第 6 届晚期乳腺癌国际共识会议对激素受体阳性晚期乳腺癌的更新要点及解读

巨淑慧，李恒宇*
（海军军医大学附属长海医院甲状腺乳腺外科，上海 200433）

摘要：晚期乳腺癌（advanced breast cancer，ABC）国际共识会议是由欧洲肿瘤学院（European School of Oncology，ESO）联合欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）举办的乳腺癌学术领域重要的国际性会议。会议基于最新的循证医学证据，为ABC患者的管理制定国际共识指南，旨在影响治疗决策、延长患者生命及提高患者生活质量。根据不同激素受体（hormone receptor，HR）和人类表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor-2，HER2）状态，乳腺癌被分为不同的分子分型，其中HR阳性/HER2阴性乳腺癌最为常见。随着内分泌治疗和靶向治疗等多种新型治疗药物的涌现，如何选择治疗药物、怎样做好治疗策略优化是为晚期患者带来生存获益的关键。2021年11月，第6届ABC国际共识会议已于线上成功召开，为临床实践提供了指导。该文对会议中HR阳性/HER2阴性ABC领域相关内容更新及投票结果进行解读，以期为ABC患者用药提供参考。

关键词：乳腺癌；激素受体阳性；人类表皮生长因子受体-2阴性；晚期乳腺癌国际共识会议；CDK4/6抑制剂
中图分类号：R737.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）04-0347-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.04.001

Updated key points and interpretation of the Sixth International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer focusing on the hormone receptor positive subtype

JU Shuhui, LI Hengyu*
（*Department of Thyroid and Breast Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China*）

Abstract: The International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer（ABC） is a premier international conference in breast cancer field organized by European School of Oncology（ESO） and European Society for Medical Oncology（ESMO）. The conference aims to develop international consensus guidelines for the management of ABC patients, affect treatment decisions, prolong patients' overall survival, and improve patients' quality of life based on the latest evidence-based medical solutions. Breast cancer is divided into different subtypes on different hormone receptor（HR） and human epidermal growth factor receptor-2（HER2） status. HR positive/HER2 negative breast cancer is the most common. With the emergence of various novel candidates for endocrine and targeted therapies, optimal drug selection and appropriate arrangement is critical to the prolongation of patients' survival. November 2021, the Sixth International Consensus Conference for ABC was successfully held online, which provided guidance for the clinical practice. The article reviewed the updated key points and interpretation of HR positive/HER2 negative ABC part, in order to provide reference for the medication of ABC patients.

Key words: breast cancer; hormone receptor positive; human epidermal growth factor receptor-2 negative; the International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer; CDK4/6 inhibitor

---

* 第 6 版《晚期乳腺癌国际共识指南》尚未正式发布，相关更新内容来源于第 6 届晚期乳腺癌国际共识会议

收稿日期：2022-02-15

作者简介：巨淑慧，住院医师，硕士研究生，研究方向：甲状腺与乳腺肿瘤综合治疗。
通信作者：李恒宇，副教授，副主任医师，研究方向：乳腺癌综合治疗。

自 2011 年起，欧洲肿瘤学院（European School of Oncology，ESO）联合欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）每 2 年组织一届晚期乳腺癌（advanced breast cancer，ABC）国际共识会议，并进行《晚期乳腺癌国际共识指南》更新。2021 年 11 月，基于最新循证医学证据，第 6 届 ABC 国际共识会议成功举办。在所有乳腺癌的类型中，激素受体（hormone receptor，HR）阳性 / 人表皮生长因子受体 -2（human epidermal growth factor receptor-2，HER2）阴性乳腺癌占全部乳腺癌的 60% ～ 75%[1]，是乳腺癌最常见的亚型。会议对 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 相关定义和诊疗等表述进行更新和投票，现将要点进行解读。

