



· 专家述评 ·



王永胜，二级教授、博士研究生导师，山东省肿瘤医院乳腺病中心主任，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会副主任委员，中国抗癌协会国际医疗交流分会副主任委员；中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会常委，中国医师协会肿瘤分会乳腺癌学组副组长，中华医学会肿瘤学分会乳腺癌学组委员，国家卫健委乳腺癌诊疗规范专家组成员，全球乳腺癌大会国际指导专家委员会成员、山东省抗癌协会靶向治疗分会主任委员。于国内率先开展乳腺癌保留乳房手术、前哨淋巴结活检替代腋窝淋巴结清扫术、乳腺病变微创诊断等研究，作为组长单位和首席专家，牵头开展了“中国临床早期乳腺癌前哨淋巴结活检替代腋清扫术的多中心研究”、“乳腺癌内乳区前哨淋巴结活检术的多中心前瞻性临床验证研究”和“新型示踪技术引导乳腺癌

内乳前哨淋巴结活检的多中心前瞻性临床研究”，研究成果已达到国际领先水平，并参与多项国际和国内乳腺癌Ⅲ期临床研究。以第一作者/通信作者发表论文100余篇，其中SCI收录论文30余篇，出版专著（译著等）共4部，授权国家发明专利2项，获奖成果共5项，其中国家级1项、部（省）级4项，作为主要负责人承担国家级项目4项、部（省）级项目3项。

激素受体阳性早期乳腺癌治疗现状与挑战

丛斌斌，王永胜

山东省肿瘤防治研究院（山东省肿瘤医院），山东第一医科大学（山东省医学科学院）乳腺病中心，山东 济南 250117

【摘要】 在早期发现、有效治疗的情况下，早期乳腺癌是可治愈的，长期无病生存应是早期患者所追求的治疗目标。既往认为乳腺癌各亚型中激素受体（hormone receptor, HR）阳性早期乳腺癌预后最好，然而随着人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性乳腺癌抗HER2靶向治疗和三阴性乳腺癌强化治疗的发展，HR阳性早期乳腺癌预后优势已不再明显。当前，术后应用他莫昔芬或芳香化酶抑制单药进行内分泌治疗是HR阳性早期乳腺癌核心辅助治疗方式，但部分患者复发风险高、长期生存情况并不乐观。为改善患者预后、提高生活质量，目前临床主要探索方向包括以下三方面：① 强化治疗。强化方式包括延长内分泌治疗、联合卵巢功能抑制等，近期研究还探索了细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂用于HR阳性早期乳腺癌患者强化治疗的效果和安全性。同时，如何有效地辨别适合于强化治疗的高危患者亦是研究热点，乳腺癌指数、STEPP分析等已获得权威指南推荐用于辅助强化治疗决策。② 化疗降阶/免化疗：精准化疗是目前国际主流趋势，多个国际指南推荐使用多基因检测工具如MammaPrint[®]、Oncotype DX[®]、EndoPredict[®]等分析结果辅助决策化疗降阶，以避免过度治疗。这些检测工具在我国患者中的临床研究和应用也日益增加，有望帮助提升我国患者获益。③ 术前内分泌治疗：尽管术前内分泌治疗可否给HR阳性早期乳腺癌患者带来直接获益尚待确认，但治疗过程中的生化指标变化与患者预后密切相关，或可在后续治疗决策（如是否可免除化疗、是否适用细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂等）中发挥重要的指导作用，值得临床积极探索。本文将就上述HR阳性早期乳腺癌治疗的现状和研究进展进行综述和探讨，以期临床医生提供参考。

【关键词】 激素受体阳性乳腺癌；内分泌治疗；早期乳腺癌；研究进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.08.001

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)08-0689-08

Treatment landscape and challenges of managing the hormone receptor-positive early breast cancer CONG Binbin, WANG Yongsheng (Department of Breast Cancer Center, Shandong First Medical University and Shandong

Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, Shandong Province, China)

