

■ 乳腺癌评论



乳腺癌领域研究精彩纷呈

“ 阿那曲唑及其他可能的 AI 对于预防导管原位癌患者同侧乳腺癌和对侧乳腺癌的发生是一种好的选择。 ”

“ ABCSG-18 研究的结果提示，在绝经期后使用 AI 辅助内分泌治疗的患者可预防和改善骨质疏松发生，值得开展进一步研究。 ”

“ CDK4/6 抑制剂在 ER 阳性转移性乳腺癌治疗中取得了重要的进步。同时，还要注意不同药物的成本、毒性、临床获益的平衡。 ”

“ ExteNET 研究首次显示了无浸润性癌生存期 (iDFS) 的获益实属不易，让我们看到了希望。但是我们还需要等待长期随访后总生存的结果。 ”

乳腺癌·内分泌治疗

Study	Metastatic Breast Cancer			Post-Neoadjuvant
	1008 (PALOMA-2)	1023 (PALOMA-3)	PEARL	
Setting	Endocrine sensitive	Endocrine resistant	Endocrine resistant	High risk
Menopausal status	Postmenopausal	Premenopausal + postmenopausal	Postmenopausal	Premenopausal + postmenopausal
No. of patients	650	521	348	800
Treatment	Palbociclib + letrozole vs placebo + letrozole	Palbociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Palbociclib + exemestane vs capecitabine	Palbociclib vs placebo
Primary endpoint	PFS	PFS	PFS	IDFS

Slide courtesy of Angela DeMichele, MD, ASCO
IDFS, invasive disease-free survival; PFS, progression-free survival.
Clinicaltrials.gov: Paloma 2: NCT01740427, Paloma 3: NCT 01942135; Pearl: NCT02028507; Penelope: NCT01864746
SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT ASCO Annual '15 Meeting

摘要号 LBA500

绝经后DCIS:

AI 5年治疗显著降低乳腺癌发生率

NSABP B-35 研究自2003年至2006年间共入组3104例接受肿块切除的绝经后导管原位癌(DCIS)患者,并常规给予术后放疗,后随机进入他莫昔芬5年组和阿那曲唑5年组。中位随访9年的结果显示,芳香化酶抑制剂(AI)阿那曲唑组10年无乳腺癌概率达93.5%,显著高于他莫昔芬组的89.2%($P=0.03$);根据年龄分层发现<60岁组阿那曲唑疗效更显著(94.9%对88.2%, $P=0.003$),而 ≥ 60 岁患者无差异;生存分析发现两组总生存(OS)一致。此外,阿那曲唑组子宫内膜癌和血栓发生风险显著降低,而骨质疏松致骨折发生率略高。

■ 外国专家点评 • 摘要号 LBA500、LBA502

激素受体阳性乳腺癌的新型治疗

来自纽约阿尔伯特·爱因斯坦医学院 Montefiore 医学中心的 Joseph A. Sparano 教授在现场点评中指出,在乳腺癌内分泌治疗中, AI 与他莫昔芬(TAM)和氟维司群是两类作用机制不同的药物,其中后两种药物则是雌激素受体(ER)拮抗剂。B35 研究(摘要号 LBA500)主要探讨的是 AI 与 TAM 对 DCIS 的效果,值得一提的是根据不同年龄分层看到的显著疗效。提示雌激素剥夺对于这类患者比选择性 ER 抑制剂更有效,尤其是对于更年轻的女性,这与之前研究证据一致,即 AI 对于绝经后转移性乳腺癌较 TAM 更有效;ATAC 和 BIG 1-98 研究提示, AI 辅助治疗绝经后患者也较 TAM 更有效;MA17 研究显示,对于初诊绝经前患者, TAM 后采取 AI 延迟治疗更有效;SOFT 和 TEXT 研究提示,对于高危绝经前患者的辅助治疗,卵巢功能抑制联合 AI 比 TAM 更有效。

体外研究显示,对于 ER 阳性人乳腺癌细胞系, palbociclib 可显示抑制作用,敏感细胞显示表达完整 RB 蛋白。PALOMA-1 研究是一项随机开放标签 II 期研究,其结果显示,对于 HR 阳性

HER2 阴性绝经后晚期乳腺癌的一线治疗,来曲唑联合 palbociclib 较来曲唑单药可改善中位 PFS, 20.2 个月对 10.2 个月。这项研究也直接加速了 FDA 在 2015 年 2 月 3 日的审批。Palbociclib 治疗 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌的 III 期研究详见上图。其中,今年在 ASCO 年会上报告的 PALOMA3 研究(摘要号 LBA502)的主要终点是研究者评估的意向治疗人群的 PFS,结果令人印象深刻。

其他 CDK 抑制剂在晚期 ER 阳性乳腺癌中主要是 ribociclib 和 abemaciclib。Palbociclib 的辅助治疗研究 PALLAS 正在进行中,探讨的是其联合内分泌治疗对比内分泌治疗对 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌的疗效。

