

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

2020 v.2 乳腺癌NCCN中文版指南

译自：英文版 2020 v.2——February 05,2020

***William J. Gradishar, MD/Chair ‡ †**

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

***Benjamin O. Anderson, MD/Vice-Chair ¶ ¶**

Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

James Abraham, MD ‡ †

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Rebecca Aft, MD, PhD ¶ ¶

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Doreen Agnese, MD ¶ ¶

The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center- James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Kimberly H. Allison, MD ≠

Stanford Cancer Institute

Sarah L. Blair, MD ¶ ¶

UC San Diego Moores Cancer Center

Harold J. Burstein, MD, PhD †

Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Chau Dang, MD †

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Anthony D. Elias, MD †

University of Colorado Cancer Center

NCCN职员

Rashmi Kumar, PhD

Jennifer Burns

Sharon H. Giordano, MD, MPH †

The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Matthew P. Goetz, MD ‡ †

Mayo Clinic Cancer Center

Lori J. Goldstein, MD †

Fox Chase Cancer Center

Steven J. Isakoff, MD, PhD †

Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jairam Krishnamurthy, MD †

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Janice Lyons, MD §

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

P. Kelly Marcom, MD †

Duke Cancer Institute

Jennifer Matro, MD †

Abramson Cancer Center at the University of
Pennsylvania

Ingrid A. Mayer, MD †

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Meena S. Moran, MD §

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Joanne Mortimer, MD †

City of Hope National Medical

Ruth M. O'Regan, MD †

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Sameer A. Patel, MD Ÿ

Fox Chase Cancer Center

Lori J. Pierce, MD §

University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Hope S. Rugo, MD †

UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Amy Sitapati, MD †

UC San Diego Moores Cancer Center

Karen Lisa Smith, MD, MPH †

The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Mary Lou Smith, JD, MBA ¥

Research Advocacy Network

Hatem Soliman, MD †

Moffitt Cancer Center

Erica M. Stringer-Reasor, MD † ‡

O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Melinda Telli, MD † †

Stanford Cancer Institute

John H. Ward, MD ‡ †

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Jessica S. Young, MD ¶

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

继续

‡ 血液科/肿瘤科	§ 放射肿瘤科/放疗科
† 内科医学	Ÿ 整形外科
† 肿瘤内科	¶ 肿瘤外科
≠ 病理科	* 编委会成员讨论部分
¥ 患者权益代表	

NCCN乳腺癌专家组成员 指南更新概要

从NCCN乳腺癌指南中删除有关小叶原位癌的建议，[建议内容参见NCCN乳腺癌筛查与诊断指南。](#)

非浸润性乳腺癌：

[导管原位癌（DCIS）的检查和初始治疗（DCIS-1）](#)
[DCIS术后治疗和监测/随访（DCIS-2）](#)

浸润性乳腺癌：

[临床分期、检查（BINV-1）](#)

[临床分期为T1-3、N0-1、M0的局部治疗（BINV-2）](#)

全身辅助治疗

- [激素受体阳性、HER2阳性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-5）](#)
- [激素受体阳性、淋巴结阴性、HER2阴性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-6）](#)
- [激素受体阳性、淋巴结阳性、HER2阴性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-7）](#)
- [激素受体阴性、HER2阳性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-8）](#)
- [激素受体阴性、HER2阴性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-9）](#)
- [组织学类型良好的乳腺癌全身辅助治疗（BINV-10）](#)

[术前全身治疗前检查（BINV-11）](#)

[术前全身治疗后的全身辅助治疗（BINV-15）](#)

[监测/随访（BINV-16）](#)

[复发或IV期（M1）乳腺癌（BINV-17）](#)

[局部和区域复发乳腺癌的治疗（BINV-18）](#)

[复发或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗（BINV-19）](#)

[生物标志物检测原则（BINV-A）](#)

[乳腺癌专用MRI检查原则（BINV-B）](#)

[生育与节育控制（BINV-C）](#)

[外科腋窝分期（BINV-D）](#)

[腋窝淋巴结分期（BINV-E）](#)

[DCIS和浸润性乳腺癌切缘状态建议（BINV-F）](#)

[保乳治疗需要放射治疗的特殊考虑（BINV-G）](#)

[术后乳房重建的原则（BINV-H）](#)

[放疗原则（BINV-I）](#)

[男性乳腺癌的特别注意事项（BINV-J）](#)

[辅助内分泌治疗（BINV-K）](#)

[新辅助/辅助化疗方案（BINV-L）](#)

[术前全身治疗原则（BINV-M）](#)

[在辅助内分泌治疗的基础上是否增加辅助治疗的多基因分析（BINV-N）](#)

[绝经的定义（BINV-O）](#)

[ER和/或PR阳性复发或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗（BINV-P）](#)

[复发或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗方案（BINV-Q）](#)

[复发或IV期（M1）乳腺癌的靶向治疗和相应的生物标志物检测（BINV-R）](#)

[转移性乳腺癌的监测原则（BINV-S）](#)

特殊类型：

[叶状肿瘤（PHYLL-1）](#)

[Page's病（PAGET-1）](#)

[妊娠期乳腺癌（PREG-1）](#)

[炎性乳腺癌（IBC-1）](#)

[分期（ST-1）](#)

临床试验： NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理。特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

在NCCN成员机构中查找临床试验
nccn.org/clinical_trials/member_institutions.html

NCCN对证据和共识的分类：
除非特别指出，所有建议均达成2A共识。

[见NCCN证据和共识分类](#)

NCCN对优先干预的分类：
所有的推荐均认为是合适的。

[见NCCN对优先干预的分类](#)

NCCN指南®反映了作者们对目前认可的治疗方法的共识。欲参考或应用这些指南的临床医师应根据个人具体的临床情况作出独立的医学判断，以决定患者所需的护理和治疗。任何寻求使用这些指南的病人或非医务人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN指南编译力求精准表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性，也不承认任何无限制的担保、表达及暗示。NCCN不保证指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

NCCN乳腺癌指南从2020年第一版更新至2020年第二版的更新内容包括：

[BINV-22](#)和[BINV-24](#)

- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki添加到复发或 IV期 (M1) HER2阳性乳腺癌患者的全身治疗选择。
- 新增脚注xxx：Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki适用于经过 ≥ 2 线HER2靶向治疗的转移性方案。该药物不适用于肺炎或间质性肺炎 (ILD) 患者。

[BINV-Q](#)

- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki添加到复发转移性或IV期 (M1) HER2阳性乳腺癌患者的全身治疗其他推荐方案。
- 新增脚注k：Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki适用于经过 ≥ 2 线HER2靶向治疗的转移性方案。该药物不适用于肺炎或间质性肺炎 (ILD) 患者。
- 新增参考文献：Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510. [Epub ahead of print]
- 修改脚注i：不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶的皮下注射剂替代曲妥珠单抗-美坦辛偶联物或Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。（同适用于BINV-P，脚注g）

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

全部

- 修改：“多基因检测”改为“基因表达检测”，应用于全部指南。
- 将各BINV页面的脚注增加/修改如下：
 - 修改脚注y：包括髓样和微乳头状亚型。根据WHO，无特定类型（NST）的腺癌包含多种类型，包括：髓样癌、神经内分泌表达癌以及其他罕见类型。
 - 增加新脚注z：有一些罕见的化生性癌亚型（如低分级腺鳞癌和低分级纤维瘤样癌）被认为在未经全身辅助治疗的情况下预后良好。
 - 增加新脚注aa：与良好的预后有关，良好的组织学类型应该是单纯的（手术切除>90%为组织学良好，而非仅仅根据空心针刺活检），且不是高级别和HER2阴性。如果出现不典型的病理和临床特征，可考虑按导管/NST进行治疗（见BINV-4）。
 - 增加新脚注bb：如果检查结果异常、不一致或模棱两可，那么应该关注组织学与激素受体和HER2状态的关联。见生物标志物检测原则（BINV-A）。
 - 修改新脚注cc：乳腺癌的ER和PR的表达水平由低（1%-10%）到高。ER/PR低表达肿瘤的生物行为可能与ER/PR阴性肿瘤更为相似，因此在制定辅助治疗决策时，应予以考虑。尽管IHC染色检测ER、染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但关于ER弱阳性（1%-10%）的数据极少。根据研究报告，ER弱阳性存在异质性，其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。见生物标志物检测原则（BINV-A）。

DICIS-2

- 删除从流程和脚注指向NCCN降低乳腺癌风险指南的链接。

BINV-1

- 首要路径
 - 注明该路径适用于不考虑术前系统的患者。
 - 把腋窝评估和检查移到BINV-11。
 - 修改脚注k: MRI有助于识别腋窝和/或内乳淋巴结病变。见乳腺癌专用MRI检查原则（BINV-B）
 - 新增链接指向妊娠期乳腺癌检查PREG-1。
- 修改考虑术前全身治疗的标准为≥T2或≥N1，并新增链接到BINV-M获得更多信息。
 - 删除脚注：见术前全身治疗原则（BINV-M）和见检查（BINV-11）
 - 新增链接指向诊断为炎性乳腺癌IBC-1。

BINV-2

- 删除术前全身治疗的标准并链接到BINV-11
- 新增脚注s：对于符合ACOSOG Z0011标准的患者，考虑切线野/高切线野放疗。

BINV-3

- 新增脚注w：当发生微转移（0.2-2.0毫米）且没有进行腋窝清扫的患者，当考虑放疗时应评估其他危险因素。

BINV-4

- 组织学进行修改或注明。（同样适用于后面章节）

BINV-5

删除脚注：对于小叶导管混合癌，应根据导管成分进行分级，并根据该分级进行治疗。对于化生癌，组织学分级的预后价值不确定。然而，当化生癌特定组织学亚型存在并占肿瘤40%以上时，亚型为独立预后变量。

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

[BINV-6](#)

- 修改脚注kk：其他预后基因表达检测基因表达测定被认为可以帮助评估复发风险，但并未证实可以预测化疗获益。
- 修改脚注ll：组织学分级较低且无淋巴浸润的T1b肿瘤患者应予单纯内分泌治疗，因为TAILORx研究不包括此类肿瘤患者。
- 修改脚注mm：TAILORx研究的探索性分析显示，证实随机分组接受辅助化疗的、年龄≤50岁女性的远处复发风险较低。在复发评分为16~25、年龄≤50岁的女性患者中，年轻患者从化疗中有潜在获益。参见讨论。

