

## 孕激素类药物解救治疗芳香化酶抑制剂耐药的转移性乳腺癌的临床研究

马焱 吴世凯 孟祥颖 孙冰 杜萌 王涛 张少华 江泽飞  
宋三泰

**摘要 目的:**评价孕激素类药物解救治疗第三代芳香化酶抑制剂(AIs)耐药的复发转移性乳腺癌的临床疗效。**方法:**回顾性分析了本院自2000年1月至2010年12月,87例接受孕激素类药物解救治疗AIs耐药的复发转移性乳腺癌的临床资料,对临床疗效、影响疗效的因素以及不同孕激素类药物疗效差别等进行了分析。**结果:**87例孕激素类药物解救治疗第三代AIs耐药的复发转移性乳腺癌患者,临床获益率21.8%,中位无进展生存期(PFS)3.0(2.5~3.5)个月。第三代AIs解救治疗是否获益与孕激素类药物PFS无关( $P=0.796$ ),第三代AIs未获益者后接受孕激素类药物解救治疗仍然有22.8%患者临床获益。两种孕激素类药物甲羟孕酮、甲地孕酮有效率、临床获益率、PFS无差异( $P=0.595, 0.737, 0.664$ )。Cox多因素分析显示孕激素类药物PFS与术后病理分型、同侧腋窝淋巴结转移状态、年龄、ER/PR状态、Her-2状态、是否接受辅助治疗等因素均无关相关性。**结论:**孕激素类药物是解救治疗芳香化酶抑制剂(AIs)耐药的转移性乳腺癌的重要治疗选择。

**关键词** 乳腺癌 孕激素类药物 芳香化酶抑制剂(AIs) 无进展生存期(PFS)

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.08.006

### Effects of Progesterone on Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitors

Yan MA, Shikai WU, Xiangying MENG, Bing SUN, Meng DU, Tao WANG, Shaohua ZHANG, Zefei JIANG, Santai SONG

Correspondence to: Shikai WU, E-mail:skwu4923@sina.com

Department of Breast Cancer, 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China

**Abstract Objective:** This study evaluates the effect of progesterone on metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors. **Methods:** The epidemio-clinical records ( i.e., clinical effects, influencing factors, and difference between medroxyprogesterone and megestrol ) of metastatic breast cancer patients resistant to aromatase inhibitors and those who underwent progesterone therapy were analyzed retrospectively. **Results:** The clinical benefit rate of progesterone was 21.8 %, and the median progression free survival ( PFS ) (  $P = 0.737$  ). Even if the third generation aromatase inhibitors were not benefited, 22.8 % of the patients obtained a benefit through progesterone therapy. Moreover, no difference was observed between the effects of medroxyprogesterone and megestrol in response rate, clinical benefit rate, and PFS (  $P = 0.595; P = 0.737; P = 0.664$  ). Cox regression showed that the PFS of progesterone was not associated with pathological type, lymph node metastatic status, age, estrogen/progesterone receptor status, Her-2 status, or adjuvant therapy. **Conclusions:** Progesterone is a good choice of treatment for metastatic breast cancer patients resistant to aromatase inhibitors.

**Keywords** Breast cancer; Progesterone; Aromatase inhibitors; Progression free survival

第三代芳香化酶抑制剂(AIs)已成为激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌的一线内分泌治疗选择<sup>[1,2]</sup>,但对于AIs解救治疗失败后的内分泌治疗选择,目前临床上并未有标准推荐。由于孕激素类药物对于激素受体阳性的转移性乳腺癌有着突出的临床疗效<sup>[3,4]</sup>,因此,该类物应在第三代AIs解救治疗失败后成为重要的内分泌治疗选择,但目前尚未有这方面的相关报道。现将本文分析结果报告如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

回顾性分析了自2000年1月至2010年12月收治的87例AIs治疗进展后,接受孕激素类药物解救治疗的转移性乳腺癌患者的临床资料。纳入资料分析的全部患者,均经病理学证实,且这些患者的病例资料基本完整,能够评定疗效。入组87例患者均为女性,卵巢功能处于绝经状态,或通过药物、手术去势。中位年龄53岁(33~78岁),雌/孕激素受体阳性82例,Her-2阳性率7例。孕激素类药物线数为1~5线者占31.0%(27/87),孕激素类药物线数为6~10线者占55.2%(48/87),孕激素类药物线数为11~16线

