

国家科技支撑计划课题（编号：2015BAI12B15）资助项目

乳腺肿瘤内科手册

Manual of Breast Oncology

顾 问 郝希山 王 平
主 编 佟仲生

天津出版传媒集团
◆ 天津科技翻译出版有限公司

国家科技支撑计划课题(编号:2015BAI12B15)资助项目

乳腺肿瘤内科手册

顾 问 郝希山 王 平

主 编 佟仲生

天津出版传媒集团

 天津科技翻译出版有限公司

图书在版编目(CIP)数据

乳腺肿瘤内科手册 / 佟仲生主编. — 天津: 天津
科技翻译出版有限公司, 2017.6
ISBN 978-7-5433-3673-5

I. ①乳… II. ①佟… III. ①乳腺肿瘤-防治-手册
IV. ①R737.9-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 041604 号

出 版: 天津科技翻译出版有限公司

出 版 人: 刘 庆

地 址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电 话: 022-87894896

传 真: 022-87895650

网 址: www.tsttpc.com

印 刷: 高教社(天津)印务有限公司

发 行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16 开本 22.5 印张 450 千字

2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷

定价: 88.00 元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

编委会名单

顾 问 郝希山 王 平

主 编 佟仲生

副主编 李淑芬 史业辉 贾勇圣

编 者 (按姓氏笔画为序)

王 忱 王 昆 王 鹏 王晓蕊 王淑玲 成宪江

刘晓东 何丽宏 汪 旭 张 丽 张 杰 陆 宁

孟文静 赵伟鹏 郝建磊 郝春芳 贾 岩 董国雷

曾亚奇 管冰清

序言(一)

中国的肿瘤事业已经走过了近百年的漫漫长路,这也正是天津市肿瘤医院逐步发展的百年。从清末的小教会医院发展到今天享誉国内外的肿瘤医院,天津市肿瘤医院一直奋战在恶性肿瘤预防与治疗的前沿。从医院的创始人,中国肿瘤学奠基人金显宅教授开始,传承的火炬代代相传。

众所周知,肿瘤学是从外科治疗和放射治疗开始的。第二次世界大战结束后,才开始肿瘤的药物化疗。此后肿瘤内科治疗蓬勃发展,特别是近 20 年来,随着基础研究与大规模多中心临床试验研究的深入开展,人们越来越认识到单纯外科手术不能解决肿瘤治疗的所有问题。恶性肿瘤是全身性疾病,只有通过综合治疗,才有可能从根本上解决恶性肿瘤这一危害人类健康的最主要疾患。随后迎来肿瘤内科学飞速发展,新的药物和治疗方法层出不穷,将恶性肿瘤的治疗不断推向新的高度。

乳腺癌曾是西方发达国家广泛研究的“专利”病种,近 30 年来,多学科综合治疗方案日新月异。我国乳腺癌发病率呈现不断上升的趋势,而且在今后的一段时间之内,这种上升的势头仍将继续,乳腺癌已经成为我国恶性肿瘤防治的重点,因此,切实有效地提高乳腺癌诊治水平成为当务之急。天津市肿瘤医院作为我国最早成立乳腺肿瘤防治中心的医院,科室设置齐全,乳腺肿瘤内科在佟仲生主任的带领下,经过十余年的努力,将乳腺肿瘤内科建设成为国内一流的学科,每年收治患者人数均在 5000 例次以上,积累了大量的临床经验,在治疗指南和共识的贯彻执行中,对不同病症治疗和处理形成了许多宝贵而独到的见解和主张,无论临床工作还是科研教学都取得了长足的进步。现在,他们将乳腺癌内科诊治经验加以总结,从乳腺癌内科治疗的各个方向予以阐述和总结,编辑出版此专著。这无疑是乳腺癌治疗领域的一大幸事,为乳腺肿瘤临床研究领域的同行和其他相关领域的医务工作者提供了一本简练而精湛的专业参考书,必将对我国乳腺肿瘤事业,特别是对乳腺癌内科治疗起到重要的推动作用。



中国抗癌协会 理事长
中国工程院 院士

序言(二)

