

· 专家论坛 ·

乳腺癌诊治进展

张嘉庆 程琳

乳腺癌的治疗是科学和人文理念的有机结合。在治疗模式上综合治疗已经获得了专家们的认可。目前,乳腺癌的治疗呈现手术微创化、辅助治疗的重要性日益受到重视、分子靶向治疗方兴未艾的趋势。在循证医学的时代,我们应基于大规模临床研究的荟萃分析结果不断深化对乳腺癌诊治模式的认识,提高乳腺癌诊治水平。

1 乳腺癌的诊断进展

乳腺癌早期诊断需要多学科综合进行。其中钼靶 X 线检查是临床最重要的乳腺检查方法之一。钼靶筛查的广泛应用直接导致了早期乳腺癌诊断率的提高,乳腺癌死亡率的下降。近 10 年来乳腺 MRI 技术进展迅速,扩散加权成像(DWI)、T2WI 首过灌注成像、磁共振波谱(MRS)方法以及脂肪抑制和动态对比增强技术的应用使乳腺癌诊断的敏感性和特异性均大幅提高,对隐性乳腺癌、多中心、多灶性病变的检出率高于其他方法。正电子发射断层成像(PET)能从分子水平反应肿瘤的代谢信息,对于复发或转移性乳腺癌,FDG-PET 可检出一半以上(67%)常规影像学检查(CT、MRI、骨扫描等)阴性的转移灶。第 28 届圣安东尼奥国际乳腺癌会议上报道了乳腺断层合成影像技术。利用移动的 X 线球管多角度投照获得三维乳腺图像,可减少重叠结构的干扰。这种技术能更准确的区别良、恶性乳腺肿瘤。断层合成的三维影像还能准确表明病灶在乳腺中的具体位置为微创治疗确定目标。

2 乳腺癌的外科治疗

乳腺癌的外科治疗是综合治疗的重要组成部分。保乳治疗、前哨淋巴结活检(SLNB)、术后乳房的重建、外科微创治疗等都是目前乳腺外科的研究热点。

保乳治疗是指对早期乳腺癌或局部晚期乳腺癌在新辅助化疗降期后进行局部广泛切除并辅以后放疗及全身治疗的一个治疗策略。在取得和全乳切除等相同的生存率的前提下,降低术后并发症,保留乳房的外形。Milan 试验、NSABP

B-06 试验和 EORTC10801 都证实了在掌握好指征、规范治疗的前提下,保乳手术可以获得和乳房切除手术相当的生存率。保乳手术要获得和传统的改良根治手术相当的疗效要注意以下几方面:(1)掌握适应征。钼靶检查应是保乳手术前的常规检查。通过它可以了解肿瘤大小、有无导管内癌成分、有无弥散的钙化,为手术方式的确定和手术切除范围提供依据。乳腺 MRI 在保乳中的作用日益受到重视,尤其是对新辅助化疗后拟行保乳治疗的患者,可帮助确切了解残留病变的范围。(2)保证切缘阴性。EORTC 10853 试验中距切缘 ≤ 1 mm 或切缘阳性的病例局部复发高达 24%,切缘状况不确定的局部复发达 28%。这些病例术后放疗并不能弥补切缘阳性。提示保证切缘阴性对保乳成功的重要性。外科医师对切缘的评估和再次切除都需要病理科医生的密切合作。最好应用染色或系线标记的方法给病理科医生以充分的提示;如果切缘阳性则需要扩大切除,并再次送检切缘。3 次切除仍切缘阳性则建议放弃保乳。(3)术后放疗。保乳术后的放疗是减少局部复发的关键。在术中于瘤床的切缘处留置钛夹可以为术后放疗起到指导作用。奥地利的 Gnant 教授在 2005 年圣安东尼奥国际乳腺癌研讨会上报告了 ABCSG-06B 与 ABCSG-8A 两项前瞻性临床试验的结果,在 ABCSG-06B 试验中,放疗组与非放疗组 10 年局部复发率分别为 3.26% 与 5.17%,差异无统计学意义。ABCSG-8A 试验中放疗与非放疗组的 4 年局部复发率分别为 0.24% 与 3.19% ($P < 0.0008$),两项试验中放疗组与非放疗组的总生存率均无差别。提示低危的早期乳腺癌在进行保乳手术后术后放疗仍能进一步降低局部复发率。