者占13.8%(12/87)。仅内脏转移13例,非内脏转移16例,内脏转移合并非内脏转移者58例。其中,58.6%(51/87)患者接受甲羟孕酮治疗方案,41.4%(36/87)患者接受甲地孕酮治疗方案。患者随诊开始时间为乳腺癌确诊时间,随访结束时间为确诊死亡或随诊截止时间2010年12月31日。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 甲羟孕酮(辉瑞500 mg/粒或解放军307普通制剂室250 mg/粒),口服,500 mg,2/日;甲地孕酮(浙江万联40 mg/粒或西安德天40 mg/粒),口服,160 mg/L/日。病情稳定或者有效患者继续服药直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

**1.2.2 观察指标** 按照RECIST 1.1<sup>[5]</sup>将疗效评定分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR+PR为有效,CR+PR+SD为临床控制,CR+PR+SD( $\geq 24$ 周)为临床获益。

记录疾病进展时间(time to progression, TTP)或治疗失败时间(time to failure, TTF)及无进展生存期(progression free survival, PFS)。

## 1.3 统计学方法

数据统计学处理采用SPSS 18.0统计软件进行。全部资料用Kaplan-Meier法进行生存分析,单因素分析应用Log-rank检验,多因素分析采用Cox回归模型。

## 2 结果

### 2.1 有效率、临床获益率及PFS

87例第三代AIs治疗失败或病情进展后复发转移性的乳腺癌患者接受孕激素类药物解救内分泌治疗,孕激素类药物有效率5.7%(5/87),临床控制率62.1%(54/87),临床获益率21.8%(19/87),中位PFS 3.0(2.5~3.5)个月,最长PFS 14个月,见图1。5例激素受体阴性患者接受AIs及孕激素类药物解救治疗均未临床获益。

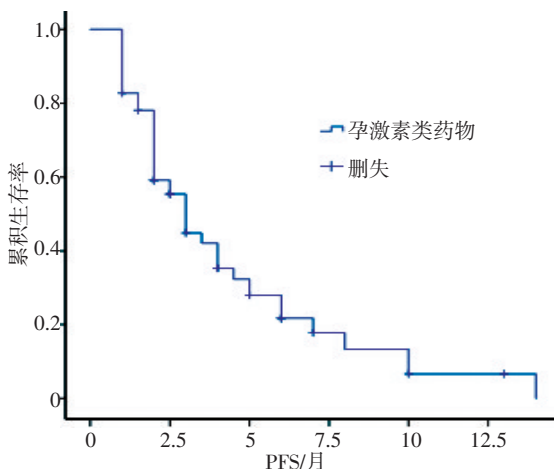


图1 87例接受孕激素类药物解救患者的PFS

Figure 1 Kaplan-Meier curve on progression free survival of progesterone

### 2.2 影响孕激素类药物疗效的相关因素分析

**2.2.1 AIs是否获益对孕激素类药物PFS影响的单因素分析** 本组患者孕激素类药物上一线AIs的临床获益率33.3%(29/87)。在AIs治疗失败或病情进展后,87例接受孕激素类药物解救治疗的复发转移性乳腺癌患者中,AIs未临床获益的患者,接受孕激素类药物解救治疗,中位PFS 3.0(2.3~3.6)个月;AIs临床获益的患者,接受孕激素类药物解救治疗,中位PFS 3.5(2.5~4.4)个月,上一线AIs是否获益与孕激素类药物无进展生存期无统计学差异( $P=0.796$ ),见表1及图2。使用第三代AIs未获益者后续接受孕激素类药物解救治疗仍然有22.8%(13/57)患者临床获益。1例患者接受来曲唑服用1个月后,病情进展,随后接受甲地孕酮解救治疗,疗效评价为CR,TTP为7个月。

表1 孕激素类药物临床疗效与其上一线第三代AIs的临床疗效的相关性 例

Table 1 The correlations between the third-generation AIs and progesterone in clinical effects

