

## 氟维司群联合曲妥珠单抗治疗芳香化酶抑制剂耐药的晚期 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 乳腺癌的疗效观察\*

200433 上海 第二军医大学长海医院肿瘤科

吴梅红, 王梅, 王薇, 王雅杰<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 观察芳香化酶抑制剂耐药的晚期 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 乳腺癌患者化疗临床获益后, 行氟维司群联合曲妥珠单抗维持治疗的疗效及不良反应。方法 11 例芳香化酶抑制剂耐药的晚期 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 乳腺癌患者化疗临床获益后, 接受氟维司群内分泌治疗联合曲妥珠单抗靶向治疗维持。氟维司群 500mg 肌肉注射, 每月 1 次, 第 1 个月的第 14 天加用 500mg 肌肉注射 1 次。曲妥珠单抗 6mg/kg 静滴, 每 3 周重复。结果 所有患者均可评价疗效, 其中 CR 1 例, PR 1 例, SD 5 例, 有效率 (RR) 为 18.2%, 疾病控制率 (DCR) 为 63.6%。平均无疾病进展生存时间为 8.4 个月。毒副反应轻微, 多为 1~2 级, 无 3 级以上不良反应。结论 芳香化酶抑制剂耐药的晚期 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 乳腺癌患者, 化疗有效后可行氟维司群内分泌治疗联合曲妥珠单抗靶向维持治疗, 可延长其无疾病进展生存时间。

**【关键词】** 乳腺癌; 芳香化酶抑制剂耐药; 氟维司群; 曲妥珠单抗

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2014)06-0512-04

### Combination of fulvestrant and trastuzumab for the treatment of Luminal B (HER-2 positive) advanced breast cancers after prior aromatase inhibitors

WU Meihong, WANG Mei, WANG Wei, WANG Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: WANG Yajie, E-mail: yjw0820@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy and safety of Luminal B (HER-2 positive) advanced breast cancer patients who receive fulvestrant combined with trastuzumab after prior aromatase inhibitors and disease controlled by chemotherapy. **Methods** There were 11 advanced aromatase inhibitors Luminal B breast cancer patients who received fulvestrant plus trastuzumab as maintenance therapy, after they benefited from palliative chemotherapy. Fulvestrant regimen was 500 mg every month plus 500 mg on day 14 of month 1 and trastuzumab regimen was 6mg/kg every 3 weeks. **Results** All patients were available for evaluation. Of the 11 patients, 1 case got complete response (CR), 1 case had partial response (PR) and 5 cases had stable disease (SD). The average PFS was 8.4 months. The objective response rate was 18.2% and disease control rate was 63.6%. The treatment was well tolerated and no severe adverse effects were observed. **Conclusion** The combination of fulvestrant and trastuzumab regimen is effective and tolerable in the treatment of advanced Luminal B (HER-2 positive) breast cancer patients who resistant to aromatase inhibitors after palliative chemotherapy to prolong the progression-free survival time.

**【Key Words】** Breast neoplasms; Aromatase inhibitors; Fulvestrant; Trastuzumab

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤, 近几年发病率亦明显上升。随着乳腺癌分子亚型的确立, 对乳腺癌的治疗已趋于个体化。Luminal B 型乳腺癌患者具有特征性的临床表现, 预后较差。相对

Luminal A 型患者, Luminal B 型乳腺癌对常用的三苯氧胺及芳香化酶抑制剂不敏感。而对于 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 患者, 目前基础研究已经引进了雌激素受体 (ER) 信号传导通路与 HER-2 信号传导

\* 基金项目: 上海市自然科学基金资助项目 (10ZR1438100); 上海市重点学科建设项目 (B905); 上海市科委基金资助项目 (06DZ19505, 11411997500, 81072175, 81102010); 上海市卫生局科研项目资助 (2009113)

1 通讯作者, E-mail: yjw0820@hotmail.com

通路之间有交互作用的新概念,同时阻断 ER 和 HER-2 信号途径有可能克服内分泌治疗的耐药。目前已有临床试验开始实施靶向治疗与内分泌治疗的联合,并且获得较好的疗效。

