

新辅助内分泌治疗与新辅助化疗用于乳腺癌中的短期疗效 Meta 分析

陈甜甜¹, 潘跃银^{1,2}, 沈夏波²

(1.安徽医科大学第一附属医院肿瘤科,安徽 合肥 230022;

2.安徽省立医院肿瘤科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 对新辅助内分泌治疗和新辅助化疗在乳腺癌治疗中的短期疗效进行系统评价,以期临床诊疗工作中新辅助治疗方式的选择提供参考。方法 通过检索中国知网、万方、维普、中国期刊网全文数据库和 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Web of Science 等数据库,检索出直接比较新辅助内分泌治疗和新辅助化疗短期疗效的文献,采用 RevMan 5.3 作为数据分析工具进行 Meta 分析,比较两种方法的肿瘤缓解率(RR)、临床完全缓解率(cCR)、病理完全缓解率(pCR)和保乳率(BCS)。结果 最后纳入 13 篇文献,共 1380 例乳腺癌患者,其中新辅助内分泌组为 598 例(43.33%),新辅助化疗组为 782 例(56.67%)。Meta 分析结果显示:在 ER 阳性患者中,两组 RR[OR=0.79, 95%CI(0.58, 1.06), P=0.12], cCR[OR=0.45, 95%CI(0.15, 1.39), P=0.16], pCR[OR=0.56, 95%CI(0.28, 1.13), P=0.10], BCS[OR=1.23, 95%CI(0.83, 1.82), P=0.29]比较,差异无统计学意义(P>0.05);在 HER-2 阴性患者中,两组 cCR[OR=0.38, 95%CI(0.06, 2.33), P=0.30], pCR[OR=0.56, 95%CI(0.24, 1.32), P=0.19]比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 ER 阳性、HER-2 阴性的乳腺癌患者行新辅助内分泌治疗可以获得与新辅助化疗相似的疗效,但尚未表现出优势。新辅助内分泌治疗并不能使 ER 阳性患者得到更多获益。

关键词:乳腺癌;新辅助内分泌治疗;新辅助化疗

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.14.020

文章编号:1006-1959(2020)14-0067-06

Meta-analysis of Short-term Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy and Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer

CHEN Tian-tian¹, PAN Yue-yin^{1,2}, SHEN Xia-bo²

(1.Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China;

2.Department of Oncology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, Anhui, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the short-term efficacy of neoadjuvant endocrine therapy and neoadjuvant chemotherapy in breast cancer treatment, with a view to providing a reference for the selection of neoadjuvant treatment methods in clinical diagnosis and treatment. Methods By searching China HowNet, Wanfang, Weipu, China Journal Net full-text database and Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science and other databases, we retrieved the literature that directly compared the short-term efficacy of neoadjuvant endocrine therapy and neoadjuvant chemotherapy, using RevMan 5.3 Meta analysis as a data analysis tool, comparing the tumor remission rate (RR), clinical complete remission rate (cCR), pathological complete remission rate (pCR) and breast-conservation rate (BCS) of the two methods. Results Finally, 13 articles were included, a total of 1380 breast cancer patients, including 598 cases (43.33%) in the neoadjuvant endocrine group and 782 cases (56.67%) in the neoadjuvant chemotherapy group. Meta analysis results showed that: in ER-positive patients, RR [OR=0.79, 95%CI(0.58, 1.06), P=0.12], cCR (OR=0.45, 95%CI(0.15, 1.39), P=0.16), pCR[OR=0.56, 95%CI(0.28, 1.13), P=0.10], BCS [OR=1.23, 95%CI(0.83, 1.82), P=0.29], the difference was not statistically significant (P>0.05); In HER-2 negative patients, cCR[OR=0.38, 95%CI(0.06, 2.33), P=0.30], pCR [OR=0.56, 95%CI(0.24, 1.32), P=0.19], the difference was not statistically significant (P>0.05). Conclusion Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer patients with ER positive and HER-2 negative can obtain similar efficacy as neoadjuvant chemotherapy, but has not shown advantages. Neoadjuvant endocrine therapy does not benefit patients with positive ER.

