

• 国外医学报道 •

芳香化酶抑制剂辅助治疗乳腺癌的远期效果

内分泌治疗是乳腺癌的重要治疗方法,雌激素抑制能减少乳腺癌发生和抑制乳腺癌进展,尤其是对于激素依赖性的生长和转移。最近一些术后辅助治疗试验将第 3 代甾体或非甾体类芳香化酶抑制剂的应用和他莫昔芬(一种选择性雌激素受体调节剂)作了比较,结果表明芳香化酶抑制剂对于减少乳腺癌复发和对侧的乳腺癌再发优于他莫昔芬。

大多数指南和会议共识推荐把芳香化酶抑制剂辅助治疗 5 年或他莫昔芬 2~3 年加芳香化酶抑制剂 2~3 年序贯治疗作为激素受体阳性的绝经期女性乳腺癌患者的标准治疗方案。然而,芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的远期治疗效果,尤其是治疗停止后的疾病控制和对骨骼及心血管系统的副作用目前还没有明确。

在 2008 年第 1 期 The Lancet Oncology 杂志中,瑞宁得、他莫昔芬单独或联用专家组 ATAC 试验组报道了 100 个月随访资料的分析结果,在所有意向治疗和激素受体阳性的人群中,使用阿那曲唑治疗的妇女无病生存期、复发时间、远处转移时间、对侧乳腺癌再发几率等都较使用他莫昔芬的患者明显改善。使用阿那曲唑治疗对疾病控制的这种改善维持了 8 年多,这意味着使用芳香化酶抑制剂 5 年的治疗效果在停药后可以延续 3 年以上。早期乳腺癌试验协作组(EBCTCG)指出,使用他莫昔芬治疗 5 年停药后其疾病控制能维持 5~10 年。因此,根据 ATAC 试验所报告的远期结果,阿那曲唑停药后可能会有比他莫昔芬更持久的疗效,这值得在临床治疗决策中参考。同样,ATAC 试验最新结果中,阿那曲唑还保持着比他莫昔芬更低的复发率和对侧乳腺癌再发率。

尽管有上述发现,但该试验显示阿那曲唑比他莫昔芬并没有更明显的生存获益。使用阿那曲唑治疗的患者因复发引起的死亡较他莫昔芬治疗组少(350:382),但是无复发死亡率阿那曲唑组比他莫昔芬组更高(279:242)。研究者没有发现因心脑血管疾病导致的死亡率有何明显差异,但使用阿那曲唑的患者有更多死于非乳腺癌的第二原发癌和其它原因。使用阿那曲唑治疗者

患子宫内膜癌、卵巢癌、黑色素瘤机会较小,但患结肠癌、肺癌和头颈部癌症的机会较大。除了子宫内膜癌以外,这些癌症的发生还没有发现明显统计学差异。

根据流行病学研究,激素替代治疗可能减低结肠癌的风险,此外,有研究显示雌激素受体 α 和 β 可以抑制老鼠结肠腺瘤性息肉病依赖性结肠癌的发展。相比而言,芳香化酶似乎能够促进肺癌的疾病进展,提示雌二醇对肿瘤的进展有促进还是抑制作用有赖于肿瘤的类型。因为雌激素受体 β 广泛表达于许多器官,所以内分泌治疗对非乳腺恶性肿瘤发生的影响还有待于进一步评估。

同时,在两项研究他莫昔芬和芳香化酶抑制剂(例如依西美坦和阿那曲唑)序贯疗法的试验中,尽管随访时间相对较短,但结果显示使用了芳香化酶抑制剂患者非乳腺癌的第二原发癌的发生几率要低于单用他莫昔芬的患者。因此,目前还不必担心在 ATAC 远期结果中使用阿那曲唑患者结肠癌、肺癌和头颈部癌数量的增多,但我们需要继续收集这些非乳腺癌的第二原发癌发生率的资料。

骨折的发生是肿瘤科医生和患者非常关心的芳香化酶抑制剂副作用之一。ATAC 和其它研究组以前的发现表明,在治疗期间,使用芳香化酶抑制剂的患者比使用他莫昔芬的患者骨折的发生率要高,但在治疗期过后,两组患者的骨折发生率均下降,且两组间的差异无统计学意义。当前有假说认为芳香化酶抑制剂导致的骨损害是可逆且可控的,尽管芳香化酶抑制剂导致骨损害和随后明显修复的作用机制还不清楚,但这些发现为该假说提供了依据。

抗雌激素是激素受体阳性乳腺癌治疗的核心概念。ATAC 试验表明芳香化酶抑制剂在远期疾病控制方面可以获得比他莫昔芬治疗更持久的效果,但仍需注意长期随访的结果。不仅在这项试验中这样,而且在其它包含芳香化酶抑制剂的试验中也要如此,因为其在总生存率方面的优势还没有得到证实。

(程鸿 摘编 姜军 审校)

(收稿日期:2007-01-20)

(本文编辑:周艳)