1 内分泌治疗（endocrine therapy，ET）敏感 / 耐药性的重新定义

HR 阳性 ABC 患者对 ET 的敏感 / 耐药性是制定治疗决策的关键。本次更新将患者分为 3 类，第 1 类是未接受 ET 的人群，因没有接受过 ET，故这些患者对 ET 的敏感度或耐药性未知。第 2 类是原发性内分泌耐药者，定义为辅助 ET 期间前 2 年复发，或晚期一线 ET 6 个月内进展者。第 3 类是继发（获得性）内分泌耐药者，定义为除未接受 ET 和原发性内分泌耐药以外的其他临床情况 [2]。

值得注意的是，此次更新中强调了未接受 ET 人群。临床上一般将初治Ⅳ期、未经 ET 的复发转移患者称为敏感复发人群。此外，判断患者对内分泌敏感或耐药，不应仅仅取决于传统 ET 药物的使用情况，而是应当基于目前现有治疗药物，如周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）4/6 抑制剂、磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）抑制剂等进行综合考量。

本次会议内容中，继发性耐药人群的范围相较以往扩大。实际上，既往内分泌耐药的定义划分主要是基于临床研究人群的入组需求。在实际应用中，制定相应的临床策略时可不必根据定义进行“一刀切”。

2 转移病灶活检

在本次会议中，98% 的专家认为生物标志物在转移期应至少重新评估 1 次，特别是雌激素受体（estrogen receptor，ER）和 HER2。免疫组织化学法评估质量对确保制定适合的治疗决策至关重要。若转移病灶的 ER 和 HER2 检测结果与原发肿瘤不同，则不能明确使用哪种结果来决定治疗策略，且很难通过临床试验解决这一问题。故应根据具体情况个体化使用批准用于三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）、ER 阳性 /HER2 阴性或 HER2 阳性的 ABC 疗法。71% 的专家建议不论检测时间，ABC 患者应在至少 1 次活检 ER 阳性或 HER2 阳性的情况下，分别考虑使用 ET 或抗 HER2 治疗 [2]。

3 ER 阳性 /HER2 阴性的 ABC 治疗

3.1 CDK4/6 抑制剂

在 ABC 共识指南中，ESMO 根据无进展生存期（progression-free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）、患者生活质量、费用等因素制定了临床获益量表（magnitude of clinically benefit score，ESMO-MCBS），对 CDK4/6 抑制剂进行评分。其中 1 ～ 2 分为低获益，3 分为中等获益，4 ～ 5 分为实质性获益。本次会议依旧对利柏西利（ribociclib）、哌柏西利（palbociclib）、阿贝西利（abemaciclib）等 3 种 CDK4/6 抑制剂进行评分。其中“利柏西利＋芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor，AI）”用于绝经后患者一线治疗的 ESMO-MCBS 评分由 3 分提升为 4 分。“利柏西利＋ ET”用于绝经前患者一线治疗的评分依旧保持为 5 分，“利柏西利＋氟维司群（fulvestrant）”的一线和二线治疗、“哌柏西利 / 阿贝西利＋氟维司群”的二线治疗依旧保持为 4 分，“哌柏西利 / 阿贝西利＋ AI”用于一线治疗的评分依旧保持为 3 分（89% 的专家达成共识）[2]。

目前，几种 CDK4/6 抑制剂尚未发表过头对头比较数据，此次评分更新是基于各个 CDK4/6 抑制剂随机对照研究的最新结果。在 2021 年 ESMO 大会上，CDK4/6 抑制剂利柏西利治疗绝经前 HR 阳性 /

