

· 专家论坛 ·

2009年第11届 St. Gallen 国际早期乳腺癌 治疗研讨会:争议与共识

江泽飞 王永胜

2009年3月11日至14日,在瑞士圣加仑(St. Gallen),第11届 St. Gallen 国际早期乳腺癌治疗研讨会在众人期待中如期登场。这场两年一次的盛会,云集了来自全球100多个国家的4000多名肿瘤科医师,其中,中国注册代表人数为155名。与会者通过对两年来的最新研究数据进行整合,最终在早期乳腺癌诊治方面达成了一定的共识,因此该会也被称为乳腺癌领域的“共识会”。

1 从2007~2009年,乳腺癌领域的新变化

1.1 乳腺癌发病率:已经开始降低

目前,西方很多国家的乳腺癌发病率开始降低。美国学者拉夫丁(Ravdin)的报告或许揭示了其可能的原因:一方面可能与激素替代治疗人群比例的降低,激素使用习惯的改变有关;另一方面可能是由于西方部分国家建议对乳腺癌高危妇女如有乳腺癌家族史、乳腺癌易感基因1(BRCA1)突变或乳腺非典型性增生史者采取预防性乳房切除。虽然目前仍难以肯定乳腺癌发病率降低的具体原因,但至少我们可以发现,自1971年美国前总统尼克松签署向癌症宣战的“国家癌症法案(National Cancer Act)”以来,这一威胁妇女健康的主要“杀手”的发生率终于开始降低,这也让我们看到了今后预防乳腺癌的希望和曙光。

1.2 辅助化疗研究另一面:“阴中有阳,阳中有阴”

意大利学者迪莱奥(Di Leo)认为,能够从目前众多临床研究中看到其背后的真实情况,可能对临床实践有很大的指导意义。对此,当对研究结果进行解读时,应注意“阴中有阳,阳中有阴”。所谓“阴中有阳”,可理解为某些研究结果总体为阴性,但其中的亚组结果并非阴性。例如,比较卡培他滨单药与CMF[环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶(5-FU)]或AC(多柔比星+环磷酰胺)联合化疗疗效的研究中,虽然全组结果显示卡培他滨单药的疗效较联合化疗差,但对于其中激素受体阳性者,两组差异并无统计学意义。这提示,对于激素受体阳性患者,因为其还要接受长期的辅助内分泌治疗,可考虑选择口服卡培他滨治疗来代替副作用比较大的联合化疗。相应的,对于“阳中有阴”,可理解为整组研究结果为阳性,但其中某一亚组结果可能为阴性。因此,今后我们除了应对研究结果进行更仔细的解读外,探讨乳腺癌治疗的个体化方案也显得意义非凡。

2 内分泌治疗及随访方面的信息

2.1 内分泌治疗药物选择:“哪种可乐更优”?

与会专家在解读乳腺国际研究组(BIG) 1-98等辅助内分泌治疗研究结果时,形象地

采用“可乐”来进行举例说明。在生活中,我们选择不同品牌可乐的主要原因,可能仅是爱好或习惯不同而已。同样,当乳腺癌患者需要接受某一种治疗时,涉及到的几种药物的差异可能并没有那么显著,具体的选择可能仅与个人用药习惯有关。例如,已有多项研究(ATAC、BIG 1-98、TEAM和 ABCSG 8)的结果提示,对于绝经后激素受体阳性乳腺癌患者的内分泌治疗,阿那曲唑、来曲唑和依西美坦的疗效优于他莫昔芬(TAM),但其实这些同类药物之间的细小差异并未产生疗效和不良反应的差别,很多时候可能只是取决于医师的用药习惯。

2.2 FinHer 研究的 5 年随访结果:“晴转多云”的阴性结果

FinHer 研究(芬兰辅助化疗研究)结果显示,与单用辅助化疗相比,加用 9 周曲妥珠单抗克隆抗体可使人表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性乳腺癌患者的无瘤生存改善。本次会议报告了该研究的 5 年随访结果:化疗联合 9 周曲妥珠单抗克隆抗体组和单用化疗组的 5 年无远处复发生存率分别为 83.3%和 73.0%($P=0.120$),5 年总生存率分别为 91.3%和 82.3%($P=0.094$),提示 9 周曲妥珠单抗克隆抗体治疗方案并未较化疗显著改善 HER-2 阳性患者的预后。

当该研究之前的结果公布时,很多国内外专家都提出了质疑,认为将曲妥珠单抗克隆抗体的使用时间由 1 年缩短为 9 周仍有待证实。而实际上,部分医师的用药习惯已经受到了影响,甚至美国国立综合癌症网络的《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(NCCN 指南)也指出,对早期乳腺癌患者可选择使用曲妥珠单抗克隆抗体 9 周治疗。因此,我们不得不反思,在治疗指南的修订中,过于积极地采用所谓新的研究结果是否会显得有些草率,究竟什么样的研究结果才能够真正改变临床实践?

