

- [14] Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, et al. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension*, 1997, 29: 1133 ~ 1139
- [15] LaRochelle GE, LaRochelle AG, Ratner RE, et al. Recovery of the hypothalamic - pituitary - adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low - dose prednisone. *Am J Med*, 1993, 95(3): 258 ~ 264
- [16] Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalamic - pituitary - adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet*, 1967, 2: 856 ~ 859
- [17] Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, et al. Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after the emergence of a problem. *Ann Surg*, 1994, 219: 416 ~ 425
- [18] Lamberts SW, Bruining HA, deJong FH. Corticosteroid treatment in severe illness. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1285 ~ 1292

文章编号: 1672 - 3384(2005) - 03 - 0023 - 05

早期乳腺癌术后芳香化酶抑制剂辅助治疗研究新进展

【作者】 王涛 江泽飞
军事医学科学院附属医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R655.8; R979.19

【文献标识码】 B

三苯氧胺 (TAM) 是激素依赖型乳腺癌患者术后辅助治疗的标准药物。1998 年 *Lancet* 的一篇荟萃分析^[1] 了 37 000 例患者的 55 个临床试验结果, 得出的明确结论是: 激素依赖型乳腺癌患者, 术后 5 年 TAM 治疗可以减少 47% 的复发率和 26% 的死亡率。所以 TAM 保持了 20 余年的乳腺癌术后辅助治疗的“金标准”地位。TAM 作为雌激素受体的部分激动剂, 尽管能防止骨质丢失^[2], 但也存在增加 2.5 倍子宫内膜癌、2 倍血栓栓塞疾病患病风险的威胁^[3]。此外, 大约有 10% ~ 20% 的乳腺癌患者对 TAM 可能是耐药的, 可能在诊断后 5 年内, 接受 TAM 治疗过程中出现复发转移^[4]。NSABP - 14 研究^[5] 也显示, 在 5 年 TAM 辅助治疗结束后, 再继续服用 5 年 TAM 并不能延长生存期, 反而增加了不良反应。因此对于激素受体阳性的早期乳腺癌患者, 术后 5 年 TAM 的辅助治疗效果还不够理想。

芳香化酶抑制剂能够抑制芳香化酶的作用, 减少绝经后乳腺癌患者来源于外周组织的雌激素, 可致雌激素水平下降超过 97%^[6]。目前临床中常用

的第三代芳香化酶抑制剂包括甾体类的来曲唑、阿那曲唑和非甾体类的依西美坦。已有一系列临床研究显示, 第三代芳香化酶抑制剂治疗复发转移性乳腺癌, 一线治疗疗效优于 TAM^[7-9], 二线治疗疗效优于甲地孕酮^[10-12]。在新辅助治疗领域, 第三代芳香化酶抑制剂比 TAM 有更高的临床缓解率, 并能提高保乳手术比例。在辅助治疗领域, 最近也相继完成了几个重要的临床研究。

1 芳香化酶抑制剂与 TAM 平行比较的 ATAC 研究^[13]

ATAC 试验设计为随机、双盲, 共分为 3 组: A 组为单药阿那曲唑, B 组为单药 TAM, C 组阿那曲唑联合 TAM, 计划治疗 5 年, 用于绝经后早期乳腺癌患者辅助治疗。研究主要终点是无病生存期和长期用药的安全性。

ATAC 研究在全球 21 个国家的 381 个中心进行, 共入选病人 9 366 例。33 个月的随访研究结果显示, 与 TAM 相比, 阿那曲唑显著提高无病生存 ($P=0.0129$), 显著降低乳腺癌转移的危险性 ($P=0.0129$), 对侧乳腺再发乳癌的危险性降低 58% ($P=0.0068$)。在激素受体阳性的人群中, 与 TAM

相比,阿那曲唑使转移的危险性降低22%,对侧乳房再发乳癌的危险性降低64% ($P=0.0040$)。阿那曲唑联合TAM治疗组疗效与单药TAM相当,疗效和安全性指标与单药阿那曲唑相比均未显示优势。基于上述研究结果,在33个月随访结束时结束了联合组治疗,仅剩单药阿那曲唑组和单药TAM两个治疗组。继续随访剩余的两个单药治疗组,得到的结果是,随着随访时间的延长,两组从随机至第一次事件(指复发、对侧乳癌发生和任何原因导致的死亡)出现的时间曲线继续分离,两组的绝对差异由37个月时的1.5%,上升至47个月时的2.4%。

