

## · 讲座 ·

## 乳腺癌内分泌治疗

许骏 王本忠

乳腺癌内分泌治疗在肿瘤内分泌治疗中历史最久,可以追溯到 1895 年苏格兰外科医师率先给 33 岁晚期乳腺癌妇女实施双侧卵巢切除术,使其生存了 4 年,从而揭开了乳腺癌内分泌治疗的序幕。此后 100 年来,随着对乳腺癌了解的逐步深入,乳腺癌的内分泌治疗经历了肾上腺切除、卵巢切除、抗雌激素、芳香化酶抑制剂治疗等发展过程。目前,越来越多的妇女采用药物去势代替手术去势,而肾上腺切除和垂体切除,因手术本身的风险及内分泌治疗新药的发展,已基本不用。故现在的乳腺癌内分泌治疗,主要是指药物治疗。1971 年引入临床治疗的雌激素受体拮抗剂他莫昔芬,被誉为内分泌治疗的里程碑。20 世纪 90 年代第 3 代芳香化酶抑制剂和诺雷德等药物性卵巢切除术制剂先后研制成功,使乳腺癌内分泌治疗进入一个新的时代,并已成为 21 世纪各期乳腺癌重要的治疗手段之一。内分泌治疗对于激素敏感性乳腺癌的患者可以降低复发和远处转移风险的概率<sup>[1]</sup>。

乳腺癌常用的内分泌治疗药物有抗雌激素类、孕激素、黄体生成素释放激素类似物及芳香化酶抑制剂。

## 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、孕激素受体、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。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;而激素受体保留很少或完全丧失时,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结合,其复合物可和靶基因的雌激素反应元件结合并影响靶基因的转录,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<sup>[2]</sup>。内分泌治疗就是根据上述生物学机制,通过降低雌激素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 雌激素受体拮抗剂

他莫昔芬是应用最早、最常用的非甾体类雌激素受体拮抗剂,至今已有 300 多万乳腺癌患者从中受益。其化学结构与雌激素相似,可在乳腺组织中与雌激素竞争性结合相同的受体,但并不激活受体,从而使雌激素活性降低,抑制癌细胞的增殖。他莫昔芬一直是绝经前后各期乳腺癌雌激素受体阳性患者的首选内分泌治疗药物。大量试验显示,乳腺癌术后给予他莫昔芬治疗 5 年,复发率和病死率可分别减少 25% ~ 47% 和 26%,对侧乳腺癌发生率减少 37% ~ 47%,总的 5 年和 10 年无病生存率分别提高 8.3% 和 6.5%。术前应用他莫昔芬,其无病生存率和总生存率均有显著提高。但对于转移性乳腺癌则只能提高无病生存率而对总生存率无益<sup>[3]</sup>。他莫昔芬已成为低毒性一线内分泌药物,推荐剂量每次 10 mg,每天 2 次,术后服满 5 年<sup>[4]</sup>。

他莫昔芬与辅助化疗是序贯还是同时给药,哪个更好,过去国内外医师对此意见不一。2002 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议上,报告了西南肿瘤协作组(SWOG)在美国进行的 II 期大规模临床研究结果。该临床研究入组 1477 例患者,随机将 361 例分为单用他莫昔芬组,550 例为 5-氟尿嘧啶 + 多柔比星 + 环磷酰胺(CAF)加他莫昔芬同时给药组,566 例为 CAF 化疗后再序贯给他莫昔芬组。结果显示,序贯、同时、单用他莫昔芬组患者 8 年无病生存率分别为 67%、62% 和 55%,总生存率分别为 73%、71% 和 67%。序贯给药组的无病生存率在 8 年后显著高于同时给药组。他莫昔芬抗雌激素作用在其他器官的主要表现类似于绝经期症状,包括潮红(39.7%)、肌肉关节酸痛(21.3%)、阴道分泌物增多(20%)、乏力(15%)和脂肪肝(62.3%)等<sup>[5]</sup>。他莫昔芬与子宫内膜细胞表面的雌激素受体结合后产生弱雌激素样作用,因此长期服用后子宫内膜癌的发病风险会增高。据此,对服药大于 6 个月,尤其是剂量大于 30 mg/d、雌激素受体阳性、绝经后的高危患者,应至少每年作子宫超声检查 1 次;如内膜厚度大于 5 ~ 8 mm(正常上限 5 mm),应行子宫内膜活检,必要时可与宫腔镜检配合(超声无法发现内膜下病变),以确保安全。

