

临床研究进展为乳腺癌患者带来更多生存获益

文/本刊特约撰稿 潘 锋



2020年在乳腺癌化疗、靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗上取得了多项重要临床研究进展。化疗作为乳腺癌治疗中重要的组成部分，仍是改善患者生存和预后的主要手段之一；靶向治疗在HER2阳性乳腺癌的治疗上展现了良好的应用前景；内分泌治疗是激素敏感型乳腺癌的主要且有效的治疗方法，且在一些研究中进一步得到了证实；免疫治疗值得期待，以精准医学为基础指导乳腺癌治疗，将为患者带来疗效和生活质量的双重改善。

近年来，乳腺癌诊疗水平不断提高，5年生存率已高达90%，乳腺癌全身治疗已初步形成，包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗和免疫治疗等。肿瘤精准治疗正在受到重视，为进一步改善乳腺癌患者预后及提高患者生活质量，需制定更加个体化的治疗方案。岁末年初，中国医学科学院肿瘤医院内科马飞教授总结了乳腺癌化疗、靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗在2020年的重大进展，并对乳腺癌未来治疗方向进行展望。马飞教授在接受采访时表示，乳腺癌治疗新药不断被开发出来，越来越多的临床试验陆续开展，期待有更多的阳性试验结果为乳腺癌患者带来生存获益，以精准医学为基础指导乳腺癌治疗，为患者带来疗效和生活质量的双重改善。

化疗仍是重要治疗手段

马飞教授说，化疗作为乳腺癌治疗中重要的组成部分，是改善患者生存和预后的主要手段之一，但化疗易发生耐药，不良反应较重，是目前乳腺癌化疗亟待解决的问题。

马飞教授介绍，卡培他滨用于新辅助化疗后仍有肿瘤残存的三阴性乳腺癌(TNBC)患者的术后强化治疗已被国内外所接受，而目前在单纯术后辅助治疗阶段，使用卡培他滨强化治疗尚无定论。SYSUCC-001研究探讨了TNBC术后标准辅助治疗后，卡培他滨节拍化疗强化辅助治疗1年的获益

情况，结果显示：中位随访5年后，术后接受卡培他滨治疗的卡培他滨组患者5年无病生存率(DFS)(82.8%)显著高于观察组(73.0%)，患者相对复发风险降低36%，尤其是肺转移发生率降低50%。这一研究结果充分说明了早期TNBC患者在标准治疗后，进行节拍化疗强化辅助治疗可带来显著的临床获益，为改善TNBC不良预后提供了有价值的证据。

艾立布林是一种新型的微管抑制剂，2020年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会公布了RU011201I的研究结果，艾立布林与紫杉醇一线或二线治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阴性晚期乳腺癌的临床疗效相当，艾立布林血液学毒性高于紫杉醇，两组患者外周神经病变的性质和严重程度相似，但艾立布林在发病时间、持续时间和对日常生活的干扰方面的数据更具优势，安全性更好。目前，更多以艾立布林为基础的联合方案研究正在进行，有助于为转移性乳腺癌患者提供更多优效选择。

GeparOcto III期临床研究入组了TNBC或HER2阳性或高危的激素受体(HR)阳性且HER2阴性的患者，分别接受剂量密集表柔比星、紫杉醇和环磷酰胺(iddEPC)方案或周疗紫杉醇联合多柔比星脂质体(PM)方案新辅助治疗。2020年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会公布了该研究47个月的随访结果，研究显示：新辅助化疗iddEPC组和PM(Cb)组不论在整体队列还是在HER2阳性和TNBC亚组中的无浸润性肿瘤复发生存率(IDFS)和总生存期(OS)

均无显著差异,但 HR 阳性、HER2 阴性的患者应用 iddEPC 方案有更好的 IDFS 和 OS 获益,这一结果也支持了 Luminal 型中 HER2 阴性乳腺癌可以从新辅助化疗中获益。

靶向治疗极具潜力

马飞教授说,靶向治疗能够高效有选择性地杀伤肿瘤细胞,且不良反应比化疗更低,随着对乳腺癌发病机制研究的深入和精准医学的发展,2020 年乳腺癌分子靶向治疗研究不断取得新进展。

