



· 医学热点研究解读 ·

瑞博西林联合氟维司群用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体2阴性晚期乳腺癌的Ⅲ期研究——MONALEESA3研究解读



莫 森 (统计解读)
复旦大学附属肿瘤医院
肿瘤预防部, 复旦大学
上海医学院肿瘤学系



黄 亮 (临床解读)
复旦大学附属肿瘤医院
乳腺外科, 复旦大学上
海医学院肿瘤学系



管晓翔 (简评)
江苏省人民医院肿瘤科

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0468-08

【简评】

MONALEESA-3研究证实选择细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂瑞博西林 (ribociclib) 联合氟维司群内分泌治疗, 可给患者带来优异的临床疗效, 因此这项治疗方案将积极推动强强联合内分泌治疗时代的到来, 但是其有效性在亚裔人群中, 仍需开展更多的临床研究来证实。基于此项研究笔者有以下体会:

① 氟维司群是目前内分泌联合治疗的首选: MONALEESA-3研究的亚组分析显示, 氟维司群单药治疗组达到了18.3个月的无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 这一结果印证了此前的FIRST和FALCON等研究, 提示氟维司群是晚期乳腺癌内分泌治疗的最强单药。CDK4/6抑制剂最初与AI联合治疗, 后来因为氟维司群在晚期乳腺癌的一线治疗中的良好疗效, 研究者开始关注CDK4/6抑制剂联合氟维司群的治疗, 既往POLAMA-3和MONARCH-2两项Ⅲ期研究分别比较了palbociclib和abemaciclib联合氟维司群二线治疗的效果, 证实CDK4/6抑制剂联合氟维司群均能显著延长PFS, 整体疗效出色。此项MONALEESA-3研究结果也证明ribociclib联合氟维司群可成为对激素受体 (hormone receptor, HR) (+) /人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) (-) 晚期乳腺癌一线治疗的首选。因此更多CDK4/6抑制剂将选择氟维司群作为目前联合内分泌治疗的药物。

② 靶向联合内分泌治疗成为晚期乳腺癌治疗的新模式: MONALEESA-3等系列研究的结果显示, CDK4/6抑制剂联合氟维司群将成为绝经后HR (+) /HER2 (-) 晚期乳腺癌患者一线/二线治疗的新选择, 虽然联合治疗方案的不良反应发生率较单药治疗组高, 但安全性仍在可控范围内。目前随着靶向治疗的兴起, 如磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) 抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂等联合内分泌治疗, 都将是临床研究积极探索的方向。因此选择疗效最好的内分泌药物联合靶向治疗, 进行强强联合, 才可能得到最佳的临床疗效。

本期分享的是2018年6月3日在线发表在
*J Clin Oncol*的MONALEESA-3研究^[1]。这是一

项针对激素受体 (hormone receptor, HR) (+)
/人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth

通信作者: 黄 亮 E-mail: fdhlyx@163.com

factor receptor 2, HER2) (-) 晚期乳腺癌患者的Ⅲ期临床研究, 探索细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂瑞博西林 (ribociclib) 联合氟维司群相比氟维司群单药的疗效和安全性。

1 研究背景

众所周知, 乳腺癌是全球女性最高发的癌症。30%~40%的早期乳腺癌会发展为转移性乳腺癌, 5%~10%初诊即为晚期乳腺癌。晚期乳腺癌通常不可治愈, 早期研究数据显示, 中位生存期2~3年, 仅25%能存活5年^[2]。因此, 晚期乳腺癌的治疗目标是延长生存时间与保证生活质量, 既要生命的长度, 也要生命的宽度。

既往研究显示, 对于HR (+) /HER2 (-) 的患者, 化疗或内分泌治疗总生存期 (overall survival, OS) 相似, 但内分泌治疗患者生活质量和一线无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 优于化疗。因此, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南与中国晚期乳腺癌诊治专家共识等国内外诊疗规范文件均指出, 内分泌治疗是雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性晚期乳腺癌的优选方案, 即使内脏转移, 除非有内分泌耐药的顾虑或疾病需要快速缓解, 否则都应优选内分泌治疗。

