

乳腺癌内分泌治疗专家共识与争议

2013上海

江泽飞¹ 徐兵河² 邵志敏³ 沈镇宙³ 杨名添⁴ 王永胜⁵

刘荫华⁶ 段学宁⁶ 胡夕春⁷ Angelo Di Leo⁸

1. 军事医学科学院三〇七医院乳腺肿瘤科, 北京 100071 ;
2. 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科, 北京 100021 ;
3. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 上海 200032 ;
4. 中山大学肿瘤医院乳腺外科, 广东 广州 510060 ;
5. 山东省肿瘤医院乳腺外科, 山东 济南 250117 ;
6. 北京大学第一医院乳腺疾病中心, 北京 100034 ;
7. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 上海 200032
8. 意大利托斯卡纳肿瘤研究所 (ITT) 普拉托医院肿瘤科, 意大利 普拉托, 59100

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.09.013

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)09-0772-05

2013年4月, 上海举行“乳腺癌内分泌治疗高峰论坛”专家讨论环节, 与会的400名乳腺癌专业医师就目前乳腺癌内分泌治疗若干热点问题投票表决, 文中问题后具体选项所列百分比为现场投票结果。讨论由江泽飞教授主持, 徐兵河、邵志敏、沈镇宙、杨名添、王永胜、刘荫华、段学宁、胡夕春教授和来自意大利的Angelo Di Leo教授作为特邀点评嘉宾, 共同讨论了与乳腺癌内分泌治疗热点问题相关的循证医学证据和表决结果, 现整理如下, 供各位同道参考。

1 绝经后激素受体阳性乳腺癌术后辅助治疗的选择?

1.1 投票结果

他莫昔芬(TAM) 5年: 2.7%

TAM 2~3年, 序贯芳香化酶抑制剂(AI) 2~3年: 13.51%

AI 5年: 81.08%

其他: 2.7%。

1.2 专家观点

已有临床研究结果表明, 绝经后辅助内分泌治疗不同阶段使用AI, 均比使用TAM 5年效果好^[1-2]。基于临床数据及目前指南推荐, 与会专

家普遍认为, 对于绝经后激素受体阳性乳腺癌的术后辅助治疗, 应该选择AI治疗5年。

不同内分泌治疗药物的序贯(TAM 2~3年, 序贯AI; 或AI 2~3年, 序贯TAM)也可以选择^[3], 具体需要依据临床实践中不同的具体情况及患者的复发风险不同, 进行个体化选择。

1.3 主席点评

尽管国内外的会议仍有不一致的意见, 但基于目前的循证医学证据, 绝经后受体阳性乳腺癌应该首选AI治疗5年。

2 中高危早期乳腺癌患者术后5年AI辅助治疗结束后, 后续内分泌治疗如何选择?

2.1 投票结果

停用内分泌: 34.62%

继续AI: 52.88%

改用TAM: 12.5%

2.2 专家观点

5年辅助AI治疗后, 应停止继续AI治疗, 因为缺乏继续用药的循证医学证据。

临床实践中, 可以根据患者的具体情况, 充分评估患者复发风险, 分析患者从AI继续治疗过程中的获益与风险的比值, 结合患者的意愿,

综合考虑其继续治疗的时限。

绝经后的激素受体阳性早期乳腺癌患者，患者会在5年后出现复发转移。所以有学者认为，可以在5年后继续内分泌治疗，继续采用AI或改用TAM，有可能给复发风险较高的这部分患者带来继续的临床获益。但是目前仍缺乏循证医学证据。

2.3 主席点评

AI辅助治疗5年后继续用药缺乏足够的证据，临床实践中选择继续使用内分泌治疗应谨慎，需综合考虑患者的复发风险，并充分尊重患者意愿选择后续治疗。

3 绝经前乳腺癌患者，辅助内分泌治疗选择什么方案？

3.1 投票结果

TAM：64.44%

卵巢功能抑制+TAM：32.22%

卵巢功能抑制+AI：2.22%

卵巢功能抑制：1.11%

3.2 专家观点

绝经前乳腺癌辅助内分泌治疗TAM 5年是目前的标准推荐^[4]。

基于临床研究结果，部分年轻患者卵巢功能抑制联合TAM有更好的临床获益，但目前的证据等级并不高^[5]。

3.3 主席点评

基于目前临床研究的证据，对于绝经前乳腺癌的辅助内分泌治疗，TAM是基本，可以在TAM基础上加用卵巢功能抑制^[5]。在临床实践中，对于高危的年轻患者，可以在TAM的基础上加上卵巢功能抑制。卵巢功能抑制联合AI与卵巢功能抑制联合TAM相比，并没有任何优势^[6]，所以国内外的专家普遍认为，尽管在晚期乳腺癌的内分泌治疗上，卵巢功能抑制联合AI可以使用，但在早期乳腺癌的内分泌治疗上，并不推荐卵巢功能抑制联合AI。

