

· 专家论坛 ·

2009年圣·安东尼奥乳腺癌研讨会内分泌治疗 热点报道

王东民

2009年美国圣·安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)上,有关乳腺癌内分泌治疗的报告无疑是会议的重点和亮点。其中收录了有关他莫昔芬(TAM)的论文6篇、阿那曲唑8篇、依西美坦6篇以及来曲唑24篇。为方便临床医师解读相关试验,笔者按相应类别进行简要划分,并选择其中几篇重要的有代表性的研究进行介绍与点评,供同道参考指正。

1 内分泌辅助治疗疗效——芳香化酶抑制剂(AI)的地位得到进一步确认

1.1 BIG1-98试验:新的统计方法分析确认了来曲唑的总生存优势

目前,有两项大型多中心前瞻性随机临床试验(ATAC试验和BIG1-98试验)旨在评估AI与TAM 5年的疗效比较。ATAC试验分别经过33个月、47个月、68个月和100个月的随访,显示了阿那曲唑在无瘤生存(DFS)上的优势。BIG1-98试验也分别进行了51个月、71个月的随访,来曲唑显示出与ATAC试验相同的DFS优势。但二者均未获得在总生存(OS)上的优势。

2009年SABCS会议上公布的研究采用了一种称为IPCW(逆删失概率加权分析)的统计学方法。其根据患者临床预后特征,通过计算每位患者不删失概率及相应权重值,校正Cox比例风险模型,重新比较两治疗组生存率。BIG1-98试验因为存在选择性换药或失访等与临床预后特征相关的因素(如换药人群多为淋巴结阳性和肿瘤 >2 cm者),因此需要通过校正这些干预因素,更好地还原其真实的治疗疗效。IPCW分析是敏感、可靠的统计方法,已应用于多种肿瘤和其他疾病的临床试验中(如肾癌、艾滋病和冠心病等)。ATAC试验因为不存在选择性换药等与临床预后相关因素,因此也就无需进行IPCW分析。

BIG 1-98试验背景:(1)26个月首次核心分析结果,导致他莫昔芬(TAM)组中期揭盲;(2)共有619例患者(25.2%)选择性换药至来曲唑(LET);(3)绝大多数患者在3~5年换药;(4)换药后来曲唑平均用药时间18个月;(5)多数患者淋巴结阳性且肿瘤 >2 cm。选择性换药干扰了随机试验的后续比较,因此需要新的统计学方法评估假设没有换药的真实疗效。

BIG1-98 试验经 IPCW 分析结果显示:来曲唑 5 年与 TAM 5 年的 OS 比较,51 个月和 76 个月时未经 IPCW 分析的结果分别为风险比(HR)0.91(0.75~1.11, $P=0.35$)和 HR 0.87(0.75~1.02, $P=0.08$)。而经 IPCW 分析后 76 个月的 HR 为 0.83(0.71~0.97, $P<0.05$),显著改善了 OS(摘要号 16)。ATAC 试验 100 个月的随访结果仍未显示 OS 获益。该试验是目前第一个在已知的随访时间内得到 OS 获益优势的试验,由此使 3 种药物的疗效是否相同这一问题再次产生了疑问。

1.2 MA17 试验:月经状态成为来曲唑强化治疗的参考指标

对于激素敏感性乳腺癌,其中部分高复发风险者延长使用内分泌治疗,无疑可降低复发转移的潜在风险。但长期内分泌治疗的不良反应,常制约药物的长期使用。尤其是 TAM,其子宫内膜癌的发生与用药时间密切相关。因此 TAM 5 年治疗结束后,是否换用 AI 继续选择后续强化治疗,应主要考虑适合的对象和风险效益比两方面的因素。

MA17 试验旨在评价绝经前女性后续强化来曲唑治疗的效果。研究表明,绝经前和绝经后乳腺癌均能从来曲唑后续强化治疗中获益,其中绝经前女性获益更多。MA17 试验以前的分析结果显示,来曲唑在高复发转移风险乳腺癌患者(如淋巴结转移者)中使用,获益明显。但研究未分析来曲唑疗效与月经状态的相关性。该研究结果表明,绝经前比绝经后乳腺癌患者的预后[DFS 和无远处转移生存率(DDFS)]差。绝经前和绝经后乳腺癌患者均能从来曲唑后续强化治疗中获益,其中绝经前女性获益更多(HR=0.25, $P=0.02$)。因此,月经状态成为今后是否选择来曲唑进行强化治疗的又一参考指标(摘要号 13)。

