

2015 年圣安东尼奥国际乳腺癌研讨会回顾

张瑾 魏嘉阳

【摘要】 笔者选取了 2015 年圣安东尼奥国际乳腺癌会议研讨的一些热点话题,包括乳腺癌化疗、新辅助化疗、分子靶向治疗及免疫治疗,简要介绍了本次大会公布的多项研究结果,以期为广大临床医师提供参考,推进乳腺癌治疗的标准化、规范化。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法,辅助; 免疫疗法; 分子靶向治疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

Review of 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium Zhang Jin, Wei Jiayang. Department of Breast Surgery, Cancer Institute & Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhang Jin, Email: zhangjin@tjmuch.com.cn

【Abstract】 This article selected some hot topics discussed in San Antonio Breast Cancer Symposium in 2015, including chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, molecular targeted therapy and immunotherapy for breast cancer patients, and briefly introduced several significant findings presented at the conference in order to provide references to medical staff of breast care and improve the standardization and normalization of breast cancer treatment in the future.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Immunotherapy; Molecular targeted therapy

作为全球乳腺癌领域的盛会——第 38 届圣安东尼奥国际乳腺癌研讨会于 2015 年 12 月 8~12 日在美国圣安东尼奥市举行。此次大会由美国德克萨斯大学癌症治疗研究中心、美国癌症研究协会和 Baylor 医学院共同主办。大会上公布了一系列研究成果,涵盖了乳腺癌手术、化疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗等多个方面的最新进展。在此,笔者选取一些热点话题作一回顾,以飨读者。

一、辅助化疗

化疗在乳腺癌治疗过程中拥有举足轻重的作用,是不可缺少的组成部分。

本次会议报告了 DBCG77B 随机研究的结果^[1]。该研究旨在比较高危绝经前乳腺癌患者口服环磷酰胺、左旋咪唑、环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶(CMF)化疗与无辅助化疗的疗效,采用回顾性研究的方式,选取 1977—1983 年的 1 146 例高危绝经前乳腺癌患者随机入组,以 OS(随访 25 年)作为主要研究终点^[1]。研究结果显示:高危绝经前乳腺癌患者口服环磷酰胺和 CMF 化疗,较无辅助治疗组能

显著延长 DFS 和 OS,且获益持续至少 25 年。后期,研究者将入组患者按已有的分子分型分为 4 个亚组,分别为:luminal A 型[ER(+),PR>20%、HER-2(-)、Ki67≤13%]、luminal B 型、HER-2(+)型及 basal-like 型,分别统计各亚组的 10 年 DFS。相较其他亚组,在 luminal A 型中 10 年 DFS 率为 61.3%,25 年 OS 率为 39.4%,与非 luminal A 型比较, $P<0.05$,意味着 luminal A 型不能从化疗中获益,而非 luminal A 型表现为明显获益。该实验拥有预设的、独立的数据,并进行了长时间的随访,研究数据及结果为乳腺癌的治疗提供了直接有效的建议及帮助。但是,由于该研究开展时间较早,当时对于乳腺癌系统化治疗还未完善,对乳腺癌化疗中蒽环类及紫杉类药物作用认识不足,不包含内分泌治疗、抗 HER-2 治疗等的现代标准治疗。因此,在临床实践中应综合性评估该研究结果及其应用。

此外,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+曲妥珠单抗抗体(AC-TH)以及多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗抗体(TCH)辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的疗效^[2]。第 4 次疗效分析(中位随访时间 10.3 年)显示:与对照组 AC-T 比较,AC-TH 组和 TCH 组维持了长期显

