The Oncologist®

临床试验结果

关于脱氢表雄酮治疗雄激素受体-阳性转移性乳腺癌的 II 期研究

Elisabetta Pietri,[a] Ilaria Massa,[b] Sara Bravaccini,[c] Sara Ravaioli,[c] Maria Maddalena Tumedei,[c] Elisabetta Petracci,[b] Caterina Donati,[d] Alessio Schirone,[a] Federico Piacentini,[e] Lorenzo Gianni,[f] Mario Nicolini,[g] Enrico Campadelli,[h] Alessandra Gennari,[i] Alessandro Saba,[j] Beatrice Campi,[j] Linda Valmorri,[b] Daniele Andreis,[b] Francesco Fabbri,[c] Dino Amadori,[a] Andrea Rocca[a]

[a]Department of Medical Oncology, [b]Unit of Biostatistics and Clinical Trials, [c]Biosciences Laboratory, and [d]Oncology Pharmacy Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy; [e]Division of Medical Oncology, Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults, University Hospital of Modena, Modena, Italy; [f]Department of Oncology, Infermi Hospital, Rimini, Italy; [g]Oncology Day Hospital Unit, Cervesi Hospital, Cattolica, Italy; [h]Oncology Unit, Faenza Hospital, Faenza, Italy; [i]Medical Oncology, Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy; [j]Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

试验信息

- **ClinicalTrials.gov 标识符：** NCT02000375
- **申办方：** 无
- **主要研究者：** Elisabetta Pietri
- **IRB 批准情况：** 批准

经验获取

- 虽然雄激素受体 (AR) 存在于大多数乳腺癌 (BC) 中，但是，人们将其作为治疗靶点进行的开发利用十分有限。
- 本研究探索了脱氢表雄酮（DHEA，一种可在 BC 细胞中转化为雄激素的前体）与芳香化酶抑制剂（可阻止 DHEA 转化为雌激素）在两阶段 II 期研究中联合治疗 AR-阳性/雌激素受体-阳性/人类表皮生长受体 2-阴性的转移性 BC 患者的活性。
- 虽然耐受性良好，但是，在 12 名患者中仅有 1 名患者维持了长时间的临床获益，而且，研究在第一阶段之后因活性较差而关闭。

摘要

背景. 雄激素受体 (AR) 存在于大多数乳腺癌中，AR-激动剂在此类肿瘤中具有一些活性。我们研究了雄激素前体脱氢表雄酮 (DHEA) 和芳香化酶抑制剂 (AI) 联合治疗 AR-阳性转移性乳腺癌 (MBC) 患者的安全性和活性。

方法. 我们在两个患者队列中执行了一项两阶段 II 期研究，一个队列中的患者为雌激素受体 (ER)-阳性（对 AI 耐药），另一个队列中的患者为三阴性 MBC。按照 100 mg/天的剂量口服 DHEA。AI 联合治疗旨在防止 DHEA 转化为雌激素。主要终点为临床获益率。三阴性队列提前关闭。

结果. 12 名 ER-阳性 MBC 患者加入研究。4 名患者报告与 DHEA 相关的不良反应，包括 2 级疲劳、红斑和转氨酶升高以及 1 级困倦和肌肉骨骼痛。在 1 名 ER-阳性疾病患者中观察到临床获益，该患者的肿瘤出现 AR 基因扩增。DHEA 及其代谢物的血清水平在患者之间和患者内部的变化较大。

结论. 虽然 DHEA 显示出良好的安全性，但是，它在 MBC 中的活性较差。尽管可以改进剂量和患者的选择，但是，血清水平变化性高可能会妨碍 DHEA 在这种设定中的进一步开发。《肿瘤学家》 ***The Oncologist*** 2019;24:743–744

讨论

雄激素受体通常存在于 BC 中，不过，雄激素在不同的 BC 亚型中具有多变的影响，而且，人们已将 AR-激动剂和 AR-拮抗剂作为此类肿瘤中的抗癌剂进行研究。

本次多中心、单组、两阶段 II 期研究评估了雄激素前体 DHEA 以 100 mg/天的剂量连续口服的方式与 AI联用

Correspondence: Andrea Rocca, M.D., Department of Medical Oncology, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Via Maroncelli 40, Meldola, Italy 47014. Telephone: 00390543739100; e-mail: andrea.rocca@irst.emr.it Received August 27, 2018; accepted for publication October 28, 2018; published Online First on December 27, 2018. © AlphaMed Press; the data published online to support this summary are the property of the authors. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0243