马飞教授介绍,在 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗方面,首先是新辅助治疗在早期乳腺癌治疗应用上,如何在争取治愈的前提下采用低毒的治疗方案提高生活质量是一个值得探索的方向。BCIRG-006 研究证实,多西他赛联合卡铂联合曲妥珠单抗(TCH)辅助治疗方案和多柔比星联合环磷酰胺序贯多西他赛联合曲妥珠单抗(AC-TH)方案的 10 年 DFS 和 OS 相似,但是在新辅助治疗阶段哪种方案可使患者获得更大的病理完全缓解(pCR)率尚无定论。2020 年 ASCO 年会公布的 NeoCARH 研究首次对比了新辅助化疗 TCH 方案与表柔比星联合环磷酰胺序贯多西他赛联合曲妥珠单抗(EC-TH)方案,结果显示:TCH 组患者的 pCR 率(56.1%)显著高于 EC-TH 组(38.5%);在安全性方面,二者不良反应发生率相似,提示 TCH 方案可能更适用于 HER2 阳性乳腺癌的新辅助治疗。

TRAIN-2 研究是第一项评估无蒽环类药物化疗联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗,用于 HER2 阳性早期乳腺癌患者新辅助治疗的 III 期临床研究。既往研究结果提示,双靶治疗是否联合蒽环类药物对患者 pCR 率并无影响。2020 年 ASCO 会议更新了其 3 年的随访数据,结果显示:在双靶基础上联合蒽环类药物并未使患者受益,无论是早期研究终点 pCR,还是长期研究终点无事件生存期和 OS,无蒽环类药物的方案均显示出良好的疗效及更好的安全性。WSG-TP-II 研究是首个评价在 HR 阳性、HER2 阳性早期乳腺癌患者中进行曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗联合新辅助化疗对比联合内分泌治疗的前瞻性研究,结果显示:联合化疗组患者的 pCR 率(56.8%)明显高于联合内分泌(23.9%),体现了双靶联合化疗的优势。

马飞教授介绍,第二是术后辅助治疗,化疗联合 HER2 靶向治疗后继续 HER2 靶向治疗是 HER2 阳性早期乳腺癌的标准治疗,曲妥珠单抗-美坦新偶

联物(T-DM1)是新辅助治疗后残存浸润性病灶患者的标准辅助治疗方案,但对于高危人群肿瘤复发及全身化疗相关毒性带来的困扰尚未解决。

KAITLIN 研究旨在探索通过 T-DM1 替代紫杉类药物和曲妥珠单抗是否能提高辅助疗效并降低毒性,研究纳入术后 HER2 阳性早期乳腺癌患者,将其分为 T-DM1 组(蒽环类药物序贯 T-DM1+帕妥珠单抗)和曲妥珠单抗组(蒽环类药物序贯紫杉类药物+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗),目前该研究尚未达到主要终点 IDFS,初步研究发现淋巴结阳性的患者接受蒽环类药物辅助化疗后,使用 T-DM1 替代紫杉醇+曲妥珠单抗未能显著改善疗效,在安全性方面,T-DM1 组比曲妥珠单抗组有更多的不良事件导致停药。

马飞教授继续介绍说,第三是晚期解救治疗,对于 HER2 阳性晚期乳腺癌患者最基本的治疗原则是系统治疗联合抗 HER2 治疗,对于抗 HER2 治疗失败的患者,持续抑制 HER2 通路可给患者带来生存获益。吡咯替尼是中国研发的小分子泛 ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂。2020 年 ASCO 会议上公布的 III 期 PHOEBE 研究结果显示:与拉帕替尼联合卡培他滨相比,吡咯替尼联合卡培他滨可显著延长患者 PFS 时间,吡咯替尼组患者的 ORR 和临床获益率均显著高于拉帕替尼组,虽然目前 OS 结果尚未成熟,但是吡咯替尼组获益趋势明显,1 年 OS 率达 91.3%。考虑到药物的安全性、有效性、可及性和患者经济状况等因素,吡咯替尼联合卡培他滨在我国被批准作为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者二线治疗的可选方案。

PRECIOUS 研究是帕妥珠单抗作为三线或四线再治疗用于既往接受过帕妥珠单抗(P)、曲妥珠单抗(T)和化疗(C)的 HER2 阳性乳腺癌患者的 III 期临床研究。2020 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)公布了其研究结果,结果显示:PTC 组的中位 PFS 时间为 5.3 个月,明显优于 TC 组的 4.2 个月,这一结果使帕妥珠单抗跨线治疗成为可能。

