

· 专家论坛 ·

乳腺癌内分泌治疗的进展

杨名添 连臻强

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一。法国里昂国际癌症研究机构公布的2002年全球癌症统计数据中,乳腺癌的新发病例达115万,仅次于肺癌,在女性恶性肿瘤中位居首位^[1]。近年来,乳腺癌的发病率呈不断上升的趋势,而死亡率却有所下降。这主要得益于早期的诊断及有效的综合治疗。内分泌治疗在乳腺癌的综合治疗中占有重要的地位。本文就乳腺癌的内分泌治疗的进展作一综述。

1 内分泌治疗的生物学机制

正常乳腺的上皮细胞含有多种激素受体,如雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、泌乳素受体、雄激素受体等。乳腺的发育有赖于多种激素的协调作用。部分乳腺癌细胞可以保留全部或部分的激素受体,其生长也受激素环境的影响,被称为激素依赖型乳腺癌。部分乳腺癌细胞的激素受体保留很少或完全丧失,其生长不受激素的控制与调节,则称其为非激素依赖型乳腺癌。促进激素依赖型乳腺癌生长的主要激素为雌激素。目前认为,雌激素可以和细胞核的雌激素受体(ER α 、ER β)结合,其复合物可和靶基因的雌激素反应元件结合,在其它共活化物作用下影响靶基因的转录,从而促进癌细胞的增殖;另外,雌激素还可以直接和其它转录因子相互作用,或者激活细胞膜的生长因子并通过其它生物信号途径影响癌细胞的增殖和分化^[2]。

内分泌治疗就是根据上述的生物学机制,通过降低雌激素的水平或阻止雌激素作用于靶细胞的各个环节等,从而达到抑制或阻止癌细胞增殖生长的目的。

2 去势治疗

2.1 手术和放疗的卵巢去势

早在1986年Beaston首次报道了1例绝经前的晚期转移性乳腺癌患者行双侧卵巢切除,术后获得长达4年的生存期^[3]。随后陆续有关于卵巢切除去

势并取得较好效果的报道。EBCTCG 报道包括 12 个手术或放疗去势的临床随机试验($n = 2\ 102$)的 Meta 分析显示:随访 15 年,行卵巢去势的患者无论总体生存或无复发生存均优于对照组(OS:52.4% vs 46.1%, $2P = 0.001$; RFS:45.0% vs 39.0%, $2P = 0.000\ 7$)^[4]。目前,临床上去势治疗的作用已得到公认。2006 年 NCCN 乳腺癌治疗指南指出,去势治疗可用于绝经前、激素受体阳性的晚期患者和部分估计预后较差者的辅助治疗。手术去势见效快、效果确切,但去势作用是不可逆的。因此,对年轻患者以手术去势作为辅助治疗时必须慎重。

20 世纪 30 年代,有报道用放疗作卵巢去势。由于当时受放射剂量、剂量的分割方式、靶区设计等限制,卵巢放疗去势的失败率可达 13%。另外放疗的效果显现较慢,盆腔可并发远期的放疗副反应^[3,5]。目前,在临床上放疗去势已很少采用。

2.2 药物去势

卵巢分泌雌激素受垂体产生的促卵泡激素(FSH)和黄体激素(LH)的调控,后者的产生又受下丘脑的促性腺激素释放激素(GnRH)控制。GnRH 类似物可以和垂体的 GnRH 受体结合,一方面也可负反馈抑制下丘脑产生 GnRH,另外可直接抑制垂体产生 FSH 和 LH,使绝经前妇女的雌激素水平下降,达到绝经后的水平。目前临床上常用的 GnRH 类似物包括 Goserelin(戈舍瑞林)、Leuprolide(亮丙瑞林)等。

药物去势实质上是用药抑制卵巢功能,其效果和手术去势相当,但其对卵巢功能的抑制作用是可逆的^[6]。在 ER(+)、绝经前的晚期乳腺癌患者中,单用 GnRH 类似物治疗的临床反应率可达 33%,联合 Tamoxifen 临床反应率可提高到 42%^[7]。目前,在临床上对于绝经前晚期乳腺癌,药物去势已被普遍应用。

