

乳腺癌内分泌治疗专家共识(2023 版)

张少华¹ 王晓稼² 江泽飞¹ 代表乳腺癌内分泌治疗共识专家组

¹解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部,北京 100071;²中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)乳腺内科,杭州 310022

通信作者:江泽飞,Email:jiangzefei@csc.org.cn

【摘要】 内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌的主要治疗手段,贯穿于早期和复发转移乳腺癌治疗的全过程。新型内分泌药物和细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)抑制剂等靶向药物的研发,改善了激素受体阳性乳腺癌患者的预后,改变了治疗格局。然而,临床研究数据的更新,提供更多治疗选择的同时,也产生了新的临床问题。我们结合国内外临床研究数据和实践经验,经讨论后达成共识,旨在规范内分泌治疗在激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗、辅助治疗和复发转移解救治疗中的应用。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 专家共识

基金项目:北京医学奖励基金会(YXJL-2020-0941-0751)

Expert consensus on endocrine therapy of breast cancer (2023 edition)

Zhang Shaohua¹, Wang Xiaojia², Jiang Zefei¹, Representative consensus expert panel on endocrine therapy of breast cancer

¹Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Centre of Chinese People's Liberation Army (PLA) General Hospital, Beijing 100071, China; ²Breast Medical Oncology, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Jiang Zefei, Email: jiangzefei@csc.org.cn

【Abstract】 Endocrine therapy is the primary systemic therapy for hormone receptor-positive breast cancer, which runs through the whole process of treatment for early and metastatic breast cancer. The development of new endocrine agents and targeted drugs such as cyclin-dependent kinases 4/6(CDK4/6)inhibitors has improved outcome of patients with hormone receptor-positive breast cancer and changed the treatment landscape. The update of clinical research data provides more treatment options, calling for treatment optimization. Experts had a deep discussion around the hot topics on endocrine therapy of breast cancer, and formulated the 'Expert consensus on endocrine therapy of breast cancer (2023 edition)'. This consensus is based on research data worldwide and clinical practice experience, with the aims of standardizing clinical diagnosis and optimizing treatment in neoadjuvant, adjuvant and metastatic setting of hormone receptor-positive breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Endocrine therapy; Expert consensus

Fund program: Beijing Medical Award Foundation (YXJL-2020-0941-0751)

内分泌治疗是激素受体阳性(hormone receptor-positive, HR 阳性)乳腺癌患者主要的全身治疗手段。乳腺癌的内分泌治疗经历了百年发展

历史,他莫昔芬(tamoxifen, TAM)、芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)、氟维司群(fulvestrant)是乳腺癌内分泌治疗的基本药物。近年来,细胞周期

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230616-01027

收稿日期 2023-06-16 本文编辑 陈新石

引用本文:张少华,王晓稼,江泽飞,等.乳腺癌内分泌治疗专家共识(2023 版)[J].中华医学杂志,2023,103(38):2993-3001. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230616-01027.



蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6)抑制剂的问世改变了 HR 阳性复发转移乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)的临床实践,内分泌联合 CDK4/6 抑制剂已成为该类患者的首选治疗方案^[1]。新型靶向药物的应用对内分泌治疗的优化选择提出了更高要求。为了更好地规范 HR 阳性乳腺癌临床合理诊疗,我们结合国内外临床研究数据、临床实践经验,经讨论后达成本共识,旨在规范内分泌治疗在乳腺癌新辅助治疗、辅助治疗和复发转移解救治疗中的应用。

一、乳腺癌内分泌治疗的适应证和基本原则

内分泌治疗适用于 HR 阳乳腺癌,包括 HR 阳性人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性(HR 阳性 HER2 阴性)以及 HR 阳性 HER2 阳性(HR 阳性 HER2 阳性)。内分泌治疗不仅可以降低早期乳腺癌的复发风险,还可以延长 MBC 的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。内分泌治疗不良反应轻微,对患者生活质量影响较小,在 HR 阳性乳腺癌的治疗中占据非常重要的地位。

推荐意见 1:应对所有浸润性乳腺癌采用免疫组织化学染色法(immunohistochemistry, IHC)检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)状态,ER 和(或)PR 染色 $\geq 1\%$ 细胞核着色判读为 HR 阳性^[2],其中 ER 和(或)PR 阳性比例 1%~10%判读为弱阳性。尽管 ER 和(或)PR 阳性比例 $\geq 1\%$ 即可给予内分泌治疗,但普遍认为 ER 和(或)PR 阳性比例 $>10\%$ 是内分泌治疗明确获益的界值。

推荐意见 2:需经有质量保证的病理实验室进行 ER、PR 的标准 IHC 检测。特别强调检测前组织标本的标准取材、及时在 4% 中性甲醛溶液中充分固定、标准的切片厚度和存放条件^[3]。建议在每批 ER、PR 染色都加入阳性和阴性对照。免疫组化报告应包括 ER、PR 的染色强度和阳性比例。