总之,关于这两项研究的关键信息(take home message)包括:阿那曲唑及其他可能的 AI 对于预防 DCIS 同侧乳腺癌和对侧乳腺癌的发生是一种好的选择;CDK4/6 抑制剂在 ER 阳性转移性乳腺癌治疗中取得了重要的进步。同时,还要注意不同药物的成本。成本、毒性、临床获益的平衡,这是重点。

摘要号 LBA502

**激素治疗失败的 HR 阳性、HER2 阴性 MBC:
Palbociclib+氟维司群改善患者 PFS**

PALOMA3 研究纳入了 521 例内分泌治疗抵抗的激素受体 (HR) 阳性/HER2 阴性的转移乳腺癌 (MBC) 患者, 按照 2:1 的比例将其分入 palbociclib+氟维司群 (Palbo+F) 组与安慰剂+氟维司群 (PLB+F) 组。主要终点为无进展生存 (PFS)。中期分析结果显示, Palbo+F 组较 PLB+F 组显著延长了患者的 PFS 期 (9.2 个月对 3.8 个月); 两组的最常见不良反应为中性粒细胞减少 (78.8% 对 3.5%), 白细胞减少 (45.5% 对 4.1%) 及疲劳 (38.0% 对 26.7%)。

■ 中国专家点评·摘要号 LBA500、LBA502

乳腺癌领域研究稳步前行

江苏省人民医院 舛咏梅

目前, 乳腺癌的内分泌治疗耐药是临床面临的一个重大挑战。HR 阳性乳腺癌的生长依赖于细胞周期素 D1, 其为 ER 的直接转录靶点, 细胞周期素 D1 激活 CDK 4/6, 导致细胞自 G1 期转换到 S 期, 进入细胞周期。内分泌耐药细胞系模型呈依赖细胞周期素 D1 和 CDK 4/6。Palbociclib 是一种口服的选择性 CDK4/6 抑制剂, 通过阻止细胞周期 G1 期向 S 期的进展而抑制细胞增殖和 DNA 合成。PALOMA-3 Ⅲ 期研究表明, 对于 HR+/HER2- 的晚期乳腺癌患者, 在标准的激素治疗方案 (氟维司群) 中加入靶向药物 palbociclib, 可以使疾病控制的时间延长 1 倍以上, 并延迟大约 5 个月的疾病进展时间; 预设的亚组分析均证实了 palbociclib 的疗效, 患者对联合治疗的耐受性较佳, 只有 2.6% 的患者因为副作用而中止治疗, 最常见的副作用是血细胞计数异常。

基于 PALOMA-1 研究结果, palbociclib 联合来曲唑与单用曲唑相比, 作为主要终点事件的 PFS 期在联合治疗组为 20.2 个月, 而来曲唑单药治疗组为 10.2 个月, 疾病进展风险降低了 51%。这项 Ⅱ 期研究结果对于 HR 阳性 MBC 患者而言是令人振奋的, 后续进行 Ⅲ 期研究主要针对晚期患者进行治疗, 联用药物分别为来曲唑 (PALOMA-2) 和氟维斯群 (PALOMA-3), 这

项研究结果与 PALOMA-1 结果相同。但是后续 OS 等次要研究终点的探索让我们期待, 同时, 细胞周期蛋白 D1 和 (或) p16 变化是否可以作为预测肿瘤对 palbociclib 治疗的敏感性也是值得关注的。

NSABP B-35 研究入组了 3104 例绝经后 ER 阳性的 DCIS 患者, 这些患者均接受了肿瘤切除术, 切缘干净, 术后进行了放疗, 患者被随机分组, 接受他莫昔芬 (20 mg/d) 治疗 5 年或阿那曲唑 (1 mg/d) 治疗 5 年, 每组各 1552 例患者, 平均随访 8.6 年。结果 10 年无乳腺癌生存率在阿那曲唑组为 93.5%, 显著高于他莫昔芬组的 89.2%。在不同年龄的人群中, 两种药物的疗效有所差异 ($P=0.04$)。阿那曲唑的效果仅见于 60 岁以下的人群, 这说明在 60 岁以上的人群中, 阿那曲唑可能并不优于他莫昔芬。他莫昔芬组的 10 年估计 DFS 为 77.9%, 阿那曲唑组为 82.7%。

NSABP 试验探讨了他莫昔芬辅助治疗是否显著降低 ER 阳性 DCIS 术后乳腺癌复发风险。ATAC 随访 120 个月结果显示, 对于绝经后患者辅助内分泌治疗 5 年阿那曲唑优于 5 年他莫昔芬。为研究对绝经后 DCIS 患者阿那曲唑是否也优于他莫昔芬, 学者们设计了 NSABP B-35。其初步结果表明, 阿那曲唑比他莫昔芬更有效、安全, 是 DCIS 辅助治疗的优先选择。



