

· 专家论坛 ·

## 2007 年 NCCN 乳腺癌治疗指南述评

杨名添 连臻强

在乳腺癌治疗中,应合理、规范地运用各种治疗手段以期达到最好的治疗效果,又尽可能减少副作用。美国国家综合癌症中心(NCCN)出版的乳腺癌治疗临床指南一直都受到临床医生的推崇。2007 年,NCCN 乳腺癌临床指南又作了修订,很值得认真学习并结合我们的临床实践经验加以研究。由于 NCCN 乳腺癌临床指南的范围广、内容多,本文仅介绍其部分内容并提出一些粗浅的看法,供同道匡正。

### 1 非浸润性乳腺癌的治疗

#### 1.1 小叶原位癌的治疗

小叶原位癌首次治疗可选择临床观察。对绝经前患者行三苯氧胺治疗,对绝经后患者行三苯氧胺或雷洛昔芬治疗,以降低其危险性。在特殊的情况下,可作双侧乳腺切除,有条件行乳腺重建。

评:

●在我国,对小叶原位癌一般都作患侧乳腺切除(可 I 期重建);病灶孤立者可作区段切除后选择临床观察。带瘤观察较难接受,双侧乳腺切除更难接受,因我国的乳腺癌发病率毕竟比西方国家低,双侧乳腺癌更少。

●小叶原位癌如果选择临床观察,NCCN 乳腺癌临床指南未提及激素受体状况,对受体阴性者内分泌治疗的效果如何,值得考虑。

●雷洛昔芬首次被 NCCN 临床指南列为预防乳腺癌的用药。雷洛昔芬起初是用于治疗绝经后妇女骨质疏松,但后来发现其可以降低妇女患乳腺癌的风险,其优点是不会引起子宫内膜增厚和子宫内膜癌。这是很令人感兴趣的研究成果。

#### 1.2 导管内癌(DCIS)的治疗

1.2.1 区段切除,无需行腋窝清扫,术后应作放疗。

1.2.2 全乳腺切除,无需行腋窝清扫,有条件可作乳房重建术。

1.2.3 如果肿瘤 <0.5 cm,且为单个病灶,组织学分级较低,也可单纯行区段切除术。

在行保乳手术时,若切缘阳性,可行再切除以达到切缘阴性;若切缘不能达到阴性,应行全乳腺切除。

放疗时,行全乳腺放疗及对瘤床行追加剂量放疗,对于 50 岁以下的年轻患者尤其要追加剂量放疗。目前,部分乳腺放疗(PBI)仅仅适用于前瞻性的临床研究。前瞻性的研究表明,对于 DCIS 的患者来说,全乳腺放疗可降低同侧乳腺癌的局部复发率。部分 DCIS 患者可单行区段切除术(尤其对愿意接受局部复发率较高者),术后不行放疗,但此部分患者要根据局部复发的危险性、年龄、伴随的疾病、肿瘤大小、组织学分级及切缘的情况进行选择。

一般来说,对单纯 DCIS 的患者是无需作腋窝淋巴结分期的。但部分 DCIS 的患者在术中可能会发现有浸润性癌的成分。因此,可考虑行前哨淋巴结活检,以判断腋窝淋巴结的状态。

评:

●DCIS 常为多发,必须将临床可疑病灶都包括在切除范围内。

●临床上偶见 DCIS 有腋窝淋巴结甚至远处转移(约 2%),可能对 DCIS 的诊断有误或其有特殊的生物学行为。因此,对 DCIS 的诊断要非常慎重(常需多层切片),手术后同样要严格随诊。

## 2 可手术的浸润性乳腺癌(包括 I 期、II 期和 T3N1M0)的治疗

### 2.1 区段切除及腋窝淋巴结分期

如果术后淋巴结阴性,行全乳腺放疗及瘤床追加剂量放疗。如果有 1~3 个淋巴结阳性,行全乳腺放疗及瘤床追加剂量放疗,也可考虑行锁骨上区和内乳区行放疗。如果 4 个或以上淋巴结阳性,行全乳腺、瘤床追加剂量及锁骨上区放疗,可考虑行内乳淋巴结放疗。如果内乳淋巴结临床上或病理学阳性,应行内乳淋巴结放疗。部分乳腺放疗(PBI)仅仅适用于前瞻性的临床研究。放疗可和 CMF 方案化疗同时进行,也可于化疗后进行。

