

乳腺癌预防和治疗热点解析

徐兵河

〔作者简介〕 徐兵河,中国医学科学院肿瘤医院内科主任医师,教授,博士生导师。任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会副主任委员、国家药典委员会委员、卫生部合理用药专家委员会肿瘤组副组长等职。《中国肿瘤临床与康复》副总编辑以及十余部国内外学术杂志的编委。于国内率先开展了乳腺癌个体化和综合治疗研究,是国内外著名的乳腺癌专家。承担“863”国家重大科技专项、国家自然科学基金、教育部博士点基金优先发展领域课题等多项国家和省部级研究课题。主编教材《乳腺癌》,发表学术论文 200 余篇。

一、药物预防

依西美坦或可成为新选择:NCIC CTG MAP.3 是一项评估依西美坦预防绝经后女性发生乳腺癌的随机双盲、安慰剂对照的国际多中心 III 期临床试验,共入组了 4560 例绝经后乳腺癌高风险女性,入选后随机分组接受依西美坦 25mg/d 或安慰剂 1 片/天,共 5 年。主要研究终点为两组患者浸润性乳腺癌的发生率。2011 年 6 月,研究组公布了中位随访 35 个月的分析结果。两组患者中,浸润性乳腺癌发生总例数为 43 例,其中依西美坦组 11 例,安慰剂组 32 例。与安慰剂组相比,依西美坦组年浸润性乳腺癌相对发生风险降低了 65% (发生率 0.19% vs 0.55%, HR = 0.35, 95% CI: 0.18 ~ 0.70, $P = 0.002$),依西美坦组年浸润性加非浸润性 (DCIS) 乳腺癌的发生率为 0.35%,安慰剂组为 0.77%, (HR = 0.47, 95% CI: 0.27 ~ 0.79, $P = 0.004$)。各组中发生的乳腺癌绝大多数为 HER2 阴性、淋巴结阴性,依西美坦组的 ER/PR 阳性乳腺癌发生率明显低于安慰剂组 (ER 阳性, 0.12% vs 0.46%; PR 阳性, 0.09% vs 0.34%)。

依西美坦组和安慰剂组中任何级别的不良反应的发生率分别为 88% 和 85% ($P = 0.003$)。依西美坦组关节炎 ($P = 0.010$) 和潮热 ($P = 0.000$) 的发生率高于安慰剂组,但 2 级或以上者差异较小 (关节炎, 6.5% vs 4.0%; 潮热, 8.3% vs 11.9%)。两组骨质疏松、心血管事件、临床骨折发生率也相同;新发第二肿瘤亦无显著差异 (2.2% vs 2.0%)。另外其他健康指标如血三酰甘油、肝功能、皮疹、体重增加或脱发等也没有差异。

上述结果表明,依西美坦不仅降低了 65% 的浸润性乳腺癌发生率,也减少了 DCIS、ADH、ALH 以及 LCIS 的发生率,这些癌前病变的减少很可能在更长的随访中转变为更明显的浸润性乳腺癌的降低,可以说依西美坦有确切预防乳腺癌发生的作用。

MAP.3 研究是一项大规模随机分组、安慰剂对照的临床试验,虽然存在对骨密度监测不够严格、随访时间较短等不足,但仍然显示了依西美坦能显著预防绝经后妇女发生乳腺癌的卓越疗效。综合各方面因素看,至少对于符合本研究入组标准的女性而言,依西美坦可以作为其预防乳腺癌药物的新选择。

二、局部治疗

1. 手术治疗:不支持常规行腋窝淋巴结清扫。ACOS-OG Z0011 试验的入组标准为临床检查腋窝淋巴结阴性、前哨淋巴结 HE 染色发现 1~2 枚转移,分成腋窝淋巴结清扫 (ALND) 和观察两组。856 例入组患者均接受标准的保乳手术加放射治疗及全身辅助治疗,中位随访时间 6.3 年。结果显示,两组无病生存 (DFS) 率和总生存 (OS) 率均无差异,观察组的腋窝复发率仅为 0.9%。该研究表明,对前哨淋巴结 1~2 枚转移的乳腺癌,与前哨淋巴结活检 (SLND) 相比,ALND 并不能进一步改善生存或减少复发。因此,该研究结果不支持对早期淋巴结阳性乳腺癌患者常规施行 ALND。

