

· 专家论坛 ·

激素受体阳性晚期转移性乳腺癌的内分泌治疗

高德宗

【摘要】 对于晚期转移性乳腺癌患者,临床治疗的目的是减轻症状、改善生活质量及延长患者生存时间。由于内分泌治疗不良反应小、疗效好,是激素受体阳性没有内脏危象的晚期乳腺癌患者的优先选择。内分泌治疗可能最终会导致耐药,如何延缓耐药,推迟化疗从而减轻患者痛苦是目前临床研究的热点。笔者总结了绝经前、后激素受体阳性晚期转移性乳腺癌患者内分泌治疗相关研究的最新进展以及其与小分子靶向药物联合应用的效果,希望为广大乳腺外科医师提供参考。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 雌激素受体调节剂

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

Endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced metastatic breast cancer Gao Dezong.

Department of Breast Surgery, Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: Gao Dezong, Email: gaohill100@yeah.net

【Abstract】 For the patients with advanced metastatic breast cancer, clinical treatment aims to relieve the symptoms, improve quality of life and prolong patients' survival. Endocrine therapy has mild adverse reactions and good efficacy, regarded as the first choice of hormone receptor-positive advanced breast cancer patients without visceral crisis. Endocrine therapy may eventually lead to drug resistance. How to postpone the drug resistance, put off the chemotherapy and reduce the pain is currently the hotspot of clinical research. In this paper, we summarized the latest research advancement in endocrine therapy and its combination with small molecule targeted drugs for pre- and post-menopausal hormone receptor-positive advanced metastatic breast cancer, in order to provide a reference for breast surgeons.

【Key words】 Breast neoplasms; Neoplasm metastasis; Estrogen receptor modulators

精准医学的发展使乳腺癌治疗从“个体化治疗”发展到“精准治疗”。针对不同分子分型的乳腺癌采取不同的治疗策略,其实就反映了乳腺癌的精准治疗理念。对激素受体阳性乳腺癌采取内分泌治疗,耐药后针对不同的耐药机制改变治疗方案,也在一定程度上体现了精准治疗。60%~80%的乳腺癌患者是激素受体阳性者,内分泌治疗使大多数患者获益,能够明显提高生存率、降低复发率^[1]。对于乳腺肿瘤,可以说内分泌治疗开启了精准治疗的先河。

一、晚期乳腺癌精准内分泌治疗现状

虽然早期乳腺癌内分泌治疗手段多样,但内分泌治疗后的复发、转移率仍达 30%^[2]。对于晚期转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)患者而言,治愈疾病已无可能,此时主要以控制肿瘤生

长、延长生存、改善生活质量为主。激素受体阳性 MBC 即使存在内脏转移,如果没有内脏危象和内分泌耐药,可首选内分泌治疗^[3]。当他莫昔芬治疗耐药后,可以选择芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)。尽管 AI 效果明显、耐受性好,但并不是每个患者都能获益,而且长期应用后也会出现耐药。目前第 3 代 AI 已经代替他莫昔芬广泛应用于激素受体阳性绝经后乳腺癌患者的辅助治疗,因此,可能出现更多 AI 耐药的 MBC 患者。临床上将原发性耐药定义为初始辅助内分泌治疗 2 年内复发或晚期解救治疗 6 个月内复发,而超过此时限则定义为继发性耐药^[3]。原发性耐药和继发性耐药患者对内分泌药物选择有所不同,一般认为,乳腺癌复发距开始辅助内分泌治疗时间越长,对内分泌治疗的敏感度越高,反之越耐药。乳腺癌复发多发生于初始治疗后数年,肿瘤生物学特性可能已经发生了变化,某些情况下无法获得转移灶的病理及分子生物学资料,此时参照初始肿瘤特性进行内分泌治疗显然不合适。基于目前对激素调节信号通路、细胞代谢与分化相关因

子作用机制的深入研究,通过干预激素受体信号通路和耐药机制能够改善治疗结果,使晚期乳腺癌的精准治疗已经成为可能。

二、绝经后 MBC 单药治疗

目前晚期乳腺癌可应用的内分泌治疗药物有选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)、AI、选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor down-regulator, SERD)等。SERM 包括他莫昔芬和托瑞米芬(toremifene),他莫昔芬 40 余年的应用证明了其疗效和耐受性,托瑞米芬疗效等同于他莫昔芬,但子宫内膜增生、脂肪肝等不良反应小于他莫昔芬。由于对乳腺癌内分泌治疗的逐渐重视,现代晚期乳腺癌很少有机会首选 SERM 作为一线治疗。研究发现,AI 治疗失败后换用他莫昔芬可获得近 10% 的客观有效率(objective response rate, ORR),临床获益率(clinic benefit rate, CBR)可达 50%,中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为 5.4 个月^[4]。这提示 AI 治疗敏感的晚期患者耐药后可回头尝试应用“低级别”药物。