近年来,药物去势对于绝经前患者的辅助治疗有许多大宗的临床随机研究报道,并显示了应用药物去势的方式及其效果。

ZEBRA 试验资料显示:ER(+)、LN(+)的绝经前患者随机接受 Goserelin $\times 2$ 年($n = 591$)或 CMF $\times 6$ 程化疗($n = 598$),中位随访 7.3 年,两组 DFS 分别为 47.5% 和 45.0%,DDFS(无远处转移生存)分别为 42.8% 和 40.6%,死亡率分别为 25.0% 和 25.8%,两组的 DFS 和 OS 均无统计学的差异($P > 0.05$)^[8]。显然,单用 Goserelin 与 CMF 方案化疗的疗效相当。

ABCSG 05 试验比较 LN(+/-)、绝经前患者随机接受 Goserelin $\times 3$ 年 +

Tamoxifen \times 5 年($n = 511$)或 CMF \times 6 程化疗($n = 523$)的疗效。中位随访 5 年的结果显示,前者的无复发生存和无局部复发生存均优于后者($P = 0.037$ 和 $P = 0.015$),但 OS 无差异($P = 0.195$)^[9]。资料显示 Goserelin + Tamoxifen 在提高 DFS 方面优于 CMF 化疗。

IBCSG 试验 VIII 中将 ER(+)、LN(-)绝经前患者随机分为 3 组:(1) Goserelin \times 2 年($n = 229$);(2) CMF \times 6 程化疗($n = 247$);(3) CMF \times 6 程化疗 \rightarrow Goserelin \times 18 个月($n = 244$)。结果 3 组的 5 年 DFS 分别为 81%、81% 和 86%,第 3 组的 DFS 较长,但无统计学差异。然而分层分析显示,在 ER(+)、年龄 ≤ 39 岁的患者中,第 3 组 DFS 优于前面两组且统计学上有明显的差异($P = 0.02$)^[10]。

对 ER(+)、LN(+)的绝经前患者,INT-0101 试验的资料显示,应用 6 程 CAF 方案化疗联合 5 年 Goserelin + Tamoxifen 的序贯治疗,与单纯 CAF 方案化疗或 CAF 方案化疗联合 5 年 Goserelin 治疗相比,可明显降低复发,提高 DFS 且统计学上有明显的差异^[11]。

对绝经前患者接受常规术后辅助治疗(包括化疗和放疗)后接受 Goserelin 的效果,ZIPP 试验($n = 2\,710$)结果显示,接受过 Goserelin 治疗($n = 1\,354$)和未接受 Goserelin 治疗($n = 1\,356$)相比,其 5 年的 DFS 分别为 74.6% 和 69.4%,5 年的 OS 分别为 87.6% 和 84.9%,复发风险降低 20% ($P = 0.002$),死亡的风险降低 19% ($P = 0.038$)^[12]。

最近有研究表明,绝经前患者先用 Goserelin,然后用 Anastrozole 替代 Tamoxifen 可进一步降低雌激素的水平^[13]。但 Goserelin 联合芳香化酶抑制剂(AI)是否可以进一步提高患者的生存率,仍有待进一步的研究。另外,化疗 + 去势治疗 + Tamoxifen 或 AI 的治疗模式是否优于单纯化疗或化疗 + Tamoxifen 也有待更多的资料进一步证实。目前这方面的大型临床研究包括 SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) 试验、TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) 试验、PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy) 试验等,其结果可能会较好地回答上述的问题^[14]。

3 选择性的雌激素受体调节剂

3.1 Tamoxifen(三苯氧胺)

Tamoxifen 的主要作用机制是竞争性地与癌细胞的雌激素受体结合,从而阻止体内雌激素对癌细胞的作用。1971 年 Cole 等^[15]首次将 Tamoxifen 应用于晚期乳腺癌的临床治疗。1983 年 NATO 发表的试验首次证实 Tamoxifen 用

于辅助性治疗的疗效:中位随访21个月,术后接受 Tamoxifen 治疗2年组($n = 559$)与观察组($n = 556$)相比,复发率明显降低($14.2\% \text{ vs } 20.5\%$, $P = 0.01$)^[16]。NSABP B-14 实验的结果显示:在 ER(+)、LN(-)的患者中,服用 Tamoxifen($n = 1\,404$)的15年总生存率为71%,而服用安慰剂组($n = 1\,413$ 例)为65%,前者优于后者($P = 0.000\,8$)^[17]。1998年 EBCTCG 发表 Meta 的分析(综合了55个临床随机试验的结果, $n = 37\,000$)显示:LN(-)患者服用三苯氧胺5年的10年生存率(78.9%)比未服用三苯氧胺的对照组(73.3%)高5.6%($P < 0.000\,01$);LN(+)患者服用三苯氧胺5年的10年生存率(61.4%)比对照组(50.5%)高10.9%($P < 0.000\,01$)^[18]。