Key words: Breast cancer; Neoadjuvant endocrine therapy; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌(breast cancer)是一种常见的恶性肿瘤,发病率位居女性恶性肿瘤的首位^[1]。近年来,乳腺癌的发病率与死亡率呈现逐年上升的趋势,并且在女性全部恶性肿瘤的发病、死亡中的占比也有所增加^[2,3]。乳腺癌的治疗有多种方式,研究显示^[4],在行手术治疗之前进行新辅助治疗能有效地增强临床疗效,新辅助治疗已成为治疗早期乳腺癌的重要手段之一。常见的新辅助治疗方式包括新辅助化疗(NCT)、新辅助内分泌治疗(NHT/NET)、新辅助抗人类表皮生长因子受体 2(HER-2)治疗。一直以来,无

论雌激素受体(ER)状态如何,新辅助化疗都作为新辅助治疗的首选^[5]。然而,新辅助化疗的治疗反应和获益因 ER 状态而异,与 ER 阴性肿瘤相比,ER 阳性肿瘤在新辅助化疗中收益较低,表现为较低的病理完全缓解率(pCR)^[6]。pCR 现已被当做新辅助化疗后无病生存期(DFS)和总生存期(OS)的替代终点^[7,8]。乳腺癌属于激素依赖性肿瘤,其中有约 75%为 luminal 型^[9],在这类乳腺癌中,内分泌治疗占据重要地位。因 ER 阳性乳腺癌难以从新辅助化疗中得到与其他类型乳腺癌相同的获益,新辅助内分泌治疗作为潜在的替代方式引起关注。目前已有研究显示^[10],新辅助内分泌治疗有助于减小肿瘤体积并增加保乳率。本研究通过 Meta 分析比较两种治疗方式的疗效,旨在为临床诊疗提供参考。

作者简介:陈甜甜(1992.4-),女,安徽合肥人,硕士研究生,住院医师,主要从事乳腺癌新辅助治疗研究

通讯作者:潘跃银(1965.11-),男,安徽合肥人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事乳腺癌与肺癌相关研究

1 资料和方法

1.1 文献检索策略 以 2019 年 7 月 1 日为时间节点, 对此前发表的、与乳腺癌新辅助治疗相关的文献进行检索, 检索的数据库包括: 中国知网、万方、维普、中国期刊网全文数据库和 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Web of Science 等数据库, 检索涉及的关键词包括 “Breast cancer/Neoplasms” “Locally advanced breast cancer” “Neoadjuvant Therapy” “Hormonal Therapy” “Endocrine Therapy” “Tamoxifen” “Aromatase Inhibitors” “Antineoplastic Agents, Hormonal” “Chemotherapy”。

1.2 文献的纳入和排除标准 纳入标准: ①纳入研究的病例需为经病理确诊为乳腺癌的患者, 且无远处转移; ②文献中直接对比 NHT 和 NCT 在乳腺癌治疗中的疗效; ③研究结果需含有 RR、cCR、pCR、BCS 等数据作为客观指标, 或其提供的数据可通过计算得到上述指标。排除标准: ①重复发表的文献; ②会议摘要、综述、个案报道类研究。

1.3 文献数据的提取方法 由 2 名研究者对文献进行独立检索, 然后单独阅读、评价, 根据纳入标准来确定合格的文献。如果出现分歧, 则由第 3 位研究者进行评价, 并通过共同讨论决定是否纳入。从每个符合条件的研究中提取的数据包括作者的名称, 期刊名称, 出版时间, 具体试验设计, 患者的入选标准, 患者的基线特征(肿瘤分期, 分子分型, 是否绝经等), 具体的治疗方案, 药物剂量, 终点以及不良事件。

