

乳腺癌内分泌治疗预测因素的研究进展

宋方彬¹,徐军明²,姚武¹

(1. 江西省人民医院,江西 南昌 330006;2. 上海交通大学附属第一人民医院,上海 200080)

摘要:内分泌治疗是雌激素受体(ER)阳性乳腺癌治疗的重要手段之一。临床研究显示,许多接受内分泌治疗的患者在治疗期间或治疗后发生复发,这些患者对内分泌治疗原发耐药或治疗期间发生耐药。因此,有必要寻找可靠预测因子来预测哪些患者对内分泌治疗敏感。本文主要探讨临床病理因素、多基因检测及液体活检在乳腺癌内分泌治疗中的预测作用。

关键词:乳腺肿瘤;内分泌治疗;内分泌耐药;基因测定;液体活检

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)12-0977-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.12.A010

Research Progress on Predictive Factors for Endocrine Therapy in Breast Cancer

SONG Fang-bin¹, XU Jun-ming², YAO Wu¹

(1. Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China; 2. First Shanghai People's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

Abstract: Endocrine therapy(ET) is an important treatment for ER-positive breast cancer. The clinical studies have shown that patients may relapse during or following completion of adjuvant ET, and have primary resistance or develop resistance to ET during treatment, so reliable indicators are needed for patients to predict the respond to ET. This article reviews the main research progress on predictive roles of clinicopathologic parameters, multigene tests and liquid biopsy in response to ET for patients with breast cancer.

Key words: breast neoplasms; endocrine therapy; endocrine resistance; gene testing; liquid biopsy

内分泌治疗(endocrine therapy, ET)是雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌治疗的重要手段之一。将近70%的乳腺癌患者ER表达阳性,需行ET。然而在ER+患者中,ER表达亦不同,ER+患者对于内分泌制剂的反应性也存在相当大的差异,只有50%~70%的ER+患者临床上对新辅助ET敏感,40%~50%患者在辅助ET过程中或结束后发生复发^[1,2]。因此ER预测ET的价值有限,有必要探讨各种因素对ET的预测价值,为临床个体化治疗提供依据。

1 内分泌治疗及克服内分泌治疗抵抗办法

目前内分泌药物主要包括:选择性雌激素受体

拮抗剂(如他莫西芬)、雌激素抑制剂(如芳香化酶抑制剂)和选择性雌激素受体下调剂(氟维司群)。研究显示,TAM降低38%的复发风险和30%的死亡风险,使生存率的改善至少可达15年^[3]。NCCN指南认为,只要患者肿瘤细胞表达ER或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性 $\geq 1\%$,均建议接受ET,且不论年龄、肿瘤大小、淋巴结状态或者是否接受过化疗等^[4]。2015年我国专家共识认为,绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者辅助ET,使用TAM 5~10年是标准方案。联合卵巢功能抑制在小于35岁的人群中比单用TAM能明显获益。对于绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者,推荐采用TAM标准治疗,5年后如仍为绝经前状态,则继续采用TAM治疗5年,尤其是存在高危风险的患者;而对在治疗过程中转为绝经后的患者,可选择延长AI治疗直至完成10年ET。对于绝经后的患者,5年AI为标准治

收稿日期:2017-04-20;修回日期:2017-06-20

通讯作者:宋方彬,E-mail:wandianshanmusong@126.com

疗^[5]。

目前认为导致 ET 耐药的机制主要有:ER 表达缺失、ER 通路与 GFR 通路的交叉效应、PI3K/AKT/mTOR 通路上调等。解决 ET 抵抗的方法主要有两种:恢复 ER 表达和研发各种生物靶点抑制剂。分子靶向药物(如 HER2、EGFR、mTOR、CDK4/6 抑制剂)联合 ET 已成功应用于临床,并在治疗乳腺癌方面取得显著效果。通过对各种机制的不断研究并因此开发出新型靶向药物有可能逆转 ET 耐药^[6]。

2 临床病理因素与内分泌治疗

ER 预测 ET 的作用已得到广泛认同,ER 表达越高,ET 效果越好。PR 由 ER 调控,通常认为 PR 缺失反映 ER 通路无功能、与生长因子信号激活有关。在晚期乳腺癌中,ER+/PR-肿瘤患者从 ET 中的获益比 ER+/PR+肿瘤患者少的多^[7]。PR 可预测晚期乳腺癌的内分泌反应,但是在早期乳腺癌中尚有争议。Dowsett 等^[8]研究表明,ER+PR+和 ER+PR-患者从 TAM 治疗中的获益相似(RR=0.81,95%CI:0.65~1.02;RR=0.70,95%CI:0.49~0.99),PR 不能预测早期 ER+肿瘤患者从 TAM 治疗中的获益。

