

· 专家论坛 ·

2014年美国临床肿瘤学会《HER-2阳性晚期乳腺癌脑转移患者的管理建议》

王中华 胡夕春

美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)于2014年5月5日在《临床肿瘤学杂志》(JCO)在线发布了两个关于HER-2阳性晚期乳腺癌治疗的临床指南,分别是《HER-2阳性晚期乳腺癌的系统性全身治疗》^[1]和《HER-2阳性晚期乳腺癌脑转移患者的管理建议》^[2],后者是关于HER-2阳性乳腺癌脑转移的首个指南(以下简称指南)。本文详细解读之。

1 制定指南的必要性及意义

ASCO专家组为HER-2阳性乳腺癌脑转移患者制定的这一临床实践指南,对乳腺癌的局部和系统治疗提供了一致性推荐。其制定指南的迫切性和必要性包括:

(1)HER-2阳性晚期乳腺癌脑转移的发生率高。所有晚期乳腺癌脑转移比例为10%~16%^[3],然而HER-2阳性晚期乳腺癌患者随着时间的推移至死亡前,此比例可高达40%~50%^[4-7]。

(2)脑转移风险持续存在。HER-2阳性晚期乳腺癌脑转移似乎以连续的、不间断的方式发生,甚至在最初确诊为转移性病变的很多年之后还有可能发生脑转移。

(3)治疗后患者预后显著改善,治疗相关的毒性成为关注的焦点。既往文献报道,乳腺癌患者发生脑转移事件后预后差,生存期为6个月左右,而HER-2阳性晚期乳腺癌患者随着有效的抗HER-2靶向药物的应用,即使出现脑转移,其预后也较好^[8]。来自美国一项多中心回顾性分析显示,对于ER阳性/HER-2阳性且体能状态较好的晚期乳腺癌患者,即使多发性脑转移同时存在颅

外转移,患者仍可以存活2年以上,此生存期数据被其他回顾性研究所证实^[9-10]。发生脑转移会影响患者的神经功能,治疗的目的是尽可能保存神经功能,把对患者生活质量的影响降到最低。同时,脑转移的治疗有不良反应,同样会对认知等神经功能和精神状态有不利的影响。

(4)该领域的高质量临床研究相对较少。目前尚无用于脑转移的系统治疗方案通过美国食品和药物管理局的审批,也不确定脑转移的治疗能否延长患者的生存期。但临床医师的共识是,许多针对脑转移的治疗都能有效改善患者的症状,其中一些治疗还可能会延长患者的生命。

(5)个体化治疗的需要。研究显示,Karnofsky体能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 和全身系统治疗有效是预测HER-2阳性晚期乳腺癌脑转移患者预后较好的两个因素^[11]。因此,如何进行个体化治疗是一个迫切需要解决的问题。

专家组希望这一指南能对脑转移患者的标准化治疗有帮助,能在治疗效果与不良反应之间找到最佳平衡点。因HER-2阳性晚期乳腺癌的脑转移绝大多数为脑实质的转移,本指南主要针对这类患者。因软脑膜转移约占5%^[12],其并非本指南的范畴。

2 指南形成过程

ASCO召集了一批肿瘤内科学、放射肿瘤学和愿意实施该诊疗指南的专家,系统回顾了相关文献。当回顾的文献未能提供足够强有力的证据时,专家组则通过统一各方意见后再拟定建议。ASCO采用改良Delphi流程,先由专家组形成建议,再由专家组以外的专家对建议进行两轮正式评估。尚无正式发表的论文符合文献纳入标准,因此,ASCO通过共识评级审查,最终推出了本版

指南。该指南从 HER-2 阳性乳腺癌脑转移的局部治疗特点、系统治疗地位、系统治疗方案、脑转移筛查 4 个方面提出建议。需要注意的是,指南中无特别说明时,建议的推荐强度均为较弱,但已是现有条件下最佳的推荐。

3 指南力求回答的问题

该临床实践指南旨在回答 1 个主要问题和 4 个次要问题。

主要问题:治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌脑转移患者的合理方案是什么?