1.4 文献质量评价 根据 Cochrane 评价标准中文献质量评价方法和 Jadad 量表对所纳入的随机对照试验进行质量评价。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网的软件 RevMan 5.3 作为数据分析工具, 根据不同的情况, 分别采用固定效应模型和随机效应模型对数据进行分析, 应用 χ^2 检验来判断各研究间的异质性, 如果各研究间具有统计学同质性 ($P>0.05$, $I^2\leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行荟萃分析; 若各研究间存在统计学异质性 ($P\leq 0.05$, $I^2>50\%$), 则在分析时采用随机效应模型, 采用随机效应模型分析获得的结果将更加保守。所有统计分析均使用 RevMan 5.3 执行, 所有的 P 值都是双侧检验值。应用 RevMan 5.3 绘制漏斗图, 来评价发表偏倚对本研究的影响。

2 结果

2.1 文献检索结果 本研究最终纳入 13 篇文献^[11-23]。包含前瞻性随机对照试验(RCT)4 篇^[11,13-15], 前瞻性非随机对照试验 6 篇^[12,18,20-23], 回顾性分析 3 篇^[16,17,19]。纳入的 13 项研究中所包含的病例大多来自欧美国家, 以绝经后患者为主, 纳入病例大多为 ER 阳性、HER-2 阴性患者。共纳入了 1380 例乳腺癌患者, 其中新辅助内分泌组为 598 例(43.3%), 新辅助化疗组为 782 例(56.7%)。各研究的一般特征见表 1。

2.2 文献质量评价 运用 Jadad 量表对纳入的 4 篇 RCT 进行质量评价, 其中两篇 3 分, 两篇 2 分, 总体质量一般, 见表 2。

表 1 纳入研究的一般特征

第一作者及年份	样本量	NHT	NCT	ER 状态		HER-2 状态	是否绝经
				NHT	NCT		
Gazet, 1991 ^[11]	60	30	30	未报导	未报导	未报导	未报导
Gazet, 2001 ^[12]	100	47	53	ER+	ER-	未报导	未报导
Palmieri, 2014 ^[13]	44	22	22	ER+	ER+	均有(HER-2-占 86.4%)	绝经后
Semiglazov, 2007 ^[14]	239	121	118	ER+	ER+	未报导	绝经后
Alba, 2012 ^[15]	95	48	47	ER+	ER+	阴性	未报导
Marcus, 2013 ^[16]	99	27	72	ER+	ER+	阴性	绝经后
Thomas, 2007 ^[17]	91	53	38	ER+	ER+/-	未报导	未报导
LeVasseur, 2019 ^[18]	102	51	51	ER+	ER+	阴性	未报导
Wright, 2015 ^[19]	140	57	83	ER+	ER+	阴性	绝经后
骆成玉, 2007 ^[20]	132	9	123	未报导	未报导	未报导	未报导
贾海峰, 2011 ^[21]	76	21	55	ER+	ER-	均有(HER-2-占 78.9%)	绝经后
张斌明, 2016 ^[22]	86	42(多合并症)	44	ER+	ER+/-	未报导	不限(均为 65 岁以上)
刘战平, 2018 ^[23]	116	70	46	ER+或 PR+	ER+或 PR+	阴性	绝经后

表 2 Jadad 量表

第一作者及年份	随机分配序列产生方法	双盲法	退出与失访	总分
Gazet, 1991 ^[11]	1	0	1	2
Palmieri, 2014 ^[13]	2	0	1	3
Semiglazov, 2007 ^[14]	2	0	1	3
Alba, 2012 ^[15]	1	0	1	2

2.3 Meta 分析的结果

2.3.1 NHT 组与 NCT 组 RR 比较 本研究纳入的 13 篇文献均报导了患者的 RR, 根据 13 项研究的 RR, 获得的比值比(odds ratio, OR)为 0.56 [95% CI (0.35, 0.90)], NHT 组与 NCT 组的 RR 比较, 差异有统计学意义($P=0.02$), 见图 1; 对肿瘤缓解率进行亚

组分析,结果显示:ER 阳性^[13-16,18,19,23]亚组,NHT 组和 NCT 组的 RR 比较,差异无统计学意义 [$OR=0.79,95\% CI (0.58,1.06),P=0.12$],见图 2;HER-2 阴性亚组^[15,16,18,19,23],NHT 组和 NCT 组的 RR 比较,差异有统计学意义 [$OR=0.64,95\% CI (0.44,0.93),P=0.02$],见图 3。