绝经后女性由于卵巢功能丧失,雌激素主要在肾上腺和脂肪组织中经芳香化酶作用由雄激素转化而来,AI 通过抑制芳香化酶减少绝经后患者外周雌激素合成而发挥作用^[5]。AI 分为非甾体类(来曲唑、阿那曲唑)和甾体类(依西美坦),2 类不存在完全交叉耐药^[6]。尽管无临床证据表明哪一种药物更有效,但对 8 504 例患者的研究结果证实,3 种药物疗效都优于他莫昔芬($HR = 0.87, 95\% CI: 0.82 \sim 0.93, P < 0.001$),死亡风险下降 11% ($95\% CI: 1\% \sim 19\%, P = 0.03$)^[7]。临床研究发现,对他莫昔芬耐药者(原发性或获得性)换用另一种作用机制不同的内分泌治疗药物(如 AI)会获益,说明乳腺癌存在药物选择性耐药^[4]。一项包含 6 项临床试验、2 560 例患者的 Meta 分析显示,MBC 患者应用 AI 优于他莫昔芬($ORR: OR = 1.56, 95\% CI: 1.17 \sim 2.07, P = 0.002$; $CBR: OR = 1.70, 95\% CI: 1.24 \sim 2.33, P < 0.001$)^[8]。

氟维司群作为 SERD 能够抑制 ER 二聚化及其与 DNA 结合,促进 ER 转化和降解,从而阻断雌激素信号通路。氟维司群疗效有剂量依赖性,尽管 ORR 和 CBR 相似,但在 PFS 方面 500 mg 剂量组优于 250 mg 剂量组,能够延长无进展生存(progression-free survival, PFS)1 个月^[9]。FIRST 研究^[10]对比了氟维司群(500 mg)与阿那曲唑(1 mg)对 205 例辅助内分泌治疗结束 1 年以上且未接受过针对进展期治疗的绝经后激素受体阳性 MBC 的疗效。随访分析发现:氟维司群组与阿那曲唑组的中

位 TTP 分别是 23.4 个月和 13.1 个月($HR = 0.66, 95\% CI: 0.47 \sim 0.92, P = 0.01$),进展后的后续治疗反应率和获益率 2 组差异无统计学意义^[10]。后续研究结果显示,氟维司群组与阿那曲唑组的中位 OS 各为 54.1 个月和 48.4 个月($HR = 0.70, 95\% CI: 0.50 \sim 0.98, P = 0.04$),氟维司群能够改善疾病控制率,提高生存率^[11]。基础研究发现,部分 AI 治疗过的乳腺癌细胞 ESR1 基因突变导致 AI 耐药,对于这类患者氟维司群直接作用于 ER,通过抑制 ESR1 突变达到精准治疗肿瘤的作用^[12]。

三、绝经后 MBC 内分泌治疗联合靶向治疗

晚期乳腺癌经过以上单种药物治疗后不可避免地会发生耐药,为了推迟化疗、改善患者生活质量,可以联合其他作用于肿瘤细胞耐药信号通路的小分子药物,以提高内分泌治疗效果。除了经典抗 HER-2 靶向药物,近年对 CDK4/6 抑制剂和 mTOR 抑制剂研究取得重大进展,其与内分泌治疗联合应用提高了晚期乳腺癌治疗效果,逆转了内分泌治疗耐药,达到了精准治疗的目的。

1. 内分泌治疗联合抗 HER-2 治疗

内分泌治疗和抗 HER-2 治疗联合应用与单一内分泌治疗相比,能显著提高 CBR 和 TTP。TAnDEM^[13]3 期随机试验(207 例 MBC)对比分析了阿那曲唑联合曲妥珠单抗抗体与单药阿那曲唑的疗效,结果显示,联合组中位 PFS 优于单药组(4.8 个月比 2.4 个月, $HR = 0.63, 95\% CI: 0.47 \sim 0.84, P = 0.0016$)。该研究中 70% 的患者单药阿那曲唑治疗进展后加用了曲妥珠单抗抗体,这在一定程度上影响了 OS,但是联合组不良反应较大,3、4 级不良反应率分别为 23% 和 15%,而单药组为 15% 和 1%。2014 年,ASCO 指南推荐内分泌治疗联合抗 HER-2 治疗应用于 HER-2 阳性、ER 阳性的 MBC^[14]。

