

· 专家论坛 ·

2011 年《St. Gallen 早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》与中国抗癌协会乳腺癌专业委员会指南之比较

胡夕春 王碧芸 邵志敏

2011 年 6 月《Annals of Oncology》杂志公布了最新版《St. Gallen 早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》(以下简称《St. Gallen 共识》)。与此同时,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会(CBCS)也更新了《乳腺癌诊治指南与规范》(以下简称《CBCS 指南》)。现将两部指南的主要更新点作一介绍。

1 共同点

1.1 乳腺癌分子亚型

乳腺癌不再是一个单一疾病,按照固有的基因类型,主要是基因芯片的结果至少可以分为 4 个亚型,腔上皮(Luminal)A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体(HER-2)阳性和基底样乳腺癌^[1-3]。Luminal 型表达大量的 Luminal 角蛋白和正常乳腺组织腔上皮的遗传性标志物。HER-2 阳性乳腺癌显示 ERBB2 基因和 ERBB2 扩增子的扩增和过度表达。基底样乳腺癌不表达雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和 ER 相关基因,正常乳腺组织肌上皮细胞特异性标志物,如 Luminal 角蛋白、平滑肌特异性标志物和某些整合素表达水平也不高^[1]。乳腺癌的分子分型与乳腺癌的临床病理特征、疾病的转归、预后及治疗反应密切相关。但是,在实际的临床工作中,多数专家认为可根据免疫组化检测的 ER、PR、HER-2 和 Ki67 结果,将乳腺癌划分为 4 个类型,以作为近似替代。这 4 种类型是 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性和三阴性乳腺癌^[4]。Luminal A 型 Ki67 和 HER-2 均为低表达;Luminal B 型又分为 2 种,一种是 Ki67 为任何水平但 HER-2 阳性,另外一种为 Ki67 指数增高亚型。ER、PR 和 HER-2 的检测均有相应的指南或规定以及需要注意的事项^[5-7]。有关 Ki67 的检测还存在很多问题,相关检测指南正在制定之中^[8]。在目前情况下,如果无可靠的 Ki67 标记指数检测方法,可以用组织学分级来替代。《CBCS 指南》同样推荐所有医院除检测 ER、PR 和 HER-2 外,也应把 Ki67 的

检测列为常规检测项目。

1.2 曲妥珠单克隆抗体辅助治疗

对于肿瘤直径 >0.5 cm 的 HER-2 阳性早期乳腺癌患者,两部指南均推荐 1 年的辅助曲妥珠单克隆抗体治疗。短于 1 年使用曲妥珠单克隆抗体并不是最佳方案,但是用比不用者疗效好^[8]。2011 年 St. Gallen 会议上,在 100 多个需要表决的问题中,“对于 HER-2 阳性早期乳腺癌,1 年的辅助曲妥珠单克隆抗体治疗是否是一个治疗标准”是唯一的 100% 专家投赞成票的问题。对于肿块最大直径为 $0.5 \sim 1$ cm 的乳腺癌,也有 78.7% 的专家投了赞成票。在低收入国家中,可否使用短于 1 年的曲妥珠单克隆抗体治疗? 也有 71% 的专家投了赞成票。《CBCS 指南》同样强调了理念。

2 不同点

2.1 腋窝淋巴结切除

对于哪些患者可以免除腋窝淋巴结切除术(ALND),《St. Gallen 共识》指出不需要做 ALND 的一种情况是前哨淋巴结阴性,另外一种临床腋窝淋巴结阴性、病理检查有 1~2 枚前哨淋巴结宏转移、行保乳治疗和切线野放射治疗的病例。该共识的更新主要是依据 Giuliano 等^[9]的 ACOSOG 试验结果。该试验入组的是临床腋窝淋巴结阴性、行保乳治疗和切线野放射治疗、病理检查有 1~2 枚前哨淋巴结宏转移的病例,中位随访 6.3 年后,发现这部分患者完全可以避免腋窝淋巴结切除手术。但是,以下几种情况仍旧需要 ALND,包括行乳房切除术、不行全乳切线野放射治疗、前哨淋巴结转移数目超过 2 枚和接受过新辅助化疗的病例。《CBCS 指南》对此未作更新。