HER2 阳性乳腺癌患者易发生脑转移,但目前对于此类患者的治疗选择较少。Tucatinib 是一种具有高度选择性的口服酪氨酸激酶抑制剂,对 HER2 具有较高的靶向选择性。2020 年 ASCO 会议更新了 HER2CLIMB 研究数据,在曲妥珠单抗和卡培他滨的基础上增加 Tucatinib 用于经曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1 治疗后存在脑转移的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者,可使颅内缓解率提升至 47.3%,中枢神经系统 PFS 时间延长 5.7 个月,颅内进展或死亡

风险降低 2/3。该研究提示 Tucatinib 联合曲妥珠单抗和卡培他滨可能成为经曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1 治疗后,伴或不伴脑转移的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的新治疗方案。

DS-8201 是由靶向 HER2 的人源化单克隆抗体、可切割的四肽连接物和有效的拓扑异构酶 I 抑制剂组成的新型抗体药物偶联物(ADC)。2019 年 SABCS 会议公布的 DESTINY-Breast01 研究结果显示:经过多线治疗和 T-DM1 治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者接受 DS-8201 治疗,ORR 可达 60.9%,中位 PFS 时间延长到 16.4 个月,其亚组分析结果显示:各亚组 ORR 和中位 PFS 时间与既往总体结果相似。2020 年 SABCS 会议更新了研究的最新数据,中位随访时间增加至 20.5 个月,ORR 进一步提高至 61.4%,中位 PFS 时间为 19.4 个月,疾病控制率达 97.3%,再次证实了 DS-8201 的疗效。

马飞教授介绍,在 TNBC 靶向治疗方面,多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂的问世填补了 TNBC 靶向治疗的空白。TBCRC048 研究是一项针对转移性乳腺癌患者的 II 期临床研究,探讨了 PARP 抑制剂奥拉帕利单药治疗同源重组通路基因胚系或体系突变的转移性乳腺癌的疗效,结果显示:存在 BRCA1/BRCA2 体系突变的患者,ORR 为 50%,存在 PALB2 胚系突变的患者,ORR 高达 82%,但 ATM 或 CHEK2 基因突变患者从奥拉帕利单药治疗中获益不明显。该研究进一步拓展了 PARP 抑制剂的应用人群,使更多患者获益,但其样本量较小,仍需大样本临床研究来进一步验证。

在 BRCA 野生型 TNBC 患者中有近半数人群表现出同源重组缺陷,导致 BRCA 样表型可能使其对 PARP 抑制剂敏感,而目前尚无研究评价 PARP 抑制剂联合铂类治疗 BRCA 野生型 TNBC 的疗效。2020 年 ASCO 会议报道的 SWOGS1416 研究,针对顺铂联合 PARP 抑制剂 Veliparib 在 BRCA 基因相关晚期乳腺癌中的应用进行了探索,研究入组的患者分为 BRCA 胚系突变、BRCA 样表型和非 BRCA 样表型三类,结果显示:顺铂联合 Veliparib 可显著改善 BRCA 样表型晚期乳腺癌患者 PFS 时间并有延长 OS 时间的趋势,顺铂联合 Veliparib 或可成为此类患者新的治疗选择。

SG 是一种新型首创的 ADC 药物,由靶向 TROP-2 抗原的人源化 IgG1 抗体与化疗药物伊立替康的代谢活性产物 SN-38 偶联而成,TROP-2 是一种在 90% 以上的 TNBC 中表达的细胞表面糖蛋白。IMMU-132-01 研究显示:SG 在转移性 TNBC

患者的 ORR 为 33.3%,中位 PFS 时间为 5.5 个月,依据这一研究使 SG 获得美国食品药品监督管理局加速批准,用于治疗既往已接受至少 2 种疗法的转移性 TNBC。随后展开的 ASCENT 研究也进一步证实与医生选择的单药标准化疗方案相比,SG 显著改善了患者中位 PFS 时间,为 1.7 个月 vs 5.6 个月,OS 时间为 6.7 个月 vs 12.1 个月,ORR 为 5.0% vs 35.0%,提示 SG 或可考虑作为经治转移性 TNBC 患者的治疗新选择。

