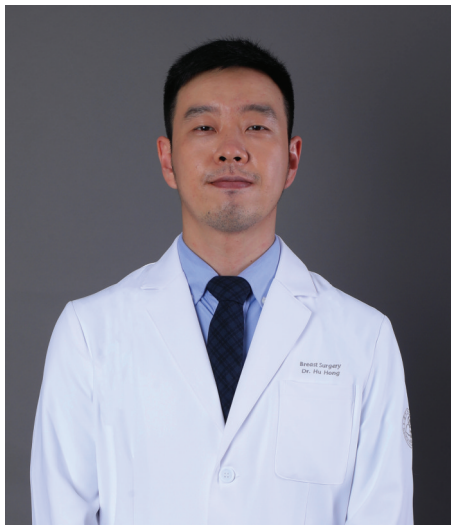


瑞波西利用于绝经后 HR+/HER2-, luminal B 型 乳腺癌新辅助治疗: CORALLEEN 研究

评价者: 胡 泓¹

文献合成者: 林颖怡²

(1. 深圳市人民医院乳腺外科, 暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院, 广东深圳 518020; 2. 乳腺肿瘤科, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080)



胡泓, 深圳市人民医院乳腺外科科室负责人, 外科学博士。擅长乳腺良恶性疾病诊断, 乳腺癌各类手术及综合治疗方案制定, 遗传性乳腺癌基因咨询诊断。兼任中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤青年学组委员, 中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 青年专家委员会委员, 广东省医学会乳腺病学分会委员会委员, 北京癌症防治学会乳腺癌个体化诊疗及 MDT 专业委员会常务委员, 深圳市医学会乳腺病专业委员会学术秘书, 深圳市医学会乳腺病青年委员会副主任委员。担任《Clin Breast Cancer》编委, 曾于美国西北大学纪念医院 Lynn Sage 乳腺中心及日本东京癌研有明病院乳腺整形外科作访问学者。

[关键词] 瑞波西利; 新辅助治疗; 激素受体阳性; 乳腺癌

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.02.005

Ribociclib for Postmenopausal Women With Hormone Receptor - Positive, HER2 - Negative, Luminal B Breast Cancer: CORALLEEN Study // Reviewer: HU Hong¹, Literature Co-worker: LIN Ying-yi²

Key words: ribociclib; neoadjuvant therapy; hormone-receptor positive; breast cancer

Reviewer's address: Department of Breast Surgery, The Second Clinical Medical College of Jinan University, The First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518020, China

1 文献来源

Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib

plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor - positive, HER2 - negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 33-43.

2 证据水平

1b。

3 背景

辅助化疗可为早期乳腺癌患者带来显著生存获益,但在激素受体(hormone receptor, HR)阳性,人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性乳腺癌中的作用存在较大异质性。针对早期乳腺癌的新辅助治疗为评价肿瘤治疗反应的异质性提供了机会。诸多如PAM50复发风险(risk of recurrence, ROR)等预后工具结合了肿瘤大小、淋巴结状态等临床指标可

更好的评估患者的预后并为后续系统治疗的升阶或降阶提供有力依据。

已有研究证明,新一代靶向药物细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂联合内分泌治疗在 HR+/HER2- 晚期乳腺癌中具有良好的抗肿瘤活性及可控的安全性,可推迟化疗药物在晚期乳腺癌的应用时机。在早期乳腺癌,亦有研究探索 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗在接受过新辅助或辅助化疗、具有高复发风险的患者中的疗效。然而,CDK4/6 抑制剂是否能取代化疗成为新的新辅助治疗选择仍不明确。

4 目的

评估新辅助 CDK4/6 抑制剂瑞波西利联合来曲唑在早期 PAM50 luminal B 型乳腺癌中的疗效及安全性。

5 研究设计

- 研究条件: 西班牙 21 个中心参与的 CORALLEEN 研究(NCT03248427)。

- 入组时间: 2017 年 7 月 27 日至 2018 年 12 月 7 日。

- 研究方法: 双臂、随机对照、开放标签、II 期临床研究。

- 研究对象: 绝经后、病理学确诊、可手术、I ~ III A 期、核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 下原发瘤体直径至少 2 cm、HR+[免疫组化 (immunohistochemical, IHC) 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和/或孕激素受体 $\geq 1\%$], HER2-(IHC 0~1+或 2+, 荧光原位杂交阴性), 中心 PAM50 评估为 luminal B 型浸润性乳腺癌的患者。

