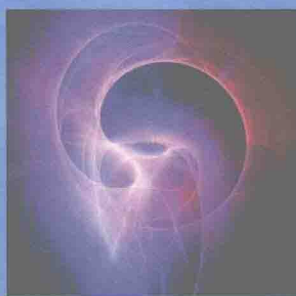




恶性肿瘤非手术治疗丛书

乳腺癌 非手术治疗

名誉主编 梁小波 主编 田富国



RUXIANAI

FEISHOUSHU ZHILIAO

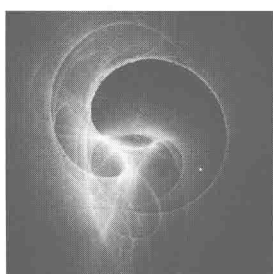


华中科技大学出版社
<http://www.hustp.com>



恶性肿瘤非手术治疗丛书

乳腺癌 非手术治疗



名誉主编 梁小波

主 编 田富国

副主编 武海明(常务) 郝彦凤 石鹏程

编 委 (按姓氏笔画排序)

王万富 杏晓东 石鹏程 田富国

杨 君 杨文福 李小平 吴亚琴

张 波 张 勇 陈润琦 武海明

苗永民 罗 飞 郝彦凤 姚 亮

郭凌云 薛金铭

其他参编人员

王临英 李 斌 张丽皎 张国琛

陈丽娜 高 峰 崔灵芝 韩国晖

景 娜 连 婧 李 鹏 王乾君

杨永强



华中科技大学出版社
<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 提 要

本书重点介绍了乳腺癌的各种非手术疗法及该领域国际最新成果和研究进展,详尽地阐述了乳腺癌的流行病学特点,普查方法,放射治疗、化学治疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、生物免疫治疗,复发转移性乳腺癌、特殊类型乳腺癌及不同分子分型乳腺癌的治疗,乳腺癌心理治疗,乳腺癌综合治疗的护理、乳房保健、患者生活质量与疼痛评估等内容。

本书旨在对乳腺癌治疗重新认识,摒弃只重视手术治疗的思想,强调综合治疗和个体化治疗的重要性。

本书具有一定的实用性及参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌非手术治疗/田富国主编. —武汉:华中科技大学出版社,2016.4
(恶性肿瘤非手术治疗丛书)
ISBN 978-7-5680-1542-4

I. ①乳… II. ①田… III. ①乳腺癌-治疗 IV. ①R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 004709 号

乳腺癌非手术治疗

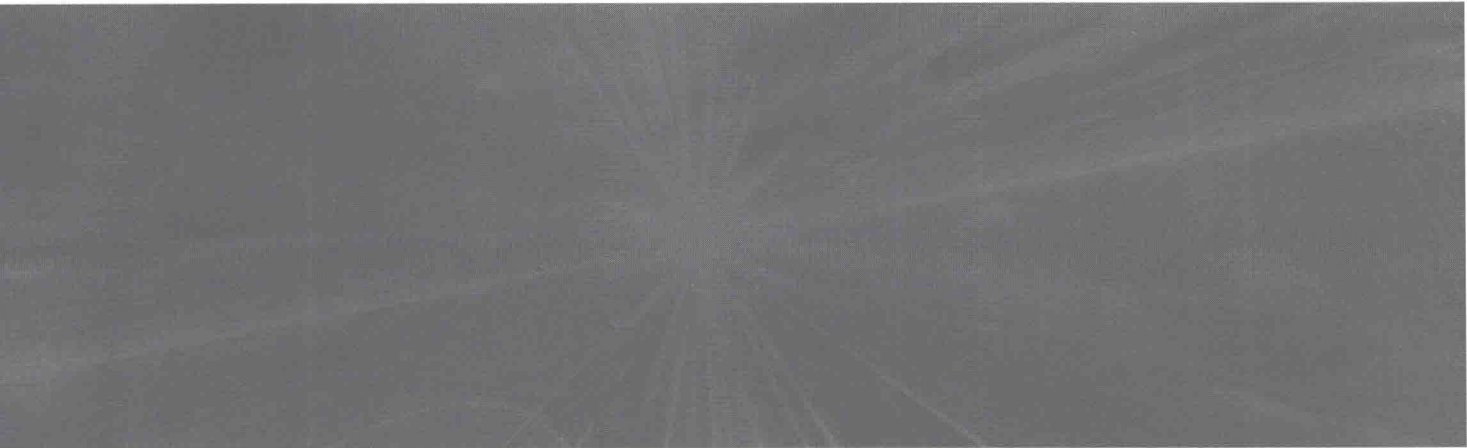
田富国 主编

Ruxian' ai Feishoushu Zhiliao

策划编辑:车 巍
责任编辑:孙基寿
封面设计:原色设计
责任校对:张会军
责任监印:周治超
出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)
武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321913
录 排:华中科技大学惠友文印中心
印 刷:湖北新华印务有限公司
开 本:880mm×1230mm 1/16
印 张:25.75
字 数:878 千字
版 次:2016 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
定 价:79.00 元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究



RUXIANAI

FEISHOUSHU ZHILIAO



序

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,成熟的治疗模式一直是多学科的综合治疗,即手术治疗、化学治疗、放射治疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等。由于乳腺癌存在明显的异质性,即使是组织学类型、分期都相同的乳腺癌,使用同一标准化治疗方案,疗效与预后仍存在很大的差异。因此,传统的病理形态学分类和解剖学分期已经不能满足现代肿瘤诊治的需要,对乳腺癌患者进行个体化治疗显得尤为迫切和必需,各种非手术治疗方法越来越重要。