内分泌治疗是有效治疗方法

马飞教授说,乳腺癌患者中约 80% 为 HR 阳性,内分泌治疗已成为激素敏感型乳腺癌患者的主要且有效的治疗方式。

马飞教授介绍,在早期乳腺癌治疗中,对于 HR 阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗可有效评估内分泌治疗的敏感性。术前内分泌治疗预后指数(PEPI)包括新辅助内分泌治疗后的肿块大小、淋巴结状态、Ki67 水平和雌激素受体(ER)状态,PEPI=0 被认为复发风险低,不需要辅助化疗,改良 PEPI(mPEPI)则不考虑 PEPI 中的 ER 因素。ALTERNATE 研究发现,在绝经后 ER 阳性、HER2 阴性的临床 II 期或 III 期乳腺癌患者中,使用氟维司群或氟维司群联合阿那曲唑与单用阿那曲唑进行新辅助内分泌治疗,均未显著提升其内分泌治疗的敏感率,即 6 个月的新辅助内分泌治疗后,达到 pCR 或 mPEPI=0 的患者比例并未显著提高,其后期的生存数据仍需继续观察。FELINE 研究发现,在绝经后 ER 阳性、HER2 阴性的临床 II 期或 III 期乳腺癌患者中,单用来曲唑与来曲唑联合 Ribociclib 作为新辅助治疗并未增加 PEPI=0 患者的比例,因此提高新辅助内分泌治疗疗效的用药方案还有待探索。

此外,约 20% 的 HR 阳性、HER2 阴性早期乳腺癌患者接受标准治疗后,在前 10 年内会出现复发和远处转移,具有临床或病理高危因素的患者复发风险更高,尤其是辅助内分泌治疗前几年,临床中亟需新的早期乳腺癌辅助内分泌治疗方案来预防早期复发和远处转移。monarchE 研究发现,在 HR 阳性、HER2 阴性的高危早期乳腺癌患者中,与单用内分泌治疗相比,Abemaciclib 联合内分泌治疗显著改善了 IDFS。2020 年 SABCS 会议公布了 monarchE 研究结果,2 年 IDFS 率绝对获益为 3%,为 92.3% 对 89.3%,Abemaciclib 组患者的无远距离复发生存率(93.8%)优于对照组(90.8%),复发风险降低

31.3%。PALLAS 研究初步分析发现,在 HR 阳性、HER2 阴性早期乳腺癌患者中,与单纯内分泌治疗相比,在辅助内分泌治疗中加入哌柏西利并没有延长 IDFS。PENELOPE-B 研究纳入了新辅助化疗和肿瘤切除术后未能达到 pCR 且具有高复发风险的 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者,患者按 1 : 1 随机分组接受哌柏西利联合内分泌治疗或安慰剂联合内分泌治疗,结果显示:哌柏西利联合内分泌治疗并没有延长 IDFS;与哌柏西利在晚期乳腺癌中获益趋势不同,其用于早期乳腺癌辅助治疗并未显著获益,其中还有多重潜在因素需要进一步探索。

马飞教授说,在晚期乳腺癌内分泌治疗方面,首先是联合 CDK4/6 抑制剂,哌柏西利联合来曲唑已成为 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者的一线标准治疗,对于初始内分泌治疗后进展或耐药的患者,哌柏西利联合氟维司群是标准治疗。

PARSIFAL 研究旨在探索内分泌治疗敏感的 ER 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者中,联合哌柏西利的最佳内分泌药物。2020 年 ASCO 会议公布了其研究结果,氟维司群联合哌柏西利与来曲唑联合哌柏西利相比, PFS 未达到统计学有效性,两组间 OS 无显著差异,因此最终的治疗决策须平衡患者和临床医生的选择,以及后续的治疗策略。FLIPPER 研究证实,氟维司群联合哌柏西利相较于氟维司群联合安慰剂,可使内分泌治疗敏感的 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者有更好的疗效获益,显著提高患者 1 年 PFS 率,为 83.5% vs 71.9%,同时改善了患者中位 PFS 时间,为 31.8 个月 vs 22 个月, ORR 为 68.3% vs 42.2%。

第二是联合 PI3K α 抑制剂, PIK3CA 是乳腺癌中最常见的突变基因之一,约 40%HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者存在 PIK3CA 突变,其引起的 PI3K 通路高活化可促进内分泌耐药,与预后不良相关。Alpelisib 是 α 选择性 PI3K 抑制剂,在 SOLAR-1 研究中对芳香化酶抑制剂 (AI) 治疗中或治疗后进展的 HR 阳性、HER2 阴性、PIK3CA 突变的晚期乳腺癌患者, Alpelisib 联合氟维司群展现了临床有效性,可显著改善患者的 PFS。2020 年 ESMO 会议公布了该研究的最终结果, Alpelisib 联合氟维司群与安慰剂联合氟维司群相比,中位 OS 时间延长了 7.9 个月,但无统计学意义;亚组分析结果提示,在肝和(或)肺转移以及循环肿瘤 DNA 中存在 PIK3CA 突变的患者中, Alpelisib 联合氟维司群可改善患者的 OS, OS 数据显示出的 Alpelisib 联合氟维司群的治疗优势,进一步支持了前期该方案