最近的 EBCTCG 发表的 Meta 分析结果显示,Tamoxifen 服用5年与服用1~2年相比较,复发的风险降低18%($2P < 0.000\,01$),死亡风险降低9%($2P = 0.01$)^[19]。ECOG E4181、ECOG E5181、Swedish、CRC 等临床随机试验也显示 Tamoxifen 服用5年优于服用1~2年^[20]。而目前,尚无证据显示服用 Tamoxifen >5 年的能进一步提高疗效。NSABP B-14 实验中,已服用 Tamoxifen 5 年的 ER(+)、LN(-)的患者随机分配到继续治疗组(口服 Tamoxifen 5 年)或对照组(口服安慰剂5年),随访7年结果显示,对照组 DFS 反而优于继续治疗组($82\% \text{ vs } 78\%$, $P = 0.03$),而 OS 无差异($94\% \text{ vs } 91\%$, $P = 0.07$)^[21]。而尚在进行的 ATLAS(Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter)试验和 ATTOM(Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More)试验的结果将会进一步较好地回答服用 Tamoxifen >5 年的疗效^[22]。

综合多家资料,Tamoxifen 作为一线内分泌治疗的效果为:ER(+),PR(+)的有效率65%~70%;ER(+),PR(-)或 ER(-),PR(+)的有效率30%~40%;ER、PR 不明的有效率30%;ER(-),PR(-)的有效率仅5%^[23-24]。

Tamoxifen 常见的副作用包括恶心、呕吐、面部潮红、汗多、肝损害、眼疾病、卵巢囊肿、阴道分泌物增多、阴道出血、子宫内膜增厚等。尽管有文献报道服用 Tamoxifen 可使发生子宫内膜癌的风险增加2~4倍^[18,22],但其发生率较低。EBCTCG^[18]的资料分析显示,服用 Tamoxifen 1~2年和5年,其10年内子宫内膜癌的发病率分别为0.4%~0.5%和1.1%。NSABP P-1 试验($n = 13\,388$)随访7年的结果显示,服用5年 Tamoxifen 预防治疗组和对照组的子宫内膜癌累计发病率为1.56%和0.47%,而在≥50岁的妇女中服用 Tamoxifen 发生子宫内膜癌的风险最大($RR = 5.33$),对于<50岁的妇女风险较小($RR =$

1.42)^[25]。另外也有报道显示 Tamoxifen 可增加血栓形成的发生风险 2 ~ 3 倍,其发生率约 2% ~ 5.4%,与化疗同时使用时发生率更高^[26-27]。

3.2 其他选择性的雌激素受体调节剂

Toremifene(法乐通)是 Tamoxifen 的衍生物,作用机理与 Tamoxifen 相似。应用 Toremifene 的初衷是希望其获得 Tamoxifen 相同的疗效而减少 Tamoxifen 有关的副作用,但目前的临床试验显示,无论疗效和副作用两者均无明显的差异。IBCSG 12-93 试验和 14-93 试验中 1 035 例患者随机接受 5 年 Toremifene 或 5 年 Tamoxifen 治疗,两组的 5 年 DFS 分别为 72% 和 69%,5 年 OS 分别为 85% 和 81%,均无统计学的差异,而两组的副作用和病人的生活质量也无差异^[28]。

Raloxifen(雷洛昔芬)起初是应用于治疗绝经后妇女骨质疏松,但人们发现其可以降低妇女患乳腺癌的风险,其优点是不会引起子宫内膜增厚和子宫内膜癌。目前 NSABP STAR 试验正在比较 Raloxifen 和 Tamoxifen 在预防乳腺癌当中效果^[29]。

