

依西美坦对高龄局部晚期乳腺癌的疗效及安全性分析

【作者】 王佳玉 徐兵河* 袁苒 马飞

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 目的 对 37 例不能耐受手术及化疗的高龄、局部晚期乳腺癌患者给予单药依西美坦治疗, 前瞻性分析这一治疗的疗效及安全性。方法 2006—2009 年在我院就诊的 37 例高龄, 局部晚期乳腺癌患者, 因身体原因不能耐受或不宜行手术及化疗, 给予依西美坦 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗, 每 2 个月评价疗效。有效者重新评估手术可行性, 仍无手术条件的患者继续依西美坦治疗。结果 入组 37 例患者, 中位年龄 72 岁, 合并严重内科疾病者 26 例, 中位给药时间 7 个月, 服药 >1 年者 22 例, 客观有效率 56.8%, 临床获益率达 78.4%, 中位显效时间 4 个月, 中位生存期 30 个月。雌、孕激素 (ER/PR) 强阳性 (十/十) 较阴性或弱阳性 (-/+) 患者疗效显著提高, 分别为 68.9%、25.0% ($P=0.034$) 和 81.0%、31.3% ($P=0.009$)。主要不良反应有: 肌肉酸痛、失眠、乏力等。结论 依西美坦可以用于治疗激素敏感型绝经后、局部晚期乳腺癌, 对于合并有严重内科疾患、一般情况差、不能耐受手术及化疗的患者仍是较好的选择。延长给药时间可能延长无法手术患者的无进展生存时间。

【关键词】 局部晚期乳腺癌; 内分泌治疗; 芳香酶抑制药; 新辅助治疗

【中图分类号】 R737.9; R979.12

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2010) -06-0018-03

近 20 年来, 乳腺癌在我国的发病率逐年增加, 年发病率达 30~40/10 万, 其中, >60 岁人群发病率达 70/10 万^[1]。绝经后老年乳腺癌患者多具备如下特点: 肿瘤生长缓慢, 肿瘤细胞雌、孕激素 (ER/PR) 受体阳性率高, 对内分泌治疗相对敏感。部分老年患者既往患有心脑血管或呼吸系统疾病, 加之缺乏肿瘤防治的相关常识, 观念保守, 对发生于自己乳腺的肿瘤羞于启齿, 甚至延误就医。这些患者就诊时一般情况差, 不能耐受手术或化疗。

芳香酶抑制药 (aromatase inhibitors, AI) 是抗乳腺癌内分泌治疗药物, 在绝经后乳腺癌的各阶段治疗中均起着重要作用。AI 在激素敏感型晚期乳腺癌及早期乳腺癌辅助治疗中的疗效已被广泛认可^[8]。P024 试验结果表明, AI 用于绝经后局部晚期乳腺癌患者新辅助治疗的疗效和安全性较好^[2]。但是, 与化疗相比, 新辅助内分泌治疗的有效率较低, 起效时间相对较长, 部分患者可能因为疗效欠佳而延误手术。因此, 在临床工作中, 新辅助内分泌治疗尚未作为标准治疗被广泛使用。

本研究采用依西美坦 (阿诺新) 治疗局部晚期、受体阳性且不宜手术的老年初治乳腺癌患者, 观察其疗效及安全性, 分析影响疗效及预后的因素。

1 材料与方法

本研究收治 2006—2009 年在我院诊治的老年局部晚期乳腺癌患者 37 例。所有患者均经粗针穿刺证实为浸润性乳腺癌、ER 和 (或) PR 阳性, 同时合并有严重的内科疾病或一般情况较差, 不适合手术及新辅助化疗。

入组患者经病理确诊后, 给予依西美坦 25mg 口服, qd, 每 2 个月评价疗效 (按 RCIST 标准), 疗效评价采用临床查体、B 超及 X 线钼靶等方法。有效者再次评估手术可行性。如有手术条件, 可行改良根治或保乳术, 术后依病理情况安排辅助化、放疗; 如仍无手术条件, 可给予依西美坦治疗 4~6 个月后放疗或继续行依西美坦治疗。无效者停止依西美坦治疗, 改用化、放疗或手术等其他方式治疗。研究者每月记录 1 次不良反应 (参考 CTC 3.0 版)

* 通信作者: 主任医师、教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤内科治疗及乳腺癌的临床及基础研究工作

