

促性腺激素释放激素类似物联合化疗治疗 绝经前早期乳腺癌患者 Meta 分析

王 茜, 任国胜

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

摘 要: [目的] 系统评价促性腺激素释放激素类似物联合化疗治疗早期绝经前乳腺癌患者的有效性。[方法] 数据库检索国内外 1996~2018 年发表的促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa) 联合化疗治疗早期绝经前乳腺癌患者的前瞻性随机对照临床试验研究, 对符合纳入标准的研究使用 Jadad 评分进行文献质量评价, 并使用 STATA 12.0 软件进行 meta 分析。[结果] 共纳入 5 项 III 期随机对照临床试验。Meta 分析结果显示, 与单纯化疗相比, GnRHa 联合化疗治疗早期绝经前乳腺癌患者不能延长其无病生存期 ($HR=0.880, 95\%CI: 0.769\sim 1.006, P=0.06$), 但能延长总生存期($HR=0.808, 95\%CI: 0.660\sim 0.988, P=0.038$)。[结论] GnRHa 联合化疗治疗早期绝经前乳腺癌患者优于单纯化疗, 但尚需要进一步研究。

关键词: 促性腺激素释放激素类似物; 化学治疗; 绝经前; 乳腺癌; meta 分析

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)05-0418-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B008

Adjuvant Chemotherapy Followed by Gonadotropin-Releasing Hormone Analog for Premenopausal Early Stage Breast Cancer: A Meta-Analysis

WANG Qian, REN Guo-sheng

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: [Objective] To systematically evaluate the efficacy of gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) combined with adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early stage breast cancer. [Methods] The prospective random control trials comparing adjuvant chemotherapy with or without GnRHa for premenopausal women with early stage breast cancer published in the domestic and overseas during 1996 to 2018 were searched. Jadad grading standard was used to appraise the quality of the included studies. STATA 12.0 was used to conduct the Meta-analysis. [Results] With 5 eligible phase III randomized controlled clinical trials identified, the analysis demonstrated that premenopausal women with early stage breast cancer did not benefit in disease-free survival (DFS)($HR=0.880, 95\% CI: 0.769\sim 1.006, P=0.06$), but derived benefit in overall survival($HR=0.808, 95\%CI: 0.660\sim 0.988, P=0.038$) from the addition of GnRHa to adjuvant chemotherapy. [Conclusion] GnRHa combined with adjuvant chemotherapy may improve the overall survival for premenopausal patients with early stage breast cancer.

Subject words: gonadotropin-releasing hormone analog; chemotherapy; premenopausal; breast cancer; meta-analysis

2015 年我国乳腺癌发病约 26.9 万例, 死亡病例约 7.0 万例, 发病率及死亡率呈逐年上升的趋势^[1-3]。乳腺癌系统性辅助治疗的地位也逐渐上升, 对提高患者术后长期生存率有重要意义^[4]。相较于老年患者, 绝经前女性乳腺癌患者肿瘤进展较快, 预后较

差。化疗可以降低乳腺癌复发率、提高患者生存率, 但其引起的心衰、神经病变、骨质疏松、尤其是卵巢功能提早衰竭等副反应也越来越受到重视^[5,6]。促性腺激素释放激素类似物是内分泌治疗中的一种卵巢去势药物, 可以通过抑制雌激素产生, 达到减缓术后肿瘤细胞增殖, 提高患者生存率。研究表明化疗联合促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa) 可提高患者无病生存率, 保

通信作者: 任国胜, 教授, 博士生导师, 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆医科大学附属第一医院(400016), E-mail: luckyalways66@163.com

收稿日期: 2018-04-11; **修回日期:** 2018-07-23

护卵巢功能^[7-9]。卵巢去势还包括手术切除卵巢、卵巢放疗等,但 GnRHa 停止使用后可恢复卵巢功能,具有可逆、副作用小等优点^[10]。多项前瞻性随机对照临床试验对化疗联合 GnRHa 的无病生存率获益及总生存率获益尚不统一^[11-15]。本研究旨在通过使用 meta 分析方法评价化疗联合 GnRHa 治疗绝经前早期乳腺癌的临床试验,评价化疗联合 GnRHa 治疗的有效性。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 Pubmed、EMBASE、Cochrane 图书馆等数据库,检索时间范围 1966~2018 年。检索关键词包括“乳腺癌 (breast cancer)”、“化疗(chemotherapy)”、“随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)”、“促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa)”、“戈舍瑞林(goserelin)”、“布舍瑞林(buserelin)”、“曲普瑞林(triptorelin)”和“亮普利特(leuprolide)”等。

