

乳腺癌内分泌治疗的基本共识

江泽飞 徐兵河 宋三泰 孙燕

【主题词】 乳腺肿瘤； 内分泌治疗

【Subject words】 Breast neoplasms; Endocrine therapy

内分泌治疗是乳腺癌全身治疗的主要手段之一。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的里程碑;90 年代,第 3 代芳香化酶抑制剂的问世则使乳腺癌的内分泌治疗进入了一个新时代。2005 年 1 月 2 日,我国北方部分从事乳腺癌临床工作的专家,根据国内外学术研究进展,结合自身临床实践经验,参考乳腺癌治疗的国际指南,就内分泌治疗在乳腺癌的复发转移、术前新辅助治疗和术后辅助治疗中的作用和地位进行了讨论,并达成基本共识,由执笔者整理成文。

一、复发转移乳腺癌的内分泌治疗

复发转移晚期乳腺癌的治疗目的应该是改善患者的生活质量,延长患者的生存期。复发转移乳腺癌是否选择内分泌治疗,要考虑患者肿瘤组织的激素受体状况、年龄、月经状态以及疾病进展是否缓慢。原则上,对疾病进展迅速的复发转移患者应首选化疗,而进展缓慢的激素反应性乳腺癌患者可以首选内分泌治疗。

1. 进展缓慢复发转移乳腺癌的特点:(1)原发和(或)复发转移灶肿瘤组织雌激素受体(ER)阳性和(或)孕激素受体(PR)阳性;(2)术后无病生存期较长,如术后 2 年以后出现复发转移;(3)仅有软组织和骨转移,或无明显症状的内脏转移,如非弥散性的肺转移和肝转移,肿瘤负荷不大、不危及生命的其他内脏转移。

2. 激素反应性乳腺癌的概念:激素反应性乳腺癌是基于患者可能从内分泌治疗中获益的角度提出来的,以界定哪些患者适合内分泌治疗。满足下列条件中的 1 条或数条的患者有可能从内分泌治疗中获益:(1)原发灶和(或)复发转移灶 ER 和(或)PR 阳性;(2)老年患者;(3)术后无病间期较长;(4)既往内分泌治疗曾获益。

3. 复发转移乳腺癌内分泌治疗的基本原则:(1)尽量避免不必要的强烈化疗,以便在控制疾病进展的同时,保证患者的生存质量。(2)激素受体阳性、进展缓慢的复发转移乳腺癌,绝经后患者可以首选内分泌治疗,绝经前患者可以考虑药物性卵巢去势联合内分泌药物治疗。(3)首选化疗的激素受体阳性患者,在化疗无效、肿瘤未控的治疗间隙,或患者因任何原因不能耐受继续化疗时,应及时给予内分泌治

疗。(4)在治疗阶段,严格疗效评价标准,本着“效不更方,无效必改”的原则,在每次治疗失败后,都提倡化疗和内分泌治疗合理的序贯使用,疾病发展相对缓慢阶段可以序贯应用不同类型的内分泌治疗药物。(5)治疗后,晚期患者疾病长期保持稳定应视为临床获益,因为持续稳定 6 个月以上的患者,生存期与完全缓解(CR)、部分缓解(PR)患者相同。基于内分泌治疗更适合长期用药的特点,应该尽量延长治疗用药时间,尽可能用到疾病进展,以延长患者的生存期。

4. 药物选择:对于绝经后复发转移乳腺癌,一线内分泌治疗药物首选第 3 代芳香化酶抑制剂,包括阿那曲唑、来曲唑和依西美坦。在复发转移乳腺癌的一线内分泌治疗中,新一代芳香化酶抑制剂明显优于三苯氧胺^[1],在三苯氧胺治疗失败的复发转移乳腺癌的二线治疗中,第 3 代芳香化酶抑制剂比甲地孕酮更有效。绝经前复发转移乳腺癌患者应首选化疗,适合或需要内分泌治疗时,可以采取药物性卵巢去势联合应用芳香化酶抑制剂。