[BINV-9](#)

- 新增脚注ss：对于某些高风险人群（如组织学分级较高的年轻女性），可以考虑辅助化疗（2B类）。见（BINV-L）

[BINV-10](#)

- 修改底部路径，对于ER阴性且PR阴性、HER2阴性的乳腺癌患者新增如下建议：有限的证据支持，仅仅对于淋巴结阳性的患者，考虑全身/靶向治疗情况下进行局部治疗。
- 新增脚注tt：不伴有明确浸润的包裹状乳头状癌（EPC）分期为pTis，因为其生物学行为类似于DCIS（根据AJCC）。基于WHO标准，实体乳头状癌（SPC）根据原位或浸润性进行划定，不过这两种类型均预后良好。

[BINV-11](#)

- 修改：临床分期：≥T2,M0或≥N1,M0；
- 检查：
 - 新增：腋窝淋巴结检查，包括超声和可疑淋巴结的穿刺活检。
 - 新增：妊娠患者链接到PREG-1。
 - 把乳腺MRI（可选）移动到“可考虑的其他检查”下面。
 - 将检查后的“对于潜在可手术乳腺癌”改为“可手术乳腺癌”
 - 修改脚注vv：腋窝淋巴结活检时，应该用夹子或纹身进行标记，以便最终手术时确定活检阳性淋巴结已被切除。

[BINV-12](#)

- 该页已经重大修改。关于腋窝淋巴结评估/活检的建议已被移至BINV-D。
- 新增脚注ww：如果确定淋巴结状态将影响手术和/或全身治疗的选择，那么术前全身治疗之前考虑术前哨淋巴结活检。

[BINV-13](#)

- 修改标题：潜在可手术病变：术前全身治疗和术后治疗和辅助治疗。
- 新增辅助治疗选择并链接至BINV-15，以获取关于辅助全身治疗选择的更多信息。
- 修改脚注xx：准确评估乳腺内肿块和区域淋巴结对术前全身治疗的反应是非常困难的，应提供有异常的体检和影像检查（乳房x线和/或乳腺超声和/或乳腺MRI）资料...
- 增加脚注yy：如果术前未完成计划疗程，则术后要完成计划化疗。（同适用于BINV-14）

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

[BINV-14](#)

- 修改标题：不可手术或局部晚期病变（非炎性）：术前全身治疗及其后续治疗。
- 增加辅助治疗选择并链接至BINV-15，以获取关于辅助全身治疗选择的更多信息。

[BINV-15](#)

- 该页已经重大修改，增加根据术前治疗效果选择术后全身辅助治疗方案。该页面适用于可手术和不可手术病变的术前全身治疗后全身辅助治疗（原BINV-14和BINV-16已被该新流程替换）。
- 新增脚注ccc：如果HER2靶向治疗和/或内分泌治疗有指征，可与放疗同时进行。如果卡培他滨有指征，应于放疗完成后用药。

[BINV-16](#)

- 新增脚注eee：地舒单抗停药后有自发骨折的病例报告。

[BINV-17](#)

- 新增检查项目：进行生物标志物检查以确定其他靶向治疗的可选药物，参见复发或IV期（M1）病变的其他靶向治疗及其相关生物标志物检查。
- 删除：对于考虑化疗的HER2阴性肿瘤患者，强烈考虑进行BRCA1/2检查。
- 修改并移至BINV-R：
 - 对于激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌，通过肿瘤活检或液体活检对PIK3CA突变进行评定，以确定适合alpelisib + 氟维司群的患者。
 - 对于三阴性乳腺癌，对肿瘤浸润免疫细胞PD-L1表达生物标志物状态进行评估，以确定最有可能获益于阿特利珠单抗 + 白蛋白结合紫杉醇的患者。
- 该脚注移至BINV-R：可对肿瘤组织或外周血液循环肿瘤DNA（液体活检）进行PIK3CA突变检查。如果液体活检阴性，那么推荐进行肿瘤组织检查。
- 新增脚注jjj：关于脑转移的治疗，参见NCCN中枢神经系统癌症指南。

[BINV-19](#)

- 修改脚注qqq最后一行：唑来膦酸的最佳疗程为每月×12，随后每季度每12周。

[BINV-20](#)

- 无内脏转移且1年内曾经进行内分泌治疗，绝经前和绝经后
 - 修改：“不同的内分泌治疗±CDK4/6或mTOR抑制剂”改为“全身治疗”。
- 无内脏转移且1年内未曾进行内分泌治疗：
 - 绝经前，修改首选治疗方案，卵巢切除或抑制 + 内分泌治疗 ± CDK4/6抑制剂全身治疗
 - 绝经后，治疗方案改为“全身治疗”
- 新增脚注uuu：如果初始内分泌治疗失败，转换至其他内分泌治疗方案。
- 删除脚注并移至BINV-P：两项随机对照研究证实，氟维司群 + CDK4/6抑制剂（哌柏西利、瑞波西利）一线治疗优于氟维司群单药。

[BINV-21](#)

- 疾病进展或毒性反应无法耐受，修改首选治疗方案：如果不是内分泌难治性乳腺癌，考虑其他线内分泌治疗方案 ± 靶向治疗方案（参见BINV-P二线治疗方案）
- 修改脚注www：如果CDK4/6抑制剂治疗时疾病进展，那么无有限数据支持下一线治疗...

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

BINV-25

- 新增脚注ffff：对于三阴性乳腺癌（TNBC），对肿瘤浸润免疫细胞PD-L1表达进行评定，以确定适合阿特殊单抗+白蛋白结合紫杉醇的患者。对BRCA1/2突变进行评定，以确定适合PARP抑制剂单药治疗的患者。参见复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查（BINV-R）。

BINV-A (2/2)

- 新增页：激素受体的生物标志物检查原则。

BINV-C

- 修改第四点：在放疗、化疗、内分泌治疗期间，以及曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗期间或治疗完成6个月内，患者不应妊娠。
- 修改第八点：不推荐化疗和内分泌治疗期间，以及曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗完成6个月内进行母乳喂养。

BINV-D

- 该页已经重大修改，新增术前化疗患者腋窝分期建议。

BINV-E

- 结尾新增：淋巴水肿是腋窝淋巴结手术后淋巴系统损伤可能引起的副作用。淋巴水肿的早期发现诊断，是优化治疗的关键。考虑对有淋巴水肿风险因素的患者进行治疗前双臂测量。参见NCCN生存指南：淋巴水肿（SLYMPH-1）。

BINV-I

- 个体化放疗的优化
 - 修改第四小点：俯卧位可能有助于进一步减少邻近正常组织，尤其心肺以及邻近正常组织的放疗剂量。
 - 修改第六点：在特殊情况下当采用某些技术（例如胸部俯卧）时，可以适当增加影像检查频次。不推荐常规进行每天影像检查。
- 区域淋巴结放疗
 - 修改第二小点：根据乳房切除术后放疗随机对照研究和最新研究，区域淋巴结放疗时强烈推荐内乳淋巴结放疗，包括第1~3肋间隙。内乳淋巴结放疗时应该评估淋巴结体积以制定放疗剂量计划应该采用剂量体积直方图（DVHs）对正常组织，尤其心肺放疗剂量以及剂量限制放疗剂量限制—正常组织（心肺）放疗剂量以及放疗计划靶区（PTVs）进行评估。
- 加速部分乳房照射
 - 修改第一点：初步研究表明，APBI与标准全乳放疗（WBRT）相比，某些低风险早期乳腺癌患者的局部控制率可能相似。不过，与标准WBRT相比，若干最新研究表明APBI美观结局较差。随访数据有限，研究正在进行。
- 术前全身治疗
 - 修改：对于术前全身治疗患者，根据乳腺癌诊断时（术前全身治疗之前）病变最高分期（例如临床分期、病理分期、肿瘤特征）和术前全身治疗后的病理结果进行术后辅助放疗。

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

[BINV-J \(1/2\)](#)

- 修改第一点：乳腺癌临床研究的男性患者专门针对男性乳腺癌的临床研究极少。
- 修改第二点：虽然男性与女性的乳腺癌之间存在某些生物学和临床差异，但是男性乳腺癌的管理总体上总体而言类似于对女性乳腺癌的管理。
- 修改第二小点：乳房手术：根据历史数据，乳腺癌男性的乳房切除术多于保乳手术。不过，男性保乳治疗越来越多，并且不断变化的数据表明，男性保乳与乳房切除术的效果相似，并且安全可行。对于男性，应该按照与女性相似的标准进行保乳或乳房切除术的决策。虽然某些男性乳腺癌病例可以进行部分乳房切除术，但是通常仅用于合并症严重的老年男性，或者男性患者希望保留乳头并且愿意进行放疗。如同相似病变女性的指征。
- 修改最后一小点：晚期病变的全身治疗：男性晚期乳腺癌的治疗与女性相似。不过，给予芳香酶抑制剂时，应该同时给予促性腺激素释放激素类似物。现有数据表明，氟维司群对于男性的效果与女性相似。乳腺癌男性临床研究尚未对CDK4/6抑制剂+芳香酶抑制剂或氟维司群、mTOR抑制剂和PIK3CA抑制剂等新药进行系统评估。不过，现有真实世界数据表明其有效性和安全性相似，故根据主要由晚期乳腺癌女性参加的研究数据推断，向男性推荐这些药物是合理的。虽然尚未对CDK4/6抑制剂和mTOR抑制剂等新药用于男性进行评估，但是根据来自晚期乳腺癌女性研究的数据，向男性推荐这些新药是合理的。

[BINV-J \(2/2\)](#)

- 参考文献更新。
- #### [BINV-K](#)
- 芳香酶抑制剂辅助治疗5年之后，对于乳腺癌诊断时已绝经患者，推荐维持芳香酶抑制剂治疗延长时间由5年改为3~5年。
 - 新增脚注a：如果患者未绝经，推荐先评估激素状态，再考虑其他内分泌药物。

