

中国乳腺癌内分泌治疗专家共识

(2015年版)

中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组

[关键词] 乳腺癌; 内分泌治疗; 卵巢功能保护

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: B 文章编号: 1007-3639(2015)09-0755-06

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 严重威胁着全球女性的生命健康。最新的Globocan 2012年数据报道, 全世界每年有超过167万女性罹患乳腺癌, 其中52.9%发生在发展中国家^[1]。在我国, 乳腺癌的发病率也逐年上升, 每年有近20万女性被诊断出乳腺癌, 尤其是东部沿海地区及经济发达的大城市, 其乳腺癌的发病率增加尤其显著。从死亡率的曲线也可以看出, 随着新的治疗策略和方法的普及, 虽然全球乳腺癌的死亡率逐步下降, 然而, 在中国特别是在广大的农村地区, 乳腺癌死亡率的下降趋势不显著。

为了更好地改善预后, 提高乳腺癌患者的生活质量, 规范乳腺癌的治疗标准和模式, 将循证医学的数据融入到日常的临床工作中, 临床工作者可借鉴国际上权威的指南或共识。应用最为普遍的是美国NCCN乳腺癌临床指南及St. Gallen乳腺癌专家共识。NCCN每年会发布新的版本, 涵盖了乳腺癌的各个诊疗领域, 并将新的研究结果和治疗模式融入到现有的治疗常规中。然而, 一味地增加临床试验结果难免教条及繁复, 同时很多个体化的治疗策略难以完全参照临床试验的结果或者目前还不具备完整足够的循证医学证据。因此, St. Gallen共识每2年更新1次: 主要就早期乳腺癌诊疗进行专家讨论, 针对循证医学还不能完全阐述的或诊疗过程中还存在质疑的问题以投票的形式产生一个专家共识。这些指南和共识对我国乳腺癌的治疗起着非常大的指导作用。但是我国乳腺癌的诊治有其自身的特点, 与发达国家相比, 具有发病率、发病年龄等流行病学特征不

同、医保条件不同、患者经济条件及药物可获得性不同等特征。因此在采用这些指南或共识进行临床操作中, 难免存在差距和偏移。

众所周知, 乳腺癌的治疗依赖于不同个体的分子亚型, 而其中激素受体阳性的患者占60%以上。如何对该部分患者选择最为合理的治疗方案、最为适宜的治疗时间等, 关系到众多患者的预后。为此, 我国乳腺癌领域的专家基于现有的治疗现状, 参考最新的研究结果, 并结合我国乳腺癌发病特征和诊疗实际情况, 共同商讨制定了2015版中国乳腺癌内分泌治疗共识。本共识主要包括4方面的内容: ① 绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者的内分泌治疗共识; ② 绝经后激素受体阳性早期乳腺癌患者的内分泌治疗共识; ③ 转移性激素受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗共识; ④ 年轻乳腺癌患者卵巢功能保护共识。

1 绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者的内分泌治疗策略

在发达国家, 乳腺癌的发病率随着年龄增加而升高, 在70~74岁达到发病高峰。根据我国的流行病学数据, 我国乳腺癌发病率的曲线呈现双峰模型, 在50岁及70岁都显示出发病的高峰, 中位发病年龄为45~55岁^[2]。这提示我国绝经前的乳腺癌患者占总体乳腺癌患者的一半以上, 对这部分患者的内分泌治疗应如何干预值得进一步商榷。

长久以来, 对于绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者, 采用他莫昔芬(tamoxifen, TAM)治疗5年一直是标准治疗方式。1998年, EBCTCG

研究显示^[3], TAM降低47%的复发风险和26%的死亡风险,使生存率的改善至少可达10年,绝经前和绝经后患者获益相似。然而,新的临床研究对该标准方案提出了挑战。ATLAS及ATTOM研究对比了TAM给药5年和10年的结果,发现长期的治疗将在治疗10年后显示出生存的改善,乳腺癌特异死亡风险降低了25%,总死亡风险降低了16%,TAM的不良反应并无明显增加^[4-5]。然而,如何选择合适的绝经前患者给予10年TAM的治疗目前尚不明确,值得商榷。

