

## · 讲座 ·

## 晚期乳腺癌患者的内分泌治疗

钟颖 孙强 周易冬 茅枫 关竞红 林燕 徐雅莉

激素受体阳性的乳腺癌患者,如果出现复发或转移,肿瘤医师的治疗目标是:延长患者的生存时间,缓解临床症状,降低治疗引起的不良反应。如何做到以上几条,是肿瘤治疗的一门技术。在复发、转移的乳腺癌患者中,Luminal 型乳腺癌患者相对于 HER-2 过表达型及三阴性乳腺癌,出现骨或胸膜、腹膜转移的比例较高,其次是肝、肺、脑的转移<sup>[1]</sup>。这说明该类型中,更多的患者适合于内分泌治疗。关于转移性乳腺癌患者一线治疗采用化疗还是内分泌治疗,已有两项较早期的研究表明,无论是化疗还是内分泌治疗作为一线治疗,患者的 OS 率差异并无统计学意义<sup>[2-3]</sup>。可见对于激素受体阳性的复发、转移性乳腺癌患者,内分泌治疗可以作为一线治疗方案。自从 20 世纪 90 年代以来,除了选择性激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)如他莫昔芬,芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)如来曲唑,新的内分泌治疗药物不断出现,如激素受体下调剂氟维司群、m-TOR 抑制剂依维莫司等。这些新的药物和治疗方案,为进一步延长患者生存期和提高患者生活质量带来了希望。本文就新的内分泌治疗药物及方案作一总结和说明。

## 1 氟维司群单药

EFFECT 试验是一项对比氟维司群 250 mg 用量与依西美坦的Ⅲ期随机对照临床研究<sup>[4]</sup>。入组人群是曾经使用过非甾体类 AI(non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI)、激素受体阳性的晚期绝经后乳腺癌患者,两组人群中有近 60% 的患者曾用过二线以上的解救内分泌治疗方案,并且 60% 以上的患者曾对 AI 敏感。该试验结果显示氟维司群组与依西美坦组的无进展生存(progression free survival, PFS)及临床获益率(clinical profit

rate, CBR)相似,说明对曾经使用 NSAI 的晚期乳腺癌患者,氟维司群与依西美坦一样有效。

FIRST 试验是一项对比氟维司群 500 mg 用量与阿那曲唑的Ⅱ期随机对照临床研究<sup>[5]</sup>。入组人群是未接受过解救治疗的激素受体阳性的晚期绝经后乳腺癌患者。两组人群中有约 75% 的患者未经历内分泌治疗,25% 的患者在 12 个月前曾接受辅助内分泌治疗。该试验结果显示氟维司群组的疾病进展时间(time to progress, TTP)较阿那曲唑组延长,说明高剂量的氟维司群不仅与阿那曲唑一样有效,还能延长 TTP。

氟维司群与阿那曲唑对比的另外一项Ⅲ期随机对照研究,入组人群是在辅助或一线解救治疗期间应用他莫昔芬进展的激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者<sup>[6]</sup>。该试验结果显示两组患者的 TTP、CBR 相似,说明晚期或进展期乳腺癌患者应用内分泌治疗时,氟维司群与阿那曲唑一样有效。

总结以上 3 项试验,仅 FIRST 试验证明单药氟维司群比 AI 更加有效。值得注意的是,FIRST 试验中氟维司群剂量为 500 mg,其他两项试验中氟维司群均为 250 mg,并且 FIRST 试验入组人群之前未接受过解救内分泌治疗。这也许是该试验得出差异性结果的原因。但是,其他两项试验至少说明了氟维司群与 AI 一样有效。

一项关于氟维司群剂量的研究,比较了氟维司群 500 mg 与 250 mg 的疗效<sup>[7]</sup>。该研究入组的人群是辅助治疗期间进展、辅助治疗结束后进展或一线内分泌治疗期间进展的激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者。该试验结果显示,500 mg 剂量组与 250 mg 剂量组相比,PFS 率显著提高,说明高剂量氟维司群较低剂量氟维司群更加有效。

## 2 氟维司群联合用药

FACT 试验是一项氟维司群联合阿那曲唑对比单药阿那曲唑的Ⅲ期临床研究<sup>[8]</sup>。入组人群是第 1 次出现复发转移的激素受体阳性的绝经后乳

腺癌患者。在两组患者中,仅有 2/3 的患者在辅助治疗中用过 SERM,其余患者尚未用过 SERM 和 AI 类药物。该试验结果显示,联合用药与单药相比,并未延长 TTP 及 OS,说明氟维司群联合阿那曲唑并未带来更多的临床获益。

