

新版 CSCO 乳腺癌诊疗指南发布

从临床实践看指南进展

▲ 中国人民解放军第三〇七医院 乳腺肿瘤科 李峰 许凤锐 江泽飞



今年4月，2018版中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌指南V1版公布。新指南基于循证医学证据，兼顾诊疗产品的可及性，吸收精准医学新进展，更加重视中国学者的研究成果和CSCO专家意见，充分考虑我国乳腺癌专科医师需求和诊疗现状，由既往推荐方案和可选方案的分层更新为不同的推荐等级（分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级），更加便于在临床实践中参考应用。



病例分享

患者，女性，1975年1月生，2000年3月行右乳癌改良根治术，术后病理示：浸润性导管癌，Ⅲ级，肿块大小：（6×3）cm，淋巴结见转移（11/15）。免疫组化示：ER（-），PR（+），“HER2（++++）”。2001年3月起依次行FAC辅助化疗6周期，辅助放疗和托瑞米芬的辅助内分泌治疗。

分析一 定义病理学诊断标准

病理学诊断特别是分子分型诊断直接影响患者的预后判断及治疗选择。对于HER2阳性的定义，指南规定为免疫组化（+++）或ISH阳性，但由于该患者检测时（2000年）全国尚未推行标准化检测，因

此出现HER2（++++）的不规范情况，此时新指南明确指出，当临床医师对患者继往HER2状态结果存在疑虑时，建议重新检测并以最新结果为参考。经重新检测，该患者HER2表达为阴性。

分析二 辅助治疗的加减法

乳腺癌辅助化疗经历了从CMF到蒽环类再到紫杉类的发展。NSABP B15试验结果证实的4个周期的AC等效于CMF方案，9735试验证明TC与AC相比，带来了无病生存期（DFS）和总生存期（OS）的提高。9344、BCIRG001等试验进一步证实对于一些高危患者，术后辅助治疗可接受AC后序贯紫杉类（AC-T）

或同时联合紫杉类（TAC）的化疗。对于病例中淋巴结>4的高危患者，FAC在当时为标准治疗方案，如今随着治疗的发展，新指南将AC-T和密集AC-T方案作为这类患者的Ⅰ级推荐，证据等级为1A类，同时也新增FAC及CMF作为患者辅助化疗的Ⅲ级推荐，但证据等级较低，为2B类。

对于辅助内分泌治疗，

TAM是绝经前患者的标准治疗，近年来OFS+AI和OFS+TAM逐渐成为部分人群的优选方案。SOFT研究证实了联合OFS可带来获益，TEXT&SOFT研究结果进一步证明对于高危患者，OFS+AI获益更明显，因此2018版指南中也明确规定，对于淋巴结≥4个的患者，OFS+AI为Ⅰ级推荐，OFS+TAM为Ⅱ级推荐，TAM为Ⅲ级推荐。

表1 实际决策与指南推荐

	阶段	实际决策	同期指南推荐	2018 CSCO 乳腺癌指南推荐		
				Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
1	辅助化疗	FAC	CMF、FAC	AC-T、ddAC-T	TAC、FEC-T	FAC
2	辅助内分泌	托瑞米芬	TAM	OFS+AI	OFS+TAM	TAM
3	解救治疗（TAM失败后）	AI	AI	AI、氟维司群	AI+CDK4/6抑制剂	
4	解救治疗（AI失败后）	另一类AI	另一类AI、氟维司群	氟维司群	AI+依维莫司、氟维司群+CDK4/6抑制剂	另一类AI、TAM或托瑞米芬、孕激素

分析四 AI 失败后内分泌治疗选择

AI治疗失败的患者，可有几种方案：

第一，另一类AI。研究证实，对于停药大于12个月复发的患者可以继续使用AIs，停药12个月内复发的患者亦可换用另一类AI（如非甾体换用甾体）。尽管目前新的研究结果正在从数据上挑战AI作为晚期一线的地位，但结合目前的经济因素和药物可及性，AI仍是合理选择。

