

延长辅助内分泌治疗对比 5 年标准治疗对雌激素受体阳性早期乳腺癌患者预后影响的 Meta 分析

岳丰莉¹ 潘沁汶² 邓长容¹

【摘要】 目的 探讨延长辅助内分泌治疗 5 年以上对雌激素受体(ER)阳性早期乳腺癌患者预后的影响。**方法** 检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Medline 数据库、Embase 数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库,收集有关延长辅助内分泌治疗疗效比较的随机对照研究。按照纳入及排除标准,由 2 名研究人员独立进行筛选并提取相关数据,总生存率、无瘤生存率、乳腺癌特异性生存率以及复发率作为观察指标。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 1996—2016 年 11 篇随机对照研究,纳入患者 29 000 例。对数据进行统计分析显示:相比 5 年辅助内分泌治疗,5 年以上的治疗并不能够显著改善 ER 阳性早期乳腺癌患者的总生存率($OR=1.02, 95\% CI: 0.90 \sim 1.15, P=0.790$),却能够改善无瘤生存率($OR=0.87, 95\% CI: 0.75 \sim 0.99, P=0.040$)、乳腺癌特异性生存率($OR=0.87, 95\% CI: 0.79 \sim 0.96, P=0.004$)以及降低复发率($OR=0.76, 95\% CI: 0.64 \sim 0.90, P=0.001$)。坚持 5 年以上辅助内分泌治疗能够使 ER 阳性早期乳腺癌患者受益。**结论** 对于 ER 阳性早期乳腺癌患者,建议延长辅助内分泌治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤; 雌激素受体; 无病生存; 复发

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Extended adjuvant endocrine therapy vs five-year standard treatment for estrogen receptor-positive early breast cancer: a meta-analysis on patient prognosis Yue Fengli¹, Pan Qinwen², Deng Changrong¹.

¹Department of Emergency, Red Cross Hospital of Chongqing/People's Hospital of Jiangbei District, Chongqing 400020, China; ²Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Deng Changrong, Email: 326602151@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of extended adjuvant endocrine therapy for over 5 years in early breast cancer patients with estrogen receptor positive. **Methods** The related clinical controlled trials in literature on the efficacy comparison between standard endocrine therapy and extended adjuvant endocrine therapy were retrieved from the databases of Pubmed, Cochrane, Medline, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and WanFang. The screening was independently performed by two researchers according to the inclusion and exclusion criteria. The overall survival, disease-free survival, breast cancer-specific survival and recurrence rate were analyzed as indicators. The data were extracted and a meta-analysis was performed by the RevMan 5.3 software. **Results** The 11 randomized controlled studies involving 29 000 patients from 1996 to 2016 were included for the meta-analysis. The extended adjuvant endocrine therapy for more than 5 years did not significantly improve the overall survival in the early breast cancer patients with ER positive ($OR=1.02, 95\% CI: 0.90 \sim 1.15, P=0.790$), but it improved the disease-free survival ($OR=0.87, 95\% CI: 0.75 \sim 0.99, P=0.040$) and breast cancer-specific survival ($OR=0.87, 95\% CI: 0.79 \sim 0.96, P=0.004$) and reduced the recurrence rate ($OR=0.76, 95\% CI: 0.64 \sim 0.90, P=0.001$). The early breast cancer patients with estrogen receptor positive could benefit from extended adjuvant endocrine therapy for more than 5 years. **Conclusion** For ER-positive patients with early-stage breast cancer, it is recommended to extend the adjuvant endocrine therapy for over 5 years.

【Key words】 Breast neoplasms; Estrogen receptor; Disease-free survival; Recurrence

近年来,随着对乳腺肿瘤分子生物学特征的鉴别以及辅助治疗(化疗、内分泌治疗和靶向治疗)的应用,早期乳腺癌患者的预后得到了显著性的改善^[1-5]。对于占乳腺癌 75% 的 ER 阳性早期乳腺癌而言,辅助内分泌治疗已经成为其标准治疗方案^[6]。根据最近早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group, EBCTCG)的报道,他莫西芬能够将乳腺癌的 5 年复发率降低 39%, 5 年病死率降低 30%^[7]。然而,临床研究显示:早期 ER 阳性的女性乳腺癌患者存在长期复发的风险,约有一半的患者在接受辅助内分泌治疗 5 年后出现了复发^[8]。

