

肿瘤治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002591

激素受体阳性乳腺癌的内分泌治疗

邹 辣, 吴绮楠

(重庆大学附属肿瘤医院、重庆市肿瘤研究所、重庆市肿瘤医院内分泌肾病内科, 重庆 400030)

【摘要】乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤之一,也是一种激素依赖性肿瘤。近年来,针对乳腺癌内分泌激素通路的药物陆续得到开发和应用,一些药物已被证明可以改善乳腺癌患者的预后。内分泌治疗在乳腺癌中取得了良好的效果,对于乳腺癌患者的治疗方案正在迅速改变,内分泌治疗已成为激素受体阳性乳腺癌患者的主要治疗手段。本文对乳腺癌患者内分泌治疗的机制、副反应、耐药问题及正在进行的临床研究进行综述。

【关键词】乳腺癌;激素受体;内分泌治疗

【中图分类号】R392.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-04

Endocrine therapy in hormone receptor positive breast cancer

Zou La, Wu Qinan

(Department of Endocrinology and Nephrology, Chongqing University Cancer Hospital;
Chongqing Cancer Institute; Chongqing Cancer Hospital)

【Abstract】Breast cancer is one of the most common malignant tumors in Chinese women, and is a hormone dependent tumor. In recent years, endocrine hormone pathway drugs for breast cancer have been developed and applied, and some of them have been demonstrated that can improve the prognosis, achieving good clinical results in breast cancer patients. The treatment plan for breast cancer patients is changing rapidly and endocrine hormone therapy has become the first-line treatment for the hormone receptor positive patients in breast cancer. This study has reviewed the mechanism, side effects, drug resistance and ongoing clinical research of endocrine hormone therapy in breast cancer patients.

【Key words】breast cancer; hormone receptor; endocrine therapy

乳腺癌是女性常见肿瘤。在我国,乳腺癌的发病率逐年上升,每年有近 20 万女性被诊断出乳腺癌,尤其是东部沿海地区及经济发达的大城市,乳腺癌发病率增加尤其显著^[1]。众所周知,乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,在雌激素的长期刺激下,乳腺癌的复发及转移风险会增加^[2]。根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)的表达不同,可将乳腺癌分为如下几类:Luminal A 型:ER+/PR+(高表达)/HER2⁻; Luminal B 型。其中, Luminal B 型又分为几下几种类型:Luminal B 样(HER2 阴性)

ER+/PR+/HER2⁻; Luminal B 样(HER2 阳性)ER+/PR+/HER2 阳性(蛋白过表达或基因扩增); HER2 阳性型:ER-/PR-/HER2⁺; 三阴性:ER-/PR-/HER2⁻^[3]。Luminal A 及 Luminal B 为乳腺癌患者的大多数,占 60%~75%^[2]。目前国内及国际上的指南^[4-5]均指出,对于晚期乳腺癌患者来说,除非有肿瘤的内脏危象,或疾病快速进展亟须迅速控制肿瘤,否则内分泌治疗应作为推荐的一线治疗方法。其机制是改变乳腺癌细胞生长所需要的内分泌微环境,使癌细胞增殖停止于 G₀/G₁ 期,从而达到控制肿瘤、促进其缓解的目的。对于激素受体阴性但 HER2 阳性及三阴性乳腺癌来说,目前主要采取化疗或分子靶向治疗。本文主要针对激素受体阳性患者的内分泌治疗方法作简单综述。

作者介绍:邹 辣, Email: 1023994326@qq.com,
研究方向:肿瘤相关性内分泌代谢。

通信作者:吴绮楠, Email: wqn11@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81370885); 重庆市科技局科研机构绩效激励引导专项面上资助项目(编号: cstc2019jxj1130006); 2019 默克糖尿病研究基金资助项目(编号: G-X-2019-056)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200706.1638.006.html>
(2020-07-08)