乳腺癌是危害我国广大妇女健康的主要疾病之一,近年来发病率持续上升,成为女性第一位高发恶性肿瘤。由于我国人口基数大,每年有大量新发病例,其中10%~30%的患者最终发展为晚期乳腺癌,因而综合治疗成为现代乳腺癌治疗的圭臬;同时,由于我国经济发展的不平衡及医疗资源的差异,造成我国乳腺癌治疗水平参差不齐。恶性肿瘤的治疗强调规范化,循证医学的证据是各项指南和共识的理论基础,也是各级医院和临床工作者们所遵循的治疗原则。但是临床工作并非简单地按图索骥,不能一味地套用指南或共识;将临床实践经验与指南有机结合,将基础理论与临床工作相互融合,将我国实际情况与国外先进经验相结合才是我国乳腺癌防治事业的根本。往事越千年,乳腺癌的治疗从经验医学发展到循证医学经历了几千载,从循证医学到个体化精准治疗经历了几十年,治疗理念的变化使乳腺癌内科治疗的地位愈加凸显,逐渐从乳腺癌治疗的幕后辅助转变成为中流砥柱。

我院乳腺肿瘤内科佟仲生教授长期从事内科工作,带领的团队经过十几年的努力,已然成为国内规模最大的专业乳腺肿瘤内科之一。拥有的病床数、收治患者数量以及承担国内外临床试验数量均在国内名列前茅,同时具有优秀的传承和雄厚的科研基础,在多年的临床工作中积累了大量的实例和研究数据,在早期乳腺癌的围术期治疗,晚期乳腺癌的综合治疗领域,具有自身独特的治疗理念和经验,培养的学生和进修医师遍布全国各地。他领导的团队将临床工作经验与国内外各项指南及共识相结合,力图将乳腺癌的内科治疗经验和理念进行总结并成书。

该书从乳腺癌的新辅助治疗、辅助治疗以及晚期乳腺癌综合治疗等方面做了详尽的分析和总结,做到了既贴合国际国内指南与共识,又符合我国医疗实际情况;既翔实周到,又简练易学;既可以作为专业人员的工具书,又可以作为初学者的参考指南。本书的面世,是我国乳腺癌领域的一缕春风,更是广大乳腺癌患者的福音。



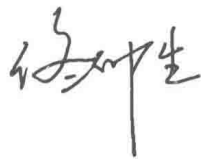
天津医科大学肿瘤医院(天津市肿瘤医院)院长

前 言

时令深秋,收获季节,经过编写人员的集体努力,终于完成《乳腺肿瘤内科手册》一书。写作过程是历练的过程,也是提高的过程。回想写作之动机,作为天津市肿瘤医院承担历年全国肿瘤临床医师进修班的任务,至今已经第47届。早期面对进修班医生的肿瘤各病种教材,对年轻医生的成长起到点化开窍入门之作用,奠定了扎实的肿瘤学理论基础,培养了一批批全国肿瘤界之精英。随着肿瘤学的发展,信息化、数字化技术爆发式地出现,现在获得肿瘤专业知识已经不只是从书本这一条途径了。与过去不能同日而语,肿瘤知识的更新迅速而活跃,肿瘤治疗的方式方法层出不穷,精准治疗、个体化治疗已然成为目前的关键词。尽管如此,肿瘤诊治的根基并没有改变,没有规矩不成方圆,规范是基础,是底线。近年来,国内外肿瘤的各种诊疗指南共识的出现,旨在规范临床实践之行为。本书参考国内外乳腺癌诊疗指南与共识,着重介绍乳腺癌诊疗过程中的内科治疗规范,并结合我院临床实践经验,力求全面、系统地阐述乳腺肿瘤内科诊治的知识,为临床医生提供具体可行的案头手册,以利翻阅,争取成为乳腺癌内科诊治的工具书。

