

2022 年版中国临床肿瘤学会《乳腺癌诊疗指南》 辅助治疗更新要点解读

吴雪雪, 周金妹, 王 涛

基金项目: 北京科创医学发展基金项目(编号:KC2022-ZZ-0091-7)

作者单位: 100071 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部

作者简介: 吴雪雪, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 乳腺癌基础与临床。E-mail: 2858646736@qq.com

通信作者: 王 涛, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 乳腺癌基础与临床。E-mail: wangtao733073@163.com



王 涛, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部肿瘤内科四病区负责人, 中国临床肿瘤学会(CSCO)神经系统肿瘤专委会副主任委员, CSCO 乳腺疾病专家委员会委员, 北京乳腺病防治学会青委会副主任委员, 中国抗癌协会乳腺病专业委员会常委。曾于美国佛罗里达州的 Mayo Clinic 乳腺中心学习。擅长乳腺癌化疗、内分泌治疗和分子靶向综合治疗, 负责参与了多项国际、国内的新药、新方案的临床研究。作为负责人承担国家自然科学基金、北京自然科学基金、北京市科委专项基金、国家 863 课题和军队科研课题数项。发表文章 50 多篇, 在 *Oncogene* 等杂志发表 SCI 文章 10 余篇, 主编、副主编、参编专著 10 部。

[摘要] 中国临床肿瘤学会(CSCO)《乳腺癌诊疗指南》因其兼具科学性、实用性和时效性, 自 2017 年颁布以来极大地推进了我国乳腺癌诊疗规范化。2022 年 4 月, 为了更好地满足临床需求, 指南再次进行了更新。新版指南关于乳腺癌辅助治疗更新的要点主要聚焦于新辅助治疗后的辅助治疗及辅助治疗强化策略。在分类治疗基础上进一步体现分层治疗, 体现新辅助治疗对术后辅助治疗的影响, 充实了新辅助治疗后的辅助治疗、辅助治疗后续强化治疗内容。该文基于 2022 年版 CSCO《乳腺癌诊疗指南》解读乳腺癌辅助治疗更新要点。

[关键词] 中国临床肿瘤学会; 乳腺癌; 辅助治疗; 更新要点; 指南解读

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)11-1008-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.02

Interpretation of key points of adjuvant therapy updated in the 2022 CSCO Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer WU Xue-xue, ZHOU Jin-mei, WANG Tao. Department of Oncology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China

[Abstract] Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer* have greatly promoted the standardized diagnosis and treatment of breast cancer in China since they were issued in 2017 due to their scientificity, practicality and timeliness. The guidelines were updated again in April 2022 to better meet clinical needs. The key points of the updated guidelines on adjuvant therapy for breast cancer mainly focus on adjuvant therapy after neoadjuvant therapy and adjuvant therapy intensification strategy. On the basis of classified therapy, it further reflects stratified therapy and the influence of neoadjuvant therapy on postoperative adjuvant therapy, and enriches the content of adjuvant therapy after neoadjuvant therapy and the intensification therapy after adjuvant therapy. Based on the 2022 CSCO *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer*, this paper interprets the updated key points of adjuvant therapy for breast cancer.

[Key words] Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO); Breast cancer; Adjuvant therapy; Updated key points; Interpretation of guidelines

中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)《乳腺癌诊疗指南》自 2017 年颁布以来, 极大地推进了我国乳腺癌的规范化诊疗。为了

