

2019年美国临床肿瘤学会年会乳腺癌 内分泌治疗重要内容解读

黄元夕

〔作者简介〕 黄元夕,肿瘤学博士,主任医师,硕士生导师,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科三病区主任。1983年就读于哈尔滨医科大学临床医学专业,主要从事乳腺综合治疗,包括乳腺癌的保乳手术及微创手术,乳腺癌的早期诊断、局部晚期乳腺癌新辅助化疗及乳腺癌术后化疗和内分泌治疗,注重外科诊疗新技术的应用、推广。学术兼职为中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员、中国肿瘤临床学会乳腺癌专家委员会委员、黑龙江省医学会乳腺疾病分会副主任委员。

中图分类号 R737 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.001

2019年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)于5月31日~6月4日在芝加哥隆重召开,报道了乳腺癌内分泌治疗的最新进展。其中早期激素受体阳性(HR+)乳腺癌的进展包括:①首次直接比较了辅助治疗中内分泌与化疗序贯还是同步的疗效;②完成5年内分泌辅助治疗方案后,预测远期复发风险的工具如乳腺癌指数(breast cancer index,BCI)、5年后临床治疗评分(clinical treatment score at 5 years,CTS5)等。对于晚期HR阳性乳腺癌的进展主要包括:①CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已有研究的深入分析,包括早期进展的预测标志物、CDK4/6抑制剂联合内分泌耐药后的药物选择;②其他靶向药物如PI₃K抑制剂、AKT抑制剂联合内分泌治疗的进展情况。本文中笔者对激素受体阳性乳腺癌的内分泌治疗在早期和晚期的部分重要进展进行了报道和解读。

一、早期乳腺癌内分泌治疗重要进展部分

1. 辅助化疗与内分泌同步还是序贯:Li等^[1]的研究报道了ER阳性乳腺癌患者在辅助治疗中,化疗和内分泌序贯治疗对比同步进行治疗,即系统回顾性分析和贝叶斯网络Meta分析。对于雌激素受体阳性的乳腺癌患者的标准辅助治疗策略是化疗后内分泌治疗。到目前为止,尚没有直接的证据表明序贯化疗和内分泌治疗的疗效优于同步使用。因此该研究首次评估了ER阳性乳腺癌辅助化疗与内分泌治疗序贯和同步的疗效比较。

通过随机临床试验比较了ER阳性乳腺癌辅助

治疗中化疗和(或)内分泌治疗的疗效,采用贝叶斯分析方法分析无病生存(DFS)和总生存(OS)的危险比(HRs),患者按照绝经状态进行分层亚组分析。结果发现,共入组37个临床研究包括37225例患者,比较了3组分别是化疗序贯/同步TAM;化疗序贯/同步OFS+TAM;化疗序贯/同步OFS+AI。对DFS和OS的分析发现,3组中序贯与同步比较,差异均无统计学意义。此外,研究对不同治疗方案进行了排序,在DFS分析中,同步组较序贯组排序更高,化疗序贯/同步OFS+AI(1 vs 3);化疗序贯/同步OFS+TAM(6 vs 7);化疗序贯/同步TAM(8 vs 8)。在OS分析中看到了相似的趋势,除了化疗序贯/同步OFS+TAM(11 vs 6~9)。在亚组结果发现,化疗序贯/同步OFS+AI和化疗序贯/同步OFS+TAM显示一致结果:同步组排序高于序贯组。但是化疗序贯TAM排序高于同步。该研究结果表明,ER阳性乳腺癌辅助治疗中化疗与内分泌治疗的联合应用,无论序贯使用还是同步使用,均显示出同等的疗效。然而对于绝经前人群同步组比序贯组有更好的DFS和OS,除了化疗和TAM推荐序贯外,其他均推荐化疗与内分泌同步。

关于化疗与内分泌治疗序贯还是化疗是临床争议和关注的热点,Li等的研究报道首次直接比较了辅助化疗和内分泌同步与序贯的疗效,并且更加细化了不同治疗方案序贯与同步治疗的获益情况,可以避免部分患者在化疗后过长时间等待绝经状态是否恢复而错过了接受OFS和AI治疗的机会。