“进一步降低年轻乳腺癌患者体内的雌激素水平是否可转变为生存改善”一直是绝经前患者内分泌治疗的研究热点。早期MA5、NSABP B30和ZEBRA等辅助临床试验回顾性分析发现,如果年轻患者在化疗后发生闭经,则她们较未闭经者预后更好^[6]。这就提出了假设,人为的进行卵巢功能抑制是否可改善预后。Cuzick等^[7]的Meta分析结果发现,在绝经前患者中,特别是小于40岁的患者,无论是在化疗或内分泌治疗的基础上联合卵巢功能抑制,均可进一步降低复发风险。然而,小样本的研究、回顾性研究或在此基础上的Meta分析都不能提供足够多的循证医学证据,无法指导临床实践。同时研究者在一些临床研究中也观察到,年龄越小的患者,化疗致闭经的概率越低,化疗后卵巢功能的恢复比例也越高,预后比未闭经的患者越差。所以哪些患者该联合卵巢功能抑制、联合多久以及预后是否获益等尚无确切答案。

近期,随着SOFT和TEXT临床试验结果的公布,在该领域有了新的循证医学依据^[8-9]。SOFT研究入组了近3 047例绝经前早期乳腺癌患者,随机接受卵巢功能抑制联合TAM或芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)对比标准的单药TAM,治疗的时限均为5年。而TEXT研究更是在2 672例绝经前患者中头对头的比较了卵巢功能抑制联合TAM或AI的差异。SOFT研究发现,相对于单药TAM,卵巢功能抑制联合AI使乳腺癌复发风险降低了36%,其

5年无乳腺癌生存率超过90%,特别在接受过化疗的患者中,其5年无乳腺癌生存绝对获益率为7.7%,无远处转移绝对获益为4.2%,这些生存获益在小于35岁的年轻患者中更为显著。SOFT和TEXT联合分析也显示,卵巢功能抑制联合AI相对于卵巢功能抑制联合TAM,5年无病生存率分别为91.1%和87.3%,绝对获益率为3.8%(HR=0.72, $P=0.000\ 2$)。在未化疗的患者中,由于患者总体预后较好,整体事件数极低,不同内分泌治疗策略差异无统计学意义($P>0.05$)。基于这些研究结果,越来越多的医师在辅助治疗阶段会推荐绝经前患者采用联合卵巢功能抑制的方案,特别是年轻的患者,或者在接受化疗后仍未闭经的患者。2015年St. Gallen全球专家组投票结果(投票率)显示,支持联合卵巢功能抑制的考虑因素为:年龄 ≤ 35 岁(81%),辅助化疗后仍恢复绝经前激素水平(73.7%),组织学分级为3级(55.9%), ≥ 4 个淋巴结转移(89.7%),多基因检测显示不良预后(60%);同时56.7%的专家支持卵巢功能抑制的用药时间为5年^[10]。如果考虑卵巢功能抑制,58.5%的专家支持AI联合卵巢功能抑制。如何权衡临床获益和药物不良反应,如何选择合适的患者进行卵巢功能抑制,专家们进行了讨论。

本专家组认为,目前我国绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者辅助内分泌治疗,使用TAM 5~10年是标准方案。联合卵巢功能抑制在小于35岁的人群中相比单用TAM能明显获益,但辅助化疗后激素水平恢复到绝经前水平很难作为一个因素来评价是否应联合卵巢功能抑制治疗,因为还与化疗的方案、疗程及监测的时间有关。大于等于4个淋巴结转移是支持联合卵巢功能抑制治疗的重要考虑因素。其次,如果有1~3个淋巴结转移、组织学3级等其他多个危险因素,也可考虑联合卵巢功能抑制治疗。多基因检测在国内很少开展,如显示不良预后,也可支持联合卵巢功能抑制治疗。根据目前的研究结果,建议卵巢功能抑制治疗的时间为5年。对于一部分危险程度较低的患者,也可以考虑治疗2~3年。

