

· 专家论坛 ·

Luminal 型晚期乳腺癌的共识和争议

胡夕春 Angelo Di Leo 王晓稼 王树森 蔡莉 邱立军 滕月娥 王碧芸 朱丽 黎莉 王佳玉

众所周知,乳腺癌是妇女健康的首要威胁,预防其发生以及改进治疗措施是乳腺癌领域的重要任务。2012 年 10 月,来自世界各地的乳腺癌专家同中国专家相聚在第七届上海国际乳腺癌论坛,为共同推动乳腺癌诊治水平的提高进行了深入的学术交流。本次会议除了有精彩的大会报告,还有更利于专家之间交流互动的专题研讨。会议期间,中国乳腺癌专家同来自意大利的著名乳腺癌内分泌治疗专家 Angelo Di Leo 教授就 Luminal 型乳腺癌内分泌治疗进行了研讨。Luminal 型乳腺癌是指激素受体[ER 和(或)PR]阳性的乳腺癌,根据 HER-2 和 Ki67 扩增和表达状况,又分为 Luminal A 亚型和 Luminal B 亚型。前者是指 HER-2 既没有扩增又没有过度表达,且 Ki67 小于 14% 的乳腺癌,其余的 Luminal 型乳腺癌均划为 Luminal B 亚型^[1]。会议上,国内外专家就 Luminal 型晚期乳腺癌内分泌治疗的许多热点问题进行了广泛而活跃的讨论,就很多问题达成了共识,也有一些问题仍存在较大争议。

1 内分泌治疗和化疗的选择

晚期乳腺癌治疗的目的是控制疾病相关症状、延缓肿瘤进展、改善患者的生活质量。如果患者本身疾病进展缓慢且肿瘤 ER 阳性,则应该选择不良反应较小的内分泌治疗,而不是毒性较大的化疗。当然,如果患者疾病进展迅速,如有症状的内脏转移,应该首选化疗。然而,即使是化疗,

也应尽量选择毒性较低的方案,因为绝大多数晚期乳腺癌无法治愈,大剂量化疗会影响患者的生活质量。

传统观念认为所有内脏转移患者不适合内分泌治疗,而需要接受化疗。但是,如果把患者细分,进行个体化治疗,情况就不一样。对于进展快的内脏转移患者,内分泌治疗肯定不适用。如果患者转移灶较小、为孤立性病灶且手术后无瘤生存时间较长,内分泌治疗可取得较好疗效。0020/0021 试验的亚组分析显示,相对于阿那曲唑,新一代内分泌治疗药物氟维司群就能使内脏转移的患者获益更多^[2]。

然而,患者接受治疗期间激素受体状态发生改变,将如何处理呢?例如,患者接受辅助内分泌治疗时激素受体为阳性,而复发或转移后激素受体转阴,如何选择下一步治疗呢?专家组一致认为应尽可能对复发或转移灶进行活检,重新检测激素受体。但是,临床用药选择需要视具体情况而定:对于疾病进展慢、无明显症状的病例,仍然优先考虑内分泌治疗;如果疾病进展很快,有有症状的内脏转移,且肿瘤负荷大,才会优先选择化疗。

2 1%~10%ER 阳性患者的内分泌治疗选择

大部分患者 ER 要么强阳性,要么阴性,免疫组化检测为 1%~10% 的患者比例很少。既往研究提示,这部分患者占 1%~6%^[3,4]。如果严格按照 2009 年美国临床肿瘤学会^[5]/美国病理医师学会^[6]指南进行操作,这个比例还要低。对于免疫组化检测 ER 为 1%~10% 的患者,内分泌治疗疗效都不是很好。在辅助治疗中,他莫昔芬对于免疫组化检测 ER<10% 的患者确有获益;虽然获益有限^[7],但是临床上一概还是推荐使用,因为它的耐受性较好。如果患者是晚期乳腺癌并且免疫组化检测 ER<10%,通常倾向于给予化疗,但是,应结合临床特征加以考虑,如高龄、DFS 较长、仅有骨或软组织转移或无症状的内脏转移患者仍可先给予内分泌治疗。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.02.001

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科(胡夕春、王碧芸);59100 意大利 普拉托,意大利托斯卡纳肿瘤研究所(ITT)普拉托医院肿瘤科(Angelo Di Leo);310022 杭州,浙江省肿瘤医院肿瘤内科(王晓稼);510060 广州,中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科(王树森);150081 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科(蔡莉);100142 北京,北京大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科(邱立军);110001 沈阳,中国医科大学大附属第一医院肿瘤内科(滕月娥);200025 上海,上海交通大学附属瑞金医院乳腺外科(朱丽);250012 济南,山东大学齐鲁医院肿瘤内科(黎莉);100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科(王佳玉)

