

以分子分型为基础的乳腺癌内科治疗进展

翁一鸣, 胡伟国, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:乳腺癌是一类与激素密切相关,且具有高度异质性的恶性肿瘤。目前主要根据其激素受体、Her-2、Ki-67 等状态进行分子分型,不同分子亚型的无病生存期、复发转移率、总生存期及对化疗和内分泌治疗的敏感性均不相同。根据分子分型制定个体化的治疗方案,在乳腺癌的治疗中已取得初步成效。全文就建立在分子分型基础上的乳腺癌治疗新进展作一综述。

关键词:乳腺肿瘤;内科治疗;临床治疗进展

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)03-0165-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B001

Clinical Progress of Medical Treatment in Breast Cancer Based on Molecular Subtype

WENG Yi-ming, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(Cancer center Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Breast cancer is highly heterogeneous malignancies, closely related to the hormone. The breast cancer can be divided into various subtypes according to its HR, Her-2 and Ki-67 status, with the different disease-free survival, recurrence rate, overall survival and sensitivity to the chemotherapy. Individual therapeutic strategies can be made based on the molecular subtypes, which have achieved preliminary progress in the treatment of breast cancer. This article reviews the progression of the treatment of the breast cancer based on the molecular subtypes.

Subject words: breast cancer; medical treatment; progression of therapy

乳腺癌是我国女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。过去的几十年里,乳腺癌发病率逐年升高,预计到2021年,中国乳腺癌患者将高达250万。2011年Gallen共识根据激素受体、Her-2、Ki-67的状态,将乳腺癌分为腔面A型、腔面B型、Her-2过表达型、基底样型(三阴性)和正常乳腺样型等五种亚型。各种亚型除具有不同的分子表型外,其对治疗的反应、复发转移的概率和途径、预后等均各不相同^[1,2]。根据精准的分子分型,选择精准的治疗方案,已成为乳腺癌研究的发展方向。近年来,随着乳腺癌基础和临床研究的深入、辅助化疗方案不断优化,针对不同信号通路的分子靶向药物纷纷呈现,乳腺癌的临床治疗效果显著提高。

1 激素受体阳性乳腺癌治疗进展

1.1 内分泌治疗

约有75%的乳腺癌患者雌激素受体或孕激素受体阳性^[3]。激素受体阳性的乳腺癌几乎都具有雌激素诱导的增殖效应,属于内分泌治疗敏感的肿瘤。三苯氧胺(tamoxifen, TAM)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)为乳腺癌内分泌治疗最常用的两种药物。EBCTCG (early breast cancer trialists collaborative group)的荟萃分析显示,TAM治疗5年可以降低雌激素受体阳性早期乳腺癌患者复发和死亡风险^[4]。MA.17研究纳入5000多例已使用TAM 5年的绝经后早期乳腺癌患者,通过对比来曲唑和安慰剂,证实了连续使用5年AI带来的临床获益^[5]。然而相关研究表明,仅经过5年内分泌治疗的绝经后激素受体阳性的早期乳腺癌患者,持续存在疾病复发风险,20年内约有21%的患者发生远处转移、

通讯作者:宋启斌,主任医师,教授,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心和肺癌中心主任,湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060);E-mail: qibinson@163.com

收稿日期:2016-07-03; **修回日期:**2016-08-30

局部复发、对侧乳腺癌。MA.17R 研究纳入约 2000 例完成 5 年左右内分泌治疗的激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者, 试验组继续使用 5 年来曲唑, 安慰组连续使用 5 年安慰剂。研究结果表明, AI 组与安慰剂组 5 年 DFS (disease-free survival) 率分别为 95% 和 91% ($P=0.01$), AI 组乳腺癌复发风险降低 34%。安全性方面, AI 组与安慰剂组的 SF-36 (PCS 和 MCS) 和 MENQOL 量表平均得分无明显差异, 且未发现新的毒副作用, 但 AI 组中骨折和新发骨质疏松的概率明显更高^[6]。所以对于绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者, 10 年内分泌治疗可能是目前的最佳选择。然而, 考虑到 5 年额外治疗增加的费用和骨相关事件的风险, 需要进一步探讨 10 年内分泌治疗的适应性人群, 避免在不必要的人群中过度使用内分泌治疗。

