

文章编号:1005-6947(2007)11-1102-03

· 文献综述 ·

# 乳腺癌新辅助内分泌治疗

路忠志<sup>1</sup>综述 吴斌<sup>1</sup>, 时德<sup>2</sup>审校

(1. 四川泸州医学院附属医院 普通外科, 四川 泸州 646000 2. 重庆医科大学附一院 普通外科, 重庆 400016)

**摘要:** 为了提高对乳腺癌新辅助内分泌治疗的认识, 调整传统观念, 笔者回顾性阅读研究了综合文献资料, 所得结论要点为: 乳腺癌新辅助内分泌治疗是最近几年才提出的一种治疗乳腺癌的辅助治疗手段, 有助于肿瘤的降期和局部控制, 且副反应较轻, 临床应用前景广阔。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(11): 1102-1104]

**关键词:** 乳腺肿瘤/治疗; 辅助内分泌治疗; 综述文献

**中图分类号:** R 737.9

**文献标识码:** A

乳腺癌术后内分泌治疗疗效已达成共识, 而新辅助内分泌治疗(术前内分泌治疗 neoadjuvant endocrine therapy, NAET)的研究及临床应用较少。随着乳腺癌与内分泌功能之间关系认识的不断提高, 内分泌治疗已由术后辅助治疗转向术前辅助治疗, 而且开始用于高危患者以降低其非典型上皮增生及原位癌发展为浸润性乳腺癌的可能。

## 1 概况

1896年 Beatson 首次揭示了乳腺癌与卵巢内分泌功能之间的密切关系<sup>[1]</sup>, 直到抗雌激素药物三苯氧胺(TAM)的临床广泛应用仅百年历史, 但内分泌治疗乳腺癌的价值已越来越被人们所认识和接受。乳腺癌是一种全身性肿瘤疾病, 发病开始就可能存在微转移, 因此全身治疗越来越受到重视, 且全身性治疗时间已经前移, 因而产生了新辅助内分泌治疗。

NAET是指对乳腺癌患者在应用局部治疗前进行的系统性内分泌治疗。NAET和新辅助化疗相似, 能够使那些对内分泌治疗敏感的乳腺癌

达到原发病灶和区域淋巴结降期的目的, 从而提高乳腺癌的局部控制率, 为可能需要行乳房切除术的患者提供保留乳房的机会<sup>[2]</sup>。另外, 还可以抑制体内已经存在的微小转移灶<sup>[3]</sup>。而NAET的副反应轻, 且能够提供肿瘤激素敏感性方面的资料, 如果术前内分泌治疗有效, 术后可以继续使用, 有效指导术后辅助治疗, 从而可以不选择使用化疗, 降低了辅助化疗的风险, 这尤其适用于老年患者和一般情况较差的患者。

经研究发现给予NAET的患者, 可缩小手术范围, 延长生存期, 减少术后复发, 还发现接受NAET 4个月以上的患者90%获完全缓解(CR)或部分缓解(PR), 而NAET少于4个月的患者只有57%获CR或PR, 提示延长NAET时间可能会带来一个鼓舞人心的结果。Mauriac等<sup>[4]</sup>还发现NAET后行保乳手术的切缘受侵率较低, 内分泌治疗后肿瘤呈向心性缩小。

目前对NAET能提高术前治疗有效率的理论依据主要有以下两点: 其一, 乳腺癌化疗与内分泌治疗有互补性, 雌激素受体阴性细胞对化疗敏感, 而阳性细胞对内分泌治疗敏感。其二, 乳腺癌化疗与内分泌治疗的作用机制不同: 内分泌治疗是以改变机体内环境来杀死或抑制肿瘤细胞, 而化疗是以阻断肿瘤增殖来杀死或抑制肿瘤细胞。另外, 也有学者提出内分泌

药物对化疗的多药耐药具有一定的逆转作用, 亦能提高化疗有效率<sup>[5]</sup>。

## 2 NAET的现状

现在有关乳腺癌NAET临床试验主要在两类患者中进行, 一类是激素受体阳性、绝经后的年老患者; 另一类是激素受体阳性、局部晚期乳腺癌(LABC)患者, 治疗效果报道不一。