Correspondence to: WANG Yongsheng E-mail: wangysh2008@aliyun.com

[Abstract] Early breast cancer can be cured if treated effectively upon diagnosis. Long-term disease-free survival should thus be the treatment goal for patients with early breast cancer. Hormone receptor (HR)-positive early breast cancer was believed to have the best prognosis among all the subtypes. However, as treatments for the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and triple-negative breast cancer advance, HR-positive breast cancer no longer exhibits an obvious prognostic advantage. At present, postoperative endocrine monotherapy with tamoxifen or aromatase inhibitors is the mainstay of adjuvant treatment for HR-positive early breast cancer. However, some patients are at a high risk of disease recurrence which would greatly affect their long-term survival. To improve the prognosis and quality of life for these patients, clinical research has been focusing on three main directions: ① Treatment escalation: patients at risk are recommended to escalate treatment by extending endocrine therapy or adding ovarian function suppression etc. Recent studies also explored the efficacy and safety of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors as an option for treatment escalation in HR-positive early breast cancer. Accurate identification of high-risk patients suitable for treatment escalation is also a research hotspot where breast cancer index and STEPP analysis have already been recommended by authoritative guidelines to assist in the decision-making of treatment escalation. ② De-escalation or exemption of chemotherapy: to avoid excessive use of chemotherapy is a main trend in the area. Several international guidelines recommend using gene expression profiling tools such as MammaPrint[®], Oncotype DX[®] and EndoPredict[®] to help predict the necessity of adjuvant chemotherapy. The clinical research and use of these tools are also increasing in China and may help bring more benefits to Chinese patients. ③ Preoperative endocrine therapy: although the beneficial effect of preoperative endocrine therapy remains to be further investigated, a number of studies have suggested that changes in certain biomarkers during preoperative endocrine therapy are closely related to patient prognosis and may play an important role in subsequent treatment decisions (e.g., exemption of chemotherapy, application of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors). This review summarized and discussed the above mentioned treatment landscape and recent research progress of HR-positive breast cancer, to provide reference for clinicians.

[Key words] Hormone receptor-positive breast cancer; Endocrine therapy; Early breast cancer; Research progress

女性乳腺癌已成为全球第一高发肿瘤, 中国每年新发患者数约41万^[1]。既往认为乳腺癌各亚型中激素受体(hormone receptor, HR)阳性早期乳腺癌患者的预后最好, 然而随着人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌抗HER2靶向治疗和三阴性乳腺癌强化治疗的发展, HR阳性早期乳腺癌患者的预后优势已不再明显, 且远处复发风险不容忽视, 提示临床应加强对这部分患者的重视。本文旨在综述HR阳性早期乳腺癌的治疗现状和近期研究成果, 以期为临床医师提供参考, 进一步改善患者长期预后和生活质量。

1 HR阳性早期乳腺癌患者的预后和治疗目标

随着乳腺癌治疗的发展, 既往较为难治的HER2阳性和三阴性乳腺癌分型预后均得到显著改善^[2-3]。在其他分型治疗升阶的情况下, 临床实践中观察到HR阳性早期乳腺癌与其他分型乳腺癌的预后差异逐渐缩小。HR阳性早期乳腺癌患者的预后仍有很大的改善空间。一方面, 此类患者复发风险不容忽视。约40%接受他莫昔芬

(tamoxifen, TAM)治疗的HR阳性早期乳腺癌患者会复发, 且取决于肿瘤大小及淋巴结转移状态, 远处转移复发风险为10%~41%不等, 与其他分型乳腺癌相比差异无统计学意义^[4-5]。但是, 与其他分型乳腺癌不同的是, 50%以上HR阳性早期乳腺癌患者的复发发生在诊断5年后, 且这种复发风险可以延续至10年以后^[6]; 即便是预后较好的IA期患者也有较高的长期复发风险, 其20年累积远处复发率达13%^[5]。另一方面, HR阳性乳腺癌预后情况与年龄显著相关, <39岁的HR阳性乳腺癌患者预后更差、死亡率更高, 提示临床应对这部分患者予以重视^[7-8]。

世界卫生组织报告指出, 在早期发现、有效治疗的情况下, 早期乳腺癌是可治愈的^[9]。这就意味着对于HR阳性早期乳腺癌患者来说, 除了进一步提高5年无疾病生存(disease-free survival, DFS)率, 还应进一步改善长期无病生存。相比美国乳腺癌患者中位诊断年龄64岁, 中国患者更为年轻, 中位诊断年龄为48~50岁, 且诊断时60%以上处于绝经前, 对治疗效果要求更

