

河南省肿瘤医院乳腺癌辅助内分泌治疗 专家共识

河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队

河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院乳腺科, 河南省乳腺癌
诊疗中心, 河南 郑州 450008

【摘要】 乳腺癌内分泌治疗已经有 100 多年历史, 是非常重要的全身治疗方法。对于激素受体(hormone receptor, HR)阳性的 luminal A 型和 luminal B 型乳腺癌患者辅助内分泌治疗对减少复发风险和延长生存期非常重要。本共识基于《NCCN 指南》2019 V2、2019 St. Gallen 共识、《CSCO 乳腺癌诊疗指南》2019 V1、《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(2019 年版)、《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识》(2018 年版)、《中国乳腺癌内分泌治疗专家共识》(2015 年版), 由河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队讨论通过, 旨在进一步加强现有的乳腺癌相关诊疗指南在临床实践中的可操作性, 为临床实践所面临的各种具体问题提供细化的诊疗参考。

【关键词】 乳腺癌; 辅助内分泌治疗; 诊疗; 共识

中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(24): 1843-1845

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2019)24-1843-03

乳腺癌患者中, 激素受体阳性乳腺癌患者 >60%, 对这部分患者, 内分泌治疗占非常重要的地位。为激素受体阳性乳腺癌患者选择最为合理的治疗方案、最为适宜的治疗时间等, 关系到患者的预后。为此, 河南省肿瘤医院乳腺癌领域的专家基于现有的治疗情况, 参考最新的研究结果, 并结合我省乳腺癌发病特征和诊疗实际情况, 共同商讨制定了 2019 版河南省肿瘤医院早期乳腺癌辅助内分泌治疗共识。

1 乳腺癌内分泌治疗适应证

(1) 病理确诊乳腺癌并且雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性。(2) 激素受体阳性的患者均需要在化疗前判定患者的月经状态。

2 绝经前激素受体阳性早期乳腺癌辅助内分泌治疗策略

(1) $T_{1a/b}N_0M_0$ 的患者推荐 5 年他莫昔芬(Tamoxifen,

TAM)。(2) N_0 并具有以下危险因素之一者, 推荐 5 年卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)+TAM, $T_{1a/b}N_0M_0$ 除外: G_3 或 $\geq T_3$ 。或者同时具有以下 ≥ 2 项危险因素: T_2 ; $Ki-67 > 30\%$; 年龄 ≤ 35 岁; 脉管内癌栓(+).(3) $N+$ 的患者推荐 5 年 OFS+芳香化酶抑制剂(aromataseinhibitor, AI)。(4) ER 阳性表达率 $< 10\%$ 的患者原则上不推荐 OFS。(5) OFS 时长推荐为 5 年, 5 年后未绝经者可继续口服 TAM 5 年, 5 年后绝经者可口服 AI 5 年。(6) 有生育要求的患者需要在化疗及内分泌治疗前到生育门诊或者遗传门诊咨询。与西方发达国家相比, 我国乳腺癌发病年龄更早, 更多的患者处于绝经前状态。我国乳腺癌的中位诊断年龄为 48~50 岁^[1], 62.9% 女性诊断时为绝经前。中国绝经前女性早期乳腺癌患者中 50%~60% 激素受体为阳性, 辅助内分泌治疗是降低这类患者复发风险的重要手段。所以, 我国专家更应关注绝经前激素受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗。

对于绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者, EBCTCG 荟萃分析的研究结果显示, 5 年 TAM 可以降低 47% 复发风险和 26% 死亡风险^[2]。ATLAS 及 ATTOM 研究对比了 TAM 10 年和 5 年的结果, 发现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^[3-4]。