第二，氟维司群500mg。China CONFIRM中经AI治疗亚组，氟维司群500mg组较250mg

组无进展生存时间（PFS）延长1倍（5.8个月与2.9个月，HR=0.65），证实氟维司群500mg对于AI治疗后患者的临床优势。第三，AIs联合依维莫司。BOLERO-2研究证实非甾体类AI治疗失败后使用依西美坦联合依维莫司较单独使用依西美坦可显著改善患者PFS（7.8与3.2个月，HR=0.45）。

第四，氟维司群联合CDK4/6抑制剂。PALOMA3研究结果表明，Palbociclib联合氟维司群较单独使用

氟维司群可改善PFS（9.2个月与3.8个月，HR=0.422）。MONARCH 2研究结果也显示对于内分泌耐药的患者，氟维司群联合Abemaciclib可以带来更多的获益。

因此，新指南将以上方案均作为推荐方案，但基于药物疗效、可及性、适应症和医保情况，将氟维司群（2A）列为Ⅰ级推荐，将AI+依维莫司（1B）和氟维司群+CDK4/6抑制剂（1B）作为Ⅱ级推荐，另一类AI（2B）作为Ⅲ级推荐。

病例追踪一

该患者2002年4月发现肝转移，行肝转移瘤切除术，术后病理示：考虑乳腺转移，（1.5×1.5）cm；免疫组化：ER（+），PR（+），HER2（-）。术后接受TPH-TH巩固治疗。

分析三 TAM 失败后内分泌治疗选择

患者肝转移灶切除后，全身为无瘤状态，因而可以考虑内分泌巩固治疗。患者既往使用托瑞米芬辅助内分泌治疗期间进展，在复发转移的一线治疗中，北美试验、TARGET试验等研究证实晚期乳腺癌一线内分泌治疗中，芳香化酶抑制剂较TAM延长了无疾病进展时间，成为激

素受体阳性晚期乳腺癌一线基本策略。

近年来，氟维司群和AI+CDK4/6作为一线治疗的证据不断增多。FIRST和CONFIRM研究证实了氟维司群500mg的有效性，特别是现今氟维司群已进入国家医保目录，效价比进一步提高，因此，新指南明确指出，AI和氟维司

群为TAM治疗失败的患者Ⅰ级推荐，证据等级均为1A类。

虽然PALOMA-2等研究证实了AI+CDK4/6抑制剂相比单药AI可提高PFS，因此新指南也将其列为TAM失败后方案之一，但由于此类药物在我国未上市，因此仅作为Ⅱ级推荐，鼓励参加临床研究。

病例追踪二

该患者自2002年10月开始使用戈舍瑞林联合阿那曲唑，治疗期间患者定期复查，疾病控制良好，获益长达5年余。2007年8月发现右胸壁复发，行胸壁病灶切除术，病理示：乳腺癌复发，1.5cm×1cm，免疫组化：ER（+++），PR（+++），HER-2（+），Ki-67（++）。

病例追踪三

该患者使用戈舍瑞林联合阿那曲唑获益长达5年余，提示内分泌敏感，且全身肿瘤负荷不大，可以继续行内分泌治疗。患者实际先后接受了OFS+AI、OFS+氟维司群、OFS+氟维司群+依维莫司、OFS+AI+CDK4/6抑制剂等内分泌治疗，截至2018年5月，总结其解救治疗以来的详情，患者累计从内分泌治疗中获益长达126个月。

结语

可见，这是一例典型的内分泌依赖患者，一路从TAM→AI→氟维司群→依维莫司→CDK4/6抑制剂，伴随着新药的研发，指南的发展历程，从中可以清楚的看到乳腺癌内分泌治疗的发展及指南演变，而2018版CSCO乳腺癌诊疗指南，基于证据、兼顾可及和专家推荐等级，既体现最新的国际领域学术进展，又紧密联系我国患者实际及医疗保险制度，且实用性强，更加贴近于医生的临床实践。