

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.012>

## 绝经后激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗 对比新辅助化疗的非劣性研究

刘战平<sup>1</sup>, 刘俊彪<sup>2</sup>

(1. 内蒙古自治区国际蒙医医院外科, 呼和浩特 010065; 2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤外科, 呼和浩特 011700)

**[摘要]** 目的: 研究绝经后激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗的有效率及安全性。方法: 采用前瞻性非随机临床对照研究, 将116例绝经后ER或PR $\geq$ 50%、Her-2阴性的T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>乳腺癌患者, 非随机分入新辅助内分泌治疗组或新辅助化疗组, 观察两组影像学、病理学有效率及用药安全性。结果: 内分泌组客观有效率和临床获益率分别为81.43%, 97.14%, 化疗组为80.44%和98.12%, 两组差异无统计学意义(P>0.05); 内分泌组的超声完全缓解(ultrasound complete response, uCR)和病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率(15.72%, 10.00%)高于化疗组(10.87%, 6.52%), 差异有统计学意义(P<0.05); 内分泌组不良反应发生率为11.43%, 主要表现为较轻的面部潮红及骨关节痛, 而化疗组不良反应发生率为100%, 且表现为较重的骨髓抑制及胃肠道反应, 差异具有统计学意义(P<0.05)。结论: 新辅助内分泌治疗与新辅助化疗对绝经后腋窝淋巴结阴性luminal型乳腺癌的总体临床疗效无差异, 但前者的uCR/pCR率高于后者, 有显著性差异, 且不良反应很少, 是一种安全、有效、耐受性良好的治疗方案。

**[关键词]** 乳腺癌; 绝经后; 激素受体阳性; 新辅助内分泌治疗; 新辅助化疗

## A non-inferiority trial on the effects of neoadjuvant endocrine therapy and neoadjuvant chemotherapy in postmenopausal hormone receptor positive breast cancer

LIU Zhanping<sup>1</sup>, LIU Junbiao<sup>2</sup>

(1. Department of Surgery, Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot 010065; 2. Department of Surgical Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 011700, China)

**Abstract** **Objective:** To study the efficacy and safety of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal hormone receptor positive breast cancer. **Methods:** A prospective non-randomized controlled clinical study, 116 cases of postmenopausal ER/PR $\geq$ 50%, Her-2 negative T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> breast cancer patients, according to the freedom of choosing to enter the neoadjuvant endocrine therapy group or neoadjuvant chemotherapy group, the imaging and

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-30

通信作者 (Corresponding author): 刘俊彪, Email: 1525579734@qq.com

基金项目 (Foundation item): 内蒙古卫生与计划生育委员会科技基金 (201302016)。This work was supported by Science and Technology Fund of Inner Mongolia Health and Family Planning Commission, China (201302016).

pathology of efficiency and safety was observed. **Results:** The objective response rate and clinical benefit rate were 81.43%, 97.14% in endocrine group, 80.44% and 98.12% of the chemotherapy group, with no significant difference between two groups ( $P>0.05$ ); ultrasound complete response (uCR) and pathological complete response (pCR) rate (15.72%, 10.00%) in endocrine group was significant higher than the chemotherapy group (10.87%, 6.52%), the difference was statistical ( $P<0.05$ ); adverse reaction rate was 11.43% in endocrine group. The side effects were mild facial flushing and bone and joint pain, and in the chemotherapy group adverse reaction rate was 100%, and the performance of myelosuppression and gastrointestinal reactions were heavier, the difference has statistical significance ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** There is no difference in the overall clinical efficacy of neoadjuvant endocrine therapy and neoadjuvant chemotherapy on axillary lymph node negative Luminal breast cancer after menopause, but uCR/pCR was significantly higher than that of the latter, there are significant differences, and the side effect is tolerate, so neoadjuvant endocrine therapy is a safe and effective treatment.

**Keywords** breast cancer; postmenopausal; hormone receptor positive; neoadjuvant endocrine therapy; neoadjuvant chemotherapy