通信作者:胡夕春,Email:xchun2009@hotmail.com

3 氟维司群的剂量优化

3.1 氟维司群 250 mg 与 500 mg 比较

氟维司群是一种新型的 ER 拮抗剂,能结合、阻断并下调 ER。2011 年国家食品药品监督管理局批准氟维司群在中国上市。迄今为止,氟维司群在欧美上市已有 10 年时间,这期间国外的研究者对该药物的最佳使用剂量进行了一系列探索性研究。在氟维司群 250 mg 全球注册临床研究中(0020/0021 研究)^[8],研究者对比了每月 250 mg 氟维司群与每日 1 mg 阿那曲唑的疗效与安全性。结果提示,对于他莫昔芬治疗后进展的晚期乳腺癌患者,氟维司群 250 mg 的疗效与阿那曲唑相似。这项研究第一次证实了氟维司群在他莫昔芬耐药后仍然有效。另一项对比氟维司群 250 mg 与他莫昔芬一线治疗绝经后晚期乳腺癌的研究(0025 研究)也证实,氟维司群 250 mg 与他莫昔芬疗效相当^[9]。

然而,之前有研究提示氟维司群的疗效具有显著的剂量依赖性。在一项对比不同剂量氟维司群对乳腺癌组织 ER 表达影响的研究中,250 mg 剂量组比 125 mg 及 50 mg 组更能显著下调 ER,而且这种量效关系在 250 mg 剂量水平似乎也未进入平台阶段^[10]。于是,在之后进行的一项氟维司群新辅助治疗的研究(NEWEST)中,研究者比较了氟维司群 500 mg 和 250 mg 对于乳腺癌组织 Ki67、ER、PR 表达的影响^[11]。该研究第一次提示:氟维司群 500 mg 可能较 250 mg 有更强的药物效应。在这些早期数据的支持下,有研究者设计了 FIRST 研究,对比了氟维司群 500 mg/月和阿那曲唑 1 mg/d 一线治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌患者的疗效^[12]。该研究的主要研究终点为临床获益率(clinical benefit rate, CBR)。虽然两组 CBR 差异无统计学意义,但是,次要研究终点中位至疾病进展时间在氟维司群 500 mg 组较阿那曲唑组延长了 10.3 个月,两组间差异有显著统计学意义。

在另一项名为 CONFIRM 的研究中,研究者比较了氟维司群 500 mg 和 250 mg 对他莫昔芬或芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗后进展的激素受体阳性晚期乳腺癌患者的疗效和安全性^[13]。研究结果显示:500 mg 组较 250 mg 组显著提高了无进展生存(progression-free survival, PFS),中位 PFS 分别为 6.5 个月和 5.5 个月,差异有统计学意义($P=0.006$)。因此,加大氟维司群的剂量能够改善疗效。在 OS 方面,之前的 50% 数据成熟度的 OS 分析中,500 mg 组的 OS>250 mg

组,但差异无统计学意义。该研究最终的 75% 数据成熟度的 OS 分析结果在 2012 年 12 月的圣安东尼奥乳腺癌研讨会上发布,提示加大氟维司群的剂量能够提高 OS。

以往很多患者接受氟维司群治疗时剂量选择为 250 mg,这些患者在接受氟维司群 250 mg 剂量治疗进展后,是否可以通过增加剂量到 500 mg 而进一步获益,这也是许多临床医师感兴趣的问题。对此,Di Leo 教授认为:由于目前没有临床研究数据评估这种使用方法,故暂不推荐这种方案。而且,从理论上推断,如果患者使用氟维司群 250 mg 后进展,说明对氟维司群已经产生耐药,此时再把剂量增加至 500 mg 很难逆转耐药。因此,专家共识是试图用提高氟维司群给药剂量来逆转耐药性可作为临床研究,但在常规临床实践中不推荐使用。

3.2 500 mg 以上的超高剂量

之前的转化性研究及临床研究提示,氟维司群疗效与剂量成正相关^[10,13]。那么,如果把剂量加至 750 mg,甚至 1000 mg,是否能有更好的结果呢?理论上说,这是非常有可能的。可是,由于氟维司群的溶解度有限,5 ml 溶剂只能溶解 250 mg 氟维司群。如果再增加剂量,患者每次需要注射 3~4 针,在临床操作上可行性较低。除非解决氟维司群的制剂问题,否则 750 mg 以上剂量不可行。但根据临床前数据推断,再增加剂量确实可能增加疗效^[10-13]。