一般认为,绝经的判定需要符合下列条件之一:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)年龄在 45 - 60 岁之间,自然停经 1 年以上;(3)双侧卵巢切除术后;(4)双侧卵巢放疗去势后。以下情况需要根据血雌激素(E2)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)的水平,判断患者是否达到了绝经后水平:(1)年龄在 45 ~ 60 岁之间,自然停经不足 1 年;(2)45 岁以下,因化疗等其他原因停经;(3)曾接受单纯子宫切除术而保留卵巢。但应注意,有时患者的血激素水平会因化疗发生暂时的改变,所以判定这部分患者是否绝经应慎重,需要动态检测激素水平。

复发转移乳腺癌首选芳香化酶抑制剂治疗失败后,可以考虑化疗。适合继续采用内分泌治疗时,可以选择孕激素或选择性 ER 调节剂氟维司群。鉴于目前第 3 代芳香化酶抑制剂(失活)剂之间不存在交叉耐药的证据不足,当某一芳香化酶抑制剂治疗失败后,选择另一个第 3 代芳香化酶抑制剂时应慎重。

除对绝经前患者,目前大多数专家不主张不同类别内分泌药物之间联合应用,因为尚无临床试验的证据表明联合用药比单药治疗效果更好。

内分泌治疗药物和化疗药物合用是否提高疗效尚无定论。尽管有三苯氧胺联合化疗可能逆转化疗耐药的实验和小样本临床研究报告,以及孕激素联合化疗增加疗效、减轻

作者单位:100071 北京,军事医学科学院附属医院乳腺科(江泽飞、宋三泰);中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院内科(徐兵河、孙燕)

化疗不良反应的临床报告,但目前并不主张内分泌药物和化疗药物联合应用,尤其是第 3 代芳香化酶抑制剂,还没有它们与化疗药物合用的成功经验。孕激素可以改善转移晚期乳腺癌患者的一般状况,与化疗药物合用可以增强患者对化疗的耐受性。

二、术前新辅助内分泌治疗

术前新辅助内分泌治疗,可以作为绝经后激素受体阳性患者术前治疗的另一选择,尤其是不适合化疗的老年患者,可经过新辅助内分泌治疗缩小肿瘤后,再考虑手术切除。术前内分泌治疗有效的患者,手术后可以采用同样的药物作为术后辅助内分泌治疗。临床研究结果表明,第 3 代芳香化酶抑制剂用于绝经后患者的新辅助治疗,疗效优于三苯氧胺。新辅助内分泌治疗的最佳治疗疗程,根据 1~2 个月治疗后的疗效确定,肿瘤缩小的患者可以在 3~4 个月治疗后考虑手术,也可以治疗 4~6 个月后再手术。

目前,术前新辅助内分泌治疗在临床应用方面存在较大困难。原因在于,那些需要术前治疗的局部晚期患者,如果采用新辅助化疗,只需明确病理诊断就可以开始,而且一线联合化疗的有效率较高;而采用术前新辅助内分泌治疗,则需要等待肿瘤组织的激素受体检测结果,激素受体阴性的患者不适于选用内分泌治疗,而中国妇女激素受体阳性率仅为 50% 左右。随着人口老龄化加剧和医疗保险覆盖到更多的老年患者,以及医患双方对内分泌治疗认识的不断深入,术前新辅助内分泌治疗的临床应用会更加广泛。

三、术后辅助内分泌治疗

三苯氧胺是早期乳腺癌术后辅助内分泌治疗的基本药物。目前,关于三苯氧胺在乳腺癌术后辅助治疗中的应用有以下基本共识^[2,3]:(1)辅助内分泌治疗的决定因素为激素受体状况,ER 阳性者效果最好,部分 ER 阴性但 PR 阳性的患者也可以使用三苯氧胺;(2)三苯氧胺合适的服药时间为 5 年,再延长用药时间不能提高疗效;(3)三苯氧胺的疗效与患者的年龄关系不大,绝经前后均可使用;(4)服用三苯氧胺能显著降低 ER 阳性患者对侧乳腺癌的发生风险;(5)长期服用三苯氧胺将明显增加罹患子宫内膜癌的风险;(6)ER 阳性患者化疗后加三苯氧胺,比单用化疗或单用三苯氧胺效果好,且化疗后序贯合用三苯氧胺的效果优于同时合用。