2. 辅助治疗复发的预测因素

(1) 预测远处复发的因素——乳腺癌指数(BCI):

Ivana 等^[2]报道了 trans-ATAC 研究中不同 luminal 亚型的 BCI 和风险分层^[3]。BCI 是一个基于基因表达的特征,提供了总体(0~10年)和晚期(5~10年)远处复发(distant recurrence, DR)的预后影响,并且预测 HR+ 早期乳腺癌内分泌获益的延续。该研究是在免疫组化分类的基础上,进一步探讨了 BCI 在 luminal 亚型中的预后表现,并进行了相关比较。

将来自 ATAC 研究队列的 670 例 HR+、LN- 疾病的绝经后女性纳入了这项分析。经免疫组化鉴定 ER+ 和(或)PR+、HER-2-、Ki67 < 20% 为 luminal A 样(LumA),所有其他肿瘤均为 luminal B 样(LumB)。主要终点为 DR。Cox 回归模型验证 BCI 按照 luminal 亚型的预后预测,并根据临床病理模型临床治疗评分(CTS)进行调整。452 例(67.5%)为 LumA,218 例(32.5%)为 LumB。

BCI 能更好地预测 LumA 型[HR(95% CI):1.57(1.23~1.96), $P=0.000$],而非 LumB 型[HR(95% CI):1.20(0.94~1.52), $P=0.140$]。在 LumA 中,BCI 中、高危组 10 年 DR 风险非常相似[25.6%(16.4%~38.6%) 和 25.3%(13.5%~44.3%)],与 BCI 低组比较,差异有统计学意义,分别为 3.9%(2.1%~7.0%),HR(95% CI):7.47(3.50~15.96) 和 3.9%(2.1%~7.0%),HR(95% CI):8.13(3.27~20.23)。在 LumB 中,BCI 低、中危风险组[13.8%(6.8%~26.9%) 和 14.6%(8.3%~24.9%)]的 10 年 DR 风险非常相似,明显低于 BCI 高危组[29.1%(20.0%~41.1%)]。Lum 亚型仅在 BCI 低风险组[LumA vs LumB: HR(95% CI):4.27(1.65~11.02)]中可以预测预后,而在其他两组 BCI 风险组中则不能预测。

该研究结果显示,BCI 为 LumA 亚型提供了重要的预后信息。这些结果表明,LumA 型在 BCI 中、高危组 DR 风险相似,与 LumB 型 BCI 低风险组 DR 风险相似。未来需要进一步的评价来阐明每个分类系统的不同机制。

(2) 预测远处复发——CTS5: Richman 等^[4]报道了 CTS5 在评估早期 ER+ 乳腺癌患者晚期复发风险方面的临床有效性。CTS5 (clinical treatment score at 5 years) 是一项预后工具,利用临床病理数据来评价绝经后 ER+ 乳腺癌患者完成 5 年辅助内分泌后远处复发的。该工具是在 ATAC 研究和 BIG1-98 研究中得以应用并验证^[5]。本报道中 CTS5 的准确性是在一项回顾性队列研究中被验证,入组患者为 2000~

2007 年期间在英国皇家马斯登医院被诊断为早期 ER+ 乳腺癌的患者。主要研究终点晚期 DR(5~10 年)。该研究共纳入 2428 例女性,平均随访 9.34 年。结果发现 CTS5 对绝经后和绝经前的晚期 DR 有显著的预测作用。其中 42.1% 的绝经后女性被归为低风险组、晚期 DR 风险为 4.9%,显著低于中、高危组。由此得出结论,CTS5 对 DR 的预测作用在一项非选择性大型队列研究中得到验证。CTS5 确认的低风险人群晚期 DR 风险很低,这部分人群不需要将辅助内分泌治疗延长至 10 年。但是也要看到 48% 的患者 CTS5 评估为复发中、高风险人群,对于这部分患者延长内分泌治疗可以减少远处复发风险。

