

- vanced colorectal cancer; results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1337-1345
- [2] 金懋林. 最新胃癌化学治疗方案. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 20-22
- [3] Kang HJ, Chang HM, kim TW, et al. phase II study of capecitabine and cisplatin as first-line combination therapy in patients with gastric cancer recurrent after fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *British J Cancer*, 2005, 18: 1-6
- [4] Jin ML, Shen L, Hu B, et al. Capecitabine (X) combined with fractionated cisplatin (C) as first-line therapy in Chinese patients (pts) with advanced gastric carcinoma (AGC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 23: 321
- [5] Kang H, Kim T, Chang H, et al. A phase II study of paclitaxel and capecitabine combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer as a first-line therapy. *Proc Am Soc Clin*, 2004, 23: 325
- [6] Kim H, Chun J, Lee J, et al. A phase II study of weekly docetaxel (CT) and capecitabine (X) in patients with metastatic gastric cancer (GC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: 326
- [7] Peters GJ, Noordhuis P, Van Kuilenburg ABP, et al. Pharmacokinetics of S-1, an oral formulation of fluorouracil, oxonic acid and 5-chloro-2,4-dihydropyridine (molar ratio 1:0.4:1) in patients with solid tumors. *Cancer Chemother pharmacol*, 2003, 52: 1-12
- [8] koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, 2003, 89(12): 2207-2212
- [9] 宋恕平, 梁军, 苗志敏. 中国临床肿瘤学教育专辑. 青岛: 中国海洋大学出版社, 2005: 144-153
- [10] Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5660-5667
- [11] Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago gastric cancer receiving ECF: confirmation of dose escalation. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 1031
- [12] Pozzo C, Bugat R, Peschel C, et al. Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 531
- [13] Bouche O, Raoul J, Giovanini M, et al. Randomized phase II trial of LV5FU2, LV5FU2-cisplatin or LV5FU2-irinotecan in patients (pts) with metastatic gastric or cardiac adenocarcinoma (MGA): final results of study FFCD9803. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 1033

文章编号: 1672-3384 (2006) - 02 - 0016-06

乳腺癌综合治疗进展

【作者】 徐兵河

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R737.9; R730.58

【文献标识码】 B

20 世纪 90 年代以来, 全球范围内乳腺癌的死亡率呈现下降趋势。目前普遍认为, 除了早期诊断以外, 综合治疗是使乳腺癌死亡率下降的重要原因之一。乳腺癌的治疗已经从单一手术治疗发展到包括手术、化疗、放疗、生物治疗的综合治疗。

1 辅助治疗

1.1 辅助化疗

意大利医生 Bonadonna 率先于 20 世纪 70 年代开展乳腺癌的辅助化疗, 所选择的方案是 CMF^[1]。在 2005 年的英国医学杂志 (BMJ) 刊出了他们随访 30 年的结果, 说明辅助化疗对淋巴结阳性病人

远期生存率提高 30% 以上^[2]；同时，柳叶刀杂志（Lancet）发表了 Mayor 对 194 组随机研究共 145 000 例早期乳腺癌的患者资料的荟萃分析，表明化疗和内分泌治疗均能使死于乳腺癌的机率在 15 年时降低一半；6 个月的以蒽环类为主的化疗可以使诊断时 50 岁以下的女性乳腺癌病人年死亡率降低 38%，诊断时在 50~69 岁的女性乳腺癌病人年死亡率降低约 20%。

含紫杉醇方案能进一步降低乳腺癌患者复发率和死亡率。CALGB9344 试验结果表明，在 AC 方案的基础上，加用紫杉醇能使复发率和死亡率分别降低 17% 与 18%^[3]。NSABP B-28 试验结果显示，与单用 AC 方案相比，AC 加紫杉醇能使复发风险降低 17%（风险比为 0.83， $P=0.008$ ）^[4]。BCIRG 001（Breast Cancer International Research Group 001）是有关多西他赛的临床试验^[5]，结果显示，含多西他赛的 TAC 组病人的 4 年和 5 年无病生存率（DFS）分别为 80% 与 75%，而 FAC 方案则分别为 71% 与 68%。TAC 组病人 4 年和 5 年总生存率（OS）分别为 89% 与 87%，FAC 方案分别为 85% 与 81%。上述临床试验奠定了紫杉类药物在乳腺癌辅助治疗中的地位。