通常认为 HER2 是预测 ET 抵抗的指标。在晚期乳腺癌,HER2 过表达与 TAM 反应性减弱有关^[9]。在新辅助治疗中,虽然 HER2 似乎不影响来曲唑的反应性,但是 HER2 过表达肿瘤中 Ki67 表达抑制却明显减弱,表明 HER2 过表达患者 ET 抵抗^[10]。HER2 过表达与 ET 抵抗的相关性在辅助 ET 研究中也得到了验证^[8]。

在接受短期新辅助 AI 治疗后,乳腺癌 Ki67 指数下降与治疗反应和 RFS 密切相关^[11]。BIG 1-98 试验显示,在绝经后激素受体阳性乳腺癌中来曲唑较 TAM 更能改善 DFS,尤其在 Ki67 高表达患者(RR,来曲唑:TAM=0.53,95%CI:0.39~0.72),因此,Ki67 高表达可能鉴别出一群尤其能从初始来曲唑获益的患者,但是更多研究有待验证这一发现^[12]。

St.Gallen 专家共识采用免疫组化 4 指标(ER、PR、HER2 和 Ki67)来界定 Luminal A 和 Luminal B 亚型以指导临床治疗,后者在 ET 基础上表现更差的预后,提示对 ET 相对抵抗^[13]。Ellis 等^[14]在 P024 试验中提出了术前内分泌预后指数(preoperative

endocrine prognostic index,PEPI)模型,纳入新辅助 ET 3~4 个月后病理肿瘤大小、淋巴结状态、Ki67 及 ER 表达等指标能独立预测 ER+乳腺癌长期结果。在 P024 和 IMPACT 试验中,PEPI 评分为 0 (pT_{1-2} , N_0 , $Ki67 \leq 2.7\%$, ER+)能鉴别出单行 ET 复发风险却非常低的患者,他们可能避免化疗^[14]。新辅助 ET 可通过监测短期肿瘤大小变化来了解患者治疗获益情况,此外,新辅助治疗获益也反映辅助治疗获益,临床上可迅速促进新的且高效治疗方法及预测标记的研发^[15]。江泽飞等^[16]认为国内开展的多基因检测有待验证,结果尚不可靠,如果多基因检测和基本病理结果不一致,预测乳腺癌复发风险时仍建议以基本病理指标为基础。因此,患者因素(月经状态等)、病理组织特征对于乳腺癌患者 ET 疗效预测作用应该引起重视。

3 多基因检测模型

多基因阵列表达谱分析可将 ER+乳腺癌分为 Luminal A 和 Luminal B 两种亚型,并显示 Luminal A 高表达 ER 及 ER 相关基因,Luminal B 则低表达上述基因,另外还表达一些 ER-肿瘤特征的基因,提示 Luminal B 对 ET 相对抵抗。

21 基因检测(Oncotype DX)是一种适用于 ER+、淋巴结阴性乳腺癌的多基因分析工具,其 RS(recurrence score)是综合 ER、HER2 和增殖基因表达而得出。AJCC 第 8 版乳腺癌分期系统纳入了 Oncotype DX,规定检测的适应证为 $T_{1-2}N_0M_0$ 、ER+、HER2-乳腺癌^[17]。NSABP B-14 试验对 TAM 治疗的患者进行研究发现,在 RS 低、中及高危组 10 年远处复发率分别为 6.8%、14.3%、30.5%。其中 RS 低、中危患者可从 5 年 ET 中获益($P=0.039$ 和 0.002),而这种获益在高危患者中没有统计学意义($P=0.82$)^[18]。TAILORx 试验结果显示,肿瘤最大径 1.1~5.0cm(或最大径 0.6~1.0cm,核分级或组织学分级中高级)、激素受体阳性、HER2 阴性、淋巴结转移阴性、RS 低危患者,仅采用辅助 ET,其 5 年无病生存率达 99.3%^[19]。

乳腺癌指数(breast cancer index,BCI)整合 HXOB13/IL17BR 比值和分子组织学指数中的 5 个基因,将乳腺癌患者分为低、中及高危组,较单独的分子组织学指数或 HXOB13/IL17BR 比值能更好地

预测预后^[20]。TransATAC 研究显示,较 Oncotype DX 或分子指标模型,BCI 能更好地预测 ER+乳腺癌的远期复发风险,提示其可能指导后续强化 ET 方案的选择^[21]。Stockholm 研究证实 BCI 具有预测 ER+、淋巴结转移阴性、单独接受 TAM 治疗的乳腺癌患者早期(0~5 年)和远期(6~10 年)复发风险的效力^[22]。