HER2 阴性 ABC 大型临床试验 MONALEESA-2 研究发表 OS 结果更新数据［Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, *et al*. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA (ML) -2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR 阳性 / HER2 阴性) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. ESMO 2021. Abstract LBA17.］，这是一项对比“利柏西利＋来曲唑”和“安慰剂＋来曲唑 (letrozole)”用于绝经后 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者疗效的Ⅲ期临床研究。经过 80 个月的中位随访，两组的中位 OS 分别是 63.9 个月和 51.4 个月［风险比 (hazard ratio，*HR*) ＝ 0.76，*P* ＝ 0.004］，“利柏西利＋来曲唑”显示生存获益显著，且未出现新的安全性事件。在绝经前 / 围绝经期 ER 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者中进行的 MONALESSA-7 研究更新结果显示，中位随访 53.5 个月，“利柏西利＋ ET”组和“安慰剂＋ ET”组的中位 OS 分别是 58.7 个月和 48.0 个月 (*HR* ＝ 0.76)，各亚组 OS 获益一致 [3]。MONARCH-3、PALOMA-2 等研究结果同样表明，“阿贝西利＋ ET”、“哌柏西利＋ ET”为 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的 PFS 带来了显著获益，但尚未公布最终 OS 结果 [4-5]。

利柏西利、哌柏西利和阿贝西利在药物结构、药理机制和临床前期研究数据方面存在差异。利柏西利半抑制浓度相对较高，对于 CDK4 的抑制活性高于 CDK6；阿贝西利除了抑制 CDK4 及 CDK6 之外，对 CDK9 也有抑制作用。此外，CDK4/6 抑制剂除了对细胞周期具有抑制作用之外，还对细胞代谢、细胞免疫及溶酶体降解也有一定的作用 [6-7]。这些结构和机制上的差异可能对疗效和安全性方面均造成影响，故需要更长期的临床研究随访结果来进行确认。基于以上 3 种不同 CDK4/6 抑制剂结构和临床研究数据的差异，指南推荐在临床实践中对 CDK4/6 抑制剂进行区别对待及合理使用。

此外，也有研究对“CDK4/6 抑制剂＋ ET”和化疗进行对比。PEARL 研究 [8] 是在 AI 耐药绝经后转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer，MBC) 患者中进行的Ⅲ期临床研究，结果显示“哌柏西利＋ ET”组的 PFS 与卡培他滨组对比无显著差异。绝经前患者进行的 Young-PEARL 研究 [9] 中，和化疗组相比，“哌柏西利＋ ET”组具有更好的 PFS。这两项临床研究设计相似，结果却大相径庭，可能是入组人群特征不同 (如 Young-PEARL 研究入组的大多数为 AI 敏感人群)。总之，基于绝大部分临床试验中 CDK4/6 抑制剂组更为优异的疗效和安全性表现，96% 专家认为“CDK4/6 抑制剂＋ ET”应作为 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的一线优选治疗方案 [2]。

3.2 PI3K 抑制剂

在 SOLAR-1 研究中，AI 治疗进展的绝经后 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者随机接受“阿培利司 (alpelisib，商品名 Piqray®) ＋氟维司群”或“安慰剂＋氟维司群”治疗。在 *PIK3CA* 突变队列中，阿培利司可显著改善患者 PFS，两组中位 PFS 分别是 11.0 个月和 5.7 个月 (*HR* ＝ 0.65，*P* ＜ 0.001) [10]，“阿培利司＋氟维司群”具有约 5 个月的 PFS 获益；两组中位 OS 分别是 39.3 个月和 31.4 个月 (*HR* ＝ 0.86，*P* ＝ 0.15)，尽管数值上有 7.9 个月的提高，但差异没有统计学意义 [11]。根据会议最新内容，有 96% 的专家认同“阿培利司＋氟维司群”是既往接受过 AI 治疗、*PIK3CA* 第 9 或 20 外显子突变并有糖化血红蛋白水平异常患者的治疗选择。阿培利司组最常见 3 ～ 4 级不良事件是高血糖，给予阿培利司治疗前应考虑患者既往是否存在糖尿病和基线糖化血红蛋白水平，以及阿培利司的其他毒性 [2]，即在实际应用中应注意药物的疗效和安全性的平衡。