高^[7-8, 10-11]。鉴于HR阳性乳腺癌存在异质性,目前各大指南均建议根据肿瘤病理学特征和(或)多基因检测结果预测预后,指导化疗方案升阶梯或降阶梯,并开展相应的强化治疗,以提升长期获益^[12-16]。

2 HR阳性早期乳腺癌辅助全身治疗方式研究进展

2.1 传统辅助内分泌治疗

术后内分泌治疗是HR阳性早期乳腺癌核心辅助治疗方式,主要使用TAM和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI),包括来曲唑、阿那曲唑或依西美坦。TAM是一种雌激素受体(estrogen receptor, ER)调节剂;临床试验meta分析^[17]显示,接受5年TAM治疗的HR阳性患者10年复发风险降低30%~40%、15年死亡风险降低约30%。除TAM外,《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》提出绝经后患者还可选用其他ER调节剂如托瑞米芬,但其在绝经前患者中的价值还有待大型临床研究的验证。对于绝经后女性来说,AI相比TAM可更有效地降低复发风险,目前各大指南均推荐AI作为绝经后女性首选用药^[12-16]。虽然传统内分泌单药治疗HR阳性早期患者获益明显,但仍有部分患者复发风险高,需强化治疗以进一步改善预后。

2.2 强化治疗

2.2.1 延长内分泌治疗

延长内分泌治疗是指在TAM或AI治疗5年的基础上,进一步增加内分泌治疗的时长。然而,如何延长、延长多久目前尚无定论。ATLAS、aTTom、MA.17、MA.17R、NSABP B14、NSABP-B33、DATA及IDEAL研究等在接受不同基础方案、不同经期状态、不同淋巴结状态的HR阳性患者中对延长时间(如2、3或5年)、延长方案(如继续服用TAM或AI、由TAM转AI)进行了探索,但即便是相似的试验设计,结果也有所差异^[18]。目前各大指南主要建议根据患者肿瘤负荷评估复发风险,决定是否延长内分泌治疗;若需延长,前5年应用TAM的患者可考虑延长TAM(绝经前)或AI(绝经后)至第10年,前5年应用AI的患者可考虑继续延长AI治疗3~5年^[12-16]。对于接受了5年卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)联合TAM治疗的绝

经前高危患者后续如何治疗,2021年第17届St. Gallen国际乳腺癌会议中40.8%的专家选择继续给予5年AI治疗,若患者仍处于绝经前则继续联合OFS;44.9%的专家选择仅用TAM单药延长,可能考虑到部分患者将进入围绝经期^[19]。

Meta分析^[20]显示,延长AI治疗可显著降低当前应用人群对侧乳腺复发风险,但对局部-区域和远处复发及整体生存无显著影响。该结果提示,仅依赖肿瘤负荷评估复发风险不足以准确辨别延长内分泌治疗的获益人群,还需借助其他方式进行判断。基于HOXB13和IL17BR基因表达情况的乳腺癌指数(breast cancer index, BCI)是目前唯一获国外指南推荐用于预测患者延长内分泌治疗获益的工具^[14],其预测能力在Trans-aTTom及IDEAL等研究中均得到了证实^[21-22]。其他多基因检测工具如EndoPredict®的应用也在探索中:EXET研究(NCT04016935)是一项正在进行的观察性研究,计划纳入2 800例HR阳性早期乳腺癌患者,探索EndoPredict®是否可用于预测患者接受延长内分泌治疗的预后。

对接受内分泌治疗的患者、尤其是需要延长治疗的患者来说,妥善处理治疗相关的不良反应对于提高患者依从性、保障治疗安全性和疗效也尤为重要。内分泌治疗的常见不良反应包括潮热或盗汗、生殖泌尿系统疾病、脱发、骨病、关节痛及认知困难^[6]。这些相关不良反应较为普遍且多为慢性,可影响患者日常生活,甚至偶发罕见的严重并发症。因此随访中需要密切关注,使患者在生存获益的同时提高患者生活质量。

