

• 国外医学报道 •

ATAC 试验 100 个月随访的分析

乳腺癌是妇女最常见的癌症,也是癌症所致死亡最常见的原因。2002 年,全球有 115 万妇女确诊为乳腺癌,且约有 410 000 妇女死于乳腺癌。在发达国家,大约 75% 的乳腺癌发生于绝经后女性,其中 80% 为激素受体阳性。他莫昔芬一直是绝经后激素受体阳性早期乳腺癌妇女内分泌治疗的首选。不论是否接受过化学治疗,5 年他莫昔芬内分泌治疗可明显降低激素受体阳性乳腺癌妇女的复发率及死亡率。但是,每年仍有约 2% 的复发率,且超过 30% 的妇女在 15 年内会有复发。此外,一小部分妇女还会产生严重的副作用,包括子宫内膜癌、血栓栓塞、脑血管事件发生率增加。

既往的临床试验比较了第 3 代芳香化酶抑制剂与他莫昔芬的治疗效果。结果表明,治疗期间芳香化酶抑制剂较他莫昔芬有更好的疗效及耐受性。目前芳香化酶抑制剂被推荐作为激素受体阳性绝经后乳腺癌妇女的辅助治疗药物。然而,一些问题仍未解决,包括治疗结束后疗效及副作用的延续、最恰当的治疗时间、芳香化酶抑制剂初始治疗相比 2 年他莫昔芬序贯治疗的益处等。

阿那曲唑、他莫昔芬单独或联合(arimidex, tamoxifen, alone or in combination, ATAC)用药试验比较了第 3 代非甾体芳香化酶抑制剂阿那曲唑与他莫昔芬作为激素受体阳性绝经后早期乳腺癌妇女 5 年内分泌治疗初始用药的疗效及安全性。ATAC 试验 68 个月的随访结果表明,阿那曲唑明显延长了无病生存期(DFS)及复发间隔期(TTR)。此外,阿那曲唑发生严重不良事件(包括血栓栓塞、缺血性脑血管事件、子宫内膜癌)明显少于他莫昔芬,但骨折发生率较他莫昔芬高。并且,68 个月的随访分析还表明 5 年治疗结束后,其效益仍可维系至少 1 年。

最近,ATAC 试验组在第 30 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会和柳叶刀肿瘤杂志(Lancet Oncol, 2008, 9:45-53)上报道了 ATAC 临床试验中位随访 100 个月的最新结果。这是芳香化酶抑制剂 5 年初始治疗最长时间的随访,在芳香化酶抑制剂辅助治疗早期乳腺癌中具有重要意义。

1 ATAC 试验的步骤和方法

在 ATAC 试验中,初始分析完成后联合治疗试验就被中断。因为相比单

用他莫昔芬,它没有显示出更好的效果及良好的耐受。接受联合治疗的患者是非盲的且没有随访,因此长期随访数据对这组无用。而其他两个单药治疗组,治疗结束后进行了长期随访(包括定期的年度随访、季度催函等),且对未按约随访的患者通过信件、电话、电子邮件的形式发出邀请以减少随访患者数目损失。

ATAC 试验的主要终点是 DFS,定义为随机取样到最早出现局部或远处复发、新发乳腺癌或任何原因所致死亡的时间。次要终点是 TTR,包括新发对侧肿瘤、远处复发时间(TTDR:取样到刚出现远处复发的时间,除外非复发性死亡)及总生存期(OS)。至于安全性分析,纳入者仅包括指定治疗的患者(安全群体)并且被检查有无局部或远处复发。风险率(HR)和 95% 可信区间(CI)建立在部分可能性基础上(采用未调整协变量的 Cox 比例风险模型)。9 年随访发现:除外 HR,所有时间-事件曲线均趋于平缓(截至 2007 年 3 月 31 日);激素受体阳性患者的时间-复发风险率曲线经交互检验选择艾氏核函数(Epanechnikov kernel)和带宽(bandwidth)后也变得平缓(采用 STATA9.0 统计软件)。

ATAC 试验的药效分析建立在意向性治疗人群(阿那曲唑治疗组 3125 例 *vs* 他莫昔芬治疗组 3116 例)和激素受体阳性的亚群(阿那曲唑治疗组 2618 例 *vs* 他莫昔芬治疗组 2598 例)之上。针对药效终点分析,激素受体阳性(ER + 或 PR + 或均阳性,根据地方实验室标准)乳腺癌患者被预先定义为临床上一个重要亚群。内分泌治疗的受益仅限于这部分人群。