推荐意见 3:绝经前和绝经后患者内分泌治疗策略以及方案不同,选择内分泌治疗时应判断患者的绝经状态。化疗后停经或应用卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)期间停经不能判断绝经。

推荐意见 4:早期乳腺癌(新)辅助治疗的决策依赖于 Luminal 分型,与 Luminal B 型相比,Luminal A 型乳腺癌对内分泌治疗反应更为敏感^[4]。MBC 的内分泌治疗需要基于内分泌治疗的敏感性制定

治疗方案。

二、新辅助内分泌治疗

新辅助内分泌治疗,适用于需要术前新辅助治疗而又不适合化疗、暂时不适合手术或无需即刻手术的患者^[1]。HR 阳性乳腺癌新辅助化疗的病理学完全缓解率(pathological complete response rate, pCR)低于 10%。新辅助内分泌相关临床研究和荟萃分析^[5]提示,新辅助内分泌和新辅助化疗的影像学缓解率和保乳率基本相当,AI 新辅助内分泌治疗的影像学缓解率显著优于 TAM。绝经后、激素受体高表达、低 Ki-67 指数者更容易从新辅助内分泌治疗中获益。

AI 是绝经后乳腺癌患者新辅助内分泌的首选治疗。部分研究证实了 CDK4/6 抑制剂联合 AI 应用于新辅助治疗的临床价值和疗效。PALLET^[6]和 neoMONARCH 研究^[7]结果显示,与单药 AI 相比,CDK4/6 抑制剂联合 AI 治疗组 Ki-67 指数显著下降,细胞周期完全停滞率更高。NeoPAL^[8]和 CORALLEEN 研究^[9]提示 AI 联合 CDK4/6 抑制剂新辅助内分泌可以达到和新辅助化疗相似的客观缓解率(objective response rate, ORR)。

新辅助内分泌治疗的敏感性有助于指导(新)辅助化疗的降阶或豁免,常用的评估指标包括 Ki-67 和新辅助内分泌预后指数(preoperative endocrine therapy prognosis index, PEPI)。WSG-ADAPT-HR+/HER2- 研究^[10]和 ACOSOG Z1031B 研究^[11]结果支持新辅助内分泌治疗 2~4 周后 Ki-67 低于 10% 以及基因检测低风险的人群豁免化疗。

推荐意见 5:新辅助内分泌治疗适用于需要新辅助治疗,暂时不适合手术或化疗的人群,绝经后、激素受体高表达、低 Ki-67 指数者更能从新辅助内分泌治疗中获益。新辅助内分泌治疗的敏感性可能为指导(新)辅助治疗提供重要信息。

推荐意见 6:绝经后乳腺癌新辅助内分泌治疗推荐应用 AI。新辅助内分泌联合 CDK4/6 抑制剂与新辅助化疗的临床疗效和生存相当,可以作为不适合新辅助化疗患者的初始治疗。对于新辅助化疗疗效欠佳、不良反应不能耐受的患者,新辅助内分泌联合 CDK4/6 抑制剂可以作为重要的治疗选择。

推荐意见 7:新辅助内分泌治疗不作为绝经前患者的常规选择,如有化疗禁忌,或新辅助化疗后疗效欠佳、不良反应不能耐受,在给予 OFS 的情况下,可以参照绝经后乳腺癌给予新辅助内分泌治疗

推荐。

推荐意见 8: 新辅助治疗期间, 建议每 8 周进行乳腺病灶和区域淋巴结评估, 包括查体、超声和乳腺动态增强磁共振成像(MRI)。可以结合治疗前后 Ki-67 指标的变化, 评价新辅助内分泌治疗的反应, 并指导后续治疗决策。

推荐意见 9: 新辅助内分泌治疗的最佳起效时间是 4~6 个月, 因此对于治疗有效且不良反应可耐受的患者, 可以持续治疗至 6 个月或可手术时。

推荐意见 10: 完成新辅助内分泌治疗以及手术的患者, 综合治疗前临床分期、术后病理分期、分子分型、内分泌治疗的反应以及患者的身体状况, 权衡风险和获益决定是否给予辅助化疗。对于复发风险不高、新辅助内分泌反应性好(达 ORR 或 Ki-67<10%) 的患者, 可考虑化疗降阶或豁免。对于合并高复发风险因素的患者, 需结合患者身体情况选择合适的辅助化疗方案。

三、辅助内分泌治疗

乳腺癌患者的辅助内分泌治疗, 根据月经状态区分为绝经前和绝经后, TAM 和 AI 分别是绝经前和绝经后辅助内分泌治疗的基本药物。一系列临床研究证实, 对于中高复发风险患者, 可以通过强化、延长内分泌治疗改善早期乳腺癌患者的生存。

