

2016 年美国 ASCO 年会乳腺癌内分泌治疗进展

王晓稼

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:内分泌治疗是乳腺癌治疗的主要手段之一,近年来,辅助内分泌治疗强化或延长治疗策略、内分泌治疗新型药物以及围绕内分泌治疗耐药的液态检测都是临床研究关注的热点,现将 2016 年美国 ASCO 会议内分泌治疗的进展进行综述。

关键词:乳腺癌;内分泌治疗;ASCO

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)08-0612-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A007

2016 ASCO:Recent Advances in Hormone Therapy for Breast Cancer

WANG Xiao-jia

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Hormone therapy play an very important role in breast cancer treatment. In recent years, we pay more attention to extend strategies of adjuvant hormone therapy, new drugs of endocrine treatment and liquid detection for endocrine resistant. The paper reviews recent advances of breast cancer hormone therapy in ASCO 2016.

Key words: breast cancer; hormone therapy; ASCO

2016 年 6 月 3 日~7 日一年一度的美国临床肿瘤学(ASCO)年会在美国芝加哥举行。本次大会以“集中智慧:以人为本,聚焦肿瘤治疗和研究的未来”为主题。会议上乳腺癌内分泌治疗研究精彩纷呈,现将重要进展作一综述。

1 辅助内分泌治疗

对于绝经后激素受体阳性早期乳腺癌辅助内分泌治疗策略,最新的临床指南仍然推荐起始选择芳香化酶抑制剂(AI)5 年或 2~3 年转换成他莫昔芬满 5 年,以及选择他莫昔芬 2~3 年后转换成 AI 治疗满 5 年。对于绝经后患者,只有他莫昔芬辅助治疗满 5 年且绝经的患者后续 AI 延长治疗 5 年(至内分泌治疗满 10 年)为 1 类证据,如果他莫昔芬辅助治疗满 2~3 年且绝经的患者,后续转换成 AI 治疗仅推荐治

疗满 5 年,而 AI 继续治疗 5 年(内分泌治疗满 7~8 年)仅为 2B 类推荐。因为缺少高质量循证医学证据,对于任何在辅助内分泌治疗前 5 年中应用了 AI 治疗的绝经后患者,是否延长辅助内分泌治疗无证据支持。

本届年会中,最引人关注的是 Goss 教授的全体大会报告,一项完成初始 5 年芳香化酶抑制剂治疗或之前他莫昔芬治疗后转换成 AI 的绝经后女性早期乳腺癌延长使用辅助来曲唑 5 年的随机试验(MA.17R)^[1]。该研究共有 1918 例女性早期乳腺癌患者入组,平均随访 75 个月(6.3 年),共 165 个无病生存事件,来曲唑和安慰剂分别为 67 个和 98 个,其中远处复发事件分别为 42 个与 53 个。每组各有 100 例死亡(死亡共计 200 例)。来曲唑组和安慰剂组 5 年 DFS 分别是 95%和 91%(HR=0.66;P=0.01),该研究分层因素有淋巴结状态、辅助化疗、前期 AI 治疗停药至随机的时间间隔以及随机点前他莫昔芬使用时间。两组 5 年总体生存率分别为 93%和 94%(HR=

收稿日期:2016-06-30

E-mail:wangxj@zjcc.org.cn

0.97, $P=0.83$)。对侧乳腺癌的年发病率,来曲唑组和安慰剂组分别为 0.21%和 0.49% ($P=0.007$)。研究表明,与安慰剂组相比,5年 AI 作为初始治疗或之前 2~5 年他莫昔芬治疗后转换成 AI 治疗者,延长来曲唑治疗 5 年进一步显著性提高无病生存期。

该研究结果首次证明这类患者继续选择来曲唑 5 年的延长治疗(辅助内分泌治疗至 10 年甚至更长)进一步降低了复发风险 34%。因此,任何女性乳腺癌患者,现在完全可以与她的临床医生讨论延长辅助内分泌治疗问题,并对是否延长辅助内分泌治疗至 10 年甚至更长做出明智的决定。

