

来曲唑在绝经后受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗中的应用

李艳萍, 高宏, 冯宇, 吕淑贞 (北京世纪坛医院肿瘤外科乳腺中心, 北京 100038)

摘要: 目的 评估来曲唑在绝经后雌激素和/或孕激素受体(ER/PR)阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗中临床应用价值、耐受性及与临床病理因素的相关性。方法 38例绝经后中晚期乳腺癌, 给予来曲唑治疗 3~12个月, 平均 4个月, 并观察疗效, 手术前后肿瘤标本进行 ER, PR, Her-2, Ki-67 检测, 术后继续服用来曲唑, 并随访 1~3年。结果 临床客观缓解 68.4%, 超声客观缓解 55.3%, 3例进展(7.9%)后改为化疗。病理评价(33例手术)完全缓解 1例(2.6%), 部分缓解 26例(78.8%), 稳定 6例(18.2%)。治疗后 33例(86.8%)病人行手术治疗, 其中保乳手术 7例(21.2%), 改良根治术 26例(78.8%)。组织学分级低的肿瘤有效率高($P<0.05$)。疗效与 HER-2 表达情况无关, Ki-67 在治疗后下降, 治疗前后相比差异显著($P<0.05$)。治疗中 6例病人出现 I 级不良反应(15.8%)。部分病人治疗后雌或孕激素受体表达消失。结论 绝经后受体阳性乳腺癌采用来曲唑新辅助内分泌治疗安全、有效、耐受性好, 治疗后保乳率高, 特别对年老体弱者是一良好选择。

关键词: 来曲唑; 绝经后乳腺癌; 新辅助内分泌治疗; 受体阳性

中图分类号: R979.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0365-05

作者简介: 李艳萍, 女, 博士, 副教授, 硕士

Tel: 15301378638

E-mail: liyanping112@yahoo.com.cn

中国现代应用药学 2010 年 4 月第 27 卷第 4 期

Chin JMAP, 2010 April, Vol.27 No.4

• 365 •

Application of Letrozole in Neoadjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Breast Cancer with Receptor Positive

LI Yanping, GAO Hong, FENG Yu, LÜ Shuzhen(Department of Breast, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess clinical application value, survivability, and the correlation to clinicopathologic factors of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients with ER(+) and/or PR(+). **METHODS** A total of 38 elderly patients with breast cancer were given letrozole for 3–12 months, 4 months in average, ER, PR, Her-2 and Ki-67 were detected before and after surgery, all patients were followed up for one to three years. **RESULTS** Clinical objective response is 68.4%. Sonography objective response is 55.3%. Complete remission achieved in 1 case (2.6%), partial remission in 26 cases(78.8%), no change in 6 cases(18.2%), the disease in 3 cases(7.9%) was progressed and changed into chemotherapy later. 33 cases(86.8%) were performed operation after treatment, 7 cases(21.2%) treated with BCS and 26 cases(78.8%)with mastectomy. There are no correlation found between response and the expression of HER-2. The expression of Ki-67 is remarkable decreased after treatment with letrozole ($P<0.05$). Several patients lose their ER or PR expressions after treatment. **CONCLUSION** Neoadjuvant endocrine therapy with letrozole for postmenopausal patients with receptor-positive breast cancer could effectively decrease or delay the advancement of tumor, the method is effective and safe, especially for elderly women whom are sickish and ineligible for radical mastectomy.

KEY WORDS: letrozole; postmenopausal breast cancer; neoadjuvant endocrine therapy; hormone receptor positive

新辅助化疗在局部晚期乳腺癌中的作用已得到充分肯定^[1]。局部晚期乳腺癌因局部区域侵及范围广、手术切除的复发率高,曾是外科治疗的一大难题。化疗在减少机体的肿瘤负荷的同时也给机体造成一定的损伤,老年患者对化疗耐受性较差,而内分泌治疗则相对安全。术前的新辅助内分泌治疗和新辅助化疗疗效相似,能使那些对内分泌治疗敏感的乳腺癌原发灶缩小,从而提高乳腺癌的局部控制率和保乳率^[2],以来曲唑为代表的第3代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)的新辅助内分泌治疗为这些病人提供了新的选择。来曲唑用于绝经后雌激素和/或孕激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗中临床应用也偶见报道^[3],但未见疗效与临床病理因素的相关性的研究文献。本文总结38例服用来曲唑进行新辅助治疗的近期疗效,并分析了临床病理变量与疗效的关系,治疗前后病理情况变化与疗效的相关性,试图找出可能的机制。