AIs 疗效	孕激素类药物	
	孕激素类药物获益	孕激素类药物未获益
SD	10	38
SD(好转)	3	7
PR	0	2
CR	1	0
PD	5	21
总计	19	68

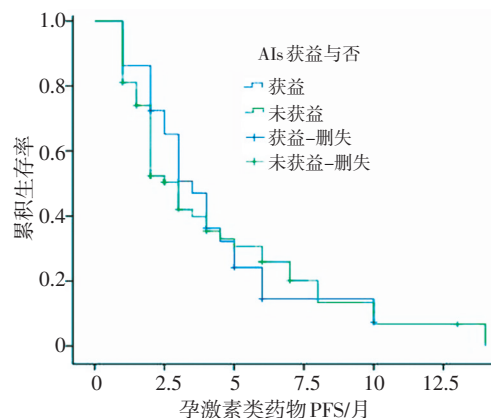


图2 AIs获益与不获益患者孕激素类药物的PFS

Figure 2 Kaplan-Meier curve on progression free survival of progesterone in beneficiaries and non-beneficiaries

另外,87例患者中,上一线AIs为非甾体类的芳香化酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑)49例,甾体类(依西美坦)38例。其中,甾体类AIs未临床获益的患者,接受孕激素治疗,中位PFS 2.5(2.0~3.0)个月;非甾体类AIs未临床获益者,接受孕激素治疗,中位PFS

4.5(2.4~6.6)个月;若上一线AIs未临床获益,则非甾体类AIs治疗失败或病情进展,接受孕激素类治疗的无进展生存期优于甾体类( $P=0.028$ ),见图3。甾体类AIs临床获益的患者,接受孕激素治疗,中位PFS 3.0(2.0~4.0)个月;非甾体类AIs未临床获益者,接受孕激素治疗,中位PFS 4.5(1.6~4.4)个月;若上一线为甾体类或非甾体类AIs取得临床获益,后续接受孕激素类药物治疗的无进展生存期,相比二者无统计学意义( $P=0.321$ )。

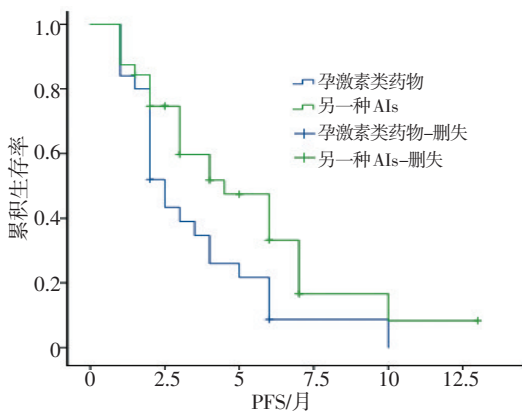


图3 一线甾体或非甾体类AIs治疗未获益时,接受孕激素类药物解救患者的PFS

Figure 3 Kaplan-Meier curve on progression free survival of progesterone in non-beneficiaries from nonsteroidal aromatase inhibitor or steroidal aromatase inhibitor treatment

### 2.2.2 各线AIs解救治疗失败后,AIs和孕激素类药物疗效分析

本研究还初步分析了AIs解救治疗失败后,选择不同内分泌药物对患者疗效的影响。结果发现一线AIs解救内分泌治疗失败后,接受另一AIs与接受孕激素类药物解救治疗的患者,在4、5、6个月时,临床获益率无明显差异( $P=0.679, 0.3, 0.397$ ),且二者的PFS也无统计学差异( $P=0.904$ );连续二线AIs解救内分泌治疗失败后,接受另一AIs与接受孕激素类药物解救治疗相比,二者4、5、6个月临床获益率也无明显差异( $P=1.0, 0.940, 1.0$ )。见表2,图4。

表2 各线AIs解救治疗失败后,AIs和孕激素类药物获益情况%(例)

