

《柳叶刀》发表 37 298 例早期乳腺癌辅助化疗分析研究 乳腺癌治疗：“减法时代”做加法？

▲《医师报》融媒体记者 蔡增蕊

同期
评述新给药方法可减少
乳腺癌复发和死亡风险▲华中科技大学同济医学院附属同济医院
肿瘤科 程熠

如果必须使用蒽环类药物，我们需要考虑剂量密集型的方案，尤其是对于淋巴结阳性的患者。但在淋巴结阴性、老年、HER2 阳性的患者中，剂量密集型的使用应更加审慎。

洛杉矶加利福尼亚大学医学院癌症中心肿瘤内科专家莎拉·赫维茨教授认为，Goldie-Coldman 假说指出，化疗抵抗性肿瘤克隆的增殖可通过增加剂量强度的药物来阻止。Norton-Simon 假说则认为，小肿瘤比大肿瘤长得更快。因此，当化疗缩小肿瘤的时候，细胞增殖周期会加速，从而导致间歇期更短的化疗能够带来更大获益。

这两项假说从 20 世纪 90 年代起引导了一系列的临床试验，通过缩短化疗间歇期来增加化疗强度，或者足量化疗

剂量先后给药而不是减量同时给药，从而达到更好的治愈效果。

本项分析显示，剂量密集组与标准疗程组相比，10 年乳腺癌复发风险绝对值下降 3.4%，相对下降 14%；10 年乳腺癌死亡风险改善 2.4%，10 年全因死亡风险改善 2.7%。该分析中的人群中高风险比例较高，多于 3/4 的淋巴结为阳性。

此外，无复发的死亡率两组之间相似（从而提示剂量密集型的安全性可靠）。尽管如此，仍有一些限制阻碍了这项 Meta 分析的发现用于临床：

第一，剂量密集型的方案不适用于靶向治疗的时代。1984-2011 年入组的女性患者中，只有 50% 接受了 HER2 检测，而其中只有 16% 是阳性。2006 年曲妥珠单抗才获批用于辅助治疗，所以曲妥珠单抗在这些患者中的使用可能并不充分。有 18 625 例患者位接受 HER2 检测，因此未接受抗 HER2 治疗。此外，虽然作者指出 HER2 阳性和阴性的患者对于剂量密集型方案有同样的获益，但并不明确对于接受多种抗 HER2 治疗的患者是否也是如此，如在曲妥珠单抗基础上加用帕妥珠单抗，来那替尼或 TDM1。同理，考虑到 CDK4/6 抑制剂对于 ER 阳性患者和 PARP 抑制剂对于 BRCA 突变患者的治愈效果，剂量密集型方案在这些人群中的疗效需要得到进一步检测。

第二，对于年龄>70 岁或淋巴结阴性的患者，剂量密集型是否带来获益需要打个问号。这项 Meta 分析中这种人群很少，无显著性获益。

第三，没有开展相应的基因检测，因此，对于淋巴结阴性，ER 阳性，高风险的患者，剂量密集型是否能带来额外获益尚未可知。

第四，没有开展以紫杉醇为基础，不含有蒽环类药物的方案的剂量密集型的研究，目前越来越多的淋巴结阴性，ER 阳性的患者采用这种方案。

重磅
研究

近日，《柳叶刀》发表早期乳腺癌研究者协作组（EBCTCG）研究报告，对 26 项随机对照研究其中 37 298 例早期乳腺癌辅助化疗女性数据进行了患者水平 Meta 分析。结果表明，通过缩短给药周期间隔时间，或者通过足量先后给药而非减量同时给药，可以减少 10 年乳腺癌复发和死亡风险，而不增加其他原因所致死亡。（Lancet. 2 月 7 日在线版。）

该研究比较了每 2 周剂量密集化疗与每 3 周标准疗程化疗、蒽环和紫杉化疗先后给药与同时给药，对于早期乳腺癌的获益和风险。主要研究结局为复发和乳腺癌所致死亡，中位随访期 7.4 年。按不同年龄、不同淋巴结状态、不同研究，进行分层标准化意向治疗对数秩分析，比较剂量密集与标准疗程的首次复发或乳腺癌所致死亡事件发生风险比。

从 33 项相关研究共筛选出 26 项符合要求的随机对照研究，从 40 070 例女性共筛选出 37 298 例（93%）符合要求的患者个人数据，大多数女性年龄<70 岁，并且淋巴结阳性。

两个治疗组总的细胞毒性用药大致相当；白细胞生长刺激因子通常较多用于剂量密集型。

结合其中 7 项研究 10 004 例患者的数据，相同药物的每 2 周与每 3 周化疗相比，10 年复发风险较低（HR：0.83，95% CL：0.76~0.91）。

