

重点关注

徐兵河教授刊文：乳腺癌转移病灶的受体状态转变现状及生存结局分析

四成乳腺癌可发生受体转变



徐兵河 教授

（本报讯 秦苗）近日，中国医学科学院肿瘤医院徐兵河教授及团队利用全国多中心晚期乳腺癌的临床流行病学研究数据，对乳腺癌转移病灶的受体状态转变的现状及其生存结局进行分析。结果显示，近4成乳腺癌患者会发生受体状态转变，其中37.7%

的乳腺癌患者转移病灶的受体状态与原发肿瘤不一致。（Int. J Cancer, 7月23日在线版）

乳腺癌发生转移后，转移病灶与原发肿瘤相比，雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、人类表皮生长因子受体（HER2）状态常常不一致，包括由阳转阴、由阴转阳，这对患者治疗方案产生很大影响，受体状态不一致除了对内分泌和HER2靶向治疗效果具有预测价值，还对长期生存具有预后意义。

该结果显示，PR阳性与接受辅助性内分泌治疗的患者更容易发生转移病灶受体状态表达不一致，需

要二次活检。在进行多因素分析后，PR阳性患者的受体状态不一致率显著高于PR阴性的患者（ $P=0.004$ ），而接受辅助性内分泌治疗的患者不一致率显著高于未接受过该治疗的患者（ $P=0.030$ ）。

徐兵河教授指出，理论上来说，应该对所有的转移灶进行二次活检率，但是在临床实践中是不可能的。如患者不愿意活检、患者转移灶部位在深处或者靠近大血管等，这些因素导致活检率无法达到100%。因此，根据研究发现，应该对重点患者进行二次活检。

此外还有几种情况需要特别注意：第一、患者的无病生存期（DFS比较

长， >2 年，受体可能发生转换，需要二次活检；第二、患者既往是激素受体（HR）阳性，内分泌治疗开始有效，后来换药效果都不好，除了耐药以外也要考虑受体状态转变；第三、有些患者HER2表达阳性，刚开始抗HER2治疗效果好但后续不佳，除了耐药以外同样也要考虑受体状态转变。

研究者进一步对激素受体（HR）状态转变是否影响内分泌治疗的有效性进行了探究。结果表明，在一线治疗中，HR始终阳性的患者的无进展生存期（PFS）与转移后HR状态转变的患者相比没有统计学差异（ $P=0.1854$ ）。二线治疗中也有相似的情况



（ $P=0.9706$ ）。也就是说HR状态的转变不影响内分泌治疗的有效性。

分别有7.4%和27.3%的HR转阳的乳腺癌患者，将内分泌治疗作为一线和二线治疗。81%的转移后HR表达转阴的患者

将化疗作为一线治疗。76% HER2受体转阳的患者在一线和二线治疗基础方案上增加了抗HER2的靶向治疗。

焦点辩论



王涛 教授

三阳性晚期乳腺癌何去何从？

首选联合化疗 PK 首选联合内分泌治疗

随着乳腺癌诊疗理念不断变迁，对与错的界限往往难以划分。对于三阳性乳腺癌，是首选抗HER2联合化疗，还是首选抗HER2联合内分泌治疗？



杨谨 教授

正方观点 首选抗HER2联合化疗

正方辩手：解放军总医院第五医学中心 王涛

认清HER2阳性（HER2⁺）乳腺癌的疾病本质是第一步。HER2是乳腺癌的驱动基因，若HER2⁺晚期患者未经抗HER2治疗，其5年生存率仅为13.2%，远远低于HER2阴性（HER2⁻）者。而同时伴有HR⁺的患者，即使使用内分泌治疗，BIG-198研究

也显示其中HER2⁺患者预后更差。

HER2⁺/HR⁺和HER2⁺/HR⁻乳腺癌更像孪生兄弟，遗传物质基本相同，具有共性表现。今年《IJC》发表的一项研究显示，HER2⁺患者HR⁺与HR⁻的内脏转移与脑转移发生率类似，分别为68.2%与68.2%和29.6%与27.8%。究其

本质，HER2⁺与HR⁺的信号传导通路存在交互作用，HER2的表达上调也是内分泌治疗耐药机制之一，因此从Meta分析来看，HER2⁺晚期乳腺癌患者对内分泌治疗的敏感性偏低。所以在认清HER2⁺乳腺癌预后差的本质的基础上，应对其使用作用更强的抗HER2联合化疗方案。

