

文章编号: 1672-3384 (2004) -03-0004-04

乳腺癌的内分泌治疗

【作者】 柳光宇

复旦大学肿瘤医院 (上海 200032)

【中图分类号】 R737.9; R730.54

【文献标识码】 B

乳腺癌的内分泌治疗已有 100 多年历史。1895 年 Beatson^[1]对 3 例晚期及复发性乳腺癌应用卵巢切除,使肿瘤得到控制,从此人们开始认识到乳腺癌的发生和发展与体内内分泌激素有关。20 世纪 70 年代 Jensen 等分离出雌激素受体,揭示了乳腺癌的激素调控作用与激素受体密切相关,并开始着手研究抗雌激素受体的药物。不久三苯氧胺就逐渐被应用在乳腺癌的治疗上了^[2]。此后乳腺癌的内分泌治疗新药不断涌现,包括抗雌激素制剂、孕酮制剂、芳香化酶抑制剂、促黄体激素释放激素类似物(LHRH-a)等。本文将重点介绍乳腺癌内分泌治疗的临床应用现状以及新药的应用前景。

1 乳腺癌辅助内分泌治疗

1998 年早期乳腺癌临床试验协作组(EBCTCG)的 meta 分析^[3]结果表明:术后服用 5 年的三苯氧胺对 50 岁以上的乳腺癌患者的应用价值相当显著,分别降低 47% 的复发危险及 26% 的死亡危险。另外,可使 40 岁以下雌激素受体阳性的妇女复发和死亡危险分别下降 54% 和 52%,不亚于任何年龄组。不论腋淋巴结有无转移,三苯氧胺同样有效。EBCTCG 分析还得出结论:联合应用三苯氧胺和化疗较单独化疗或内分泌治疗能进一步降低复发率和死亡率。因此,目前对于早期乳腺癌患者,只要雌激素受体阳性,均可采用辅助三苯氧胺治疗;而绝经后、激素状态不详者也是三苯氧胺辅助治疗的指征^[4]。大规模临床试验表明,三苯氧胺的辅助治疗时间应满 5 年,超过 5 年患者的获益并未增加。除此之外,还证实三苯氧胺在降低导管内瘤局部切除治疗后的复发率^[5]以及预防第二原发乳腺癌方面也有显著的

应用价值^[6]。

手术或放疗卵巢去势的疗法治疗乳腺癌在 20 世纪 60 年代曾非常流行。EBCTCG 曾比较了 934 名行术后辅助性卵巢切除的妇女与 883 名对照组患者的疗效,结果发现,前者 15 年内的复发率和死亡率较后者分别下降了 26% 和 25%^[3]。尽管如此,对于早期乳腺癌患者采用卵巢切除的治疗仍存在许多局限性。最重要的就是造成绝经前患者过早闭经,并引起一系列并发症。因此,从 20 世纪 70 年代中后期开始,卵巢去势疗法在乳腺癌辅助治疗中的地位就逐渐被三苯氧胺所替代。但是进入 21 世纪,有关 LHRH-a 的一系列临床研究,使人们对药物性卵巢去势疗法的价值有了新的认识。ZEBRA 试验^[7]证实,对激素受体阳性的患者,药物性卵巢去势的疗效不逊于 5 氟尿嘧啶(CMF)辅助化疗,而且这种卵巢去势方法是可逆的,副反应较低。而 INT-0101 试验^[8]表明,对于年轻女患者和辅助化疗后仍有月经来潮者,化疗后加用药物性卵巢去势和三苯氧胺能进一步提高患者的无病生存率。因此,目前对于术后有复发高危因素、激素受体阳性的年轻乳腺癌患者,可以推荐采用药物性卵巢去势的治疗。

对于绝经后患者,辅助三苯氧胺治疗仍是标准的治疗措施,但新一代的芳香化酶抑制剂显然已经发起了挑战。ATAC 试验^[9]中位随访 47 个月的结果显示,乳腺癌术后辅助采用安那曲唑较辅助三苯氧胺治疗组的复发危险性下降了 17%,而使激素受体阳性患者亚群的复发危险性下降更多,达 22%。而且联合应用芳香化酶抑制剂和三苯氧胺的疗效不及单用芳香化酶抑制剂。此外不少研究发现,绝经后

患者采用三苯氧胺治疗 2~3 年后改用芳香化酶抑制剂,也可提高无病生存率。随着研究的深入和随访时间的延长,芳香化酶抑制剂在绝经后乳腺癌患者辅助治疗中的优势将更为明显^[11]。

