

有关乳腺癌内分泌治疗的进展

孟浩然^{1*}, 李成银^{1,2#}, 黄晋升¹

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北省中医院肿瘤科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年7月17日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月17日

摘要

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在治疗上有很多的选择, 包括手术治疗、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗、中药治疗以及内分泌治疗。近年来, 内分泌治疗凭借其疗效优越, 不良反应轻等突出点, 逐渐成为乳腺癌治疗方法中的热点、焦点。本文就内分泌治疗的历史发展、内分泌治疗的方法以及不同方法的选择三个方面进行概括, 以期对乳腺癌的临床治疗提供帮助。

关键词

乳腺癌, 内分泌治疗, 雌激素, 绝经

Advances in Endocrine Therapy for Breast Cancer

Haoran Meng^{1*}, Chengyin Li^{1,2#}, Jinsheng Huang¹

¹The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Oncology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jul. 17th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 17th, 2023

Abstract

Breast cancer is one of the most common malignant tumors, and there are many treatment options, including surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, traditional Chinese medicine therapy, and endocrine therapy. In recent years, endocrine therapy has gradually become a hot spot and focus in the treatment of breast cancer due to its superior efficacy and mild adverse reactions. This article summarizes the historical development of endocrine therapy, the

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孟浩然, 李成银, 黄晋升. 有关乳腺癌内分泌治疗的进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13025-13030.

DOI: 10.12677/acm.2023.1381824

methods of endocrine therapy and the selection of different methods, in order to provide assistance for the clinical treatment of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Endocrine Therapy, Estrogen, Menopause

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌多发生在 50 岁左右、绝经期前后的妇女，是妇科中常见的恶性肿瘤疾病，其病死率位居女性恶性肿瘤中首位[1]。其治疗方式有手术治疗、内分泌治疗、靶向治疗、化疗和放疗等多种方法，但乳腺癌仍给家庭和社会造成沉重的负担[2]。其中内分泌治疗凭借其疗效优越、不良反应轻等已经是乳腺癌治疗中的热点。根据有关统计，75%左右乳腺癌患者的激素受体阳性，即雌激素可以促进肿瘤的生长，需要接受 5~10 年的内分泌治疗[3]。针对这一类癌症，可以通过改变乳腺癌细胞生长所需要的激素环境，抑制肿瘤细胞的增殖，从而达到控制肿瘤的目的，这一方法称为乳腺癌的内分泌治疗。

2. 内分泌治疗发展

乳腺癌内分泌治疗起始于一百多年前，最早有人关注到女性月经周期影响着乳腺癌肿瘤细胞的增殖。之后，苏格兰外科医师[4]首次尝试用双侧卵巢切除的手法治疗晚期乳腺癌，为其中一位晚期患者取得了四年的有效生存期。卵巢切除术后发现乳腺肿瘤病灶缩小，继而又发现肾上腺和垂体切除术后也可以出现同样的现象。之后，研究学者们研究发现了激素产生作用的途径，并据此确定了内分泌治疗的机制是通过手术或者药物改变可细胞生长的微环境，使肿瘤细胞增殖受到限制，以此达到抗肿瘤的目的[5]。一百多年内，内分泌治疗经历了一系列的发展，首先是最早期的手术切除手段，如卵巢、肾上腺以及垂体切除等，之后的药物也不断发展更新换代。发展至目前，其方法主要包括：手术切除卵巢，卵巢药物去势即促性腺激素释放激素类似物，和其他药物如：抗雌激素药物，芳香化酶抑制剂，雄激素和孕激素类等[6]。

3. 内分泌治疗的常用方法和药物

目前认为内分泌治疗的主要机制是抑制雌激素的形成或者阻断雌激素发挥作用[7]。内分泌治疗的起始：卵巢切除术，至今虽在绝经前患者这里仍有用武之地，但直接切除这样简单粗暴的手法确实不被大多数人接受。在研究发现早期的种种手术切除手段可以通过特殊的药物取得相同的效果之后，乳腺癌的内分泌治疗渐渐替代为药物治疗。

3.1. 抗雌激素类药物

这类药物常见的是他莫昔芬、氟维司群等，通过直接作用于肿瘤细胞的激素受体，降低雌激素作用或者阻断其作用通路，以抑制癌症进展。其中他莫昔芬(TAM)为其中最具代表性的药物，它可以与雌激素竞争结合受体，且与受体亲和力明显强于雌激素，药物受体复合物阻止细胞内 DNA 复制过程，从而打

