

激素受体阳性晚期乳腺癌的内分泌治疗进展

徐绮斌,王鸿彪

(汕头大学医学院附属肿瘤医院,广东 汕头 515041)

摘要:内分泌耐药是激素受体阳性晚期乳腺癌的治疗难题之一。根据耐药机制,内分泌治疗引入靶向药物有望逆转或延迟耐药,并已在临床研究中取得验证。寻找分子标志物,选择获益人群,是这个领域发展的重要方向。

关键词:乳腺肿瘤;内分泌治疗;靶向药物

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)10-0808-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.10.A012

Advances of Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer

XU Qi-ni, WANG Hong-biao

(Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

Abstract: Resistance to endocrine therapy is one of the major obstacles in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. With understanding of mechanisms in resistance, introduction of targeted drugs into endocrine therapy may reverse or delay drug resistance, which has been proven effective in clinical trials. Identification of biomarkers to select patients with benefit is the direction for future research.

Key words: breast neoplasms; endocrine therapy; targeted drug

75%晚期乳腺癌患者的雌激素或孕激素受体存在阳性表达。内分泌治疗是这一疾病人群的标准方案,常用的药物包括雌激素受体拮抗剂(他莫西芬、氟维司群)、芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)。所有患者在治疗的不同阶段都将出现耐药,然而二线内分泌治疗的疗效差强人意^[1]。关于内分泌耐药的可能机制研究日益深入,目前认为耐药与细胞周期的失控、生长分子通路的旁路激活、肿瘤新生血管生成等机制有关^[2]。已有不少的靶向药物和研究正在开发和进行,并取得一定的临床疗效^[3]。

1 细胞周期依赖性激酶 4/6 抑制剂 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6)

细胞周期蛋白 D 通过激活 CDK4/6、磷酸化 Rb

收稿日期:2016-11-18;修回日期:2017-03-31

通讯作者:王鸿彪, E-mail: wanghongbiao123@qq.com

癌基因,促使肿瘤细胞从 G₁ 期进入 S 期。基础研究已经证实,抑制 CDK4/6 可抑制肿瘤细胞的增殖。目前已在临床研究中取得令人瞩目的成绩。

2015 报道的 POLOMA-1 研究是一个 II 期临床试验^[4],入组绝经后乳腺癌 165 例,按 1:1 随机分配,一线接受来曲唑联合安慰剂或来曲唑联合 CDK4/6 激酶口服抑制剂 palbociclib (125mg/d, d₁₋₂₁, 每 4 周重复)。研究显示,联合组的无进展时间延长了 10 个月 (20.2 个月:10.2 个月, $P=0.0004$)。随后开展的 III 期 POLOMA-2 研究进一步确认在 II 期中取得的效果^[5]。两项研究的治疗方案相同,只是样本量扩大至 666 例,按 2:1 随机分组接受治疗。2016 年报道初步结果, palbociclib 再次显示良好的效果,中位无进展时间从 14.5 个月延长至 24.8 个月 ($P<0.001$),确认了 palbociclib 在 II 期研究中取得的成绩。目前美国 FDA 已批准 palbociclib 用于绝经后激素受体阳性乳腺癌的一线治疗。

POLOMA-3 Ⅲ期研究入组乳腺癌患者 521 例^[6], 均为一线内分泌治疗后耐药。患者月经状态包括绝经前、围绝经期和绝经后。其中对照组接受氟维司群治疗, 研究组联合 palbociclib (125mg/d, d₁₋₂₁, 每 4 周重复) 进行治疗, 非绝经后患者同时接受戈舍瑞林药物抑制卵巢功能。对照组和研究组的中位无进展时间分别为 3.8 个月和 9.2 个月 ($P<0.001$), 同时在围绝经期和绝经前亚组均可观察到获益。

Ribociclib 是另一个具有治疗潜力的 CDK4/6 激酶口服抑制剂。2016 年报道的 MONALEESA-2 研究是一个 Ⅲ期、多中心、随机对照的临床研究^[7], 入组为绝经后乳腺癌患者。对照组仍然是采用一线来曲唑内分泌治疗, 研究组则联合 ribociclib (300mg/d, d₁₋₂₁, 每 4 周重复)。在 18 个月后, 研究组的疾病无进展比例为 63.0%, 而对照组为 42.2% ($P<0.001$), 客观缓解率分别为 52.7% 和 37.1% ($P<0.001$)。