(一) 绝经后辅助内分泌治疗

ATAC 研究^[12]以及 BIG1-98 研究^[13]结果显示, 与 5 年 TAM 相比, 5 年 AI 辅助内分泌治疗显著提高绝经后 HR 阳性早期乳腺癌的无病生存 (disease-free survival, DFS) 率。MA. 17R、NSABP-B42 和 AERAS 研究^[14-17]结果显示, AI 辅助内分泌治疗满 5 年后, 继续 AI 治疗 5 年与安慰剂组相比, 显著降低乳腺癌的复发风险。MA. 17 和 ABCSG 6a 研究^[17-19]证实, 初始 TAM 后更换 AI 继续内分泌治疗显著降低乳腺癌的复发风险, 并提高 DFS 率。DATA 研究^[17, 20]中 TAM 辅助内分泌治疗 2~3 年后, 继续阿那曲唑治疗 6 年组与 3 年组的 10 年 DFS 率无显著差异, 进一步分析显示, 淋巴结转移、肿块 ≥ 2 cm、ER/PR 均阳性的患者, 阿那曲唑 6 年组较 3 年组显著提高 10 年 DFS 率。

Monarch E 研究^[21]纳入淋巴结转移 ≥ 4 个, 或淋巴结转移 1~3 个合并肿块 ≥ 5 cm、组织学 3 级、Ki-67 指数 $\geq 20\%$ 中任一危险因素的患者, 结果显示, 在标准内分泌治疗基础上联合阿贝西利治疗 2 年, 可以显著降低早期乳腺癌患者的无浸润性疾病生存率 (invasive disease-free survival, IDFS), 2 年

和 4 年 IDFS 改善绝对值分别是 2.8% 和 6.4%。该研究绝经后患者占比 56.4%, 其中近 90% 接受 AI 辅助内分泌治疗。

推荐意见 11: AI 是绝经后乳腺癌患者的标准辅助内分泌治疗方案。对于淋巴结转移 ≥ 4 个, 或淋巴结转移 1~3 个合并肿块 ≥ 5 cm、组织学 3 级、Ki-67 指数 $\geq 20\%$ 中任一危险因素者, 建议 AI 辅助内分泌基础上联合阿贝西利治疗 2 年。淋巴结阴性, 或淋巴结 1~3 个转移不合并以上高风险因素者, 可考虑单用 AI 辅助内分泌治疗。

推荐意见 12: 初始内分泌治疗满 5 年且耐受性良好的患者, 符合以下条件之一者可考虑延长内分泌治疗: 淋巴结阳性、组织学 3 级、其他高危复发因素 (如肿块偏大、Ki-67 指数 $>30\%$ 、多基因检测高风险等)。

推荐意见 13: 初始 AI 辅助内分泌治疗满 5 年后, 符合延长内分泌指征的患者, 首选继续 AI 治疗 5 年, 难以耐受 AI 不良反应者可以换用 TAM。初始接受 TAM 内分泌治疗者, 如无 AI 禁忌, 建议更换为 AI 内分泌治疗。

推荐意见 14: 辅助内分泌治疗的总疗程需基于临床危险度, 专家建议低风险患者疗程为 5 年, 中风险患者为 7~8 年, 高风险患者为 10 年。

(二) 绝经前辅助内分泌治疗

既往研究证实, TAM 辅助内分泌治疗 5 年较无内分泌或 TAM 2 年, 显著提高 HR 阳性早期乳腺癌的 DFS 率和总生存率^[1]。OFS 应用于绝经前辅助治疗的 meta 分析^[22]结果显示, 化疗和 (或) TAM 基础上联合 OFS, 可以显著降低复发率, <40 岁患者获益明显。SOFT 研究^[23]证实了 OFS 在早期乳腺癌辅助治疗中的获益, 其中接受化疗且化疗后仍处于绝经前的患者绝对获益更大。该研究中接受化疗队列的临床特征包括: 中位年龄 40 岁、淋巴结转移、肿块 >2 cm、组织学 2~3 级。低复发风险无辅助化疗亚组从 OFS 治疗中获益有限, 单用 TAM 长期随访预后良好。TEXT-SOFT 研究^[24]结果显示, OFS+依西美坦较 OFS+TAM 显著提高早期乳腺癌的 DFS 率以及无乳腺癌生存率, 经过 12 年随访, 生存改善持续存在。伴随 ≥ 4 个淋巴结转移、年龄 <35 岁、组织学 3 级危险因素者更能从 OFS+依西美坦治疗中获益^[25]。

NSABP B-14 研究^[26]纳入 HR 阳性、淋巴结阴性的早期乳腺癌, 结果提示完成 5 年 TAM 治疗后, 继续 TAM 治疗 5 年对比安慰剂组未显示出生存优势。

ATLAS^[27]和 aTTom 研究^[28]中,淋巴结转移比例分别为 42.0% 和 31.0%,两个大型研究均证实 10 年 TAM 治疗较 5 年 TAM 治疗,显著降低乳腺癌复发风险和死亡风险。目前尚缺乏 OFS 联合方案延长内分泌治疗的研究数据。

