

早期乳腺癌内分泌治疗“新选择”

卵巢功能抑制的基础上,依西美坦效果优于他莫西芬

▲ 本报记者 王坤

今年美国临床肿瘤学会(ASCO)全体会议上,瑞士南部肿瘤研究所 Olivia Pagani 代表国际乳腺癌研究组报告了TEXT和SOFT研究的联合分析结果:依西美坦联合OFS治疗是绝经前激素受体阳性乳腺癌患者治疗的新选择,可显著改善预后。(摘要号LAB1)。

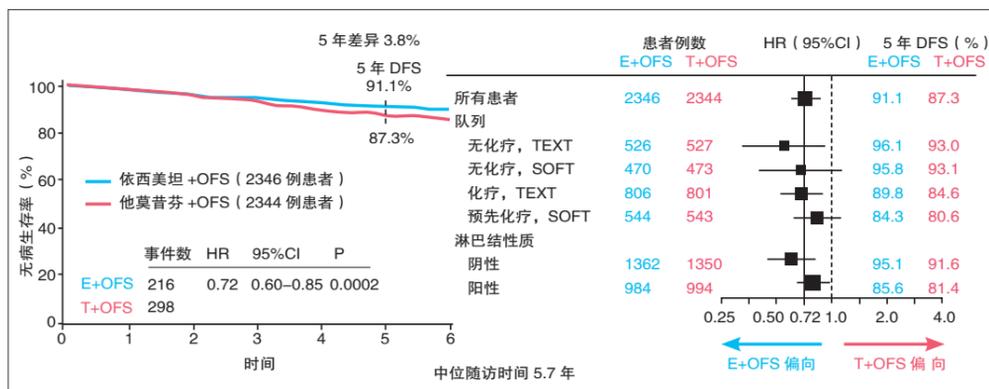


图1 TEXT和SOFT研究患者无病生存改善情况

内分泌治疗的未解之谜

匹兹堡大学癌症研究所 Nancy E. Davidson 认为,自2003年以来,临床对这个领域的认知不断深入,临床研究者已将前哨淋巴结活检作为早期乳腺癌局部治疗方法,并对他莫昔芬维持治疗10年价值作出肯定。同时,也意识到内在肿瘤亚型的作用,并在治疗策略中增加了辅助抗HER2疗法和双磷酸盐类药物保护骨骼健康。

早期乳腺癌试验合作组的Meta分析及其他研究均为绝经前激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗提供了大量数据,但仍有一部分被Davidson称之为“谜团”,至今为止还无法解答。

研究结果数据的变化可归因于大量数据间的差异。但Davidson提出,假设这些研究中使用的AI和促黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂的活性都不同,治疗药物所含的众多独立分子都有其各自不同的治疗活性。那么,治疗持续的时间和先后顺序将可能起到至关重要的作用,化疗药物的选择和使用时间是关键因素,患者间很小的差异也可产生不同的预后效果。同时,医生还应考虑肥胖的潜在作用。此外,研究规模和数据统计方式也是考量每项研究结果准确的因素。诸多因素均会导致数据的变化,甚至内分泌治疗的决策。

但Davidson同意研究者Pagani的结论,OFS联合AI是有证据基础的治疗选择,但她对年轻患者长期应用这一治疗方案的效果及花费表示担忧,临床医生需考虑AI和LHRH激动剂的成本。Davidson相信,TEXT和SOFT试验仍需要更长期的随访观察,而时间或许能给出研究和治疗中许多难题的答案。

指南推荐他莫昔芬联合卵巢功能抑制方案

乳腺癌为激素依赖性肿瘤,对于生育期女性,雌激素的主要来源为卵巢。因此,降低雌二醇水平、消除瘤细胞赖以生存的激素环境是主要治疗手段之一,在早期乳腺癌治疗中占有重要地位。

北京大学肿瘤医院李惠平教授介绍,绝经前激素受体阳性乳腺癌患者标准的辅助内分泌治疗是他莫昔芬持续治疗5年,部分患者(如高危复发)可考虑延长至10年。2011年美国国立综合癌症网络

指南推荐,在辅助内分泌治疗中他莫昔芬可与卵巢功能抑制(OFS)联合应用(2B类证据级别)。但因循证医学证据不足,OFS在绝经前乳腺癌辅助治疗中的作用和使用时间一直存在争议。

国内指南和专家也认为OFS可与他莫昔芬联合应用,卵巢去势后也可考虑与第三代芳香化酶抑制剂(AI)联合应用,但目前尚无充分证据显示AI联合OFS将优于他莫昔芬联合OFS,其主要用于