1.2 CDK4/6 抑制剂

CDKs 在细胞增殖中起重要作用, 早期的广谱 CDKs 抑制剂对 CDKs 家族成员选择性差, 导致治疗效果不理想, 且毒性反应大。第三代 CDKs 抑制剂 Palbociclib 是一种靶向针对细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 的口服药, 选择性高, 阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期^[7,8]。临床前研究表明, Palbociclib 能有效抑制激素受体阳性的乳腺癌细胞, 且与抗雌激素药物有协同作用^[9]。在激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者中, Palbociclib 与来曲唑联用较单用来曲唑可取得 PFS 提升 10 个月, 且安全性评估良好^[10]。PALOMA-2 研究纳入 666 例未接受过一线治疗的激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者, 以 2:1 比例随机分为 Palbociclib+来曲唑组和安慰剂+来曲唑组, 两组中位 PFS 分别为 24.8 个月和 14.5 个月 ($HR=0.58, P<0.0001$)。安全性方面, 联合用药组中 3 级及以上不良反应发生率为 76%, 明显高于单用来曲唑组 24%。此外, 联合用药组与单药组中分别有 9.7% 和 5.9% 的患者因不良反应终止服药。以上研究结果证实了 Palbociclib 联合 AI 在激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者一线治疗中的安全性和有效性。

1.3 内分泌治疗耐药后的选择

内分泌治疗在激素受体阳性的乳腺癌患者中已经取得较好的成绩, 但是由于各种原发性、继发性耐药的发生, 使得几乎所有一线内分泌治疗有效的患者不可避免地出现治疗无效, 疾病进展。对于内分泌

治疗耐药的患者, 尚无明确的治疗方案^[11]。氟维司群是一种雌激素受体拮抗剂, 其与 TAM 和芳香化酶抑制剂的作用机制均不同, 对雌激素受体有较强的亲和力, 下调雌激素受体水平^[12]。FRST 研究结果表明, 绝经后激素受体阳性的晚期乳腺癌患者的一线内分泌治疗中, 氟维司群较阿那曲唑有更长的 PFS (23.4 个月 vs 13.1 个月, $HR=0.66$) 和 OS (54.1 个月 vs 48.4 个月, $HR=0.7$)^[13]。CONFIRM 研究结果显示, 在绝经后雌激素受体 (ER) 阳性的晚期乳腺癌患者中, 氟维司群 500mg 较 250mg 可以提高患者的无进展生存期 (PFS)^[14]。0020 号和 0021 号研究结果表明, 氟维司群在对 TAM 治疗后耐药的转移性乳腺癌中的疗效与阿那曲唑相当^[15,16]。因此, 氟维司群为激素受体阳性的晚期乳腺癌患者内分泌治疗的一项新的选择。PALOMA-3 研究纳入 521 例激素受体阳性、Her-2 阴性、内分泌治疗耐药的转移性乳腺癌患者, 以 2:1 比例分为试验组 (Palbociclib+氟维司群) 和安慰剂组 (安慰剂+氟维司群)。试验组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 9.5 个月和 5.6 个月 ($HR=0.5, P=0.006$), 为内分泌耐药的激素受体阳性的晚期乳腺癌患者带来了福音^[17]。

2 Her-2 阳性乳腺癌治疗进展

2.1 新辅助化疗的优化

相关研究表明, 化疗联合曲妥珠单抗的新辅助治疗可以使得 Her-2 阳性早期乳腺癌患者的病理完全缓解率 (pCR) 提升近 1 倍, 改善预后。近期, NS-ABP 研究公布了 Her-2 阳性可手术乳腺癌患者新辅助化疗方案中纳入拉帕替尼的 5 年结果。该研究在纳入的患者中使用三种不同的新辅助化疗方案, 分别为 AC+WP (每周紫杉醇)+TL (赫赛汀+拉帕替尼)、AC+WP+T、AC+WP+L 三组。结果表明, AC+WP+TL 组的 pCR、RFI (无复发生存期) 和 OS 均优于 AC+WP+T 组 (次之) 和 AC+WP+L 组 (最差), 但差异无统计学意义。该研究还发现, pCR 与 RFI 和 OS 密切相关, 获得 pCR 的 HR 阴性患者的 RFI 和 OS 明显延长^[18]。

抗体—药物偶联物是一类新型的抗肿瘤药物, 由单克隆抗体、细胞毒药物以及连接结构组成。T-DM1 是由曲妥珠单抗和小分子微管抑制剂 DM1 偶

联而成的新型抗 Her-2 靶向药物。该药物具有曲妥珠单抗活性,能与 Her-2 的胞外区域结合从而靶向结合 Her-2 阳性肿瘤细胞,进入细胞后释放细胞毒药物,杀伤肿瘤细胞,具有高效、低毒的特点,前期研究证实了其在 Her-2 阳性乳腺癌患者中的疗效和安全性^[19-21]。2016 年 ASCO 会议中报道的 KRISTINE 研究是评价纯靶向药物新辅助治疗与传统化疗药物联合靶向药物新辅助治疗的疗效和安全性的 III 期临床试验。该研究纳入 432 例 Her-2 阳性的可手术的乳腺癌患者,分为试验组(T-DM1+帕妥珠单抗)和对照组(紫杉醇+卡培他滨+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)。试验组和对照组的 pCR 率分别为 44%和 56%($P=0.015$),保乳手术率分别为 42%和 53%($P=0.02$),说明双靶向新辅助治疗方案疗效不及传统化疗联合靶向治疗的新辅助治疗方案。但是,在安全性和生活质量评估方面,试验组显著性优于对照组,说明纯靶向药物方案有着更好的安全性,值得进一步研究。