1 材料与方法

1.1 临床资料

38例为2005年12月—2009年7月我科收治的绝经后原发乳腺癌患者,中位年龄57岁(54~78岁)。按照第6版AJCC乳腺癌TNM分期标准,IIb期20例,IIIa期12例,IIIb期6例。原发肿瘤大小为2.4~6.8 cm(平均4.5 cm)。并存冠心病7例,高血压病11例,糖尿病3例,慢性支气管炎肺气肿2例。

1.2 方法

38例均经空芯针穿刺活检确诊为浸润性乳腺癌。且免疫组化病理报告为雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性,手术前后同时进行HER-2, Ki-67检测。38例中,浸润性导管癌32例,浸润性小叶癌4例,浸润性导管癌与浸润性小叶癌混合型2例;组织学分级I级7例,II级20例,III级11例;HER-2无表达27例,过表达11例;ER(+)PR(+)21例,ER(+)PR(-)10例,ER(-)PR(+)7例,ER阳性病人中ER(+)15例,ER(++~+++)+16例。

分别给予来曲唑(瑞士诺华制药公司生产,规格:2.5 mg,批号:S0468)2.5 mg·d⁻¹,直至患者手术。共计服药时间:3~12个月(中位时间4个月)。手术前后肿瘤标本行ER, PR, Her-2, Ki-67检测,术后继续服用来曲唑,并随访1~3年。

免疫组化检测采用SP法,实验步骤按试剂盒说明书操作。

1.3 疗效评价

采用体检测量法和影像学(美国GE公司,超声诊断仪LOGIQ 9)检测,按WHO抗肿瘤药物客观疗效标准评价,有效率=完全缓解+部分缓解。病理疗效按照我国常见恶性肿瘤诊治规范中乳腺癌术前放疗及化学药物治疗疗效的组织学评定标准。

1.4 结果判断

肿瘤细胞核染色 $\geq 10\%$ 定为ER, PR阳性;HER-2阳性物质定位于细胞膜。阳性判断标准:(-)为 $<10\%$ 肿瘤细胞染色或无染色; (+)为肿瘤细胞染

色 $\geq 10\%$ ，染色呈较弱的淡黄色；(++)为 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞染色，染色呈黄或深黄色；(+++)为 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞染色，染色呈棕黄色。其中将(-)，(+)定为HER-2无表达；(++)，(+++)定为HER-2过表达；Ki-67结果判定：以肿瘤细胞出现明显的棕黄色颗粒为阳性表达。根据阳性肿瘤细胞占全部肿瘤细胞的比例将阳性结果分为3级，(+)：阳性细胞10%；(++)：阳性细胞介于10%~60%之间；(+++)：阳性细胞 $>60\%$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计软件包检验、分析。采用 χ^2 检验和确切概率法进行统计学分析， $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 内分泌治疗的疗效

38 例患者均接受弗隆新辅助内分泌治疗，耐受性良好，3 例病人出现轻度骨关节疼痛，2 例病人出现疲劳和面部潮红，1 例出现血脂轻度增高。治疗后临床客观缓解 68.4%，超声客观缓解 55.3%，3 例(7.9%)进展后改用化疗，2 例病人因健康缘故未行手术，一直服用来曲唑治疗。病理评价完全缓解 1 例(2.6%)，术后标本仅残留原位癌组织，部分缓解 26 例(78.8%)，疾病稳定 6 例(18.2%)。临床分期，III期降为II期 7 例，II期降为I期 3 例。治疗后 33 例病人行手术治疗，其中保乳手术 7 例(21.2%)，改良根治术 26 例(78.8%)。

2.2 临床病理变量与疗效之间关系

分化差的肿瘤对内分泌治疗敏感性差，有效率低，组织学分级低的肿瘤治疗效果好，与高分级肿瘤相比差异显著($P<0.05$)。临床疗效与临床分期、Her-2 表达、ER 表达强度无明显相关见表 1。

2.3 治疗前后病理情况变化及与疗效之间的关系

在 ER 阳性的病例中，有 3 例治疗后转阴，PR 阳性病例中有 2 例治疗后转阴。ER、PR、阳性表达率、Her-2 过表达比率治疗前后相比无统计学差异，新辅助治疗后 Ki-67 的表达明显下降，与治疗前相比，差异显著($P<0.05$)，见表 2。