1 内分泌治疗常见药物种类

1.1 ER 结合剂

他莫昔芬是一种结构和雌激素相似的非固醇类抗雌激素药物,包括 2 个异构体:抗雌激素作用的 Z 型和弱雌激素

作用的 e 型。他莫昔芬中 z 型异构体在细胞内可以与雌激素竞争性结合 ER,从而使雌激素及雌激素受体相应转导的信号通路被阻滞,癌细胞不能完成正常复制转录,影响其正常增殖。作为有史以来首次出现的选择性 ER 调节剂(selective estrogen receptor regulators, SERM),他莫昔芬主导了激素敏感型乳腺癌的内分泌治疗^[6]。2013 年, *Lancet* 发表了随访至第 15 年时的 Adjuvant Tamoxifen; Longer Against Shorter (ATLAS) 研究^[7]。他莫昔芬辅助治疗 10 年组与 5 年组相比,绝对死亡率下降 2.8%,提示 5 年标准他莫昔芬治疗后继续服用他莫昔芬还能进一步获益。目前我国指南^[8]也推荐使用他莫昔芬 5~10 年作为绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者的辅助内分泌治疗标准方案。值得一提的是,部分乳腺癌患者长期服用他莫昔芬后出现子宫内膜改变,甚至可能导致子宫内膜癌^[9]。这可能与他莫昔芬存在部分雌激素受体激动作用有关^[10]。

氟维司群与他莫昔芬相同的点在于均可以与乳腺癌细胞膜上 ER 相结合,但对比他莫昔芬,氟维司群的结合力高出 100 多倍^[11]。其与 ER 竞争结合后可诱导 ER 快速降解,使得受体对雌激素无反应,不会产生与他莫昔芬类似的 ER 激动作用,单纯发挥抗雌激素作用,同时减弱了 ER 激活基因转录的能力,从而降低癌细胞的增殖作用^[12]。在多中心、随机的一项名为 FALCON 的 III 期临床试验^[13]中,纳入受体阳性的晚期乳腺癌患者,将氟维司群 500 mg 与阿那曲唑进行比较,结果表明氟维司群组疾病进展风险降低 21%,中位生存期也有改善。现氟维司群已被建议用于治疗 ER 阳性、局部晚期或转移性乳腺癌的绝经后妇女^[14]。

1.2 芳香化酶抑制剂

芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的作用机制为能够特异性导致芳香化酶失活,阻断芳构化反应,抑制雄激素向雌激素转变,从而降低血液中雌激素的水平,达到抑制乳腺癌增殖的目的。AI 分为甾体类(依美西坦)和非甾体类(来曲唑、阿那曲唑)。ATAC 及 IES 研究提示,绝经后激素受体阳性乳腺癌患者在使用他莫昔芬的同时辅助使用 AI(无论是非甾体或甾体类),可进一步改善预后^[15-16]。因此,各个指南都明确推荐第 3 代 AI 作为绝经后激素受体阳性患者标准的辅助治疗。对于后续是否需更长时间使用 AI 进行治疗, MA17、NSABP B33 及 ABCSG 6a^[17-18]的试验结果显示,绝经后早期乳腺癌患者在接受他莫昔芬辅助治疗后,继续接受 AI 治疗可进一步降低疾病复发风险。综上所述, AI 在绝经后 ER 阳性乳腺癌治疗的各阶段,包括早期乳腺癌的后续强化治疗、晚期乳腺癌的一线治疗中,均有卓越的临床疗效,并且副作用较小,患者依从性高。

1.3 促黄体激素释放激素受体拮抗剂

卵巢合成雌激素受下丘脑-垂体-卵巢性腺轴控制,下丘脑分泌的促黄体激素释放激素会对垂体产生的黄体生成素及卵泡刺激素进行调控,而这 2 种激素又会刺激卵巢促进雌激素生成。促黄体生成素释放激素类似物能够竞争性结合垂体前叶的促黄体激素释放激素受体,对垂体产生抑制作用,进而抑制黄体生成素及卵泡刺激素的活性,使患者雌激素水平明显降低。这种治疗方法也叫药物去势。早在 1896 年,苏格