2.3 HERA 研究最新结果公布:临床研究的真正目的

意大利学者詹尼(Gianni)更新了 HERA(曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗)研究的结果。在该研究中,5102 例淋巴结阳性或淋巴结阴性高危的 HER-2 阳性乳腺癌患者,在完成局部治疗、辅助或新辅助化疗后,被随机分为观察组,曲妥珠单抗克隆抗体 1 年、2 年治疗组。较早发表的该试验 2 年随访结果显示,曲妥珠单抗克隆抗体 1 年辅助治疗可显著改善患者的总生存率(OS)($P=0.012$)。在本次会议上报告的 HERA 试验 4 年随访结果[意向治疗(ITT)分析]显示,曲妥珠单抗克隆抗体 1 年治疗组较观察组可显著改善 4 年无瘤生存率(78.6%比 72.2%, $P<0.001$),4 年 OS 率分别为 89.3%和 87.7%($P=0.109$)。

由此可见,后续部分进入治疗组的对照组患者,也能从曲妥珠单抗克隆抗体 1 年治疗中获益。该试验的真正意义在于:一方面证实了早使用曲妥珠单抗克隆抗体治疗可使患者早获益,减少其复发风险;另一方面也体现了对患者权益的尊重,因为部分对照组患者也得到了及时有效的治疗。当评价一项研究时,不应单纯考虑研究本身的意义,更重要的是,如何使患者从临床试验中真正获益。这或许也正是我们未来应该努力的方向。

3 早期乳腺癌最佳治疗共识讨论

会议最后一天举行的早期乳腺癌最佳治疗共识讨论会是 St. Gallen 会议的“压轴戏”,也是最受大家瞩目的环节,历时近 4 h。在今年共识正式公布前,其中几个话题值得关注。

例如:关于年轻乳腺癌患者的生育和预后,多数参会者认同应该尊重女性生育权利的观点,因为目前尚无明确证据表明,生育对乳腺癌女性患者的预后有不良影响。部分专家

也提出,可以考虑通过化疗期间对患者生育功能实施保护,如合理保存卵细胞或卵巢组织等来满足年轻患者的生育要求。

此外,关于男性乳腺癌的治疗:男性乳腺癌仅占乳腺癌总数的百分之一,无法对其开展相应的大规模临床试验,治疗原则也只能参照女性患者。虽然 NCCN 指南指出,芳香化酶抑制剂(AI)并不适用于男性乳腺癌患者,但目前无确切证据表明男性患者不能接受 AI。

3.1 乳腺癌局部区域治疗:进展与共识

随着对肿瘤生物学认识的不断深入,乳腺癌的局部区域治疗理念发生了显著变化——从最大的可耐受的治疗到最小的有效治疗,具体体现在从肿瘤转移的解剖学概念到生物学概念、从大范围的外科放射治疗到针对特定区域的靶向保守治疗。

3.1.1 年轻乳腺癌患者的保乳治疗(BCT):35岁或40岁以下年轻乳腺癌患者 BCT 后同侧乳房复发(IBR)较其他年龄段患者显著增加。单因素分析显示,年轻患者伴随更多的不良因素,如肿瘤较大、广泛导管内癌成分(EIC)、高分级、切缘阳性或再次切除等。多因素分析显示,年龄和瘤床加量照射是年轻患者 IBR 的独立预后指标。目前认为,年龄是乳腺癌的不良预后指标,而非 BCT 和乳房切除手术的预测指标。

年龄越小的患者,其 IBR 累积风险越大,越倾向于接受乳房切除手术。临床实践中应告知年轻患者 BCT 后 IBR 的风险。

3.1.2 新辅助治疗后 BCT 和前哨淋巴结活检:临床试验之外的新辅助治疗(PST)的主要目的是提高 BCT 比率。PST 后 BCT 须进行术前肿瘤病理、大小、范围(多灶性或多中心性和微小钙化灶)、对侧乳腺、腋窝淋巴结转移、PST 疗效(肿瘤大小和退缩模式)、术后手术切缘及距离等综合评估,术后应严密随访。