目前指南推荐绝经后 Luminal B 型(HER-2 阳性)乳腺癌患者辅助化疗后的标准治疗为芳香化酶抑制剂内分泌治疗,而内分泌治疗后出现转移或病情进展的患者建议细胞毒药物治疗,治疗有效后可行维持治疗,对于内分泌依赖性乳腺癌可行内分泌维持治疗。本研究收集我科 2011 年 6 月至 2012 年 7 月收治的 11 例化疗联合曲妥珠单抗靶向治疗有效后,后续改行氟维司群联合曲妥珠单抗维持治疗的晚期 Luminal B 型(HER-2 阳性)乳腺癌病例,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 11 例女性乳腺癌患者,初诊发病年龄 41~59 岁,中位年龄 45 岁,接受维持治疗年龄为 45~61 岁,中位年龄 50 岁。均接受乳腺癌改良根治术。术后病理均证实为浸润性导管癌,免疫组化标记:ER(+)、PR(+)、HER-2(+++)或 HER-2(++)但 FISH 检测为阳性,Ki-67 任何水平。转移部位经 B 超、CT、MRI、骨 ECT 或穿刺取活检病理等检查确诊。所有患者均为绝经后,已在辅助或一线治疗中应用过芳香化酶抑制剂(AI),但在 AI 治疗过程中或结束后 6 个月内出现疾病进展,即已出现 AI 耐药。发现转移或疾病进展后接受姑息化疗联合曲妥珠单抗靶向治疗,治疗获益(疗效评价为完全缓解、部分缓解或稳定)。全部患者随访至疾病进展为止。见表 1。

**1.2 治疗方法** 氟维司群 500mg 肌肉注射,每月 1 次,第 1 个月的第 14 天加用 500mg 肌肉注射 1 次,自化疗停止起用药,治疗持续至病情进展或出现不可耐受的不良反应。曲妥珠单抗 6mg/kg 静滴,每 3 周重复,用药自联合化疗起持续至病情进展或出现不可耐受的不良反应。每 2 个月评价疗效。

**1.3 疗效及不良反应评价标准** 疗效按 RECIST 1.1 版评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。若 2 个月后评价为 CR、PR 及 SD 的患者,应在 1 个月后再重新测量肿瘤病灶,仍为 CR、PR 及 SD 者最后评定为 CR、PR 及 SD。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。无疾病进展生存期(PFS)

表 1 11 例 Luminal B 型(HER-2 阳性)乳腺癌患者的一般资料

临床病理参数	n	百分比(%)
局部放疗		
有	8	72.7
无	3	27.3
DFS(年)		
>2	7	63.6
<2	4	36.4
治疗前 ECOG 评分		
0 分	5	45.5
1 分	6	54.5
疾病状态		
多个部位转移	7	63.6
仅一处脏器转移	3	27.3
仅骨转移	1	9.1
姑息治疗疗效		
完全缓解	1	9.1
部分缓解	4	36.4
稳定	6	54.5

为化疗开始至肿瘤进展的时间;无疾病生存时间(DFS)为患者手术后至肿瘤复发的时间。毒性反应分级参照 NCI CTC 3.0 标准分为 0~4 级。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 版软件进行处理,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 11 例患者均可评价疗效,获 CR 1 例,PR 1 例,SD 5 例,PD 4 例。平均 PFS 为 8.4 个月,总 RR 为 18.2%,DCR 63.6%。1 例 CR 患者为 50 岁女性,乳腺癌改良根治术后接受辅助化疗、放疗及内分泌治疗,DFS 为 36.1 个月,仅发现肝脏转移,后一线姑息化疗联合曲妥珠单抗靶向治疗 6 个周期,疗效评价为 CR,接受氟维司群+曲妥珠单抗维持治疗,现已随访超过 12 个月,疗效评价仍为 CR。治疗期间快速进展 1 例为 61 岁女性,乳腺癌改良根治术后接受辅助化疗,DFS 为 17.63 个月,出现多发转移灶后接受二线化疗 6 个周期,疗效评价为 SD,接受氟维司群+曲妥珠单抗维持治疗 1.4 个月病情进展。