剂量密集化疗也是近年来颇受重视的研究课题，其中，CALGB9741 临床试验改变了传统的化疗观点^[6]。CALGB9741 研究比较了剂量密集与常规化疗辅助治疗乳腺癌的疗效，在标准 AC 方案中加入紫杉醇时，与标准的 3 周给药方法相比，2 周剂量密集方案患者的 DFS（风险比为 0.74， $P=0.0072$ ）与 OS（风险比为 0.69， $P=0.014$ ）显著提高，4 年 DFS 和 OS 分别为 75% 比 82% 与 90% 比 92%，复发率和死亡率分别降低 26%（ $P=0.010$ ）与 31%（ $P=0.013$ ），而每 3 周同时给药与序贯给药方案患者的 DFS 和 OS 无显著差异。研究结果表明含紫杉醇的 2 周剂量密度方案的疗效优于传统的 3 周方案。

传统上，乳腺癌的辅助化疗一般依据受体和腋窝淋巴结转移状况而定。对腋窝淋巴结阳性的患者，一般应考虑术后辅助化疗；而对淋巴结阴性的

患者，则选择具有高危复发因素的患者进行化疗。内分泌治疗的选择则依据受体状态，只要受体阳性的患者，均应考虑术后辅助内分泌治疗。

在 2006 年美国综合癌症网（NCCN）乳腺癌辅助治疗指南上，有关乳腺癌辅助化疗发生了重大变化，强调了 HER-2 状态在辅助治疗选择上的重要作用。对 HER-2 阳性的患者，在术后辅助治疗上，应考虑选择含曲妥珠单抗的联合方案。

最近新英格兰医学杂志发表两篇研究论文。一篇是 Piccart-Gebhart^[7] 报道的 HERA（herceptin adjuvant）试验的结果。HERA 试验是乳腺癌国际组（Breast International Group, BIG）的一项国际多中心Ⅲ期随机临床试验。该试验对 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者，在完成局部治疗和最低 4 个周期化疗后，随机分为 3 组：第 1 组接受曲妥珠单抗治疗 2 年（1694 例），第 2 组接受曲妥珠单抗治疗 1 年（1694 例），第 3 组为观察组（1693 例）。作者报道了 1 年治疗组和观察组的结果。中位随访 1 年，共有 347 个事件数，其中治疗组 127 个，观察组 220 个，风险比为 0.54， $P<0.001$ 。两组 DFS 的绝对差异为 8.4 个百分点，但总生存尚无显著差异（治疗组 29 例，对照组 37 例）。治疗组妇女有 0.5% 出现严重的心脏毒性。

另一篇是 NSABP B-31（National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial B-31）和 N9831（North Central Cancer Treatment Group）的临床试验结果^[8]。主要比较 AC（多柔吡星+环磷酰胺）4 个周期后再用 T（紫杉醇）4 个周期，加或不加曲妥珠单抗治疗 52 周的疗效。随访至 2005 年 3 月 15 日，共有 394 个事件数。其中，治疗组 133 个，对照组 261 个（风险比为 0.48， $P<0.0001$ ）。在 3 年时，两组 DFS 的绝对差异为 12%，治疗组死亡风险降低 33%（ $P=0.015$ ）。B-31 和 N9831 试验中Ⅲ~Ⅳ度充血性心衰或死于心脏病的病例数分别为 4.1% 与 2.9%。

