

药物去势在绝经前乳腺癌内分泌治疗中的应用

陈道宝, 杨红健
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:乳腺癌发生、发展与雌激素作用密切相关,特别是激素敏感性乳腺癌。促黄体生成素释放激素类似物(LHRHa)在垂体水平阻断卵巢雌激素的合成达到去势效应,并可联合他莫昔芬或芳香化酶抑制剂,降低雌激素的生物利用,达到治疗乳腺癌的目的。临床试验结果显示LHRHa单用等效于CMF化疗,与他莫昔芬单药相似;LHRHa联合他莫昔芬可进一步提高疗效,LHRHa联合依西美坦疗效优于联合他莫昔芬。药物去势的主要副作用为潮热、体重增加,而恶心、呕吐、脱发等副作用明显低于化疗,治疗期间生存质量优于化疗。LHRH类似物在绝经前乳腺癌术后辅助内分泌治疗中尚有诸多未解决的问题,有待更多的临床试验结果为临床实践提供充分的证据。

关键词:乳腺癌;药物去势;绝经前;LHRH类似物

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)05-0413-08
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.05.A014

Application of Medical Castration in Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Carcinoma

CHEN Dao-bao, YANG Hong-jian
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Breast cancer's occurrence and development are closely related to estrogen, especially hormone sensitive breast carcinoma. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonists combined with tamoxifen or aromatase inhibitors, can reduce the activity of estrogen receptor by decreasing its amount or blocking it to achieve the aim of curing breast carcinoma. The priority of medical castration has been emphasized on endocrine therapy for premenopausal breast carcinoma. Medical castration with LHRHa alone, has been shown to be as effective as chemotherapy (CMF—cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil-containing regimens) in some patient. The combination of LHRHa and tamoxifen might confer additional benefit, while the latest data showed that LHRHa's combined with exemestane significantly reduced the risk of recurrence compared to the combination with tamoxifen. The main adverse effects, including hot flushes, weight gain, were noticed in medical castration, while nausea, vomiting, hair loss and other side effects during treatment is significantly lower than that of chemotherapy. Although LHRH agonists has been used for many years in endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer, but it remains many unknowns regarding its optimal use. Ongoing trials could provide sufficient evidence to our clinical practice.

Key words: breast carcinoma; medical castration; premenopause; luteinizing-hormone releasing hormone

乳腺癌的发生、发展与雌激素密切相关,相当一部分的肿瘤细胞依赖雌激素,阻断雌激素可以有效遏制乳腺癌生长、诱导肿瘤凋亡^[1]。乳腺癌内分泌治疗以其高效低毒成为激素敏感性乳腺癌极其重要的

治疗手段。约60%绝经前乳腺癌表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)^[2],内分泌治疗的主要目的是降低肿瘤细胞对雌激素的利用,由于绝经前卵巢功能旺盛释放大量的雌激素,促进了乳腺癌增殖、浸润和转移。

卵巢去势是乳腺癌的内分泌治疗开展最早、也

收稿日期:2015-01-03;修回日期:2015-02-28
基金项目:浙江省卫计委科研项目(2011RCB010)
通讯作者:杨红健, E-mail: yhjzly@163.com

是三苯氧胺 (TAM) 出现前最常用的治疗方式。2005 年 EBCTCG 回顾性分析 194 项 1985~2000 年开展的早期乳腺癌辅助化疗和内分泌治疗的随机临床试验,其中 7601 例<50 岁患者参与卵巢去势辅助治疗的分析,其中 ER 阳性或未知占 47%,61%患者淋巴结阳性,随访 15 年结果显示,卵巢去势组的复发率明显低于卵巢不去势组,复发率分别为 47.3%和 51.6% ($P<0.001$);死亡率分别为 40.3%和 43.5% ($P=0.004$)^[3]。

药物去势是指通过化学阉割的手段对生物体的卵巢功能进行抑制,从而达到与手术去势相同的效果并避免手术对生物体本身的创伤^[4]。与手术去势、卵巢放疗去势等治疗方式相比,药物去势具有损伤少、副作用低、且对卵巢功能的抑制在一定程度上具有可逆性等优点,成为绝经前乳腺癌内分泌治疗的重要手段^[5]。