1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)研究设计:公开发表Ⅲ期 RCTs,含试验组和对照组,可以为非盲法试验。(2)研究对象:激素受体阴性或阳性(生化或免疫组化检测法)绝经前早期乳腺癌患者,腋窝淋巴结阳性或阴性患者。(3)干预措施:试验组为化疗与促性腺激素释放激素类似物药物序贯应用或联合应用;对照组为单用化疗。(4)终点指标:终点指标为无病生存期、总生存期。(5)随访时间:中位随访时间不低于 4 年。(6)组间基线均衡性好,可比性强。

排除标准:(1)不可手术的晚期乳腺癌患者;(2)绝经后女性;(3)非前瞻性 RCTs 等;(4)重复发表文献;(5)疗效指标不明确或者无关的研究。

1.3 数据提取

根据《Cochrane 系统评价干预措施手册》^[16],结合本研究目的制定数据提取方案,主要内容包括研究名称、年份、中位随访时间、干预措施、样本量、年龄、激素受体、腋窝淋巴结转移情况等。

1.4 质量评价

对符合标准的 RCTs 按照 Jadad 评分法进行质量评价^[17],以随机分组方法、是否采用盲法和失访/退出等各项指标对纳入研究打分,其中 0~2 分研究

为低质量,3~4 分研究为较高质量,5 分研究为高质量。

1.5 统计学处理

研究采用 STATA 12.0 软件进行 meta 分析。无病生存期(disease free survival, DFS)定义为从随机化或手术后开始至疾病进展或患者死亡时间 [其中 GABG-IVB-93 研究中的无事件生存时间(event-free survival, EFS),因所在研究中的定义与其他 4 项研究中的 DFS 定义相同,故可纳入]。采用 DFS 作为主要终点指标,次要终点主要包括总生存期(overall survival, OS)。分别提取两者风险比作为 meta 分析合并效应量。选择风险比作为效应量。检验合并效应量的显著性, P 取 0.05,检验异质性显著性取 0.1。用 Q 检验和 I^2 值对纳入研究间异质性进行检验。当 $P < 0.1$ 或者 $I^2 > 50\%$ 时,认为各研究间存在异质性。

采用 STATA 12.0 创建漏斗图或行 Begg 及 Egger 检验检查发表偏倚。漏斗图倒置、对称或 Begg、Egger 的 P 值 > 0.05 提示无发表偏倚;漏斗图两侧不对称有偏向或 Begg、Egger 的 P 值 < 0.05 提示有发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献研究描述

按照检索方法及策略,根据纳入标准和排除标准进行筛选,最终纳入 5 项Ⅲ期 RCTs 研究,被纳入研究的基本特征见 Table 1。这些研究中有 3 组研究被排除在外:INT0101 试验中化疗联合戈舍瑞林及他莫昔芬组因干预方式不符合被排除,IBCSG 试验中单用戈舍瑞林组因干预措施不符合被排除,IBCSG 试验中因文章未显示雌激素受体阴性、阳性患者 DFS 与 OS 的总风险比(hazard ratio, HR),且雌激素受体阴性亚组的样本量小,故将此组排除。因此,共纳入 2844 例受试者。

所有研究均为随机试验,但仅有 1 项未提及随机分组序列产生方法,其中 Lambertini 研究提及使用盲法,其余研究都未详述盲法过程或未使用盲法。5 项试验均以 DFS/EFS 为主要研究终点,3 项研究包含了次要研究终点 OS。各项试验均对患者的人群特点进行了详细分析。纳入研究质量评价得分见 Table 2。

Table 1 The general condition of studies

Author and year	Code	Test group/ Control group	Time span	Characteristic of population	Method of therapy	Year of follow-up	Endpoint
Nancy 2005	INT0101	502/494	1989~1994	Pre ER+or/and PR+	CAF*6cycles vs CAF*6cycles+ Goserelin5y vs CAF*6cycles+ Goserelin 5y+Tamoxifen 5y	9.6	DFS、OS
Kaufmann 2007	GABAIN-B-93	384/392	1993~2000	PreHR-/HR+ pT1~3N0~3M0	CMF*3cycles (N0~3)/EC1*4cycles →CMF *3cycles(N4~9) vs CMF*3cycles (N0~3)/EC*4cycles → CMF *3cycles(N4~9)+Goserelin 2y	5.5/4	EFS、OS
Lambertini 2015	PROMISE-GIM6	148/133	2003~2008	PreHR+/HR- stage I ~Ⅲ	Triptorelin+Chemotherapy vs Chemotherapy	7.3	DFS
Moore 2015	POEMS	105/113	2004~2011	Pre HR- stage I ~Ⅲ A	Chemotherapy vs Chemotherapy+ Goserelin	4.1	DFS、OS
International 2010	IBCSG	282/291	1990~1999	PreER+/ER- T1~3N0M0	CMF*6cycles vs Goserelin 24m vs CMF*6cycles+Goserelin 18m	12.1	DFS、OS