Monarch E 研究中绝经前患者占比 43.5%,接受 TAM、OFS+AI 和 OFS+TAM 治疗的患者比例分别是 40.7%、30.7% 和 17.5%。针对绝经前患者的分析结果^[29]显示,无论辅助内分泌治疗阶段应用 TAM 还是 AI,联合阿贝西利均可获益,3 年 IDFS 率和无远处复发生存(distant relapse-free survival, DRFS)率的绝对改善分别为 5.7% 和 4.4%。

推荐意见 15: 绝经前乳腺癌的辅助内分泌治疗选择需要依据临床病理特征。年龄和复发风险是评估是否给予 OFS 的重要因素,临床一般对 40 岁以下、中高危复发风险的患者考虑行 OFS 治疗。

推荐意见 16: 对于淋巴结阴性,组织学分级 1 级、肿块 <2 cm、低 Ki-67 指数的低风险患者,建议 TAM 治疗 5 年。淋巴结转移 ≥4 个的患者,初始治疗建议 OFS+AI 基础上联合阿贝西利;淋巴结转移 1~3 个合并肿块 ≥5 cm、组织学 3 级、Ki-67 ≥20% 任一危险因素,初始治疗首选 OFS+TAM 基础上联合阿贝西利强化治疗;而对于淋巴结转移 1~3 个,无其他危险因素,或淋巴结阴性合并危险因素者,内分泌治疗建议 OFS+TAM。

推荐意见 17: 对于初始内分泌治疗满 5 年的患者,专家组建议符合淋巴结转移、组织学 3 级、初诊年龄 <35 岁、Ki-67 指数 >30%、肿块 >2 cm 等危险因素之一者,可以延长内分泌治疗。

推荐意见 18: 符合延长内分泌治疗指征的患者,初始接受 TAM 为基础的治疗方案满 5 年,达绝经的患者可以序贯 AI 治疗 3~5 年,未绝经者可以延长 TAM 治疗至 10 年;接受 OFS+AI 内分泌治疗满 5 年的患者,如已绝经推荐继续 AI 治疗 3~5 年,未绝经者建议改为 TAM 治疗 5 年。

四、HR 阳性 HER2 阴性 MBC 的解救内分泌治疗

内分泌治疗是 HR 阳性 HER2 阴性 MBC 的主要治疗手段,治疗方案的选择需要结合 HR 表达状态、内分泌治疗的敏感性、疾病发展速度、肿瘤负荷、身体条件等综合决定。

在单药内分泌治疗时代,AI 和氟维司群均是 HR 阳性 HER2 阴性 MBC 的标准方案,对于疾病发

展缓慢、非内脏危象患者首选内分泌治疗。全国多中心研究显示,化疗和内分泌作为一线治疗的 PFS 和总生存期(overall survival, OS)差异无统计学意义,与持续化疗相比,化疗后达 ORR 或疾病稳定后序贯内分泌维持治疗的患者 PFS 更长^[30]。

CDK4/6 抑制剂的问世,显著改善了 HR 阳性 HER2 阴性 MBC 的预后。PALOMA、MONALEESA、MONARCH、DAWNA 系列研究^[31-34]结果显示,无论是对于未经内分泌治疗、辅助内分泌结束 12 个月以上复发转移或内分泌失败人群,内分泌治疗基础上联合 CDK4/6 抑制剂均显著延长患者的 PFS,部分研究显示 OS 的显著延长。

Right choice 研究^[35]是针对高侵袭性 HR 阳性 HER2 阴性 MBC(内脏危象占比 52.3%)一线治疗的随机对照 II 期研究,ER 表达 ≥50% 阳性的患者占比 85.6%,结果显示:与联合化疗相比,内分泌联合 CDK4/6 抑制剂显著延长患者的 PFS(24.0 比 12.3 个月,HR=0.54,P=0.000 7)。该研究结果为肿瘤负荷大、内脏危象的患者应用内分泌联合 CDK4/6 抑制剂提供了有力证据。

CDK4/6 抑制剂治疗失败后,尚无标准治疗推荐,可选治疗方案包括更换内分泌联合另一种 CDK4/6 抑制剂、内分泌联合其他作用机制的靶向药物(依维莫司、西达本胺)、化疗以及新型抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)。回顾性研究^[36]显示,CDK4/6 抑制剂失败后,化疗与内分泌治疗(含联合靶向治疗)的 PFS 无显著差异,既往 CDK4/6 抑制剂无获益的患者,化疗较内分泌治疗的 PFS 更长。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)抑制剂(PIK3CA 基因突变)、新型口服选择性 ER 降解剂(selective oestrogen receptor degrader, SERD)艾拉司群以及 AKT 抑制剂在 CDK4/6 抑制剂失败后也显示出一定疗效^[37-39]。