前哨淋巴结活检(SLNB)已成为临床腋窝淋巴结阴性患者腋窝处理的金标准。PST 可使 20%~40% 患者的腋窝降期,PST 后 SLNB 可能使这些患者避免接受腋窝淋巴结清扫术。目前认为,对于临床腋窝淋巴结阴性患者,PST 后 SLNB 是指导腋窝处理的准确技术。

3.1.3 保乳手术与切缘距离:须采用标准切缘阴性定义,以避免再次扩大切除术。对浸润性乳腺癌,染料标记的切缘阴性即可,尚无高质量、一致性的证据支持增加切缘距离可减少 IBR。对导管内癌,切缘距离要求为 2 mm,同时术后须钼靶摄片证实钙化灶已被完全切除。切缘距离小于 2 mm 的乳腺癌并非必须行乳房切除。切缘状况只是影响局部控制的众多因素之一,应综合考虑;纠缠于切缘距离 1~2 mm 的区别可能忽略病理处理中不确定性和肿瘤生物学异质性。

100%的专家支持切缘病理检查为浸润性癌或导管内癌者必须行再次扩大切除,而切缘存在小叶原位癌时则不需要。对于导管内癌切缘距离小于 1 mm 时是否须行扩大切除,专家意见不一致。

3.1.4 前哨淋巴结活检:时至今日,不为乳腺癌患者提供 SLNB 已经不符合伦理要求。须作出腋窝淋巴结清扫术或 SLNB 的选择时,应该总是首选 SLNB。

90%的专家支持 SLNB 作为除 T_{4d} 期外临床腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者的标准治疗。当存在前哨淋巴结微转移或孤立肿瘤细胞时,69%的专家不同意对所有患者避免行腋窝淋巴结清扫术,但对于有选择的患者,92%的专家认为可以避免腋窝淋巴结清

扫术。

3.1.5 预防性对侧乳房切除

尽管在 1999 年,预防性对侧乳房切除(CPM)手术曾受到警告,但在 1998~2005 年间,乳腺癌患者的 CPM 手术比例从 2.1% 增加到 5.2%。

目前,CPM 的合理性未能满足以下要求:(1)对侧乳腺癌风险的后果持续、严重、明确;(2)其他预防措施不切实际或无效;(3)CPM 完全有效;(4)CPM 产生的预防效果超过其不良后果。因此,CPM 需要准确的对侧乳腺癌风险评估和基因检测。对侧乳腺磁共振成像(MRI)检查可消除部分患者的恐惧,减少 CPM;浸润性小叶癌并不增加对侧乳腺癌风险;接受 BCT 者根本不应考虑 CPM。

3.1.6 乳腺癌保乳术中放射治疗(IORT):其可能的优势在于 (1)准确确定手术瘤床位置,直接照射有风险的组织;(2)避免重要脏器受到照射,减少放射损伤和第二原发肿瘤的发生;(3)单次大剂量照射提高放射生物学效果;(4)减少治疗时间和手术-化疗间隔(如果需要);(5)有效解决难于往返放射治疗中心患者的难题。

IORT 可以用于保乳患者的瘤床加量照射、替代全乳照射、保留乳头、乳晕皮下乳腺切除术的乳头、乳晕区照射以及特定患者的个体化放射治疗(此前接受淋巴瘤照射、全乳照射后的保乳术后复发、IORT 后的保乳术后复发及妊娠患者接受保乳手术的术中放射治疗)。

3.1.7 乳腺癌放射治疗共识:理念上,已对局部治疗与远期生存关系有更好理解;技术上,推荐减少心脏毒性的技术和保乳术后尽快实施放射治疗技术。

导管内癌保乳术后放射治疗:81%的专家认为是标准治疗,61%则认为老年患者可避免放射治疗,59%认为低级别导管内癌可避免放射治疗。加速全乳照射:83%的专家认为是可接受的治疗选择。保乳术中放射治疗:84%的专家认为可以用于试验研究。乳房切除术后放射治疗:93%的专家认为对 ≥ 4 枚阳性淋巴结者是标准治疗,70%认为对于所有 1~3 枚阳性淋巴结者不是标准治疗,但对于预后差或年轻患者应予以推荐。保乳术后放射治疗:73%的专家认为绝经后雌激素受体阳性 T_1N_0 患者不能避免放射治疗,超过半数认为接受内分泌治疗的 T_1N_0 老年患者可避免放射治疗。

4 乳腺癌内分泌治疗:新机会体现在哪些方面?