以上临床试验结果说明 HER-2 阳性早期乳腺癌妇女应用曲妥珠单抗能使乳腺癌复发风险下降

46%~52%，死亡风险下降 1/3。毫无疑问，曲妥珠单抗为 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者提供了一种有效的治疗选择药物，它有可能改写乳腺癌治疗的历史。然而，仍有许多问题有待回答，例如，曲妥珠单抗的使用时间到底应该多长？与化疗联合时是序贯还是同时用药更好。从 B-31 和 N9831 试验中可以看出，序贯用药的心脏毒性发生率较低，但不能排除联合用药的疗效可能更好。

不难看出，乳腺癌的辅助化疗，已经从 20 世纪 70 年代 CMF 方案到 80 年代的蒽环类和 90 年代的紫杉类药物发展到近年来生物治疗与化疗的联合应用，从常规用药到密集化疗，这些研究进展使乳腺癌的辅助化疗取得了令人瞩目的疗效，大大提高了早期可手术乳腺癌患者的生存率^[1-3]。

1.2 辅助内分泌治疗

他莫昔芬 (TAM) 是辅助治疗应用最为广泛的内分泌药物。第一个证实 TAM 辅助治疗能提高患者生存率的试验由 NATO (Nolvadex Adjuvant Trial Organization) 于 1983 年发表。1100 余例淋巴结阳性或阴性患者在术后随机分为观察组及 TAM 治疗组 (20mg/d, 共 2 年)，中位随访 66 个月，结果表明，与对照组相比，TAM 能使复发率和死亡率分别降低 36% 与 29%。

EBCTCG^[10]于 1998 年发表了 55 组共 37 000 例随机临床试验的荟萃分析结果。口服 TAM 5 年能显著提高患者的 10 年 DFS 和 OS。对淋巴结阳性和阴性患者，能使绝对复发率和死亡率分别降低 15.2% 与 10.9% 以及 14.9% 与 5.6% (P 值均 < 0.00001)，并能使对侧乳腺癌发生风险降低一半。口服 TAM 2 年的疗效优于 1 年，5 年优于 2 年。

NSABP-14 试验进一步证实了口服 TAM 能提高 ER 阳性、淋巴结阴性患者的疗效，治疗组和对照组患者的 4 年 DFS 分别为 83% 与 77% ($P < 0.00001$)，而 NATO 试验则表明 TAM 能提高淋巴结阳性患者的 DFS 和 OS。

关于 TAM 的给药时间，EBCTCG 已经证实 5 年的效果明显优于 1 年和 2 年，但是否 5 年以上更

好呢？在 NSABP-14 试验中，对无病生存 5 年的淋巴结阴性、ER 阳性患者，再随机分为继续使用 TAM 或安慰剂 5 年，结果显示，继续口服 TAM 并未增加疗效。然而，尚缺乏淋巴结阳性患者使用 TAM 5 年以上的临床试验结果，但日前一般认为 TAM 的最佳给药时间是连用 5 年。

然而，长期使用 TAM 有可能产生耐药，并引起血栓栓塞以及子宫内膜癌等副作用的危险性。近年来，新一代芳香化酶抑制剂进入临床试验，试验结果对 TAM 的地位提出了挑战。

ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) 试验^[11]是目前有正式结论的最大样本数的乳腺癌临床试验。本试验共入组 9366 例，比较了阿那曲唑与 TAM 用于乳腺癌辅助治疗的疗效。中位随访 68 个月，与 TAM 相比，阿那曲唑可明显延长无病生存 (阿那曲唑组事件数 575 个，TAM 组 651 个， $P=0.01$) 和复发时间 (402:498, $P=0.05$)，而且显著减少了远处转移 (324:375, $P=0.04$) 和对侧乳腺癌的发生 (35:59, $P=0.01$)。

MA.17 是一组多个国家参加的随机双盲安慰剂对照临床试验。5187 例绝经后早期乳腺癌术后病人，先口服 TAM 5 年，然后随机分为 2 组，一组病人改服来曲唑，另一组病人服用安慰剂。中位随访时间 2.4 年，结果显示，2 组乳腺癌事件数 (局部区域复发、远处转移与新发乳腺癌) 分别为 75 例与 132 例，4 年无病生存率分别为 93% 与 87% ($P=0.000077$)。这一结果表明，在给予标准 TAM 治疗 5 年后，再来曲唑 5 年能进一步提高疗效。