近年来以基因表达谱及分子生物学特征为基础提出的乳腺癌分子生物学分型,能够较好地表达肿瘤的生物学活性,对传统的乳腺癌肿瘤的分期分级有了极为重要的补充,其预后、对治疗的反应以及转移途径都各不相同,对乳腺癌的个体化治疗具有重要的临床指导意义。

目前,我国的乳腺癌诊治水平日趋规范,但也存在诸多治疗误区和困惑:我国乳腺癌发病特点与西方发达国家不同而可能带来治疗选择的差异;内分泌治疗的理念还没有被完全接受;过分重视手术;生物靶向治疗得不到广泛应用等等。这些问题有待于澄清、解决和总结。

田富国教授从医 26 年,一直致力于乳腺癌的基础与临床研究,做了大量的临床工作,在山西省内率先开展了保乳术,积极倡导综合治疗在全省的广泛开展。他带领数十位中青年医师以本书为媒介,系统地介绍了乳腺癌的各种非手术疗法和最新进展,以及不同分子分型乳腺癌的治疗手段。相信本书的出版能促进乳腺癌的规范化治疗,特别是促进乳腺癌的综合治疗和个体化治疗做出微薄的贡献。



山西省肿瘤医院院长
山西省肿瘤研究所所长

2015 年 11 月

序 二

乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤,其治疗一直是人们关注的热点。随着社会经济与科学技术的发展,乳腺癌早期诊断技术的明显提高,以及临床免疫学、分子生物学理论和生物技术的发展,乳腺癌的治疗模式已发生了很大改变。乳腺癌治疗模式已逐步由传统的生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变,包括手术治疗、化学治疗、放射治疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、介入化疗、生物免疫治疗、中医药治疗、心理治疗、肿瘤热疗、乳腺癌肿瘤干细胞治疗等治疗手段,为临床治疗乳腺癌提供了更多的选择,并已改善了乳腺癌患者的生存率及生活质量。目前我国各地乳腺癌的诊治水平参差不齐,治疗规范程度尚不能令人满意。因此,要缩小我国与发达国家在乳腺癌治疗上的差距,当务之急是提高我国乳腺癌整体诊治水平。

山西省肿瘤医院在过去半个多世纪中,始终将乳腺癌作为重点研究课题,积累了丰富的经验,并于2002年成立了山西省乳腺疾病诊治中心,专职从事乳腺疾病的临床和科研教学工作。本书主编田富国教授2007年获“山西省著名青年医学专家”称号,现为山西省乳腺学科带头人、乳腺肿瘤首席专家,在中心的成立、发展并逐渐壮大过程中发挥了主要作用。他现在主要致力于乳腺癌的诊治,尤其是在乳腺癌的综合治疗和个体化治疗方面积累了丰富的临床经验,在乳腺癌各种手术治疗和新辅助化学治疗方面有许多独到之处,并获得了同行的一致认可。他精心组织多位具有扎实医学理论基础知识和丰富临床经验的医师,查阅了大量的国内外最新文献,参照最新的NCCN乳腺癌诊治指南与规范,结合他们的实践经验与体会,编写了本书。恭贺之余,深感欣慰。

本书从基础研究到临床诊治,以全新的视角,全面论述了乳腺癌的各种非手术疗法及最新进展,内容丰富、观点新颖、方法得当、自成体系,是一部颇具实用价值的专著,将对规范并提高我国乳腺癌整体诊治水平发挥积极作用。

虽然编者已尽心尽力,但书中仍存在一些缺点和不足,希望广大同仁和读者予以指正。



山西省肿瘤医院副院长

2015年11月

前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来,乳腺癌发病日趋年轻化,已严重影响妇女的身心健康及生命安全。因此,乳腺癌的防治成为我国恶性肿瘤防治研究的一项重要任务。手术及放化疗是乳腺癌治疗的主要手段,但是,这些方法都有不足之处,难以达到完全治愈的目的。随着生物医学技术的飞速发展,乳腺癌治疗模式已逐步由传统的生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变。目前对乳腺癌的治疗正向着手术微创化、辅助放化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、生物免疫治疗等综合治疗的方向发展,能更加有效地提高患者生存率及生活质量。

在乳腺癌的治疗中,内科治疗已经成为最重要的治疗手段之一,辅助化疗和内分泌治疗的应用大大地提高了乳腺癌的治疗效果,化疗已经从最大耐受治疗过渡到最小有效治疗,从强调大剂量化疗到强调剂量强度、剂量密度以及针对特异性受体或基因的靶向治疗。乳腺癌研究的不断深入、新药的不断问世,以及综合治疗手段的应用,将会使更多的患者受益,从而提高早期乳腺癌患者的治愈率。总之,建立在规范化综合治疗基础上的个体化治疗将成为乳腺癌辅助治疗的方向。

乳腺癌是化疗反应最敏感的实体肿瘤之一,化疗药物已经从 20 世纪 70 年代的 CMF 方案、80 年代的蒽环类药物、90 年代的紫杉类药物的使用,逐步发展到近年来生物治疗与化疗的联合应用,从常规用药到密集化疗,乳腺癌的辅助治疗取得了突飞猛进的发展,大大提高了早期可手术乳腺癌患者的生存率。