PIK3CA 和 ESR1 基因突变在 HR 阳性 HER2 阴性 MBC 发生的频率较高,分别约 40%、25%~40%^[40-41]。基于 SOLAR-1、EMERALD、Olympia A 研究结果,阿培利司在 PIK3CA 基因突变人群、艾拉司群在 ESR1 基因突变人群以及奥拉帕利在胚系乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)突变人群中的应用均已获得国际指南的推荐^[42]。因此,对于标准治疗失败的患者,建议进行包含 PIK3CA、胚系 BRCA、ESR1 基因的二代测序(next generation sequencing, NGS)检测以指导



治疗。

推荐意见 19: HR 阳性 HER2 阴性 MBC 一线治疗首选内分泌联合 CDK4/6 抑制剂, 根据既往内分泌治疗情况给予分层治疗。既往未经内分泌治疗、辅助内分泌治疗结束 12 个月以上复发转移、TAM 失败的患者, 首选 AI 联合 CDK4/6 抑制剂; AI 辅助治疗或一线治疗失败的患者, 首选氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂。目前在国内外上市的 CDK4/6 抑制剂有哌柏西利、阿贝西利、达尔西利和瑞波西利, 每种药物临床研究入组的人群特征、数据结果、不良反应不同, 临床应用时需要结合获批适应证以及患者个体情况进行选择。

推荐意见 20: 内脏危象的患者, 需根据 HR 表达、既往治疗情况、身体条件进行治疗选择。对于 HR 强阳性, 未经内分泌治疗或辅助内分泌治疗结束 12 个月以上复发转移的患者, 可选择内分泌联合 CDK4/6 抑制剂。对于内分泌治疗失败, 既往化疗获益或未曾化疗的患者, 基于身体情况, 可以选择 ORR 高、不良反应温和的单药化疗作为起始治疗。多线化疗及内分泌治疗失败的内脏危象患者, 应给予姑息对症治疗。

推荐意见 21: 以化疗作为起始治疗的患者, 达到 ORR 或疾病稳定后可以换用内分泌维持治疗。

推荐意见 22: 内分泌联合 CDK4/6 抑制剂治疗失败后, 可以根据内分泌治疗敏感性和 CDK4/6 抑制剂获益情况决定后续治疗选择。内分泌敏感患者, 可以给予内分泌联合靶向治疗, 靶向治疗的选择包括另一种 CDK4/6 抑制剂、依维莫司、西达本胺; 其中 CDK4/6 抑制剂获益者, 可优先选择更换另一种 CDK4/6 抑制剂。内分泌治疗无获益, 既往化疗获益或复发转移阶段未曾应用化疗的患者, 可以首选化疗。新型 ADCs 戈沙妥珠单抗、T-DXd (针对 HER2 低表达) 亦有良好的临床应用前景。

推荐意见 23: 初次复发转移或一线标准治疗失败的患者, 建议行转移灶再活检进一步行病理、免疫组化检测, 以及基因检测, 以指导后续治疗。当原发灶和转移灶的 HR 表达或 HER2 表达不一致时, 任意一次明确的 HR 阳性或 HER2 阳性, 均可作为给予内分泌或抗 HER2 靶向治疗的依据, 以增加抗肿瘤治疗获益的机会。

五、RH 阳性 HER2 低表达乳腺癌的治疗

HER2 低表达定义为 HER2 IHC+ 或 ++, 且荧光原位杂交检测阴性。HER2 低表达约占 HER2 阴性乳腺癌的 60%^[43], 在治疗方面, 按照 HER2 阴性乳

腺癌的治疗原则进行, 并根据 HR 状态分层。针对 HER2 低表达的 DESTINY-Breast 04 研究中, HR 阳性占比 88.7%, 结果显示无论是 HR 阳性人群或是总体人群, 与医生选择的化疗方案相比, T-DXd 治疗显著延长患者的 PFS 和 OS。HR 阳性人群中, T-DXd 治疗组的中位 PFS 达到 10.1 个月, 显著优于化疗组 (中位 PFS 5.4 个月)^[44]。这一研究结果为 HR 阳性 HER2 低表达患者提供了新的治疗选择。

推荐意见 24: 基于新型 ADC 药物可能的获益, 建议对于原 HER2 IHC+ 或 ++ 的组织标本进行 FISH 检测, 并常规进行转移灶再活检免疫组化检测, 以判断是否为 HER2 低表达。

推荐意见 25: HR+HER2 低表达 MBC, 应遵循内分泌治疗推荐, 标准治疗失败后, 可选新型 ADCs 药物。

六、RH 阳性 HER2 阳性乳腺癌的内分泌治疗

HR 阳性 HER2 阳性乳腺癌约占总体 HR 阳性乳腺癌的 15%~20%^[45]。该类患者 HR 和 HER2 均表达阳性, 从内分泌和抗 HER2 靶向治疗均可获益, 治疗方面以抗 HER2 靶向治疗为主线, 遵循 HER2 阳性乳腺癌治疗原则。

