

综 述

内分泌疗法治疗乳腺癌的研究进展

王海燕, 王 英, 莫永森

(天津市第五中心医院, 天津, 300450)

关键词: 内分泌疗法; 乳腺癌; 激素依赖性肿瘤; 进展; 诱导内分泌治疗

中图分类号: R 737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)03-137-04 DOI: 10.7619/jcmp.201803041

乳腺癌作为常见的女性恶性肿瘤,属于激素依赖性肿瘤^[1-3]。针对激素受体阳性、难以耐受手术治疗的乳腺癌患者,实施内分泌治疗具有效果显著、不良反应少及患者耐受性好等优势,治疗安全性较高^[4-5]。近年来,随着临床医学的发展,非转移性乳腺癌患者在接受局部治疗前实施内分泌治疗逐渐成为研究热点^[6]。本研究对内分泌疗法治疗早期乳腺癌方面的研究进展进行综述如下。

1 内分泌疗法基本原理

乳腺癌内分泌疗法主要选择新辅助内分泌治疗,又称诱导内分泌治疗^[7]。术前内分泌治疗或首次内分泌治疗,其主要强调在局部治疗前实施内分泌治疗,最大程度使敏感乳腺癌患者采用内分泌治疗后实现原发病灶、区域淋巴结降期,进而达到治疗效果^[8-9]。与传统疗法相比,新辅助内分泌疗法不良反应轻,患者耐受性好,能够显著减少手术执行范围,缩小肿瘤降期;与此同时,对于不适合化疗或者手术的激素受体阳性乳腺癌患者,新辅助内分泌疗法更加安全、可靠,是一个比较合适的选择。内分泌疗法不仅有利于部分难以接受手术治疗的患者重新获取手术治疗机会,还能提高保乳手术率。新辅助内分泌治疗原理和新辅助化疗较为相似,均源于乳腺癌的相关动物模型研究^[10]。相关研究^[11-12]发现,切除乳腺癌原发病灶后,远处转移癌灶、残留肿瘤细胞发生加速增殖情况,且外周循环内生长因子水平明显升高。而新辅助化疗是指患者在手术前,其微小转移灶相关癌细胞未产生加速增殖情况时,及时给予患者全身药物治疗,预防微小转移灶相关癌细胞产生加速增殖^[13]。新辅助内分泌治疗是用内分泌药物替代化疗药物,发挥上述治疗效果^[14]。

2 内分泌治疗适宜人群

激素受体阳性的乳腺癌患者实施内分泌治疗能有效减小肿瘤,缩小手术范围,并使保乳率得到提高,减少毒性,增加患者耐受度^[15-17]。新辅助内分泌疗法主要应用于机体状况差、无法耐受化疗与手术的老年乳腺癌患者,相关研究^[18]发现新辅助内分泌疗法病例主要选取是绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者。针对绝经前相关乳腺癌患者,实施内分泌治疗尚处于研究、探索阶段^[19]。相关研究^[20]认为,激素受体阳性的乳腺癌患者绝经前、绝经后实施新辅助内分泌治疗的相关反应较为相似。2015 年圣加仑会议共识^[21]提出,相关 Luminal A 型的乳腺癌患者不敏感化疗,多数专家建议不实施新辅助化疗,仅在保乳手术无法开展情况下考虑采取新辅助化疗,而针对内分泌治疗较为敏感的绝经后乳腺癌患者而言,选取新辅助内分泌治疗是一种合理选择。

3 内分泌疗法适宜疗程

芳香化酶抑制剂作为新辅助内分泌治疗常用药物,通过临床试验显示经 3~12 个月治疗,患者客观缓解率达到 40%~80%,其中少数患者产生早期进展性疾病,但多数患者经芳香化酶抑制剂内分泌治疗后能实施保乳手术^[22]。芳香化酶抑制剂内分泌治疗 6~12 个月后临床疗效优于 4 个月^[23]。相关研究^[24]显示,给予患者新辅助内分泌治疗 3~4 个月,部分患者治疗反应最大化时间 >6 个月,结果表明 4~6 个月的新辅助内分泌治疗能对疗效进行评估,个体化治疗时间便于提高疗效。2015 年圣加仑会议共识^[25]提出,临床选用新辅助内分泌治疗主要依据疗效及不良反应、