2.2.2 联合OFS

年轻、未绝经的HR阳性乳腺癌患者,或因其卵巢功能没有得到足够的抑制,预后往往较老年绝经后患者更差、死亡率更高^[8]。OFS是指通过手术或药物抑制卵巢功能、减少雌激素的产生,从而达到抑制HR阳性乳腺肿瘤生长的目的。关于OFS方式的选择,《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2018年版)》^[23]推荐首选促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin-releasing hormone agonists, GnRHa)药物去势,包括戈舍瑞林、曲普瑞林和亮丙瑞林。

早期研究及meta分析^[24-25]显示, GnRHa单药治疗与化疗获益相似。随后研究探索了在TAM或AI基础上加用OFS的患者获益。SOFT研究^[26]亚组分析结果提示, 加用OFS可提升需接受化疗且化疗后仍未闭经患者的获益, 尤其是使用AI+OFS。综合分析SOFT和TEXT研究^[27-28]5年随访结果也提示高危患者加用OFS获益明确。SOFT和TEXT研究^[29]8年随访结果则进一步明确了绝经前中、高危患者在AI基础上加用OFS相比TAM加用OFS及TAM单药可显著提升患者8年DFS率。基于这一进展, 《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2018年版)》^[23]扩大了OFS的适应证, 将中危患者纳入治疗推荐, 同时明确推荐OFS联合AI进行5年治疗。随后发表的HOBEOE研究^[30]结果进一步证实了SOFT和TEXT研究的分析结果。研究者基于SOFT和TEXT研究结果进行了STEPP分析(即根据患者7个临床病理学特征建模、综合分析复发风险)^[28-31], 结果显示, STEPP分析分数较高的患者使用AI+OFS相比TAM+OFS或TAM单药的8年无远处转移复发率绝对获益为10%~15%, 高于总体人群的平均获益^[31]。目前, 2021年版美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌指南推荐OFS+AI/TAM治疗5年为绝经前、HR阳性早期乳腺癌的标准内分泌治疗^[14]。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》及《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2018年版)》推荐高危患者、中危且STEPP分析分数较高者、TAM禁忌者使用AI+OFS^[16, 23]。

然而, 由于OFS的获益近几年才得到验证, 临床医师治疗理念尚未改变, OFS临床使用率多在40%以下^[32], 这可能也是导致HR阳性早期乳腺癌患者预后尚不理想的原因之一。而在提升OFS使用率的同时, 临床医师也需重视OFS方案相关不良反应对部分患者的依从性及其最终生存获益的影响^[6]。医患双方应在治疗前充分沟通, 做到合理把握OFS适应证、个体化选择OFS方案、积极介入不良反应控制, 从而提高患者治疗依从性, 以免影响患者获益。

2.2.3 联合细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂(cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor, CDK4/6i)

CDK4/6i是近年来乳腺癌治疗领域的重大突破。该类药物主要通过阻碍肿瘤细胞从G₁期进入S期从而抑制肿瘤细胞的增殖, 为肿瘤靶向治疗的一种。目前中国批准哌柏西利和阿贝西利用于HR阳性局部晚期或转移性乳腺癌, 但CDK4/6i对于早期乳腺癌的疗效及安全性尚在探索中。monarchE研究^[33]显示, HR阳性早期乳腺癌患者接受阿贝西利联合内分泌治疗无侵袭疾病生存(invasive disease-free survival, iDFS)率显著优于仅接受内分泌治疗的患者。而PALLAS和PENELOPE-B研究^[34-35]则显示, 哌柏西利联合内分泌治疗与仅内分泌治疗差异无统计学意义。这几项研究结果不一的原因之一可能为各研究入组人群特征不同: monarchE研究主要纳入高危早期乳腺癌患者, PALLAS研究并未明确限定入组患者的复发特征, PENELOPE-B研究通过新辅助化疗筛选出未达病理完全缓解(pathological complete response, pCR)且存在高复发风险(临床病理分期-雌激素/肿瘤分级[clinical-pathologic stage-estrogen/grade, CPS-EG]评分为2且淋巴结阳性或评分≥3)的患者, 但这一筛选方式实际是基于对化疗的敏感性, 筛选出的可能不是真正的高危患者; 其他可能原因还包括所用CDK4/6i疗效不同, 以及用药时间、治疗中止率存在差异等。因此, 联用CDK4/6i的获益究竟如何还有待进一步探索。此外, PENELOPE-B研究^[35]中两组iDFS率差异随着随访时间的延长逐渐变小, 从2年时的4.3%缩小至4年时的0.6%, 提示CDK4/6i对远期复发风险的控制能力尚不清楚, 其长期获益有待验证。因此在2021年第17届St. Gallen国际乳腺癌会议上专家对阿贝西利用于高危患者的辅助治疗还未达成共识, 持支持和否定态度的各半^[19]。还需注意的是, 三项CDK4/6i研究中试验组的3/4级不良事件均显著高于对照组, 提示CDK4/6i耐受性相对较差, 如何减轻患者不良反应也是未来临床应用时需考量的重要问题^[33-35]。

