

- 16 朱志,徐惠绵.胃癌腹膜转移的相关基因[J].国际肿瘤学杂志,2008,35(3):202~205
- 17 王殿栋,段建中,张克实,等.胃癌腹膜转移相关基因的动物实验研究[J].中国肿瘤外科杂志,2010,2(6):331~335
- 18 吴涛,徐惠绵,吴晓华,等.转化生长因子 β 1 小干扰 RNA 抑制 SGC - 7901 腹膜转移[J].中华医学杂志,2006,86(5):343~345
- 19 Miyake S, Kitajima Y, Nakamura J, et al. HIF - 1 α is a crucial factor in the development of peritoneal dissemination via natural metastatic routes in scirrhous gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2013, 43(5):1431~1440
- 20 Mori T, Fujiwara Y, Yano M, et al. Experimental study to evaluate the usefulness of S - 1 in a model of peritoneal dissemination of gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2003, 6(Suppl 1):13~18
- 21 Aoyagi K, Kouhuji K, Miyagi M, et al. Molecular targeting therapy using bevacizumab for peritoneal metastasis from gastric cancer [J]. World Crit Care Med, 2013, 2(4):48~55
- 22 Oh JH, Lee JY, Baeg MK, et al. Antineoplastic effect of WIN 55,212 - 2, a cannabinoid agonist, in a murine xenograft model of gastric cancer [J]. Chemotherapy, 2013, 59(3):200~206
- 23 董怡民,胥小容,姚崇舜,等.纳米活性炭吸附氟尿嘧啶在胃癌荷瘤裸鼠体内释放及抑瘤作用的观察[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(23):1768~1770
- 24 Tang L, Mei LJ, Yang XJ, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: evidence from an experimental study [J]. Transl Med, 2011;9:53
- 25 Koga A, Aoyagi K, Imaizumi T, et al. Comparison between the gastric cancer cell line MKN - 45 and the high - potential peritoneal dissemination gastric cancer cell line MKN - 45P [J]. Kurume Med, 2011, 58(3):73~79
- 26 白飞虎,李来生,郭新宁,等.胃癌腹膜高转移潜能细胞系的建立及其生物学特性[J].肿瘤防治研究,2006,33(3):144~147
- 27 Kaneko K, Yano M, Tsujinaka T, et al. Establishment of a visible peritoneal micrometastatic model from a gastric adenocarcinoma cell line by green fluorescent protein [J]. Int J Oncol, 2000, 16(5):893~898

(收稿日期:2014-05-24)

(修回日期:2014-06-05)

乳腺癌新辅助内分泌治疗进展

崔海东 刘 坚

摘要 应用 PubMed、HighWire 期刊全文数据库检索系统,以乳腺癌、新辅助内分泌治疗为关键词,检索 2003~2013 年的相关文献。通过回顾文献探讨乳腺癌新辅助内分泌治疗研究中的问题及未来发展趋势。

关键词 乳腺癌 新辅助内分泌治疗 进展

[中图分类号] R737

[文献标识码] A

100 多年前 Beatson 通过卵巢切除抑制进展期乳腺癌的恶化,开启了内分泌治疗在乳腺癌的应用。20世纪 90 年代,他莫西芬成为雌激素受体(estrogen receptor, ER) 阳性乳腺癌内分泌的标准治疗,随着第 3 代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI) 的出现,已证实 AI 相比他莫西芬改善绝经后激素受体阳性乳腺癌的无病生存期(DFS) 及总生存期(OS)。新辅助内分泌治疗是指乳腺癌初始或早于手术的内分泌治疗,主要适用于老龄不耐受手术、化疗、放疗或者局部晚期不可手术的激素受体阳性绝经后乳腺癌。现就乳腺癌新辅助内分泌治疗及其进展做一综述。

应用 PubMed、HighWire 期刊全文数据库检索系统,以乳腺癌、新辅助内分泌治疗为关键词,检索 2003~2013 年相关文献共检索到英文文献 346 篇。

纳入标准:①乳腺癌新辅助内分泌治疗;②乳腺癌新辅助内分泌治疗药物;③乳腺癌新辅助内分泌治疗与新辅助化疗;④乳腺癌新辅助内分泌治疗评价。根据纳入标准,符合分析的文献共 16 篇。

一、新辅助内分泌治疗药物临床研究

新辅助内分泌治疗随着新型内分泌治疗药物的开发逐步发展,与辅助内分泌治疗同样经历了他莫西芬-芳香化酶抑制剂-氟维司琼的过程,期待新的内分泌治疗药物的开发和应用,给新辅助内分泌治疗带来更好的疗效。