三苯氧胺作为乳腺癌内分泌治疗的代表性药物,不良反应比化疗药物明显轻,多数患者和健康妇女均可耐受 5 年甚至更长时间的三苯氧胺连续治疗。常见的不良反应有乏力、颜面潮红、皮疹、阴道干燥、阴道出血,较少见的不良反应有纳差、恶心、腹泻、出汗、体重增加和静脉血栓。鉴于三苯氧胺已广泛用于临床,且有健康妇女作为预防用药,所以要警惕长期用药可能出现的少见但重要的不良反应,如眼毒性、

增加血栓形成和子宫内腺癌风险。

对绝经后早期乳腺癌患者行术后辅助治疗,第 3 代芳香化酶抑制剂的疗效优于三苯氧胺。绝经后患者不同阶段加用第 3 代芳香化酶抑制剂,疗效优于单用三苯氧胺 5 年。

对于绝经前乳腺癌患者,术后单纯辅助化疗疗效不够,再加上卵巢去势治疗效果可能会更好。在各种卵巢去势方法中,卵巢切除术的优点是彻底阻断卵巢来源的雌激素,缺点是手术创伤及不可逆性;放疗卵巢去势的缺点是所需时间较长,阻断卵巢功能可能不完全,也有可能造成毗邻器官的放射损伤;药物性卵巢去势,克服了手术和放疗去势的缺点,且安全有效,符合保证疗效和提高生活质量的现代乳腺癌治疗原则,更为众多年轻患者所接受。药物性卵巢去势联合芳香化酶抑制剂治疗绝经前晚期乳腺癌疗效明确。对激素受体阳性的绝经前早期乳腺癌患者行术后辅助治疗,药物性卵巢去势与 CMF 方案(环磷酰胺、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶)化疗等效,而在标准化疗后再加卵巢去势是否提高疗效尚无结论。

对绝经后激素受体阳性患者,术后辅助内分泌治疗可以选择:(1)术后 5 年阿那曲唑或来曲唑。(2)三苯氧胺 2~3 年后,再序贯使用 2~3 年依西美坦或阿那曲唑;三苯氧胺 5 年后,再加用来曲唑 5 年。(3)不能承受芳香化酶抑制剂治疗的患者,仍然可以用三苯氧胺 5 年。

对绝经前激素受体阳性的患者,可先给予三苯氧胺 2~3 年,届时再根据患者的月经状况以及是否有复发转移的高危因素,参照绝经后激素受体阳性患者的治疗原则,决定是继续三苯氧胺,还是改用芳香化酶抑制剂或药物性卵巢去势联合芳香化酶抑制剂。

参加讨论的专家:军事医学科学院附属医院(江泽飞、宋三泰);中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院(徐兵河、孙燕);北京大学临床肿瘤学院北京肿瘤医院(欧阳涛、任军、林本耀);北京协和医院(孙强);第四军医大学西京医院(王岭);山东省肿瘤医院(王永胜);天津大学肿瘤医院(王华庆、张瑾);辽宁省肿瘤医院(张斌);山西省肿瘤医院(梁小波);北京大学人民医院(张嘉庆)

参 考 文 献

- 1 江泽飞,宋三泰. 乳腺癌内分泌治疗的新思路和新策略. 中华肿瘤杂志,2003,25:410-411.
- 2 江泽飞,宋三泰. 乳腺癌术后辅助治疗最新指导原则. 肿瘤研究与临床,2001,13:293-295.
- 3 江泽飞,宋三泰. 乳腺癌辅助内分泌治疗若干问题的新认识. 中华肿瘤杂志,2001,23:81-83.