 ©AlphaMed Press 2018

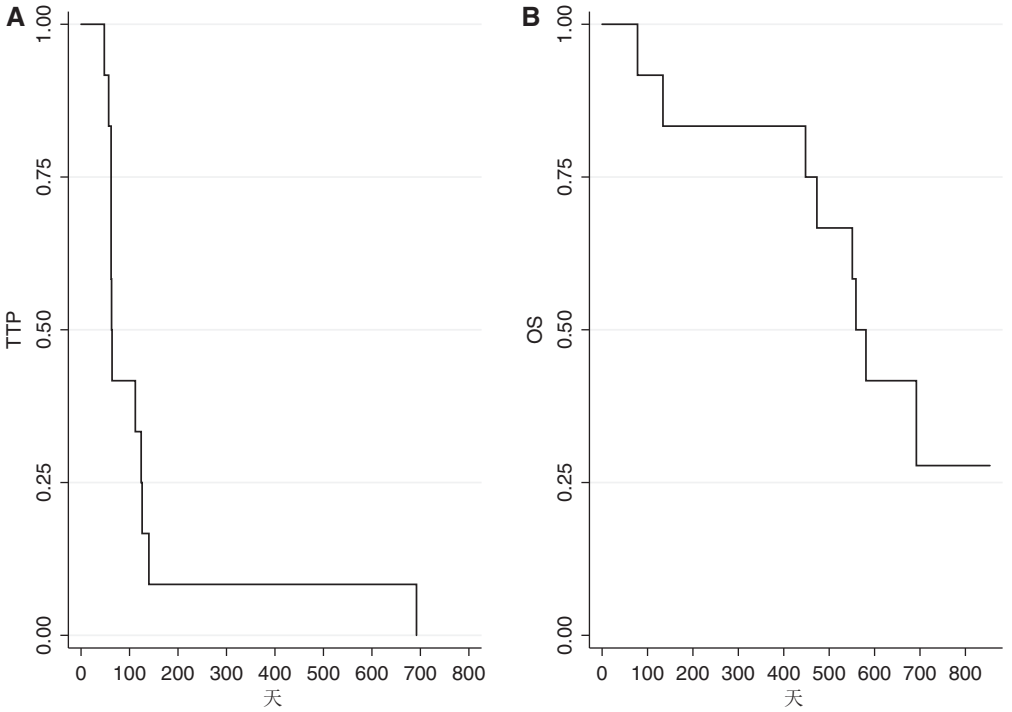

图 1. 雌激素受体-阳性队列的 (A) 至疾病进展时间和 (B) 总生存期。
缩写：OS，总生存期；TTP，至疾病进展时间。

（以防止其转化为雌激素）在两个 AR-阳性转移性 BC 患者队列的安全性和活性：一个队列中的患者为 ER-阳性/人类表皮生长因子受体 2 (HER2)-阴性，另一个队列中的患者为三阴性BC。

患者处于绝经后状态，当 ER-阳性时，已记录对非甾体 AI 和甾体 AI 的耐药性。主要终点为安全性和活性（临床获益率：在 16 周后出现病情稳定或客观缓解的患者比例）。

自 2013 年 11 月至 2015 年 7 月期间，12 名患者加入 ER-阳性队列，6 名患者加入三阴性队列；后一个队列因出现雄激素刺激肿瘤的临床前证据而提前关闭。

在 ER-阳性队列中，中位年龄为 74 岁，东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态 0–2；9 名患者发生内脏转移，5 名患者预先接受 1–2 线化疗，所有患者均接受针对晚期疾病的 1–4 线内分泌治疗。治疗的中位持续时间为 71 天（范围介于 55–697 天之间）。7 名患者在 8 周时显示出疾病进展 (PD)，4 名患者在 8 周时出现病情稳定 (SD) 并在 16 周时出现 PD，1 名患者的 SD 持续时间 >16周（692 天）。中位至疾病进展时间 (TTP) 为 63 天 [95% 置信区间 (CI) 57–126]，中位总生存期 (OS) 为 559 天 (95% CI 134 – 未达到；图 1)。研究在第一阶段之后因活性较差而关闭。三阴性队列中的所有患者均出现 PD。

（最差等级）G2 疲劳、面部红斑和转氨酶升高（最后者需要临时中断治疗）以及 G1 嗜睡和关节/肌肉疼痛被视为与 DHEA 相关的毒性。由 AI 或基础疾病所引起的其他毒性包括 4 种严重不良反应：不受控制的疼痛、创伤、惊厥和便秘，除最后一种反应之外，所有反应均被视为与治疗不相关。

DHEA 血清水平在患者内部和患者之间的变化性较大。

仅有 1 名出现 AR 基因扩增的患者维持了长时间的 SD。

虽然 DHEA-AI 联合治疗具有良好的耐受性，但是，该治疗方案在 ER-阳性转移性 BC 中的活性较差。尽管人们可以进一步研究剂量和患者的选择，但是，血清水平和肿瘤胞内分泌学（DHEA 中性甾体的细胞内形成）的变化性可能会妨碍 DHEA 在 BC 中的进一步开发。

Author disclosures and references available online.

©AlphaMed Press 2018