ATAC 试验的安全性分析建立在首次治疗时随机选择的患者(阿那曲唑 $n = 3092$ 例;他莫昔芬 $n = 3094$ 例)基础上。如前所述,治疗期间的不良事件被记录。预先规定的不良事件或(和)自然发生的不良事件都根据 COSTART 指征分类。每次随访,研究者需要询问患者是否有一些不良事件,并记录于试验病例报告表。当患者接受治疗时,所有发生的不良事件都要记录,直到治疗完成后 14 d。治疗完成后(治疗结束后 14 d),所有的骨折事件(包含 1 d 内发生一处或多处骨折)及严重不良事件要继续记录,直到发生复发或死亡。严重不良事件的记录包含事件说明、发病时间、不良程度(轻度、中度、重度)、事件是否严重、事件结果、医师是否认为是治疗相关性事件及所采取的措施(进一步治疗或诊断检查)。与优良临床试验规范定义一致,严重不良事件定义为死亡、威胁生命的事件、需要长期医院治疗的事件、引起残疾或能力缺陷的事件或需要通过药物控制的永久性缺陷或损害。严重不良事件的分析建立在个

案基础上,以优势比的形式报告。除骨折外,患者发生的其他多种病变也以发病率比值形式报告。ATAC 试验中妇女采用 5 年的盲法药物治疗。治疗完成后盲法仍保留,因此 5 年治疗完成后,不会行进一步治疗或改变初始治疗。治疗期间所有附加药物都被记录,直到治疗结束。然而,由于该研究采用盲法,所以各组附加药物可能相似。

2 ATAC 试验中位随访 100 个月的结果

ATAC 试验中位 100 个月(0 ~ 126 个月)的随访包含接受单一治疗的 46202 个妇女年,比中位随访时间 68 个月时的结果增加了 38%。阿那曲唑平均治疗时间为 4.11 年,他莫昔芬平均治疗时间为 3.97 年。复发前指定治疗的百分比为:阿那曲唑 88% (12 559 个治疗妇女年),他莫昔芬 87% (12 113 个治疗妇女年)。患者的平均年龄为 64 岁(纳入研究之初)和 72 岁(本次 100 个月随访分析中的幸存者)。所有随机化患者及临床重要激素受体阳性亚群主要终点的 HR 和 95% CI 都包括了 84% 的患者。在主要终点的无病生存期方面,阿那曲唑治疗组在治疗结束后仍继续受益[激素受体阳性亚群的 HR 为 0.85 (95% CI 0.76 ~ 0.94), $P = 0.003$]在其他终点,相对他莫昔芬治疗组,阿那曲唑治疗组复发率及新发对侧乳腺癌(CLBC)的发生率均明显降低。与先前分析不同的是其对远处转移的疗效。现在认为对意向性治疗人群[HR 为 0.86 (0.75 ~ 0.98), $P = 0.022$]和激素受体阳性亚群[HR 为 0.84 (0.72 ~ 0.97), $P = 0.022$]均有效,而之前认为只对意向性治疗人群有效。激素受体阳性群体的 DFS[HR 为 1.02 (0.78 ~ 1.33), $P = 0.9$]及复发[HR 为 0.96 (0.71 ~ 1.29), $P = 0.8$]不受影响。总的来说,患者的复发后死亡为 350 例(阿那曲唑组)和 382 例[他莫昔芬组,HR 为 0.91 (0.79 ~ 1.05), $P = 0.2$],激素受体阳性亚群为 245 例(阿那曲唑组)和 269 例[他莫昔芬组,HR 为 0.90 (0.75 ~ 1.07), $P = 0.2$]。总生存率差异无统计学意义[意向性治疗群体:阿那曲唑组 629 例死亡;他莫昔芬组 624 例死亡;HR 为 1.00 (0.89 ~ 1.12), $P = 0.99$]。治疗结束后,阿那曲唑治疗组较他莫昔芬治疗组可维持较低的复发率,尤其是激素受体阳性群体,其 5 年绝对受益率为 2.8% [阿那曲唑组, $n = 245$ 例;他莫昔芬组, $n = 312$;HR 为 0.77 (0.65 ~ 0.91), $P = 0.002$], 9 年绝对受益率提高到 4.8% [阿那曲唑组, $n = 391$ 例;他莫昔芬组, $n = 494$ 例;HR 为 0.76 (0.67 ~ 0.87), $P = 0.0001$]。整个随访期结果表明相对他莫昔芬治疗组,阿那曲唑治疗组复发的年风险率较低。5 年后,ATAC 试验组记录了激素受体阳性群体中