2.2 异质性检验及 Meta 分析结果

2.2.1 无病生存期风险比

5 项研究评估了针对无病生存期 DFS 风险比,研究结果间不存在异质性 ($I^2=34.6\%$, $P=0.191$),因此采用随机效应模型。Meta 结果显示 GnRHa 联合化疗对比单纯化疗不能降低疾病复发、转移甚至死亡的风险,不能延长无病生存期,两组差异无统计学意义($HR=0.880$, 95% $CI:0.769\sim1.006$, $P=0.06$) (Figure 1)。

2.2.2 总生存期风险比

3 项研究评估了针对总生存期的风险比,各研究结果间不存在异质性 ($I^2=35.7\%$, $P=0.211$),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,与单纯化疗相比,GnRHa 联合化疗可降低任何原因导致的死亡风险,延长患者总生存期 ($HR=0.808$, 95% $CI:0.660\sim0.988$, $P=0.038$) (Figure 2)。

2.2.3 发表偏倚

DFS 风险比的漏斗图较集中但缺乏对称性,考虑是由纳入研究数较少引起,故采用 Begg 及 Egger 检验来评估发表偏倚 (Figure 3、Figure 4), P 值均大于 0.05,故不存在发表偏倚。

OS 研究发表偏倚 OS 风险比的漏斗图缺乏对称性及集中性,同样考虑系研究数量少所引起,采用 Begg 及 Egger 检验 (Figure 5、6),Begg 检验 $P>0.05$,

Table 2 The score of enrolled studies' quality

Study	Randomization	Double blinding	Randomization	Jadad score
Nancy 2005	1	1	1	3
Kaufmann 2007	2	0	1	3
Lambertini 2015	2	2	1	5
Moore 2015	2	1	1	4
International 2010	2	1	1	4

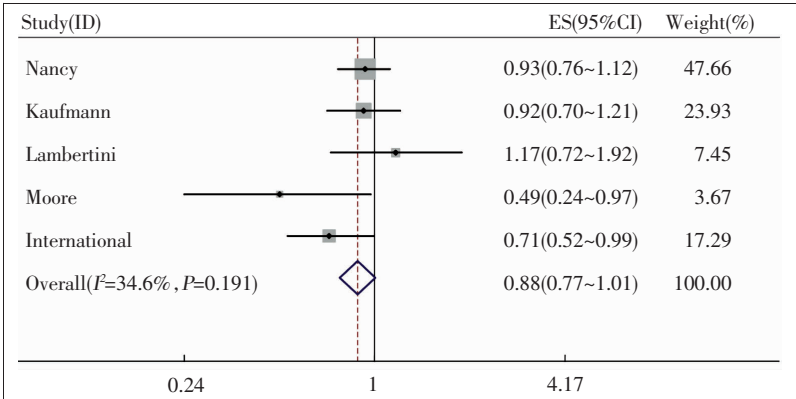


Figure 1 The forest map of DFS between GnRHa combined with chemotherapy group and chemotherapy group

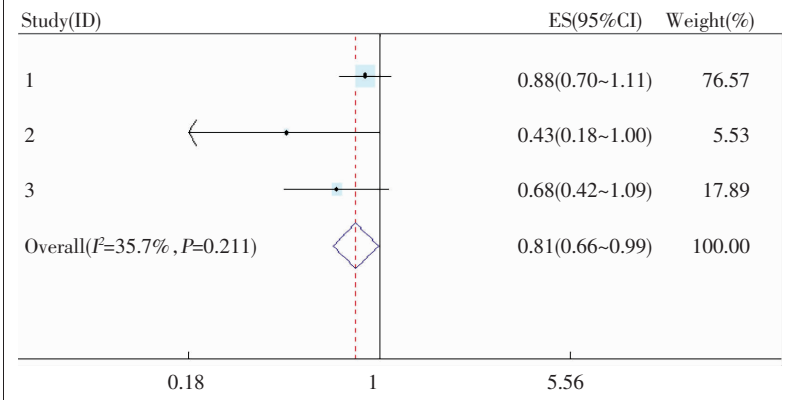


Figure 2 The forest map of DFS between GnRHa combined with chemotherapy group and chemotherapy group