2. 内分泌治疗联合细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂

cyclin D 激活 CDK4/6 后引起 Rb 蛋白磷酸化,使乳腺癌细胞进入 S 期,引起细胞对内分泌治疗耐药,理论上 CDK4/6 抑制剂能够提高内分泌治疗效果^[15]。研究证明一种口服的小分子 CDK4/6 抑制剂帕博昔布(palbociclib),对激素受体阳性的乳腺癌细胞具有生长抑制作用^[16]。PALOMA-1 2 期临床试验^[17]将未进行全身治疗的激素受体阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌患者分为联合组和单药组,联合组每日口服帕博昔布和来曲唑,单药组口服来曲唑,联合组患者 PFS 较单药组明显提高(20.2 个月比 10.2 个月, $HR = 0.48, 95\% CI: 0.31 \sim 0.74, P < 0.001$),ORR 和 CBR 在联合组也较高。帕博昔布的常见不良反

应是中性粒细胞减少症,发生率为 54%,未见粒细胞缺乏性发热的患者。

PALOMA-3 试验进一步证明 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗联合的有效性^[18]。521 例接受过内分泌治疗的激素受体阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌患者分别应用帕博昔布联合氟维司群或安慰剂联合氟维司群,结果显示帕博昔布组的 PFS 优于安慰剂组(9.5 个月比 4.6 个月, $HR=0.46$, 95% CI : $0.36 \sim 0.59$, $P<0.001$)^[18]。与前期 PALOMA-1 试验类似,帕博昔布组粒细胞减少症发生率高(65%),但生活质量和中断治疗率 2 组差异无统计学意义;由于帕博昔布的显著疗效,试验提前解盲,尚无 OS 结果^[18]。

3. 内分泌治疗联合 mTOR 抑制剂

mTOR 作为重要的细胞信号传导枢纽,在乳腺癌内分泌治疗耐药机制中扮演了重要角色,抑制 mTOR 是否会逆转内分泌治疗耐药或增强内分泌治疗药物的作用? BOLERO2 3 期临床试验^[19-20]证实了 mTOR 抑制剂的作用。该试验入组 724 例 ER 阳性、HER-2 阴性绝经后非甾体类 AI 治疗失败的晚期乳腺癌患者,包括辅助治疗期间或结束后 12 个月内复发或者晚期治疗期间或结束后 1 个月内疾病进展的患者。mTOR 抑制剂依维莫斯(everolimus)联合依西美坦二线治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败的 MBC 有明显获益,联合组较单药依西美坦组的 PFS 提高(6.9 个月比 2.8 个月, $HR=0.43$, 95% CI : $0.35 \sim 0.54$, $P<0.001$),但 OS 无改善^[19-20]。Yardley 等^[21]研究发现,依维莫斯联合依西美坦的中位反应时长达 11.0 个月,高于单药依西美坦组的 4.1 个月, ($HR=0.38$, 95% CI : $0.31 \sim 0.48$, $P<0.001$)。因此,ASCO 推荐依维莫斯联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑失败的激素受体阳性 MBC^[22]。一类 AI 治疗失败的患者可选择另一类 AI(加或不加依维莫斯),但依维莫斯不良反应明显,主要表现为 3~4 度胃炎、非感染性肺炎和高血糖症,很多患者因此中断治疗^[19]。

Wolff 等^[23]研究来曲唑联合 mTOR 抑制剂替西罗莫斯(temsirolimus)对未接受 AI 治疗的晚期乳腺癌患者的疗效时发现,两者联合应用未提高 PFS,但分析显示,小于 65 岁的患者 PFS 有所获益(9.0 个月比 5.6 个月, $HR=0.75$, 95% CI : $0.60 \sim 0.93$, $P=0.009$)。这说明 mTOR 抑制剂与 AI 联合应用在疗效方面有药物选择性,尚不能达到精准治疗的目的,需要进一步研究。

4. 内分泌治疗联合抗血管生成治疗

尽管基础研究发现抗血管生成剂贝伐珠单抗抗体(bevacizumab)抗肿瘤作用明显,但其联合内分泌

治疗的临床研究却未收到预期的效果。最近一项对 14 个 3 期临床试验(4 400 例晚期乳腺癌患者)的系统回顾分析显示,贝伐珠单抗联合内分泌治疗能降低复发率,稍微提高 PFS,但 OS 无获益^[24]。其他试验也未显示 OS 获益^[25]。由于贝伐珠单抗联合内分泌治疗未达到精准靶向治疗效果,且不良反应明显(高血压、蛋白尿等),因此,目前不主张将贝伐珠单抗联合内分泌治疗应用于晚期乳腺癌。