- 干预措施: 入组患者按 1:1 比例随机分配, 分别接受 6 周期瑞波西利 (600 mg, QD, 服药 3 周, 停药 1 周) 联合来曲唑 (2.5 mg, QD), 或 4 周期多柔比星 (60 mg/m², Q3W) + 环磷酰胺 (600 mg/m², Q3W) 序贯 12 周紫杉醇 (80 mg/m², QW), 见图 1。

- 评价指标: 主要研究终点为新辅助治疗后 PAM50 评估为低 ROR 的患者比例; 次要研究终点为乳腺病理完全缓解率 (pathologic complete response in the breast, pCRB; ypT0/Tis ypNx)、乳腺和腋窝淋巴结病理完全缓解率 (pathological complete response in breast and axillary lymph nodes, pCRBL; ypT0/Tis ypN0)、客观缓解率 (objective response rate, ORR); MRI 下, 实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1 标准评价为部分缓解 (partial response, PR) 和完全缓解 (complete response, CR)、Ki-67 从基线到手术的降低程度、ROR 评分与 Ki-67 的相关性、药物的安全性及耐受性。

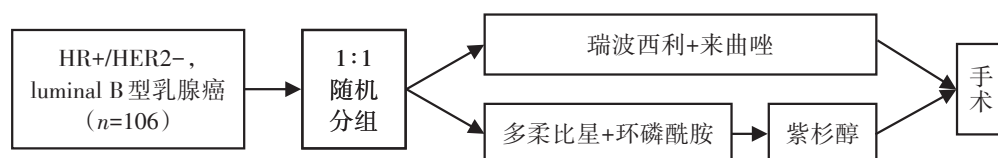


图 1 CORALLEEN 研究流程图

6 主要结果

6.1 患者基线特征

从 2017 年 7 月 27 日至 2018 年 12 月 7 日, 共入组 106 例患者, 瑞波西利+来曲唑组可供分析患者 52 例, 化疗组可供分析患者 54 例, 两组患者的基线特征均衡。

6.2 疗效

6.2.1 ROR 获益

基线时, 106 例患者中共有 92 例患者被评估为高 ROR (瑞波西利联合来曲唑组 44 例, 化疗组 48 例)。新辅助治疗后, 瑞波西利联合来曲唑组

的 49 例患者中有 23 例 [46.9%, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 32.5~61.7] 为低 ROR, 11 例 (22.5%, 95% CI 11.8~36.7) 为高 ROR; 化疗组的 52 例患者中有 24 例 (46.1%, 95% CI 32.9~61.5) 为低 ROR, 11 例 (21.2%, 95% CI 11.2~35.2) 为高 ROR。瑞波西利联合来曲唑组的平均 ROR 评分为 25.0 (95% CI 19.5~30.5), 化疗组为 29.4 (95% CI 23.5~35.3)。

6.2.2 病理完全缓解率 (pathologic complete response, pCR) 获益

瑞波西利联合来曲唑组的 pCRBL 率为 0% (95% CI 0.0~7.25), pCRB 率为 2% (95% CI 0.05~

10.8);化疗组的pCRBL、pCRB率均为3%(95%CI 1.4~16.6)。

6.2.3 ORR获益

MRI评估下,瑞波西利联合来曲唑组的49例患者中有28例(57.1%,95%CI 42.2~71.2),化疗组的52例患者中有41例(78.8%,95%CI 65.3~88.9)取得客观缓解。