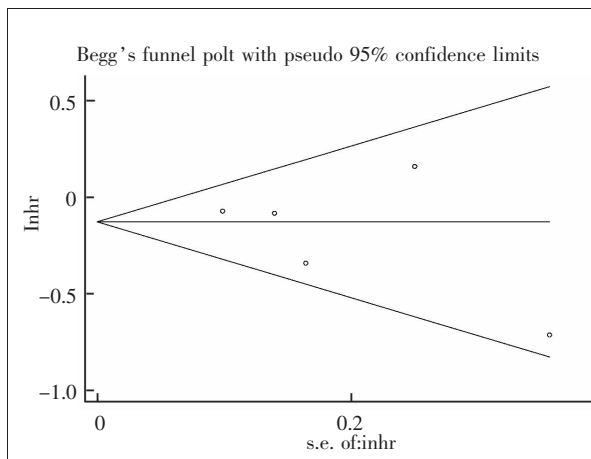


Figure 3 The Begg's test of DFS

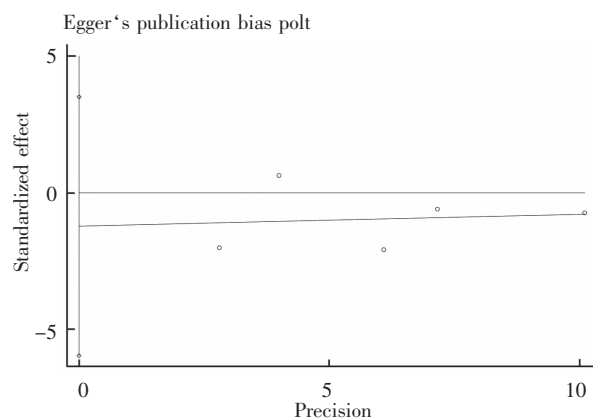


Figure 4 The Egger's test of DFS

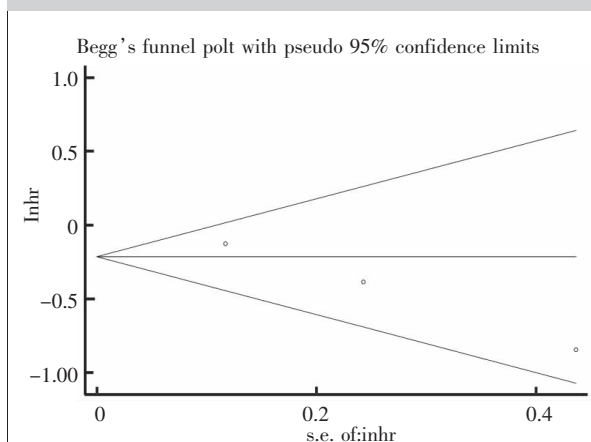


Figure 5 The Begg's test of OS

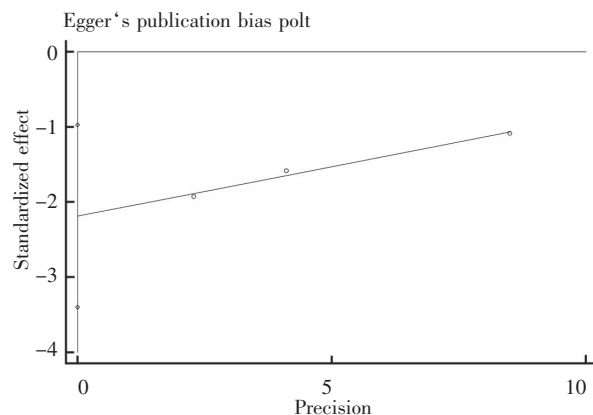


Figure 6 The Egger's test of OS

Egger 检验中 $P < 0.05$ 可能存在发表偏倚。

3 讨论

乳腺癌全身系统性辅助治疗包括化疗及内分泌治疗,化疗联合方案受到普遍认可。内分泌治疗包括三苯氧胺、第三代芳香化酶抑制剂和促性腺激素释放激素类似物 GnRHa。GnRHa 联合化疗的治疗方式因其生存受益及卵巢功能保护受到广泛关注^[4-15]。

本 Meta 分析共纳入了 5 项临床试验研究,结果显示 GnRHa 联合化疗治疗早期绝经前乳腺癌患者不能延长患者的无病生存期 ($HR=0.880, 95\%CI: 0.769 \sim 1.006, P=0.06$), 联合分析 3 项研究结果显示 GnRHa 联合化疗可延长总生存期 ($HR=0.808, 95\%CI: 0.660 \sim 0.988, P=0.038$)。风险比是最适合生存分析资料的效应量指标,它不受时间节点的影响。Meta 分析结果显示, GnRHa 联合化疗辅助治疗早期绝经