2 转移性乳腺癌的内分泌治疗

内分泌治疗对于转移性乳腺癌的治疗价值已经得到证实。人们发现,未经选择的病例 20%~30% 对内分泌治疗有效,雌激素受体(ER)阳性者 50%~60% 用内分泌治疗有效,75% 以上 ER 和孕激素受体(PR)均阳性的晚期患者对内分泌治疗有效。因此肿瘤激素状态的测定对预测疗效尤为重要^[4]。对于晚期乳腺癌采用内分泌治疗的起效时间明显慢于化疗,但一旦有效,则维持时间较长,且内分泌治疗较少出现多药耐药,因此应当作为有适应证的晚期乳腺癌患者的首选治疗措施。目前许多学者认为,只要患者的肿瘤中有雌激素受体表达的存在(可能低于 5%),就不要轻易放弃内分泌治疗^[11]。

对于激素受体有表达的患者采用何种内分泌治疗药物或方法,已有的临床试验给了我们不少的提示。首先,对既往没有用过三苯氧胺治疗的绝经后转移性乳腺癌患者,采用三苯氧胺或芳香化酶抑制剂都是合理的,而两者可互相作为一方失败后的补救措施;对既往用过三苯氧胺作为辅助治疗的绝经后患者,应首选芳香化酶抑制剂。孕激素可作为三线内分泌治疗药物。其次,对绝经前没有用过三苯氧胺治疗或三苯氧胺治疗失败的患者,可以考虑卵巢去势疗法联合或不联合芳香化酶抑制剂治疗^[12]。

3 乳腺癌内分泌治疗药物

3.1 选择性雌激素受体调节剂

选择性雌激素受体调节剂(SERMs)在机体的有些部位(如肿瘤)起到阻断 ER 的作用,而在另一些部位(如骨骼)则起刺激 ER 的作用。因此一种抗雌激素药物依据作用细胞类型的不同而有雌激素作用和抗雌激素作用。目前 SERMs 分成 3 种: SERM1(三苯氧胺)、SERM2(Raloxifene)和 SERM3(LY353,381,是 Raloxifene 的衍生物)。

自 20 世纪 70 年代三苯氧胺问世以来, SERMs

就开始在乳腺癌的治疗以及预防中扮演重要的角色。三苯氧胺的结构式和雌激素相似,作用机制主要是和雌激素竞争 ER。三苯氧胺也能通过非 ER 介导的机制起作用,如通过蛋白激酶 C 通路或钙调蛋白拮抗剂机制等,使 15% ER 阴性的患者用三苯氧胺也有效^[13]。

三苯氧胺的推荐治疗剂量为 10mg,每日口服两次,当三苯氧胺用量大于 20mg/d 时,继续增加剂量可能会不同程度地增加有效率,但总体生存率和无病生存率并不增加,另一方面毒性却大大增加。常见的不良反应为潮热和阴道分泌物增加,分别占 50% 和 20%。其他不良反应有血栓栓塞和白内障等,但这些不良反应仅在高剂量时才出现。在实验室研究中,人们发现三苯氧胺能引起大鼠肝癌,该副作用在大规模临床试验中没有统计学意义。三苯氧胺另一较为严重的不良反应是引起子宫内膜癌的发生,综述性分析服用 5 年三苯氧胺组较安慰剂组子宫内膜癌发生率增高 3 倍。但三苯氧胺还有其他一些有益的副作用:因为其有选择性雌激素样作用,能减少绝经后患者骨质疏松及骨折的发生率;三苯氧胺还可调节血脂,从而降低绝经后患者心血管疾病的发生率^[14,15]。

托瑞米芬(Toremifene)是三苯氧胺的类似物,它和三苯氧胺有相似的雌激素和抗雌激素活性。早期临床前试验表明,Toremifene 和三苯氧胺有相似 ER 结合能力及相似的抗肿瘤作用,但对子宫内膜上皮细胞的 DNA 合成干扰较小。Ⅲ期临床试验已证实,在转移性乳腺癌的一线治疗中,Toremifene 组和三苯氧胺组的有效率和副作用的发生率差别无统计学意义,对 ER 阳性或 ER 未知的转移性乳腺癌患者,Toremifene 可以作为一线用药。而作为非转移性乳腺癌的辅助治疗中,Toremifene 组和三苯氧胺组有相似的复发率和副作用的发生率。