殷咏梅

摘要号 504

**AI治疗后绝经后早期乳腺癌：
地诺单抗可改善患者骨质健康**

内分泌治疗会影响绝经前及绝经后乳腺癌患者的骨质健康状况。前瞻、随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究 ABCSG-18, 共纳入 58 家中心 3425 例 HR 阳性绝经后乳腺癌患者, 所有患者均接受 AI 治疗。结果显示, 与安慰剂组相比, 地诺单抗(denosumab)显著延迟了首次临床诊断的骨折发生时间(HR=0.5, $P<0.0001$); 在 38 个月的随访中, 地诺单抗还显著增加了腰椎骨密度(9.99%), 髋骨密度(7.88%), 股骨颈密度(6.49%) (所有校正 P 值 <0.0001); 地诺单抗辅助治疗具有较佳的安全性, 未观察到下颌骨坏死病例。

■ 外国专家点评 • 摘要号 504

骨调节药物辅助治疗的优化

来自英国谢菲尔德大学 Mellanby 骨研究中心的 Rob Coleman 教授介绍, 已经有研究证实, AI 治疗会导致患者的骨丢失, 影响患者骨健康, 使其骨折率升高。

之前有研究提供了地诺单抗在接受激素治疗的癌症患者骨健康保护方面的作用: denosumab 可降低接受激素剥夺治疗的前列腺癌患者的腰椎骨折发生率。在此基础上, ABCSG-18 研究探讨了地诺单抗对接受 AI 治疗的绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗作用。

结果显示, 患者对地诺单抗的耐受性佳, 60 mg、每 6 个月 1 次的治疗后没有患者发生下颌骨坏死。

值得一提的是, 地诺单抗组与安慰剂组在预期亚组人群中观察到的骨折减少水平相似, 如在基线期骨质正常的患者(1872 例, HR=0.44, $P<0.0001$)和在试验开始时已有骨量减少的患者(1548 例, HR=0.57, $P=0.0021$)。不过, 这项研究中的骨折率要高于之前研究数据, 而且没有提供乳腺癌复发的信息。

■ 中国专家点评 • 摘要号 504

骨调节药物在 AI 治疗中的作用

江苏省人民医院 殷咏梅

AI 辅助内分泌治疗能够提高绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者的无病生存率。然而, AI 的长期应用增加了发生骨质疏松和骨折的风险。

ZO-FAST 研究结果曾表明, 早期给予唑来膦酸可显著改善患者骨密度和无病生存率。AZURE 以及 ABCSG-12 研究表明唑来膦酸不仅可预防及治疗乳腺癌抗肿瘤治疗引起的骨丢失, 且对低雌激素水平的患者, 唑来膦酸被证实具有显著的抗肿瘤作用, 可以延长去势早期乳腺癌患者生存, 2010 年《中国恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识》中, 专家组提出可考虑用唑来膦酸预防乳腺癌内

分泌治疗引起的骨丢失。同年更新的欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南对乳腺癌辅助治疗也有推荐:在接受辅助内分泌治疗的绝经前女性和接受 AI 的绝经后女性, 可考虑应用唑来膦酸进行辅助治疗(Ⅱ 级证据, B 级推荐)。

而作用靶点为核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)的药物地诺单抗(denosumab)成为骨代谢改良药物的代表, 不仅可抑制骨破坏, 还可影响细胞凋亡、基质侵犯及对体内免疫机制进行调控等。今年 ASCO 会上, ABCSG-18 研究的结果, 提示在绝经期后使用 AI 辅助内分泌治疗的患者中可预防和改善骨质疏松发生, 值得开展进一步研究。

乳腺癌·靶向治疗

摘要号 508

HER 阳性早期乳腺癌： 曲妥珠单抗序贯 neratinib

HER2 阳性早期乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗基础上序贯 neratinib 随机、安慰剂对照Ⅲ期研究 NxteNET 是本次 ASCO 年会上受到较多关注的乳腺癌研究。

会上,该研究首次公布了 2 年分析结果;neratinib 是不可逆转的泛 HER 酪氨酸激酶抑制剂,对于既往曲妥珠单抗经治的 HER2 阳性转移性乳腺癌有效。

该研究入组了 HER2 阳性早期乳腺癌完成常规辅助治疗(包括曲妥珠单抗辅助治疗)后的患者,随机进入 neratinib1 年治疗组或观察组,主要研究终点为无浸润性癌生存(iDFS),次要研究终点为至远处复发转移时间、中枢神经系统转移、总生存(OS)和安全性等,研究分层有淋巴结转移情况、受体状态和曲妥珠单抗同步或序贯治疗。全组淋巴

(下转 P12)



