

氟维司群治疗激素受体阳性复发转移性乳腺癌的回顾性分析

黄 香¹, 杨艺琦¹, 杨 帆¹, 吴 昊¹, 李 俊¹, 孙春晓¹, 曾天宇¹, 殷咏梅¹, 李 薇^{1,2*}

¹南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属逸夫医院肿瘤科, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的:评价氟维司群治疗激素受体(hormone receptor, HR)阳性复发转移性乳腺癌患者的疗效和安全性。方法:回顾性分析2015年1月—2017年12月经氟维司群治疗的44例HR阳性复发转移性乳腺癌患者的临床资料,评估氟维司群的临床疗效、影响因素以及不良事件。结果:本研究患者中位年龄为55岁,均为雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性,人表皮生长因子受体-2(human epithelial growth factor receptor2, HER2)阳性率为18.2%。中位随访20.2个月时,全组患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为18.23个月(95%CI: 10.64~25.82个月),中位总生存期(overall survival, OS)未达到;客观缓解率(objective response rate, ORR)为15.9%(7/44),临床获益率(clinical benefit rates, CBR)为50.0%(22/44)。全组人群中氟维司群一线治疗的中位PFS为22.87个月(95%CI: 20.28~25.46个月),无内脏转移患者的中位PFS为21.33个月(95%CI: 15.77~25.89个月),单纯骨转移患者的中位PFS为17.23个月(95%CI: 4.57~29.89个月)。Log-rank单因素分析显示,氟维司群治疗后患者的PFS与氟维司群的治疗线数显著相关(HR=2.48, 95%CI: 1.15~5.34, P=0.021)。COX多因素分析同样显示,氟维司群治疗后患者的PFS与氟维司群的治疗线数有关(HR=2.59, 95%CI: 1.06~6.32, P=0.036)。全组患者使用氟维司群后未出现Ⅲ级及以上不良事件,未发生治疗相关性死亡。结论:氟维司群治疗HR阳性复发转移性乳腺癌患者疗效肯定,安全性良好;氟维司群作为一/二线治疗时较三线以上治疗具有更好的疗效。

[关键词] 雌激素受体调节剂;氟维司群;乳腺癌

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1720-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20181212

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,在许多大中城市乳腺癌已成为女性恶性肿瘤发病率的首位^[1]。内分泌治疗是激素受体(hormone receptor, HR),包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性乳腺癌患者的重要治疗手段,国内外各大指南均推荐,对于病情进展缓慢、无内脏危象的激素反应性患者,内分泌治疗是HR阳性复发转移性乳腺癌患者的优选治疗方案^[2-4]。常用的内分泌药物包括:选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM):他莫昔芬(tamoxifen, TAM)、托瑞米芬。芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI):来曲唑、阿那曲唑、依西美坦。选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor degrader, SERD):氟维司群。氟维司群和ER结合后可阻断ER信号传导通路,同时下调和降解肿瘤ER,且无雌激素样作用^[5]。

由于氟维司群的价格昂贵,国内仅少部分乳腺癌患者有经济条件使用氟维司群,因此氟维司群在中国复发转移性乳腺癌患者中的疗效与安全性数据仍有待完善。本回顾性研究旨在观察氟维司群对中国HR阳性复发转移性乳腺癌患者的疗效和安全性,并探索影响氟维司群临床疗效的因素。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2015年1月—2017年12月南京医科大学第一附属医院肿瘤内科收治的经氟维司群治疗的44例HR阳性复发转移性乳腺癌患者的临床资料。入选标准:知情并签署知情同意书;经病理学证实的复发或转移性乳腺癌;ER和/或PR阳性;血液、心肺功能、肝肾功能检查基本正常,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Group, ECOG)评分为0~2分;临床资料完整,包括治疗记录、疗效评估以及不良事件等。

患者年龄为36~104岁,中位年龄为55岁。44例

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81772475);江苏省青年医学重点人才(QNRC2016855)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: real.lw@163.com