在Ⅱ期多中心非对照 BYLieve 研究中，包括 CDK4/6 抑制剂在内的前线治疗进展后 *PIK3CA* 突变 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者接受“阿培利司＋氟维司群”治疗，结果显示，50.4% 的患者在 6 个月时无进展，包括之前使用“CDK4/6 抑制剂＋ AI”治疗的患者 [12]。BYLieve 研究显示在 CDK4/6 抑制剂之后使用阿培利司不影响其疗效。基于以上

数据，93% 专家认为基于药物的获益程度，“ET ＋ CDK4/6”抑制剂依旧是一线标准治疗，而“ET ＋阿培利司”可用于 *PIK3CA* 突变患者的二线治疗中 [2]。

3.3 哺乳动物雷帕霉素（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂

88% 的专家认为依维莫司（everolimus）联合方案是经过或未经 ET 治疗 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的可选方案，依维莫司可为 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者带来 PFS 获益。74% 专家认为在临床试验之外，依维莫司和 CDK4/6 抑制剂不应该在使用该特定药物的疾病进展后再次使用（即跨线治疗）[2]。

与 mTOR 抑制剂依维莫司相关的研究中，即 BOLERO-2 研究是一项随机双盲Ⅲ期研究，接受过 ET 的 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者随机接受“依维莫司＋依西美坦（exemestane）”或“安慰剂＋依西美坦”治疗，结果显示，研究达到主要终点 PFS，两组的中位 PFS 分别是 7.8 个月和 3.2 个月（*HR* ＝ 0.45，*P* ＜ 0.000 1）[13]，两组中位 OS 分别是 31.0 个月和 26.6 个月（*HR* ＝ 0.89，*P* ＝ 0.14），差异无统计学意义 [14]。在 2021 年 ESMO 大会上，基于中国人群的 BOLERO-5 研究也公布了结果。BOLERO-5 是一项由中国学者邵志敏教授牵头的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期试验，旨在评估“依维莫司＋依西美坦”治疗来曲唑或阿那曲唑（anastrozole）治疗后复发或进展的中国绝经后 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的安全性和有效性。根据研究者评估，“依维莫司＋依西美坦”对比对照组中位 PFS 延长了 5.4 个月（*HR* ＝ 0.52）。安全性上，未观察到新的安全性信号，与两种药物既往安全性一致（Shao ZM, Cai L, Wang SS, *et al*. BOLERO-5: A phase Ⅱ study of everolimus and exemestane combination in Chinese postmenopausal women with ER $^{+}$ /HER2 $^{-}$ advanced breast cancer. ESMO 2021. Poster 238P.）。上述研究成果也直接推动了依维莫司在我国乳腺癌适应证的获批。

基于依维莫司的获益和不良事件可控，依维莫司也是 HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的二线及以上治疗选择之一。

3.4 ER 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的最佳治疗顺序

目前 ER 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的推荐治疗方案包括：AI/ 氟维司群＋ CDK4/6 抑制剂，AI/ 他莫昔芬 / 氟维司群＋依维莫司，氟维司群＋阿培利司（针对 *PIK3CA* 突变），AI、他莫昔芬、氟维司群单药等。其他大于二线的治疗方案包括既往没有使用过的单药或使用既往疾病进展的药物等 [2]。

对于 ER 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者最佳治疗顺序，所有专家均认为尚不明确。治疗顺序需要综合患者的既往治疗、药物获益、肿瘤负荷、患者特征及药物可及性等综合选择 [2]。基于获益和安全性特征，一线治疗优选方案为“CDK4/6 抑制剂＋ AI”，进展后可行肿瘤活检分析基因组测序和分子标志物，为后续治疗提供治疗选择。若患者携带 *PIK3CA* 突变，可考虑选择阿培利司；若无突变，则可考虑选择依维莫司等药物。此外，一项Ⅲ期 ACE 研究表明，组蛋白去乙酰化（histone acetylation，HDAC）抑制剂西达本胺（chidamide）联合依西美坦与对照组的中位 PFS 分别为 7.4 个月和 3.8 个月（*HR* ＝ 0.75，*P* ＝ 0.033），其中，伴有乳腺癌内脏转移的患者获益明显 [15]。目前西达本胺已在国内获批联合 AI 用于 ER 阳性 /HER2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或者进展的局部晚期或 MBC 的治疗。

