

· 讲座 ·

男性乳腺癌的内分泌治疗

胡悦 阿迪力江·买买提明 孙超 栾梅香 地力木拉提·艾斯木吐拉

与女性乳腺癌相比,男性乳腺癌(male breast cancer, MBC)的发病率及关注度相对较低。在美国,每年 MBC 的发病率占有所有乳腺癌的 0.5%~1%^[1],发病率逐年上升^[2]。国外研究显示,MBC 平均发病年龄较女性发病年龄高,MBC 发病年龄为(59.8±9.5)岁^[3],呈单峰分布,高峰年龄为 71 岁^[4]。目前,X 线摄影为诊断男性早期乳腺癌的有效方法,敏感度高达 92%,特异度高达 90%^[5]。然而,即使是临床分期较早的 MBC,也较女性乳腺癌腋窝淋巴结的转移率高,在病理分期上明显晚于女性乳腺癌^[4]。80% MBC 起源于导管^[6],目前仍采用手术治疗为主、放化疗及内分泌治疗为辅的综合性治疗^[7]。MBC 患者行化疗可使之获益。放射治疗目前存在争议,可能可以控制局部复发率,但不能提高患者的总生存率。在 MBC 患者中,ER 阳性率为 80%~90%,PR 阳性率为 70%~80%,激素受体阳性率较高^[8],HER-2 阳性率较女性乳腺癌低,为 6.5%~23.5%^[9],故多数患者不能采用分子靶向治疗,因此,内分泌治疗显得尤为重要。研究者推荐内分泌治疗可以作为激素受体阳性的复发、转移性乳腺癌患者的一线治疗方案^[10],由此可见内分泌治疗在 MBC 综合治疗中占有重要地位。

1 抗雌激素药物

他莫昔芬(tamoxifen, TAM)是最常用的竞争性拮抗雌激素的药物,早在 20 世纪 70 年代就应用于女性乳腺癌的治疗,并取得了较好的疗效,目前仍在使用。有学者将其用于 MBC 的治疗。Giordano 等^[11]进行了一项前瞻性研究,旨在明确 TAM 在 MBC 的治疗中是否有效,结果显示,使用

TAM 者与未使用者的 5 年 OS 分别为 61% 和 44%,5 年 DFS 分别为 56% 和 28%,表明使用 TAM 可使患者获得更长的 OS 和 DFS,因此,建议对激素依赖性 MBC 行 TAM 治疗。同时,有研究表明,激素依赖性 MBC 患者坚持服用 TAM 后 5 年和 10 年 OS 分别为 97.9% 和 79.6%,而未使用 TAM 者 OS 分别为 72.6% 和 42.3%^[12]。Eggemann 等^[13]的研究表明,与芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)相比,TAM 将男性乳腺癌患者的死亡风险降低了 1.5 倍,TAM 治疗激素依赖型 MBC 的效果更优。女性服用 TAM 的不良反应发生率为 70.3%,表现为子宫内膜增生、子宫内膜癌等^[14]。然而,研究表明,TAM 治疗 MBC 患者的过程中,其不良反应的发生率为 21%,明显低于女性患者,症状主要包括疲劳、焦虑、睡眠障碍、性欲降低、出汗、肌肉酸痛以及皮疹等,少部分患者因功能障碍,而放弃使用 TAM^[15]。近期研究显示,联合 TAM 和 AIs 可以防止或延缓耐药性的产生,使患者受益率增加^[16]。总之,TAM 在 MBC 的治疗中发挥着重要的作用,如果与其他类型的内分泌药物联用,可能获得更好的疗效。

2 AIs 和促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRh)类似物

男性患者体内大部分雌激素是由雄激素经芳香化酶转化而来。AIs 可通过抑制雄激素的芳香化而减少雌激素的产生。目前最常用的是第 3 代 AIs,主要包括非甾体类如阿那曲唑、来曲唑,以及甾体类如依西美坦。前者的作用机制是竞争性抑制芳香化酶活性位点,后者则为不可逆结合,从而达到使芳香化酶失活的目的。AIs 治疗绝经后女性乳腺癌患者效果很好^[17],因此,有学者将其用于治疗 MBC 患者。Doyen 等^[18]的研究纳入 15 例转移性 MBC 患者,采用 AIs 治疗后,随访发现达到完全或部分缓解者占 40%,疾病稳定者占 13%,疾病控制率约为 13%,患者的无进展生存