收稿日期: 2017-08-17 录用日期: 2017-10-05

基金项目: 天津市医药卫生科技计划项目(2011B013)

并发症等综合评估结果实施个体化治疗,多数专家建议新辅助内分泌治疗需持续 4~8 个月,或达到治疗反应最大化。

4 评估内分泌治疗疗效

传统检测新辅助治疗过程中抗肿瘤效果多以乳腺钼靶为主,而与 CT、PET 比较,乳腺 MRI 在临床诊断中应用越来越广泛,但仍存在假阳性、假阴性发生风险,故常需联合多种评估方法对新辅助治疗过程中抗肿瘤效果进行评估,进而选取个体最佳手术时间窗^[26]。新辅助内分泌治疗能使保乳率提高,可用于临床评估预后。局部晚期乳腺癌患者实施新辅助内分泌治疗后,抗肿瘤效果相关病理学评估逐渐发展为重要手段^[27]。研究^[28]显示,新辅助内分泌治疗后存在病理性改变,包括病理完全缓解(pCR)、病理部分缓解(pPR),和无改变的患者无病生存期存在较大差异。FDA 指出, pCR 能对临床效益进行合理预测,故可用于评估新辅助内分泌治疗效果。相关研究显示, pCR 无法代替乳腺癌无病生存率(DFS)、总生存率(OS)成为治疗终点。但 pCR 能视为剂量密集方案等特定治疗案例、三阴性乳腺癌等特定类型的乳腺癌治疗、人类表皮生长因子受体 2(HER2)等阳性型乳腺癌治疗效果评估方案^[29-30]。

5 内分泌治疗药物与疗效对比

他莫昔芬、第 3 代芳香化酶抑制剂作为目前临床医学实施新辅助内分泌治疗主要用药^[31],其中第 3 代芳香化酶抑制剂主要包括甾体类(依西美坦)、非甾体类(阿那曲唑、来曲唑)。目前,临床医学针对新辅助内分泌治疗的研究多集中于第 3 代芳香化酶抑制剂、他莫昔芬疗效比较^[32]。相关研究^[33]显示,新辅助内分泌治疗选用第 3 代芳香化酶抑制剂的疗效优于他莫昔芬,在开展新辅助内分泌治疗前,乳腺癌患者内仅存在 14.0% 患者能实施手术治疗,且无患者能实施保乳手术治疗;将乳腺癌患者分成 2 组,分别实施 4 个月他莫昔芬、来曲唑治疗后,来曲唑组患者治疗效果优于他莫昔芬组,且来曲唑组患者的总体反应率、保乳手术可行率均高于他莫昔芬组^[34]。同时有研究表明,将乳腺癌患者分成 3 组,分别接受 3 个月的他莫昔芬、阿那曲唑、他莫昔芬联合阿那曲唑治疗,结果表明阿那曲唑组患

