

内信号复合体、Pak1 如何激活 MKKKs、GADD45 蛋白活化的方式等;同时 p38 MAPK 调节 T 细胞增生和分化的意义尚有争议,都需要进一步澄清。总之,深入研究 p38 MAPK 在 T 细胞活化中的作用及其精确调控途径,对于更好地理解 and 干预 T 淋巴细胞免疫紊乱相关性疾病包括脓毒症及肿瘤等具有重要科学意义。

参考文献

- 1 Wang X, Tournier C. Regulation of cellular functions by the ERK5 signalling pathway. *Cell Signal*, 2006, 18(6): 753 - 760
- 2 Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res*, 2005, 15(1): 11 - 18
- 3 Schindler JF, Monahan JB, Smith WG. P38 pathway kinases as anti-inflammatory drug targets. *Dent Res*, 2007, 86(9): 800 - 811
- 4 Kumar S, Boehm J, Lee JC. P38 MAP kinases; key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(9): 473 - 488
- 5 Rincon M, Enslen H, Raingeaud J, *et al.* Interferon- γ expression by Th1 effector T cells mediated by the p38 MAP kinase signaling pathway. *EMBO J*, 1998, 17(10): 2817 - 2829
- 6 Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, *et al.* Regulation of p38 phosphorylation and topoisomerase II α expression in the B-cell lymphoma line jiyoye by CD26/dipeptidyl peptidase IV is associated with enhanced in vitro and in vivo sensitivity to doxorubicin. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1973 - 1983
- 7 Okamoto N, Tezuka K, Kato M, *et al.* PI3-kinase and MAP-kinase signaling cascades in AILIM/ICOS- and CD28-costimulated T-cells have distinct functions between cell proliferation and IL-10 production. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310(3): 691 - 702
- 8 Lu B, Ferrandino AF, Flavell RA. Gadd45 β is important for perpetuating cognate and inflammatory signals in T cells. *Nat Immunol*, 2004, 5(1): 38 - 44
- 9 Noubade R, Milligan G, Zachary JF, *et al.* Histamine receptor H1 is required for TCR-mediated p38MAPK activation and optimal IFN-

- gamma production in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3507 - 3518
- 10 Berenson LS, Ota N, Murphy KM. Issues in T-helper 1 development resolved and unresolved. *Immunol Rev*, 2004, 202(1): 157 - 174
- 11 Mita H, Tsutsui J, Takekawa M, *et al.* Regulation of MTK1/MEKK4 kinase activity by its N-terminal auto-inhibitory domain and GADD45 binding. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(13): 4544 - 4555
- 12 Takekawa M, Tatebayashi K, Itoh F, *et al.* Smad-dependent GADD45 β expression mediates delayed activation of p38 MAP kinase by TGF- β . *EMBO J*, 2002, 21(23): 6473 - 6482
- 13 Salvador JM, Mittelstadt PR, Guszczynski T, *et al.* Alternative p38 activation pathway mediated by T cell receptor? proximal tyrosine kinases. *Nat Immunol*, 2005, 6(4): 390 - 395
- 14 Salvador JM, Mittelstadt PR, Belova GI, *et al.* The autoimmune suppressor Gadd45 α inhibits the T cell alternative p38 activation pathway. *Nat Immunol*, 2005, 6(4): 396 - 402
- 15 New L, Jiang Y, Zhao M, *et al.* PRAK, a novel protein kinase regulated by the p38 MAPKinase. *EMBO J*, 2002, 17(12): 3372 - 3384
- 16 Zhang Y, Cho YY, Petersen BL, *et al.* Evidence of STAT1 phosphorylation modulated by MAPKs, MEK1 and MSK1. *Carcinogenesis*, 2004, 25(7): 1165 - 1175
- 17 Wu CC, Hsu SC, Shih HM, *et al.* Nuclear factor of activated T cells is a target of p38 mitogen-activated protein kinase in T cells. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(18): 6442 - 6454
- 18 于哲, 邢飞跃, 王通. p38 MAPK 的活化促进小鼠 T 细胞增殖. *现代免疫学*, 2007, 27(3): 182 - 187
- 19 Yu TC, Liu Y, Tan Y, *et al.* Shock waves increase T-cell proliferation or IL-2 expression by activating p38 MAP kinase. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2004, 36(11): 741 - 748
- 20 Dodeller F, Skapenko A, Kalden JR, *et al.* The p38 mitogen-activated protein kinase regulates effector functions of primary human CD4 T cells. *Eur Immunol*, 2005, 35(12): 3631 - 3642

(收稿:2009-11-01)

(修回:2009-11-17)

