

· 专家论坛 ·

国际早期乳腺癌研究进展： 第 10 届圣·加仑乳腺癌会议报道

张保宁 王仲照

圣·加仑乳腺癌国际会议每 2 年在瑞士的 St. Gallen 召开,是全球很有影响力的乳腺癌治疗研讨会,会议一直把“就临床治疗中如何应用相关证据达成共识”作为重点。第 10 届会议于 2007 年 3 月 14 日至 2007 年 3 月 17 日召开。本次会议集中讨论了目前有关乳腺癌诊治的热点问题及临床研究的最新成果,现将主要内容介绍如下。

1 MRI 用于乳腺癌诊断的争议

随着 X 线摄影用于乳腺癌筛查,越来越多的乳腺癌在早期阶段被检出。目前欧洲治疗指南建议 80% 的可手术乳腺癌患者应实施保乳手术。乳腺癌病灶范围的准确确定非常重要。治疗指南建议应用乳腺 X 线摄影对乳腺局部病灶进行诊断与范围的确定,超声检查则用于乳腺组织致密的妇女。研究显示: MRI 是确定乳腺癌病灶范围最准确的方法; MRI 还可额外检测出 14% ~ 20% 患者的乳腺癌病灶,并可更准确地确定病灶范围与边界,特别是对导管内的癌症病灶。尽管如此,在进行治疗之前,由 MRI 检测到的病灶必须得到组织学诊断, MRI 引导的真空辅助活检与导丝定位活检已成为常规诊断方法。

应用 MRI 进行乳腺癌术前分期的反对者认为: MRI 的应用会导致乳房切除率增加,由于 MRI 可检测到常规检查不能发现的隐匿性、多中心乳腺癌病灶,临床治疗中即使没有术前 MRI 检查,乳腺癌保乳治疗后的复发率也很低,因此,仅由 MRI 发现额外的乳腺癌病灶可能在生物学上与复发无关或可被术后放射治疗治愈。但另一方面,许多数据支持 MRI 用于乳腺癌的术前分期。首先,乳腺癌保乳治疗后的累积复发率高达 19%,在多项长期随访的研究中这一数字更高。其次,仅由 MRI 额外发现的癌灶与乳腺 X 线摄影发现的癌灶相比,在肿瘤的大小、组织学类型和生物学特性方面,均无明显差别,因此没有理由认为仅由 MRI 发现的病灶无需处理。

2 乳腺导管原位癌(DCIS)的治疗

目前 DCIS 的治疗方式包括单纯病灶局部切除、局部切除 + 放射治疗和乳房切除 3 种。DCIS 预后良好,无论采用何种局部治疗, DCIS 的病死率均小于 5%, 因此

研究者致力于寻找减少局部复发与避免过度治疗的平衡点。3 项前瞻性随机研究 NSABP B17 试验、EORTC 10853 试验、UK 试验均证明:对于乳腺癌局部切除切缘阴性者加用放射治疗可减少约 50% 浸润性癌和非浸润性癌的复发率,年龄小于 50 岁、病理分类为高级别的 DCIS,术后放射治疗的获益率更高。Silverstein 等曾提出假设:对于切缘距瘤缘 ≥ 1 cm 的 DCIS,放射治疗不能提高受益率。Wong 等的前瞻性研究却未能证实上述假设。该研究原计划 200 例患者入组,但入组 158 例患者后试验终止,因为每年的局部复发率高达 2.4%。目前 DCIS 行乳房切除的首要指征是病变的范围较大,但患者对于 DCIS 复发与死亡风险的过高估计,也导致了由于患者原因而非医疗原因的乳房切除。因此,有必要寻找能够准确预测 DCIS 进展的分子标志物。

3 老年乳腺癌患者更适合应用前哨淋巴结活检

随机研究显示:老年妇女(≥ 65 岁)行腋窝淋巴结清扫术明显增加近期并发症,而疗效无明显增加。业已证明,前哨淋巴结活检的并发症明显少于腋窝淋巴结清扫。与年轻患者相比,老年妇女的早期乳腺癌倾向于肿瘤小、ER 阳性、复发风险低,伴有的合并症多,合并症更可能成为导致死亡的原因。腋窝淋巴结状况改变的辅助治疗方案对于无病生存率和总生存率无明显影响,因此对一些老年乳腺癌患者不必进行腋窝淋巴结评价,而避免治疗导致的并发症和提高生活质量对于老年患者更重要。对于老年早期乳腺癌患者首先需要确定的是,淋巴结状态的评价是否可以改变治疗方案并提高疗效。如需了解淋巴结状况,则对于大多数患者,前哨淋巴结活检应成为标准诊疗方案。若前哨淋巴结阳性,则进行腋窝淋巴结清扫手术还是进行术后放射治疗,应综合考虑疗效与发生并发症风险的几率。