SWOG0226 试验也是一项氟维司群联合阿那曲唑对比单药阿那曲唑的Ⅲ期临床研究<sup>[9]</sup>。入组人群是没有接受过治疗的激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者。两组人群在辅助治疗中未用过 AI 或氟维司群,约 40% 的患者辅助治疗中用过 SERM。该研究结果显示,联合用药组显著延长了 PFS 及 OS,说明在一线治疗中,氟维司群联合阿那曲唑比单药阿那曲唑更有效。

SoFEA 试验中患者被分为 3 组:氟维司群联合阿那曲唑组、氟维司群与安慰剂组、单药依西美坦组<sup>[10]</sup>。入组人群是曾经在辅助或一线治疗中用过 NSAI 的激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者。该研究表明,对于 NSAI 无效的乳腺癌患者,氟维司群联合依西美坦并不比单药氟维司群或单药依西美坦更好。

总结以上 3 项试验,仅 SWOG0226 试验证明联合用药比单药更加有效。该试验的入组患者未使用过 AI,相对其他研究的人群,有更高比例的患者(39%)是第 1 次出现复发转移。这也许是该研究取得阳性结果的原因。氟维司群联合用药是否比单药氟维司群或 AI 更加有效,仍需更多的试验证明。

### 3 mTOR 抑制剂的使用

BOLERO-2 试验是一项有关依维莫司的Ⅲ期临床试验<sup>[11]</sup>。入组人群是曾经在辅助或解救治疗中用过 NSAI 的激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者。该研究将患者分为 2 组,即依维莫司联合依西美坦组与依西美坦联合安慰剂组。结果显示依维莫司联合依西美坦显著延长了中位 PFS,说明依维莫司联合 AI 比单药 AI 更加有效。

GINECO 试验是一项依维莫司联合他莫昔芬对比他莫昔芬的Ⅱ期随机对照临床研究<sup>[12]</sup>。入组人群是曾经在辅助或解救治疗中用过 AI 的、激素受体阳性并且 HER-2 阴性的绝经后乳腺癌患者。结果显示,联合组与单药组比较,TTP 及 CBR 均有显著提高。该试验说明,对于 AI 耐药的绝经后乳腺癌患者,依维莫司联合他莫昔芬比单药他莫昔芬更有效。

### 4 AI 联合曲妥珠单抗克隆抗体

TAnDEM 试验是一项关于曲妥珠单抗克隆抗体联合阿那曲唑对比单药阿那曲唑的Ⅲ期临床研究<sup>[13]</sup>。入组人群是激素受体阳性、HER-2 阳性的绝经后转移性乳腺癌患者。结果显示联合用药组显著延长了 PFS,说明对于激素受体及 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者,曲妥珠单抗克隆抗体联合阿那曲唑比单药阿那曲唑更加有效。

一项关于拉帕替尼联合来曲唑对比单药来曲唑的试验<sup>[14]</sup>,入组人群是绝经后激素受体阳性的Ⅲ<sub>B</sub>/Ⅲ<sub>C</sub> 或转移性乳腺癌患者。患者可以在 1 年前接受 AI 或曲妥珠单抗克隆抗体治疗。结果显示,对于 HER-2 阳性的患者,联合用药组显著提高了 CBR,降低了疾病进展风险。这说明对于 HER-2 及激素受体阳性的患者,拉帕替尼联合来曲唑比单药来曲唑更加有效。

### 5 结语

综上所述,对于激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者,目前已有多种内分泌治疗方案可供选择,如 NSAI(阿那曲唑和来曲唑)、甾体类 AI(依西美坦)、氟维司群、他莫昔芬或托瑞米芬、依维莫司联合 AI 等。此外对于 HER-2 阳性的患者,还可以采用靶向治疗联合内分泌治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌学; 治疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

### 参 考 文 献

- [1] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20):3271-3277.
- [2] No authors listed. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia[J]. J Clin Oncol, 1986, 4(2):186-193.
- [3] Taylor SG 4th, Gelman RS, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(4):455-461.
- [4] Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer; results from EFFECT[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(10):1664-1670.
- [5] 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.
- [6] Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182 780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment[J]. J Clin Oncol, 2002,20(16):3396-3403.
- [7] 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.
- [8] Bergh J, Jonsson 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.
- [9] 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.
- [10] Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2013,14(10):989-998.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study[J]. J Clin Oncol, 2009,27(33):5529-5537.
- [14] Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009,27(33):5538-5546.
- (收稿日期:2014-04-02)  
(本文编辑:罗承丽)

钟颖,孙强,周易冬,等. 晚期乳腺癌患者的内分泌治疗[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2015,9(2):124-126.