

· 专家论坛 ·

乳腺癌研究新进展： 2006 年美国圣安东尼奥乳腺癌年会报告

徐兵河

第 29 届美国圣安东尼奥乳腺癌年会于 2006 年 12 月 14 日至 17 日举行。本次会议就乳腺癌的基础与临床研究成果进行了交流,现就有关重要进展作一综述。

1 乳腺癌的基础研究

1.1 乳腺癌的表观遗传学

西班牙国立癌症中心的肿瘤表观遗传学研究权威 Manel Esteller 博士做了首场大会报告。表观遗传学主要研究基因功能和其他细胞表型的可逆性改变。这种改变不涉及 DNA 序列的变化。Esteller 博士的研究兴趣是 CpG 岛启动子超甲基化与肿瘤发生之间的关系,其研究成果开辟了临床干预、肿瘤诊断和预后判断的新途径。由于 Esteller 博士卓越的研究工作,他获得了 2006 度 Francisco Cobos 生物医学奖。这是西班牙生物医学方面的最高奖项。

1.2 DNA 修复缺陷

伦敦 Breakthrough 乳腺癌研究中心的 Alan Ashworth 教授在周五上午(会议次日)做了第二场大会报告。Ashworth 教授主要研究 BRCA1 和 BRCA2 乳腺癌易感基因与 DNA 修复和调节的关系,这些基因通过同源重组而影响 DNA 双链断裂的修复。Ashworth 教授等发现 BRCA1 和 BRCA2 异常能增加细胞对多聚(ADP-核糖)聚合酶活性抑制的敏感性。该酶在通常情况下是 DNA 单链断裂修复的关键酶。Ashworth 教授的发现提示,对特定 DNA 修复通路的抑制可能是乳腺癌的一种有效治疗策略。

2 乳腺癌预防试验

2006 年美国圣安东尼奥乳腺癌年会上,有关乳腺癌的预防研究成为新的热点。大量研究提示,乳腺癌有可能像冠心病一样可以预防。

2.1 Star 试验

Star 试验的主要研究目标是评价雷乐昔芬(Raloxifene)和他莫昔芬(Tamoxifene, TAM)降低浸润性乳腺癌发生率的作用。该试验选择绝经后高危妇女共

19 747 例,随机分为口服 TAM 组(20 mg/d 5 年,9872 例)与雷乐昔芬组(60 mg/d × 5 年,9875 例)。年龄分布:小于 49 岁占 9%,50 ~ 59 岁占 50%,60 ~ 69 岁占 32%,70 岁以上占 9%。结果显示:TAM 组和雷乐昔芬组浸润性乳腺癌的发生例数分别为 163 与 168 例($P = 0.83$);非浸润性(原位)乳腺癌分别为 57 和 80 例($P = 0.052$);两组患者中风、缺血性心脏病和骨折的发生率相似;两种药物对患者生活质量的影响相似。Star 试验的研究结果表明,雷乐昔芬预防原发性浸润性乳腺癌的疗效与 TAM 相同,而在预防非浸润性乳腺癌[小叶原位癌(LCIS)和导管原位癌(DCIS)]方面的疗效不如 TAM,但血栓栓塞事件、子宫癌和白内障的发生率低于 TAM。

雷乐昔芬尚未获得美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,但预期即将获得批准。一旦获得批准,选择何种药物将取决于妇女年龄以及是否行子宫切除术。美国 NCI 的 Ford 医生建议:对绝经前乳腺癌高危妇女,可选择预防性 TAM 治疗;对未行子宫切除的绝经后乳腺癌高危妇女,推荐使用雷乐昔芬;而对已经行子宫切除的绝经后妇女,则既可选择 TAM,亦可选择雷乐昔芬。