次要问题:(1)HER-2 阳性乳腺癌脑转移局部治疗选择及其依据是什么?(2)应该如何管理 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者的系统治疗(包括仅有颅内病变进展以及颅内外病变均发生进展)?(3)HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者系统治疗的地位如何?(4)HER-2 阳性乳腺癌患者是否应该常规筛查脑转移?

4 指南的 9 项主要推荐

(1)预后良好且仅有单个病灶的脑转移患者,可根据转移灶的大小、手术切除的可行性和有无症状,选择下列 5 种方式进行治疗:局部手术+术后放射治疗;立体定向放射外科治疗(stereotactic radiosurgery, SRS);全脑放射治疗(whole brain radiotherapy, WBRT)(加或不加 SRS);分次立体定向放射治疗(fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT);SRS(加或不加 WBRT)。治疗后,推荐每 2~4 个月进行 1 次脑部 MRI 检查以监测脑转移情况。

(2)预后良好且转移灶数目有限(2~4 个)的患者,治疗选择包括:手术切除能产生症状的较大病灶+术后放射治疗,对其他较小的病灶则行 SRS;WBRT(加或不加 SRS);SRS(加或不加 WBRT),对直径 $>3\sim 4$ cm 的病灶行 FSRT;对直径 $<3\sim 4$ cm 的病灶行局部切除+术后放射治疗。具体治疗的选择取决于转移灶可否切除和有无症状。

(3)存在弥漫性病灶或广泛转移但预后相对较好的患者,以及有症状的软脑膜转移患者,可采用 WBRT。

(4)预后较差的患者,指南建议采用 WBRT、最佳支持治疗和(或)姑息治疗。

(5)初始放射治疗后颅内病灶又进展的患者,根据初始治疗方法可选择的措施包括 SRS、外科手术、WBRT、参加全身或脑部治疗的临床试验。对于弥漫性复发患者,还可以选择最佳支持治疗。

(6)诊断脑转移时颅外疾病并无进展的患者,不应更换系统治疗方案。

(7)诊断脑转移时颅外疾病评价有进展的患者,临床医师应根据 HER-2 阳性转移性乳腺癌的治疗原则进行抗 HER-2 靶向治疗。

(8)如果患者无脑转移病史或症状,则不应常规使用脑 MRI 监测。

(9)如果患者出现任何神经症状提示疾病可能累及脑组织时,应该进行脑 MRI 检查。

5 指南的详细管理建议

5.1 临床问题 A HER-2 阳性乳腺癌脑转移局部治疗选择及其依据是什么?

推荐 I 单一脑转移且预后良好 若患者仅存在单个脑转移灶且预后良好,应由富有经验的神经外科医师评估后手术切除,当脑转移灶直径大于 $3\sim 4$ cm 和(或)患者已有脑转移症状时,评估尤为重要。证据质量:中等,推荐强度:强。

I A 单一脑转移灶直径 $<3\sim 4$ cm、无症状且预后良好,可综合肿瘤的位置、手术可行性、组织学诊断的必要性及其他方面(手术的风险和患者的意愿),行 SRS 或常规手术、SRS 治疗后加或不加 WBRT。证据质量:中等。

I B 对于大多数脑转移常规手术切除术后的患者,医师应推荐进行术后瘤床放射治疗,以降低局部复发风险。证据质量:中等。

I C 单一脑转移灶直径 $>3\sim 4$ cm、不可手术也不适合 SRS 且预后良好的患者,可考虑行 WBRT 或 FSRT。证据质量:低。

I D 上述治疗后推荐每 2~4 个月进行 1 次影像学检查,监测局部复发或是否出现新的脑转移灶。证据质量:低。

需要注意的是,由于 SRS 术后存在空腔效应,目前有更多的高水平证据支持 WBRT。但术后常规 WBRT 似乎并未带来生存获益。推荐 III B 中将提供预后良好的定义。