2.2 靶向治疗耐药后的选择

Her-2 阳性乳腺癌的治疗策略主要为化疗及靶向治疗。大量研究证实,针对 Her-2 的单克隆抗体赫赛汀,能够有效降低此类乳腺癌患者的复发风险,延长生存期^[22]。然而,经过一线赫赛汀靶向治疗的患者,不可避免地出现耐药和疾病进展,需要进一步治疗。相关研究表明,一线赫赛汀治疗进展后的患者,使用赫赛汀联合卡培他滨,较单用卡培他滨治疗,可取得更好的生存获益,且不会明显增加不良反应。Baselga 的研究表明,在赫赛汀耐药的病人中,联合使用帕妥珠单抗和赫赛汀,较单用赫赛汀,可取得更好的疗效^[23]。PHEREXA 研究纳入 452 例 HER2 阳性的赫赛汀耐药的晚期乳腺癌病人,分为试验组(赫赛汀+帕妥珠单抗+卡培他滨)和对照组(赫赛汀+卡培他滨)。试验组和对照组的 mPFS 分别为 11.8 个月和 9 个月($HR=0.81, P=0.05$),mOS 分别为 36.1 个月和 28.1 个月,且不良反应基本一致。因此,对于 Her-2 阳性的一线赫赛汀治疗耐药后的晚期乳腺癌病人,赫赛汀联合帕妥珠单抗和卡培他滨可能为目前的最佳选择。

3 三阴性乳腺癌治疗进展

三阴性乳腺癌转移率高,治疗反应差,患者 5 年

生存率差,其对内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗均不敏感,治疗方式主要以化疗为主。FINXX 研究为一项长达 10 年的 III 期临床研究,探讨卡培他滨在乳腺癌辅助化疗中的作用。该研究共纳入 1500 例乳腺癌患者,以 1:1 比例随机分为试验组(紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺+卡培他滨)与对照组(紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶)。随访结果显示,主要结局终点 RFS(无复发生存期)为阴性结果,但探索性的亚组分析表明,三阴性乳腺癌患者使用标准治疗联合卡培他滨为病人带来了明显的临床获益^[24]。

IMMU-132 是一种针对三阴性乳腺癌的抗体偶联药物,由单克隆抗体 RS7 和伊立替康的活性代谢产物 SN-38 组成。RS7 靶向结合于三阴性乳腺癌细胞表面,药物进入细胞后,释放 SN-38 发挥细胞毒作用^[25]。II 期临床研究结果显示,在三阴性进展期乳腺癌患者中,IMMU-132 较传统标准治疗方案,mPFS 延长了近 1 倍(7 个月 vs 3~4 个月),且毒性可控。该药物已于 2016 年 2 月获得美国 FDA 的突破性疗法认定,未来将有更多研究探讨其在三阴性乳腺癌中的应用^[26]。

4 其他

20 世纪 90 年代,埃博霉素在微生物代谢产物中被发现,基础研究证实其与紫杉醇有类似的作用,可以抑制微管解聚,抗肿瘤特性优于紫杉醇。伊沙匹隆为第一个被批准使用的埃博霉素衍生药物,前期研究结果证实其与卡培他滨联用可在晚期乳腺癌中取得较好的疗效,但存在较大的毒副作用^[27,28]。Utidelone(UTD1)是我国利用基因工程育种技术自主研发的新型埃博霉素类似物。该药抗癌谱广泛,在乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌中均有较好的疗效^[29,30]。临床研究结果显示,多线治疗后对紫杉醇和蒽环类药物均耐药的晚期乳腺癌患者,单用 UTD1 可取得 28.6%的客观控制率,UTD1 联合卡培他滨可取得 43.8%的客观控制率,且安全性良好^[31]。BG01-1312L 为一项 III 期临床研究,共纳入 405 例多线治疗后对紫杉醇和蒽环类药物均耐药的晚期乳腺癌患者,以 2:1 比例分为试验组(UTD1+CAP)和对照组(CAP)。结果显示,试验组 mPFS 显著性高于对照组,分别为 8.28 个月和 4.73 个月($P<0.001$)。早期总生存分析

也表明, 试验组较对照组 OS 有显著提高, 分别为 16.1 个月和 11.6 个月 ($P=0.019$), 且以上结果显著性优于伊沙匹隆的历史数据。在安全性方面, UTD1 所产生的不良反应也显著性低于伊沙匹隆。UTD1 是多线治疗后耐药的晚期乳腺癌患者的极具潜力的选择。

