

# 氟维司群联合VP16治疗多线后晚期乳腺癌1例

李倩 周宇红 庄荣源 王妍 金文 刘天舒

复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

[关键词] 氟维司群; VP16; 晚期乳腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.01.013

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)01-0073-04

## 1 病例资料

患者, 女性, 49岁。2000年5月行右乳腺癌根治术, 术后病理显示为(右乳)浸润性导管癌, 肿块直径3 cm, 腋下淋巴结11枚, 3枚见癌浸润, ER(+), PR(-), HER-2、Ki-67不详。术后CEF方案化疗6个周期后序贯三苯氧胺(tamoxifen, TAM)治疗5年。2006年6月发现锁骨上淋巴结转移, 行局部放疗联合多西他赛化疗, 达到完全缓解(complete response, CR), 其后服用法乐通。2008年8月出现骨、肺、肺门淋巴结、脑转移, 予脑转移灶伽马刀治疗、卵巢切除联合阿那曲唑口服, 达到部分缓解(partial response, PR)。2011年3月患者因骨、肺病灶进展, 同时发现肝、子宫转移首次于我科就诊, 予紫杉醇联合卡培他滨治疗6个周期, 达到PR, 其后继续用卡培他滨维持治疗。2011年11月患者出现肺门淋巴结增大, 接受姑息3线内分泌治疗: 氟维司群250 mg每月1次。2012年2月PET/CT提示疾病进展(图1): 双肺、肝脏、子宫体及宫颈多发转移; 双侧胸膜、左前胸壁转移; 多处淋巴结(双侧颈部、纵隔、左肺门、腹腔、腹膜后、右膈脚后)转移; 全身广泛骨转移; 双侧胸腔积液; 心包积液。予吉西他滨联合顺铂方案化疗1个周期后CA153由375 IU/mL升高至570 IU/mL, 同时患者出现4级血小板下降、2级白细胞下降、3级恶心呕吐及2级乏力不良反应。2012年3月行肝内转移灶穿刺术, 病理符合乳腺癌肝转移: ER(+), PR(+), HER-2(++), Ki-67(70%为+), FISH检测HER-2无扩增。调整治疗方案为: 氟维司群剂量增加至500 mg, 第0、14、28天, 其后500 mg, 每个月1次, 同时予长春瑞

滨40 mg化疗。由于患者治疗1 d后即出现3级骨髓抑制、2级乏力, 停用长春瑞滨, 骨髓功能恢复后改为VP16胶囊50 mg第1~21天, 每28天为1个周期, 2周后症状明显好转, CA153下降, 不良反应可耐受, 1~2级白细胞下降、1级胃纳减退、1级乏力。2个月后复查疗效达到PR, 疗效持续14个月, 2013年5月再次出现疾病进展, 3个月后患者死亡。

## 2 讨论

患者于2012年2月就诊时已是1例经多线内分泌及化疗失败的病例(表1), 肿瘤进展迅速, 病灶广泛, 且患者难以耐受标准化疗。经肝穿刺病理确认患者虽经多线治疗仍为激素受体阳性的病例, 尝试了氟维司群联合单药化疗的模式, 并取得了长达14个月的疗效。

化疗与内分泌治疗是否可以同时使用目前仍存在争议: 反对者认为化疗主要杀伤处于DNA复制期的肿瘤细胞, 而内分泌治疗会将肿瘤细胞抑制于DNA合成前期, 故同时使用疗效拮抗。国外针对晚期乳腺癌患者予芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)与化疗药物同时使用的I、II期临床研究也均未显示联合治疗有优势, 所以治疗指南以及专家共识一般不推荐两者同时应用<sup>[1-2]</sup>。早期研究发现TAM在体外与氟尿嘧啶<sup>[3]</sup>以及蒽环类药物<sup>[4]</sup>联合使用表现出协同作用, 甚至可克服对化疗的耐药性, 故有学者支持同时应用。因此国外曾先后进行了3项III期研究, 探讨术后辅助化疗同时或续贯内分泌治疗哪种治疗策略更优, 然而研究结果并不支持上述任何一方<sup>[5-7]</sup>。早期入组时的患者未仅限于激素受体阳性者<sup>[5]</sup>、统计学效能过弱<sup>[5-6]</sup>、随访时间过长<sup>[7]</sup>可能是两组OS及DFS差异

表 1 患者治疗经过

Tab. 1 Treatment history of the patient

Course of the disease	Time	Therapy	Effect	Duration/ month
Onset	2000.05	Right breast radical mastectomy, chemotherapy: CEF×6 cycles; Endocrinotherapy: TAM for 5 years.	Radical cure	73
First line: Palliative therapy	2006.06	Radiotherapy: DT 40 Gy/20 Fx; First line chemotherapy: Docetaxel 3 cycles; First line endocrinotherapy: Toremifene.	CR	26
Second line: Palliative therapy	2008.08	Gamma knife radiotherapy for brain metastases, radiotherapy and radionuclide therapy for bone metastases, second line endocrinotherapy: Surgical castration and anastrozole.	PR	31
Third line: Palliative therapy	2011.03	Second line chemotherapy: Paclitaxel and capecitabine for 6 cycles then capecitabine for next 4 cycles.	PR	8
Fourth line: Palliative therapy	2011.11	Third line endocrinotherapy: Fulvestrant 250 mg qm.	PD	2
Fifth line: Palliative therapy	2012.02	Third line chemotherapy: Gemcitabine and cisplatin.	Intolerance, tumor marker increased	--
Sixth line: Palliative therapy	2012.03	Chemotherapy combined with endocrinotherapy concurrently: VP16 capsule and fulvestrant 500 mg d0, 14, 28, then 500 mg qm.	PR	14

CR: Completed response; PR: Partial response; PD: Progress disease; q3w: Every three weeks; qm: Every month.