并监测患者基础内科疾病指标。

本研究采用 SPSS13.0 医学统计软件中 χ^2 检验进行单因素分析, Cox 回归进行多因素分析, 判断影响疗效的因素。

2 结果

2.1 患者一般情况

2006—2009 年共入组局部晚期乳腺癌患者 37 例, 中位年龄 72 岁 (55 ~ 86 岁), >70 岁患者 19 例 (占 51.4%), 中位 ECOG 评分 1 分 (0 ~ 2 分), 其中 ECOG 评分 2 分者 12 例 (占 32.4%)。入组患者中, 合并严重基础内科疾病者 26 例; 其中患严重心血管疾病 14 例 (包括高血压 5 例、冠心病 2 例、严重心律失常 2 例、脑血管意外后遗症 5 例); 2 型糖尿病患者 8 例 (其中 5 例患者出现并发症); 肾病综合征 2 例; 肾功能不全 1 例; 肝硬化 1 例。其余 11 例高龄患者于初诊时拒绝化疗或手术。

2.2 疗效

依西美坦中位给药时间 7 个月 (2 ~ 36 个月), 服药 >1 年者 22 例, 其中 7 例患者服药 >2 年。结果显示, 完全缓解 (CR) 3 例 (3/37, 8.1%)、部分缓解 (PR) 18 例 (18/37, 48.6%)、稳定 (SD) 8 例 (8/37, 21.6%)、客观有效率 (CR + PR) 56.8% (21/37)、临床获益率 (CR + PR + SD) 78.4% (29/37)、肿瘤进展 (PD) 8 例 (8/37, 21.6%)。中位显效时间为 4 个月。PD 患者中 (8 例): 改行化疗者 1 例; 局部放疗者 3 例; 放弃化疗及手术, 改行中药治疗者 4 例。临床获益患者中 (29 例): 经外科医生重新评估手术可行性, 最终实施手术者 9 例 (4 例为改良根治术, 3 例为保乳术, 2 例为局部切除术), 占 31.0% (9/29); 行局部放疗者 3 例; 其余患者 (17 例) 继续服依西美坦治疗。依西美坦治疗后出现肿瘤降期的患者有 50.0% (18/36)。全组患者中位无进展生存期 (PFS) 23 个月。中位生存期 (OS) 30 个月。术后病理与术前粗针穿刺比较, 有 5 例患者身体状态, HER-2 状态均无改变, 肿瘤经治疗后出现退变者 3 例, 另有 1 例患者与临床疗效评价不符 (临床疗效评价 SD, 术后病理提示 PR)。

多因素分析表明, 相对于 ER 低表达 (- 或

+) , 依西美坦在 ER 过表达 (卅或卅卅) 的乳腺癌中有较好的疗效, 疗效分别为 25.0% 和 68.9%, 差异有统计学意义 ($P = 0.034$); 对于 PR 的表达程度, 也存在类似的疗效相关性, PR 低表达及过表达乳腺癌的依西美坦疗效分别为 31.3% 和 81.0% ($P = 0.009$)。HER-2 状态、肿瘤组织学分级及年龄等因素对疗效无影响 (表 1)。

表 1 疗效相关性因素分析

分类	有效率 (%)	P
ER		
低表达 - / +	25.0 (2/8)	0.034
过表达 卅 / 卅卅	68.9 (20/29)	
PR		
低表达 - / +	31.3 (5/16)	0.009
过表达 卅 / 卅卅	81.0 (17/21)	
HER-2		
IHC - / + / 卅	59.1 (13/22)	0.614
IHC 卅	60.0 (9/15)	
组织学分级		
I 级	66.7 (2/3)	0.181
II 级	24.2 (8/33)	
III 级	0.0 (0/1)	
年龄		
<70 岁	61.1 (11/18)	0.426
>70 岁	52.0 (10/19)	

2.3 不良反应

主要不良反应为 (表 2): 肌肉关节疼痛 24.3% (9/37)、乏力 5.4% (2/37)、胃肠道反应 13.5% (5/37)、血脂升高 8.1% (3/37)、肝功能损害 5.4% (2/37)、骨质疏松 5.4% (2/37)。多数不良反应为轻度, 对症治疗后可缓解。未发生治疗药物相关性严重不良反应, 未因不良反应导致患者治疗中途停药或减量。治疗过程中无患者出现基础内科疾病的进展。

表 2 依西美坦主要不良反应发生率

分类	发生率 (%)		
	I 度	II 度	III 度
肌肉关节疼痛	16.2 (6/37)	8.1 (3/37)	0
乏力	5.4 (2/37)	0.0	0
胃肠道反应	13.5 (5/37)	0.0	0
血脂升高	2.7 (1/37)	5.4 (2/37)	0
肝功能损害	2.7 (1/37)	2.7 (1/37)	0
骨质疏松	0.0	5.4 (2/37)	0