### 2.1 NAET常用药物

2.1.1 抗雌激素类 三苯氧胺(tamoxifen, TAM)是最早应用乳腺癌NAET的药物。临床研究提示, 术前TAM治疗可以使肿瘤降期, 并提高保留乳房手术的成功率<sup>[6]</sup>。Horobin等研究发现, 对于TAM新辅助治疗有效的患者, 其长期生存率明显高于对TAM治疗无效的患者, 且TAM治疗后的延迟手术并不影响这些患者的长期生存率<sup>[7]</sup>。Mauriac等<sup>[8]</sup>回顾性研究乳腺癌用TAM进行NAET, 治疗后保乳手术率为54%, 中文名或原文名(LABC)可手术切除率为44%, 初步显示出NAET实用、可行。

2.1.2 芳香化酶抑制剂(AI) 绝经后受体阳性乳腺癌患者术前采用第3代AI新辅助治疗能明显缩小肿块, 使保乳术机会增加<sup>[9]</sup>。

最早Edinburgh<sup>[1]</sup>的研究表明, 对绝经后激素受体阳性乳腺癌患者进行以芳香化酶为主的NEAT效果比用TAM好。来曲唑(letrozole)与TAM用

收稿日期: 2007-07-01;

修订日期: 2007-09-24。

**作者简介:** 路忠志, 男, 山东淄博人, 四川泸州医学院附属医院住院医师, 主要从事乳腺及胃肠方面的研究。

**通讯作者:** 路忠志 E-mail: luzhong-zhi6688@126.com

于NAET的临床试验结果显示,来曲唑在有效率及提高保乳手术率方面优于TAM(45%:35%; $P=0.022$ ),对于雌激素低表达和HRE-1、HRE-2高表达的乳腺癌患者的治疗方面亦优于TAM<sup>[10]</sup>。一项乳腺癌患者进行NAET的国际性随机双盲对比试验(P024试验)<sup>[11]</sup>的研究结果显示,来曲唑组和TAM组的临床有效率分别为55%和36%( $P<0.05$ ),且来曲唑的起效时间要早于TAM。对于ER阳性同时伴有癌基因erbB-1和(或)erbB-2阳性的患者,来曲唑组有效率为88%,TAM组有效率仅为21%<sup>[12]</sup>。来曲唑的作用机制是直接抑制雌激素和雌激素受体的结合,其疗效不受erbB-1和(或)erbB-2表达的影响<sup>[13]</sup>。

2.1.3 环氧化酶抑制剂 有研究表明,环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)有助于提高芳香化酶的表达,同时COX-2能诱导血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子表达,能直接刺激内皮细胞增殖,因而应用COX-2抑制剂联合内分泌治疗或许是一个有前途的手段<sup>[14]</sup>。基于此,CAAN(Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant trial for locally advanced breast cancer)试验比较伊西美坦(exemestane)联用西乐葆(celecoxib)与单用伊西美坦、阿那曲唑的效果。前期结果表明,3种方案都有效,但只在联合用药组观察到临床完全缓解。3组患者的肿瘤标记物水平都有所下降,但差别不明显<sup>[15]</sup>。受体阳性老年(65岁以上)患者使用依西美坦NAET6个月,临床缓解率52%,病理性完全缓解率7%<sup>[9]</sup>。Milla等<sup>[16]</sup>对12例局部晚期乳腺癌患者进行了3个月的伊西美坦术前治疗,结果显示,其中8/10例患者接受了保乳手术治疗。但病例数太少,且长期安全性知之甚少,这都有待进一步研究。

## 2.2 NAET临床观察指标

2.2.1 NAET对前哨淋巴结活检术的影响 Aihara等<sup>[17]</sup>分别对16和20例患者进行了NAET和新辅助化疗研究,结果发现,16例NAET患者都成功找到了哨兵淋巴结,而20例新辅助化疗患者有3例没有找到哨兵淋巴结,NAET组没有假阴性,而化疗组有

1例假阴性,可见NAET后进行前哨淋巴结活检术是准确可行的。

### 2.2.2 NAET对生物标记的影响

IMPACT<sup>[18]</sup>试验的结果表明,NAET对乳腺癌患者的Ki-67和HER-1和HER-2均有明显抑制作用,Ki-67的抑制程度同ER的阳性水平成正比,当PR阳性时,Ki-67的抑制程度大于PR阴性患者。Mitropoulou等<sup>[19]</sup>研究发现,来曲唑可明显降低金属蛋白酶(MMP)的水平,说明来曲唑可抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭。无论HER-1或HER-2表达如何,来曲唑可显著降低PR及雌激素调节蛋白2的表达( $P<0.001$ ),认为来曲唑具有更强的抗肿瘤增殖作用<sup>[20]</sup>。Zhu等<sup>[21]</sup>研究发现用芳香化酶抑制剂(AI)NAET前后的Her-2的表达率分别为44.4%和13.9%,而HER-2阳性的肿瘤治疗的反应率是75.5%,HER-2阴性肿瘤反应率是33%( $P=0.017$ ),治疗后的反应率通过降低HER-2的表达而受到显著影响。