雷洛昔芬(Raloxifene)对 ER 有高亲和力,临床前试验显示其对乳腺和子宫有抗雌激素样作用,而对骨骼、血清脂质、血管内皮平滑肌细胞则显示抗雌激素样作用。化学预防试验研究显示,Raloxifene 组较安慰剂组 ER 阳性乳腺癌的发生率低 74%,而子宫内

膜癌的发生率并不增加,反而有轻微降低。但Ⅱ期临床试验表明,Raloxifene 用于乳腺癌的治疗疗效并不理想,而是否能推荐作为乳腺癌的化学预防,目前还等待它与三苯氧胺的对照试验(STAR)结果。

第三代选择性雌激素受体调节剂 LY353,381 是 Raloxifene 的衍生物,到目前为止,它是临床前试验所证实的对乳腺癌模型最有效的口服雌激素拮抗剂。LY353,381 对子宫有抗雌激素样作用,而对骨骼、血清脂质、中枢神经系统显示抗雌激素样作用。SERM3 比 Raloxifene 有更强的抗雌激素活性和更好的防治骨质疏松的作用。Ⅰ、Ⅱ期临床试验结果显示 SERM3 用于绝经后的一线治疗效果较好。经过Ⅰ期临床试验毒性及药效的综合评价,选择了 20mg 和 50mg 两种剂量的 LY353,381 做Ⅱ期临床试验。Ⅱ期试验 88 例转移性和局部晚期乳腺癌中仅约 9% 患者曾接受过内分泌治疗(均用三苯氧胺),其中 39% 患者为局部晚期病例。结果显示 CR(完全缓解)+PR(部分缓解)为 28 例(32%),有效率为 51%。此结果显示,作为晚期乳腺癌的一线疗法,SERM3 优于三苯氧胺,但该结论尚需大量临床数据的进一步证实。SERM3 应用于乳腺癌、卵巢癌及子宫内膜癌的Ⅱ、Ⅲ期临床试验正在进行之中。

总之,新一代抗雌激素药物的特点表现为对雌激素受体的选择性,副作用少。目前这些药物正在通过临床或临床前试验,但到目前为止,尚无有效资料证实以上任何一种药物优于三苯氧胺。

3.2 芳香化酶抑制剂

芳香化酶抑制剂已在临床应用多年,其作用机制主要为进一步阻断绝经后女性体内雌激素的来源。绝经后女性体内雌激素主要来源于外周雄激素向雌激素的转变,这种转变需要有芳香化酶的作用。芳香化酶主要存在于肾上腺、脂肪、肝脏、肌肉、皮肤等。根据芳香化酶抑制剂的结构特征将其分为甾体类和非甾体类,而在作用机制上又分别称作芳香化酶的灭活剂和抑制剂。

目前临床上常用的芳香化酶抑制剂已属第三代产品,它们较以往两代产品的效价更高、副作用更

低。

来曲唑(Letrozole)^[16]和阿那曲唑(Anastrozole)^[9]是临床上常用的两种新一代非甾体类芳香化酶抑制剂,其作用机制和安鲁米特(AG)相似。但其有高选择性的特点,尤其是它不影响糖皮质激素、盐皮质激素和甲状腺的功能。Letrozole 的标准推荐剂量为 2.5mg/d,而 Anastrozole 为 1mg/d。它们的总体不良反应较三苯氧胺轻,常见的有骨质疏松、骨骼肌肉改变、潮热等,但不会导致子宫内膜的增生。研究显示,Anastrozole 也有化学预防乳腺癌的作用,且副作用低于三苯氧胺。

Exemastane 是新一代甾体类芳香化酶灭活剂,它通过与芳香化酶的不可逆的结合而发挥作用。相关的临床试验正在进行之中,初步的结论是 Exemastane 的副作用轻,而在非甾体类芳香化酶抑制剂治疗失败后,采用 Exemastane 治疗仍可获得一定的疗效。

3.3 促黄体激素释放激素类似物(LHRH-a)

正常成年女性下丘脑分泌促性腺激素释放激素(LHRH),与垂体细胞膜上相应受体结合,使垂体释放促性腺激素(LH,FSH),从而作用于卵巢并释放雌激素。LHRH-a 可与垂体 LHRH 受体结合,使 LH、FSH 分泌受抑,形成可逆性的抑制分泌 FSH 和 LH,达到选择性药物垂体切除,全面抑制卵巢功能,可使绝经前妇女体内雌激素达到绝经后妇女体内雌激素水平。