者总体反应率高于他莫昔芬组、联合组。但临床医学针对第 3 代芳香化酶抑制剂的药效比较尚无较多报道。

6 内分泌治疗效果用生物学标志物预测

研究^[35]发现,生物学标志物在预测乳腺癌患者采取新辅助内分泌治疗效果方面具有一定应用价值,如激素受体表达水平及组织类型、增殖指数(Ki-67)、肿瘤组织学分级等。研究^[36]显示,新辅助内分泌治疗的反应率与雌激素受体(ER)表达水平有关,若 ER 表达水平过高,新辅助内分泌治疗的乳腺癌患者反应率升高;且随着 ER 表达水平增高,实施新辅助内分泌治疗的乳腺癌患者在治疗后 2、12 周,其 Ki-67 表达水平出现显著下降。因此,在实施新辅助内分泌治疗前,根据局部晚期乳腺癌患者的 Ki-67 表达水平测定值能预测化疗效果,相关研究^[37]发现, Ki-67 基线水平升高是临床预测 pCR 相关独立因素。而在新辅助化疗后患者的 Ki-67 表达水平和预后存在一定关联,若新辅助化疗后患者的 Ki-67 表达水平升高,患者的预后越差。故可将 Ki-67 表达水平作为临床评估新辅助内分泌治疗后效果重要标志物,存在重要的评估预后价值^[38]。乳腺癌基因检测被不断用于预测新辅助内分泌治疗反应率,其中基因检测主要包括 ER、调控基因、孕激素受体 PR、扩增基因等,如 21 基因检测,或复发风险评分具有更高预测价值。与免疫组化比较,基因检测具有更高的准确性^[39]。ER 阳性的乳腺癌患者中,其 PAM50 分型分析能选出适宜的新辅助治疗患者;但对多数患者而言,实施基因检测难度较大。目前,研究^[40]发现 ER 阳性乳腺癌的基因检测仍难以区分患者是否能免疫化疗或接受化疗后能达到 pCR。但与基因检测比较,免疫组化检测易于推广。

7 小 结

内分泌治疗与化疗均能有效发挥肿瘤降期作用,使保乳率得到有效提高^[6]。针对 HR 阳性低复发风险的相关乳腺癌患者,实施新辅助内分泌治疗的疗效与化疗相当,且患者接受度更高,故针对不适合用化疗治疗或是 HR 阳性的乳腺癌患者,实施新辅助内分泌治疗是一种理想选择。与他莫昔芬比较,芳香化酶抑制剂具有更高的优越性,特别是针对绝经后乳腺癌患者,且延长新辅助

