



· 综述 ·

乳腺癌新辅助内分泌治疗的研究进展

金恺睿 综述, 俞晓立 审校

复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 新辅助内分泌治疗作为新辅助化疗的一种安全有效的替代和补充, 正被越来越多地应用于激素受体阳性的局部晚期乳腺癌患者中。但新辅助内分泌治疗在适应患者的筛选、疗效、预后的评判及治疗规范等方面仍存在诸多争议。现从新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的比较、不同新辅助内分泌药物的比较、新辅助内分泌治疗的疗程、新辅助内分泌治疗联合化疗或靶向药物、新辅助内分泌治疗疗效、预后的评判及新辅助内分泌治疗后的辅助放疗指征等方面总结新辅助内分泌治疗的现状和进展。

[关键词] 乳腺癌; 新辅助内分泌治疗; 进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)07-0538-07

Research progress of neoadjuvant hormonal therapy for breast cancer JIN Kairui, YU Xiaoli (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xiaoli E-mail: stephanieyxl@hotmail.com

[Abstract] As a safe and effective substitute and supplement of neoadjuvant chemotherapy (NCT), neoadjuvant hormonal therapy (NHT) has been increasingly used in patients with locally advanced breast cancer whose hormone receptors are positive. However, there are many controversies of NHT in the standard treatment, indications and assessment of the treatment effects. To review the current situation and research progress of NHT, this article discusses the following aspects: comparison of NCT and NHT, comparison of different NHT treatments, duration of NHT, combination of NHT and other neoadjuvant treatments, predictors of response and prognosis, and adjuvant radiation indications after NHT.

[Key words] Breast cancer; Neoadjuvant hormonal therapy; Progress

对于局部晚期乳腺癌患者, 新辅助化疗联合后续手术治疗为标准治疗方案。然而, 有研究表明, 在雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性的乳腺癌患者中, 肿瘤对新辅助化疗的缓解率较低^[1-2]。内分泌治疗已被广泛用于ER阳性乳腺癌的术后辅助全身治疗及晚期乳腺癌的治疗, 有研究尝试将内分泌治疗作为初始治疗应用于不适合接受其他治疗的老年乳腺癌患者, 其中一部分乳腺癌患者的肿瘤得到了长期控制^[3-5]。近期一项综述显示, 接受初始内分泌治疗与手术的ER阳性老年乳腺癌患者的总生存率 (overall survival, OS) 并无明显差异^[6]。这些研究初步显示了

内分泌治疗作为ER阳性乳腺癌初始治疗的可能性。

1 新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的比较

一项Ⅱ期随机临床试验入组了239例ER或孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阳性的绝经患者, 118例接受术前4程多柔比星+紫杉醇方案化疗, 其余接受依西美坦或阿那曲唑治疗3个月。两组的临床缓解率 (clinical response rate, CRR)、超声缓解率、MRI缓解率及病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率均无明显差异, 而新辅助内分泌治疗组行保乳手术的比例高于新辅助化疗组, 但差异无统计学

意义 (33% vs 24%, $P=0.058$)^[7]。另一项小规模随机 II 期临床试验 GEICAM/2006-03 将 95 例 ER 阳性、PR 阳性及人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阴性乳腺癌患者随机分为新辅助化疗组 (4 个周期表多柔比星+环磷酰胺序贯 4 个周期多西他赛) 及 24 周依西美坦新辅助内分泌治疗组 (绝经前患者联合戈舍瑞林), 结果显示, 化疗组的 CRR 稍优于内分泌治疗组, 但差异无统计学意义 (66% vs 48%, $P=0.075$)。亚组分析显示, 未绝经患者 ($P=0.027$) 和 Ki-67 > 10% 的患者 ($P=0.075$) 更有可能从新辅助化疗中获益, 而绝经患者和 Ki-67 ≤ 10% 的患者可从新辅助内分泌治疗中获得与新辅助化疗相似的疗效。新辅助内分泌组发生 3~4 级不良反应的比例远低于新辅助化疗组 (9% vs 47%)^[8]。2008 年开始的 NEOCENT 研究对比了新辅助来曲唑治疗和新辅助化疗 (表柔比星+氟尿嘧啶+环磷酰胺) 在 44 例绝经后 ER 阳性患者中的疗效, 结果显示, 两组有类似的影像学缓解率 (59.1% vs 54.5%), 但该研究由于入组太慢而被提前终止^[9]。一项回顾性研究也显示, 接受新辅助化疗和新辅助内分泌治疗的 ER 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者有相似的局部控制率和 OS^[10]。近期一项 Meta 分析显示, 化疗能够带来较高的 pCR 率, 而内分泌治疗的优势在于保乳率