乳腺癌内分泌治疗始于20世纪70年代, 三苯氧胺 (他莫昔芬) 是第一个用于HR (+) 晚期乳腺癌的内分泌药, 一线中位PFS为6~9个月。到90年代, 三类芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AI) 的应用使晚期乳腺癌一线PFS延长到10~13个月。2002年, 新的选择性ER下调剂氟维司群获批用于晚期乳腺癌的治疗, 开启内分泌治疗的新篇章。研究表明, 高剂量氟维司群 (500 mg) 可使患者一线PFS延长到16.6个月, 是目前乳腺癌一线内分泌治疗的最强单药。

人类追求理想的疗效永无止境, 在单药疗效发挥到极致, 联合靶向药物疗效是否会更好?2014年, 依维莫司和依西美坦联合开启了晚期乳腺癌内分泌+靶向治疗的新时代。2015年, CDK4/6抑制剂帕博西林 (palbociclib) 崭露头角, 可联合来曲唑。CDK4/6抑制剂的作用原理是抑制D型细胞周期蛋白-CDK4/6复合物, 从而抑制细胞周期进展。到2016年, 证实帕博西林可联合氟维司群。2017年第2种CDK4/6抑制剂瑞博西林获批, 即本研究的主要研究药物。现已知道, 2018年3种CDK4/6抑制剂 (帕博西林、瑞博西林、玻玛西林) 均获批可与AI类、氟维司群、他莫昔芬等多种药物联合用于晚期乳腺癌的治疗 (图1)。



图 1 2014—2018年NCCN指南HR阳性晚期乳腺癌基于内分泌治疗的可选方案汇总^[3]

Fig. 1 NCCN guidelines for HR positive-advanced breast cancer from 2014 to 2018

在MONALEESA3之前, PALOMA、MONALEESA、MONARCH 3个系列研究已证实, 对于绝经前、围绝经期和绝经后HR (+) /HER2 (-) 晚期乳腺癌, CDK4/6抑制剂+传统内分泌治疗较单纯内分泌治疗可显著延长PFS; CDK4/6抑制剂+氟维司群联合用于HR (+) 乳腺癌二线及后线治疗也具有一定疗效。但尚无研究评估CDK 4/6抑制剂+氟维司群用于HR (+) /HER2 (-) 晚期乳腺癌一线治疗或既往内分泌治疗>12个月后复发但仍未接受后续治疗的患者。

MONALEESA3即旨在评估瑞博西林+氟维司群用于绝经后HR (+) /HER2 (-) 晚期乳腺癌

一线治疗或仅接受≤1线内分泌治疗的晚期患者疗效。

2 研究方法

2.1 设计概况

研究入组绝经后女性或男性、HR (+) /HER2 (-) 患者, 既往无内分泌治疗或仅接受过≤1线内分泌治疗。以2:1随机分配至试验组瑞博西林 (600 mg/d口服, 治疗3周, 停药1周)+氟维司群 (500 mg) 或对照组安慰剂+氟维司群 (500 mg)。预设分层因素包括是否伴肝/肺转移、既往内分泌治疗情况。主要研究终点是当地中心评估的PFS, 次要终点包括OS等 (图2)。