兰的一位外科医生证实了一位乳腺癌患者在接受卵巢切除手术后,乳腺癌体积明显缩小^[19]。1994 年的 1 项随机对照 III 期临床研究^[20]对比了手术去势及使用戈舍瑞林进行药物去势,结果发现药物组的客观缓解率和中位生存期分别为 31% 和 37 个月,手术组客观缓解率和中位生存期分别为 27% 和 33 个月($HR=0.80, 95\%CI=0.53\sim1.20$),提示药物治疗效果与手术相当。且因其不良反应相对较小,停药后卵巢功能可恢复,因此绝经前患者,尤其是希望能保留生育功能的患者更容易接受,大部分专家也表示年轻患者在辅助化疗同时,应该加用药物去势进行生育功能的保护^[21]。药物去势和手术去势一样存在绝经相关副反应,如骨质疏松、性欲减退、潮热等。代表药物有戈舍瑞林、亮丙瑞林。

1.4 孕激素类似物

孕激素类似物的作用机制同样为抑制雌激素的生成,达到抑制肿瘤细胞生长的效果。具体为孕激素类似物能够反馈性地抑制垂体分泌黄体生成素、卵泡刺激素,从而抑制雌激素水平。同时,孕激素类似物还可抑制雌激素受体的积聚,主要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。代表药物有甲地孕酮、甲羟孕酮。

2 内分泌治疗耐药

2.1 内分泌治疗耐药定义

在过去几十年,内分泌治疗很大程度上提高了乳腺癌患者的生存率。但在治疗过程中,往往会产生内分泌治疗耐药。这大大降低了疗效,也是乳腺癌患者最终死亡的一大因素。欧洲肿瘤学校(European School of Oncology, ESO)-欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)拟定的晚期乳腺癌国际指南^[22]将原发性和继发性内分泌抵抗作出如下定义:原发性内分泌耐药指术后辅助内分泌治疗 2 年内出现复发转移,或转移性乳腺癌内分泌治疗 6 个月内出现疾病进展。继发性内分泌耐药指术后辅助内分泌治疗 2 年后出现复发转移,或在完成辅助内分泌治疗 12 个月内出现复发转移,或针对转移的一线内分泌治疗大于等于 6 个月出现疾病进展。

2.2 ER 信号通路

ER 根据其所在的位置及所引发的通路分为雌激素核受体(基因组信号通路)及雌激素膜受体(非基因组信号通路)(图 1)。经典的 ER 信号通过雌激素配体-受体结合导致基因组功能,与共激活物(coactivator, CoA)和共抑制剂复合成为 ERS 二聚体,然后结合到雌激素反应元件(estrogen response elements, Eres)的特定 DNA 位点,进而调节基因表达^[23]。ER 还可与其他转录因子结合,如激活蛋白 1(activation protein 1, AP1)和特异性蛋白 1(specificity protein 1, SP1),并作为协同调节因子,促进与血清反应元件(serum response elements, SRES)的结合,激活转录^[24-25]。受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKS)[表皮生长因子受体(epidermal growth-factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体 2(HER2, ERBB2)、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factors receptor,

IGFR)]的下游事件也可激活 ER,如磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)通路,称为配体非依赖性通路^[26-27]。非基因组功能可以通过 ER 激活来介导蛋白质复合物的组装,这些复合物激活信号级联,最终导致转录因子激活,而不依赖 ER 与 DNA 的结合。该途径可以通过与各种信号通路相互作用来快速调节细胞过程^[28-29]。