对于中高危绝经前激素受体阳性乳腺癌患者, 单药 TAM 治疗效果不好。有研究发现, 在绝经前患者中, 特别是 < 40 岁的患者, 无论是在化疗或内分泌治

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.24.04

【执笔人简介】 吴军召, 男, 河南许昌人, 硕士, 副主任医师, 主要从事早期乳腺癌的治疗及研究工作。

Tel: 86-371-65587167 E-mail: z13364686@qq.com

【通讯作者简介】 刘真真, 女, 河南许昌人, 博士, 主任医师, 主要从事乳腺癌的临床和基础研究工作。

Tel: 86-371-65588380 E-mail: liuzhenzhen73@163.com

疗基础上联合卵巢功能抑制,均可进一步降低复发风险^[5]。SOFT 和 TEXT 临床试验结果的公布,为强化内分泌治疗提供了新的循证医学证据^[6-7]。SOFT 研究入组了 3 047 例绝经前早期乳腺癌患者,随机分为 3 组,分别为单药 TAM 组、OFS 联合 TAM 组、OFS 联合 AI 组,治疗的时限均为 5 年。SOFT 研究 5 年随访结果提示,相对于单药 TAM,OFS 联合 AI 使乳腺癌复发风险降低了 36%,5 年无乳腺癌生存率 >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率为 4.2%,这些生存获益在 <35 岁年轻患者中更为显著。SOFT 研究 8 年随访结果提示,OFS 联合 AI 进一步改善所有亚组人群的无病生存期 (disease-free survival, DFS),化疗与否不影响 OFS 的选择,未化疗组 DFS 绝对获益 3.2%,既往化疗组 DFS 绝对获益 5.3%。OFS+TAM/AI 显著降低 <35 岁患者的复发风险达 34%~48%,且 OFS+TAM 对比单药 TAM 显著改善整体人群总生存期 (overall survival, OS),降低死亡风险达 33%。SOFT 和 TEXT 联合分析 5 年随访结果提示,OFS 联合 AI 相对于 OFS 联合 TAM,5 年 DFS 分别为 91.1% 和 87.3%,绝对获益率为 3.8%, $HR=0.72, P=0.000 2$ 。SOFT 和 TEXT 联合分析 9 年随访结果提示,相对于 OFS 联合 TAM,OFS 联合 AI 持续显著改善 DFS、BCFI 和 DRFI,其绝对获益分别为 4.0%、4.1% 和 2.1%。基于 TEXT/SOFT 研究的 STEPP 分析提示,OFS+AI 相较于 TAM 单药,在高危复发风险患者中 5 年 BCFI 的绝对获益率为 10%~15%。中危复发风险患者 5 年 BCFI 的绝对获益率为 5%~10%,低危复发风险患者 5 年 BCFI 的绝对获益约 3%。

2019 年 St. Gallen 全球专家组投票结果显示,支持联合 OFS 的考虑因素为,需要进行辅助化疗占 68.1%,年龄 ≤35 岁占 84.8%,中危、未进行化疗占 45.8%,淋巴结阳性占 68.9%,多基因检测显示,不良预后占 59.6%,同时 56.7% 的专家支持 OFS 的用药时间为 5 年^[8]。

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 OFS 治疗的时间为 5 年。对于部分危险程度较低的患者,也可以考虑治疗 2~3 年。在 OFS 的基础上,联合 AI 比联合 TAM 在 DFS、BCFI 和 DRFI 上获益更为明显,但也必须权衡临床获益和药物不良反应。

3 年轻乳腺癌患者卵巢功能保护的价值

(1)对于年轻早期乳腺癌患者如有生育意愿,可在辅助化疗同时给予 OFS,以降低卵巢功能衰竭的发生

率并提高后续妊娠可能。(2)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,妊娠完成后继续接受完整的内分泌治疗;但需告知患者中断内分泌治疗可能增加肿瘤复发及转移风险。

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。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。我国由于各种原因,很少采用此冷冻技术。因此,对于这部分患者,采用促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa) 对卵巢功能保护尤为重要。PROMISE 研究及 POEMS 研究提示,采用 GnRHa 可降低年轻患者闭经的发生率,并增加患者治疗后月经的恢复率,并有更多的女性实现了怀孕和安全分娩^[9-10]。2019 年 St. Gallen 全球专家组投票结果显示,激素受体阳性乳腺癌,如果需要保留生育功能,79.6% 的专家认为化疗期间可以加用 OFS^[8]。