1 药物去势疗法——促黄体激素释放激素类似物

卵巢合成雌激素受下丘脑—垂体—卵巢性腺轴控制,成年女性下丘脑脉冲式分泌的促黄体激素释放激素(luteinizing-hormone releasing hormone, LHRH)与垂体细胞膜上相应受体结合,使垂体释放促性腺激素黄体生成素(LH)和促卵泡素(FSH),从而作用于卵巢并释放雌激素。促黄体生成素释放激素类似物(agonists, LHRHa)的结构与内源性 LHRH 相似,竞争性结合垂体前叶的 LHRH 受体,开始治疗的一周左右可能会引起一个短暂的 LH 和 FSH 高峰,其与受体的亲和力和抗降解能力显著性强于内源性 LHRH,长期的 LHRHa 刺激会导致受体的吞噬、分解增多,受体数减少,垂体细胞的反应性下降,LH 和 FSH 的分泌能力降低,因而抑制卵巢雌激素的生成,治疗 2~3 周后循环中的雌激素水平逐渐降低到绝经后水平。停用 LHRHa 或体内储存药物耗竭后血浆雌二醇水平会恢复到治疗前水平,月经通常在 1~2 月内恢复,故 LHRHa 是一种可逆性去势^[6]。

去势药物主要代表性药物有戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuporelin)和曲普瑞林(triptorelin)等。药物性卵巢去势与传统的手术和放疗的等效性研究主要局限在晚期乳腺癌患者中。Taylor 等^[7]及

Boccardo 等^[8]进行了戈舍瑞林与手术卵巢切除相比较的前瞻性随机对照 III 期临床研究,Taylor 等试验中戈舍瑞林组的客观缓解率为 31%,中位生存期为 37 个月,卵巢切除组客观缓解率和中位生存期分别为 27%和 33 个月 ($HR=0.80, 95\%CI:0.53\sim1.20$)。Boccardo 等试验中手术卵巢切除组的客观缓解率为 46.6% ($95\%CI:21.2\sim72.9$),戈舍瑞林组的客观缓解率为 $27.2\pm18.6\%$,而戈舍瑞林联用三苯氧胺(tamoxifen)组的客观缓解率为 $45\pm21.8\%$ 。结果显示:在绝经前 ER 阳性或不详的晚期乳腺癌中,戈舍瑞林治疗取得的药物性卵巢去势与手术去势的疗效相当,可有效取代传统的卵巢去势方式。

针对药物性卵巢去势,Blamey 等^[9]进行了戈舍瑞林在绝经前及围绝经期晚期乳腺癌中疗效研究,共总结了 29 个 II 期临床试验 (228 例),结果完全缓解(CR)或部分缓解(PR)为 36.4%,中位缓解时间为 44 周,中位进展时间为 22 周;且患者应用戈舍瑞林耐受良好,无因药物副反应而退出试验者。而化疗治疗晚期乳腺癌的中位缓解期大多为 5~6 个月,可见戈舍瑞林对于治疗晚期乳腺癌,尤其在绝经前等方面具有一定的优势。大量临床试验显示戈舍瑞林在治疗绝经前晚期乳腺癌中,其有效性等同于手术切除卵巢或卵巢放射去势,亦等同于他莫昔芬。LHRHa 对绝经前各年龄段患者都有效,使用方便,耐受性好,治疗结束后卵巢功能可能恢复。

2 药物去势辅助治疗的临床疗效

目前临床上对 LHRHa 辅助治疗的药效研究主要从 LHRHa 单药应用、LHRHa 联合其他内分泌治疗、LHRHa 联合辅助化疗及 LHRHa 类似物联合内分泌治疗和化疗等方面进行。

2.1 LHRHa 单药应用

药物去势单药在晚期乳腺癌治疗中显示了良好的疗效,在乳腺癌辅助治疗中是否同样有效? LHRH 类似物单药辅助内分泌治疗的主要研究有以下临床试验。

ZEBRA (zoladex early breast cancer research association study) 试验于 1990~1996 年进行,旨在比较药物卵巢去势与化疗的疗效。该试验选取了包括 15 个国家 102 个中心的 1640 例绝经前乳腺癌患者,入