2.3 内分泌治疗耐药机制

内分泌治疗耐药分为原发性耐药及继发性耐药。原发性内分泌治疗耐药的主要机制是缺乏 ER α 的表达。另一种内在机制在细胞色素 P450 2D6(CYP2D6)等位基因不活跃的患者中被发现,其机制为将他莫昔芬转化为其活性代谢物 Endoxifen 的酶活性受损,从而降低对他莫昔芬的疗效。缺乏 cyp2d6 酶作为一种常染色体隐性性状遗传,在 7%的白种人群和约 1%的亚洲种群中存在^[30-31]。对于继发性耐药,可能是由于 ER 缺失或 ER 调节因子活性改变引起的^[32-33],也可能是由于激活 ER 配体结合域内的 ESR1 突变引起的。这种突变可能导致非配体依赖通路激活,从而导致肿瘤生长^[34]。现在,许多体外和临床转化研究也证明了内分泌抗性的第 3 种机制,可能与长期内分泌治疗过程中乳腺癌细胞中许多细胞内信号通路之间的双向串扰有关。其中包括由上游生长因子酪氨酸激酶[如人表皮生长因子受体(EGFR,HER2 和 HER3)]激活的促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号传导途径或成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)途径^[35]。ER 也可以被 PI3K/Akt/mTOR(mechanistic target of rapamycin)通路通过基因组和非基因组“串扰”激活,这些信号通路的激活导致即使患者正在接受内分泌治疗,仍会促进肿瘤细胞生长^[35]。激素敏感性和

耐药性乳腺癌细胞的临床前模型已用于证实 mTOR 拮抗剂与内分泌治疗联合使用的效果,并有明显的累加/协同作用证据^[36-37]。这些研究将为内分泌治疗与 mTOR 抑制相结合作为治疗内分泌抵抗的一种手段提供了有力的依据。这已被证明是可转化为临床药物的少数策略之一。此外,表观遗传修饰(包括 DNA 甲基化失调、组蛋白修饰、核小体重塑和特定 microRNA 的表达改变),都与内分泌治疗耐药有关^[38-39]。

3 内分泌治疗耐药后方案

3.1 CDK4/6 抑制剂

目前,人类基因组中已发现 CDKs 族有 13 个成员(CDK1~13),其中 CDK1、2、4、6 参与细胞周期调控,CDK7、8、9、10、11 参与转录调节。细胞由 G₀ 期进入 G₁ 期,细胞周期蛋白 D(Cyclin D)合成增加,Cyclin D 与 CDK4/6 结合,使视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb)磷酸化,促进 E2F 的释放,细胞由 G₁ 期进入 S 期^[40]。CDK4/6 抑制剂的作用机制为其能够与 Cyclin D 结合,阻止细胞由 G₁ 期向 S 期转变,从而达到细胞周期阻滞和抑制癌细胞生长的作用。

有关 Paloma-1、Paloma-2 的研究证实了 CDK4/6 抑制剂 Palbociclib 与 AI 来曲唑联合使用的有效性^[41-42]。在有关 Paloma-1 的研究中,Palbociclib 与来曲唑联用组和单用来曲唑组 PFS 分别为 20.2 个月和 10.2 个月($HR=0.488$; $P<0.001$)^[41]。而在扩大样本量的 Paloma-2 研究中,2 组中位生存期分别为 24.8 个月和 14.5 个月($HR=0.58$; $P<0.001$)^[42]。以上研究均提示,Palbociclib 与来曲唑能带来疗效获益,但同时也存在一些不良反应,主要为粒细胞减少,各级别粒细胞减少发生率高达 79.5%,3~4 级粒细胞减少发生率 66.5%,但合并粒缺性发热发生率较低,仅为 1.8%。随机 III 期临床试验 Paloma-3 比