HR 阳性 HER2 阳性乳腺癌的新辅助治疗以化疗联合抗 HER2 靶向为主要治疗手段, 部分 II 期临床研究探索了内分泌联合抗 HER2 靶向新辅助治疗的疗效。NA-PHER2 研究^[46]应用氟维司群联合哌柏西利、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗新辅助治疗的 pCR 达 27.0%, 与 neoSphere 研究^[47]中化疗联合双靶向治疗的 pCR 相当。MUKDEN-01 研究^[48]显示吡咯替尼、达尔西利联合来曲唑新辅助治疗的三药联合方案免化疗、全口服, 初步疗效可观。

HR 阳性 HER 阳性乳腺癌术后, 按照 HER2 阳性早期乳腺癌治疗原则给予辅助治疗, 并联合标准的辅助内分泌治疗。Monarch E 研究未纳入 HER2 阳性患者, 目前尚无证据支持阿贝西利用于该类患者的辅助强化治疗。

CLEOPATRA 研究奠定了紫杉类联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶向治疗在 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗的地位, HR 阳性和 HR 阴性患者均获益。针对 HR 阳性 HER2 阳性 MBC 开展的 Sysucc-002 研究^[49]和 PERTAIN 研究^[50], 结果显示内分泌联合抗 HER2 靶向治疗疗效确切、安全性良好。Monarch HER 研究^[51]结果显示, 与化疗联合曲妥珠单抗相比, 曲妥珠单抗+氟维司群+阿贝西利显著提高 ORR 并延长 PFS。LORDSHIPS 研究^[52]中

达尔西利联合吡咯替尼、来曲唑治疗 HR 阳性 HER2 阳性 MBC 的中位 PFS 达 11.3 个月,安全性可耐受。

推荐意见 26: HR 阳性 HER2 阳性乳腺癌的新辅助治疗以化疗联合抗 HER2 靶向为主,对于不适宜化疗的患者,可以给予内分泌联合抗 HER2 靶向治疗。

推荐意见 27: HR 阳性 HER2 阳性乳腺癌按照 HER2 阳性早期乳腺癌治疗原则给予辅助治疗,并联合标准的辅助内分泌治疗,不推荐阿贝西利应用于该类患者的辅助强化治疗。

推荐意见 28: HR 阳性 HER2 阳性 MBC 原则上首选化疗联合抗 HER2 靶向治疗,达 ORR 或疾病稳定后,可以改为内分泌联合抗 HER2 靶向作为维持治疗。内分泌联合抗 HER2 靶向治疗,也可以作为老年、肿瘤负荷不大、疾病发展缓慢患者的初始治疗。

七、新型内分泌和靶向药物研究进展

目前获得 III 期临床研究结果的新型内分泌药物包括口服选择性 ER 降解剂 SERD,以及新型靶向药物。

新型口服 SERD 与氟维司群相比,用药更便捷,ER 结合率更高。在 EMERALD 研究^[38]中,与医生选择方案相比,新型 SERD 艾拉司群显著延长既往内分泌治疗失败、ESR1 突变患者的 PFS。

PI3K/苏氨酸蛋白激酶(AKT)/蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTEN)信号通路是 HR 阳性细胞内重要的信号传导通路。SOLAR-1 研究^[53]证实既往内分泌治疗失败、PIK3CA 基因突变的患者,PI3K 抑制剂阿培利司联合内分泌优于单药内分泌治疗。ByLieve 研究^[37]显示,氟维司群联合阿培利司治疗 CDK4/6 抑制剂失败、PIK3CA 基因突变的患者,6 个月无疾病进展生存率为 50.4%,达到预期研究终点。Capiasertib 是一种口服高选择性小分子 AKT 抑制剂,在 FAKTION II 期研究^[54]和 CAPItello-291 III 期研究^[39]中,氟维司群联合 capivasertib 均显著延长 AI 失败患者的 PFS。

推荐意见 29: 上述研究显示出新型药物对 HR 阳性乳腺癌患者的潜在应用价值,提示复发转移阶段基因检测对于治疗有明确的指导意义。上述药物目前尚未在国内获批,鼓励患者积极参加临床研究。

八、结语

内分泌和靶向药物的研发和临床研究数据的

更新,改变了 HR 阳性乳腺癌的治疗格局、改善了患者的预后^[55-56]。我们依据现有循证医学证据、在专家讨论的基础上制定了乳腺癌内分泌治疗专家共识,希望随着新药研发、精准检测的发展,进一步实现乳腺癌内分泌治疗的个体化和精准化。

本共识制定专家组成员:(按姓氏汉语拼音排序):傅佩芬(浙江大学医学院附属第一医院乳腺外科);葛睿(复旦大学附属华东医院普外科);耿翠芝(河北医科大学第四医院乳腺中心);郝春芳(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科);江泽飞(解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部);金锋(中国医科大学附属第一医院乳腺外科);李曼(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科);刘健(福建省肿瘤医院乳腺肿瘤内科);刘蜀(贵州医科大学附属医院乳腺外科);刘荫华(北京大学第一医院甲状腺乳腺外科);莫雪莉(北京大学首钢医院乳腺疾病科);孙涛(辽宁省肿瘤医院乳腺内科);王碧芸(复旦大学附属肿瘤医院乳腺及泌尿肿瘤内科);王海波(青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心);王树森(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科);王涛(解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部);王晓稼(中国科学院大学附属肿瘤医院乳腺内科);闫敏(河南省肿瘤医院乳腺科);杨谨(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科);殷咏梅(江苏省人民医院肿瘤科);张频(中国医学科学院附属肿瘤医院肿瘤内科);张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺内科);张少华(解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

