

柳光宇，医学博士，主任医师，硕士生导师，现任复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科副主任。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员，中华医学会卫生学分会临床与预防学专业委员会委员，上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会常委兼秘书长，上海市乳腺癌临床医学中心秘书，上海市乳腺疾病防治中心秘书。曾经获得国家自然科学基金以及国家和上海市科技进步奖；在国内外医学专业期刊发表学术论文40余篇，参与编写乳腺癌专著7部。

新辅助疗法：乳腺癌抗HER-2 靶向治疗的试金石

柳光宇 王玉洁

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，200032

〔摘要〕 人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)高表达被视为预后不良的重要预测因素，但随着抗HER-2靶向治疗药物曲妥珠单抗的问世以及化疗联合靶向治疗的应用，其预后逐步得到了改善。新辅助疗法因可作为“体内药敏”试验的特殊优势，成为早期可手术乳腺癌综合治疗的一种新的选择模式。近年来，新一代的抗HER-2靶向药物和治疗方法层出不穷，而在验证其疗效方面，新辅助疗法提供了一个重要的研究平台。现对HER-2过表达乳腺癌新辅助化疗的相关临床试验结果进行分析和解读，并对新近开展的多项针对HER-2过表达乳腺癌的新辅助靶向治疗研究作一综述。

〔关键词〕 人表皮生长因子受体过表达；新辅助化疗；靶向治疗；病理完全缓解

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.004

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2013)08-0584-06

Neoadjuvant chemotherapy: The touchstone of targeted therapy of HER-2 positive breast cancer

LIU Guang-yu, WANG Yu-jie (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LIU Guang-yu E-mail: liugy123@yahoo.com

〔Abstract〕 The overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) is generally considered as an significant predictor of poor prognosis, but the outcome has been rewritten with the appearance and application of the HER-2 targeted monoclonal antibody trastuzumab and chemotherapy plus targeted therapy. For the superiority of acting as "in vivo susceptibility" test, neoadjuvant chemotherapy has become a new comprehensive treatment mode for operable breast cancer. And it has also provided an important approach to investigate the effectiveness of newly appeared targeted therapy. We focused more on reviewing and analyzing the results of clinical trials related to preoperation chemotherapy and the latest studies in HER-2 positive breast cancer in this article.

〔Key words〕 HER-2 overexpression; Neoadjuvant chemotherapy; Targeted therapy; pCR

在人类乳腺癌中,人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)高表达被视为预后不良的重要预测因素^[1],但随着抗HER-2靶向治疗药物曲妥珠单抗的问世以及化疗联合靶向治疗的应用,其预后逐步得到了改善^[2-4]。与此同时,新一代的抗HER-2靶向治疗药物和治疗方法也层出不穷,而以往对类似治疗措施的疗效评价往往耗费大量的人力、物力和财力,研究周期也相对较长。因此亟待一种准确、经济而又更高效的疗效评价方法。

新辅助疗法始于20世纪70年代,最早主要针对不可手术的LABC和IBC而进行的一种术前诱导化疗,以达到缩小肿瘤、控制局部瘤进展和增加手术根治机会的目的。经过几十年的发展,新辅助疗法已经从单一的化疗,扩展到内分泌治疗、靶向治疗或多种治疗手段的联合,并成为一种新的综合治疗模式。与此同时新辅助化疗的适应证及临床意义已经有了很大的拓展:在局部控制方面,其适用人群进一步扩大到体积相对较大的可手术乳腺癌,以求进一步缩小肿块后使患者获得保留乳房的机会^[5];而从预后评估和疗效预测角度来看,新辅助治疗因可作为“体内药敏”试验的特殊优势,而成为早期可手术乳腺癌综合治疗的一种新的选择模式^[6]。

病理完全缓解(pCR)是评价新辅助治疗效果的重要指标之一。然而其对远期疗效的预测价值,在不同分子分型(如Luminal A型与三阴性型)的肿瘤以及采取不同新辅助治疗方法(如化疗和内分泌治疗)之间存在很大的差异。因此,要通过新辅助疗法来评价抗HER-2治疗的疗效,首先就要确立pCR对于HER-2过表达乳腺癌患者的远期疗效究竟有没有预测价值。

1 pCR与HER-2过表达乳腺癌患者的长期疗效密切相关

近期的一项研究(CTNeoBC)对包括美国NSABP以及欧洲的GBG/AGO、EORTC/BIG、ITA等多家全球知名多中心临床研究组织开展的

12项乳腺癌新辅助化疗(包括化疗联合抗HER-2靶向治疗)的随机对照试验数据进行了荟萃分析,其中就对pCR与不同免疫组化分型的乳腺癌亚组的预后相关性进行了细致的分析。