较高^[11]。

在 ER 阳性的局部晚期乳腺癌中, 新辅助内分泌治疗在肿瘤降期和保乳率方面都能够获得相似的效果。此外, 由于新辅助内分泌治疗安全性较高, 对于一般情况较差、不能耐受新辅助化疗的患者是一个安全有效的选择。

2 不同药物作为新辅助内分泌治疗药物的疗效比较

辅助内分泌治疗是 ER 阳性乳腺癌患者术后标准治疗。三苯氧胺是最早应用于新辅助内分泌治疗的药物, 其化学结构与雌激素相似, 能够与雌二醇竞争性结合 ER。芳香化酶是外周组织中雄激素转化为雌二醇和雌酮的限速酶, 绝经后妇女体内的雌激素主要来源于外周组织的芳香化过程。芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 类药物通过抑制芳香化酶的活性, 从而降低绝经后妇女体内雌激素水平。ATAC、BIG 1-98 等随机对照临床试验奠定了 AI 类药物在绝经后 ER 阳性乳腺癌患者辅助内分泌治疗中的地位。在新辅助治疗中, 几项研究对比了不同内分泌药物对于 ER 阳性乳腺癌的疗效。

2.1 三苯氧胺和 AI 的比较

几项临床试验对比了三苯氧胺 (他莫昔芬) 和 AI 类药物在新辅助治疗中的疗效^[12-15,17] (表 1)。

表 1 他莫昔芬和 AI 作为新辅助内分泌药物比较的临床研究

Tab. 1 Randomized clinical trials comparing tamoxifen and AI as neoadjuvant hormonal agents

Clinical trials	Main criteria	Arms (n)	Duration	CRR	Breast conserving rate
P024	ER+and/or PR+; Postmenopausal	A: Letrozole (154) B: Tamoxifen (170)	4 months	A: 55% B: 36% $P<0.001$	A: 45% B: 35% $P=0.022$
IMPACT	ER+; Postmenopausal	A: Anastrozole(113) B: Tamoxifen (108) C: Anastrozole+tamoxifen (109)	12 weeks	A: 37% B: 36% C: 39% $P=0.87$	A: 44% B: 31% C: 24% $P=0.23$
PROACT	ER+and/or PR+; Postmenopausal	A: Anastrozole (228) B: Tamoxifen (223)	3 months	A: 50.0% B: 46.2% $P=0.37$	A: 38.1% B: 29.9% $P=0.11$
STAGE	ER+and/or PR+; HER-2-; Premenopausal	A: Anastrozole+goserelin (98) B: Tamoxifen+goserelin (99)	24 weeks	A: 70.4% B: 50.5% $P=0.004$	A: 85.7% B: 67.6%
Semiglazov V, et al	ER+and/or PR+; Postmenopausal	A: Exemestane (76) B: Tamoxifen (75)	3 months	A: 76.3% B: 40.0% $P=0.05$	A: 36.8% B: 20.0% $P=0.05$