虽然长期疗效有待观察, 但目前monarchE研究结果提示阿贝西利联合内分泌治疗或有望

成为高危早期HR阳性乳腺癌患者的标准治疗。PALLAS和PENELLOPE-B研究虽为阴性结果，或许也可通过事后亚组分析寻找适用于CDK4/6i的高危患者特征，从而帮助明确CDK4/6i在早期乳腺癌治疗中的地位。目前几个研究纳入的主要是基于肿瘤负荷的高复发风险人群，而非对传统内分泌治疗耐药、对CDK4/6i敏感的人群，因此也应当支持转化研究，筛选传统内分泌耐药的患者以实现精准治疗。期待未来更多研究探索CDK4/6i在早期HR阳性乳腺癌患者中的应用。

2.3 化疗降阶梯/免除化疗

既往主要基于肿瘤的病理学特征及生物组织化学分析结果来辅助化疗决策。由于这些指标对患者化疗获益的预测能力有限，早期临床实践中除极低危患者外的大部分患者都会接受辅助化疗^[36]。随着多基因测序分析技术的发展，TAILORx和MINDACT等研究^[36-41]发现，尽管基因和（或）临床高危患者远处复发风险较为显著、确实可从辅助化疗中获益，但符合既往化疗指征、多基因评分较低的临床高危、基因低危HR阳性早期乳腺癌患者接受辅助化疗获益较为有限，存在过度治疗的可能。更有研究者猜测这些患者的化疗获益可能更多是由化疗导致的OFS后闭经而产生的，而非化疗本身的获益^[39]。因此，使用多基因分析结果辅助化疗决策、针对高复发风险的人群精准诊疗是目前国际上的主要趋势。

多个国际指南推荐多基因检测工具如MammaPrint[®]、Oncotype DX[®]、EndoPredict[®]等用于HR阳性、淋巴结阴性或1~3个淋巴结阳性早期乳腺癌患者，作为辅助化疗治疗决策的重要依据^[13-14, 42]。2019年，美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）明确推荐>50岁且Oncotype DX[®]复发评分<26，或≤50岁且Oncotype DX[®]复发评分<16的患者无需化疗^[42]。2021年NCCN指南第2次更新对绝经前患者HR阳性患者的治疗有了更明确的推荐，Oncotype DX[®]复发评分16~25的肿瘤大于0.5 cm且淋巴结阴性患者可以考虑接受内分泌辅助治疗联合OFS替代化疗^[14]。目前MammaPrint[®]检测已在中国获批，多基因检测工具在中国患者中的临床研究和应用也日益增

加^[43]。期待未来有更多研究帮助完善多基因分析工具在中国患者中的适用性，也期待尽快建立规范化的基因检测标准，以确保患者可真正从检测服务中获益。

2.4 术前内分泌治疗

术前内分泌治疗为新辅助治疗的一种，既往主要适用于有降期保乳需求的患者，也可作为了解药物敏感性的方法。Meta分析显示，术前内分泌治疗与术前辅助化疗效果相当且毒性更低^[44]。然而，由于术前AI/TAM治疗的pCR率普遍较低，该方法在HR阳性早期乳腺癌患者中的获益仍有争议。近年也有研究^[45]对新的术前内分泌治疗方案进行了探索。NeoPAL研究^[46]对比了术前来曲唑联合哌柏西利治疗与术前化疗，结果提示两者在高危患者中生物指标反应相似，但前者安全性更佳，或可替代高危患者的术前化疗。氟维司群（ALTERNATE研究）、CDK4/6i（FELINE研究）于术前内分泌治疗中的应用亦有研究，但均未观察到显著获益，其效果还有待进一步探索^[47-48]。目前大多数指南对术前内分泌治疗仍持保守态度，但ASCO于2021年发布的术前内分泌治疗指南指出，绝经后患者可接受术前AI治疗以增加局部区域治疗选择^[49]。