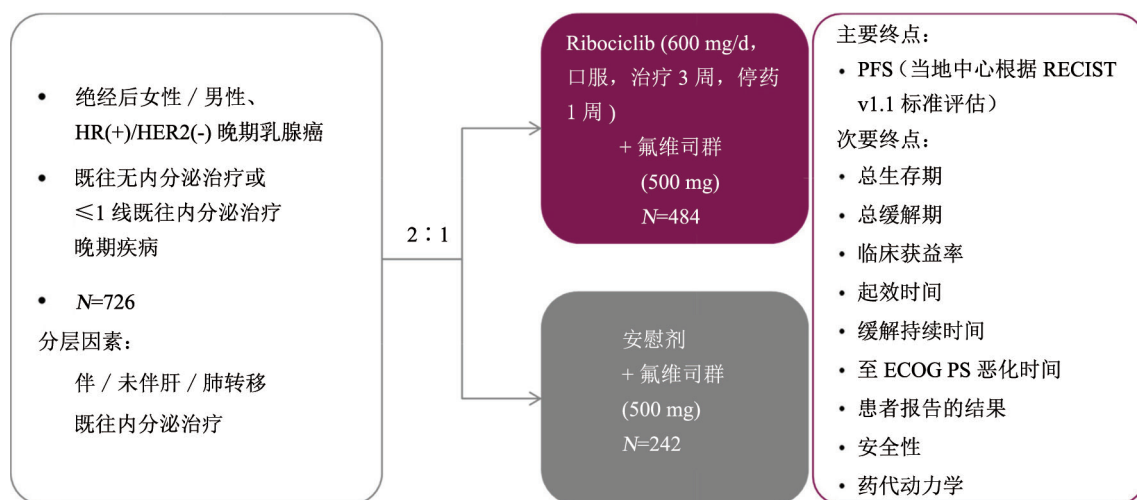


图2 患者入组与随机分配情况

Fig. 2 Enrollment and randomization

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

2.2 研究对象关键入排标准

关键纳入标准: 绝经后女性/男性; ≥1个可评估病变或≥1个主要的溶骨性病变; 既往无内分泌治疗或≤1线既往内分泌治疗晚期疾病; ECOG PS≤1。关键排除标准: 既往化疗、氟维司群、CDK4/6抑制剂治疗晚期乳腺癌; 炎性乳腺癌; 临床显著的心律不齐和(或)控制不佳的心脏病, 包括QTcF>450 ms; 由于疾病负荷不适合内分泌治疗。

可见本研究涵盖了一线和二线治疗。其中一线是针对完成(新)辅助内分泌治疗>12个月后复发或新发晚期/转移性疾病(未接受既往内分泌治疗)。二线及早期复发是针对(新)辅助内

分泌治疗期间或完成治疗12个月内早期复发, 或完成(新)辅助内分泌治疗>12个月后复发且经一线内分泌治疗(抗雌激素/AI)后进展, 或初始诊断晚期乳腺癌且经一线内分泌治疗(抗雌激素/AI)后进展。

2.3 研究方案修正

回顾研究方案, 经历了2次修正。第1次在2016年2月17日, 主要更新和明确了安全性监测内容, 在所有瑞博西林相关试验中保持一致, 同时允许男性乳腺癌患者入组。第2次在2016年7月28日, 已完成全部入组, 主要有3处重大改动: ① 鉴于该药其他研究及同类药物均显示CDK4/6抑制剂有效, 故删去无效性中期分析(futility

interim analysis)；②考虑一线事件发生比二线慢，故删去有效性中期分析（efficacy interim analysis）并增加最终分析时对于一线亚组的PFS事件数要求，以保障将来一线亚组检验效能；③基于独立评估委员会（Blinded Independent Review Committee, BIRC）评估的PFS改完全评估为抽检评估（抽40%），不作为次要终点，仅作为主要终点补充。值得注意的是，一般认为BIRC评估比研究者评估的PFS更客观。

2.4 样本量估计

根据文献回顾，对照组中位PFS一线预计18.0个月，二线预计6.5个月，假设40%来自一线，60%来自二线，预计总体疗效为9.0个月。假设研究组可降低风险33%，即 $HR=0.67$ ，推测其中位PFS为13.4个月。在单侧 $\alpha=0.025$ 、 $power=95\%$ 的条件下，预计入组19个月，总随访26个月，考虑10%失访，总样本量需660例，相应事件数364例。方案修正后，一线事件数应 ≥ 125 例，故最终实际纳入样本量更多。

2.5 统计分析计划

主要终点当地中心评估的PFS与次要终点OS采用层次检验，即仅在PFS差异有统计学意义时才能进行OS检验。基于现有样本量，对OS预期 $HR=0.71$ ，需事件数351例（预计随机后56.0个月观察到）将有85%的 $power$ 检验出差异有统计学意义；预设2次中期分析，第1次在PFS分析同时（约26.0个月），第2次在观察到75%的OS事件数时（约39.0个月）。

3 结果

2015年6月—2016年6月共726例患者完成了随机分组。截至2017年11月3日，中位随访时长20.4个月，全分析集包括试验组484例和对照组242例患者，分别发生210例和151例PFS事件，最终接受治疗的483例和241例患者纳入安全性分析集。