1.3 TEAM 试验:再次证明 TAM 换用 AI 与 AI 单用相比疗效无差异

2008 年 SABCS 会议上公布 BIG1-98 试验随访 71 个月的结果显示,换药组(Let→TAM, TAM→Let)与 Let 单药组比较,生存率的差异无统计学意义。

TEAM 试验得出了类似的结果。TEAM 试验旨在比较依西美坦 5 年与 TAM 序贯依西美坦 5 年的疗效。结果显示两组疗效的差异无统计学意义(DFS:HR=0.97, $P=0.60$;OS:HR=1.00, $P=0.99$),即 TAM 换用 AI 后与 AI 单药的疗效相当。安全性结果与已知的依西美坦和 TAM 自身的相关特征一致(摘要号 11)。

根据上述临床研究结果,在临床工作中可根据不同情况综合考虑制定治疗决策:一是从内分泌药物的不良反应看,使用时可以兼顾两种药物,针对个体耐受情况进行选择。如患者具有 AI 使用的相对禁忌证(重度骨质疏松或骨痛等),就可先选用 TAM 治疗。反之,如患者具有 TAM 使用的相对禁忌

证(子宫内膜增厚或血栓性疾病等),就应首选 AI 进行治疗。待治疗 2~3 年后,再考虑换药,最大限度地减少药物的不良反应。二是对于已经停经的围绝经期患者,可以先考虑使用 2 年 TAM,以避免因无法准确判断卵巢功能而勉强选择 AI 的风险。三是切实考虑患者的经济条件,合理选用药物,做到既经济又保证疗效。

1.4 IES 试验:进一步确认依西美坦对 TAM 的疗效优势

IES 试验与 IES031 试验的不同之处在于,前者是在使用 2~3 年 TAM 后随机分为两组,继续使用 TAM 组和换用依西美坦组。而 IES031 试验是在内分泌治疗起始阶段,随机分为 TAM 使用 2~3 年换用依西美坦组和 5 年 TAM 组。两组用药时间相同。因为在 TAM 使用 2~3 年后随机分组,可以避免使用 TAM 最初 2 年的乳腺癌高复发阶段,同时因删除较多早期复发病例可减少依西美坦不良事件对统计学结果的影响。这样可以最大限度地排除各种影响因素,直接进行换药后 TAM 与依西美坦比较,因此更能反映两种药物的真实疗效。

IES 试验 91 个月随访结果显示,TAM 换药依西美坦组 DFS 和 OS 均显著优于继续使用 TAM 治疗组。IES031 试验换药组 DFS、OS 均显著获益的结果进一步表明,换药组的生存优势的确是使用依西美坦的结果。在 IES 试验的换药组中,随着随访时间的延长,DFS 与 OS 获益的绝对差值也显著增大,表明依西美坦具有与 TAM 类似的停药后后续疗效。在对不良事件的分析中发现,依西美坦组的骨转移发生率显著降低,其机制还有待进一步研究(摘要号 12)。

2 内分泌治疗疗效预测——分子分型模型的预测作用初露端倪

预测肿瘤的预后及药物疗效,是一项非常困难的工作,这不仅是因为受到许多未知因素的干扰,更主要是目前对于肿瘤生物学行为及转归的认识仍不充分,没有一个确切的方法可以用于准确评估。以往采用解剖学分期(TNM 分期)方法预测预后。经过长期的临床资料积累,现已可以通过淋巴结转移数目来较为准确地进行预后评估。随着医学的发展,学者们逐渐认识了肿瘤分子分型和基因分型,因此,试图通过运用更微观的方法来进一步了解和细化 TNM 分型所无法预知的更多有关预后和药物疗效方面的信息。