对于可手术的 ER 阳性早期乳腺癌,以三苯氧胺和/或芳香化酶抑制剂 5 年辅助内分泌治疗可以降低 0~4 年和 5~14 年间乳腺癌死亡率大约三分之一之多。延长超过 5 年的辅助内分泌治疗进一步降低 5~14 年间的死亡风险,但也有更多的副作用。英国牛津大学 Pan 教授口头报告是一项 46 138 例接受 5 年辅助内分泌治疗的 ER 阳性乳腺癌患者 5~14 年期间复发风险预测的研究^[2]。来自不同临床研究的 46 138 例 ER 阳性乳腺癌患者,经 Cox 回归分析每个因素,并调整年龄、临床试验和其他因素,结果显示,其第一个 20 年间疾病复发率持续稳定存在。在 5~14 年之间的远处复发率仍然依赖于其初始的 N 分期(N_{1-3} vs N_0 , $RR=2.08$, $95\%CI:1.87\sim 2.32$)、肿瘤直径(T_2N_0 vs T_1N_0 , $RR=1.73$, $95\%CI:1.53\sim 1.95$)、病理分级 (T_1N_0 患者,高分级与低分级相比, $RR=2.02$, $95\%CI:1.44\sim 2.83$)和 Ki67 ($\geq 20\%$ vs. $\leq 13\%$, $RR=1.63$, $95\%CI:1.23\sim 2.16$)。乳腺癌死亡率方面也存在类似的相关性。但对侧乳腺癌的发生率与这些危险因素相关性较小(0.3%/年)。对于 T_1N_0 患者,低、中和高分级患者 5~14 年间的远处复发风险分别为 5%、8%和 10%,局部复发风险分别为 12%、15%和 17%。因此,即使给予 5 年的辅助内分泌治疗,患者 5~14 年间的复发风险仍然存在,而且这一风险也许与患者 TN 分期和分级高低无关,也就是说,即使是 T_1N_0 低分级患者仍然有相当的远处复发风险。

Strasser-Weippl 教授的壁报报告了加拿大癌症临床研究组 MA.27 中早期女性乳腺癌接受阿那曲唑或依西美坦辅助内分泌治疗不同病理类型与疗效的相关性研究^[3],MA.27 研究 7576 例乳腺癌患者中,浸润性导管(ID)和浸润性小叶(IL)分别为 5021 例和

688 例,中位随访 4.1 年,总体分析提示不同组织学分类之间的 OS 和 EFS 无统计学差别 ($P=0.49$)。单因素分析显示,浸润性导管癌患者选择依西美坦和阿那曲唑的 OS 无统计学差异 ($HR=0.92$, $P=0.46$);但是在浸润性小叶癌组选择阿那曲唑者 OS 有更优趋势 ($HR=1.79$, $P=0.055$)。多因素分析也提示阿那曲唑 OS 更优 ($HR=2.1$, $P=0.05$),但 EFS 无统计学意义差异。尽管 MA.27 中无论选择依西美坦或阿那曲唑,组织学亚型(ID 和 IL)没有影响患者的 EFS,然而,在 BIG 1-98 试验中有类似的发现,组织学类型与治疗存在交互作用,IL 患者似乎来曲唑获益更大。

2 晚期乳腺癌内分泌治疗

晚期乳腺癌内分泌治疗策略的研究热点主要集中在内分泌治疗的耐药方面。由于最近的研究发现,经过一线内分泌治疗(特别是 AI)的晚期乳腺癌患者逐渐出现了内分泌治疗耐药,并出现肿瘤细胞雌激素受体基因(*ESR1*)突变,这类患者往往对常规内分泌治疗药物(如 AI)治疗无效。因此,新型调节内分泌治疗敏感性的药物和策略以及 *ESR1* 突变检测成为关注的热点。新型的药物有各类 CDK4/6 抑制剂、PI3K-AKT-mTOR 通路抑制剂等。