期(progression-free survival, PFS)和 OS 分别为 4.4 个月和 33 个月,且不良反应较 TAM 轻。在 TAM 治疗失败的患者中,氟维司群和 AIs 一样可以作为转移性 MBC 的一线治疗方案,阿那曲唑和曲妥珠单抗联合治疗进展期 MBC 患者,其 PFS 可达 11 个月^[19]。有学者致力于研究甾体类与非甾体类药物联合治疗转移性 MBC 的差别,结果提示,甾体类作为一线治疗方案失败后选择非甾体类治疗,或者非甾体类作为一线治疗方案失败后选择甾体类治疗,均可使患者受益^[19]。AIs 的不良反应主要为潮热、体重增加、血脂下降、四肢浮肿。研究显示,患者耐受良好,未见严重的不良反应^[20]。

有文献报道, AIs 耐药性的产生使得其疗效降低, AIs 治疗导致卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和睾酮增加,推测血浆中 FSH、黄体生成素水平升高,可刺激细胞内的芳香化酶将雄激素转化为雌二醇,可能是导致 AIs 治疗出现耐药的原因^[18]。由于男性患者体内雌激素小部分来自于睾丸直接分泌,故有学者建议将 AIs 和 GnRh 类似物联合应用,以提高疗效^[21]。近期 Zagouri 等^[22]的研究表明, AIs 与 GnRh 类似物联合后患者的 PFS 和 OS 分别为 10 个月和 39 个月,较单独使用 AIs 者临床获益率高出 3 倍。Di Lauro 等^[23]发现,与绝经后女性乳腺癌患者相比, MBC 患者的雌激素水平较高,使用 AIs 如阿那曲唑、来曲唑,均可使雌激素水平降低 50%~80%,但同时受下丘脑垂体轴的反馈调节,下丘脑释放 GnRh 增加,使睾酮水平增加 1 倍左右。研究还显示,来曲唑和 GnRh 类似物联合应用于 MBC 患者后, 10.5% 患者获得完全缓解, 36.8% 患者获得部分缓解,因此该治疗方案值得推荐^[23]。一项研究显示,联合使用 AIs 和 GnRh 可以提高患者的临床获益率($OR = 3.37, 95\% CI: 1.30 \sim 8.73$),但未延长患者的 PFS 和 OS^[24]。联合使用 AIs 和 GnRh 是否能使患者获得更大收益,仍有待于进一步研究明确。

3 氟维司群

氟维司群是一种新型 ER 拮抗剂,可降低体外乳腺癌细胞中的 ER 水平,与 TAM 的主要区别在于其对 ER 的作用为阻滞而非竞争性抑制,且无类雌激素作用。氟维司群以其独特的作用机制

成为乳腺癌内分泌治疗的新选择^[25]。目前,对于 TAM 和 AIs 治疗失败的女性,均推荐使用氟维司群 500 mg 方案^[26],然而,在 MBC 中尚无大型的 III 期临床试验证实疗效。一项小型临床试验表明:激素受体阳性的转移性 MBC 患者接受氟维司群治疗后,其中位 PFS 为 5 个月;氟维司群可使 73.9% 患者获益^[22]。氟维司群联合曲妥珠单抗联合治疗伴有骨转移或内脏转移的 HER-2 过表达型晚期 MBC 患者后, 26.1% 患者部分缓解, 47.8% 病情稳定, 26.1% 出现进展,患者的 PFS 约为 5 个月^[22]。因此,部分学者认为氟维司群联合曲妥珠单抗联合治疗可作为转移性乳腺癌的一线治疗方案^[27]。

4 抗雄激素药物

雄激素受体(androgen receptor, AR)在 MBC 患者中阳性率为 40.2%^[28],较女性乳腺癌患者低。AR 的表达为男性乳腺癌患者使用抗雄激素药物治疗提供了无限可能^[29]。AR 阳性患者 5 年 OS 率($P = 0.045$)和 5 年 DFS 率($P = 0.026$)均低于 AR 阴性患者;在接受 TAM 治疗的 MBC 患者中, AR 阴性者临床获益率较高($P = 0.025$),而 AR 阳性者淋巴结转移率较高,显示出更高的侵袭性^[28]。降低雄激素的作用,可能有益于延缓 MBC 的进展,然而,目前尚无相关研究证实。在女性乳腺癌的治疗中, ER 缺失使癌细胞的生长由依赖 ER 向依赖 AR 的方式转变^[29],然而在男性中尚无定论。并且,有文献报道,特异性 5 α 还原酶抑制剂非那雄胺的使用可能诱发乳腺癌^[30]。目前,仍需大量临床研究明确 AR 抑制剂用于 AR 阳性 MBC 患者是否可以使其获益。