无统计学意义的原因。亚组分析却提示激素受体阳性的人群, TAM联合化疗同时治疗组较序贯组降低了患者的复发和死亡风险, 但差异无统计学意义;  $\geq T_2$  以及淋巴结阳性个数较多者, 同时TAM联合化疗治疗组在OS以及DFS上均较序贯组有优势, 且具有统计学意义。因此作者认为同时治疗是辅助治疗的另一种模式, 不应被否认<sup>[5]</sup>。在新辅助治疗中也有研究显示与以往数据相比, 新辅助化疗(FEC→紫杉醇)与阿那曲唑同时应用疗效不低於单纯新辅助化疗的历史数据<sup>[8]</sup>。这些数据都提示了内分泌治疗与化疗联合使用并无拮抗。

氟维司群可以完全抑制雌激素受体信号传导通路<sup>[9-11]</sup>, 对肿瘤控制的持续时间较长<sup>[12]</sup>, 并可抑制ER介导的耐药产生<sup>[13]</sup>, 在多线治疗失败后的患者中仍有效, 耐受性好<sup>[14]</sup>。CONFIRM研究的结论证实了氟维司群500 mg的剂量优于250 mg<sup>[15]</sup>, 对ER的抑制也更强<sup>[16]</sup>。因此, 虽然本例患者氟维司群250 mg的治疗失败, 但调高剂量后仍有可能获益。另外, 患者病程长, 多线内分泌治疗、化疗失败, 可能存在耐药, 而ER可调控导致化疗耐药因子在内的多种基因表达。Hirokuni等<sup>[17]</sup>对氟维司群以及TAM分别与多种化疗药物的同时应用进行了研究, 结果提示氟维司群在体内外均表现出与化疗药物的协同作用, 并观察到一些耐药因子在氟维司群组表达下调, 而TAM组上调。研究者认为氟维司群通过下调ER改善肿瘤的化疗耐药是两者同时使用表现出协

同作用的主要机制。基于上述研究, 在患者充分知情同意的情况下, 我们对该患者采用了高剂量氟维司群联合VP16口服化疗。治疗2周后患者症状改善, CA153下降, 2个月后评估疗效达PR, PFS 14个月, 不良反应可耐受(图2)。

内分泌治疗一般起效较慢, 氟维司群的药动力学显示, 500 mg给药时达到血药稳态需要1个月。CONFIRM研究显示, 在治疗的前12周, 250 mg组中有18.4%的患者, 500 mg组中有9.1%的患者显示出对氟维司群治疗有效, 24周时两组有效的患者比例分别为58%和55%。而Planchat等<sup>[18]</sup>报道, 晚期乳腺癌患者5线化疗的中位OS(自5线治疗第1天起至死亡)为11.7个月, TTF为2.8个月。本例患者之前已接受过多线姑息化疗, 在使用氟维司群联合口服VP16治疗后的PFS达到14个月, OS为17个月, 且起效较快, 提示氟维司群同时联合化疗可能有一定的协同作用。杨婷婷等<sup>[19]</sup>报道, 口服VP16制剂联合孕激素类药物对中位治疗为6线的患者, 总体临床获益率为16.7%, 中位无进展生存4.0个月。对比以上数据, 并结合氟维司群特殊的降解ER的作用机制, 作为联合化疗的内分泌治疗药物, 氟维司群可能更具优势。

6线治疗方案较为个体化, 尚不具备大规模推广的基础。但本例患者从中获益, 提示在多线治疗失败无标准治疗方案时, 尝试一些新的治疗方法可能给患者多一次获益的机会。

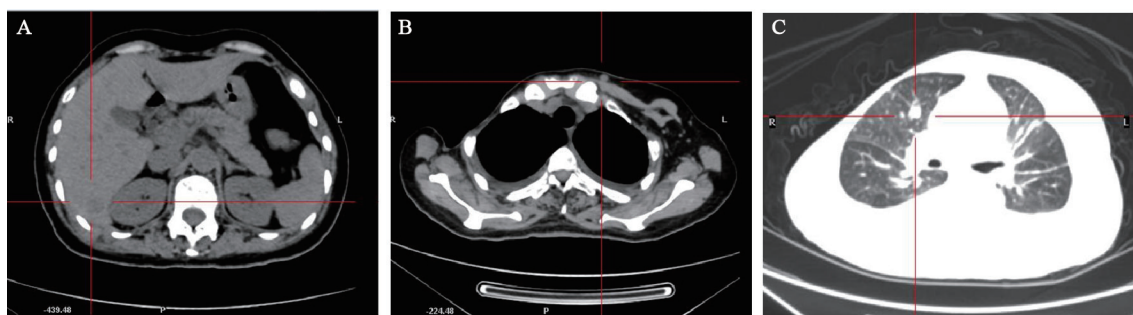


图1 氟维司群联合VP-16治疗前的PET/CT

Fig. 1 PET/CT before treatment of fulvestrant and VP-16

A: Liver metastasis; B: Chest wall metastasis; C: Pulmonary metastasis with pleural effusion.