2.2 IBIS-I 试验

IBIS-I 试验选择高危妇女 7 145 例,随机分为 TAM 20 mg/d 组和安慰剂组(共口服 5 年),主要研究终点是乳腺癌发生率(包括导管原位癌)。中位随访时间 96 个月。结果显示:TAM 组和安慰剂组分别有 146 例与 196 例发生乳腺癌($OR = 0.73$, $P = 0.005$);ER 阴性浸润性乳腺癌的发生风险没有减少(34 例比 35 例, $OR = 0.97$),但 TAM 组妇女的 ER 阳性乳腺癌减少 33%(80 例比 120 例, $OR = 0.65$);ER + /PR + 组的疗效优于 ER + /PR - 组,但差异无统计学意义;TAM 的疗效在 5 年给药期以及后续 4 年随访期(共 9 年)持续存在;两组子宫内膜癌发生例数分别为 11 例与 17 例($P = 0.25$),其中治疗期间为 3 例与 12 例($P = 0.02$),治疗后为 8 例与 5 例($P = 0.4$);血栓栓塞事件数,治疗期间分别为 21 例与 62 例,治疗后分别为 31 例与 41 例;脑血管事件数,治疗期间分别为 18 例与 9 例,治疗后分别为 21 例与 23 例;心脏事件数,治疗期间分别为 29 例与 14 例,治疗后分别为 34 例与 25 例;各种原因所致死亡的总例数分别为 55 例与 65 例($P = 0.36$)。

以上研究结果表明:(1)口服 TAM 能够显著减少浸润性 ER 阳性乳腺癌的发生率,且在停止 TAM 治疗后仍有此作用。但是,如果在试验期间同时使用激素替代治疗,则不能显著降低浸润性乳腺癌的发生率。(2)大多数副作用见于 TAM 治疗期间。(3)随着随访时间延长,风险-受益比显著改善。(4)TAM 预防对绝经前妇女特别有效。(5)对绝经前妇女,应先用 TAM,进入绝经期后,再改用芳香化酶抑制剂。这种联合途径有可能是一种最佳预防策略。

2.3 芳香化酶抑制剂

芳香化酶抑制剂(AIs)可能是比选择性雌激素受体调节剂(SERMs)更为有效的乳腺癌预防药物。AIs 除可阻断雌激素的合成外,对两种与雌激素相关的致癌途径(细胞增殖和分解为诱变代谢物)也有潜在的阻断作用,但 SERMs 仅能阻断细胞增殖。AIs 的副作用与 SERMs 不同,它不增加血栓栓塞的风险,但有可能增加骨质疏松的风险。ATAC 试验(单用阿那曲唑或 TAM 或者两者联合)证实,与 TAM 组相比,阿那曲唑可使对侧乳腺癌发生率降低近 50%。

正在进行的国际乳腺癌干预研究 II(IBIS II)将观察:(1)对高危妇女,比较阿那曲唑与安慰剂组浸润性乳腺癌的发生率;(2)对行 DCIS 局部切除后的患者,比较以阿那曲唑与 TAM 治疗妇女乳腺癌的发生率。该研究计划入组 10 000 例,现已入组患者超过 1000 例。另外,在美国和加拿大进行的 MAP3 试验将比较绝经后高危妇女口服依西美坦和安慰剂的效果,而 NSABP-P4 STELLAR 试验将比较雷乐昔芬与来曲唑对高危妇女的预防效果。

2.4 其它药物预防研究

Lapatinib 是一种双受体激酶抑制剂。在 MMTV-ErbB2 小鼠的实验中研究者发现 Lapatinib 能预防 ER 阴性乳腺癌的发生,其机制是通过抑制乳腺细胞增殖和癌前病变的发展而预防乳腺癌的发生。这些临床前期研究结果支持开展 Lapatinib 预防 ER 阴性乳腺癌的临床试验。

环氧化酶-2(COX-2)抑制剂塞来考昔(Celecoxib)、Arzoxifene(第 3 代 SERM)、类视黄醇(Retinoids)等在临床前期或初步临床试验中均显示对乳腺癌有一定的预防作用。

2.5 生活方式的改变

来自 LABioMed 的 Rowan Chlebowski 博士报告了妇女干预性营养研究(WINS)的结果。该研究评估了饮食中脂肪减少与乳腺癌发生的关系。大约在 25 年前的临床前期和观察性研究首次提示,饮食脂肪可能与乳腺癌的发生相关。WINS 研究始于 1994 年,它是一项 III 期临床试验,主要是评估接受了标准治疗的早期乳腺癌患者减少饮食中脂肪对无复发生存的影响。2005 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议报告了中期分析结果。2006 年圣安东尼奥乳腺癌会议又报道了新的随访结果。饮食干预组患者脂肪总卡路里消耗从 29%降低至约 21%。在中位随访 5.8 年时,干预组显示了比对照组患者更好的无复发生存率[风险比(HR)=0.79]和总生存率(HR=0.78)。