在激素受体(hormone receptor, HR)阳性、Her-2阴性乳腺癌的系统性辅助治疗决策中, 避免化疗是有最有吸引力但困难的选择。因为对于HR<sup>+</sup>乳腺癌群体, 化疗联合他莫昔芬(tamoxifen, TAM)内分泌治疗的结果优于单纯TAM内分泌治疗; 另一方面, HR高表达乳腺癌从辅助化疗中的获益并不明确, 化疗的耐受性远低于内分泌治疗。所以内分泌治疗是HR<sup>+</sup>乳腺癌综合治疗中的重要手段之一<sup>[1]</sup>。而对于绝经后ER(+)乳腺癌患者, 一些前瞻性研究<sup>[2-3]</sup>表明: 与TAM比较, 第三代芳香化酶抑制剂(3rd AI)来曲唑的无病进展期和远处转移时间均有显著优势, 证明AI治疗绝经后HR<sup>+</sup>乳腺癌的重要价值。St.Gallen早期乳腺癌辅助治疗共识也支持HR<sup>+</sup>中、低风险乳腺癌避免辅助化疗、单独辅助内分泌治疗的治疗选择<sup>[4-5]</sup>。本研究对116例绝经后HR<sup>+</sup>/Her<sup>-</sup>乳腺癌患者进行了新辅助内分泌治疗和新辅助化疗, 观察两组影像学、病理学有效率及用药安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年2月至2017年2月的内蒙古自治区人民医院乳腺肿瘤外科绝经后HR<sup>+</sup>Her-2<sup>-</sup> T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>乳腺癌患者116例, 依据内蒙古自治区人民医院乳腺肿瘤外科前期资料计算临床研究样本量, 新辅助化疗组的缓解率为46.4%, 新辅助内分泌治疗组的缓解率为55.6%, power=0.8, 采用样本量计算软件PASS11计算得到, 每组最少需要53例患者, 退出率不高于10%, 计算得到共需入组116例

HR<sup>+</sup>Her-2<sup>-</sup>绝经前乳腺癌病例。临床实验的注册号为20150724。本研究通过内蒙古自治区人民医院审批。

纳入标准: 女性, 年龄≤75岁, 入组时经研究者判断已经明确绝经, 组织病理学确诊为原发性浸润性乳腺癌, 临床分期为T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, 50%以上肿瘤细胞表达ER或PgR, 且HER-2阴性(HER-2<sup>-</sup>)。超声影像检查未见异常腋窝淋巴结, 或异常淋巴结穿刺病理学检查未证实癌转移。

### 1.2 治疗方法

观察组新辅助内分泌治疗, 按照2015年St.Gallen会议共识<sup>[6]</sup>, 来曲唑(弗隆, 北京诺华制药)2.5 mg/d, 共16周。每4周行彩超检查评估疗效, 无进展者持续服药16周, 行手术治疗。对照化疗组, 根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》及SICOG9908试验结果<sup>[7]</sup>, 紫杉醇剂量密集化疗组的病理完全缓解(pathological complete response, pCR), 5年无病进展期和总生存率均明显高于3周紫杉醇化疗组, 且紫杉醇周方案组老年人骨髓抑制发生率最低。故EC-T化疗方案中选用紫杉醇周方案组(紫杉醇75 mg/m<sup>2</sup>, 1次/周, 12周), 化疗6周评估疗效, 有效继续治疗, 无效改为手术或其他治疗措施, 化疗12周后进行手术治疗。术后内分泌治疗的患者继续口服来曲唑2.5 mg/d, 术后化疗患者也口服来曲唑2.5 mg/d。腋窝淋巴结转移患者加做放射治疗。骨密度T评分<-2.5给予4 mg/6个月唑来膦酸治疗。新辅助化疗主要毒性处理: 粒细胞减少/白细胞减少, 在第7, 10天查血常规, 发生WBC <2.0×10<sup>9</sup>个/L或中

性粒细胞 $<1.0\times 10^9$ 个/L时给予G-CSF(G-CSF剂量为 $200\ \mu\text{g}/\text{d}\times 3\ \text{d}$ ,必要时延长用药时间至缓解。发生粒细胞减少性发热时人粒细胞集落刺激因子(human granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)剂量为 $400\ \mu\text{g}/\text{d}$ ,同时应用抗生素至缓解。化疗前中性粒细胞 $<1.5\times 10^9$ 个/L时推迟化疗。肝功能损害:当ALT $>40$ ,AST $>45$ ,启动保肝治疗,给予口服保肝药物。化疗前ALT,AST $>2.5$ 倍正常值上限时,推迟本次化疗计划,并给予保肝治疗。肾功能损害:当血清肌酐和尿素氮高于正常上限,推迟本次化疗计划。心功能损害:当患者出现喘憋、乏力等心功能衰竭症状,应终止化疗,并及时给予超声心动检查,了解左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)并检查化验心肌酶谱了解心损伤程度,同时请心脏专科医生会诊。

## 1.4 临床疗效评价标准

### 1.4.1 超声影像学疗效评价

超声完全缓解(ultrasound complete response, uCR):超声下病灶完全消失,没有新发病灶。超声部分缓解(ultrasound partial response, uPR):超声下病灶最大垂直双径乘积缩小至少50%,没有任何病灶增大,没有新发病灶。超声疾病稳定(ultrasound stable disease, uSD):超声下病灶最大垂直双径乘积缩小不足50%或增大不足25%。超声疾病进展(ultrasound progressive disease, uPD):超声下病灶最大垂直双径乘积增大25%及以上或出现新发病灶。临床获益率(clinical benefit rate, CBR)=uCR+uPR+uSD;客观有效率(objective response rate, ORR)=uCR+uPR。