这项研究共纳入了12 993例患者,是迄今为止此类研究中样本数最大的一项研究。而亚组分析主要从激素受体(HR)、HER-2表达情况、病理组织学分级及HER-2过表达患者是否加用曲妥珠单抗靶向治疗对pCR与各亚组的长期无事件生存率(EFS)的相关性进行探究,具体分组及相关统计学数据(表1)。亚组分析中,代表较强侵袭性的3个乳腺癌亚型:HR⁺/HER-2⁻且组织学3级、HER-2⁺/HR⁻以及三阴性型的HR值分别为0.27、0.25及0.24,说明是否pCR与这类肿瘤长期疗效的相关性差异有显著的统计学意义($P<0.001$)。而更值得关注的是,在HER-2⁺/HR⁻亚型中,加用曲妥珠单抗靶向治疗的亚组HR值为0.15,为各亚组中最低,从而说明HER-2过表达的乳腺癌在经过新辅助化疗联合靶向治疗后,获得pCR者与非获得pCR者的长期疗效差异有显著的统计学意义($P<0.01$)。

这项研究的结果还发现,与长期疗效相关的最佳的pCR定义应为:新辅助治疗后原发灶和腋窝光镜下均未发现肿瘤残留或仅存原位癌成分(y_pT₀y_pN₀或y_pT_{0is}y_pN₀)^[7]。

2 pCR率可以提前反映抗HER-2治疗方案的优劣

就乳腺癌患者个体(尤其是侵袭性较强的类型)而言,新辅助化疗或联合靶向治疗可以通过是否获得pCR提前预知不同患者的预后。那么,我们是否可以通过获得pCR的人群比例高低(pCR率)来比较不同新辅助治疗方案的优劣呢?来自CTNeoBC荟萃分析的组间比较结果和新辅助抗HER-2靶向治疗的经典的随机对照研究NOAH试验结果给出了截然不同的答案。

2.1 CTNeoBC荟萃分析

CTNeoBC荟萃分析统计了12个临床试验中近20个新辅助化疗方案的pCR率与相应的长期疗效,值得一提的是,在这些化疗方案中针对

表 1 CTNeoBC荟萃分析: 不同肿瘤亚组中pCR与预后的关系

Tab. 1 CTNeoBC Meta-analysis: Correlation between pCR in differednt subtypes and prognosis(EFS)

Item	pCR(n)	Non-pCR(n)	HR	P
HR ⁺ /HER-2 ⁻	270	2 491	0.49	<0.001
Stage 1 or 2	148	1 838	0.63	0.07
Stage 3	102	528	0.27	<0.001
HER-2 ⁺	586	1 403	0.39	<0.001
HR ⁺	247	839	0.58	0.001
HR ⁻	325	510	0.25	<0.001
HER-2 ⁺				
HR ⁺ , without metastasis	128	573	0.63	0.023
HR ⁺ , with metastasis	119	266	0.53	0.028
HR ⁻ , without metastasis	142	329	0.35	<0.001
HR ⁻ , with metastasis	183	181	0.15	<0.001
TNBC	389	768	0.24	<0.001

HR: Hazard ratio (HR) was the ratio of the recurrence and metastasis hazard rates between patients with pCR and those with non-pCR.

HER-2过表达的患者大多未加用曲妥珠单抗, 结果并未发现pCR率具有预测价值^[7]。

2.2 NOAH试验

NOAH试验是一项非盲、III期随机对照临床试验, 228例HER-2过表达的乳腺癌患者随机分为新辅助化疗联合抗HER-2曲妥珠单抗(靶向治疗组)或单用新辅助化疗(单用化疗组)。术后患者按照当地诊疗常规行放疗和针对HR阳性患者的内分泌治疗。靶向治疗组患者术后继续曲妥珠单抗每3周方案用满1年, 试验流程及具体药物剂量(图1)。结果显示, 靶向治疗组的pCR率达43%, 单用化疗组的pCR率为23%, 差异有统计学意义($P<0.01$), 单用化疗组与靶向治疗组pCR率比为0.53。而用Kaplan-Meier生存曲线对两组EFS分析, 两条曲线分布差异有统计学意义($HR=0.58$, $P=0.012$ 6)。因此, 从pCR率可以提前预测化疗联合抗HER-2靶向治疗的长期疗效优于单纯化疗^[8]。