[BINV-L](#)

- 对于某些三阴性乳腺癌患者，增加术前新辅助治疗方案的其他推荐：
 - 紫杉醇周疗+卡铂
 - 多西他赛+卡铂。
- 新增脚注j：铂类药物用于三阴性乳腺癌术前新辅助治疗仍存在争议。若干研究表明，联合卡铂，病理完全缓解（pCR）率较高。不过，长期结局仍然未知。对于大多数患者（包括BRCA突变携带者），不推荐铂类药物常规用于三阴性乳腺癌术前新辅助治疗，但是可以考虑用于某些患者（例如需要获得较好局部控制者）。不推荐铂类药物用于术后辅助治疗。如果将铂类药物加入意环类化疗方案，那么化疗最佳顺序以及紫杉类药物选择尚未确定。

[BINV-L \(3/6\)](#)

- 新增了治疗方案，并且更新了剂量信息。

[BINV-L \(6/6\)](#)

- 参考文献更新。

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

[BINV-M \(1/2\)](#)

- 将术前全身治疗的获益和标准从第2页移至第1页。
- 术前全身治疗指征。
 - 修改第二点：对于可手术乳腺癌患者，术前全身治疗首选：
 - 增加：HERT2阳性和三阴性乳腺癌，如果T≥2或N≥1。
 - 增加：如果需要时间决定手术方案。

[BINV-M \(2/2\)](#)

- 修改第六点：HER2阳性乳腺癌患者术前应予曲妥珠单抗全身治疗至少9周。
- 修改第八点：术前治疗期间应通过临床检查和影像检查对肿瘤缓解情况进行常规评定（参见BINV-13脚注t）。

[BINV-N](#)

- 表格简化。

[BINV-N \(3/4\)](#)

- 新增12基因对治疗的意义：基于3746例淋巴结阴性或淋巴结阳性，激素受体阳性、HER2阴性、T1-T3期肿瘤的患者，经内分泌治疗±化疗治疗的女性队列的前瞻性分析，该风险评分可预测化疗的获益。
- 新增乳腺癌指数（BCI）对治疗的意义：aTTom研究二次分析结果表明，在激素受体阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者中，高BCI（HOXB13/IL17BR）（H/I）患者经他莫昔芬辅助治疗从5年延长至10年获益显著。相反，低BCI（H/I）患者未从延长辅助治疗中获益。

[BINV-N \(4/4\)](#)

- 参考文献更新。

[BINV-P](#)

- HER2阴性，绝经后或绝经前但接受卵巢切除/抑制：
 - 将首选方案拆分为一线治疗首选方案 and 二线及后线治疗首选方案。
 - 一线治疗首选方案增加：选择性ER下调剂（氟维司群，1类）±非甾体芳香酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑）（1类）。
 - 特殊情况可选方案删除：瑞波西利+他莫昔芬（1类）
- 删除脚注：CDK4/6抑制剂（阿贝西利、哌柏西利、或瑞波西利）+芳香酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑、或依西美坦）或氟维司群可以作为绝经后或绝经前（切除卵巢或LHRH激动剂抑制）激素受体阳性、HER2阴性、转移性乳腺癌患者一线治疗方案。氟维司群+CDK4/6抑制剂（如哌柏西利，瑞波西利）已被两项随机对照研究用于一线治疗。
- 修改脚注b：在阿那曲唑基础上联合氟维司群，可以显著延长至疾病进展时间和总生存。
- 增加脚注：参见复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查（BINV-R）。
- 删除脚注：由于存在心电图QTc间期延长的风险，不推荐瑞波西利+他莫昔芬作为一线治疗首选方案，但是在特殊情况下，可以作为激素受体阳性、HER2阴性、卵巢抑制或切除的绝经前、转移性乳腺癌的一线治疗可选方案。

NCCN乳腺癌指南从2019年第三版更新至2020年第一版的更新内容包括：

[BINV-Q \(1/6\)](#)

- HER2阴性
- 将靶向治疗方案移至BINV-R并链接至该页治疗方案表。
- 在特殊情况治疗方案中，增加卡铂+紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇
- HER2阳性乳腺癌：在其他推荐治疗方案中增加来那替尼+卡培他滨（2B类证据）
- 删除脚注：对于三阴性乳腺癌患者，评定肿瘤浸润免疫细胞PD-L1生物标志物状态，可以确定最有可能从阿特利珠单抗+白蛋白结合紫杉醇获益的患者。
- 新增脚注：
 - 参见复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查（BINV-R）。
 - 关于脑转移的治疗，参见NCCN中枢神经系统癌症指南。

[BINV-Q \(2/6\)](#)

- 为新的治疗方案增加剂量信息。
- 靶向治疗剂量移至BINV-R。

[BINV-Q \(4/6\)](#)

- 修改曲妥珠单抗+长春瑞滨治疗方案中长春瑞滨的剂量。
- 为新的治疗方案增加剂量信息。

[BINV-Q \(5/6\)](#)

- 参考文献更新。

[BINV-R](#)

- 新增章节，标题：复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查。
- 在特殊情况下选择中，增加FDA批准药物：
 - 拉罗替尼（2A类）
 - 恩曲替尼（2A类）
 - 喷洛利珠单抗（2A类）

[BINV-S](#)

- 增加监测内容：临床医师应与患者共同决策，充分考虑患者偏好。

[PHYLL-1](#)

- 未行腋窝分期的广泛切除术后，增加“临床随访3年”。
- 修改脚注c：对于恶性或中性病变，广泛切除意味着...

[PREG-1](#)

- 新增检查。
- 新增脚注a：CT扫描和核成像禁用于妊娠期。
- 修改脚注：妊娠前三个月不应进行化疗，并且妊娠期不应进行放疗。推荐肿瘤科与产科团队合作，计划妊娠期全身治疗的最佳时机。

[ICB-1](#)

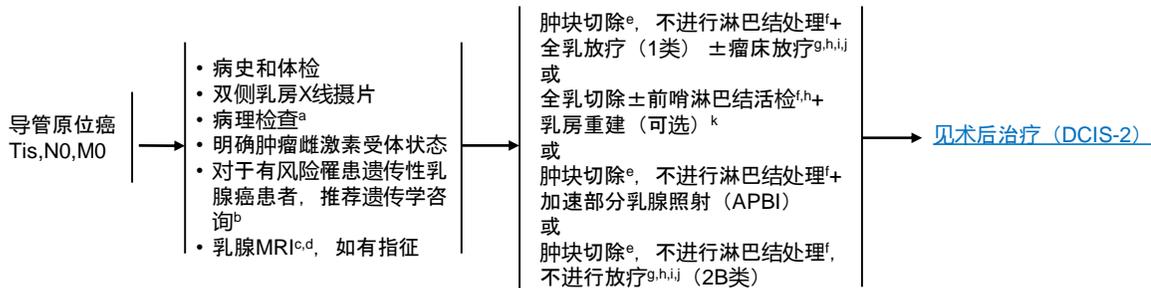
- 检查
 - 修改第一点：由多学科团队进行病史询问、体格检查并获取医学影像。
 - 删除：胸部CT造影（如果出现肺部症状）

导管原位癌 (DCIS)

诊断

检查

初诊治疗



^a指南专家组支持对所有浸润与非浸润乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范模式。<http://www.cap.org>

^b见[NCCN遗传性/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢](#)

^c乳腺癌专用MRI检查原则(BINV-B)

^dMRI的使用并没有显示出增加了阴性切缘的可能行或者减少转变为全乳切除的可能性。目前尚缺乏数据证明MRI能改善长期预后。

^e对于希望保乳的患者，（如切缘阴性）可行再次切除以得到切缘阴性的结果。对于肿块切除不能获得足够手术切缘的患者，应该接受全乳切除。对于足够切缘的定义，见[DCIS和浸润性乳腺癌的切缘状态推荐意见 \(BINV-F\)](#)

^f对于看似单纯的DCIS患者，在没有浸润性癌证据或未证实存在腋窝转移性疾病的情况下，不应进行全腋窝淋巴结清扫。但是，对于一小部分看似单纯的DCIS患者，在最终手术时，可能发现浸润性癌。因此，对于看似单纯的DCIS患者，如果拟行全乳切除术或切除病灶的解剖部位时，强烈考虑术先行哨淋巴结手术，否则由于局部解剖结构已经受到严重影响，以后恐怕难以再行前哨淋巴结手术。

^g见[放疗原则 \(BINV-I\)](#)

^h在全乳切除或者再次切除过程中，发现有浸润性疾病的患者，应作为临床I期或II期病变进行处理，同时包括淋巴结分期。

ⁱ见[保乳治疗需要放射治疗的特殊考虑 \(BINV-G\)](#)

^jDCIS保乳术后的全乳放疗可以降低约50%的复发风险。复发中约一半的是浸润性癌，一半是DCIS。影响局部复发的因素有：肿块可触及、体积大、级别高、切缘距离肿瘤近或切缘阳性、年龄<50岁。如果患者和医生认为个体风险为“低”，一些患者可仅接受手术切除治疗。如果符合RTOG 9804研究中关于低风险DCIS的定义（包括筛查发现的DCIS、低至中等核分级、肿瘤大小≤2.5cm，手术切缘阴性且距瘤床>3mm），那么经选择的低风险DCIS患者可以考虑接受APBI

^k见[术后乳房重建的原则 \(BINV-H\)](#)

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

保乳手术 (BCS) 后降低同侧乳腺癌风险的治疗：

- 以下情形考虑内分泌5年治疗：
 - ▶ 接受保乳手术（肿块切除）和放疗的患者^m（1类），尤其是ER阳性的DCIS患者。
 - ▶ 对于ER阳性的DCIS患者，内分泌治疗的获益情况不确定。
 - ▶ 仅接受保乳手术的患者ⁿ
- 内分泌治疗：
 - ▶ 绝经前：他莫昔芬^m
 - ▶ 绝经后：他莫昔芬^m或AI（对于<60岁或担心血栓栓塞的病人使用AI有一定优势）
- 降低对侧乳腺癌风险的治疗
- 降低风险相关咨询

