

院士之声



宋尔卫

近日,中国科学院院士、中山大学孙逸仙纪念医院院长宋尔卫及其团队在《中华医学杂志》上发表的《我国年轻乳腺癌诊治的若干问题与思考》一文指出,我国年轻乳腺癌尚存在个性化治疗方案选择、患者寻求生育力保存、治疗期间并发症等问题,希望引起相关领域的专家思考。

文中指出,目前,在世界范围内乳腺癌已居女性恶性肿瘤发病率和死亡率第1位。中国乳腺癌发病和死亡人数处于世界首位,严重威胁人们的生命健康。在欧美国家的临床诊疗中,小于35岁的患者仅占2%,临床上较为罕见;而在我国,有8%~10%的乳腺癌患者诊断年龄小于35岁,加上庞大的人口基数,每年这个年龄段的新增患者可达3万~4万,小于40岁的患者则接近5万。

宋尔卫指出,这类年轻患者在中国更多见,她们预期生存时间往往更长,因此并不能完全参考年长乳腺癌的治疗方式;并且这类患者在患病后社会角色的转变反差会更大,心理社会问题复杂。

另外,宋尔卫表示,在目前国内晚婚晚育以及多胎开放的环境下,绝大多数年轻患者有保存生育力的需求,而这些问题在以欧美为主导的国际指南中并非关键,相关的临床研究也较少,这给中国的临床医生留下了很多缺乏清晰答案的临床问题,急需乳腺科专家更加“中国化”地思考和回答这些关于年轻乳腺癌的诊治问题。

乳腺癌易感基因突变

研究指出,在年轻乳腺癌患者中,乳腺癌易感基因BRCA 1/2胚系突变的比例更高。目前对于新确诊乳腺癌在开始治疗前进行BRCA基因检测的积极意义已经得到了大部分专家和患者的认可。

此外,文章提到,BRCA相关乳腺癌局部复发风险可能更高,局部治疗通

宋尔卫院士团队:

探寻年轻乳腺癌诊治的“中国化之路”

●丁思月

常选择更彻底的乳房根治性切除手术,包括对侧乳房预防性切除。但在年轻乳腺癌患者中,尤其在我国的许多<40岁的年轻女性患者,常持有强烈的保乳意愿,乳房全切导致的身体残缺可能会带来一系列社会和心理问题。

多项研究证据显示,BRCA突变年轻乳腺癌患者接受保乳术后的生存时间并不亚于全切术,但可能有一定的局部复发或对侧乳腺癌复发风险。宋尔卫表示,年轻乳腺癌携带BRCA 1/2突变并不一定是保乳术的绝对禁忌证,临床上医生需要与患者进行充分沟通,全面考虑患者的发病年龄和家族史后,再进行术式的选择。

对于携带BRCA基因突变的乳腺癌患者,另一个关键问题是是否需要预防性切除卵巢、最佳时机是什么。宋尔卫表示,这个问题的答案因不同BRCA 1/2突变形式而异。

虽然不同BRCA突变形式发生卵巢癌的风险不同,但总体而言,中国乳腺癌患者发生卵巢癌的风险明显低于欧美水平。“过早切除卵巢对中国年轻患者的生存质量影响很大,因此欧美的指南并不一定适合我国携带BRCA基因突变的年轻乳腺癌患者。在考虑卵巢切除的时机时,我们的选择或可更加保守。”宋尔卫说道。

文中指出,另一关键是明确患者是否存在卵巢癌家族史。临床证据显示,无卵巢癌家族史的患者患卵巢癌的风险更低,因此临床上需要以BRCA突变形式和是否有家族史为依据,寻求卵巢切除的最佳时机。

除了局部治疗,对于携带BRCA突变、具有高遗传风险的年轻乳腺癌患者,系统治疗也存在不少争议,如铂类以及聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)抑制剂的应用时机和适用人群。

化疗与内分泌治疗

在传统认知中,年轻乳腺癌本身即高危因素,临床医生在进行治疗决策时可能倾向于给予更多更强的辅助化疗。据流行病学数据,年轻乳腺癌往往复发和死亡风险较高,生存预后较差,这可能