4 几种特定情况下的乳腺癌前哨淋巴结活检

4.1 乳腺微小浸润癌是否考虑前哨淋巴结活检

尽管乳腺微小浸润癌预后良好,但仍有转移可能性。对 129 例乳腺微小浸润癌患者进行前哨淋巴结活检,12% 前哨淋巴结中发现转移灶,其中孤立性肿瘤细胞转移占 6%,微小转移占 4%,明显转移占 2%。

4.2 乳腺癌原发病灶已切除是否行前哨淋巴结活检

欧洲肿瘤研究所对 543 例原发肿瘤已被切除的乳腺癌患者进行了前哨淋巴结活检研究,结果前哨淋巴结检出率为 99%,假阴性率为 3.2%。

4.3 接受过腋窝手术是否还行前哨淋巴结活检

Intra 等的资料显示,对于接受过保乳和前哨淋巴结活检的患者,第 2 次进行前哨淋巴结活检的成功率为 100%。对来自欧洲肿瘤研究所 65 例患者的研究显示,前哨淋巴结活检成功率达到 97%,7 例(11%)患者发现前哨淋巴结转移,其中 2 例患者前哨淋巴结是唯一存在转移的淋巴结。

4.4 新辅助化疗后是否行前哨淋巴结活检

乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结活检的可信性存在争议。在一项 428 例乳腺癌患者的随机临床试验中,前哨淋巴结活检的检出率为 85%,假阴性率为 11%;当仅应用放射性胶体作为淋巴结示踪剂时,假阴性率下降到 5%。对 21 项相关研究进行荟萃分析,结论为新辅助化疗后的前哨淋巴结活检是可行的,其敏感度达 67% ~ 100%,假阴性率为 12%。

5 已有远处转移的乳腺癌原发病灶的控制问题

长期以来,出现远处转移(M_1 期)一直被认为是切除乳腺癌原发病灶的绝对禁忌症,通常进行全身性药物治疗,局部治疗多采用放射治疗,手术只是偶尔应用,以提供暂时性控制。随着综合治疗水平的提高,乳腺癌转移性病灶已能长期控制,且随着检测技术的提高,有些转移性病灶在体积很小时即能被发现,鉴于上述情况,乳腺癌原发病灶的局部控制问题越来越突出。大样本的回顾性研究显示,存在远处转移的乳腺癌患者,原发肿瘤切除者较原发肿瘤未切除者生存期长,多因素分析显示原发肿瘤切除使患者获益,但尚无前瞻性、随机研究证实这一结论。因此,随着检测转移灶敏感技术的出现及全身治疗疗效的提高,出现远处转移时乳腺癌原发病灶的局部控制问题应进行前瞻性、随机研究。

6 内分泌敏感性乳腺癌应用芳香化酶抑制剂(AI's)的研究

乳腺癌内分泌治疗包括 3 类不同的药物:选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、雌激素受体下调剂和 AI's。早期试验数据已证实 AI's 用于辅助性治疗的价值。研究关注的焦点包括:①绝经前妇女 AI's 联合卵巢功能抑制的价值;②AI's 用于三苯氧胺之后或是单独应用;③AI's 最佳用药时间、最佳用药方案;④AI's 是否应与其他内分泌药物联合应用等。尽管同是激素受体阳性肿瘤,一些患者开始时就对 AI's 耐药(原发性耐药),另一些患者在治疗一段时间后耐药(继发性耐药)。目前的研究正致力于确定原发性与继发性耐药的机制。初步的临床前期研究与临床数据提示细胞信号靶点,如 EGF、HER-2 受体、IGF1 受体、Mtor 通路是这一耐药机制的靶点,目前正进行有关 AI's 与这些新的靶向治疗联合及序贯应用的临床试验。

7 乳腺癌治疗与预防策略的优化

目前研究已证实绝经前与绝经后妇女停止激素替代治疗(HRT)或选择性应用 SERMs(如他莫昔芬与雷洛昔芬)可降低乳腺癌患病风险。雌激素在低剂量时,能够杀死对 SERMs 耐药的乳腺癌细胞。实验研究的目标是通过阻滞肿瘤细胞内的基本生命传导通路,增强 SERMs 耐药性乳腺癌对雌激素的敏感性。