Fulvestrant(氟维司群)是一种新型的雌激素受体调节剂,和 Tamoxifen 不同的是,它只有雌激素受体的拮抗作用而没有激动作用,能更有效降低乳腺癌细胞的 ER 水平。2003 年美国 FDA 批准 Fulvestrant 应用于激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌。目前 III 期临床试验显示,对于绝经后晚期乳腺癌,Fulvestrant 的疗效和 Anastrozole 相当,其在内分泌治疗中有着广泛的应用前景^[30]。

4 芳香化酶抑制剂(AI)

芳香化酶可催化雄烯二酮和睾酮合成雌酮和雌二醇,是雄激素转化为雌激素过程的限速酶。绝经前妇女使用 AI 时,由于雌激素合成的减少反馈性刺激垂体分泌 FSH 和 LH,从而抵消 AI 的抑制作用,雌激素的生成并未受到大的影响。绝经后妇女的卵巢功能衰退,其雌激素主要来源于外周雄激素(主要来自肾上腺)的转化,AI 通过抑制或灭活肾上腺、肝、脂肪等的芳香化酶,从而降低体内雌激素水平。因此,AI 主要应用于绝经后的乳腺癌患者。AI 可分为甾体类和非甾体类。甾体类 AI 与芳香化酶的催化部位结合,其作用是不可逆的。非甾体类 AI 主要作用于芳香化酶的细胞色素 P450 酶,其作用是可逆的^[31]。

第一代 AI 为非甾体类的氨鲁米特,是非选择性的 AI,可明显抑制了肾上腺及其他类固醇类激素的合成,使用时需服用氢化可的松,而且副作用较大(头晕、恶心、皮疹等),因此目前临床上已经较少应用。第二代 AI,包括甾体

类的 Formestane(福美司坦)和非甾体类的 Fadrozole(法倔唑),是选择性的 AI, Formestane 其副作用相对较少,但其疗效并不优于 Tamoxifen,而且需要肌肉注射,而 Fadrozole 可抑制醛固酮。因此,第二代的 AI 的使用也受到一定的限制^[32-33]。上世纪 90 年代研制的第三代 AI,包括非甾体类的 Anastrozole(阿那曲唑)和 Letrozole(来曲唑)以及甾体类的 Exemestane(依西美坦),是高度选择性的。与第一、二代的 AI 相比,它们没有抑制肾上腺皮质激素和醛固酮的作用,临床副作用较少,近年来成为人们研究的热点。

4.1 Anastrozole(阿那曲唑)

Nabholtz 等^[34]报道多中心随机试验中,353 例绝经后晚期患者随机接受 Anastrozole 和 Tamoxifen 的治疗,结果 Anastrozole 组的肿瘤进展时间(11.1 个月 vs 5.6 个月, $P = 0.005$)、临床获益率(59% vs 46%, $P = 0.0098$) 优于 Tamoxifen 组,而客观反应率(21% vs 17%)也优于 Tamoxifen,但无统计学的差异。但 Bonnetterre 等^[35]报道的另一个临床试验($n = 668$) Anastrozole 和 Tamoxifen 相比效果相当。

Anastrozole 在辅助治疗方面也进行多项研究。ATAC 试验中,9 366 例绝经后早期乳腺癌患者随机接受 5 年 Anastrozole、5 年 Tamoxifen 或 5 年 Anastrozole + Tamoxifen 联合治疗,随访 68 个月。其结果显示:接受 5 年 Anastrozole 与 5 年 Tamoxifen 相比,可明显提高 DFS($HR = 0.87$, $P = 0.01$)、推迟肿瘤复发时间($HR = 0.79$, $P = 0.005$)和远处转移时间($HR = 0.86$, $P = 0.04$)。另外还可以降低对侧乳腺癌发生的风险 42% ($P = 0.01$)。资料还显示对于 LN(-)和未接受过化疗的患者获益更大,但两组的 OS 无明显差异($HR = 0.97$, $P = 0.7$)。对于 Anastrozole + Tamoxifen 联合应用的疗效,在 ATAC 试验中位随访 33 个月和 47 个月的报道中已证实并不能提高疗效^[36]。ABCSG 试验 8 和 ARNO 95 试验的联合分析显示,已经接受 Tamoxifen 治疗 2 年的绝经后的患者随机接受 Anastrozole 或 Tamoxifen 完成后面的 3 年内分泌治疗,中位随访 28 个月,Anastrozole 组(1 618)与 Tamoxifen 组(1 606)相比,可降低复发风险 40% ($P = 0.0009$)^[37]。另外,ITA 试验中位随访 36 个月的结果也显示对于绝经后患者,接受 2~3 年 Tamoxifen 治疗后,换用 Anastrozole 治疗可提高患者的 DFS^[38]。2006 年 NCCN 乳腺癌治疗指南推荐对绝经后激素受体阳性者用 Anastrozole 5 年或用 Tamoxifen 2~3 年后改用 Anastrozole 3~2 年。对晚期患者,Anastrozole 可作一线内分泌治疗。