### 1.4.2 病理学评价(Miller & Payne 分级)

G1:肿瘤细胞密度较前无变化,G2:肿瘤细胞密度减少 $<30\%$ ,G3:肿瘤细胞密度减少 $30\%\sim 90\%$ ,G4:肿瘤细胞密度减少 $90\%$ 以上,G5:肿瘤完全消失,镜下未见浸润癌残留,但可

能有导管原位癌(DCIS),G1-G4认为是病理不完全缓解,G5是pCR。

## 1.5 统计学处理

采用SPSS 18.0进行统计学分析,计量资料比较采用t检验,计数比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床特征分析

两组年龄( $64.00\pm 6.62$ )岁,病理类型浸润性导管癌92例,浸润性小叶癌20例,其余类型4例。病理分级2级53例,3级63例。 $T_2$ 期84例, $T_3$ 期32例。根据患者意愿分配,新辅助内分泌治疗组70例,新辅助化疗组46例。两组平均年龄、位置、病理分级、病理类型、肿瘤大小、手术方式、Ki67表达情况,组间比较差异无统计学意义,具有可比性(表1)。

### 2.2 两组疗效比较

内分泌组68例(97.14%)CBR,有2例为内分泌治疗期间,自行口服中药及营养品致疾病进展(progress disease, PD),化疗组45例CBR(97.82%),差异无统计学意义( $P>0.05$ );内分泌组ORR为81.43%,与化疗组(80.44%)差异无统计学意义( $P>0.05$ );内分泌组的uCR率(15.72%)和pCR率(10.00%)高于化疗组(10.87%,6.52%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表2)。

### 2.3 两组治疗不良反应比较

内分泌组不良反应发生率为11.43%(8/70),主要表现为面部潮红、骨关节痛,用药期间适当补充维生素D和钙剂。化疗组不良反应发生率为100%(46/46),表现为恶心、厌食、腹泻或便秘等胃肠道反应、脱发、骨髓抑制等。两组不良反应发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表3)。

表1 两组一般资料情况

Table 1 Clinical data of the two groups

组别	n	年龄/岁	位置		病理分级		病理类型			肿瘤大小		手术方式		Ki67表达	
			左	右	2	3	导管	小叶	其他	T2	T3	局部切除	全部切除	$<14\%$	$\geq 14\%$
内分泌组	70	66.02	38	32	31	39	56	12	2	51	19	38	32	31	39
化疗组	46	62.86	21	25	22	24	26	8	2	33	13	24	22	20	26
t/ $\chi^2$		-1.07	1.865	0.471			2.537			2.602		0.948		1.634	
P		0.371	0.392	0.690			0.398			0.342		0.463		0.401	

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Clinical effective rate and pCR rate between the two groups

组别	n	uCR/[例(%)]	uPR/[例(%)]	uSD/[例(%)]	uPD/[例(%)]	CBR/[例(%)]	ORR/[例(%)]	pCR/[例(%)]
内分泌组	70	11 (15.72)	46 (65.71)	11 (15.71)	2 (2.86)	68 (97.14)	57 (81.43)	7 (10.00)
化疗组	46	5 (10.87)	32 (69.57)	8 (17.39)	1 (2.17)	45 (97.82)	37 (80.44)	3 (6.52)
$\chi^2$		10.657	1.684	1.223	0.912	1.354	1.157	9.445
P		0.032	0.771	0.905	0.948	0.552	0.139	0.036

表3 两组治疗不良反应比较

Table 3 Comparison of adverse effects between the two groups

组别	n	过敏反应	骨髓抑制	神经毒性	骨关节痛	胃肠道反应	心血管毒性	肝毒性	脱发
内分泌组	70	1	0	2	4	0	0	0	1
化疗组	46	12	22	28	20	28	13	7	36
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

目前乳腺癌治疗已进入放化疗、手术、靶向和内分泌治疗结合的个体化综合治疗时代, 不同亚型不同阶段乳腺癌的处理原则也不断精细化。患者在疾病发现时即得到有效控制, 尽量减少或延长疾病的复发、转移。NCCN指南推荐: 对部分中晚期乳腺癌患者, 初始就进行新辅助治疗。其中, 新辅助化疗的应用最为广泛, 适用于有辅助化疗适应证的原发性乳腺癌患者<sup>[8]</sup>。然而近年的研究<sup>[9]</sup>结果示: 部分HR<sup>+</sup>/Her-2<sup>-</sup>乳腺癌患者(HR $\geq$ 50%)行单纯辅助内分泌治疗即可获得满意疗效, 而从辅助化疗获益很少, 从而避免了化疗的不良反应, 患者依从性强。另有前瞻研究结果提示HR<sup>+</sup> $\geq$ 50%的绝经后乳腺癌患者应用新辅助内分泌治疗可获得不亚于新辅助化疗的“降期”效果<sup>[10]</sup>, 且能根据内分泌治疗效果指导术后内分泌治疗药物选择<sup>[11]</sup>。美国休斯顿MD Anderson癌症中心Texas大学<sup>[4,12]</sup>报道: Oncotype DX 21基因检测可提供乳腺癌的复发风险评分(recurrence score, RS), RS $\leq$ 11的单纯内分泌治疗效果良好, 11<RS $\leq$ 25的患者也不能确定能从化疗中获益。但RS评分是否适合中国人群, 尚需证实。