早期的随机对照研究认为延长辅助内分泌治疗(extended adjuvant endocrine therapy, EAET)至 5 年以上,可以显著改善 ER 阳性乳腺癌患者的预后^[9]。研究结果显示,相比 5 年标准激素治疗,使用他莫西芬 5 年以上的 EAET 能够显著改善 OS 率、乳腺癌特异性生存(breast cancer-specific survival, BCSS)率及无复发生存(relapse-free survival, RFS)率。然而该研究纳入的患者人群中,超过 1/5 的患者激素受体状态未知^[9]。另有研究比较了接受他莫西芬 5 年以上 EAET 治疗与仅接受 5 年他莫昔芬治疗对乳腺癌患者预后的影响,结果显示,EAET 治疗并没有显著降低复发率或全因死亡率^[10]。

本研究对已有的随机对照试验结果进行 Meta 分析,纳入 ER 阳性早期乳腺癌患者的高质量随机对照研究,探讨延长辅助内分泌治疗 5 年以上是否能够改善 ER 阳性乳腺癌患者的预后,为临床医师决策提供参考。

材料与方法

一、文献检索

使用计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Medline 数据库、Embase 数据库、中国期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)及万方数据库,检索时间均为建库至 2017 年 3 月。由 2 名研究人员根据纳入及排除标准,独立严格检索筛选后确定纳入文献。对于重复发表的文献,纳入报道最早且报道最全面的那篇文献。英文检索词:breast; hormone 或 endocrine 或 anti-hormone; therapy 或 treatment; adjuvant; clinical trial 或 controlled clinical trial 或 randomized controlled clinical trial。中文检索词:乳腺癌; 乳腺肿瘤; 辅助内分泌治疗; 临床研究。

二、纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究类型,纳入所有比较 5 年以内(包括 5 年)和 5 年以上 EAET 临床疗效的文献;语种限定英文和中文;(2)研究对象,接受 5 年以内(包括 5 年)和 5 年以上 EAET 治疗的患者;(3)比较指标为 OS、BCSS、DFS 及复发率。排除标准:(1)只采取一种治疗方法且未作 2 种方法比较的研究;(2)非随机对照研究。避免重复统计,对同批患者进行研究的多次研究合并为一次。

三、文献质量评估及数据提取

按照 Cochrane 评价手册的评估标准(Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0),由 2 名独立的研究人员对文献是否符合纳入标准进行评估,并从每一篇文献中提取相关数据。对文献纳入和提取数据有质疑的由第 3 名研究人员评估并通过讨论达成一致。提取的数据包括文献信息、治疗方案、随访时间、OS、BCSS、DFS 及复发率。

四、统计学分析

使用 RevMan 5.3 软件对提取的数据进行分析。对纳入的研究进行异质性检验,若 $P \geq 0.100$, $I^2 \leq 50\%$,认为各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型;若 $P < 0.100$, $I^2 \geq 50\%$,认为各研究间存在统计学异质性,则对其异质性来源进行分析,无法解决或无法判定异质性来源时采用随机效应模型进行分析,必要时采用敏感性分析判断结果的稳定性,无法合并的指标采用描述性分析。 $P < 0.050$ 认为差异具有统计学意义。

结 果

一、文献检索结果

初步检索出文献 3 308 篇,其中英文文献 3 295 篇,中文文献 13 篇,经过阅读文献题目摘要后得到文献共 2 527 篇,进一步满足纳入标准进行评价后得到文献共 11 篇,见图 1,其中所有文献均为随机对照研究^[11-21],见表 1。

二、Meta 分析结果

1. OS

纳入的 11 篇文献均报道了 OS,效应指标采用 OR 表示。 $P = 0.040$, $I^2 = 48\%$,存在异质性差异,采用随机效应模型进行分析。结果显示接受他莫昔芬 5 年以上的 EAET 治疗并不能显著提高乳腺癌患者的 OS ($OR = 1.02$, 95% $CI: 0.90 \sim 1.15$; $P = 0.790$, 图 2)。

2. BCSS

纳入的文献中有 7 篇文献报道了乳腺癌患者的 BCSS,效应指标采用 *OR* 表示。 $P=0.170, I^2=33\%$, 不存在异质性差异,采用固定效应模型进行分析。结果显示,相比仅接受 5 年标准他莫昔芬治疗的患者,5 年以上 EAET 治疗能够显著提高乳腺癌患者的 BCSS($OR=0.87, 95\% CI:0.79 \sim 0.96, P=0.004$, 图 3)。