以腋窝前哨淋巴结活检(SLNB)替代部分腋窝淋巴结清扫(ALND)是目前乳腺癌外科治疗领域的另一热点。NSABP B-32 试验共纳入了 5 611 例临床腋窝淋巴结阴性的早期可手术乳腺癌患者,随机分为两组,一组 2 807 例在前哨淋巴结活检后行 ALND,另一组 2 804 例则根据前哨淋巴结活检结果,阳性者进行 ALND;阴性则放弃腋窝清扫。这两组中非前哨淋巴结至少有一个淋巴结转移的比例分别为 35.5% 和 41.9%。这和肿瘤大小、前哨淋巴结阳性个数和检出个数、原发灶位置有关。NSABP B-32 的研究者认为前哨淋巴结阳性时应进行腋窝淋巴结清扫以准确分期,制定治疗计划。前哨淋巴结活检在技术上依然存在一定困扰,比如应用蓝色染料有时会较难发现前哨淋巴结;位于外上象限的肿物应用核素标记的方法会受到高本底的影响,给寻找前哨淋巴结带来困难。严格的说只有像 NSABP B-32 这样的前瞻性随机临床试验得出 SLNB 长期的局部控制率和生存率的结果后,我们才能从根本上以 SLNB 代替常规的 ALND。

随着前哨淋巴结活检的应用,也提出了前哨淋巴结微转移的问题。根据美国

第 6 版癌症研究会(AJCC)的分期指南,前哨淋巴结内微小转移分为:(1)N1mi 定义为肿瘤病灶 $>0.2\text{ mm}$ 而 $<2\text{ mm}$;(2)N0(i+)定义为前哨淋巴结内出现孤立肿瘤细胞,病灶 $\leq 0.2\text{ mm}$;(3)N0(i-)定义为前哨淋巴结中无上皮细胞且 HE 染色阴性。Cox 等分析了前哨淋巴结微转移和预后的关系,生存分析显示 N0(i-)患者的 OS 与 DFS 明显优于 N1mi 患者,认为前哨淋巴结微转移是乳腺癌生存率的预后指标。内乳前哨淋巴结活检仍在研究中,其手术风险和获益目前仍存在争议。

尽管保乳手术已经在乳腺癌的治疗中占到了重要地位,但是仍有很多患者要接受残酷的乳房切除手术。对这些患者乳房重建不失为一个比较好的选择。重建的目的是为患者矫正术后乳房的缺如和胸壁畸形,是心理和生理上的双重治疗。乳房重建可分为 I 期重建和 II 期重建。重建方式分为自体组织重建和假体植入两种。前者常用的有横行腹直肌皮瓣(TRAM)和背阔肌皮瓣(LDF)。目前也在进行乳腺癌外科微创治疗探索。美国外科医师学会乳腺癌工作组进行了经皮穿刺进行激光、射频、高频聚焦超声、冷冻和微波消融治疗等研究。国内也有单位进行乳房镜腋窝淋巴结清扫的研究。目前这些技术还在研究探索中,尚不具备推广的条件。随着对乳腺癌认识的深入,乳腺外科治疗的总趋势是切除范围趋向合理,根治性和术后生活质量并重,手术方式更加个体化。乳腺外科医生应该同时努力学习微创外科技术、肿瘤内科知识和乳腺整形技术。

乳腺癌的治疗领域中有很多专家共识和治疗指南。在孙燕院士的倡导和直接组织下,专家们对美国国家综合癌症网(NCCN)乳腺癌治疗指南进行了充分的讨论,并结合中国的具体情况推出了“2006 年中国版 cNCCN 乳腺癌治疗指南”。我们目前的治疗更应遵循这一指南,进一步规范乳腺癌的治疗。2005 年底在美国得克萨斯举行的 28 届圣安东尼奥国际乳腺癌研讨会上强调了“乳腺癌内分泌反应性”对治疗的影响,并根据一些危险因素将乳腺癌分为低危、中危和高危组。其定义的低度危险是指:腋窝淋巴结阴性,而且 $pT \leq 2\text{ cm}$ 、病理分级 1 级、未侵犯肿瘤周边血管、HER-2(-)、年龄 ≥ 35 岁;中度危险的定义:(1)腋窝淋巴结阴性,并至少具备以下特征中的一项: $pT > 2\text{ cm}$ 、病理分级为 2~3 级、有肿瘤周边血管侵犯、HER-2 基因过表达或扩增、年龄 < 35 岁。(2)淋巴结转移 1~3 个和 HER-2(-);高度危险的定义:(1)腋窝淋巴结转移 1~3 和 HER-2(+);(2)腋窝淋巴结转移数 > 3 。我们可以根据对患者危险度的评估制定术后综合治疗的策略。