显著延长患者 PFS 的结果。BYLieve 研究是第一个评估 Alpelisib 联合内分泌治疗用于 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展的 ER 阳性、HER2 阴性、PIK3CA 突变患者疗效的前瞻性临床试验。2020 年 ASCO 会议报道了队列 A,既往接受 CDK4/6 抑制剂联合 AI 治疗的患者接受 Alpelisib 联合氟维司群治疗的结果,其 6 个月 PFS 率为 50.4%,中位 PFS 时间为 7.3 个月;2020 年 SABCS 会议报道了队列 B,既往接受 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群治疗的患者接受 Alpelisib 联合来曲唑治疗的结果,其 6 个月 PFS 率为 46.1%,中位 PFS 时间为 5.7 个月。BYLieve 研究的随访仍在进行, Alpelisib 有望成为 PIK3CA 突变患者在 CDK4/6 抑制剂耐药或复发转移后的优选方案。

第三是联合 AKT 抑制剂,从患者活检和临床前分析得出的结论表明, AKT1 激活可导致 CDK4/6 抑制剂耐药。TAKTIC 研究评估了 AKT1 抑制剂 Ipatasertib 联合内分泌治疗 $\pm$ CDK4/6 抑制剂哌柏西利治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者的抗肿瘤活性、安全性和耐受性,三种药物组合分别为 A 组 (Ipatasertib+AI)、B 组 (Ipatasertib+ 氟维司群)、C 组 (Ipatasertib+ 氟维司群 + 哌柏西利)。2020 年 ASCO 会议公布了 C 组的中期分析,结果表明对既往 CDK4/6 抑制剂治疗失败的患者, AKT 抑制剂联合 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗在一部分患者中获得了较好的临床疗效,且耐受性良好, AKT 抑制剂可能成为 CDK4/6 抑制剂耐药后的治疗选择,但 TAKTIC 研究的后续结果尚待观察。

免疫治疗值得期待

马飞教授说,乳腺癌被认为是具有弱或中等免疫原性的肿瘤,而 TNBC 作为临床上比较难治的一种乳腺癌亚型具有免疫治疗的潜在靶点。目前乳腺癌免疫治疗主要集中在 TNBC,其中研究最多的是靶向程序性死亡蛋白 -1 (PD-1) 和程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 的抗体,随着各种 PD-1/PD-L1 抗体药物的获批,乳腺癌免疫治疗相关研究也取得了较大进展。

首先是新辅助治疗, I ~ III 期 TNBC 在新诊断的早期乳腺癌中占 10% ~ 20%, IMpassion031 研究旨在评估阿替利珠单抗联合化疗在早期 TNBC 新辅助治疗中的疗效和安全性。结果显示:阿替利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗相比, ITT 人群 pCR 率增加 16.5%,且不论 PD-L1 状态如何均可观

察到临床获益。阿替利珠单抗联合新辅助化疗治疗早期 TNBC 患者,取得了具有临床意义的 pCR 获益,安全性可耐受,这种新的组合疗法有望为早期 TNBC 患者提供一种更合适的治疗选择。

二是在一线治疗,IMpassion130 研究是第一个证实免疫治疗在晚期 TNBC 一线治疗有效的 III 期临床研究,研究发现对初治不可手术的局部晚期或转移性 TNBC 患者,PD-L1 阳性人群存在 PFS 和 OS 获益。2020 年 ESMO 会议公布了最终的 OS 分析结果,在 PD-L1 阳性人群中,阿替利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇组患者的中位 OS 时间长达 25.4 个月,较安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇组患者中位 OS 时间延长了 7.5 个月,进一步支持了阿替利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇作为 PD-L1 阳性转移性 TNBC 患者一线治疗的有效性。IMpassion131 研究评估了阿替利珠单抗联合紫杉醇一线治疗不可切除局部晚期或转移性 TNBC 的疗效,但该研究未达到首要研究终点,与安慰剂联合紫杉醇相比,阿替利珠单抗联合紫杉醇并未显著延长 PD-L1 阳性转移性 TNBC 患者的 PFS 和 OS,与获益的 IMpassion130 研究相比,IMpassion131 研究失败的原因有待阐明。