2.3.2 两组 cCR 比较 纳入的研究中有 11 项^[11-15,17,18,20-23]报导了 cCR,Meta 分析结果提示 NHT 组和 NCT 组的 cCR 比较,差异有统计学意义 [$OR=0.29,95\% CI (0.12,0.69),P=0.005$],见图 4;亚组分析显示,ER 阳性组^[13-15,18,23],NHT 组和 NCT 组的 cCR 比较,差异无统计学意义 [$OR=0.45,95\% CI (0.15,1.39),P=0.16$],

见图 5;HER-2 阴性组^[15,18,23],NHT 组和 NCT 组的 cCR 比较,差异无统计学意义 [$OR=0.38,95\% CI (0.06,2.33),P=0.30$],见图 6。

2.3.3 两组 pCR 比较 纳入的研究中,有 9 项^[13-16,18-21,23]研究报导了 pCR,Meta 分析结果显示,NHT 组和 NCT 组的 pCR 无统计学差异 [$OR=0.95,95\% CI (0.28,1.06),P=0.07$],见图 7;ER 阳性组中^[13-16,18,19,23],NHT 组和 NCT 组的 pCR 无统计学差异 [$OR=0.56,95\% CI (0.28,1.13),P=0.10$],见图 8;HER-2 阴性组^[15,16,18,19,23],NHT 组和 NCT 组的 pCR 无统计学差异 [$OR=0.56,95\% CI (0.24,1.32),P=0.19$],见图 9。