选标准为年龄 50 岁以下绝经前/围绝经期乳腺癌术后、淋巴结阳性患者,随机 1:1 分成戈舍瑞林组(3.6mg,q28d,共 2 年,n=817)和 CMF 化疗组(CTX+MTX+5-Fu,q28d×6 周期,n=823)。中位随访 6 年时首次分析显示:ER 阳性患者(73.7%)中,戈舍瑞林组与 CMF 组具有相似的 DFS(HR=1.05,95%CI:0.88~1.24,P=0.579)以及相似的 OS(HR=0.94,95%CI:0.75~1.18,P=0.622);而在 ER 阴性患者中(18.8%),戈舍瑞林组的 DFS 低于 CMF 组(HR=1.83,95%CI:1.33~2.52,P=0.0001),OS 也低于 CMF 组(HR=1.64,95%CI:1.13~2.39,P=0.009)^[10]。该研究中位随访 7.3 年的更新数据分析显示了同样的结果^[11],提示戈舍瑞林诱导 2 年卵巢去势的疗效等于常规 CMF 方案的化疗,戈舍瑞林组在治疗 6 个月后有超过 95%患者治疗时停经,停药后大多数患者能够恢复月经,只有 22.6%患者持久闭经;而 CMF 组仅有 58.6%的患者停经,但停药后有 76.9%的患者永久闭经。ZEBRA 系列研究同时显示药物去势在治疗前 6 月内生存治疗各指标优于 CMF 化疗组^[12]。研究认为绝经前/围绝经期、ER 阳性、淋巴阳性患者采用药物去势与 CMF 化疗具有相似的疗效。

在另外两家研究机构 Soreide Trial 和 ZoladexBreast Cancer Study Group 的研究在 1989~1994 年间招募 320 例绝经前淋巴结阳性乳腺癌,ER(+)或状态不明,随机分成戈舍瑞林组或 TAM 组,治疗 2 年后发现亮丙瑞林与他莫昔芬类药物单用在药物总有效率和无病生存率上相似^[13]。TABLE(Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuporelin)试验旨在比较亮丙瑞林(luporelin)与 CMF 化疗的疗效。1995~1999 年共入组 526 例绝经前淋巴结阳性且 ER 阳性或未知的乳腺癌患者,随机分成两组:一组 270 例接受 2 年的亮丙瑞林(11.25mg,皮下注射,q3m),而另一组 256 例接受 CMF 化疗 6 个周期,2 年随访结果显示两组间无复发生存率和 OS 均无显著性差异^[14]。在平均随访 5.8 年更新结果显示^[15]:亮丙瑞林组与 CMF 组 RFS 相似(HR=1.19,95%CI:0.94~1.51,P=0.15),而亮丙瑞林组 OS 更优(HR=1.50,95%CI:1.13~1.99,P=0.005)。

以上试验结果显示,对绝经前淋巴结阳性且 ER 阳性乳腺癌患者,LHRH 类似物单药辅助治疗疗效与单用 CMF 化疗或单用 TAM 疗效相似,且无化疗

相关毒副作用,患者耐受性好。

2.2 LHRH 类似物与其他内分泌治疗联合应用

LHRHa 通过调节性腺轴抑制卵巢雌激素的合成功能,大幅降低雌激素水平达绝经状态,但不能抑制雄激素经芳香化酶向雌激素的转化途径,也不能阻断雌激素与 ER 的结合。他莫昔芬(TAM)为雌激素竞争性抑制剂,能竞争结合 ER 发挥抗肿瘤作用,LHRHa 降低雌激素水平后,理论上应有利于 TAM 增强竞争而增加疗效,LHRHa 联合 TAM 能否进一步提高临床疗效需要进一步临床试验证明。

为了解药物性卵巢去势在乳腺癌标准辅助治疗中的地位,或者说加用药物性卵巢去势能否进一步提高目前标准辅助治疗的效果,Baum 等^[16]进行 ZIPP(“Zoladex” in premenopausal patients)试验。这是目前为止戈舍瑞林用于早期乳腺癌辅助治疗最大规模的临床试验,入组标准为绝经前或者<50 岁可手术 I 或 II 期乳腺癌,且不因 ER 状态排除病例。ZIPP 试验共入组 2710 例绝经前乳腺癌患者参与联合分析,其中 68%ER 阳性患者,56%淋巴结阳性患者。患者标准治疗完成后被随机分为含戈舍瑞林组(A 组:戈舍瑞林 2 年联合 TAM 2 年;B 组:戈舍瑞林 2 年)与不含戈舍瑞林组(C 组:TAM 2 年;D 组:单纯随访,不用内分泌治疗),中位随访期 5.5 年^[16],使用戈舍瑞林(1354 例)或者不用戈舍瑞林(1356 例)两组间 5 年 DFS 分别为 74.6%和 69.4%,5 年 OS 分别为 87.6%和 84.9%,戈舍瑞林组复发,第二原发以及死亡等事件发生危险率显著性降低 20%(HR=0.8,95%CI:0.69~0.92,P=0.002),5 年无事件生存率(EFS)降低 5.2%;戈舍瑞林组的死亡危险度较对照组下降 19%(HR=0.81,95%CI:0.67~0.99,P=0.038)。该临床试验表明标准辅助治疗后加用戈舍瑞林能够明显改善早期绝经前乳腺癌的无事件生存率和总生存率;戈舍瑞林 2 年组与 TAM 2 年组疗效相似。亚组分析显示戈舍瑞林组中未接受化疗且 ER 阳性患者获益最大。回顾性亚组分析发现联合内分泌治疗组(LHRHa+TAM)的 DFS 要明显高于 TAM 组,此结论仍需要更多的前瞻性研究或 Meta 分析加以论证。该研究中位随访 12 年的结果显示^[17],在初始放化疗完成后 15 年时,与未用者相比,应用戈舍瑞林 2 年的患者事件(包括同侧乳腺癌复发、对侧乳腺癌发生以及远处转移)发生率减少 13.9%;然而在服用

