

■ 专题主编:

李建辉,男,医学博士,博士后,主任医师,陕西省人民医院肿瘤病医院常务副院长、肿瘤外科主任,西安交通大学先进外科技术与工程研究所副所长,西安交通大学、西北工业大学、延安大学、西安医学院硕士研究生导师,陕西省中青年科技创新领军人才,陕西省重点科技创新团队(肿瘤微创、精准治疗技术研究创新团队)带头人。主要从事肿瘤精准诊疗、生物医学功能材料、组织工程方面的研究。擅长乳腺甲状腺肿瘤、胃肿瘤、肝胆胰肿瘤以手术为主的综合治疗,积极推行肿瘤的精准微创诊疗模式和整体全程治疗理念。

■ 专题委员:

王丹宁 张 琦 王 露 李 科

· 乳腺癌诊疗发展的中国难题专题 ·

乳腺癌的治疗管理——把好生活质量关

李建辉,祝旭龙

(陕西省人民医院肿瘤外科,陕西 西安 710068)

摘 要:随着对乳腺癌分子分型和精准治疗研究的进一步深入,乳腺癌治疗越来越细化;随之而来患者无病生存率甚至总生存率的提高,使得对一大部分患者不仅要重视治疗方案的效果,更要注意治疗方案对生活质量的影晌程度。不论是化疗、内分泌治疗还是分子靶向治疗,都存在或多或少的副反应,同一种治疗方案对于不同患者所出现副反应也不完全相同。本文列举了乳腺癌化疗、内分泌治疗、抗 HER-2 治疗中最常出现的副作用,结合最新的研究进展,提供解决方案及管理方式。

关键词:乳腺癌;生活质量;治疗管理;止吐;心脏毒性

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.13.001

文章编号:1006-1959(2018)13-0001-03

随着精准医学和大数据时代的到来,有关于乳腺癌的诊断、治疗的研究逐渐深化、细化,越来越多的目光集中在新的分型、新的靶点、新一代的治疗药物,越来越多的研究旨在提高难治性乳腺癌的疗效、晚期乳腺癌的无病生存时间、新辅助治疗的 PCR 率等指标。然而,患者在治疗的过程中,有没有得到一个好的生活质量,却也是一个很重要而容易被忽视的问题。本文立足于乳腺癌的治疗管理,结合目前最新的指南共识,对乳腺癌内科治疗所带来的常见问题进行梳理,力求对常见副反应提供一个解决方案和管理方式。

1 化疗管理

1.1 恶心、呕吐的管理 在化疗的全身反应中,恶心、呕吐最直接影响患者的生活质量,导致患者对化疗产生恐惧、体重下降、甚至水电解质平衡紊乱,目前 MASCC、NCCN、ESMO、ASCO、CRPC 指南分别对化疗致吐(CINV)的防治有所推荐,但差异不大。对于中、高致吐风险的化疗药物或方案,指南强调预防用药、联合用药。联合止吐的方案中一定是包含不同机理的止吐药物,包括 5-HT₃ 受体、NK-1 受体、多巴胺和组胺的阻滞剂,从中枢及外周两个方面着手,防止呕吐的发生^[1]。除此之外,要及时发现和排除可能导致或加重 CINV 的其他疾病,例如肠梗阻、脑转

移等。

1.2 心脏毒性的监测及防治 常见的具有心脏毒性的化疗药物有蒽环类、紫杉类化疗药以及贝伐珠单抗等抗血管生成类药物。蒽环类药物导致的心脏毒性是不可逆的,且呈进展性。不论是低剂量,还是高剂量的蒽环,长期随访中均可引起心脏功能的异常,没有绝对的安全剂量,因此,提前预防及早期检测要显得比发生后的治疗更有意义^[2]。

蒽环类药物导致的心脏毒性主要与产生氧自由基、毒性代谢产物形成、血管活性氨释放等有关^[3]。临床表现常见为心悸、胸闷、呼吸困难、下肢水肿等,辅助检查常见心电图 ST-T 改变、LVEF 下降、心肌酶谱异常、血清心肌肌钙蛋白升高、BNP 升高等。对于蒽环类药物导致的心脏毒性,心内膜心肌活检(EMB)是目前最敏感和最特异的方法,但其为有创检查,临床实施困难。而在化疗过程中定期监测心肌肌钙蛋白 I(cTn I)则是指南推荐的较为简单易行的评价手段^[4]。

在心脏毒性的预防和处理方面,右丙亚胺(DEX)可以有效预防蒽环类药物亚临床心脏毒性的发生。另外,对于蒽环类药物引起的心功能不全,临床上通常使用 β 受体阻滞剂对抗心动过速。其他的心脏保护剂,还包括辅酶 Q₁₀、N-乙酰半胱氨酸、左