本次会议上,制药巨头礼来公布了 CDK4/CDK6 抑制剂 Abemaciclib 单药治疗 HR+/HER2-转移性乳腺癌 II 期临床试验结果^[4],临床研究名称为 MONARCH 1,由纪念斯隆凯特琳癌症中心的 Maura Dickler 作口头汇报。该试验旨在评估 Abemaciclib 单药治疗经内分泌治疗和化疗进展的 ER+/HER2-MBC 患者有效性与安全性。有可评价的病灶、ECOG PS 0~1、无中枢神经系统转移、至少经过 1 次(但不超过 2 线)化疗患者,Abemaciclib(200mg, q12h)口服直到疾病进展。主要研究终点是研究者评估的客观缓解率(ORR)。研究共入组 132 例患者,患者既往平均接受了三线治疗,包括针对转移灶的二线化疗。中位年龄 58 (36~89) 岁,44.7%的患者 PS1,90.2%患者存在内脏转移,85.6%有 2 个及以上的转移灶。在 8 个月中期分析时,35.6%患者接受了至少 8 个疗程治疗,RECIST v1.1 评估后的 ORR 为 17.4%,临床获益率(CR+PR+SD ≥ 6 个月)为 42.4%,

中位 PFS 为 5.7 个月。最常见的 5 个毒副反应是腹泻、疲劳、恶心、食欲下降和腹痛,由于 AEs 而中止治疗者少见(6.8%)。该试验认为 Abemaciclib 单药对难治性 HR+/HER2-MBC 有效,且治疗耐受性良好。

晚期乳腺癌内分泌治疗另一篇口头报告是 PALOMA-2 III 期临床研究最终结果^[5],Palbociclib 是最早被 FDA 批准上市的细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂,而 PALOMA-1 是 II 期、非盲、随机临床试验,比较 Palbociclib 联合来曲唑(Letrozol)相比来曲唑单药一线治疗 ER+/HER2-绝经后晚期乳腺癌疗效与安全性,结果已经证实“P+L”联合治疗较单药来曲唑显著性改善中位 PFS(20.2 个月 vs 10.2 个月),且安全良好。PALOMA-2 则是一个随机、双盲、3 期临床试验,旨在证实 PALOMA-1 的结果。PALOMA-2 共有 666 例既往未经治疗(一线)的绝经后晚期乳腺癌按 2:1 随机给予 P(125mg/d,口服,3 周休 1 周)联合来曲唑(2.5mg/d,连续口服)和来曲唑单药(剂量同前),主要终点为 PFS,次要终点为总生存期(OS)、客观缓解率(ORR)、临床获益率(CBR=CR+PR+SD \geq 24 周内)以及患者报告结果和安全性。

截止 2016 年 2 月 26 日共 331 个 PFS 事件发生。联合组中位 PFS 24.8 个月,来曲唑单药 14.5 个月,HR=0.58(95%CI:0.46~0.72, $P<0.001$);客观有效率分别为 42.1%和 34.7%($P=0.031$);可测量病灶评估疗效分别为 55.3%和 44.4%($P=0.013$);CBR 分别为 84.9%和 70.3%($P<0.0001$)。常见的不良反应(总体 AEs)分别为中性粒细胞减少(79.5% vs 6.3%)、疲劳(37.4% vs 27.5%)、恶心(35.1% vs 26.1%)、关节痛(33.3% vs 33.8%)和脱发(32.9% vs 15.8%)。最常见的 AEs 是 3 级中性白细胞减少症(56.1%),其他 AEs 均为 1 级。发热性中性白细胞减少症被认为与“P+L”治疗有关(2.5%)。由于 AEs 而永久停止治疗分别为(P+L)9.7%和 5.9%。OS 数据尚未成熟。PALOMA-2 研究结果进一步证实了 P+L 在绝经后 ER+/HER2-晚期乳腺癌一线治疗的疗效和安全性。

在晚期乳腺癌内分泌治疗逆转耐药策略中,mTOR 抑制剂联合 AI 是标准的二线内分泌治疗选择,但是依维莫司(EVE)有常见的口腔炎、皮疹、乏力、感染等不良反应,要求临床重视患者管理。Rugo 教授的 SWIH 研究是关于绝经后 ER 阳性乳腺癌 EVE 联合依西美坦(EXE)治疗所致口腔炎采取含地