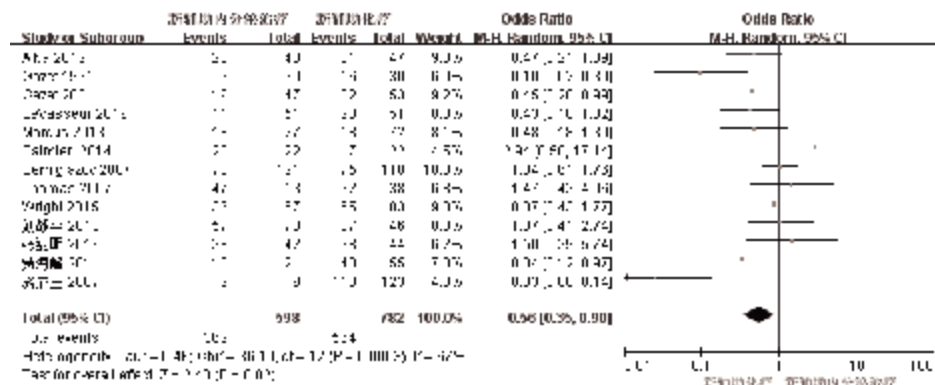


图 1 NHT 组与 NCT 组肿瘤缓解率比较

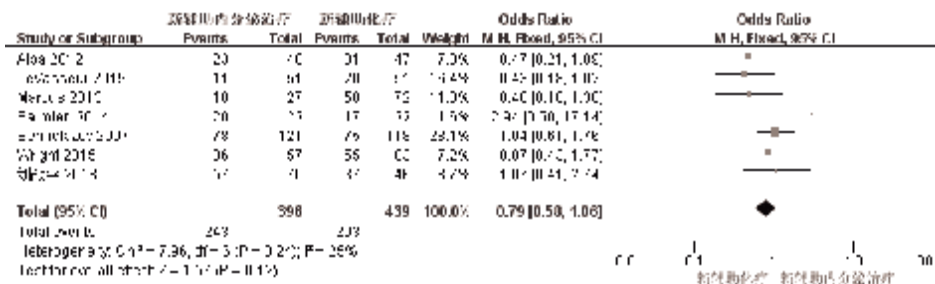


图 2 ER 阳性亚 NHT 组与 NCT 组肿瘤缓解率比较

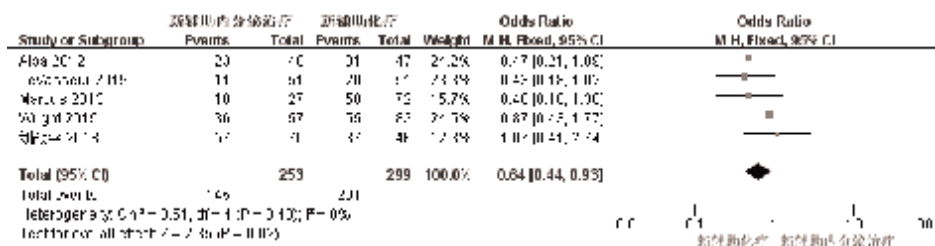


图 3 HER-2 阴亚 NHT 与 NCT 组肿瘤缓解率比较

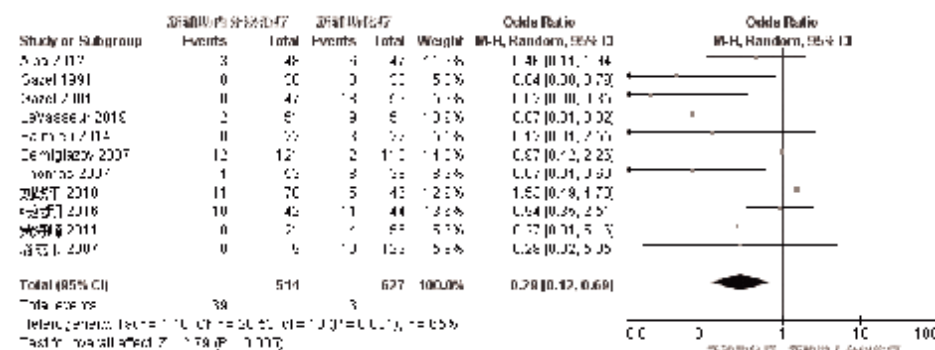


图 4 NHT 组与 NCT 组临床完全缓解率比较

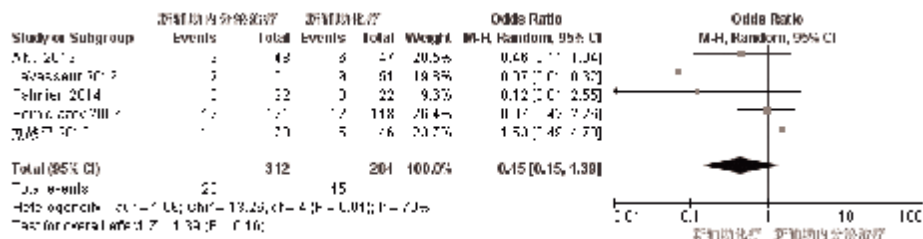


图 5 ER 阳性 NHT 组与 NCT 组临床完全缓解率比较

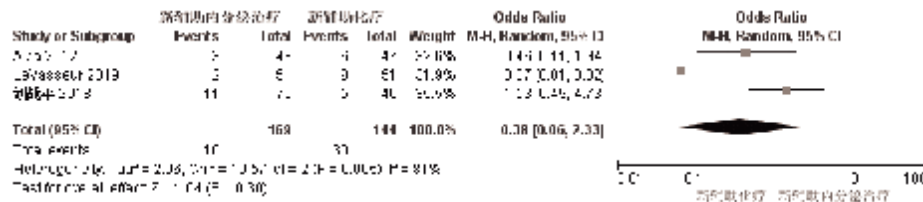


图 6 HER-2 阴性 NHT 与 NCT 组临床完全缓解率比较

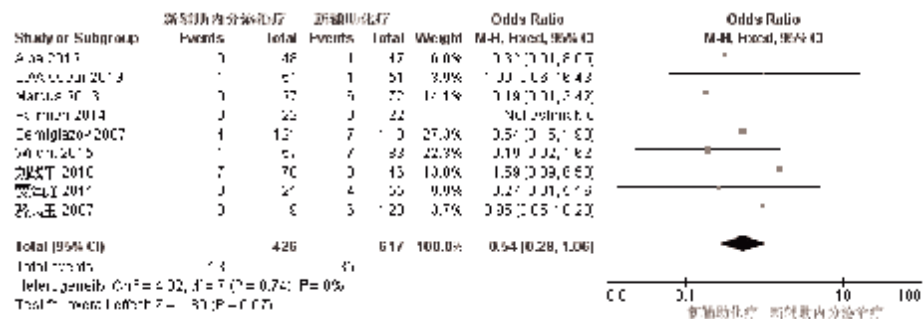