上述两项研究中, 前者是针对全体乳腺癌患者, 包含了一定比例的侵袭性低的乳腺癌亚型, 不但不同化疗方案间的pCR率普遍不高, 而且组间的差异也不大, 因此在样本量有限的情况下, 各组间pCR率的优劣很难转化为长期疗效之间的统计学差异; 而后者由于仅仅针对HER-2过表达人群, 且新辅助化疗联合抗HER-2靶向治疗获得的pCR率明显高于单用新辅助化疗。因此, 在随机化较好且样本量并不是很庞大的情况下, 容易分析出长期疗效的组间

差异。

3 新辅助治疗是当前验证抗HER-2靶向治疗的首选模式

由于NOAH研究的示范作用, 近年来针对一系列新型抗HER-2靶向治疗药物和方案的临床研究无一例外都选择采用了新辅助治疗的模式。唯一不同的是入组人群从以往NOAH试验(入组始于2002年)仅限于HER-2过表达的局部晚期和炎性非转移性乳腺癌^[8], 到近年的几项多中心试验研究(如入组始于2008年的NeoSphere^[9]、GeparQuinto^[10]和NeoALTTO^[11])入组的大部分都是HER-2过表达的可手术乳腺癌患者。入组适应证的放宽, 使得临床试验进度进一步加快。

3.1 新型抗HER-2靶向治疗药物拉帕替尼及GeparQuinto试验

GeparQuinto试验是一项旨在比较拉帕替尼与曲妥珠单抗联合化疗在新辅助化疗中的有效性和安全性的III期临床试验。该试验的初始终点是pCR, 此处定义为ypT₀ypN₀, 即中心病理审核报告显示乳腺无侵袭性残留疾病。入组患者经空心针穿刺免疫组化证实为HER-2过表达的原发乳腺癌(IHC+++或FISH+), 随机分配到EC(表柔比星+环磷酰胺)3周方案4个周期序贯多西他赛3周方案4个周期联合曲妥珠单抗或拉帕替尼组。曲妥珠单抗随化疗方案静脉注射, 拉帕替尼每天口服至多西他赛结束后第21天。入组患者需在新辅助治疗结束后21~35 d内手术,