著性获益,但 TCH 组相对于 AC-TH 组 DFS 事件数为 224 例比 217 例(69.6%比 68.4%),仅多不到 10 例,AC-TH 组没有比 TCH 组疗效更好的趋势。为了解蒽环类药物是否能使高风险的 HER-2 阳性(淋巴结阳性或淋巴结 ≥ 4 枚)早期乳腺癌患者获益,研究人员对数据进行了进一步分析,与 TCH 方案相比,AC-TH 并未明显改善 DFS 及 OS,但 3、4 级充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)事件数约为 TCH 组的 5 倍(21 例比 4 例),并且 AC-TH 组的白血病事件和持续性左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降 $>10\%$ 事件更多(200 例比 97 例)。这提示 TCH 能够应用于对蒽环类药物耐受性不良的患者,能够减少患者不良事件的发生。

本次会议也公布了新辅助化疗后有残余病灶的 HER-2 阴性乳腺癌接受卡培他滨辅助治疗的 3 期临床研究结果(CREATE-X 临床研究)^[3]。该研究选取 900 例符合入组条件的 I ~ III_B 期接受新辅助化疗[方案:多柔比星+多西他赛(AT),含 A 方案,或多西他赛+卡铂(TC)]的乳腺癌患者,并将其随机分为两组,对照组接受标准的术后治疗,包括规范的术后化疗及足够疗程和剂量的内分泌、靶向治疗,同时研究组在接受标准治疗后继续使用卡培他滨(每天 2 500 mg/m²,口服 14 d,每 3 周重复)8 个周期维持治疗。首要研究终点为 DFS,次要研究终点为 OS、安全性及成本-效应分析。经过 8 个周期卡培他滨维持治疗组患者较对照组 5 年 DFS(74.1%比 67.7%, $P=0.005$)、5 年 OS(89.2%比 83.9%, $P<0.01$)有明显改善。继标准新辅助化疗之后,对于已证实有病理残留/淋巴结阳性者,术后卡培他滨辅助治疗可显著延长患者 DFS 及 OS。DFS 亚组分析显示卡培他滨较对照组均有获益,这说明,无论患者体内激素受体情况如何均能获益。在治疗期间,实验组较对照组发生中性粒细胞数量减少及腹泻的患者明显增加($P<0.01$, $P=0.04$)。综合安全性及患者获益,根据中期安全性分析(50 例患者接受 6 个周期卡培他滨治疗),独立数据监测委员会(Independent Data Monitoring Committee, IDMC)建议新辅助化疗患者术后卡培他滨维持治疗至 8 个周期。这项研究主要针对预后不良的患者群体,探讨标准新辅助化疗后辅助使用 8 个周期口服氟尿嘧啶类药物的实用价值。随之而来的不良反应会导致部分患者中断治疗或治疗减量,但对于新辅助治疗后仍有残留病灶的患者群体,其生存获益相较于不良反应而言,是相当值得肯定的。以往试验未得到阳