4 对于<40岁的乳腺癌患者，应该在TAM辅助治疗基础上加上卵巢功能抑制？

4.1 投票结果

是：67.44%

否：15.12%

弃权：17.44%

4.2 专家观点

有研究结果提示<40岁的患者，在TAM基础上加用卵巢功能抑制可能降低复发风险^[5]。

年龄并非是加用卵巢功能抑制的决定因素，应该综合考虑患者的复发风险因素，并充分结合患者的意愿。而且化疗后加卵巢抑制获益的证据并不是很充分。

4.3 主席点评

根据患者的年龄(<40岁)，结合肿瘤复发风险因素，充分结合患者的意愿，可以在TAM基础上加用卵巢功能抑制，以期达到最大的临床获益。

5 对于TAM治疗无法耐受的绝经前患者，选择何种辅助内分泌治疗？

5.1 投票结果

卵巢功能抑制：23.46%

卵巢功能抑制+AI：64.2%

其他：12.35%

5.2 专家观点

已有循证医学资料表明，单纯卵巢功能抑制也能达到不错的治疗效果^[7]。

在早期乳腺癌的辅助治疗上，卵巢功能抑制加用AI的有效性与卵巢功能抑制加TAM的有效性数据相当^[6]。如果有明确的TAM禁忌或不能耐受，就可以选择卵巢功能抑制联合AI。

5.3 主席点评

临床实践中，由于TAM的不良反应而不得不停用的情况的确存在，但由于绝经前患者周期性内膜增厚和脱落，而TAM很少引起所谓子宫内膜增厚的不良反应，因此指南并不推荐绝经前服用TAM的患者常规检测子宫内膜厚度^[4]。适合内分泌治疗的患者需要继续内分泌药物治疗，需要根据患者的具体情况分析，两种治疗方式均可选择。

6 辅助内分泌治疗中, 药物性卵巢功能抑制治疗持续时间多久较适宜?

6.1 投票结果

< 2年: 4.44%

2年: 56.67%

3年: 14.44%

5年: 24.44%

6.2 专家观点

临床研究中, 药物性卵巢功能抑制疗程一般为2年^[5]。考虑到受体阳性乳腺癌第一个复发高峰出现在术后2~3年, 因此, 2年的药物性卵巢功能抑制的治疗较合理; 而使用超过5年治疗的证据并不充分。

临床实践中, 首先告知患者用药2年, 治疗2年后, 依据患者的总体耐受性及其他复发危险因素再综合考虑是否延长后续用药时间。

6.3 主席点评

药物性卵巢功能抑制用于辅助内分泌治疗一般选择2年。

7 ER(+)/HER-2(-)复发转移乳腺癌, 哪类患者适合首选内分泌治疗?

7.1 投票结果

所有患者: 24.71%

进展缓慢的患者, 无论有无内脏转移: 45.88%

进展缓慢的患者, 无内脏转移: 29.41%

7.2 专家观点

根据指南推荐, 内分泌治疗是激素受体阳性疾病患者的首选, 即使对于有内脏转移的疾病患者, 除非那些短暂内分泌辅助治疗失败的患者, 或需要疾病快速缓解症状的复发转移患者^[4]。

7.3 主席点评

复发转移乳腺癌的内分泌治疗选择需要界定患者对治疗的反应性, 如无病间期长的、年龄较大的患者, 与有无内脏转移并无直接关系。例如, 对于HR(+), 的肺脏转移灶1 cm的晚期乳腺癌患者, 若本身无任何症状, 内分泌治疗仍然是首选。

8 TAM辅助治疗失败的激素受体阳性绝经前乳腺癌患者, 如果疾病进展缓慢, 您认为最合适的晚期一线治疗方案?

8.1 投票结果

化疗: 24.47%

内分泌治疗: 75.53%

8.2 专家观点

绝经后转移性乳腺癌患者首选内分泌治疗, 而绝经前可以选择化疗, 有效率相对较高, 患者也更易耐受。

首选内分泌治疗同样适合于绝经前辅助内分泌治疗失败的患者, 若疾病进展缓慢, 仍应该给患者内分泌治疗的机会, 考虑到化疗对生活质量的影 响, 可以将化疗放在内分泌治疗之后进行。

8.3 主席点评

绝经前患者可以首选化疗, 但对于适合内分泌治疗的患者, 选择内分泌治疗优先的策略, 与选用化疗相比, 内分泌治疗的患者一旦获益, 疾病缓解时间长, 患者生活质量更好。

