

• 专家论坛 •

2009 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(中国版) 重点内容解读

徐兵河

为了规范、指导乳腺癌的治疗,一些国际学术组织以及许多国家的乳腺癌组织先后出台了不少乳腺癌指南、规范和共识。然而,在乳腺癌治疗领域国际上最常用、最权威的只有为数不多的几种,包括 St. Gallen 共识、美国《NCCN 乳腺癌临床实践指南》和《ASCO 临床实践指南》。这些指南和共识既有共同点,也有着重点和差异。另外,一些国家依据国际上的主要指南,结合本国具体情况,也制订了各自的治疗指南,如中国乳腺癌专家组通过与美国 NCCN 指南专家组充分讨论,并结合中国具体国情,制订并颁布了 2009 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(中国版)(简称 cNCCN 指南)。本文结合重点更新内容,对新版指南进行解读和讨论。

1 可手术乳腺癌

1.1 辅助靶向药物治疗

基于 HERA(Herceptin Adjuvant)、NSABP B-31(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial B-31)、N9831(North Central Cancer Treatment Group)和 BCIRG 006(Breast cancer international research group 006)临床试验结果,2009 年版 cNCCN 指南继续强调了人类表皮因子受体 2(HER-2)状态在辅助治疗选择上的重要作用。对 HER-2 阳性的患者,在术后辅助治疗上,应考虑选择含曲妥珠单克隆抗体的联合方案。

然而,与 2008 年版相比,2009 年版增加了以下内容:(1)对原发肿瘤大小为 0.6~1.0 cm 且中低分化或伴不良预后因素的患者,考虑全身辅助治疗士曲妥珠单克隆抗体,但需要指出的是,这是 3 类证据。(2)肿瘤分期 T1a 和 T1b、淋巴结阴性的患者即使 HER-2 扩增或过表达,预后也通常较好。这是一组尚无随机试验研究的乳腺癌人群。这组患者是否使用曲妥珠单克隆抗体治疗必须要综合考虑曲妥珠单克隆抗体的毒副作用,例如心脏毒性以及尚未确定的治疗带来的预期益处。(3)如果 HER-2 阳性,完成至多 1 年的曲妥珠单克隆抗体治疗(1 类)。如果有指征,则曲妥株单克隆抗体可以与放射治疗或内分泌治疗同步使用。如果使用卡培他滨作为放射治疗增敏剂,可以同步使用曲妥珠单克隆抗体。如果需行新辅助化疗,则对 HER-2 过表达患者应考虑采用含曲妥珠单克隆抗体的新辅助化疗至少 9 周。

1.2 辅助化疗

新指南对辅助化疗方案进行了分类,分为首选和其他。另外增加了一些方案,如 AC(多柔比星+环磷酰胺)序贯多西他赛方案。

新指南也增加了一些脚注:(1)淋巴结阳性的患者优先选用含蒽环类和紫杉类化疗方案。目前的临床研究尚不支持对淋巴结阴性患者选用含紫杉类的化疗方案。(2)抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在,有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药物和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

1.3 辅助内分泌治疗

1.3.1 受体状况:对组织学类型良好的乳腺癌,如果 ER 和 PR 阴性,建议重复检测以明确受体状况,根据复查结果再决定下一步的辅助治疗方案。

1.3.2 芳香化酶抑制剂(AI):NCCN 专家组和中国专家均认为 (1)3 种 AI(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)的抗肿瘤作用和毒性反应均基本相似。最合适的 AI 应是其所参加的临床试验设计与当前临床情况最接近的那种。最佳的治疗持续时间未知。(2)他莫昔芬辅助治疗序贯 AI 的临床研究并不包括这类患者。一些妇女在他莫昔芬治疗过程中闭经,但在停用他莫昔芬并开始 AI 治疗后有可能恢复卵巢功能。因此,临床上可以定期检测血浆雌二醇和促卵泡生成素(FSH)水平。如卵巢功能恢复,则应停用 AI,改用他莫昔芬治疗,或在采取措施抑制卵巢功能后继续使用 AI。根据这些观点,2009 年版指南并不强调某一种 AI 在某种治疗策略中的特殊选择。