化疗在乳腺癌综合治疗中占有重要地位。根据圣安东尼奥乳腺癌危险分层低危组乳腺癌术后辅助化疗可考虑 CMF、AC、EC 方案;中危组可以选择的方案如

CAF、FEC 方案;高危组可以选择 AC→T(AC 序贯紫杉醇),FEC × 3→T × 3(FEC 序贯多西紫杉醇),TAC(多西紫杉醇/多柔比星/环磷酰胺)。也可以在 G-CSF 支持下采用每两周 1 次的剂量密集化疗。目前化疗需要解决的关键问题是如何根据患者具体情况进行个体化治疗。虽然化疗还缺乏精确的预测指标,但已有研究者希望应用基因芯片技术筛选出复发转移的高危人群,以指导术后辅助化疗。Mamounas 等报道了 21 个基因复发评分(RS)与乳腺癌局部复发的关系,单纯三苯氧胺治疗组 10 年局部复发率在评分高危、中危与低危组分别为 15.8%、7.2%、4.3% ($P < 0.001$),多因素分析证实 RS 是三苯氧胺治疗组乳腺癌局部复发的独立预后因素。加拿大学者在 2006 年 ASCO 会议发表了对拓扑异构酶 II α (TOPO II α) 研究的结果:比较绝经前腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者中 TOPO II α 对 CMF 和 CEF 化疗疗效的预测价值。在 TOPO II α 缺失、过表达和正常的患者 5 年 DFS 分别为 48%、51% 和 61%,5 年 OS 分别为 55%、61% 和 75%。提示 TOPO II α 是独立的乳腺癌预后指标,而且是选择蒽环类药物的指征之一。

应用更多分子指标筛选出高复发转移风险的人群给予更强的辅助治疗同时,也有望使那些真正低危的乳腺癌患者避免过治疗。已经有研究者在 2005 年下半年开始进行 MINDACT 试验(microarray in node-negative disease may avoid chemotherapy,淋巴结阴性患者应用微阵列分析法可能避免化疗),试验目的是检验应用 70 个基因签名技术区分高度复发风险患者的安全性和准确性。试验结果将为乳腺癌辅助化疗的决策提供新的分子证据,希望能避免一些过治疗。

对复发转移性乳腺癌的治疗很多中心都在尝试不同的化疗方案组合,以期最大限度提高患者的无病生存和总生存。德国的一项前瞻性、随机、多中心的 III 期临床试验比较了 EP 方案(表柔比星 + 紫杉醇)与 XP 方案(卡培他滨 + 紫杉醇)对转移性乳腺癌的疗效。两组 DFS 和 OS 相似,XP 组手足综合征和腹泻发生率高于 EP 组,其他包括血液学毒性在内的不良反应 XP 组均低于 EP 组。吉西他滨在晚期乳腺癌化疗中也表现出毒性低的优势。对转移性乳腺癌吉西他滨单药缓解率在 25% ~ 46% 之间,显示了良好的疗效。对蒽环类耐药的患者紫杉类药物联合吉西他滨治疗是又一选择。目前美国 FDA 已经批准紫杉类联合吉西他滨作为转移性乳腺癌的一线治疗。新的抗肿瘤药物的出现为乳腺癌的化疗带来了更多选择,埃坡霉素类似物 Ixabepilone 在乳腺癌化疗上的应用是 2006 年欧洲肿瘤年会(ESMO)上乳腺癌化疗的进展之一。