2.2 辅助化疗适应证

对于乳腺癌辅助化疗的适应证,2011 版的《CBCS 指南》包括以下几个条件:肿瘤直径 >2 cm,淋巴结阳性,激素受体阴性,HER-2 阳性,组织学分级为 3 级。而 2011 年《St. Gallen 共识》包括以下几个条件:高 Ki67 指数,三阴性乳腺癌、激素受体阴性,HER-2 阳性,组织学分级为 3 级^[8]。适应证的差异主要源于中国的实际情况:肿瘤大小和淋巴结状态的判定比较客观,容易发现复发风险高的患者,而高 Ki67 指数和三阴性乳腺癌的诊断标准尚未统一,临床工作中执行起来容易发生偏差。

在《St. Gallen 共识》中,分子分型对化疗的主要影响是 Luminal A 型患者不宜积极化疗。对三阴性乳腺癌患者考虑剂量密集性化疗,目前证据不支持

推荐使用铂类药物和抗血管生成药物^[8]。《CBCS 指南》没有推荐具体的不同分子分型乳腺癌的辅助化疗方案,因为以往的临床试验均不是依据分子分型来设计研究的。

2.3 辅助内分泌治疗

《St. Gallen 共识》强调,并非所有绝经后激素受体阳性乳腺癌患者均需要芳香化酶抑制剂(AI)治疗,但是淋巴结阳性患者最好选择 AI 治疗^[8]。《CBCS 指南》根据中国大多数乳腺癌发生于绝经前女性的特点,特别细化了这部分诊断是绝经前而在辅助治疗过程中变为绝经后的患者内分泌药物的使用^[10]。判定是否绝经必须考虑患者年龄、停经时间及血液中雌激素、卵泡刺激素和黄体生成素水平等,只有综合判定患者为绝经后才可使用芳香化酶抑制剂治疗。在服药期间,一旦出现可能是月经原因造成的出血,应立即停药,同时进行激素水平检测和相关妇科检查。如果临床诊断为月经恢复,应中止治疗,后续用药可以采用雌激素受体调变剂加或不加去势。《CBCS 指南》特别指出,所有这些患者在服用芳香化酶抑制剂期间均应采取除激素类避孕药之外的有效避孕措施。

2.4 曲妥珠单克隆抗体和化疗用药顺序

关于曲妥珠单克隆抗体和化疗用药顺序问题,首推曲妥珠单克隆抗体和化疗联合使用,但是也可以在所有辅助化疗结束后再使用曲妥珠单克隆抗体。因为 Perez 等^[11]在 2009 年 St. Antonio 会议上报道了 NCCTG N9831 临床试验的最新结果,提示联合使用化疗和曲妥珠单克隆抗体相对于序贯使用,能提高无瘤生存率。《CBCS 指南》对此未作更新。

2011 年版 CBCS 指南的指导思想与 2011 年《St. Gallen 共识》基本一致,均强调了分子分型在治疗抉择中的主导地位。同时,它是根据中国患者的特征和国内实际临床工作特点制定的指南,因而与《St. Gallen 共识》又有所不同。

【关键词】 乳腺肿瘤;St. Gallen 共识;CBCS 指南

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 790-800.
- [2] Perou CM, Sørbye T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [3] Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5158-5165.

- [4] Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1168-1176.
- [5] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16):2784-2795.
- [6] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1):118-145.
- [7] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER-2 testing in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15):e458.
- [8] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011. doi:10.1093/annonc/mdr304.
- [9] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2011, 305(6):569-575.
- [10] Swain SM, Jeong JH, Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy - not a matter of dose [J]. N Engl J Med, 2010, 363(23):2268-2270.
- [11] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER-2-positive adjuvant breast cancer trial [C/OL]// the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 9-13 December 2009 [2011-07-12]. http://www.e-med.co.il/emed/new/Usersite/Presentations/SABCS09_GS6_01.pdf.

(收稿日期:2011-07-25)

(本文编辑:明佳)

胡夕春,王碧芸,邵志敏. 2011 年《St. Gallen 早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》与中国抗癌协会乳腺癌专业委员会指南之比较[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2011, 5(4):404-407.