

2015版CBCS指南药物治疗部分解读 乳腺癌诊治更加注重个体化

▲ 复旦大学附属肿瘤医院 沈园园 张剑 胡夕春



胡夕春 教授

随分子生物学的研究进展及对乳腺癌认识的逐渐深入,临床已经认识到乳腺癌并不是单一性疾病,而是由不同亚型组成的一大类疾病。梳理近十年来乳腺癌诊治决策,是从肿瘤大体病理分期到临床病理分类,从免疫组化表型到分子病理与分子分型的科学过程。根据分子分型对患者进行个体化的治疗对于乳腺癌的治疗是革命性的进步,也是乳腺癌区别于其他大多数实体瘤治疗的关键点。

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(简称CBCS指南),每两年更新一次,旨在提高我国乳腺癌诊治的整体水平;新指南更新要求具备权威性和共识性,既顺应国际发展潮流,又符合中国国情。

早期乳腺癌辅助治疗方案 展现“全面与分层”

2009年前的指南强调患者复发风险对治疗方式的影响,根据患者术后临床病理参数评估患者复发风险的高、中、低,推荐高风险患者进行辅助化疗,低风险患者不需要辅助化疗,中危患者是否需要化疗应

根据情况而定。2011版和2013版指南强调以乳腺癌分子分型指导辅助治疗策略,将乳腺癌分为Luminal A、Luminal B、HER2阳性及三阴性四个分子亚型,在强调乳腺癌分子分型的同时忽视了患者复发风险。

2015年St.Gallen指南重新定义了Luminal A样乳腺癌和Luminal B样乳腺癌。

新CBCS指南指出,乳腺癌术后辅助全身治疗的选择应基于患者复发风险个体化评估、肿瘤病理分子亚型及对不同治疗方案

的反应性。国内专家认为,分子亚型和复发风险不宜混在一起,因此新指南保留了复发风险评估表,且保留了上一版的分子分型的标志物检测和判定表。不同分子分型的乳腺癌患者采取不同的辅助治疗方案(图1)。

亚型	治疗类型	备注
'Luminal A样'	大多数患者仅需内分泌治疗	一些高危患者需加用化疗
'Luminal B样(HER2阴性)'	全部患者均需内分泌治疗,大多数患者要加用化疗	是否加用化疗需要综合考虑激素受体表达高低,复发转移风险,以及患者状态等
'Luminal B样(HER2阳性)'	化疗+抗HER2治疗+内分泌治疗	本亚型患者常规予以化疗
'HER-2阳性(非luminal)'	化疗+抗HER2治疗	抗HER2治疗对象:pT1b及更大肿瘤,或淋巴结阳性
'三阴性(导管癌)'	化疗	
'特殊类型'*		
A. 内分泌反应型	内分泌治疗	
B. 内分泌无反应型	化疗	髓样癌(典型性)和腺样囊性癌可能不需要化疗(若淋巴结阴性)

图1 2015年CBCS对不同分子分型乳腺癌的推荐治疗 *特殊类型:内分泌反应型(筛状癌、小管癌和黏液腺癌);内分泌无反应型(顶浆分泌、髓样癌、腺样囊性癌和化生性癌)

卵巢保护 应“对号入座”

新指南还重点更新了激素受体阴性的绝经前患者在化疗期间可否采用卵巢功能抑制药物保护卵巢。许多国内医生对年轻早期乳腺癌治疗中卵巢功能是抑制还是保护存在认识误区。

激素受体阳性乳腺癌患者第一个复发高峰是术后2~3年,卵巢功能抑制长时间应用(超过3年)对患者有治疗作用;而卵巢功能抑制短时间应用,通过降低雌激素水平,可使卵泡发育减缓等机制,从而

保护卵巢功能。因此卵巢功能抑制保护卵巢的功能和抗肿瘤作用不矛盾,一个是短期效应,一个是长期效应。激素受体阴性患者可考虑辅助化疗期间应用卵巢功能抑制保护卵巢功能。

与2015版St.Gallen指南一致,新指南仅推荐激素受体阴性的绝经前患者,在辅助化疗期间可考虑使用卵巢功能抑制药物保护卵巢功能。推荐化疗前1~2周给药,化疗结束后2周给予最后一剂药物。

HER2阳性乳腺癌 有“新方案”

新指南对HER2阳性乳腺癌的抗HER2治疗也有了新的认识。

ALTT0临床研究显示,在曲妥珠单抗基础上联合或序贯拉帕替尼治疗1年,不能改善患者的无病生存时间。而BETH研究曲妥珠单抗联合贝伐珠单抗辅助治疗的结果同样显示,不能改善HER2阳性早期乳腺癌患者的生存结局。