性结果可能与患者并未使用标准化的含有紫杉类和/或蒽环类药物的化疗方案相关。

二、新辅助化疗

新辅助化疗在早期乳腺癌患者中的应用一直以来备受关注。在该患者群中,新辅助化疗有助于提高患者保留乳房手术比例,有利于患者术后各项功能的恢复,特别是对新辅助治疗后达到 pCR 的患者,能够延长患者的 OS 及无事件生存率(event-free survival, EFS)。GeparSixto 研究设计主要针对三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)和 HER-2 阳性乳腺癌符合新辅助化疗适应证的患者(595 例),所有入组患者给予紫杉醇联合脂质体多柔比星新辅助化疗 18 周,HER-2 阳性患者接受曲妥珠单抗克隆抗体和拉帕替尼, TNBC 患者接受贝伐珠单抗克隆抗体,根据 TNBC 及 HER-2 阳性状况按 1:1 随机接受卡铂治疗^[4]。3 年 DFS 比较显示:紫杉醇联合脂质体多柔比星组(PM)对紫杉醇联合脂质体多柔比星+卡铂(PMCb)组分别为 81.0%和 84.7%($P=0.3115$);HER-2 阳性患者两组对比分别为 86.7%和 83.4%($P=0.3719$);TNBC 患者中两组对比分别为 76.1%和 85.8%($HR=0.56$, $P=0.035$),其中存在 gBRCA 突变者,PM 组与 PMCb 组分别为 50.0%对 61.5%($P=0.413$),gBRCA 野生型,PM 组与 PMCb 组分别为 33.1%和 50.8%($P=0.005$)^[2]。含卡铂的联合方案改善了 TNBC 患者的 DFS,同时将 pCR 转化为 DFS 优势。与其他研究不同的是,尽管 pCR 预后较好,但与 gBRCA 突变无关,研究者仍支持卡铂适用于 TNBC 新辅助治疗的观点。另一项针对 TNBC 新辅助化疗对 OS 影响的研究(CALGB40603)结果也具有相似性,试验采用 2×2 析因设计,以紫杉醇 12 周序贯多柔比星联合环磷酰胺双周疗法(剂量密集型),共 4 个周期,或联合贝伐珠单抗克隆抗体(每 2 周,9 个周期)或联合卡铂(每 3 周,4 个周期),或贝伐珠单抗克隆抗体联合卡铂方案^[5]。3 年 EFS 和 OS 分别为 74%及 83%;达到 pCR 与非 pCR 患者的 3 年 OS 分别为 93%和 73%($HR=0.20$, $P=0.0001$);含卡铂与卡铂加贝伐珠单抗克隆抗体联合治疗组相比,EFS 和 OS 差异均无统计学意义^[3]。含卡铂与非含卡铂联合组 3 年 EFS 比较分别为 76%和 71%($P=0.36$),3 年 OS 分别为 81%和 85%($P=0.53$)。新辅助化疗 pCR 患者无论是否加卡铂及或贝伐珠单抗克隆抗体均能改善 EFS 和 OS,新辅助化疗基础上加卡铂或贝伐珠单抗克隆抗体可以提高 TNBC 患者的 EFS 和 OS。本研究支持 pCR 作为长期预后的替代终点。

上述两项试验仅有助于解释卡铂的加入使早期 TNBC 患者获益,且获得了显著的 pCR 改善,而既往研究并未提及贝伐珠单抗克隆抗体对 II ~ III 期 TNBC 患者 EFS 及 OS 等长期预后的获益。无论是卡铂还是贝伐珠单抗克隆抗体,均未显示出作为 II ~ III 期 TNBC 患者新辅助治疗药物之一能够提高 EFS 或 OS 的优势。作为多数学者的共识——卡铂用于新辅助化疗时,可在以下患者中考虑使用:(1)局部疾病需要迅速控制,及早手术治疗的患者;(2)具有高复发风险的年轻患者,但该观点目前尚无明确文献支持。值得注意的是:卡铂的应用会增加不良反应,应慎重使用。

三、靶向治疗

靶向治疗能够使患者更大程度的获益,与化疗相辅相成。本次会议关于靶向治疗主要分为抗 HER-2 治疗、激素受体(hormonal receptor, HR)阳性乳腺癌及 TNBC 的治疗等几个方面。

1. HER-2 阳性乳腺癌治疗的研究进展

目前,抗 HER-2 治疗首选药物依旧为曲妥珠单抗克隆抗体及拉帕替尼,两者均有明确疗效,联合现代标准化疗及内分泌治疗,对于改善患者预后起关键作用。在治疗前对全外显子测序以检测对抗 HER-2 治疗敏感的 DNA 变异——RhoA 通路突变(与拉帕替尼 pCR 相关),PIK3CA 基因网络突变(与曲妥珠单抗克隆抗体耐药相关),两者结合用于判断单用曲妥珠单抗克隆抗体低缓解率的人群,可考虑增加应用拉帕替尼或拉帕替尼替代曲妥珠单抗克隆抗体,以增加临床获益^[6]。

