

晚期乳腺癌内分泌治疗现状及展望

高亚琳 杨逸雨 李靖若

【摘要】 乳腺癌属于激素依赖性肿瘤,其内分泌治疗机制是改变激素依赖性肿瘤生长所需要的内分泌微环境,使癌细胞增殖停止于 G_0/G_1 期,从而达到防控肿瘤和促其缓解的目的。晚期转移性乳腺癌患者由于机体抵抗力弱或者合并其他禁忌证,对二次手术或化疗一般不能耐受;而内分泌治疗由于不良反应小,临床获益率高等优点易于被患者所接受。正是由于这些优势的存在,使内分泌治疗成为晚期乳腺癌治疗措施中的热点,现就晚期乳腺癌内分泌治疗的现状及未来的展望作一综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 药物疗法; 肿瘤,激素依赖性

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤。文献报道每年全球新增110万例乳腺癌患者,其中约有51万例患者死于乳腺癌^[1]。在死亡的患者中,有6%~10%患者在初诊时即被诊断为局部晚期或转移性乳腺癌^[2]。转移性乳腺癌的中位生存期为2~3年^[3],但在被诊断为乳腺癌的患者中仅有2%的患者OS可达20年^[4]。随着治疗技术的不断提高,结合手术治疗、化疗、放射治疗、内分泌治疗、靶向治疗等方法,乳腺癌的病死率已逐步下降。晚期乳腺癌的定义:(1)发现时已较晚,无法直接行手术治疗的患者,包括乳腺肿块超过5 cm的 T_3 期病变,直接侵犯皮肤和/或胸壁(肋骨、肋间肌及前锯肌)的 T_4 期病变,或转移至腋窝淋巴结,甚至锁骨上、下及内乳区淋巴结,以及已出现有彼此融合或与周围组织粘连的肿大淋巴结的 $N_2 \sim N_3$ 期病变。(2)初诊时已有远处转移,或者接受手术、辅助治疗,经过一段DFS后,有局部复发及远处转移等情况出现的患者。对于晚期乳腺癌患者,解救治疗的目的主要是延长患者的DFS、缓解其症状、提高患者的生活质量。

乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,在长期雌激素的刺激下会增加疾病复发和转移的风险。乳腺癌治疗需个体精细化治疗,其方案的制定可基于患者的肿瘤分期、分子分型、治疗目标,甚至肿瘤的基因突变来进行分析。

相对于细胞毒性药物治疗,激素受体阳性的晚期乳腺癌患者,以下情况更适合内分泌治疗:(1)转移灶仅局限于骨或者软组织;(2)复发时间距离手术时间间隔较长(一般为大于2年);(3)激素受体检测情况不明或者既往检测结果为阴性的患者,应重新检测新近出现的复发病灶的激素受体性质,或重新测定以往病灶的检查结果,为内分泌治疗争取机会;(4)对于疾病进展缓慢的患者可序贯使用不同种类的内分泌药物治疗。临床研究显示,治疗后病情持续稳定6个月以上的患者与获得临床缓解的患者之间的OS相同,因此晚期患者治疗后疾病长期保持稳定则视为临床获益^[5]。现有的内分泌治疗的目的都是为了卵巢去势、激素抑制或是干扰

雌激素及受体的作用,从而延长患者的缓解时间和保持较好的生活质量^[6]。

一、乳腺癌内分泌药物种类

1. ER调节剂

通过与ER结合从而阻断雌激素发挥作用。代表药物:他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、雷洛昔芬等。

2. 芳香化酶抑制剂

其可以抑制芳香化酶催化雄激素前体转化为雌酮和雌二醇,阻断雌激素的合成从而达到抑制乳腺癌细胞生长的作用,分为甾体类和非甾体类。第一、二代芳香化酶抑制剂已较少使用,目前临床上常用的第三代芳香化酶抑制剂对于绝经后乳腺癌患者的治疗效果要明显优于他莫昔芬。代表性药物:非甾体类的来曲唑、阿那曲唑;甾体类的依西美坦。

3. 孕激素类似物

其经负反馈调节抑制垂体产生黄体生成激素和促肾上腺皮质激素,或通过PR作用于乳腺癌细胞。适用于绝经后乳腺癌患者及复发转移性乳腺癌患者的解救治疗,代表药物:甲地孕酮、甲羟孕酮。