(收稿日期:2005-03-04)

乳腺癌内分泌治疗的基本共识

作者: [江泽飞](#), [徐兵河](#), [宋三泰](#), [孙燕](#)
 作者单位: [江泽飞, 宋三泰 \(100071, 北京, 军事医学科学院附属医院乳腺科\)](#), [徐兵河, 孙燕 \(中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院研究所肿瘤医院内科\)](#)
 刊名: [中华肿瘤杂志](#) **ISTIC** **PKU**
 英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF ONCOLOGY](#)
 年, 卷(期): 2006, 28(3)
 被引用次数: 18次

参考文献(3条)

1. [江泽飞, 宋三泰](#) 乳腺癌内分泌治疗的新思路和新策略[期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2003
2. [江泽飞, 宋三泰](#) 乳腺癌术后辅助治疗最新指导原则[期刊论文]-[肿瘤研究与临床](#) 2001
3. [江泽飞, 宋三泰](#) 乳腺癌辅助内分泌治疗若干问题的新认识[期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2001

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [江泽飞, 宋三泰, 刘晓晴, 黄长江, 李彦博, 徐建明, 王志坚, 汤仲明](#) 369例ER阳性乳腺癌辅助内分泌治疗的前瞻性临床研究 -[中华肿瘤杂志](#)2001, 23(5)

目的评价ER阳性乳腺癌根治术后辅助内分泌治疗的效果。方法 ER阳性的根治性术后乳腺癌患者分为内分泌治疗及化疗两组, 进行全身辅助治疗。内分泌治疗组194例, 服用三苯氧胺(TAM)5年, 其中绝经前患者均先切除双侧卵巢后再服用TAM。化疗组175例, 主要采用CMFVP或CMF方案。结果绝经后患者的内分泌治疗组和化疗组5年无病生存率分别为78.4%和45.4%($P<0.01$), 5年总生存率分别为83.3%和52.9%($P<0.05$); 绝经前患者的内分泌治疗组和化疗组5年无病生存率分别为72.8%和35.7%($P<0.01$), 5年总生存率分别为80.7%和60.0%($P<0.05$)。但是I期患者及腋淋巴结转移 ≥ 8 个的患者, 两者疗效差异无显著性($P>0.05$)。结论 ER阳性乳腺癌术后辅助内分泌治疗效果优于或等于化疗。

2. 期刊论文 [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)

近年来, 乳腺癌的内分泌治疗受到了越来越广泛的重视, 有关乳腺癌内分泌治疗的策略也正在发生着深刻变化。因此, 正确把握乳腺癌的治疗策略, 将有助于提高乳腺癌的内分泌治疗效果。

3. 期刊论文 [沈坤炜, 沈镇宙](#) 乳腺癌内分泌治疗2004博鳌会议共识 -[循证医学](#)2004, 4(3)

1 转移性乳腺癌的内分泌治疗

转移性乳腺癌内分泌治疗的目的是改善患者生活质量及延长生存期。内分泌治疗用于转移性乳腺癌的治疗已有一百多年的历史, 与全身化疗相比, 内分泌治疗方便, 毒副反应小, 中位缓解期相对较长, 治疗费用相对较低, 因此, 内分泌治疗较化疗更适合于对内分泌治疗有反应的转移性乳腺癌的治疗。

4. 期刊论文 [胡艳萍](#) 乳腺癌内分泌治疗的现状和问题 -[医学综述](#)2002, 8(11)

乳腺癌的内分泌治疗, 无论是作为乳腺癌术后预防复发转移的辅助治疗, 还是复发转移后的解救治疗都有十分重要的地位。但在我国广大医生及乳腺癌患者心中, 内分泌治疗还只是一个无足轻重的治疗手段, 根据国际权威组织统计, 内分泌治疗在中国肿瘤药物市场所占份额仅为4%, 美国为其6倍, 欧洲高达11.5倍, 即使具有相似肿瘤发病谱的日本的台湾省也约占12%[1], 这说明我国内分泌治疗与发达国家及地区相比还有很大差距。因此加强乳腺癌内分泌治疗的宣传和学习非常重要, 本文参阅国内外相关文献, 对乳腺癌内分泌治疗的现状及存在的问题综述如下。

5. 期刊论文 [王俊斌, 郑荣生](#) 乳腺癌新辅助内分泌治疗研究进展 -[蚌埠医学院学报](#)2009, 34(11)