国际乳腺组 (BIG) 1-98 试验^[12]是关于来曲唑作为绝经后早期乳腺癌辅助治疗与 TAM 单药或序贯用药对比的 III 期临床试验，入组患者 8028 例，随机分为 4 组：A 组 TAM；B 组来曲唑；C 组 TAM 2 年序贯来曲唑 3 年；D 组来曲唑 2 年序贯 TAM 3 年。经过 26 个月的中位随访，无病生存事件风险来曲唑组比 TAM 组降低 19%。当统计中去除非癌死亡时，其结果更加显著 (21%)。

IES 031 (Intergroup Exemestane Study 031) 试

验^[13]共纳入 4742 例绝经后受体阳性的乳腺癌患者,在手术后先用 TAM 2~3 年(每日口服 20mg),然后随机分为 2 组,一组(2362 例)改用依西美坦治疗(每日口服 25mg),另一组(2380 例)继续接受 TAM 治疗 2~3 年。中位随访 30.6 个月的结果显示,依西美坦和 TAM 组事件数(局部复发或远处转移、对侧乳腺癌或死亡)分别为 183 与 266。与 TAM 组相比,依西美坦组未经校正的风险比为 0.68 ($P<0.001$),表明在随机分组后 3 年时,患者的乳腺癌复发风险下降了 32%。2 组无瘤生存率分别为 91.5%与 86.8%,总生存率没有显著差异。

根据以上试验结果,目前芳香化酶抑制剂已成为乳腺癌辅助治疗的标准治疗药物之一。

关于戈舍瑞林辅助临床试验,迄今有 ZEBRA (zoladex early breast cancer research association) 等 5 组,结果显示:①对 ER 阳性患者,戈舍瑞林与 CMF 方案的疗效 (DFS) 相似;②戈舍瑞林加 TAM 的疗效优于单用 CMF 方案;③CAF 加戈舍瑞林加 TAM 的疗效优于 CAF 加戈舍瑞林;④CAF 与 CAF 加戈舍瑞林相比,趋势显示后者更有效,但无统计学差异 ($P=0.06$)。

1.3 新辅助治疗

Hutcheon 等报道了 Aberdeen 试验的 5 年随访结果。选择大肿块或局部晚期 (T_3 , T_4 或 N_2) 乳腺癌病人,先给予 CVAP 方案(环磷酰胺 100mg/m²,阿霉素 50mg/m²,长春新碱 1.5mg/m²,强的松龙 40mg 连用 5d) 4 周期,对治疗有效者 (CR 或 PR),再随机分为接受 CVAP 或多西紫杉醇 (100mg/m²) 各 4 周期,所有无效病例接受多西他赛 (100mg/m²) 治疗 4 周期。入组 162 例,145 例完成了 8 周期化疗,其中 102 例 (66%) 在 4 周期 CVAP 方案治疗后取得客观疗效 (PR 或 CR)。随后,有 50 例接受了 4 周期 CVAP,47 例接受了 4 周期多西他赛治疗。2 组临床有效率分别为 94%与 66% ($P=0.001$),病理 CR (pCR) 分别为 34%与 16% ($P=0.04$),提示接受进一步多西他赛治疗能够获得更好的效果。在中位随访 65 个月时,2 组

生存率分别为 93%与 78% ($P=0.04$),分别有 12 例和 4 例死亡。该试验证实了在术前化疗方案中加用多西他赛能增加 pCR,这是第一个证实含有多西他赛的术前化疗方案能够显著提高 5 年生存率的试验。

1.4 个体化治疗

辅助内分泌治疗是个体化或称量体裁衣辅助治疗的最好范例。多年来的临床实践已经证实,只有激素受体阳性的乳腺癌患者采用辅助内分泌治疗才能取得较好疗效。临床上,雌激素受体 (ER)、芳香化酶、黄体生成素释放激素 (LHRH) 受体是内分泌治疗的常用靶点。