内分泌治疗作为早期乳腺癌辅助治疗的重要组成部分,一直是历届 St. Gallen 会议及其共识的核心内容。事实上,目前 St. Gallen 辅助治疗方案的选择标准主要就是基于雌激素受体(ER)以及 HER-2 的表达情况。

4.1 积极推进“治疗反应性”理念

个体化治疗一直是乳腺癌多学科协作孜孜以求的目标,也是近年来 St. Gallen 会议的“主旋律”。本届 St. Gallen 会议把“治疗反应性(responsiveness)”提升到比患者“风险(risk)”更重要的地位。因此,会议的很大一部分内容都围绕在治疗反应性的预测因素及技术的研究进展,如 ER、HER-2、Ki-67、CYP2D6 等免疫组织化学指标以及 Oncotype DX、Mammaprint 等基因芯片技术。

平衡“风险”与“治疗反应性”的精神同样体现在专家就内分泌治疗方案选择的表决及讨论中。在承认 TAM 是有效治疗选择的同时,在目前无法准确预测复发风险及治疗反应

性的前提下,就绝经后患者的辅助内分泌治疗,共识会上多数专家认为:“起始治疗”的合理选择为第三代芳香化酶抑制剂(AI)。而对于AI的用药疗程,在缺乏相关循证医学证据的情况下,专家未就标准用药时间达成现场共识。

在绝经前乳腺癌患者的内分泌治疗方面达成的共识与2007年基本相同,TAM单药或卵巢功能抑制联合TAM可作为绝经前内分泌治疗的标准。在特殊情况下,如TAM不能耐受、年轻患者有保留生育功能要求时,可以仅实施可逆的药物性卵巢功能抑制。但由于在欧美国家的乳腺癌患者中老年人占多数,因此从临床研究中无法很快获得足够的有关年轻患者内分泌治疗的研究数据。作为中国学者,应从中意识到,应根据中国年轻患者较多的现状去作有意义的临床研究。

4.2 严谨的循证精神贯穿始终

与会代表的共同感受是,会议在积极推进“治疗反应性”理念及其预测手段的同时,充分体现了循证医学的严谨。例如,在投票过程中专家肯定了PR可作为预后因子,但不赞同将其作为TAM治疗敏感性的预测因子;专家并未完全同意将Mammaprint等单个基因芯片技术作为预测化疗敏感性的标准,但肯定了分子诊断是免疫组织化学诊断的有益补充,并建议开展相关临床试验加以验证。

5 聚焦乳腺癌分子诊断与分子靶向治疗

临床试验为乳腺癌辅助治疗提供了安全有效的证据,但这些试验结果只是针对大多数患者而言,并不能对特定个体提供适合的治疗方案。医学工作者在临床实践中,最重要的是针对每一位个体患者,提出最有效且安全的方案。正如我们所知,雌激素受体(ER)表达阳性和阴性的患者预后完全不同,HER-2过表达的患者倾向于早期复发,这无疑表明了肿瘤细胞分子特征所隐含的重要意义。本届St. Gallen国际早期乳腺癌治疗研讨会对以肿瘤生物学特性为主的分子诊断和分子靶向治疗达成了对临床实践有价值的若干共识。

5.1 分子诊断

在分子诊断方面,本次会议不仅提出了哪些分子标志物可以作为判断预后的指标,也对其是否能指导治疗作出了总结。最后与共识会的约40位有影响的乳腺癌专家对常用的分子标志物进行了讨论和表决。

Ki-67:88%的专家认为,Ki-67(一种细胞增殖标志物)可以作为评价疾病进展的指标;30%的专家认为,Ki-67可以作为乳腺癌患者选择内分泌治疗,尤其是芳香化酶抑制剂(AI)治疗的敏感指标,而59%的专家认为不能,11%认为无法预测。部分专家认为,Ki-67可以作为化疗的敏感指标,即使是对内分泌高反应的患者。

ER:ER状态对治疗的影响主要集中在是否需要精确报告ER的表达率,例如用百分数或强度来描述。最终争论的结果认为,如果目前还不能对ER阳性但表达量不同的患者给予不同的内分泌治疗,我们就无法过于强调对ER状态描述的方式,同时也无法影响全球无以数计的病理科医师。