P024的研究对象为324例已绝经的ER和(或)PR阳性的局部晚期乳腺癌患者(不适合保乳术),分别接受4个月的来曲唑或三苯氧胺新辅助内分泌治疗,结果显示,来曲唑在通过乳房触诊($P<0.001$)、超声($P=0.042$)及MRI($P<0.001$)判定的缓解率方面均优于三苯氧胺。在保乳率方面,新辅助来曲唑治疗也比三苯氧胺更有优势(45% vs 35%, $P=0.022$)^[12]。随后的IMPACT试验入组了330例ER阳性的已绝经患者,分别接受3个月的阿那曲唑、三苯氧胺及两者联合的新辅助内分泌治疗。3组在肿瘤缓解率(由临床测量及超声判定)及保乳率方面差异均无统计学意义。然而,阿那曲唑治疗组中由外科医师判定的可接受保乳手术的患者比例高于三苯氧胺治疗组(46% vs 22%, $P=0.03$)^[13]。在PROACT试验中,451例ER和(或)PR阳性的已绝经局部晚期乳腺癌患者(不适合保乳术)分别接受阿那曲唑或三苯氧胺3个月的新辅助内分泌治疗(其中部分患者联合新辅助化疗)。2组由临床测量或超声判定的缓解率均无明显差异,但在仅接受内分泌治疗的患者中,阿那曲唑治疗组的保乳率优于三苯氧胺治疗组(43.0% vs 30.8%, $P=0.04$)^[14]。由Semiglazov等^[15]开展的一项研究对比了依西美坦和三苯氧胺作为新辅助内分泌药物的效果,结果显示,接受依西美坦治疗的患者CRR和保乳率高于接受三苯氧胺治疗的患者($P<0.05$)。一项关于上述试验的Meta分析显示,新辅助AI类药物治疗在CRR($RR=1.29$, $P=0.002$)、超声缓解率($RR=1.29$, $P=0.002$)及MRI缓解率($RR=1.36$, $P<0.001$)方面均优于三苯氧胺治疗。而在不良反应方面(包括潮热、恶心及乏力等),AI类药物和三苯氧胺无明显差异^[16]。

另一项Ⅲ期随机试验STAGE的研究对象为ER和(或)PR阳性、HER-2阴性的未绝经可手术乳腺癌患者,分别接受24周的术前阿那曲唑或三苯氧胺联合戈舍瑞林治疗。该研究中阿那曲唑联合戈舍瑞林治疗组在通过CRR($P=0.004$)、超声缓解率($P=0.027$)和MRI缓解率($P=0.032$)方面均优于三苯氧胺联合戈舍

瑞林组^[17]。值得一提的是,该研究的对象为未绝经患者,在治疗方案中加入戈舍瑞林进行药物去势,获得了较高的肿瘤缓解率,提示新辅助内分泌治疗可以有选择地应用于绝经前患者。

2.2 不同AI类药物作为新辅助内分泌药物的比较

目前仅ACOSOG-Z1031试验对比了不同AI类药物在新辅助内分泌治疗中的疗效。该试验入组了374例ER阳性的绝经患者,分别予术前依西美坦、阿那曲唑和来曲唑治疗16周,结果显示,三组的CRR分别为63%、69%和75%。而三组在保乳率和生物学指标[Ki-67阳性率的降低、新辅助术前内分泌治疗预后评分(preoperative endocrine prognostic index, PEPI)]方面亦有相似的表现^[18]。

上述研究结果显示,AI类药物不仅在绝经患者的新辅助治疗中疗效优于三苯氧胺,在未绝经患者中,AI类药物联合卵巢抑制药物也能取得较好的疗效,这与AI联合卵巢抑制药物在未绝经患者的辅助内分泌治疗中的研究结果相类似^[19-20]。而不同AI类药物在新辅助内分泌治疗中可能疗效相当。

3 新辅助内分泌治疗的疗程

上述大多数临床研究的新辅助内分泌治疗疗程为3~4个月,但关于新辅助内分泌治疗的最佳疗程时间仍未有定论。一项回顾性研究探讨了延长新辅助内分泌治疗可能的获益,将来曲唑作为新辅助内分泌药物用于182例局部晚期的ER阳性乳腺癌患者,其中63例接受来曲唑治疗超过3个月^[21]。延长来曲唑治疗后,肿瘤缓解率从治疗3个月时的69.8%增加至延长治疗后的83.5%,保乳率从60%增加至72%。来曲唑治疗期间少见肿瘤进展。Rusz等^[22]对新辅助内分泌治疗46例激素受体阳性、HER-2阴性患者1年的疗效进行了回顾性分析,其中3例出现疾病进展,pCR率为13%,提示长时间的新辅助内分泌治疗可能安全且有效。

几项前瞻性研究也探讨了新辅助内分泌治疗的最佳疗程。最早由Krainick-Strobel等^[23]报道了33例不适合保乳术的已绝经乳腺癌患者接受术前来曲唑治疗4~8个月,结果显示,治疗4个月