中, ECOG评分0分者28例, 1分者13例, 2分者3例。86.4%(38/44)的患者曾接受过乳腺癌根治术, 6例患者初始诊断为IV期。人表皮生长因子受体-2(human epithelial growth factor receptor 2, HER2)阴性者36例, 阳性者8例。35例患者手术治疗后行辅助内分泌治疗, 其中辅助内分泌治疗<2年者4例, 2~5年者26例, >5年者5例。存在1种、2种、3种以上脏器转移的患者分别为45.5%(20/44)、20.5%(9/44)、34.1%(15/44), 其中单纯骨转移者占27.3%(12/44), 无内脏转移者占40.9%(18/44)。针对复发转移病灶, 既往有31.8%(14/44)接受过化疗, 61.4%(27/44)接受过内分泌治疗, 解救内分泌治疗药物包括TAM(38.6%)、AI(75.0%)等。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

患者均接受氟维司群治疗: 500 mg, 肌内注射, 第0、14、28天, 后每28 d重复, 28 d为1个治疗周期, 直至患者疾病进展、不良反应不可耐受、患者拒绝或失访。绝经前的患者联合醋酸戈舍瑞林药物去势: 3.6 mg, 皮下注射, 每28 d 1次。

1.2.2 观察指标

无进展生存期(progression-free survival, PFS): 从患者开始接受氟维司群治疗至肿瘤进展或患者死亡的时间。中位总生存期(overall survival, OS): 从患者开始接受氟维司群治疗至患者死亡或未次随访的时间。

按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1进行影像学评估^[6]。完全缓解(complete response, CR): 所有病灶消失, 无新病灶出现; 部分缓解(partial response, PR): 基线病灶长径总和减少 $\geq 30\%$; 疾病进展(progression disease, PD): 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶; 疾病稳定(stable disease, SD): 基线病灶长径总和缩小但未达PR或增加但未达PD。客观缓解率(objective response rate, ORR): 疗效评估为CR、PR的患者的百分比; 临床获益率(clinical benefit rate, CBR): 疗效评估为CR、PR或SD ≥ 24 周的患者百分比。

临床不良事件分级按照美国国立癌症研究院通用毒性标准(National Cancer Institute common toxicity criteria, NCI-CTC) 4.03进行评估^[7]。

1.2.3 临床随访

研究患者通过住院、门诊随访或电话随访, 在开始治疗后每1~2个月随访1次, 内容包括目前治

疗情况、不良事件、PFS及生存情况, 随访截止时间为2018年5月31日。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS 18.0统计软件进行分析。PFS及OS采用Kaplan-Meier方法进行生存分析。单因素分析采用Log-rank检验, 多因素分析采用COX多因素回归模型。所有P值及置信区间均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

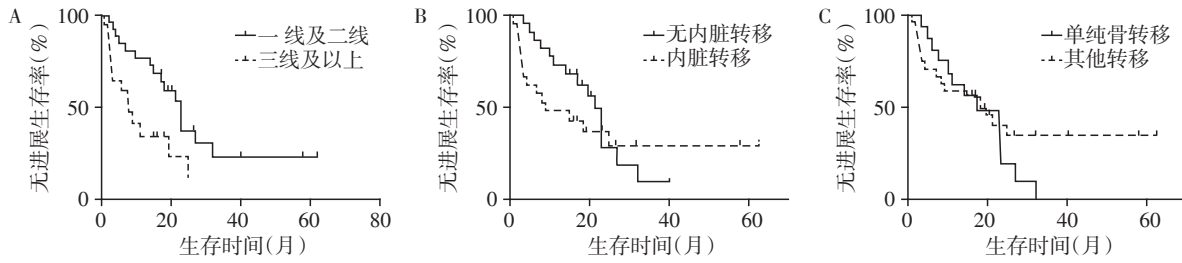
2.1 临床疗效

全组患者氟维司群治疗的线数1~7线, 中位线数为2线。氟维司群作为复发转移性乳腺癌一线、二线、三线及以上内分泌治疗的患者分别占40.9%(18/44)、18.2%(8/44)和40.9%(18/44)。中位随访20.2个月时, 氟维司群的中位PFS为18.23个月(95% CI: 10.64~25.82个月)。44例患者中, 1例(2.3%)患者出现CR, 6例(13.6%)患者PR, 15例(34.1%)患者SD, ORR为15.9%(7/44), CBR为50.0%(22/44)。各亚组患者的疗效及生存数据见表1及图1。