4.2 Letrozole(来曲唑)

Mouridsen 等^[39]报道的Ⅲ期临床试验中,454例绝经后晚期患者随机接受 Letrozole 和 Tamoxifen 的治疗,随访12个月,结果显示无论客观反应率(30% vs 20%, $P = 0.0006$)、中位肿瘤进展时间(41周 vs 26周, $P = 0.0001$)、临床获益率(49% vs 38%, $P = 0.001$),Letrozole 均明显优于 Tamoxifen。

作为辅助治疗,1998年开始启动的 Big 1-98 试验,入组的8010例激素受体阳性的绝经后患者随机分成4组:(1)接受5年的 Tamoxifen 治疗;(2)接受5年 Letrozole 治疗;(3)接受2年 Tamoxifen 治疗后,再接受3年的 Letrozole 治疗;(4)接受2年 Letrozole 治疗后,再接受3年的 Tamoxifen 治疗。中位随访25.8个月的结果显示,Letrozole 组($n = 4003$)比 Tamoxifen 组($n = 4007$)可明显降低复发的风险($HR = 0.81$, $P = 0.003$),特别是降低远处转移的风险($HR = 0.73$, $P = 0.001$)。两组预计的5年DFS分别为84.0%和81.4%,对于接受过化疗、未接受过放疗和LN(+)患者应用Letrozole 获益更大。另外,Letrozole 还可降低死亡风险14%($P = 0.16$),但两组的OS无统计学的差异^[40]。另外,Letrozole 还可作为后续内分泌治疗的研究。在MA.17试验中,完成5年Tamoxifen治疗的绝经后妇女随机接受5年的Letrozole($n = 2593$)或安慰剂治疗($n = 2594$),中位随访30个月,两组的4年DFS分别为94.4%和89.8%($P < 0.01$),Letrozole 可降低远处转移的风险40%($P = 0.002$),两组4年的OS分别为95.4%和95.0%($P = 0.3$),但分层分析显示,对于LN(+)的患者,Letrozole 可明显提高OS($HR = 0.61$, $P = 0.04$)^[41]。2006年NCCN乳腺癌治疗指南推荐对绝经后受体阳性者用Letrozole 5年或用Tamoxifen 5年后再用Letrozole 5年,对晚期患者,Letrozole 可作一线内分泌治疗。

4.3 Exemastane(依西美坦)

Paridaens 等^[42]报道的Ⅱ期临床试验($n = 122$)显示,Exemastane 作为晚期乳腺癌的一线内分泌治疗优于 Tamoxifen(反应率41% vs 17%;临床获益率57% vs 42%)。而EORTC正在进行的Ⅲ期临床试验,将进一步证实 Exemastane 应用在晚期乳腺癌的疗效^[42]。

辅助治疗方面,IES的试验将接受2~3年Tamoxifen治疗后的患者者随机接受 Exemastane 或 Tamoxifen,完成后面3~2年的内分泌治疗,中位随访30.6个月,Exemastane 组($n = 2362$)和 Tamoxifen 组($n = 2380$)的3年DFS分别为91.5%和86.8%,复发的风险降低32%($P < 0.01$),远处转移的风险降低34%($P < 0.01$),但两组的OS无差异($HR = 0.88$, $P = 0.37$),亚组的分析中无论LN(+/-)、先前是否接受过化疗,换用 Exemastane 治疗均可获

益^[43]。而2006年6月的ASCO年会中Coombes报道的IES试验中位随访58个月的结果显示,在ER(+)或状态不明的患者中,根据淋巴结状况或是否接受化疗等因素调整后的HR分析提示,转用Exemastane可提高患者的OS($HR=0.83$, $P=0.04$)。2006年NCCN乳腺癌治疗指南推荐对绝经后受体阳性者用Tamoxifen 2~3年后改用Exemastane 3~2年。