■ 外国专家点评 • 摘要号 508

HER2 阳性乳腺癌:后曲妥珠单抗时代的治疗

来自美国纽约纪念斯隆-凯特林癌症中心的 Shanu Modi 教授在现场点评中指出,自上世纪 80 年代 HER2 作为乳腺癌驱动基因被发现之后,抗 HER2 药物在 HER2 阳性乳腺癌中发挥着越来越重要的治疗作用。1998 年,曲妥珠单抗被批准联合紫杉醇用于 MBC 的一线治疗;2006 年,曲妥珠单抗被批准用于淋巴结阳性乳腺癌的辅助治疗;2007 年,拉帕替尼联合卡培他滨用于 MBC 的二线治疗;2012 年,帕妥珠单抗被批准联合紫杉醇和曲妥珠单抗用于 MBC 的一线治疗;2013 年,T-DM1 被批准用于 MBC 的二线治疗;近期,帕妥珠单抗被批准用于乳腺癌的新辅助治疗。

目前,抗 HER2 治疗领域的重要问题集中于:①联合治疗的价值,如是否有最佳联合方式,是否部分患者可以不联合化疗等;②评估不同抗 HER2 治

疗的理想试验背景;③这些临床试验的适合研究终点。

NxteNET 研究探讨了 HER2 阳性早期乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗基础上序贯 neratinib 的疗效。与既往的 ALTTO 和 HERA 试验相比,该研究主要特点在于:① neratinib 为不可逆 TKI;② 临床前和临床研究已表明了 neratinib 的可能活性;③ 试验设计中,neratinib 为序贯给药。那么,该研究的结果是否意味着 neratinib 可能成为一种新的标准治疗?一方面,目前研究结果提供了阳性 DFS 数据,且与既往研究中曲妥珠单抗辅助治疗试验中的数据相似;而另一方面,neratinib 目前仍然缺乏 OS 数据,以及对于低危患者如何平衡其毒性和有限的临床获益也是问题所在。因此,对于这个问题,还需要更多的临床研究和更长时间的随访来进行解答。



王晓稼

(上接P11)

结阴性患者约占23%，激素受体(HR)阳性患者约占57%。

研究计划进行3部分分析：随访2年的iDFS、5年iDFS、5年OS。意向治疗(ITT)人群分析发现，2年iDFS为93.9%对91.6%($P=0.009$)；尤其是远处转移发生率明显降低，分别为3.7%对5.1%，且主要是HR阳性患者降低复发风险更显著($P=0.001$)，HR阴性患者则不明显。副反应主要是消化道反应，3~4级腹泻达到39.9%，3~4级恶心、呕吐和乏力发生率在2%以下。



■中国专家点评•摘要号508

HER2阳性乳腺癌辅助治疗，希望仍在前方

浙江省肿瘤医院 王晓稼

尽管HER2阳性乳腺癌新辅助治疗和解救治疗有多个抗HER2靶向药物问世，其单药或联合有较佳的疗效，但辅助治疗领域却挫折连连，除了1年曲妥珠单抗是标准治疗外，延长、新药或联合等各种尝试均告失败，如曲妥珠单抗延长至2年研究(HERA研究)、序贯拉帕替尼的研究(ALTTO研究)等。即使是有研究结果提示帕妥珠单抗似乎可被推荐用于辅助治疗，但是其真正的辅助治疗临床研究(APHINITY试验)还要等2016年的结果。

此次ASCO年会上报告的Exte-NET研究首次显示了无浸润性癌生存期(iDFS)的获益($HR=0.67, P=0.009$)实属不易，2年绝对获益为2.3%，让我们看到了希望，类似于辅助曲妥珠单抗随访2年时的结果。但是我们还需要等待长期随访后总生存的结果，以及美国FDA是否认可其在所有分期的

HER2阳性乳腺癌患者辅助治疗中延长应用neratinib的结果。另外，有了帕妥珠单抗用于辅助治疗，neratinib又会是什么样的结果呢？不得而知。对于低危的HER2阳性乳腺癌患者，neratinib有近40%的3/4度腹泻等毒性，这是否值得？

Neratinib是一类不可逆转的泛HER酪氨酸激酶抑制剂，可以针对HER-1、2、4从而阻断3种配体，而拉帕替尼也是一种口服小分子EGFR酪氨酸激酶抑制剂，但是仅阻断ErbB1、2。

美国Puma公司2014年7月首次公布相关研究结果时，曾一度引起轰动，其公司股价飙升。但由于美国FDA要求其同时提交临床前致癌性研究数据及关键临床数据，其上市申请时间被迫推迟1年。让我们共同期待未来一种新的小分子抗HER2靶向药物的诞生。

乳腺癌·其他



摘要号 507

T-DM1 一线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌, 未见明显生存优势

MARIANNE 研究纳入进展期或局部复发的晚期乳腺癌或在 6 个月内未经治疗的晚期乳腺癌患者, 按照 1:1:1 的比例随机分入紫杉醇或多西他赛+曲妥珠单抗组 (HT)、T-DM1 组或 T-DM1+帕妥珠单抗 (T-DM1+P) 组。主要研究终点为无进展生存 (PFS), 并对这 3 个组进行比较。结果表明, 含 T-DM1 治疗组 (T-DM1±P 组) 的 PFS 非劣效于 HT 组, T-DM1 组及 T-DM1+P 组对 HT 组中位 PFS 期分别为 14.4 个月和 15.2 个月对 13.7 个月, 且各组总生存相似。含有 T-DM1 的治疗方案与 HT 组毒性反应不同。