最美的大厦也需扎实的地基,希望本书成为有用之人的良师益友。

衷心感谢全体撰写人员的辛勤工作,是你们的努力为读者打开了一扇通往知识海洋的大门。



目 录

第 1 篇 总论	1
第 1 章 乳腺癌内科治疗概述	3
第 1 节 乳腺癌概述	3
第 2 节 乳腺癌的内科治疗	4
第 2 章 乳腺癌分期及病理类型	14
第 1 节 乳腺癌临床分期	14
第 2 节 乳腺癌的病理类型	16
第 3 章 乳腺癌治疗疗效评价	24
第 1 节 实体瘤疗效评价标准的发展历史	24
第 2 节 RECIST 疗效评价标准	24
第 3 节 实体瘤疗效评价常见问题	29
第 4 章 乳腺癌新辅助治疗	33
第 1 节 新辅助化疗	33
第 2 节 新辅助内分泌治疗	37
第 3 节 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗	38
第 4 节 三阴性乳腺癌的新辅助治疗	43
第 5 节 新辅助治疗的预测预后指标	44
第 6 节 新辅助治疗临床注意事项	46
第 5 章 乳腺癌的辅助治疗	51
第 1 节 辅助化疗	51
第 2 节 辅助内分泌治疗	61
第 3 节 辅助靶向治疗	67
第 6 章 晚期乳腺癌的内科治疗	80
第 1 节 晚期乳腺癌概述	80
第 2 节 不同分子分型晚期乳腺癌的治疗	83
第 3 节 晚期乳腺癌的化疗	89
第 4 节 晚期乳腺癌的内分泌治疗	98
第 5 节 晚期乳腺癌的靶向治疗	103
第 6 节 晚期乳腺癌治疗注意事项	106
第 7 章 乳腺癌治疗的不良反应及处理	112
第 1 节 概述	112

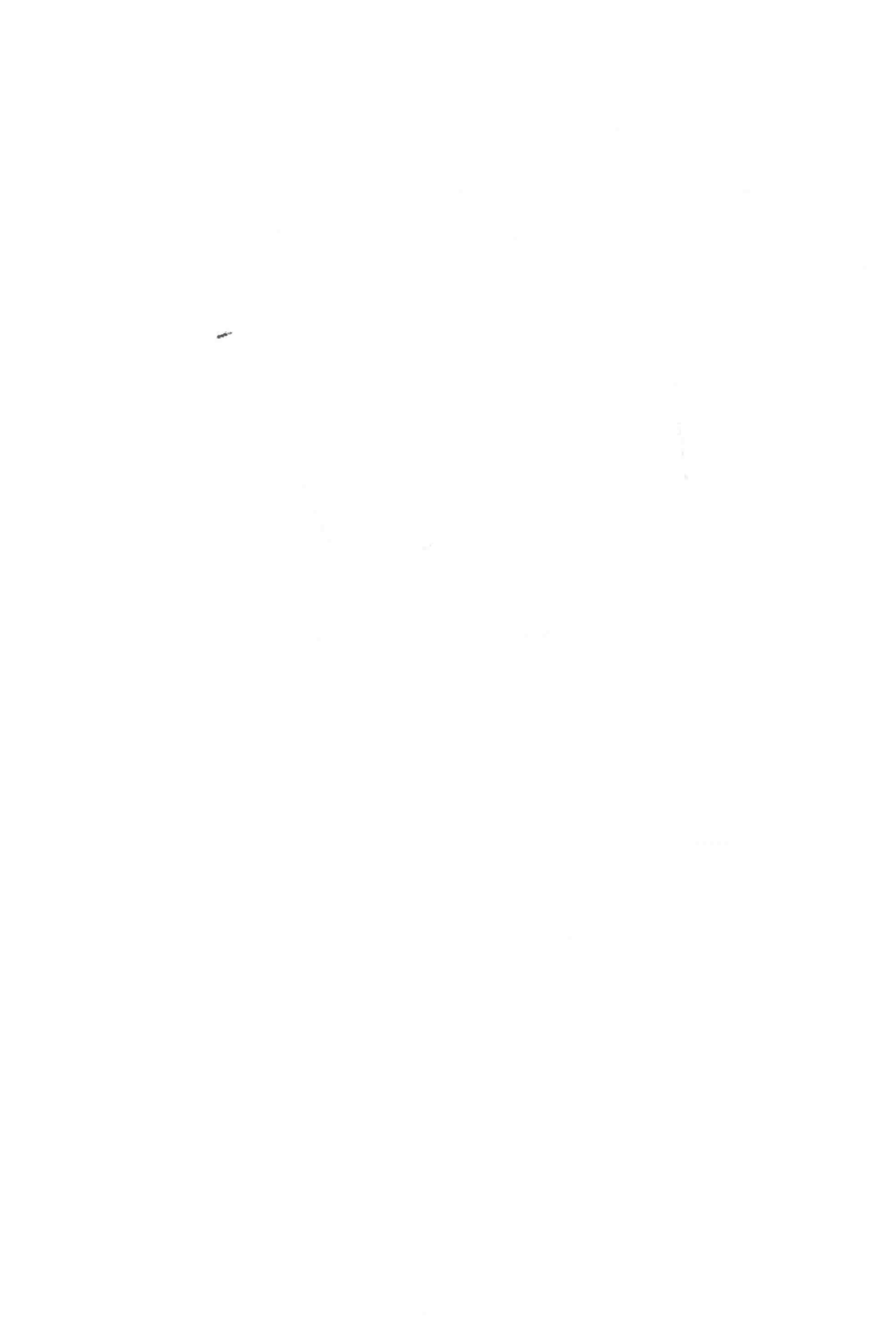
第2节	药物过敏反应的处理	113
第3节	药物骨髓抑制的处理	115
第4节	药物心脏毒性的预防	117
第5节	消化系统不良反应的处理	119
第6节	化疗后肝功能异常的处理	121
第7节	化疗药物致神经系统病变	122
第8节	化疗中的卵巢保护	122
第9节	骨丢失和骨质疏松的处理	124
第10节	其他不良反应的处理	125
第11节	化疗静脉导管的应用与注意事项	125
第12节	化疗药物的剂量调整	126
第2篇 分论		129
第8章 乳腺癌骨转移治疗		131
第1节	乳腺癌骨转移概述	131
第2节	乳腺癌骨转移的诊断	132
第3节	乳腺癌骨转移的临床表现	133
第4节	骨转移的治疗	134
第5节	双膦酸盐药物治疗	137
第6节	地诺单抗	139
第7节	小结	140
第9章 老年乳腺癌内科治疗		142
第1节	老年乳腺癌的特点	142
第2节	老年乳腺癌内分泌治疗	143
第3节	老年乳腺癌化疗	145
第4节	老年乳腺癌靶向治疗	148
第5节	治疗风险与获益的平衡	149
第6节	老年乳腺癌诊治的注意事项	150
第10章 年轻乳腺癌的内科治疗		155
第1节	年轻乳腺癌的特点	155
第2节	年轻乳腺癌患者的内科治疗	156
第3节	年轻乳腺癌相关问题	158
第11章 乳腺癌中枢神经系统转移		167
第1节	脑转移	167
第2节	脑膜转移	171
第3节	脊髓转移	172