尽管如此,应用曲妥珠单抗克隆抗体仍具有复发风险高的缺点(随访 8.4 年后的复发率为 26.3%)。neratinib 作为一种口服的 HER-1、HER-2、HER-4 受体酪氨酸激酶抑制剂,在临床前研究及曲妥珠单抗克隆抗体治疗后的晚期乳腺癌中均有疗效。3 期随机、安慰剂对照、双盲试验(ExteNET) 3 年探索性分析结果显示:应用 neratinib 组患者 3 年无浸润性癌生存率较对照组增加(90.5% 对 88.6%, $P=0.023$, $HR=0.74$),特别是在经 HER-2 基因探针检测后确定为阳性的患者中,以及在辅助曲妥珠单抗克隆抗体完成 ≤ 1 年或 HR 阳性患者获益更加显著,且目前为止,该药物最常见的不良反应为腹泻^[7]。未来 neratinib 的临床应用前景广阔,可用于曲妥珠单抗克隆抗体治疗后复发的乳腺癌患者。

此外,抗 HER-2 治疗的其他药物,如 T-DM1 (trastuzumab emtansine)的研究还包括:(1) TH3RESA: 对于 HER-2 阳性的转移性乳腺癌, T-DM1 与标准化

疗方案相比能显著提高患者 OS,且安全性更强;(2) WSG-ADAPT: T-DM1 有助于早期肿瘤缓解,与 pCR 升高显著相关^[8]。

2. TNBC 治疗进展

由于 TNBC 缺乏有效治疗手段,目前仍是乳腺癌治疗中疗效最差的亚型。部分 TNBC 患者携带有 BRCA1/2 基因突变,该基因突变与染色体同源重组修复相关。GeparQuinto 研究显示:BRCA1/2 突变组在应用贝伐珠单抗克隆抗体后 pCR 比例明显升高且 DFS 延长^[9]。

3. HR 阳性乳腺癌

ER 阳性乳腺癌患者中常见 PI3K/mTOR 通路异常,该突变通常与内分泌治疗耐药相关。Buparlisib 作为 PI3K 抑制剂能够下调 ER 的表达及转录活性。作为首个将口服泛 PI3K 抑制剂联合氟维司群用于 HR(+)/HER-2(-) 晚期乳腺癌的 3 期随机研究,其疗效和安全性结果于本次会议揭晓:研究达到主要研究终点时,联合用药能够使经芳香化酶抑制剂类药物治疗后进展的晚期乳腺癌患者的无进展生存略有改善,但联合用药与安慰剂对照组的严重不良事件发生率为 23.4% 比 15.8%,转氨酶升高、高血糖、皮疹等为主要不良反应,且在每组死亡患者中,大多数是由于疾病进展造成,这使联合用药疗效受到一定程度的影响。在入组患者中进行 ctDNA 检测,结果显示,PIK3CA 突变者经氟维司群治疗预后差,联合治疗能改善 PFS。研究者认为 ctDNA 检测将有助于筛选 PI3K 抑制剂获益人群。该试验 OS 仍在随访过程中^[10]。

四、免疫治疗

免疫治疗是近年来研究的热点,是乳腺癌治疗中“革命性”的进展,使乳腺癌的治疗不再局限于传统治疗方式,推进了乳腺癌精准化治疗的进程。

本次大会中最引人瞩目的免疫治疗成果即为程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1) 及程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1),该通路参与肿瘤免疫逃逸。关于 avelumab(PD-L1 抑制剂)在局部晚期或转移性乳腺癌患者疗效方面的探索,即 JAVELIN 研究,共入组 168 例患者,其中 58 例 TNBC 患者,72 例为 ER(+)/HER-2(-) 或 PR(+)/HER-2(-) 患者,26 例为 HER-2(+) 患者^[11]。在所有入组患者中总有效率(overall response rate, ORR)为 4.8%。在 8 例有效患者中有 5 例是 TNBC,而 PD-L1 表达阳性者中,有效率可达 33.3%,在 PD-L1 表达阴性的患者中则只有 2.4%。在 5 例治疗有效的 TNBC 患者中,有 4 例是 PD-L1