2. 放射治疗:保乳术后放疗优势确凿。2011 年 EBCTCG 发表了每 5 年 1 次的乳腺癌荟萃分析结果,其中在放疗方面,对 10801 例患者的 17 项随机分组临床试验进行了分析,中位随访时间 9 年。结果显示,保乳术后放疗能使复发减半,减少乳腺癌死亡 1/6。另外,Whelan 等在 2011 年 ASCO 会议上报道,

对 1832 例淋巴结阳性或高危淋巴结阴性患者行保乳术后,对比全乳房放疗与全乳房放疗 + 区域淋巴结照射的疗效。结果显示,5 年 DFS 率分别为 84% 与 89%、5 年无远处转移生存(DDFS)率分别为 87% 和 92%、5 年 OS 率分别为 91% 和 92%,但后者毒性较大。

三、辅助全身治疗

1. 内分泌治疗:AI 序贯 TAM 疗效不优于 AI 单药。EBCTCG 试验对 20 项随机试验共 21457 例比较口服他莫昔芬(TAM)5 年或不服用的雌激素受体(ER)阳性患者进行了荟萃分析,中位随访时间 13 年。结果显示,对照组和 TAM 组 15 年复发率分别为 46.2% 与 33.0% ($P=0.000$),乳腺癌相关病死率分别为 33.1% 与 23.9% ($P=0.000$)。

BIG-198 试验中位随访 8.1 年的结果显示,序贯使用来曲唑和 TAM 的疗效并不优于单用来曲唑。对比依西美坦和 TAM 的试验结果显示,依西美坦能够进一步降低乳腺癌复发率和对侧乳腺癌发生率。TEAM 试验结果则显示,依西美坦 5 年与序贯使用 TAM 组和依西美坦组 5 年 DFS 率分别为 85% 与 86%。ACOSOG 试验比较了依西美坦、来曲唑和阿那曲唑新辅助内分泌治疗的疗效,共入组 377 例患者。结果显示,临床完全缓解(cCR)率分别为 22%、21% 与 18%,临床有效(cRR)率分别为 63%、75% 与 69%,3 组保乳率无显著差异。

2. 曲妥珠单抗治疗:长期随访证实生存获益。BCIRG 006 试验在 HER2 阳性的乳腺癌患者中,比较了 4 周期 AC 方案(多柔比星 + 环磷酰胺) + 4 周期 T(多西他赛)、4 周期 AC 方案 + 4 周期 T + 1 年曲妥珠单抗(H)与 TCH(多西他赛 + 卡铂 + 1 年曲妥珠单抗)的疗效。主要研究终点为 DFS。第 1 次中期分析时间是 2005 年 6 月 30 日,2006 年 12 月美国圣安东尼奥乳腺癌年会报道了第 2 次中期分析结果。2011 年在《新英格兰医学杂志》发表了最终结果。3 组 5 年 DFS 率分别为 75%、81% 与 84%,5 年 OS 率分别为 87%、91% 与 92%,慢性充血性心力衰竭(CHF)发生率分别为 0.7%、0.4% 与 2%。NSABP B-31 和 N9831 临床试验比较了使用 AC 方案 4 个周期后再用 T(紫杉醇)4 个周期,加或不加曲妥珠单抗治疗 52 周的疗效。2011 年发表在《临床肿瘤学杂志》(JCO)上的结果表明,加用曲妥珠单抗能够显著改善 DFS 率和 OS 率。进一步分析显示,化疗与曲妥珠单抗同时使用较序贯使用有改善 DFS 的趋势。

3. 化疗:大剂量化疗不优于常规化疗。2011 年

EBCTCG 对总数 10 万例患者的 123 项随机试验的荟萃分析结果再次证实,辅助化疗优于不化疗,含蒽环类药的方案优于非蒽环类方案,含紫杉类方案优于非紫杉类方案。BCIRG005 试验结果显示,TAC 方案与 AC 方案序贯 T 的疗效相似。对中位随访 6 年、总数 6210 例患者的 15 项随机临床试验的荟萃分析结果表明,大剂量化疗并不优于常规化疗。