存在他莫昔芬禁忌证的患者;若采用药物性卵巢去势,目前推荐治疗时间为2~3年(中国抗癌协会乳腺癌专业委员会指南2013版)和2~5年(欧洲肿瘤内科学会乳腺癌诊疗指南2013版)。

新方案改善早期乳腺癌无病生存,但不延长总生存

TEXT和SOFT均为III期随机临床研究,共纳入5738例绝经前期激素受体阳性的早期乳腺癌患者,其中TEXT试验2672例,SOFT试验3066例。TEXT试验将术后12周内的患者随机分配到依西美坦联合OFS组或他莫昔芬联合OFS组,治疗5年(可同时联合化疗)。SOFT试验将术后12周内(如果不打算化疗)或完成(新)辅助化疗8个月内的患者随机分至依西美坦联合OFS组、他莫昔芬联合OFS或他莫昔芬单药治疗组,同样治疗5年。研究者用曲普瑞林、卵巢切除术或卵巢放射进行卵巢功能抑制。

意向性人群分析显示,依西美坦联合OFS组患者的复发转移风险更

低(HR=0.72),依西美坦联合OFS组患者的5年DFS率为91.1%;他莫昔芬联合OFS组患者的5年DFS率为87.3%。无论是否接受化疗或出现淋巴结转移,所有治疗组患者均有临床获益(图1)。

依西美坦联合OFS组患者在无乳腺癌生存期(HR=0.66)及无远处转移生存期(HR=0.78)中优势更显著,但两组OS无显著差异。不良反应相似,主要包括肌肉骨骼疼痛、潮热、抑郁等。

ASCO主席A. Hudis教授表示,他莫昔芬数十年一直是金标准治疗方案,而且患者有明显获益。现在,随着卵巢功能抑制,芳香酶抑制剂成为提供进一步降低复发风险的新选择。

专家连线 新治疗方式尚需大量研究证实

▲ 北京大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科 李惠平 严颖



李惠平教授

从这两项研究中可发现,与他莫昔芬联合OFS相比,依西美坦联合OFS辅助治疗可降低绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者的复发风险,但同时,以下六点值得讨论:(1)将两个独立的研究合并分析是否合理;(2)

TEXT和SOFT研究中入组年龄<40岁者不足1/3(27%),那么是否>40岁者更易从OFS联合AI中获益;本研究应把年龄<40岁和>40岁的患者进行分层,如果前者也能从AI联合药物性卵巢功能抑制中获益,可能更有临床指导意义。(3)有淋巴结转移的患者占42%,HER2阳性患者仅为12%,研究中低复发风险的患者更多;(4)无单用他莫昔芬组患者的生存分析;(5)最终研究结果显示,OS无明显差异;(6)本研究应把不同方式的卵巢功能抑制(药

物、卵巢切除和卵巢放射)做亚组分析,这样可使临床医生更明确其关注的药物性卵巢功能抑制联合AI治疗方案的疗效。

在目前临床中,OFS常用于复发转移高风险的患者,而这两项研究的亚组分析显示,依西美坦联合OFS方案在淋巴结阴性患者中获益更明显,这与现有临床情况有些不符。因此,可能还需更长时间随访,并等待单药他莫昔芬治疗组的结果,再进一步评价OFS联合AI这种治疗方式在绝经前乳腺癌辅助内分泌治疗中的作用和地位。



医师报

社址:北京市西城区西直门外大街1号西环广场A座17~18层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长 王雁鹏
常务副社长兼副总编 张艳萍
总编辑 邢远翔
副社长 黄向东
副总编 杨进刚 张凌

新闻人文中心主编 陈惠 转6844
主编助理 张雨 转6869
学术中心主编 许奉彦 转6866
主编助理 李玉梅 转6883
市场部总监 张新福 转6692
市场部常务副总监 李顺华 转6614
市场部副总监 张杨杨 转6629

外联与发行副总监 于永 转6674
美术副总监 林丽芬 转6889
新媒体副主管 宋攀 转6884
总编办副主任 王蕾 转6831
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员:殷大奎
编委会主任委员:张雁灵
名誉总编:杨民
执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问:齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品 东北亚出版传媒主管、主办 网址:www.mdweekly.com.cn 微信号:DAYI2006

每周四出版 每期24版 每份3元 各地邮局均可订阅 北京昊天国彩印刷有限公司 发行部电话:(010)58302970 总机:010-58302828