值得注意的是,干预组患者无复发生存和总生存受益与激素受体阴性相关。在无复发生存率方面,对 ER+/PR+ 患者,干预组和对照组的 HR 是 0.9,而 ER-/PR- 患者的 HR 则是 0.47。相似结果亦见于无病生存率和总生存率。由于激素受体阴性患者不能从 SERM 和 AI 预防治疗中受益,因此这种选择性受益

就特别令人感兴趣,有必要继续随访以确定其长期疗效。

3 靶向治疗

3.1 曲妥株单克隆抗体联合内分泌治疗或化疗

TAnDEM 试验选择 HER-2 阳性且 ER 阳性的转移性乳腺癌(MBC)患者 208 例,随机分为单用阿那曲唑(1 mg/d)与阿那曲唑(1 mg/d) + 曲妥株单克隆抗体(负荷剂量 4 mg/kg,以后 2 mg/kg,每周 1 次)组,治疗至肿瘤进展时停止。主要研究目标是无进展生存期(PFS)。两组患者的基线特征相似。结果显示:研究组和对照组患者的 PFS 分别为 4.8 个月与 2.4 个月($P=0.0016$);可测量病变患者的有效率分别为 20.3% 与 6.8% ($P=0.018$);稳定(6 个月分别为 37.8% 与 38.4%);临床获益率分别为 42.7% 与 27.9% ($P=0.026$);中位总生存期(OS)分别为 28.5 个月与 23.9 个月($P=0.325$)。对中心实验室确认为激素受体阳性的患者进行分析,结果表明:两组的 PFS 分别为 5.6 个月与 3.8 个月($P=0.0059$);两组无肝转移患者的 OS 分别为 41.9 个月与 32.1 个月($P=0.0399$);曲妥株单克隆抗体联合阿那曲唑与单用阿那曲唑相比,非血液学毒性和心脏毒性的发生率较高,但一般易于处理,且未发生新的和意外的不良事件。

该研究证实:曲妥株单克隆抗体联合阿那曲唑能够显著延长 HER-2 和激素受体阳性 MBC 患者的 PFS,超过 15% 的患者至少 2 年无肿瘤进展;在单用阿那曲唑治疗的患者中,尽管只有 70% 的患者在肿瘤进展后改用曲妥株单克隆抗体治疗,但仍然显示患者的 OS 有改善趋势。

BCIRG 006(Breast cancer international research group 006)试验在 HER-2 阳性的 MBC 患者中,比较了 4 周期阿霉素 + 环磷酰胺(AC) + 4 周期多西紫杉醇(T)、4 周期 AC + 4 周期 T + 1 年曲妥株单克隆抗体(H)与多西紫杉醇 + 卡铂 + 1 年曲妥株单克隆抗体(TCH)的疗效。主要研究终点为无病生存率(DFS)。第 1 次中期总结时间是 2005 年 6 月 30 日。本次会议报道了第 2 次中期结果。4 年 DFS 分别为 77%、83% 与 82%,OS 分别为 86%、92% 与 91%;III、IV 级慢性充血性心衰(CHF)发生例数分别为 4、20 和 4 例,后两组相比, $P=0.0015$;左心室射血分数(LVEF)相对降低, >10 的比率分别为 10%、18% 与 8.6%,AC-TH 与 AC-T 相比,TCH 与 AC-T 相比, P 值均 <0.0001 ,而 TCH 与 AC-T 相比, $P=0.5$ 。以上结果表明:曲妥株单克隆抗体辅助治疗除能够显著提高 HER-2 阳性乳腺癌患者的 DFS 和 OS,也存在增加心脏毒性的风险,但是曲妥株单克隆抗体联合非蒽环类药的心脏毒性相对较低。

3.2 Lapatinib 联合卡培他滨

一项国际多中心 III 期临床试验显示,Lapatinib 联合卡培他滨治疗可提高晚期乳腺癌患者的疗效。该研究纳入 321 例 HER-2 过表达的晚期乳腺癌患者,并

随机分为 Lapatinib 联合卡培他滨组和卡培他滨单药组。两组中位肿瘤进展时间分别为 36.9 周和 19.7 周,联合组脑转移的发生明显减少,两组不良反应发生率相似。

进一步分析提示,肿瘤组织 HER-2 表达和血清 HER-2 水平与疗效相关。基线 EGFR IHC/EGFR ECD 水平并不能预测两组患者的 PFS。在单用卡培他滨组,基线 HER-2 ECD 水平高者 PFS 明显缩短。基线 ECD ≥ 78 和 < 78 者的中位 PFS 分别为 11.7 周与 20.1 周($P = 0.03$),而在 Lapatinib 联合卡培他滨组,基线 ECD ≥ 78 和 < 78 者的中位 PFS 分别为 25.3 周与 39.3 周($P = 0.43$)。上述结果表明,无论基线 HER-2 ECD 水平如何,联合 Lapatinib 与卡培他滨能够显著改善患者的 PFS。

