

· 专家论坛 ·

第 30 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会 有关芳香化酶抑制剂的应用报道

张保宁 张慧明

第 30 届圣·安东尼奥国际乳腺癌研讨会于 2007 年 12 月 13 日至 12 月 16 日在美国德克萨斯州的圣安东尼奥市举行。这是关于乳腺癌专题的一次国际性盛会。本文仅对此次会议上讨论乳腺癌手术后如何合理应用芳香化酶抑制剂的一次卫星会议做一简要介绍。

迄今为止,对于激素受体阳性的早期乳腺癌患者手术后,应用三苯氧胺作为辅助治疗以预防对侧乳腺癌的发生或远处转移是得到公认的主要治疗方法。根据 NSABP B-14 试验,使用 5 年三苯氧胺作为辅助治疗可以使乳腺癌复发风险降低 47%,死亡风险下降 26%,然而,使用 5 年三苯氧胺后,继续使用三苯氧胺并不能进一步提高无病生存率(disease-free survival, DFS)或总生存率(overall survival, OS),却依然存在发生子宫内膜癌和血栓栓塞并发症的风险。芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)最开始是作为治疗乳腺癌的二线内分泌辅助治疗药物,现在已经确认了其一线药物的地位。近来新出现的证据也支持 AIs 在辅助治疗方面存在潜在的益处,直接挑战三苯氧胺在 5 年辅助治疗方面的作用。

来自英国伦敦 Royal Marsden 医院的 Ian E. Smith 教授介绍了国际上几个大型实验项目的最新结果:虽然牛津 EBCTCG 研究发现辅助性应用三苯氧胺 5 年可以降低乳腺癌的复发率约 50%,但对于 ER 阳性的绝经后乳腺癌妇女,应用阿那曲唑或来曲唑,均能使乳腺癌复发率进一步降低。虽然比应用三苯氧胺进一步降低的幅度不大,却存在显著性差异。ATAC 试验(arimidex, tamoxifen, alone or in combination)68 个月的中位随访结果显示,单独应用阿那曲唑可以使 5 年 DFS 比应用三苯氧胺提高 2.8%。BIG 1-98 试验 51 个月的中位随访结果显示,应用来曲唑可以使 5 年 DFS 比应用三苯氧胺提高 2.9%。

作者单位:100021 北京,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所腹部外科

通讯作者:张保宁, E-mail: cbd@cicams.ac.cn

但是,这两项试验并未证明应用 AIs 比应用三苯氧胺可以获得总生存率的显著性提高。TEAM(tamoxifen exemestane adjuvant multicenter) 试验将对比研究应用三苯氧胺之前和之后使用依西美坦的不同结果。ATAC 和 BIG 1-98 试验均证实三苯氧胺可以轻度地增加血栓栓塞、子宫内膜癌、潮热和阴道流血的发生,且具有显著性意义。阿那曲唑或来曲唑可以轻度地增加关节痛、骨质疏松和骨折的发生,且具有显著性意义。在心血管终点事件的发生率上,三苯氧胺与 AIs(阿那曲唑或来曲唑)间差异无统计学意义。ATAC 和 BIG 1-98 试验均发现 PR 阴性及低表达或 HER-2 阳性提示预后不良,但未发现 AIs 比三苯氧胺对此类预后不良的患者有更好的作用。此外,ATAC 试验发现阿那曲唑比三苯氧胺显著性地增加了高胆固醇血症的发生,而三苯氧胺比阿那曲唑显著性地增加脑血管缺血性病变及子宫切除的几率;BIG 1-98 试验发现来曲唑比三苯氧胺显著性地增加高胆固醇血症的发生。这可以用三苯氧胺具有降低血中胆固醇的作用来解释。目前没有来曲唑能升高血中胆固醇的证据,三苯氧胺比阿那曲唑显著性地增加子宫内膜活检的几率。来曲唑与三苯氧胺治疗作用的比较在小于 65 岁、65~74 岁和大于 75 岁的 3 个年龄组中没有显著性差别,但在最高年龄组,来曲唑比三苯氧胺有更多药物不良反应事件的发生。总而言之,阿那曲唑和来曲唑比三苯氧胺在无病生存率方面有轻度改善,可以作为绝经后 ER 阳性乳腺癌患者术后的首选内分泌辅助治疗药物;阿那曲唑和来曲唑在药物毒性方面与三苯氧胺差别不大,可以根据患者的具体情况进行个性化选择。