断细胞增殖进程。激素受体阳性患者运用 TAM 有一半的有效率[8]。乳腺癌患者不论绝经期前后均可作为首选药物之一。相关研究显示[9], 具有高危因素的女性服用 TAM 可降低乳腺癌发病率 45%, 还可减少癌细胞的耐药性。蒋文英[10]等对 12 只荷瘤小鼠采取 TAM 和沙利度胺治疗, 经过治疗后统计发现, 其治疗有效率达到 $(54.3 \pm 6.24)\%$, 并且其血管内皮生长因子水平明显降低, 达到 $(72.1 \pm 9.45) \text{ ng/L}$, 可见其疗效突出。TAM 作为乳腺癌内分泌治疗的金标准, 在上个世纪 70 年代起就被广泛应用于激素敏感性的乳腺癌治疗[11], 在各类新药物的研发中, 也不约而同的与 TAM 疗效做对比, 可见其在乳腺癌内分泌治疗中的独特地位。此类药物除开一些常见较轻的副作用, 需要注意的是容易引起子宫内膜增生、内膜癌的发生, 因此服用此类药物需要定期检查子宫内膜厚度。

3.2. 芳香化酶抑制剂

这类药物包括来曲唑、阿那曲唑、依西美坦等, 根据其药物结构也可细分为甾体类及非甾体类。绝经后患者卵巢逐渐失去功能, 患者体内的雌激素主要由芳香化酶转化雄激素前体产生, 而此类药物就是通过打断这一过程来达到降低患者体内雌激素以控制疾病的目的。目前, 相关研究多集中于第三代芳香化酶抑制剂与 TAM 疗效比较[12]。一般认为内分泌治疗中第三代芳香化酶抑制剂的疗效优于 TAM [13]。这种药物的副作用有恶心呕吐、潮热、阴道干燥等, 需要注意的是骨质改变如骨质疏松甚至骨折, 称为乳腺癌骨相关事件[14]。

3.3. 孕激素类

这类药物通常指甲羟孕酮、甲地孕酮等。这类药物主要通过负反馈调节机制发挥作用, 即通过孕激素对下丘脑分泌促性腺激素释放激素进行抑制, 继而减少机体内促性腺激素水平, 并可加快肝脏对雌激素的分解, 以此降低雌激素水平[15], 并且给药后, 药物能够特异性结合孕激素受体, 抑制雌激素结合受体, 阻止雌激素发挥作用[16]。复发或转移的患者可选用此类药物, 与化疗联合运用可以减轻副作用、提高疗效。此类药物目前不作为一线治疗的首选, 一般作为晚期患者的二三线药物选择。

3.4. 促性腺激素释放类药物

这类药物即卵巢去势手段中的药物去势用药, 代表药物有戈舍瑞林、亮丙瑞林等, 这类药物可以通过负反馈调节机制抑制垂体分泌促黄体生成激素, 进而降低患者血清中雌激素水平, 从而达到内分泌治疗的目的。这种药物的效果是可逆的, 停止服用后卵巢功能可恢复, 再加上不良反应少, 因此十分适合有生育需求或是不愿接受手术切除、放疗的患者[17]。

3.5. 雄激素

雄激素也可用于进展期乳腺癌的内分泌治疗。但因为男性化的不良反应实在不容易让人接受, 现已较少使用。但因其特殊效果, 对于乳腺癌骨转移的患者, 不论绝经前后, 均可将其作为首选药物。

3.6. 内分泌药物联合靶向治疗

为解决内分泌治疗药物原发或继发性耐药导致治疗效果降低的问题, 激素受体阳性乳腺癌的治疗渐渐由单一内分泌治疗向内分泌药物联合靶向治疗的模式转变[18]。越来越多新的靶向治疗药物不断被研发, 例如细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6)抑制剂、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、免疫检查点抑制剂(ICI)、血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂等, 在临床研究中被发现具有较好的治疗效果。这些药物一般可与内分泌药物联合运用, 为患者提供了更多样的选择[19]。