4. 双膦酸盐类药:唑来膦酸抗肿瘤效果获证。ABCSG-12 试验于 1996~2003 年共入组 1800 例患者,长期随访有力地证实了辅助唑来膦酸的抗肿瘤效果,加入唑来膦酸能显著改善患者 DFS 率和 OS 率。获益人群主要见于低激素环境者(卵巢抑制和年龄 40 岁以上)。该结果与 ZO-FAST 和 AZURE 研究亚组分析结果一致。主持讨论的 Ingle 教授认为,依据这些结果,应考虑将唑来膦酸作为相关患者的标准治疗。ZO-FAST 长期随访结果继续证实对激素受体阳性的绝经后早期乳腺癌患者,辅助来曲唑 + 唑来膦酸能够改善骨密度,同时能够显著改善 5 年 DFS 率,两组绝对差异 3.6% (91.9% vs 88.3%)。与 ABCSG-12 试验及 AZURE 试验亚组分析结果一致,DFS 获益见于激素水平低的患者。由于该结果来源于计划外分析,故仍不能支持唑来膦酸联合来曲唑作为标准治疗。NSABP B-34 试验比较了辅助氯屈膦酸对比安慰剂对早期乳腺癌的疗效,共入组 3200 例患者。结果显示,辅助氯屈膦酸治疗不能改善 DFS。亚组分析结果显示,虽然辅助氯屈膦酸可能对绝经前患者无效,但老年患者可能从中获益。GAIN 试验观察在剂量密集的表柔比星 + 紫杉醇 + 环磷酰胺方案中加用伊班膦酸能否改善患者生存。结果显示,两组患者的 DFS 和 OS 无显著差异。与 B-34 试验结果一致,虽然未达到统计学显著差异,但老年患者趋向于从伊班膦酸辅助治疗获益更大。

四、晚期乳腺癌药物治疗

1. 协同靶向药物联合成趋势: AVEREL 和 CLEOPATRA 试验探索了对 HER2 阳性转移性乳腺癌(MBC)患者,在曲妥珠单抗治疗的基础上加用其他靶向药物的疗效。AVEREL 试验结果显示,与多西他赛联合曲妥珠单抗相比,加用贝伐珠单抗能够显著延长 HER2 阳性 MBC 患者的中位无进展生存期(PFS)。进一步分析表明,血浆 VEGF-A 高水平表达的患者从含贝伐珠单抗的治疗中获益更多。CLEOPATRA 试验结果显示,曲妥珠单抗 + 多西他赛(TH)组和曲妥珠单抗 + 多西他赛 + 帕妥珠单抗组

患者的 PFS 分别为 18.5 个月与 12.4 个月 ($HR = 0.62, P = 0.000$), 加用帕妥珠单抗还能降低死亡风险 36% ($HR = 0.64, P = 0.005$)。CLEOPATRA 研究有可能改变 HER2 阳性 MBC 的一线治疗策略, 将具有协同作用的靶向药物联合亦可能成为未来 MBC 治疗的新标准。

TRYPHAENA 试验结果表明, 接受 FEC 方案 + HP(曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)序贯 D(多西他赛) + HP、FEC 方案 - D + HP 以及 TC(多西他赛 + 卡铂) + HP(TCH + P)方案的新辅助治疗者, 无论是否选择含蒽环类方案 + HP 新辅助治疗均能获得较好的肿瘤病理完全缓解, 3 组的心脏毒性均较轻微, 即使在 HP 与 FEC 同时使用的患者中也没有表现出有症状的心脏毒性。

2. 依西美坦联合依维莫司显希望: BOLERO - 2 试验对 724 例绝经后激素受体阳性、HER2 阴性经其他 AI 治疗进展的 MBC 患者, 随机分为依西美坦联合依维莫司组及单药依西美坦组。结果显示, 依维莫司联合依西美坦组的中位 PFS 较对照组延长超过 1 倍 (7.4 个月 vs 3.2 个月, $P < 0.001$), 联合组临床获益率 (CBR) 亦是对照组的两倍 (50.5% vs 25.5%, $P < 0.001$)。依西美坦联合依维莫司有望成为受体阳性 MBC 治疗的新标准。

3. 三阴性乳腺癌: Iniparib 联合化疗有争议: 晚期三阴性乳腺癌 (TNBC) 目前尚无标准治疗, 化疗是其主要治疗方法。II 期研究的阳性结果显示, PARP 抑制剂 Iniparib 联合吉西他滨 + 卡铂较单用化疗能够显著改善 PFS 和 OS。遗憾的是, 与 II 期试验设计完全一致的 III 期临床试验结果则并未显示 Iniparib 联合化疗能够改善 OS 率 (11.8 个月 vs 11.1 个月, $P = 0.284$)。