乳腺癌内分泌治疗是肿瘤内分泌治疗中最成熟和最有成效的治疗方法。三苯氧胺、第三代芳香化酶抑制剂、药物性卵巢去势治疗方法,以及新型的竞争性、“纯粹的”雌激素受体拮抗剂和下调剂(氟维司群)在乳腺癌治疗中都取得了显著的成效。

随着医学的发展,分子靶向治疗已经成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分,主要治疗药物有曲妥珠单抗(赫赛汀)、帕妥珠单抗、拉帕替尼、贝伐单抗、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂(依维莫司)等,它们在乳腺癌治疗中取得了卓越的疗效。

但是,无论何种治疗方案都不可能对每一个患者都有效,原因在于乳腺癌在病理特征上个体差异大,因此个体化的治疗方案逐渐成为目前探索的热点。如何使化疗收益最大化,毒性最小化,如何制定更具针对性的个体化治疗方案,是我们在未来乳腺癌治疗研究过程中需要重点解决的问题。

山西省乳腺疾病诊治中心成立于 2002 年,每年实施乳腺癌手术达 1000 例以上,开展了乳腺癌的综合治疗、个体化治疗、保乳手术的前瞻性临床研究,积累了一定的临床资料和经验。近几年来,乳腺癌的治疗理念、治疗模式和手段有了不少改变。为了让广大的乳腺癌工作者了解乳腺癌新的基础研究与临床研究的进展,并及时反映国内外的最新研究成果,我们查阅了大量的文献,吸收了国外和国内同仁对乳腺癌研究的最新成果,并结合自己的实践经验与体会,编写了此书。

本书较详尽地介绍了乳腺癌各种非手术疗法最前沿的治疗观念与手段,以及乳腺癌综合治疗的护理、乳腺癌心理治疗、乳房保健、患者生活质量与疼痛评估等相关内容。由于手术治疗始终是乳腺癌综合治疗的重要组成部分,所以将其单列一章做了简要阐述。书中主要观点符合生物-心理-社会医学模式,遵循循证医学规则,力求反映当代乳腺癌研究与治疗的最新进展与最新理念,代表该领域的先进水平,具有较强的实用性。相信该书定会为我国乳腺癌的规范化诊治提供重要的信息。

感谢山西省肿瘤医院院长李耀平教授、副院长梁小波教授为本书作序;感谢出版社编辑为本书的策划和



出版付出的辛勤劳动;感谢参考文献所列的作者以及未能一一列出的作者。

在本书出版之际,我们在略感高兴之余,亦觉几分遗憾。因受编者的理论水平、实践经验及条件所限,加之时间仓促,本书错误和不足之处在所难免,望各位读者及医学界同道不吝赐教、批评指正。

编者

2015 年 11 月

目 录

第一章 乳腺癌的诊治进展及展望	(1)
第一节 乳腺癌分子生物学进展	(1)
第二节 乳腺癌诊断进展	(2)
第三节 乳腺癌治疗进展	(3)
第四节 乳腺癌的诊治展望	(10)
第二章 乳腺的发育、解剖与生理	(12)
第一节 乳腺的发育	(12)
第二节 乳腺的结构和解剖	(14)
第三节 乳房的生理	(19)
第三章 乳腺的良性疾病及与乳腺癌的关系	(21)
第一节 乳腺增生症	(21)
第二节 乳腺导管扩张症	(25)
第三节 乳头溢液	(28)
第四节 乳腺良性肿瘤	(30)
第五节 乳腺癌的癌前病变	(35)
第六节 乳腺良性疾病与乳腺癌鉴别的进展	(37)
第四章 乳腺癌的流行病学	(41)
第一节 流行病学特征	(41)
第二节 病因学	(43)
第三节 组织病理流行病学	(48)
第四节 乳腺癌的预防	(48)
第五章 乳腺癌的普查	(52)
第一节 普查的意义	(52)
第二节 普查的方法	(53)
第三节 普查的推广原则	(61)
第四节 国内外乳腺癌普查结果	(62)
第五节 乳腺癌相关基因筛查	(64)
第六节 家族性乳腺癌	(65)
第六章 乳腺癌的诊断学	(68)
第一节 乳腺癌的临床表现	(68)
第二节 乳腺癌的临床体格检查	(70)
第三节 乳腺癌 X 线表现	(71)
第四节 乳腺癌的彩超检查	(81)
第五节 乳腺癌的其他影像学检查	(85)
第六节 乳腺癌放射性核素全身骨扫描	(88)
第七节 乳腺癌导管内镜的临床应用	(89)
第八节 乳腺癌的病理诊断方法	(92)
第九节 乳腺癌的鉴别诊断	(97)
第十节 乳腺癌的早期发现原则及重要性	(99)