除通过治疗带来直接获益外，术前内分泌治疗或许还可帮助测试药物敏感性、指导后续治疗决策，如是否可免除化疗、是否适用CDK4/6i、是否需辅助强化内分泌治疗等。通过Ki-67增殖指数或其他指标评估新辅助内分泌治疗的预后及后续化疗的必要性是当前的研究热点之一。Ellis等^[50]根据早期P024研究和IMPACT研究数据开发并验证了术前内分泌预后指数（preoperative endocrine prognostic index, PEPI），该指数主要根据患者术前TAM及AI治疗后的肿瘤大小、淋巴结状态、Ki-67增殖指数及ER水平，用以预测患者复发风险及后续治疗获益。因氟维司群可下调ER的表达，ALTERNATE研究^[51]使用了排除ER因素的改良PEPI（modified PEPI, mPEPI），该研究主要纳入绝经后Ⅱ或Ⅲ期HR阳性乳腺癌患者进行术前内分泌治疗，若治疗第4周或第12周Ki-67增殖指数>10%，患者换用新辅助化疗，手术时mPEPI≠0的患者术后接

受辅助化疗, 低危患者(第4周Ki-67增殖指数 $\leq 10\%$ 且mPEPI=0)则免除化疗^[51], 在该研究最新报道^[52]中, 对新辅助内分泌耐药的患者换用新辅助化疗后pCR率仅为4.8%, 且超过70%患者的残余肿瘤负荷为II或III级, 提示这部分患者应用补救化疗效果较差, 或需探索CDK4/6i等其他治疗方案的应用价值。ALTERNATE研究中免除化疗患者的长期预后仍处于随访中, 这一研究结果或可进一步评估Ki-67增殖指数水平变化及mPEPI在预测预后、指导化疗决策中的有效性。2021年第17届St. Gallen国际乳腺癌会议上所有参与投票的专家均认为对于新辅助内分泌治疗后仍有残存病灶的ER阳性患者, 如果临床反应良好且残存病灶淋巴结阴性, 后续不需要接受辅助化疗^[19]。此外, POETIC研究^[53]也对Ki-67增殖指数的预后价值进行了探索, 结果显示, 基线与术前AI治疗2周时Ki-67增殖指数均为高水平的患者5年复发风险可达21.5%, 远高于基线和治疗2周后均处于低水平或治疗2周后Ki-67增殖指数降低的患者(分别为4.3%和8.4%), 提示Ki-67增殖指数变化或存在一定预测预后的价值。PHERGain研究^[54]探索了HER2阳性早期乳腺癌患者中双靶新辅助治疗的去化疗策略, 选择了SUV_{max}值减小 $\geq 40\%$ 作为判断正电子发射X线体层照相术(positron emission tomography, PET)检查的依据, 启示我们或许也可在HR阳性乳腺癌患者中使用影像学指标帮助预测预后。

目前中国术前内分泌治疗的应用相对有限, 但越来越多的证据显示, 术前治疗中相关指标如Ki-67增殖指数、PEPI或mPEPI或可在后续治疗决策中发挥重要作用。这些指标是否可帮助决策豁免化疗或选择更适用于CDK4/6i的高危人群等问题均值得进一步探索。2021年ASCO新辅助治疗指南已认可新辅助内分泌治疗对局部治疗降阶梯的积极作用^[49]。同时, 2021年的St. Gallen国际乳腺癌会议参会专家也达成了长程新辅助内分泌治疗敏感性指导后续全身治疗降阶梯的共识^[19]。目前应倡导并开展适应性新辅助内分泌治疗研究设计为早期发现内分泌治疗的敏感信息并逆转传统内分泌及CDK4/6i耐药提供临床指导。