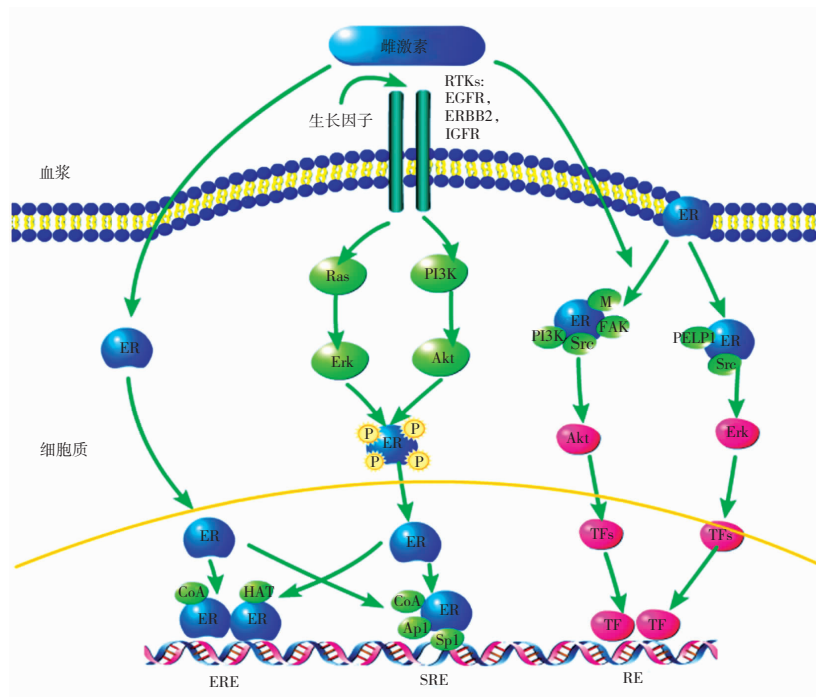


图 1 雌激素信号通路

较了 Palbociclib 与氟维司群联用和单独使用氟维司群的疗效。研究表明,在使用 AI 过程中或在使用 AI 1 个月内或在完成辅助内分泌治疗 12 个月内病情进展的患者中,其中位生存期增加 1 倍(MPFS;Palbociclib-氟维司群组为 9.2 个月,而氟维司群组为 3.8 个月; $HR=0.42$; $P<0.001$)^[43]。

Ribociclib 是另一种有效的 CDK4/6 抑制剂,其特征是对 CDK4/Cyclin D1 和 CDK6/Cyclin D3 复合物具有较高的特异性。临床前研究提示,不管 HER2 或 PI3K 变异是否存在,其对 ER 阳性乳腺癌细胞均是有效的^[44]。在随机 III 期临床试验 Monaleesa-2 中,纳入 668 名未经治疗的 ER 阳性 HER2 阴性绝经后乳腺癌患者,对比来曲唑与 Ribociclib 联用组和单用来曲唑组,其中位生存期改善 44% ($HR=0.56$; 95%CI=0.43~0.72; $P<0.001$)^[45]。在最近的 III 期临床试验 Monaleesa-7 中,672 名患者被随机分配到 2 组:单独内分泌治疗组(来曲唑、阿那曲唑或他莫昔芬)和联用 Ribociclib 组。试验结果提示,联用组死亡风险降低 29% ($P<0.001$),联用组与单独内分泌治疗组在 36 周总生存率分别为 71.9%、64.9%,在 42 周时,总生存率分别为 70.2%、46.0%^[46]。

第 3 种选择性 CDK4/6 抑制剂 Abemaciclib 对 CDK 具有更广泛的抑制活性,因为它在抑制 CDK4/6 的同时,也能抑制 CDK9^[47]。在随机、双盲的 III 期临床试验中,493 名绝经后 ER 阳性 HER2 阴性晚期乳腺癌患者被随机分为 Abemaciclib 组和安慰剂联合 AI 组。中位生存期在 Abemaciclib 组中显著延长,为 28.18 个月,而安慰剂组为 14.76 个月 ($HR=0.54$; 95%CI=0.418~0.698; $P<0.001$)。与上述 2 种 CDK4/6 抑制剂相比,Abemaciclib 最常见的药物不良反应是腹泻,中性粒细胞减少症的发生频率低于 Palbociclib 或 Ribociclib^[48]。

3.2 PI3K/Akt 信号通路抑制剂

PI3K/Akt 信号通路是细胞内重要的传导通路之一,与细胞生长、增殖及凋亡均存在密切关系。该通路的变异与多种肿瘤的发展及治疗方案耐药相关。随着 Alpelisib(PIK3CA 特异性抑制剂)的上市并被 FDA 批准与氟维司群联用,乳腺癌的内分泌治疗阵容进一步扩大。该方案成为内分泌治疗二线及三线的 PIK3CA 基因突变患者的优选方案,未来适用人群较大,可有效延长有适应证的患者生存时间^[49]。