3.3 关于绝经前患者应用氟维司群

氟维司群能否用于绝经前患者?从理论上而言,氟维司群可以用于绝经前患者。但是,之前的研究证明,普通剂量氟维司群在绝经前患者中疗效不确定,可能将剂量增加至 750 mg 甚至 1000 mg 以上会有效^[14-15]。但是,正如上文所述,只有解决氟维司群制剂的溶解度限制,才可能使更高剂量的使用具有临床可操作性。

4 关于 CONFIRM 研究的争议

在 CONFIRM 研究中,500 mg 组的中位 PFS 为 6.5 个月,而 250 mg 组的中位 PFS 为 5.5 个月^[13]。有学者对该研究两组间中位 PFS 只相差 1 个月存在疑问,他们认为虽然两组间差异具有统计学意义,但从绝对数值上而言,PFS 差异不够大。然而需要特别指出的是,中位值仅代表一个时间点上两组的差异,不能反映整个治疗过程中的差异。比较两种治疗手段更全面的方法是,对比生存曲线下的面积差,也就是风险比(hazard ratio, HR)。CONFIRM 研究中的 HR 为 0.8,也就

是说,使用氟维司群 500 mg 较 250 mg 降低了 20% 的进展风险,而且这和 OS 的风险比 0.81 接近。

另一个有趣的现象是,在试验的最初 3 个月,两组的 PFS 曲线几乎重合在一起,而且下降趋势很明显,这种现象在其他内分泌药物临床研究中也非常常见。究其原因,大部分与会专家认为,即使是激素受体阳性的患者也有部分内分泌治疗对其无效,这些往往是原发性耐药的患者。对于这部分患者,即使提高给药剂量,也不能提高疗效,他们大多在 3 个月内有病情进展。

5 联合内分泌治疗的价值

内分泌药物联合应用是另外一个热点问题。有两项重要研究需要关注:SWOG0226 和 FACT 试验。这两项研究都是对比氟维司群 250 mg 负荷剂量联合阿那曲唑与阿那曲唑单药一线治疗激素受体阳性晚期乳腺癌的疗效和安全性。然而,设计相似的两个研究,结果却不同。SWOG0226 结果提示,联合组较单药组显著提高了 PFS 和 OS,研究结果发表在 2012 的《新英格兰医学杂志》上,引起了国内外学界的广泛讨论^[16]。而在 FACT 研究中,两组的 PFS、OS 差异均无统计学意义^[17]。造成两项研究不同结果的原因可能是入组人群有差异:在 SWOG0226 研究中,约 60% 的患者从未接受过内分泌治疗,而这个数字在 FACT 中只有 33%。综合这两项临床试验的数据似乎可以得出一个结论,对于从未接受过内分泌治疗的 Luminal 型患者,氟维司群与阿那曲唑联合的内分泌治疗可能是一种选择,但是还需要更多的前瞻性研究支持 SWOG0226 的结果。仅就目前的证据水平,专家组并不认同临床上应把这种联合治疗作为常规。而且,临床工作中所见的晚期乳腺癌患者大多数都已接受过针对早期疾病的内分泌治疗。目前,SWOG0226 结果虽然不能改变临床实践,但是却给了我们一个启示:将氟维司群用在更早期的阶段,如辅助治疗和新辅助治疗中,可能更加有效,因为这个阶段的患者还未接受过内分泌治疗。

6 内分泌治疗联合 mTOR 抑制剂

BOLERO-2 试验证实依维莫司联合依西美坦较依西美坦单药显著提高了 PFS^[18]。mTOR 抑制剂联合内分泌治疗一时成为重要话题。但是,关于依维莫司治疗晚期乳腺癌的定位尚存在争论。之前的 TAMRAD 研究^[19]和临床前研究^[20]提示,依维莫司可能仅对获得性内分泌耐药的患者有

效,而 BOLERO-2 试验中有 84% 的患者为此类患者^[18]。因此,参与研讨的专家均认为,依维莫司联合依西美坦的使用应该严格按照该临床试验的入组标准执行,也就是说,对于未使用过非甾体 AI 的患者,依维莫司联合依西美坦不宜作为一线治疗用药。这样方能最大限度的发挥该药的作用。在安全性方面,联合组严重不良事件的发生率为 23%,与治疗相关的严重不良事件发生率为 11%,主要为口腔炎、肺炎和呼吸困难等^[18]。

