

• 专家论坛 •

2011 年第 12 届 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会最新报道

王涛 江泽飞

St. Gallen 国际乳腺癌研讨会是每 2 年在瑞士召开的乳腺癌诊治领域的重要会议。从 1978 年第一届仅有 79 位参会者发展至 2011 年来自全球 90 多个国家 4200 位乳腺癌诊治领域学者参会,其规模和影响力不断扩大和提升。St. Gallen 国际乳腺癌研讨会的特别之处就在于通过讨论将 2 年来乳腺癌领域的信息进行整合,分析出哪些临床研究结果影响临床决策。作为会议的亲历者,笔者对本次会议由一概述。

1 总结过去,展望未来

大会第一部分集中介绍了 2009 年以来乳腺癌治疗领域的新进展。聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂是最近乳腺癌研究领域的热点。PARP 是 DNA 损伤修复的重要酶,相关药物研发相当活跃,多家大型医药公司都在研发此类药物,目前有近 10 种药物在研发中。2011 年的《新英格兰医学杂志》已经发表了 PARP 抑制剂 Iniparib 在晚期三阴性乳腺癌治疗中的作用。研究比较了吉西他滨联合卡铂与吉西他滨联合卡铂加用 Iniparib 治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效,结果显示:加用 PARP 抑制剂 Iniparib 可明显提高有效率和临床获益率。该研究仅是 II 期研究结果,随后进行的以无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)为主要研究终点的 III 期研究结果却显示:加用 Iniparib 未能使总体人群获益,但是分层分析显示多线治疗的人群应用 Iniparib 和吉西他滨联合卡铂方案可使 PFS 和 OS 获益,Iniparib 耐受性良好并未增加毒性反应。因此,对于一种耐受性较好又有一定抗肿瘤作用的 PARP 抑制剂,其究竟能给哪些人群带来获益可能是今后研究的重点。

人表皮生长因子受体 2(HER-2)可以说是乳腺癌治疗领域的“最热”靶点。随着赫赛汀的广泛应用,其耐药问题也越来越受到关注。比利时著名的 Piccart 教授作了有关新的抗 HER-2 药物的大会报告。Neo-SPHERE 研究和

Neo-ALTTO 新辅助研究结果均显示赫赛汀 + 帕妥珠单抗克隆抗体 + 化疗优于赫赛汀联合化疗,同样赫赛汀 + 拉帕替尼 + 化疗优于赫赛汀联合化疗,即双靶向药物联合优于单靶向药物。此外,该报告还有部分内容引起临床医师关注,即抗 HER-2 治疗可能与免疫状态相关。BIG 2-98 研究显示,HER-2 阳性乳腺癌患者伴有肿瘤浸润性淋巴细胞时预后较好。从赫赛汀的作用机制而言,其能招募 FC 受体表达细胞。另外,其抗体介导的细胞毒作用能够触发抗原呈递细胞的活化。因此,更好地了解宿主的免疫系统,调节患者免疫功能,联合靶向治疗药物,未来有可能治愈乳腺癌。

双膦酸盐的抗肿瘤作用如何也是近年来临床医师关注的问题。一直以来,双膦酸盐的主要作用是减少骨转移患者的骨相关事件。近年来,一些临床研究结果也显示双膦酸盐可能在减少乳腺癌患者复发方面有一定作用,但是,目前这还不是一个肯定的答案,其确切机制、最佳治疗方案等还需要进一步研究。

2 转化性研究的重要性

会议在第一部分总结 2009 年以来的进展后,安排了转化性研究的大会报告。首先,来自比利时的 Sotiriou 教授报告了有关化疗耐药分子机制的研究。众所周知,常用于乳腺癌治疗的化疗药物如蒽环类、紫杉类等,临床医师无法筛选出对这类药物敏感的人群来采取有的放矢的治疗,因此,可能许多不敏感的患者在未获得疗效的同时却获得了毒性。这也是临床医生每天面临的难题。在过去几年中,基因芯片技术已被应用于化疗敏感性的研究。回顾性研究证实 Oncotype 21 基因和 Mammerprint 系统可以用于筛选低危患者中可能从常用化疗方案获益的患者。在乳腺癌化疗耐药研究中,最近几年新的分子生物学方法逐渐被应用其中,如 RNA 干扰技术,或这项技术与其他分子生物学方法的联合应用。Sotiriou 教授团队利用 RNA 干扰技术,克隆鉴定了 2 个基因 YWHAZ 和 LAPTM4B,发现其过表达与蒽环类药物耐药相关。另外,表观遗传学也更多被用于化疗敏感性研究。肿瘤细胞的表观遗传学改变可能是可逆的,通过药物特异性作用于表观遗传学的过程,可能会提高药物的敏感性,如 DNA 甲基化相关的研究。总之,要真正实现化疗的“量体裁衣”治疗,要从分子机制入手,结合现有的先进的分子生物学技术,找到特异性分子或通路。