乳腺癌发病开始就可能存在微转移, 前移全身性治疗时间是必然的。新辅助内分泌治疗(neoadjuvant endocrine therapy, NAET)是指对乳腺癌患者应用局部治疗前进行的全身性内分泌治疗。NAET和新辅助化疗相似, 能够使那些对内分泌治疗敏感的乳腺癌达到原发灶和区域淋巴结降期的目的, 从而提高乳腺癌的局部控制率, 为可能需要行乳房切除术的患者提供保留乳房的机会; 并能使一些不能手术治疗的局部晚期乳腺癌转化为可行手术治疗的肿瘤, 为改善晚期乳腺癌提供治疗机会; 且能抑制体内已经存在的微小转移灶; 新辅助内分泌治疗还能够提供肿瘤对激素敏感性方面的宝贵资料, 可有效地指导术后辅助治疗。NAET的副作用少, 一个潜在的优点是围手术期可持续使用。

6. 期刊论文 [李荣萍, 任佳, 吕文静, 张立娜, 刘峰](#) 来曲唑在绝经后乳腺癌新辅助内分泌治疗中的应用 -[山东医药](#)

2009, 49(32)

目的 评价来曲唑在绝经后乳腺癌新辅助内分泌治疗中的应用价值。方法 对110例绝经后乳腺癌患者进行来曲唑新辅助内分泌治疗, 设置他莫西芬新辅助内分泌治疗为对照组。结果 来曲唑组内分泌治疗前后乳腺癌临床分期方面有统计学差异($P<0.05$); 来曲唑组临床疗效明显优于他莫西芬组($P<0.05$)。两组均未出现明显毒副反应。结论 来曲唑新辅助内分泌治疗绝经后乳腺癌安全、有效, 是优于他莫西芬的新辅助内分泌治疗方案。

7. 期刊论文 [张思伟, 吕霞, 刘晓雁](#) 内分泌治疗对女性乳腺癌患者的骨量影响 -[广东医学](#)2009, 30(2)

目的 探讨内分泌治疗对女性乳腺癌患者骨密度水平的影响。方法 采用法国CHALLENGER公司双能X线骨密度仪, 测定72例应用内分泌治疗(观察组)和72例同年非内分泌治疗(对照组)乳腺癌患者的腰椎(L2~4)及左髋部骨密度值。结果 (1)观察组腰椎骨密度(BMD)较对照组明显降低, 差异有显著性($P<0.01$); 而左侧整体髋BMD也较对照组降低, 差异有显著性($P<0.05$)。(2)两组绝经后患者骨量减少的发生率和骨质疏松的发生率, 均高于对照组, 差异有显著性($P<0.05$)。结论 绝经后乳腺癌患者不同程度地存在骨量减少和骨质疏松, 内分泌治疗可使乳腺癌患者BMD明显下降, 对接受内分泌治疗的乳腺癌患者, 定期BMD监测和预防性骨质疏松治疗是有必要的。

8. 期刊论文 [黄佩珊, 朱淡萍, 陈丽香, 陈少红, 陈奕娜](#) 乳腺癌新辅助内分泌治疗及其保乳手术的护理 -[广东医学](#)

2008, 29(11)

探讨乳腺癌新辅助内分泌治疗及其保乳手术的优势及护理特点。方法对IIA期至IIIB期行新辅助内分泌治疗的29例乳腺癌患者进行临床观察, 分析其治疗过程的副作用及患者的心理状态、生活质量、手术和保乳情况。结果全组患者顺利完成3个月的内分泌治疗后原发灶明显缩小, 有效地降低了临床TMM分期, 其中16例患者接受保乳治疗, 另13例患者行乳腺改良根治术。保乳手术率达到了55.2%, 随访13~61个月均未发现有复发或转移的病例。结论新辅助内分泌治疗毒、副反应低, 患者心理状况稳定, 护士耐心的解释及疏导, 使患者顺利完成新辅助内分泌治疗, 提高了手术或保乳的机会, 生活质量明显改善。

9. 期刊论文 [沈坤炜, 陈灿铭, 沈镇宙](#) 乳腺癌辅助内分泌治疗的现状和展望 -[中华肿瘤杂志](#)2003, 25(6)

