

· 专家论坛 ·

## 复发转移性乳腺癌内科治疗原则

梁后杰 邹岚

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。在欧美国家乳腺癌的发病率占女性恶性肿瘤的首位,在我国某些大城市已升至女性恶性肿瘤的首位,并且呈上升趋势。全世界每年约有 120 万新发乳腺癌患者,约有 50 万患者死亡。在我国,每年新诊断为乳腺癌的患者已增至近 17 万人,死亡人数近 4 万人。复发和转移是导致乳腺癌患者死亡的主要原因。随着治疗手段的进步,乳腺癌的治疗效果得到了很大的提高,死亡率已开始下降。

基于大量临床研究的荟萃分析结果,乳腺癌的治疗国际上常采用 St. Gallen 共识和美国国家综合癌症网(NCCN)治疗指南。2006 年在孙燕院士倡导和直接指导下,我国专家组结合中国具体国情经充分讨论后颁布了《2006 年中国版 cNCCN 乳腺癌治疗指南》。本文结合治疗指南和专家共识,介绍目前复发转移性乳腺癌内科治疗的基本原则。

### 1 复发转移乳腺癌治疗的基本原则

治疗前应进行全面的病情评估,包括:详尽的病史采集和体格检查和生化指标检查,尤其要注意明确既往药物治疗的情况;尽可能全面的重要内脏器官的影像学检查(胸部、腹部 CT 或 MRI)和骨扫描,以明确患者的病变范围;尽可能对初次复发病灶进行活检确认,尤其是对于既往病灶的雌/孕激素受体(ER/PR)状态 and HER-2 状态不明或检测阴性的患者,应测定新出现的复发病灶,或重新测定原有病理标本。

复发转移性乳腺癌的治疗原则是控制疾病发展和改善患者生活质量,延长生存期。临床研究表明,治疗后病情持续稳定 6 个月以上患者的总生存期,与获得临床缓解(CR + PR)的患者相同。因此,晚期患者在治疗后疾病长期保持稳定应视为临床获益。

严格疗效评价标准,坚持“效不更方,无效必改”的原则。在某一治疗手段失败后,提倡化疗和内分泌治疗合理的序贯使用。疾病发展相对缓慢阶段可序贯应用不同类别的内分泌药物治疗。当二三种内分泌药物治疗失败后,也应换用化疗。

## 2 化疗

乳腺癌化疗药物,在乳腺癌复发转移的解救治疗中占有非常重要的地位。对于病变进展迅速,有内脏转移(如肝、肺转移),皮肤受侵伴淋巴结转移,初治后无病生存期(DFS) < 2 年,以及既往内分泌治疗无效者,应首选化疗。

复发转移乳腺癌化疗药物选择原则:一般来说,如果在辅助治疗或一线治疗 1 年以上出现复发或转移,则解救方案仍可使用与原方案相似的方案;如果在辅助或一线方案化疗后很快出现复发或转移,则应考虑更换方案。

根据复发转移性乳腺癌的不同情况,可采用不同的治疗方案。

### 2.1 既往辅助治疗仅用内分泌治疗而未用化疗的患者

此类患者可选择 CMF 或 CAF 方案。蒽环类药物由于疗效确切且价格较低,仍然是治疗晚期乳腺癌的首选药物之一。对以前未经治疗的晚期患者,阿霉素(ADM)单药有效率为 38 % ~ 50 % ;对以前接受过治疗的患者,ADM 的有效率为 30 % 。由于表阿霉素(EPI)的心脏毒性、血液学和非血液学毒性均比 ADM 低,因此欧洲常用 EPI 代替 ADM。

含蒽环类药物的联合化疗方案是晚期乳腺癌的标准治疗方法之一,其疗效优于传统的 CMF 方案,但由于在乳腺癌的辅助治疗中,蒽环类药物被广泛应用,因而在复发转移乳腺癌中,再次使用蒽环类药物的几率较小。

### 2.2 辅助治疗未用过蒽环类和紫杉类化疗的患者

CMF 辅助治疗失败的患者,首选蒽环类联合紫杉类方案;部分辅助治疗用过蒽环类和(或)紫杉类化疗,但临床未判定耐药和治疗失败的患者也可使用阿霉素联合紫杉类的方案<sup>[1]</sup>。

紫杉类药物由于其独特的作用机制和较高的疗效,目前已经广泛应用于晚期乳腺癌的治疗。对于乳腺癌的一线治疗,紫杉醇(PTX)有效率为 32 % ~ 56 % ,多烯紫杉醇(TXT)为 54 % ~ 67 % <sup>[2]</sup>。紫杉类与蒽环类联合的方案是晚期乳腺癌治疗的最有效方案之一。