更好地满足临床需求, 秉持其一贯的基于循证医学更新证据、吸收国内外最新研究进展、考虑医保政策改变、兼顾药物可及性的原则, 在 2021 年版 CSCO《乳腺

癌诊疗指南》基础上,结合研究进展,2022 年 4 月对指南再次进行更新。新版指南关于乳腺癌辅助治疗更新的要点主要聚焦于新辅助治疗后的辅助治疗及辅助治疗强化策略。本文基于 2022 年版 CSCO《乳腺癌诊疗指南》解读乳腺癌辅助治疗的新策略。乳腺癌辅助治疗的选择主要基于激素受体(hormone receptor, HR)状态、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)状态、淋巴结状态、肿瘤大小、组织学分级及多基因检测结果;辅助治疗的目的是降低复发转移的概率,争取治愈。因此,高复发风险人群的辅助升级治疗一直是研究关注的焦点。此外,随着循证医学证据的积累及治疗理念的转变,新辅助治疗的价值从过去的降期保乳、保腋窝,推进到获得体内药物敏感性的相关信息,从而指导后续治疗以期改善患者生存质量。目前,国内外指南一致推荐具有一定肿瘤负荷($\geq T_2/N_1$)的 HER2 阳性/三阴性乳腺癌优选新辅助治疗,新辅助治疗后未达病理完全缓解(non-pathologic complete response, non-pCR)患者的辅助强化治疗策略亦取得了长足进步。

1 更新要点之一:HER2 阳性乳腺癌辅助治疗新策略

NeoSphere、PEONY、TRYPHAENA 等研究奠定了曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合化疗的新辅助治疗标准地位,双靶治疗显著提高了病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率,但仍有约 40% 患者不能获得 pCR, non-pCR 患者的预后明显差于 pCR 患者。目前循证医学证据级别最高的 KATHERINE 研究可谓是 non-pCR 患者术后辅助强化治疗策略探索的里程碑。该研究入组了 1 486 例 $cT_{1-4}N_{0-3}M_0$ 、HER2 阳性,经足疗程新辅助治疗后存在乳腺或腋窝淋巴结残存浸润性肿瘤的患者,探索术后更换抗体偶联药物恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)相较于继续予曲妥珠单抗治疗的预后差异。结果显示 T-DM1 可显著改善患者的 3 年无侵袭性疾病生存率(invasive disease-free survival, iDFS)(88.3% vs 77.0%, $HR=0.50$, 95% $CI:0.39 \sim 0.64$),乳腺癌侵袭性复发或死亡风险降低了 50%,各亚组均可观察到获益趋势^[1]。基于此,新版指南推荐 non-pCR 者使用 T-DM1。但鉴于 KATHERINE 研究中术前接受双靶治疗的比例仅约 20%,且目前缺乏对比 T-DM1 与曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶辅助治疗疗效的研究数据,以及 T-DM1 的血小板计数下降、肝酶升高等不良反应和药品的可及性,对于新辅助治疗后肿瘤退缩的不同情况,专家共识有不同的推荐:对于接近 pCR 者(如 Miller&Payen 分级达 3~4 级),专家组倾向继续使用双

靶治疗;对于肿瘤退缩不明显者(如 Miller&Payen 分级为 1~2 级),专家组倾向换用 T-DM1 治疗。APHINITY 研究显示在化疗+曲妥珠单抗辅助治疗基础上加用帕妥珠单抗可使患者的 6 年 iDFS 风险下降 24% ($HR=0.76$, 95% $CI:0.64 \sim 0.91$),绝对获益率为 2.8%,淋巴结阳性的高危人群的 6 年 iDFS 率近 88%,绝对获益率达到 4.5% ($HR=0.72$, 95% $CI:0.59 \sim 0.87$),并且不论 HR 状态如何都能从曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的治疗中获益,HR 阴性患者的 iDFS 绝对获益率为 2.5% ($HR=0.73$, 95% $CI:0.59 \sim 0.92$),HR 阳性患者的 iDFS 绝对获益率为 3.0% ($HR=0.83$, 95% $CI:0.63 \sim 1.10$)^[2]。基于该研究中双靶展示的优异疗效、安全性及其良好的可及性,无论新辅助为曲妥珠单抗(H)单靶还是曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗(HP)双靶,获得 pCR 患者的术后 1 级推荐均为 HP 双靶。ExteNET 研究探索了新辅助/辅助曲妥珠单抗治疗结束后奈拉替尼辅助强化治疗 1 年的价值,结果显示奈拉替尼组 iDFS 绝对获益率为 2.5% (90.2% vs 87.7%, $HR=0.73$, $P=0.0083$),HR 阳性亚组获益更为明显(绝对获益率 5.1%, $HR=0.58$)^[3]。因此,对于高复发风险患者,即淋巴结阳性、新辅助治疗后 non-pCR 的乳腺癌患者,1 年曲妥珠单抗辅助治疗完成后继续使用 1 年奈拉替尼强化辅助治疗可显著获益。基于该研究结果以及奈拉替尼的可及性(我国获批适应证并纳入医保目录),对所有淋巴结阳性患者,无论辅助阶段是采用 H 单靶还是 HP 双靶,新版指南都推荐可以考虑序贯奈拉替尼作为唯一的强化治疗方案(I/II 级推荐)。同时,对于新辅助治疗后 non-pCR 患者的 III 级推荐中,亦新增 HP 后序贯奈拉替尼。ExteNET 研究中关于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的结局,所有接受奈拉替尼的患者在总人群中的 CNS 事件的发生率均较低:在 HR 阳性亚组中($n=1334$),奈拉替尼组 vs 安慰剂组的 5 年脑转移复发率为 0.7% (95% $CI:0.2 \sim 1.7$) vs 2.1% (95% $CI:1.1 \sim 3.5$);5 年无 CNS 疾病生存率达到 98.4%^[3]。对于 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者,抗 HER2 靶向治疗已显示出明确的疗效。CSCO《乳腺癌脑转移专家共识》中推荐,对于 HER2 阳性乳腺癌的新发脑转移患者,如果局部症状轻微且得到控制,应选择抗 HER2 治疗,包括小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)等抗 HER2 药物^[4]。