时肿瘤中位缩小62.5%，延长疗程后肿瘤中位缩小70.0%。Fontein等^[24]也报道了类似的结果，其研究使用依西美坦作为新辅助内分泌药物，治疗3个月时和最终的肿瘤缓解率分别为58.7%和68.3%。另一项前瞻性研究入组了70例ER和（或）PR阳性的绝经患者，应用术前来曲唑治疗直至肿瘤最大程度缓解。结果显示，肿瘤达到客观缓解的中位时间为3.9个月（95%CI: 3.3~4.5个月），而达到肿瘤最大程度缓解的中位时间为4.2个月（95%CI: 4.0~4.5个月）。37.1%的患者在治疗6个月之后才达到肿瘤最大程度缓解^[25]。上述研究均提示延长内分泌治疗的疗程可能给患者带来获益。一项前瞻性Ⅳ期临床试验测试了最长达1年的内分泌治疗对于ER和（或）PR阳性患者的疗效，该试验入组了146例不适合保乳术的局部晚期乳腺癌患者，应用来曲唑治疗12个月或治疗至肿瘤可进行保乳手术。结果显示，肿瘤退缩至可进行保乳手术的中位时间为7.5个月（95%CI: 6.3~8.5个月），来曲唑治疗期间仅9例（6.5%）患者出现疾病进展。因此，该研究认为7.5个月的新辅助内分泌治疗可使肿瘤达到最大程度的退缩^[26]。而来自Hojo等^[27]的研究则发现，术前依西美坦治疗激素受体阳性乳腺癌患者4个月与6个月疗效相当，提示4个月的依西美坦治疗可使保乳率最大化，而延长疗程宜在严密的临床监测下进行。

由于新辅助内分泌治疗不良反应较小，在肿瘤持续缓解的情况下，延长内分泌治疗的时间而达到肿瘤最大缓解可能不失为一个良策。但延长内分泌治疗的时间有可能增加疾病进展的风险^[26]，因此内分泌治疗期间需要进行严密随访，并在适当的时机进行手术干预。

4 新辅助内分泌治疗联合化疗或靶向治疗

具有新辅助化疗指征的ER阳性乳腺癌患者理论上可能从新辅助化疗联合内分泌治疗中获益，但目前关于新辅助化疗联合新辅助内分泌治疗的数据较少。一项回顾性研究分析了接受术前新辅助化疗联合或不联合来曲唑治疗（未绝经者联合戈舍瑞林）的ER阳性乳腺癌患者的疗效及预后，结果显示，联合和不联合来曲

唑治疗组的pCR率分别为5.0%和1.1%，而联合来曲唑治疗组对Ki-67抑制率明显高于单纯化疗组（ $P=0.003$ ）。在远期预后方面，两组的5年无病生存率分别为78%和41%（ $HR=0.46$ ， $P=0.0047$ ）^[28]。一项小型前瞻性Ⅱ期试验比较了新辅助T-FEC方案化疗联合或不联合内分泌治疗（已绝经患者应用AI类药物，未绝经患者联合戈舍瑞林），两组在pCR率方面未见明显差异，但新辅助联合治疗方案显著缩小了肿瘤体积（ $P=0.035$ ）^[29]。

有研究表明，某些基因的表达可能与ER阳性患者激素耐药有关^[30-31]。因此内分泌治疗联合分子靶向药物可能改善治疗效果。Baselga等^[32]对比了术前来曲唑联合或不联合依维莫司（一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂）在ER阳性乳腺癌患者中的疗效，结果显示，来曲唑联合依维莫司治疗组的临床肿瘤缓解率（ $P=0.062$ ）和Ki-67下降程度（ $P<0.01$ ）均较高。Massarweh等^[33]研究了15例ER阳性患者接受新辅助阿那曲唑、氟维司群联合或不联合吉非替尼治疗，取得较好的效果，并能够明显降低Ki-67的阳性率。但另一项对比新辅助阿那曲唑联合吉非替尼或安慰剂的Ⅱ期临床试验显示，联合吉非替尼并无更好的临床或生物学效应^[34]。周期蛋白依赖激酶（Cyclin-dependent kinase, CDK）4/6为ER下游通路分子，能够在雌激素的作用下促进细胞增殖，已有临床试验证实了CDK4/6抑制剂在晚期激素受体阳性乳腺癌中的作用^[35]。Curigliano等^[36]在小样本人群中对比了术前来曲唑联合或不联合CDK4/6抑制剂瑞博西尼对肿瘤细胞增殖的抑制作用，结果显示，来曲唑联合瑞博西尼抑制增殖的效果更为显著。另一项Ⅱ期临床试验也显示，CDK4/6抑制剂帕博西尼联合阿那曲唑对肿瘤细胞增殖的抑制效果强于阿那曲唑单药（87% vs 26%， $P<0.001$ ）^[37]。