患者基线特征如表1所示。中位年龄63岁，在CDK4/6抑制剂系列研究中最大，因为仅入组绝经后女性。种族以高加索人为主，亚裔不到10%，达不到中国同步审批上市的要求。内脏转移患者约为60.0%，骨转移患者约为21.0%；由于单纯骨转移患者PFS可达22个月以上，因此研

究尽量避免过多入组这类患者，否则较难观察到疗效差异。既往内分泌一线治疗、二线+早期复发约各占一半。仍接受治疗的患者试验组为42.1%、对照组为26.0%。停止治疗的主要原因是疾病进展，对照组为58.7%，试验组为39.9%；其次包括不良反应、医师决定等。

全分析集之中，研究者评估的PFS显示试验组明显获益，氟维司群单药中位PFS为12.8个月，联合瑞博西林中位PFS达20.5个月，平均风险比为0.593，即与对照组相比，氟维司群联合瑞博西林的疾病进展风险降低了40.7%，超过了预计的33.0%。基于盲态BICR评估的支持性分析结果相似，对照组中位PFS为10.9个月，试验组尚未达到，预计在20.0个月以上， $HR=0.492$ （95% CI: 0.345~0.703，图3）。

亚组分析显示，既往内分泌治疗一线与二线的患者，联合治疗都优于氟维司群单药（图4、5）。除种族以外，其余各个亚组均显示联合治疗显著优于氟维司群单药。种族中高加索人也获益，但亚裔及其他组由于人数过少，风险比可信区间跨1且非常宽，故无法推断组间差异，因此亚裔人群有必要重做研究。

一线治疗亚组中，联合治疗尚未观察到中位PFS，预计超过24.0个月，将达到最长一线缓解时间；氟维司群单药中位PFS达18.3个月，高于FALCON研究的16.6个月。后者入组初治IV期患者，从未接受过内分泌治疗，是对内分泌治疗非常敏感的人群；而临床上更多是内分泌治疗后发生复发转移的患者，氟维司群单药疗效究竟如何？本研究间接回答了这个问题，一线纳入既往接受过辅助内分泌治疗后进展的患者，同样达到了18.3个月的中位PFS。因此，即使患者无法用CDK4/6抑制剂，氟维司群单药对这种辅助内分泌治疗 >12.0 个月以后进展的患者同样具有较好的疗效。

二线+早期复发的亚组中，中位PFS从对照组的9.1个月提高到试验组的14.6个月，相比单药PFS延长5.5个月。同类研究显示，二线治疗CDK4/6抑制剂的确会带来生存期的延长，但主要体现在PFS，而OS差异并无统计学意义。

表 1 患者基线特征

Tab. 1 Demographics and baseline characteristics

[n(%)]