3 结语

随着其他亚型乳腺癌治疗的发展, HR阳性早期乳腺癌患者的预后优势已不明显, 且远处复发风险不容忽视, 中国患者确诊年龄较为年轻、复发风险或更高。提升对强化治疗的认识、更精准地评估患者预后对中国HR阳性早期乳腺癌患者的长期获益尤为重要。目前多基因预测工具、联合使用OFS等均已被证实可以辅助升降阶、实现精准个体化治疗, 并逐渐成为国际主流趋势, 但这些方案在中国的临床研究和应用情况尚不理想, 有待进一步验证。越来越多的研究正在探索在HR阳性早期乳腺癌中应用靶向治疗以及通过术前内分泌治疗判断患者的药物敏感性并指导后续治疗决策的可能性, 患者获益有望进一步得到提升。此外, 因内分泌耐药导致复发也是HR阳性乳腺癌治疗中的重要挑战, 25%~30%接受治疗的HR阳性乳腺癌可发生原发性或继发性耐药^[55], 这些复发耐药患者的治疗选择也有待更多研究。期待未来有更多的预后预测方式和治疗方案可帮助HR阳性早期乳腺癌患者实现精准化个体治疗, 最终达到长期治愈的目的。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] PICCART M, PROCTER M, FUMAGALLI D, et al. Abstract GS1-04: interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer [C] //General Session Abstracts. American Association for Cancer Research, 2020.
- [3] LI J, YU K, PANG D, et al. Adjuvant capecitabine with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for triple-negative breast cancer (CBCSG010): an open-label, randomized, multicenter, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1774-1784.
- [4] RONDÓN-LAGOS M, VILLEGAS V, RANGEL N, et al. Tamoxifen resistance: emerging molecular targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1357.
- [5] PAN H C, GRAY R, BRAYBROOKE J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1836-1846.
- [6] BURSTEIN H J. Systemic therapy for estrogen receptor-

- positive, HER2-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26): 2557-2570.
- [7] JOHANSSON A L V, TREWIN C B, HJERKIND K V, et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(6): 1251-1261.
- [8] PARTRIDGE A H, HUGHES M E, WARNER E T, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3308-3314.
- [9] WHO report on cancer: Setting priorities, investing wisely and providing care for all. [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2020. [2021-03-03]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>.
- [10] FAN L, ZHENG Y, YU K D, et al. Breast cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in Shanghai, China [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2): 409-416.
- [11] LI J, ZHANG B N, FAN J H, et al. A nation-wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in China [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 364.
- [12] BURSTEIN H J, LACCHETTI C, ANDERSON H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(5): 423-438.
- [13] PARK Y H, SENKUS-KONEFKA E, IM S A, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 451-469.
- [14] NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (Version 3.2021) [EB/OL]. [2021-04-27] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南-2020, 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
The Society of Breast Cancer China Anti-cancer Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2019 edition) [J]. *China Oncol*, 2019, 29(8): 609-680.
- [17] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), DAVIES C, GODWIN J, et al. 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.
- [18] ROSSI L, MCCARTNEY A, DE SANTO I, et al. The optimal duration of adjuvant endocrine therapy in early luminal breast cancer: a concise review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 74: 29-34.
- [19] 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021 - Q&A session; Proceedings of the 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021, Virtual Meeting, 17-21 March 2021 [C].
- [20] XU L, ZHANG Z, XIANG Q, et al. Extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(5): e578-e588.
- [21] SGROI D C, TREUNER K, ZHANG Y, et al. Abstract GS4-09: Correlative studies of the breast cancer index (HOXB13/IL17BR) and ER, PR, AR, AR/ER ratio and Ki-67 for prediction of extended endocrine benefit: a trans-aTTom study [C] //General Session Abstracts. American Association for Cancer Research, 2021.
- [22] NOORDHOEK I, TREUNER K, PUTTER H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR+ early-stage breast cancer for 10 years of endocrine therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 311-319.
- [23] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2018年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(11): 871-880.
The Society of Breast Cancer China Anti-cancer Association. Expert consensus on clinical application of China's early breast cancer ovarian function inhibition (2018 Edition) [J]. *China Oncol*, 2018, 28 (11): 871 - 880.
- [24] SCHUMACHER M, BLAMEY R, CUZICK J, et al. Updated survival analyses from the ZEBRA study: goserelin vs CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer [J]. *Breast*, 2003, 12: S37.
- [25] LHRH-AGONISTS IN EARLY BREAST CANCER OVERVIEW GROUP, CUZICK J, AMBROISINE L, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials [J]. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1711-1723.
- [26] FRANCIS P A, REGAN M M, FLEMING G F. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1673.
- [27] PAGANI O, REGAN M M, WALLEY B A, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 107-118.
- [28] REGAN M M, FRANCIS P A, PAGANI O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19): 2221-2231.
- [29] FRANCIS P A, PAGANI O, FLEMING G F, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 122-137.
- [30] PERRONE F, DE LAURENTIIS M, DE PLACIDO S, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 118: 178-186.
- [31] PAGANI O, FRANCIS P A, FLEMING G F, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12): 1293-1303.