8 预测化疗药物疗效的乳腺癌分子标志物

特定的化疗药物对不同乳腺癌患者有不同的临床疗效,提示乳腺癌存在不同的亚型,每个亚型都有其特定的药物敏感谱。临床前期研究及以往的临床数据提示某些分子标志物可在预测化疗药物临床疗效方面有一定参考价值:①蒽环类 Topoisomerase II alpha (topo II α) 基因异常(扩增或缺失)与/或 topo II 蛋白过度表达可预测 topo II 抑制剂的疗效。值得注意的是,HER-2 扩增的乳腺癌大约 50% 同时存在 topo II α 基因异常,而且高度增殖的肿瘤绝大多数存在 topo II α 蛋白过度表达。以往的临床数据显示蒽环类药物的活性与 topo II α 基因异常或蛋白过度表达存在直接的相关性。②紫杉类药物 早期的临床前期试验与临床研究提示,微管相关指标(MTAP),如 TAU 蛋白、HER-2 基因扩增与 p53 基因突变可作为紫杉类药物疗效预测的标志物,但尚缺乏大样本、前瞻性临床研究的支持,因此难以得出关于这些分子标志物的预测价值的结论。③DNA 损伤性药物 BRCA 1 蛋白在 DNA 修复机制中起重要作用。BRCA 1 突变造成的功能缺失可导致 DNA 修复机制的缺陷,这可能增强了细胞对 DNA 损伤性药物(如烷化复合物与铂类衍生物)的敏感性。临床前期试验与早期的临床数据提示 BRCA 1 基因突变可能使得肿瘤细胞对 DNA 损伤性药物更敏感,最近启动的临床研究试图证实这一假说。

9 乳腺癌内分泌敏感性与紫杉类药物用于辅助性治疗疗效的关系

9 项有关乳腺癌辅助性治疗的临床试验比较了含蒽环类药物的联合方案与含紫杉类药物联合方案的疗效,其中 6 项试验显示紫杉类药物组的无病生存率优于蒽环类药物组,1 项试验为阴性结果,另 2 项试验显示差异很小。这些试验提供了 I 类证据,证实了紫杉类药物用于淋巴结阳性乳腺癌辅助性治疗的有效性。然而,即使在阳性结果的研究中,使用紫杉类药物方案的患者 5 年无病生存率仅为 5% ~ 7%,而这些方案比传统的蒽环类药物方案的毒性更大。因此,应鉴别出哪些患者应用紫杉类药物方案受益最大,数项研究致力于鉴别这一乳腺癌亚组患者的生物学特性。激素受体状态已被证实是一个影响辅助性化疗的因素,尤其是对于紫杉类药物。在紫杉类药物用于辅助性治疗的 9 项试验中,6 项试验发现相对于激素受体阳性肿瘤,受体阴性患者的获益率高。在激素受体阳性患者中,紫杉类药物方案较非紫杉类药物方案复发的相对危险比率为 0.71 ~ 0.88,在激素受体阴性患者的风险比率为 0.64 ~ 0.79。然而,有一项试验则发现激素受体阳性患者紫杉醇治疗的获益率高于激素受体阴性患者。另外两项试验未报道关于激素受体对化疗疗效影响的结果。

10 年轻乳腺癌患者的辅助性治疗

40 岁以下妇女患原发性乳腺癌预后较差,年龄曾被认为是预后不良的独立

预测因素。对于 45 岁以下患者,年龄每小一岁,死于乳腺癌的风险就增加 5%。然而在最近的一些研究中,多因素分析显示年龄不是一个独立预后因素。研究证明,雌激素和/或孕激素受体阳性能鉴别出哪些患者需要内分泌治疗,而 HER-2/*neu* 过度表达或基因扩增可鉴别出哪些患者能从辅助靶向治疗(赫赛汀)中获益。局部区域性复发,包括乳腺内复发在年轻患者中常见,放射治疗局部加量能降低局部复发的危险性。在年轻乳腺癌患者中有特殊的与治疗相关的生活质量问题、生殖问题及绝经综合征等问题。对于一些低危的年轻乳腺癌患者,可能只需要单独应用内分泌治疗,但就目前而言,确切地鉴别出这些妇女非常困难。将来面临的问题是寻找有效的分子标志物,以指导年轻乳腺癌患者的个体化治疗。