2 更新要点之二:三阴性乳腺癌辅助治疗新策略

三阴性乳腺癌侵袭性强,预后差,因此一直是强化治疗研究的重点,化疗领域研究的热点主要聚焦于

铂类和卡培他滨。PATTERN 研究结果显示,与氟尿嘧啶、表阿霉素、环磷酰胺 3 周期序贯多西他赛 3 个周期(FEC*3-T*3)相比,6 周期紫杉醇联合卡铂(PCb)辅助化疗方案的 5 年无病生存率(disease-free survival, DFS)更优(86.5% vs 80.3%, $HR=0.65$, $P=0.03$), 5 年无远处转移生存率(distant disease-free survival, DDFS)和 5 年无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)均显著优于 FEC-T 组(92.6% vs 87.9%, $HR=0.59$, $P=0.05$; 91.2% vs 84.4%, $HR=0.54$, $P=0.01$), 两组患者的总生存期(overall survival, OS)差异无统计学意义(93.4% vs 89.8%, $HR=0.71$, $P=0.22$), 两组方案的耐受性良好, 毒副反应谱相似且可控^[5]。基于此, 新版指南对于高危患者, II 级推荐新增紫杉联合铂类(TP)方案; III 级推荐新增蒽环联合环磷酰胺序贯紫杉联合铂类(AC-TP)方案; FEC-T 方案由 II 级调整为 III 级推荐。CREATE-X 研究结果首次奠定了新辅助 non-pCR 患者术后 6~8 周期卡培他滨辅助强化治疗的地位。该研究纳入 910 例蒽环和(或)紫杉新辅助化疗后 non-pCR 的 HER2 阴性乳腺癌患者, 在标准辅助治疗基础上接受卡培他滨(1 250 mg/m², 2 次/d, 服药 2 周后停药 1 周, 3 周为 1 疗程)治疗 6~8 周期可显著提高患者的 5 年 DFS 率(74.1% vs 67.6%, $HR=0.70$, $P=0.01$), 患者的 5 年 OS 率亦显著改善(89.2% vs 83.6%, $HR=0.59$, $P=0.01$)。三阴性乳腺癌患者获益更显著, 5 年 DFS 率绝对值提升 13.7% (69.8% vs 56.1%, $HR=0.58$), 5 年 OS 率绝对值提高 8.5% (78.8% vs 70.3%, $HR=0.52$), 同时卡培他滨强化治疗组安全性好, 毒副作用可耐受^[6]。EA1131 研究探索了新辅助 non-pCR 三阴性乳腺癌术后 4 周期铂类治疗是否非劣于或优于 6 周期卡培他滨(1 000 mg/m², 2 次/d, 服药 2 周后停药 1 周, 3 周为 1 疗程), 结果显示以铂类为基础的辅助化疗疗效并不劣于或优于卡培他滨。在基底型三阴性乳腺癌患者中, 铂类治疗组和卡培他滨治疗组的 3 年 iDFS 率分别为 42% (95% CI: 30~53) 和 49% (95% CI: 39~59), $HR=1.06$ (95% CI: 0.62~1.81); 在非基底型三阴性乳腺癌患者中, 铂类治疗和卡培他滨治疗的 3 年 iDFS 率分别为 46% (95% CI: 25~65) 和 69% (95% CI: 45~83), $HR=1.94$ (95% CI: 0.69~5.45), 且毒性较大, 再次证实了卡培他滨辅助强化治疗的价值^[7]。SYSUCC-001 研究则证实了初始辅助化疗结束后患者序贯 1 年卡培他滨(650 mg/m², 2 次/d, 连续服用 1 年)节拍强化治疗的价值, 卡培他滨组 5 年 DFS 率(82.8% vs 73.0%, $HR=0.64$, $P=$