3. DFS

纳入的文献中有 10 篇文献报道了 DFS,效应指标采用 *OR* 表示。 $P=0.002, I^2=66\%$, 存在异质性差异,采用随机效应模型进行分析。结果显示,与仅接受 5 年标准他莫昔芬治疗的患者相比,5 年以上 EAET 治疗能够显著提高乳腺癌患者的 DFS($OR=0.87, 95\% CI:0.75 \sim 0.99, P=0.040$, 图 4)。

4. 复发率

纳入的文献中有 10 篇文献报道了复发率,效应

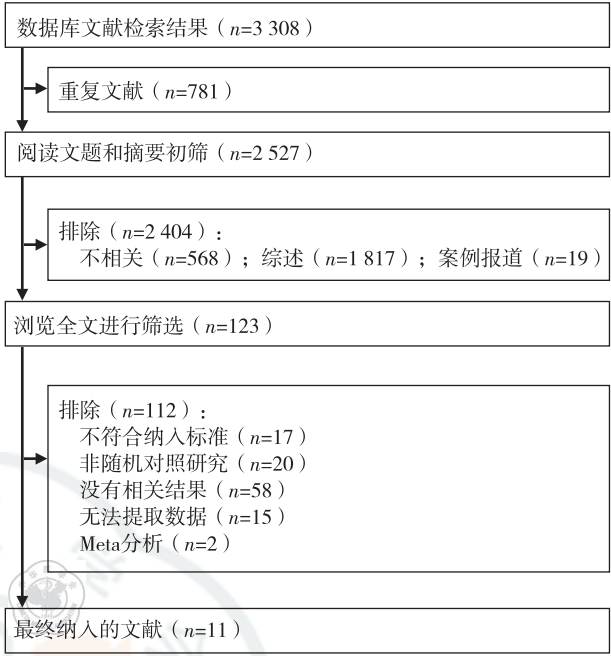


图 1 检索流程图

表 1 纳入 Meta 分析的临床研究的一般资料

纳入文献	年份	终点	病例数 试验组/对照组	绝经例数(治疗前/治疗后)		平均年龄(岁)		随访时间 (年)
				试验组	对照组	试验组	对照组	
Tormey 等 ^[11]	1996	复发/DFS/BCSS/OS	73/67	57/43	53/47	NR	NR	5.6
Stewart 等 ^[12]	1996	复发/DFS/BCSS/OS	173/169	23/77	27/33	64	63	6.2
Fisher 等 ^[13]	2001	复发/DFS/OS	583/569	27/73	25/74	56	56	6.8
Jakesz 等 ^[14]	2007	复发/BCSS/OS	387/469	0/100	0/100	67.8	68.5	5.2
Ingle 等 ^[15]	2008	复发/DFS/OS	2 583/2 587	0/100	0/100	62.4	62	5.3
Mamounas ^[16]	2008	复发/DFS/BCSS/OS	799/799	0/100	0/100	NR	NR	2.5
Davies ^[17]	2013	复发/DFS/BCSS/OS	3 428/3 418	8/90	8/90	NR	NR	7.6
Gray ^[18]	2013	复发/DFS/BCSS/OS	3 468/3 485	NR	NR	NR	NR	4.2
Mamounas ^[19]	2016	复发/DFS/BCSS/OS	1 959/1 964	0/100	0/100	NR	NR	6.9
Tjan-Heijnen ^[20]	2016	复发/DFS/OS	827/833	0/100	0/100	NR	NR	4.1
Zdenkowski ^[21]	2016	DFS/OS	181/179	0/100	0/100	65	64	3.9