分类	AIs	孕激素类药物	P	
一线AIs解救内 分泌治疗失败后	CR+PR+SD $\geq$ 4个月	38.5(10/26)	31.1(19/61)	0.679
	CR+PR+SD $\geq$ 5个月	34.6(9/26)	21.3(13/61)	0.300
	CR+PR+SD $\geq$ 6个月	30.8(8/26)	19.7(12/61)	0.397
连续二线AIs解救内 分泌治疗失败后	CR+PR+SD $\geq$ 4个月	50(1/2)	40(8/20)	1.000
	CR+PR+SD $\geq$ 5个月	30(6/20)	0(0/2)	0.940
	CR+PR+SD $\geq$ 6个月	25(5/20)	0(0/2)	1.000

$\chi^2$ 检验显示均 $P\geq 0.05$ ,无统计学差异

2.2.3 孕激素类药物治疗后PFS的Cox多因素回归分析 本研究还对影响孕激素类药物疗效的9项因素,进行了Cox风险回归模型分析。Cox回归模型是基于最大似然估计后退法 $P>0.10$ 为标准剔除变量,结果显示孕激素类药物治疗后PFS与患者年龄、术后肿瘤病理分型、同侧腋窝淋巴结转移状态、ER、PR、Her-2、是否进行辅助治疗、转移部位等因素均无相关性。

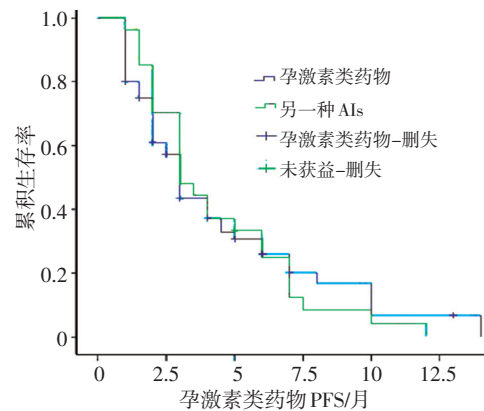


图4 一线AIs解救内分泌治疗失败后,接受另一种AIs或接受孕激素类药物解救治疗患者的PFS

Figure 4 Kaplan-Meier curve on progression free survival of progesterone or another AIs after AI treatment failure

### 2.3 两种孕激素类药物的疗效对比分析

本组患者87例患者中,51例接受了醋酸甲羟孕酮治疗,36例接受了醋酸甲地孕酮治疗。两组患者的临床有效率分别为7.8%(4/51)、2.8%(1/36)( $P=0.595$ ),临床获益率分别为19.6%(10/51)、25%(9/36)( $P=0.737$ ),未显示出两种孕激素类药物的疗效差异。进一步比较两种药物的PFS,显示两组患者的中位PFS分别为3(2.1~3.9)、2(1.3~3.7)个月,Log-rank检验单因素分析也未发现两种药物的显著差异( $P=0.664$ ,图5)。

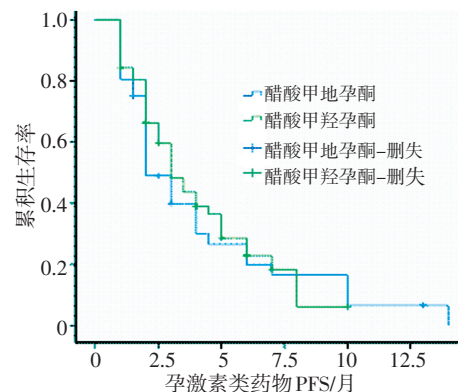


图5 接受醋酸甲地孕酮或醋酸甲羟孕酮解救治疗患者的PFS

Figure 5 Kaplan-Meier curve on progression free survival of medroxyprogesterone and megestrol

## 2.4 不良反应

本组87例患者临床资料显示孕激素类药物主要不良反应包括体重增加者67例,阴道出血2例。一过性视物不清2例,但在停药后一周均恢复正常,其中1例患者还伴有听力下降、胸闷、憋气等症状。血糖增高1例。病历资料中未记载诸如肝肾功能损坏、外周白细胞及血小板减少、恶心、过度出汗等不良反应。