3.2.1 mTOR 抑制剂 雷帕霉素是 mTOR 的天然抑制剂,而依维莫司作为雷帕霉素的类似物,同样也有抑制 mTOR 的作用。在一项名为 Bolero-2 的 III 期临床试验中,其纳入样本为绝经后 ER 阳性 HER2 阴性的晚期患者 724 名,将其分为单用 AI 组及 AI 联合依维莫司组,主要终点 PFS 的结果为:联合组 6.9 个月,对照组 2.8 个月 ($HR=0.43$; $P<0.001$)^[50]。此外,在 II 期试验 TAMRAD 研究中,纳入绝经后 HR 阳性 HER2 阴性的晚期乳腺癌患者 111 名,均为接受 AI 的治疗后耐药病例,随机分为他莫昔芬联合依维莫司组及他莫昔芬组。主要终点为 6 个月的临床受益率,显示联合组为 61%,对照组为 42% ($P=0.045$)^[51]。上述研究均提示依维莫司联合内分泌治疗可以改善绝经后受体阳性晚期乳腺癌后,然而联合治疗的药物副作用同样增加,包括乏力、口腔炎、肺炎、贫血和糖代谢异常等。

3.2.2 PI3K 抑制剂 目前许多 PI3K 抑制剂(包括泛 PI3K 抑制剂、选择性 PI3K α 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂)已经开发出来,并正在接受各阶段临床试验^[52]。III 期临床试验 Belle-2 纳入 AI 治疗失败后的绝经后 HR 阳性 HER2 阴性晚期乳腺癌患者,将其分为氟维司群联合泛 PI3K 抑制剂(Buparlisib)组及单用氟维司群组。主要终点表明,与单用氟维司群相比,联合组的 MPFS 有了适度的改善(6.9 个月 vs. 5 个月; $HR=0.78$; $P<0.001$)。探索性亚组分析发现,联合治疗的益处仅限于 PIK3CA 突变的亚组,但 3/4 级不良事件发生率更高,包括转氨酶升高、高血糖、皮疹、情感障碍等^[53]。

如上所述,泛 PI3K 抑制剂存在显著的有效性,但同时也存在不少毒副反应,这导致更多选择性 PI3K 抑制剂的研发,如 Alpelisib 和 Taselisib。这些药物已经在 2 个大型的 III 期临床试验(SOLAR-1 和 SANDPIPER)中对携带 PIK3CA 突变的预选患者进行了评估^[54-55]。SOLAR-1 研究提示,Alpelisib 与氟维司群的联用能够延长中位生存期,Alpelisib 联合氟维司群的中位生存期为 11 个月,而氟维司群单药组为 5.7 个月 ($HR=0.65$; $P<0.001$);有效率分别为 26.6%和 12.8%,3~4 级常见不良反应是高血糖(36.6% vs. 0.7%)和皮疹(9.9% vs. 0.3%);3 级腹泻比例分别为 6.7%和 0.3%^[54]。在 SANDPIPER 研究中,对比使用氟维司群联合 Taselisib 方案与单用氟维司群方案治疗携带 PIK3CA 突变的患者,2 组的 PFS 分别为 7.4 个月(95%CI=2.26~9.07)与 5.4 个月(95%CI=2.68~7.29)^[55],提示联用组可从中获益。2019 年 5 月 24 日,美国 FDA 批准了 Alpelisib 联合氟维司群用于激素受体阳性的 PIK3CA 突变转移性乳腺癌患者,突出了 PI3K/Akt 途径在内分泌治疗耐药乳腺癌患者中的地位。

3.3 生长因子受体通路抑制剂

生长因子受体在 ER 信号交叉激活中起重要作用。目前有学者研究了小分子酪氨酸激酶抑制剂在联合内分泌治疗时可能的协同作用。CALGB 40302 研究是一项 III 期安慰剂对照研究,入组 295 例一线内分泌治疗失败后的绝经后乳腺癌患者,分为氟维司群联合安慰剂治疗组及氟维司群联合拉帕替尼治疗(1 500 mg/d)组。结果显示,拉帕替尼组客观缓解提高(20%:9%, $P=0.048$),但主要研究终点中位生存期安慰剂组为 4.7 个月,拉帕替尼组为 3.8 个月 ($P=0.37$),提示 2 组并无统计学差异。针对 IGF1R 和 FGFR 的其他生长因子受体抑制剂与内分泌治疗联合的临床试验结果也均不甚理想^[56-57]。