1. 他莫西芬:他莫西芬新辅助内分泌治疗最早应用在不能耐受其他辅助治疗的老年乳腺癌患者,临床有效率在 30% 以上^[1]。Fentiman 等^[1]报道了可手术乳腺癌患者单纯他莫西芬新辅助内分泌治疗或者他莫西芬新辅助内分泌治疗后续手术治疗的对比研究结果:两组在 OS 上没有区别,但是他莫西芬 + 手术

组在局部控制上优于单纯他莫西芬组,提示手术仍是局部控制的重要手段。

2. 第3代AI(来曲唑、阿那曲唑、依西美坦):多项研究证实第3代AI药物在临床有效率及保乳率方面优于他莫西芬。Ellis等^[2]报道了来曲唑对比他莫西芬新辅助内分泌治疗疗效的P024研究结果:入组324例绝经后乳腺癌患者,比较绝经后激素受体阳性的乳腺癌接受4个月的来曲唑(2.5mg/d)与他莫西芬(20mg/d)新辅助内分泌治疗疗效,结果来曲唑组相比他莫西芬组临床有效率55% vs 36% ($P < 0.001$),保乳率45% vs 35% ($P < 0.022$);另一项对比阿那曲唑、他莫西芬及两药联合使用治疗疗效的IMPACT(immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen)研究^[3]:入组330例患者,比较3个月的阿那曲唑(1mg/d),他莫西芬(20mg/d),及阿那曲唑(1mg/d)+他莫西芬(20mg/d)的新辅助内分泌治疗疗效,结果3组临床有效率差异无统计学意义,保乳率阿那曲唑组对比他莫西芬组为46% vs 22% ($P = 0.030$)。Dixon等^[4]报道延长使用来曲唑至2年,3个月来曲唑治疗后肿瘤部分缓解(PR)+完全缓解(CR)比例为69.8%,延长治疗后肿瘤PR+CR比例达83.5%,保乳率也从原来的60%提高至72%。上述临床研究结果都证明芳香化酶抑制剂相比他莫西芬在保乳率和临床有效率上明显提高,延长使用芳香化酶抑制剂疗效可能更好。3种AI新辅助内分泌治疗疗效比较的Ⅱ期临床研究ACOSOG(The American College of Surgeons Oncology Group)Z1031^[5],共入组377例临床Ⅱ~Ⅲ期患者,结果提示3种AI在新辅助内分泌治疗疗效相当,阿那曲唑、来曲唑、依西美坦治疗组临床有效率分别为85.4%、90.5%、85.5%,保乳率分别为76.1%、60.0%、66.9%,总体保乳率在68.0%,3组临床有效率、保乳率比较,差异无统计学意义。比较3种AI新辅助内分泌治疗疗效的Ⅲ期临床研究Z1031,目前仍在进行中,届时可分辨3种AI的新辅助内分泌治疗疗效。

3. 氟维司琼:氟维司群2002年在美国上市,2011年在我国上市,是全新的乳腺癌内分泌治疗药物,目前主要适应证为抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发或转移性乳腺癌。氟维司琼能高亲和力地结合、阻断并下调雌激素受体数量,使激素受体上的转录活性区域AF1和AF2均失活,并加速雌激素受体功能的丧失,氟维司群仅发挥单纯抗雌激素作用,

无受体的激动作用,因此耐受性较他莫西芬好。目前关于氟维司群新辅助内分泌治疗的文献很少。Howell等^[6]比较了氟维司群与他莫西芬在绝经后局部或全身晚期激素受体阳性的乳腺癌的疗效,其中他莫西芬组274例,氟维司群组313例,中位随访14.5个月,结果肿瘤进展时间(TTP)他莫西芬组8.3个月,氟维司群组8.2个月($P = 0.390$)。Howell等^[7]同时对比了氟维司群与阿那曲唑在绝经后局部或全身晚期激素受体阳性的乳腺癌患者的疗效,阿那曲唑组229例,氟维司群组222例,中位随访14.4个月,结果TTP阿那曲唑组5.1个月,氟维司群组5.5个月($P = 0.840$),客观有效率:氟维司群组20.7%,阿那曲唑组15.7%($P = 0.200$)。上述两个临床研究包含局部晚期乳腺癌患者,氟维司群其实起到了新辅助内分泌治疗,可惜未报道此亚组疗效的对比结果。