第七章 乳腺癌的病理学和分期	(101)
第一节 乳腺癌的组织学	(101)
第二节 乳腺癌的组织学分类	(103)
第三节 乳腺癌的分级	(118)
第四节 乳腺癌的分期	(119)
第五节 乳腺癌的病理学对乳腺癌诊断、治疗及预后的意义	(121)
第八章 乳腺癌的新辅助化学治疗	(125)
第一节 新辅助化学治疗概念及发展历史	(125)
第二节 新辅助化学治疗的依据	(126)
第三节 新辅助化学治疗的优缺点	(127)
第四节 新辅助化学治疗方案和疗程	(128)
第五节 新辅助化学治疗与辅助化学治疗的关系	(132)
第六节 新辅助化学治疗的化学治疗前准备	(133)
第七节 新辅助化学治疗的疗效评估	(134)
第八节 乳腺癌新辅助化学治疗降期后的处理	(135)
第九节 乳腺癌新辅助化学治疗后放射治疗的决策	(136)
第十节 新辅助化学治疗的疗效预测因子	(137)
第十一节 新辅助化学治疗疗效的影响因素	(138)
第十二节 不同分子分型乳腺癌的新辅助化学治疗	(139)
第九章 乳腺癌的术后辅助化学治疗	(142)
第一节 乳腺癌化学治疗药物新进展	(142)
第二节 辅助化学治疗的措施	(149)
第三节 化学治疗方案的选择	(150)
第四节 辅助化学治疗的时机	(154)
第五节 化学治疗持续时间	(154)
第六节 化学治疗剂量强度和密度	(155)
第七节 化学治疗的不良反应及预防和治疗	(156)
第八节 化学治疗与放射治疗的顺序	(158)
第九节 化学治疗与内分泌治疗的顺序	(158)
第十节 分子分型时代乳腺癌的内科治疗	(159)
第十章 乳腺癌的内分泌治疗	(163)
第一节 乳腺癌与雌、孕激素受体	(163)
第二节 内分泌治疗的历史	(168)
第三节 内分泌治疗的地位	(174)
第四节 雌激素受体拮抗剂——他莫昔芬	(176)
第五节 药物性卵巢去势	(179)
第六节 术后辅助内分泌治疗	(180)
第七节 复发和转移乳腺癌的内分泌治疗	(182)
第八节 新辅助内分泌治疗	(184)
第九节 内分泌治疗的不良反应	(188)
第十节 内分泌治疗在乳腺癌中的预防作用	(190)
第十一节 乳腺癌内分泌治疗的耐药机制	(190)
第十一章 乳腺癌的分子靶向治疗	(193)
第一节 分子靶向治疗原理	(193)
第二节 HER-2 与乳腺癌的关系	(194)
第三节 曲妥珠单克隆抗体的应用	(198)

第四节	血管生成抑制因子	(202)
第五节	表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂	(205)
第十二章	乳腺癌的生物治疗和免疫治疗	(209)
第一节	生物免疫治疗的基础	(209)
第二节	乳腺癌的免疫治疗	(210)
第三节	乳腺癌的基因治疗	(213)
第四节	乳腺癌的分子靶向治疗	(215)
第五节	生物细胞免疫疗法的流程及适应证	(216)
第六节	生物反应调节剂在肿瘤领域的应用	(217)
第十三章	乳腺癌的中医中药治疗	(222)
第一节	中医对乳腺癌的认识	(222)
第二节	中医治疗乳腺癌的策略	(223)
第三节	乳腺癌的中医辨证施治	(224)
第四节	乳腺癌常用的方剂和中成药	(226)
第五节	乳腺癌术后的中药调理	(228)
第六节	乳腺癌放射治疗、化学治疗后的中药调理	(228)
第七节	晚期乳腺癌的中医药治疗	(229)
第八节	乳腺癌的日常调护	(229)
第十四章	乳腺癌的放射治疗	(231)
第一节	乳腺癌放射治疗历史回顾	(231)
第二节	乳腺癌放射治疗模式	(231)
第三节	乳腺癌的放射治疗技术	(232)
第四节	乳腺癌的根治术或改良根治术后的放射治疗	(234)
第五节	乳腺癌新辅助化学治疗后、改良根治术后的放射治疗	(236)
第六节	乳腺癌保乳术后的放射治疗	(236)
第七节	乳腺癌放射治疗并发症及预防	(240)
第八节	局部区域性复发的放射治疗	(241)
第九节	乳腺癌远处转移的放射治疗	(242)
第十节	乳腺癌的放射治疗进展	(244)
第十一节	乳腺癌的热疗	(250)
第十五章	乳腺癌的外科治疗	(252)
第一节	乳腺癌的手术演变	(252)
第二节	乳腺癌的手术方式	(253)
第三节	保乳术	(256)
第四节	乳腺癌前哨淋巴结活体组织检查	(260)
第五节	乳腺癌术后的乳房重建	(262)
第十六章	乳腺癌的预后因素	(265)
第一节	乳腺癌的分期	(265)
第二节	乳腺癌的年龄和体重因素	(266)
第三节	乳腺癌的组织病理学因素	(266)
第四节	雌、孕激素受体状况	(269)
第五节	癌基因及抑癌基因	(269)
第六节	与浸润、转移有关的分子	(272)
第七节	其他因子	(274)
第八节	乳腺癌的血清学肿瘤标志物	(275)
第九节	乳腺的分子生物学标志与预后	(277)