塞米松液漱口(MW)的预防性研究^[6]。口炎是一个与 mTOR 抑制治疗有关的重要并发症,在 BOLERO-2 研究中,接受 EVE/EXE 患者发生各类口腔炎达 67%,其中 33%的患者 \geq 2 度,发生 3 度达到 8%。患者服药至出现 \geq 2 度的平均时间是 15.5 天, \geq 2 度的新发口腔炎一般在服药至 6 周达到平台期。在一个 Meta 分析中发现,89%的患者第一次发生口腔炎是在服药 8 周以内。局部类固醇用于预防和治疗口腔溃疡已有报道。本研究在治疗同步给予 0.5mg/5ml 地塞米松口服溶液,每天 4 次漱口,连续 8 周,并坚持每日记录包括口腔疼痛分级(0~10)以及日常进食情况。主要研究终点是 8 周内发生 \geq 2 级的口腔炎发生率(与 BOLERO-2 结果相比较),次要研究终点是平均每天漱口次数、EVE/EXE 剂量强度、各级口腔炎发生率和恢复到 1 级的时间。92 例患者入组,86 例可评价,剂量强度平均为 EVE 10(3~14)mg 和 EXE 25(8~25)mg,95%患者漱口每天 3~4 次,中位 3.95(1.9~4)次/d,8 周时 \geq 2 级口腔炎发生率为 2.4%(2 例),1 级发生率为 17.4%,无 3 级及以上口腔炎发生。而 BOLERO-2 研究中分别为 25%和 34%,并出现 8%的 3 级反应,总的口腔炎发生率达 67%,而本组总的发生率仅 19.8%(仅 1~2 级)。因此,接受 EVE/EXE 治疗 MBC 患者预防性使用 0.5mg/5ml 地塞米松口服溶液显著性降低了口腔炎的发生率和严重程度,应该将其作为一种预防性措施推广。

3 液态监测指导内分泌治疗精准选择

来自法国的 Augusto 教授口头报告^[7]“芳香化酶抑制剂(AI)治疗进展的转移性乳腺癌患者(mBC)中检测循环 ESR1 突变的预后和预测价值”。作为单中心回顾性研究,患者为 2008 年 1 月至 2010 年 12 月之间以 AI 作为一线治疗的 ER 阳性 MBC 患者,共有 144 例患者进行随访分析,从起始 AI 治疗起平均随访 40(4~94)个月。在患者出现进展时进行外周血 ESR1 突变检测,其中 44 例(30.6%)检测到至少一个 ESR1 突变,常见位点发生突变的频率分别为 D538G 54%、Y537S 45%、Y537N 54%和 Y537C 4%。分析发现突变者进展后的中位 OS 明显短于未突变者,分别为 15(2~44)个月和 24(2~70)个月,HR=1.9, $P=0.006$ 。多因素分析还发现,PS>1(HR=3.0, $P<$

0.0001)、循环 ESR1 突变(HR=1.9, $P=0.002$)和高水平 cfDNA(HR=1.8, $P=0.006$)是患者 OS 短独立的预后因素。ESR1 突变也是患者 PFS 短独立的预后因素(HR=1.7, $P=0.008$)。患者进展后,56 例选择化疗,55 例接受 Fulvestrant/他莫西芬,14 例选择“AI + Everolimus”,19 例没有任何其他治疗。在接受化疗组中,发现循环 ESR1 突变也是患者 OS 和 PFS 短独立的预后因素(均为 HR=2.0,分别为 $P=0.04$ 和 $P=0.03$)。选择 Fulvestrant/三苯氧胺者,同样提示 OS 更差($P=0.09$)。特别值得关注的是,突变患者后续选择任何治疗,其 PFS 和 OS 没有大的差别。研究结果提示,对于接受 AI 治疗进展的晚期 ER 阳性 MBC 患者,检测循环 ESR1 突变是一个独立预后因子,ESR1 突变似乎也预示患者任何后续治疗效果较差。