图 7 NHT 组与 NCT 组病理完全缓解率比较

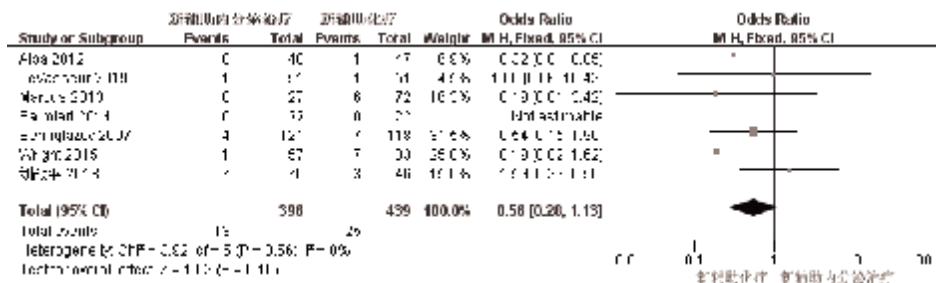


图 8 ER 阳性 NHT 组与 NCT 组病理完全缓解率比较

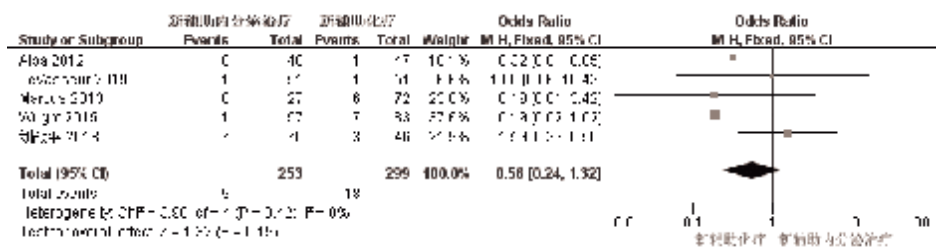


图 9 HER-2 阴性 NHT 组与 NCT 组病理完全缓解率比较

2.3.4 两组 BCS 比较 纳入的研究中有 4 项^[13-15,18]报导了 BCS,4 项研究纳入的病例均为 ER 阳性,通过荟萃分析得出 NHT 组和 NCT 组的 BCS 无统计学差异 [$OR=1.23, 95\% CI (0.83, 1.82), P=0.29$], 见图 10。

2.5 偏倚分析 纳入 13 篇文献均报导了患者的 RR, 通过 RevMan5.3 绘制漏斗图, 认为可能存在发表偏倚, 见图 11。纳入的 11 项研究^[11-15,17,18,20-23]报导了 cCR, 进一步绘制漏斗图提示可能存在发表偏倚, 见图 12。