4. 乳腺癌患者内分泌治疗药物的选择

4.1. 绝经前后通用的内分泌治疗药物

抗雌激素剂和孕激素类药物可作为绝经前后患者的通用药物。首先抗雌激素类药物直接作用于肿瘤细胞上的激素受体，而对于绝经前后的患者，最终都是雌激素作用于受体，因此抗雌激素类药物可作为绝经前后通用药；而孕激素可以通过负反馈调节机制抑制下丘脑功能，进而抑制由下丘脑调控的一系列包括雌激素在内的激素分泌，以此达到内分泌治疗的目的，而无论绝经前后人体内的激素分泌都受下丘脑的调节，因此也可作为内分泌治疗的通用药物。

4.2. 绝经前乳腺癌患者的内分泌治疗

对于绝经前且激素受体阳性的原发性乳腺癌患者，为提高其治疗的有效性，抑制卵巢的正常功能是治疗中至关重要的措施。临床的研究成果表明，卵巢内分泌功能很大程度的影响着乳腺癌细胞的增殖。临床上多采用手术、放疗和药物三种手段达到卵巢去势的目的。其中，手术切除会对患者造成不小的负担，术后并发症偏多，且会丧失生育能力，对患者来说也需要慎重选择[20]。放射去势则会连带着对卵巢周围组织产生不同一定的放射损害，且因为卵巢位置不确定，放射疗法效果也不明确，所以在临床应用率相对较小。药物去势方面，临床常用促性腺激素释放激素类药物，该药物可通过负反馈调节机制，发挥抑制女性卵巢各种功能的效果，降低患者体内激素水平，进而可抑制雌激素依赖性乳房癌进展。该类药物的有点在于，其药效具有可逆性，即停药后一段时间，患者的卵巢功能可以恢复，以维持患者的生育能力。在相关的临床研究中，在对绝经前妇女进行戈舍瑞林及化疗后，化疗前后病人激素和卵泡水平并无明显改变。由此可知，对绝经前期或原发性乳腺癌病人在化疗时期应用戈舍瑞林，能减少化学治疗药物对正常卵巢功能的破坏，对病人的生育功能也加以维护[21]。

4.3. 绝经后乳腺癌患者的内分泌治疗

绝经后的激素阳性乳腺癌患者可首选第三代芳香化酶抑制剂。某相关临床实验中[22]，将约一百例绝经后或原发性乳腺癌病人随机分成了 TAM 组和阿那曲唑组，对二组病人分别给予相应方法进行处理，经过一年的治疗后，研究人员发现阿那曲唑组的各种性激素水平都小于 TAM 组，且在治疗后 TAM 组子宫内膜厚薄也明显高于阿那曲唑组。结果显示对绝经后的乳腺癌病人，应用阿那曲唑疗法时能有效地减少子宫内膜厚度和性激素水平，对控制乳腺癌有着积极意义。

4.4. 男性乳腺癌

男性乳腺癌非常罕见，其发病率占有所有乳腺癌的 1%，但好在绝大部分的男性患者雌激素受体阳性，因此大部分患者可以在内分泌治疗中获利。对于男性内分泌反应型转移性乳腺癌，抗雌激素类药物 TAM 被证明是临床有效的。但由于此类药物性欲下降、潮热等不良反应，许多患者早早的停止了服药。另外相关研究表明，芳香化酶抑制剂可以降低患者体内雌激素浓度、抑制部分复发或者转移的病灶[23]。但由于男性患者不同于女性，体内雌激素除开芳香化酶通路，有一部分直接由睾丸分泌。因此认为直接作用于受体的抗雌激素类药物作用强于芳香化酶抑制剂。其他常用内分泌治疗药物大部分同样适用于男性患者，但并不作为首选药物。

5. 总结

在运用内分泌治疗手段的这些年，也浮现出许多问题，最突出的就是内分泌治疗药物的耐药问题。对于这一问题目前尚无准确答案，如今大部分学者认为是激素受体的缺失、激素作用通路的改变、RNA

调控异常等原因。从刚开始服药就存在耐药性为原发性耐药，一般认为是由于受体的缺失；服药后逐渐出现耐药为继发性耐药，其机制仍不清楚，初步认为是多种机制相互影响的结果[24]。

今后，乳腺癌内分泌研究可能在这些方面：继续研究开发新的内分泌治疗药物或者在现有药物基础上更新换代；继续研究不同治疗手段之间的联合运用；深入研究内分泌药物的作用机制以更好地对内分泌治疗的其它问题如内分泌治疗药物的耐药性。