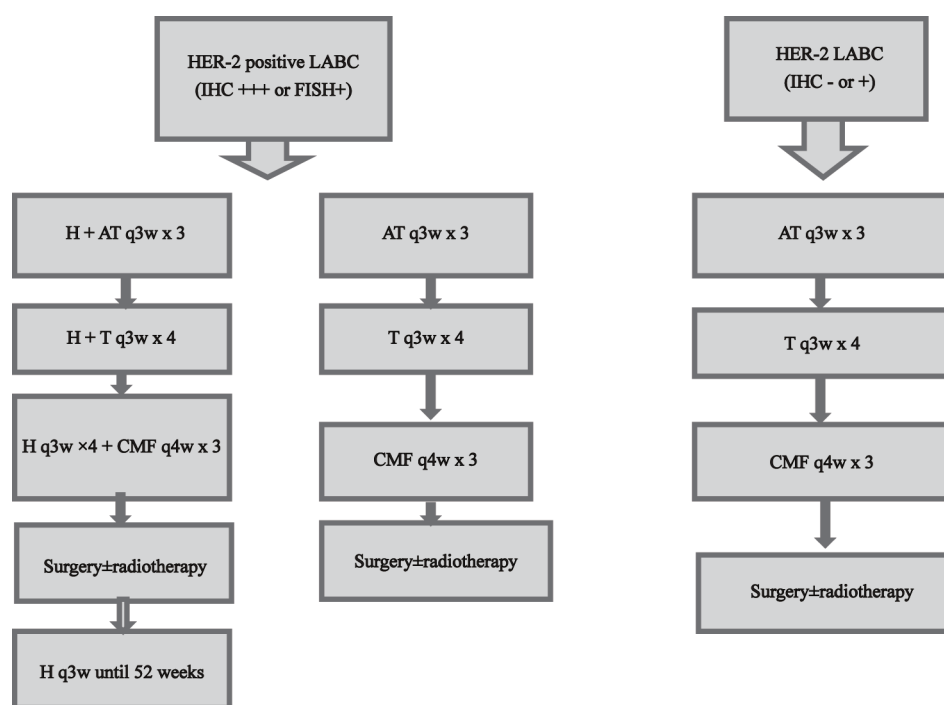


图1 抗HER-2靶向新辅助治疗的临床研究: NOAH 试验具体方案

Fig. 1 NOAH trial Design

HER-2 positive targeted therapy group, $n=115$; HER-2 positive chemotherapy group, $n=113$; HER-2 negative group, $n=99$; IHC: Immunohistochemistry; FISH: Fluorescence *in situ* hybridization; H: Trastuzumab (8 mg/kg loading dose, then 6 mg/kg); AT: Doxorubicin (60 mg/m²), Paclitaxel (150 mg/m²), q3w, every 3 weeks; T: Paclitaxel (175 mg/m²), q4w, every 4 weeks. Patients with oestrogen or progesterone receptor-positive disease received adjuvant tamoxifen 20 mg per day for 5 years.

术后曲妥珠单抗组继续用满1年, 拉帕替尼组使用拉帕替尼1年。试验结果为曲妥珠单抗组($n=307$)pCR率为50.4%, 拉帕替尼组($n=308$)pCR为35.2%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。表明曲妥珠单抗联合化疗较拉帕替尼联合化疗更易达到pCR。这一结果在使用其他pCR定义或者多因素分析中仍未改变^[11]。

3.2 双靶向治疗

HER-2是一种强效的细胞生长和增殖调节因子^[12], 曲妥珠单抗是抗HER-2单克隆抗体, 而拉帕替尼作为酪氨酸激酶抑制剂, 两者在Her-2过表达的乳腺癌模型中具有协同抗肿瘤作用^[13]。若将两种靶向药物联合应用能否提高HER-2过表达乳腺癌的pCR率需进一步临床验证。

3.2.1 NeoALTTO试验

NeoALTTO是一个平行多组、非盲、III期临床试验, 探究曲妥珠单抗联合拉帕替尼能否提高疗效。入组患者为HER-2过表达的原发乳

腺癌, 未接受过化疗且原发肿瘤>2 cm。患者被随机分到曲妥珠单抗6周序贯曲妥珠单抗联合紫杉醇12周方案、拉帕替尼联合曲妥珠单抗6周序贯拉帕替尼联合曲妥珠单抗和紫杉醇12周方案以及拉帕替尼6周序贯拉帕替尼联合紫杉醇12周方案。新辅助治疗后行手术, 术后分别接受FEC(5-FU+表柔比星+环磷酰胺)3周方案3个周期序贯原新辅助治疗中靶向治疗药物34周。pCR为本研究终点, 其定义为乳腺无侵袭性癌或乳腺中仅有非侵袭性原位癌, 即pT₀/T_{is}pN₀。结果显示, 单用曲妥珠单抗组pCR率为29.5%, 单用拉帕替尼组为24.7%, 差异无统计学意义。双靶向治疗组pCR率达51.3%, 单用曲妥珠单抗组与双靶向治疗组差异有统计学意义($P=0.0001$)。这一结果证实了实验室的模型研究, 为临床双靶向治疗的应用提供了一定依据^[11]。

3.2.2 NeoSpHere 试验

NeoSpHere 试验这是一项多中心、非盲、

III期临床试验。可手术或局部晚期或炎性HER-2阳性,未接受过化疗且原发肿瘤>2 cm的417例患者入组该试验,研究终点为pCR。入组患者随机分为多西他赛联合曲妥珠单抗组(A组),多西他赛联合曲妥珠单抗及另一个抗HER-2蛋白的单克隆抗体——帕妥珠单抗组(B组),曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗组(C组)以及多西他赛联合帕妥珠单抗组(D组),所有方案均为3周方案共4个周期。新辅助治疗结束后,4组患者均行手术,术后A、B、D组患者均行FEC 3周方案3个周期联合曲妥珠单抗3周方案治疗满1年。C组患者术后行多西他赛3周方案4个周期后序贯其他组方案。

试验结果显示,4组pCR率分别为29.0%、45.8%、16.8%、24.0%。A组和B组pCR率差异有统计学意义($P=0.014$);B组和D组pCR率差异亦有统计学意义($P=0.003$)。该研究不仅为临床应用双靶向治疗提供了又一佐证,而且还证实了一组单独应用抗HER-2双靶向治疗而不联合化疗的新辅助治疗方案,可以获得接近于一般化疗的pCR率^[9]。