3 讨论

本组患者多为高龄、合并有较严重基础内科疾

病。在治疗前有 70.2% (26/37) 患者无手术及新辅助化疗的身体条件。行依西美坦治疗有别于传统意义上的新辅助内分泌治疗。本研究的主要终点目标也并非评价该组患者保乳率及无瘤生存期 (DFS), 而是有效率和安全性。本组 37 例患者总有效率为 56.8%, 临床获益率达 78.4%, 与文献报道的其他芳香酶抑制药 (来曲唑) 用于术前治疗的疗效相当^[2-3]。

经多因素分析, 本组 ER 或 PR 过表达的患者对依西美坦治疗反应性较好, 与 ER 或 PR 低表达的患者相比, 有统计学显著性差异。这与芳香酶抑制药的作用原理符合, 也与我国学者报道的来曲唑新辅助内分泌治疗的疗效特点相符^[4]。在晚期乳腺癌治疗中, HER-2 的过表达往往提示肿瘤对他莫昔芬 (TAM) 为主的内分泌治疗药物耐药。Ellis 等^[7]曾报道, 来曲唑对 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助治疗疗效显著优于 TAM。本研究经多因素分析发现, 依西美坦的疗效在 HER-2 过表达和低表达组基本相同, 该结果符合芳香酶抑制药在 HER-2 阳性乳腺癌的作用特点^[8]。该组病例均为局部晚期患者, 肿瘤分期集中在 II b、III a 或 III b 期, 各期之间疗效差别并不显著。另外, 全组患者组织分级绝大多数为 II 级 (89.1%, 33/37), 各级间病例数相差悬殊, 对于组织学分级与疗效的相关性较难做出有意义的统计学判断。

本组患者不良反应多为轻、中度, 未出现不可预期的与依西美坦治疗相关的严重不良反应; 未出现药物相关性死亡; 未出现不良反应所致的药物减量及停药, 与文献报道相仿^[2,5-6]; 未出现治疗过程中基础内科疾病的进展。因此, 可以认为依西美坦是具有较好耐受性的局部晚期乳腺癌一线治疗药物。

本研究中位给药时间为 7 个月, 较文献报道新辅助内分泌治疗的中位给药时间长。Krainick - Strobel 等曾报道, 芳香酶抑制药 (来曲唑) 在新辅助内分泌治疗中, 延长治疗时间 (8 个月对 4 个月) 可以使乳腺肿瘤进一步缩小, 增加行保乳术的机会^[3]。Renshaw 等^[9]曾报道, 来曲唑新辅助治疗 3 个月时, 有效的患者延长治疗时间至 12 个月可获得持续的肿瘤缓解。本研究有效患者的中位显效时间为 4 个月, 59.5% (22/37) 的患者服依西美坦

> 12 个月, 这些患者均获得了肿瘤的持续缓解, 其结果符合文献报道的 AI 术前治疗绝经后乳腺癌的一般规律^[9-10]。

4 结论

依西美坦可以用于治疗激素敏感型、绝经后、局部晚期乳腺癌的治疗。对于合并有严重内科疾患、一般情况差、不能耐受手术及化疗的患者, 依西美坦是安全、有效的一线治疗药物的选择。延长依西美坦给药时间有可能延长无法手术患者的 PES。

【参考文献】

- [1] 徐兵河. 乳腺癌 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 15-17.
- [2] Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105: 33-43.
- [3] Krainick - Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: A phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy [J]. BMC Cancer, 2008, 8: 62.
- [4] 马特, 李爽, 张斌, 等. 绝经后乳腺癌新辅助内分泌治疗近期疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2007; 34: 706-708.
- [5] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in postmenopausal ER + breast cancer patients (T1 - 4N1 - 2M0) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82: S22.
- [6] Smith I, Dowsett M. On behalf of the IMPACT Trialists: Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen - receptor positive (ER +) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82: S6.
- [7] Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB - 1 - and/or ErbB - 2 - positive, estrogen receptor - positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 3808-3816.
- [8] Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 2431-2442.
- [9] Renshaw L, Murray J, Young O, et al. Is there an optimal duration of neoadjuvant letrozole therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88: S36-S37.
- [10] Paepke S, Tulusan A, Kiesel L, et al. A multi - center study of pre - operative treatment with Letrozole for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PGR positive breast cancer [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 321.