11 老年乳腺癌患者的治疗

随着年龄的增长,乳腺癌的发病率与病死率明显增高。在北美和欧洲大约一半新诊断的乳腺癌为 65 岁以上的患者。老年患者肿瘤的生物学特性比年轻患者好,老年患者的肿瘤更倾向中、高分化、淋巴结阴性、雌孕激素受体阳性、HER-2 阴性、细胞增殖活性低(低 S 期或低 Ki-67)。然而应用分期进行校正后,老年与年轻患者的病死率相似。来自早期乳腺癌试验合作组(Early Breast Cancer Trials Collaborative Group, EBCTCG)15 年的随访结果显示,在 70 岁以上雌激素受体阳性患者,三苯氧胺明显提高无复发生存率与总生存率,而且复发率与乳腺癌相关病死率逐年下降。若不考虑年龄因素,AI's 的无复发生存率比三苯氧胺高。AI's 与发生血管事件和增加内膜癌风险无关,对于许多应用内分泌治疗的老年患者,可能是比三苯氧胺更好的选择。激素受体阳性老年患者,如果预估生存率为 5 年或更长时间,5 年复发风险大于 10%,则应考虑用 AI's 或三苯氧胺进行辅助性内分泌治疗。有关老年患者进行辅助性化疗与无辅助性化疗随机对照试验的研究很少,在 EBCTCG 的荟萃分析中,只有大约 1200 例 >70 岁的妇女,数据显示 70 岁以上的患者与 60~69 岁患者有相似的乳腺癌复发比例。淋巴结阴性,雌激素受体阳性的老年乳腺癌患者,在内分泌治疗基础上附加化疗的价值极其有限,即使对于大多数淋巴结阳性、雌激素受体阳性患者,在内分泌治疗基础上附加化疗的价值也很小。实施化疗的获益主要为淋巴结阳性、ER 与 PR 阴性、肿块大、高级别病灶的老年患者。以往的数据显示老年乳腺癌患者可耐受标准的化疗方案,包括含蒽环类的方案,最近的数据提示心脏毒性可能在老年患者更高,骨髓抑制在老年患者更常见,但威胁生命的毒性反应发生率与年轻患者无差别。对于老年患者,口服药物的辅助性化疗方案可能更有价值。北美 CALGB/CTSU 49907 的一项随机试验,在 65 岁以上患者中比较了标准化疗(CMF 或 AC)与口服 5-FU 前体卡培他滨 6 周期的效果,试验即将完成。数项正在进行的欧洲试验也比较了雌激素受体和孕激素受体阴性患者化疗与不化疗的疗效。目前,参加老年妇女乳腺

癌临床试验的患者仍相对较少,关于辅助性治疗的试验,尤其关于化疗价值的试验需要进一步关注。

12 男性乳腺癌的治疗

男性乳腺癌虽然是一种少见疾病,但发病率也在上升,欧洲男性的发病率估计为 1/100 000,其发病高峰在 71 岁。男性乳腺癌与 BRCA2 常染色体显性变异有关,而与 BRCA1 基因无关。

男性乳腺癌首选的外科治疗是改良根治术或单纯乳房切除术,术后放射治疗的指征与女性乳腺癌的标准相似。有文献报道,90% 男性原发性乳腺癌患者激素受体阳性,可用辅助性三苯氧胺治疗。基于 CMF、蒽环类和紫杉类药物的辅助性化疗方案已用于临床,已有一小部分男性接受了新辅助化疗。转移性乳腺癌的外科治疗包括:睾丸切除术、肾上腺切除术和垂体摘除术。在一项包括 447 例患者的回顾性研究中,这些手段的有效率为 55% ~ 80%。三苯氧胺也常用于出现转移时的治疗,第 3 代 AI's 目前已替代三苯氧胺成为女性转移性乳腺癌的一线药物,然而,男性雌激素的产生在睾丸组织,不依赖芳香化酶,因此,单独应用 AI's 的疗效被认为差于三苯氧胺。受体阴性乳腺癌患者及既往内分泌治疗失败者,可应用不同的化疗方案。基于女性乳腺癌患者的经验,HER-2/*neu* 基因扩增患者应该用曲妥珠治疗,尽管在男性乳腺癌还没有相关的数据支持。

以上仅为此次会议的大会主要发言内容,另外,会议还就乳腺癌的病因、预防、诊断、治疗以及乳腺癌前期病变的研究成果等诸多领域进行了交流与讨论,展示了目前国际上关于早期乳腺癌临床与基础研究的最新进展。

【关键词】 乳腺肿瘤;MRI;前哨淋巴结活检;全身静脉化疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

(收稿日期:2007-04-16)

(本文编辑:范林军)