目前临床应用的 LHRH-a 有戈舍瑞林(Goserelin)^[7]、布舍瑞林(Buserelin)和曲普瑞林(Triptorelin)等。早期资料显示,该类药物治疗于绝经前晚期乳腺癌,可使 32%~45% 患者肿瘤缩小,另有 20%~25% 患者病情得到控制。LHRH-a 主要用于绝经前晚期乳腺癌,特别是 ER 和(或)PR 阳性者。现有资料表明,卵巢切除手术和 LHRH-a 对绝经前晚期 ER 阳性乳腺癌可达到同样疗效。LHRH-a 的不良反应主要为停经综合征,如潮热、阴道干燥、性欲减退等。

【参考文献】

[1] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of

the mamma :Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet. 1996 , 2 : 104 ~ 107

[2] Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer. In : Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group , editors. Treatment of early breast cancer. 1 : world-wide evidence 1985 ~ 1990. A systematic overview of all available randomized trials of adjuvant endocrine and cytotoxic therapy. Oxford , UK : Oxford University Press , 1990

[3] Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group Tamoxifen for early breast cancer. an overview of the randomized trials. Lancet. 1998 , 351 : 1451 ~ 1467

[4] Observe CK , Yochmowitz MG , Knight WA , McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer , 1980 , 46 : 2884 ~ 2888

[5] Fisher B , Dignam J , Wolmark N , Wickerham DL , et al. Tomoxifen in treatment of intraductal breast cancer : national surgical adjuvant breast and bowel project B - 24 randomized controlled trial. Lancet , 1999 , 353 : 1933 ~ 2000

[6] Fisher B , Costantino JP , Wickerham DL , et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the national surgical adjuvant breast and bowel project p - 1 study. J Natl. Cancer Inst , 1988 , 90 : 1371 ~ 1388

[7] Jonat W , Kaufmann M , Sauerbrei W , et al. Goserelin versus cyclophosphamide , methotrexate , and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node - positive breast cancer : The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol. 2002 , 20 : 4628 ~ 4635

[8] Emens LA , Davidson NE. Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. Clin Cancer Res , 2003 Jan , 9 (1 Pt 2) : 486 ~ 494

[9] The ATAC Trialists ' Group. Lancet , 2002 , 359 : 2131 ~ 2139

[10] Harvey HA. Emerging role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Oncology , 1998 , 12 (3 Suppl5) : S32

[11] 邵志敏 , 沈镇宙. 乳腺癌的生物学特性与雌激素受体. 上海医学 , 1991 , 14 : 391

[12] Crump M , Sawka CA , DeBoer G , et al. An individual patient - based meta - analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat , 1997 , 44 : 201 ~ 210

[13] Ignar - Trowbridge D , Nelson kg , Bidwell MC , et al. Coupling of dual signaling pathways : epidermal growth factore action involves the estron receptor. Proc Natl Acad Sci USA , 1999 , 89 : 4658 ~ 4662

[14] Jorden VC. " Studies on the estrogen receptor in breast cancer " - 20 years as a target forthe treatment and prevention of cancer. Breast Cancer Res Treat , 1995 , 36 : 267 ~ 285

[15] Jordan VC , Frits NF Langan - Fahey S , Thompson M , Tormy DC. Alteration of endocrine prameters in premenopausal women with breast cancer during long - term adjuvant Tamoxifen therapy

[16] 王燕 , 孙燕. 乳腺癌内分泌治疗新药 - 来曲唑. 中国新药杂志 , 1999 , 8 : 374 ~ 377

(上接第 24 页)

【参考文献】

[1] 鲍秀兰. 儿童生长迟缓治疗的新进展 (综述). 中国医师杂志 , 1999 , 1 (1) : 7 ~ 8

[2] Fjellestad - Paulsen A , Simon D , Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch - down five years after discontinuation of treatment. J Clin Endocrinol Metab , 2004 , 89 (3) : 1234 ~ 1239

[3] Inkestein BS , Imperiale TF , Speroff TS , et al. Effect of hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. Arch Pediatr Adolesc Med , 2001 Mar , 156 : 230 ~ 239

[4] FDA clinical review for Humatrope in support of a new pediatric indication. 非生长激素缺乏性矮小儿童 (NGHDSS) , 2003 , 7 , 25

[5] Angulo M , Castro - Magana M , Mazur B , et al. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader - Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab , 1996 May - Jun , 9 (3) : 393 ~ 400

[6] Allen DB , Johnson AJ , Blizzed RH. Growth hormone treatment. In : Lifshitz F. Pediatric Endocrinology : A clinical guide. 3rd ed. New York : Marcel Dekker , INC , 1996 , 61 ~ 77