在2003年的圣安东尼奥乳腺癌会议上,报道了ATAC研究计划外的一项回顾性分析结果^[14],对于雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达情况分亚组分析显示,ER阳性、PR阴性的患者阿那曲唑疗效比ER、PR阳性者更好。PR受体的表达受雌激素的调节,并被认为是雌激素受体介导转录的标志物,在ER阴性的肿瘤中,很少能看到PR表达,因此这项结果可能提示我们在分子水平更针对性选择合适的患者。2004年圣安东尼奥乳腺癌会议上,报告了ATAC研究超过6年的随访结果。阿那曲唑组无病生存优于TAM组($HR\ 0.87, P=0.01$),TAM组子宫切除率明显高于阿那曲唑组($5.1\% VS 1.3\%, P<0.0001$)。

2 TAM 5年后续强化辅助内分泌治疗的MA17研究^[15]

MA17研究是一项大样本、多中心的随机、双盲、安慰剂对照研究。研究在5年TAM治疗结束后,再续以5年来曲唑强化治疗,观察在5年TAM基础上是否能进一步改善患者的预后。主要研究终点是观察无病生存时间(DFS),即指从随机日开始至出现复发转移病灶或对侧再发乳癌止。研究从1998年8月至2002年9月总计入组5187例绝经后早期乳腺癌患者,全部为雌(孕)激素受体阳性或受体不明。入组前已经完成大约5年(4.5~6年)TAM治疗,停用TAM治疗小于3个月。随机分为5年来曲唑(2.5mg/d)组(2593例)和5年安慰

剂组(2594例)。中位随访2.4年,按照Kaplan-Meier曲线,估计来曲唑组的4年无病生存率为93%,4年总生存率为96%;安慰剂组的4年无病生存率和4年总生存率分别为87%和94%。复发风险比为0.57,两组有明显差异($P=0.00008$);死亡危险比为0.76,但两组无明显差异($P=0.25$)。比较服药1~4年的无病生存可以发现,随着用药时间的延长,两组的无病生存率差别逐渐增大,即服用来曲唑时间越长,获益越多。由于2.4年的随访结果已经显示出显著的统计学意义,基于伦理学考虑,安慰剂组的患者转入治疗组,试验揭盲。

3 5年内TAM与芳香化酶抑制剂序贯的临床研究——IES031、ITA和ARNO95/ABCSC8

IES研究^[16,17]是目前一项TAM治疗2~3年序贯芳香化酶抑制剂治疗的随机、双盲对照研究,入组患者全部接受了2~3年TAM治疗,然后随机分为2组,改用依西美坦治疗和继续TAM治疗,全部患者治疗时间一共5年。主要研究终点也是无病生存期。研究总计入组4742例乳腺癌患者,其中2362例随机进入依西美坦继续治疗组,2380例进入TAM组,入组患者中17%是受体不明的,中位随访30.6个月。结果显示,总计有449个第一次事件(复发转移、对侧乳癌和死亡)出现,其中依西美坦组183例,TAM组266例,两组比较危险比为0.68($P<0.001$)。依西美坦能降低32%的复发风险,使无病生存的绝对优势增加4.7%。依西美坦组死亡93例,TAM组为106例,两组总生存无明显差异($P=0.37$)。依西美坦组有9例患者出现对侧乳癌,TAM组有20例,两组比较有差异($P=0.04$)。

ITA随机研究^[18],研究对象也是激素受体阳性的绝经后早期乳腺癌患者,比较2~3年TAM治疗后,随机分为阿那曲唑和TAM继续治疗两组,治疗5年的疗效。研究入组的426例腋淋巴结转移阳性乳腺癌患者。研究结果显示,阿那曲唑组复发风险低于TAM组($HR\ 0.36, P=0.006$)。TAM组严重不良事件多于阿那曲唑组(29 VS 14)。

2004年圣安东尼奥乳腺癌会议上, Jakesz R 报告了一项有关乳腺癌术后2年TAM辅助治疗后, 转为阿那曲唑或TAM继续治疗5年的研究结果^[19]。对ABCSC8研究(入选病人2176例)和ARNO95研究(入选病人947例)数据进行综合分析, 主要研究终点是无复发生存。总计分析了3123例患者资料, 其中1563例2年TAM治疗后转为阿那曲唑治疗, 另1560例继续TAM治疗。中位随访26个月, 结果显示, 共有143个事件(局部复发或远地转移、对侧乳腺癌)出现, 阿那曲唑组无事件生存率较