对于 70 岁或以上、ER 阳性、淋巴结阴性、T1 的患者,术后如果接受内分泌治疗,可免行术后放疗。

### 2.2 全乳腺切除及腋窝淋巴结分期

淋巴结阴性,肿瘤 $\leq 5$  cm,阴性切缘 $\geq 1$  mm,术后无需放疗;如果肿瘤 $\leq 5$  cm,但切缘 $< 1$  mm,建议行胸壁放疗;如果肿瘤 $> 5$  cm,或切缘阳性,术后应行胸壁放疗,可考虑对锁骨上区及内乳区行放疗。

淋巴结阳性:若 1~3 个淋巴结阳性,可考虑化疗后对胸壁和锁骨上区行放疗,同时可考虑包括内乳区的放疗;若 4 个或以上的淋巴结阳性,应在化疗后行胸

壁及锁骨上区放疗,可考虑行内乳区放疗。

如果内乳淋巴结临床上或病理学阳性,应行内乳淋巴结放疗。

## 2.3 腋窝淋巴结分期的临床方法

**2.3.1 前哨淋巴结活检** 活检条件为:临床 I、II 患者且腋窝淋巴结阴性(包括临床考虑淋巴结阳性,但细针穿刺活检阴性);术前未行放、化疗;具备有相当经验行腋窝淋巴结活检术的专业队伍(包括外科医生、影像医生、放射核医学医生和病理医生)。

术中如果前哨淋巴结阴性,可免除腋窝第 I、II 水平清扫;如果前哨淋巴结阳性或状态不明确,行腋窝第 I、II 水平清扫。

**2.3.2 腋窝淋巴结清扫** 如果不符合腋窝前哨淋巴结活检术的条件,则行腋窝第 I、II 水平的清扫。如果术中第 II 水平淋巴结肉眼估计有癌转移,腋窝清扫范围应扩大至第 III 水平。

评:

●显然,对可手术的浸润性乳腺癌的外科治疗,NCCN 乳腺癌临床指南已摒弃了传统根治术。然而,当行腋窝第 II、III 水平清扫时,在确保清扫干净的前提下,必须保护好胸内、外侧神经,方能收到保留胸大、小肌的效果。另外,偶在手术时会碰见肿瘤已侵犯胸大肌。评者认为,在这种情况下作传统根治术仍然是最好的选择。

●指南提及临床考虑淋巴结阳性时作细针穿刺活检的问题,在国内还很少作这方面的研究,是否会出现针道种植、医院源性播散,值得考虑。

●对临床考虑乳腺癌并拟作区段切除时,最好在相关条件较好、有一定经验的医院治疗。手术中应对切缘作冰冻切片检查,尽量避免再次手术(当然,要以石蜡切片报告为准)。另外,如果手术前作穿刺活检,应注意严格遵从操作程序,避免血肿。否则,会将小肿瘤变为大肿块,影响手术、影响外观,甚至影响预后。

●对腋窝淋巴结阳性但无内乳淋巴结临床上或病理学阳性的证据时,指南认为“可考虑”内乳淋巴结的放疗。显然,内乳淋巴结的放疗问题仍然是研究热点,有待更多的临床研究资料来证实。

## 2.4 除肿瘤大小外,符合行保乳手术条件的 T2、T3 患者

可先行术前化疗,对 HER-2 过度表达者可行化疗与 Trastuzumab 联合治疗。对绝经后患者也可考虑术前内分泌治疗。新辅助治疗后,达到保乳条件者方行保乳手术。

## 2.5 保乳治疗的禁忌征

**2.5.1 绝对禁忌征** 乳腺或胸壁已行放疗;妊娠期妇女;弥散性的可疑或恶性的微小钙化灶;广泛的病灶,不能通过用一个手术切口完全切除而达到切缘阴性和良好的外形者;病理切缘阳性。

**2.5.2 相对禁忌征** 涉及皮肤的活动性结缔组织病(尤其是硬皮病和红斑狼疮);肿瘤 > 5 cm;局部切缘阳性;≤35 岁的绝经前患者并伴有 BRCA1/2 突变。

注:保乳手术过程中,若某一切缘阳性,可行再次切除以达到阴性切缘;但多个切缘阳性,则应行全乳切除。显微镜下切缘局灶性阳性仍可考虑保乳,但此阳性灶不含有广泛的导管内癌成分(广泛的导管内癌成分定义为:在浸润性癌中,超过 25% 的肿瘤成分为 DCIS,且 DCIS 延伸至正常乳腺基质),此部分患者的瘤床追加剂量应提高。

评:

●本指南首次提及≤35 岁的绝经前并伴有 BRCA1/2 突变者为保乳治疗的相对禁忌征,其主要理由是此类患者的同侧复发和对侧发生乳腺癌的比率较高。我国尚未普遍开展 BRCA1/2 的检测,仅对有明显家族史者加以慎重考虑保乳治疗。