此外,KEYNOTE-355 研究探索了帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗用于初治的局部复发且不可手术或转移性 TNBC 的临床疗效,在 PD-L1 阳性(联合阳性评分 ≥ 10 分)转移性 TNBC 一线治疗中,帕博利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗相比显著提高了患者的 PFS 时间,绝对获益达到 4.1 个月,复发风险降低了 35%。2020 年 SABCS 会议公布了其他疗效终点数据,不同化疗方案患者的 PFS 结果显示:帕博利珠单抗联合白蛋白紫杉醇为 9.9 个月 vs 5.5 个月,紫杉醇为 9.6 个月 vs 3.6 个月,吉西他滨和卡铂为 8 个月 vs 7.2 个月,提示在转移性 TNBC 的一线治疗中,标准化疗基础上增加帕博利珠单抗可显著获益,期待后续 OS 的随访结果。

马飞教授介绍,在多线治疗方面,KEYNOTE-119 研究发现帕博利珠单抗对比化疗用于经治的转移性 TNBC,并未显著改善患者的 OS。2020 年 ASCO 会议公布了该研究中接受帕博利珠单抗治疗患者肿瘤突变负荷(TMB)和临床结局的相关性,在转移性 TNBC 患者中,TMB 与帕博利珠单抗治疗临床获益呈正相关而与化疗无关,ORR 和 OS 结果显示,与化疗相比,帕博利珠单抗治疗 TMB ≥ 10 mut/Mb 的患者有获益趋势。

挑战与展望

马飞教授指出,中国乳腺癌患者 5 年生存率已达 83.2%,在过去 10 年间提高了 7.3%。近年来,个体化治疗方案对乳腺癌患者越来越重要,针对不同患者选择不同的治疗药物和方式,为患者带来最大的临床获益和最佳预后仍需要广大医药和临床工作者的共同努力。

化疗中,蒽环类、紫杉类药物问世已有 20 余年,研究人员仍在致力于探索新作用机制的化疗药物,如艾立布林、优替德隆等,以期在有效延长 OS 的同时减少药物毒性,提高生活质量。而传统的标准化疗药也在探索新的治疗方式,节拍化疗便是新的治疗理念在临床实践应用中的真实体现,卡培他滨、长春瑞滨、环磷酰胺等口服化疗制剂节拍化疗的疗效和安全性均已得到验证。此外,越来越多的药物用于晚期解救治疗,到早期辅助治疗再到新辅助治疗,随着各类临床试验和新的治疗理念不断涌现,乳腺癌治疗模式也从单一的新辅助化疗,转变为当前基于不同分子亚型的新辅助化疗、新辅助抗 HER2 靶向治疗联合化疗、新辅助内分泌治疗等,其优势在于可评估病理缓解程度,进行危险度分层,在辅助治疗中实现个体化治疗。新辅助治疗是值得探索和研究的方向,同时也需要更多的研究去寻找评价治疗疗效的指标和最佳的药物组合。

靶向治疗中,ADC 是抗肿瘤治疗的新兴药物,具有独特的作用机制,是极具潜力的治疗方式之一;T-DM1 已在乳腺癌治疗中显示出良好疗效,新开发的 ADC 药物 DS-8201 和 SG 均展现出了抗体偶联新模式的可行性和有效性。

内分泌治疗中,耐药问题仍是治疗的困境和亟待解决的主要难点之一,CDK4/6 抑制剂是内分泌治疗的最佳搭档,但为原发或继发 CDK4/6 抑制剂耐药患者寻找新的治疗策略,是至关重要且未被满足的需求,PI3K α 抑制剂和 AKT 抑制剂或许可成为此类患者的选择。

免疫治疗药物阿替利珠单抗和帕博利珠单抗的阳性研究结果为 TNBC 患者的治疗带来了曙光,但优势人群的选择标准尚未成熟,缺乏能够精准预测疗效及预后的免疫生物标志物,最佳的药物配伍方案仍待探索。

马飞教授最后说,随着乳腺癌治疗药物不断开发,更多临床试验的开展,期待更多的临床试验阳性结果为乳腺癌患者带来获益,以精准医学为基础指导乳腺癌治疗,为患者带来疗效及生活质量的双重改善。