2 绝经后激素受体阳性早期乳腺癌患者的内分泌治疗策略

在ATAC、BIG198以及IES研究前^[11-13]，绝经后激素受体阳性乳腺癌患者辅助内分泌治疗的标准疗程为5年的TAM。这些研究显示，辅助使用AI(无论是阿那曲唑、来曲唑或依西美坦)，可进一步改善预后，因此各个指南都明确推荐第3代AI作为绝经后激素受体阳性患者标准的辅助治疗。然而，长期服用AI可能导致骨质疏松、关节疼痛、潮热和阴道干燥等不良反应，需要积极地预防和处理以提高患者的药物耐受性。权衡获益和不良反应，如何选择患者接受个体化的初始或序贯AI治疗值得商榷。对于不能耐受AI的患者，辅助TAM治疗或者序贯TAM和AI也是可以选择的治療策略。最新的争议和研究热点在于绝经后患者最佳的辅助内分泌治疗时长，更长时间的治疗或更长时间AI的治疗能否带来进一步的获益，值得我们进一步探讨。MA17、NSABP B33以及ABCSG 6a^[14-15]对此进行了研究。结果显示，绝经后早期乳腺癌患者在接受TAM辅助治疗后，继续接受AI治疗可进一步降低疾病复发风险。2015年，St. Gallen全球专家组投票结果(投票率)显示，经TAM辅助治疗5年后，推荐分化为3级或高Ki-67值的绝经后患者(76.7%)、淋巴结阳性(95.2%)，基线时为绝经前期(66.7%)的患者延长AI、AI/OFS或TAM治疗到10年；5年辅助治疗(包括2年TAM后3年AI)优选的治疗方案是持续AI直至5年(54.8%)^[10]。中国乳腺癌内分泌治疗共识专家组成员结合我国乳腺癌的临床实践，就“哪些患者需要更长的辅助内分泌治疗”、“合理的延长治疗方案是什么”以及“当患者完成5年芳香化酶抑制剂治疗后又该如何治疗”等提出了自己的观点。

专家组认为，激素受体阳性乳腺癌患者可能存在术后2~3年和7年两大复发高峰，内分泌延长治疗可能更有助于降低患者的复发风险、增加早期患者的治愈机会。对于绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者，指南推荐采用TAM标准治疗5年后如仍为绝经前状态，则继续采用

TAM治疗5年是有效选择，尤其是存在高危风险的患者；而对在治疗过程中转为绝经后的患者，可选择延长AI治疗直至完成10年内分泌治疗。对于绝经后的患者，5年AI为标准治疗。继续延长AI治疗或换用TAM治疗。尚待进一步的临床研究证实，需结合临床病理学因素和肿瘤基因风险评估。对于肿瘤分级3级、高Ki-67值或淋巴结有转移的绝经后患者，可考虑继续TAM或AI治疗。专家组指出，延长内分泌治疗需要根据患者的具体情况个体化处理，既要考虑肿瘤复发的高危因素，也要考虑患者的意愿及治疗的依从性。

3 转移性激素受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗策略

晚期乳腺癌不可治愈。复发或Ⅳ期乳腺癌患者的全身治疗主要以延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)、提高其生活质量为目的，而非治愈性。因此，应优先选择疗效好且不良反应尽可能轻的治疗方案。传统理念认为，对发生了内脏转移的患者临床医师会首选化疗进行一线治疗，而仅对激素受体阳性的局部复发、淋巴结以及骨、软组织转移的患者会首先使用内分泌治疗。这个传统的观念受到了极大的挑战和变更。2014年，ASCO指南^[16]及ESO-ESMO ABC-2共识^[17]共同推荐，对于激素受体阳性、无病间期较长、肿瘤进展缓慢、无症状或轻微症状内脏转移的晚期乳腺癌患者应首选内分泌治疗，而非化疗。有证据表明，一线化疗和内分泌治疗的疗效相似，但内分泌治疗的不良反应较轻，使用方便，费用也相对较低。内分泌治疗一旦有效，其缓解期一般较长，PFS一般可持续1年，失败后可以更改其他内分泌治疗药物，如明确内分泌耐药还可联合逆转耐药的药物或转为化疗。2014年，ESMO晚期乳腺癌诊治指南也明确指出对于绝经前激素受体阳性的患者，卵巢功能抑制或切除联合内分泌治疗是首选^[17]。Intergroup Study研究^[18]证实，戈舍瑞林单药去势与手术去势疗效相似，且避免了手术，作用可逆，并且有可

