

· 国外医学报道 ·

雌激素受体弱阳性乳腺癌患者辅助化疗的 随机临床试验结果分析

早期乳腺癌联合实验组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)在柳叶刀杂志(Lancet 2008;371:29-40)上发表文章,认为多种化学疗法作用于雌激素受体弱阳性的乳腺癌患者的远期疗效评估,以及这些疗效受年龄因素及他莫昔芬治疗的影响程度可以通过随机临床试验的 meta 分析进行评估。他们的研究结果对临床工作具有一定的指导意义。

早期乳腺癌联合实验组通过对 6 000 例接受多种化学治疗以及 14 000 例行他莫昔芬治疗的雌激素受体弱阳性的女性患者进行对照研究发现,对于参与实验的 50 岁以下、50 至 69 岁及极少数 70 岁以上年龄段的患者,多种方法化学治疗可以明显降低乳腺癌的复发率和死亡率。而在雌激素受体弱阳性的患者中,使用他莫昔芬治疗却对患者的死亡率和复发率无明显改善,也不能明显改变化学治疗的最终疗效。

早期乳腺癌的自然转归依赖于原发肿瘤的生物学特性(如雌激素受体状态等)。EBCTCG 和 Anderson 等分别于 2005 年和 2006 年在 Lancet 和 Breast Cancer Res Treat 上撰文指出:如果原发肿瘤的雌激素受体很少(雌激素受体弱阳性),那么乳腺癌的 5 年复发率就会很高,相应的激素治疗效果就会比较差。因此,辅助化学治疗逐渐引起了人们更为广泛的兴趣。在早期的辅助化疗研究中,由于患病个体的远期疗效不便被直接观察,因此就有必要进行临床试验的研究。加之在辅助化疗过程中包括的雌激素受体弱阳性病例数太少而导致统计处理的不稳定性,因此这些女性患者的治疗效果、复发率和死亡率的长期观察结果处理,最适宜于使用 meta 分析的方法对周期性更新的临床随机试验结果进行统计学处理。

EBCTCG 成立于 1984~1985 年间,主要致力于早期乳腺癌患者随机临床试验数据的 5 年期 meta 分析。他们在 1990 年(第 2 周期)和 1995 年(第 3 周期)的报告中指出,将所有肿瘤类型统计在一起,从长期效果来看,50 岁以下年龄组比 50 岁以上年龄组(因为当时研究中主要是 50~69 岁患者,鲜有其上年龄段的)的辅助化疗效果好。2000 年(第 4 周期)研究报告指出,50~69 岁

年龄段的经辅助化疗的患者平均死亡率较该组先前的报告有所增高。

目前的各项研究报告一般都是将各种化疗药物进行排列组合,贯以不同周期的辅助治疗后再进行统计学处理得出的。因此目前出现了各种对雌激素受体弱阳性乳腺癌治疗效果的预测。1989 年,Osborne 等的研究表明,雌激素受体阴性的乳腺癌细胞株在他莫昔芬的存在的条件下,可能会减少 5-FU 和 美法仑的吸收及其细胞毒作用的发挥。Lippman 等于 1978 年在新英格兰医学杂志上撰文指出,已雌激素受体阴性的乳腺癌患者对化疗的反应性较受体阳性患者可能更为敏感。但是,后续的研究并未能重复上述发现,不能提示化疗效果与雌激素受体状态的关联性,也不能证明雌激素受体阳性患者化疗效果会更好。

Clahsen 等在 1997 年第 15 期 J Clin Oncol 上撰文报道了一项由 4000 例患者(1000 例患者雌激素受体弱阳性)参加的临床试验的 meta 分析,结果表明延长综合化疗的时间并不能显著提高生存率。他们设计的试验包括了绝经前和绝经后的女性,不考虑雌激素受体表达情况,也未对患者进行他莫昔芬的辅助治疗。路德维希乳腺癌研究小组和 Colleoni 等分别于 1989 在新英格兰医学杂志和 2001 年临床肿瘤学杂志上发表类似文章指出,少部分绝经后雌激素受体弱阳性的患者乳腺癌复发率会有所降低。基于这种观点,Coates 等在 1998 年的柳叶刀杂志上指出,对于那些雌激素受体弱阳性且未接受他莫昔芬治疗的年龄稍大的女性患者,化疗会有一定效果,并且他建议早期乳腺癌联合实验组在对延长时限的化疗分析报告应该明确指出这一点。因此,学者们一致认为 2005 ~ 2006 年(第 5 周期)第 1 份分析报告中应该阐明雌激素受体弱表达者接受辅助化疗的效果是否异同,同时还应该包括是否与他莫昔芬的化疗效果进行比较。