	ITA	ARNO95 和 ABCSC8	IES
入组病例	448	3224	4724
激素受体阳性(%)	100	100	85
腋淋巴结阳性(%)	100	26	48
中位随访时间(月)	36	28	37
事件数目	62	177	615
无事件生存期 或无病生存期(P值)	0.0002	0.0009	0.0001

注: P值为芳香化酶抑制剂与TAM比较。

期与TAM组比较, 危险比为0.59($P < 0.0018$)。表1显示了3个由TAM转序贯芳香化酶抑制剂的研究结果。

4 长期使用芳香化酶抑制剂的安全性

TAM和芳香化酶抑制剂的安全性对临床医生选择药物非常重要。由于ATAC、IES和MA173项研究各自有对不良事件的定义, 所以无法横向比较, 只能分别介绍。

ATAC研究中看到阿那曲唑的耐受性好于TAM, 研究中停止治疗的患者明显少于TAM组(21.9% VS 26.0%, $P = 0.0002$), 因药物相关不良反应停药的患者也少(5.1% VS 7.2)。IES研究中, 依西美坦和TAM的耐受性相似。依西美坦组有15.4%的患者研究中途停止治疗, 5.8%的患者由于药物相关不良反应停药; TAM组分别为12.6%和5.4%。阿那曲唑和依西美坦组的子宫内膜癌、阴道出血、静脉血栓、潮热和脑血管缺血发生率低于TAM组, 但是骨骼肌肉障碍和骨折发生率相对

较高。MA17研究中, 来曲唑组潮热、关节炎、关节肌肉痛发生率较TAM组高, 但阴道出血发生率低(4.3% VS 6.0%, $P = 0.01$)。此外, 骨质疏松发生率数值上略高于TAM组(5.8% VS 4.5%), 但无统计学差异($P = 0.07$)。

5 芳香化酶抑制剂辅助治疗过程中骨质丢失的预防

ATAC、MA17和IES研究中都看到了芳香化酶抑制剂可使骨质丢失、骨折发生率增加。这是临床医生非常关心的问题。随着乳腺癌治疗手段的进步, 患者生存期延长, 严重骨质疏松将大大影响患者的生活质量。ABCSC12研究^[20]中分析了绝经前乳腺癌患者戈舍瑞林联合TAM与联合阿那曲唑两组治疗。每个治疗组又分别有加用唑来膦酸组和不加用组。经过2年的治疗, 加用唑来膦酸的内分泌治疗组患者骨质维持稳定, 无肿瘤治疗导致的骨质丢失($P < 0.0001$)。戈舍瑞林联合阿那曲唑治疗组患者的骨质丢失较戈舍瑞林联合TAM组严重。另外, 诺华公司发起的Z-FAST研究在2004年圣安东尼奥乳腺癌会议上也发表了初步结果。我们作为国内的3家研究中心之一, 参加了这项国际多中心的临床研究。Z-FAST研究是观察术后接受来曲唑辅助内分泌治疗的乳腺癌患者, 即刻接受每6个月一次唑来膦酸治疗和延迟接受治疗对骨密度的影响。初步的400例入组患者研究数据显示, 应用唑来膦酸者的骨密度有所上升, 而未用者的骨密度下降。上述两个临床研究的结果都证明了每6个月一次唑来膦酸治疗对于芳香化酶抑制剂所致骨质丢失有预防作用。目前, 对于接受芳香化酶抑制剂辅助治疗的乳腺癌患者, 推荐常规补充维生素D和钙剂, 鼓励进行体育锻炼。基线检查明确是骨质疏松的, 给予二膦酸盐治疗^[21]。

ATAC、MA17、IES、ITA和ARNO95/ABCSC8研究从3个不同角度分析了芳香化酶抑制剂在乳腺癌术后辅助治疗中的作用。无论术后直接接受阿那曲唑治疗, 还是服用2~3年TAM后序贯使用或用5年TAM后再后续强化使用芳香化酶抑制剂, 都可以延长无病生存期, 降低对侧乳腺再发乳癌危险。

因此,芳香化酶抑制剂不应仅作为 TAM 禁忌患者的选择,还可作为绝经后乳腺癌患者术后辅助治疗的第一选择。目前,芳香化酶抑制剂已经从晚期治疗进入新辅助治疗和辅助治疗,展望未来发展方向,将是预防治疗与化疗药物、分子靶向药物联合治疗^[22]。