第 12 章 乳腺癌常见急症及处理	176
第 1 节 恶性胸腔积液	176
第 2 节 恶性腹腔积液	179
第 3 节 恶性心包积液	181
第 4 节 高钙血症	183
第 5 节 病理性骨折	185
第 6 节 上腔静脉综合征	185
第 7 节 肿瘤溶解综合征	187
第 8 节 血栓性疾病	189
第 9 节 颅内压增高	190
第 10 节 癫痫	192
第 13 章 特殊类型乳腺癌	194
第 1 节 特殊病理类型乳腺癌	194
第 2 节 特殊临床类型乳腺癌	200
第 14 章 晚期乳腺癌姑息治疗	214
第 1 节 乳腺癌疼痛治疗	214
第 2 节 晚期乳腺癌的营养支持	218
第 3 节 心理干预	224
第 4 节 支持治疗	227
第 15 章 乳腺癌治疗新靶点研究进展	237
第 1 节 抗 HER2 的靶向治疗	237
第 2 节 抗血管生成靶向治疗	239
第 3 节 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制剂	241
第 4 节 CDK4/6 抑制剂	242
第 5 节 PARP 抑制剂	244
第 6 节 雄激素受体抑制剂	244
第 7 节 其他靶向药物	245
第 16 章 精准医学诊疗技术在乳腺癌中的应用	248
第 1 节 高通量测序	248
第 2 节 表观遗传学检测	250
第 3 节 药物基因组学	251
第 4 节 液体活检	252
第 5 节 精准治疗策略	252
第 6 节 精准医学诊疗在乳腺癌领域中的应用	253