近年来一些学者研究发现血中胰岛素样生长因子(IGF)中IGF-1和IGF-2也是乳腺癌高危因素之一。Fervar等<sup>[22]</sup>用阿那曲唑治疗晚期乳腺癌患者,结果发现阿那曲唑治疗前后的IGF-1、IGF-2的水平差异均有统计学意义,结论是阿那曲唑可降低血中IGF的水平。Lafky等<sup>[23]</sup>报道用来曲唑治疗转移性乳腺癌后检测血中上皮生长因子受体(EGFR)的浓度,并同绝经后健康妇女比较,血清EGFR浓度有76%显著性下降,同治疗前比较差异有统计学意义( $P=0.006$ 和 $P=0.003$ ),研究者推断,将来采用前瞻性、多中心随机临床研究后,通过检测血清EGFR浓度水平有助于预测肿瘤进展和患者预后。

2.2.3 有关乳腺癌患者NAET后进行保乳手术后的局部复发情况文献报道极少 有一项研究显示(Edinburgh乳腺病研究中心)<sup>[24]</sup>,NAET后保乳的乳腺癌患者未进行放疗的有33%的局部复发率。

2.2.4 NAET的理想治疗持续时间尚不确定 早期临床研究发现及Edinburgh临床研究中心建议,NAET的时间为3个月<sup>[24]</sup>,不同的NAET方案

最大起效时间可能略有差别。NAET的最佳治疗疗程,根据1~2个月治疗后的疗效确定,肿瘤缩小的患者可以在3~4个月治疗后考虑手术,也应治疗4~6个月后再手术。

## 3 存在的问题和对策

NAET主要用于ER阳性及晚期乳腺癌患者,如果采用新辅助化疗,只需明确病理诊断就可以开始,且一线联合化疗的有效率较高<sup>[25]</sup>。但采用NAET,则需要等待肿瘤组织的激素受体检测结果,而术前乳腺癌细胞的雌激素受体状态难以明确,以致对内分泌治疗敏感患者的筛选难以进行,因而有待检验技术的进步。激素受体阴性的患者不适于选用内分泌治疗,而中国妇女激素受体阳性率仅为50%左右<sup>[26]</sup>,因而限制了国人对NAET的推广。

NAET的PCR较低,对肿瘤局部控制率有限,肿瘤缩小后如无手术禁忌症应适时手术,不可一味依赖内分泌治疗以试图达到长期控制局部肿瘤的效果,否则,可能出现肿瘤因耐药而复发<sup>[27]</sup>。

NAET的病例中有相当多数为老年或并存其他脏器、器官重要疾病的患者,最终死因常为非乳腺癌的其他疾病,因此,评价这部分患者的远期疗效会有一些的困难。

目前,已进行的NAET临床试验研究的病例都少于400例,结论都是基于数量较少的小样本,尚有待大样本、大规模的随机临床试验证实。相比于术后辅助内分泌治疗,NAET在早期乳腺癌患者中的应用是否更具有优越性,目前尚没有研究报道;NAET是否能改善患者的长期存活率、作为保乳或降期目的使用的NAET是否可以采用联合用药、局部晚期乳腺癌进行NAET后保乳手术的局部控制率、NAET的最佳疗程、疗效预测的生物学标记及如何合理的选择药物等都有待进一步研究。

NAET的最大障碍是不敏感型的乳腺癌细胞,Ellis<sup>[28]</sup>认为把AI用于乳腺癌NAET,还应进行大样本的随机对照研究。

## 4 展 望

NAET 目前尚未成为乳腺癌的常规治疗方法,但对于绝经后 ER 阳性的局部晚期乳腺癌及年老一般情况差的患者,新辅助化疗的疗效相对较差,而这些患者又适合进行 NAET。因此,NAET 将有可能是解决新辅助化疗不敏感问题的一个方法。随着新一代高效内分泌药物的开发利用,及医患双方对内分泌治疗认识的不断深入,NAET 有许多空间值得探索,临床应用会更加广泛。再者前瞻性、多中心、随机临床研究的进一步深入<sup>[38]</sup>,将来的 NAET 试验研究包括准许进行肿瘤生物标志物的预测研究,提供对肿瘤治疗耐药性和敏感性的见识,并通过与其他重要的辅助治疗研究相结合,将为治疗乳腺癌治疗提供更完美、更合理的系统化方案。