前乳腺癌患者,其出现疾病进展或死亡的概率是单用化疗的 0.88 倍,疾病复发或疾病进展风险下降 12%;GnRHa 联合化疗辅助治疗早期绝经前乳腺癌患者,其出现任何原因导致死亡的可能性是单用化疗的 0.808 倍,死亡风险下降 19.2%。

本 Meta 分析共纳入 5 项研究中,样本量在不同人群特征如激素受体阴性、阳性中差异较大,2844 例总样本量中 2106 例为激素受体阳性,仅 734 例为激素受体阴性,在 Kaufmann 等 GABA 研究中,试验组激素受体阳性患者 DFS 获益,但无显著性差异 ($HR=0.77, 95\%CI: 0.47 \sim 1.24, P=0.27$), 而试验组激素受体阴性者未获益 ($HR=1.01, 95\%CI: 0.72 \sim 1.42, P=0.97$),且由于随访年限较短,故未对总生存率进行描述与分析。Nancy 等 INT 0101 研究只纳入分析了试验组和对照组间激素受体阳性患者的 DFS 与 OS,均无统计学意义。Lambertini 的 PROMISE-GIM6 显示,受体阳性患者间 DFS 差异有统计学意义 ($P=$

0.05)。Moore 等参与的 POEMS 研究对象激素受体均为阴性,结果表明 DFS 与 OS 的 HR 均 <1 ,并有统计学意义,但该研究样本量较小。

本 meta 分析得出的以下结论:GnRHa 联合化疗治疗早期绝经前乳腺癌患者不能延长无病生存期,但可显著性延长总生存期。但由于纳入研究样本量、数据不全难以提取等多方面因素,无法完成亚组分析,故需要未来更多相关随机对照研究数据支持。

综上所述,GnRHa 联合化疗治疗早期围绝经期乳腺癌患者不能延长患者的无病生存期,但提高总生存期,但以上结果均受到研究样本量、研究人群特点等多方面因素的影响,尚需要未来进一步临床数据支持。

参考文献:

- [1] Jiang X, Tang H, Chen T. Epidemiology of gynecologic cancers in China[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(1): e7.
- [2] Zuo TT. The analysis of the research progress in the population of breast cancers in China[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(14): 639–642. [左婷婷. 中国乳腺癌全人群生存率分析研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(14): 639–642.]
- [3] Chen WQ, Zheng RS, Peter D. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] Shen KW, Shen ZZ. The current status and progress of systemic adjuvant therapies after the surgery of breast cancer[J]. China Oncology, 2003, 13(4): 293–296. [沈坤炜, 沈镇宙. 乳腺癌术后系统性辅助治疗的现状和进展[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(4): 293–296.]
- [5] Monica Castiglione-Gertsch, Anne O'Neill, Karen N. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(24): 1833–1845.
- [6] Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma [J]. Cancer, 2006, 106(3): 514–523.
- [7] Jankowitz RC, McGuire KP, Davidson NE. Optimal systemic therapy for premenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer[J]. Breast, 2013, 22(suppl 2): S165–S170.
- [8] Goel S, Sharma R, Hamilton A, et al. The Cochrane Collaboration[M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [9] Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2009, 19(2): 343–353.
- [10] Sun WL, Zhao YB. The new progress of drugs of ovarian suppressions for breast cancers[J]. Practical Oncology Journal, 2014, 28(1): 81–84. [孙伟玲, 赵艳滨. 乳腺癌药物卵巢去势新进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2014, 28(1): 81–84.]
- [11] Karlsson P, Sun Z, Braun D, et al. Long-term results of international breast cancer study group trial VIII: adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(10): 2216–2226.
- [12] Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemohormonotherapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT0101 (E5188)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 5973–5981.
- [13] Kaufmann M, Graf E, Jonat W, et al. A randomized trial of goserelin versus control after adjuvant risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(16): 2351–2358.
- [14] 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.
- [15] Lambertini M, Boni L, Michelotti A. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(24): 2632–2640.
- [16] Cochrane library. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[M]. John Wiley & Sons, 2008.
- [17] Ma J, Liu Y, Zhong LP. The application and comparison in the evaluation of quality of randomized controlled trials about Jadad scale and Cochrane bias risk evaluation tools [J]. China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2012, 10(5): 417–422. [马捷, 刘莹, 钟来平. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417–422.]