第3篇 乳腺癌常用治疗方案及评价	259
第17章 乳腺癌新辅助/辅助化疗方案	261
第1节 HER2 阴性乳腺癌治疗方案	261
第2节 HER2 阳性乳腺癌治疗方案	264
第18章 复发或转移性乳腺癌常用的化疗方案	269
第1节 联合化疗方案	269
第2节 单药化疗方案	271
第3节 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗方案	272
第19章 乳腺癌内分泌治疗方案	274
第1节 乳腺癌内分泌治疗单药方案	274
第2节 乳腺癌内分泌治疗联合方案	274
第20章 乳腺癌药物治疗主要临床试验汇总	276
第1节 乳腺癌临床试验主要研究机构及重要会议	276
第2节 乳腺癌预防临床试验	283
第3节 早期乳腺癌新辅助治疗临床试验	285
第4节 早期乳腺癌辅助治疗临床试验	291
第5节 复发或转移性乳腺癌解救治疗临床试验	314
附录1 缩略词表	337
附录2 常用抗肿瘤药物缩写和中英文名称	341
附录3 CTCAE 3.0	344
后记	347

第1篇

总 论



第 1 章 乳腺癌内科治疗概述

第 1 节 乳腺癌概述

乳腺癌是我国女性常见的恶性肿瘤之一,发病率及死亡率呈逐年上升趋势。近 20 年来,我国乳腺癌的发病率增长速度是全球的两倍多。与发达国家相比,乳腺癌的发病特点为发病年龄早、地区差异大、筛查普及率低、缺乏乳腺癌知识,导致延误诊断,晚期患者所占比例较大。据中国国家肿瘤登记中心 2012 年的数据显示,城市女性乳腺癌的发病率及死亡率均高于农村,城市地区发病率为 51.82 例 /10 万女性,是农村地区的 1.5 倍(34.17 例 /10 万女性)。乳腺癌死亡率位居女性恶性肿瘤第六位。城乡地区乳腺癌死亡率逐渐增长,城市地区死亡率为 5.94 例 /10 万女性,低于农村地区(8.12 例 /10 万女性)。天津市乳腺癌肿瘤发病率及死亡率与全国的趋势相一致。在欧美国家,乳腺癌的发病率呈缓慢下降趋势,死亡率在 20 世纪 90 年代也已开始出现了下降态势,这主要得益于乳腺癌的早期筛查和乳腺癌治疗手段的不断进步。大规模的乳腺癌筛查早在 20 世纪中叶的发达国家就已开展,采用双侧乳腺 X 线钼靶检查为唯一手段。国外荟萃分析 8 个随机对照临床研究,总计 167 000 例年龄 40~49 岁的女性患者,结果表明,钼靶检查可降低乳腺癌发病率 25%~30%。瑞典 2000 年的一项随机对照研究筛查 133 000 例 40~75 岁女性,随机分为筛查组及非筛查组,中位随访 20 年,结果 40~49 岁年龄组,发病率降低 24%。天津市肿瘤医院的郝希山院士牵头承担 2008—2009 年卫生部中央财政转移支付乳腺癌筛查项目,通过 2 年的实施,项目筛查人数达 39.8 万余人,确诊乳腺癌 223 例,乳腺癌检出率为 56/10 万。同期,通过乳腺 B 超结合 X 线钼靶检查开展的中国女性乳腺癌筛查优化方案的多中心研究,进行不同方法的比对,进一步提高了乳腺癌阳性检出率,提高了检出的灵敏度、特异度,引起社会对女性健康的广泛关注,对我国乳腺癌患者的早期发现、早期诊断、早期治疗,提高生存率、降低死亡率,起到一定的引领作用。随着医学影像学的进步,新技术、新方法的出现,对乳腺癌的早期发现、早期诊断定将产生积极作用。