阳性的患者,至分析时 5 例患者表现为持续缓解。GP28328(NCT01633970)试验着重研究了同样作为 PD-L1 抑制剂的 atezolizumab 在 TNBC 治疗中的作用^[12]。在疗效方面:24 例患者,随访时间均大于 3 个月,9 例患者接受 atezolizumab 联合白蛋白紫杉醇一线治疗,8 例患者接受二线治疗,7 例患者接受三线或以上治疗。结果显示,相比接受二线或以上治疗的患者,接受一线治疗的患者可获得更高的有效率。接受一线治疗时,11.1% 的患者获得完全缓解,77.8% 的患者获得部分缓解,11.1% 的患者病情稳定,没有患者出现疾病进展,ORR 为 88.9%,连续两次以上有效率(confirmed ORR)为 66.7%。研究着眼于药物安全性,与前一试验安全性分析结果相似,无治疗相关死亡事件,但 avelumab 药物不良反应多表现为免疫相关不良反应,包括甲状腺功能低下、血小板减少以及自身免疫性肝炎;atezolizumab 药物不良反应则多为白细胞减少、血小板减少以及贫血。上述研究显示了两种 PD-L1 抑制剂可接受的安全性及耐受性,以及良好的抗肿瘤活性。

该类研究结果意味着,TNBC 患者 PD-L1 表达阳性时,avelumab 可能作为该类患者重要的治疗手段,这改变了一直以来对于 TNBC 患者治疗手段单一,治疗效果差,持续缓解时间短,易复发等问题。今后免疫治疗有望作为 TNBC 的重要治疗手段。

五、结语

尽管目前对乳腺癌的治疗已经走向规范化、标准化,但仍有一些问题需要解决,如 TNBC 患者的远期生存如何改善;新辅助化疗方案如何应用,化疗、靶向治疗或内分泌治疗耐药如何应对等,仍然有待于进一步探索、解决。本次会议从乳腺癌治疗的多个方面着手,总结了新辅助化疗、靶向治疗的多项研究结果,以期今后乳腺肿瘤的临床实践及科学研究提供参考。

参 考 文 献

- [1] Liu FF, Shi W, Done SJ, et al. Identification of a low-risk luminal A breast cancer cohort that may not benefit from breast radiotherapy [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(18): 2035-2040.
- [2] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 +early breast cancer patients [EB/OL]. [2016-01-05]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_1030&terms.
- [3] Toi M, Lee SJ, Lee ES, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04) [EB/OL]. [2016-01-05]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_1229&terms.
- [4] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):747-756.
- [5] Golshan M, Cirincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II - III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) [J]. Ann Surg, 2015, 262(3): 434-439.
- [6] No authors listed. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab; a secondary analysis of the NeoALTTO trial [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4):544.
- [7] Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [EB/OL]. [2016-01-05]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515005513>.
- [8] Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer [J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(4): 405-414.
- [9] Hein A, Lambrechts D, von Minckwitz G, et al. Genetic variants in VEGF pathway genes in neoadjuvant breast cancer patients receiving bevacizumab: Results from the randomized phase III GeparQuinto study [J]. Int J Cancer, 2015, 137(12):2981-2988.
- [10] Vansteenkiste JF, Canon JL, Braud FD, et al. Safety and efficacy of Buparlisib (BKM120) in patients with PI3K pathway-activated non-small cell lung cancer: results from the phase II BASALT-1 study [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9):1319-1327.
- [11] Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial [EB/OL]. [2016-01-05]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_984&terms.
- [12] Adams S, Diamond J, Hamilton E, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab (anti-PDL1) in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer [EB/OL]. [2016-01-05]. http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_1208&terms.

(收稿日期:2016-01-10)

(本文编辑:刘军兰)