5 新辅助内分泌治疗疗效及预后的评判

由于新辅助内分泌治疗后的pCR率一般较低，因此pCR率不经常用于评价远期预后，一些临床试验尝试探索新辅助内分泌治疗后的预后因素。在IMPACT试验的相关研究中，Dowsett等^[38]发

现, 在新辅助内分泌治疗开始后2周及12周后, 阿那曲唑治疗组的Ki-67下降程度大于三苯氧胺治疗组 ($P=0.004$), 但在三苯氧胺治疗组和阿那曲唑联合三苯氧胺治疗组间Ki-67的下降程度相似。该结果与三组的治疗效果相吻合。此外, Dowsett等^[39]还发现, 新辅助内分泌治疗后2周测得Ki-67阳性率较高的患者有着较低的无复发生存率 ($P=0.004$), 而基线Ki-67阳性率则与无复发生存率无关。这一结果与大型辅助内分泌治疗的临床试验ATAC的结果相似^[40]。近期一项入组4 000余例ER阳性患者的临床试验拟对比术前12周的AI类药物与安慰剂治疗, 这将是最大规模的探究Ki-67对于长期预后的预测意义的临床试验^[41]。

P024试验的多因素分析显示, 4个因素是肿瘤复发及肿瘤相关死亡的独立预后因素, 包括肿瘤大小、淋巴结状态、ER状态和Ki-67阳性率, 研究者由此建立了PEPI^[42]。在IMPACT试验中, 在pCR的患者及pT1N0、PEPI 0分的患者中未见复发, 进一步证实了PEPI对新辅助内分泌治疗后患者预后的意义, 研究者由此认为这些患者可以避免术后辅助化疗^[43]。

随着基因检测越来越多地用于临床, 关于基因检测用于评价新辅助内分泌治疗的尝试也开始出现。21基因复发风险评分 (recurrence score, RS) 已广泛用于评价激素受体阳性乳腺癌能否从术后辅助化疗中获益^[44-45]。Ueno等^[46]评价了21基因检测指导新辅助的可行性, 结果显示, 低RS者 ($RS<11$) 对新辅助内分泌治疗的反应率显著高于高RS者 ($RS>25$) ($59.4\% \text{ vs } 20.0\%$, $P=0.015$)。另一项研究分析了接受新辅助来曲唑治疗的患者的基因谱, 建立了以4个基因为基础的疗效预测模型, 准确率可达96%^[47]。

新辅助内分泌治疗疗效的评判目前仍处于摸索阶段, 尚无共识性的指南或推荐。但从上述临床研究中可以看出, 激素受体阳性并非判断新辅助内分泌治疗有效性的唯一标准。更多免疫组织化学及基因的检测有助于筛选出真正Luminal A样乳腺癌患者, 这部分患者可能为新辅助内分泌治疗最合适的人群。

6 新辅助内分泌治疗后的辅助放疗指征

目前对于新辅助内分泌治疗背景下术后辅助放疗的相关资料较少。在Grassadonia等^[48]的回顾性研究中, 对于接受改良根治术的患者, 新辅助治疗前及术后具有复发高危因素 (cT_3 , $cN_{2,3}$, pN_2) 的患者接受了术后辅助放疗。而低危、高龄及具有基础疾病的患者则不接受放疗。对于新辅助治疗后辅助放疗的指征, 目前尚无前瞻性证据。新辅助化疗后的局部-区域复发分析显示, 化疗前的临床分期、新辅助化疗疗效及化疗后病变残留范围均为局部-区域复发的预测因子^[49], 对于具有局部-区域复发高危因素的患者给予术后辅助放疗或许能够使这部分患者生存获益。2017年St Gallen专家共识也认为决定新辅助化疗后是否进行辅助放疗时需要考虑基线分期及治疗后的病变范围^[50]。而对于接受新辅助内分泌治疗的患者, 是否接受辅助放疗或许可以参照新辅助化疗后的辅助放疗指征来决定。