3 乳腺癌内分泌治疗新进展

近期在 Lancet Oncology(2006,7:633 - 643)上发表了 ATAC 试验的最新长期

安全性分析结果。ATAC 研究结果显示,对于绝经后激素敏感的早期乳腺癌患者,术后早期应用阿那曲唑的疗效和耐受性均优于他莫昔芬。中位随访 68 个月,两个治疗组的所有不良反应整体上无差异,尽管与他莫昔芬相比阿那曲唑与“关节症状”(JS,包括关节痛、关节炎、关节病和关节障碍)发生率较高有关,但是因为 JS 而退出研究的患者很少,在两组间无明显差异。阿那曲唑组在脑血管事件、静脉血栓栓塞事件、罹患子宫内膜癌上都少于他莫昔芬组,且都具有统计学意义。2006 年 ASCO 会议 Coombes 报告了在使用三苯氧胺后序贯使用依西美坦(IES)的最新结果:平均随访 55.7 个月,依西美坦组发生 354 例事件,死亡 222 例;三苯氧胺组发生 454 例事件,死亡 261 例;校正的无病生存 HR 为 0.74($P < 0.0001$)。在 ER 阳性或不明亚组中总生存 HR 为 0.83($P = 0.04$),结论是在三苯氧胺使用 2~3 年后序贯使用依西美坦 2~3 年可以显著提高绝经后 ER 阳性乳腺癌患者的 DFS,且在 OS 上也有一定优势。三种芳香化酶抑制剂之间还没有直接比较结果,目前正在进行一项直接比较来曲唑和阿那曲唑对绝经后激素敏感早期乳腺癌,淋巴结阳性患者辅助治疗的疗效和安全性(FACE 试验),希望从中得到对这两种 AI 直接比较的结果,更好的指导临床用药。

随着芳香化酶抑制剂(AI)术后辅助治疗的广泛应用,我们越来越需要新的内分泌治疗药物用于 TAM 和 AI 治疗失败的患者。Fulvestrant 是一种新的雌激素受体拮抗剂。一项关于 Fulvestrant 的 SAKK 21/00 试验研究了既往接受过 AI,或也接受过三苯氧胺、托瑞米芬治疗的转移性乳腺癌患者接受 Fulvestrant 250 mg 治疗,每 28 d 重复。当疾病出现客观有效或保持稳定超过 24 周认定为临床获益。结果显示:在既往对 AI 有反应的患者中 Fulvestrant 临床获益率为 28%(90% CI:19%~39%)、中位 TTP 3.6 个月(95% CI:3.0~4.8),对 AI 无反应的患者中临床获益率为 37%(90% CI:19~58)、中位 TTP 3.4 个月(95% CI:2.5~6.7)。该试验初步显示了 Fulvestrant 在转移性乳腺癌治疗中的作用,即使既往对 AI 治疗无效的患者也可从 Fulvestrant 治疗重新获益,尤其对改善老年患者生活质量较化疗更为有利。

4 乳腺癌分子靶向治疗

曲妥珠单抗(Trastuzumab)联合辅助化疗可以提高 HER-2 阳性早期乳腺癌患者的疗效。多个大样本多中心的随机、对照临床研究都证实了曲妥珠单抗联合化疗可以提高早期乳腺癌术后辅助治疗的疗效。2006 年 ASCO 会议上发表了早期乳腺癌术后曲妥珠单抗辅助治疗的 HERA 试验的结果。比较了持续 1 年的 3 周方案的 Herceptin(D1 8 mg/kg,以后 6 mg/kg,每 3 周重复),和 2 年疗程的 Hercep-

tin 治疗对 LN(-), 或 LN(+) 的至少接受了 4 周期的辅助或新辅助化疗的乳腺癌。中位随访 2 年, 2006 年 3 月公布了 1 年 Herceptin 组和对照观察组的结果: H 组和观察组 DFS 分别是 80.6% 和 74.3%, OS 分别是 92.4% 和 89.7%。提示曲妥珠单抗(Herceptin) 在化疗后应用可以显著提高 HER-2 过表达早期乳腺癌的 DFS 和 OS。对于 2 年 H 组和 1 年 H 组的比较还在进行中。