### 3 系统性的辅助治疗

#### 3.1 pN0 和 pN1mic 患者

**3.1.1 组织学为管样癌或胶样癌** 若肿瘤 < 1 cm,无需辅助治疗。若肿瘤 1 ~ 2.9 cm,可考虑辅助化疗和内分泌治疗(ER/PR 阳性)。若肿瘤 ≥ 3 cm,应行辅助化疗和内分泌治疗(ER/PR 阳性)。

**3.1.2 其他类型的癌** 如果 ER 或 PR 阳性:肿瘤 ≤ 0.5 cm,或微浸润,或肿瘤 0.6 ~ 1.0 cm 且分化好,pN0 的患者无需辅助治疗,pN1mic 的患者可考虑辅助内分泌治疗;肿瘤 0.6 ~ 1.0 cm 但分化差,其他生物学指标不良时(包括血管淋巴管浸润,核分裂和组织学分级较高),应予内分泌治疗,可加上辅助性化疗;肿瘤 > 1 cm 时,要内分泌治疗和辅助化疗。

如果 ER 或 PR 阴性:肿瘤 ≤ 0.5 cm 或微浸润时,pN0 的患者无需辅助治疗,pN1mic 的患者可考虑辅助化疗;肿瘤 0.6 ~ 1.0 cm 可考虑辅助化疗;若肿瘤 > 1 cm,予辅助化疗。

#### 3.2 淋巴结阳性(而且淋巴结转移灶 > 2 mm)

激素受体阴性时,予辅助化疗,激素受体阳性时,予辅助化疗和内分泌治疗。

#### 3.3 HER-2 过度表达

肿瘤 > 1 cm 或淋巴结阳性患者,术后建议行 Trastuzumab 治疗。

注:内分泌治疗应该在化疗完成后进行。化疗及内分泌的获益是相加的,但来自于化疗的绝对获益比内分泌的获益相对较小。因此,需要行内分泌治疗患者,特别对于 $\geq 60$ 岁、预后相对较好的患者,是否都要行化疗应个体化处理。对 70 岁以上的患者,无足够资料显示要行辅助性化疗。对于此部分患者,是否行辅助化疗,应结合患者身体情况个体化处理。

评:

●对微浸润患者的手术后处理是临床上很尴尬的问题。NCCN 指南已经明确表明:微浸润、pN0 的患者无需辅助治疗,pN1mic 的患者可考虑辅助内分泌治疗。这就要求临床应该多与病理沟通,常需做多层切片,严格掌握微浸润的标准(浸润 $\leq 0.1$  cm,可多处微浸润,但微浸润长度不能相加)。

●本指南指出,若肿瘤 $> 1$  cm 的浸润癌(管样癌或胶样癌除外)都需作系统性的辅助治疗。但 2005 年 St. Gallen 的共识认为低危者不需作辅助化疗,甚至认为肿瘤 $> 2$  cm 而属中危、受体阳性时仍可考虑不作化疗而仅作单纯的内分泌治疗。显然,不同的研究、不同的设计会有不尽相同的结果。临床医师必须参阅多种资料,结合自己的经验和患者的具体情况制定治疗方案。

●Trastuzumab 对 HER-2 过度表达者的效果已被公认,可称之为乳腺癌靶向治疗的里程碑式药物。然而,Trastuzumab 的价格非常昂贵,尚未有影响远期总生存率的大宗资料,其最佳用药时间也尚未确定(多主张用 1 年)。目前,在我国还不可能常规应用 Trastuzumab 为辅助治疗,只能个体化选择应用。

## 4 辅助内分泌治疗的药物选择

### 4.1 绝经前患者

用 Tamoxifen 治疗,也可考虑同时作去势治疗(包括手术和药物去势)。先用 Tamoxifen 治疗 2~3 年:如果未达到绝经状态,则用 Tamoxifen 治疗满 5 年。如果满 5 年后绝经者可改用 Letrozole 治疗 5 年。如果已达绝经状态,可行 Tamoxifen 治疗满 5 年,然后再行 Letrozole 治疗 5 年,也可用 Exemestane 或 Anastrozole 3~2 年,从而完成 5 年的内分泌治疗。

### 4.2 绝经后患者

用 Anastrozole 或 Letrozole 治疗 5 年。或用 Tamoxifen 治疗 2~3 年,然后用 Exemestane 或 Anastrozole 3~2 年。或用 Tamoxifen 治疗 4.5~6 年后,再用 Letrozole 治疗 5 年。