目前曲妥珠单抗辅助治疗1年仍是标准。而对T1b/cN0的小肿瘤(0.5~1cm)患者,多数专家建议曲妥珠单抗辅助治疗,由于这类患者

预后总体较淋巴结阳性的患者要好,在化疗方案的选择上可参考Dana Farber一项II期临床研究(APT临床试验),采用紫杉醇联合曲妥珠单抗方案,其3年DFS达98.7%,这类患者虽有复发风险,但要慎重对待,避免过度治疗。

新指南中对HER2阳性乳腺癌辅助治疗作出推荐:原发浸润灶>1.0cm时,推荐使用曲妥珠单抗;原发肿瘤在0.5~1.0cm时,可考虑使用。中国专家不考虑对直径≤0.5cm的浸润性HER2阳性乳腺癌辅助应用曲妥珠单抗。

绝经前乳腺癌辅助内分泌治疗“证据更新”

旧版指南把药物去势放在很高的地位,但无很好的临床研究证据支持。尽管早期乳腺癌临床试验协作组分析显示药物去势的价值,但这些早期临床试验中的很多患者并未接受过他莫昔芬治疗。TEXT与SOFT研究进一步探讨了卵巢功能抑制在激素受体阳性早期乳腺癌辅助治疗中的地位和作用,结果在一定程度上支持高复发风险、需要辅助化疗、化疗后处于绝经前的乳腺癌患者临床应用卵巢功能抑制。

新指南推荐卵巢去势

用于下列绝经前患者:高风险且化疗后未导致闭经的患者(可与他莫昔芬联合应用,卵巢去势后也可考虑与第三代芳香化酶抑制剂联合应用);不愿接受辅助化疗的中度风险患者;对他莫昔芬有禁忌者。

绝经前患者辅助内分泌治疗方案的选择需考虑两方面因素:肿瘤方面,复发风险高或需要使用辅助化疗;患者方面,相对年轻(<35岁)、在完成辅助化疗后仍未绝经。

TEXT与SOFT试验结果提示,化疗和药物去势联

合应用是安全的,且联合疗效可能较好,但仍需进一步研究证实。故实际中,对于那些肯定是绝经前的患者可及早使用去势药物。

新指南推荐的卵巢去势手段有:手术去势;药物去势,作用可逆,停药后70%~75%患者卵巢功能可恢复;放疗去势,效果不确切,目前临床较少采用。辅助治疗的时长通常为2~5年。

对于延长辅助内分泌治疗的时间,多数赞成给予淋巴结阳性、组织学III级或高Ki-67值的患者(无

论绝经前/后)5年内分泌治疗延长至10年。

他莫昔芬5年后若患者仍处于绝经前,国内专家认为,部分患者(如高危复发)可考虑延长服用他莫昔芬至10年。

目前初始芳香化酶抑制剂治疗5年后还缺乏延长治疗的证据,临床中可能要根据患者具体情况(危险因素、耐受性、治疗意愿等)来决策。此外,如患者应用他莫昔芬5年后处于绝经后状态,新指南推荐选用芳香化酶抑制剂5年,或停止用药。

医师报 社址:北京市西城区西直门外大街1号西环广场A座17~18层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长 王雁鹏	新闻人文中心助理 张雨 转6869	公共关系部部长 于永 转6674	编委会名誉主任委员:殷大奎
常务副社长兼执行总编辑 张艳萍	新闻人文中心助理 杨萍 转6847	公共关系部副部长 王蕾 转6831	编委会主任委员:张雁灵
总编辑 邢远翔	学术中心主编 许奉彦 转6866	公共关系部副部长 林丽芬 转6889	名誉总编:杨民
副社长 黄向东	学术中心助理 裘佳 转6858	新媒体副主管 宋攀 转6884	执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年
副总编 杨进刚	市场部总监 张新福 转6692	法律顾问 邓利强	胡大一 郎景和 王辰
新闻人文中心主编 陈惠 转6844	市场部常务副总监 李顺华 转6614	首席医学顾问 张力建	马军 赵玉沛 张澍田
	市场部副总监 陈亚峰 转6685		顾问:齐学进

卓信医学传媒集团《医师报》社出品 东北亚出版传媒主管、主办 网址:www.mdweekly.com.cn 邮箱:ysb@mdweekly.com 微信号:DAYI2006

每周四出版 每期24版 每份4元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话:(010)58302970 总机:010-58302828