第十节 乳腺癌治疗后的随访	(278)
第十七章 特殊类型的乳腺癌	(281)
第一节 导管原位癌	(281)
第二节 小叶原位癌	(284)
第三节 妊娠、哺乳期乳腺癌	(286)
第四节 双侧乳腺癌	(288)
第五节 炎性乳腺癌	(290)
第六节 隐匿性乳腺癌	(292)
第七节 男性乳腺癌	(293)
第八节 分叶状肿瘤	(294)
第九节 佩吉特病	(296)
第十节 副乳腺癌	(298)
第十一节 儿童乳腺癌	(298)
第十二节 老年性乳腺癌	(299)
第十三节 遗传性乳腺癌	(299)
第十四节 乳腺恶性淋巴瘤	(301)
第十五节 三阴性乳腺癌	(302)
第十八章 复发转移性乳腺癌的治疗	(305)
第一节 诊断	(305)
第二节 晚期转移性乳腺癌的治疗策略	(306)
第三节 局部复发的治疗	(315)
第四节 特殊部位转移癌的治疗	(319)
第五节 不同分子分型复发转移性乳腺癌的治疗	(323)
第十九章 乳腺癌综合治疗的护理	(326)
第一节 乳腺癌患者的护理诊断	(326)
第二节 心理护理	(328)
第三节 乳腺癌围手术期护理	(329)
第四节 化学治疗期间护理	(332)
第五节 放射治疗的护理	(337)
第六节 康复期的护理	(339)
第二十章 乳房的保健	(342)
第一节 小儿乳房的保健	(342)
第二节 青春期乳腺的保健	(342)
第三节 妊娠期乳房的保健	(344)
第四节 哺乳期乳房的保健	(345)
第五节 绝经期乳房的保健	(347)
第六节 男性乳房的保健	(347)
第七节 乳腺癌术后乳房保健	(348)
第二十一章 乳腺癌的心理治疗及其康复	(350)
第一节 心理和社会因素与乳腺癌的关系	(350)
第二节 乳腺癌心理治疗	(352)
第三节 乳腺癌患者的心理问题及对症施治	(356)
第四节 乳腺癌不同阶段的心理特点及心理康复	(358)
第二十二章 乳腺癌患者生活质量与疼痛评估及其治疗	(364)
第一节 乳腺癌患者生活质量研究现状	(364)
第二节 乳腺癌疼痛	(369)

第二十三章 乳腺癌的临床试验 (373)

 第一节 外科治疗临床试验 (373)

 第二节 放射治疗临床试验 (375)

 第三节 化学治疗临床试验 (376)

 第四节 内分泌治疗临床试验 (382)

 第五节 新辅助治疗临床试验 (387)

 第六节 生物靶向治疗临床试验 (388)

 第七节 转移性乳腺癌的临床治疗试验 (390)

 第八节 乳腺癌预防、普查、诊断及预后临床试验 (392)

参考文献 (394)

乳腺癌的临床研究和基础研究居于整个肿瘤领域的塔尖,而近 30 年来,癌症研究领域是整个生物医学研究领域的排头兵,所以乳腺癌的研究进展是一个极为庞大、完整而且复杂的体系。在临床研究领域,美国综合癌症网(NCCN)以循证研究为基础,通过多年不懈努力,乳腺癌 NCCN 指南已经成为 NCCN 系列指南中的标范,这种模式给最近几年癌症患者的生存改善带来了不可估量的贡献,同时影响了如心脏病、糖尿病等一系列重大疾病的临床研究模式。在基础研究领域,从 20 世纪 90 年代开始,以分子生物学的发展为基础,并与免疫学和神经生物学共同进步,使得整个基础研究领域的手段和方法建立在微观量化的水平上。2000 年以后信息技术的进步及成本的下降,高通量的研究模式以越来越低的成本渗透到核酸和蛋白质领域,进而进入群体基因检测,甚至是个体基因检测的领域。当然,科技手段的局限性还是明显的,例如在糖生物学领域和活体动物检测手段上,一些基础的理论 and 手段不是非常明晰,所以整个肿瘤基础研究还欠缺边界清晰的导向,由于肿瘤基础研究体系庞大,各领域的方向众多,同时临床研究领域要求严格,投入巨大,所以整个临床和基础研究领域显得蓬勃向上,但从实用价值上看重大性突破罕见。下面我们将分节叙述 21 世纪 15 年来乳腺癌的进展。

第一节 乳腺癌分子生物学进展

一、分子分型

Perou 于 2000 年首先提出乳腺癌分子分型。2001 年, Sorlie 研究表明,不同分子分型的乳腺癌预后差异极大。以下是乳腺癌各分子亚型基因表型及临床病理学特点。

1. Luminal A 型 乳腺癌最常见的分子亚型,发病率为 44.5%~69.0%。ER 和(或)PR(+),HER-2(-),预后最好。内分泌治疗效果最佳。常采用内分泌治疗(加、减化学治疗)。绝经前常选择他莫昔芬,药物性去势药物诺雷德;绝经后常选择芳香化酶抑制剂如阿那曲唑、来曲唑等。该类型的分子表达特点:该型高表达 ER、雌激素调节蛋白、雌激素相关基因 GATA 结合蛋白 3、转录因子中的肝细胞核因子 3、Xbox 结合蛋白 1、叉头框蛋白 A1 基因等。这类肿瘤的 p53 基因突变率很低(约 13%),且与 HER-2 基因的表达有较强的相关性,此型预后最好。

2. Luminal B 型 发病率为 7.8%,ER 和(或)PR(+),HER-2(+),内分泌治疗仍有效,预后较好。Luminal B 型乳腺癌由于 HER-2 表达阳性,对他莫昔芬的反应性低于 Luminal A 型,但改用其他作用机制的内分泌治疗仍有效。治疗常采用化学治疗+内分泌治疗+靶向治疗。

该类型的分子表达特点,即免疫组织化学 ER 阳性或 PR 阳性,HER-2 也呈阳性。该型中等程度表达腔上皮特殊基因,而与增殖相关的基因则相对高表达,增殖细胞核抗原 Ki67 表达率>14%。Luminal B 型与 Luminal A 型的较大区别在于高表达某些特异的基因,如甘油醛-3-磷酸脱氢酶,但是它们之间的网络关系尚不明确,另外还表达 HER-2 和生长因子受体结合蛋白 7 基因。