如果患者有芳香化酶抑制剂的禁忌症或拒绝使用该类药物,用 Tamoxifen 治疗 5 年。

评:

●绝经后患者应用芳香化酶抑制剂比三苯氧胺有更大的受益已达共识。在发达国家,越来越多的医院用芳香化酶抑制剂取代三苯氧胺。然而,芳香化酶抑制剂价格昂贵,其提高总生存率方面的疗效尚需更多、随诊更长的资料证实。结合我国国情,虽然绝经后患者应用芳香化酶抑制剂者逐渐增多,但三苯氧胺在目前仍应属一种标准的内分泌治疗。

## 5 不可手术的浸润癌(Ⅲ期,但 T3N1M0 除外)的治疗

此部分患者应行术前的辅助性化疗,化疗前除一般的检查外,应作 ER、PR 和 HER-2 检测,有条件可作胸、腹部 CT 及骨扫描等检查。

术前辅助性化疗应以蒽环类药物或紫杉类药物为基础的方案。

术前化疗有效者:可行乳腺癌改良根治术,并可考虑行延期乳房重建;或行乳腺区段切除加腋窝淋巴结清扫术。术后都需行胸壁、锁骨上区放疗(若为内乳淋巴受累,应行内乳区放疗)及相应的化疗,若激素受体阳性,行内分泌治疗。

术前化疗无效者,可考虑更改化疗方案或作术前放疗。若有效,按照上述治疗方案处理。若无效,则行个体化治疗。

对 HER-2 过度表达者可化疗联合 Trastuzumab 治疗。

评:

●值得强调的是,手术前化疗不能仅满足有细胞学或一般的病理诊断,还应该作 ER、PR 和 HER-2 检测。因为化疗可能达到 CR,手术后的标本无法得到相关结果。

●术前化疗约 70% ~ 80% 的患者可达到降期的效果,很有利于手术治疗。但术前化疗能否提高总生存率,还有待进一步的研究(目前仅有报告术前化疗达 CR 者,其生存率明显提高)。

## 6 对局部复发及远处转移(Ⅳ期)的治疗

### 6.1 对局部复发的处理

首次治疗为全乳腺切除复发者,若情况允许可行局部切除加放疗,术后行系统性辅助治疗。

首次治疗为区段切除加放疗者,应行全乳腺切除,术后行系统性辅助治疗。

### 6.2 对远处转移的处理

**6.2.1** ER、PR 阳性,仅骨及软组织转移,无症状的内脏器官受累:如果 1 年内有行内分泌治疗的,改用二线的内分泌治疗。如果未接受内分泌治疗或停止内分泌

治疗已 1 年,对绝经后的患者行芳香化酶抑制剂或抗雌激素治疗,对绝经前的患者行抗雌激素治疗,或行卵巢去势后再加内分泌治疗。

停止内分泌治疗的指征是肿瘤进展或出现不可耐受的毒副作用。此时,应更改新的内分泌治疗方案或行化疗。

**6.2.2** ER、PR 阴性,或有症状的内脏器官受累,或内分泌治疗无效:若 HER-2 过度表达,可行化疗加用 Trastuzumab 治疗。Trastuzumab 可与 Docetaxol、Vinorelbine 和铂类合用,但与蒽环类药物合用时可能会引起严重的心脏毒性。目前,Trastuzumab 治疗的时间尚无定论。若 HER-2 无过度表达,行化疗。如果经过 3 种不同化疗方案化疗后仍无效,或 ECOG 评分  $\geq 3$ ,则可考虑无细胞毒性的治疗。

HER-2 应以 Fish 或免疫组化的方法检测,若免疫组化显示 HER-2(++),应用 Fish 方法进一步证实。

**6.2.3** 对于骨转移的患者,除化疗和内分泌治疗外,可加用帕米膦酸或唑来膦酸,同时可加用钙剂和维生素 D,尤其预计生存期  $\geq 3$  个月,肌酐  $< 3 \text{ mg/dl}$  者。

评:

●对 ER、PR 阳性,仅骨及软组织转移且无症状的内脏器官受累者,在临床上往往有些医师有“先化为主”的观念。其实,先行内分泌治疗往往可得到满意的效果和保证患者的生活质量。此经验很值得借鉴。