■ 外国专家点评·摘要号 507 T-DM1 仍在二线徘徊

在谈及 MARIANNE 对临床实践的影响, 美国加州大学的 Modi Shanu 博士认为上述研究表明, T-DM1 疗效非劣效于 HT, T-DM1+P 非劣效于 HT, 而在 H+多西他赛+P(THP) 治疗既往未经治疗的 HER2 阳性转移乳腺癌患者的 CLEOPATRA 研究中显示, THP 疗效优于 HT。那么为何 T-DM1+P 不优于 HT, 仍然是一项令人难以回答的难题。

基于 THP 仍然是临床实践中 HER2 阳性乳腺癌患者优先选择的治疗方案, 并且 2015 年的治疗指南对于 HER2 阳性的指导意见为, T-DM1 仍为 HER2 阳性女性乳腺癌的二线治疗方案这个事实, 对于 T-DM1 的未来前景, Shanu 博士则认为, 考虑到 T-DM1 或 T-DM1+P 在治疗一线转移乳腺癌中没有 PFS 优势, 因此在早期乳腺癌

中, T-DM1 或 T-DM1+P 可能不会带来生存获益 (辅助治疗或新辅助治疗)。而基于上述结果, 在正在进行的辅助治疗研究 KAITLIN 中, P+TDM-1 的方案已经被修订。此外, 由于已经知道 T-DM1 可以改善毒性和患者耐受, 因此开展了一些相应研究。例如正在进行中的 ATTEMPT 研究纳入 I 期 HER2 阳性乳腺患者, 随机分配其进其进入 T-DM1 和每周紫杉醇+P 组治疗, 研究旨在比较二者患者的毒性差异和 3 年 DFS。此外, 正在进行的 KATHERINE 研究对于 HER2 阳性乳腺癌经新辅助化疗或曲妥珠单抗治疗后乳腺或腋窝淋巴结存在残余肿瘤病变的患者进行分组治疗, 比较 P 与 T-DM1 的 DFS。期待这两项研究结果会给我们带来更多关于 T-DM1 在早期乳腺癌治疗中的数据。



刘健

■中国专家点评·摘要号507

MARIANNE研究结果忧喜掺半

福建省肿瘤医院乳腺内科 刘健

T-DM1是一种抗体-药物偶联物，包含两部分即曲妥珠单抗(H)和emtansine(一种抗微管药物)。EMILIA研究中期分析(2012年)结果显示，T-DM1与拉帕替尼联合卡培他滨相比，在HER2阳性转移性乳腺癌二线治疗中有效性更高并且安全性更好。为此，T-DM1在欧美获批用于HER2阳性转移性乳腺癌二线治疗。

ASCO 2015报告的MARIANNE研究是一项T-DM1用于HER2阳性转移性乳腺癌一线治疗的Ⅲ期随机临床研究，2010年7月开始入组，共1095例HER2阳性转移性或局部晚期乳腺癌患者按1:1:1随机分配至3个组，对照组使用HT方案，试验组分别使用T-DM1或T-DM1+帕妥珠单抗(P)治疗，主要终点是PFS(独立评审)。首先T-DM1组、T-DM1+P组分别与对照组进行非劣效检验，达到非劣效之后再进行优效性检验；T-DM1+P组与T-DM1组仅进行优效性检验。中期分析结果显示，T-DM1组中位PFS期达到14.1个月，对照组为13.7个月，达到了非劣效终点；进一步的优效性检验未显示出T-DM1组的优效性。T-DM1+P组对比T-DM1组的PFS也未达到优效。探索性分析

显示，T-DM1组缓解持续时间达到20.7个月，HT组仅12.5个月。在生活质量方面，T-DM1组的维持健康相关生活质量时间达到7.7个月，对照(HT)组仅3.6个月。在不良反应方面，T-DM1组相对于HT组更少出现中性粒细胞减少、腹泻等不良事件。

MARIANNE研究是一个检验T-DM1一线治疗HER2阳性晚期乳腺癌的非劣效性研究，其结果证实了T-DM1非劣效于HT方案，MARIANNE研究的主要终点已经达到，因此，T-DM1是HER2阳性晚期乳腺癌的治疗又一种替代性选择。不仅如此，探索性研究发现，T-DM1在维持健康生活质量和减少不良反应发生率方面，相对于HT方案更具有优势。当然，MARIANNE研究也有不足之处，例如，已知HT方案的一线治疗有效率非常高，而入组病例中2/3以上既往未用过曲妥珠单抗，因此，封杀了T-DM1优势空间。

T-DM1目前正在进行的还有用于治疗HER2阳性早期乳腺癌新辅助治疗后的残余肿瘤的KATHARINE研究，中国亦有多个中心入组患者，未来让我们期待T-DM1给HER2阳性乳腺癌患者的治疗带来更多益处。