注:DFS 指无瘤生存,BCSS 指乳腺癌特异性生存,OS 指总生存,NR 指该项未报道

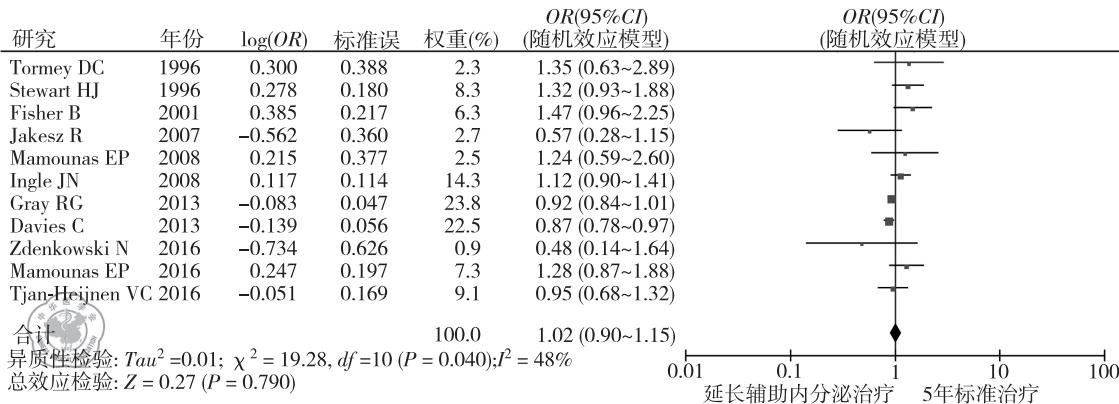


图 2 接受延长辅助内分泌治疗与 5 年标准治疗的雌激素受体阳性早期乳腺癌患者的总生存率比较

指标采用 OR 表示。 $P < 0.001$, $I^2 = 70\%$, 存在异质性差异, 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 相比仅接受 5 年标准他莫昔芬治疗的患者, 5 年以上 EAET 治疗能够显著降低乳腺癌患者复发率 ($OR = 0.76$, $95\% CI: 0.64 \sim 0.90$, $P = 0.001$, 图 5)。

5. 敏感性分析及发表偏倚分析

为了探讨研究中纳入的个体文献是否会影响整体结果, 笔者进行了敏感性分析, 每次排除 1 篇纳入的个人文献, 观察其异质性及结果的变化。分析显示在分析 BCSS 结果时, 排除权重较大的 Davies 等^[17]及 Gray 等^[18]的研究后, 异质性、 $95\% CI$ 及结果变化不大, 与原结果一致, 说明结论可靠性较高。

根据全部纳入文献, 绘制漏斗图(图 6), 研究较均匀地分布在综合效应两侧, 说明发表偏倚较小, 但研究大多数都集中在漏斗图的上部, 因此存在遗漏小样本研究的风险。

讨 论

乳腺癌是中国女性常见、高发的恶性肿瘤, 每年死亡人数高达 7 万, 其中女性占 98.3%^[22]。目前乳腺癌的主要治疗策略包括手术治疗、放射治疗、化疗、辅助内分泌治疗、靶向治疗等。对于 ER 阳性乳腺癌患者而言, 辅助内分泌治疗是其重要的治疗手

