

· 专家述评 ·

乳腺癌治疗现状

孙治君

(重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺胰腺外科 400010)

中图分类号:R737.9;R730.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)07-0772-02



孙治君

治疗和内分泌治疗地位不容质疑。治疗的热点则聚焦于靶向治疗和个体化治疗。而基因和生物标志物的研究是个体化治疗的依据。

1 靶向治疗

抗 HER-2 靶向治疗,美国学者 Slamon 进行的 BCIRG006 Ⅲ期临床研究纳入 3 222 例淋巴结阳性或高危淋巴结阴性 HER-2 阳性乳腺癌患者,对于 HER-2 阳性患者,多柔比星加环磷酰胺序贯多西他赛加曲妥珠单抗和多西他赛加卡铂加曲妥珠单抗治疗 2 种方案,在改善患者总生存和无病生存上差异无统计学意义。表明含蒽环类和不蒽环类方案的治疗无显著差异,但后者在急、慢性毒性方面优于前者。美国学者 Perez 报道了 NCCTG9831 随访 5 年的研究结果,该研究对可切除的 I~Ⅲ期 HER-2 阳性乳腺癌患者进行分组比较多柔比星加环磷酰胺序贯紫杉醇(AC→T)及 AC→T 后序贯 52 周曲妥珠单抗(AC→T→H)或 AC 后曲妥珠单抗与紫杉醇同时开始(AC→T+H→H),所有接受联合 1 年曲妥珠单抗治疗的患者至少 80% 仍无病生存,表明 1 年的曲妥珠单抗治疗是一个基本的疗程。但对于肿瘤小于 1 cm、HER-2 阳性、淋巴结阴性的患者该如何进行辅助治疗,对于转移癌曲妥珠单抗治疗是否足够有效及治疗失败以后该怎么办等都是需要注意的问题。

拉帕替尼是一种抗 HER-1 和 HER-2 的小分子络氨酸激酶抑制剂。一项 30 例 HER-2 阳性乳腺癌患者接受拉帕替尼联合清蛋白包裹紫杉醇新辅助治疗的研究显示,24 例(80%)

早期发现和治疗方法
的改进使乳腺癌死亡率得
到了实质性的降低。然而,
治疗转移性乳腺癌要获得
与早期乳腺癌相同的治疗
效果仍然面临着可怕的
挑战。

2009 年美国临床肿瘤
学会年会(ASCO),第 32
届圣安东尼奥会议
(SABCS)及各大高影响因
子期刊报道了乳腺癌最新
基础研究、转化性研究和临
床研究的成果。可以看到,
目前针对乳腺癌的经典化

患者获客观缓解,5 例患者获病理缓解,患者可耐受毒性。评价 HER-2 阳性乳腺癌患者术前接受以蒽环类为基础的化疗方案联合拉帕替尼、曲妥珠单抗或同时拉帕替尼加曲妥珠单抗疗效及安全性的 CHERLOB Ⅱ 期研究结果显示,37.5% 的患者获病理完全缓解,且患者可耐受心脏毒性。

抗血管生成靶向治疗中贝伐单抗已广泛用于 HER-2 阴性患者的解救治疗。ECOG 2100 研究提示贝伐单抗联合紫杉醇或多西他赛用于 HER-2 阴性患者的治疗能显著改善患者的 DFS。美国学者 Brufsky 在其纳入 684 例接受过一种细胞毒性药物治疗患者的 RIBBON-2 研究中,观察到贝伐单抗联合紫杉醇、吉西他滨、卡培他滨或长春瑞滨等任一种,对转移性乳腺癌二线治疗都能够延长患者的 PFS。贝伐单抗已被纳入新辅助治疗的临床试验。

2 内分泌治疗

内分泌治疗芳香化酶抑制剂 AI 和他莫昔芬,哪种治疗更有效?自 1998 年发表于《柳叶刀》杂志上的一项荟萃分析显示,他莫昔芬能够显著提高早期乳腺癌的 DFS 和 OS,巩固了他莫昔芬在乳腺癌内分泌辅助治疗的地位。但后来的 ATAC 试验表明,无论是芳香化酶抑制剂全程治疗,还是他莫昔芬序贯 AI,AI 均较他莫昔芬有显著的 DFS 或 RFS 优势。使 AI 取代他莫昔芬成为绝经后激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗的金标准。

BIG 1-98 试验随访结果显示对于激素受体阳性的患者,来曲唑初始治疗 5 年、他莫昔芬治疗 2 年后序贯来曲唑治疗 3 年、来曲唑治疗 2 年序贯他莫昔芬治疗 3 年,3 种方案 DFS 获益相似。英国学者 Rea 在其纳入 9 779 例患者的 TEAM 研究中,随机接受依西美坦(一种芳香化酶抑制剂)连续 5 年或他莫昔芬 2.5 年序贯依西美坦 2.5 年,中位随访 5.1 年,结果患者的 DFS 和 OS 差异无统计学意义。两个研究结果基本一致。但须注意,TEAM 研究中,两个治疗组有约 30% 的患者退出;BIG 1-98 试验因他莫昔芬组提前揭盲而转变为来曲唑单药与两种序贯策略的比较。因此两项研究都存在统计效能的影响。对于初始治疗不能使用 AI(如未绝经或不能耐受不良反应)的患者,两项研究提供了他莫昔芬序贯 AI 的治疗选择。但对于刚确诊的患者,在第一时间先使用 AI,还是采用他莫昔芬序贯 AI 治疗是值得注意的问题。