5 年内分泌治疗是 ER+ 早期乳腺癌的标准辅助治疗方案,但是约 50% 的患者会发生复发,多个研究发现延长内分泌治疗超过 5 年能够提高 DFS,但是 DFS 获益有限,而且延长治疗有增加不良反应的风险^[6,7]。目前一些临床工具用于选择合适人群接受延长治疗去预测复发是更合理的选择。从现有研究看,预测复发的工具包括独立的传统临床因素如肿瘤直径、淋巴结阳性等,或者基于临床信息来综合评估远处复发的 CTS5;也包括基因表达特征的工具如 BCI、RS (recurrence score)、ROR (risk of recurrence score)、EPclin 等。如果临床医生可以预知 5 年内分泌治疗后的复发风险,就可以权衡延长治疗周期的潜在获益和风险,综合来看基因特征结合临床特征的预测工具可能是未来最合理的远期复发预测工具。

二、晚期乳腺癌内分泌治疗重要进展部分

1. CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗

(1) 基因水平预测 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗效果: CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗较内分泌单药治疗显著延长 PFS,在 ER+ 晚期乳腺癌患者中的治疗作用非常重要,但是对于预测 CDK4/6 抑制剂早期进展的标志物研究仍然有限。其中 PALOMA-3 研究是一项 III 期随机临床研究,入组 521 例 ER+/HER-2- 晚期乳腺癌患者,比较哌博西利联合氟维司群(P+F)和安慰剂联合氟维司群(F)的疗效。O'Leary 等^[8]报道了 PALOMA-3 研究中入组患者的基线血清样本,进行基因检测包括体细胞突变、拷贝数扩增用于估计肿瘤纯度,即从肿瘤细胞中提取的血浆 DNA 的百分比。

该研究共检测了 310 例患者(203 例 P+F,107 例 F)血液样本的体细胞突变和拷贝数扩增,通过单变量和多变量 COX 风险模型评估基因与临床特征和

PFS的关系。多变量分析发现血清中高肿瘤纯度与PFS更差相关(HR = 1.20, 95% CI: 1.09 ~ 1.32, $P = 0.000$);基线水平 TP53 突变(HR = 1.84, 95% CI: 1.27 ~ 2.65, $P = 0.001$)、FGFR1 扩增(HR = 2.91, 95% CI: 1.61 ~ 5.25, $P = 0.000$)与更差的PFS有关, PIK3CA 突变和 ESR1 突变与PFS没有明显的相关性。另外还发现 TP53 突变与内脏转移($P = 0.046$)、软组织/LN 转移($P = 0.042$)、病变部位($P = 0.009$)经多次检测校正有显著相关性。TP53 突变、FGFR1 扩增和血清中肿瘤纯度是预测 PALOMA - 3 研究早期进展的风险预测因素。如果未来数据可以被验证, 这些结果将为 CDK4/6 抑制剂组合的未来临床试验提供指导。

(2) CDK4/6 抑制剂耐药后的治疗选择: Wander 等^[9]报道了来自美国 4 个研究中心评估了 HR + /HER - 2 - MBC 患者接受 CDK4/6 抑制剂哌博西利或瑞博西利后 PD (progressive disease) 的患者, 并对组织和血液样本进行了二代测序分析。结果发现共 58 例 HR + /HER - 2 - MBC 患者在既往哌博西利 PD 后接受 Abemaciclib 治疗。其中 20 例 (34%) 患者接受了连续治疗, 38 例 (66%) 患者间隔了至少一次非 CDK4/6 抑制剂治疗, 14 例 (24%) 患者接受了 Abemaciclib 单药治疗, 44 例 (76%) 患者接受了 Abemaciclib 联合抗雌激素治疗, 包括氟维司群 (52%)、AI (22%) 和他莫昔芬 (2%)。治疗过程中 22 例 (38%) 患者需要减少剂量, 7 例 (12%) 患者因毒性停止治疗。从疗效来看, 20 例 (34%) 患者出现早期 PD (持续时间 < 90 天), 21 例 (36%) 患者治疗时间超过 6 个月, 其中 10 例患者在中期分析时仍在接受治疗 (181 ~ 413 天)。中位 PFS 为 5.8 个月 (95% CI: 3.4 ~ 8.0 个月)。cfDNA 初步分析显示, 接受 Abemaciclib 患者 PD 后发生了 RB1 基因和 FGFR1 基因变异。该研究证实 ER + /HER - 2 - MBC 患者在先前 CDK4/6 抑制剂进展后继续使用 Abemaciclib 获得临床益处, 体现了 CDK4/6 抑制剂耐药后换另一种 CDK4/6 抑制剂的潜力。对于早期进展的患者, 可能存在 CDK4/6 抑制剂的交叉耐药。未来的临床工作应致力于验证潜在的生物学标志物, 以指导 HR + /HER - 2 - MBC 中持续使用 CDK4/6 抑制剂的最佳方案选择。

