

· 发刊词 ·

迎接乳腺疾病治疗的新时代

孙燕 姜军

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,在发达国家发病率占到女性常见恶性肿瘤的1/3。近半个世纪以来,乳腺癌无论是在诊断上还是在治疗上都有很多进展,因此,虽然发病率在增高但死亡率却在下降。乳腺癌在预防、筛查、早期诊断、手术治疗和内科治疗等领域都有很多进展,成为实体瘤逐渐被制服的典范。

最近,WHO 经过近 20 年的讨论,基于大家对肿瘤的形成和发展过程是一个慢性过程的共识将肿瘤定位为慢性病。这意味着肿瘤在这较长的过程中无疑是可防、可治的。另外的启示是,多年来我们致力于将所有肿瘤细胞完全消灭来“根治”肿瘤,有时远远超越了肿瘤细胞侵犯的范围和患者可能承受的限度。这时,我们就将患者列为不能手术甚至“不治”范围,导致无所作为而让患者白白等候的难堪境地。今天,我们理解很多慢性病虽然不能根治,但患者能长期正常工作并保持良好生活质量。有些肿瘤,如慢性白血病、低度恶性淋巴瘤、浆细胞肿瘤,包括少数老年的乳腺癌、前列腺癌患者,都可以长期带瘤生存。那我们或许有可能像对其他慢性病一样,通过最大限度地提高机体的抗病能力,尽可能地调理减少疾病负荷,控制和减少肿瘤对机体的危害,长期保持患者的良好生活质量与肿瘤“和平共处”。在靶向治疗问世以后,这种观点已经为更多的临床医师所接受。

由于对乳腺疾病生物学行为的认识不断更新,乳腺的预防和诊疗都有很大进步。目前已经认识到,大约 10% 的乳腺癌发生是由于乳腺癌易感基因 BRCA1 和 BRCA2 突变所致,而且有基因突变的妇女到 70 岁时发生乳腺癌的风险将累积达到 55% ~ 85%。但是,应用三苯氧胺进行化学预防或预防性乳腺切除的效果迄今仍然存在争议。乳腺和大肠外科辅助治疗协作组 (Adjuvant Breast and Bowel Project) 的 P-1 预防研究课题,比较了口服 5 年三苯氧胺和安慰剂的疗效,发现三苯氧胺可以使高危妇女乳腺癌的发生率降低 49%。为了解三苯氧胺对 BRCA1 和 BRCA2 突变人群所起的作用,对 315 例浸润性乳腺癌中 288 例进行了 DNA 序列的检测。发现仅 19 例 (6.6%) 存在突变,其中 8 例为 BRCA1 突变,11 例为 BRCA2 突变。对 BRCA1 基因突变的人群,三苯氧胺与安慰剂的风险比为 1.67 (95% 可信区间 0.41 ~ 8.00),而对 BRCA2 基因突变的人群仅 0.38 (95% 可信区间 0.06 ~ 1.56)。由于此试验样本量小,尚不能得出任何结论。Narod 等对 593 例

双侧乳腺癌(试验组)和单侧乳腺癌(对照组)患者进行了病例对照研究。发现服用三苯氧胺的患者发生对侧乳腺癌的风险比是 0.50(0.28 ~ 0.89)。且无论年龄怎样, BRCA1 和 BRCA2 突变人群均可受益。一直到第 4 年, 保护性疗效均随着服用三苯氧胺时间的延长而增高。

美国 NCI 提醒公众注意乳腺定期筛查是从 40 岁开始, 而且已经取得成效。早期病例越来越多, 治愈的患者也就越来越多。目前, 如何处理导管内癌已经是个重要的课题。

2006 年新英格兰医学杂志发表了关于一项乳腺癌的国际 BIG 多中心 III 期 HERA 试验的结果: 对 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者, 在完成局部治疗和最低 4 个周期化疗后, 随机分为 3 组: 第一组接受曲妥珠单抗治疗 2 年(1694 例), 第二组接受曲妥珠单抗治疗 1 年(1694 例), 第三组为观察组(1693 例)。作者报道了 1 年治疗组和观察组的结果。中位随访 1 年, 共有 347 个事件数, 其中, 治疗组 127 个, 观察组 220 个, 风险比 0.54($P < 0.001$)。另一篇是 NSABP B-31 和 N9831 的临床试验结果。其主要比较 AC(多柔吡星 + 环磷酰胺)4 个周期后再用 T(紫杉醇)4 个周期, 加或不加曲妥珠单抗治疗 52 周的疗效。随访共有 394 个事件数, 其中治疗组 133 个, 对照组 261 个(风险比 0.48, $P < 0.0001$)。在 3 年时, 两组无病生存期(DFS)的绝对差异为 12%, 治疗组死亡风险降低 33%。B-31 和 N9831 试验中 III ~ IV 度充血性心衰或死于心脏病的病例数分别为 4.1% 与 2.9%。以上临床试验结果说明 HER-2 阳性早期乳腺癌妇女应用曲妥珠单抗能使乳腺癌复发风险下降 46% ~ 52%, 死亡风险下降 1/3。毫无疑问, 曲妥珠单抗为 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者提供了一种有效的治疗选择药物, 并已经写入 NCCN 的指导原则里。它有可能改写乳腺癌治疗的历史。

对于晚期乳腺癌用紫杉醇加贝伐单抗(Avastin)比单用紫杉醇可以将无进展生存率(PFS)从 6.11 个月提高到 10.9 个月。人们对多靶点药物包括索拉菲尼(sorafenib)、范得他尼(vandetanib)等寄予很多希望。2006 年 2 月美国 FDA 批准范得他尼为治疗甲状腺癌快速通道药物。46 例既往以泰素 + 蒽环类化疗失败的转移性乳腺癌患者, 接受范得他尼(100 mg 或 300 mg), 44 例可评价的患者中未见客观疗效, 2 组患者各有 1 例患者达 SD ≥ 24 周。作者认为单药治疗复发耐药的乳腺癌疗效有限, 但耐受性良好。另外, 一项 II 期临床研究显示 sunitinib 对蒽环类药物化疗失败的晚期乳腺癌有一定疗效。51 例患者中 7 例(14%)达到部分缓解, 临床受益率为 16%。酪氨酸激酶抑制剂 lapatinib 对晚期乳腺癌特别是 HER-2 过度表达的炎性乳腺癌, 以及有颅内转移的患者有效。

此外, 有关影响乳腺癌预后的各种因素包括基因、激素受体、表皮生长因子受体(EGFR)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达、免疫功能等等也都有很多成果。有关乳腺疾病的内分泌、基因和细胞调控已经摆在我们面前。我们可以预期

在未来 10 年各个方面都会有一定突破,从而使乳腺疾病的预防、诊断、治疗、康复有较大的进步和提高。

我国乳腺癌发病率虽然没有西方国家那么高,但发病年龄偏低,绝经前患者明显多于西方国家。其深层的原因是什么?影响我国乳腺癌预后的因素是否和他们相同?我们为什么有很多 ER/PR 阴性、HER-2 阴性但预后不好的患者?我国传统医学的“辨证论治”、“同病异治”、“异病同治”等基本观念能否翻译成今天的靶向治疗?调控的是基因、受体还是异常转录过程?我们如何根据这些指导思想进一步开展研究取得成果,作出我们民族对世界医学的贡献?值得大家思考。

在这本新杂志创刊之始,仅以此和大家共勉。希望本刊成为大家继续进取、相互交流和传递最新信息的园地。我们大家共同努力为乳腺疾病的预防、诊疗和控制作出贡献。

(收稿日期:2007-01-10)