7 内分泌治疗药物选择

临床上可供选择的内分泌治疗药物很多,如何更好的使用它们从而帮助患者获得最大受益也是专家们讨论的热点话题。目前的临床实践中,大部分患者在辅助治疗阶段均接受过 AI 治疗,当患者进展为晚期后,是换一种 AI,还是选择氟维司群或他莫昔芬?专家组的建议是选择氟维司群或他莫昔芬作为晚期乳腺癌患者的一线治疗方案,而不是换一个作用机制相似的 AI,因为 BOLERO-2 研究显示换为依西美坦的有效率为 0.4%,中位 PFS 仅为 2.8 个月^[18]。而在他莫昔芬和氟维司群之间,欧洲专家更倾向于选择氟维司群 500 mg 高剂量。这是因为,在法国的 TAMRAD 研究中,AI 辅助内分泌治疗进展后的晚期乳腺癌患者一线使用他莫昔芬疗效不佳,该研究中他莫昔芬组中位无疾病进展时间为 4.5 个月^[19]。而且,在氟维司群与他莫昔芬唯一的一个头对头比较的 0025 研究中,研究者使用的是氟维司群 250 mg,结论是两者疗效相似。虽然目前尚无直接比较氟维司群 500 mg 和他莫昔芬的试验证据,但根据临床使用经验以及现有临床研究的间接对比,欧洲专家目前更偏向于选择氟维司群 500 mg。

另一种情况:如果辅助治疗中使用过他莫昔芬,进展后可选 AI 或氟维司群。专家组一致建议优先选择 AI,待 AI 进展后再用氟维司群。同时,专家组也指出,Ⅲ期临床研究 FALCON 如能证实氟维司群 500 mg 在一线治疗中优于 AI,则将会改变目前的临床实践^[21]。

8 结语

在绝经后的 Luminal 型晚期乳腺癌患者的综合治疗中,内分泌治疗起着非常重要的作用。对于疾病进展缓慢的 Luminal 型乳腺癌患者,内分泌治疗为首选。内分泌治疗的选择较多,需要整体上优化治疗方案,延缓疾病进展。总体而言,疾病控制时间长、不良反应小、使用方便的治疗方法应

该及早使用。近期最新的重要临床研究 CONFIRM、SWOG0226、FACT 和 BOLERO-2 等给临床医师提供了更具体的指导,比如,一、二线使用氟维司群能使患者更多获益,500 mg 高剂量较低剂量疗效更好。同时,内分泌与其他靶向药物的联合有可能成为内分泌治疗的新选择。

【关键词】 乳腺肿瘤;内分泌治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] 胡夕春,王碧芸,邵志敏. 2011 年《St. Gallen 早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》与中国抗癌协会乳腺癌专业委员会指南之比较[J/CD]. 中华乳腺癌杂志:电子版,2011,5(4): 404-407.
- [2] Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial[J]. J Clin Oncol,2002,20(16): 3386-3395.
- [3] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol,1999,17(5):1474-1481.
- [4] Khoshnoud MR, Lofdahl B, Fohlin H, et al. Immunohistochemistry compared to cytosol assays for determination of estrogen receptor and prediction of the long-term effect of adjuvant tamoxifen[J]. Breast Cancer Res Treat,2011,126(2):421-430.
- [5] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010,28(21):2784-2795.
- [6] Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond ME, et al. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays[J]. Arch Pathol Lab Med,2010,134(6):930-935.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet,2011,378(9793):771-784.
- [8] Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials [J]. Cancer,2003,98(2): 229-238.
- [9] Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial[J]. J Clin Oncol,2004,22(9):1605-1613.
- [10] Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, et al. Comparison of the short-term biological effects of 7 alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl]estra-1,3,5, (10)-triene-3, 17 beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer [J]. Cancer Res,2001, 61(18):6739-6746.
- [11] Kuter I, Gee JM, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized phase II study [J]. Breast Cancer Res Treat,2012,133(1):237-246.
- [12] Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study [J]. J Clin Oncol, 2009,27(27):4530-4535.
- [13] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010,28(30):4594-4600.
- [14] Robertson JF, Semiglazov V, Nemsadze G, et al. Effects of fulvestrant 250 mg in premenopausal women with oestrogen receptor-positive primary breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2007,43(1):64-70.
- [15] Young OE, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Effects of fulvestrant 750 mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2008,44(3):391-399.
- [16] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med,2012,367(5):435-444.
- [17] Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer [J]. J Clin Oncol,2012,30(16):1919-1925.
- [18] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med,2012,366(6):520-529.
- [19] Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study [J]. J Clin Oncol, 2012,30(22):2718-2724.
- [20] Awada A, Cardoso F, Fontaine C, et al. The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: results of a phase I study with pharmacokinetics [J]. Eur J Cancer,2008,44(1):84-91.
- [21] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1) [J]. Breast,2012,21(3):242-252.

(收稿日期:2013-01-24)

(本文编辑:罗承丽)

胡夕春,Angelo Di Leo,王晓稼,等. Luminal 型晚期乳腺癌的共识和争议[J/CD]. 中华乳腺癌杂志:电子版,2013, 7(2):76-79.