4 内分泌治疗

4.1 美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP) B-33 试验

该试验设计与 MA-17 相似,即选择绝经后受体阳性患者,先口服 TAM 5 年,然后将无复发患者随机分为口服依西美坦或安慰剂组(用药 5 年)。2001 年 5 月 1 日开始入组,预计入组 3000 例。2003 年 10 月份,由于 MA-17 试验获得阳性结果,故终止入组,实际入组 1598 例。该研究结果显示,DFS 分别为 91% 与 89% ($P = 0.07$),PFS 分别为 96% 与 94% ($P = 0.004$),OS 分别为 98% 与 95% ($P = 0.63$)。虽然只入组 50% 的患者,且揭盲后安慰剂患者转到依西美坦治疗组,但该研究的后续结果仍显示,依西美坦治疗后,DFS 有改善趋势,PFS 显著提高,且两组骨折发生率的差异无统计学意义。

4.2 EFECT 试验

美国西北大学 Feinberg 医学院的 William Gradishar 博士介绍了 EFECT 研究的结果。该研究是一项随机、双盲、多中心的 III 期临床试验,共有 540 例患者参加,每组 270 例,主要比较绝经后晚期乳腺癌患者在一线非甾体类芳香化酶治疗失败后,接受氟维司群和依西美坦作为二线治疗的疗效。氟维司群是选择性的雌激素受体下调剂,而依西美坦是甾体类的芳香化酶抑制剂。为使氟维司群的血药浓度迅速达到稳态,在第 1、14、28 天均给予负荷剂量,以后每月给药 1 次。依西美坦则按标准的给药时间和剂量。主要研究终点是疾病进展时间(TTP)。

该研究结果显示,氟维司群组和依西美坦组 TTP 的差异无统计学意义,均为 3.7 个月。两组的客观缓解率,临床获益率(完全缓解、部分缓解及稳定至少 24 周)与不良反应(体质量增加、食欲增加、潮热、关节病变、恶心/呕吐、腹泻、雄性化作用以及注射部位反应)也没有显著差别。氟维司群及依西美坦治疗组的总有效率分别为 7.4% 和 6.7% ($P = 0.7364$),临床获益率分别为 23.3% 和 18.5% ($P = 0.1687$)。

该研究结果还显示氟维司群在数值上优于依西美坦,但差异无统计学意义。中位缓解期分别为 13.5 个月和 9.8 个月,中位获益期(回顾性分析)分别为 11.7 个月与 10.4 个月。氟维司群对有无内脏转移患者的疗效相似(临床获益率分别为 23.6% 与 22.7%)。

这是第一个有关非甾体类芳香化酶抑制剂一线治疗失败患者的三期临床试验。该研究证实负荷剂量氟维司群对非甾体类芳香化酶治疗进展/复发后的绝经后晚期乳腺癌患者仍然有较好的疗效,且耐受性良好。

5 化疗

NCIC CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) MA-5 是比较 CEF 方案与剂量密集 EC 序贯紫杉醇以及 AC 序贯紫杉醇在淋巴结阳性或淋巴结阴性高危乳腺癌患者的随机临床试验。分组情况为:(1)CEF 组 环磷酰胺 75 mg/m^2 ,口服,d1~14;表阿霉素 60 mg/m^2 ,IV,d1,d8;氟尿嘧啶 500 mg/m^2 ,d1,d8;21 d 为 1 个周期,共 6 个周期。(2)EC-T 组 表阿霉素 120 mg/m^2 ,环磷酰胺 830 mg/m^2 ,IV,d1;14 d 为 1 个周期,共 6 个周期。之后改用紫杉醇 175 mg/m^2 ,IV,d1,21 d 为 1 个周期,共 4 个周期[采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和红细胞生成素(EPO)支持]。(3)AC-T 组 阿霉素 60 mg/m^2 ,环磷酰胺 600 mg/m^2 ,IV,d1;21 d 为 1 个周期,共 4 个周期。之后改用紫杉醇 175 mg/m^2 ,IV,d1,21 d 为 1 个周期,共 4 个周期。患者入组时间为 2000 年 12 月至 2005 年 4 月,共入组 2104 例患者,中期分析主要观察无复发生存率(RFS)。