- 每6~12个月进行病情随访并行体检，持续5年，以后每年1次
- 每12个月进行乳房X线摄片（保乳治疗，6-12个月后进行首次乳房X线摄片检查，2B类）

现有数据表明，内分泌治疗可以降低保乳术后同侧乳腺癌风险，还可以降低乳房切除或保乳手术的ER阳性患者的对侧乳腺癌风险。尽管生存优势尚未被证实，但是进行个体化的风险/获益比也是很重要的。

^m对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者，不推荐行CYP2D6基因检测。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

分期

检查^aT0-3,N1,M0
T1-3,N0-1,M0
(如果不考虑术前全身治疗)

- 病史和体检
- 影像：
 - 双侧乳房X线摄片
 - 必要的超声检查
 - 乳腺MRI^b (可选)，特别对于经X线摄片查出的隐性肿瘤
- 病理检查^c
- 明确肿瘤雌激素受体/孕激素受体 (ER/PR) 及HER2状态^d
- 对于有风险罹患遗传性^e乳腺癌患者，推荐遗传学咨询
- 对所有具有生育潜能的女性进行妊娠检测^f (如妊娠，[见PREG-1](#))
- 评估心理痛苦^g

当出现转移性乳腺癌症状或体征^h，考虑增加检查：

- 全血细胞计数 (CBC)
- 全面的代谢检查，包括肝功能检查，碱性磷酸酶
- 如果出现局部骨痛或碱性磷酸酶升高，行骨扫描或氟化钠PET/CTⁱ (2B类)
- 如果出现碱性磷酸酶升高、肝功能异常、腹部不适症状或腹部盆腔体检异常，行腹部±盆腔增强CT或MRI增强检查
- 胸部增强CT检查 (如果出现肺部症状)
- FDG PET/CT^{j,k} (可选)

[见局部治疗 \(BINV-2\)](#)如果考虑术前全身治疗
T≥2 或 N≥1(适合术前全身治疗，[见BINV-M](#))[见可手术乳腺癌患者的术前全身治疗：检查 \(BINV-11\)](#)

复发或IV期(M1)

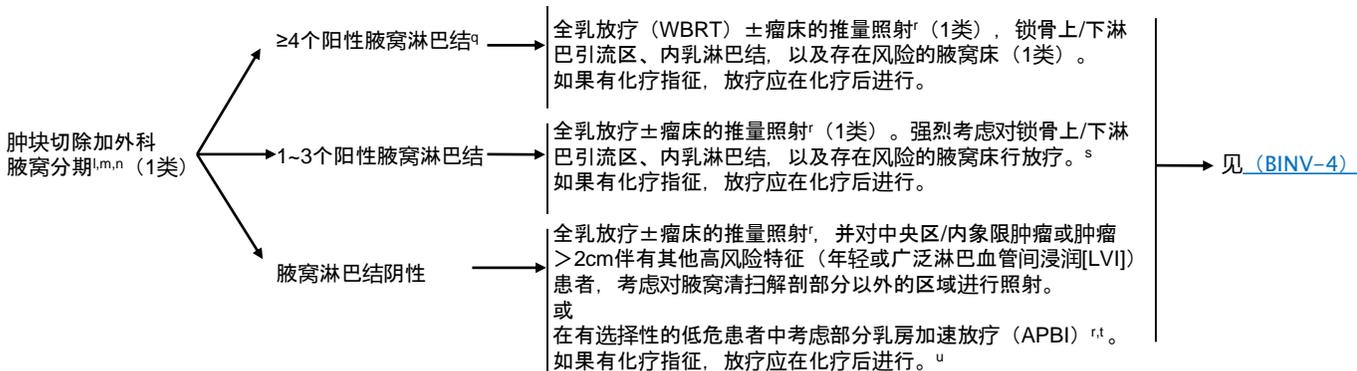
[见复发或IV期\(M1\)：检查 \(BINV-17\)](#)

炎性乳腺癌 (IBC) 的临床病理诊断

[见炎性乳腺癌 \(IBC-1\)](#)^a帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具。参见[NCCN老年肿瘤指南](#)。^b乳腺MR有助于识别腋窝和/或内乳淋巴结病变。[见乳腺癌专用MRI检查原则 \(BINV-B\)](#)^c指南专家组支持对所有浸润与非浸润乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范模式。<http://www.cap.org>^d[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)^e[见NCCN遗传性/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢](#)^f[见生育和节育 \(BINV-C\)](#)^g[见NCCN忧伤管理指南](#)^h常规的系统分期不适合没有症状的早期乳腺癌。如果进行了FDG PET/CT检查，在PET和CT组上都清楚地显示骨转移，那么就没有必要做骨扫描或氟化钠PET/CT。ⁱFDG PET/CT可以与CT同时做。PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。^kFDG PET/CT除了应用于标准的分期研究之外，还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。^o注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

临床分期为T1-3,N0-1,M0 期患者的局部治疗^a

全乳切除加外科腋窝分期^{l,m,o} (1类) ± 乳房重建^p → [见局部治疗 \(BINV-3\)](#)

^a帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具。参见[NCCN老年肿瘤指南](#)。

^l见[外科腋窝分期 \(BINV-D\)](#)。

^m见[腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#) 和 [浸润性癌的边缘状态 \(BINV-F\)](#)。

ⁿ见[保乳治疗需要放射治疗的特殊考虑 \(BINV-G\)](#)。

^o除了[NCCN遗传性/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢](#) 和 [NCCN降低乳腺癌风险指南](#) 的概述, 对已知的单侧乳腺癌患者不推荐进行对侧乳腺预防性切除。在考虑时, 应权衡从对侧乳腺预防性切除获得的微小利益与同侧乳腺癌复发的风险、双乳切除患者的心理压力和社会问题以及进行对侧乳腺切除术所伴随的手术风险。此外, 强烈反对对接受保乳手术的患者进行预防性对侧乳腺切除术。

^p见[术后乳房重建的原则 \(BINV-H\)](#)。

^q考虑影像学检查进行全身分期, 包括胸/腹/盆腔诊断性增强CT、骨扫描和可选的FDG PET/CT ([见BINV-1](#))。

^r见[放射治疗原则 \(BINV-I\)](#)。

^s对于符合ACOSOG Z0011标准的患者, 考虑切线野/高切线野放疗。

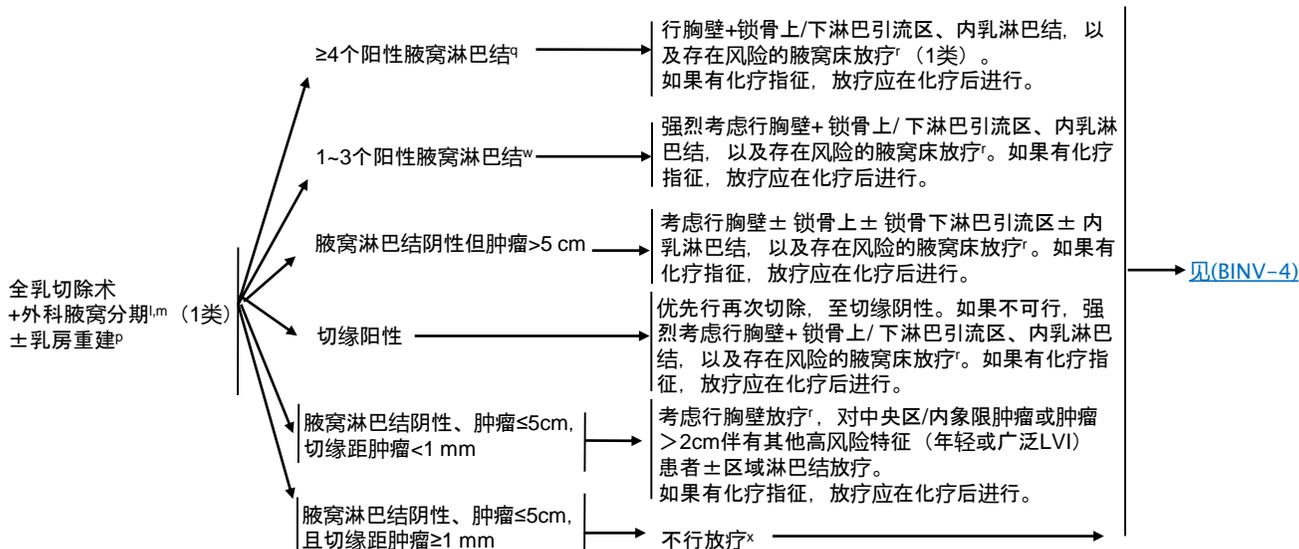
^tPBI可在化疗前给予。

^u对于年龄≥70岁、雌激素受体阳性、淋巴结阴性, T1且接受辅助内分泌治疗的患者可免于乳腺放疗 (1类)。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

临床分期为T1-3,N0-1,M0 患者的局部治疗^{a,v}

^a帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具。参见[NCCN老年肿瘤指南](#)。

^l见[外科腋窝分期 \(BINV-D\)](#)。

^m见[腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#)和[见DCIS和浸润性乳腺癌的切缘状态推荐意见 \(BINV-F\)](#)。