AI敏感型定义为复发转移患者接受AI治疗达到CR、PR或SD ≥ 6 个月。AI耐药型定义为患者辅

表1 亚组患者生存 (月)

| | 中位PFS | 95%CI |
|---------|-------|-------------|
| 氟维司群线数 | | |
| 一线治疗 | 22.87 | 20.28-25.46 |
| 二线治疗 | 18.23 | 2.74-33.72 |
| 三线及以上治疗 | 8.07 | 4.05-12.09 |
| 单纯骨转移 | | |
| 是 | 17.23 | 4.57-29.89 |
| 一线治疗 | 22.87 | 8.40-37.34 |
| 二线及以上治疗 | 11.17 | 7.75-14.59 |
| 否 | 19.5 | 11.42-27.58 |
| 内脏转移 | | |
| 无 | 21.33 | 15.77-25.89 |
| 一线治疗 | 22.87 | 15.79-29.95 |
| 二线及以上治疗 | 19.5 | 0.99-38.01 |
| 有 | 9 | 0-20.94 |
| HER2状态 | | |
| 阴性 | 21.33 | 13.31-29.35 |
| 阳性 | 11.17 | 4.14-18.20 |
| 既往内分泌耐药 | | |
| 原发耐药 | 19.5 | 9.54-29.46 |
| 继发耐药 | 18.23 | 8.36-28.10 |



A: 一/二线 v.s. 三线及以上; B: 无内脏转移 v.s. 内脏转移; C: 单纯骨转移 v.s. 其他转移。

图1 患者PFS的Kaplan-Meier曲线

助AI治疗过程中或结束后6个月内出现疾病进展,或复发转移患者接受AI未达到临床获益。研究中4.5%(2/44)的患者对既往内分泌治疗敏感,75.0%(33/44)的患者对既往内分泌治疗耐药,其中原发耐药4例,继发耐药29例。既往内分泌治疗原发耐药患者接受氟维司群治疗的中位PFS为19.5个月(95%CI:9.54~29.46个月),既往内分泌治疗继发耐药患者接受氟维司群治疗的中位PFS为18.23个月(95%CI:8.36~28.10个月)。

2.2 影响氟维司群疗效的相关因素分析

Log-rank单因素分析显示,氟维司群治疗后患者的PFS与氟维司群的治疗线数相关,氟维司群作为一/二线治疗较三线以上治疗显著延长患者的PFS(HR=2.48, 95%CI: 1.15~5.34, P=0.021, 表2)。而年龄、有无内脏转移、是否单纯骨转移、HER2、ER及PR表达状态与氟维司群的PFS均无关。

表2 患者PFS的Log-rank单因素分析

| 临床特征 | HR值 | 95%CI | P值 |
|-------------------|------|-----------|-------|
| 年龄>50岁 vs. ≤50岁 | 1.04 | 0.50~2.19 | 0.913 |
| ER(2+) vs. ER(+) | 1.37 | 0.60~3.13 | 0.459 |
| ER(3+) vs. ER(+) | 0.83 | 0.30~2.30 | 0.723 |
| PR(2+) vs. PR(+) | 1.23 | 0.36~4.27 | 0.739 |
| PR(3+) vs. PR(+) | 1.12 | 0.30~4.11 | 0.866 |
| HER2阳性 vs. HER2阴性 | 1.46 | 0.59~3.65 | 0.417 |
| 有内脏转移 vs. 无内脏转移 | 1.27 | 0.61~2.65 | 0.519 |
| 单纯骨转移 vs. 其他转移 | 1.35 | 0.64~2.82 | 0.429 |
| 治疗线数≥3线 vs. ≤2线 | 2.48 | 1.15~5.34 | 0.021 |

COX风险回归分析同样提示:氟维司群治疗后患者的PFS与氟维司群的治疗线数有关,氟维司群作为一/二线治疗较三线以上治疗的PFS显著延长(HR=2.59, 95%CI: 1.06~6.47, P=0.037, 表3),年龄、有无内脏转移、是否单纯骨转移、HER2、ER、PR表达状态以及既往内分泌治疗耐药类型与氟维司群的PFS均无关。