3. HER-2 过表达型 发病率为 14.7%,ER 和(或)PR-,HER-2(+),内分泌治疗无效,化学治疗效果较好,并且是 HER-2 靶向治疗药曲珠单抗治疗的适应病例,HER-2(+)型乳腺癌对于环磷酰胺联合蒽环类(AC)化学治疗方案的疗效明显优于 Luminal 型,前者的临床缓解率可达 70%,而后者为 47%。该型虽然对化学治疗较为敏感,临床预后较差,但常采用化学治疗+靶向治疗,使用 1 年曲妥珠单抗治疗能使复发风



险降低 52%，3 年无病生存率增加 12%。

HER-2 过表达型即免疫组织化学检测 ER、PR(-)，HER-2(+), Ki-67 多为高表达。在原发性乳腺癌患者中，有 20%~30% 存在 HER-2 过表达，且预后较差，多数为晚期患者，较易出现腋窝淋巴结转移。肿瘤分化相对较差，此型对靶向分子治疗相对敏感，但预后较差。

4. Basal-like 型 发病率为 17.1%，ER 和(或)PR(-)，HER-2(-)，内分泌治疗无效，化学治疗效果不好，预后最差。其转移多发生于内脏及中枢神经系统。治疗选择化学治疗。在接受术前新辅助化学治疗的乳腺癌患者中，具有较高的总反应率及病理缓解率，85% 的患者出现临床缓解，其中 27% 达到病理完全缓解，明显高于 Luminal 型乳腺癌。虽然对术前新辅助化学治疗敏感，病理缓解率高，但在乳腺癌的分子分型中，其预后仍最差。

此型主要特点是阳性表达 EGFR，层粘连蛋白及脂肪酸结合蛋白的基因以及基底细胞标志物如细胞角蛋白(cytokeratin, CK)5/6、CK117 也多为阳性。此型最多见于青年女性及具有乳腺癌易感基因 1 的携带者，大部分有 p53 基因突变及乳腺癌易感基因 1 突变。患者的 ER、PR、HER-2 表达均为阴性，即所谓“三阴性乳腺癌”。临床上容易将“三阴性乳腺癌”与基底细胞样型乳腺癌相混淆。基底细胞样型乳腺癌是利用微阵列基因谱分析鉴别出来的乳腺癌亚型，而“三阴性乳腺癌”则是用免疫组化染色方法鉴别出来的亚型。尽管目前临床上“三阴性乳腺癌”作为基底细胞样型乳腺癌的替代名称，但越来越多的研究表明两者是不同的。与传统病理诊断不一样，乳腺癌的分子分型的金标准是用基因表达芯片为标准，传统病理通常考虑以免疫组织化学为标准，这样，乳腺癌分子分型未来的趋势是新鲜标本或者冰冻病理组织。

二、70 基因预后分型

荷兰癌症研究所利用 DNA 微阵列技术，检测了 117 例腋窝淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的基因表达谱，发现一组包括 70 个基因的表达谱能够很好地判断预后，其中有提示预后差的表达谱，还有提示预后好的表达谱，前者发生远处转移的风险是后者的 28 倍。Irigoyen 等将此分型与美国国立卫生研究院(NIH)辅助治疗标准进行比较，结果显示，该预后分型可指导腋窝淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的治疗。该分型对淋巴结阴性的早期乳腺癌预测意义不容忽视。

三、干细胞与人外周血循环肿瘤细胞

肿瘤组织由异质性的细胞群体组成，其中很小部分细胞具有干细胞特性，决定肿瘤的发生、侵袭、转移、播散和对各种治疗是否敏感，而其他大部分细胞则经过有限的几次增殖后衰亡，失去形成肿瘤的能力。

Al-Hajj 等发现乳腺癌由不同表型的癌细胞组成，只有一小部分癌细胞具有强致瘤性，小鼠接种 NOD 或 SCID 后能致瘤。研究报道，这群细胞的表型为 Lin-ESA+CD44+CD24-/low，占乳腺癌细胞总数的 2%，具有很强的致瘤性，100 个 Lin-ESA+CD44+CD24-/low 表型的细胞可在 NOD 或 SCID 小鼠体内形成移植瘤，而 20 000 个其他表型的细胞也不能致瘤，但这两种表型不同的细胞在形态上没有明显差别；此外，还发现在 Lin-ESA+CD44+CD24-/low 子代细胞中保留有一定比例的与原代细胞表型相同的细胞。这一研究结果首次证明在实体瘤中存在肿瘤干细胞，并且表明肿瘤干细胞可以自我更新和分化成为不同表型的肿瘤细胞。2012 年，研究人员第一次报道放射疗法尽管在每次治疗期间杀死一半的肿瘤细胞，但是，它也能够将其他癌细胞转变为抵抗治疗的乳腺癌干细胞。他们发现放射治疗诱导细胞途径激活而将乳腺癌细胞变成诱导性乳腺癌干细胞(induced breast cancer stem cell, iBCSC)，而且还发现这种细胞途径也被用来重编程正常细胞为诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)。

Joan Massagué 于 2010 年第一次通过明确动物实验证明循环肿瘤细胞的存在，2012 年美国 FDA 第一次通过了循环肿瘤细胞在乳腺癌方面的临床应用申报。这标志着乳腺癌早期播散理论的全面确立。