1.4 21 个基因的 RT-PCR 检测

中方专家组认为,由于证据不足,且费用昂贵,21 个基因的 RT-PCR 检测仅作为可选检测手段,不作为推荐。

1.5 辅助治疗原则与策略

乳腺癌术后是否需要辅助治疗要根据患者身体、肿瘤及拟用药物等情况综合考虑。首先,要考虑患者年龄、月经状况、血常规、重要器官功能、有无其他疾病等;其次,要考虑到肿瘤病理类型、分化程度、淋巴结状态、HER-2 及激素受体状况、有无脉管瘤栓等。根据以上情况进行判断,初步选择治疗手段,如化疗、内分泌治疗、靶向药物治疗,并要考虑这些药物或治疗手段给患者带来的受益及风险,尽量使受益大于风险。

根据 2009 年版 cNCCN 指南,早期乳腺癌辅助治疗的原则和策略如下。

1.5.1 激素受体阳性、HER-2 过表达乳腺癌患者的辅助治疗:HER-2 阳性指荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)或显色原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)检测阳性或免疫组织化学(IHC)检测 HER-2(III);免疫组织化学检测 HER-2(II)的患者应由 FISH 或 CISH 证实。

(1)pT₁、pT₂、pT₃ 和 pN₀ 或 pN_{1mi}(腋窝淋巴结转移≤2 mm) ①对肿瘤直径≤0.5 cm 或微浸润或肿瘤 0.6~1.0 cm 但分化好者,如果没有淋巴结转移,一般不考虑辅助治疗,但如果病理报告为 pN_{1mi}者,则可考虑内分泌治疗;②对肿瘤直径为 0.6~1.0 cm,中(低)分化浸润性癌或有血管淋巴侵犯、高核分级、高组织学分级等不良预后因素的患者,应予辅助内分泌治疗±辅助化疗(1 类证据)±曲妥珠单抗(3 类证据);③如果肿瘤直径>1 cm,则辅助内分泌治疗+辅助化疗+曲妥珠单抗(1 类证据);(2)淋巴结阳性(指 1 枚或多枚同侧腋窝淋巴结有 1 枚或多枚>2 mm 的转移灶),辅助内分泌治疗+辅助化疗+曲妥珠单抗(1 类证据)。

有证据支持在绝经前的激素受体阳性乳腺癌患者中,利用手术或放射治疗进行卵巢切除的获益与单用 CMF 方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟脲嘧啶)相同。早期证据显示,卵巢抑制,如促黄体激素释放激素(LH-RH)激动剂或拮抗剂的益处与卵巢切除相同。卵巢切除或抑制联合内分泌治疗可能优于单用卵巢切除或抑制。在已接受过辅助化疗的绝经前患者中,卵巢切除或抑制的益处尚不确定。

以化疗和内分泌治疗进行辅助治疗时应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。化疗和内分泌治疗带来的获益可相互叠加,但单纯由化疗带来的获益可能很小。是否在内分泌治疗基础上加用化疗应个体化考虑,尤其是对预后较好以及年龄 ≥ 60 岁的患者,因为她们加用化疗的益处更小。现有资料表明,序贯或同时应用内分泌治疗和放射治疗都是可行的。

没有足够的资料支持 70 岁以上的患者接受化疗,应根据患者的情况进行个体化治疗。

1.5.2 激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者的辅助治疗:HER-2 阴性指 FISH 或 CISH 检测阴性,或 IHC 检测 HER-2 (-)~(+).

(1)pT₁、pT₂、pT₃ 和 pN₀ 或 pN_{1mi}(腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm) ①对肿瘤直径 ≤ 0.5 cm 或微浸润或肿瘤直径 0.6~1.0 cm 但分化好者,没有不良预后因素,如果无淋巴结转移,一般不考虑辅助治疗,但如果病理结果显示是 pN_{1mi}者,则可考虑内分泌治疗;②对肿瘤直径为 0.6~1.0 cm,中(低)分化浸润性癌或有血管淋巴侵犯、高核分级、高组织学分级等不良预后因素的患者,或肿瘤直径 > 1 cm 者,则考虑用 RT-PCR 方法检测 21 个基因(2B 类检测)。如果未做 21 个基因检测,则选择辅助内分泌治疗 \pm 辅助化疗(1 类证据);低复发分数(< 18)者,给予辅助内分泌治疗(2B 类证据);中复发分数(18~30)者,给予辅助内分泌治疗 \pm 辅助化疗(2B 类证据);高复发分数(≥ 31)者,给予辅助内分泌治疗+辅助化疗(2B 类证据)。(2)淋巴结阳性(指 1 枚或多枚同侧腋窝淋巴结有 1 枚或多枚 > 2 mm 的转移灶),辅助内分泌治疗+辅助化疗(1 类证据)。