2. PI₃K 抑制剂联合内分泌治疗: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI₃K) 通路高活化是导致内分泌治疗耐药的一个因素, 可由 PIK3CA 突变引起, 约 40% 的 HR + /

HER - 2 - ABC 患者携带该突变, SOLAR - 1 研究是一项 III 期、随机、双盲临床研究, 比较了男性或者绝经后女性乳腺癌患者在 AI 治疗过程中/治疗后耐药的患者, 接受 PI₃K 抑制剂 Alpelisib (ALP) 联合氟维司群 (FUL) 与安慰剂 (PBO) 联合氟维司群 (FUL) 的疗效比较, 发现对于 PIK3CA 突变的 HR + /HER - 2 - ABC 患者口服 PI₃K 抑制剂 ALP 联合 FUL 较 PBO 联合 FUL 能够显著延长 PFS (HR = 0.65, 95% CI: 0.50 ~ 0.85, $P = 0.000$), 其中包括对内分泌敏感 (ETS) 和耐药 (ETR) 的人群^[10]。根据 ESMO 标准, 内分泌耐药进一步分为原发耐药 (1R) 和继发耐药 (2R)。Juric 等^[11]分析了 SOLAR - 1 研究亚组评估 PIK3CA 突变患者基于治疗线数和内分泌是否耐药接受 ALP 联合 FUL 的疗效。结果发现, 共 341 例患者携带 PIK3CA 基因突变, 其中 ETS 组患者, ALP 联合 FLU 组和 PBO 联合 FUL 组的 PFS 分别为 22.1 个月和 19.1 个月 (HR = 0.87, 95% CI: 0.35 ~ 2.17); ETR 组患者, 两组 PFS 分别为 9.4 个月和 4.2 个月 (HR = 0.64, 95% CI: 0.48 ~ 0.84)。进一步研究发现, 对于 ETR 的患者, 不论一线还是二线, 均发现 ALP 联合 FUL 较 PBO 联合 FUL 提高 PFS。本研究在入组时 ETS 敏感的人群样本量很少, 因此未来需要入组更多的 ETS 的人群去探讨 PI₃K 抑制剂联合氟维司群在经 AI 治疗的 HR + /HER - 2 - MBC 患者的疗效。

3. AKT 抑制剂联合内分泌治疗: PI₃K/Akt 信号通路在雌激素受体 (ER) 阳性乳腺癌 (ER + BC) 患者 (pts) 中经常被激活, 并与内分泌治疗耐药有关。Capiasertib (AZD5363) 是一种高选择性的口服小分子 Akt 抑制剂。Jone 等^[12]报道了 FAKTION 试验, 研究了在 AI 治疗复发或疾病进展后, ER + /HER - 2 - BC 的绝经后女性患者使用 Capiasertib 和氟维司群的临床获益情况。FAKTION 为研究者主导、双盲、安慰剂对照、随机 II 期试验。患者来自 21 个中心, 随机分配 1:1 氟维司群联合 AZD5363 或者氟维司群联合安慰剂直到疾病进展。根据 PIK3CA 突变和 PTEN 表达状态, 可测量或者不可测量疾病和原发/继发内分泌耐药, 通过最小化分配平衡。主要研究终点为 PFS, 次要研究终点为 OS、客观反应和临床获益率、安全性以及 PI₃K/Akt 通路激活对 PFS 的影响。在 ITT 分析中, PFS 数据来看, Capiasertib 联合氟维司群 vs 安慰剂联合氟维司群的 PFS 为 10.3 个月 vs 4.8 个月 (HR = 0.57, 95% CI: 0.39 ~ 0.84, 单侧 $P =$