### 3 第 3 代芳香化酶抑制剂

第 3 代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)问世仅十余年,但由于具有选择性强、疗效高、毒副作用较低的特点,已成为绝经后乳腺癌患者内分泌治疗的主要措施之一<sup>[6]</sup>。与他莫昔芬相比,第 3 代芳香化酶抑制剂可以降低乳腺癌复发和转移的风险<sup>[7]</sup>。第 3 代芳香化酶抑制剂包括来曲唑(letrozole, femara)、阿那曲唑(anastrozole, arimidex)及依西美坦(exemestane, aromasin)。前二者属于非甾体类,依西美坦属于甾体类。

它的作用机制是通过抑制芳香化酶的活性,阻断雄激素转化为雌激素,而这正是绝经后妇女体内雌激素的主要来源,因此特别适用于绝经后激素依赖性乳腺癌的治疗。与第 1、2 代芳香化酶抑制剂相比,其具有高选择性、高效性、低毒性等优点,疗效亦优于他莫昔芬,且耐受性好,没有子宫内膜癌等远期并发症风险,因此已被列为绝经后雌激素受体阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗选择,亦可用于早期乳腺癌的辅助治疗。

#### 3.1 来曲唑

其是迄今活性最高、选择性最强的新一代芳香化酶抑制剂。国际乳腺组 BIG1-98<sup>[8]</sup>最新研究结果显示:来曲唑对激素敏感性的绝经后早期乳腺癌患者术后复发的预防作用亦强于他莫昔芬;与他莫昔芬相比,其总复发率下降 19%,远处转移率下降 27%,5 年无病生存率提高 2.6%。来曲唑与他莫昔芬相比,可以明显提高激素敏感性的绝经后的所有年龄组患者的无病生存率,减少复发和远处转移的风险<sup>[9-10]</sup>。在雌激素受体阳性绝经后转移性乳腺癌患者的治疗中,与他莫昔芬相比,来曲唑的至疾病进展时间(TTP, 9.4 个月比 6.0 个月),客观缓解率(ORR, 32% 比 21%),临床受益率(CB, 50% 比 38%)和早期生存率(TTF, 9.0 个月比 5.7 个月)均显著优于他莫昔芬;雌激素受体阳性或不明转移性乳腺癌的有效率亦明显高于他莫昔芬,且不论任何年龄、任何转移部位疗效都比他莫昔芬好,对年龄 > 70 岁(80% 雌激素受体阳性)的患者效果更好<sup>[11]</sup>。

为了解口服他莫昔芬已满 5 年的绝经后受体阳性乳腺癌患者是否需口服第 3 代芳香化酶抑制剂, Goss<sup>[12]</sup>等研究了 5187 例口服他莫昔芬已满 5 年的绝经后受体阳性乳腺癌患者,随机分为两组,试验组(2593 例)每日口服来曲唑 2.5 mg,对照组(2594 例)应用安慰剂,平均随访 2.4 年。中期分析表明,来曲唑组局部复发、转移及对侧乳腺癌 75 例,安慰剂组为 132 例。来曲唑与安慰

剂的预期 4 年无病生存率为 93% 比 87% ( $P < 0.01$ )。骨质疏松发生率分别为 5.8% 和 4.5% ( $P = 0.07$ ), 骨折发生率基本相似, 轻微潮热、关节炎、关节痛、肌肉疼痛的发生率来曲唑组较高, 但阴道流血的发生率较少。与安慰剂组比较, 来曲唑组复发危险性降低 43% ( $P = 0.00$ ), 4 年无病生存率提高 6% (93% 比 87%), 4 年总存活率提高 2% (96% 比 94%), 对侧乳腺癌的发生率降低了 46%。试验证明口服他莫昔芬已满 5 年的绝经后乳腺癌患者继续口服来曲唑可从中受益。