乳腺癌新辅助内分泌治疗进展

张柏林 刘海洁 张保宁

自 Beatson 应用卵巢切除术治疗局部晚期乳腺癌至今,乳腺癌的内分泌治疗已有超过百年的历史^[1]。联合使用外科、放疗、化疗和内分泌治疗可以显著提

高乳腺癌患者的生存率。自 20 世纪 70 年代,他莫昔芬已经成为激素受体阳性乳腺癌患者的标准内分泌治疗药物^[2,3],可以降低雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌的年病死率达 31%^[4]。研究证实,第 3 代芳香化酶抑制剂用于绝经后女性乳腺癌患者的术前内分泌治疗——新辅助内分泌治疗(neoadjuvant endocrine therapy),效果显著优于他莫昔芬,并

基金项目:北京市科技计划课题(D0905001040131)

作者单位:100021 中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院腹部外科

通讯作者:张保宁,电子信箱:cbd@cicams.ac.cn

且能够提高局部晚期乳腺癌的手术切除率,改善巨大肿瘤和不可手术切除乳腺癌的外科治疗效果。尽管新辅助内分泌治疗已经显现出一些优势,但是仍有一些问题尚待解决。

一、新辅助内分泌治疗的依据

新辅助治疗也称为诱导治疗或术前治疗,在治疗乳腺癌方面日益受到重视。新辅助系统治疗可以使肿瘤体积缩小,提高患者保乳治疗概率,已被推荐用于治疗可手术乳腺癌^[5, 6]。作为内分泌治疗的主要药物,他莫昔芬最早被尝试用于治疗老年或治疗失败的乳腺癌患者以求提高手术治疗比例。随机对照研究结果显示^[7-9],单独使用他莫昔芬治疗的局部复发率高于手术治疗或手术治疗序贯他莫昔芬治疗,但是单用他莫昔芬与手术治疗在总生存率方面无显著差异。因此对于不宜手术治疗的患者,单独使用内分泌治疗仍然是一种可选择的治疗方法。在绝经后激素受体(hormone receptor, HR)阳性患者中进行的新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的对照研究结果也显示前者具有良好的应用价值,接受3个月芳香化酶抑制剂(阿那曲唑或依西美坦)治疗患者期病灶缓解率与接受4周期新辅助化疗(阿霉素/紫杉醇3周方案)患者相似,但是前者保乳治疗比例高于后者(33%:24%)^[10]。对于绝经后HR阳性的老年患者,新辅助内分泌治疗是一种安全有效的治疗方法。

二、新辅助内分泌治疗指征

目前普遍接受的新辅助内分泌治疗指征包括:绝经后雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的局部进展期($T \geq 3\text{cm}$)或可手术切除的大肿瘤。这部分患者接受新辅助内分泌治疗后可以改善手术疗效^[11, 12]。对于不宜接受化疗、手术治疗以及放疗的老年患者,可以尝试用新辅助内分泌治疗来控制乳腺癌发展。新辅助内分泌治疗能否受益最主要的评判标准是ER状况,并且内分泌治疗缓解率与ER水平呈正相关^[11, 13],并且在所使用的全部分泌治疗药物中均证实存在这种趋势。对于他莫昔芬治疗缓解不良的低ER水平肿瘤,芳香化酶抑制剂可以提高疗效。使用National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project and Genomic Health Inc.建立的21基因表达分析显示,在无淋巴结转移的患者中,超过50%的ER阳性患者在接受充分局部治疗后使用他莫昔芬治疗即可获得良好预后而无需补充化疗^[14]。

三、新辅助内分泌治疗药物选择

目前已完成的临床试验中均未观察到术前3个

月的芳香化酶抑制剂(阿那曲唑1mg/d和依西美坦25mg/d)内分泌治疗在临床缓解和改善手术切除率以及提高保乳治疗率等方面优于他莫昔芬(20mg/d)^[11, 15, 16],而这些观察指标在4个月的来曲唑治疗组(2.5mg/d)显著优于他莫昔芬治疗组(20mg/d)^[13, 17]。尽管PROACT(pre-operative 'arimidex' compared with tamoxifen)研究结果证实术前联合使用瑞宁得(阿那曲唑)和化疗在临床缓解和提高保乳治疗率方面均优于他莫昔芬联合化疗治疗^[15],但是还没有充分数据说明单独使用新辅助化疗与新辅助内分泌治疗在上述方面是否存在差异。从治疗安全性方面考虑,第3代芳香化酶抑制剂的治疗耐受性良好,最常见的不良反应包括头痛、潮热和阴道干燥。尽管患者治疗期间的骨质疏松和骨折发生率高于他莫昔芬,但是子宫内膜癌和血栓栓塞并发症发生率低于后者^[16, 18, 19]。依据现有数据和在辅助内分泌治疗中观察到的结果^[19, 20],对于绝经后乳腺癌患者,使用芳香化酶抑制剂疗效优于他莫昔芬。由于入选标准不同、观察指标以及治疗时限的差异,现有证据不能直接支持哪种药物疗效最佳。直接比较依西美坦(25mg/d)、阿那曲唑(1mg/d)和来曲唑(2.5mg/d)用于新辅助内分泌治疗的临床试验(american college of surgeons oncology group Z1031试验)仍在进行中。