0.002; 双侧 $P = 0.004$); OS 数据来看, 两组 OS 为 26.0 个月 vs 20.0 个月, OS 曲线从 12 个月后出现差异 (HR = 0.59, 95% CI: 0.34 ~ 1.05; 双侧 $P = 0.071$)。该研究显示对于内分泌耐药晚期乳腺癌患者, 在氟维司群的基础上联合 Akt 抑制剂 Capivasertib 可显著延长 PFS 和 OS。FAKTION 的研究结果为进一步研究 Capivasertib 治疗 ER 阳性/HER-2-晚期乳腺癌患者提供了科学依据。

2019 年 ASCO 中关于 HR + 乳腺癌内分泌治疗的进展反映了目前内分泌治疗的最新方向, 对于 HR + 早期乳腺癌患者, 不管是辅助治疗的治疗方案比如化疗和内分泌序贯, 还是联合疗效进行了更细化的探讨, 还是辅助治疗后远期复发风险的预测工具如 BCI、CTS5 以及传统的临床特征, 都体现出对患者的治疗探索更加深入细化, 通过“精工细作”给予患者个体化的治疗方案, 保证其最大的获益。对于 HR + 晚期的乳腺癌患者, 对于治疗方案的选择已经从之前的内分泌单药, 转化到靶向药物联合内分泌药物的治疗方式探索, 为晚期患者延长 PFS 甚至是 OS 获益提供了更多的选择方案。对于内分泌单药还是靶向联合的选择, 同时也需要考虑到不良反应, 结合患者临床特征给予合适的治疗方案。

参考文献

- 1 Li TF, Shan Z, Yu L, *et al.* Sequential versus concurrent use of chemotherapy and endocrine therapy in the adjuvant treatment of ER-positive breast cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:e12040
- 2 Ivana S, Zhang Y, Catherine A, *et al.* Breast cancer index and risk stratification in luminal subtypes: a trans-ATAC study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:534
- 3 Cuzick J, Sestak I, Baum M, *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12):1135-1141
- 4 Richman J, Ring AE, Dowsett M, *et al.* Clinical validity of CTS5 for

- estimating risk of late recurrence in unselected, non-trial patients with early ER + breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:514
- 5 Dowsett M, Sestak I, Regan MM, *et al.* Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1941-1948
 - 6 Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, *et al.* Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years[J]. N Engl J Med, 2016, 375(3):209-219
 - 7 Davies C, Pan H, Godwin J, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9869):805-816
 - 8 O'Leary B, Cutts R, Huang X, *et al.* Genomic markers of early progression on fulvestrant with or without palbociclib for ER + advanced breast cancer in the PALOMA-3 trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:1010
 - 9 Wander SA, Zangardi M, Niemierko A, *et al.* A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+)/HER2-metastatic breast cancer (MBC)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:1057
 - 10 André F, Ciruelos E, Rubovszky G, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(20):1929-1940
 - 11 Juric D, Loibl S, Andre F, *et al.* Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:1038
 - 12 Jones RH, Carucci M, Casbard AC, *et al.* Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37:1005

(收稿日期:2019-05-29)

(修回日期:2019-05-29)

关于审稿专家及作者提供银行卡号的启事

应上级单位财务要求, 稿费及审稿费发放必须完整、准确提供收款人姓名、身份证号码、单位、银行卡号、开户行行号(12位数字, 建设银行不必提供)、开户行支行名称(建设银行不必提供)、手机号, 请审稿专家和作者及时登录医学研究杂志稿件处理系统(www.yxyjzz.cn), 自行填写相关信息, 或者通过电话、邮件告知编辑部。联系电话:010-52328694, 52328691, 52328692。电子信箱:yxyjzz@imicams.ac.cn。如未进行银行卡号及开户行行号登记则无法正常发放稿费及审稿费。特此告知。

《医学研究杂志》编辑部