### 2.3 蒽环类辅助治疗失败的患者

紫杉类为主的化疗方案显示明显的生存优势。对蒽环类药耐药的复发转移乳腺癌的二线治疗,PTX 和 TXT 的有效率分别为 6 % ~ 47 % 与 19 % ~ 57 % <sup>[3]</sup>。

最近的两项多中心临床研究,显示了两种联合化疗方案的生存优势:

(1)卡培他滨联合多烯紫杉醇(XT)方案 对蒽环类耐药的乳腺癌,多烯紫杉醇是单药治疗有效率最高的药物之一。卡培他滨单药有效率达 15% ~ 25%<sup>[4]</sup>。将 511 例转移乳腺癌随机分入多烯紫杉醇(75 mg/m<sup>2</sup>, d1, 3 周 1 个周期)联合卡培他滨(1 250 mg/m<sup>2</sup>, 2 次/d × 14 d, 3 周 1 个周期)和单药多烯紫杉醇(100 mg/m<sup>2</sup>, d1, 3 周 1 个周期)治疗组。结果显示,联合组的有效率提高(42% vs 30%,  $P=0.006$ ),疾病进展时间(PPT)延长(6.1 个月 vs 4.2 个月,  $P=0.030$ ),总生存时间(OS)延长(14.5 个月

vs 4.5 个月,  $P=0.0126$ ), 但联合组的毒性反应较重。XT 方案是第一个被证实可延长 ADM 耐药患者生存期的方案<sup>[5]</sup>。

(2) 吉西他滨联合紫杉醇(GT)方案 在晚期乳腺癌, 吉西他滨单药缓解率达 25% ~ 46%<sup>[6]</sup>, 一项多中心的 III 期临床研究纳入 529 例已使用过蒽环类药物化疗的患者, 其中 267 例用 PTX(175 mg/m<sup>2</sup>, d1) + 吉西他滨(1250 mg/m<sup>2</sup>, d1, 8) 方案, 262 例单用 PTX, 均为 3 周重复。结果显示: 联合组和单药组的中位 TTP 分别为 5.4 和 3.5 个月; 有效率分别为 39.3% 和 25.6%; 中位总生存分别为 18.5 个月和 15.8 个月<sup>[7]</sup>。因此, 美国 FDA 于 2004 年批准 GT 方案可用于转移或复发性乳腺癌的一线治疗。

以上两个方案有效率相仿(42% vs 39.3%), 中位 TTP 接近(6.1 个月 vs 5.4 个月), 但 XT 方案不良反应较大, 在临床使用中约 2/3 患者需减少用药剂量。

由于辅助治疗中紫杉类的广泛应用, 目前在解救治疗中, 相对有更多的数据支持使用 TXT。TAX311 试验比较了 PTX(175 mg/m<sup>2</sup>, 3 周为 1 周期) 和 TXT(100 mg/m<sup>2</sup>, 3 周为 1 周期) 治疗阿霉素治疗失败的转移性乳腺患者。结果显示: 在有效率方面, TXT 组稍高(32% vs 25%,  $P=0.10$ ); 在 TTP(5.7 个月 vs 3.6 个月,  $P=0.0001$ ) 和 OS(15.4 个月 vs 12.7 个月,  $P=0.03$ ) 方面, TXT 组有明显优势<sup>[8]</sup>; TXT 组治疗的血液学毒性和非血液学毒性均高于 PTX 组。

## 2.4 紫杉类治疗失败的患者

目前尚无标准方案推荐。可以考虑的药物有卡培他滨、长春瑞滨(单药治疗转移性乳腺癌有效率为 35% ~ 50%<sup>[9]</sup>)、吉西他滨、铂类和新型化疗药物如埃坡霉素、Alimta 等, 采取单药或联合化疗。

对此类患者, 在解救化疗的剂量与期限方面, 目前尚无统一的认识。近年来的资料显示, 与常规化疗相比, 大剂量化疗并未显示更好的姑息性治疗效果。最佳化疗期限尚不清楚。随机分组的研究结果提示, 与短疗程相比, 化疗 6 个月可能更为有效, 而超过 6 个月的化疗能够延长 TTP, 但也会增加治疗相关性毒性, 且并未显著延长患者的生存期; 因此, 目前的一种治疗策略是, 在化疗取得 CR 或 PR 后, 再化疗 1~2 周期后停用。当出现肿瘤进展时, 再考虑下一疗程的化疗。随机分组试验已证实这种治疗策略的疗效与持续化疗的疗效相同而毒性较低; 另一种治疗策略是采取不同的手段序贯治疗, 如在化疗取得缓解后, 用内分泌治疗维持。