EBCTCG 进行了如下实验:6000 例患者参与了总计 46 项有关是否接受综合性化疗的实验性研究(3000 例只接受他莫昔芬治疗,另外 3000 例同时接受他莫昔芬和化学治疗);另有 14 000 例患者参与了总计 50 项的有关是否接受他莫昔芬治疗(化学治疗和他莫昔芬联合与单纯接受化学治疗)的对照研究。EBCTCG 将其总计 96 项实验的详细结果公布于其已发布的一系列报告中。在他们的报告中,雌激素受体弱阳性的定性测量完成于若干年前,而且在不同实验研究中使用了不同的测量方法(甚至在同一实验中使用了不同的测量方法)。因此在试验中就包含了一些雌激素受体完全不表达(缺失)、低表达以及一些本来是高表达却被错误测量而被认为是低表达的数据。

EBCTCG 通过临床试验已经得到了大量数据。从目前来看,通过继续的长期随访这些临床试验还能继续得出有用的结果。统计结果表明,对于雌激素受体弱阳性的患者,无论其年龄低于 50 岁或介于 50 ~ 69 岁,辅助化疗在控制复发和降低死亡率方面的作用是显著的。考虑到当时的患者还没有接受过紫衫类药物的治疗,高龄患者的辅助化疗也没有现在这样密集,怎样才能使目前的研究发现指导当前和今后的女性乳腺癌患者的治疗方略呢? 当前和今后进行的计划性辅助化疗与以前进行的实验性化疗相比较,将会在降低复发与死亡的危险率方面得到更好的结果。尽管他莫昔芬目前还不能被公认用于雌激素受体阴性的患者,但在实验中已经将他莫昔芬用于一部分女性患者的治疗中。如果要确切的评估化学治疗在降低复发率和死亡率方面的作用,就应该在治疗中将他莫昔芬的作用剔除掉。研究还发现,在低于 50 岁和 50 ~ 59 岁年龄段,乳腺癌的相关危险性和 10 年获益率是接近的。在 60 ~ 69 岁年龄段,有独立的证据表明他莫昔芬能间接(如改变顺应性)地降低化疗药物的功效。如果将 50 ~ 59 岁与 60 ~ 69 岁年龄组进行合并,将会使化疗后乳腺癌的复发率和死亡率统计结果进一步下降。到目前为止,还没有直接的证据能证明 70 岁(及以上)年龄段的患者能从化疗中获益或者是受到伤害,因为这一年龄段参与试验的患者数目实在是太少了。研究分析还发现,至少有四分之一的局部复发或对侧复发患者 10 年死亡率的改善程度,只能达到正常复发率的三分之二水平。为进一步认识这些研究结果,作者认为在分析时应该将乳腺癌致死与其它导致死亡的因素区分开来,如果单纯考虑化疗对乳腺癌复发率的改善作用,就可以像用淋巴结状态评估乳腺癌复发率一样得到比较明确的结果。除乳腺癌本身外,导致患者死亡的原因主要包括年龄因素、各种各样的流行病学因素以及那些有可能危及生命的疾病因素。研究还发现,对于那些年龄低于 50 岁的患者,乳腺癌 10 年死亡风险比为 0.73(23.6% vs 32.2%),而年龄在 50 ~ 69 岁的患者风险比为 0.86%(36.0% vs 32.2%)。这些比值说明,在没有其他致死因素存在的条件下,乳腺癌患者 10 年癌症死亡率可由 25% 降低至 18% (<50 岁)或者 21%(50 ~ 69 岁),10 年发病风险性可能由原来的 50% 降低至 37% (<50 岁)或者 43%(50 ~ 69 岁)。这些比率的降低大致与 EBCTCG 报告中陈述的情况(通过例如 FAC 和 FEC 方案化疗使得发病危险率下降)相一致。遗憾的是未将药物组合疗效测试设计在该实验中,若能得到药物的最佳优化组合用于实验研究中,则该试验得到的最终结果可能会更好一些。

总体而言,他莫昔芬对雌激素受体弱阳性的患者有轻微的保护作用。然而

这种作用也可被解释为:在先前试验中被定义为雌激素受体弱阳性的患者本身还是有一定量的雌激素受体表达存在,因此那些由雌激素受体介导的治疗还是发挥了一定的疗效。这些貌似存在的保护效果在某种程度上甚至比 2 年期他莫昔芬治疗效果还要强一些。同时研究还发现,雌激素受体弱阳性患者经 3 年以上(平均 5 年)的他莫昔芬治疗没有得到明确的保护效果,最终认为对雌激素受体阴性的患者进行 5 年期的他莫昔芬治疗几乎没有任何治疗效果。

(柴凡 摘编 范林军 审校)

(收稿日期:2008-01-20)

(本文编辑:张毅)

柴凡. 雌激素受体弱阳性乳腺癌患者辅助化疗的随机临床试验结果分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(2):234-237.