表3 患者PFS的COX多因素分析

| 临床特征 | HR值 | 95%CI | P值 |
|-------------------|------|------------|-------|
| 年龄>50岁 vs. ≤50岁 | 1.66 | 0.65~4.28 | 0.291 |
| ER(2+) vs. ER(+) | 1.37 | 0.49~3.78 | 0.549 |
| ER(3+) vs. ER(+) | 0.90 | 0.28~2.91 | 0.855 |
| PR(2+) vs. PR(+) | 1.02 | 0.25~4.19 | 0.981 |
| PR(3+) vs. PR(+) | 1.11 | 0.25~4.85 | 0.893 |
| HER2阳性 vs. HER2阴性 | 1.39 | 0.38~5.08 | 0.618 |
| 有内脏转移 vs. 无内脏转移 | 5.37 | 0.93~31.05 | 0.061 |
| 单纯骨转移 vs. 其他转移 | 4.98 | 0.94~26.21 | 0.058 |
| 治疗线数≥3线 vs. ≤2线 | 2.59 | 1.06~6.32 | 0.036 |
| 继发耐药 vs. 原发耐药 | 1.05 | 0.28~4.01 | 0.938 |

2.3 不良反应

氟维司群治疗后的常见不良反应为注射部位疼痛13.6%(6/44)、乏力9.0%(4/44)、头晕6.8%(3/44)、胃肠道反应6.8%(3/44)、皮疹4.5%(2/44)等,均为1~2级。全组患者使用氟维司群后未出现Ⅲ级及以上不良事件,未发生治疗相关性死亡。

3 讨论

HR阳性乳腺癌约占乳腺癌患者的60%~70%,内分泌治疗是HR阳性乳腺癌患者不可或缺的治疗手段。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)晚期乳腺癌(Advanced Breast Cancer, ABC)国际共识指南及中国抗癌协会乳腺癌诊治指南^[2-4]共同推荐,对于HR阳性、肿瘤缓慢进展、无内脏危象的晚期乳腺癌患者,指南建议解救策略首选内分泌治疗。氟维司群是一种新型的SERD,能高亲和力地结合、阻断并下调ER,使ER上的转录激活功能区1(transcription activation function 1, AF1)和转录激活功能区2(transcription activation function 1, AF2)均失活,并加速ER的降解。相对于TAM仅阻断AF2,氟维司群发挥了完全的抗雌激素作用^[5]。

本研究显示氟维司群 500 mg 治疗后,患者的中位 PFS 达 18.23 个月,远优于 Global CONFIRM(中位 PFS 为 6.5 个月)及 China CONFIRM(中位 PFS 为 8.0 个月)中的疗效数据,本研究中患者的 ORR 为 15.9%, CBR 为 50.0%,高于 Global CONFIRM(ORR 为 9.1%, CBR 为 45.6%)及 China CONFIRM(ORR 为 14.4%, CBR 为 47.7%)中的结果。比较本研究与 CONFIRM 研究入组患者的基线特征可发现,导致这一差异的原因可能在于本研究中更多比例(40.9%)的患者无内脏转移,发生转移的脏器数目也较低(45.5%的患者为单一脏器转移),而 Di Leo 等^[8]研究中内脏累及的患者占 66%,提示氟维司群对于肿瘤负荷较低的患者具有更好的疗效。

Ellis 等研究^[9]提示氟维司群 500 mg 较阿那曲唑一线治疗可显著延长绝经后晚期乳腺癌患者的至疾病进展时间(time to progression, TTP)(23.4 个月 *v.s.* 13.1 个月)。Robertson 等^[10]研究中入组患者既往均未接受过内分泌治疗,但允许患者接受一线化疗。与阿那曲唑治疗组相比,氟维司群一线内分泌治疗可显著改善绝经后 HR 阳性晚期乳腺癌患者的 PFS(16.6 个月 *v.s.* 13.8 个月, HR=0.797, *P*=0.0486)。基于上述临床研究结果,对于既往 1 年内未接受过内分泌治疗的晚期 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌患者, NCCN 指南推荐氟维司群为一线治疗策略^[2]。在本研究中, 40.9%(18/44)的患者接受氟维司群一线治疗,中位 PFS 为 22.87 个月,该数据与 FIRST 研究结果相当,优于 FALCON 研究结果。FALCON 研究的入组患者允许既往接受一线化疗,因此氟维司群并不是针对复发转移性乳腺癌的严格一线治疗,这可能是导致其中位 PFS 结果较短的原因。

本研究中氟维司群作为二线治疗的中位 PFS 为 18.23 个月,劣于一线治疗的 PFS 结果,同时 Log-rank 单因素分析及 COX 多因素分析均显示氟维司群治疗后患者的 PFS 与氟维司群的治疗线数显著相关,一/二线治疗患者的 PFS 显著优于三线及以上治疗患者,提示对于复发转移性乳腺癌氟维司群早期应用的临床意义。