1.5.3 激素受体阴性、HER-2 阳性乳腺癌患者的辅助治疗:(1)pT₁、pT₂、pT₃ 和 pN₀ 或 pN_{1mi}(腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm) ①肿瘤直径 ≤ 0.5 cm 或微浸润,其中对 pN₀ 者不考虑内分泌治疗,对 pN_{1mi}者考虑化疗 \pm 曲妥株单克隆抗体(3 类证据);②对肿瘤直径为 0.6~1.0 cm 的患者,应考虑辅助化疗(1 类证据) \pm 曲妥株单克隆抗体(3 类证据);③对肿瘤直径 > 1 cm 者,辅助化疗+曲妥株单克隆抗体(1 类证据);(2)1 枚或多枚同侧腋窝淋巴结中有 1 枚或多枚 > 2 mm 转移灶的患者,考虑辅助化疗+曲妥株单克隆抗体(1 类证据)。

1.5.4 激素受体阴性、HER-2 阴性乳腺癌患者的辅助治疗:(1)pT₁、pT₂、pT₃ 和 pN₀ 或 pN_{1mi}(腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm) ①肿瘤直径 ≤ 0.5 cm 或微浸润,其中对 pN₀ 者不考虑化疗,对 pN_{1mi}者考虑化疗;②对肿瘤直径为 0.6~1.0 cm 的患者,应考虑辅助化疗(1 类证据);③肿瘤直径 > 1 cm 者,辅助化疗(1 类证据);(2)1 枚或多枚同侧腋窝淋巴结中有 1 枚或多枚 > 2 mm 转移灶的患者,辅助化疗(1 类证据)。

1.5.5 组织学类型良好乳腺癌(管状癌、黏液癌)的全身辅助治疗:

(1)对 ER 和(或)PR 阳性且 pT₁、pT₂ 或 pT₃, pN₀ 或 pN_{1mi}(腋窝淋巴结转移灶 ≤ 2 mm)的患者,如果肿瘤直径 < 1 cm,不进行辅助治疗,肿瘤直径为 1~2.9 cm,考虑辅助内分泌治疗,肿瘤直径 ≥ 3 cm,辅助内分泌治疗。对淋巴结阳性(1 枚或多枚同侧腋窝淋巴

结有 1 枚或多枚 >2 mm 转移灶) 的患者, 应予辅助内分泌治疗 ± 辅助化疗。(2) 对 ER 和 PR 阴性者应重复检测以确定肿瘤 ER 和 PR 状况。如 ER 和(或)PR 阳性, 按上述途径选择合适的治疗; 如 ER 和 PR 阴性, 则按通常的乳腺癌组织类型处理。

2 复发转移性乳腺癌(MBC)

2.1 绝经的定义

MBC 的治疗与患者的月经状况密切相关。目前乳腺癌临床试验对绝经的定义各异。绝经一般是指月经永久性终止, 也用于描述乳腺癌治疗过程中卵巢合成的雌激素持续性减少。

关于绝经有几条明确的定义: (1) 双侧卵巢切除术后; (2) 年龄 ≥ 60 岁; (3) 年龄 < 60 岁, 停经 ≥ 12 个月, 没有接受化疗、他莫昔芬、托瑞米芬或抑制卵巢功能治疗, 且 FSH 及雌二醇水平在绝经后的范围内; (4) 年龄 < 60 岁, 正在服他莫昔芬或托瑞米芬, FSH 及雌二醇水平应在绝经后范围内; (5) 正在接受 LH-RH 激动剂或拮抗剂治疗的患者无法判断是否绝经; (6) 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; (7) 尽管患者在化疗后会停止排卵或出现停经, 但卵巢功能仍可能正常或有恢复可能。对于化疗引起停经的妇女, 如果考虑以芳香化酶抑制剂作为内分泌治疗, 则需要进行卵巢切除或连续多次监测 FSH 和(或)雌二醇水平以确保患者处于绝经后状态。

2.2 部分药物和方案的调整

(1) 在其他可选药物中增加了环磷酰胺和氨甲蝶呤。(2) 其他联合方案中将伊沙匹隆(2A 证据) + 卡培他滨(2B 证据) 列为正式可供选择的方案。(3) 对 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者, 优先考虑与曲妥珠单抗联合使用的药物和方案。除了紫杉醇 + 卡铂、多西他赛和长春瑞滨以外, 新增加了卡培他滨。(4) 对曾用过曲妥珠单抗抗体的 HER-2 阳性乳腺癌患者, 优先考虑使用的药物为拉帕替尼 + 卡培他滨、曲妥珠单抗 + 其他一线药物、曲妥珠单抗 + 卡培他滨、曲妥珠单抗 + 拉帕替尼(无细胞毒治疗)。