我国乳腺癌病因学研究尚在开展阶段,目前认可的女性乳腺癌危险因素包括月经年限长(初潮较早或绝经推迟)、从未生育、初产年龄推迟、母乳喂养受限等,这与西方国家调研结果一致。另外,肥胖、饮食习惯的改变及精神因素、外源性雌激素摄入、过量饮酒等也加重了乳腺癌的发生率。随着基因组学的进展,对遗传性乳腺癌的研究更为深入,典型的遗传危险因素家族性 BRCA1/2 基因突变,导致乳腺癌和卵巢癌发生风险增加,终身风险达 40%~80%,已得到业界的认可。对有家族性或高风险人群采用基因检测及 Gail 或 Rimer 风险模型,可以预测乳腺癌发生的个体风险,并对这些乳腺癌高危人群进行有效的干预治疗。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组报道,他莫昔芬口服 5 年较安慰剂使乳腺癌高危人群

浸润性乳腺癌风险下降 49%，在 49 岁以下、50~59 岁和 60 岁以上的妇女中，危险度分别降低了 44%、51% 和 55%。欧洲国际乳腺癌干预研究报告，他莫昔芬口服 5 年使乳腺癌高危人群风险下降 31%。Goss 等报道，依西美坦口服 35 个月可使浸润性乳腺癌风险下降 65%。Cuzick 等报道了阿那曲唑预防高危绝经后人群乳腺癌的国际乳腺癌干预研究，其中 1920 例进入阿那曲唑干预组，1944 例进入安慰剂组，中位随访 5 年结果显示，阿那曲唑组乳腺癌风险下降了 53%。这些雌激素受体抑制剂、芳香化酶抑制剂取得的预防结果令人鼓舞，有望成为预防乳腺癌发生的理想药物。

乳腺癌的诊断最重要的是依靠病理学诊断，临床常用的穿刺活检为细胞病理学和病理组织学检查。细针穿刺活检常常可以判断良、恶性肿瘤，但需要有经验、有资质的高年资病理医生诊断，方可实施。如果误穿部位或病理诊断经验不足，常常导致误诊误治，延误病情。而乳头溢液细胞涂片病理学检查则是对穿刺活检的有效补充。粗针穿刺活检即核芯针穿刺及乳腺肿物切除活检的组织学诊断更具有临床实际意义，是诊断原发性乳腺癌的金标准。各项指南建议常规进行乳腺癌手术前应明确病理诊断，但是数据显示，34.1% 的患者通过核芯针穿刺活检诊断出乳腺癌，19.0% 通过细针穿刺抽吸细胞学检查诊断出乳腺癌，46.9% 通过术中组织冷冻活检诊断出乳腺癌，从侧面反映出术中活检比例偏高，表明在诊断原发乳腺癌技术层面仍存在缺陷。乳腺癌的临床分期不同，则预后不同，分期越晚，预后越差，临床所称的“三早”，即早期发现、早期诊断、早期治疗，对患者的预后有着决定性作用。一项中国多中心全国范围的研究显示，初诊为乳腺癌患者 I~IV 期比例分别为 15.7%、44.9%、18.7% 和 2.4%，相比国外资料，III~IV 期比例偏高，这可能与普查及自检意识有关。因此，社会、媒体的广泛关注，认识到自检的重要性，提高对高危人群的普查率，这些都对乳腺癌的早期发现有着现实意义。本书重点不在于乳腺癌诊疗整体的全面介绍，而在于乳腺癌诊治过程中内科系统的规范诊疗，以“中国抗癌协会乳腺癌专业委员会乳腺癌诊疗指南与规范”“中国晚期乳腺癌诊治专家共识”同时结合“2016NCCN 乳腺癌临床实践诊疗指南”为蓝本，注重相关的内科药物治疗部分，进行总结和梳理，包括各项诊疗流程、化疗方案的选择、剂量的调整、不良反应的处理、姑息治疗等，相信可以为临床医生提供有章可循、具体可行的案头手册，以利翻阅。