4. 分子靶向药物治疗: 探索老药新用, 深化新药研发。近年来, 分子靶向药物一直是乳腺癌治疗领域的研究热点。继曲妥珠单抗之后, 相继研发了一系列抗 HER2 的分子靶向药物, 特别是帕妥珠单抗、T - DM1、拉帕替尼等药物, 显示了很好的疗效。曲妥珠单抗 - DM1 (TDM1) 是一种融合了抗体和细胞毒药物作用的新型靶向药物。II 期临床试验结果已经表明, T - DM1 单药治疗已经接受过蒽环类、紫杉类、曲妥珠单抗和拉帕替尼治疗的 MBC, 有效率达到 30%。比较 T - DM1 与曲妥珠单抗 + 多西他赛的 II 期临床试验结果显示, 两组患者的 PFS 分别为 14.2 个月和 9.2 个月 ($P = 0.035$)。2012 年 ASCO 年会将报道 T - DM1 对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗曲妥珠单抗

失败后 MBC 的 III 期研究结果。我们也期待比较 T - DM1 单药、T - DM1 + 紫杉醇与曲妥珠单抗 + 紫杉醇治疗 HER2 阳性 MBC 的 III 期临床试验结果。

ALTTO 试验入组 8000 例 HER2 过表达的术后患者, 随机分为单用拉帕替尼、单用曲妥珠单抗、先用拉帕替尼再用曲妥珠单抗或先用曲妥珠单抗再用拉帕替尼。中期分析结果显示, 单用拉帕替尼的疗效较单用曲妥珠单抗差。然而, 联合两个靶向药物的疗效是否优于单一靶向药物尚不清楚, 2012 年有望看到其初步结果。NSABPB47 是一项比较单用化疗与化疗联合曲妥珠单抗对 3000 多例淋巴结阳性或高危淋巴结阴性、HER2 正常的乳腺癌患者辅助治疗效果的 III 期临床试验, 研究结果将揭示曲妥珠单抗对 HER2 正常乳腺癌是否有效。

BOLERO - 1 是一项比较紫杉醇 + 曲妥珠单抗与紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 依维莫司一线治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的随机分组 III 期临床试验, 该试验结果有望回答联合 mTOR 抑制剂是否优于单用化疗 + 曲妥珠单抗。尽管贝伐珠单抗治疗乳腺癌的适应证已被 FDA 撤销, 但不少研究仍在探索该药是否对特定亚型乳腺癌有效以及探索预测其疗效的分子标志物。另外, ECOG5103 试验拟对比多柔比星 + 环磷酰胺 (AC) 联合或不联合贝伐珠单抗治疗淋巴结阳性或高危淋巴结阴性乳腺癌患者的疗效, 该试验仍在进行中。

5. 个体化治疗: 21 基因检测中危患者治疗成热点。乳腺癌个体化治疗始于 20 世纪 70 年代人们理解了 ER 的生物学特性, 并且在 20 世纪 90 年代 HER2 出现后得到进一步发展。近年来, 全球范围内开展的一系列分子生物学推动的前瞻性随机对照试验结果, 给个体化治疗带来了一次大飞跃。其中, 乳腺癌 21 个基因复发评分 (RS) 可用于判定乳腺癌患者的预后和预测患者是否能从辅助化疗中获益。有关 RS 的研究, 目前正在进行的两项前瞻性试验 TAILORx (oncotype DX)、MINDACT (mammaprin tassay) 用于预测中危患者是否需要化疗。TAILORx 临床试验已经完成, 其结果将对 21 基因检测中危患者的治疗提供依据。

6. 内分泌治疗: 绝经前早期乳腺癌是否卵巢去势待证实。对于绝经前晚期乳腺癌患者, 卵巢去势联合 TAM 或芳香化酶抑制剂已经成为标准治疗。但对绝经前受体阳性早期乳腺癌患者是否应该行卵巢去势一直存在争议, SOFT、TEXT 试验的最终结果将为我们提供清晰的结论。

(转载自 2012 年 2 月 23 日《医师报》, 本刊略有删改)