推荐 II 局限性脑转移(转移灶 2~4 个)且预后良好 如果患者预后良好,脑转移呈多发

性但数目有限(2~4个),治疗的选择取决于转移灶大小、手术可行性和脑转移灶的占位症状。

II A 多发性转移灶数目有限且适合 SRS,可行 SRS±WBRT。证据质量:中等。

II B 其中一个转移灶较大(>3~4 cm)且有占位症状,如具备手术可行性,推荐手术切除较大病灶,其余病灶行 SRS±WBRT。证据质量:中等。

II C 转移灶无法切除也不适合 SRS 治疗时,推荐 WBRT,或者 WBRT 后再行 SRS。证据质量:低。

注意:特殊情况包括良好的预后和良好的风险/受益比。不适合 SRS 的情况包括:病灶直径>3~4 cm,或 SRS 可能导致某些对脑部临界辐射剂量敏感区域(如脑干或视神经/交叉区)的过量照射。1~4 个脑转移灶的患者,SRS 治疗后加用 WBRT 能降低局部复发和颅内转移,但无生存获益。

推荐 III 弥漫性病变或广泛转移

III A 患者出现伴随症状的脑膜转移瘤,推荐 WBRT。脑膜转移的治疗较为复杂,鞘内注射或系统性治疗的相关建议不在本指南范围内。证据质量:低,推荐强度:中等。

III B 预后良好,弥漫性转移灶≥5 个的患者,推荐 WBRT。体能状态好且全身系统治疗有效的患者多数预后良好。评价预后的指标包括 KPS≥70、年龄、颅外病变控制良好和(或)针对颅外疾病的解救性治疗合理有效。证据质量:低。

推荐 IV 预后不良 若患者出现脑转移且预后不良,临床医师应考虑最佳支持治疗或姑息治疗,并依据个体化原则,行或不进行放射治疗。证据质量:低。

IV A 患者的脑转移灶出现神经系统症状且预后不良时,若患者期望改善症状,能够耐受放射治疗相关的急性或亚急性反应(包括疲劳、认知功能下降等),可以考虑 WBRT 治疗。证据质量:低。

推荐 V 初始治疗后颅内病灶进展 如果患者颅内转移持续进展,应根据其初始治疗方法、肿瘤负荷、体能状态和总体预后选择治疗方案。

VA I (局限性颅内复发) 预后良好的患者,初始 WBRT 治疗后颅内局限的病灶进展,可考虑 SRS、手术、系统治疗或参加临床试验。若患者预后良好,在 SRS 治疗后出现局限性复发,可考虑再次进行 SRS、手术、WBRT、系统治疗或参加临床试验。证据质量:低,推荐强度:中等。

VA II a (弥漫性复发) 如果患者在初始 WBRT 治疗后出现脑内弥漫性复发,可考虑姑息性治疗,如二次 WBRT(减量)、系统治疗、参加临床试验或最佳支持治疗。证据质量:低。

VA II b (弥漫性复发) 如果患者在初始 SRS 治疗后出现脑内弥漫性进展,可考虑姑息性治疗,如 WBRT、系统治疗、参加临床试验或最佳支持治疗。证据质量:低,推荐强度:中等。

5.2 临床问题 B 应该如何管理 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者的系统治疗(包括仅有颅内病变进展以及颅内外病变均发生进展)?

推荐 VB 脑部复发和系统治疗

VB I 患者的脑转移灶已接受标准外科治疗或以放射治疗为基础的系统治疗,若患者正在接受抗 HER-2 靶向治疗,同时颅外病变无进展,则应继续沿用原系统治疗方案。证据质量:低,推荐强度:中等。

VB II 患者的脑转移灶已接受标准外科治疗和(或)以放射治疗为基础的系统治疗,同时,颅外疾病进展,则应根据 HER-2 阳性转移性乳腺癌的治疗原则进行抗 HER-2 靶向治疗。例如:患者在曲妥珠单抗克隆抗体单药治疗过程中发生孤立的脑转移灶进展,则应治疗脑转移并继续使用曲妥珠单抗克隆抗体。证据质量:中等,推荐强度:中等。

5.3 临床问题 C HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者系统治疗的地位如何?