对于内分泌治疗敏感性的预测,新辅助内分泌治疗或许较辅助内分泌治疗更适合进行相关探讨。因新辅助内分泌治疗

孙治君:医学博士,重庆医科大学附属第二医院普外科教授,主任医师,博士研究生导师。普外科副主任,三腺外科主任。中华医学会外科学会会员,中国抗癌协会会员,中国抗癌协会重庆乳腺癌专业委员会秘书及委员、重庆胰腺癌专委会委员,中国抗癌协会临床肿瘤协作委员会委员。中华现代外科杂志、中国普外基础与临床杂志、中华内分泌外科杂志、重庆医学杂志编委。国家自然科学基金一审专家,教育部博士点基金评审专家。

长期从事普通外科临床、教学与科研工作。尤其对乳腺、胰腺、甲状腺及甲状旁腺外科疾病的诊治有较深的学术造诣。如乳腺癌的综合治疗、复发转移乳腺癌的治疗、乳腺癌的预后评价等。在国内外有影响的杂志上发表论文 60 余篇。其中 SCI 论文 3 篇。参编《胆道外科》、《外科症状鉴别诊断学》、《老年医学》等专著。曾参与国际合作研究项目“国际早期乳腺癌随机对照临床研究”的研究。科研课题“应用蛋白酶抑制剂乌司他丁控制乳腺癌细胞术中术后扩散转移的研究”(CSTC,2008AC5082)获重庆市科委及重庆市渝中区科委科研基金资助。科研项目“乳腺癌生物学预后指标的探讨与应用”(2009)获重庆市科技进步三等奖。培养研究生 10 余名。

约需要 4 个月的时间来观察病灶对药物的反应,若无效再转换为化疗,可能对手术时机和 OS 产生影响。因此,需要寻找快速、准确预测患者对内分泌治疗敏感性的手段。

美国学者 Ellis 提出应用术前内分泌治疗预后指数 (PEPI) 来预测患者对内分泌治疗的敏感性。该指数基于患者的肿瘤大小、淋巴结状态、定量 ER 表达水平及 Ki-67 水平。将 Ki-67 水平以 10% 为界。在一项 II 期临床研究中,患者接受 4~6 个月的新辅助来曲唑治疗,第 4 周对 Ki-67 水平检测以预估患者的复发风险。PEPI 为 0 非常低危的患者中,仅 5% 的患者 Ki-67 水平大于 10%,28% 的患者 Ki-67 水平小于 10%。IMPACT 的研究也得到了相似的结果。因此,在新辅助治疗的 2~4 周间,根据 Ki-67 水平的高低来判断是更换为新辅助化疗或手术,还是继续进行新辅助内分泌治疗将具有指导作用。

3 化 疗

尽管靶向治疗是目前的热点,但化疗的地位仍不容质疑。目前还没有一种单一的靶向治疗药物能达到单一细胞毒化疗药物的有效率。多项研究均证实了靶向治疗与化疗药物联用后的获益。有研究报道单一舒尼替尼对 HER-2 阴性晚期乳腺癌的疗效并不优于卡培他滨单用。因此,必须注意化疗药物的作用。

多项比较含蒽环类药物与不含蒽环类传统用药方案的研究显示,加用蒽环类药物能显著延长患者的 OS,使蒽环类药物成为早期乳腺癌辅助化疗的标准用药。有研究表明治疗 HER-2 阳性乳腺癌采用含蒽环类药物方案的获益率要明显高于不含蒽环类药物的方案。但由于蒽环类药物的心脏不良反应作用和曲妥珠单抗的心脏毒性,使两药联合治疗 HER-2 阳性乳腺癌受到限制。

作为目前治疗乳腺癌最有效的药物之一,紫杉类药物(紫杉醇或多西他赛)在早期乳腺癌中的应用也越来越受到青睐。近来,几项大型的临床研究和荟萃分析的相继发表,逐渐奠定了其在淋巴结阳性或高、中危淋巴结阴性乳腺癌辅助治疗的地位。