TAM 的患者中戈舍瑞林的优势明显减小,事件发生仅减少2.8%。口服 TAM 和不服 TAM 患者中加用戈舍瑞林可使乳腺癌死亡风险分别降低 2.6%和 8.5%。

ABCSG05 试验(Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5)1990~1999 年共 1034 例绝经前 ER(+)早期乳腺癌患者(淋巴结状态不作限制)随机分成内分泌治疗组和化疗组进行试验,前者接受戈舍瑞林 3 年合并三苯氧胺 5 年治疗,后者接受 CMF 方案化疗 6 个疗程。中位随访 60 个月结果显示,17.2%的内分泌治疗组患者和 20.8%的化疗组患者出现复发转移或者第二原发癌,局部复发率分别是 4.7%和 8.0%,内分泌治疗组的无瘤生存率($P=0.037$)和无局部复发生存率($P=0.015$)都显著性高于化疗组,且总生存率也显示出改善趋势($P=0.195$)^[18]。该资料显示对于 I 和 II 期的绝经前 ER 阳性的乳腺癌患者,戈舍瑞林与三苯氧胺联合治疗效果显著优于 CMF 辅助化疗。

基于 AI 在绝经后辅助治疗中疗效的优势,以及卵巢去势联合 AI 在绝经前晚期乳腺癌治疗中的疗效,药物性卵巢去势联合 AI 作为辅助治疗的研究仍在进行。ABCSG-12 是开放的、多中心的 III 期研究,有 1803 例绝经前雌激素受体阳性的 I 期或 II 期乳腺癌患者入组。研究入组患者经过手术治疗和戈舍瑞林治疗抑制卵巢功能,并且随机分成 4 组:(1)阿那曲唑 1mg/d 加唑来膦酸 4mg 每 6 月 1 次;(2)阿那曲唑 1mg/d;(3)他莫西芬 20mg/d 加唑来膦酸 4mg 每 6 月 1 次;(4)他莫西芬 20mg/d。治疗周期 3 年,随后随访 2 年。该研究的主要终点是无病生存率;次要终点是无复发生存、总生存和安全性;探索终点包括无骨转移生存。中位随访 62 个月^[19],单独接受他莫昔芬或阿那曲唑的患者 DFS 无统计学差异($HR=1.10, 95\%CI:0.79\sim1.54, P=0.59$),但在内分泌治疗中加入唑来膦酸使 DFS 事件的风险降低了 36%($HR=0.64, 95\%CI:0.46\sim0.91, P=0.01$)。平均随访 94.4 个月的结果显示卵巢去势后联合阿那曲唑组与他莫昔芬组 DFS 仍无明显差异^[20]。

由于既往对 TAM 在绝经前乳腺癌内分泌治疗地位的低估,临床试验往往未能单独设置目前认为标准治疗的 TAM 组并进行有效比较,2003 年开始有 3 项临床试验正在进行中。卵巢功能抑制试验