综上所述, MBC 的内分泌治疗虽已随着研究的深入而不断完善,但仍需要进行大量的研究,以期达到更好的疗效,提高患者的 PFS 率和 OS 率。

【关键词】 乳腺肿瘤; 男性; 内分泌系统; 治疗
【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship [J]. Ann Oncol, 2013, 24(6): 1434-1443.
- [2] Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, et al. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study [J]. Cancer, 2013, 119(9): 1611-1617.

- [3] Serarslan A, Gursel B, Okumus NO, et al. Male breast cancer: 20 years experience of a Tertiary Hospital from the Middle Black Sea Region of Turkey [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6673-6679.
- [4] 李林, 朱明智, 邱新光, 等. 男性乳腺癌前哨淋巴结活检 11 例分析[J]. 国际外科学杂志, 2015, 42(3): 171-173.
- [5] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4): 448-475.
- [6] Sipetic-Grujicic SB, Murtezani ZH, Neskovic-Konstatinovic ZB, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in male breast cancer in Serbia [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7): 3233-3238.
- [7] 宋健, 李荣国, 赵悦, 等. 男性乳腺癌的诊治现状[J]. 临床外科杂志, 2014, 22(10): 787-789.
- [8] Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact [J]. Acta Oncol, 2013, 52(1): 102-109.
- [9] Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 717(1-3): 71-83.
- [10] 钟颖, 孙强, 周易冬, 等. 晚期乳腺癌患者的内分泌治疗 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(2): 124-126.
- [11] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men [J]. Ann Intern Med, 2002, 137(5): 678-687.
- [12] Xu S, Yang Y, Tao W, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2): 495-502.
- [13] Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(2): 465-470.
- [14] 刘朋, 王芙蓉, 纪立伟, 等. 212 例他莫昔芬不良反应回顾性分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(6): 366-368.
- [15] Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, et al. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects [J]. Ann Oncol, 2012, 23(6): 1471-1474.
- [16] Pritchard KI, Shepherd LE, Chapman JA, et al. Randomized trial of tamoxifen versus combined tamoxifen and octreotide LAR Therapy in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer in postmenopausal women: NCIC CTG MA. 14 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(29): 3869-3876.
- [17] Cardoso F, Bischoff J, Brain E, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(5): 457-465.
- [18] Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications [J]. Ann Oncol, 2010, 21(6): 1243-1245.
- [19] Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer [J]. Breast, 2007, 16(3): 323-325.
- [20] 陈峰, 邱丽贞. 芳香化酶抑制剂在早期男性乳腺癌治疗中的生物学效益及临床意义 [J]. 中国医学杂志, 2014, 94(4): 273-275.
- [21] Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series [J]. Br J Cancer, 2013, 108(11): 2259-2263.
- [22] Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA Jr, et al. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 151(1): 141-147.
- [23] Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, et al. Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 141(1): 119-123.
- [24] Roselli CE, Resko JA. Sex differences in androgen-regulated expression of cytochrome P450 aromatase in the rat brain [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1997, 61(3-6): 365-374.
- [25] Morisseau C, Pakhomova S, Hwang SH, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase by fulvestrant and sulfoxides [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(13): 3818-3821.
- [26] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg versus 250 mg in the randomized CONFIRM trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(1): djt337.
- [27] Kiluk JV, Lee MC, Park CK, et al. Male breast cancer: management and follow-up recommendations [J]. Breast J, 2011, 17(5): 503-509.
- [28] Wenhui Z, Shuo L, Dabe T, et al. Androgen receptor expression in male breast cancer predicts inferior outcome and poor response to tamoxifen treatment [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(4): 527-533.
- [29] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [30] Robinson JL, Macarthur S, Ross-Innes CS, et al. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1 [J]. EMBO J, 2011, 30(15): 3019-3027.

(收稿日期: 2015-08-16)

(本文编辑: 罗承丽)