致谢 袁洋博士和刘恒博士对本文的贡献

参 考 文 献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.
- [2] Allison KH, Hammond M, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(12): 1346-1366. DOI: 10.1200/JCO.19.02309.
- [3] 杨文涛,步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 237-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.04.005.
- [4] Gao JJ, Swain SM. Luminal a breast cancer and molecular assays: a review[J]. Oncologist, 2018, 23(5):556-565. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- [5] Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.
- [6] Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(3): 178-189. DOI: 10.1200/JCO.18.01624.



- [7] Hurvitz SA, Martin M, Press MF, et al. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II neoadjuvant study in HR+/HER2-breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(3):566-580. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1425.
- [8] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdy448.
- [9] Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 33-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30786-7.
- [10] Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al. Endocrine therapy response and 21-Gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2-early breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2022,40(23):2557-2567. DOI: 10.1200/JCO.21.02759.
- [11] Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Ki67 Proliferation index as a Tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the american college of surgeons oncology group Z1031 trial (Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10):1061-1069. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4406.
- [12] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
- [13] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70270-4.
- [14] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extendingaromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 Years[J]. N Engl J Med, 2016, 375(3):209-219. DOI: 10.1056/NEJMoa1604700.
- [15] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial published correction appears in Lancet Oncol[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1):88-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30621-1.
- [16] Iwase T, Saji S, Iijima K, et al. Postoperative adjuvant anastrozole for 10 or 5 years in patients with hormone receptor-positive breast cancer: AERAS, a randomized multicenter open-label phase III trial [published online ahead of print, 2023 Apr 20] [J]. J Clin Oncol, 2023, JCO2200577. DOI: 10.1200/JCO.22.00577.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.03.005.
- [18] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(19): 1793-1802. DOI: 10.1056/NEJMoa032312.
- [19] Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6a[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(24): 1845-1853. DOI: 10.1093/jnci/djm246.
- [20] Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial published correction appears in Lancet Oncol[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1502-1511. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30600-9.
- [21] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
- [22] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60778-8.
- [23] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(5):436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
- [24] Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(7): 1376-1382. DOI: 10.1200/JCO.22.01064.
- [25] 王晓迪, 江泽飞. 再议乳腺癌内分泌治疗 10 项热点问题[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(10):822-828. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.10.010.
- [26] Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-14 randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(9):684-690. DOI: 10.1093/jnci/93.9.684.
- [27] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [published correction appears in Lancet, 2013, 381(9869):804] [published correction appears in Lancet, 2017, 389(10082): 1884] [J]. Lancet, 2013, 381(9869): 805-816. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
- [28] Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6, 953 women with early breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(18): 2631-2632. DOI: 10.1186/1477-7819-11-146.
- [29] Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE:



- adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231151840. DOI: 10.1177/17588359231151840.
- [30] Yuan Y, Zhang S, Wang T, et al. Efficacy and clinical outcome of chemotherapy and endocrine therapy as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(12): 1459-1467. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002676.
- [31] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
- [32] Zhang QY, Sun T, Yin YM, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2-advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920963925. DOI: 10.1177/1758835920963925.
- [33] Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Corrigendum to 'Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival'. [Annals of Oncology Volume 32, Issue 8, August 2021, Pages 1015-1024] [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(10):1307. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.011.
- [34] Xu B, Zhang Q, Zhang P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(11):1904-1909. DOI: 10.1038/s41591-021-01562-9.
- [35] Lu YS, Bin Mohd Mahidin EI, Azim H, et al. Primary results from the randomized Phase II RIGHT choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2-advanced breast cancer treated with Ribociclib+endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy[C]. 2022, SABCS abstract GS1-10.
- [36] Li Y, Li W, Gong C, et al. A multicenter analysis of treatment patterns and clinical outcomes of subsequent therapies after progression on palbociclib in HR+/HER2-metastatic breast cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211022890. DOI: 10.1177/17588359211022890.
- [37] Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4):489-498. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
- [38] Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28):3246-3256. DOI: 10.1200/JCO.22.00338.
- [39] Turner NC, Oliveira M, Howell S, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPitello-291 trial[C]. 2022, SABCS.GS3-04.
- [40] Condorelli R, Mosele F, Verret B, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO scale for clinical actionability of molecular Targets (ESCAT) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 365-373. DOI: 10.1093/annonc/mdz036.
- [41] Spoecke JM, Gendreau S, Walter K, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11579. DOI: 10.1038/ncomms11579.
- [42] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN guidelines). Breast cancer. Version 2. 2023. (2023-06-10). https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail?category=1&id=1419.
- [43] Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1951-1962. DOI: 10.1200/JCO.19.02488.
- [44] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [45] Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(5):dju055. DOI: 10.1093/jnci/dju055.
- [46] Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2):249-256. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30001-9.
- [47] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- [48] Niu N, Qiu F, Xu Q, et al. A multicentre single arm phase 2 trial of neoadjuvant pyrotinib and letrozole plus dapiciclib for triple-positive breast cancer[J]. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 7043. DOI: 10.1038/s41467-022-34838-w.
- [49] Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for patients with hormone receptor-positive and HER2-positive metastatic breast cancer (SYSUCC-002) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 637-645. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3435
- [50] Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2826-2835. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7863.
- [51] Tolane SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):