(SOFT) 试验是比较卵巢去势(手术或曲普瑞林 5 年)联合伊西美坦 5 年、卵巢去势(手术或曲普瑞林 5 年)联合 TAM 5 年及 TAM 5 年的临床试验。他莫西芬和依西美坦试验(TEXT)试验是比较卵巢去势(曲普瑞林)联合依西美坦与卵巢去势(曲普瑞林)联合 TAM 的临床试验。PERCHE 试验是比较化疗联合卵巢去势及依西美坦或 TAM 和卵巢去势联合依西美坦或 TAM 的临床试验。2014 年 7 月 Pagani 等^[21]报道了上述前两项国际合作组试验 SOFT 和 TEXT 的联合共 4690 例患者数据分析,中位随访 68 个月,卵巢抑制联合依西美坦治疗较卵巢抑制联合他莫西芬治疗的 5 年 DFS 明显改善($91.1\% \text{ vs } 87.3\%, HR=0.72, 95\%CI:0.60\sim0.85, P<0.001$),而 OS 相似($95.9\% \text{ vs } 96.9\%, HR=1.14, 95\%CI:0.86\sim1.51, P=0.37$)。

对比分析 ABCSG-12 试验结果,认为其原因可能有 ABCSG-12 试验只有 5%的女性接受了化疗;患者纳入人数比 TEXT 和 SOFT 试验少;治疗只持续了 3 年;唑来膦酸可能消除了芳香化酶抑制剂的作用等可能因素有关。

2.3 LHRH 类似物与化疗联合应用

ABCSG05 试验未能解决药物性卵巢去势与三苯氧胺合用是否优于序贯使用,以及化疗后序贯药物性卵巢去势和/或三苯氧胺是否优于序贯三苯氧胺等重要的临床课题。IBCSG VIII 试验则试图回答其中的部分问题,他们对绝经前和围绝经期妇女淋巴结阴性的乳腺癌患者进行研究以比较化疗后联合使用戈舍瑞林和各自单用的疗效。1990~1999 年 1063 例绝经前淋巴结阴性患者(68% ER 阳性,30% ER 阴性,余 ER 未知,20% $\leq$ 39 岁),随机分成 4 组:A 组接受戈舍瑞林 2 年($n=346$);B 组接受 CMF6 个周期($n=360$);C 组接受 CMF $\times$ 6 个疗程后再予戈舍瑞林 18 个月($n=357$);D 组行单纯随访($n=46$)。中位随访 7 年,A、B、C 三组的 5 年 DFS 分别为 79%、82%和 87%,差异有统计学意义;在 ER 阴性患者使用 CMF 较单用戈舍瑞林好;在 ER 阳性患者单用化疗或单用戈舍瑞林结果相似(5 年 DFS 均为 81%);化疗后序贯戈舍瑞林治疗 5 年 DFS 为 86%(95%CI:82%~91%)比各自单用效果有改善趋势,但无统计学意义;在 ER 阳性且 $\leq$ 39 岁的亚组中化疗后序贯戈舍瑞林(5 年 DFS 为 85%,95%CI:73%~97%)较单用化疗(5 年 DFS 为 64%,95%CI:50%~79%)或单

用戈舍瑞林的患者(5年DFS为62%,95%CI:46%~79%)均得到改善($P=0.02$)^[22]。这些结果提示了对于ER阴性的绝经前且淋巴结阴性的乳腺癌患者应该接受辅助化疗;对于ER阳性患者化疗后序贯应用药物性卵巢去势的疗效尚需进一步观察和积累资料。该研究中位随访12.1年时结果显示:在ER阳性中CMF化疗序贯戈舍瑞林组、CMF化疗组、戈舍瑞林组12年DFS分别为77%、69%及68%,单用化疗或单用戈舍瑞林DFS相似,但序贯组相对单用化疗及单用戈舍瑞林DFS均显著性提高($P=0.04$);在<40岁患者序贯组DFS获益更明显,相比单用戈舍瑞林 $HR=0.41(95\%CI:0.20\sim0.83, P=0.01)$,而相对单用CMF化疗 $HR=0.42(95\%CI:0.21\sim0.85, P=0.02)$ ^[23]。生活质量调查显示在治疗前6个月,戈舍瑞林组各项生活质量指标均显著性优于化疗组;在治疗36个月时,化疗序贯戈舍瑞林组与单药戈舍瑞林组生活质量指标相似^[24]。

FASG试验^[25]是比较化疗和化疗联合卵巢去势的临床试验。926例患者入组,选择淋巴结阳性(90%)或组织学分化差(Ⅱ、Ⅲ级)的患者,63%患者ER阳性,77%患者化疗含蒽环类。随机分成两组,一组接受辅助化疗;一组接受辅助化疗联合卵巢去势(放疗45%,或3年曲普瑞林55%);中位随访9.5年结果显示10年DFS均为49%($P=0.51$);OS分别为68%和66%($P=0.19$)。分层分析示<40岁ER阳性患者化疗联合卵巢去势能显著性降低复发率($P=0.001$)。

