

# 附属肿瘤医院邵志敏团队合作研究取得 HER2 阳性乳腺癌治疗新成果 在乳腺癌“双靶”方案研究领域发出“亚洲声音”

**本报讯** 由复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授团队联合国内外 23 个医学中心开展的一项研究成果证实,由曲妥珠单抗和帕妥珠单抗这两种肿瘤靶向药物“强强联合”的“双靶”新辅助治疗方案,将使易复发转移的 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗的疗效提升近一倍,在乳腺癌“双靶”方案研究领域发出了“亚洲声音”。日前,该项研究成果在线发表于国际权威学术期刊《美国医学会杂志-肿瘤学分册》(《JAMA Oncology》),影响因子 22.4。

## “最凶”乳腺癌变身“幸运儿”

“HER2 是人体细胞的基因之一,又称为‘人表皮生长因子受体-2’,与肿瘤的发生和侵袭密切相关。在 HER2 阳性乳腺癌中,此基因呈现出显著扩增的特征,因而也成为此类乳腺癌的分类标准。”邵志敏教授表示,“在临床上,根据癌细胞基因表达状态,我们通常将乳腺癌分为腔面 A、腔面 B、HER2 阳性和三阴性四大亚型,其中 HER2 阳性乳腺癌约占 20%。由于恶性程度高、发展速度快、易复发转移等原因,HER2 阳性乳腺癌一度被称为‘最凶乳腺癌’。”

在传统治疗方案中,单纯进行手术和辅助化疗的 HER2 阳性乳腺癌 10 年内复发风险高达 40% 以上。所幸,肿瘤靶向药物的出现,让这一曾经“最凶”的乳癌变身为“幸运儿”。

邵志敏教授表示,正是此类乳腺癌中 HER2 基因大量扩增,使得更多肿瘤靶向药物有了明确“靶标”得以“有的放矢”,因此也涌现出更多关于抗 HER2 肿瘤靶向药物的研究。如目前常用的靶向药物曲妥珠单抗联合化疗药物多西他赛的“单靶”新辅助治疗方案,可以让 HER2 阳性乳腺癌患者术

后复发风险下降至 27%。

目前,针对 HER2 阳性乳腺癌的靶向药物和治疗方案越来越多,也给此类乳腺癌疗效的提升带来更多可能。

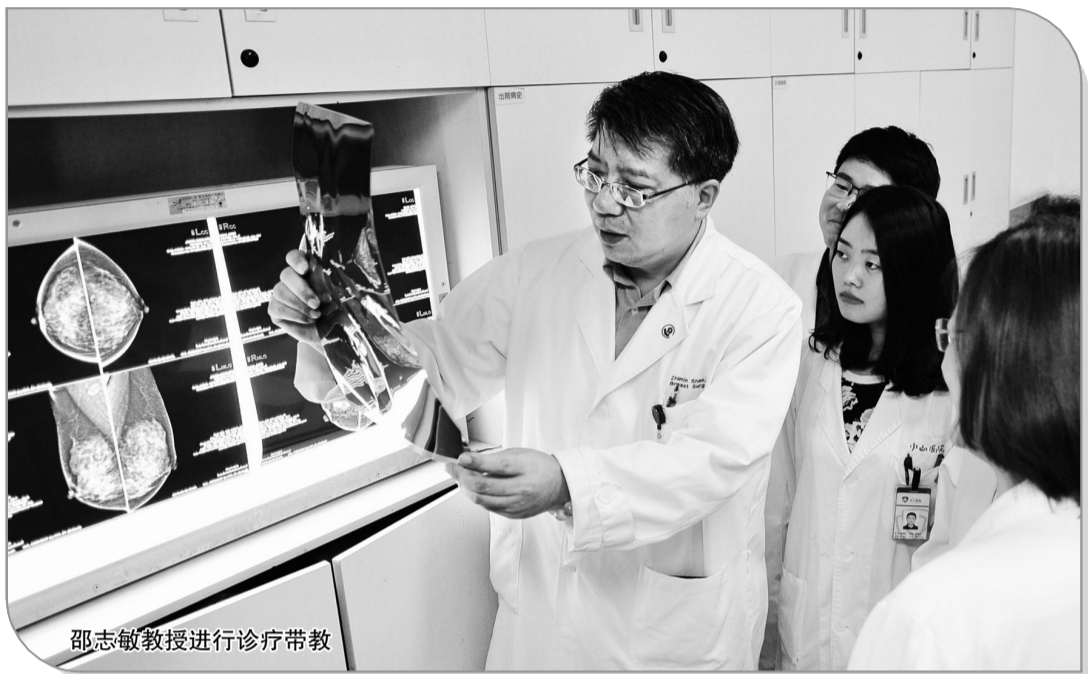
## 推出“双靶”方案的“亚洲标准”

既然针对 HER2 阳性乳腺癌的靶点明确,且针对该靶点的药物不止一种,那么能否在传统靶向药物联合新辅助化疗的基础上,再次增加“火力”,联合其他药物施治,实现“1+1>2”的疗效呢?