**2.2 不同亚组患者的疗效分析** DFS<2 年、ECOG 评分为 0 分、仅一处脏器转移、姑息治疗疗效为完全缓解、一线化疗后应用本方案的患者,PFS 较长,RR

及 DCR 较高。因患者数较少,组间未行统计学分析。见表 2。

表 2 不同亚组患者维持治疗后的疗效

临床病理参数	n	PFS (月)	近期疗效		
			CR	PR	SD
DFS(年)					
>2	7	10.8	1	1	3
<2	4	4.7	0	0	2
ECOG 评分					
0	5	9.1	1	1	2
1	6	7.8	0	0	3
疾病状态					
多个部位转移	7	6.6	0	1	2
仅一处脏器转移	3	12.5	1	0	2
仅骨转移	1	9.2	0	0	1
姑息治疗疗效					
完全缓解	1	14.0	1	0	0
部分缓解	4	10.2	0	1	2
稳定	6	6.3	0	0	3
应用时期					
一线化疗后	6	10.2	1	1	3
二线化疗后	5	6.3	0	0	2

2.3 不良反应 常见不良反应为低热(2例)、皮疹(2例)、乏力(4例)、注射部位疼痛(6例)、骨骼肌肉酸痛(1例)、胃肠道反应(3例)、一过性转氨酶升高(1例)、头晕(3例)、心动过速(2例)等,均为 1~2 级。全组未出现 3 级及以上不良反应,未出现因不良反应停止治疗及相关死亡病例。

### 3 讨论

乳腺癌是一种异质性肿瘤,化疗、内分泌治疗及靶向治疗均是目前主要的治疗手段。对复发转移性乳腺癌患者,AIs 治疗失败后可选择孕激素或氟维司群,对非甾体类 AI 治疗失败后可选用甾体类 AI 或孕激素或氟维司群,但对于具体如何选择,指南尚无明确推荐。目前乳腺癌的治疗亦已进入分子分型的时代。Luminal B 型(HER-2 阳性)乳腺癌患者,三苯氧胺及芳香化酶抑制剂治疗均可能不敏感。有研究已证实晚期 ER 阳性且 HER-2 阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂对比单用内分泌治疗的临床获益<sup>[1]</sup>。曲妥珠单抗联合来曲唑治疗 HER-2 阳性且 ER 阳性乳腺癌的一项 II 期临床试验中<sup>[2]</sup>,有效率达 26%,临床获益率为

52%,疾病进展时间(TTP)为 5.8 个月。而曲妥珠单抗联合阿那曲唑在男性进展期 ER 阳性、HER-2 阳性乳腺癌中行维持治疗的研究报道<sup>[3]</sup>,PFS 时间为 11 个月,且无任何不良反应。研究认为,由于 HER-2/MAPK 信号传导通路的过度激活及与 ER 信号通路之间的串联是内分泌治疗的耐药机制之一,曲妥珠单抗可以通过减弱该信号传导通路,从而使乳腺癌细胞对内分泌治疗重新敏感。同时阻断 ER 信号通路及 HER-2/MAPK 信号通路对抑制肿瘤生长可能具有协同作用。

氟维司群是乳腺癌内分泌治疗的一项新的选择,可以高亲和力的结合、阻断并下调 ER 的数量,使激素受体上的转录活性区域失活,并加速 ER 功能的丧失,彻底阻断 ER 信号通路。于 2011 年 3 月在中国获批上市。0020 和 0021 两项 III 期随机临床研究<sup>[4-5]</sup>显示,对于一线内分泌失败的激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌的绝经后患者,氟维司群与阿那曲唑疗效相似,且耐受性好,即便氟维司群治疗后出现耐药,患者对其他内分泌治疗药物仍具敏感性。FIRST 研究<sup>[6]</sup>提示氟维司群 500mg 较阿那曲唑 1mg 在晚期一线治疗中有更长的 PFS(23.4 个月 vs. 13.1 个月,HR = 0.66)。EFFECT 研究<sup>[7]</sup>入组非甾体类芳香化酶抑制剂耐药的的患者,证实氟维司群疗效等同依西美坦,主要终点 TTP 均为 3.7 个月。而在我国,由中国医学科学院肿瘤医院牵头的 FAST 研究<sup>[8]</sup>,入组中国人群绝经后进展期乳腺癌患者,接受氟维司群对比阿那曲唑内分泌治疗,中位 TTP 为 3.67 个月,与国外 0020 和 0021 结果相似。由于临床前研究<sup>[9]</sup>提示氟维司群疗效具有剂量依赖性,500mg 对比 250mg 用法,对 ER、PR 及 Ki-67 水平的抑制作用更为显著,且未发现因剂量增加而致的不良反应增加或新的不良事件<sup>[10]</sup>。CONFIRM 研究<sup>[11-12]</sup>报道,临床应用氟维司群 500mg vs. 250mg,PFS 获益更多。