4 绝经后激素受体阳性早期乳腺癌患者的内分泌治疗策略

(1)起始治疗推荐 AI 5 年。(2)对于完成 5 年初始 AI 治疗、耐受性良好并且符合以下条件之一可考虑延长内分泌治疗 3~5 年, $T_{1a/b}N_0M_0$ 除外:淋巴结阳性; $G_3; \geq T_2; Ki-67 > 30\%;$ 脉管内癌栓 (+)。

在 AI 类药物没有问世之前,5 年 TAM 同样是绝经后激素受体阳性早期乳腺癌患者内分泌治疗的金标准。ATAC、BIG198 以及 IES 研究显示,使用 AI,无论是阿那曲唑、来曲唑或依西美坦,均可进一步改善预后^[11-13]。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内分泌治疗。激素受体阳性早期乳腺癌患者可能存在术后 2~3 年和 8~10 年两大复发高峰,延长内分泌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。对于不能耐受 AI 的患者,辅助 TAM 治疗也是可以选择的策略。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依从性,所以需要权衡延长内分泌治疗带来的获益和不良反应。

顾问:

崔树德 左文述(山东省肿瘤医院乳腺病中心)

组长:

刘真真 闫敏 王承正

执笔人:

吴军召

专家团成员(按姓氏拼音排序)

崔树德 河南省肿瘤医院乳腺科
 陈秀春 河南省肿瘤医院乳腺科
 李连方 河南省肿瘤医院乳腺科
 刘法文 河南省肿瘤医院乳腺科
 刘真真 河南省肿瘤医院乳腺科
 刘明阁 河南省肿瘤医院病理科
 陆寓非 河南省肿瘤医院放疗科
 卢振铎 河南省肿瘤医院乳腺科
 律慧敏 河南省肿瘤医院乳腺科
 毛书明 河南省肿瘤医院乳腺科
 牛李敏 河南省肿瘤医院乳腺科
 乔江华 河南省肿瘤医院乳腺科
 秦 丽 河南省肿瘤医院乳腺科
 孙献甫 河南省肿瘤医院乳腺科
 孙亚冬 河南省肿瘤医院乳腺科
 宋 魏 河南省肿瘤医院病理科
 王承正 河南省肿瘤医院乳腺科
 王修身 河南省肿瘤医院放疗科
 吴军召 河南省肿瘤医院乳腺科
 夏庆欣 河南省肿瘤医院病理科
 闫 敏 河南省肿瘤医院乳腺科
 袁 鹏 河南省肿瘤医院乳腺科
 张崇建 河南省肿瘤医院乳腺科
 张梦玮 河南省肿瘤医院乳腺科

利益冲突:

本共识不存在与工作职责冲突的任何个人经济或非经济利益以及任何直接或间接的义务和责任。

参考文献

[1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289.

- [2] Buzdar A. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer[J]. Br J Cancer, 1998, 78(Suppl 4): 16-20.
- [3] 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.
- [4] Ferguson MJ, Dewar JA. Tamoxifen beyond 5 years—patients' decisions regarding entry to the aTTom trial[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(14): 1857-1859.
- [5] Cuzick J, Ambrosini 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.
- [6] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(2): 107-118.
- [7] Montemurro F, Perrone F, Geuna E. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 372(17): 1672-1673.
- [8] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer the St gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019[J]. Ann Oncol, 2019, 30(10): 1541-1557.
- [9] Del Mastro 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.
- [10] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 923-932.
- [11] 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.
- [12] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptorpositive 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] van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9762): 321-331.

收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2019-11-22

(编辑: 张焜)

【本文文献著录格式】

河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队. 河南省肿瘤医院乳腺癌辅助内分泌治疗专家共识[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(24): 1843-1845.
 DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.24.04