结合其中 6 项研究 11 028 例患者的数据，蒽环类和紫杉类先后与同时化疗相比，10 年复发风险较低（HR：0.87，95% CL：0.80~0.94）。

结合其中 6 项研究 6 532 例患者的数据，每 2 周先后与每 3 周同时化疗相比，10 年复发风险较低（HR：0.82，95% CL：0.74~0.90）。亚组分析表明，不同年龄、肿瘤大小、淋巴结状态、激素受体状态、HER2 状态、分级、肿瘤增殖指数 Ki-67、组织学分型的剂量密集化疗与标准疗程化疗相比，10 年复发风险减少比例相似且显著（P<0.0001）。

雌激素受体阴性与阳性相比，剂量密集化疗减少 10 年复发风险比例稍高（95% CL：1.7~5.8、1.6~4.6）。扫描二维码 阅读原文



扫一扫 阅读原文

所有 26 项研究 37 298 例患者数据，剂量密集组与标准疗程组比较如下：

- ★ 10 年乳腺癌复发风险较低（HR：0.86，95% CL：0.82~0.89）
- ★ 10 年乳腺癌死亡风险较低（HR：0.87，95% CL：0.83~0.92）
- ★ 10 年全因死亡风险较低（HR：0.87，95% CL：0.83~0.91）
- ★ 10 年无复发死亡风险较低（HR：0.88，95% CL：0.78~0.99）

中国
观点对 EBCTCG 分析的观点：
“减法时代”的加法悖论

▲武汉市中心医院甲状腺乳腺外科 江学庆

自首个 RCT 研究证实淋巴结转移的乳腺癌患者可以从辅助化疗中获益，为了提高治愈率，此后临床实践时有过度治疗出现。

可喜的是，乳腺癌分子分型的进展极大提高了评估复发风险的水平。TAILORx 的公布是一个里程碑，它帮助了那些不太可能从化疗获益的患者规避不必要的细胞毒药物暴露。一个做减法的时代到来了。分析显示，增加化疗的剂量强度将使患者获益。这个结论似乎与时代潮流相悖，却相当令人信服。

基于 Goldie-Coldman 假说和 Norton-Simon 假说，从 20 世纪 90 年代开始的多项试验，试图测试通过缩短化疗间期来增加治疗强度，或是通过全量的药物序贯应用而非减量的药物联合化疗来提高疗效。

在 EBCTCG 最近的这项 Meta 分析中，对比了双周的剂量密集方案和标准 3 周方案，同时也比较了蒽环和紫杉醇化疗的序贯和同步给药方案。Meta 分析显示，采用剂量强化的方案相比传统方案，复发风险绝对减少 3.4%，10 年的乳腺癌死亡率降低了 2.4%。

值得注意的是，纳入 Meta 分析的患者中大多



江学庆 教授

数有淋巴结转移。尽管分析结论是有意义的，但是当我们将这些研究结果辅助实施时，应该认识到研究的一些局限性。

尽管 HER2 阳性和 HER2 阴性的患者从剂量强化的化疗中获益相似，但是我们无从得知，那些接受了抗 HER2 靶向治疗的患者是否还是能从剂量强化的化疗中同样获益。这也引出了其他靶向药物联合化疗的问题，如 CDK4/6 抑制剂在高危型 ER 阳性乳腺癌，PARP 抑制剂在 BRCA 突变乳腺癌等，在这些靶点明确的患者中，剂量强化的化疗是否优于标准化疗呢？这些都有待进一步的研究。

结
语

结合我国临床现状，这项 Meta 分析对临床工作的指导是重要的。如果依据诊疗规范和 CSCO 指南，拟采用蒽环的化疗，那么对有淋巴结转移的患者，我们就可以考虑使用剂量强化的化疗方案。但在淋巴结阴性、老年患者和 HER2 阳性患者中，采用这种高剂量的方案就要慎重。

THE LANCET

Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) | Show full text

Check for updates | Published: February 07, 2019 | DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4) | Check for updates

Summary

Introduction

Methods

Results

Discussion

Data sharing

Suppl.

Material

Summary

Background

Increasing the dose intensity of cytotoxic therapy by shortening the intervals between individual drugs sequentially at full dose rather than in lower-dose concurrent treatment may enhance efficacy.

Methods

To clarify the relative benefits and risks of dose-intensive and standard-schedule chemotherapy, we did an individual patient-level meta-analysis of trials comparing 2-week schedules, and of trials comparing sequential versus concurrent administration of

《柳叶刀》官网截图