^p术后乳房重建的原则 (BINV-H)。

^q考虑影像学检查进行全身分期，包括胸/腹±盆腔诊断性增强CT、骨扫描和可选的FDG PET/CT (见BINV-1)。

^r见[放射治疗原则 \(BINV-I\)](#)。

^v参见[男性乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

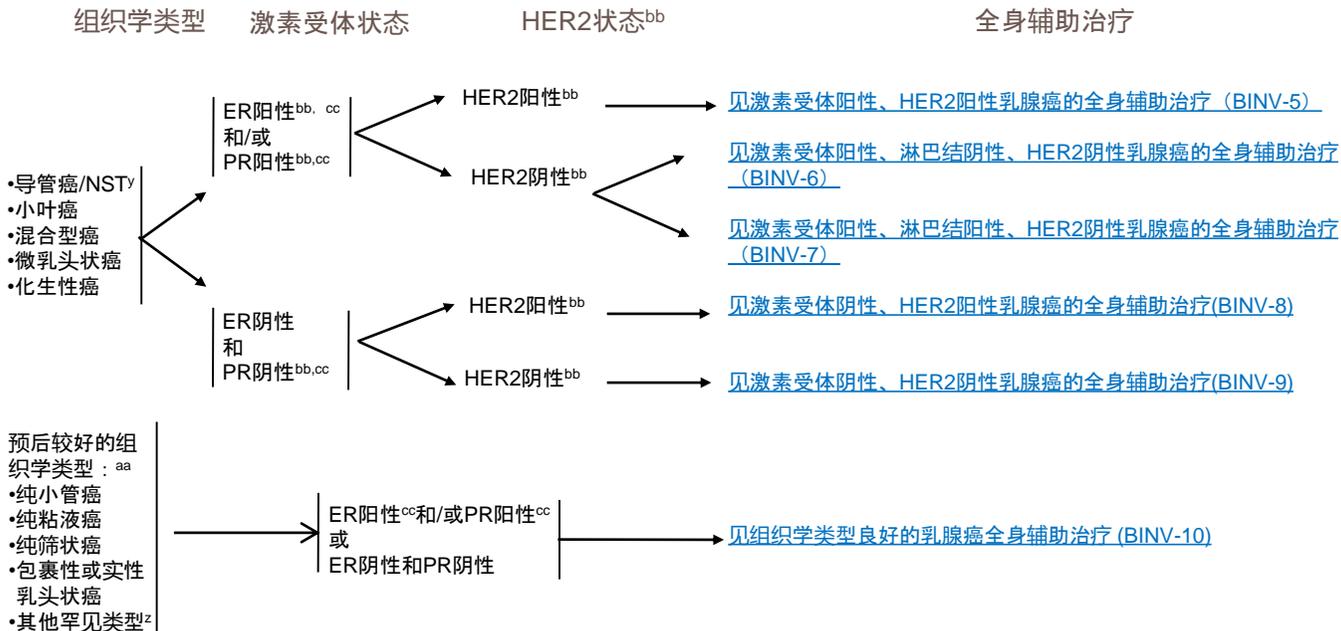
^w当发生微转移（0.2~2.0毫米）且没有进行腋窝清扫的患者，当考虑放疗时应评估其他危险因素。

^x对于有多重高风险复发因素的患者，包括中央区/内象限肿瘤或肿瘤>2cm伴有其他高风险特征如年轻或广泛LVI，应考虑术后放疗。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌



^y根据WHO，无特定类型（NST）的腺癌包含多种类型，包括：髓样癌、神经内分泌表达癌以及其他罕见类型。

^z有一些罕见的化生性癌亚型（如低分级腺鳞癌和低分级纤维瘤样癌）被认为在未经全身辅助治疗的情况下预后良好。

^{aa}与良好的预后有关，良好的组织学类型应该是单纯的（手术切除>90%为组织学良好，而非仅仅根据空心针穿刺活检），且不是高级别和HER2阴性。如果出现不典型的病理和临床特征，可考虑按导管/NST进行治疗。

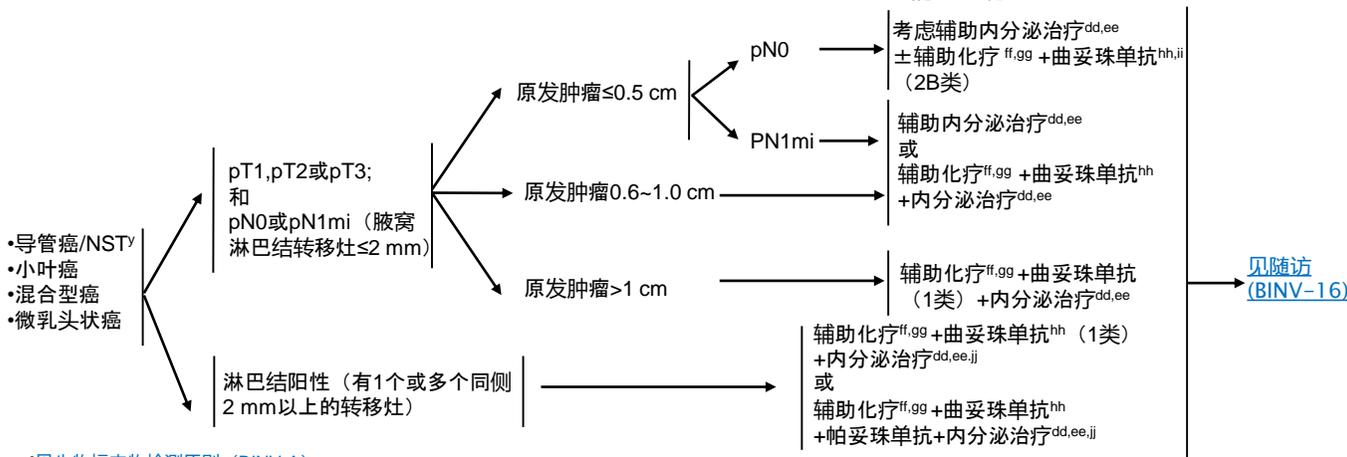
^{bb}如果检查结果异常、不一致或模棱两可，那么应该关注组织学与激素受体和HER2状态的关联。 [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{cc}尽管IHC染色检测ER，染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但关于ER弱阳性（1%-10%）的患者的数据极少。根据研究报告，ER弱阳性存在异质性，其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。 [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

激素受体阳性、HER2阳性的乳腺癌患者的全身辅助治疗^{c,v,cc}

^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)

^v见男性乳腺癌的特殊考虑 (BINV-J)

^y根据WHO, 无特定类型 (NST) 的腺癌包含多种类型, 包括: 髓样癌、神经内分泌表达癌以及其他罕见类型。

^{cc}尽管IHC染色检测ER, 染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于ER弱阳性 (1%-10%) 的数据极少。根据研究报告, ER弱阳性存在异质性, 其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^{dd}在接受辅助治疗的绝经后 (包括自然和诱发) 乳腺癌患者, 考虑双磷酸盐辅助治疗。

^{ee}证据表明, 对于激素受体阳性的绝经前患者, 手术或者放射卵巢去势带来的获益与单独CMF相似。见辅助内分泌治疗 (BINV-K)

^{ff}以化疗和内分泌治疗在进行辅助治疗时, 应该先进行化疗, 再进行内分泌治疗。现有数据显示, 放疗和内分泌治疗序贯或同时进行都是可以的。见辅助内分泌治疗 (BINV-K) 和新辅助/辅助治疗方案 (BINV-L)

^{gg}目前只有有限的证据建议>70岁的患者行化疗。见NCCN老年肿瘤临床实践指南。

^{hh}肿瘤分期为T1a和T1b且淋巴结阴性的患者即使HER2扩增或过表达, 预后也通常较好。该类人群尚未在现有的随机试验中进行研究。该类患者是否使用曲妥珠单抗治疗必须要权衡曲妥珠单抗已知的毒副作用, 例如心脏毒性和该药对该类患者尚未确定的绝对获益。

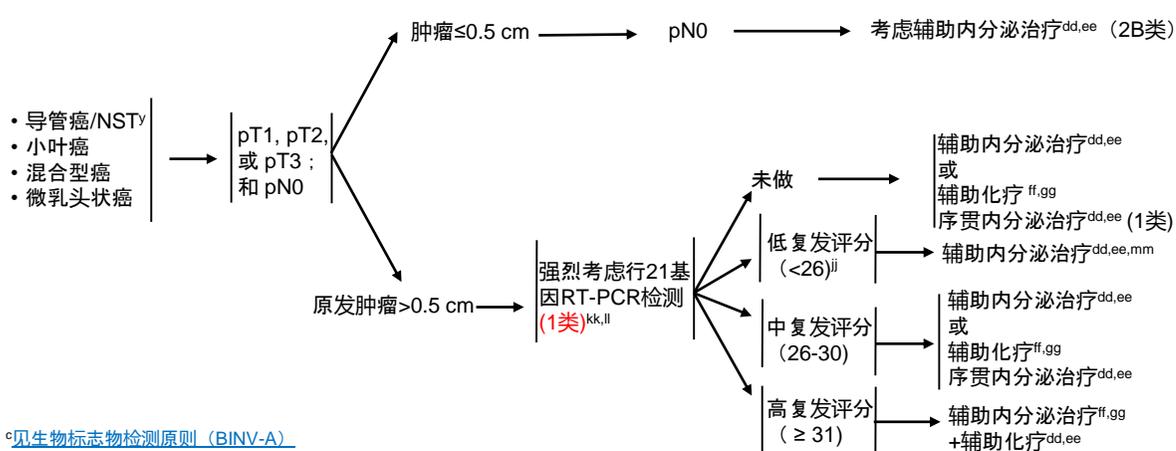
ⁱⁱ对于T1N0M0期HER2阳性乳腺癌, 尤其如果原发癌为激素受体阴性, 可以考虑每周紫杉醇辅助化疗 + 曲妥珠单抗 (Tolaney et al. NEJM 2015)。对于激素受体阳性乳腺癌和肿瘤大小接近T1mic (<1mm) 的患者, 当估计复发风险<5%并且内分泌疗法仍为全身治疗的可行选择时, 全身化疗 + 抗HER2的绝对获益可能微不足道。

^{jj}对于复发风险较高的激素受体 (HR) 阳性且HER2阳性的患者, 接受含曲妥珠单抗的辅助治疗后, 可以考虑来那替尼延长辅助治疗。接受帕妥珠单抗治疗的患者, 来那替尼延长辅助治疗的相关获益和毒性未知。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

淋巴结阴性、激素受体阳性、HER2阴性的乳腺癌患者的全身辅助治疗^{c,v,cc}
[见随访
\(BINV-16\)](#)

^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)

^v见男性乳腺癌的特殊考虑 (BINV-J)

^y根据WHO, 无特定类型 (NST) 的腺癌包含多种类型, 包括: 髓样癌、神经内分泌表达癌以及其他罕见类型。

^{cc}尽管IHC染色检测ER, 染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于ER弱阳性 (1%-10%) 的患者的数据极少。根据研究报告, ER弱阳性存在异质性, 其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{dd}在接受辅助治疗的绝经后 (包括自然和诱发) 乳腺癌患者, 考虑双磷酸盐辅助治疗。