5 展 望

随着乳腺癌基础和临床研究的深入, 越来越多的新靶点、新药物被发现, 治疗方案也不断得到优化, 治疗效果显著提升。然而, 肿瘤的异质性和耐药依然是目前难以攻克的难题^[32]。近年来, 随着精准医学理念的推广, 肿瘤基因组学得到越来越多的关注。通过发现肿瘤发生发展和形成耐药过程中的驱动基因和关键分子, 研发特异性药物, 成为难治性肿瘤研究的新方向。除了研发新的药物, 结合目前作用机制不同的治疗方案, 例如将化疗与靶向治疗、免疫治疗、生物治疗等联合, 也为攻克难治性肿瘤提供了一条新的思路。相信随着二代测序、液体活检的技术的不断发展, 在不远的将来, 可以为每一位乳腺癌患者制定个体化的治疗策略, 从而取得最好的疗效。

参考文献:

- [1] Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer [J]. *Breast*, 2015, 24(Suppl 2): S26-S35.
- [2] Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression [J]. *Oncologist*, 2015, 20(5): 474-482.
- [3] Schettini F, Buono G, Cardalesi C, et al. Hormone receptor/human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: where we are now and where we are going [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 46: 20-26.
- [4] No authors listed. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [J]. *Lancet*, 1998, 351(9114): 1451-1467.
- [5] Mann BS, Johnson JR, Kelly R, et al. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5671-5677.
- [6] Chlebowski RT, Budoff MJ. Changing adjuvant breast-cancer therapy with a signal for prevention [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 274-275.
- [7] Trape AP, Liu S, Cortes AC, et al. Effects of CDK4/6 inhibition in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer cells with acquired resistance to paclitaxel [J]. *J Cancer*, 2016, 7(8): 947-956.
- [8] Mangini NS, Wesolowski R, Ramaswamy B, et al. Palbociclib: a novel Cyclin-dependent kinase inhibitor for hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(11): 1252-1260.
- [9] Qin G, Xu F, Qin T, et al. Palbociclib inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer via c-Jun/COX-2 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 41794-41808.
- [10] Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 25-35.
- [11] De Marchi T, Foekens JA, Umar A, et al. Endocrine therapy resistance in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(7): 1181-1188.
- [12] Ciruelos E, Pascual T, Arroyo VM, et al. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Breast*, 2014, 23(3): 201-208.
- [13] Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3781-3787.
- [14] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1): t337.
- [15] Howell A, Robertson JF, Quaresma AJ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(16): 3396-3403.
- [16] Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior en-

- dochrine therapy:results of a North American trial [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(16):3386-3395.
- [17] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3):final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4):425-439.
- [18] Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41):an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14 (12): 1183-1192.
- [19] Krop IE, Modi S, Lorusso PM, et al. Phase 1b/2a study of trastuzumab emtansine (T-DM1), paclitaxel, and pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1):34.
- [20] Baron JM, Boster BL, Barnett CM. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1):a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer [J]. J Oncol Pharm Pract, 2015, 21(2):132-142.
- [21] Peddi PF, Hurvitz SA. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer:latest evidence and clinical potential[J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(5):202-209.
- [22] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16):1673-1684.
- [23] Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1138-1144.
- [24] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer:final analysis of the randomized FinXX trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(1):11-18.
- [25] Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, et al. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) [J]. Oncotarget, 2015, 6(26):22496-22512.
- [26] No authors listed. An ADC for triple-negative breast cancer [J]. Cancer Discov, 2016, 6(1):F8.
- [27] Wang J, Fan Y, Xu B. Ixabepilone plus capecitabine for Chinese patients with metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(3):597-603.
- [28] Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33):5210-5217.
- [29] Zhang P, Sun M, Qiu R, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of UTD1, a genetically engineered epothilone analog in patients with advanced solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(4):971-978.
- [30] Brogdon CF, Lee FY, Canetta RM. Development of other microtubule-stabilizer families:the epothilones and their derivatives[J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(5):599-609.
- [31] Zhang P, Tong Z, Tian F, et al. Phase II trial of utidelone as monotherapy or in combination with capecitabine in heavily pretreated metastatic breast cancer patients [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1):68.
- [32] Cai W, Lin D, Wu C, et al. Intratumoral heterogeneity of ALK-rearranged and ALK/EGFR coaltered lung adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32):3701-3709.

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(<http://www.chinaoncology.cn>),作者登录网站后,请在左上角选择《肿瘤学杂志》,选中后进入首页,首次投稿作者请先注册,在完成稿件上传、作者信息填写等程序后,请您在网站首页(<http://www.chinaoncology.cn>)“下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”,填写后1周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部,本刊确认收到上述材料后,该文稿才能进入审稿编辑流程。