## 3 讨论

孕激素类药物用于乳腺癌的内分泌治疗已有50多年的历史,并且相当长的时间内都是晚期乳腺癌一、二线内分泌治疗选择,其临床有效率在14%~70%之间,其中大剂量甲孕酮治疗效果较好<sup>[3,4]</sup>。但近十多年来随着第三代AIs的研发上市,对于激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者,第三代AIs一、二线解救治疗均显示出优于孕激素类药物的疗效<sup>[6-8]</sup>,因此孕激素类药物逐渐退为第三代AIs失败后的治疗选择。但目前关于第三代AIs治疗失败后,接受孕激素类药物解救治疗的研究报告较少<sup>[9]</sup>,临床医生更偏好在三种AIs间进行序贯切换。笔者依据“效不更方,无效则改”的用药原则<sup>[10]</sup>,对于第三代AIs解救治疗失败的患者,观察了孕激素类药物的临床疗效。结果显示孕激素类药物解救内分泌治疗有效率5.7%(5/87),临床获益率21.8%(19/87),中位PFS为3.0个月,最长PFS为14个月。因此可见对于第三代AIs治疗失败的患者孕激素类药物仍是一个很好的治疗选择。

与此同时,虽然上一线第三代AIs是否获益与孕激素类药物PFS无统计学差异,但仍有22.8%患者在未获益情况下,接受孕激素类药物临床获益。另外,若上一线非甾体类AIs或甾体类AIs治疗未临床获益,后续接受孕激素类药物治疗,前者PFS优于后者( $P=0.028$ )。该结果说明甾体类AIs未获益的情况下,接受孕激素类药物治疗PFS亦略差。

目前临床上常用的孕激素类药物包括醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮两种药物,这两种药物解救治疗晚期受体阳性的绝经后乳腺癌有无疗效差异,同样值得关注。本组两种孕激素类药物的疗效比对分析显示,临床有效率、临床获益率和中位PFS均无差异。

本研究应用Cox回归模型,对影响孕激素类药物疗效的因素进行了多因素分析,结果显示AIs类治疗失败或病情进展后的孕激素类药物的临床疗效与患者的ER、PR、Her-2、年龄、是否进行辅助治疗、术后病理分型及淋巴结转移等因素均不存在相关性。鉴于本研究病例样本量较小、患者均为多线化疗、内分泌治疗失败的患者,临床疗效的干扰因素太多,尚需要更为科学设计的研究进行分析探讨。

孕激素类药物不良反应主要有体重增加、阴道

出血、血糖升高、肝肾功能损坏、外周白细胞及血小板减少等。本临床研究记录资料与多数文献报道结果类似。但需特别强调的是,本组资料中发现2例乳腺癌患者接受甲羟孕酮治疗后,出现一过性双眼视物模糊不清症状,应引起关注。

综合本研究结果显示对于受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者,第三代AIs解救治疗失败后,孕激素类仍可获得一定的疗效,应成为第三代AIs耐药的乳腺癌患者的内分泌治疗选择。

## 参考文献

- 1 Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC(alone or in combination)trial after completion of 5 year'adjuvant treatment four breast cancer[J]. *Lancet*, 2005, 365: 60-62.
- 2 Coates AS, Keshavish A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer:update of study BIG1-98[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 486-492.
- 3 吴世凯,宋三泰.转移性乳腺癌治疗的临床实践和思考[J].*肿瘤研究与临床*,2011,23(2):73-76.
- 4 江泽飞,宋三泰.大剂量甲孕酮治疗复发转移乳腺癌[J].*中华肿瘤杂志*,1995, 17(1):71-73.
- 5 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- 6 Buzdar A, Jonat W, Howwell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials[J]. *Cancer*, 1998, 83: 1142-1152.
- 7 Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer; results of a phase III randomised double-blind study[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 1399-1411.
- 8 Dombrowsky P, Smith IE, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2): 453-461.
- 9 朱建华,肖文华.大剂量甲孕酮治疗晚期耐药乳腺癌的效果评价[J].*解放军医学杂志*,2009,34(7):919.
- 10 宋三泰,吴世凯.芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌应注意的几个问题[J].*肿瘤研究与临床*,2005,17(6):361-363.

(2011-08-08收稿)

(2012-02-02修回)

(本文编辑:杨红欣)