PAM50 ROR(risk of relapse)选择乳腺癌固有分型表达谱中 50 个代表性基因,联合 18 个增殖基因和病理肿瘤大小,将乳腺癌患者分为低、中和高危组^[23]。ABCSG-8 研究显示,PAM50 ROR 也可预测 ER+乳腺癌患者的远期复发风险^[24]。但由接受 TAM 治疗患者组成的大样本研究正在验证 PAM50 对 ET 反应性的预测作用^[13]。

Endopredict 将患者分为低、高危组,可预测 ER+单行 ET 患者的长期预后。在此基础上整合患者肿瘤大小和淋巴结状态构建的 EPclin,可以较临床病理因素提供更多的预后信息,而且可以鉴别出 5 年内分泌治疗后预后很好的患者,这些患者无需延长 ET^[25]。

几乎 30%~50%的 ER 高表达患者对 AI 制剂不敏感,Turnbull 等^[26]建立 4 个基因组成的 ET 预测模型,包括治疗前两个基因 (*IL6ST* 与免疫信号相关、*NGFRAP* 与凋亡相关) 和治疗两周后两个增殖基因 (*ASPM*、*MCM4*),研究表明治疗前免疫和凋亡反应失调和初始治疗两周后细胞增殖未降低是乳腺肿瘤对 AI 治疗不反应的功能特征。

4 内分泌治疗反应性长期监测

尽管单次或序贯的肿瘤标本检测可能评估治疗前的治疗反应性,但它们不太可能预测持续反应性或耐药性的出现;另一方面,获得详实的组织病理及遗传信息是制定肿瘤治疗决策的关键。随着二代测序的发展,重复性强和无创的液态活检技术可能通过识别疾病的分子亚型、肿瘤异质性,实时、全面地监测有转移倾向乳腺癌的药物反应性以及确定新的治疗靶点,为患者量身定制个体化治疗方案。目前液体活检主要包括循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 和循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 等。

CTC 指进入外周血的肿瘤细胞。AJCC 第 8 版乳腺癌分期 cM0(i+) 进一步肯定了 CTC 的临床价

值,并明确晚期乳腺癌 CTC ≥ 5 个/7.5ml,早期乳腺癌 CTC ≥ 1 个/7.5ml 提示预后不良^[17]。大样本研究显示,基线 CTC 计数和初始治疗 3~5 周后 CTC 计数的下降纳入临床病理预测模型均能提高预后预测效能,证实了 CTC 计数在无进展生存期和 OS 方面的独立预后预测作用^[27]。CTC 计数也被建议作为晚期乳腺癌化疗和 ET 预测因子^[28]。此外,分子检测方法如全基因组检测分析 CTC 特征可能有助于阐明肿瘤的异质性和治疗抵抗性,但在临床应用前几个问题有待解决:①缺乏标准检测方法;②一些脱落在血清中 CTC 表面标记浓度低,检测困难;③与原发性肿瘤形成对照,间充质细胞在 CTC 中富集,在晚期乳腺癌治疗随访中要考虑 CTC 的异质性^[13]。

ctDNA 是指循环系统中游离、携带有肿瘤相关基因信息的 DNA 片段。ctDNA 在预测晚期患者治疗反应性上较 CTC 更加敏感;CTC 为肿瘤细胞提供 RNA、DNA 和蛋白质含量一个整体面貌,ctDNA 则是检测携带有肿瘤特异性的突变或其他基因组改变的信息,而不是 ctDNA 的水平。ctDNA 可监测治疗期间相关耐药基因突变的动态变化和分析药物导致的肿瘤克隆改变,有助于临床医师及时调整治疗方案^[29]。BOLERO-2 试验表明,ESR1 突变常见于经 AI 治疗 ER+晚期患者基线血浆样品 ctDNA 中,能促进配体非依赖受体激活和 ET 抵抗,并与较短 OS 相关^[30]。除了突变变化,ctDNA 甲基化状态可能有助于监测乳腺癌的治疗功效^[13]。此外,ctDNA 在寻找药物靶点、指导靶向治疗中的价值也值得期待。学者对 51 例乳腺癌患者标本进行二代测序,其中 84% 的患者发现至少一个药物靶点^[31]。尽管 ctDNA 在乳腺癌病情监测、预后分析及个体化用药指导方面具有良好应用前景,但是其检测缺乏规范技术流程和严格解读标准,故尚未真正进入临床实践。