中位随访时间为 30.4 个月。结果显示:上述 3 组患者的 RFS 分别为 90.1%、89.5% 与 85%;CEF 与 AC-T 组结果相比, $P=0.005$;EC-T 与 AC-T 相比, $P=0.0006$;EC-T 与 FEC 相比, $P=0.46$ 。这些结果表明:对于高危可手术乳腺癌患者,CEF 和剂量密集 EC-T 在提高无复发生存方面显著优于 AC-T;含紫杉类方案并不是所有患者都是必须的。由于随访时间较短,故有待进一步观察以确定 CEF 和剂量密集 EC-T 方案的疗效。

6 放射治疗

在本届年会上,Harry Bartelink 博士报告了欧洲癌症治疗与研究组织(EORTC)有关乳腺癌放射治疗的最新研究结果。这一试验研究的是 16 Gy 加量放射治疗对于早期乳腺癌患者的作用。在实验中,有 5318 例患者接受评估。总体来说,加量放射治疗使局部复发率由 10% 降至 6%,但是局部复发率的降低主要见于年龄小于 40 岁的患者。对于老年患者,虽然复发风险的相对值显著降低,但绝对值却很小。加量组和非加量组的 10 年总生存率没有差异。加量组纤维化发生率升高(加量组为 4.4%,非加量组为 1.6%, $P<0.0001$),而局部复发风险仅有轻度降低。这引起了人们对于老年患者常规接受加量放射治疗的争议。

CALGB-9343 试验研究了老年患者接受放射治疗的可行性。共有 613 例年龄大于 70 岁、淋巴结阴性、雌激素受体阳性的患者入组,这些患者均接受了肿物切除手术及三苯氧胺治疗。其 5 年随访的结果显示放射治疗降低局部复发率的作用有限。有学者认为由于随访时间不够长,无法证实该结果的可靠性。来自马萨诸塞州的 Kevin Hughes 博士发表了该试验 8.2 年的最新结果,与 2004 年的结果一致。对这部分特殊患者,放射治疗能使同侧乳癌复发率降低 5%,腋窝淋巴结复发率降低 0.9%,总的局部复发率降低 5.9%。乳腺癌相关生存率、总生存率、远处转移发生时间均无差异。由于放射治疗的获益有限,且老年患者很容易因为乳腺癌以外的原因死亡,Hughes 博士认为对年龄大于 70 岁的患者进行放射治疗需要慎重考虑。2 年前 Richard Peto 发表的一项大型回顾研究也表明局部治疗的益处 15 年后才能显示出来,可见患者的年龄仍将是选择治疗方式的重要因素。

7 前哨淋巴结

新西兰肿瘤研究所的 Emiel J. T. Rutgers 博士在第三场大会报告上讨论了前哨淋巴结微转移的治疗选择。Rutgers 博士是 EORTC 乳腺癌组主席,也是 EORTC 10981-22023 AMAROS 试验的主要研究者。近 10 年来,他已经发表 48 篇有关论文。Rutgers 博士在大会报告中对目前前哨淋巴结微转移的研究现状进行了回顾。

Rutgers 博士认为,较之标准的 H&E 染色,使用逐层切片和/或用细胞角蛋白抗体免疫组化(ICH)能显著提高隐性转移数。然而,对于仅有前哨淋巴结微转移,多数医生并不推荐辅助治疗。目前仅有少数有关孤立瘤细胞和微转移预后意义的前瞻性研究。一般认为,仅仅 ICH 染色存在小病变对乳腺癌复发或死亡无显著影响。

Rutgers 博士的研究结果还提示,大约 19% 的微转移患者将发生其他淋巴结转移。Rutgers 博士认为:微小转移对乳腺癌患者的预后价值不明或非常有限(单因素分析乳腺癌 10 年相关生存至多降低 5%);其预后作用依赖于微小转移灶的大小,但其阈值尚无明确界定;对该部分患者,原发肿瘤的大小、分级等特性对预后的影响更为重要。

8 结语

本届年会资料表明,乳腺癌的基础和临床研究均取得了显著进步。越来越多的学者更加关注如何尽快将实验研究成果转移到临床应用。相信通过若干年的艰苦努力,肿瘤疗效必将获得较大提高。

【关键词】 乳腺癌;遗传学;预防实验;靶向治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

(收稿日期:2007-02-26)

(本文编辑:张毅)