英国学者 Turner 报告了 PALOMA-3 的转化性研究结果^[8]。Palbociclib 是一种 CDK4/6 抑制剂,与单药内分泌治疗相比,其可以显著性改善内分泌治疗的疗效。PALOMA-3 是第一个氟维司群(500mg)联合 Palbociclib(F+P)治疗既往内分泌治疗失败的晚期 ER 阳性乳腺癌大型注册临床研究,研究包含了绝经前和绝经后人群,因为 PFS 改善非常明显被提前终止,Palbo+F 和 PLB+F 分别为 9.2 个月和 3.8 个月(HR=0.422, $P<0.001$)。该研究分析循环肿瘤 DNA(ctDNA)中 ESR1 突变与 Palbociclib 和/或联合 Fulvestrant (P+F) 治疗转移性乳腺癌患者疗效相关性。521 例患者中,在 396 例基线收集了血浆样本中共发现 12 个 ESR1 配体结合域突变,分布在外显子 5、7 和 8 区域。其中,106 例(26.8%)发现了 ESR1 突变,以 D538G 最多见(14.1%),其次是 E538Q(8.1%)、Y537S(7.3%),和 Y537N(4.5%)。10.1%的患者存在多个位点突变。所有 106 例 ESR1 突变患者均是此前接受了芳香化酶抑制剂治疗;而 ESR1 没有突变患者以前均仅采用他莫昔芬内分泌治疗。总体上,ESR1 突变患者的中位无进展生存(PFS)为 5.7 个月(95%CI:3.7~9.4),较 ESR1 无突变患者(9.2 个月,95%CI:7.5~10.9)短,双侧 $P=0.0572$ 。在没有检测到 ESR1 突变的患者中,与氟维司群 500mg 单药相比,F+P 组中位 PFS 明显更长,分别为 9.5 个月和 3.8 个月(HR=0.44,95%CI:0.31~0.62,单侧 $P<0.0001$),在 ESR1 突变患者中,同样发现联合组 PFS 更长,分别

为 9.4 个月和 4.1 个月(HR=0.52,95%CI:0.3~0.87,单侧 $P=0.0052$)。该研究结论提示,在激素受体阳性转移性乳腺癌中,通过血浆 ctDNA 可以在大部分患者中检测到 ESR1 突变,也是证实存在内分泌治疗耐药的重要依据。但是,“P+F”治疗激素受体阳性转移性乳腺癌不管是否存在 ESR1 突变均有获益。

来自美国宾夕法尼亚一小样本研究,Palbociclib 联合来曲唑(P+L)治疗转移性乳腺癌中,初探雌激素受体突变对疗效的影响,以循环游离 DNA(cfDNA)检测和监测 ESR1-mut 突变发生率,对 17 例接受“P+L”治疗的 MBC 患者开始和进展后采集血浆样本,检测 ESR1-mut (D538G、Y537C、Y537N 和 Y537S)状态,发现 ESR1-mut 患者 29%(5/17),其中 3 例初始突变,2 例 P+L 治疗后产生。最常见的 D538G 类型 3 例,Y537N 和 Y537S 各 2 例,Y537C 为 1 例,可见 Palbociclib 的疗效似乎与 ESR1-mut 无关,循环 cfDNA 检测的 ESR1-mut 发生率与先前的报道一致^[9]。

纪念斯隆凯特林癌症中心 Moynahan 教授的壁报交流^[10]报告了 BOLERO-2 研究中检测 ER 阳性乳腺癌循环游离 DNA(cfDNA)中 PIK3CA 基因突变片段与加用 Everolimus 治疗疗效相关性研究。724 例中 550 例患者的基因型检测结果可评价,其中 43.3%(238 例)患者被检测到 PIK3CA 基因突变类型为 H1047R、E545K 和 E542K,突变频率分别为 25.3%、11.3%和 7.5%。247 例患者中,其 PIK3CA 突变基因型源自肿瘤,即其突变位点与匹配的存档肿瘤组织一致性为 66%。但是,从 BOLERO-2 回顾性分析结果提示,患者接受“EXE+EVE”的 PFS 获益与患者循环 cfDNA 检测的 PIK3CA 基因型并无相关性。