5 结 语

目前基本临床病理因素如免疫组化指标 (ER、PR、HER2 和 Ki67 等) 广泛用于指导临床 ET 的应用;多基因检测如 Oncotype DX 可用于鉴别 ER+乳腺癌低复发风险亚群 (该亚群可能避免化疗或从加强的 ET 中获益),但它们对 ET 疗效预测作用还有待证实;监测 CTC 和 ctDNA 为准确预测治疗反应性

和疾病进展带来希望,虽然它们在乳腺癌的临床意义尚未确立,随着大量循证医学证据的出现,在克服相关检测技术难点后,它们长期监测内分泌反应性的临床价值也可能最终被实现;由于乳腺癌具有异质性和演变性的特征,随着分子生物学的发展,未来ET预测工具需整合广泛的分子信息,包括基因表达和获得性突变(均能影响药物反应性),只有对体现肿瘤个性特征的生物标记研究透彻,内分泌反应精准预测才有望实现。

参考文献:

- [1] Colleoni M, Montagna E. Neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancers [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 10): 243-248.
- [2] Ma CX, Sanchez CG, Ellis MJ. Predicting endocrine therapy responsiveness in breast cancer [J]. *Oncology*, 2009, 23(2): 133-142.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 771-784.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. 2017 NCCN clinical practice guidelines for breast cancer, Version 1 [M/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- [5] China expert consensus on endocrine therapy of breast cancer (2015 edition) [J]. *China Oncology*, 2015, 25(9): 755-759. [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): 755-759.]
- [6] Mancuso MR, Massarweh SA. Endocrine therapy and strategies to overcome therapeutic resistance in breast cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2016, 40(2-4): 95-105.
- [7] Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(8): 1284-1291.
- [8] Dowsett M, Houghton J, Iden C, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to estrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(5): 818-826.
- [9] Wright C, Nicholson S, Angus B, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1992, 65(1): 118-121.
- [10] Ellis MJ, Tao Y, Young O, et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3019-3025.
- [11] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 2): 951s-958s.
- [12] Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(3): 207-212.
- [13] Selli C, Dixon JM, Sims AH. Accurate prediction of response to endocrine therapy in breast cancer patients: current and future biomarkers [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 118.
- [14] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(19): 1380-1388.
- [15] De Michele A, Yee D, Berry DA, et al. The neoadjuvant model is still the future for drug development in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 2911-2915.
- [16] Jiang ZF, Xu FR. Calm thinking for precision medicine of breast cancer in the boom [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2017, 55(2): 90-94. [江泽飞, 许凤锐. 乳腺癌精准医学: 热潮中的冷思考 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(2): 90-94.]
- [17] Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2016. 589-628.
- [18] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2817-2826.
- [19] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2005-2014.
- [20] Sestak I, Zhang Y, Schroeder BE, et al. Cross-stratification and differential risk by breast cancer index and recurrence score in women with hormone receptor-positive lymph node-negative early-stage breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5043-5048.
- [21] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population [J]. *Lancet Oncol*, 2013,

- 14(11):1067–1076.
- [22] Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(15):4196–4205.
- [23] Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(5):1298–1305.
- [24] Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk; using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone [J]. Ann Oncol, 2014, 25(2):339–345.
- [25] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(18):6012–6020.
- [26] Turnbull AK, Arthur LM, Renshaw L, et al. Accurate prediction and validation of response to endocrine therapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(20):2270–2278.
- [27] Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(4):406–414.
- [28] Bhat-Nakshatri P, Wang GH, Collins NR, et al. Estradiol-regulated microRNAs control estradiol response in breast cancer cells[J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(14):4850–4861.
- [29] Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA[J]. Nature, 2013, 497(7447):108–112.
- [30] Chandarlapaty S, Chen D, He W, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(10):1310–1315.
- [31] Vasan N, Yelensky R, Wang K, et al. A targeted next-generation sequencing assay detects a high frequency of therapeutically targetable alterations in primary and metastatic breast cancers: implications for clinical practice[J]. Oncologist, 2014, 19(5):453–458.

致作者/通讯作者

本刊对所有来稿不收任何形式的审稿费,同行评议审稿费用由本刊承担。来稿刊登后即给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册,如未能及时收到,请登录 <http://www.chinaoncology.cn> 在所在杂志页面信息公告栏目中查询该期杂志作者邮寄名单,凭“挂刷号”可在当地邮局查询。因办刊经费困难,从2016年起稿酬改为给作者/通讯作者寄赠当期杂志以后的12期杂志或合订本,每期1册。在此期间,如您的邮寄地址有变化,请及时联系本刊:QQ:729586420,电话/传真:0571-88122280, E-mail:zgzl_09@126.com