综上, CDK4/6 激酶抑制剂在激素阳性乳腺癌取得让人满意的疗效, 但同时观察到这一类抑制剂的主要不良反应为中性粒细胞减少, 发生率在 50%~60%, 提示治疗过程中需监测中性粒细胞变化, 并及时处理。

2 PI3K/mTOR 通路抑制剂

PI3K/mTOR 通路突变是激素受体乳腺癌最常见的耐药机制, PI3K 的突变率大约 50%。针对 PI3K/mTOR 和雌激素受体双通路阻滞有望克服耐药。但是当前临床研究尚未能在这个假设得到一致结论。

Pictilisib 是口服 PI3K 激酶多靶点抑制剂。美国报道的 Ⅱ期 FERG1 研究^[8], 分为两阶段。第一阶段入组未经选择的绝经后乳腺癌患者 168 例, 一线内分泌治疗失败后, 随机分配按 1:1 接受氟维司群联合 pictilisib (340mg/d) 或单药氟维司群, 结果试验组和对照组的中位无进展时间分别为 6.6 个月和 5.1 个月, 并无统计学差异 ($P=0.096$)。在第二阶段, 入组 61 例确定 PIK3CA 基因突变的患者, 按 2:1 比例接受与第一阶段相同的治疗, 结果仍然未能改善, 试验组和对照组的中位无进展时间分别为 5.4 个月和 10.0 个月 ($P=0.84$)。

Bupalisib 是泛 PI3K 激酶抑制剂。一项 Ⅲ期的 BELLE-2 研究中^[9], 1174 例绝经后乳腺癌患者在一线

内分泌治疗进展后, 按 1:1 随机分配接受 bupalisib (100mg/d) 联合氟维司群 (576 例) 或安慰剂联合氟维司群 (571 例) 治疗。早期报道显示中位无进展时间取得阳性结果, 研究组与安慰剂组分别为 6.9 个月和 5.0 个月 ($P<0.001$)。同时在 PI3K 突变的人群中, 中位无进展时间同样有显著的提高 (7.0 个月和 3.2 个月, $P<0.001$)。值得注意的是, BELLE-2 研究采用患者的血液标本进行 DNA 检测, 而 FERG1 研究则是采用原始标本进行检测。

3 肿瘤新生血管形成通路抑制剂

血管内皮生长因子受体通路的激活被认为可能是乳腺癌内分泌耐药的一个重要机制。贝伐珠单抗和小分子酪氨酸抑制剂是主要的探索药物。然而针对该通路的临床研究同样未能取得一致结论。

贝伐珠单抗是血管内皮生长因子受体的抑制剂。2015 年欧洲的 Ⅲ期 LEA 研究入组 380 例激素受体阳性的绝经后乳腺癌^[10], 对照组采用一线内分泌治疗 (氟维司群或来曲唑, 184 例), 研究组同时联合贝伐珠单抗 (15mg/kg, 每 3 周重复, 190 例) 进行治疗。结果发现, 客观缓解率从 21% 提高到 41% ($P<0.001$); 虽然中位无进展生存时间从 14.4 个月延长到 19.3 个月, 但差异缺乏统计学意义 ($P=0.126$)。常见不良反应主要是高血压和蛋白尿, 发生率分别为 15% 和 7%。然而在 2016 年美国的 CALGB 40503 研究^[11], 同样入组 350 例激素受体阳性的绝经后乳腺癌, 贝伐珠单抗 (15mg/kg, 每 3 周重复) 联合来曲唑进行一线治疗, 客观缓解率提高 20% (69%:49%, $P=0.004$), 同时中位无进展生存时间也取得阳性结果 (20.2 个月:15.6 个月, $P=0.016$), 总生存时间则没有改善, 不良反应同样是高血压 (24%) 和蛋白尿 (11%)。欧洲与美国的这两个研究, 试验设计和入组人群相似, 但主要研究终点的结果却不一致, 提示患者临床特征和肿瘤异质性对研究结果有一定的影响。

凡德他尼是小分子的血管内皮生长因子受体的口服抑制剂。在一项 Ⅱ期临床研究中^[12], 凡德他尼联合氟维司群对比单药氟维司群, 并未能提高伴有骨转移的绝经后乳腺癌的无进展生存时间和客观缓解率。