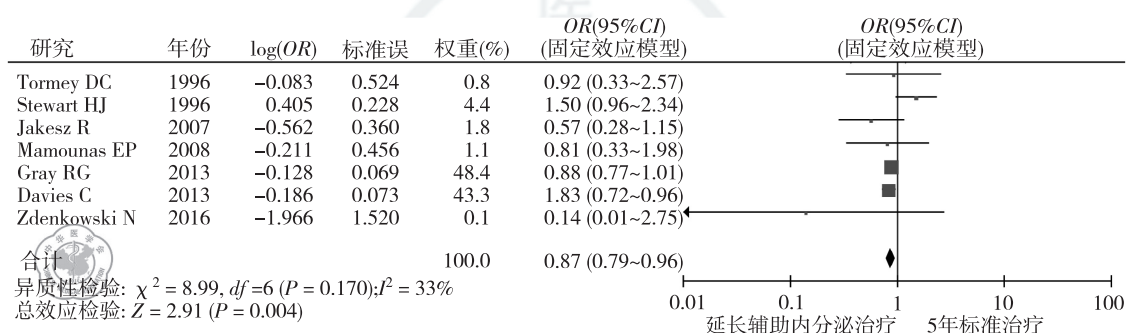


图3 接受延长辅助内分泌治疗与5年标准治疗的雌激素受体阳性早期乳腺癌患者的乳腺癌特异性生存率比较

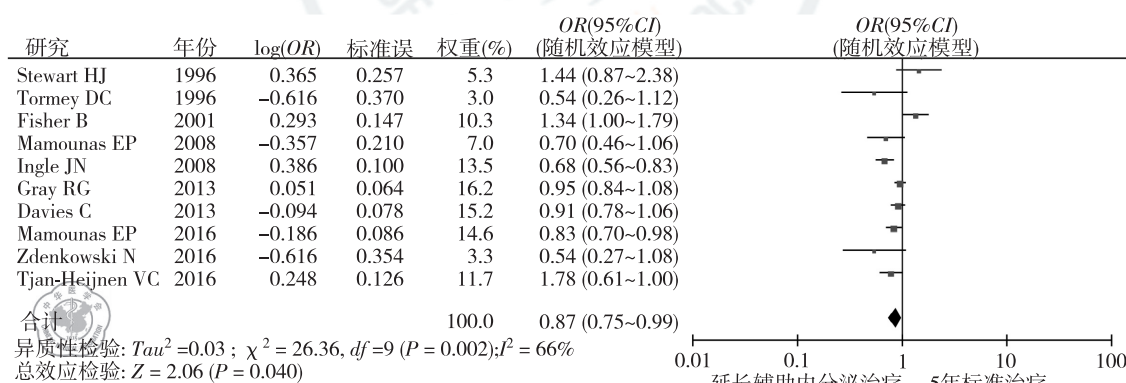


图4 接受延长辅助内分泌治疗与5年标准治疗的雌激素受体阳性早期乳腺癌患者的无瘤生存率比较

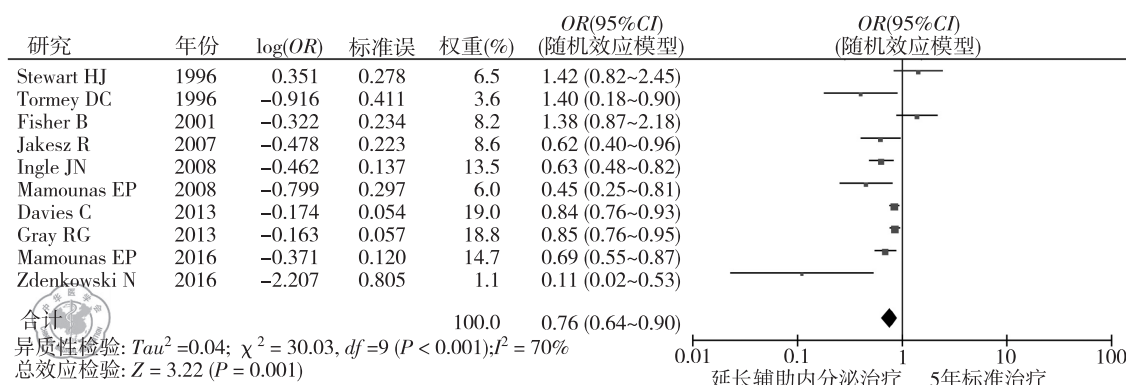


图5 接受延长辅助内分泌治疗与5年标准治疗的雌激素受体阳性早期乳腺癌患者的复发率比较

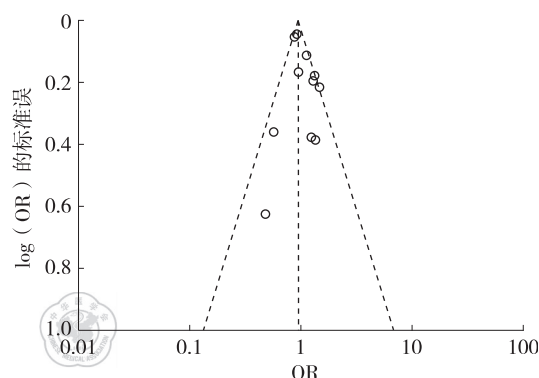


图6 11 篇论文发表偏倚分析漏斗图

段。然而,目前对于辅助内分泌治疗的时间仍然存在着较大争议,例如 Petrelli 等^[9]和 Al-Mubarak 等^[10]发表的研究结果对于是否需要长期辅助内分泌治疗存在不一致的结论。因此,探讨 5 年以上 EAET 对 ER 阳性早期乳腺癌患者预后的影响具有重要意义。

本研究一共纳入 11 篇随机对照研究,包含 29 000 例患者,对比 5 年以上 EAET 和 5 年标准内分泌治疗对早期 ER 阳性的乳腺癌患者的疗效。Meta 分析结果显示,相比只接受 5 年辅助内分泌治疗的患者,接受 5 年以上的 EAET 并没有显著性改善乳腺癌患者 OS,然而却能够显著性提高 DFS、BCSS 及降低复发率。这说明接受 5 年以上 EAET 治疗能够使 ER 阳性乳腺癌患者获益。