### 3.2 阿那曲唑

其是新一代的芳香化酶抑制剂。有报道<sup>[13-16]</sup>对 9366 例绝经后早期乳腺癌患者总共进行 5 年的国际多中心、随机、双盲 III 期临床研究, 将患者随机分为 3 组, 1 组口服阿那曲唑每日 1 mg, 2 组口服他莫昔芬 每日 20 mg, 3 组他莫昔芬 20 mg + 阿那曲唑 1 mg, 3 个组均有安慰剂作为对照。中位随访 36 个月。结果显示, 阿那曲唑组与他莫昔芬组相比乳腺癌的复发率降低 17%, 绝对受益率为 2%。阿那曲唑组 3 年无病生存率明显优于他莫昔芬组 (89.4% 比 87.4%,  $P = 0.01$ ), 子宫内膜癌、阴道出血或流液、缺血性脑血管疾病、血栓及潮热等不良反应的发生率均少于他莫昔芬 ( $P$  均  $< 0.05$ )。而骨骼肌失调或骨折的发生率他莫昔芬显著少于阿那曲唑 ( $P < 0.00$ )。对侧乳腺癌发生率阿那曲唑组与他莫昔芬组分别为 0.5%、1.1% (OR 值 0.42, 95% CI 0.22 ~ 0.79,  $P = 0.00$ ); 与他莫昔芬组相比, 阿那曲唑可使对侧乳腺癌的发生率降低 58%。基于此项研究结果, 美国 FDA 已批准阿那曲唑用于绝经后早期乳腺癌的治疗。ABC SG 试验 8 和 ARNO95 试验的联合分析显示, 已经接受他莫昔芬治疗 2 年的绝经后患者随机接受阿那曲唑或他莫昔芬完成后面 3 年的内分泌治疗, 中位随访 28 个月, 阿那曲唑组 ( $n = 1618$ ) 与他莫昔芬组 ( $n = 1606$ ) 相比, 可降低复发风险 40% ( $P = 0.00$ )<sup>[17-18]</sup>。2007 年美国 NCCN 乳腺癌治疗指南推荐对绝经后激素受体阳性的晚期患者, 阿那曲唑可作为一线内分泌治疗药物。

### 3.3 依西美坦 (Exemestane)

其结构与芳香化酶的自然底物雄烯二酮相似, 为芳香化酶的伪底物。由于绝经后妇女的雌激素主要是由肾上腺皮质产生的雄激素在外周组织中的芳香化酶作用下转化而产生, 本药通过与该酶的活性位点不可逆性结合而使其失活。依西美坦与他莫昔芬比较, 作为一线治疗其有效率分别为 42% 和

16%, 临床获益率分别为 58% 和 31%, TTP 分别为 8.9 个月和 5.2 个月<sup>[19]</sup>。

依希美坦协作组试验(IES)将接受 2 年、3 年他莫昔芬治疗后的患者随机接受依西美坦或他莫昔芬,完成后面 3 年、2 年的内分泌治疗,中位随访 30.6 个月,依西美坦组( $n = 2362$ )和他莫昔芬组( $n = 2380$ )的 3 年 DFS 分别为 91.5% 和 86.8%。前者的复发风险降低 32% ( $P < 0.01$ ),远处转移的风险降低 34% ( $P < 0.01$ ),但两组的 OS 差异无统计学意义。Iddon 等<sup>[20]</sup>也认为,对于大多数早期乳腺癌的患者,服用他莫昔芬 2~3 年后改用依西美坦是一项很合适的策略。而 2006 年 6 月的美国临床肿瘤学会年会中,Coombes 等<sup>[21]</sup>报道中位随访 58 个月的结果显示,在 ER 阳性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,换用依西美坦可提高患者的 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他莫昔芬 2 年和 3 年后改用依西美坦 3、2 年。

#### 4 药物去势

虽然一些临床试验提示,对绝经前激素受体阳性的高危复发病例,卵巢切除能提高生存率,但由于手术的不良反应以及对患者心理的影响,故越来越多的患者选用药物性卵巢去势。卵巢分泌激素受垂体产生的促卵泡激素和黄体激素的调控,后者的产生又受下丘脑的促性腺激素释放激素控制。GnRH 类似物可以和垂体的 GnRH 受体结合,一方面可负反馈抑制下丘脑产生 GnRH,另一方面又可直接抑制垂体产生促卵泡激素(FSH)和促黄体激素(LH),使绝经前妇女的雌激素水平下降到绝经后的水平。常用的药物是脑垂体黄体生成素释放激素类似物戈舍瑞林。

药物去势的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<sup>[22]</sup>。在 ER 阳性绝经前晚期乳腺癌患者中,单用 GnRH 类似物治疗临床反应率可达 33%,联合他莫昔芬临床反应率可提高到 42%<sup>[23]</sup>。目前,临床上对于激素受体阳性的绝经前晚期乳腺癌,药物去势已被普遍应用。