四、新辅助内分泌治疗的最佳时限

目前对新辅助内分泌治疗的持续时间尚无共识^[5]。两项小样本研究结果显示,使用来曲唑治疗8个月缓解率(90%:57%)和肿瘤缩小幅度显著优于治疗4个月患者($P = 0.039$),而来曲唑治疗6个月的临床缓解率可达83%。此外,使用依西美坦治疗6个月的临床缓解率为45%,病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率达5%。上述结果表明,新辅助内分泌治疗时间应超过4个月,延长治疗时间可以提高缓解率。在严密随访条件下可以考虑延长治疗时间6~12个月,对治疗持续缓解以及适合接受保乳治疗患者尤为重要。

五、新辅助内分泌治疗缓解的评价方法

目前尚缺少可靠的肿瘤对内分泌治疗反应的标志。临床测量存在可重复性差、观测者之间具有比较明显的主观差异等缺陷,因此难以准确评估肿瘤的治疗反应。从已完成的部分临床试验结果来看,临床测量、超声、乳腺照相3种检查方法所获得的结果差异比较突出,并且临床测量评价的缓解率明显高于影像

检查评价结果。由于没有充分数据比较治疗后手术标本测量结果与影像检查或临床测量结果之间的差异,我们目前无法评价这些测量方法的评价过度 and 低估比例。对于高密度乳腺组织,超声检查的测量结果准确率高于乳腺照相,对于难以分辨的病变,MRI 检查可用于预测术前治疗的肿瘤缓解状况。研究者普遍关心的另一个问题是新辅助内分泌治疗的病理完全缓解状况。P024 试验报告的他莫昔芬治疗完全缓解率为 0.59%,来曲唑为 0.65%。

六、预测肿瘤治疗敏感性

目前免疫组化检测和基因表达谱已被列入治疗指南用于预测乳腺癌术前治疗的反应性。对于新辅助内分泌治疗,ER 阳性是患者接受新辅助内分泌治疗的必要条件。ER 阳性肿瘤的 Allred 评分超过 6 分预示肿瘤对内分泌治疗有良好反应,同时表达表皮生长因子受体成员 ErbB-1 及 ErbB-2 的 ER 阳性肿瘤对芳香化酶抑制剂的治疗反应好于他莫昔芬^[11]。此外,细胞核增生相关抗原 Ki-67 与乳腺癌新辅助内分泌治疗的远期疗效相关,并且治疗前、后 Ki-67 表达水平的变化程度与 ER、PR 表达水平相关,尤其是 PR 阳性肿瘤的 Ki-67 降低水平显著高于 PR 阴性肿瘤。不仅如此,多因素分析表明,治疗 2 周后的高 Ki-67 表达和低 ER 表达水平预示患者的远期疗效不佳。治疗 2 周后肿瘤仍有高水平 Ki-67 表达的患者其 5 年无复发生存率显著低于低表达患者。根据肿瘤的基因表达可以将乳腺癌分为雌激素受体阳性/腔上皮 A 型(luminal subtype A, ER+/HER2-),雌激素受体阳性/腔上皮 B 型(luminal subtype B, ER+/HER2+),正常乳腺表型(normal breast-like subtype),HER2 过表达型(HER2 over-expression subtype)以及基底细胞样型(basal-like breast carcinoma)。Luminal A 型的 ER 相关基因高表达,而增生相关基因低表达,对内分泌治疗有良好反应。Luminal B 型乳腺癌的增生特性活跃,接受化疗联合内分泌治疗获益更大。尽管已有多项针对乳腺癌内分泌治疗敏感性的研究,但是激素受体状况依然是最有价值的指标。此外,与新辅助化疗不同,在乳腺癌新辅助内分泌治疗的相关研究中并未发现肿瘤完全缓解对患者预后具有重要价值。因此,乳腺癌新辅助内分泌治疗的主要作用在于肿瘤降期,因此,内分泌治疗应以提高手术率和保乳率为治疗原则。

七、新辅助内分泌治疗后的补充治疗

对于无禁忌证并且预期寿命超过 24 个月的老年

患者,完成新辅助内分泌治疗应实施手术治疗^[9]。保乳治疗应参照新辅助化疗后保乳指征实施。对于接受保乳治疗后残存较多淋巴结转移癌、肿瘤残存病灶直径超过 2cm,残留多中心病灶以及脉管受侵患者其局部复发风险较高。关于手术后的治疗方案,目前对放疗、化疗、治疗有效后的同一内分泌药物继续治疗尚无一致结论,多数新辅助内分泌治疗的临床研究给予的后续治疗仍按照治疗指南关于辅助治疗的方案和程序实施。