以上试验表明ER阳性的绝经前乳腺癌患者,化疗后序贯应用药物性卵巢去势的疗效尚需进一步的证实,年龄<40岁的年轻ER阳性乳腺癌人群获益明显。

2.4 LHRH类似物与化疗及其他内分泌治疗的联合应用

LHRH类似物与化疗及其他内分泌治疗的联合应用的主要研究有MAM-1试验及INT0101试验等。

Mam-1 GOCSI试验^[26]开始于1992年,共446例淋巴结阳性的绝经前乳腺癌患者入组,随机分成4组:A组(CMF化疗);B组(阿霉素+CMF化疗);C组(CMF+戈舍瑞林+TAM);D组(阿霉素+CMF+戈舍瑞林+TAM)。5年中位随访结果,经校正了肿瘤大小、

淋巴结数目和激素受体状态之后显示:含阿霉素组(B+D)与不含阿霉素组(A+C)间的DFS无统计学差异($HR=0.86, P=0.42$),OS差异也无统计学意义($HR=0.79, P=0.31$);而含有戈舍瑞林和TAM组(C+D)的DFS要高于单纯化疗组(A+B)($HR=0.71, P=0.04$),但OS无显著性差异($HR=0.86, P=0.52$)。含阿霉素组与不含阿霉素组间及含有戈舍瑞林+TAM组与单纯化疗组间的OS均无统计学差异(分别为 $HR=0.79, P=0.31$ 和 $HR=0.86, P=0.52$)。研究数据提示对绝经前淋巴结阳性乳腺癌患者,化疗联合卵巢去势及TAM的内分泌治疗比单独化疗更能提高患者的DFS。

INT-0101 ECOG/SWOG试验^[27]1989~1994年共入组1504例绝经前、淋巴结阳性且ER阳性患者,随机分为3组:A组(CAF化疗6个周期);B组(CAF化疗6个周期后戈舍瑞林5年);C组(CAF6个周期后戈舍瑞林联合TAM5年),中位随访9.6年结果显示:CAF后戈舍瑞林组与单用CAF组相比,并没有提高DFS($HR=0.93, P=0.25$);然而CAF后戈舍瑞林联合TAM组较CAF后戈舍瑞林提高了DFS($HR=0.73, P<0.01$),但在OS方面3组差异无显著意义,该研究后续分析了1000例患者雌激素水平,结果显示戈舍瑞林优势在那些CAF化疗后激素水平仍处在绝经前状态的患者中。回顾性分析发现,CAF+戈舍瑞林治疗对于年龄<40岁且CAF化疗后仍未闭经或仍为绝经前激素水平的患者获益更大。

De Placido等^[28]的试验则证实了化疗后序贯使用戈舍瑞林及三苯氧胺同样能改善绝经前淋巴结阳性乳腺癌患者的DFS($HR=0.74, 95\%CI:0.56\sim0.99; P=0.04$)。

以上数据表明,对于绝经前乳腺癌患者,化疗后药物去势联合TAM治疗DFS较单纯化疗为优,但是总生存期则无统计学差异。分层分析显示ER阳性年轻妇女特别是那些没有发生化疗相关性闭经的妇女,标准化疗后加用戈舍瑞林可能获得更好的DFS,而ER阴性的妇女从卵巢抑制中获益很少。

3 LHRH类似物副作用

药物卵巢去势最主要的是绝经相关症状,主要有潮热、体重增加、多汗、头痛、血压变化、骨质疏松、性欲减退等。LHRHa联用促使患者潮热发生明显高

于经典化疗,但在脱发与恶心、晕厥等症状上联用明显小于化疗^[29]。与 CMF 化疗 6 个周期相比,前 6 个月的各项生活质量指标均优于化疗,36 个月时相似^[24]。LHRHa 停药 1 年内副作用基本消退,而化疗毒副反应要持续 30 个月^[12],LHRHa 与单用 TAM 相比,副作用发生率分别为 56% vs 41%,其中潮热 26% vs 17%;体重增加 4% vs 7%^[16]。Meta 分析显示:乳腺癌卵巢抑制治疗不增加心血管的死亡^[3],但相关报道较少。

