



### MA.27 临床研究的最新进展

MA.27 是一项比较甾体和非甾体类芳香化酶抑制剂在治疗激素受体阳性早期乳腺癌疗效的Ⅲ期临床研究,之前已经公布过中位随访 4.1 年的研究结果:依西美坦与阿那曲唑在治疗激素受体阳性早期乳腺癌的无事件生存率(event free survival,EFS)相当(HR 1.02,95%CI 0.87~1.18, $P=0.85$ ),从而推荐依西美坦也作为该类人群的一线辅助治疗药物。该研究自 2003 年 5 月到 2008 年 7 月共纳入 7 576 名乳腺癌患者,其中 99% 的患者 ER 受体阳性,并且 72% 的患者肿瘤直径临床分期为 T1,患者随机分配到阿那曲唑组(1 mg/d)和依西美坦组(25 mg/d)为期 5 年的治疗中。研究的主要终点指标为 EFS,次要终点指标为无远处转移生存率(distant disease free survival,DDFS),同时就骨质疏松与抗骨质疏松治疗对两者的影响进行了探索性研究。入组后根据患者的陈述记录骨质疏松事件直至乳腺癌复发或患者死亡,期间允许予双膦酸盐

预防或者治疗骨量减少和骨质疏松。

Shepherd 等在 2012 年 ASCO 年会上公布了该项探索性研究的最新进展。在基线水平有 8.6% (654 名/7 576 名) 的患者有骨质疏松事件,至乳腺癌复发时还观察到另外 661 名患者出现骨质疏松事件,有 36% (2 711 名) 的患者进行过抗骨质疏松的治疗,EFS 9.15% (693 名/7 576 名),DDFS 4.1% (331 名/7 576 名),通过多元分层回归分析发现,骨质疏松症与获得较好的 EFS (HR 0.81,95%CI 0.66~0.99, $P=0.04$ ) 及 DDFS (HR 0.71,95%CI 0.51~0.98, $P=0.04$ ) 密切相关,阿那曲唑组和依西美坦组间无明显差异(HR 1.02,95%CI 0.88~1.19, $P=0.77$ ),骨质疏松患者复发风险较低,认为骨质疏松可以预测 EFS 及 DDFS,并且予抗骨质疏松治疗能使该类型患者获益更多(HR 0.65, $P<0.0001$ )。[J Clin Oncol, 2012, 30 (15\_suppl):abstr 501.]

温景涛,张国淳

BEZ235 是一种具有 ATP 竞争性的强效口服药,可双重抑制 PI3K 和 mTORC。23% 的 HER2 阳性乳腺癌患者发现有 PI3K 基因的变异。体外和回顾性试验均显示 PI3K 信号通路突变与抗 HER2 疗法抵抗相关。在体外实验中,BEZ235 可逆转依赖 PI3K 基因的拉帕替尼抵抗性;针对小鼠中抵抗曲妥珠单抗的移植瘤,BEZ235 联合曲妥珠单抗可抑制其肿瘤的生长。

近日,在 2012 年美国 ASCO 大会上,Krop 等报告了一项剂量递增研究的数据。该研究共纳入 19 名曲妥珠单抗抵抗且肿瘤标本中出现了 PIK3CA 和/或 PTEN 信号分子学突变的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者。将患者随机分为三组,各组口服不同剂量的 BEZ235:分别是 400 mg/天(3 例)、600 mg/天(6 例)、800 mg/天(10 例),联合每周使用曲妥珠单抗(2 mg/Kg)。截止至 2011 年 9 月 23 日,运用剂量递增分

析评价了 15 位患者的情况。研究表明,在剂量为 600 mg/天时剂量限制性毒性为恶心(3 级,1 例),在剂量为 800 mg/天时为恶心、疲劳和皮肤红疹(均为 3 级,各 1 例)。和研究治疗相关的最常见的 3/4 级不良反应是腹泻(4 例)和恶心(2 例)。无患者死亡事件。1 例有肺部和脑部转移的患者病情部分缓解。4 例病情稳定 $\geq 4$  个周期(16 周),其中包括 1 例肝转移患者,在接受研究治疗后病情稳定 $\geq 21$  个周期(84 周)。

该研究显示:对于 HER2 阳性转移性乳腺癌且 PI3K 信号通路突变的患者,BEZ235 联合曲妥珠单抗的最大可耐受剂量是 600 mg/天;BEZ235 作为单一因素,在进展性实性肿瘤患者中具有良好的耐受性。目前,安全性扩展试验仍在最大可耐受剂量中进行。[J Clin Oncol, 2012, 30 (15\_suppl):abstr 508.]

温灵珠,张国淳



### BEZ235 联合曲妥珠单抗治疗 PI3K/PTEN 突变的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的临床研究