第二节 乳腺癌诊断进展

乳腺癌是发生在乳腺导管上皮及末梢导管上皮的恶性肿瘤，是女性恶性肿瘤的常见病之一，目前乳腺癌变异的诊断，主要依靠医师查体、钼靶 X 线、远红外线扫描、高频超声、磁共振等检查方法。由于超声的便

捷、无放射性以及可重复性,高频超声检查已成为乳腺肿块检出和诊断的主要手段之一。尤其是彩色多普勒血流显像(CDFI)技术应用以来,对乳腺肿块的良、恶性判断提供了有价值的血流信息。但由于早期乳腺癌肿块较小甚至不明显,声像图往往缺乏特异性表现,而乳腺良、恶性病变之间存在着声像图上的交叉现象,超声诊断的准确性受到影响。由于疾病诊断的金标准是病理诊断,且外科医师在手术时往往需先行术中快速冷冻切片检查,操作费神、费时,因此如果术前就进行一种简便易行的方法可明确诊断,则可大大缩短外科手术的时间并能提前决定手术方式。对于乳腺癌患者,术前定性诊断包括细针抽吸细胞学(FNA)、空芯针活体组织检查(CNB)、真空辅助微创活体组织检查和肿块切除或切取等方法。FNA 只能取得细胞学的诊断,需要细胞学病理诊断专家参与,对于病理医师要求较高,而且阳性率与灵敏度不高;真空辅助微创活体组织检查设备昂贵;而手术切除或切取活体组织检查因为直接接触肿瘤组织,有造成癌细胞血行转移和局部播散转移的风险。国外有学者研究表明,在癌肿周围 2 cm 范围以外进行切除时约有 43% 的癌细胞残留率,而 CNB 操作简单,费用较低,取材组织量大且病理来源清楚,能及时获得组织学诊断,甚至可以做免疫组化,判断能否进行内分泌治疗。另外还可避免肿瘤的医源性播散。超声引导下乳腺肿块穿刺活体组织检查使用了瞬间触发的切割技术,其操作简便、安全、损伤小、避免了盲穿,并能实时观察穿刺进针的位置,多方位取材,超声引导可以选取不规则肿块周围毛刺状组织,或选取彩色血流信号丰富区域的组织,从而提高病理阳性检出率,为制定手术方案提供依据。

第三节 乳腺癌治疗进展

20 世纪 90 年代以来,全球范围内乳腺癌的病死率呈现下降趋势。目前普遍认为,除了早期诊断之外,综合治疗是使乳腺癌病死率下降的重要原因之一。乳腺癌的治疗已经从单一手术治疗发展到包括手术、化学治疗、放射治疗、生物治疗的综合治疗。综合治疗是乳腺癌的治疗方向。同时,在循证医学的指导下,近年来对全身药物治疗的对象、药物类型、剂量强度、时机和时间、药物应用顺序等方面进行了细致的探索,但是无论何种治疗方案都不可能对每一个患者都有效,个体化的治疗方案逐渐成为目前探索的热点。可以预见,个体化治疗是未来乳腺癌治疗的必然选择。

一、综合治疗进展

(一) 辅助化学治疗进展

M. J. Piccart 指出乳腺癌的术后辅助化学治疗进展主要体现于以下四个方面,乳腺癌患者将通过这些研究的进步而受益。

- (1) 采用新的互不交叉耐药的化学治疗药物。
- (2) 更好地掌握运用药物剂量大小、剂量强度、剂量密度和累积剂量。
- (3) 更好地选择可能受益的患者。
- (4) 不断发现能够预测辅助化学治疗疗效的分子指标。

20 世纪 70 年代, Bonadonna 率先开展乳腺癌的 CMF 方案辅助化学治疗。在 2005 年的英国医学杂志(BMJ)刊出了他们随访 30 年的结果,说明辅助化学治疗可将淋巴结阳性患者的远期生存率提高 30% 以上。之后的 EBCTCG 荟萃分析显示,含有蒽环类药物的方案较 CMF 方案能进一步改善无复发生存率和总生存率。围绕蒽环类药物剂量选择问题,两个临床研究给出了答案: CALGB9344 研究将淋巴结阳性的乳腺癌患者,随机分入接受 4 周期 AC(多柔比星+环磷酰胺)化学治疗(分为 3 个剂量组: 60、75 和 90 mg/m²)序贯 4 周期紫杉醇或无紫杉醇治疗组。结果证实,多柔比星剂量超过 60 mg/m²但未给患者带来益处,因此,多柔比星 60 mg/m² 是标准剂量。FASG-05 研究将淋巴结阳性的乳腺癌患者,随机分入接受 6 周期 FEC(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺,表柔比星 100 mg/m²)和 6 周期 FEC(表柔比星 50 mg/m²),证实 FEC 100 mg/m² 治疗组较 FEC 50 mg/m² 组能明显改善患者的 5 年无病生存率和 5 年总生存率。因此,表明多柔比星的标准剂量是 100 mg/m²。