PR:60%的专家认为孕激素受体(PR)不能作为判断预后的指标,但40%的专家认为可以。ATAC(他莫昔芬单独治疗或联合用药)试验最初的分析结果支持PR可以作为选择TAM或AI的指标。但本次会议大多数专家不同意这一观点,因为在其他临床试验中并未得出相同的结论。

HER-2:47%的专家不认为只有免疫组织化学(IHC)检测显示HER-2 10%或30%阳

性或只有双色荧光原位杂交(FISH)阳性的患者,才能应用抗 HER-2 治疗。

Oncotype DX:76%的专家认为如果有条件,可以选择这一基因检测方法。

CYP2D6:多数专家不认为细胞色素 P450 2D6(CYP-2D6)可以作为内分泌治疗的选择指标。

5.2 分子靶向治疗

靶向治疗仍然聚焦于针对 HER-2 的曲妥珠单克隆抗体、针对 HER-1 和 HER-2 的拉帕替尼以及针对血管内皮生长因子受体(VEGFR)的药物。

5.2.1 HER-2 状态与曲妥珠单克隆抗体:在最初的进展期乳腺癌的治疗中,学者们认为曲妥珠单克隆抗体的疗效与 HER-2 表达的强弱相关,但最近的一些临床试验改变了这一看法。在 HERA(曲妥珠单克隆抗体辅助治疗)试验中,由中心实验室进行的 FISH 检测没有清楚地得出 HER-2 基因扩增与辅助曲妥珠单克隆抗体治疗益处之间的关系;相同的试验(N9831)也没有看到核染色体 17 异常与曲妥珠单克隆抗体疗效间的关系;而在另一项试验(NSABP B31)中,被中心实验室确认为 HER-2 阴性的乳腺癌患者也能从曲妥珠单克隆抗体治疗中得到很小的益处。这些结果暗示,曲妥珠单克隆抗体的作用机制在辅助治疗和进展期疾病的治疗中可能是不同的,但因为这些试验的病例数较少,因此应谨慎对待这些结果。来自希腊的研究发现,在 1/3 的 HER-2 阴性乳腺癌患者的血液中可以检测到 HER-2 阳性的乳腺癌细胞,这是否能成为这部分患者治疗有效的理由,尚未明了。

5.2.2 化疗与曲妥珠单克隆抗体应用的顺序:2007 年 St. Gallen 共识推荐,曲妥珠单克隆抗体的标准治疗与化疗同步或在化疗之后进行,用于 IHC 3(+) 和 FISH 阳性的患者。目前 3 项大型临床试验(NSABPB-31、NCCTGN9831 和 BCIRG006)显示,曲妥珠单克隆抗体与化疗同时应用(蒽环后序贯紫杉类加曲妥珠单克隆抗体),使患者获得了明显的生存益处。HERA 试验则显示化疗后应用曲妥珠单克隆抗体也同样获益,但一项小样本的临床试验(PACS004)也是在化疗后序贯应用曲妥珠单克隆抗体,却没有显示出生存益处。N9831 试验就同步与序贯疗法进行了比较,正在进行之中。值得注意的是,曲妥珠单克隆抗体与蒽环类药物合用可增加心脏毒性。

5.2.3 HER-2 的标准检测:美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学家学会报告,20%的 HER-2 检测结果可能是不正确的,所以建议将 HER-2 阳性定义为:IHC3(+)(浸润癌中超过 30%的肿瘤细胞有均匀一致的核膜染色)或在 FISH 检测中每个核大于 6 个基因拷贝(gene copys)或比值大于 2.2。

5.2.4 新的抗 HER-1/HER-2 治疗:拉帕替尼(lapatinib)是一种口服的小分子抗 HER-1/HER-2 酪氨酸激酶抑制剂,将会作为曲妥珠单克隆抗体耐药或与其联合应用进一步增加疗效的又一选择。目前已成为该领域的热点问题。

分子诊断和分子靶向治疗的进展将推动个体化治疗进程,使患者在获得最大生存益处的同时,承受最小的不良反应。

【关键词】 早期乳腺癌;治疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

(收稿日期:2009-06-16)

(本文编辑:梁燕)

江泽飞,王永胜. 2009 年第 11 届 St. Gallen 国际早期乳腺癌治疗研讨会:争议与共识[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(4):381-386.