四、绝经前 MBC 内分泌治疗选择

绝经前 MBC 患者由于卵巢功能存在,自身分泌雌激素会促进肿瘤发展,因此,抑制卵巢功能至关重要。除了手术或放射治疗去势,药物性卵巢去势应用越来越普遍。这类药物统称促黄体生成素释放激素类似物(leuteinizing hormone releasing hormone analogue, LHRHa),包括戈舍瑞林和亮丙瑞林。一项含 506 例患者的 Meta 分析发现,经过中位 6.8 年随访,LHRHa 联合他莫昔芬较单用 LHRHa 能明显延长患者的 PFS 和 OS,死亡风险分别下降了 30% 和 22%^[26]。鉴于 AI 较他莫昔芬对 ER 阳性绝经后乳腺癌辅助治疗的优势,Carlson 等^[27]进行的 2 期试验对 LHRHa 联合阿那曲唑用于绝经前 MBC 进行研究,结果发现两者联合应用的 CR 率、PR 率和 SD 率分别是 3.1%、34.4% 和 34.4%,中位 TTP 为 8.3 个月。由于该研究是非随机对照研究,其结论的可靠性仍有待验证。Pagani 等^[28]对比分析了 LHRHa 联合 AI 和 LHRHa 联合他莫昔芬对绝经前乳腺癌患者辅助治疗的效果,试验表明 LHRHa 联合依西美坦在 5 年 DFS 率方面疗效优于 LHRHa 联合他莫昔芬(91.1% 比 87.3%, $HR=0.72$, 95% CI : $0.60 \sim 0.85$, $P<0.001$),但 OS 差异无统计学意义。以上证据显示:LHRHa 联合 AI 疗效优于 LHRHa 联合他莫昔芬,对于某些高危绝经前 ER 阳性患者可以考虑。

五、晚期乳腺癌精准内分泌治疗面临的问题

与化疗相比,内分泌治疗不良反应小,使用方便,是 ER 阳性晚期乳腺癌治疗的首选。对于内分泌治疗敏感的晚期患者,通过一线、二线甚至三线序贯内分泌治疗尽量延迟化疗,会明显改善患者的生活质量。但是,内分泌治疗最终可能导致耐药,同时联合小分子靶向药物会提高治疗效果,但在目前中国经济及医疗条件下,MBC 患者内分泌联合靶向治疗费用较高。另外,有些小分子靶向药物国内尚未上市,国内临床应用尚需时日。小分子靶向药物的开发尚处于起步阶段,对 MBC 的分子生物学特征及耐药机制尚缺乏深入了解,预测性分子标志物的临床指导价值还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Huang HJ, Neven P, Drijckoningen M, et al. Association between tumor characteristics and HER2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer [J]. Clin Pathol, 2005, 58(6): 611-616.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005, 365(9472):1687-1717.
- [3] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2) [J]. Breast, 2014, 23(5):489-502.
- [4] Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(4): 715-736.
- [5] Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved [J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(4): R183-201.
- [6] Miller WR, Bartlett J, Brodie AM, et al. Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? [J]. Oncologist, 2008, 13(8): 829-837.
- [7] Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(18): 1285-1291.
- [8] Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis[J]. Clin Breast Cancer, 2011, 11(4): 246-251.
- [9] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Bondarenko 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.
- [10] Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2):503-511.
- [11] Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32):3781-3787.
- [12] Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer [J]. Nat Genet, 2013, 45(12):1446-1451.
- [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):5492-5494.
- [14] Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(19):2078-2099.
- [15] Narasimha AM, Kaulich M, Shapiro GS, et al. Cyclin D activates the Rb tumor suppressor by mono-phosphorylation [EB/OL]. [2016-08-19]. <https://elifesciences.org/articles/02872>.
- [16] Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 209-219.
- [17] Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 Study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 25-35.
- [18] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4):425-439.
- [19] 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.
- [20] Piccart M, Hortobaghi G, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2[J]. Ann Oncol, 2014, 25(12): 2357-2362.
- [21] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis [J]. Adv Ther, 2013, 30(10):870-884.
- [22] Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3069-3103.
- [23] Wolff A, Lazar A, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(2):195-202.
- [24] Kümler I, Christiansen OG, Nielsen DL. A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(8): 960-973.
- [25] Martín M, Loibl S, Von Minckwitz G, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(9): 1045-1052.
- [26] Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(2):343-353.
- [27] Carlson RW, Theriault R, Schurman C, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(25):3917-3921.
- [28] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(2):107-118.

(收稿日期:2016-08-19)

(本文编辑:刘军兰)