【参考文献】

- [1] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998, 351: 1451 ~ 1467
- [2] Love RR, Barden HS, Mazess RB, et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Inter Med*, 1994, 154: 2585 ~ 2588
- [3] Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast - cancer prevention trials. *Lancet*, 2003, 361: 296 ~ 300
- [4] Osborne CK, Schiff R. Growth factor receptor cross - talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast*, 2003, 12: 362 ~ 367
- [5] Fish 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 Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 684 ~ 690
- [6] Brodie AM, Njar VC. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Semin Oncol*, 1996, 23: 10 ~ 20
- [7] Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first - line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer*, 2001, 92: 2247 ~ 2258
- [8] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first - line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women; analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2101 ~ 2109
- [9] Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first - line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1391 ~ 1398
- [10] Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature Phase III trials. *Arimidex Study Group, Cancer*, 1998, 83: 1142 ~ 1152
- [11] Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III multicenter, double - blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3357 ~ 3366
- [12] Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double - blind trial. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1399 ~ 1411
- [13] ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 2002, 359: 2131 ~ 2139
- [14] Dowsett M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Analysis of time to recurrence in the ATAC(arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 82 (Suppl.): S7
- [15] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early - stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1793 ~ 1802
- [16] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1081 ~ 1092
- [17] 江泽飞, 廖宁. 早期乳腺癌术后辅助内分泌治疗的基本需求和更高追求 - 依西美坦辅助治疗国际临床 IES - 031 研究结果点评. *循证医学*, 2005, 5(1): 22
- [18] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 82 (suppl.): S6 ~ S7
- [19] Jakesz R, Kaufmann M, Gnani M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone - sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: com-

- bined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 88 (suppl.); S7 (Abstr. 2)
- [20] Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Zoledronic acid effectively counteracts cancer treatment induced bone loss (CT-IBL) in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant endocrine treatment with goserelin plus anastrozole versus goserelin plus tamoxifen - bone density subprotocol results of a randomized multicenter trial (ABCSG - 12). *Breast Cancer Res Treat*. ,2004,88(suppl.);S8 (Abstr. 6)
- [21] U. S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women; recommendation and rational. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 526 ~ 558
- [22] 江泽飞,宋三泰. 乳腺癌内分泌治疗的新思路和新策略. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(4): 410 ~ 411

文章编号: 1672 - 3384(2005) - 03 - 0027 - 04

癫痫患者的合理停药

【作者】 吴立文 卢强

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.6

【文献标识码】 B

癫痫是一种可治性疾病,多数癫痫病人的预后是好的,70%~80%的病人通过合理的药物治疗,癫痫发作可在最初的5年内缓解,其中50%可完全停药。抗癫痫药物(AEDs)的副作用和经济等原因常常造成癫痫患者停药,而不恰当的减药、停药会给病人带来严重的后果,包括癫痫复发、迁延不愈甚至癫痫持续状态等,癫痫患者停药应权衡停药引起癫痫复发的危险和不需要治疗而继续用药之间的利弊。临床医生应该正确把握癫痫的停药原则,如什么样的癫痫病人适合停药,何时停药,如何停药等等。同时,癫痫患者的依从性也是能否成功停药的重要因素,必须注重对病人和家属的教育。癫痫的停药应该注重个体化原则,没有一个适用于所有癫痫病人的停药模式。癫痫的停药远比癫痫的给药复杂。

1 哪些情况下考虑是否停药

1.1 副作用

一直以来, AEDs 的副作用备受关注,它常常是患者自行停药的原因。约31%服用传统AEDs的病人出现副作用,新型AEDs副作用发生率是安慰

剂的1.4~4.2倍。需要注意的是,有的患者把对发作的担心、社会偏见等因素所致的行为心理异常所伴随的不适症状也归咎于AEDs的副作用,因此,临床医生首先应判断患者的不良反应与所服用的AEDs的相关性。AEDs常见的副作用一般不影响患者生活和学习,比如头晕、疲乏、轻度认知功能下降、体重改变等,这些情况不需停药。多数不良反应发生于加量期,往往有自限性。例外的是有些副作用虽然不严重,但影响患者的心理和社会生活,例如女性患者的牙龈增生、多毛症、体重增加等,若患者不能耐受,也可以考虑停药或换药。若出现严重的副作用,如皮疹、造血功能抑制(白细胞、血小板降低等)、严重的认知功能障碍等,则须立即停药、换药。临床医生应该熟悉每种AEDs的副作用,以尽量避免因药物副作用影响患者坚持服药,比如,对于女性患者尽量避免使用苯妥英,以免牙龈增生影响美观;对肥胖有顾忌的患者应避免用丙戊酸而用妥泰,反之亦然,以免到出现这些副作用时患者不接受而停药。