

2014 年美国第 50 届临床肿瘤年会乳腺癌内科治疗 热点撷英

严颖 李惠平*

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 (北京 100142)

【摘要】 2014 年美国临床肿瘤年会 (ASCO) 在芝加哥召开, 大会报告了乳腺癌领域重要的基础研究成果和临床研究数据。本文主要综述了乳腺癌内科治疗领域 4 项主要临床研究结果: ①与他莫西芬 + 卵巢功能抑制相比, 依西美坦 + 卵巢功能抑制也可以用于激素受体阳性的绝经前早期乳腺癌, 但年轻患者要充分做到卵巢功能抑制。②在辅助曲妥珠单抗治疗的基础上联合拉帕替尼没有获得改善 HER2 阳性乳腺癌的预后。③贝伐珠单抗联合化疗辅助治疗 HER2 阴性乳腺癌没有获得总生存的改善。④依西美坦 + 贝伐珠单抗用于转移性乳腺癌维持治疗在治疗周期上有一定延长。本文对乳腺癌内科治疗的进展进行了综述报道。

【关键词】 乳腺癌; 内科治疗; 热点

【中图分类号】 R978.7; R512.62

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.001

Highlights Top Stories from 2014 (the 50th) Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breast Cancer Symposium in Medical Therapy

YAN Ying, LI Hui-ping*. Department of Breast Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China.

【Abstract】 The 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting held in Chicago, provided a comprehensive review of key experimental and clinical data and provided an opportunity for researchers from around the world to present their research in a variety of breast cancer fields. The following section provides brief summaries of some of the most interesting work involving four major medical therapy studies. ① Adjuvant exemestane combined with ovarian function suppression is another choice in premenopausal patients with hormone receptor positive, but ovarian function should be completely inhibited. ② Adding lapatinib to adjuvant trastuzumab does not improve outcomes in early-stage HER2-positive Breast Cancer. ③ Adding bevacizumab to adjuvant chemotherapy does not improve survival outcomes in patients with HER2 negative breast cancer. ④ Exemestane + bevacizumab maintenance therapy for metastatic breast cancer get longer therapeutic period, but not survival benefit. This review highlights the medical treatment for patients with breast cancer.

【Keywords】 breast cancer; medical therapy; highlights top

美国第 50 届临床肿瘤年会 (ASCO) 于 2014 年 5 月 30 日 -2014 年 6 月 3 日期间在芝加哥召开, 来自世界各地约 3 万余名肿瘤科专家参加了

此次会议。大会报告了临床肿瘤学的最新研究成果、反映了临床研究方式的改进和新治疗方法的开拓。在本次大会上, 关于早期乳腺癌内科治疗

* 通讯作者: 李惠平 E-mail:huipingli2012@hotmail.com

的报道,主要集中在卵巢功能抑制在激素受体阳性乳腺癌辅助内分泌治疗中的地位和作用,人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 在阳性乳腺癌辅助抗 HER2 治疗的优化,贝伐珠单抗在 HER2 阴性乳腺癌辅助治疗中的作用等。转移性乳腺癌的报道主要围绕贝伐珠单抗在维持治疗中的作用。

1 卵巢功能抑制 + 依西美坦对比卵巢功能抑制剂 + 他莫西芬 (LBA1)

绝经前激素受体阳性乳腺癌患者标准的辅助内分泌治疗是他莫昔芬 5 年,部分患者(如高危复发)可考虑延长服用至 10 年^[1-2]。因循证医学证据不足,卵巢功能抑制在绝经前乳腺癌辅助治疗中的作用和使用时间一直存在争议。在美国, NCCN 指南推荐在辅助内分泌治疗中他莫昔芬可与卵巢功能抑制联合应用(2B 类证据级别)^[3]。国内的指南和专家也认为卵巢功能抑制可与他莫昔芬联合应用,卵巢去势后也可考虑与第三代芳香化酶抑制剂(AI)联合应用,但目前尚无充分证据显示芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑制将优于他莫昔芬联合卵巢功能抑制,且主要用于存在他莫昔芬禁忌症的患者;若采用药物性卵巢去势,目前推荐的治疗时间是 2~3 年^[4]。2003 年国际乳腺癌研究组(IBCSG)发起了 SOFT 和 TEXT2 项大型随机 III 期临床试验,旨在评价卵巢功能抑制及卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂在绝经前乳腺癌辅助内分泌治疗中的地位和作用。