第三代AI治疗的耐受性较好,但和Tamoxifen相比,关节痛、肌肉痛、骨质疏松和骨折相对发生率较高,而热潮红、子宫内膜癌、血栓事件的发生率侧较低。ACTA试验中位随访68个月的结果显示,Anastrozole与Tamoxifen相比较,关节痛(35.6% vs 29.4% , $P<0.001$)和骨折(11.0% vs 7.7% , $P<0.001$)发生率较高,但严重的髌部骨折两者无差异(1.2% vs 1.0% , $P=0.5$);而热潮红(35.7% vs 40.9% , $P<0.0001$)、子宫内膜癌(0.2% vs 0.8% , $P=0.02$),阴道出血(5.4% vs 10.2% , $P<0.0001$),脑血管缺血事件(2.0% vs 2.8% , $P<0.03$),静脉栓塞事件(2.8% vs 4.5% , $P=0.0004$)和深静脉栓塞事件(1.6% vs 2.4% , $P=0.02$)发生率较底^[36]。而Exemastane和Letrozole的副作用也和Anastrozole相似^[41,43]。

第三代AI中那种药物的疗效更好,目前尚无明确答案。正在进行中的MA.27试验直接比较服用5年Exemastane和5年Anastrozole在辅助治疗中的效果,其结果有待日后的报道^[44]。另外,关于AI和Tamoxifen序贯治疗的顺序,Big 1-98试验的最终结果有望解答这一问题。

5 其他内分泌治疗

生理量的雌激素可使细胞内的雌激素受体含量增加,刺激癌细胞的生长;而治疗剂量的雌激素可使细胞质的雌激素受体转向细胞核内,细胞质受体得不到补充,导致细胞的DNA合成受到抑制,从而抑制癌细胞的生长。1944年Alexander和Haddow报道绝经后妇女应用雌激素可使肿瘤缓解,雌激素对绝经前的患者常无效,还可促进肿瘤发展,其治疗绝经后转移性乳腺癌的有效率为30%,绝经后5年以上的效果较好^[45]。常用的药物有乙炔雌二醇、乙烯雌酚等。其主要副作用有恶心、呕吐、钠水储留、阴道分泌增多和阴道出血等。

孕激素作用机制主要是反馈性抑制GnRH、LH、FSH的分泌,从而降低雌激素的产生;在整体水平上,可诱导肝酶,增加体内激素的降解;在靶细胞水平上,与PR结合竞争性抑制雌二醇与ER的结合,从而降低雌激素对癌细胞的作用^[45]。常用的药物有甲羟孕酮和甲地孕酮,有效率约30%。其副作用包括体重增加、水肿、血压升高、阴道出血及血栓性疾病等。因其副反应比Tamox-

ifen 大,故常作为 Tamoxifen 治疗失败后的二线药物。

雄激素治疗乳腺癌的机制尚不清楚,可能与抑制 GnRH、LH 和 FSH 有关,对晚期乳腺癌的有效率达 20% ~ 30%,特别对骨转移者,80% 可缓解临床症状^[45]。雄激素还可刺激骨髓,提高食欲,改善自觉症状。常用的药物有氟甲睾酮、丙酸睾酮等,主要的副作用是男性化的表现,用药 2 ~ 3 个月后出现痤疮、皮脂腺分泌增多、多毛、声音变粗等。

【关键词】 乳腺癌;内分泌治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, *et al*. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74 - 108.
- [2] Doisneau-Sixou S F, Sergio C M, Carroll J S, *et al*. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells[J]. Endocr Relat Cancer, 2003, 10: 179 - 186.
- [3] Prowell T M, Davidson N E. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today[J]? Oncologist, 2004, 9: 507 - 517.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials[J]. Lancet, 1996, 348: 1189 - 1196.
- [5] Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer[J]. Surg Oncol, 2003, 12: 241 - 250.
- [6] Robertson J F, Blamey R W. The use of gonadotrophin - releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre - and perimenopausal women[J]. Eur J Cancer, 2003, 39: 861 - 869.
- [7] Klijn J G, Blamey R W, Boccardo F, *et al*. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 343 - 353.
- [8] Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, *et al*. Survival analyses from the ZEBRA study goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2003, 39: 1711 - 1717.
- [9] Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, *et al*. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone - responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5[J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 4621 - 4627.
- [10] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, *et al*. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 1833 - 1846.
- [11] Davidson N E, O'Neill A M, Vukov A M, *et al*. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node - positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188) [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 5973 - 5982.
- [12] Baum M, Hackshaw A, Houghton J, *et al*. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study[J]. Eur J Cancer, 2006, 42: 895 - 904.
- [13] Forward D P, Cheung K L, Jackson L, *et al*. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second - line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 90: 590 - 594.
- [14] Jones K L, Buzdar A U. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11: 391 - 406.
- [15] Cole M P, Jones C T, Todd I D. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474[J]. Br J Cancer, 1971, 25: 270 - 275.
- [16] Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer

- er. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation[J]. Lancet,1983,1;257-261.
- [17] Fisher B, Jeong J H, Bryant J, *et al*. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials[J]. Lancet,2004,364:858-868.
- [18] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized Trials [J]. Lancet,1998,351;1451-1467.
- [19] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet,2005,365;1687-1717.
- [20] Bryant J, Fisher B, Dignam J. Duration of adjuvant tamoxifen therapy[J]. J Natl Cancer Inst Monogr,2001,30;56-61.
- [21] Fisher B, Dignam, Bryant J, *et al*. Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen for Lymph Node-Negative Breast Cancer: Updated Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 Randomized Trial[J]. J Natl Cancer Inst,2001,93;684-690.
- [22] Gradishar W. Landmark trials in endocrine adjuvant therapy for breast carcinoma. Cancer[J],2006,106;975-981.
- [23] Duffy M J. Predictive markers in breast and other cancers: a review[J]. Clin Chem,2005,51;494-503.
- [24] 宋三泰,江泽飞. 乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗的现状与存在问题[J]. 中华肿瘤杂志,2005,27;510-512.
- [25] Fisher B, Costantino J P, Wickerham D L, *et al*. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study[J]. J Natl Cancer Inst,2005,97;1652-1662.
- [26] Saphner T, Tormey D C, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer[J]. J Clin Oncol,1991,9;286-294.
- [27] Goldhaber S Z. Tamoxifen: preventing breast cancer and placing the risk of deep vein thrombosis in perspective[J]. Circulation,2005,111;539-541.
- [28] Pagani O, Gelber S, Price K, *et al*. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93[J]. Ann Oncol,2004,15;1749-1759.
- [29] O'Regan R M. Chemoprevention of breast cancer[J]. Lancet,2006,367;1382-1383.
- [30] Howell A. Fulvestrant (Faslodex): current and future role in breast cancer management[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006,57;265-273.
- [31] Campos S M. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women[J]. Oncologist,2004,9;126-136.
- [32] Perez Carrion R, Alberola Candel V, Calabresi F, *et al*. Comparison of the selective aromatase inhibitor formestane with tamoxifen as first-line hormonal therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer[J]. Ann Oncol,1994,5;S19-24.
- [33] Smith I E, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer[J]. N Engl J Med,2003,348;2431-2442.
- [34] Nabholz J M, Buzdar A, Pollak M, *et al*. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group[J]. J Clin Oncol,2000,18;3758-3767.
- [35] Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson J F, *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]. J Clin Oncol,2000,18;3748-3757.
- [36] Howell A, Cuzick J, Baum M, *et al*. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer[J]. Lancet,2005,365;60-62.
- [37] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, *et al*. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial[J]. J Clin Oncol,2005,23;5138-5147.
- [38] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, *et al*. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial[J]. Lancet,2005, 366;455-462.
- [39] Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, *et al*. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group[J]. J Clin Oncol,2001,19;2596-2606.

- [40] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates A S, *et al*. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 2747 – 2757.
- [41] Goss P E, Ingle J N, Martino S, *et al*. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer; updated findings from NCIC CTG MA. 17[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 1262 – 1271.
- [42] Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, *et al*. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2003, 14: 1391 – 1398.
- [43] Coombes R C, Hall E, Gibson L J, *et al*. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1081 – 1092.
- [44] Grana G. Adjuvant aromatase inhibitor therapy for early breast cancer: A review of the most recent data[J]. J Surg Oncol, 2006, 93: 585 – 592.
- [45] 徐兵河. 乳腺癌[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 216 – 220.

(收稿日期: 2006-09-07)

(本文编辑: 范林军)