与其更具有侵袭性的生物学行为有关。但是当矫正这些因素,通过分子亚型分析年龄对于乳腺癌死亡率的影响时,只有Luminal型分子分型提示年轻乳腺癌患者预后较差,其他分子亚型不同年龄段的预后指标[无病生存期(OFS)及总生存期(OS)]差异并无统计学意义。

宋尔卫强调,在年轻乳腺癌化疗的选择上,必须为患者量身定作个体化强化或减量治疗策略。目前临床上,较难判断的是中危或中低危的年轻乳腺癌患者是否需要在内分泌治疗中加入辅助化疗。

对于中高风险的HER2阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌,化疗是其治疗的主要部分。虽然蒽环类药物自20世纪80年代后即是乳腺癌化疗的基石,但由于其有一定的心脏毒性,近年来欧美出现了乳腺癌化疗“去蒽环”的趋势。不过绝大多数研究显示,无论HER2表达情况如何,去蒽环方案与含蒽环方案疗效相当,且年轻乳腺癌患者心脏基础情况良好,蒽环的心脏毒性相当低。“去蒽环”是否会影响年轻乳腺癌患者的疗效?含铂类方案是否可全面替代蒽环?这些问题还存在不少争议。

“除了上述流行病学的证据,‘年轻’这个词在激素受体(HR)阳性乳腺癌的诊治中往往受到更多的关注,因为‘年轻’代表着强大的卵巢功能。”宋尔卫表示,临床中有70%~80%乳腺癌为HR阳性,欧美早期诊断的绝经前女性60%为HR阳性患者,更强的卵巢功能会产生更高的雌激素水平,从而使雌激素受体阳性乳腺癌细胞更容易复发,这就是为什么“年轻”常在HR阳性HER2阴性乳腺癌中被视为潜在高危因素之一,临床上也越来越强调对年轻乳腺癌通过抑制卵巢功能降低复发风险。目前他莫昔芬或芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑制治疗(OFS)已经成为中高危年轻乳腺癌的标准治疗手段,但临床上仍存在困惑和争议。

生育问题和妇科问题

“对于中国每年新增的数万个年轻乳腺癌患者来说,她们需要面对的不仅是长期治疗和复发风险的问题,还有晚

婚晚育以及多胎开放的中国社会环境和政策因素。”宋尔卫说道。

据不完全统计,我国年轻乳腺癌患者中的25%~30%有保存生育力的需求,需要考虑肿瘤治疗损伤卵巢功能后对生育力和生活质量的影响。目前认为用于进行OFS的GnRH a类药物同样是保存生育力的重要药物。临床上,部分医生让患者在化疗期间应用GnRH a类药物可以减少化疗对卵巢的毒性影响。目前有较多专家认为GnRH a类药物能够保护卵巢功能,但不足以保存生育能力,如生育愿望较强烈,还需要结合辅助生殖技术。

宋尔卫介绍,目前辅助生殖已经是一个很成熟普遍的技术,生殖科专家提出,年轻乳腺癌患者可以通过卵子冷冻、胚胎冷冻、卵巢组织冻存保护女性卵巢功能和生育功能。同时大多数生殖科专家认为,低剂量激素短时间内的刺激联合来曲唑(AI类的药物)不会增加这类患者复发转移的风险,而且辅助生殖技术周期至多2周,刺激乳腺癌的风险很低,但乳腺科的医生还是持更加谨慎的态度。

文章中提到,很多患者会担心乳腺癌相关的妇科问题,如他莫昔芬增加子宫内膜癌的风险。但无论是乳腺科专家还是妇科专家都指出,大量研究显示他莫昔芬对于绝经前患者几乎没有增加子宫内膜癌的风险,但是服用他莫昔芬药物的年轻乳腺癌患者是否需要定期检测子宫内膜厚度,子宫内膜厚度超过多少需要处理,何时需要诊断性刮宫,这些仍然是临床上未解决的问题,需要乳腺科医生和妇产科医生多学科联合讨论,以针对患者个体化地给予治疗。

对于年轻乳腺癌患者的避孕选择,大部分乳腺科医生不建议年轻乳腺癌患者长期服用口服避孕药;对于妇科医生常用的放置孕激素类节育环如左炔诺孕酮宫内节育系统,以减少子宫内膜增厚的概率,许多乳腺科医生也持谨慎态度。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20220708-01512>