Robertson 等^[10]研究的另一重要发现在于,亚组分析发现基线时未发生内脏转移的患者,其 PFS 改善更为显著,氟维司群较阿那曲唑延长患者 PFS 达 8.5 个月(22.3 个月对 13.8 个月, HR=0.59)。本研究同样有类似结果,无内脏转移患者的中位 PFS 为 21.33 个月,有内脏转移患者的中位 PFS 为 9 个月(HR=0.78, 95%CI: 0.37~1.64, *P*=0.518)。然而 Log-

rank 单因素分析及 COX 多因素分析均显示有无内脏转移与氟维司群的 PFS 无关,但是本研究病例数有限,可能会影响统计学分析的效力。

虽然 FALCON 研究奠定了氟维司群一线内分泌治疗的地位,但其试验设计却与真实世界有较大的差异。FALCON 研究所有入组患者既往均未接受过内分泌治疗,这在临床实践中是非常罕见的,HR 阳性的患者术后辅助内分泌治疗是标准治疗,因此在乳腺癌出现复发转移时绝大部分患者均已接受过内分泌治疗。而对于绝经后女性, AI 是辅助治疗的首选方案;对于绝经前女性, Saha 等^[11]研究也提示,卵巢功能抑制联合 AI 可显著延长高危 HR 阳性患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)。因此, AI 目前广泛应用于辅助内分泌治疗,其耐药后的治疗成为临床关心和亟待解决的问题。ESR1 突变被认为与 AI 的耐药相关, 20%~50%既往使用过 AI 的 ER 阳性转移性乳腺癌患者存在 ESR1 突变^[6]。临床前研究显示氟维司群可用于 ESR1 突变的乳腺癌细胞株^[7], Johnston 等^[12]分析显示,对于非甾体类 AI 治疗失败的乳腺癌,氟维司群与依西美坦的疗效相当。本研究中有 33 例患者既往内分泌耐药,其中 27 例为 AI 耐药,后续接受氟维司群的中位 PFS 达 14.97 个月,提示氟维司群是 AI 耐药后的一种治疗选择。

本研究中有 8 例患者 HER2 阳性,其中有一例患者一线使用赫赛汀联合氟维司群治疗, PFS 达 14.07 个月,最佳疗效为 SD。对于 HR 阳性 HER2 阳性这部分患者,既往标准治疗并不明确,多数推荐按 HER2 阳性患者制定策略。但 2017 年 NCCN 指南对此部分患者的治疗策略有重大调整,将其从 HER2 阳性患者划分出来,另立篇章,在多项研究的支持下^[13],首次将“抗 HER2 联合 TAM”、“抗 HER2 联合 AI”的组合模式列入治疗决策,本研究提示“抗 HER2 药物+氟维司群”的联合同样是一种合理有效的治疗方案。

本研究中患者总体耐受性良好,氟维司群的常见不良反应为注射部位疼痛、乏力、头晕、胃肠道反应、皮疹等,均为 1~2 级,未出现 III 级及以上不良事件,未发生治疗相关性死亡。

综上,本研究显示氟维司群应用于 HR 阳性复发转移性乳腺癌疗效确切,不良反应轻微,且治疗线数越早越可能更获益,对于既往内分泌治疗耐药的患者仍显示出较好的疗效。由于本研究为一项单中心回顾性分析,且病例数有限,需后续扩大样本量进一步论证结果。随着周期蛋白依赖性激酶 4/

6(cyclin-dependent kinase4/6, CDK4/6)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂等靶向药物的兴起^[14],内分泌治疗已跨入靶向时代,但对于药物可及性欠缺、经济发展水平较低的中国,氟维司群仍然是HR阳性复发转移性乳腺癌的一线治疗策略。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3): 310-320
- [3] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer(ABC 4) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1634-1657
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017版) [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-760
- [5] O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 896
- [6] Reinert T, Gonçalves R, Bines J. Implications of ESR1 mutations in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(5): 24
- [7] Martin LA, Ribas R, Simigdala N, et al. Discovery of naturally occurring ESR1 mutations in breast cancer cell lines modelling endocrine resistance [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1865
- [8] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1): djt337
- [9] 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
- [10] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer(FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 2997-3005
- [11] Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3113-3122
- [12] 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 [J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(10): 989-998
- [13] Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 741-748
- [14] Alfakheh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Current Oncology*, 2018, 25(Suppl 1): S18-S27

[收稿日期] 2018-04-13