3.4 雄激素受体激动剂

雄激素曾在 20 世纪 60 年代用来治疗绝经后乳腺癌患者,但其存在使患者男性化的副作用。随着雌激素受体拮抗剂等药物的出现,雄激素逐渐退出主流内分泌治疗方案。近年学者发现,雄激素受体激动后能够下调 Cyclin D1,从而抑制乳腺癌细胞增殖^[58]。故选择性雄激素受体激动剂可能是乳腺癌的一种潜在治疗方案。近期 1 项 II 期临床试验纳入 17 例雌激素受体及雄激素受体阳性的患者,使用选择性雄激素激动剂 Enobosarm 治疗,结果显示,6 例患者疾病稳定超过半年^[59]。另一项雄激素受体激动剂 GSK2849466 的临床试验也在进行当中^[60]。虽然雄激素有一些不良反应如高血钙的发生

和有症状的疾病加重,但是合理应用会产生良好的效果,如对于骨转移的患者能降低骨痛,增强体力,改善食欲和贫血等。因此,未来仍需做进一步的探索和观察。

4 总结与展望

乳腺癌作为一种激素依赖性肿瘤,内分泌治疗在极大程度上改善了大部分乳腺癌患者预后,且目前不管是国内还是国外指南,内分泌治疗的建议都贯穿整个雌激素受体阳性乳腺癌治疗过程。此外还应注意以下问题:①随着新药的大量开发,早期的乳腺癌内分泌外科治疗(如卵巢切除或放疗等)已被内科内分泌治疗取代;②内分泌治疗前,应注意对激素受体(ER、PR、HER2、AR 等)的测定;③如何提高内分泌治疗的依从性应引起人们的高度重视,如此才能提高乳腺癌的治疗效果。随着病程推进,大部分患者会产生内分泌治疗耐药,而随着对内分泌耐药通路认识的不断加深,越来越多的有效靶向药物能够用于临床,比如 CDK4/6 抑制剂 Palbociclib、mTOR 抑制剂依维莫司等,还有很多有前景的通道抑制剂正在临床试验过程中,对乳腺癌患者进行最佳个体化治疗是可以期待的。

参 考 文 献

- [1] Soguel L, Durocher F, Tchernof A, et al. Adiposity, breast density, and breast cancer risk: epidemiological and biological considerations[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(6): 511–520.
- [2] Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76(1): 27–36.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609–679.
- [4] Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC 3)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3111.
- [5] Xu B, Hu X, Jiang Z, et al. National consensus in China on diagnosis and treatment of patients with advanced breast cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(17): 242.
- [6] Cole MP, Jones C, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer an early clinical appraisal of ICI46474[J]. *Br J Cancer*, 1971, 25(2): 270–275.
- [7] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 805–816.
- [8] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 755–760.
- [9] LE Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, et al. Endometrial pathology in breast cancer patients: effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1305–1310.
- [10] Ren CE, Zhu X, Li J, et al. Microarray analysis on gene regulation by estrogen, progesterone and tamoxifen in human endometrial stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5864–5885.
- [11] Boér K. Fulvestrant in advanced breast cancer: evidence to date and place in therapy[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(7): 465–479.
- [12] Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1: CD011093.
- [13] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer(FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 388(10063): 2997–3005.
- [14] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1): djt337.
- [15] Cuzick J, Seatak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer; 10-year analysis of the ATAC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1135–1141.
- [16] Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer(Team): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9762): 321–331.
- [17] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(2): 355–361.
- [18] Jakesz R, Greil R, Grant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized austrian breast and colorectal cancer study group trial 6a[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(24): 1845–1853.
- [19] O'Shaughnessy JA. Highlights in metastatic breast cancer from the 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium(SABCS): commentary[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12S7(3): 17–22.
- [20] Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study[J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(4): 337–342.
- [21] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533–1546.
- [22] Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer(ABC 3)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3111.
- [23] Wood JR, Likhite VS, Loven MA, et al. Allosteric modulation of estrogen receptor conformation by different estrogen response elements[J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(7): 1114–1126.
- [24] Smith CL, O'malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(1): 45–71.
- [25] Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, et al. Estrogen receptor pathways to AP-1[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74(5): 311–317.
- [26] Johnston SR, Lu B, Scott GK, et al. Increased activator protein-1 dna binding and c-Jun NH2-terminal kinase activity in human breast tumors with acquired tamoxifen resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(2): 51–56.
- [27] Zhou Y, Yau C, Gray JW, et al. Enhanced NF- κ B and AP-1