邵志敏教授表示,已经有国外医学专家尝试在传统方案中再加入一种靶向药物,变传统“单靶”为“双靶”方案,以增加抗肿瘤药物的杀伤力。然而,这些现有研究成果仅限于欧美人群,缺少亚太地区的 HER2 阳性乳腺癌病例数据。且由于亚洲乳腺癌患者的整体特征与欧美国家有明显差异,如我国乳腺癌患者原发灶较大、淋巴结阳性比例高等,不能一概而论,致使亚太地区 HER2 阳性乳腺癌患者“双靶”方案研究的空白亟需填补。

为此,邵志敏教授团队联合了国内外 23 个医学中心开展一项关于 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗的 III 期研究。项目共纳入 329 例早期或局部晚期的 HER2 阳性乳腺癌患者,进行 4 个周期的新辅助治疗。其中,实验组患者使用靶向药物帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合化疗药物的“双靶”方案,对照组患者使用不含帕妥珠单抗的“单靶”方案。

最终临床数据分析显示,使用“双靶”方案的乳腺癌患者总病理学完全缓解率高达 39.3%。这意味着该方案中 39.3% 的病人在新辅助治疗后,乳腺组织和清扫的淋巴结病理检测查不到任何残留的浸润病灶,这些患者将获得



邵志敏教授进行诊疗带教

更好的长期生存效果。与之相比,使用“单靶”方案的对照组的这一结果为 21.8%。研究结果证实“双靶”方案的疗效较“单靶”方案提升了近一倍。

“该项研究是首个基于亚洲人群的新辅助双靶 III 期研究,并采用了比其他既往研究更为严谨的‘总病理完全缓解’的评价指标:纳入对淋巴结病理状态的评估。这样一来,对‘双靶’方案的疗效能够以更科学的呈现。”邵志敏教授强调,“可喜的是,在实验组的所有亚组中我们都观察到了‘双靶’方案带来的显著疗效。而且在安全性方面,‘双靶’方案与既往‘单靶’方案的安全性一致,心脏安全性良好。”

## 靶向治疗乳腺癌有望再迎“新方向”

“目前在乳腺癌的四种亚型中,HER2 阳性乳腺癌已经不再让人闻之色变。特别是国外研究表明,在欧美人群中使用‘双靶’新辅助治疗方案的 HER2 阳性乳腺癌

患者 5 年无事件生存率可达到 86%。”邵志敏教授表示,“在后续的研究中,我们将继续对新辅助‘双靶’方案的患者进行随访,以提供更多‘亚洲标准’的长期生存数据。另外,本次实验中的靶向药物帕妥珠单抗也已经获批进入中国,为我国乳腺癌患者带来福音。”

在邵志敏教授看来,HER2 阳性的乳腺癌患者是幸运的,他们可以有诸多药物尝试,且目前绝大多数的新辅助治疗方案均可以给他们带来获益。基于此,我们可以展望在术前如果确定 HER2 阳性的乳腺癌患者,进行“双靶”乃至“三靶”的治疗后,绝大多数进行局部治疗后,均有治愈的希望。“虽然是美好的愿望,但当前的研究成果也让我们看到了未来的曙光。”

目前乳腺癌的整体疗效良好,整体 5 年生存率可达 90% 以上,在复旦大学附属肿瘤医院,乳腺癌原位癌 5 年总生存率高达 97.9%、乳腺癌 II 期和 III 期患者 5 年平均生

存率分别为 75% 和 61%,达到欧美发达国家水平。然而相较于 HER2 阳性乳腺癌的“幸运”,其他亚型的乳腺癌仍然面临着一些诊疗难题。比如,对于腔面型乳腺癌,虽然患者预后好,但仍会有一部分患者在 10 年后复发,这样的远期复发风险也是医学专家关注的热点;在三阴性乳腺癌中,由于长期以来没有发现有效靶点,而导致这类患者只能化疗,且长期效果不佳。

与此同时,不断有新的“靶向”研究成果涌现。如邵志敏教授团队领衔的一项研究绘制出全球最大的三阴性乳腺癌队列多组学图谱,并提出“三阴性乳腺癌分子分型基础上的精准治疗策略”。针对研究发现的特殊基因突变研究,结合临床试验,将有机会早日实现临床转化,尽快开发出针对不同三阴性乳腺癌靶点的药物,让患者尽早获得精准且能明显提升疗效的治疗方案。

文 / 王广兆 江一舟

## 图片新闻



## 上医邀请“大家”助力“地高建”一流研究生教育系列学术活动

**本报讯** 复旦大学上海医学院“地高建”一流研究生教育项目之“正道导师学校”和“大师面对面”活动日前举行。

11 月 14 日,复旦上医首场“正道导师学校”由中国工程院院士、教育部首届“杰出教学奖”获得者、基础医学院教授闻玉梅开讲。闻玉梅院士着眼于“不忘师恩师德”“摸着石头过河”“培养人才的苦与乐”等方面,回顾了余贺、林飞卿和谢少文三位恩师指导她成长的经历;讲述了作为导师在培养学生过程中的探索创新;分享了数个苦乐交杂和导学相长的生动案例。

此次参加“正道导师学校”的 120 余位学员来自于复旦基础、临床、公共卫生、药学、护理等学科。此外,上海市卫生健康委疾控处处长陈昕、复旦大学附属耳鼻喉科医院周行涛教授作为授课嘉宾也参与了首届“正道导师学校”活动。

11 月 11 日至 14 日,复旦上医还举行了两场“大师面对面”活动。原世界卫生组织慢病司司长 Pekka Puska 教授以“健康融入万策”为题、美国斯坦福大学终身教授薛人望以“演化与医学”为题作主旨报告。

文 / 尚医