3.3 蒽环类化疗药物与抗HER-2靶向治疗的联合

以往大量研究表明,HER-2过表达乳腺癌对蒽环类化疗药物较敏感,而曲妥珠单抗作为首个上市的抗HER-2靶向治疗药物,对HER-2过表达乳腺癌的临床疗效也有目共睹^[1-3]。但由于两种药物同时都具有心脏不良反应^[14-15],因此限制了两种药物在临床上的联合应用。笔者所在单位目前正牵头开展一项关于曲妥珠单抗联合蒽环类化疗方案的疗效与安全性研究,研究方法也同样借助新辅助治疗的平台。

该临床试验共入组了100例HER-2过表达的II~III期乳腺癌患者随机分为PEH组(紫杉醇+表柔比星+曲妥珠单抗)3周方案4~6个周期或PCbH组(紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗)3周方案4~6个周期。新辅助化疗结束后行手术,后续曲妥珠单抗治疗最多1年。本试验主要监测指标为LVEF(左室射血分数),分别于2、4个周期进行评估。

100例患者的总体LVEF基线值为66.0%,PCbH组为67.0%,PEH组为65.0%,2及4个周期后LVEF值降低>10%例数,PCbH组分别有2例和0例,PEH组分别均有3例。近期的心脏安全性分析结果显示:基线、2个周期后与4个周期后两组间LVEF差异均无统计学意义,没有患者出现LVEF<50%和充血性心衰等事件。此外,两组在血细胞三系减少,中性粒及淋巴细胞减少及肝功能损害方面差异均无统计学意义^[16]。对于该试验的疗效评价,特别是pCR率的结果有待于进一步数据收集和分析,让我们拭目以待。

4 总 结

新辅助治疗作为一种有效的治疗方式,能明显改善局部晚期乳腺癌、炎性乳腺癌的远期预后,同时能增高保乳率,提高患者对治疗的信心。pCR可作为预测HER-2过表达乳腺癌患者新辅助化疗后长期疗效的重要指标,而pCR率对于评价一种抗HER-2治疗的优劣具有重要的应用价值。在靶向治疗药物飞速发展的今天,新辅助治疗模式为验证这些新药或新的治疗措施提供了一种更高效的研究平台。

[参 考 文 献]

- [1] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 783-792.
- [2] ROMOND E H, PEREZ E A, BRYANT J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1673-1684.
- [3] SMITH I, PROCTER M, GELBER R D, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer: a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 369: 29-36.
- [4] JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN P L, BONO P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 809-820.
- [5] KAUFMANN M, VON MINCKWITZ G, BEAR H D, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006 [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18: 1927-1934.

- [6] VON MINCKWITZ G, BLOHMER J U, RAAB G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study [J] . Ann Oncol, 2005, 16: 56-63.
- [7] CORTAZAR P. 2012 CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium [EB/OL] . 2012. <http://www.sabcs.org/>.
- [8] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort [J] . Lancet, 2010, 375: 377-384.
- [9] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J] . Lancet Oncol, 2012, 13: 25-32.
- [10] UNTCH M, LOIBL S, BISCHOFF J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2012, 13: 135-144.
- [11] BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER-2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J] . Lancet, 2012, 379: 633-640.
- [12] HYNES N E, LANE H A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors [J] . Nat Rev Cancer, 2005, 5: 341-54.
- [13] SCALTRITI M, VERMA C, GUZMAN M, et al. Lapatinib, a HER-2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER-2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity [J] . Oncogene, 2009, 28: 803-814.
- [14] UNTCH M, MUSCHOLL M, TJULANDIN S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the herceptin, cyclophosphamide, and epirubicin (HERCULES) trial [J] . J Clin Oncol, 2010, 28: 1473-1480.
- [15] COBLEIGH M A, VOGEL C L, TRIPATHY D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER-2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease [J] . J Clin Oncol, 1999, 17: 2639-2648.
- [16] HUANG L, CHEN S, XU B, et al. First safety analysis of HPC and HPE as neo-adjuvant therapy in breast cancer patient with HER-2 overexpression [C] . 13th St Gallen International Breast Cancer Conference, 2013: 252.

(收稿日期: 2013-06-25)

《抗癌》杂志2013年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。
《抗癌》杂志是供癌症患者及其家属阅读的公益性科普期刊, 树立了为科研服务的思想意识, 坚持以读者为导向, 架起读者和医院之间的桥梁。杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期5元, 全年共20元整。征订方式请通过邮局汇款。

通讯地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766

电子邮件: anti-cancer@163.com