第 2 节 乳腺癌的内科治疗

“乳房上鼓起的肿块，又硬又凉，且密实如河曼果，潜伏在皮肤下蔓延”，如此生动的描述出自公元前两千多年前古埃及医神印和阍对乳腺癌的描述，在治疗项中，他只写了短短一句“没有治疗方法”。《爱德恩史密斯外科手术手稿》这部书被后人称作人类史上第一部医学著作，里面也描述了对乳腺癌进行烧灼的处理手法。18 世纪，法国外科医生 LeDran (1685—1770) 意识到乳腺癌开始是局部病变，可以通过淋巴管扩散到淋巴结。苏格兰现代外科之父 John Hunter (1728—1793) 预言，部分癌症可以通过外科手术达到治愈目的。1894 年，美国约翰·霍普金斯医学院第一任外科主任 Halsted (1852—1922) 发表论文 *The Results*

of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894, 开创了乳腺癌治疗史的新纪元,被誉为经典的乳腺癌 Halsted 根治术,得到广泛应用,同时也奠定了肿瘤外科的治疗原则。尽管如此,乳腺癌的死亡率并没有因此降低,于是人们开始思索 Halsted 根治术的合理性。第二次世界大战的一次意外轰炸使氮芥进入了肿瘤治疗领域,开启了肿瘤治疗的化疗时代。20 世纪 50 年代中期,华裔美国医生李敏求在绒毛膜癌化疗中进行了首创性的研究,引领肿瘤内科周期化疗之先河,并启迪后续的辅助化疗。此后,60 年代的 Bernard Fisher,在基础研究中发现了淋巴结在防止肿瘤转移中的局限性,提出淋巴结并非是控制肿瘤细胞转移的有效屏障,亲手撕开了 Halsted 根治术的铁幕。从基础研究提出假说,再到临床试验逐步验证, Fisher 建立起乳腺癌临床试验的规范。对于临床试验, Fisher 有着精辟的论述:是医疗实践从艺术到科学的转变。从艺术到科学, Fisher 通过临床试验证实了其在基础研究中的发现和由此提出的假说。Fisher 执掌 NASBP 近 30 载,全面开启乳腺癌综合治疗新篇章,通过大量临床试验,在坚实的循证医学证据支持下,证实了乳腺癌是一种全身性疾病,区域淋巴结虽具有重要的生物学免疫作用,但血流扩散更具有重要意义。由此人们可以解释没有淋巴结转移的早期乳腺癌生存率为什么不是 100% 或接近 100%,为什么临床上会出现仅有腋窝淋巴结转移而隐匿着原发病灶的隐匿性乳腺癌。大量的临床观察显示,乳腺癌手术后进行综合治疗能有效地提高患者生存率,而患者所受到的医疗风险,却远远小于单纯扩大手术范围所造成的伤害。从过去到现在,乳腺癌的治疗已经从早期单纯以手术治疗为主的模式转变为现在的手术、放疗、化疗、内分泌、靶向治疗等综合治疗模式。现有的模式常常把除手术之外的治疗手段统称为肿瘤内科治疗,也有学者将肿瘤的药物化疗称为肿瘤的内科治疗。近些年,肿瘤诊疗技术飞速发展,特别是不同机制抗肿瘤药物的开发问世,乳腺癌的诊治水平明显提高。乳腺癌常见的抗肿瘤药物按作用机制不同可分为化学治疗药物、内分泌治疗药物、分子靶向药物。根据乳腺癌患者不同临床分期、不同的分子亚型采用不同的治疗策略,可以采用新辅助治疗、辅助治疗及晚期乳腺癌的解救治疗。实施合理单药治疗、联合化疗、序贯治疗、维持治疗等方法,最大限度地提高患者的临床获益。随着肿瘤分子生物学技术的发展,精准医学从实验室走向临床,无论乳腺癌的诊断还是治疗,越来越依靠现代肿瘤分子生物技术,个体化的内科治疗模式将成为现实。

一、早期乳腺癌的内科治疗

早期乳腺癌的内科治疗常指早期乳腺癌手术前后进行的包括放疗、化疗、内分泌和抗 HER2 治疗等,目的在于进一步减少复发风险,提高治愈率。早期乳腺癌手术后的内科治疗称为辅助治疗,相对应的分期较晚的早期乳腺癌手术前的内科治疗为新辅助治疗。辅助化疗的目的是消灭一些亚临床的微小转移灶,从而降低局部复发和远处转移,以提高总生存率。新辅助化疗的目的是降低肿瘤负荷,减少亚临床微小转移灶,判断肿瘤对化疗的敏感性,为术后选择更好的化疗方案提供依据,同时增加手术切除以及保乳手术的机会。无论辅助治疗还是新辅助治疗,在早期乳腺癌的综合治疗中均占有重要地位。20 世纪, Fisher 提出