卡尼汀、Vit C 和 Vit E 等^[9]。

1.3 骨髓抑制的预防和治疗 骨髓抑制是化疗常见的非特异性毒性,也是影响化疗疗程及剂量的关键因素。骨髓抑制最常见的表现为中性粒细胞和血小板的减少。中性粒细胞减少,特别是发热性中性粒细胞减少症(FN),可能导致严重感染甚至死亡。FN 的定义为中性粒细胞绝对值(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$,或 ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 且预计在 48 h 内 $<0.5 \times 10^9/L$,同时患者单次口腔温度 $\geq 38.5^\circ C$ 或 $\geq 38.0^\circ C$ 且持续 1 h 以上,或腋下温度 $>38.5^\circ C$ 持续 1 h 以上。对待接受致 FN 高风险化疗方案的患者,均建议其预防性使用 rhG-CSF,对已经出现 FN 的患者,需在应用广谱抗生素的基础上加用 rhG-CSF,可以缩短 4 级骨髓抑制的持续时间、抗生素的应用时间和患者的住院时间。PEG-rhG-CSF 适用于 2 周化疗方案和 3 周化疗方案的患者,如 4 周化疗方案可应用二次 PEG-rhG-CSF,通常化疗结束后 24~72 h 开始用药。目前的指南均不推荐在同步化放疗或放疗过程中预防性使用 PEG-rhG-CSF 或 rhG-CSF^[6]。

铂类、吉西他滨、蒽环类化疗药物,可导致患者血小板减少。化疗导致的血小板减少症(CIT)根据严重程度,分为 5 级,2~4 级 CIT 需要进行治疗。CIT 的治疗包括给予促血小板生长因子[重组人白细胞介素 11(rhIL-11)、重组人血小板生成素(rhTPO)、TPO 受体激动剂、艾曲波帕]和输注血小板。目前 CFDA 批准的促血小板生长因子有 rhTPO 和 rhIL-11。rhIL-11 皮下注射适用于 CIT 2 级的患者,推荐连用 7~10 d。但是对于既往有冠心病、充血性心衰、房性心律不齐史的患者,不推荐使用 rhIL-11。对于蒽环类药物导致的 CIT, rhIL-11 应慎用。对于 CIT 2~4 级的患者,推荐使用或联用 rhTPO,一般连续应用 14 d。当血小板 $\leq 10 \times 10^9/L$ 时,有出血危险的肿瘤,血小板 $\leq 20 \times 10^9/L$ 时,应考虑输注血小板。具备 CIT 出血高风险因素的患者,需要接受预防性升血小板治疗^[7]。

2 内分泌药物应用的管理

2.1 血脂异常及肝功能损伤 近年来,内分泌治疗导致血脂异常及动脉粥样硬化性心血管疾病的病例逐渐受到重视。对于绝经前患者, SERM 类药物常见的血脂异常表现为三酰甘油水平升高,同时也会出现 LDL-C、TC 的升高,应该根据不同的体质及血脂水平,制定相应的治疗方案。血脂轻至中度升高,在生活方式改变后不能改善者,要考虑短时间停药观察。

存在心血管疾病高危状态的患者,应给予他汀类、贝特类、烟酸类或胆固醇吸收抑制剂等降脂药物干预。他莫昔芬肝损伤的主要表现形式是非酒精性脂肪肝,其诊断首先要排除其他肝脏疾病引起的肝损伤,药物性肝损伤(DILI)的诊断一旦成立,应在权衡利弊后考虑停药,并根据 DILI 的类型进行适当的保肝或降胆治疗,重症患者甚至需要进行人工肝治疗或紧急肝移植。有报道显示,托瑞米芬引起血脂异常及肝脏损伤的几率相对较低,可作为潜在的替代治疗药物^[8]。

绝经后乳腺癌患者生理性雌激素分泌减低,应用内分泌治疗药物后,雌激素水平进一步下降,失去了其对心血管系统的保护作用,也会导致继发性的血脂异常。非甾体类芳香化酶抑制剂(AIs)可使患者的 TC 和 LDL-C 升高,服用此类药物的患者需要进行严格的血脂管理,戒烟、调整饮食、运动、减重等生活方式的改善仍是首选的降脂选择,他汀类仍是唯一具有高质量 RCT 证据的降脂药物^[9]。

2.2 内分泌治疗导致的妇科不良反应 随着 ATLAS 和 ATTOM 研究结果的公布,以他莫昔芬为代表的 SERM 类药物对于高危患者被推荐使用 10 年,虽然部分患者的依从性难以保证,但是对于总人群来说,仍然是增加了药物的中位服用时间。他莫昔芬由于其类雌激素作用,随着服用的时间和剂量的累计,可能会导致子宫内膜增厚、卵巢囊肿、围绝经期症状,甚至子宫内膜癌。子宫内膜增厚应根据服药时间、增厚程度、增厚的进展分别对待,无症状单纯性增厚往往只需要密切随访,而伴有子宫内膜癌高危因素、阴道不规则出血或服药大于三年且内膜持续增厚的患者,则需要换药或进一步妇科检查。卵巢囊肿需根据囊肿的大小、形态学特征、年龄以及对停药的反应等作出不同的处理。子宫内膜癌则是随着服药时间和剂量的累计,患病几率增大^[8,10]。