个体化辅助化疗的研究尚处于探索之中。一般认为,淋巴结阳性患者从辅助化疗中的受益大于阴性患者,1~3 枚淋巴结阳性的患者采用多西他赛联合方案的疗效优于 FAC 方案;而 ER 阴性比 ER 阳性患者从辅助化疗中获益更多。

奥地利学者发现,TAM 对 ER 阳性细胞的生长抑制作用需要 p27 参与,p27KIP1 功能缺失可能与 TAM 耐药有关。因此,p27 水平可作为辅助内分泌治疗疗效的预测指标。另外,有作者发现 TAM 治疗失败与 P-P38 密切相关,所有在复发时 ER 和 HER-2 阳性肿瘤均伴有 P-P38 表达上调。基于以上结果,有学者认为,对于 HER-2 阳性患者内分泌治疗联合抗 HER-2 治疗可能是今后研究的一个方向。另外,许多研究人员对环氧合酶 (COX-2)、细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 p27KIP1、DNA 修复基因多态性对化疗敏感性 & 患者预后的影响进行了研究。

近年来,应用微阵列技术分析乳腺癌分子异质性以及指导临床个体化治疗受到了广泛关注,但仍未被临床常规应用。Perou 等首次报道了临床上 ER 阳性与阴性乳腺癌基因表达谱的差异, Van de Vijver 等^[14]发现 70 个基因与既往未接受全身治疗的淋巴结阴性乳腺癌的预后相关,作者认为,应用该标志谱可使接受辅助化疗的患者比率降低 30%,从而避免过度治疗。

2 手术治疗

手术范围缩小,保乳手术增多。多个Ⅲ期临床试验已经证实保乳手术与乳房切除术疗效相同。M. D. Anderson 肿瘤中心的 Chan 报道了 362 例乳腺癌采用新辅助化疗后行保乳手术和放疗的结果。中位随访时间 65 个月 (10~180 个月),结果显示,5 年无局部区域复发率 (LRR)、无同侧乳癌复发率 (IBTR)、无远处转移率分别为 91%、94% 和 86%。多参数分析表明,临床 N2 和 N3、病理检查肿瘤直径 >2cm、多灶性残存肿瘤、脉管瘤栓是 LRR 和 IBTR 的独立预后因素。目前普遍认为,前哨淋巴结阴性可不作腋窝淋巴结清扫,但对前哨淋巴结微转移的预后意义仍不明了。

3 放疗

保乳术后需做放疗。对如何安排放疗和化疗的时间仍存在争议。一般认为,如果肿瘤全身扩散趋势明显,应考虑先做化疗,而对肿瘤生长较慢,全身扩散趋势不明显者,可先做放疗。对行根治术的患者,如果肿块直径超过 5cm 或腋窝淋巴结超过 4 个,应考虑术后放疗。一些研究结果提示部分乳房照射 (PBI) 与常规放疗效果相似。Vicini 报道 199 例早期乳腺癌行保乳术后,仅对肿瘤床进行照射。照射方法采用间质近距离照射。中位随访 65 个月,局部复发 2 例,同侧乳腺新发生乳腺癌 3 例。累积局部复发率为 1%。配对分析显示, PBI 与全乳照射患者的局部复发率 (1%) 无显著差异 ($P = 0.65$)。接受 PBI 治疗患者的美容效果达到好和极好者为 98%。