4. 促黄体激素释放激素受体拮抗剂

因其不良反应相对较小,停药后卵巢功能即可恢复,因此容易被年轻患者尤其是希望保留生育功能的患者所接受,但其也有一定局限性,如最佳的给药疗程尚未确立,现认为治疗时间为2年左右^[7]。代表药物:诺雷得、戈舍瑞林。

二、临床晚期乳腺癌患者内分泌治疗的药物选择

1. 绝经前晚期乳腺癌患者的药物选择

对于激素受体阳性的绝经前晚期乳腺癌患者,卵巢功能抑制是改善其生存的有效方式。卵巢去势的方法有手术去势、放射治疗去势和药物去势。手术去势的创伤性大,术后雌激素水平不能恢复,后期并发症较多,如骨质疏松症、增加心血管疾病的发病风险,永久丧失生育能力等,年轻患者应慎重采取此方法^[8,9]。而放射治疗去势引起的辐射损伤可以导致临近器官的放射性损伤,现已不推荐应用。目前药物去势的常用药物有诺雷得、戈舍瑞林和亮丙瑞林等,戈舍瑞林是目前黄体生成激素释放激素中研究较多,且最为成熟的一种,长期使用可起到药物去势的效果。其疗效等同于手术或放射治疗去势,可作为疾病再次进展的患者,或激素受体阳

性,年龄小于40岁的绝经前晚期乳腺癌患者的标准内分泌治疗方法^[10]。卵巢功能抑制联合他莫昔芬或者芳香化酶抑制剂也会获得更好的疗效。

而在2015年St. Gallen会议中,Nancy E. Davidson博士报道了SOFT和E3193试验结果,对于单独使用他莫昔芬治疗,他莫昔芬联合卵巢去势并未获得较大优势^[11]。TEXT、SOFT联合分析结果显示:相对于他莫昔芬联合卵巢功能去势,依西美坦联合卵巢去势能显著改善患者的无病生存期。两组的OS无显著性差异,但仍需继续随访^[12]。

2. 绝经后晚期乳腺癌患者的药物选择

对于绝经后激素受体阳性的晚期乳腺癌患者,第三代芳香化酶抑制剂可作为其内分泌治疗方案的首选,或者选用他莫昔芬序贯芳香化酶抑制剂的治疗方案。P025试验旨在比较第三代芳香化酶抑制剂和他莫昔芬作为绝经后乳腺癌一线治疗的可行性。结果来曲唑组的疗效优于他莫昔芬组,(两组的客观缓解率分别为32%和21%, $P<0.0002$;临床受益率分别为50%和38%, $P<0.0004$)^[13]。由Dombernowsky等^[14]完成的AR/BC2临床试验最具代表性。该试验为随机、双盲、前瞻性的3期临床试验,共有551例辅助治疗或他莫昔芬治疗进展的晚期乳腺癌患者入组,结果表明在晚期乳腺癌的二线内分泌治疗中,第三代芳香化酶抑制剂的疗效明显优于甲地孕酮(来曲唑与甲地孕酮的有效率分别为24%和16%,中位缓解期分别为33个月和18个月,临床获益持续时间分别为24个月和14个月)。

依西美坦为芳香化酶失活剂,主要适于绝经后、ER和(或)PR阳性的患者,可用于其他芳香化酶抑制剂治疗失败后的复发、转移性乳腺癌患者。最新研究分析IES031研究以及O27研究中发现,依西美坦相比较于他莫昔芬作为绝经后晚期乳腺癌患者的一线治疗,依西美坦在患者无病生存疗效获益(与淋巴结情况或既往化疗无关)、降低死亡风险以及降低对侧乳腺癌发生风险均优于他莫昔芬^[15]。随机双盲3期临床研究表明依西美坦作为二线治疗,比甲地孕酮有更高的有效率及生存率^[16]。

氟维司群可作为他莫昔芬以及芳香化酶抑制剂治疗失败后的受体阳性晚期乳腺癌患者的优先选择,且耐受性好。CONFIRM试验主要是针对不同剂量氟维司群(500 mg与250 mg)在内分泌治疗失败的绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌患者中的疗效对比。结果显示高剂量的氟维司群可以使患者具有更高的生存获益(500 mg剂量与250 mg剂量氟维司群的中位OS分别是26.4个月和22.33个月, $HR=0.81$, $95\%CI=0.69\sim0.96$, $P=0.016$)^[17]。另一项3期临床研究(SWOG S0226),观察氟维司群联合阿那曲唑对比阿那曲唑单药一线治疗绝经后复发转移性乳腺癌的疗效,结果表明联合治疗组较阿那曲唑单药有明显优势,两组的中位无进展生存期分别是15个月和13.5个月, $HR=0.81$, $95\%CI=0.68\sim0.96$, $P=0.007$ ^[18]。