2.3 化疗药物及方案选用原则

2.3.1 优先考虑使用的药物与方案: 优先考虑使用的药物 (1) 蒽环类, 如多柔比星、表柔比星、脂质体多柔比星; (2) 紫杉类, 如紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合的紫杉醇; (3) 抗代谢药, 如卡培他滨、吉西他滨; (4) 其他微管抑制剂, 如长春瑞滨。

其他可选药物, 如环磷酰胺、氨甲蝶呤、顺铂、卡铂、鬼臼乙叉甙(口服)(2B 类证据)、长春花碱、氟脲嘧啶持续静滴、伊沙匹隆。

优先考虑与贝伐单抗联合使用的药物为紫杉醇。

优先考虑使用的联合方案 (1) CAF/FAC(氟脲嘧啶 + 多柔比星 + 环磷酰胺)、FEC(氟脲嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺)、AC(多柔比星 + 环磷酰胺)、EC(表柔比星 + 环磷酰胺); (2) AT(多柔比星 + 多西他赛, 多柔比星 + 紫杉醇); (3) CMF(环磷酰胺 + 氨甲蝶呤 + 氟脲嘧啶); (4) XT(多西他赛 + 卡培他滨); (5) GT(吉西他滨 + 紫杉醇)。

其他联合方案为伊沙匹隆(2A 证据) + 卡培他滨(2B 证据)。

对 HER-2 阳性转移性乳腺癌, 优先考虑与曲妥珠单抗联合使用的方案, 如紫杉醇 + 卡铂、多西他赛、长春瑞滨、卡培他滨。

对曾用过曲妥株单克隆抗体的 HER-2 阳性乳腺癌患者, 优先考虑使用的药物为拉帕替尼+卡培他滨、曲妥株单克隆抗体+其他一线药物、曲妥株单克隆抗体+卡培他滨、曲妥株单克隆抗体+拉帕替尼(无细胞毒治疗)。

2.3.2 化疗方案选用原则:(1)辅助治疗仅用内分泌治疗而未用化疗的患者可以选择 CMF 或 CAF/AC 方案, 不过临床上很少见到。(2)辅助治疗未用过蒽环类和紫杉类化疗的患者首选 AT 方案(蒽环类联合紫杉类), 如 CMF 辅助治疗失败的患者; 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 AT 方案。(3)蒽环类辅助治疗失败的患者, 可以选择的方案为 XT 和 GT 方案; 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、伊沙匹隆、吉西他滨和铂类(采取单药或联合化疗)。

2.4 内分泌药物及选择原则

对 ER 和 PR 阴性、临床特征预示可能是激素受体阳性的肿瘤患者(如无疾病间隔长、复发部位局限、疾病发展缓慢或患者年纪较大), 可重复检测患者的激素受体状况。

对 ER 和 PR 阴性且仅有骨或软组织转移或无症状内脏转移的患者, 如果没有对内分泌治疗产生抗拒, 可考虑试验性内分泌治疗或化疗。

常用药物有:(1)非甾体类芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑)和甾体类芳香化酶灭活剂(依西美坦);(2)氟维司群;(3)雌激素受体拮抗剂他莫昔芬或托瑞米芬;(4)孕激素, 如醋酸甲地孕酮、甲羟孕酮;(5)氟甲睾酮;(6)炔雌醇。选择原则:(1)一般不重复使用辅助治疗或一线治疗用过的药物;(2)他莫昔芬辅助治疗失败的患者首选芳香化酶抑制剂;(3)芳香化酶抑制剂治疗失败可选孕激素(醋酸甲地孕酮、甲羟孕酮)或氟维司群;(4)既往未用抗雌激素治疗者, 仍可使用他莫昔芬或托瑞米芬;(5)ER 阳性的绝经前患者可采取卵巢功能抑制治疗, 随后遵循绝经后妇女内分泌治疗指南。