●对首次确为乳腺癌时有远处转移(Ⅳ期)的患者,以往认为手术不能改善生存期而没有意义,只有在原发灶有症状时外科才姑息地接介入。然而, Babiera 等报道Ⅳ期患者作原发肿瘤切除可延长无进展生存期且有统计学意义(Ann Surg Oncol, 2006, 13:776 – 782)。Rapiti 等的资料也证明对Ⅳ期患者作原发灶切除可提高生存期,尤其是仅有骨转移者(J Clin Oncol, 2006, 24:2743 – 2749)。显然,对首次确为乳腺癌时有远处转移的患者,临床上应结合患者的具体情况,必要时可作手术治疗。

## 7 辅助化疗方案

### 7.1 不含 Trastuzumab 的方案

FAC/CAF( fluorouracil/ doxorubicin/ cyclophosphamide)  $\times 6$ ; FEC/CEF( fluorouracil/ epirubicin/ cyclophosphamide)  $\times 6$ ; AC( doxorubicin/ cyclophosphamide)  $\times 4$ ; EC( epirubicin/ cyclophosphamide)  $\times 8$ ; TAC( docetaxel/ doxorubicin/ cyclophosphamide)  $\times 6$ (用促白细胞药物支持治疗); CMF( cyclophosphamide/ methotrexate/ fluorouracil)  $\times 6$ ; A  $\times 4 \rightarrow$  CMF  $\times 8$ ; E  $\times 4 \rightarrow$  CMF  $\times 4$ ; AC  $\times 4 \rightarrow$  paclitaxel  $\times 4$ (每两周方案,用促白细胞药物支持治疗); A  $\times 4 \rightarrow$  T( paclitaxel)  $\times 4 \rightarrow$  C  $\times 4$ (每两周方案,用促白细

胞药物支持治疗);FEC $\times 3 \rightarrow$ T(docetaxel) $\times 3$ 。

## 7.2 含 Trastuzumab 的方案

7.2.1 推荐方案 AC $\times 4 \rightarrow$ T(paclitaxel) $\times 4$  + 同时应用 Trastuzumab。

7.2.2 其他方案 Docetaxel $\times 3$  + Trastuzumab $\times 9$  周(每周方案) $\rightarrow$ FEC $\times 3$ ;TC(docetaxel/carboplatin) $\times 6$  + 同时应用 Trastuzumab;AC $\times 4 \rightarrow$ Docetaxel $\times 4$  + Trastuzumab;化疗结束后再应用 Trastuzumab。

7.2.3 新辅助化疗 T(paclitaxel) $\times 4$  + Trastuzumab $\rightarrow$ CEF $\times 4$  + Trastuzumab。

评:

●诚然,以上都是行之有效的方案。但临床上尚需考虑其毒副作用的程度。对无淋巴结转移者,我们较普遍应用 FAC/CAF $\times 6$  或 FEC/CEF $\times 6$  方案,对有淋巴结转移者常考虑含紫衫类药的联合化疗。作新辅助化疗时,指南中有 CEF + Trastuzumab 联合应用的方案,不一定照搬,必须严格选择病例和严密观察其毒副作用。

## 8 复发、转移乳腺癌的化疗方案

### 8.1 联合化疗方案

CAF/FAC(cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil);FEC(fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide);AC(doxorubicin/cyclophosphamide);EC(epirubicin/cyclophosphamide);AT(doxorubicin/docetaxel, doxorubicin/paclitaxel);CMF(cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil);Docetaxel/capecitabine;GT(gemcitabine/paclitaxel)。

### 8.2 联合 Trastuzumab 的化疗方案

Paclitaxel $\pm$  Carboplatin + Trastuzumab; Doce-taxel + Trastuzumab; Vinorelbine + Trastuzumab。

### 8.3 联合 Bevacizumab 的方案

Paclitaxel + Bevacizumab。

评:

●对未接受过蒽环类药化疗的复发、转移者,固然要首先考虑蒽环类药的联合化疗。但临床上面对的患者大多数都曾用过蒽环类药,必须咨询清楚,以免加重心脏毒性。在众多可选的方案中,评者较喜用 Docetaxel/capecitabine 方案。另外,指南中未列出而我们认为在临床上很有效果的 Vinorelbine + Cisplatin 方案,很值得考虑应用和进一步研究。

●对 HER-2 状况不明或可疑者,应重新(必要时再取样本)检测 HER-2 状



况。因为对于 HER-2 过表达者应用 Trastuzumab 是最佳的选择。

● Bevacizumab 是一种抗血管生成的靶向药物,有研究显示其可以改善晚期患者的无疾病进展生存,但未见提高总生存期。本药物价格昂贵,在临床上尚未普遍应用。

**【关键词】** 乳腺癌; 治疗; 指南

**【中图法分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2006-12-30)

(本文编辑:周艳)