7 总结

目前, 对于局部晚期的ER阳性乳腺癌患者, 新辅助内分泌治疗作为新辅助化疗的合理替代正被越来越广泛地被认识和接受, 一些指南和共识也支持对合适的患者进行新辅助内分泌治疗。2015年St Gallen专家共识认为相比新辅助化疗, 绝经后Luminal A型患者更适宜行新辅助内分泌治疗, 治疗持续时间建议为4~8个月或达到最大缓解^[51]。但对于新辅助内分泌治疗仍存在诸多争议。其预后因素及敏感性预测是当今的研究热点, 而接受新辅助内分泌治疗的患者的辅助放疗指征也有待更多证据。对于新辅助内分泌治疗不敏感的ER阳性患者, 联合化疗或靶向药物或许是一个选择。

[参 考 文 献]

- [1] BERRY D A, CIRINCIONE C, HENDERSON I C, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1658-1667.
- [2] COLLEONI M, VIALE G, ZAHRIEH D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(19): 6622-6628.
- [3] PREECE P E, WOOD R A, MACKIE C R, et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly

- women: a pilot study [J] . *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 284(6319): 869-870.
- [4] HOROBIN J M, PREECE P E, DEWAR J A, et al. Long-term follow-up of elderly patients with locoregional breast cancer treated with tamoxifen only [J] . *Br J Surg*, 1991, 78(2): 213-217.
- [5] BERGMAN L, VAN DONGEN J A, VAN OOIJEN B, et al. Should tamoxifen be a primary treatment choice for elderly breast cancer patients with locoregional disease? [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 1995, 34(1): 77-83.
- [6] JOHNSTON S J, CHEUNG K L. The role of primary endocrine therapy in older women with operable breast cancer [J] . *Future Oncol*, 2015, 11(10): 1555-1565
- [7] SEMIGLAZOV V F, SEMIGLAZOV V V, DASHYAN G A, 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.
- [8] ALBA E, CALVO L, ALBANELL J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study [J] . *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3069-3074.
- [9] PALMIERI C, CLEATOR S, KILBURN L S, et al. NEOCENT: a randomized feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 148(3): 581-590.
- [10] WRIGHT J L, SAIGAL K, REIS I M, et al. Locoregional and overall recurrence after neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with estrogen Receptor+ HER2- breast cancer [J] . *Am J Clin Oncol*, 2015, 40(5): 490-497.
- [11] HUANG L, XU A M. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(4): 327-334.
- [12] ELLIS M J, MA C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(Suppl 1): 33-43.
- [13] SMITH I E, DOWSETT M, EBBS S R, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 5108-5116.
- [14] CATALIOTTI L, BUZDAR A U, NOGUCHI S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial [J] . *Cancer*, 2006, 106(10): 2095-2103.
- [15] SEMIGLAZOV V, KLETSEL A, SEMIGLAZOV V, et al. Exemestane (E) versus tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ERT breast cancer (T2N1e2, T3N0e1, T4N0M0) [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(16S): 530.
- [16] SEO J H, KIM Y H, KIM J S. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer [J] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(2): 261-266.
- [17] MASUDA N, SAGARA Y, KINOSHITA T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2012, 13(4): 345-352.
- [18] ELLIS M J, SUMAN V J, HOOG J, et al. (2011) 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 baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031 [J] . *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2342-2349.
- [19] 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.
- [20] SAHA P, REGAN M M, PAGANI O, et al. Treatment efficacy, adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3113-3122.
- [21] DIXON J M, RENSHAW L, MACASKILL E J, et al. (2009) Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(1): 145-151.
- [22] RUSZ O, VOROS A, VARGA Z, et al. One-year neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer [J] . *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(4): 977-984.
- [23] KRAINICK-STROBEL U E, LICHTENEGGER W, WALLWIENER D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase II b/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy [J] . *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 62.
- [24] FONTEIN D B, CHAREHBILI A, NORTIER J W, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients—a phase II trial [J] . *Eur J Cancer*, 2014, 50(13): 2190-2200.
- [25] LLOMBART-CUSSAC A, GUERRERO Á, GALÁN A, et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR [+] operable breast cancer [J] . *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(2): 125-131.
- [26] CARPENTER R, DOUGHTY J C, CORDINER C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(3): 569-576.