TEXT 和 SOFT 均是 III 期随机临床研究,共纳入了 5 738 名绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者,其中 TEXT 试验 2 672 名,SOFT 试验 3 066 名。TEXT 试验将术后 12 周内的患者随机分配到依西美坦 + 卵巢功能抑制组或他莫西芬 + 卵巢功能抑制组,治疗 5 年(可以同时联合化疗)。SOFT 试验将术后 12 周内(如果不准备化疗)或完成(新)辅助化疗 8 个月内的患者随机分配到依西美坦 + 卵巢功能抑制组、他莫西芬 + 卵巢功能抑制组或他莫西芬单药治疗组,同样也治疗 5 年。采用曲普瑞林(91%)、卵巢切除术(8%)或卵巢放射(1%)进行卵巢功能抑制。主要试验终点是无病生存期

(DFS),次要观察终点为无乳腺癌生存期(包括局部复发和对侧乳腺癌)、无远处转移生存期和总生存期。在本届 ASCO 大会上,公布了 TEXT 和 SOFT 试验进行联合分析的结果^[5]。

中位随访时间为 5.7 年,在意向性人群分析中,依西美坦 + 卵巢功能抑制组的患者复发转移风险更低($HR=0.72$, $95\%CI$: $0.60\sim0.86$, $P=0.0002$),依西美坦 + 卵巢功能抑制组的患者 5 年无病生存率 91.1%,他莫西芬 + 卵巢功能抑制组的患者 5 年无病生存率 87.3%。依西美坦 + 卵巢功能抑制组在无乳腺癌生存期($HR=0.66$, $95\%CI$: $0.55\sim0.80$, $P<0.01$)及无远处转移生存期($HR=0.78$, $95\%CI$: $0.62\sim0.97$, $P=0.02$)中均有优势,但 2 组的总生存期(OS)无显著差异。2 组患者毒副反应相似,主要包括肌肉骨骼疼痛、潮热、抑郁等。该研究提示与他莫西芬 + 卵巢功能抑制相比,依西美坦 + 卵巢功能抑制辅助治疗可以作为绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者的一个选择,但由于本研究少部分患者采用了卵巢切除抑制卵巢功能,所以在临床应用中,如果采用芳香化酶抑制剂的患者,要强制性卵巢功能抑制^[6]。尤其是特别年轻的患者,如 40 岁以下,没有化疗,卵巢功能好,要谨慎应用。

在这项临床研究中,有几点值得讨论:①将 2 个独立的研究合并分析是否合理。② TEXT 和 SOFT 研究中入组患者年龄 <40 岁不足 1/3 (27%),那么是否 >40 岁者更易从 AI 联合卵巢功能抑制中获益,可能需要进一步的年龄分层研究,如果 <40 岁也能从 AI 联合药物性卵巢功能抑制治疗中获益,可能更有临床指导意义。③存在淋巴结转移的患者仅占 42%,HER2 阳性患者仅为 12%,研究中低复发风险患者更多。④无单用他莫昔芬组患者的生存分析。⑤最终研究结果显示,OS 无明显差异。⑥进行化疗的患者,化疗已经造成卵巢功能损伤,形成部分卵巢功能抑制的作用。所以没有化疗的年轻患者,应用卵巢功能抑制 + AI 时要谨慎。

该项研究还需等待他莫昔芬单药治疗组的结果,再进一步评价卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂这种治疗方式在绝经前乳腺癌辅助内分泌治疗中作用和地位。

2 拉帕替尼 + 曲妥珠单抗双靶向辅助治疗 HER2 阳性乳腺癌 (LBA4)