0.03)、5 年 DDFS 率(85.8% vs 75.8%, $HR=0.60$, $P=0.02$)均显著高于观察组, 两组 5 年 OS 率差异无统计学意义(85.5% vs 81.3%, $HR=0.75$, $P=0.22$), 节拍化疗的安全性良好, 83% 的患者可以顺利完成全程治疗而没有发生严重毒副反应^[8]。靶向治疗在三阴性乳腺癌领域已有所进展, 对于携带 BRCA 突变者, OlympiA 研究显示奥拉帕利序贯辅助强化治疗将 3 年浸润性癌或死亡风险降低 42%, 将远端疾病复发或死亡风险降低 43%, 3 年 iDFS 率提高 8.8%, 3 年 OS 率提高 3.7%^[9]。基于此, 新版指南推荐其作为胚系 BRCA 突变患者 non-pCR 的辅助治疗(II 级, 1B); 对于淋巴结阳性或肿瘤 >2 cm, 且胚系 BRCA 突变患者, 推荐标准化疗后序贯奥拉帕利 1 年(II 级, 1B)。

除上述化疗及靶向治疗进展外, 免疫治疗在三阴性乳腺癌亦取得了重大进展。三阴性乳腺癌免疫原性、肿瘤浸润淋巴细胞水平、程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)表达水平和非同义突变水平高于其他亚型, 是免疫治疗首先取得成功的乳腺癌亚型。KEYNOTE-522 研究入组了未经治疗、无转移的三阴性乳腺癌患者(T_{1c}N₁₋₂或 T₂₋₄N₀₋₂), 随机接受帕博利珠单抗或安慰剂联合 4 周期紫杉醇+卡铂(TCb)序贯 4 周期多柔比星或表柔比星+环磷酰胺(AC), 术后接受 9 周期辅助帕博利珠单抗或安慰剂治疗, 结果显示联合帕博利珠单抗治疗可以显著提高患者的 pCR 率(64.8% vs 51.2%, $P=0.00055$)和 3 年无事件生存(event-free survival, EFS)率(84.5% vs 76.8%, $HR=0.63$)。探索性分析显示帕博利珠单抗的获益与 PD-L1 表达水平无关, 在 PD-L1 阳性人群中, 帕博利珠单抗联合化疗组与安慰剂联合化疗组的 pCR 率为 68.9% vs 54.9%, EFS 事件风险降低了 33%; 在 PD-L1 阴性人群中, 帕博利珠单抗联合化疗组与安慰剂联合化疗组的 pCR 率为 45.3% vs 30.3%, EFS 事件风险降低了 52%。此外, 未发生新的不良事件。帕博利珠单抗联合化疗组 ≥3 级不良反应发生率为 78% (死亡事件发生率为 0.4%), 安慰剂联合化疗组为 73% (死亡事件发生率为 0.3%)。主要不良反应包括贫血、中性粒细胞减少、肝转氨酶升高、疲乏等^[10-11]。基于此研究结果, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准帕博利珠单抗联合化疗用于高危、早期三阴性乳腺癌的新辅助治疗, 并在术后继续使用帕博利珠单抗单药作为辅助治疗, 同时美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南也进行了相应推荐, 考虑 PD-1 抑制剂在我国市