- 763-775.DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1.
- [52] Zhang J, Meng Y, Wang B, et al. Dapiciclib combined with pyrotinib and letrozole in women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer (LORDSHIPS): a phase Ib study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 775081.DOI: 10.3389/fonc.2022.775081.
- [53] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20):1929-1940. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.
- [54] Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 345-357. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30817-4.
- [55] 袁洋, 江泽飞. 再议乳腺癌内分泌治疗热点问题[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(34):2647-2651. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230524-00850.
- [56] 郑秋帆, 王树森. 晚期乳腺癌 CDK4/6 抑制剂耐药后治疗策略与探讨[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(34):2652-2656. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230517-00815.

· 文献速览 ·

转化生长因子- β 1 在肝星状细胞中通过经典(Smad 通路)和非经典(p38 MAPK 和 PI3K/AKT 通路)途径上调葡萄糖转运蛋白 1

Zhou MY, Cheng ML, Huang T, et al. Transforming growth factor beta-1 upregulates glucose transporter 1 and glycolysis through canonical and noncanonical pathways in hepatic stellate cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(40):6908-6926. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6908.

肝星状细胞(HSC)是介导肝纤维化发生的关键效应细胞,而有氧糖酵解是HSC活化的重要代谢特征。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)诱导有氧糖酵解,葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)是分布最广泛的葡萄糖转运蛋白并参与糖代谢的调节,从而影响细胞增殖和生长。然而,TGF- β 1和GLUT1在肝纤维化过程中的关系及具体分子机制尚不明确。因此本文研究探讨GLUT1、TGF- β 1在肝纤维化过程中的分子机制。

首先,研究者证实GLUT1蛋白在小鼠和人纤维化肝组织中的表达均升高。GLUT1与 α -SMA共定位表明GLUT1的表达与肝纤维化的发生有关。为进一步证实GLUT1升高是否与TGF- β 1相关,使用TGF- β 1刺激HSC细胞,检测发现ECAR(细胞外酸性物质指标)在肝纤维化细胞中显著升高,说明这些细胞中发生了糖酵解,随即进行HK-2、PKM-2、 α -SMA和GLUT1检测均显著增加,说明TGF- β 1在HSC过程中诱导糖酵解及GLUT1表达且呈时间依赖性,8 h达高峰。为进一步明确TGF- β 1通过何种途径对GLUT1诱导,WB实验发现Smad2/Smad3磷酸化和TGF- β 1刺激呈时间依赖性,且磷酸化发生的时间点和GLUT1表达密切相关,Smad3或Smad4过表达质粒瞬时转染至HSC细胞,结果发现Smad3或Smad4瞬时转染组GLUT1表达显著上升,加用TGF- β 1刺激的组别更加明显,使用Smad3或

Smad4 siRNAs沉默或者当Smad3和Smad4 siRNAs都转染时,发现TGF- β 1诱导GLUT1表达显著下降。这些结果表明Smad直接参与TGF- β 1对GLUT1的调控。除了Smad通路,结果表明GLUT1的表达不仅仅依赖TGF- β 1介导的Smad途径,非经典的p38 MAPK和PI3K/AKT通路同样参与TGF- β 1对GLUT1的调控。HSC细胞使用phloretin(特殊的GLUT1抑制剂)处理或GLUT1 siRNA转染后发现TGF- β 1对HSC细胞的迁移增殖明显抑制。WB检测显示GLUT1表达显著下降。体内实验CCI4进行肝纤维化造模,使用phloretin 1周3次,2周后停药,发现与模型组相比,phloretin药物组胶原纤维沉积显著减少,ALT和AST及血清炎症指标显著下降,体内实验证实GLUT1抑制剂抑制了CCI4诱导的肝纤维化。

总之,HSC活化是肝纤维化的始动因素。TGF- β 1可诱导有氧糖酵解。GLUT1是调节葡萄糖代谢的重要因子。本研究证实TGF- β 1可以通过Smad通路和非经典p38 MAPK和PI3K/AKT通路介导GLUT1表达,体内体外实验均证实GLUT1导致肝纤维化,抑制GLUT1可能是治疗肝纤维化新的方向。

(编译:秦玉洁、李宏 贵州医科大学附属医院感染科)