的乳腺癌是全身性疾病而非局部病变,在此基础上发展了辅助及新辅助化疗理论。乳腺癌早期的肿瘤细胞经新生血管、微血管、组织间隙、淋巴管及血管的转运,到达机体其他部位,形成乳腺癌复发转移的生物学基础,即肿瘤微转移正是手术治疗失败的主要原因。当然,也存在手术本身的操作的促进肿瘤的复发和转移问题。大量的临床研究证实,乳腺癌术后积极的辅助化疗能够提高患者的无病生存率和总生存期,此观点已经获得广泛认知。但在具体临床实践上,由于种种原因,临床医生在给予辅助治疗的过程中,仍然存在该给不给、方案不准、剂量不足等随意行为。研究报道,所有浸润性乳腺癌患者中大约 81.4% 接受了辅助化疗, 12.1% 患者接受不到 4 个周期的治疗,且有效剂量偏低。其他研究显示,仅有 80.1% 的激素受体阳性患者接受了辅助内分泌治疗;甚至 9.2% 的激素受体阴性患者也接受了内分泌治疗,而这种治疗对于这部分人是徒劳无功的。因此,辅助治疗的规范、严谨、可执行性对降低早期乳腺癌患者复发风险、延长总生存期至关重要。

(一) 辅助治疗

辅助治疗现行的治疗策略是根据早期乳腺癌临床分期及术后的病理学特征,按照危险度分级、雌激素、孕激素受体表达、HER2 过表达、Ki67 等情况综合分析决定患者最终的治疗方案,包括辅助化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗。目前,乳腺癌治疗遵循的规范有“中国抗癌协会乳腺癌专业委员会乳腺癌诊疗指南与规范”“NCCN 乳腺癌临床实践诊疗指南”及“中国晚期乳腺癌诊治专家共识”,并定期更新。尽管前者更新稍慢,部分新药滞后,但与其他指南或共识已非常接近,临床能够参照执行。

国内外乳腺癌辅助化疗方案众多,循证医学数据病例数也较多,都有很好的临床指导意义。早期多数针对乳腺癌术后淋巴结阳性患者的研究:意大利米兰 Bonadonna 的一项早期研究至今随访超过 30 年结果显示,术后辅助 CMF 方案,被证实可以改善患者预后,其奠定了 CMF 方案在乳腺癌术后辅助化疗的地位;而 EBCTCG 的早期荟萃分析 102 个临床试验总计 53 353 例早期乳腺癌患者得出,降低复发风险 22%,降低死亡风险 15%,尤其是含蒽环类药物的化疗方案更优。NSABP-B15 研究比较 4 周期 AC 和 6 周期 CMF 方案,进一步证实 AC 方案周期数缩短,毒性降低,DFS 与 OS 与 CMF 方案没有差别,AC 成为当时淋巴结阳性的标准辅助治疗方案。随着 20 世纪 90 年代紫杉类药物的问世,含有紫杉类辅助治疗逐渐成为趋势,AC → T、TAC、FEC → T 方案进一步证实远期疗效的优势。对于乳腺癌术后淋巴结阴性患者,有临床研究显示,CMF 在 DFS 占优势。US oncology 9735 研究,针对淋巴结小于 3 枚阳性乳腺癌患者辅助给予 AC 和 TC 方案对比,其中淋巴结阴性患者占 50%,结果 TC 在 DFS、OS 均好于 AC 组,特别是对于 65 岁以上的低危患者,TC 方案可以作为不含蒽环类药物的治疗选择。现行多数的临床研究不约而同地认可蒽环类及紫杉类药物是辅助化疗的优选方案,多数采用蒽环联合紫杉类或序贯紫杉类方案,其他如 AC、TC、CAF 方案对预后风险较低的乳腺癌患者也能显示良好的远期疗效。对于腋窝淋巴结阳性及预后风险较高的乳腺癌患者,蒽环序贯紫杉类药物的密集疗法已成趋势。部分患者可能从辅助化疗中获益不多,如 ER 阳性、淋巴结阴性的低复发风险早期乳腺癌患者,通过手术及单纯内分泌治疗已经得到很好的远期治愈机会,但这类患者中仍有部分出现复发和转移,可能与基