能保留生育能力。

近期的一些临床试验为绝经后晚期乳腺癌患者一线或二线内分泌治疗提供了新的数据。FIRST的Ⅱ期临床试验^[19]在205例绝经后晚期乳腺癌患者一线治疗中比较了氟维司群500 mg和阿那曲唑的疗效。结果提示,两组临床获益率相似,氟维司群500 mg可显著延长PFS(23.4个月vs 13.1个月),OS延长近6个月,期待Ⅲ期的FALCON研究加以进一步验证。对于绝经后的患者在二线治疗中,早期0020及0021试验^[20]提示,氟维司群250 mg与阿那曲唑疗效相当。近期CONFIRM试验进一步发现,氟维司群500 mg较250 mg能显著改善PFS(HR=0.80)和OS(HR=0.81)^[21]。BOLERO-2研究也提示,对于之前来曲唑或阿那曲唑治疗后的绝经后晚期患者,与依西美坦单药组比较,依西美坦联合依维莫司可显著改善PFS(HR=0.45),但未能延长OS^[22]。

关于对转移性激素受体阳性乳腺癌患者发生转移后如何选择合适的治疗方案,我国的专家进行了相关讨论并达成了以下共识。激素受体阳性乳腺癌患者发生转移后,内分泌治疗是首选的一线治疗方案,特别是无病间期较长、肿瘤进展缓慢、无症状或轻微症状的晚期患者。内脏转移并非内分泌治疗的禁忌证。对一线内分泌治疗获益的患者,需继续其治疗。失败后可以更改其他内分泌治疗药物,如明确内分泌耐药可联合逆转耐药的药物或转为化疗。专家组认为,对于绝经后晚期乳腺癌患者,在辅助TAM治疗后发生复发转移,一线内分泌治疗可以选择AI或者氟维司群500 mg治疗方案;在辅助AI治疗后发生复发转移,内分泌治疗可尝试首选氟维司群500 mg治疗方案,但需要更多的循证医学证据支持。对于非甾体类AI治疗失败的晚期乳腺癌患者,可以考虑甾体类AI联合依维莫司治疗,但应权衡受益和药物治疗导致的不良反应。此外,专家组也指出,依维莫司在中国大陆尚未批准其用于治疗晚期乳腺癌的适应证。

4 年轻乳腺癌患者卵巢功能保护的价值

我国女性晚婚晚育的比例较高,许多年轻患者在未生育前罹患乳腺癌。对这部分患者进行卵巢功能的保护,让她们在接受乳腺癌治疗的同时,尽可能保留生育功能是非常必要的。化疗损伤成熟卵泡细胞,抑制原始卵泡和卵巢滤泡的形成,对卵巢功能造成不可逆的损伤,影响月经周期甚至导致卵巢功能早期衰竭。在国外,通常对有生育要求的患者在化疗前会常规咨询妇产科,进行卵母细胞冷冻;但在我国由于各种原因,很少采用此冷冻技术。由此对于大多乳腺癌临床医师,采用GnRHa对卵巢功能保护尤为重要。PROMISE试验^[23]发现,在辅助CMF化疗基础上联合GnRHa比单纯CMF治疗可使年轻患者闭经的发生率显著降低17%,并增加患者治疗后月经的恢复率。近期POEMS研究^[24],则对257例绝经前受体阴性患者,随机分为单用化疗或化疗联合GnRHa,评估其卵巢功能情况。最终有218例患者可用于妊娠及预后的评估,135例患者可进行卵巢功能评估。结果提示,在化疗同时给予GnRHa能显著降低2年卵巢功能衰竭的发生率(联合组为8%,单化疗组为22%;OR=0.30, $P=0.04$),并有更多的女性实现了怀孕和安全分娩(21% vs 11%; $P=0.03$)。2015年,St. Gallen全球专家组投票结果显示,78.9%的专家支持激素受体阴性的年轻乳腺癌患者在接受化疗的同时应加用卵巢功能抑制进行生育功能的保护^[10]。这些研究给年轻患者卵巢功能保护、治疗后成功妊娠等带来了希望。