辅助内分泌治疗是乳腺癌综合治疗中的重要组成部分。1998年英国早期乳腺癌协作组 (EBCTG) 的资料显示[1], 乳腺癌术后用三苯氧胺作为辅助内分泌治疗, 可使乳腺癌术后复发率相对减少47%, 死亡率相对减少26%。近年来, 随着第三代芳香化酶抑制剂逐渐地被用于乳腺癌的辅助内分泌治疗, 乳腺癌辅助内分泌治疗的疗效有望得到进一步的提高。

10. 期刊论文 杨名添, 连臻强, YANG Ming-Tian, LIAN Zhen-Qiang 乳腺癌内分泌治疗的进展 -癌症2007, 26(4)

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌综合治疗的重要组成部分, 其疗效已得到广泛的认可。随着新的内分泌药物的出现, 乳腺癌的内分泌治疗也取得了新的进展。目前, 三苯氧胺对绝经前患者仍是内分泌治疗的标准用药, 但对绝经后患者应用芳香化酶抑制剂会有更大的效益。芳香化酶抑制剂及药物去势等多个大型的临床研究还在进行并备受关注。本文概述乳腺癌的内分泌治疗并着重介绍近期的进展。

引证文献(18条)

1. 蒋正来. 老年乳腺癌术后临床特征回顾性分析[期刊论文]-中国老年保健医学 2009(4)
2. 庞彩霞, 李智贤, 丁雪明, 张莉, 韦康来, 黄克强. 乳腺浸润性导管癌: 超声征象与ER、C-erbB-2表达的关系[期刊论文]-中国医学影像技术 2009(3)
3. 陆艳姣. 乳腺癌内分泌治疗药物及时机选择策略[期刊论文]-现代肿瘤医学 2009(1)
4. 谭迪艳, 吴丹, 高志刚, 张婷. 超声引导自动活检术在乳腺癌术前病理诊断的价值[期刊论文]-江苏医药 2009(1)
5. 贺飞, 吴卫华, 王佳玉. 临床常用的乳腺癌内分泌治疗药物[期刊论文]-临床药物治疗杂志 2008(5)
6. 陈道宝, 杨红健. 乳腺癌ER与FES-PET[期刊论文]-中国肿瘤 2008(7)
7. 马海琳, 周小娟, 刘娟. β -榄香烯联合三苯氧胺抑制乳腺癌MCF-7细胞生长的实验研究[期刊论文]-现代肿瘤医学 2008(4)
8. 刘荫华. 乳腺癌诊治中应重视的几个问题[期刊论文]-中国实用外科杂志 2008(1)
9. 翟晨彤. 老年乳腺癌的治疗体会[期刊论文]-齐齐哈尔医学院学报 2007(24)
10. 陈祥锦, 张惠灏, 许东坡. 82例老年女性乳腺癌临床分析[期刊论文]-福建医药杂志 2007(6)
11. 刘洁琼, 周恩相. 乳腺癌的内分泌治疗及新进展[期刊论文]-医学综述 2007(23)
12. 郭艳辉, 任芳. 乳腺癌内分泌治疗[期刊论文]-中外医疗 2007(18)
13. 路志忠, 吴斌, 时德. 乳腺癌新辅助内分泌治疗[期刊论文]-中国普通外科杂志 2007(11)
14. 于宏, 续哲莉. 雌、孕激素受体在乳腺癌及增生性病变组织中的表达及意义[期刊论文]-中国实验诊断学 2007(11)
15. 翟晨彤. 528例乳腺癌术后行内分泌治疗的体会[期刊论文]-中国实用医药 2007(34)
16. 朱丽英. 妊娠哺乳期乳腺癌37例临床分析[期刊论文]-实用肿瘤学杂志 2007(5)
17. 贺小英, 韩国华. 雌激素受体阳性乳腺癌术后患者化疗联合三苯氧胺与单一治疗疗效分析[期刊论文]-中国煤炭工业医学杂志 2007(7)
18. 李庆, 顾禾, 付荣湛, 张丽丽. NCT联合NET在绝经后乳腺癌患者中的应用[期刊论文]-中国普通外科杂志 2010(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhzh1200603021.aspx

授权使用: 沈阳分公司(lijie), 授权号: 0d121744-bdfb-4dcd-91e6-9e0000fb9043

下载时间: 2010年9月29日