对于三阳性乳腺癌，指南为我们带来光明，指明了方向。NCCN乳腺癌指南指出，此类患者应首选抗HER2治疗联合化疗，在其脚注中标示出，当化疗停止使用后，

“maybe”使用内分泌治疗。ABC4指南特别提出，抗HER2联合化疗作为一线治疗，待有效后可以考虑联合内分泌治疗进行维持治疗；仅高选择患者可以考虑一线抗HER2治疗联

合内分泌治疗。同样，CSCO指南对三阳性乳腺癌优先推荐抗HER2联合化疗，仅部分不适合化疗或进展缓慢或联合化疗达到疾病稳定的患者，才考虑联合内分泌治疗。

事实胜于雄辩。单靶时代，M77001研究曲妥珠单抗联合多西他赛mPFS达到10.6个月，从分层分析中可看到无论激素受体状态如何，均能获益；CHAT研究中，抗HER2联合双化疗mPFS甚至达到17.9个月。一系

列研究也证实，抗HER2联合化疗，HER2⁺/HR⁺的患者获益不低于甚至高于HER2⁺/HR⁻患者。然而单靶时代抗HER2联合内分泌治疗则不尽人意，TAnDEM研究显示曲妥珠单抗联合阿那曲唑mPFS仅为4.8个月；拉帕

替尼联合来曲唑的mOFS仅为8.2个月，都远远低于抗HER2联合化疗。

综上，无论是从HER2阳性乳腺癌疾病本质，还是现有的指南共识和数据，当前，HER2⁺/HR⁺乳腺癌首选抗HER2联合化疗。

反方观点 首选抗HER2联合内分泌治疗

反方辩手：西安交通大学第一附属医院 杨谨

三阳性乳腺癌是一个独特的分子亚型么？其在免疫组化中划分为Luminal B型，并非HER2过表达型；与HR⁻/HER2⁺基因内在亚型70%HER2富集

型不同，HR⁺HER2⁻内在亚型Luminal A、Luminal B与HER2过表达型呈三足鼎立的状态。因此，三阳性乳腺癌是一种独特的分子亚型，依赖ER表达，对

HER2/EGFR通路低依赖，具有高PIK3CA表达、低TP53表达、低TILs表达的特点，所以此类患者对于HER2联合化疗的反应性要弱于ER⁻的患者。

抗HER2联合化疗是否为三阳性乳腺癌提供了最好的治疗手段，是否需要基于受体状态进行区别对待？众所周知，HER2⁺乳腺癌新辅助治疗中，HER2⁺/HR⁺较HER2⁺/HR⁻pCR率低，随着ER表达的增高，患者pCR率呈线性降低。按照PAM50对HER2富集型或非富集型分析，

进一步证实了传统的抗HER2治疗联合化疗HR⁺较HR⁻患者pCR率更低。ALTTO研究对辅助治疗8年随访结果显示，HER2⁺早期乳腺癌基于激素受体状态和自然病程应该区分为两种不同特征需要不同的随访策略和升降阶治疗。

一项回顾性分析显示，对于三阳性乳腺癌

患者，尤其是ER、PR均 $>50\%$ ，抗HER2联合化疗对比单纯化疗或抗HER2治疗效果并无差异，提示目前部分三阳性乳腺癌的“标准方案”存在过度治疗。CLEOPATRA研究在入组人群中允许晚期一线接受内分泌治疗的患者入组，但不允许在靶向治疗期间联合内分泌治疗。

从机制而言，针对HER2⁺/HR⁺的双通路阻断是否可以带来更好的结果？ALTERNATIVE研究显示拉帕替尼+曲妥珠单抗+AI二线治疗的mPFS为11个月，显示HER2⁺/HR⁺患者去化疗的前途是光明的。PERTAIN研究则显示一线PH双靶联合

AI对于总体人群mPFS达到18.89个月，一线未接受化疗人群中位mPFS长达21.72个月，而化疗组仅为16.89个月。尽管化疗组基线相对较差，但也意味着此类患者一线使用抗HER2联合化疗获益较低。PERNETTA研究对于三阳性乳腺癌患者使用PH双

靶联合内分泌治疗对比PH双靶联合化疗序贯内分泌治疗，在一线进展后二线使用T-DM1，三线依照医生选择。结果显示该治疗模式2年生存率超过75%，而且双靶联合内分泌治疗毒性更低，所以三阳性乳腺癌一线去化疗并持续治疗的模式可行且耐受性更佳。

观点一

观点二

观点三

观点一

观点二

观点三