摘要号 1001

拓 扑 异 构 酶 抑 制 剂 etirinotecan pegol (EP) 显 著 提 高 晚 期 乳 腺 癌 患 者 生 存

BEACON 研究纳入 852 例接受蒽环类、紫杉类药物、卡培他滨治疗后进展的晚期乳腺癌患者,按 1:1 比例将患者随机分配接受紫杉类药物联合 EP 方案治疗 (EP 组),或接受临床医师选择的单药(艾日布林、伊沙匹隆、长春瑞滨、吉西他滨、紫杉类药物)治疗方案 (TPC)。主要终点为中位总生存 (OS) 期。结果为,与 TPC 组相比,EP 组获得 2.1 个月中位 OS 期的延长,但无统计学差异 ($P=0.08$)。在脑转移的患者亚群中,接受 EP 治疗患者中位 OS 期翻倍 (10.0 个月对 4.8 个月, $P<0.01$)。EP 的副反应较 TPC 明显减少。

■ 外国专家点评·摘要号 1001 从研究看晚期乳腺癌的未来治疗方向

美国达纳-法伯癌症研究所 Harold J. Burstein 博士在现场讨论环节中提到,Ahmad Awada 等人发表在 2013 年《柳叶刀·肿瘤学》(Lancet Oncol) 杂志上的一项随机Ⅱ期研究 NKTR-102 给人们展示了新化合物 EP 在治疗既往治疗失败的晚期乳腺癌中的取得了很好的疗效,总有效率达到了 29%。在既往接受蒽环类和紫杉类药物化疗的患者中有效率达到 24%~30%。基于 NKTR-102 研究结果,开展了以紫杉类药物为基础联合 EP 的Ⅲ期研究 BEACON。令人颇为失望的是,该结果显示两组间 OS、无进展生存 (PFS) 均无显著差异。

BEACON 的研究者提供的生存质量数据表明,在接受 EP 治疗的患者与接受意 TPC 的患者相比,生存质量更好,然而两组患者在化疗阶段的生存质量全部下降。Burstein 认为,从 BEACON 研究可以看出 EP 治疗的优势为,研究纳入的 67 例脑转移患者中

观察到 EP 组与对照组相比,可以明显改善患者 OS 期 (10.0 个月对 4.8 个月, $P=0.0099$)。他指出,这个研究结果以及目前发表的越来越多的关于系统治疗在脑转移患者中疗效的研究均提示,现在亟需在晚期脑转移患者中开展放疗与化疗的标准治疗方案比较研究,以及探讨针对脑转移患者姑息治疗的最佳化疗方案的研究。另外,Burstein 还指出,从晚期非小细胞肺癌患者接受标准治疗和标准治疗+姑息治疗的 ENABLE Ⅱ 和 ENABLE Ⅲ 等研究的结果能够看出,患者进行姑息治疗+标准治疗与单纯标准治疗相比,可以明显改善患者的 OS 和生存质量,而不产生任何负面作用。

在谈及对于化疗非常耐药的晚期乳腺癌治疗方向在哪里,Burstein 认为,除了开发新型的免疫治疗和靶向治疗方法以外,还要更多地依靠姑息治疗来实现对晚期乳腺癌患者的最佳管理。



袁芃

■中国专家点评·摘要号1001 未来化疗药开发的新方向

——化疗药物长效制剂带来的全新疗效和耐受性令人期待

中国医学科学院肿瘤医院 杜丰 袁芃

蒽环类及紫杉类药物是乳腺癌化疗的基石,卡培他滨也是晚期乳腺癌治疗的主要药物之一。而对于上述药物治疗失败后的晚期乳腺癌患者,目前可选择的化疗药物十分有限。近年陆续批准了几种药物用于多药失败后乳腺癌的解救治疗,如2007年伊沙匹隆获批用于蒽环类、紫杉类和卡培他滨治疗无效的晚期乳腺癌;2010年艾日布林获批用于蒽环紫杉失败后的三线及以上的晚期乳腺癌治疗。

Etirinotecan pegol (EP)为首个长效拓扑异构酶Ⅰ抑制剂,能够在患者体内保持更持久的SN38浓度。同时此类药物在乳腺癌现有的化疗方案中极少使用,因此出现交叉耐药的可能性较低。在Ⅱ期临床研究中,EP治疗既往使用过两种方案的晚期乳腺癌患者,取得了29%的有效率。BEACON研究有如下几个特点。①设计严谨的Ⅲ期随机对照研究,目标人群为多程治疗后的晚期乳腺癌患者,由于缺少标准方案,本研究的对照组设置为临床医师选择的任意方案,涵盖了目前临床常用的晚期乳腺癌治疗药物。②主要研究终点