6.2.4 Ki-67获益

基线时,瑞波西利联合来曲唑组的细胞平均Ki-67表达率为31.1%[标准差(standard deviation, SD) 13.6],化疗组为35.2%(SD 12.6)。新辅助治疗后两组的细胞平均Ki-67表达率均显著降低,瑞波西利联合来曲唑组为8.4%(SD 13.6),化疗组为15.4%(SD 17.3)。在瑞波西利联合来曲唑组中,手术时ROR评分与Ki-67免疫组织化学表达的相关系数为0.71,在化疗组中为0.35。

6.3 安全性

根据新辅助治疗期间的治疗相关不良安全事件显示,瑞波西利联合来曲唑组和化疗组的1~2级不良事件反应发生率分别为98.0%和100%;≥3级不良事件发生率分别为43%和60.0%;严重不良事件发生率分别为4.0%和15.0%。瑞波西利联合来曲唑组中最常见的≥3级治疗相关不良事件包括中性粒细胞减少、谷丙转氨酶浓度升高;化疗组包括中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少症。瑞波西利联合来曲唑组中最常见的严重不良反应事件为肺脓肿、转氨酶升高;化疗组为发热性中性粒细胞减少症。

7 结论

部分早期HR+/HER2-,具有高复发风险乳腺癌患者可通过新辅助CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗实现疾病分期的下调。

8 评论

新辅助治疗在早期乳腺癌治疗的领域有着重要的地位。除了降期缩小手术范围以外,新辅助治疗可以筛选高危的耐药患者予以后续加强治疗,也是一个极佳的研究平台以筛选能够预测治疗反应性的分子标志物^[1-2]。HR+/HER2-是最常见的乳腺癌亚型,约占所有乳腺癌中的70%^[3]。但对于HR+/HER2-乳腺癌,无论是新辅助化疗或者新辅助内分泌治疗,其治疗后达到pCR的比率均远低于其他亚型乳腺癌^[4]。近年来,CDK4/6抑制剂

的出现迅速改变了晚期HR+/HER2-乳腺癌患者的治疗格局,目前已经取代化疗成为大部分晚期HR+/HER2-乳腺癌的一线优选治疗。近期发布的RIGHT Choice的研究更是证实即使针对侵袭性HR+/HER2-绝经前或围绝经期晚期乳腺癌患者,一线使用CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗不仅疗效显著优于联合化疗方案,而且发生不良事件的几率更低^[5]。那么在早期的领域,CDK4/6抑制剂能否改变HR+/HER2-新辅助治疗疗效不佳的现状呢?

首先,新辅助CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗对比单纯内分泌治疗进行了一系列研究的探索。neoMONARCH研究的初步结果表明,与阿那曲唑单药治疗相比,阿贝西利(单用或联合阿那曲唑)新辅助治疗可以降低Ki-67水平^[6]。但另一项FELINE研究的结果却表明,在来曲唑的基础上加用瑞波西利并未增加术前内分泌预后指数(Preoperative Endocrine Prognostic Index, PEPI)评分为0的患者比例^[7]。PALLET研究则显示,来曲唑联合哌柏西利的新辅助治疗较单药来曲唑能更好地抑制肿瘤细胞增殖,但联合治疗并未带来临床反应率的显著性提高(54.4% vs. 49.5%, $P=0.29$)^[8]。由此可见,和单纯新辅助内分泌治疗对比,新辅助CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗的额外获益似乎强差人意。

接着,新辅助CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗开始挑战新辅助化疗。NeoPAL研究探索了哌柏西利联合来曲唑对比新辅助化疗在ER+/HER2-淋巴结阳性绝经后乳腺癌患者中的疗效,结果显示,哌柏西利联合来曲唑组并未进一步提高疗效,其和化疗组的残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)0~1率分别为7.7%和15.7%;pCR率分别为3.8%和5.9%。在临床疗效方面,两组间新辅助治疗后保乳率也相近(69.2% vs. 68.6%)^[9]。