内分泌治疗疗程能从一定程度上提高临床反应率、保乳率;但针对内分泌治疗的适宜人群、选择或搭配最佳药物、合理制定最佳疗程、联合靶向药物、分析内分泌治疗耐药性、选取可靠因子预测疗效等相关问题,有待进一步研究。中国乳腺癌患者多为绝经后妇女,故内分泌治疗的研究多集中于绝经后患者,针对绝经前患者应用内分泌疗法的效果与绝经后是否相当,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 雷双奕,陈晓品. 乳腺癌保乳术后 APBI 的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(11): 1664-1668.
- [2] 薛文潮,何涛,王辉坡. 乳腺癌诱导分化治疗药物的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2015, 31(07): 160-163.
- [3] 余沈桐,韦伊芳,马勇政,等. 乳腺癌内分泌治疗耐药相关机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(09): 2240-2244.
- [4] 张厚云. 乳腺癌内分泌治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(05): 680-684.
- [5] Untch M, Harbeck N, Huober J, et al. Primary therapy of patients with early breast cancer: Evidence, controversies, consensus: Opinions of German specialists to the 14th St. Gallen international breast cancer conference 2015 (vienna 2015)[J]. Gebuashilfe Frauenheilkd, 2015, 75 (06): 556-565.
- [6] 杨颖,胡崇珠. 乳腺癌患者辅助内分泌治疗依从性研究进展[J]. 中华乳腺病杂志, 2014, 8(06): 48-53.
- [7] 饶彬,吴耀忠,董安慧,等. 绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 18(06): 102-105.
- [8] 赵悦,李荣国,马晓,等. 乳腺癌基因治疗的现状与展望[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(01): 219-220.
- [9] X. Tang, Y. J. Sun, E. Half, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression inhibits death receptor 5 expression and confers resistance to tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human colon cancer cells[J]. Cancer Res, 2002, 62(6): 4903-4908.
- [10] 邱鹏飞,赵荣荣,丛斌斌,等. 乳腺癌内乳区前哨淋巴结活检术对淋巴分期和个体化治疗的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(01): 42-47.
- [11] 李因,苏华,赵起超,等. ^{99}Tcm -利妥昔单抗克隆抗体原发乳腺癌前哨淋巴结平面显像与 SPECT/CT 断层显像的对比[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(06): 495-499.
- [12] Kiyoka Omoto, Yasuo Hozumi, Yawara Omoto, et al. Sentinel node detection in breast cancer using contrast-enhanced sonography with 25% albumin initial clinical experience[J]. Journal of Clinical Ultrasound, 2016, 34 (07): 317-326.
- [13] 王莹,巩海燕,杜丽雯,等. 超声造影技术在评估乳腺癌前哨淋巴通道及前哨淋巴结多样性中的应用[J]. 江苏医药, 2016, 42(23): 2586-2588, 2589.
- [14] 黄国兴,苏国森,李上芹,等. 前哨淋巴结活检术替代传统腋窝淋巴结清扫术对早期乳腺癌患者术后免疫功能及预后的影响[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(07): 947-949.
- [15] Harrison-woermke D E, Graydon J E. Perceived informational needs of breast cancer patients receiving radiation therapy after excisional biopsy and axillary node dissection[J]. Cancer Nursing, 2013, 16(6): 449-455.
- [16] 包蔚郁,白晓蓉,郭雁翔,等. ^{99}mTc 标记的亚锡植酸钠联合超声造影在早期乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检术中的应用[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2016, 42(01): 21-24.
- [17] 左莉莉,谷云芝,王文娟,等. ^{99}Tcm -硫胶体前哨淋巴结检测联合超声在早期乳腺癌前哨淋巴结转移诊断中的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 15(22): 2207-2210.
- [18] 张前进,胡伯年,裴俊烽,等. 术前彩色多普勒超声联合术中亚甲蓝示踪在乳腺癌前哨淋巴结检测中的临床应用分析[J]. 中国基层医药, 2015, 22(01): 119-120.
- [19] Swerissen H, Belfrage J, Weeks A, et al. A randomised control trial of a self-management program for people with a chronic illness from vietnamese, Chinese, Italian and Greek backgrounds[J]. Patient Educ Couns, 2016, 64 (13): 360-368.
- [20] 杜菲,侯素平,牟荣骥,等. 经皮超声造影联合 BI-RADS 分级对乳腺癌前哨淋巴结转移的诊断价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(02): 427-429.
- [21] 侯意枫,袁胜涛,李鹤成,等. 雌激素受体 β 亚型对人乳腺癌细胞株生物学特性的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(7): 389-392.
- [22] 易晓雷,易文君,冉承茂,等. 乳腺癌 Cerb B-2 的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(4): 297-299.
- [23] 陈桂秋,卢一艳,王丽萍,等. 乳腺癌分子分型研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 1131-1133.
- [24] 梁奋莉,曹伟,李林瑞. 三阴性乳腺癌临床病理特点及预后因素分析[J]. 现代肿瘤学杂志, 2013, 21(02): 294-298.
- [25] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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 (9472): 1687-1717.
- [26] Hanley K, Wang J, Bourne P, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a clinical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast[J]. Hum Pathol, 2008, 39(12): 386-392.
- [27] 谢铁群,施俊义,李曦洲,等. GATA3 与乳腺癌发生发展关系的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(7): 787-789.

- [28] Rohit Mehra, Sooryanarayana Varambally, Lei Ding, et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24): 11259-11264.
- [29] 罗云峰, 张普生, 黄宗海, 等. 腔镜技术在腋窝淋巴结清扫及带蒂大网膜一期重建乳房的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11): 1460-1466.
- [30] 曾繁余, 张显岚, 张珊, 等. 乳腺癌腔镜腋窝淋巴结清扫术保留肋间臂神经的临床研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(7): 934-937.
- [31] Gunter von Minckwitz, Hans-Peter Sinn, Gunter Raab, et al. Clinical response after two cycles compared to Her-2, Ki-67, P53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast[J]. *Breast Cancer Research*, 2011, 10(2): 5-11.
- [32] 王子函, 滕长胜, 葛智成, 等. 全腔镜乳房皮下腺体切除术加腔镜前哨淋巴结活检术治疗乳腺癌的临床应用[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(15): 1297-1301.
- [33] 张前进, 胡伯年, 裴俊烽. 腔镜前哨淋巴结活检及腋窝淋巴结清扫的临床应用分析[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(4): 574-575.
- [34] 梅俊, 易茂林. 乳腺癌腋窝淋巴结清除术的临床效果[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(7): 796-798.
- [35] Neeraj K. Arora, Lila J Finney Rutten, David H. Gustafson, et al. Perceived helpfulness and impact of social support provided by family, friends, and health care providers to women newly diagnosed with breast cancer [J]. *Psycho-Oncology*, 2007, 16(11): 474-486.
- [36] 王振平, 王梅, 汤鹏, 等. 早期乳腺癌施行单纯乳房切除加前哨淋巴结活检术临床疗效对比研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(29): 4949-4951.
- [37] 翟晓建, 杜新峰. 长春瑞滨或紫杉醇联合顺铂治疗130晚期乳腺癌的疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(20): 161-162.
- [38] Bar J, Spencer S, Morgan S, et al. Correlation of lactate dehydrogenase isoenzyme profile with Outcome in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab Or cediranib: Retrospective analysis of the Horizon 1 study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(01): 46-53.
- [39] 黄丽艳, 鲍路明, 龚翠琴, 等. 紫杉醇、长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期乳腺癌的临床疗效[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(2): 251-253.
- [40] 白桦, 王树滨, 郑瑾徐, 等. 长春瑞滨或紫杉醇联合顺铂治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. *医学研究杂志*, 2009, 38(06): 44-46.