场的可及性,新版指南推荐新辅助治疗已使用 PD-1 抑制剂的患者,在辅助治疗中继续使用 PD-1 抑制剂满 1 年(Ⅲ级,2B)。

3 更新要点之三:HR 阳性乳腺癌辅助治疗新策略

对于 HR 阳性、HER2 阴性早期乳腺癌患者,尤其是合并高危因素者,接受规范的辅助治疗后仍面临一定的复发风险,临床研究一直在探索更有效的辅助内分泌治疗模式。细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin dependent kinase 4/6, CDK4/6) 在癌细胞的细胞周期调控中起关键作用,CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗显著改善了晚期乳腺癌患者的生存,改变了治疗格局。monarchE 研究探索了在辅助内分泌治疗基础上联合 2 年阿贝西利是否可以改善 HR 阳性、HER2 阴性高危早期乳腺癌患者(淋巴结阳性 ≥ 4 个; 1~3 个淋巴结阳性同时伴有肿物 ≥ 5 cm 或组织学分级 3 级或 Ki67 $\geq 20\%$) 的预后。结果显示,阿贝西利联合标准辅助内分泌治疗可显著改善患者的 iDFS 率(88.8% vs 83.4%, $HR=0.7$, $P<0.0001$),亦改善了患者的无远处复发生存率(90.3% vs 86.1%, $HR=0.69$, $P<0.0001$)。在所有预设的亚组中,患者均有获益。monarchE 研究的安全性数据与阿贝西利既往研究的安全性特征一致,并未观察到新的安全性信号^[12-13]。目前,阿贝西利联合内分泌治疗(他莫昔芬或芳香化酶抑制剂)用于 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性、高复发风险且 Ki-67 $\geq 20\%$ 的早期乳腺癌患者的辅助治疗的适应证已经在 FDA、我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)获批。因此,新版指南新增高危人群分层,包括淋巴结阳性 ≥ 4 个,或 1~3 个淋巴结阳性伴有 G3/T ≥ 5 cm,或 Ki67 $\geq 20\%$, I 级推荐内分泌治疗基础上联合阿贝西利强化。

4 小结

综上所述,新版指南对于辅助治疗的更新,彰显了 CSCO 指南“基于证据、兼顾可及性”的一贯特点,在分类治疗基础上进一步体现分层治疗,关注新辅助治疗对术后辅助治疗的影响,充实了新辅助治疗后的辅助治疗、辅助治疗后续强化治疗内容。在临床实践中,临床医师应基于 CSCO《乳腺癌诊疗指南》为患者制定精准、规范的诊疗策略,T-DM1、奈拉替尼、铂类、卡培他滨、奥拉帕利、PD-1 抑制剂、阿贝西利等新的临床治疗策略为乳腺癌患者提供了进一步治愈的希望,但仍需探索新的生物靶标以进一步筛选新辅助治疗后辅助治疗的优势人群和强化辅助治疗的优势人群,细化分层,精准治疗,达到更优的治疗格局。

参考文献

- [1] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019,380(7):617-628.
- [2] Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up[J]. J Clin Oncol, 2021,39(13):1448-1457.
- [3] Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial[J]. Clin Breast Cancer, 2021,21(1):80-91. e7.
- [4] Wang T, Chen JY, Yang J, et al. CSCO expert consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer brain metastasis[J]. Transl Breast Cancer Res, 2022,3:22.
- [5] Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020,6(9):1390-1396.
- [6] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2017,376(22):2147-2159.
- [7] Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, et al. Randomized phase III post-operative trial of platinum-based chemotherapy versus capecitabine in patients with residual triple-negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131[J]. J Clin Oncol, 2021,39(23):2539-2551.
- [8] Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021,325(1):50-58.
- [9] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer[J]. N Engl J Med, 2021,384(25):2394-2405.
- [10] Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020,382(9):810-821.
- [11] Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022,386(6):556-567.
- [12] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE) [J]. J Clin Oncol, 2020,38(34):3987-3998.
- [13] Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study[J]. Ann Oncol, 2021,32(12):1571-1581.

[收稿日期 2022-10-08][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

吴雪雪,周金妹,王 涛. 2022 年版中国临床肿瘤学会《乳腺癌诊疗指南》辅助治疗更新要点解读[J]. 中国临床新医学,2022,15(11):1008-1011.