Characteristic	Ribociclib + fulvestrant (N=484)	Placebo + fulvestrant (N=242)	Characteristic	Ribociclib + fulvestrant (N=484)	Placebo + fulvestrant (N=242)
Female	484 (100.0)	242 (100.0)	Prior endocrine therapy status [#]		
Age/year			Treatment naive	238 (49.2)	129 (53.3)
Median	63	63	Up to one line of endocrine therapy	236 (48.8)	109 (45.0)
Range	31–89	34–86	Prior endocrine therapy setting		
Race			(Neo) adjuvant	289 (59.7)	142 (58.7)
White	406 (83.9)	213 (88.0)	Advanced	110 (22.7)	40 (16.5)
Asian	45 (9.3)	18 (7.4)	Prior chemotherapy		
Native American	5 (1.0)	1 (0.4)	Adjuvant	209 (43.2)	101 (41.7)
Black	3 (0.6)	2 (0.8)	Neoadjuvant	65 (13.4)	30 (12.4)
Unknown	15 (3.1)	5 (2.1)	Metastatic sites		
Other	10 (2.1)	3 (1.2)	0	2 (0.4)	0 (0.0)
ECOG PS			1	151 (31.2)	73 (30.2)
0	310 (64.0)	158 (65.3)	2	156 (32.2)	76 (31.4)
1	173 (35.7)	83 (34.3)	3	114 (23.6)	48 (19.8)
Missing	1 (0.2)	1 (0.4)	4	38 (7.9)	34 (14.0)
Disease stage at study entry			≥5	23 (4.8)	10 (4.1)
II	2 (0.4)	0 (0.0)	Missing	0 (0.0)	1 (0.4)
III	4 (0.8)	2 (0.8)	Sites of metastases		
IV	478 (98.8)	239 (98.8)	Bone	367 (75.8)	180 (74.4)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	Bone only	103 (21.3)	51 (21.1)
HR status			Visceral	293 (60.5)	146 (60.3)
ER(+)	481 (99.4)	241 (99.6)	Lung	146 (30.2)	72 (29.8)
PR(+)	353 (72.9)	167 (69.0)	Liver	134 (27.7)	63 (26.0)
Disease-free interval* t/month			Lung or liver	242 (50.0)	121 (50.0)
De novo	97 (20.0)	42 (17.4)	Central nervous system	6 (1.2)	2 (0.8)
Non-de novo	387 (80.0)	199 (82.2)	Other [△]	102 (21.1)	51 (21.1)
≤12	22 (4.5)	9 (3.7)	Lymph nodes	199 (41.1)	115 (47.5)
>12	365 (75.4)	190 (78.5)	Soft tissue	23 (4.8)	14 (5.8)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	Skin	20 (4.1)	8 (3.3)
			Breast	4 (0.8)	1 (0.4)
			None	2 (0.4)	0 (0.0)
			Missing	0 (0.0)	1 (0.4)

PR: Progesterone receptor. *: De novo included patients with no first recurrence/progression or with a first recurrence/progression within 90 days of diagnosis with no prior medication. For non-de novo disease, disease-free interval was defined as the time from initial diagnosis to first recurrence/progression. #: Fourteen patients not included because of missing data or criteria not being met. △: Other visceral sites included metastatic site other than soft tissue, breast, bone, lung, liver, central nervous system, skin and lymph nodes