来自英国癌症研究中心 Weston Park 医院的 Robert E. Coleman 教授介绍了 IES(InterGroup Exemestane Study) 项目:IES 主要是研究应用三苯氧胺 2~3 年后改用依西美坦是否能获得比单独应用三苯氧胺更高的 DFS 和 OS。该项目随机研究了 4724 例患者,中位随访时间 55.7 个月,其中 809 例无病生存(455 例改用依西美坦后获得无病生存),483 例死亡。使用三苯氧胺后改用依西美坦改善了 DFS、OS 和无远处转移生存率(distant disease-free survival, DDFS)。如果排除后来发现的 ER 阴性的病例,研究发现改用依西美坦获得的 OS 提高具有显著性意义。肌肉骨骼的并发症如关节痛、骨质疏松、骨折和腕管综合征等在改用依西美坦组比较多见,但该组的血栓栓塞和妇科并发症的发生率显著降低。改用依西美坦和应用三苯氧胺这两种治疗方法均能使患者很好耐受。除 IES 外,研究评价阿那曲唑的 ABCSG VIII、ARNO 和 ITA 试验也证实在应用几年的三苯氧胺后改用一种 AIs 可以显著提高 OS。根据上述

试验获得的证据,应用几年的三苯氧胺后改用一种 AIs 是合理的治疗策略,但其具体的实施细节还需要 BIG 1-98 和 TEAM 的结果来进一步明确。

来自美国纽约 MSKCC 的 Clifford A. Hudis 教授介绍了完成 5 年三苯氧胺治疗后,额外使用 AIs 的研究情况。第一项研究该问题的试验是 NCIC-CTG MA 17。在这项试验中,5187 例绝经后的乳腺癌患者在应用 4.5~6 年三苯氧胺后随机地分为使用 5 年的来曲唑和使用安慰剂组。Goss 等报道试验中期观察结果:随访 28 个月,增加来曲唑的应用能使 DFS 获得有统计学意义的提高;随访 30 个月时,应用来曲唑组仍可以提高 DFS,使远处复发的风险下降 40%。Ingle 等报道:随访 48 个月时,应用来曲唑组治疗效果仍在改善;对于 5 年的三苯氧胺治疗结束后已很长时间的患者,不使用安慰剂对照的情况下,仍可获得 DFS、DDFS 和 OS 有统计意义的提高。NSABP B-33 是第 2 项研究额外使用 AIs 的试验。该试验最初设计为使用 5 年三苯氧胺后,增加使用甾体 AIs(依西美坦)2 年。不久,试验方案修改为使用依西美坦 5 年。NSABP B-33 证实除提高 OS 外,增加使用依西美坦还改善了其他治疗效果。这与 MA 17 的报道结果一致。由于 MA17 研究结果的公布,使该试验未能完成即结束。还有一个比较小的试验 ABCSG 6a,研究完成 5 年三苯氧胺治疗后随机进行 3 年的阿那曲唑或安慰剂治疗,经过比较 MA17 和 NSABP B-33 的中位随访,获得的结果也支持提高 DFS。通过对上述各试验和 IES 试验的分析,Coombes 等发现,三苯氧胺治疗后应用 AIs 所降低的复发率可以在停止使用 AIs 后升高到原有水平。鉴于激素受体阳性的乳腺癌患者具有近乎稳定的年复发率,学者们提出假设:一旦开始使用 AIs,就应当持续使用 AIs。目前没有证据证实这一假设,NSABP 的试验 B-42 随机研究了超过 5 年持续应用 AIs 的治疗效果有可能证实该假设。

哈佛医学院的 Harold J. Burstein 博士从循证医学的角度介绍了如何使长期应用 AIs 产生的不良后果最小化。ATAC、IES、MA 17、TEAM 等试验均提示长期使用 AIs,增加关节痛、骨质疏松、骨折、阴道干涩、性功能障碍等的发生。Z-Fast 试验研究 60 岁的绝经后乳腺癌患者每日接受来曲唑 2.5 mg 同时每 6 个月静脉注射唑来膦酸(Zoledronic Acid)4 mg,经过随访,接受唑来膦酸治疗的患者腰椎骨和髌骨骨密度均有所增加。由于所能获得的证据有限,目前尚不能明确使用 AIs 多长时间为“长期”使用。对非乳腺癌患者能够缓解上述症状的措施也可能对乳腺癌患者有效,可以尝试使用双磷酸盐来预防骨质疏松等并发症的发生。

以上仅为本届研讨会关于芳香化酶抑制剂合理使用的讨论,介绍了关于辅助性芳香化酶抑制剂治疗最新、最重要的试验结果,为临床医师决定治疗方案提供了重要的证据。随着试验的进展和新试验的开展,必将出现更多的试验结果,来完善或更新目前的临床证据,以指导芳香化酶抑制剂更加合理的应用。

【关键词】 乳腺癌;内分泌治疗;芳香化酶抑制剂

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2008-01-10)

(本文编辑:范林军)

张保宁,张慧明. 第 30 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会有关芳香化酶抑制剂的应用报道[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(2):128-131.