鉴于目前国内对卵巢功能的评估和保护还未完全普及和推广,专家组就该领域进行了讨论并达成以下共识。激素受体阴性的早期乳腺癌患者如有妊娠意愿,可在辅助化疗同时给予GnRHa,以降低2年卵巢功能衰竭的发生率并提高后续妊娠可能。对于激素受体阳性的年轻患者,在辅助内分泌治疗期间如有强烈的生育愿望,需综合考虑患者的疾病风险程度、无病间期及患者的年龄等因素,部分中、低危患者可在内分泌治疗2~3年后暂停内分泌治疗并尝试怀孕,妊娠后继续接受完整的内分泌治疗。

[参 考 文 献]

- [1] REBECCA L S, KIMBERLY D M, AHMEDIN J, et al. Cancer Statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5–29.
- [2] LEI F, KATHRIN S W, JUN J L, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 279–289.
- [3] A BUZDAR. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer [J]. Br J Cancer, 1998, 78(Suppl 4): 16–20.
- [4] 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.
- [5] FERGUSON M J, DEWAR J A. Tamoxifen beyond 5 years—patients’ decisions regarding entry to the aTTom trial [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(14): 1857–1859.
- [6] JONAT W, KAUFMANN M, SAUERBREI W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(24): 4628–4635.
- [7] 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(9574): 1711–1723.
- [8] OLIVIA P, MEREDITH M R, BARBARA A W, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. NEJM, 2014, 371(2): 107–118.
- [9] FRANCIS P A, REGAN M M, FLEMING G F, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. NEJM, 2014, 372(17): 1672–1673.
- [10] COATES A S, WINER E P, GOLDBIRSH A, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 [J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1533–1546.
- [11] JACK C, IVANA S, MICHAEL B, 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.
- [12] MEREDITH M R, PATRICK N, ANITA G H, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(12): 1101–1108.
- [13] CORNRLIS J H, DANIEL R, CAROLINE S, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 377(9762): 321–331.
- [14] GOSS P E, INGLE J N, MARTINO S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole [J]. Ann Oncol, 2013, 24(2): 355–361.
- [15] RAIMUND J, RICHARD G, MICHAEL G, 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.
- [16] ANN H P, RUMBLE R B, LISA A C, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(29): 3307–3329.
- [17] CARDOSO F, COSTA A, NORTON L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) [J]. Breast, 2014, 23(5): 489–502.
- [18] CHARLES W T, STEPHANIE G, WILLIAM S D, et al. 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(3): 994–999.
- [19] HOWELL A, PIPPEN J, ELLEDGE R M, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized ‘FIRST’ study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2): 503–511.
- [20] HOWELL A, PIPPEN J, ELLEDGE R M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials [J]. Cancer, 2005, 104(2): 236–239.
- [21] ANGELO D L, GUY J, LUBOSP, 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(30): 4594–4600.
- [22] JOSE B, MARIO C, MARTINE P, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 520–529.
- [23] DEL M L, BONI L, MICHELOTTI A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2011, 306(3): 269–276.
- [24] HALLE C F, JOSEPH M U, KELLY A P, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 923–932.