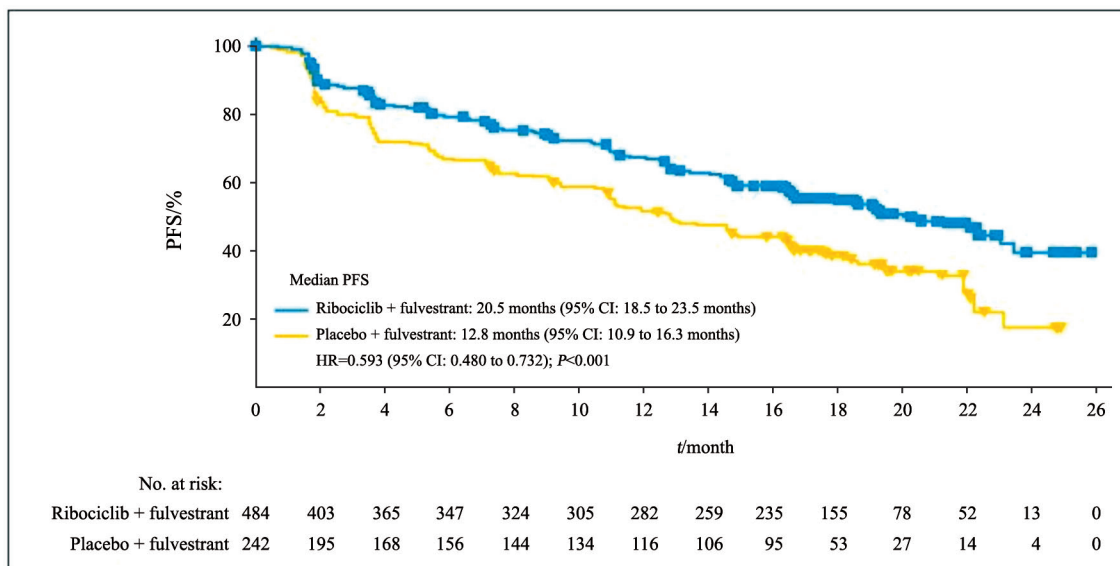


图3 主要研究结果当地中心评估的PFS

Fig. 3 Kaplan-Meier analysis of locally assessed PFS

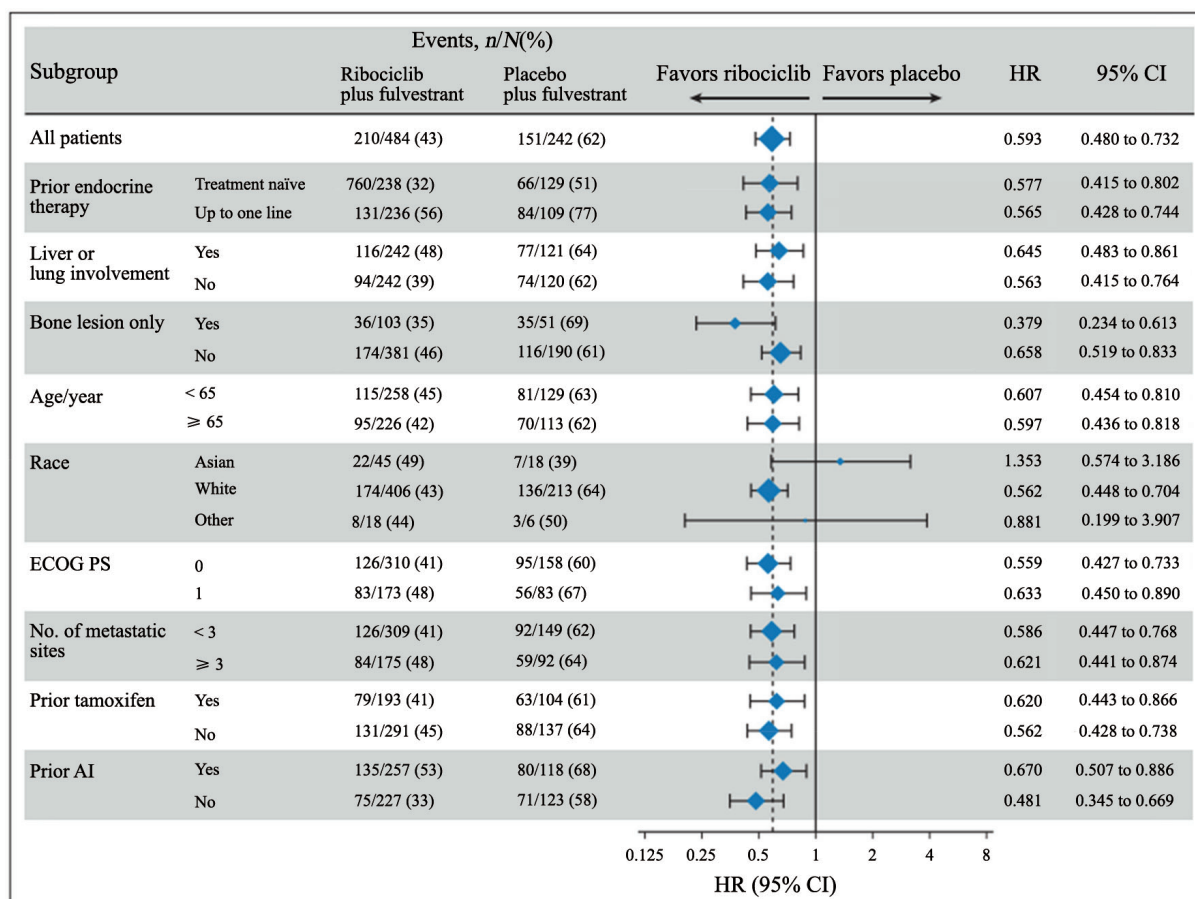


图4 当地中心评估的PFS亚组分析结果

Fig. 4 Locally assessed PFS outcomes in patient subgroups

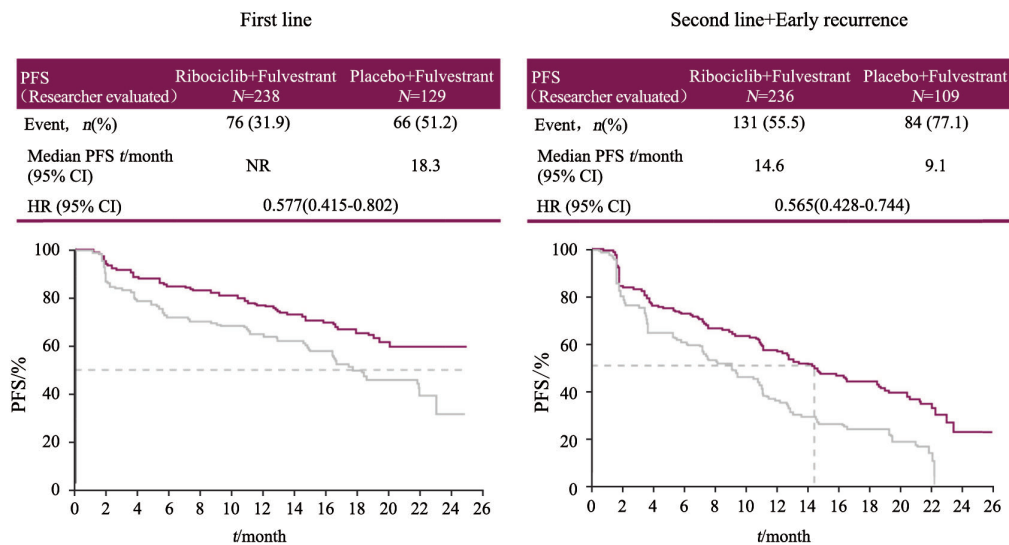


图5 不同既往内分泌治疗亚组的PFS结果

Fig. 5 Locally assessed PFS outcomes in patient subgroups according to prior endocrine therapy status

次要研究终点客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和临床获益率 (clinical beneficial rate, CBR) 均观察到联合治疗相比单药显著提高, 但OS数据尚不成熟。

两组药物治疗相对剂量强度相似, 试验组发生较多的剂量减少和中断情况。安全性方面, 试验组有较多血液系统不良事件发生, 患者1周内基本可恢复到正常水平。非血液系统不良事件主要包括恶心、疲劳、腹泻、呕吐和关节痛。