紫杉类药物在辅助治疗中的地位是通过 4 个临床研究确立的。CALGB9344 研究证实,对淋巴结阳性



的乳腺癌患者,4周期AC化学治疗后序贯4周期紫杉醇较4周期AC化学治疗能明显改善无病生存率(绝对值提高5%, $P=0.0023$)和总生存率(绝对值提高3%, $P=0.0064$)。NSABP B-28研究入选了约3000例患者,证实4周期AC化学治疗后序贯4周期紫杉醇较4周期AC化学治疗能明显改善无病生存率(绝对值提高4%, $P=0.008$),但未改善总生存率,结果与CALGB9344研究有所不同,可能与入组患者中有66%的患者为ER受体阳性且未考虑入组患者的淋巴结转移情况有关。BCIRG001研究对6周期FAC(氟尿嘧啶+多柔比星+环磷酰胺)化学治疗和6周期TAC(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)化学治疗进行了比较,中位随访55个月结果显示,TAC方案能明显改善无复发生存率(绝对值提高7%, $P=0.001$)和总生存率(绝对值提高6%, $P=0.008$)。PACS01研究比较了6周期FEC(表柔比星 100 mg/m^2)和3周期FEC后序贯3周期多西他赛(100 mg/m^2)作为淋巴结阳性患者术后辅助治疗。结果显示,序贯应用多西他赛后能明显改善无复发生存率(绝对值提高5.1%, $P=0.012$)和总生存率(绝对值提高4%, $P=0.014$)。到目前为止,所有的4个含有紫杉类药物的研究均显示了紫杉类药物能明显改善淋巴结阳性患者的无病生存率,有3个研究还显示了总生存率优势。

剂量密集化学治疗也是近年来颇受重视的研究课题,其中,CALGB9741临床试验改变了传统的化学治疗观点。CALGB9741研究比较了剂量密集与常规化学治疗辅助治疗乳腺癌的疗效,在标准AC方案中加入紫杉醇时,与标准的3周给药方法相比,2周剂量密集方案患者的DFS(风险比为0.74, $P=0.0072$)与OS(风险比为0.69, $P=0.014$)显著提高,4年DFS和OS分别为75%:82%与90%:92%,复发率和病死率分别降低26%($P=0.010$)与31%($P=0.013$),而每3周同时给药与序贯给药方案患者的DFS和OS无显著差异。研究结果表明,含紫杉醇的2周剂量密度方案的疗效优于传统的3周方案。

值得注意的是在2006年美国综合癌症网(NCCN)乳腺癌辅助治疗指南上,有关乳腺癌辅助化学治疗发生了重大变化,强调了HER-2状态在辅助治疗选择上的重要作用。对HER-2(+)的患者,在术后辅助治疗上,应考虑选择含曲妥珠单抗的联合方案。最近新英格兰医学杂志发表两篇研究论文。一篇是Piccart-Gebhart报道的HERA(Herceptin adjuvant)试验的结果。HERA试验是乳腺癌国际组(Breast International Group,BIG)的一项国际多中心Ⅲ期随机临床试验,该试验对HER-2阳性的早期乳腺癌患者,在完成局部治疗和最低4周期化学治疗后,随机分为3组:第1组接受曲妥珠单抗治疗2年(1694例),第2组接受曲妥珠单抗治疗1年(1694例),第3组为观察组(1693例)。作者报道了1年治疗组和观察组的结果。中位随访1年,共有347个事件数,其中治疗组127个,观察组220个,风险比为0.54, $P<0.001$ 。两组DFS的绝对差异为8.4个百分点,但总生存率尚无显著差异(治疗组29例,对照组37例)。治疗组妇女有0.5%出现严重的心脏毒性。另一篇是NSABP B-31(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial B-31)和N9831(North Central Cancer Treatment Group)的临床试验结果,主要比较AC(多柔比星+环磷酰胺)4周期后再用T(紫杉醇)4周期,加或不加曲妥珠单抗治疗52周的疗效。随访至2005年3月15日,共有394个事件数,其中有治疗组133个,对照组261个(风险比为0.48, $P<0.0001$)。在3年时,两组DFS的绝对差异为12%,治疗组死亡风险降低33%($P=0.015$)。B-31和N9831试验中Ⅲ~Ⅳ度充血性心力衰竭或死于心脏病的病例数分别占4.1%与2.9%。以上临床试验结果说明HER-2阳性早期乳腺癌妇女应用曲妥珠单抗能使乳腺癌复发风险下降46%~52%,死亡风险下降1/3。毫无疑问,曲妥珠单抗为HER-2(+)的早期乳腺癌患者提供了一种有效的治疗选择药物,它有可能改写乳腺癌治疗的历史。

综上所述,乳腺癌的辅助化学治疗,已经从20世纪70年代CMF方案到80年代的蒽环类和90年代的紫杉类药物发展到近年来生物治疗与化学治疗的联合应用,从常规用药到密集化学治疗,这些研究进展使乳腺癌的辅助化学治疗取得了令人瞩目的疗效,大大提高了早期可手术乳腺癌患者的生存率。

(二) 辅助内分泌治疗进展

他莫昔芬(TAM)是辅助治疗应用最为广泛的内分泌药物。第一个证实TAM辅助治疗能提高患者生存率的试验由NATO(Nolvadex Adjuvant Trial Organization)于1983年发表。1100余例淋巴结阳性或阴性患者在术后随机分为观察组及TAM治疗组(20 mg/d ,共2年),中位随访66个月。结果表明,与对照组相比,TAM能使复发率和病死率分别降低36%与29%。EBCTCG于1998年发表了55组共37000例随机临床试验的荟萃分析结果:口服TAM 5年能显著提高患者的10年DFS和OS;对淋巴结阳性和阴性患者,能使绝对复发率和病死率分别降低15.2%与10.9%以及14.9%与5.6%($P<0.00001$),并能使对侧乳腺