2.5 双磷酸盐的使用

晚期乳腺癌, 如果有骨转移, 一般要加用双磷酸盐类药。新版指南建议在使用双磷酸盐之前测量骨密度的基线水平, 并定期重复检查。不推荐使用雌激素、孕激素或者选择性雌激素受体调节剂治疗乳腺癌妇女的骨质疏松或骨量减少。通常认为使用双磷酸盐是较理想的增加骨密度的方法。目前的临床试验支持使用至多 2 年双磷酸盐。延长其治疗时间可能增加获益, 但是尚未经临床试验证实。使用双磷酸盐治疗的妇女在开始治疗前需先行牙科检查及预防性牙科治疗, 且应补充钙剂(每天 1200~1500 mg)与维生素 D(每天 400~800 U)。

2.6 MBC 的治疗原则与指南

2.6.1 局部复发:(1)如果初始治疗是肿块切除+放射治疗, 局部复发后, 可做乳房切除, 假若既往未做, 则可做 I 或 II 级水平的腋窝解剖, 然后行全身治疗;(2)如果初始治疗为乳房切除和放射治疗, 局部复发后, 可考虑手术切除, 然后做全身治疗;(3)如果初始治疗为乳房切除, 既往未做放射治疗, 局部复发后, 可考虑手术切除+胸壁和内乳区淋巴结放射治疗, 然后行全身治疗。

2.6.2 全身转移:如果有骨转移, 加用双磷酸盐类药。

(1)ER 阳性和(或)PR 阳性、HER-2 阴性, ER 阳性和(或)PR 阳性、HER-2 阳性者

①对 1 年内曾用内分泌治疗的患者, 如果其处于绝经前期, 则行卵巢切除或抑制, 并

加用内分泌治疗;如果其处于绝经期,则考虑内分泌治疗直至肿瘤进展或出现不能耐受的毒性;如果出现内脏危象,则考虑初始化疗。

②对 1 年内未用内分泌治疗的患者,如果其处于绝经前期,则行卵巢切除或抑制,并加用内分泌治疗或者抗雌激素治疗;如果其处于绝经期,则用芳香化酶抑制剂或抗雌激素治疗;如果出现内脏危象,考虑初始化疗。

(2)ER 和 PR 阴性或 ER 阳性和(或)PR 阳性但内分泌治疗抗拒、HER-2 阴性者

①对仅有骨或软组织转移或无症状内脏转移、并未对内分泌治疗产生抗拒的患者,可考虑试验性内分泌治疗或化疗;②对有症状内脏转移者,则行化疗。

如果连用 3 种方案无效或 ECOG 评分 ≥ 3 ,终止化疗,给予姑息治疗。

(3)ER 和 PR 阴性或 ER 和(或)PR 阳性但内分泌治疗抗拒、HER-2 阳性者

①对仅有骨或软组织转移或无症状内脏转移者,如果没有对内分泌治疗产生抗拒,可考虑试验性内分泌治疗。

②对有症状内脏转移者,用曲妥珠单抗联合化疗。如果既往治疗用过蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗,则用卡培他滨+拉帕替尼;如果连用 3 种方案无效或 ECOG 评分 ≥ 3 ,终止化疗,给予姑息治疗。

3 其他

新指南在检查部分增加了建议高危的遗传性乳腺癌患者进行遗传学咨询。另外,特别说明,如对切除是否充分存有疑问时,所有患者都应在切除术后接受乳腺 X 线摄片。

专家组并不推荐在评估局部晚期疾病时常规使用 PET 或 PET/CT 扫描,除非其他分期方法的结果模棱两可或存有疑问。即便如此,专家组仍认为对可疑部位的活检更可能提供有用的信息。PET/CT 扫描并不适用于临床 I、II 或可切除的 III 期乳腺癌的分期。

4 展望

乳腺癌是中国妇女常见的恶性肿瘤,其发病率逐年上升。然而,在中国,对乳腺癌的诊治尚有诸多不规范之处,这些因素制约了中国乳腺癌诊治水平的提高。2009 年版 cNCCN 指南的发表,无疑对中国医师更好地开展临床诊治及研究工作大有裨益。

随着乳腺癌基础和临床研究的深入,每年都会发表大量随机分组 III 期临床试验结果。这些新的循证医学证据将会反映在各种指南,包括 cNCCN 指南和共识中,从而将不断完善、改进甚至改变现有的临床实践。

【关键词】 乳腺肿瘤;临床实践指南

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

(收稿日期:2009-05-05)

(本文编辑:张毅)

徐兵河. 2009 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(中国版)重点内容解读[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(4):375-380.