(上接第136面)

- [2] Stein Dan J, Aguilar - Gaxiola Sergio, Alonso Jordi, et al. Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension [J]. *General Hospital Psychiatry*, 2014, 36(2): 142-149.
- [3] 汤莹. 社区护理运用于老年高血压患者社区管理中的价值评价[J]. *心理医生*, 2017, 23(12): 190-191.
- [4] 陈东. 社区卫生服务管理中项目管理模式的应用分析[J]. *中国卫生产业*, 2016, 13(19): 196-198.
- [5] 徐翠红. 优质护理在高血压脑出血患者健康教育中的实施探讨[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(67): 185-185.
- [6] Zhon R T, He H, Wang P, et al. Clinical value of susceptibility weighted imaging in acute cerebral infarction lesions within the vein number changes and intracerebral microbleeds [J]. *J Ningxia Med Univ*, 2014, 36(06): 646-649, 660.
- [7] 凌毕益. 优质护理干预在微创血肿清除术治疗高血压脑出血中的应用实效性评价[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(13): 1895-1897.
- [8] 李文月. 优质护理服务在高血压性脑出血患者护理中的效果分析[J]. *河南医学研究*, 2015, 24(3): 146-147.
- [9] 王柏红. 优质护理对高血压脑出血患者术前应激反应及术后疗效的影响[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(11): 1587-1588, 1591.
- [10] 马江帆, 赵明利, 陈瑛, 等. PCT与CRP变化对高血压脑出血合并老年肺部感染患者的预后影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(17): 3918-3920.
- [11] 凌红梅, 黎艳梅, 姚秋红. 不同护理模式对老年高血压患者焦虑抑郁情绪及生活质量的影响[J]. *临床护理*, 2013, 51(09): 66-67.
- [12] 王爱凤, 王正梅, 金妍, 等. 个性化护理干预对高血压脑出血患者生活质量的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(03): 360-363.
- [13] Shimamura N, Naraoka M, Matsuda N, et al. Safety of pre-procedural anti-platelet medication in coil embolization of ruptured cerebral aneurysms at the acute stage [J]. *Interv Neuroradiol*, 2014, 20(04): 413-417.
- [14] 刘晓英, 任敬, 赵军苍, 等. 延续护理对高血压脑出血患者独立生活能力及心理适应的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 25(27): 3062-3063, 3064.
- [15] 桑甜, 丁淑贞, 路岩, 等. 原发性高血压患者自我管理及护理干预研究进展[J]. *中国护理管理*, 2017, 17(03): 401-405.
- [16] 严明芹, 滕兆林. 心理护理对老年原发性高血压患者生活质量和心理状态的改善[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(20): 20-22.
- [17] 卢婧, 任洁. 高血压管理模式研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(22): 2637-2640.
- [18] 卢永鑫, 林丽如. 全科医生签约服务管理在社区高血压48例中的应用[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(08): 143-144.