 35 岁的

患者进行分析发现,他莫昔芬联合卵巢抑制组和他莫昔芬单药组的 BCFI 分别为 83.4%、78.9%。

Pagani 等<sup>[2]</sup>将 SOFT 试验与另一项研究绝经前激素受体阳性早期乳腺癌的 TEXT 试验联合分析后发现,依西美坦联合卵巢抑制组的 5 年 DFS(91.1% 比 87.3%)、5 年 BCFI(92.8% 比 88.8%)和 5 年 DRFI(93.8% 比 92.0%)均较他莫昔芬联合卵巢抑制组有显著提高。因此,在高危人群的队列研究中,依西美坦联合卵巢功能抑制可能会进一步减少复发。

虽然总体上绝经前人群并未从联合卵巢功能抑制中获益,但是,在需要辅助化疗且化疗后保持未绝经状态的患者中,加用卵巢功能抑制治疗能够降低疾病复发。因此,学者们认为应该选择性考虑在人群(尤其是年龄小于 35 岁的患者)中,在他莫昔芬基础上加用卵巢功能抑制治疗,而依西美坦联合卵巢功能抑制可能是一个新的治疗选择<sup>[1]</sup>。最后,SOFT 研究的不良事件分析显示,加用卵巢功能抑制治疗会加重绝经期症状,如抑郁、高血压、糖尿病以及骨质疏松<sup>[1]</sup>。

ER 阳性乳腺癌中,有 40%~45% 的患者存在磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位  $\alpha$  (phosphoinositide-3-kinase catalytic  $\alpha$ , PIK3CA) 的激活突变<sup>[3]</sup>,这将引发信号通路的传导。PI3K/mTOR 信号活化被认为是内分泌治疗的一个耐药机制<sup>[4]</sup>,已成为过去 10 年中研究的热点。Krop 等<sup>[3]</sup>开展的 FERG 是一项随机Ⅱ期临床试验,为在内分泌治疗耐药的患者中应用 PI3K 抑制剂提供了更多证据。FERG 试验纳入了 168 例绝经后 ER 阳性、HER-2 阴性且芳香化酶抑制剂耐药的进展期或转移性乳腺癌患者,随机分为两组,分别进行 PI3K 抑制剂 pictilisib(340 mg,每天 1 次)联合氟维司群(500 mg,每 28 天 1 次)或氟维司群(500 mg,每 28 天 1 次)联合安慰剂治疗。此次会议公布了第一部分的研究结果:意向性分析显示,在氟维司群基础上加用 pictilisib 能改善患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)(6.6 个月比 5.1 个月,  $HR=0.74$ , 95%  $CI:0.51 \sim 1.05$ ),但差异无统计学意义。而在 ER、PR 均阳性的患者亚组

中,联合治疗使 PFS 显著延长(7.4 个月比 3.7 个月,  $HR=0.44$ , 95%  $CI:0.28 \sim 0.68$ )。此外,该研究还发现,PIK3CA 突变状态并不能预测 pictilisib 带来的获益。Krop 等<sup>[3]</sup>认为,这可能意味着 PIK3CA 突变不是激活 PI3K 信号传导的唯一途径。在安全性分析方面,FERGI 试验结果与 I 期试验保持一致,胃肠道反应是 pictilisib 减少剂量和停止用药的最重要原因。总体而言,FERGI 试验结果增强了学者们进一步开展 PI3K 通路抑制剂研究的信心。

## 2 HER-2 阳性乳腺癌治疗进展

BOLERO-1 是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验,旨在评估每周使用曲妥珠单抗抗体和紫杉醇基础上,加用 PI3K/mTOR 通路抑制剂依维莫司一线治疗是否能延长 HER-2 阳性进展期乳腺癌患者的 PFS。而在此次会议中,Hurvitz 等<sup>[5]</sup>报告的 BOLERO-1 结果显示,依维莫司未能有效克服曲妥珠单抗抗体耐药。该研究纳入了 719 例局部进展期或晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者,按 2:1 的比例随机将其分为两组,而口服依维莫司(10 mg,每天 1 次)联合每周紫杉醇(80 mg/m<sup>2</sup>)加曲妥珠单抗抗体组 PFS(14.95 个月比 14.49 个月)并未比安慰剂联合紫杉醇(80 mg/m<sup>2</sup>)加曲妥珠单抗抗体组更长。在激素受体阴性的亚组中,加用口服依维莫司组中位 PFS 延长了 7 个月(20.27 个月比 13.08 个月),但仍未达到预设的统计学差异。尽管 BOLERO-1 的结果未达到研究者的期望,但此次试验的数据印证了 BOLERO-3 的观察结果,即依维莫司对进展期 HER-2 阳性乳腺癌的疗效与激素受体状态有关,在不含内分泌治疗的情况下,依维莫司有可能改善激素阴性、HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者预后。安全性分析结果显示,依维莫司组中不良反应导致的病死率更高(3.6%比 0),与先前报道的 BOLERO-3 试验一致。