CORALLEEN研究又是一项探索CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗与新辅助化疗在早期绝经后HR+/HER2-乳腺癌中疗效差异的研究。与既往研究相比,本试验具有一定的特点。首先,研究入组的均是经过PAM50检测确定为luminal B型内在分型的较高危患者。Luminal B亚型占了所有乳腺癌的30%,其10年的远处转移风险为10%~20%,是需要我们特殊关注的亚型^[10-11]。其次,研究选用的首要研究终点既不是细胞增值指数的变化,也不是临床反应率或pCR率,而是PAM50的低ROR患者的比例。研究者选用这个研究终点是考虑到前述的NeoPAL研究结果显示无论RCB 0~1或者PCR

率在两组数值都较低,较难看到疗效的差别,因此希望另辟蹊径探索新的研究终点。另外,基于既往的研究,新辅助内分泌治疗后残留肿瘤的 ROR 评分确实与患者长期生存预后密切相关,也不失为一个合适的替代终点^[12]。但是结果仍然令人失望。新辅助 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗及新辅助化疗均使新辅助后 ROR-low 患者达到 46% 左右,而研究的设计也仅仅是分别探索两组的 ROR-low 比例,并没有统计效能对比两组结果的差别。在研究的次要终点分析中,化疗组有 5.8% 的 pCR,而 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗组则没有患者达到 pCR。在临床疗效方面,两组的保乳率方面两组的数值也相近(85.7% vs. 72.2%)。

当然不良反应方面,瑞波西利联合来曲唑组对比化疗仍具备一定的优势。因此对于某些需要新辅助治疗降期手术但不能耐受化疗的特定人群,或许 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可以替代新辅助化疗,但大规模的应用到临床实践仍需更多循证医学证据的支持。

关于 CDK4/6 抑制剂未来在新辅助方面的应用,或许仍需要探索新的配偶药物。近年来抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)在乳腺癌领域大放异彩,而且根据既往研究,HR+乳腺癌中 HER2 低表达(IHC 1+或 2+)亚型约占 60%~70%。去年在美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCs)上公布的 TALENT (TRIO-US B-12) 研究发现新辅助 trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 单药的 ORR 为 68% (17/25),其中 2 例为 CR、15 例为 PR^[13]。未来期待针对 HR+/HER2 低表达乳腺癌患者应用 CDK4/6 抑制剂联合 ADC 药物在新辅助领域的探索,可以进一步改变目前的治疗格局。

[参 考 文 献]

- [1] WOLMARK N, WANG J, MAMOUNAS E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, (30): 96-102.
- [2] KAUFMANN M, VON MINCKWITZ G, SMITH R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (13): 2600-2608.
- [3] CARIOLI G, MALVEZZI M, RODRIGUEZ T, et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe [J]. *Breast*, 2017, 36: 89-95.
- [4] LEVASSEUR N, WILLEMSMA K A, LI H, et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer: results from a prospective institutional database [J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(6): e683-e689.
- [5] LU Y-S, MAHIDIN E I B M, AZIM H, et al. Abstract GS1-10: Primary results from the randomized phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5S): GS1-10.
- [6] HURVITZ S, ABAD M F, ROSTORFER R, et al. LBA13: Interim results from neoMONARCH: a neoadjuvant phase II study of abemaciclib in postmenopausal women with HR+/HER2- breast cancer (BC) [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (6S): VI552.
- [7] KHAN Q J, O'DEA A, BARDIA A, et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15S): Abstr505.
- [8] JOHNSTON S, PUHALLA S, WHEATLEY D, et al. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (3): 178-189.
- [9] COTTU P, D'HONDT V, DUREAU S, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (12): 2334-2340.
- [10] PRAT A, PEROU C M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer [J]. *Mol Oncol*, 2011, 5(1): 5-23.
- [11] PARKER J S, MULLINS M, CHEANG M C U, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1160-1167.
- [12] GIL M J G, PEREZ F J, MONSO T S, et al. Prognostic value of PAM50 in residual breast cancer following neoadjuvant endocrine therapy (NET): a retrospective analysis with long follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15S): Abstr575.
- [13] BARDIA A, HURVITZ S, PRESS M F, et al. Abstract GS2-03: TRIO-US B-12 TALENT: neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2023, 83 (5S): GS2-03.

[收稿日期] 2023-05-17