早期乳腺癌辅助化疗适应证的选择较进展期乳腺癌更为困难,避免过度治疗及治疗不足成为难点。新的方法将早期乳腺癌的辅助化疗对象界定为 HER-2 阳性、三阴性(ER、PgR、HER-2 均为阴性)、ER 阳性而 HER-2 阴性 3 组人群。转移性乳腺癌(MBC)的治疗具有高度的挑战性和复杂性,由于大部分患者已丧失局部治疗的机会,药物是其基本的治疗选择。一方面 MBC 具有高度的异质性,激素受体阳性、HER-2 阳性以及三阴性乳腺癌的治疗策略具有很大差异。另一方面,随着抗肿瘤药物及组合方案的增多,MBC 的各线治疗有了更多选择。MBC 的一线化疗包括单一与联合用药方案治疗。单一用药方案中应用最广泛的是紫杉类药物。2002 年以来的多项临床研究证实,在紫杉类基础上联用某些化疗药物(如卡培他滨、吉西他滨等)后可进一步延长生存期。除少数方案外,目前 MBC 一线化疗的大部分方案以紫杉类药物为基础,未来的靶向治疗研究也大多在含紫杉类方案基础上进行,体现了紫杉类在 MBC 的一线化疗中毋庸置疑的基础地位。

一项用紫杉醇代替蒽环类的疗效比较研究显示,多西他赛加环磷酰胺与 4 周期蒽环类加环磷酰胺疗效相似甚至更好。BCIRG006 研究也显示含紫杉类的方案与含蒽环类的方案疗效相似。因此,对一些疗效指标的探索有助于区分乳腺癌不同亚型及对某些特定药物的敏感性,可为患者选择合理的个体化

的化疗方案。

蒽环类和紫杉类药物在早期乳腺癌(EBC)辅助或新辅助化疗中的应用正越来越广泛,故复发患者多已对上述两类药物耐药。近年来进入临床的埃博霉素类抗肿瘤药伊沙匹隆为蒽环/紫杉类耐药的 MBC 患者提供了新的选择。该药的作用机制与紫杉类相似,可促进微管蛋白的聚合并抑制其解聚,使肿瘤细胞阻滞于 G₂/M 期继而发生凋亡。伊沙匹隆的分子结构和微管蛋白结合位点与紫杉类完全不同,该药治疗 β III 微管蛋白过表达的紫杉类耐药性乳腺癌仍有效。因此,伊沙匹隆对多种机制的蒽环/紫杉类耐药易感性均较低,对于经蒽环类和紫杉类治疗后复发的 MBC 仍有显著的抗肿瘤作用。

卡培他滨是美国食品药品监督管理局(FDA)最早批准用于治疗对蒽环类和紫杉类耐药性乳腺癌的药物。卡培他滨加多西他赛(XT)较多西他赛(T)单一用药的优势已得到证实,对于接受过蒽环类、烷化剂、5-氟尿嘧啶和紫杉醇一、二或三线辅助化疗的 MBC 患者,XT 较 T 可显著延长疾病进展时间和 OS。多中心 GINECO 研究则表明,每周紫杉醇加每周 5 d 卡培他滨治疗有效,且患者耐受良好,该方案有望成为三阴性乳腺癌的治疗选择。

新近美国学者 Muss 等的研究显示,对于大于或等于 65 岁的早期乳腺癌患者,卡培他滨单药化疗后的疾病复发和死亡危险是标准化疗 AC 方案的 2 倍。芬兰卡培他滨研究(FinXX),将卡培他滨与增加肿瘤组织胸苷磷酸化酶活性的药物联合应用,探讨可否改善早期乳腺癌的转归。结果显示在多西他赛、表柔比星、环磷酰胺基础上加卡培他滨治疗,可以提高乳腺癌患者的 DFS。

已知含铂类化疗方案对三阴性乳腺癌患者疗效较好,且达病理缓解者预后好于未达病理缓解者。

4 个体化治疗

2008 年 NCCN 指南指出,21 基因检测可用于淋巴结阴性、激素受体(ER、PR)阳性患者的化疗获益。21 基因包括增殖如 Ki-67、侵袭如 MMP11、HER-2、激素受体如 ER 等。一项研究表明对淋巴结阴性、雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者,21 基因复发评分(RS)与局部区域复发率显著相关,RS 低、中、高组的 10 年局部复发率分别是 4.3%、7.2%、15.8%。另一项研究报告淋巴结阳性、雌激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者,在他莫昔芬治疗中加入蒽环类化疗可使高 RS 患者的 DFS 显著改善,但低 RS 患者无此获益。

美国学者 Allbain 报道的 SWOG8814 研究的随访结果提示,对于阳性淋巴结 1~3 个的患者,若 21 基因复发评分低,则化疗获益不大。该研究还显示,对于淋巴结阳性的患者,一般要给予 8 个周期的化疗。

德国学者 Schlotter 将乳腺癌分为低危组:HER-2 阴性、Ki-67 小于或等于 19%,高危组:HER-2 阳性、Ki-67 大于或等于 19%。化疗后通过活检检测 Ki-67 值。根据 Ki-67 水平是否更换用药方案。对临床新辅助化疗方案的制定具有一定的意义。除了 Ki-67 以外,一系列标志物如 4EBP1、eNOS、cAB1、STAT5、EGFR 和 AKT 磷酸化水平均可用于评估疗效。

因此,根据激素受体、HER-2、Ki-67 先对患者进行分层,及时监测疗效和有关生物学信息变化,及时调整治疗方案应是个体化治疗的保障。

(收稿日期:2009-09-23 修回日期:2009-12-23)