本研究选取绝经后HR<sup>+</sup>乳腺癌患者予以新辅助内分泌治疗和新辅助化疗后观察临床疗效及不良反应, 结果显示: 两组的临床有效率和获益率差异无统计学意义。内分泌组患者在接受AI治疗期间, 有2例自行口服中药及营养保健品, 出现疾病

进展。可能与治疗乳腺癌中药成分有关, 如川芎具有活血功效, 其能降低乳腺癌VEGF, 可使气血运行通畅, 改善肿瘤组织血液流变学, 消除微循环障碍<sup>[13]</sup>, 但其全身活血的同时可能也促进了肿瘤组织的血液供应而加快生长。而化疗组有1例无任何诱因出现疾病进展, 与Ellis等<sup>[2]</sup>报道一致, 未从化疗中获益。病理评效结果显示: 内分泌组患者的pCR率为10%, 高于化疗组(6.52%), 与文献[14-15]报道luminal型患者pCR率8.5%基本一致。进一步研究表明: 对luminal型乳腺癌患者, 新辅助内分泌治疗能获得更好的病理完全缓解率。在治疗的耐受性和安全性方面, 内分泌组有8例(11.43%)发生不同程度的不良反应, 1例出现皮疹, 2例有面部潮红、手足麻木末梢神经反应, 4例并发全身骨关节疼痛, 1例伴有脱发反应, 均无需特殊处理。而化疗组所有患者均有不同程度的化疗不良反应, 尤其胃肠道反应、肝功能异常及骨髓抑制较为明显, 且出现III~IV度以上不良反应, 需要对症处理。本研究显示: 新辅助来曲唑内分泌治疗在绝经后女性、HR<sup>+</sup>Her-2<sup>-</sup>乳腺癌患者取得了与化疗同等的效果, 甚至在病理完全缓解率方面优于化疗, 且不良反应轻, 在治疗的耐受性和安全性方面有明显优势。是绝经后luminal型乳腺癌患者一种安全有效、耐受性良好的术前治疗选择。当然该研究的不足之处是: 非随机对照研究, 可能存在研究偏倚。对照组化疗方案为单周紫杉醇, 而非蒽环紫杉联合3周传统方案, 其有效率可能有别。需要进一步的随机对照分层研究。

## 参考文献

1. Zardavas D, Piccart M. Neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 31-48.
2. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the base line PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(17): 2342-2350.
3. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(12): 1101-1108.
4. Barcenas CH, Raghavendra A, Sinha AK, et al. Outcomes in patients with early-stage breast cancer who underwent a 21-gene expression assay[J]. Cancer, 2017, 123(13): 2422-2431.
5. 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.
6. Untch M, Harbeck N, Huober J, et al. Primary therapy of patients with early breast cancer: Evidence, controversies, consensus: opinions of German specialists to the 14th St. Gallen international breast cancer conference 2015(vienna 2015)[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015, 75(6): 556-565.
7. Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. Intensive dose-dense compared with Conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high risk primary breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18): 2938-2945.
8. Vladimir F, Semiglazov MD, Semiglazov VV, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Cancer, 2007, 110(2): 244-254.
9. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25): 2794-2803.
10. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Cancer, 2007, 110(2): 244-254.
11. Barbie TU, Ma C, Margenthaler JA. Management of premenopausal women with neoadjuvant endocrine therapy: a single-institution experience[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(12): 3861-3865.
12. 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.
13. 刘秋雨, 连增林. 中药干预乳腺癌血管生成双途径研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(2): 120-126.  
LIU Qiuyu, LIAN Zenglin. The research progress of Chinese traditional Chinese medicine in the treatment of breast cancer angiogenesis[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 24(2): 120-126.
14. Colleoni M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: any progress?[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 131-132.
15. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1796-1804.

本文引用: 刘战平, 刘俊彪. 绝经后激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗对比新辅助化疗的非劣性研究[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 69-73. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.012

**Cite this article as:** LIU Zhanping, LIU Junbiao. A non-inferiority trial on the effects of neoadjuvant endocrine therapy and neoadjuvant chemotherapy in postmenopausal hormone receptor positive breast cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(1): 69-73. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.012