- transcriptional activity associated with antiestrogen resistant breast cancer[J]. BMC Cancer, 2007, 7: 59.
- [28] Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(9): 631–643.
- [29] Schiff R, Massarweh SA, Shou J, et al. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(1 Pt 2): 331S–336S.
- [30] Hoskins JM, Carey L, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: dna matters in breast cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(8): 576–586.
- [31] Bertilsson L, Dahl M, Dalén P, et al. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs[J]. Br J Clin Pharmacol, 2002, 53(2): 111–122.
- [32] Roodi N, Bailey LR, Kao WY, et al. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor-negative primary breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(6): 446–451.
- [33] Riggins RB, Schrecengost RS, Guerrero MS, et al. Pathways to tamoxifen resistance[J]. Cancer Lett, 2007, 256(1): 1–24.
- [34] Spoerke JM, Gendreau S, Walter K, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in er-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11579.
- [35] Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4452–4461.
- [36] DeGraffenried LA, Friedrichs W, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt activity[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(23): 8059–8067.
- [37] 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.
- [38] Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance[J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11(4): 643–658.
- [39] Abdil-Hafiz HA. Epigenetic mechanisms of tamoxifen resistance in luminal breast cancer[J]. Diseases, 2017, 5(3): E16.
- [40] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646–674.
- [41] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20): 1925–1936.
- [42] Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 174(3): 729–729.
- [43] Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 209–219.
- [44] Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib, mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(13): 1–29.
- [45] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1738–1748.
- [46] Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(4): 307–316.
- [47] Gelbert LM, Cai S, Lin X, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: In-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine[J]. Invest New Drugs, 2014, 32(5): 825–837.
- [48] Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5: 5.
- [49] Vivanco I, Sawyers C. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(7): 489–501.
- [50] Piccart M, Hortobagyi G, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptorpositive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2[J]. Ann Oncol, 2014, 25(12): 2357–2362.
- [51] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(22): 2718–2724.
- [52] Massacesi C, Di Tomaso E, Urban P, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design[J]. OncoTargets Ther, 2016, 9: 203–210.
- [53] Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7): 904–916.
- [54] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1929–1940.
- [55] Baselga J, Dent SF, Cortes J, et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) plus fulvestrant versus fulvestrant in patients with estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, locally advanced or metastatic breast cancer: primary analysis from SANDPIPER[EB/OL]. (2020/6/16) [2018/6/3]. https://meetinglibrary.asco.org/214/AbstView_214_216233.html.
- [56] Johnston S, Basik M, Hegg R, et al. Inhibition of EGFR, HER2, and HER3 signaling with AZD8931 in combination with anastrozole as an anticancer approach: phase II randomized study in women with endocrine-therapy-naïve advanced breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 160(1): 91–99.
- [57] Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(5): 2085–2094.
- [58] Chia K, O'Brien M, Brown M, et al. Targeting the androgen receptor in breast cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2015, 17(2): 4.
- [59] Overmoyer B, Sanz-Altimira P, Partridge AH, et al. Abstract P1-13-04: enobosarm for the treatment of metastatic, estrogen and androgen receptor positive, breast cancer. final results of the primary endpoint and current progression free survival[J]. Cancer Res, 2015, 2015: 1–13.
- [60] Kono M, Fujii T, Lim B, et al. Androgen receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: a review[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1266–1273.