总之, 晚期乳腺癌化疗的趋势是从最大耐受剂量治疗(maximum tolerance treatment) 过渡到最低有效剂量治疗(minimum effective treatment), 从强调大剂量化疗到强调剂量强度、剂量密度治疗。

## 3 内分泌治疗

复发转移性乳腺癌是否选择内分泌治疗, 应根据患者肿瘤组织的激素受体状

况(ER/PR)、年龄、月经状态、疾病进展程度及既往治疗情况综合考虑。原则上疾病进展迅速的复发转移患者应首选化疗,而进展缓慢的激素反应性(endocrine responsive)乳腺癌可以首选内分泌治疗。

进展缓慢的复发转移乳腺癌具有以下特点:激素受体(ER 和/或 PR)阳性;术后无病生存期较长;仅有软组织和骨转移,或无明显症状的内脏转移,如非弥散性的肺转移和肝转移,肿瘤负荷不大,不危及生命的其他内脏转移。

对于进展缓慢的复发转移乳腺癌,在 1 年内曾行抗雌激素治疗的患者,应改用二线内分泌治疗。国际多中心临床研究证明,三苯氧胺治疗失败的复发转移乳腺癌二线治疗,第三代芳香化酶抑制剂比甲地孕酮更有效<sup>[10]</sup>。

既往未行抗雌激素治疗或停用抗雌激素治疗已超过 1 年者,绝经后患者应选用第三代芳香化酶抑制剂,包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦,或抗雌激素治疗。复发转移乳腺癌一线内分泌治疗,第三代芳香化酶抑制剂疗效明显优于三苯氧胺<sup>[11]</sup>。绝经前复发转移乳腺癌患者原则上首选化疗,如化疗失败或不能耐受化疗时,可采取黄体化激素释放激素(LH- RH)类似物如戈舍瑞林(诺雷德)行药物性卵巢去势,再联合芳香化酶抑制剂治疗。

在 2006 年 cNCCN 乳腺癌治疗指南中,关于绝经的判定有以下明确的定义:已经进行双侧卵巢切除;年龄 $\geq 60$ 岁;年龄 60 岁以下,在没有接受化疗、三苯氧胺、托瑞米芬和抑制卵巢功能功能治疗的情况下,自然停经 12 个月以上,且血雌二醇(E2)、促卵泡激素(FSH)达到绝经后水平;年龄 60 岁以下,接受三苯氧胺、托瑞米芬治疗,血 E2、FSH 达到绝经后水平;正在接受 LH- RH 类似物或激动剂治疗的患者无法判定是否绝经;正在接受辅助化疗的绝经前妇女,停经不能作为判断绝经的依据。

复发转移乳腺癌首选芳香化酶抑制剂治疗失败后,可考虑化疗;适合继续用内分泌治疗时,可选择孕激素、雌激素受体调节剂氟维司群(fulvestrant)或其他芳香化酶抑制剂。

对于激素受体不明或既往检测阴性的患者,应测定新出现的复发病灶,或重新测定以往病灶受体情况,争取内分泌治疗的机会;或在化疗失败时,即使受体不明也可试用内分泌治疗。

除绝经前患者可采用 LH-RHa 联合芳香化酶抑制剂外,目前并不主张不同类别内分泌药物联合应用,因为目前尚无临床试验证据表明联合用药比单药效果更好。

内分泌药物和化疗合用是否增效尚无定论,因此目前不主张内分泌药物和化疗联合应用,尤其是第三代芳香化酶抑制剂与化疗合用尚无成功的经验。孕激素可改善晚期乳腺癌患者的一般状况,与化疗合用可增加患者对化疗的耐受性。

## 4 分子靶向治疗

随着人类基因组学和分子生物学的研究进展,分子靶向治疗是近年来乳腺癌治疗的最新进展。乳腺癌的分子靶向治疗主要有以下几个方面。

### 4.1 HER 受体家族为靶点的药物

**4.1.1 HER-2 抑制剂:**曲妥珠单抗(Trastuzumab, Herceptin)是针对 HER-2 的重组人源化单克隆抗体,是第一个针对乳腺癌的分子靶向药物。曲妥珠单抗单药治疗的有效率为 15% ~ 30%,与化疗联合可以提高疗效<sup>[12]</sup>。曲妥珠单抗无论是在晚期乳腺癌还是在早期乳腺癌术后辅助治疗领域均取得了很好疗效。在转移或复发性乳腺癌中,已经有多项 III 期临床试验证明它与化疗联合有更高的有效率、更长的疾病进展时间和总生存期。一项纳入 469 例 HER-2 阳性复发转移乳腺癌患者的 III 期临床研究证实,曲妥珠单抗联合紫杉醇组较单药紫杉醇治疗,有效率明显提高,且能延长生存期<sup>[13]</sup>。