拉帕替尼和曲妥珠单抗均是经典的抗 HER2 靶向治疗药物。体外研究表明拉帕替尼和曲妥珠单抗具有协同的抗肿瘤作用。在转移性乳腺癌领域, 一项 III 期临床研究 (EGF104900) 曲妥珠单抗治疗疾病进展后, 曲妥珠单抗 + 拉帕替尼双靶向治疗是一种好的治疗选择, 尤其是对不能耐受化疗的患者^[7]。在新辅助治疗领域, NeoALTTO 临床研究证实联合应用拉帕替尼和曲妥珠单抗比曲妥珠单抗单药疗效要好, 病理完全缓解率 (pCR) 率明显提高, 差异有统计学意义^[8]。因此, 人们对拉帕替尼联合曲妥珠单抗辅助治疗早期 HER2 阳性乳腺癌充满希望。

在这次大会上公布了 ALTTO 研究的结果。这项大规模的临床试验全球共纳入 8 381 名患者。随机分成 4 组, 第 1 组是单用曲妥珠单抗, 第 2 组是单用拉帕替尼, 第 3 组是曲妥珠单抗序贯拉帕替尼, 第 4 组是曲妥珠单抗与拉帕替尼联合治疗, 因中期分析时发现拉帕替尼的效果不如曲妥珠单抗, 所以就提前终止了第 2 组单药拉帕替尼治疗。

这次会议报道的是中位随访时间 4.5 年的结果, 事件发生率低于所预期的结果, 与曲妥珠单抗治疗组相比, 拉帕替尼 + 曲妥珠单抗治疗组有 555 例 DFS 事件, 而非预期的 850 例。拉帕替尼 + 曲妥珠单抗组与曲妥珠单抗组比较以及曲妥珠单抗序贯拉帕替尼组与曲妥珠单抗组比较均没有达到治疗终点。对于拉帕替尼 + 曲妥珠单抗组与曲妥珠单抗组比较, 4 年 DFS 分别为 88% 和 86% ($HR=0.84$, $97.5\%CI$: $0.70\sim1.02$), 差异无统计学意义。对于曲妥珠单抗序贯拉帕替尼组与曲妥珠单抗组比较, 4 年 DFS 分别为 87% 和 86% ($HR=0.93$, $97.5\%CI$: $0.76\sim1.13$)。最终得出阴性的试验结果, 在 NeoALTTO 试验中使用拉帕替尼 + 曲妥珠单抗治疗观察到的在 pCR 方面的倍增没有转化为在 ALTTO 试验中在 4.5 年的中位随访期生存结局的改善。而在不良反应方面, 与曲妥珠单抗单药治疗相比, 拉帕替尼治疗导致特别关注的不良事件显著增加, 包括腹泻、肝胆管病征和皮疹或红斑。因为不良反应, 在含拉帕替

尼的治疗组, 仅 60% ~78% 的患者接受了 $\geq 85\%$ 的方案指定的拉帕替尼剂量。

因此, 曲妥珠单抗辅助治疗 1 年目前仍是 HER2 阳性乳腺癌的标准治疗^[3]。在曲妥珠单抗治疗的基础上加用拉帕替尼, 因不良反应增加, 拉帕替尼减量的患者较多, 所以没有看到增加疗效, 反而因为不良反应增加, 降低了患者的生活质量。

3 贝伐珠单抗在 HER2 阴性乳腺癌辅助治疗中的研究

肿瘤的生长和转移依赖于新生血管的生成。贝伐珠单抗即为针对血管内皮生长因子 (VEGF) 的重组人源化单克隆抗体, 可与 VEGF 结合, 阻止 VEGF 与血管内皮细胞上的 VEGF 受体结合, 从而抑制 VEGF 调控的信号通路, 进而抑制肿瘤血管的生成。通过降低间质内压、减少血管密度、改善药物运输等机制而使肿瘤血管系统正常化。E2100、AVADO 和 RIBBON-1 共 3 项临床研究结果奠定了贝伐珠单抗在转移性乳腺癌一线治疗中的重要地位, 贝伐珠单抗可以延长转移性乳腺癌患者的无进展生存期 (PFS), 但不能改善 OS^[9]。在早期乳腺癌辅助治疗领域, BEATRICE 研究和 BETH 研究分别证实了贝伐珠单抗不适用于三阴性和 HER2 阳性乳腺癌辅助治疗^[10]。