氟维司群联合其他内分泌治疗药物的临床研究也有报道,如氟维司群联合阿那曲唑对比阿那曲唑单药的 FACT 研究<sup>[13]</sup>,该临床试验结果为阴性。HER2 阳性乳腺癌对内分泌治疗易产生耐药,在 Luminal B 型(HER-2 阳性)乳腺癌患者中,行曲妥珠单抗单药治疗的客观缓解率也仅约 15%。而氟维司群在 Luminal B 型(HER-2 阳性)型乳腺癌的内分泌治疗中,仍具一定疗效<sup>[14]</sup>。对该型乳腺癌患者,联合使用靶向治疗和氟维司群内分泌治疗<sup>[15]</sup>是新

的治疗策略。

本研究入组患者均为绝经后芳香化酶抑制剂耐药的 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 晚期乳腺癌患者, 已有化疗临床获益。维持治疗有效率与国内外报道相似, 临床获益率高于文献报道<sup>[16]</sup>, 可能与化疗有效、较早期应用、氟维司群剂量为 500mg 及内分泌治疗同时联合曲妥珠单抗靶向治疗有关。氟维司群与其他内分泌治疗药物的不良反应相似, 因该药物为臀部缓慢肌注而非口服, 部分患者有注射部位疼痛不适。联合曲妥珠单抗使用, 并未出现 3 级及以上不良反应。

对于芳香化酶抑制剂耐药的晚期 Luminal B 型 (HER-2 阳性) 乳腺癌患者, 氟维司群联合曲妥珠单抗可能是较好的治疗方案。本研究中, 该方案用于姑息化疗后维持治疗, 疗效优于文献报道, 安全性好, 值得临床推广。期待大样本的随机对照临床试验进一步明确疗效。

#### 参考文献

- [ 1 ] 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):5529-5537.
- [ 2 ] Marcom PK, Isaacs C, Harris L, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 102(1):43-49.
- [ 3 ] Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer [J]. *Breast*, 2007, 16(3):323-325.
- [ 4 ] Howell A, Robertson JF, Quaresma AJ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182, 780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(16):3396-3403.
- [ 5 ] Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(16):3386-3395.
- [ 6 ] 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.
- [ 7 ] Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10):1664-1670.
- [ 8 ] Xu B, Jiang Z, Shao Z, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(1):223-230.
- [ 9 ] Kuter I, Gee JM, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(1):237-246.
- [ 10 ] Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose [J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(4):204-210.
- [ 11 ] Di LA, Jerusalem G, Petruzella L, et al. 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.
- [ 12 ] Garnett SA, Martin M, Jerusalem G, et al. Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(1):149-155.
- [ 13 ] Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1919-1925.
- [ 14 ] Robertson JF, Steger GG, Neven P, et al. Activity of fulvestrant in HER2-overexpressing advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(6):1246-1253.
- [ 15 ] Dowsett M, Nicholson RI, Pietras RJ. Biological characteristics of the pure antiestrogen fulvestrant: overcoming endocrine resistance [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 93(Suppl 1):11-18.
- [ 16 ] Johnston SJ, Cheung KL. Fulvestrant—a novel endocrine therapy for breast cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(10):902-914.

收稿日期:2013-12-17; 修回日期:2014-02-23