总之, 与氟维司群单药相比, 瑞博西林联合氟维司群时PFS显著改善且具有临床意义。安全性可管理, 与CDK4/6抑制剂既往III期研究结果一致。因此, 瑞博西林联合氟维司群可成为绝经后HR (+) /HER2 (-) 晚期乳腺癌患者一线或二线治疗新选择。这是首项证实CDK 4/6抑制剂+氟维司群用于既往未接受内分泌治疗的晚期乳腺癌患者或完成既往 (新) 辅助内分泌治疗>12个月后复发患者有效的研究。

4 讨论

MONALEESA3研究设计很精巧, 涵盖了一线和二线, 但也存在几个遗憾。首先是亚裔人群纳入太少, 导致在中国上市延迟。第2个遗憾是仍然不能回答临床关注的原发性内分泌耐药患者是否可从CDK4/6抑制剂逆转耐药的问题。原发性内分泌耐药是指根治性手术后内分泌治疗2年内发生复发转移, MONALEESA3研究纳入了这

类患者, 但比例很低, 仍有待后续研究来解答。

CDK4/6抑制剂联合氟维司群在绝经后HR (+) 晚期乳腺癌二线及以上的应用主要涉及三大研究: PALOMA3、MONARCH2和MONALEESA3, 其中MONALEESA3为亚组结果。PALOMA3纳入二线及后线治疗患者, MONARCH2和MONALEESA3针对二线患者, 联合CDK4/6抑制剂可达到14~16个月, 风险比下降都在40%以上。

CDK4/6抑制剂在绝经后HR (+) 晚期乳腺癌一线的应用, 其中PALOMA2、MONALEESA2、MONARCH3都是联合AI类, 结果也是相似的, 单药PFS达到14~16个月, 联合CDK4/6抑制剂后可达25个月以上, 风险比下降40%以上。而本研究联合的是氟维司群, 即单用疗效最好的内分泌治疗药物, 效果也是相似的, 中位PFS目前尚未达到, 预计在24个月以上 (HR=0.58)。