- [32] 张 琪, 郭 璐, 李 伦, 等. 中国早期乳腺癌术后辅助治疗开展现状: 一项基于110家医院的横断面调查研究 [J] . 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 561-567.
ZHANG Q, GUO R, LI L, et al. Current status of adjuvant therapy for early stage breast cancer in China: a cross-sectional study based on 110 hospitals [J] . *China Oncol*, 2019, 29(8): 561-567.
- [33] JOHNSTON S R D, HARBECK N, HEGG R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE) [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 3987-3998.
- [34] MAYER E L, DUECK A C, MARTIN M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J] . *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 212-222.
- [35] LOIBL S, MARMÉ F, MARTIN M, et al. Abstract GS1-02: Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): first results from PENELOPE-B [C] //General Session Abstracts. American Association for Cancer Research, 2021.
- [36] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2005-2014.
- [37] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Clinical outcomes in early breast cancer with a high 21-gene recurrence score of 26 to 100 assigned to adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: a secondary analysis of the TAILORx randomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): 367-374.
- [38] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 111-121.
- [39] SPARANO J A, GRAY R J, RAVDIN P M, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2395-2405.
- [40] POORVU P D, GELBER S I, ROSENBERG S M, et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score assay among young women with node-negative and node-positive ER-positive/HER2-negative breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(7): 725-733.
- [41] CARDOSO F, VAN'T VEER L J, BOGAERTS J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 717-729.
- [42] HENRY N L, SOMERFIELD M R, ABRAMSON V G, et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: update of the ASCO endorsement of the cancer care Ontario guideline [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1965-1977.
- [43] HUANG T T, PENNARUN N, CHENG Y H, et al. Gene expression profiling in prognosis of distant recurrence in HR-positive and HER2-negative breast cancer patients [J] . *Oncotarget*, 2018, 9(33): 23173-23182.
- [44] SPRING L M, GUPTA A, REYNOLDS K L, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . *JAMA Oncol*, 2016, 2(11): 1477-1486.
- [45] BARCHIESI G, MAZZOTTA M, KRASNIQI E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current knowledge and future perspectives [J] . *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): E3528.
- [46] COTTU P, D'HONDT V, DUREAU S, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2334-2340.
- [47] MA X C, VERA J S, LEITCH A M, et al. ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+ HER2- BC) in postmenopausal (PM) women: alliance A011106 [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 504.
- [48] KHAN Q J, O'DEA A, BARDIA A, et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial) [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 505.
- [49] KORDE L A, SOMERFIELD M R, CAREY L A, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline [J] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(13): 1485-1505.
- [50] ELLIS M J, TAO Y, LUO J Q, 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.
- [51] SUMAN V J, ELLIS M J, MA C X. The ALTERNATE trial: Assessing a biomarker driven strategy for the treatment of postmenopausal women with ER+/HER2- invasive breast cancer [J] . *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(3): 34.
- [52] MA C X, SUMAN V, LEITCH A M, et al. Abstract GS4-05: Neoadjuvant chemotherapy (NCT) response in postmenopausal women with clinical stage II or III estrogen receptor positive (ER+) and HER2 negative (HER2-) breast cancer (BC) resistant to endocrine therapy (ET) in the ALTERNATE trial (Alliance A011106) [C] //General Session Abstracts. American Association for Cancer Research, 2021.
- [53] SMITH I, ROBERTSON J, KILBURN L, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1443-1454.
- [54] CORTES J, GEBHART G, RUIZ BORREGO M, et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2 [+] early breast cancer (EBC): PHERGain trial [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 503.
- [55] HAQUE M M, DESAI K V. Pathways to endocrine therapy resistance in breast cancer [J] . *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 573.

(收稿日期: 2021-04-28 修回日期: 2021-07-29)