接受阿那曲唑治疗的 2159 例高危患者出现的 146 个事件和接受他莫昔芬治疗的 2075 例患者出现的 182 个事件。结果表明治疗结束后阿那曲唑较他莫昔芬的延续受益更大。随着随访时间的延长,远处转移率也显示不同。阿那曲唑治疗 5 年时转移率较他莫昔芬低 1.3%, 9 年时低 2.4%。相比他莫昔芬治疗组,阿那曲唑治疗组单独对侧肿瘤的发生率较低[激素受体阳性群体:HR 为 0.60(0.42 ~ 0.85), $P = 0.004$]。阿那曲唑治疗的复发风险率建立在基线及治疗特性的基础上。这些治疗在亚群间无差异,除外雌激素受体阳性和孕激素受体阴性患者,因为阿那曲唑治疗组雌激素受体阳性、孕激素受体阴性群体受益明显大于雌激素受体阳性、孕激素受体阳性群体(亚群间差异 $P = 0.001$)。这一结果(根据孕激素受体状态)在其他相似辅助试验中未被记录。

尽管无明显的特殊死因,接受阿那曲唑治疗的患者无复发死亡率却较高。任何严重不良事件发生率在两个治疗组中相似,但是治疗期间阿那曲唑治疗组中与治疗相关的严重不良事件较他莫昔芬治疗组低,而治疗结束后两组无明显差异。这一结果导致了较低的患病率[202 例 vs 341 例, OR 为 0.57(0.47 ~ 0.68), $P < 0.0001$]。被认为是严重事件的心肌梗塞发病率在两组间相似,都在治疗期间和治疗结束后发生。患者接受阿那曲唑治疗期间发生脑血管意外较少[20 例 vs 34 例, OR 为 0.59(0.32 ~ 1.05), $P = 0.056$]。

复发前新发非乳腺癌的发生率未被发现有明显不同,但是阿那曲唑治疗组子宫内膜癌的发生率较他莫昔芬治疗组明显降低[5 例 vs 24 例; OR 为 0.21(0.06 ~ 0.56), $P = 0.0004$]。虽然其他差异(他莫昔芬组:发生少数肺癌和大肠癌;阿那曲唑组:发生少数卵巢癌和黑色素瘤)也被记录,但除子宫内膜癌外,ATAC 试验组并未发现特殊癌在治疗组间有任何差异。组间差异仅在大量患者患有子宫内膜癌时有意义,且需要多重对比校正。

治疗期间预先定义的副作用与之前公布的相似。但是,骨折数据在治疗结束后仍以盲法监测。尽管骨折发生率如先前报道,在阿那曲唑治疗期间增加,但 5 年治疗期完成后,并没有记录到过度的增加。事实上,如果发生骨折的患者数量采用逻辑回归而不是偶发事件数量,结果就是相同的。总之,两个治疗组都会发生髌骨折[阿那曲唑组 49 例(1.6%) vs 他莫昔芬组 42 例(1.4%)],并且差异无统计学意义[OR 为 1.17(0.75 ~ 1.82), $P = 0.46$]。

3 讨论

ATAC 试验 100 个月的随访结果拓展了之前有关阿那曲唑药效优于他莫

昔芬的报道,同时也展现了其对激素受体阳性群体复发的延续受益。该受益远大于之前报道的他莫昔芬受益。两组间复发率的差异仍在增加。平滑的风险曲线表明即使治疗已结束,阿那曲唑仍可保持较低的复发率。在临床相关的激素受体阳性亚群中,复发率的差异从治疗 5 年后的 2.8% 增加到 9 年后的 4.8%,表明初始应用阿那曲唑治疗者能长期受益。此结果很重要,因为 5 年他莫昔芬治疗在复发率上的延续效应(5~9 年)之前已报道。治疗结束后,阿那曲唑较他莫昔芬明显减少复发,表明较未进行治疗的群体,阿那曲唑可减少 50% 的复发。

为便于分析而预先以临床病理学和治疗参数为基础定义的亚群,显示了阿那曲唑作为初始内分泌治疗药物的优势。在雌激素受体阳性、孕激素受体阴性的小部分亚群中,受益更大。然而,这一结果在另一项有关来曲唑的研究中未被证实,在可收集组织供翻译研究的小部分亚群中也未被证实。

在 ATAC 试验 100 个月的中位随访中,远处复发较上次分析(68 个月)增加了 30%(911 例 vs 699 例)。相比他莫昔芬组,阿那曲唑组远处复发的受益与先前报道的相似,纳入者为随机患者和激素受体阳性亚群。整个治疗群体的复发后死亡减少 9%(阿那曲唑组, $n = 350$ 例;他莫昔芬组, $n = 382$ 例);激素受体阳性亚群的复发后死亡减少 10%(阿那曲唑组, $n = 245$ 例;他莫昔芬组, $n = 269$ 例),两组间差异无统计学意义。相比 911 例远处复发(1183 例任何位置的复发),TATC 试验组仅记录了 732 例复发后死亡,进一步的随访需要确定当更多的事件被报道时,阿那曲唑治疗后的低乳腺癌死亡率是否会变得有统计学意义。此外,由于各种类型的复发(局部、对侧、远处)与长期生存有重要相关性,将来进一步的分析很有必要。这些分析计划在 2010 年纳入该研究的患者均超过 10 年后进行。