4 小结与展望

乳腺癌是激素依赖性肿瘤,长期雌激素刺激会增加其转移和恶化的风险,药物去势是 LHRH 类似物在垂体水平抑制卵巢雌激素的合成,疗效等同于手术、放疗去势,但具有耐受性好、创伤小、可逆性等优点。药物去势由于疗效确切、耐受性好、创伤小、可逆性而成为乳腺癌卵巢去势的首选。以上多项临床试验证明药物去势在绝经前 ER 阳性乳腺癌治疗中获益,药物去势单药疗效等同于 CMF 化疗;与 TAM 相似;药物去势联合 TAM 则进一步提高疗效而优于 CMF 化疗;化疗基础上使用药物去势联合 TAM 优于单纯化疗;SOFT 和 TEXT 的联合数据分析显示卵巢抑制联合依西美坦治疗的 5 年 DFS 优于卵巢抑制联合 TAM 治疗。多数试验分析提示<40 岁的年轻 ER (+) 乳腺癌患者从药物卵巢去势中获益明显,Cuzick 等 Meta 分析^[30]报道了 11 906 例 16 项研究结果显示:当 TAM、化疗或联合治疗时,LHRHa 减少 40 岁以下女性复发率 12.7% ($P=0.02$),复发后死亡 15.1% ($P=0.03$)。化疗诱导绝经前 60%~80% 的乳腺癌永久性闭经,化疗后闭经的具有更佳的 DFS^[31]。提示化疗对绝经前乳腺癌获益可能源自对卵巢功能的抑制或衰竭。既往临床试验比较的化疗多为 CMF 方案,次于目前以蒽环及紫衫为主的化疗方案,但蒽环、紫衫类药物化疗致停经弱于 CMF^[32],理论上 LHRHa 联合应用应更具优势,尤其对于非常年轻的中高危患者或化疗后未闭经者采用卵巢去势联合 TAM 或芳香化酶抑制剂是一种适宜的辅助治疗方式。

但目前仍有诸多相关问题尚未解决:(1)药物去势尚未有优于 TAM 的结论,上述 ZIPP 试验中包含

LHRHa 单药与 TAM 单药辅助治疗组,但未对两组进行比较。(2)2005 年开始 St.Gallen 指南指出 ER(+) 乳腺癌部分中、高危患者辅助治疗应包括化疗和内分泌治疗。对于绝经前患者辅助化疗+TAM 加卵巢去势是否优于辅助化疗+TAM,目前缺乏足够证据。(3)卵巢去势+AI、卵巢去势+TAM 与 TAM 之间疗效的比较,由于早期试验设计初期,大家都比较认同 1992 年 EBCTCG 的分析结果,认为<50 岁绝经前患者接受 TAM 治疗获益不大,所以多未设置目前认为绝经前 ER(+) 乳腺癌内分泌标准治疗的 TAM 组,故无法分析三联治疗(化疗、卵巢去势和其他内分泌治疗)与单独化疗或化疗联合 TAM 治疗间疗效的差异。ABCSG-12 试验中前两者结果显示相似;ZIPP 试验对后两者仅有回顾性亚组分析;SOFT 和 TEXT 的联合数据分析(中位随访 68 个月后)显示卵巢抑制联合依西美坦治疗较卵巢抑制联合他莫昔芬治疗的 5 年 DFS 明显改善,而 OS 相似,但尚无与 TAM 的疗效比较,更有待实验的进一步结果。(4)药物去势疗法与生物治疗,理论上应能协同、提高疗效,但临床实践中有待进一步研究明确。(5)LHRH 类似物的药物去势最佳获益人群及最佳用药时间等。多项临床试验分析显示:对于年轻的中高危复发患者、化疗不能诱导去势的高危复发患者(没有发生化疗相关性闭经的患者)可能获得更好的 DFS。最佳治疗时间尚不明确。临床试验中 LHRHa 治疗设计有 18 个月、2 年、3 年或 5 年不等,由于辅助内分泌治疗缺乏可观测的直接指标,难以评估卵巢去势的真实疗效,应进行就不同用药时间的大规模临床试验研究,目前推荐药物去势持续时间 5 年。期待更多的临床试验结果为我们的临床实践提供充分的证据。

参考文献:

- [1] Gansler T, Ganz P A, Grant M, et al. Sixty years of CA; a cancer journal for clinicians [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60 (6): 345-350.
- [2] Williams C, Brunskill S, Altman D, et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy [J]. Health Technology Assessment, 2006, 10(34): 1-204.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year sur-