关于曲妥珠单抗在复发转移乳腺癌治疗中的应用,2006 年 cNCCN 指南推荐,对于 ER/PR 阴性或有症状的内脏转移患者或内分泌治疗无效的患者,如有 HER-2 的过度表达,应首选曲妥珠单抗联合化疗。

**4.1.2 HER-1 抑制剂:**以 HER-1 为靶点的分子靶向药物(小分子酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼和厄洛替尼,大分子的单克隆抗体西妥昔单抗)对于乳腺癌的治疗作用均在临床研究。吉非替尼治疗乳腺癌的临床前研究较多,但临床研究多数显示吉非替尼单药治疗复发转移乳腺癌疗效较差。厄洛替尼在非小细胞肺癌和胰腺癌治疗中取得了较好疗效,但在乳腺癌治疗中还没有更多阳性结果的报告。西妥昔单抗临床上证实对结肠癌和头颈部肿瘤有效,在乳腺癌治疗的研究正在进行中。

**4.1.3 HER 受体多靶点抑制剂:**Lapatinib 是针对 HER-1 和 HER-2 受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂。2006 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议上报告了一项国际多中心 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/neu 过表达的晚期乳腺癌患者,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( $P=0.00016$ ),联合组脑转移的发生明显减少,两组不良反应发生率相似。

另外一项 II 期临床研究报告了 lapatinib 治疗 HER-2 过表达晚期乳腺癌脑转移患者。该研究入组 39 例患者,全部为曲妥珠单抗治疗过程中出现脑转移者,其中 38 例为放疗后进展。所有患者均接受 lapatinib(750 mg,口服 2 次/d)治疗。研究结果显示,2 例患者部分缓解,维持治疗的时间分别为 158 d 和 347 d,证明 lapatinib 可以穿透血脑屏障<sup>[14]</sup>。目前,有关 lapatinib 的一系列 III 期临床研究正在进行。lapatinib 将可能成为乳腺癌治疗的新药。

## 4.2 血管生成抑制剂

贝伐单抗抗体(Bevacizumab, Avastin)是一种重组的血管内皮生长因子受体(VEGFR)的人源化单克隆抗体,2004 年美国 FDA 批准用于转移性大肠癌的一线治疗。比较贝伐单抗抗体联合紫杉醇与单药紫杉醇一线治疗晚期乳腺癌的Ⅲ期临床研究——E2100 研究结果显示<sup>[15]</sup>,联合治疗提高了有效率,延长了无进展生存时间。目前,该方案治疗复发转移乳腺癌已列入美国 2006 年 NCCN 指南之中。

【关键词】 复发转移性乳腺癌;化疗;内分泌治疗;分子靶向治疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] George W S, Donna N, Patricia B, *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an Intergroup Trial (E1193). *J Clin Oncol*, 2003, 21 :588.
- [2] Burris H A. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol*, 1999, 26:1 – 6.
- [3] Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, *et al.* Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer; a European organization for research and treatment of cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol*, 2000, 18:724 – 733.
- [4] Wang T, Jiang Z F, Song S T, *et al.* Xeloda as single agent to advanced breast cancer. *Clin J Oncol*, 2004, 26: 3791.
- [5] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*, 2002, 20:2812 – 2823.
- [6] Seidman A D. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Huntingt)*, 2001, 15:11 – 14.
- [7] Albain K S, Nag S, Calderillo Ruiz G, *et al.* Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) *vs.* paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC); first report of overall survival. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 510.
- [8] Jones S, Erban J, Overmoyer B, *et al.* Randomized trial comparing docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 82:59.
- [9] Weber B L, Vogel C, Jones S, *et al.* Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 1995, 13:2722 – 2730.
- [10] Buzdar A, Douma J, Davidson N, *et al.* Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001, 19:3357 – 3366.
- [11] Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, *et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol*, 2001, 19 :2596 – 2606.
- [12] Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20:719 – 726.
- [13] Slamon D J, Leyland Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med*, 2001, 344: 783 – 792.
- [14] Lin N U, Carey L A, Liu M C, *et al.* Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2 + breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24 :503.
- [15] Miller K D. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2003, 3:421 – 422.

(收稿日期:2007-03-06)

(本文编辑:范林军)