内分泌治疗是乳腺癌患者重要而有效的治疗手段,能够显著延长乳腺癌患者的生存期,但是仍有部分患者会有原发或继发性耐药。雌激素受体(ER)

信号转导通路非常复杂,其不仅依赖 ER 本身,而且依赖协同调控因子(CR)、生长因子分子介导的 ER 和 CR 磷酸化、整合素和压力通路以及能够激活生长因子通路从而完成交互作用的非核型 ER。这些通路引起治疗耐药的原因可能是激活 ER 功能,或者是非肿瘤增殖和生存提供可能的逃逸途径。临床前研究和目前的临床数据均显示上调 ER 或 HER-2 信号转导可以代偿 ER 阻断作用,引起耐药。阻断这一通路的治疗可以扭转某些患者的耐药。临床前的动物模型显示,整合素转导通路引起的微环境改变与内分泌耐药和 HER 靶向治疗耐药相关。动物模型的体内实验表明激活蛋白 1(activator protein 1, AP 1)抑制剂联合内分泌治疗,如他莫西芬,能明显延长出现耐药的时间,增强他莫西芬的有效性,消除小鼠的肿瘤。因此,对于内分泌治疗反应通路的研究有可能解决耐药问题。个体化治疗需要明确或预计哪一条途径起到关键作用,可能需要应用联合阻断多个靶点的药物。

3 乳腺癌辅助治疗进展

会议对乳腺癌辅助治疗进行了全面回顾和深入研讨。首先,术后辅助治疗方案选择是基于预后和预测因子并根据大型临床研究结果制定的。肿瘤大小、淋巴结转移状态、组织学分级以及增殖指数等是传统的预后因素,ER 和 HER-2 分子指标既是预后指标,也是预测指标,可以帮助临床医师选择药物。当然,即使 ER 阳性者选择内分泌治疗,HER-2 阳性者选择靶向治疗,也无法获得 100% 的有效率。未来的发展方向可能是基因检测。目前,已有的 21-基因检测可以帮助临床医师筛选出低危患者中可能对化疗不敏感的那部分人群。

三阴性乳腺癌是目前乳腺癌治疗中的难题。事实上,三阴性乳腺癌对化疗并不是不敏感。但究竟哪部分的三阴性人群对化疗敏感,对哪些方案更为敏感,目前还没有肯定答案。通常认为,烷化剂、铂类及蒽环类药物对三阴性乳腺癌患者可能有效。但现有的研究数据也有矛盾之处,如 MA5 研究发现环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶(CMF)方案对三阴性乳腺癌患者的疗效优于环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶(CEF)方案,但去年报告的一项荟萃分析显示,与 CMF 相比,三阴性乳腺癌患者更易从蒽环类药物中获益。随着对三阴性乳腺癌研究的越来越多,更多的潜在靶点逐渐显现,如 PARP 抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂等,未来可能在三阴性乳腺癌治疗中起作用。

大会还报告了年轻乳腺癌和老年乳腺癌的内容。对年轻乳腺癌患者,临床医师应特别关注其生育问题;老年患者是否接受化疗,临床医师应慎重考

虑,重要的是在 ER 阳性患者中筛选出化疗敏感者,避免不必要的化疗损伤。

4 国际共识讨论

会议在经过 3 d 的回顾过去、讨论热点问题后,进入最后一天的共识讨论环节,也是大家最关心的部分。因此,尽管是会议的最后半天,但会场爆满。共识讨论环节由包括中国专家在内的大会主席团成员对目前有争论的问题进行投票表决,专家组成员只能回答:是、否、弃权。本次会议对 10 个方面的问题进行了表决:外科主要是前哨淋巴结方面问题;放射治疗主要涉及乳腺导管原位癌、部分乳腺加速放射治疗等;病理学方面涉及 ER、PR、HER-2、Ki-67 在临床治疗决策中的意义,如何根据分子指标确定乳腺癌的亚型等;化疗方面主要是化疗适应证的讨论,包括分子指标、增殖指数、肿瘤大小、淋巴结状态等;内分泌治疗仍集中于绝经前和绝经后患者他莫昔芬、芳香化酶抑制剂如何选择;靶向治疗还是赫赛汀的使用方法、适应证;此外还包括双膦酸盐使用方法、男性乳腺癌治疗等。讨论的问题都是有争议的,希望通过讨论得到肯定结果,或得到多数学者认可的结果。会议结束后,还会通过邮件的方式再由专家组成员根据讨论结果对共识进行讨论修订,并将在会后尽快公布。

专家共识在临床实践中所起的作用应该是合理指导,而并非盲目照搬,临床医师应将共识、临床经验及患者实际情况结合起来,才能作出最合适的临床决策。

【关键词】 乳腺肿瘤;治疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

(收稿日期:2011-03-25)

(本文编辑:罗承丽)

王涛,江泽飞.2011年第12届 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会最新报道[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2011,5(2):123-126.