4. 内分泌药物的联合用药及内分泌药物靶向药物的联合用药:辅助内分泌治疗ATAC(arimidex,tamoxifen, alone or in combination)研究中他莫西芬联合阿那曲唑组没有看到更多获益,反而不良反应增加,导致ATAC中他莫西芬联合阿那曲唑组提早结束。新辅助内分泌IMPACT研究也包含他莫西芬联合阿那曲唑组,但是结果同样遗憾,相比单药也没有表现出更多获益。关于氟维司群与阿那曲唑的联合用药,一项Meta分析提示在转移性乳腺癌内分泌解救治疗中氟维司群阿那曲唑联合用药与单药阿那曲唑在无进展生存期(PFS)、OS上比较,差异无统计学意义^[8]。不同内分泌药物能从药物机制上解释联合用药可能达到协同加强疗效,但实际上似乎没有看到内分泌药物联合用药的优势。新辅助内分泌治疗与靶向药物联合应用的报道较少,Massarweh等^[9]比较了阿那曲唑+氟维司群+吉非替尼与阿那曲唑+氟维司群新辅助内分泌治疗联合靶向药物疗效比较,吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,主要应用非小细胞肺癌,结果吉非替尼组肿瘤增殖抗原(Ki67)下降更明显($P = 0.010$),细胞周期蛋白D1下降也更明显($P = 0.020$)。Baselga等^[10]比较了来曲唑+依维莫司与来曲唑+安慰剂的新辅助内分泌治疗疗效,依维莫司是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂,结果依维莫司组相比安慰剂组,临床有效率68.1% vs 59.1%($P = 0.062$)、Ki67下降率57% vs 30%($P < 0.1$),提示内分泌治疗药物联合靶向药物可能提高新辅助内分泌治疗效果。

二、新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的选择

新辅助内分泌治疗相比新辅助化疗显效慢,两者的临床有效率相当,新辅助内分泌治疗在提高保乳率上有优势,但新辅助内分泌治疗目前只适用于绝经后激素受体阳性乳腺癌。Semiglazov 等^[11]比较了3个月的阿那曲唑1mg/d或依西美坦25mg/d新辅助内分泌治疗对比4周期阿霉素60mg/m²+紫杉醇200mg/m²新辅助化疗疗效,结果肿瘤的临床有效率两组没有差别,保乳率新辅助内分泌治疗组相比新辅助化疗明显提高(33% vs 24%),不良反应少($P = 0.058$)。Alba等^[12]报道了另一项西班牙乳腺癌研究协作组(GEICAM)开展的Ⅱ期临床研究,比较了95名Luminal A型乳腺癌患者,随机分为新辅助化疗组(4周期表阿霉素+环磷酰胺序贯4周期多西紫杉醇)及3个月依西美坦新辅助内分泌治疗组,结果绝经前患者中新辅助化疗临床有效率优于新辅助内分泌治疗($P = 0.027$),绝经后乳腺癌中低Ki67表达亚组,新辅助化疗临床有效率与新辅助内分泌治疗相当,而高Ki67表达亚组,新辅助化疗临床有效率优于新辅助内分泌治疗,从而推测低增殖乳腺癌在新辅助内分泌治疗中可能获益更多。

一项正在进行的Ⅲ期临床研究N-SAS-BC06(National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer)设计比较绝经后激素受体阳性乳腺癌来曲唑新辅助化疗内分泌结束,经手术治疗后后续单纯内分泌治疗或后续化疗+内分泌治疗,主要研究经过新辅助内分泌+手术治疗后续单纯内分泌治疗的可行性,期待结果早日公布^[13]。

另外新辅助内分泌治疗病理完全缓解(pCR)率低,P024研究报道他莫西芬组pCR率为0.59%,来曲唑组pCR率为0.65%,这点与新辅助化疗不同,新辅助内分泌治疗与新辅助化疗在pCR率上的差别原因可能是新辅助内分泌治疗与新辅助化疗抗肿瘤的作用机制不同,新辅助化疗通过直接阻断肿瘤细胞DNA、RNA等的合成,达到快速杀死肿瘤细胞的效果;新辅助内分泌治疗通过阻断肿瘤细胞ER、孕激素受体(PR)信号通路,间接抑制肿瘤细胞的DNA、RNA、蛋白质的合成,达到最后杀死肿瘤细胞的目的,所以起效慢,pCR率低,因此pCR率不能成为新辅助内分泌治疗的追求目标。

三、新辅助内分泌治疗疗效预测

目前仍没有明确的生物学标记可以预测乳腺癌新辅助内分泌治疗疗效,早期研究主要集中在ER、

PR、原癌基因人类表皮生长因子受体2(Her-2)的状态上,随着Ki67,21基因检测等临床价值的发现,也有一些通过Ki67,21基因检测等的状态来预测新辅助内分泌治疗疗效的报道。

与辅助内分泌治疗一致,新辅助内分泌治疗的疗效与治疗前ER水平的高低相关。P024研究提示提示无论他莫西芬或AI药物,新辅助内分泌治疗的疗效与ER表达的高低相关,特别是ER Allred评分≥6分,新内分泌治疗疗效更好,在ER低表达患者中,来曲唑的效果优于他莫西芬,来曲唑治疗过程中能调低PR的表达,尤其在ER⁺,Her-2⁺亚组。IMPACT研究也提示新辅助内分泌疗效与ER表达水平高低相关,在他莫西芬与阿那曲唑联合用药组表现更为明显。