为OS时间。对于晚期乳腺癌的治疗,提高疗效的最终目的是延长生存。BEACON结果显示,EP组较对照组获得2.1个月的OS期延长,但未达到预期的统计学意义。预设的亚组分析显示EP治疗对于脑转移、肝转移的患者在延长生存方面更有优势。③毒性方面,由于聚乙二醇化的制剂类型,使得EP和普通的依立替康在毒性的严重程度和发生的时间方面出现明显变化。患者的耐受性提高。

虽然BEACON研究最终结果为阴性,但本研究仍带给我们很大启发。首先在多药失败后的晚期乳腺癌治疗领域,任何新药的问世都可能给患者带来新的希望,因此尽管EP组较对照组仅延长了2.1个月OS期,但在治疗选择十分有限的现状下,仍具有一定的临床意义。其次,EP作为一种长效的拓扑异构酶Ⅰ抑制剂,不良反应的发生总体低于对照组,这对于多程治疗后的晚期乳腺癌患者来说,无疑是更容易接受的。

化疗药物的长效制剂所带来的全新的疗效和耐受性,将可能是未来开发新型化疗药物的值得期待的方向。

摘要号 1002

口服低剂量环磷酰胺+甲氨蝶呤维持治疗改善激素受体阴性早期乳腺癌DFS

IBCSG22-00 试验共纳入 1086 例激素受体阴性的早期乳腺癌患者, 接受 4 个月诱导化疗后, 随机分入口服低剂量环磷酰胺、甲氨蝶呤维持治疗(CMM)组或无进一步治疗组。814 例患者为早期三阴性乳腺癌(TNBC), 350 例患者出现淋巴结转移。主要研究终点为无病生存率(DFS), 中位随访时间为 82.6 个月。结果为, 相较于无进一步治疗组, CMM 组的无病生存(DFS)事件发生率较少, 但两者差异没有统计学意义($P=0.14$)。对 TNBC 患者, 尤其是有淋巴结转移患者, CMM 疗效则更加显著。



■ 外国专家点评·摘要号 1002

TNBC: 曲折而蜿蜒的化疗之路

美国达纳-法伯癌症研究所 Harold

J. Burstein 博士对于 IBCSG 22-00 试验进行了如下点评。

IBCSG 22-00 试验纳入了 1086 例雌激素受体阴性[局部雌激素受体、孕酮受体的免疫组织化学(IHC) 阳性率≤10%], 这些患者被随机非配接受诱导化疗 4 个月, 或接受 CMM 方案治疗, 中位随访 6~9 年。值得注意的是这项研究是从 2001 年开始至 2012 年结束, 在这十几年间, 辅助治疗有了突飞猛进的发展。特别是 2005 年以后曲妥珠单抗被研发上市以来, 发展更为有效的、基于紫杉类药物的新型化疗方法及其通过调整给药剂量和方案得到的优化治疗方案。

从 IBCSG 22-00 试验结果可以看到, CMM 方案并未显著影响改善患者的乳腺癌发生时间间隔及复发间隔。而对于 TNBC 亚组(5 年 DFS 率为 78.7% 对 74.6%)和 TNBC 合并淋巴结转移亚组患者(5 年 DFS 率为 72.5% 对 64.6%)来说,

CMM 方案可能有临床获益。

那么根据上述研究, 对于节律性化疗方法作为肿瘤的维持治疗, 还存在如下问题。①在辅助治疗及治疗方案历经了 10 余年的翻天覆地变后, 应用“现代版”的紫杉类药物为基础的化疗方案, 是否会得到和上述研究相似的结果? ②节律性化疗真的与晚期或长期化疗有区别吗? ③上述研究结果是否证明基于更多烷化剂的治疗对于 TNBC 乳腺癌患者更有价值? ④是否有已知的作用机制可以阐明节律性化疗所针对的靶向癌种或目标人群? 在今年 ASCO 2015 上还无法对上述问题进行回答。

在此次年会上, 其如免疫治疗、靶向治疗、基因测序等其他治疗领域有了很大的突破, 而辅助化疗该何去何从? Burstein 则认为, 化疗发展的道路是曲折而蜿蜒的, 很多研究者在为之努力, 期望有更多更好的研究结果出现。



■中国专家点评·摘要号1002
TNBC辅助化疗,仍在探索中

中国医学科学院肿瘤医院 杜丰 袁芃

对于激素受体阴性的早期乳腺癌患者,尤其是TNBC患者,其术后常规辅助化疗结束后是否需要进行维持治疗尚无定论。该研究探索了CMM方案对于此类患者的临床意义。该结果显示,CMM组的复发风险略有下降,高危的淋巴结转移的TNBC患者似乎能从维持治疗中获益更多。

本项维持治疗的Ⅲ期研究具有重要的临床意义,需仔细分析其主要终点未达到的原因。其中最重要的一个可能是治疗组患者依从性差。而研究分析的依从性结果显示,完成剂量低于原计划75%的患者的DFS明显低于完成剂量高于75%计划剂量的患者,且与对照组相似。说明即