2006 年新英格兰医学杂志发表了芬兰赫尔辛基大学进行的 FinHer 试验的中期结果。该试验纳入了 1 010 例腋窝淋巴结阳性或者腋窝淋巴结阴性、肿瘤直径大于 2 cm、PR 阴性的乳腺癌术后患者, 对 HER-2 阳性患者随机分为曲妥珠单抗治疗组和对照组, 进行曲妥珠单抗治疗 9 周。中位随访 38 周结果提示: 曲妥珠单抗治疗组和对照组复发分别为 11/115 和 26/116 ($P = 0.0078$); 在曲妥珠单抗治疗组和对照组死亡例数分别为 6/115 和 14/116 ($P = 0.08$)。从该试验看, 9 周的曲妥珠单抗治疗就能带来临床获益, 可降低患者治疗费用及发生心脏毒性的风险。

Her 受体的多靶点抑制剂—Lapatinib 是 HER-1 和 HER-2 两个受体的小分子抑制剂。研究显示 Lapatinib 可以阻断 HER-1 和 HER-2 形成的同源二聚体和异源二聚体的酪氨酸激酶的磷酸化, 从而阻断细胞外信号向细胞内的传递, 抑制乳腺癌细胞的生长。2006 年 ASCO 会议报告了一项 Lapatinib 联合卡培他滨与卡培他滨单药治疗转移性乳腺癌的 III 期临床研究, 均是 HER-2 阳性、蒽环和紫杉类药物以及曲妥珠单抗治疗失败的患者。联合组 Lapatinib 1 250 mg/d + 卡培他滨 2 000 mg/m² 第 1 ~ 14 天, 单药组卡培他滨 2 500 mg/m² 第 1 ~ 14 天, 21 d 为 1 周期。联合组中位疾病进展时间(TTP) 36.9 周, 而单药组为 19.7 周 ($HR = 0.51$, $P = 0.000 16$); 中位无进展生存时间(PFS) 联合组为 36.9 周和 17.9 周 ($HR = 0.48$, $P = 0.000 045$); 而且在研究中发现脑转移的例数在联合组少于单药组(4 例 vs 11 例), 为乳腺癌脑转移提供了一个可选择的治疗手段。

针对血管内皮生长因子单克隆抗体—贝伐单抗(Bevacizumab) 联合化疗可以提高进展期乳腺癌的疗效。Miller 等进行的 E2100 试验比较了贝伐单抗联合泰素和泰素单药一线治疗转移性乳腺癌的疗效。在 715 例入组患者中联合治疗组和单药组的有效率分别是 28.2% 和 14.2% ($P < 0.000 1$), 无进展生存时间分别是 10.97 个月和 6.11 个月 ($P < 0.001$), 初步显示出在晚期乳腺癌治疗中的作用。

分子靶向治疗引人瞩目的靶点包括酪氨酸激酶受体、相关生长因子如针对 HER-2 的新拮抗剂、PDGFR(血小板源性生长因子受体)、c-kit 受体、胰岛素样生

长因子受体家族(IGF-1R);针对 VEGF、VEGFR 的单克隆抗体;合成的小分子酪氨酸激酶抑制剂等;另一大类是直接作用于这些信号传导途径的下游,比如 Ras-MAP-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/Akt/mTOR 通路。我们已经逐渐认识到乳腺癌是一大类性质不同的疾病,而不是一个单一的疾病。利用基因表达的微阵列分析技术为乳腺癌进行更精细的亚组分型,乳腺癌可以被分为至少 5 类:管腔型(A 和 B)、正常乳腺样型、erbB2 型、基底型肿瘤。推测不同的乳腺癌亚型可能对目前的抗肿瘤治疗的敏感性是不同的。随着细胞信号转导通路的研究针对新生血管形成、转移和调亡的药物都在进行研发,这有可能改变我们治疗乳腺癌的临床模式。分子靶向治疗在不远的将来将成为乳腺癌治疗的重点。总之,对乳腺癌生物学行为的深入了解,诊断技术和治疗手段的进步都会进一步降低乳腺癌的死亡率。新的靶向药物的出现和分子分型系统的成熟有望指导我们进行个体化的治疗。

【关键词】 乳腺癌; 诊断; 治疗; 进展

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2006-12-06)

(本文编辑:谢竞)