此外,Perez 等<sup>[6]</sup>报告了一项关于抗 HER-2 靶向治疗疗效预测的研究。该研究纳入了来自 N9831 试验的 945 例患者,评估了 HER-2 阳性乳腺癌患者接受多柔比星联合环磷酰胺序贯每周紫杉醇化疗加或不加靶向治疗时,间质肿瘤浸润淋巴细胞(stromal tumor-infiltrating lymphocytes, S-TILs)是否具有预后与疗效预测作用。研究中位随访时间为 6.9 年,主要研究终点为无复发生存(recurrence-free survival, RFS)。化疗组的单因素及多因素分析均显示,在肿瘤间质有高水平淋巴细胞浸润( $\geq 60\%$ )的乳腺癌患者中,10 年 RFS 比低水平组明显延长,即 S-TILs 能有效预测 HER-2 阳性早期乳

腺癌患者的化疗疗效。但 S-TILs 并不能预测化疗联合靶向治疗的疗效。并且,只有在肿瘤间质低水平淋巴细胞浸润( $<60\%$ )组中,联合靶向治疗能延长 10 年 RFS,反之,在低水平 S-TILs 的患者中应用靶向治疗是非常必要的。有研究者认为,对于 HER-2 阳性患者辅助曲妥珠单抗抗体靶向治疗疗效肯定,这项研究还不足以改变临床决策,但对于小部分高水平 S-TILs(9.9%)的患者而言,无论是否在化疗基础上联合靶向治疗均能取得较好的治疗效果<sup>[6]</sup>。因此,对这部分患者可考虑减少治疗干预,但这有待在将来的独立队列研究中进一步探讨 S-TILs 的价值。

## 3 三阴性乳腺癌治疗进展

三阴性乳腺癌由于缺乏治疗靶点,一直是公认的难治性乳腺癌。既往研究表明,大约 15% 的三阴性乳腺癌患者携带 BRCA1/2 突变,这类突变与同源重组修复机制损伤有关,可能对铂类药物较敏感<sup>[7]</sup>。Tutt 等<sup>[8]</sup>开展的 TNT 试验是一项随机 III 期临床试验,对比卡铂和多西他赛在转移或局部复发进展的三阴性或 BRCA1/2 突变乳腺癌患者中的疗效。TNT 研究入组了 376 例局部复发的晚期或转移性乳腺癌患者,均为三阴性或 BRCA1/2 突变者,随机分为卡铂组[血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)=6, 每 3 周 1 次,共 6 疗程]和多西他赛组(100 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周 1 次,共 6 疗程)。主要研究终点为客观缓解率(objective response rate, ORR),次要研究终点为 PFS、OS、交叉治疗 ORR 和不良反应。中位随访时间为 11 个月。结果显示:在全部研究病例中,卡铂组与多西他赛组的 ORR(31.4%比 35.6%)、中位 PFS(3.1 个月比 4.5 个月)以及中位 OS(12.4 个月比 12.3 个月)的差异均无统计学意义。但在携带 BRCA1/2 突变的患者中,卡铂组的 ORR(68.0%比 33.3%)和中位 PFS 期(6.8 个月比 3.1 个月)显著优于多西他赛组。TNT 试验结果支持对转移性三阴性乳腺癌及家族性乳腺癌患者进行 BRCA1/2 基因分型,以利于临床治疗方案的选择。

在本次会议上,免疫治疗领域的各项报道引起了与会者的广泛关注。Nanda 等<sup>[9]</sup>报告的 KEYNOTE-012 研究,是一项将人源化程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)抗体 pembrolizumab(MK-3475)单药疗法应用于化疗后复发或晚期三阴性乳腺癌的多中心非随机 I b 期临床试验。这项免疫治疗展现了振奋人心的治疗潜力。PD-1 主要表达在激活的 T 细胞上,而 PD-1 的配体