便是低剂量化疗维持,剂量强度仍然是影响疗效的重要因素。其次是入组人群的异质性。该人群中,三阴占75%,而HER2阳性占25%。后续分析发现,淋巴结转移的TNBC患者从维持治疗中获益更多。这组真正高危的患者可能是从低剂量维持治疗中获益的患者,但由于相对预后较好的其他分子分型或无淋巴结转移的患者,稀释了研究方案的疗效,也是该研究未达阳性结果的可能原因。

尽管该研究的最终结果为阴性,但仍不失为一项设计严谨的随机对照研究,其结果可能为我们寻求TNBC辅助化疗后进一步提高疗效的方式提供依据。

摘要号 1003

恩杂鲁胺提高雄激素受体(AR)阳性三阴性乳腺癌晚期患者临床获益

MDV3100-11 是一项开放Ⅱ期研究,纳入人群为三阴性乳腺癌(TNBC)晚期患者,经免疫组化(IHC)检测 AR 的样本为 404 例。主要研究终点为第 16 周临床获益率(CBR16)。通过基因表达谱和评估结果创建雄激素驱动基因标记(Dx)。主要研究结果为,在纳入的患者群中,接受恩杂鲁胺(ENZA)作为一线、二线治疗的患者超过 50%;中位无进展生存(PFS)在 Dx 阳性亚组中为 32 周,Dx 阴性亚组中为 9 周。2 例达到完全缓解(CR),5 例达到部分缓解(PR)。118 例患者中≥10% 不良反应为疲劳(34%),恶心(25%),食欲减退(13%),腹泻及潮热(10%)。在≥5% 患者中,发生的≥3 级不良事件仅为疲劳(5%)。

■ 外国专家点评·摘要号 1003

探索基因异质性在 TNBC 中的治疗价值

基因异质性分析主要被用于 TBNC 的诊断。然而,基因异质性分析在 DNA 损伤与修复、激素受体调节以及信号通路抑制等治疗策略方面是否有也潜在价值?来自美国加州大学的 Pamela N. Munster 博士结合 Traina 报告的 AR 抑制剂 ENZA 治疗 TNBC 的研究 MDV3100-11 与 Tung 博士在 ASCO 2015 上报告的一项研究(摘要号 1005),阐述了基因异质性在治疗 TNBC 中的机遇。

Tung 报告了对 197 例原发性乳腺癌肿瘤组织进行检测发现,BRCA1 突变约占 40% 以上,而有 24% 为 AR 阳性。AR 阳性的患者有如下特征:多为老年患者,肿瘤分级较低 G1/2,PD-L1 表达水平较高,BRCA1 突变与 AR 阳性共表达情况很

罕见,仅 4%。而 MDV3100-11 研究采用了一种新的基因分析方法,对 AR 的表达进行 IHC 分析发现,47% 的 TNBC 患者存在 AR 表达。而创建雄激素驱动基因标记 Dx 方法可以很准确的区分 AR 阳性和 AR 阴性,这对于预测 AR 为靶点的疗效非常重要。而 Tung 报告的研究,这表明 BRCA1 突变与 PD-L1 表达之间不存在相关性。基于上述两项研究可以得出如下结论:① AR 为有效的 TNBC 治疗靶点,特别是对于老年 TNBC 患者。② 在基因水平上对 AR 评价比 IHC 方法预测药物治疗反应性的能力更强。③ AR 与 PD-L1 表达相关。④ AR 在 BRCA1 突变的女性患者中不常见。⑤ 在全部的 TNBC 患者中,PD-L1 高表达和免疫细胞的表达与 BRCA 表达无关。

■ 中国专家点评·摘要号 1003

雄激素受体有望成为 TNBC 治疗新靶点

浙江省肿瘤医院 王晓稼

TNBC 的口头报告中有 9 项重要临床研究,其中一篇值得关注的 TNBC 研究为以 AR 为靶点治疗 AR 阳性 TNBC 的Ⅱ期临床研究(MDV3100-11)。

AR 可能是雄激素驱动 TNBC 治疗的靶点,ENZA 是一种 AR 抑制剂,被批准用于去势抵抗的复发转移性前列腺癌(mCRPC)治疗,与比卡鲁胺相比,恩杂鲁胺显著改善了 PFS。基于上述研究开展的 MDV3100-11 研究中,ENZA 作为单药治疗晚期 AR 阳性 TNBC 疗效被予以评估。结果显示,

CBR16 为 35%,CBR24 为 29%,有效率为 8%。雄激素基因检测阳性(Dx+)者的中位 PFS 期为显著长于 AR 阴性(Dx-)者(32 周对 9 周)。本研究是目前报告的 AR 抑制剂用于 TNBC 治疗的最大的临床研究,47% 的患者具有雄激素驱动基因标记(Dx),并且这组患者的临床疗效更为显著。且 ENZA 治疗的不良事件与已知数据一致。此前,TNBC 患者只能接受细胞毒药物化疗,而此次研究结果可能为该类患者提供了新的以 AR 为靶点的新治疗选择。