尽管本研究结果显示 EAET 治疗患者复发率低于 5 年标准激素治疗,但是仍然存在一定局限性。接受 EAET 治疗患者的复发与其淋巴结是否转移密切相关,相比淋巴结阴性的患者,EAET 能够显著降低淋巴结阳性的患者的复发率^[23]。为了谨慎起见,建议对于该类型患者进行 EAET 治疗。最近,EBCTCG 的报道似乎也支持这一观点,对于未接受化疗的 ER 阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者 10 年复发率为 19.1%,然而淋巴结阳性的患者却高达 41.5%^[7,24]。因此,在讨论 ER 阳性早期乳腺癌患者的复发率时,应当纳入其淋巴结状态作为分组或比较指标。本研究进行了敏感性分析及发表偏倚分析,结果显示分析结果稳定性较高,发表偏倚较低,结果可信。

本研究仍然存在一定的局限性:(1)仅纳入了 ER 阳性乳腺癌患者作为研究对象,缺少对于 ER 阴性患者的研究;(2)淋巴结转移状态对于乳腺癌患者的预后具有重要影响,本研究在进行分析时,未能将淋巴结转移状态作为单独的分组因素进行亚组分析以及与 ER 联合分组比较;(3)纳入的文献中 3 篇

研究为会议摘要,未能收集到患者年龄数据,因此,可能存在年龄对分析结果的影响。

综上所述,本研究通过对 29 000 例患者的数据进行 Meta 分析,建议 ER 阳性早期乳腺癌患者坚持进行 EAET 治疗,提示在以后的研究中,应调查评估 EAET 对 ER 阴性早期乳腺癌患者以及淋巴结转移状态对 EAET 治疗预后的影响。

参 考 文 献

- [1] Rosa M. Advances in the molecular analysis of breast cancer: pathway toward personalized medicine[J]. Cancer Control, 2015, 22(2): 211-219.
- [2] Padmanabhan N, Rubens RD, Howell A. Adjuvant chemotherapy in early breast cancer[J]. Lancet, 1986, 2(8519): 1333-1334.
- [3] Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(8): 1609-1610.
- [4] Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview[J]. BMC Med, 2015, 13: 195.
- [5] Inorvati JA, Shah S, Mu Y, et al. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6: 38.
- [6] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(5): 1474-1481.
- [7] Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9793): 771-784.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [9] Petrelli F, Cohn A, Cabiddu M, et al. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 140(2): 233-240.
- [10] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88238.
- [11] Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(24): 1828-1833.
- [12] Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group[J]. Br J Cancer, 1996, 74(2): 297-299.
- [13] Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 Randomized Trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(9): 684-690.
- [14] Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial

- 6a[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(24): 1845-1853.
- [15] Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer; NCIC CTG MA. 17[J]. Ann Oncol, 2008, 19(5): 877-882.
- [16] Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen; intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12): 1965-1971.
- [17] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. Lancet, 2013, 381(9869): 805-816.
- [18] Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTOM: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer [EB/OL]. [2017-03-16]. http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5.
- [19] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. A randomized, double-blinded, placebocontrolled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG oncology/NSABP B-42. [EB/OL]. [2017-03-16]. [https://](https://watch.ondemand.org/OnlinePlayer/files/S1_4.PDF?ConfID=106)
- watch.ondemand.org/OnlinePlayer/files/S1_4.PDF? ConfID=106.
- [20] Tjan-Heijnen V, Hellemond IV, Peer P, et al. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 versus 6 years of anastrozole after 2-3 years of tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer [EB/OL]. [2017-03-16]. [https://](https://watch.ondemand.org/OnlinePlayer/files/S1_3.PDF?ConfID=106)watch.ondemand.org/OnlinePlayer/files/S1_3.PDF? ConfID=106.
- [21] Zdenkowski N, Forbes JF, Boyle FM, et al. Observation versus late reintroduction of letrozole as adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer (ANZ0501 LATER): an open-label randomised, controlled trial[J]. Ann Oncol, 2016, 27(5): 806-812.
- [22] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [23] Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(15): 4196-4205.
- [24] Higgins MJ, Liedke PE, Goss PE. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone dependent breast cancer: the paradigm of the NCIC-CTG MA. 17/BIG 1-97 trial [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 86(1): 23-32.
- (收稿日期:2017-07-13)
(本文编辑:刘军兰)

岳丰莉,潘沁汶,邓长容. 延长辅助内分泌治疗对比 5 年标准治疗对雌激素受体阳性早期乳腺癌患者预后影响的 Meta 分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(1): 37-42.