2.3 内分泌治疗后骨丢失及骨质疏松 绝经后乳腺癌患者具有多个骨丢失的危险因素:绝经本身导致的雌激素水平低下,导致骨密度逐年下降;激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者,由于 AI 的应用,进一步增加了骨丢失和骨折的风险^[11]。ATAC、BIG 1-98、IES031 等临床实验,分别证明了使用阿那曲唑、来曲唑、依西美坦的绝经后乳腺癌患者,均会增加骨折风险。

因此,指南普遍推荐对于接受内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者,进行 BMD 的监测,在未接受抗骨

骨质疏松治疗时,建议每半年至 1 年复查 1 次;接受抗骨质疏松治疗后,根据患者的危险程度,高危患者每半年复查 1 次,中危患者每半年至 1 年复查 1 次,低危患者每年复查即可。另外,常用的骨生化标志物,如 b-ALP、PINP 及骨钙素等的测定,有助于判断骨丢失的速度、骨折风险和抗骨质疏松的疗效。

临床上通常以测得的 BMD 的 T-Score 值进行骨质疏松的风险分级,低风险的患者往往只需要补充钙剂和 VitD,中危及高危患者则需考虑联合双膦酸盐,抑制破骨细胞的功能,但同时也应该密切监测肾功并进行预防性的牙科干预。相比于来曲唑和阿那曲唑,甾体类 AI 对骨丢失的影响相对较小^[12]。

3 曲妥珠单抗的心脏毒性管理

曲妥珠单抗本身具有心脏毒性,联合蒽环类化疗药物会加重心脏损害,严重时甚至导致充血性心力衰竭,所以应该尽量避免将两药联用。临床应用曲妥珠单抗前,需要详细追问患者的既往史,并提前进行心脏查体、心电图、超声心动图的基线评估,使用过程中应每 3 个月监测心脏功能。LVEF 持续下降超过 8 周,或者 3 次以上因心脏问题而中断曲妥珠单抗治疗,应永久停止使用曲妥珠单抗^[13]。

4 结语

过去的 10 年,乳腺癌的无病生存期和总生存大幅提高,乳腺癌的诊疗从规范走向精准,更多的基础研究快速的转化到临床应用,进展非常迅速。但是,绝大多数乳腺癌患者仍然面临着长程的治疗,以及这些治疗带来的一系列其它系统的慢性损伤。以往的经验性的处理往往是参照其它相关专业的治疗规程,近年来,这种治疗过程中的副损伤逐渐受到了重视,NCCN、ESMO 立足于欧美人群体质的相关推荐在国内应用具有较大局限性,越来越多的中国版指南、共识关注到了乳腺癌患者的治疗管理。这些专家共识更好地整合了以往碎片化的信息,以更加接地气的方式呈现给不同层次的医务工作者,提供了乳腺癌治疗过程中副反应的处理规范和原则,为乳腺癌患者生活质量的提高作出应有的贡献。

参考文献:

[1]National Comprehensive Cancer Network.Antiemesis:NCCN

clinical practice guidelines in oncology,version 2.2016.2016[C]. 2016.

[2]Ganame J,Claus P,Uyttebmeck A, et al.Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients[J].J Am Soc Echocardiogr,2007,20(12):1351-1358.

[3]Barry E,Alvarez JA,Scully RE,et al.Anthracycline-induced cardiotoxicity:course,pathophysiology,prevention and management[J].Expert Opin Pharmacother,2007,8(8):1039-1058.

[4]Bovelli D,Platanotis G,Roila F.Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease:ESMO Clinical Practice Guidelines [J].Ann Oncol,2010,21 (Suppl 5): 277-282.

[5]中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会.蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(10): 925-934.

[6]中国医师协会肿瘤医师分会.中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识(2015 年版)[J].中华医学杂志,2015,95(37):3001-3003.

[7]中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会.肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版)[J].中华肿瘤杂志, 2014,36(11):876-879.

[8]徐兵河,冯继锋,胡夕春,等.早期激素受体阳性乳腺癌患者应用选择性雌激素受体调节剂类药物辅助治疗的长期管理中国专家共识[J].中华医学杂志,2016,96(40):3201-3205.

[9]中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理血脂异常管理共识专家组.绝经后早期乳腺癌患者血脂异常管理的中国专家共识[J].中华肿瘤杂志,2017,39(1):72-77.

[10]Committee on Practice Bulletins-Gynecology.Management of gynecologic issues in women with breast cancer [J].Obstet Gynecol,2012,119(3):666-682.

[11]Watts NB,Bilezikian JP,Camacho PM,et al.American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis[J].Endocr Pract,2010,16(Suppl 3):1-37.

[12]徐兵河,张频.应用芳香化酶抑制剂的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防诊断和处理共识[J].中华肿瘤杂志, 2013,35(11):876-879.

[13]江泽飞,邵志敏,徐兵河,等.人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 2016 [J].中华医学杂志,2016,96(14): 1091-1096.

编辑/杨倩