推荐 VI 脑转移的系统治疗

VI A 对于无脑转移相关症状、转移灶体积小且未接受放射治疗的患者,可采用拉帕替尼加卡培他滨作为一线治疗,但临床医师应告知患者在此情况下放射治疗仍是首要选择。证据质量:低。

VI B 如果患者行 WBRT 或 SRS 后出现颅内病灶进展,或患者不宜行放射治疗,可考虑系统治疗,注意选择具有中枢神经系统转移活性的药物。证据质量:低。

以下情况不适宜再次放射治疗:(1)患者已经接受过 WBRT,拒绝二次 WBRT;(2)SRS 治疗期间病灶又出现进展;(3)以放射治疗为基础的系统治疗未能控制疾病进展或短期控制后再次进展。目前,尚无 III 期随机临床试验评价乳腺癌患者中枢神经系统转移进展的系统治疗如何进行。可以选择具有中枢神经系统活性的药物组成治疗方案,包括卡培他滨(基于病例报告/I 期临床试

验)、拉帕替尼加卡培他滨(基于Ⅱ期临床试验)、蒽环类药物(基于病例报告)和铂类药物(基于Ⅱ期临床试验)。如有合适的临床试验应考虑入组。

5.4 临床问题 D HER-2 阳性乳腺癌患者是否应该常规筛查脑转移?

推荐Ⅶ 脑转移的筛查

ⅦA 如果患者无脑转移病史或症状,不常规进行头颅 MRI。证据质量:低。

ⅦB 患者出现神经系统症状,如新发头痛、无诱因的恶心呕吐或运动和感觉功能障碍等,应进行诊断性头颅 MRI 检查。证据质量:低,推荐强度:强。

注意:HER-2 阳性乳腺癌患者易于发生脑转移且可能有较长的生存期。提示脑转移的症状包括新出现的头痛、眩晕、恶心、呕吐和(或)步态不稳等。

6 指南的局限性

指南的局限性包括:缺乏 HER-2 阳性乳腺癌患者的特异性数据,疗效评价标准不统一,各化疗药物的疗效不确切,拉帕替尼单用或与卡培他滨联合的受益/风险未知,以及放射治疗的远期毒性不明确等。专家组强烈敦促开展相关试验研究。

【关键词】 脑转移; 乳腺肿瘤; 人表皮生长因子受体 2; 指南

【中图法分类号】 R737.9;R-0 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(19):2078-2099.
- [2] Ramakrishna N, Temin S, Chandralapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(19):2100-2108.
- [3] Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(17):3608-3617.
- [4] Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Incidence, treatment, and survival in patients from registHER [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(14):4834-4843.
- [5] Olson EM, Najita JS, Sohl J, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era [J]. Breast, 2013, 22(4):525-531.
- [6] Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01) [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3):244-248.
- [7] Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(2):449-455.
- [8] Pestalozzi BC, Francis P, Quinaux E, et al. Is risk of central nervous system (CNS) relapse related to adjuvant taxane treatment in node-positive breast cancer? Results of the CNS substudy in the intergroup Phase III BIG 02-98 Trial [J]. Ann Oncol, 2008, 19(11):1837-1841.
- [9] Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors [J]. Oncologist, 2007, 12(7):766-773.
- [10] Park YH, Park MJ, Ji SH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients [J]. Br J Cancer, 2009, 100(6):894-900.
- [11] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(5):2111-2117.
- [12] Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma [J]. Cancer, 2003, 97(12):2972-2977.

(收稿日期:2014-07-01)

(本文编辑:罗承丽)

王中华,胡夕春. 2014年美国临床肿瘤学会《HER-2 阳性晚期乳腺癌脑转移患者的管理建议》[J/CD]. 中华乳腺癌杂志:电子版, 2014, 8(4):232-235.