Her-2状态对新辅助内分泌治疗疗效预测价值有争议,Takei等^[14]报道Her-2评分与新辅助内分泌治疗临床有效率呈负相关,而Mlinertitsch等^[15]报道新辅助内分泌治疗临床有效率独立于Her-2状态。

Ki67是反映激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗前后肿瘤增殖变化的指标,同时可以反映预后。IMPACT研究比较了新辅助内分泌治疗2周前后肿瘤组织穿刺标本的Ki67表达,结果显示,治疗2周后高、中、低Ki67水平对应5年无复发生存(RFS)分别为85%、75%、60%,同时发现治疗前后Ki67水平的变化程度相对治疗后Ki67水平更好的反应RFS,而治疗前Ki67水平与预后无关。P024研究结果提示新辅助内分泌治疗前Ki67水平与复发率无关,治疗后Ki67高水平与乳腺癌特异死亡具有明显相关性。

21基因检测在Luminal A型乳腺癌术后辅助治疗的价值已写入NCCN(National Comprehensive Cancer Network)指南,不仅提示患者预后,同时也预测化疗及内分泌治疗的疗效,Akashi-Tanaka等^[16]报道了21基因检测在新辅助内分泌疗效评估中的应用,入组43例患者,他莫西芬组13例,阿那曲唑组30例,新辅助内分泌治疗4个月,结果4例患者出现进展,均为复发风险评分(RS)高危患者,1例PCR为RS低危患者,临床反应率:RS低危、中危、高危分别为64%、31%、31%。无论他莫西芬及阿那曲唑治疗,相比21基因检测RS中高危组,RS低危组的新辅助内分泌治疗临床反应率及RFS相对较好,RS低、中、高危对应5年RFS分别为100%、84%、73%。

另外Ellis等^[2]在P024研究中应用比例风险模

型(COX proportional hazards)在158例患者中确定了与RFS及BCSS(breast cancer-specific survival)的相关因素,主要包括病理学肿瘤大小、淋巴结状态、Ki67增殖指数、ER的Allred评分4项,创建了PEPI(pre-operative endocrine prognostic index)评分,是一种用于评价新辅助内分泌治疗预后的指数。P024研究及IMPACT研究提示PEPI分值越大复发风险越高,PEPI0分,预后最好,最易从内分泌治疗中获益,但对化疗不敏感。Z1031研究提示基于PAM50(prediction analysis of microarray)检测确定的Luminal A型患者较Luminal B型患者在新辅助内分泌治疗后更容易达到PEPI0分,Luminal A型患者中有1/3可以达到PEPI0分,这部分患者良好的内分泌治疗获益或许可以避免化疗。

新辅助内分泌治疗作为一种全新的术前全身治疗手段在临床仍未广泛的应用,一些临床研究已提示新辅助内分泌治疗在绝经后激素受体阳性乳腺癌患者的疗效与新辅助化疗相当,保乳率相对新辅助化疗有优势,新辅助内分泌治疗结合靶向治疗相对单纯新辅助内分泌治疗也显示出一定的优势。另外新辅助内分泌治疗的最合适人群,最佳药物选择或搭配,最佳治疗疗程,可靠预测因子等一系列问题有待进一步研究。

参考文献

- 1 Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomized clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(3):309–316
- 2 Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(Suppl 1):33–43
- 3 Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, 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]. J Clin Oncol, 2005, 23(22):5108–5116
- 4 Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(1):145–151
- 5 Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich Stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(17):2342–2349
- 6 Howell AL, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1605–1613
- 7 Howell AL, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(16):3396–3403
- 8 Tan PS, Haaland B, Montero AJ, et al. A meta-analysis of anastrozole in combination with fulvestrant in the first line treatment of hormone receptor positive advanced breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(3):961–965
- 9 Massarweh S, Tham YL, Huang J, et al. A phase II neoadjuvant trial of anastrozole, fulvestrant, and gefitinib in patients with newly diagnosed estrogen receptor positive breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(3):819–827
- 10 Baselga J, Semiglavaz V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16):2630–2637
- 11 Semiglavaz VF, Semiglavaz VV, Dashyan GA, et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Cancer, 2007, 110(2):244–254
- 12 Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006–03, a multicenter, randomized, phase-II study [J]. Ann Oncol, 2012, 23(12):3069–3074
- 13 Iwata H. Neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: a new concept [J]. Breast Cancer, 2011, 18(2):92–97
- 14 Takei H, Suemasu K, Inoue K, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant exemestane for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, operable breast cancer: Saitama Breast Cancer Clinical Study Group (SBCCSG–03) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(1):87–94
- 15 Mlinaritsch B, Tausch C, Singer C, et al. Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG–17) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(1):203–213
- 16 Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients [J]. Breast, 2009, 18(3):171–174

(收稿日期:2014-01-13)

(修回日期:2014-03-24)