图2 氟维司群联合VP-16治疗2个月后的PET/CT

Fig. 2 PET/CT after 2 month treatment of fulvestrant and VP-16

A: Hepatic lesion was stable after treatment; B: Lesion of chest wall was shranked; C: Lesion of the pulmonary decreased and pleural effusion disappeared.

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] 江泽飞, 徐兵河, 宋三泰, 等. 乳腺癌内分泌治疗的基本共识 [ J ] . 中华肿瘤杂志, 2006, 28(3): 238-239.
- [ 2 ] 宋三泰, 江泽飞. 乳腺癌化疗和内分泌治疗是否应当联合使用 [ J ] . 中国现代非普通外科进展, 2002, 8(6): 315-317.
- [ 3 ] BENZ C, CADMAN E, GWIN J, et al. Tamoxifen and 5-fluorouracil in breast cancer: cytotoxic synergism in vitro [ J ] . Cancer Res, 1983, 43(11): 5298-5303.
- [ 4 ] LAWRENCE P, BERTRAND J J, DANIELA V, et al. Sensitization to doxorubicin resistance in breast cancer cell lines by tamoxifen and megestrol acetate [ J ] . Biochem Pharmacol, 1996, 52(7): 1097-1102.
- [ 5 ] BEDOGNETTI D, SERTOLI MR, PRONZATO P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial [ J ] . J Natl Cancer Inst, 2011, 103(20): 1529-1539.
- [ 6 ] PICO C, MARTIN M, JARA C, et al. Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study [ J ] . Ann Oncol, 2004, 15(1): 79-87.
- [ 7 ] ALBAIN K S, BARLOW W E, RAVDIN P M, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial [ J ] . Lancet, 2009, 374(9707): 2055-2063.
- [ 8 ] WATANABE N, OOTAWA Y, KODAMA K. Concurrent administration of chemo-endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients [ J ] . Breast Cancer, 2010, 17(4): 247-253.
- [ 9 ] NICHOLSON R I, JOHNSTON S R. Endocrine therapy-current benefits and limitations [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2005, 93(Suppl 1): 3-10.
- [ 10 ] RING A, DOWSETT M. Mechanisms of tamoxifen resistance [ J ] . Endocrine-Related Cancer, 2004, 11(4): 643-658.
- [ 11 ] MOY B, GOSS P E. Estrogen receptor pathway: resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches [ J ] . Clin Cancer Res, 2006, 12(16): 4790-4793.
- [ 12 ] ROBERTSON J F R, GUTTERIDGE E, CHEUNG K L, et al. Clinical efficacy of fulvestrant and effects on estrogen receptor levels during first-line endocrine treatment of patients with advanced breast [ J ] . Cancer Breast Cancer Res, 2004, 88(Suppl 1): 236-237.
- [ 13 ] DOWSETT M, NICHOLSON R I, PIETRAS R J. Biological characteristics of the pure antiestrogen fulvestrant: overcoming

- endocrine resistance [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2005, 93(Suppl 1): 11-18.
- [ 14 ] FRANCO S, PEREZ A, TAN-CHIU E, et al. Response to fulvestrant in heavily pretreated postmenopausal women: a single-center experience breast [ J ] . Cancer Res, 2004, 88(2): 103-108.
- [ 15 ] DI LEO A, JERUSALEM G, PETRUZELKA 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.
- [ 16 ] ROBERTSON J F, NICHOLSON R I, BUNDRED N J, et al. Comparison of the short-term biological effects of 7 $\alpha$ -[ 9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl ] estra-1,3,5, (10)-triene-3,17 $\beta$ -diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer [ J ] . Cancer Res, 2001, 61(18): 6739-6746.
- [ 17 ] HIROKUNI L, NARUTO T, TOMOHIRO N, et al. Combination treatment with fulvestrant and various cytotoxic agents (doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, and 5-fluorouracil) has a synergistic effect in estrogen receptor-positive breast cancer [ J ] . Cancer Sci, 2011, 102(11): 2038-2042.
- [ 18 ] PLANCHAT E, ABRIAL C, THIVAT E, et al. Late lines of treatment benefit survival in metastatic breast cancer in current practice [ J ] . Breast, 2011, 20(6): 574-578.
- [ 19 ] 杨婷婷, 王涛, 边莉, 等. 化疗联合内分泌治疗对标准治疗失败晚期转移性乳腺癌的探索性研究 [ J ] . 肿瘤研究与临床, 2013, 25(7): 445-447.
- ( 收稿日期: 2013-11-01 修回日期: 2013-01-05 )