在本届大会上, 来自东部肿瘤协作组织 (ECOG) 的 E5103 研究为首个关于毒性反应的研究, 旨在评价 HER2 阴性乳腺癌的辅助治疗中添加贝伐珠单抗的效果。本研究共纳入 4 950 例淋巴结转移阳性或复发转移风险高的淋巴结转移阴性患者。按照 1:2:2 将患者随机分配到 3 个治疗组中。除了多柔比星和环磷酰胺以及每周使用紫杉醇的标准化疗外, A 组为安慰剂对照组 (AC-T 组), B 组为贝伐珠单抗联合化疗组 (B+AC-B+T 组), C 组贝伐珠单抗联合化疗治疗之后再接受贝伐珠单抗单药治疗 10 个周期 (B+AC-B+T-B 组)。C 组患者使用贝伐珠单抗治疗的同时接受放疗和激素治疗。主要终点是侵袭性无病生存期 (IDFS)。

该研究结果显示, 3 组的 5 年 IDFS 无显著差异, A 组为 77%, B 组为 76%, C 组为 80%。中位随访 47.5 月, 3 组的 5 年 OS 差异无统计学意义,

分别为 90%, 86% 和 90%。化疗相关不良事件(AE)包括骨髓抑制(4 级中性粒细胞减少发生率分别为 17%, 20% 和 21%) 和神经病变(>3 级的神经病变发生率分别为 8%, 8% 和 9%) 在 3 组中相似。贝伐珠单抗相关的不良反应分别为高血压, 血栓和蛋白尿。>3 级的高血压在 3 组报道的发生率分别是 2%, 8% 和 7%。15 个月时临床充血性心力衰竭的累计发生率为 1.0%, 1.9% 和 3.0%。结果提示在蒽环类药物和紫杉醇的辅助治疗中添加贝伐珠单抗并不能改善高危的 HER2 阴性乳腺癌患者的无浸润性疾病生存率(IDFS) 或者 OS。应用贝伐珠单抗确实增加了不良事件, 但是没有发生意料之外的不良事件。由于各种原因导致贝伐珠单抗的早期停药事件发生率高, 较长时间应用贝伐珠单抗治疗不太可行。

根据目前的研究结果, 贝伐珠单抗不推荐用于早期乳腺癌的辅助治疗。

4 依西美坦 + 贝伐珠单抗维持治疗转移性乳腺癌

维持治疗是乳腺癌全程管理中的重要组成部分。在临床实践中, 推荐使用治疗有效, 不良反应小的治疗方案进行维持治疗。E2100 临床研究已经证实紫杉醇 + 贝伐珠单抗联合治疗可以明显延长转移性乳腺癌患者的 PFS, 但是随着治疗时间的延长, 不良反应增加, 主要包括神经病变和随时间逐渐加重的乏力^[11]。既往几项研究已经证实内分泌治疗 + 贝伐珠单抗方案的耐受性较好^[12], 因此推测或许可以作为紫杉醇 + 贝伐珠单抗一线治疗后的维持治疗方案。

2014 年 ASCO 大会上来自法国卵巢癌研究协作组的一个 III 期临床试验旨在评估依西美坦 + 贝伐珠单抗用于紫杉醇 + 贝伐珠单抗一线治疗后的转移性乳腺癌患者的维持治疗的疗效和安全性。AROBASE 是一项前瞻性、随机 III 期临床试验, 经过紫杉醇 + 贝伐珠单抗一线治疗 16~24 周后未发生进展的 ER+、HER2 阴性的转移性乳腺癌患者, 被随机分配到继续应用紫杉醇 + 贝伐珠单抗治疗组或依西美坦 + 贝伐珠单抗维持治疗组。主要研究终点是 PFS, 次要终点包括总生存率和安全性。