4 ER 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的精准治疗

在生物标志物方面，95% 的专家认为目前仅有 HR 状态可预测 CDK4/6 抑制剂和 mTOR 抑制剂的获益，阿培利司只能用于携带 *PIK3CA* 突变的患者。

对于 ER 阳性且携带胚系 *BRCA* 突变的 ABC 患者，目前还无研究明确多腺苷二磷酸核糖聚合酶［poly（ADP-ribose）polymerase，PARP］抑制剂和“ET ＋ CDK4/6 抑制剂”的最佳治疗顺序。由于有较多研究显示出“ET ＋ CDK4/6 抑制剂”的获益，94% 的专家认为可将其作为一线治疗标准。

84% 的专家认为若存在雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）突变，则 AI 不是最佳策略。使用“AI ＋ CDK4/6 抑制剂”治疗进展时，获得性 *ESR1*

突变很常见，一线治疗使用非 AI 为基础的治疗可能是更好的选择。但同时治疗决策也不应单纯依据 *ESR1* 突变状态而改变，而是需要确认疾病进展。*ESR1* 突变状态对于治疗 ER 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者并非必须。

对于 ER 低表达（1% ～ 10%）/HER2 阴性 ABC 患者，95% 的专家认为不应考虑完全采用 ET，在临床研究中此类患者的治疗可等同于 TNBC[2]。

5 结语

综上所述，HR 阳性 /HER2 阴性 ABC 患者的治疗策略进展迅速。基于多项临床研究的显著获益和良好安全性，CDK4/6 抑制剂联合 ET 依旧是首选治疗方案。病情进展后，可根据患者的既往治疗、分子特征和药物可及性等因素选择 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂、西达本胺等。进一步明确各种靶向和内分泌药物耐药的生物学基础，针对患者情况制定个体化精准治疗将是未来发展的方向。

参考文献：

[1] 张金凤, 胡夕春. 激素受体阳性转移性乳腺癌的内分泌治疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(12): 881-884.

[2] ESO, EMSO. Advanced Breast Cancer 6th International Consensus Conference[EB/OL]. [2022-02-01]. http://www.lingyuint.com/2022/2022_abc.html.

[3] Lu YS, Im SA, Colleoni M, *et al*. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with $HR^+/HER2^-$ advanced breast cancer in MONALEESA-7: a phase Ⅲ randomized clinical trial[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(5): 851-859.

[4] Johnston S, Martin M, Leo AD, *et al*. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5: 5.

[5] Rugo HS, Finn RS, Diéras V, *et al*. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 174(3): 719-729.

[6] Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, *et al*. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences[J]. Drugs, 2021, 81(3): 317-331.

[7] Chen P, Lee NV, Hu W, *et al*. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(10): 2273-2281.

[8] Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, *et al*. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase Ⅲ randomised controlled trial-PEARL[J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 488-499.

[9] Park YH, Kim TY, Kim GM, *et al*. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1750-1759.

[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] André F, Ciruelos EM, Juric D, *et al*. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1[J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 208-217.

[12] Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, *et al*. Alpelisib plus fulvestrant in *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22: 489-498.

[13] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, *et al*. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis[J]. Adv Ther, 2013, 30(10): 870-884.

[14] Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, *et al*. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2[J]. Ann Oncol, 2014, 25(12): 2357-2362.

[15] Jiang Z, Li W, Hu X, *et al*. Tucidinostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 806-815.

（编辑：刘玲玲）