- [27] HOJO T, KINOSHITA T, IMOTO S, et al. Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy [J] . *Breast*, 2013, 22(3): 263-267.
- [28] TORRISI R, BAGNARDI V, ROTMENSZ N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2): 431-441.
- [29] SUGIU K, IWAMOTO T, KELLY C M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without concurrent hormone therapy in estrogen receptor-positive breast cancer: NACED-randomized multicenter phase II trial [J] . *Acta Med Okayama*, 2015, 69(5): 291-299.
- [30] ARPINO G, GREEN S J, ALLRED D C, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study [J] . *Clin Cancer Res*, 2004, 10(17): 5670-5676.
- [31] SHIN I, MILLER T, ARTEAGA C L. ErbB receptor signaling and therapeutic resistance to aromatase inhibitors [J] . *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 1008s-1012s.
- [32] BASELGA J, SEMIGLAZOV V, VAN DAM P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2009, 27(16): 2630-267.
- [33] MASSARWEH S, THAM Y L, HUANG J, et al. A phase II neoadjuvant trial of anastrozole, fulvestrant, and gefitinib in patients with newly diagnosed estrogen receptor positive breast cancer [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(3): 819-827.
- [34] SMITH IE, WALSH G, SKENE A, et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3816-3822.
- [35] FINN R S, MARTIN M, RUGO H S, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936.
- [36] CURIGLIANO G, GOMEZ PARDO P, MERIC-BERNSTAM F, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: a presurgical, window-of-opportunity study [J] . *Breast*, 2016, 28: 191-198.
- [37] MA C X, GAO F, LUO J, et al. NeoPalAna: neoadjuvant palbociclib, a cyclindependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4055-4065.
- [38] DOWSETT M, SMITH I E, EBBS S R, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival [J] . *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 2): 951s-958s.
- [39] DOWSETT M, SMITH I E, EBBS S R, et al. Prognostic value of Ki-67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(2): 167-170.
- [40] CUZICK J, SESTAK I, BAUM M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial [J] . *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1135-1141.
- [41] DOWSETT M, SMITH I, ROBERTSON J, et al. (2011) Endocrine therapy, new biologicals, and new study designs for presurgical studies in breast cancer [J] . *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, (43): 120-123.
- [42] 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.
- [43] CHIA Y H, ELLIS M J, MA C X. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool [J] . *Br J Cancer*, 2010, 103(6): 759-764.
- [44] ISSA A M, CHAUDHARI V S, MARCHANT G E. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence [J] . *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(2): 277286.
- [45] LYNCH J A, BERSE B, PETKOV V, et al. Implementation of the 21-gene recurrence score test in the United States in 2011 [J] . *Genet Med*. 2016, 18(10): 982-990.
- [46] UENO T, MASUDA N, YAMANAKA T, et al. Evaluating the 21-gene assay recurrence score as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer [J] . *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 607-613.
- [47] TURNBULL A K. Accurate prediction and validation of response to endocrine therapy in breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2015, 33(20): 2270-2278.
- [48] GRASSADONIA A, DI NICOLA M, GROSSI S, et al. Long-term outcome of neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in elderly women with hormone receptor-positive breast cancer [J] . *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1575-1582.
- [49] MAMOUNAS E P, ANDERSON S J, DIGNAM J J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 [J] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 3960-3966.
- [50] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, WINER E P, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [C] . *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [51] COATES A S, WINER E P, GOLDHIRSCH A, et al. Editor's choice: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015 [C] . *ESMO*, 2015, 26(8): 1533-1546.

(收稿日期: 2018-01-30 修回日期: 2018-04-20)