4 表皮生长因子受体通路抑制剂

2014 年的 CALGB 40302 研究是美国的一项 III 期安慰剂对照研究^[13], 入组 295 例一线内分泌治疗失败后的绝经后乳腺癌患者。147 例接受氟维司群联合安慰剂治疗, 148 例接受氟维司群联合拉帕替尼治疗 (1500mg/d)。结果显示, 尽管客观缓解提高 (20%:9%, $P=0.048$), 但主要研究终点无进展生存时间却无改善 (4.7 个月:3.8 个月, $P=0.37$), 总生存时间也无差异 (30.0 个月:26.4 个月, $P=0.25$)。

2016 年欧洲一项 II 期试验临床研究^[14], 探索芳香化酶抑制剂治疗失败后, 吉非替尼能否提高二线内分泌疗效。其中 36 例患者接受阿那曲唑联合吉非替尼 (250mg/d), 35 例接受阿那曲唑联合安慰剂治疗, 结果依旧让人失望。联合组和试验组的客观缓解率分别为 22% 和 28%, 缓解持续时间分别为 13.3 个月和 18.6 个月; 而且联合组的胃肠道反应和疲乏等不良反应明显提高。

2015 年来自瑞士的 SAKK 21/08 研究是一项小型的 II 期试验^[15], 入组 46 例一线芳香化酶抑制剂治疗失败后的乳腺癌患者, 按 1:1 分组 (23 例) 接受氟维司群联合安慰剂或氟维司群联合司美替尼 (75mg/d) 治疗。结果安慰剂组的疾病控制率 (50%:23%) 和无进展时间 (5.6 个月:3.7 个月) 反而优于司美替尼组。

5 结 语

PI3K/mTOR 通路抑制剂在逆转内分泌耐药取得最为瞩目的临床成绩。其他靶向药物联合内分泌治疗在激素受体阳性乳腺癌中则取得不一致的研究结果, 其中重要的原因之一在于未能找到有效的分子标志物, 确定收益人群。这一领域正在发展, 但尚未取得满意结果。BOLERO-2 研究中, 依维莫司联合依西美坦取得显著的临床效果, 但进一步分析分子亚型, 并未发现存在信号传导通路突变的患者有更好的疗效^[16]。FERGI 研究中, *ESR1* 基因突变也并未能作为一个预测标志物筛选获益人群^[17]。因此, 深入了解乳腺癌内分泌耐药机制, 更好地选择治疗敏感人群, 是目前靶向治疗在受体阳性乳腺癌取得进一步发展的重要方向。

参考文献:

- [1] Sini V, Cinieri S, Conte P, et al. Endocrine therapy in post-menopausal women with metastatic breast cancer: from literature and guidelines to clinical practice[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 100:57-68.
- [2] Lee JJ, Loh K, Yap YS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer [J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(4):342-354.
- [3] Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1):17.
- [4] 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.
- [5] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC) [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(s):abstr 507.
- [6] 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.
- [7] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18):1738-1748.
- [8] Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6):811-821.
- [9] Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA predicts efficacy of buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer: first results from the randomized, Phase III BELLE-2 trial [M]. Program and abstracts of the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), 2015.S6-S10.
- [10] 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.
- [11] Dickler MN, Barry WT, Cirincione CT, et al. Phase III trial evaluating letrozole as first-line endocrine therapy with or without bevacizumab for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced-stage breast cancer; CALGB 40503 (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(22): 2602–2609.
- [12] Clemons MJ, Cochrane B, Pond GR, et al. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer(MBC); the OCOG ZAMBONEY study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 146(1): 153–162.
- [13] Burstein HJ, Cirincione CT, Barry WT, et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer—CALGB 40302(Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(35): 3959–3966.
- [14] Tryfonidis K, Basaran G, Bogaerts J, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase II trial of anastrozole in combination with gefitinib or placebo in hormone receptor-positive advanced breast cancer (NCT00066378) [J]. Eur J Cancer, 2016, 53(6): 144–154.
- [15] Zaman K, Winterhalder R, Mamot C, et al. Fulvestrant with or without selumetinib, a MEK 1/2 inhibitor, in breast cancer progressing after aromatase inhibitor therapy: a multicentre randomised placebo-controlled double-blind phase II trial, SAKK 21/08[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(10): 1212–1220.
- [16] Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, et al. Correlative analysis of genetic alterations and everolimus benefit in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from BOLERO-2 [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5): 419–426.
- [17] Spoerke JM, Gendreau S, Walter K, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11579.

《中国肿瘤》《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由国家卫生和计划生育委员会主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊,中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-100。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、防治工作、医院管理、研究进展、学术论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊,中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生和计划生育委员会主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。

两刊地址:浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022) 咨询电话和传真: 0571-88122280

两刊网址: <http://www.chinaoncology.cn>