3 讨论

新辅助内分泌治疗给局部晚期乳腺癌带来了极大的希望，大量临床试验证明对于绝经后激素敏感的乳腺癌，新辅助内分泌治疗较新辅助化疗有更明显的优势^[4]。Semiglazov^[5]研究比较了新辅助化疗与新辅助内分泌治疗的疗效，121 例雌激素或孕激素受体阳性绝经后乳腺癌随机分为新辅助内分

表 1 临床病理变量与临床疗效之间相关性

Tab 1 Correlation between clinicopathologic variables and therapeutic effect

临床病理因素	有效率/%	P 值
组织学分级		
I	6/7(85.7)	0.015 ¹⁾
II	15/20(75)	
III	4/11(36.4)	
临床分期		
II	14/20(70)	0.564
III	11/18(61.1)	
ER		
+	11/15(73.3)	1.0
++	12/16(75)	
PR		
-	21/31(67.7)	1.0
+	5/7(71.4)	
Her-2		
+	7/11(63.6)	0.803
-	20/27(74.1)	

注：1)为 I+II 与 III 比较

Note: 1) III compared with I+II

表 2 治疗前后病理资料对比

Tab 2 Pathological information before and after treatment

	治疗前/%	治疗后/%	P 值
例数	38	33	
ER 阳性	31(81.6)	23(69.7)	0.373
PR 阳性	28(73.7)	21(63.4)	0.518
Her-2(++~+++)	11(26.3)	7(21.2)	0.455
Ki67(++~+++)	37(97.4)	27(81.8)	0.044

泌治疗组和新辅助化疗组，内分泌组用阿那曲唑 1 mg·d⁻¹ 或依西美坦 25 mg·d⁻¹，连续治疗 3 个月；化疗组用阿霉素 60 mg·m⁻²、紫杉醇 200 mg·m⁻²，3 周 1 次，连续 4 个周期。结果发现 2 组客观缓解率、保乳率相似。化疗组毒性反应发生率高，而内分泌治疗组病人耐受性良好。P024 新辅助内分泌治疗试验中来曲唑组总有效率为 55%，三苯氧胺组为 36%，来曲唑治疗组病人保乳率更高^[6]。大量临床试验表明：第 3 代芳香化酶抑制剂无论从复发、转移性乳腺癌，还是术前、术后辅助内分泌治疗的随机试验结果均显示其疗效优于三苯氧胺。

本研究对绝经后雌或孕激素受体阳性乳腺癌，应用弗隆中位治疗 4 个月，临床和超声评价有效率与文献报道相似^[7]。组织学分级低的肿瘤有效率高达 77.8%，这与分级低的肿瘤 ER 呈阳性率高有关。病理评价完全缓解 1 例，该患者术后标本仅残留原位癌组织。在新辅助内分泌治疗中 AIs 应用于激素受体阳性乳腺癌可提高客观缓解率和保乳手术率。AIs 应用于新辅助治疗最佳治疗期限仍未确定，有研究表明超过 4 个月的新辅助内分泌治疗疗效显

著, 更长的治疗时间部分患者可以提高缓解率。本研究中 2 例患者延续使用AIs至12个月, 肿块稳定, 3 例持续应用弗隆时出现疾病进展。Krainick^[8]的研究没发现新辅助内分泌治疗最佳的治疗时限, 但超过一半病人在术前来曲唑治疗4个月就从不能保乳变成可以保乳, 延长治疗至8个月可以使一些病人肿瘤进一步缩小, 该研究的意向治疗人群(ITT人群)治疗后保乳率为75.9%, 明显高于本研究的21.2%, 考虑可能与本研究所选择的病例病期较晚有关。本研究与马特、王永霞的研究中来曲唑治疗后的保乳率分别为28.6%和16.7%相似^[3,7]。Dixon^[9]的研究得出相似的结论, 进而认为对于生存期短的老年妇女, 单独应用来曲唑可以长期控制疾病。有专家认为^[10]新辅助内分泌治疗的病理CR较低, 对肿瘤局部控制率有限, 肿瘤缩小后如无手术禁忌症应适时手术, 不可一味依赖内分泌治疗试图达到长期控制局部肿瘤的效果, 否则可能出现肿瘤因耐药而复燃。本研究中在ER阳性的病例中, 有3例治疗后转阴, PR阳性病人中有2例治疗后转阴。转阴的机制还不甚明了, 但有研究表明在术前与术后重复ER分析提示肿瘤存在ER表达不稳定亚群, 新辅助内分泌治疗后失去ER表达的肿瘤, 临床上侵袭性更强, 治疗策略上也应相应改变^[11]。Ki-67抗原是一种贯穿表达于增殖期细胞中的核抗原, 是反映细胞群体增殖活性的可靠指标。其基因定位于人第10号染色体, 有2种变异体, 基因全长分别11.5 kb和12.5 kb, 由15个外显子组成, 其在维持细胞增殖活性中起重要作用。在有丝分裂期的G₁、S、G₂期和M期均有合成, 而在G₀期缺失, 由于其半衰期短, 可以准确地反映细胞的增殖活性, 其结果明显优于PCNA指数、DNA指数、DNA倍体含量等表示细胞增殖的指标。近年国内外研究结果已证明^[12]Ki-67表达与肿瘤的恶性程度及预后有关, 在恶性肿瘤侵袭、转移过程中起重要作用。本研究中治疗后疗效与Her-2表达情况与马特等的研究相似, 但国内学者很少选用Ki-67作为新辅助内分泌治疗疗效指标进行观察。本研究发现新辅助治疗后Ki-67的表达明显下降, 与治疗前相比, 差异显著($P<0.05$)。