Innocenti 教授壁报报告了一项多中心、非盲、随机 III 期临床试验 CALGB 40503 的转化研究结果^[11],贝伐单抗(B)添加到来曲唑(L)作为一线治疗激素受体阳性 MBC 是否延长 PFS 的全基因组关联研究(GWAS),旨在确定种系变异与临床结果的相关性。343 例绝经后女性 ER+MBC 按 1:1 随机分配到接受来曲唑(2.5mg/d,口服)或联合贝伐单抗(15mg/kg,iv,3 周 1 次)。研究主要终点为 PFS。加入贝伐单抗使患者的进展风险显著性减少(HR=0.75,95%CI:0.59~0.96; $P=0.016$),PFS 得到延长,分别为 15.6 个月和 20.2 个月。210 例患者做了单核苷酸多态性和 PFS

之间相关性分析,并经 Cox 风险比例模型检验分析。基因变异型患者的中位 PFS 为 17.9 个月。其中 SNP rs9916211 排名最高 (HR=2.15,95%CI:1.58~2.92)。rs9916211(C→T)是一种常见的种系变异,频率为 16%,rs9916211 不同基因型的中位 PFS 显著不同,CC、CT 或 TT 分别为 20.70 (17.7~24.4)、12.71 (10.9~18.2)和 10.9(2.2~4.6)个月。该报告是第一次在接受来曲唑治疗的 ER 阳性 MBC 患者中报告全基因组关联研究(GWAS),常见的变体 TMEM132E 与患者 PFS 差有关,提示乳腺癌风险相关基因变异可能用于判定临床结果。

参考文献:

- [1] Goss PE,Ingle JN,Pritchard KI,et al. A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2016,34(suppl):abstr LBA1.
- [2] Pan HC,Gray RG,Davies C,et al. Predictors of recurrence during years 5–14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET)[J]. J Clin Oncol,34,2016,34(suppl):abstr 505.
- [3] Strasser-Weippl K,Sudan G,Ramjeesingh R,et al. Outcomes of invasive ductal (ID) or invasive lobular (IL) early stage breast cancer in women treated with anastrozole or exemestane in the Canadian cancer trials Group MA.27[J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 521.
- [4] Dickler MN,Tolaney SM,Rugo HS,et al. MONARCH1: Results from a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for advanced disease[J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 510.
- [5] Finn RS,Martin M,Rugo HS,et al. PALOMA-2:Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2 - advanced breast cancer (ABC) [J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 507.
- [6] Rugo HS,Seneviratne L,Beck JT,et al. Prevention of everolimus/exemestane (EVE/EXE) stomatitis in postmenopausal (PM) women with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) using a dexamethasone-based mouthwash (MW):results of the SWISH trial[J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 525.
- [7] Augusto L,Sarafan-Vasseur N,Perdrix A,et al. Prognostic and predictive value of circulating ESR1 mutations in metastatic breast cancer patients (mBC) progressing under aromatase inhibitor (AI) treatment [J]. J Clin Oncol, 2016,34 (suppl):abstr 511.
- [8] Turner NC,Jiang YQ,O'Leary B,et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P +F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and ESR1 mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA) [J]. J Clin Oncol, 2016,34(suppl):abstr 512.
- [9] Kota KJ,Gyanchandani R,Brufsky A,et al. Palbociclib's effect on estrogen receptor mutations in metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 533.
- [10] Moynahan ME,Sung P,Chen D,et al. Correlation of PIK3CA mutations in cell-free DNA (cfDNA) and efficacy of everolimus (EVE) in metastatic breast cancer:results from BOLERO-2[J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 519.
- [11] Innocenti F,Owzar K,Jiang C,et al. A genome-wide association study (GWAS) of progression-free survival (PFS) in metastatic breast cancer (MBC) patients treated with letrozole (L) with or without bevacizumab (B) in CALGB 40503 [J]. J Clin Oncol,2016,34(suppl):abstr 538.