### 参考文献:

- [1] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000. 6 (1): 499 - 507.
- [2] Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(3): 205 - 213.
- [3] Gradishar W J. Recently initiated studies: neoadjuvant treatments in next century [J]. *Semi Oncol*, 1999, 26(1 suppl3): 26 - 29.
- [4] Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3; a unicentre randomised trial with a 124-month follow up [J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(1): 47 - 52.
- [5] 霍彦平, 高峰, 吕晶. 绝经后腺癌术前内分泌治疗的近期疗效[J]. *新医学*, 2003; 12(2): 736 - 737.
- [6] Hoff P M, Valero V, Buzdar A U, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with Severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy [J]. *Cancer*, 2000, 88(9): 2054 - 2060.
- [7] 丁小文, 郑树. 乳腺癌新辅助内分泌治疗研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2006, 1(1): 38 - 41.
- [8] Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinoma in early postmenopausal women [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(1): 193 - 198.
- [9] Gil Gil M J, Bamadas A, Cireral L, et al. Primary hormonal therapy with exemestane in patients with breast tumors > 3 cm in diameter: results of a Spanish multicenter phase II trial [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23(1): 27 - 31.
- [10] Nehmat Houssami, Jack Cuzick, J Michael Dixon. The prevention, detection, and management of breast cancer [J]. *The Medical Journal of Australia*, 2006, 184(5): 230 - 234.
- [11] Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt L, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(11): 1527 - 1532.
- [12] Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(11): 1527 - 1532.
- [13] Ellis M J, 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] Saji S, Hirose M, Toi M. Novel sensitizing agents: potential contribution of COX-2 inhibitor for endocrine therapy of breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2004, 11(2): 129 - 133.
- [15] Chow L W, Wong Jt, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer: preliminary report [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86(3-5): 443 - 447.
- [16] Miller W R, Dixon J M. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy [J]. *Cancer Control*, 2002, 9(2 Suppl): 9 - 15.
- [17] Aihara T, Munakata S, Morino H, et al. Feasibility of sentinel biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study [J]. *Surg Oncol*, 2004, 85(2): 77 - 81.
- [18] Dowsett M, Ebbs S R, Dixon J M, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination; influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer-a study from the IMPACT trialists [J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(11): 2477 - 2492.
- [19] Mitropoulou T N, Tzanakakis G N, Kletas D, et al. Letrozole as a potent inhibitor of cell prolifer action and expression of metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) by human epithelial breast cancers [J]. *Cancer*, 2003, 104(2): 155 - 160.
- [20] Dowsett M, Ebbs S R, Dixon J M, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole tamoxifen or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer - A study from the IMPACT trialists [J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(11): 2477 - 2492.
- [21] Zhu L, Chow L W, Loo W T, et al. Her2/neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(14): 4639 - 4644.
- [22] Fervari L, Martinetti A, Zilembo N, et al. Short-term effects of anastrozole treatment on insulin-like growth factor system in post-menopausal advanced breast cancer patients [J]. *Steroid Biochem Mo Biol*, 2002, 80(4-5): 41 - 48.
- [23] Lafky J M, Baron A T, Gora E M, et al. Serum soluble epidermal growth factor receptor concentrations decrease in post-menopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3059 - 3062.
- [24] Dixon J M, Anderson T J, Miller W R. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective [J]. *Eur j Cancer*, 2002, 38: 2214 - 2221.
- [25] 吕新生. 乳腺癌的新辅助化疗 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 10: 721 - 724.
- [26] 江泽飞, 徐兵河, 宋三泰, 等. 乳腺癌内分泌治疗的基本共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 3(28): 98 - 100.
- [27] 张斌. 乳腺癌新辅助内分泌治疗 [J]. *中国癌症杂志*. 2006; 16(2): 130 - 134.
- [28] Ellis M J. Neoadjuvant endocrine therap for breast cancer: medical perspective [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(12 Suppl): 4388 - 4391.