(programmed death 1 ligand, PD-L1) 则表达在肿瘤细胞与巨噬细胞上。由于 PD-1 与其配体的结合会损伤 T 细胞的功能,肿瘤可以由此逃避免疫监视。KEYNOTE-012 试验入组了 32 例筛查确定肿瘤为 PD-L1 表达阳性的患者,大多数患者曾接受 2 次以上的化疗,87.5% 的患者曾接受过新辅助化疗或辅助治疗。所有入组患者都接受了每 2 周静脉滴注 pembrolizumab (10 mg/kg),每 8 周进行 1 次疗效评估。研究的主要终点包括整体安全性、耐受性、抗肿瘤活性;次要终点包括 PFS、OS、缓解持续时间。中位治疗时间为 59.5 d (1~383 d)。结果显示:治疗相关的不良事件发生率  $\geq 5\%$ ,其中 4 例 (12.5%) 患者经历了 3 级事件,1 例 (3.1%) 患者经历了 4 级事件,3 例 (9.4%) 出现了严重不良反应事件,1 例 (3.1%) 患者死亡。最终疗效评估纳入了 27 例患者,总体缓解率为 18.5% (5 例),完全缓解 3.7% (1 例),部分缓解 14.8% (4 例),疾病稳定 25.9% (7 例),疾病进展 44.4% (12 例),中位 PFS 为 1.9 个月,6 个月 PFS 为 23.3%。在进行试验分析时,5 例获得缓解的患者中仍有 3 例在继续治疗。这些患者的治疗时间已超过 48 周。总体而言,pembrolizumab 治疗 PD-L1 阳性乳腺癌的安全性和耐受性良好,治疗产生的应答也有一定持久性,因此,其在进展期三阴性乳腺癌中的应用可谓颇具前景。在 2015 年,另一项针对 pembrolizumab 治疗进展期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验即将启动。

#### 4 结语

尽管此次圣安东尼奥研讨会的一些临床试验得到了阴性结果,但仍有许多热点研究结果值得细细品味。值得关注的是:SOFT 试验揭示了内分泌治疗联合卵巢功能抑制的作用;FERGI 试验为 PI3K 抑制剂应用于内分泌治疗耐药的患者提供了更多证据;BOLERO-1 试验展示了依维莫司的疗效;肿瘤间质浸润淋巴细胞可能在 HER-2 阳性乳腺癌中具有预后与预测价值;TNT 试验对比了 BRCA1/2 突变或三阴性乳腺癌中卡铂和多西他赛的疗效;KEYNOTE-012 试验对三阴性乳腺癌的免疫治疗进行了探索。这些临床试验对于启发科学研究,乃至改变临床实践都具有深远的意义。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 靶向治疗; 化疗; 免疫治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

#### 参 考 文 献

- [1] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Analysis of the SOFT trial [EB/OL]. [2014-12-11]. [http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L\\_146&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L_146&terms=).
- [2] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(2):107-118.
- [3] Krop I, Johnston S, Mayer IA, et al. The FERG phase II study of the PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) plus fulvestrant vs fulvestrant plus placebo in patients with ER+, aromatase inhibitor (AI)-resistant advanced or metastatic breast cancer - Part I results [EB/OL]. [2014-12-10]. [http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L\\_248&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L_248&terms=).
- [4] 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.
- [5] Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and paclitaxel as first-line therapy in women with HER2+ advanced breast cancer: BOLERO-1 [EB/OL]. [2014-12-12]. [http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L\\_859&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L_859&terms=).
- [6] Perez EA, Ballman KV, Anderson SK, et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes (S-TILs): In the alliance N9831 trial S-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit [EB/OL]. [2014-12-12]. [http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L\\_1455&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L_1455&terms=).
- [7] Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(3):707-714.
- [8] Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012) [EB/OL]. [2014-12-11]. [http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L\\_789&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L_789&terms=).
- [9] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer [EB/OL]. [2014-12-10]. [http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L\\_1349&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs14/view.php?nu=SABCS13L_1349&terms=).

(收稿日期:2014-12-30)

(本文编辑:罗承丽)