3. 对内分泌治疗抵抗的乳腺癌患者的药物选择

研究表明,约有30%激素受体阳性患者存在内分泌治疗原发耐药^[19],并且在初始治疗时有有效的患者,在应用内分泌药物治疗一段时间后几乎都会出现继发性耐药的情况。根据目前所知的内分泌治疗抵抗的机制,即长期的雌激素剥夺会导致ER表达减少,可能与PI3K/蛋白激酶B(protein

kinase B, Akt)通路过度活化相关,出现拮抗激素受体途径产生的治疗效应减弱;此外,协同转录活性因子,如NCOA3、AP-1、SP-1等过度表达或过度活化,增强了ER通路的活性,从而拮抗内分泌药物疗效,对内分泌治疗产生耐药^[20-21]。王昕怡等^[22]认为解决内分泌治疗抵抗的方法主要有两种:恢复ER表达和各种生物靶目标抑制剂的研发。服用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂的患者,其丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PI3K/Akt通路异常活化,mTOR、HER-2等蛋白表达增加^[23],而MAPK和Akt能直接激活ER^[24]。由此可见PI3K/Akt/mTOR信号通路可能是导致内分泌治疗耐药的关键因素^[25-26]。而依维莫司作为口服的mTOR抑制剂,能恢复内分泌治疗的敏感性^[27-28],其联合依西美坦治疗绝经后、进展后的转移性乳腺癌患者,可以使他们拥有更好的生存获益^[29]。

三、晚期乳腺癌内分泌治疗的原则

晚期乳腺癌内分泌治疗的药物选择应遵循以下原则:(1)尽量不要重复使用一线用过的药物;(2)对于服用他莫昔芬内分泌治疗失败的绝经后乳腺癌患者,芳香化酶抑制剂或氟维司群可作为其首选药物;(3)使用芳香化酶抑制剂治疗失败后的患者,可选择孕激素或者氟维司群治疗;(4)一种芳香化酶抑制剂治疗失败的患者,可选用另外一种芳香化酶抑制剂或氟维司群继续治疗;若未证实存在他莫昔芬耐药的患者,也可选用他莫昔芬治疗;(5)未用抗雌激素治疗的患者,可以试用他莫昔芬或托瑞米芬治疗;(6)对于ER阳性的绝经前患者,可先行卵巢去势治疗,随后再遵循绝经后妇女内分泌治疗原则。

四、晚期乳腺癌内分泌治疗的进展和展望

除了上述mTOR抑制剂以外,还有一些其他的抑制剂也能取得一定的疗效,如周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6抑制剂。研究数据显示,在来曲唑治疗的基础上加用细胞周期蛋白调节剂CDK4/6抑制剂PD0332991,与单用来曲唑治疗组相比,可显著延长ER阳性及HER-2阴性的晚期乳腺癌患者的无进展生存期(26.1个月比7.5个月, $P<0.001$),使疾病进展风险降低63%^[30]。另有研究显示EGFR可通过与HER-2形成异源二聚体,从而激活下游MAPK信号通路以及促使ER α 磷酸化而导致内分泌耐药机制^[31],因此MAPK通路可能在介导HER-2和EGFR诱导的内分泌耐药中发挥着主要作用。除此之外,还有PI3K抑制剂以及组蛋白去乙酰化酶抑制剂正在临床试验研究中,期待这项试验研究能为乳腺癌的内分泌治疗提供线索。

除了上述各种抑制剂之外,微小RNA(microRNA, miRNA)也成为了肿瘤研究领域中的新热点。新近研究证实miRNA的表达变化是乳腺癌耐药机制之一。miRNA通过对药物外排转运、抗凋亡蛋白的上调,以及调节多药耐药信号传导网络等方式,来促成上皮-间质转化和肿瘤干细胞的形成。miRNA亦可能通过对ER α 表达、受体酪氨酸激酶信号传导、细胞生存信号、细胞凋亡的调节等途径来引发耐药。

晚期乳腺癌是不可治愈性疾病,所以对于患者来说,延缓疾病进展时间、维持治疗则显得尤为重要。乳腺癌的内分泌治疗经历了芳香化酶抑制剂、ER调节剂、孕激素类似物、促黄体激素释放激素受体拮抗剂等一系列的发展过程,给广