ABCSG05 试验比较绝经前患者随机接受戈舍瑞林 3 年 + 他莫昔芬 5 年( $n = 511$ )或环磷酰胺 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶(CMF)6 个疗程化疗( $n = 523$ )的疗效,中位随访 5 年的结果显示,前者的无复发生存率和无局部复发生率均优于后者( $P = 0.04$  和  $P = 0.02$ ),但 OS 的差异无统计学意义( $P = 0.20$ )<sup>[24]</sup>。资料显示戈舍瑞林 + 他莫昔芬在提高 DFS 方面优于 CMF 化疗。

对 ER 阳性、淋巴结阳性的绝经前患者 INT-0101 试验的资料显示,应用 6 个疗程 CAF 方案化疗并用 5 年戈舍瑞林 + 他莫昔芬的序贯治疗,与单纯 CAF 方案化疗或 CAF 方案化疗联合 5 年戈舍瑞林治疗相比,可明显降低复发,提高 DFS 且差异有统计学意义<sup>[25]</sup>。

## 5 结语

与化疗相比,内分泌药物治疗具有疗效确切、毒性小、使用方便、无需住院、患者易于接受等优点,虽起效慢,但缓解期长,特别适合于激素受体阳性绝经后各期乳腺癌患者的一线治疗选择,其中第 3 代芳香化酶抑制剂的疗效优于他莫昔芬,其 TTP 比他莫昔芬长。临床医师应正确地选择内分泌药物进行治疗,以使更多的乳腺癌患者受益。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 他莫昔芬; 芳香化酶抑制剂

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Herold C I, Blackwell K L. The impact of adjuvant endocrine therapy on reducing the risk of distant metastases in hormone-responsive breast cancer. *Breast*, 2008, 17: S15 – S24.
- [2] Doisneau Sixou S F, Serqio C M, Carroll J S, *et al.* Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10: 179 – 186.
- [3] Waeber M, Castiglione Gertsch M, Dietrich D, *et al.* Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1215 – 1221.
- [4] Fisher B, Dignam J, 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 Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 684 – 90.
- [5] 张惠, 徐玉秀, 陈星薇, 等. 77 例服用他莫昔芬的乳腺癌患者脂肪肝的超声观察. *北京医学*, 1999, 21: 51 – 52.
- [6] Mouridsen H, Gershanovich M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol*, 2003, 30: 33 – 45.
- [7] Del Mastro L, Clavarezza M, Venturini M. Reducing the risk of distant metastases in breast cancer patients: role of aromatase inhibitors, 2007, 33: 681 – 687.
- [8] Ficker J. Letrozole better than tamoxifen in postmenopausal women. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 137 – 138.
- [9] Pennery E. The role of endocrine therapies in reducing risk of recurrence in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 2008, [Epub ahead of print].
- [10] Crivellari D, Sun Z, Coates A S, *et al.* Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *Clin Oncol*, 2008, 26: 1972 – 1979.
- [11] Mouridsen H, Gershanovich 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 Clin Oncol*, 2001, 19: 2596 – 2606.
- [12] Goss P E , Ingle J N , Martino S, *et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1793 – 1802.
- [13] Buzdar A U. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist*, 2003, 8: 335 – 341.
- [14] Aapro M S , Forbes J F. Three years follow up from the ATAC trial is sufficient to change clinical practice : a debate. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 80: S3 – S11.
- [15] Buzdar A. Anastrozole as adjuvant therapy for early-stage breast cancer : implications of the ATAC trial. *Clin Breast Cancer*, 2003, 4: S42 – S48.
- [16] Baum M, Budzar A U, Cuzick J , *et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 2002, 359: 2131 – 2139.
- [17] 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. *Lancet*, 2005, 366: 455 – 462.
- [18] Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, *et al.* Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *Clin Oncol*, 2007, 25: 2664 – 2670.
- [19] Paridaens R, Dirix L, Beex L, *et al.* Promising results with exemestane in the first-line treatment of metastatic breast cancer: a randomized phase II EORTC trial with a tamoxifen control. *Clin Breast Cancer*, 2000, 1: S19 – S21.
- [20] Iddon J, Bundred N J. To switch or not to switch: should the updated Intergroup Exemestane Study alter our decision? *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 9 – 13.
- [21] 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. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1081 – 1092.
- [22] 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. *Eur J Cancer*, 2003, 39: 861 – 869.
- [23] 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. *Clin Oncol*, 2001, 19: 343 – 353.
- [24] 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. *Clin Oncol*, 2002, 20: 4621 – 4627.
- [25] 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). *Clin Oncol*, 2005, 23: 5973 – 5982.

(收稿日期: 2008-03-13)

(本文编辑: 张毅)

许骏, 王本忠. 乳腺癌内分泌治疗 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(3): 324 – 330.