然而AIs应用于新辅助内分泌治疗时仍有众多问题亟待解决, 如AIs应用于新辅助治疗的最佳治疗时限; 评估AIs疗效的预测因子; 哪种AIs在新辅助治疗中疗效最好等, 这样的研究正在进行中^[13-14]。Viola^[15] 研究比较了三苯氧胺与阿那曲

唑、依西美坦新辅助内分泌治疗的疗效无区别, 而来曲唑却有明显优势。已有少数病理报道阿那曲唑新辅助治疗完全无效的高龄患者采用来曲唑治疗时仍获得良好的效果^[16]。更科学可靠的答案有待于临床工作者继续研究与努力。新辅助内分泌治疗能否改善患者OS与DFS, 尚待更多的资料证实, 但作为一种有效的全身治疗手段, 又能为缩小手术范围创造条件, 不失为一种良好的选择。笔者将在后期的研究中进一步扩大样本量, 增加随访时间、深入开展如乳腺癌分子分型与内分泌治疗的相关性、一些预测因子与治疗的相关性等研究。

REFERENCES

- [1] TUBIANA-HULIN M, GARDNER M. Adjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 151: 121-137.
- [2] DUTTA U, PANT K. Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy [J]. *Med Oncol*, 2008, 25(2): 113-124.
- [3] MA T, LI S, ZHANG Q, et al. The short-term observation on neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer [J]. *Chin J Clin Oncol* (中国肿瘤临床), 2007, 34(12): 706-708.
- [4] OLSON J A JR, BUDD G T, CAREY L A, et al. Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(5): 906-914.
- [5] SEMIGLAZOV V F, SEMIGLAZOV V V, DASHYAN G A, et al. Randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Cancer*, 2007, 110(2): 244-254.
- [6] ELLIS M J, MA C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(Suppl 1): 33-43.
- [7] WANG Y X, ZHANG A L, ZHANG R, et al. Neoadjuvant endocrine therapy using letrozole versus tamoxifen for postmenopausal breast cancer [J]. *J South Med Univ*(南方医科大学学报), 2008, 28(4): 667-668.
- [8] KRAINICK-STROBEL U E, LICHTENEGGER W, WALLWIENER D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 62.
- [9] DIXON J M, RENSHAW L, MACASKILL E J, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(1): 145-151.
- [10] ZHANG B, ZHANG Q. Neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer [J]. *Chin J Oncol* (中华肿瘤杂志), 2007, 29(3): 161-165.
- [11] ELLIS M J, 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.
- [12] MIGLIETTA L, VANELLA P, CANOBBIO L, et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy

- in patients with locally advanced breast cancer grouped according to hormonal receptors, Her2 status, grading and Ki-67 proliferation index [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(5): 1621-1625.
- [13] RUGO H S. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(1): 16-27.
- [14] BARNADAS A, GIL M, SANCHEZ-ROVIRA P, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: past, present and future [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19 (4): 339-347.
- [15] VIOLA G, SERGI D, CONTI F, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for locally advanced breast cancer [J]. *Clin Ter*, 2007, 158 (5): 441-452.
- [16] KIHARA M, MIYAUCHI A. A case of elderly breast cancer achieving partial response by letrozole with stable disease to anastrozole as neoadjuvant endocrine therapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(4): 687-690.

收稿日期: 2009-09-14