截止到 2014 年 4 月, 117 位患者完成了分析。中位随访时间为 21 个月。2 组的中位 PFS 无显著性差异, 紫杉醇 + 贝伐珠单抗治疗组和依西美坦 + 贝伐珠单抗维持治疗组分别为 8.1 月和 7.6 月 ($P=0.998$)。不良反应方面内分泌治疗 + 贝伐珠单抗维持治疗组 3~4 级不良反应的发生率更低(乏力: 4% vs 14%; 神经病变: 0% vs 12%; 疼痛: 2% vs 8%; 中性粒细胞减少: 0% vs 12%), 严重不良反应的发生率也更低(13% vs 24%)。基于安全性和疗效的结果, IDMC 在中期分析时已经决定停止入组。

该研究提示内分泌治疗联合贝伐珠单抗维持治疗在疗效上无明显优势, 但治疗周期延长, 不良反应明显降低。目前尚需进一步研究, 期待能够寻找到合适的生物学标志物能够预测内分泌治疗联合贝伐珠单抗维持治疗的疗效。

5 结语

2014 年是第 50 届 ASCO 大会, 回顾近 50 年乳腺癌诊断和治疗的发展历程, 无论是手术、放疗还是内科治疗, 成绩斐然。每年公布的临床试验数据不断推动诊治水平的发展, 提出新的治疗理念。今年乳腺癌内科治疗的几个临床研究, 给我们临床实践新的指导。

【参考文献】

- [1] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9869):805-816.
- [2] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(21):2255-2269.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer[J/OL].(2014-03-10)[2014-07-10].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, 2014.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.
- [5] Regan MM, Pagan O, Fleming GF, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials[J]. Breast, 2013, 22(6):1094-1100.

- [6] 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.
- [7] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21):2585-2592.
- [8] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379(9816):633-640.
- [9] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence[J]. J Oncol, 2012, (2012):417-673.
- [10] Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10):933-942.
- [11] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(26):2666-2676.
- [12] Yardley DA, Burris HA 3rd, Clark BL, et al. Hormonal therapy plus bevacizumab in postmenopausal patients who have hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium[J]. Clin Breast Cancer, 2011, 11(3):146-152.

肿瘤分子靶向药物耐药性研究进展

刘敬弢 焦园园 张艳华 *

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 (北京 100142)

【摘要】 目的：综述肿瘤分子靶向药物的作用靶点、耐药机制和逆转措施。方法：应用 Pubmed 和 CNKI 期刊全文数据库检索系统，以“肿瘤”、“耐药性”、“靶向药物”和“逆转耐药”为关键词进行检索。纳入标准：①靶向药物的分子靶点；②靶向耐药的机制；③逆转靶向药物的耐药性，共筛选出相关文献 32 篇。结果：靶向药物的分子靶点以细胞膜受体和细胞内激酶为主，其耐药机制主要包括细胞信号转导、基因突变、肿瘤干细胞、肿瘤微环境、肿瘤细胞代谢和上皮-间质转化等。个体化用药、联合用药、改善肿瘤微环境以及研发新药等措施有望逆转靶向耐药。结论：靶向药物的分子靶点多样，耐药机制复杂，应该积极采取措施加以预防和逆转。

【关键词】 肿瘤耐药；靶向药物；分子靶点；耐药机制；逆转耐药

【中图分类号】 R978.7；R512.62

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.002

Advances on Resistance of Molecular Targeted Anti-tumor Drugs

LIU Jing-tao, JIAO Yuan-yuan, ZHANG Yan-hua*. Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China.

【Abstract】 **Objective:** To summarize the progress of the targets and resistance to molecular targeted anti-tumor drugs. **Methods:** Papers were searched with tumor, resistance, targeted drugs and reversal of drug resistance as key words, and 32 papers were finally screened out according to the

* 通讯作者：张艳华 E-mail:zyh8812@163.com