大激素受体阳性的晚期乳腺癌患者带来了获益,提高了患者的DFS。但是内分泌治疗的最佳时长及药物的首选方案,他莫昔芬、芳香化酶抑制剂治疗失败后的药物选择,以及内分泌耐药情况的处理都是学者们需要不断研究和探讨的问题。未来学者们需要进一步研究信号通路之间的相互作用,找出更多的靶向目标,研发出更多可与内分泌疗法联合治疗的靶向药物,精准地预测耐药的发生,寻求更有效的治疗策略,合理设计联合用药的治疗方案。随着对内分泌治疗药物的不断深入研究以及大规模临床研究试验的开展,激素受体阳性的乳腺癌患者的内分泌治疗疗效将不断提高。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] 刘洋, 田欣, 吴荣, 等. 戈舍瑞林联合依西美坦治疗绝经前及围绝经期复发转移性乳腺癌的疗效分析 [J]. 实用药物与临床, 2014, (11): 1435-1438, 1439.
- [3] Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 1999 [J]. CA cancer J Clin, 1999, 49(1): 8-31.
- [4] Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1996, 14(8): 2197-2205.
- [5] 徐兵河. 乳腺癌综合治疗进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(2): 16-21.
- [6] 孙建伟, 纳志明, 贾玲. 乳腺癌的内分泌治疗及研究进展 [J]. 云南医药, 2006, 27(2): 173-178.
- [7] 刘彩刚, 李学璐, 马振海. 晚期乳腺癌的非手术治疗进展 [J]. 医学与哲学, 2014, 35(8B): 21-23.
- [8] 王俊斌, 郑荣生. 乳腺癌新辅助内分泌治疗研究进展 [J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34(11): 1048-1050.
- [9] 范嘉骥, 杨振宇, 曾涛. GnRH 类似物在乳腺癌治疗中的应用和卵巢功能保护 [J]. 上海医药, 2012, 33(19): 22-24.
- [10] 吴三纲, 何振宇, 郭君, 等. 戈舍瑞林联合内分泌药物治疗绝经前晚期乳腺癌的临床研究 [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(8): 626-631.
- [11] Mathew A, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer [J]. Breast, 2015, 24(S2): S120-125.
- [12] Pagni O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(2): 107-118.
- [13] 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(10), 19: 2596-2606.
- [14] Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(2): 453-461.
- [15] Ebrahim H. Endocrine therapy in metastatic breast cancer: a closer look at the current clinical practice [J]. J Community Support Oncol, 2015, 13(10): 356-361.
- [16] Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(7): 1399-1411.
- [17] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4594-4600.
- [18] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 367(5): 435-444.
- [19] Ghayad SE, Vendrell JA, Ben Larbi S, et al. Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways [J]. Int J Cancer, 2010, 126(2): 545-562.
- [20] Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer [J]. J Clin Invest, 2010, 120(7): 2406-2413.
- [21] Yue W, Fan P, Wang J, et al. Mechanisms of acquired resistance to endocrine therapy in hormone-dependent breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 106(1-5): 102-110.
- [22] 王昕怡, 张珍, 邵加庆, 等. 乳腺癌的内分泌治疗新进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(9): 959-962.
- [23] Jelovac D, Sabnis G, Long BJ, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase in xenografts and cells during prolonged treatment with aromatase inhibitor letrozole [J]. Cancer Res, 2005, 65(12): 5380-5389.
- [24] Chumsri S, Howes T, Bao T, et al. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 125(1/2): 13-22.
- [25] Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer [J]. J Clin Invest, 2010, 120(7): 2406-2413.
- [26] Yue W, Fan P, Wang J, et al. Mechanisms of acquired resistance to endocrine therapy in hormone-dependent breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 106(1/5): 102-110.
- [27] Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(14): 5319-5328.
- [28] Beeram M, Tan QT, Tekmal RR, et al. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling [J]. Ann Oncol, 2007, 18(8): 1323-1328.
- [29] Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(10): 1596-1602.
- [30] Schwartz GK, Lorusso PM, Dickson MA, et al. Phase I study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase inhibitor, administered in 3-week cycles (Schedule 2/1) [J]. Br J Cancer, 2011, 104(12): 1862-1868.
- [31] Britton DJ, Hutcheson IR, Knowlden JM, et al. Bidirectional cross talk between ERalpha and EGFR signalling pathways tamoxifen-resistant growth [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 96(2): 131-146.

(收稿日期: 2015-08-14)

(本文编辑: 宗贝歌)