新辅助内分泌治疗是治疗 ER 阳性乳腺癌患者的有效方法,对于绝经后患者,第 3 代芳香化酶抑制剂疗效优于他莫昔芬。对于患有合并疾病,不能耐受手术或化疗的激素治疗敏感型患者,新辅助内分泌治疗是标准治疗程序。目前推荐的治疗期限为 6~12 个月。新辅助内分泌治疗的优势之一在于其为个体化治疗提供了有益的信息,作为一个新的治疗方式,目前尚未证据支持对于绝经前的 ER 阳性乳腺癌患者使用新辅助内分泌治疗的受益是否优于新辅助化疗,并且芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑制治疗能否提高这类患者疗效的临床研究正在进行中。

参考文献

- 1 Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*, 1896, 2: 104-107
- 2 Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. *Ann Intern Med*, 1977, 87(6): 687-690
- 3 Legha SS, Buzdar AU, Hortobagyi GN, *et al.* Tamoxifen. Use in treatment of metastatic breast cancer refractory to combination chemotherapy. *JAMA*, 1979, 242(1): 49-52
- 4 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717
- 5 Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, *et al.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 2006, 24(12): 1940-1949
- 6 Ghalow JR, Burstein HJ, Wood W. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5): 814-819
- 7 Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, *et al.* Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 1994, 20(3): 207-214
- 8 Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, *et al.* Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet*, 1988, 1(8587): 679-681
- 9 Fennessy M, Bates T, MacRae K, *et al.* Late follow-up of a ran-

- domized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg*, 2004, 91(6):699-704
- 10 Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, *et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor - positive breast cancer. *Cancer*, 2007, 110(2):244-254
 - 11 Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, *et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination; the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double - blind randomized trial. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5108-5116
 - 12 Ellis MJ, Tao Y, Luo J, *et al.* Outcome prediction for estrogen receptor - positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(19):1380-1388
 - 13 Ellis MJ, Coop A, Singh B, *et al.* Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB - 1 - and/or ErbB - 2 - positive, estrogen receptor - positive primary breast cancer; evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19(18):3808-3816
 - 14 Wong ZW, Ellis MJ. First - line endocrine treatment of breast cancer; aromatase inhibitor or antioestrogen? *Br J Cancer*, 2004, 90(1):20-25
 - 15 Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, *et al.* Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor - positive breast cancer; the Pre - Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*, 2006, 106(10):2095-2103
 - 16 Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, *et al.* Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor - positive breast cancer in the PROACT trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(6):715-722
 - 17 Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, *et al.* Letrozole Neo - Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole; A randomized double - blind multicenter study. *Ann Oncol*, 2001, 12(11):1527-1532
 - 18 Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first - line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*, 2000, 18(22):3748-3757
 - 19 Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, *et al.* Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine - responsive early breast cancer; update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5):486-492
 - 20 Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early - stage breast cancer; 100 - month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1):45-53

(收稿:2009-09-17)

(修回:2009-10-26)

肿瘤标志物在甲胎蛋白阴性肝癌早期诊断中的研究与应用进展

张 红 张向业

肿瘤标志物(tumor markers, TM)是指存在于肿瘤细胞内或肿瘤细胞表达及脱落的物质,或是宿主对于体内肿瘤反应而产生的物质^[1]。其存在于细胞胞质、胞核中或细胞膜表面,也可见于循环血液、其他体液或组织中。这些物质,有的不存在于正常人体内,只见于胚胎中;有的只在肿瘤患者体内出现;还有的在肿瘤患者体内含量超过正常人体内含量。通过化学、免疫学及基因组学等方法测定其存在或含量,可证实肿瘤的存在及分析病程、监测疗效和复发、判断

预后等。在原发性肝癌(以下简称肝癌)早期诊断发展史中,甲胎蛋白(AFP)开创了癌症免疫诊断的先河,使亚临床肝癌诊断成为可能,并掀起了肿瘤标志物研究的热潮。然而近年来据统计,肝癌的早期诊断自应用AFP进行筛查诊断发展至今,未能再取得突破性的进展,即不再能使治愈率或5年生存率得以提高^[2],这种现状在一定程度上责之于AFP阴性肝癌群体。现简要介绍一下肝癌相关的主要TM在AFP阴性肝癌早期诊断中的研究与应用进展。

一、肝癌特异性 γ -谷氨酰转移酶(HS-GGT)、GGTmRNA-H亚型

肝癌患者血清 γ -谷氨酰转移酶(GGT)活性常

作者单位:410007 长沙,湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科(张红);长沙,湖南中医药大学2003级七年制中医专业(张向业)