ATAC 试验 100 个月的随访结果显示,总生存率无差异。此结果可能是片面的。这是因为过多的死亡由其他原因引起(之前无复发),而这是总生存率的主要组成部分。总死亡的 44%(阿那曲唑组)和 39%(他莫昔芬组)都是非乳腺癌死亡。一项有关非乳腺癌死亡的报告结果显示:确诊乳腺癌至少 10 年且用他莫昔芬治疗的 50 岁以上淋巴结阴性、雌激素受体阳性的初发乳腺癌患者,发生非乳腺癌原因死亡较多。

在当前的 ATAC 试验分析中,阿那曲唑治疗组非特殊原因的死亡明显增加,其他原因引起的无意义死亡可归因于偶发。需要特别指出的是,没有观察到由心脏病及偶发的心肌梗塞引起的死亡增加。既然担忧其他芳香化酶抑制

剂可能增加严重心血管事件的发生率,那么这个结果是有意义的。

在本次分析中,随访患者的中位年龄是 72 岁。发生严重并存病的风险随年龄的增加而增加。因此,非乳腺癌原因的死亡是总生存率的主要组成。这种影响通过研究复发后死亡得到部分补偿。尽管这些死亡在之前的 ATAC 试验报告和其他地方被作为“乳腺癌死亡”记录过,但它们包含非乳腺癌原因的死亡。这就掩盖了由乳腺癌引起的真正死亡率。但这样一种定义是实用的,因为复发患者死亡原因的鉴别是困难的。然而,ATAC 试验中,阿那曲唑治疗组远处复发明显减少,这可能导致乳腺癌死亡的真正减少。

阿那曲唑的安全性是肯定的。治疗期间每年增加的骨折发生率在治疗结束后的随访期内没有继续增加,阿那曲唑治疗组与他莫昔芬治疗组间差异无统计学意义。因此,对比阿那曲唑和他莫昔芬在乳腺癌复发方面的效果,阿那曲唑增加的骨折发生率仅与直接治疗期相关,治疗结束后不再增加其发生率。治疗结束后两个治疗组骨折发生率均较治疗期降低,可能与这个时期骨折报道少有关。既然大多数病例和临床医师在治疗上保持了盲法,就不可能产生报道偏倚,其相对发病率也不会受偏倚影响。整个研究中,阿那曲唑治疗组髌骨骨折发生率较他莫昔芬治疗组低。如先前一个亚研究的报道,治疗期间,阿那曲唑可引起 6% ~ 7% 的骨丢失,但如果患者骨的基线正常,那么 5 年治疗后不会发生骨质疏松。双磷酸盐化合物在 ATAC 试验中很少使用,但骨密度低的患者在治疗初期能被鉴定并可根据最新的临床指导方针予以处理。

整个随访期中,相比他莫昔芬治疗组,阿那曲唑治疗组发生与治疗相关的严重不良事件较少,主要在治疗期间较明显,治疗结束后两组无明显差异。尤其阿那曲唑治疗组子宫内膜癌发生率明显低。阿那曲唑治疗组卵巢癌和黑色素瘤发生率较低而肺癌和大肠癌发生率较高,但经多重比较校正后发现这些差异无统计学意义。新的原发癌中有意义的是阿那曲唑治疗组子宫内膜癌发生率较低。既然他莫昔芬可增加子宫内膜癌发生率,那么这种差异可能是雌二醇聚集或他莫昔芬增加所产生的结果。其他的差异(阿那曲唑治疗组卵巢癌和黑色素瘤发生率较低而肺癌和大肠癌发生率较高)可能由随机变异引起,也可能是真正的差别。随着其他芳香化酶抑制剂试验研究的成熟,附加数据的回顾可帮助弄清这些观测结果。

他莫昔芬治疗可能增加脑血管意外发生率。在 ATAC 试验组之前的报道中,他莫昔芬治疗组脑血管意外的发生率明显高于阿那曲唑治疗组。在本次 100 个月的随访分析中,这方面的变化不大。治疗期间,脑血管意外发生率也

增加,但没有统计学意义,而治疗结束后并无差异。这表明他莫昔芬仅在治疗期间对这些事件发生作用。

其他不良反应仅发生在治疗期间和治疗结束后 14 d 内。与他莫昔芬治疗组相比,阿那曲唑治疗组热潮红、妇科症状、子宫切除和静脉栓塞发生率较少,而关节痛、其他关节症状、腕管综合征发生率较高。

ATAC 试验 100 月的中位随访分析强化了 5 年阿那曲唑治疗用于激素受体阳性绝经后乳腺癌妇女初始治疗的依据。

(王姝姝 摘编 范林军 审校)

(收稿日期:2008-03-21)

(本文编辑:罗承丽)

王姝姝. ATAC 试验 100 个月随访的分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(2):227-233.