对于乳腺癌患者来说，不论早期晚期、术前术后、复发或者转移都能从内分泌治疗中获益，其疗效得到了研究学者的普遍认可。对乳腺癌的患者合理地采用内分泌治疗可提高生存质量、延长有效生存期、减少治疗的种种不良反应，实为乳腺癌患者的良选。

基金项目

国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(编号：2019XZZX-ZL002)；巴元明全国名老中医药专家传承工作室(国中医药人教函[2022] 75 号)；湖北省自然科学基金重点项目：大黄素上调 SIRT3 减轻线粒体 PINK1 乙酰化水平减轻急性肾损伤细，课题编号：2022CFD023。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Xia, C., Dong, X., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [3] Burstein, H.J., Lacchetti, C., Anderson, H., *et al.* (2019) Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 423-438. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01160>
- [4] (1993) Sir George Thomas Beatson, K.C.B., K.B.E. M.D., F.R.F.P.S.G. *British Medical Journal*, **1**, 344-345. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3764.344>
- [5] 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): 609-680. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009>
- [6] 王娟娟, 李建, 柴源, 刘斌. 乳腺癌内分泌治疗现状[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 100-105.
- [7] 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(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013>
- [8] Lu, P.-W., Li, L., Wang, F. and Gu, Y.-T. (2019) Inhibitory Role of Large Intergenic Noncoding RNA-ROR on Tamoxifen Resistance in the Endocrine Therapy of Breast Cancer by Regulating the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 1904-1912. <https://doi.org/10.1002/jcp.27066>
- [9] 郑军, 姚棒祥. 三苯氧胺对乳腺癌细胞凋亡和耐药性的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22(1): 55-57.
- [10] 蒋文英, 谈珂岚, 吴丹, 等. 沙利度胺联合他莫昔芬对乳腺癌荷瘤小鼠激素水平及血管相关生长因子的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(11): 1985-1987.
- [11] Katzenellenbogen, B.S., Fang, H., Ince, B.A., Pakdel, F., Reese, J.C., Wooge, C.H., *et al.* (1993) Estrogen Receptors: Ligand Discrimination and Antiestrogen Action. *Breast Cancer Research and Treatment*, **27**, 17-26. <https://doi.org/10.1007/BF00683190>
- [12] 王子函, 滕长胜, 葛智成, 等. 全腔镜乳房皮下腺体切除术加腔镜前哨淋巴结活检术治疗乳腺癌的临床应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(15): 1297-1301.
- [13] 张前进, 胡伯年, 裴俊烽. 乳腔镜前哨淋巴结活检及腋窝淋巴结清扫的临床应用分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13(4): 574-575.
- [14] 李红, 孔令泉, 吴凯南. 乳腺癌相关骨质疏松症的发病机制及防治[J]. 医学信息, 2020, 33(7): 36-39.
- [15] 闫顺朝, 焦昕, 李娜, 杜扬帆. miR-181a 表达水平与 ER 阳性乳腺癌对内分泌治疗敏感性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 573-577.

-
- [16] 李旭, 王浩, 徐红平, 等. 激素受体阳性乳腺癌患者在不同内分泌治疗用药时间的类更年期症状及生命质量[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(1): 55-60.
- [17] 王思源, 王殊. 抗缪勒管激素用于戈舍瑞林在年轻乳腺癌患者化疗期间保护卵巢储备功能的评价[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(3): 536-541.
- [18] 柴效科, 卫翀羿, 程晓成, 周海存, 隆建萍. 激素受体阳性/人类表皮生长因子受体 2 阴性乳腺癌靶向治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(5): 490-496.
- [19] 李开春, 王雅杰. 激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗选择[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(1): 7-12.
- [20] 周伟清, 庄一心. 药物卵巢去势联合化疗在可手术乳腺癌患者中应用研究[J]. 西南国防医药, 2016, 26(11): 1248-1250.
- [21] 钱跃军, 吕晶, 李明闯. 戈舍瑞林在绝经前乳腺癌患者辅助化疗中的卵巢功能保护作用[J]. 广东医学, 2017, 38(z2): 131-133.
- [22] 王华龙, 王鸿波, 单世胜, 宋磊. 阿那曲唑和他莫昔芬对绝经后乳腺癌患者子宫内膜、血脂代谢、免疫功能和性激素的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(5): 34-37.
- [23] 胡玉宁, 程绍强. 男性乳腺癌临床特征及内分泌治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2770-2774.
- [24] 贾岩, 佟仲生. 乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(4): 204-207.