^{ee}证据表明, 对于激素受体阳性的绝经前患者, 手术或者放射卵巢去势带来的获益与单独CMF相似。[见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)。

^{ff}以化疗和内分泌治疗在进行辅助治疗时, 应该先进行化疗, 再进行内分泌治疗。现有数据显示, 放疗和内分泌治疗序贯或同时进行都是可以的。[见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#) 和 [新辅助/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

^{gg}目前只有有限的证据建议 > 70 岁的患者行化疗。[见NCCN 老年肿瘤临床实践指南。](#)

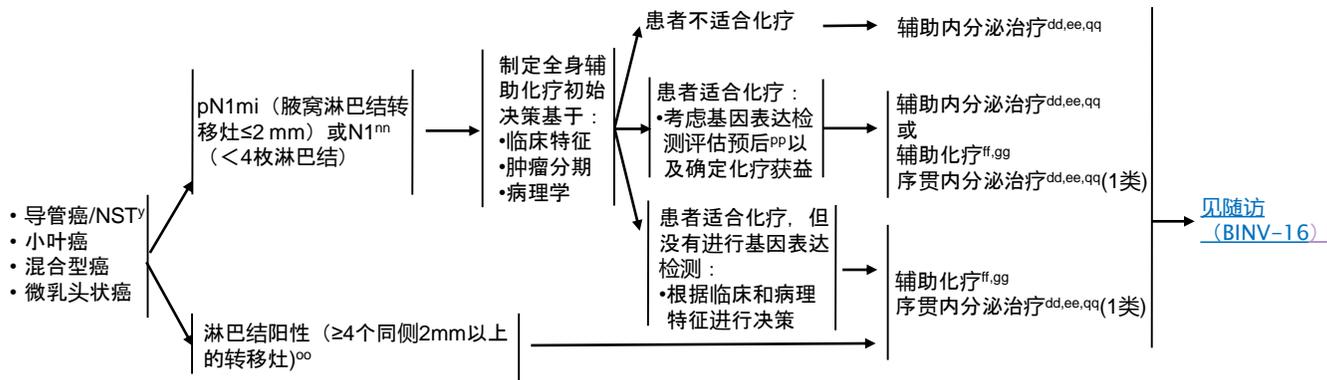
^{kk}其他预后基因表达测定被认为可以帮助评估复发风险, 但并未证实可以预测化疗获益。[见在辅助内分泌治疗的基础上考虑增加辅助化疗的多基因分析 \(BINV-N\)](#)。

^{ll}组织学分级较低且无淋巴浸润的T1b肿瘤患者应予单纯内分泌治疗, 因为TAILORx研究不包括此类肿瘤患者。

^{mm}TAILORx研究的探索性分析显示, 在复发评分为16-25, 年龄 ≤ 50 岁的女性患者中, 年轻患者从化疗中有潜在获益。[参见讨论。](#)

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

淋巴结阳性、激素受体阳性、HER2阴性的乳腺癌患者的全身辅助治疗^{c,v,cc}

^c[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)

^v[见男性乳腺癌的特殊考虑 \(BINV-J\)](#)

^y根据WHO, 无特定类型 (NST) 的腺癌包含多种类型, 包括: 髓样癌、神经内分泌表达癌以及其他罕见类型。

^{cc}尽管IHC染色检测ER, 染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于ER弱阳性 (1%-10%) 的患者的数据极少。根据研究报告, ER弱阳性存在异质性, 其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{dd}在接受辅助治疗的绝经后 (包括自然和诱发) 乳腺癌患者, 考虑双磷酸盐辅助治疗。

^{ee}证据表明, 对于激素受体阳性的绝经前患者, 手术或者放射卵巢去势带来的获益与单独CMF相似。[见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)。

^{ff}以化疗和内分泌治疗在进行辅助治疗时, 应该先进行化疗, 再进行内分泌治疗。现有数据显示, 放疗和内分泌治疗序贯或同时进行都是可以的。[见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#) 和 [新辅助/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

^{gg}目前只有有限的的数据建议 >70岁的患者行化疗。[见NCCN 老年肿瘤临床实践指南](#)。

^{hh}对于N1微转移和N1患者, 基因表达检测具有预测性, 虽然并未证实可以预测化疗获益, 但是可以用于确定低风险人群, 该人群如果接受合适的内分泌治疗, 那么化疗的绝对获益可能微乎其微。关于21基因RT-PCR检测, 前瞻研究 (TAILORx) 二次分析表明, 该检测可以预测1~3个同侧腋窝淋巴结阳性女性的化疗获益。尚未证实其他多基因测定可预测化疗益处。

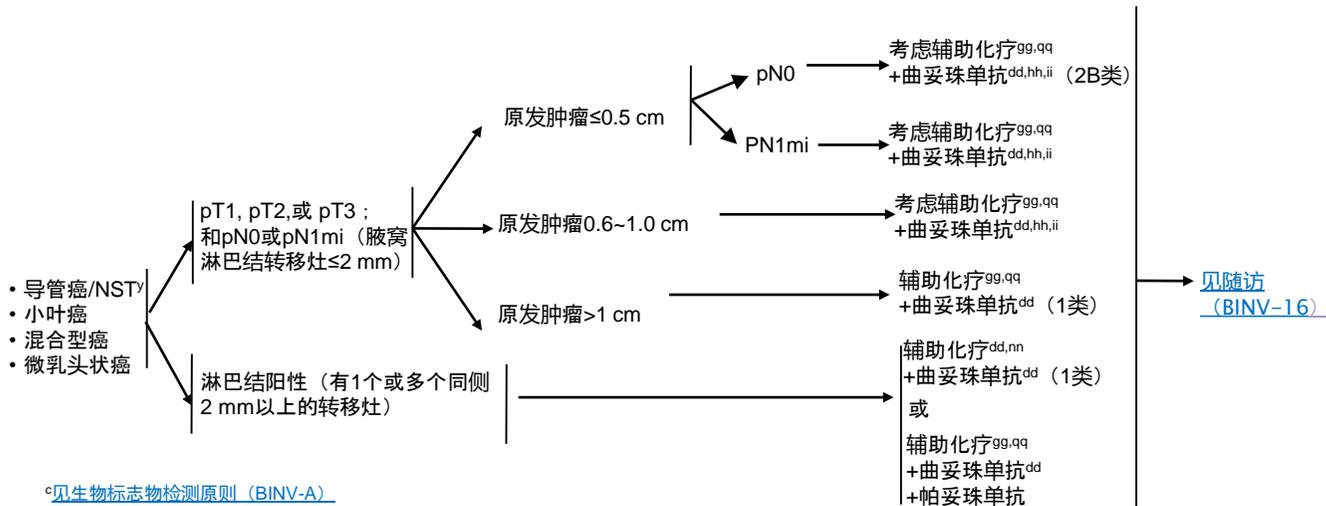
^{oo}关于基因表达检测对≥4个同侧腋窝淋巴结阳性女性的作用, 缺乏临床研究数据。对该类型患者进行化疗的决策, 应该根据临床因素。

^{pp}[见基因表达检测可用于考虑是否在辅助内分泌治疗中加入全身辅助化疗 \(BINV-N\)](#)。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

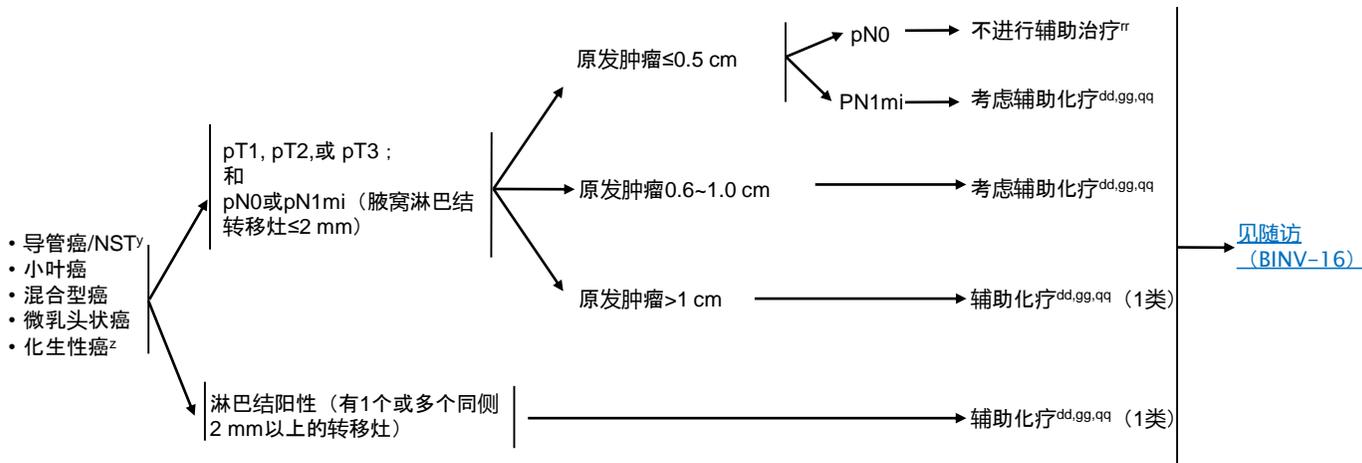
浸润性乳腺癌

激素受体阴性、HER2阳性的乳腺癌患者的全身辅助治疗^{C,V,CC}^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)^v见男性乳腺癌的特殊考虑 (BINV-J)^{yy}根据WHO, 无特定类型 (NST) 的腺癌包含多种类型, 包括: 髓样癌、神经内分泌类癌以及其他罕见类型。^{cc}尽管IHC染色检测ER, 染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于ER弱阳性 (1%-10%) 的患者的数据极少。根据研究报告, ER弱阳性存在异质性, 其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。见生物标志物检测原则 (BINV-A)。^{dd}在接受辅助治疗的绝经后 (包括自然和诱发) 乳腺癌患者, 考虑双磷酸盐辅助治疗。^{g9}目前只有有限的数据建议>70岁的患者行化疗。见NCCN老年肿瘤临床实践指南。^{hh}肿瘤分期为T1a和T1b且淋巴结阴性的患者即使HER2扩增或过表达, 预后也通常较好。该类人群尚未在现有的随机试验中进行研究。该类患者是否使用曲妥珠单抗治疗必须要权衡曲妥珠单抗已知的毒副作用, 例如心脏毒性和该药对该类患者尚未确定的绝对获益。ⁱⁱ对于HER2阳性早期乳腺癌, 尤其如果原发癌为ER阴性, 可以考虑每周紫杉醇辅助化疗+曲妥珠单抗 (Tolaney et al. NEJM 2015)。对于ER阳性乳腺癌和肿瘤大小接近T1mic (<1mm) 的患者, 当估计复发风险<5%并且内分泌疗法仍为全身治疗的可行选择时, 全身化疗+抗HER2的绝对获益可能微不足道。^{qq}见新辅助/辅助治疗方案 (BINV-L)