此外, 绝经前患者也有3个研究涉及。PALOMA3、MONARCH2研究都有绝经前或围绝经期亚组, MONALEESA7专门纳入绝经前患者, 三项研究结果都具有临床意义, 无论之前是否使用过内分泌治疗, 无论一线还是二线, 联合CDK4/6抑制剂均具有更好的疗效。

综上所述, 晚期乳腺癌已进入内分泌+靶向治疗时代, 可选治疗策略非常多。传统选择

是先AI类药物8~14个月的缓解；后续可更换其他AI类药物获得3~4个月的延长，或用AI类/氟维司群+靶向药物依维莫司获得7~11个月的延长，或二线氟维司群+CDK4/6抑制剂获得最长11个月以上延长。第2种选择，一线最强单药500 mg氟维司群获得16~22个月PFS，但后续治疗AI+靶向尚无循证医学证据。第3种选择是一线AI+CDK4/6抑制剂，证据来自PALOMA2、MONALEESA2、MONARCH3研究，获得约

24个月PFS；后续治疗氟维司群+靶向药物，仅有回顾性研究数据显示可获得约6.5个月的延长。第4种选择就是本研究提供的一线氟维司群+CDK4/6抑制剂，强强联合，预计可获得26个月以上的缓解；后续治疗AI+靶向治疗预计可获得7~11个月的延长，但仅为预测数据（图6）。

以上策略对于OS都没有显著提高，因此，如何将PFS延长转换成OS获益，是后续临床试验需重点考虑的问题。

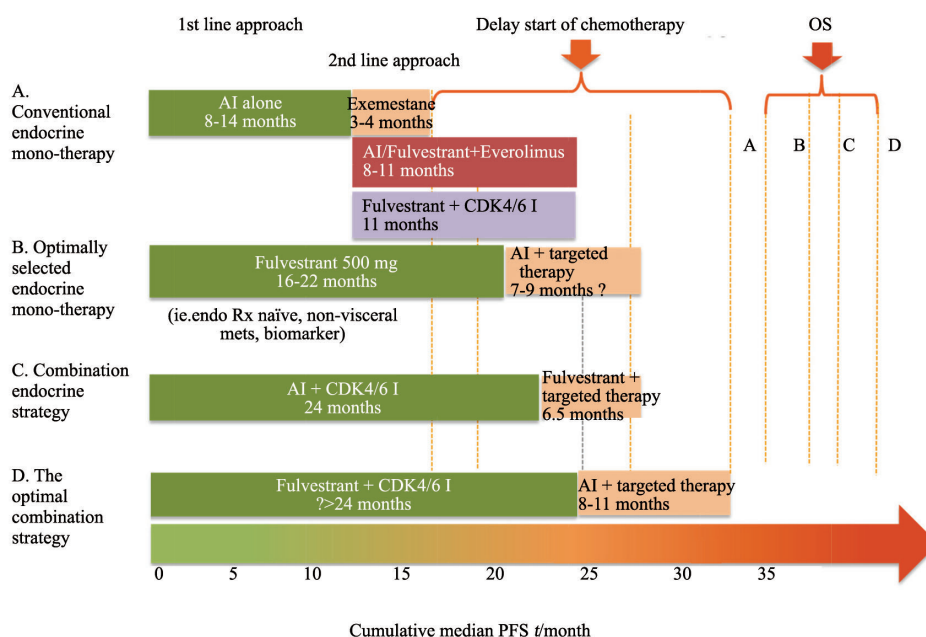


图6 晚期乳腺癌内分泌+靶向的治疗选择

Fig. 6 Treatment strategies for advanced breast cancer based on endocrine therapy

致谢：本文部分内容借鉴了国际国内同行专家观点，在此感谢！

【参 考 文 献】

[1] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 [J] . J Clin Oncol, 2018, 20, 36(24): 2465-2472.

[2] HUOBER J, THURLIMANN B. The role of combination chemotherapy in the treatment of patients with metastatic breast cancer [J] . Breast Care, 2009, 4: 367-372.

[3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V1.2013. [EB/OL] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer.V1.2014. [EB/OL] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer.V2.2015. [EB/OL] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer.V1.2016. [EB/OL] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer.V2.2017. [EB/OL] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

[8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer.V2.2018. [EB/OL] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

(收稿日期：2019-04-25 修回日期：2019-05-20)