9 TAM辅助治疗失败的激素受体阳性绝经前乳腺癌患者, 疾病进展缓慢, 如果采用内分泌治疗, 何种治疗方案更优?

9.1 投票结果

卵巢功能抑制+TAM: 3.66%

卵巢功能抑制+AI: 74.39%

卵巢功能抑制+氟维司群: 10.98%

其他: 10.98%

9.2 专家观点

增加卵巢功能抑制可能提高疗效。

AI是绝经后TAM辅助治疗失败患者的首选, 在卵巢功能抑制基础上可以采取绝经后患者的策略, 首选卵巢功能抑制联合AI。对于绝经前晚期乳腺癌的治疗, 若适合内分泌治疗, 卵巢功能抑制联合AI是个不错的选择, “双得”治疗在临床实践中得到了很好的效果^[8]。

有小样本的研究提示卵巢功能抑制联合氟维司群也是可行的选择^[9]。

9.3 主席点评

对于绝经前晚期乳腺癌的治疗, 若适合内

分泌治疗, 卵巢功能抑制联合AI临床使用优势明显。

10 绝经后TAM辅助治疗后复发转移ER(+)/HER-2(-)患者, 若给予内分泌治疗, 优先选择哪种治疗方案?

10.1 投票结果

AI: 88.89%

氟维司群: 6.94%

AI+氟维司群: 2.78%

AI+依维莫司: 1.39%

10.2 专家观点

辅助TAM失败的绝经后乳腺癌患者, 首选AI的循证医学证据比较充足, 也是指南的共同推荐^[4]。

基于氟维司群500 mg的FIRST研究数据, 与AI相比, 氟维司群500 mg显著提高疗效, 提示也可以选择氟维司群^[10]。

SWOG临床研究, 提示AI联合氟维司群优于单用AI^[11]。

新的研究表明mTOR抑制剂联合AI有临床优势^[12]。

10.3 主席点评

绝经后TAM辅助治疗后复发转移ER(+)/HER-2(-)患者, 内分泌治疗的首选应该是AI。临床实践应该遵循临床研究证据, 在实际工作中, 药品的价格和医保因素也必需考虑。

11 对于绝经后非甾体类AI辅助治疗失败的复发转移ER(+)/HER-2(-)患者, 内分泌治疗的优先选择是什么?

11.1 投票结果

TAM: 13.33%

氟维司群: 48%

甾体类AI: 33.33%

甾体类AI+依维莫司: 5.33%

11.2 专家观点

TAM辅助治疗失败首选AI, 辅助治疗AI失败的患者可以选用TAM。

在二线内分泌治疗的CONFIRM研究中, 氟维司群每个月500 mg剂量取得有意义的临床获益^[13], 所以NCCN指南推荐AI失败患者选择

氟维司群治疗^[4]。

非甾体类AI治疗失败换甾体类AI是指南推荐的另一选择^[4]。

BOLERO-2研究证明甾体类AI联合依维莫司优于单用甾体类AI^[12]。

11.3 主席点评

基于循证医学证据, 绝经后辅助非甾体类AI治疗后复发转移ER(+)/HER-2(-)患者, 内分泌治疗可以首选氟维司群; 考虑到目前在中国大陆的患者经费承担因素, 也可以选择甾体类AI和TAM, 但需要更多的循证医学证据支持。而尽管国际临床研究结果提示, 甾体类AI联合依维莫司可以用于非甾体类AI治疗失败晚期患者的治疗, 但考虑到目前依维莫司在中国大陆批准的适应症及其药物毒性, 临床上不作为常规推荐。

[参 考 文 献]

- [1] CUZICK J, SESTAK I, BAUM M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1135-1141.
- [2] COATES A S, KESHAVIAH A, THURLIMANN B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 486-492.
- [3] JAKESZ R, JONAT W, GNANT M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial [J]. *Lancet*, 2005, 366: 455-462.
- [4] NCCN Guidelines Version 3. 2013 Breast Cancer [EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [5] CUZICK J, AMBROISINE L, DAVIDSON N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials [J]. *Lancet*, 2007, 369: 1711-1723.
- [6] GNANT M, MLINERITSCH B, SCHIPPINGER W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 679-691.
- [7] TAYLOR C W, GREEN S, DALTON W S, et al. (1998) Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-

- positive metastatic breast cancer: an intergroup study [J] . J Clin Oncol, 1998, 16: 994-999.
- [8] 闫敏, 江泽飞, 宋三泰, 等. 诺雷德加瑞宁得治疗绝经前晚期乳腺癌获部分缓解 [J] . 中华医学杂志, 2003, 83: 1121-1121.
- [9] BARTSCH R, BAGO-HORVATH Z, BERGHOFF A, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer [J] . Eur J Cancer, 2012, 48: 1932-1938.
- [10] ROBERTSON J F, LLOMBART-CUSSAC A, ROLSKI J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study [J] . J Clin Oncol, 2009, 27: 4530-4535.
- [11] MEHTA R S, BARLOW W E, ALBAIN K S, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 367: 435-444.
- [12] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366: 520-529.
- [13] DI LEO A, JERUSALEM G, PETRUZELKA L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2010, 28: 4594-4600.
- (收稿日期 : 2013-09-05)