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

激素受体阴性、HER2阴性的乳腺癌患者的全身辅助治疗^{c,v,cc}

^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)

^v见男性乳腺癌的特殊考虑 (BINV-J)

^y根据WHO, 无特定类型 (NST) 的腺癌包含多种类型, 包括: 髓样癌、神经内分泌表达癌以及其他罕见类型。

^z有一些罕见的化生性癌亚型 (如低分级腺鳞癌和低分级纤维瘤病样癌) 被认为在未经全身辅助治疗的情况下预后良好。

^{cc}尽管IHC染色检测ER, 染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于ER弱阳性 (1%-10%) 的患者的数据极少。根据研究报告, ER弱阳性存在异质性, 其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^{dd}在接受辅助治疗的绝经后 (包括自然和诱发) 乳腺癌患者, 考虑双磷酸盐辅助治疗。

^{gg}目前只有有限的数据建议>70岁的患者行化疗。见NCCN老年肿瘤临床实践指南。

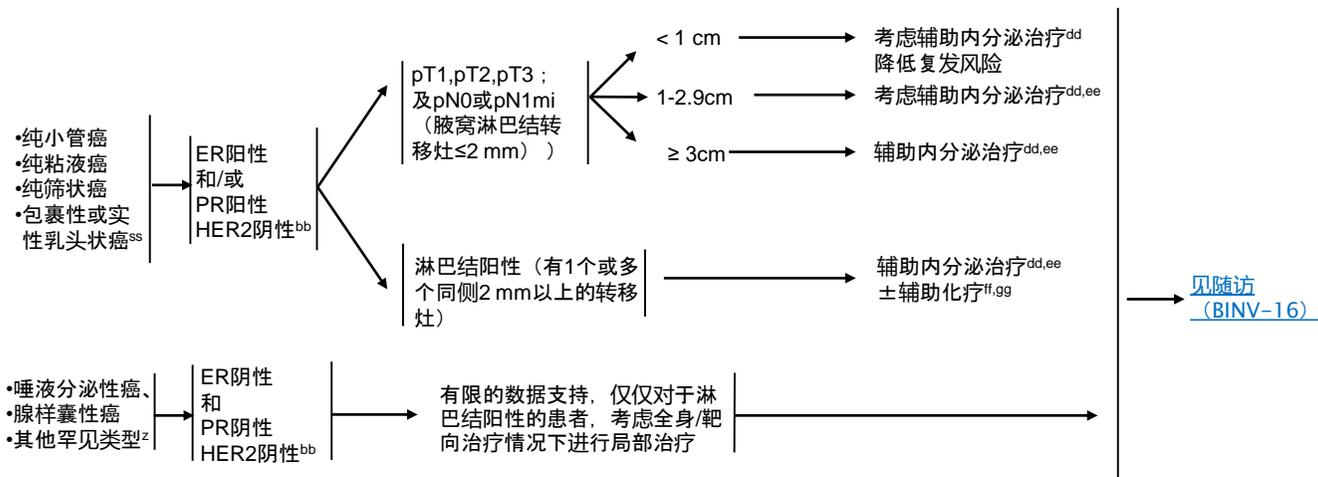
^{qq}见新辅助/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^r对于某些高风险人群 (如组织学分级较高的年轻女性), 可以考虑辅助化疗 (2B类)。见 (BINV-L)。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

组织学类型良好的乳腺癌患者的全身辅助治疗^{v,aa}^v见男性乳腺癌的特殊考虑 (BINV-J)

^z有一些罕见的化生性癌亚型（如低分级腺鳞癌和低分级纤维瘤样癌）被认为在未经全身辅助治疗的情况下预后良好。

^{aa}与良好的预后有关，良好的组织学类型应该是单纯的（手术切除 > 90%为组织学良好，而非仅仅根据空心针穿刺活检），且不是高级别和HER2阴性。如果出现不典型的病理和临床特征，可考虑按导管/NST进行治疗。

^{bb}如果检查结果异常，不一致或模棱两可，那么应该关注组织学与激素受体和HER2状态的关联。见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^{dd}在接受辅助治疗的绝经后（包括自然和诱发）乳腺癌患者，考虑双磷酸盐辅助治疗。

^{ee}证据表明，对于激素受体阳性的绝经前患者，手术或者放射卵巢去势带来的获益与单独CMF相似。见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{ff}以化疗和内分泌治疗在进行辅助治疗时，应该先进行化疗，再进行内分泌治疗。现有数据显示，放疗和内分泌治疗序贯或同时进行都是可以的。见辅助内分泌治疗 (BINV-K) 和新辅助/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{gg}目前只有有限的证据建议 > 70 岁的患者行化疗。见 NCCN 老年肿瘤临床实践指南。

^{ss}不伴有明确浸润的包裹状乳头状癌 (EPC) 分期为 pTis，因为其生物学行为类似于 DCIS（根据 AJCC）。基于 WHO 标准，实体乳头状癌 (SPC) 根据原位或浸润性进行划定，不过这两种类型均预后良好。

注释：除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 共识。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

术前全身治疗前检查

临床分期

检查^a

≥T2,M0
或
≥N1,M0[†]
(如果考虑术前全身治疗)

- 病史和体检
 - 双侧乳房X线摄片；必要的超声检查
 - 腋窝淋巴结检查
 - 考虑超声
 - 可疑淋巴结的穿刺活检^{uu}
 - 病理检查^b
 - 明确肿瘤ER、PR及HER2状态^c
 - 对于有风险罹患遗传性乳腺癌患者，推荐遗传学咨询^d
 - 咨询绝经前生育问题；对所有具有生育潜能的女性进行妊娠检测^e（如妊娠，[见PREG-1](#)）
 - 评估心理痛苦^f
- 可考虑的其他检查^g：
- 全血细胞计数（CBC）
 - 全面的代谢检查，包括肝功能检查和碱性磷酸酶
 - 胸部增强CT检查
 - 腹部±盆腔增强CT或MRI增强检查
 - 骨扫描或PET/CT^h（2B类）
 - FDG PET/CT^{i,k}（可选）
 - 乳腺MRI^k（可选），特别对于经X线摄片查出的隐匿性肿瘤

可手术乳腺癌
[见术前全身治疗：乳腺和腋窝评估（BINV-12）](#)

不可手术乳腺癌
[见术前全身治疗（BINV-14）](#)

^a帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具。参见[NCCN老年肿瘤指南](#)。

^b指南专家组支持对所有浸润与非浸润乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范模式。<http://www.cap.org>

^c[见生物标志物检测原则（BINV-A）](#)

^d[见NCCN遗传性/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢](#)

^e[见生育和节育（BINV-C）](#)

^f[见NCCN忧伤管理指南](#)

^g常规的系统分期不适合没有症状的早期乳腺癌。

^h如果进行了FDG PET/CT检查，在PET和CT组份上都清楚地显示骨转移，那么就没有必要做骨扫描或氟化钠PET/CT。

ⁱFDG PET/CT可以与CT同时做。PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。

^jFDG PET/CT除了应用于标准的分期研究之外，还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

^k乳腺MR有助于识别腋窝和/或内乳淋巴结病变。[见乳腺癌专用MRI检查原则（BINV-B）](#)

^l[见术前全身治疗原则（BINV-M）](#)。

^{uu}腋窝淋巴结活检时，应该用夹子或纹身进行标记，以便最终手术时确定活检阳性淋巴结已被切除。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

可手术乳腺癌：术前全身治疗前乳腺和腋窝评估

术前全身治疗前，行：^w

- 对之前未施行活检的患者，应考虑空芯针活检并注入显影标记物，为术前全身治疗后的手术治疗进行瘤床定位
- 使用超声或MRI（如果既往未做）进行腋窝影像学检测
- 对可疑和/或临床阳性腋窝淋巴结进行活检

术前全身治疗应基于激素受体（HR）和HER2状态^{qq,tt}

[见可手术乳腺癌：术前全身治疗后的手术治疗和辅助治疗（BINV-13）](#)

^{qq}见[新辅助/辅助治疗方案（BINV-L）](#)。

^{tt}见[术前全身治疗原则（BINV-M）](#)。

^w如果确定淋巴结状态将影响手术和/或全身治疗的选择，那么术前全身治疗之前考虑进行哨淋巴结活检。。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

可手术乳腺癌：术前全身治疗后的手术治疗和辅助治疗

缓解^{ww}

手术治疗

辅助治疗

完全缓解
或
部分缓解，可行肿块切除术

肿块切除术加外科腋窝分期
[\(见BINV-D\)](#)

全身辅助治疗^{tt,xx} [\(见BINV-15\)](#)
和
肿块切除术后辅助放疗^r
•临床N1和ypN0：全乳放疗±瘤床的推量照射；强烈考虑对锁骨上/下淋巴引流区、内乳淋巴结，以及存在风险的腋窝床行辅助放疗。
•任何ypN+：对全乳放疗（伴或不伴瘤床的推量照射），锁骨上/下淋巴引流区、内乳淋巴结，以及存在风险的腋窝床行辅助放疗。