BIG 1-98 试验的中心实验室评估雌激素(ER)、孕激素(PR)和人表皮生长因子受体(HER-2)等指标的预测价值。结果显示:联合临床和分子分型指标预测疗效优于单一指标;高风险患者来曲唑 5 年治疗最佳;中等风险患者接受含来曲唑的治疗方案更好;低风险患者,来曲唑单药、序贯治疗或 TAM 单药疗效相似(摘要号 76)。

TEAM 试验建立了绝经后女性内分泌治疗相关的病理预后及预测模型。结果显示,PR、Ki67 和 HER-2 是独立的 ER 阳性乳腺癌的临床生物学指标,且与患者预后相关。HER-2(-)或 HER-3(-)表达的乳腺癌患者,初始 2.75 年依西美坦治疗可降低复发风险。HER-2(+)或 HER-3(-)的乳腺癌患者预后较差,提示潜在在内分泌治疗耐药(摘要号 75)。

有研究者通过检测细胞色素 P450 酶 2D6 表型(CYP2D6)预测早期乳腺癌使用 TAM 的疗效。结果显示,CYP2D6 表型与 TAM 辅助治疗的 DFS、OS 无关(摘要号 33)。

TransATAC 试验通过联合免疫组织化学指标(ER、PR、HER-2、Ki67)和 21 基因分析评判预后价值。结果显示,4 项免疫组织化学指标联合分析可以作为独立的预后评价指标,与 21 基因评价指标有相关性(摘要号 74)。

综上所述,以上有关评价 AI 的模型均建立在回顾性分析的基础上。由于相关资料多不完整,难以进行科学有效的分析回顾。CYP2D6 预测 TAM 的疗效,也存在上述问题。即使数学模型和统计学方法再可靠,也难于弥补上述的缺陷。今后还有待于设计更为完善的前瞻性试验加以研究探索。

3 内分泌新辅助治疗——重视 AI 在新辅助内分泌治疗中的作用

采用新辅助内分泌治疗提高保乳手术率时,临床医生常心存疑虑。主要考虑肿瘤对内分泌治疗的反应时间较长,一旦无效则延误治疗。文献中有关内分泌治疗起效时间的报道短则 2 周,长则数月,平均为 3 个月左右。因此,过去选择新辅助内分泌治疗的时间多不超过 6 个月。

Carpenter 等评价了保乳手术前来曲唑新辅助内分泌治疗的最佳持续时间。结果表明,更长时间(>6 月)的新辅助内分泌治疗将提高保乳手术率。中期分析结果显示:采用 12 个月的治疗观察,至保乳手术时中位用药时间为 8.2 个月(95% CI:6.4~9.3 月);至允许保乳手术时,多数肿瘤体积退缩程度达 65%~80%。研究设计取得了良好的保乳手术疗效,为临床工作提供了一个可供借鉴的观察依据(摘要号 1082)。

4 内分泌治疗药物安全性——不同 AI 不良反应可能存在差异

2009 年 SABCS 会议上,有研究评估了关节肌肉疼痛停止阿那曲唑治疗后换药来曲唑的疗效。结果显示,不能耐受阿那曲唑所致肌肉关节痛的患者,换用来曲唑后将会提高 AI 治疗的持续性和有效性(摘要号 805)。

另外一项 ALEX 试验探索了阿那曲唑、来曲唑和依西美坦对脂质代谢的影响。研究表明:血脂升高是心血管疾病的主要风险;甾体和非甾体 AI 对血脂的影响不同,依西美坦对血脂的负面影响将会升高心血管疾病风险(摘要号

4086)。

2009年NCCN(National Comprehensive Cancer Network)《乳腺癌临床实践指南》中对AI不良反应的评价为:3种AI的不良反应该相似。上述试验表明,3种AI无论在临床症状和潜在风险方面均有显著差异,这为临床医师在实际工作中选择药物提供了帮助。

【关键词】 乳腺肿瘤;内分泌治疗

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2010-01-07)

(本文编辑:梁燕)

王东民. 2009年圣·安东尼奥乳腺癌研讨会内分泌治疗热点报道[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2010,4(2):163-167.