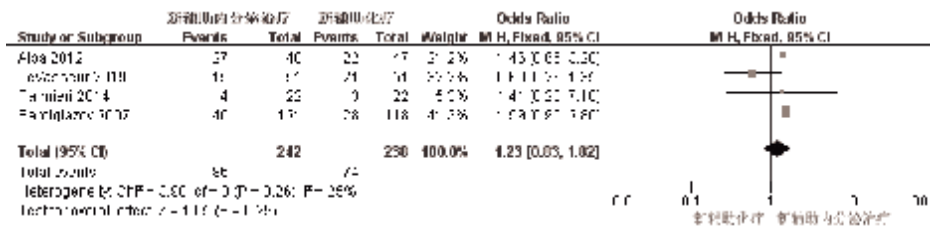


图 10 NHT 组与 NCT 组 BCS 病理完全缓解率比较

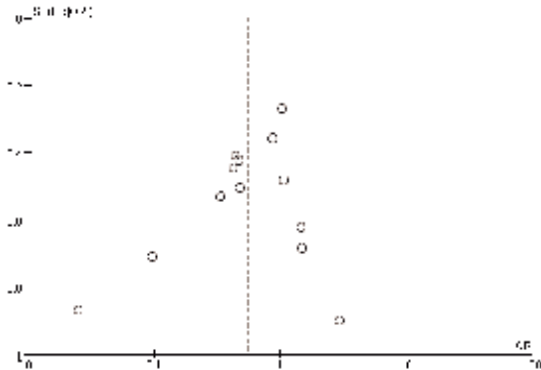


图 11 两组肿瘤缓解率比较漏斗图

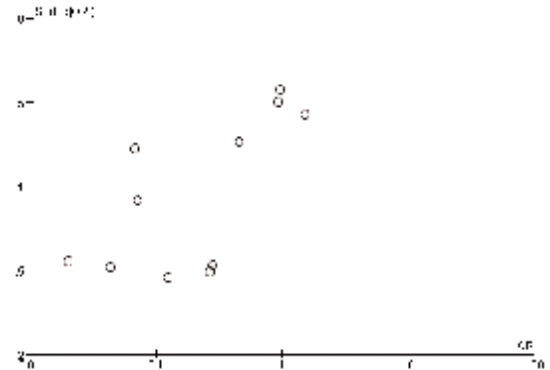


图 12 两组临床完全缓解率比较漏斗图

3 讨论

本研究共纳入 13 篇文献,因研究之间存在异质性,故根据入组病例的 ER 状态、HER-2 状态进行亚组分析。结果显示,在 ER 阳性亚组 NHT 与 NCT 在 RR、cCR、pCR、BCS 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HER-2 阴性亚组 NHT 与 NCT 在 cCR、pCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HER-2 阴性亚组的 RR 指标分析结果显示:NHT 与 NCT 两组 RR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。该亚组共纳入 5 项研究^[15,16,18,19,23],四项^[15,16,19,23]均提示两种治疗方式 RR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),差异主要来源是 LeVasseur N 等^[18]的研究,其中 NHT 组应用内分泌治疗的中位时间是 90 d。而目前公认的是内分泌治疗起效较慢,至少需 4~6 个月才能获得最大的治疗反应^[24],且纳入的其余 4 项研究 NHT 组治疗时间均 >4 个月,还有待更多的研究来进一步验证。

本研究结果显示 NHT 与 NCT 短期疗效相当,但 NHT 毒性更低,耐受性更好,对于符合 NHT 治疗指征且不能耐受 NCT 的患者,也可以考虑优先选择 NHT 治疗。此外,新辅助内分泌治疗药物多为口服,应用方便,价格便宜,而新辅助化疗药物需定期住院使用,考虑到频繁住院花费、人力消耗,甚至部分患者对化疗的恐惧等心理状态,在能取得相同疗效的情况下,新辅助内分泌治疗可以作为一个选择。

本研究的局限性在于:①纳入的研究以小样本研究为主,回顾性分析、非随机临床试验较多,存在回忆偏倚、选择偏倚、失访偏倚等;②会议摘要没有纳入;③只比较了单一内分泌治疗与化疗在作为新辅助治疗时的区别。

参考文献:

- [1]Jemal A,Bray F,Center MM,et al.Global cancer statistics,2012[J].Ca Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [2]Higginson J.International Agency for Research on Cancer[J].Encyclopedia of Toxicology,2014,133(12):1067-1069.
- [3]张敏璐,黄哲宙,郑莹.中国 2008 年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测 [J]. 中华流行病学杂志,2012,33(10):1049-1051.
- [4]汪林军,王腾,吴小红,等.血浆微泡乳腺癌耐药蛋白 mRNA 水平对乳腺癌化疗疗效的预测价值 [J]. 中华实验外科杂志,2015,32(5):976-978.
- [5]Kaufmann M,von Minckwitz G,Smith R,et al.International-Expert Panel on the Use of Primary (Preoperative)Systemic Treatment of Operable Breast Cancer:Review and Recommendations[J].Journal of Clinical Oncology,2003,21(13):2600-2608.
- [6]Colleoni M,Viale G,Zahrieh D,et al.Chemotherapy Is More Effective in Patients with Breast Cancer Not Expressing Steroid Hormone Receptors:A Study of Preoperative Treatment [J].Clinical Cancer Research,2004,10(19):6622-6628.
- [7]Cortazar P,Zhang L,Untch M,et al.Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer:the CT-NeoBC pooled analysis[J].Lancet,2014,384(9938):164-172.
- [8]Chollet P,Amat S,Cure H,et al.Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer [J].British Journal of Cancer,2002,86(7):1041-1046.
- [9]Barroso-Sousa R,Silva DD,Alessi JV,et al.Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer:current role and future perspectives[J].Ecanermedalscience,2016(10):609.
- [10]Fontein DB,Charehbili A,Nortier JW,et al.Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal,hormone receptor-positive breast cancer patients-A phase II trial [J].European Journal of Cancer,2014,50(13):2190-2200.

(下转第 75 页)

(上接第 71 页)

- [11]Gazet JC,Ford HT,Coombes RC.Randomised trial of chemotherapy versus endocrine therapy in patients presenting with locally advanced breast cancer(a pilot study)[J].British Journal of Cancer,1991,63(2):279-282.
- [12]Gazet JC,Ford HT,Gray R,et al.Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer:Results of a randomised trial using formestane and methotrexate,mitozantrone and mitomycin C(MMM)chemotherapy[J].Annals of Oncology,2001,12(5):685-691.
- [13]Palmieri C,Cleator S,Kilburn LS,et al.NEOCENT:a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer [J].Breast Cancer Res Treat,2014,148(3):581-590.
- [14]Semiglazov VF,Semiglazov VV,Dashyan GA,et al.Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer[J].Cancer,2007,110(2):244-254.
- [15]Alba E,Calvo L,Albanell J,et al.Chemotherapy (CT)and hormone therapy(HT)as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients:results from the GEICAM/2006-03,a multicenter, randomized,phase-II study [J].Annals of Oncology,2012,23(12):3069-3074.
- [16]Marcus DM,Switchenko JM,Prabhu R,et al.Neoadjuvant hormonal therapy is associated with comparable outcomes to neoadjuvant chemotherapy in post-menopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer[J].Front Oncol,2013,27(3):317.
- [17]Thomas JSJ,Julian HS,Green RV,et al.Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy:a common association between letrozole therapy and central scarring[J].Histopathology,2007,51(2):219-226.
- [18]LeVasseur N,Willemsma KA,Li H,et al.Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in ER-positive Breast Cancer:Results From a Prospective Institutional Database[J].Clinical Breast Cancer,2019,19(6):e683-e689.
- [19]Wright JL,Saigal K,Reis IM,et al.Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+HER2-Breast Cancer [J].American Journal Of Clinical Oncology,2015,40(5):398-411.
- [20]骆成玉,林华,季晓昕,等.乳腺癌新辅助治疗的临床效果评价[J].北京医学,2007(5):273-275.
- [21]贾海峰,刘艳艳.绝经后乳腺癌术前新辅助治疗临床应用[J].中国普通外科杂志,2011,20(11):1282-1283.
- [22]张斌明,盛志娟,姜专基,等.老年乳腺癌新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的疗效观察[J].甘肃医药,2016,35(12):907-909.
- [23]刘战平,刘俊彪.绝经后激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗对比新辅助化疗的非劣性研究 [J].临床与病理杂志,2018,38(1):69-73.
- [24]Cardoso F.Neoadjuvant endocrine therapy:for whom,for how long[J].Clinical and Translational Oncology,2012,14(2):81-82.

收稿日期:2020-05-24;修回日期:2020-06-10

编辑/肖婷婷