另外,许多学者对术中放疗、调强放疗进行了研究,这些研究结果对传统的术后放疗提出了挑战,但对其疗效的评价仍需要前瞻性随机临床试验予以证实。

4 小结

综上所述,综合治疗是乳腺癌的治疗方向。将手术、放疗、化疗、生物治疗等有机地进行综合,对每个患者制订出“量体裁衣”式方案进行治疗将有助于提高乳腺癌的治疗效果。

【参考文献】

- [1] 徐兵河. 改变乳腺癌临床实践的重要临床试验的回顾与评述. 中国癌症杂志, 2005, 15 (5): 408-412
- [2] Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*, 2005, 330: 217-220
- [3] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (6): 976-983
- [4] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 12A (Abstr. 12)
- [5] Jean-Marc Nabholz, Tadeusz Pienkowski, John Mackey, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 36a (Abstr 141)
- [6] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer; first report of intergroup trial C9741/Cancer and leukemia Group B trial 9741. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (8): 1431-1439
- [7] Piccart-Gebhart MJ, Protzer M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med*, 2005, 353 (16): 1660-1672
- [8] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med*, 2005, 353 (16): 1673-1684
- [9] 徐兵河. 乳腺癌内分泌治疗的策略与评价. 中华肿瘤杂志, 2003, 25 (5): 515-517
- [10] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998, 351: 1451-1467
- [11] ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005, 365:

60-62

- [12] Fricker J. Letrozole better than tamoxifen in postmenopausal women. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 137
- [13] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in post-

menopausal women with primary breast cancer. *New Engl J Med*, 2004, 350 (11): 1081-1092

- [14] Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347 (25): 1999-2009

文章编号: 1672-3384 (2006) -02-0021-05

乳腺癌内分泌治疗的基本原则和新动向 ——2006年美国NCCN乳腺癌内分泌治疗指南解读

【作者】 江泽飞¹ 宋三泰¹ 孙燕²

1 军事医学科学院附属医院 (北京 100039)

2 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R737.9; R730.54

【文献标识码】 B

内分泌治疗是乳腺癌主要全身治疗手段之一。早在19世纪末,人们已经开始应用双侧卵巢切除治疗绝经前晚期乳腺癌。20世纪70年代三苯氧胺的问世成为乳腺癌内分泌药物治疗新的里程碑。20世纪90年代第三代芳香化酶抑制剂的问世则使乳腺癌内分泌治疗进入了一个新时代。内分泌治疗对激素依赖性复发转移乳腺癌和早期乳腺癌术后辅助治疗起到非常重要的作用,甚至可以用于高危健康妇女预防乳腺癌发生。本文根据2006年美国NCCN乳腺癌治疗指南,参照2005年瑞士St.Gallen早期乳腺癌辅助治疗会议专家共识^[1],结合国内部分专家的经验,介绍乳腺癌内分泌治疗在复发转移、术前新辅助和早期乳腺癌术后辅助治疗阶段的基本原则和新动向^[2-4]。

1 乳腺癌内分泌治疗基本药物

乳腺癌内分泌治疗药物有抗雌激素、芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AI)、促黄体生成素释放激素类似物 (LHRHa)、雌或雄激素类和孕激素。

1.1 抗雌激素

与雌激素受体 (ER) 结合,阻断雌激素对受体

的作用。最常用的是三苯氧胺 (TAM),可以用于复发转移乳腺癌的解救治疗、术后辅助治疗和高危健康妇女预防乳腺癌。

1.2 芳香化酶抑制剂

通过抑制芳香化酶的活性,阻断卵巢以外的组织雄烯二酮及睾酮经芳香化作用转化成雌激素,达到抑制乳腺癌细胞生长,治疗肿瘤的目的。芳香化酶抑制剂适用于绝经后,按作用机制不同分为2类:①非甾体类药物,通过与亚铁血红素中的铁原子结合,和内源性底物竞争芳香化酶的活性位点,从而可逆性地抑制酶的活性。有第一代的氨基导眠能 (AG)、第二代的 fadrozole、第三代的阿那曲唑 (瑞宁得) 和来曲唑 (弗隆)。②甾体类药物,与芳香化酶内源性作用底物雄烯二酮和睾酮结构相似,可作为假底物竞争占领酶的活性位点,并以共价键形式与其不可逆结合,形成中间产物,引起永久性的酶灭活,从而抑制雌激素的合成。有第一代的 testolactone、第二代的福美司坦 (兰他隆)、第三代的依西美坦 (阿诺新)。

1.3 LH-RH类似物

通过负反馈作用下丘脑,抑制下丘脑产生促