- vival:an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005,365(9472):1687-1717.
- [4] Pietras RJ. Biologic basis of sequential and combination therapies for hormone-responsive breast cancer[J]. *Oncologist*, 2006, 11(7): 704-717.
 - [5] Sun WL, Zhao YB, Cai L. Research progress in medical castration in breast cancer[J]. *Practical Oncology Journal*, 2014, 28(1): 81-84. [孙伟玲, 赵艳滨, 蔡莉. 乳腺癌药物卵巢去势新进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2014, 28(1): 81-84.]
 - [6] Thomas EJ, Jenkins J, Lenton EA, et al. Endocrine effect of goserelin; a new depot luteinising hormone releasing hormone agonist[J]. *Br Med J*, 1986, 293(6559): 1407-1408.
 - [7] Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 994-999.
 - [8] 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.
 - [9] Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 1992, 28A(4-5): 810-814.
 - [10] Jonat W, Kaufman M, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in pre-menopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association study [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20: 4628-4635.
 - [11] Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(12): 1711-1717.
 - [12] de Haes H, Olschewski M, Kaufmann M, et al. Quality of life in goserelin-treated versus cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil-treated premenopausal and perimenopausal patients with node-positive, early breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Trialists Group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4510-4516.
 - [13] Soreide JA, Varhaug JE, Fjosne HE, et al. Adjuvant endocrine treatment (goserelin vs tamoxifen) in premenopausal patients with operable node positive stage II breast cancer. a prospective randomised national multicenter study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2002, 28(5): 505-510.
 - [14] Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuporelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuporelin Acetate) [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(4): 2325-2332.
 - [15] Schmid P, Untch M, Koss V, et al. Leuporelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18): 2509-2515.
 - [16] Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(7): 895-904.
 - [17] Hackshaw A, Baum M, Fornander T, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(5): 341-349.
 - [18] Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24): 4621-4627.
 - [19] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 631-641.
 - [20] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2): 313-320.
 - [21] Paganì O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 107-118.
 - [22] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative

- breast cancer:a randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2003,95(24):1833-1846.
- [23] Karlsson P,Sun Z,Braun D,et al. Long-term results of International Breast Cancer Study Group Trial VIII :adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer[J]. Ann Oncol,2011,22(10):2216-2226.
- [24] Bernhard J,Zahrieh D,Castiglione-Gertsch M,et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin compared with either modality alone:the impact on amenorrhea,hot flashes,and quality of life in premenopausal patients-the International Breast Cancer Study Group Trial VIII [J]. J Clin Oncol,2007,25 (3):263-270.
- [25] Arriagada R,Lê MG,Spielmann M,et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy[J]. Ann Oncol,2005,16(3):389-396.
- [26] De Placido S,De Laurentiis M,De Lena M,et al. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer [J]. Br J Cancer,2005,92(3):467-474.
- [27] Davidson NE,O'Neill AM,Vukov AM. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive,steroid hormone receptor-positive breast cancer:results from INT 0101 (E5188)[J]. J Clin Oncol, 2005,23(25):5973-5982.
- [28] De Placido S,De Laurentiis M,De Lena M,et al. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer[J]. Br J Cancer,2005,92(3):467-474.
- [29] Fogelman I,Blake G,Blamey R,et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF)[J]. Osteoporos Int,2003,14 (12):1001-1006.
- [30] Cuzick J,Ambrosini L,Davidson N,et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer;a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials [J]. Lancet, 2007,369(9574):1711-1723.
- [31] Walshe JM,Denduluri N,Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. J Clin Oncol,2006,24(36):5769-5779.
- [32] Petrek JA,Naughton MJ,Case LD,et al. Incidence,time course,and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment;a prospective study[J]. J Clin Oncol,2006,24(7):1045-1051.

郑重声明

本刊作者谨防商务网站虚假征稿

《中国肿瘤》官网网址为: <http://www.chinaoncology.cn> 请作者直接点击进入网页,注册并登录采编系统进行投稿。如有疑问请致电 0571-88122280,88122281,13758247950,13757142507 查询。本刊邮箱为 zgzl_09@126.com 不再接受邮件投稿,所有稿件均通过采编系统管理,作者可通过采编系统查阅稿件审理进展。通过百度、谷歌等搜索后出现的注有《中国肿瘤》字样的代理征稿等相关信息,本刊均未同其签订过委托、授权或合作协议,敬请作者谨防上当!