部分缓解，
无法行肿块切除术
或
任何时间出现经证实
的疾病进展，
无法行肿块切除术

全乳切除加外科腋窝分期
[\(见BINV-D\)](#)
+乳房重建（可选）^p

全身辅助治疗^{tt,xx} [\(见BINV-15\)](#)
和
全乳切除术后辅助放疗^r
•临床N1和ypN0：强烈考虑行胸壁、锁骨上/锁骨下淋巴引流区、内乳淋巴结，以及存在风险的腋窝床放疗。
•任何ypN+：有指症行胸壁+锁骨上/锁骨下淋巴引流区、内乳淋巴结，以及存在风险的腋窝床放疗。

^t见外科腋窝分期 [\(BINV-D\)](#)

^p术后乳房重建的原则 [\(BINV-H\)](#)

^r见放射治疗原则 [\(BINV-I\)](#)

^{tt}见术前全身治疗原则 [\(BINV-M\)](#)

^{ww}准确评估乳腺内肿块和区域淋巴结对术前全身治疗的反应是非常困难的，应提供有异常的体检和影像检查（乳房x线和/或乳腺超声和/或乳腺MRI）资料。术前的影像学检查方式的选择应该由多学科团队来决定。

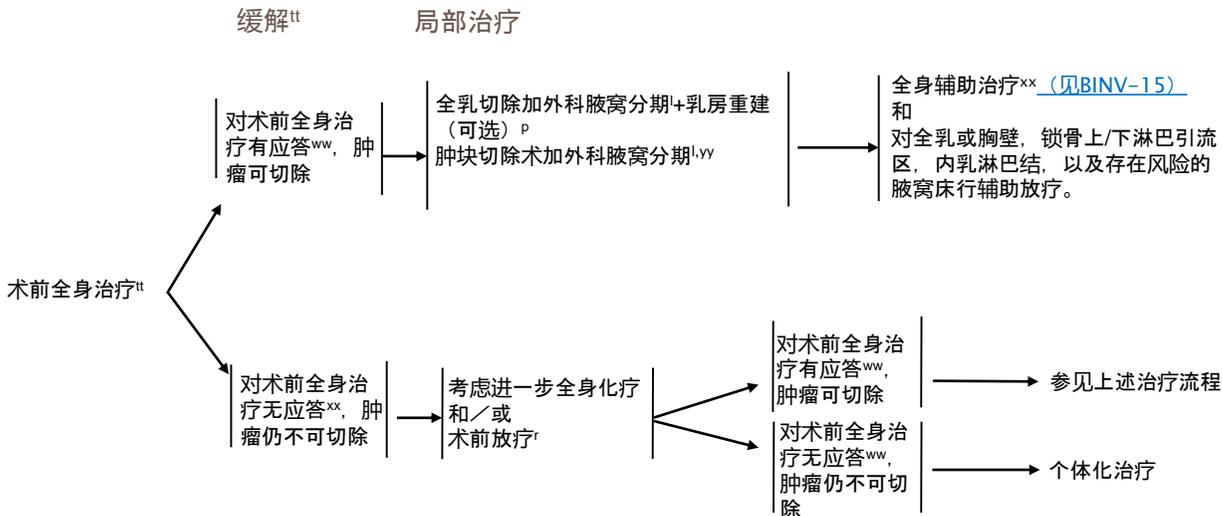
^{xx}如果术前未完成计划疗程，则术后要完成计划化疗。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

不可手术或局部晚期病变（非炎性）：术前全身治疗及其后续治疗

^I见外科腋窝分期 (BINV-D)^P术后乳房重建的原则 (BINV-H)^r见放射治疗原则 (BINV-J)^{tt}见术前全身治疗原则 (BINV-M)

^{ww}准确评估乳腺内肿块和区域淋巴结对术前全身治疗的反应是非常困难的，应提供有异常的体检和影像检查（乳房x线和/或乳腺超声和/或乳腺MRI）资料。术前的影像学检查方式的选择应该由多学科团队来决定。

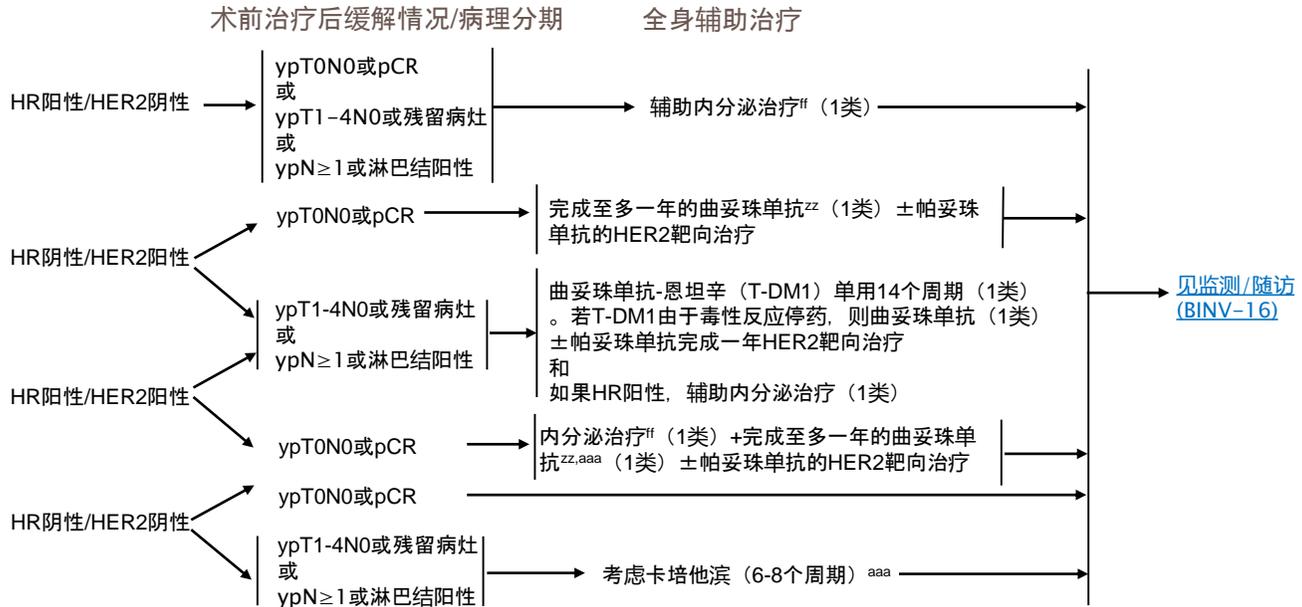
^{xx}如果术前未完成计划疗程，则术后要完成计划化疗。

^{yy}在新辅助治疗前有皮肤和/或胸壁受累（T4 非炎性）的患者需进行多学科评估其局部复发风险，仔细筛选患者进行保乳。除了标准的保乳手术的禁忌症（见BINV-G）之外，保乳手术的排除标准还包括：新辅助治疗前的炎性疾病（T4d）且新辅助治疗后的皮肤累积情况未完全缓解。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

术前全身治疗全身辅助治疗



^{ff}以化疗和内分泌治疗在进行辅助治疗时, 应该先进行化疗, 再进行内分泌治疗。现有数据显示, 放疗和内分泌治疗序贯或同时进行都是可以的。见[辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)和[新辅助/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

^{zz}对于复发风险较高的激素受体 (HR) 阳性且HER2阳性的患者, 接受含曲妥珠单抗的辅助治疗后, 可以考虑来那替尼延长辅助治疗。接受帕妥珠单抗或T-DM1辅助治疗的患者, 来那替尼延长辅助治疗的相关获益和毒性未知。

^{aaa}如果HER2靶向治疗和/或内分泌治疗有指征, 可与放疗同时进行。如果卡培他滨有指征, 应于放疗完成后用药。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

监测/随访

检查:

- 病史与体检每年1-4次，持续5年，此后每年进行1次

基因筛查:

- 有家族史患者并参考遗传咨询的建议定期影像学检查，[参见NCCN遗传性/家族性高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌](#)

术后管理:

- 进行患教，监测，以避免淋巴水肿，[参加NCCN监测指南：淋巴水肿](#)

影像:

- 每12个月行乳腺X线摄影^{bbb}
- 重建的乳房行常规影像检查无指征。
- 复发转移筛查
- 没有出现肿瘤复发的症状或体征，行实验室或影像学筛查转移病灶是无指征的。

内分泌治疗:

- 评估和鼓励辅助内分泌治疗的依从性
- 接受他莫昔芬者，若子宫仍保留：每12个月进行1次妇科评估
- 接受芳香化酶抑制剂治疗或出现有治疗所致的卵巢功能衰竭的患者，应在基线状态及之后定期监测骨密度^{ccc}

生活方式:

- 有证据表明积极地生活方式、健康的饮食、有限的酒精摄入和保持合适的体重（BMI：20~25），可使乳腺癌患者获得最理想的转归

交流:

- 鼓励初级保健提供者与专家进行交流协调。此外，建议制定个体化的生存治疗计划，包括对可能的长期毒性的个体化治疗总结和明确的随访建议。[参见NCCN生存指南。](#)

鼓励:

- 需要定期予以患者随访鼓励，以提高依从性，坚持复查和用药。

参见复发性肿瘤
(BINV-17)

^{bbb}有研究认为对于接受保乳手术和放疗的乳腺癌患者每年行乳腺X线片是合适的频率，更短时间无明显优势。接受放疗的患者应在放疗全部结束后观察6~12个月再开始进行每年一次的乳腺X线片。有些质体体检或影像检查会产生一个更短的X线检查间歇期。

^{ccc}不鼓励使用雌激素、孕激素、选择性雌激素受体调节剂治疗乳腺癌女性的骨质疏松或骨质减少。使用双膦酸盐（口服/静脉）或地诺单抗（狄诺塞麦）可以维持或改善骨矿物质密度，并降低绝经后（自然或诱发）患者接受辅助内分泌疗法的骨折风险。任何一种治疗的最佳持续时间尚未确定，持续3年以上仍未可知。抗骨质疏松疗法持续时间的考虑因素包括：骨矿物质密度、对治疗的反应、骨质继续流失或骨折的风险因素。地舒单抗停药后有自发骨折的病例报告。女性开始双膦酸盐或地诺单抗治疗前应进行预防口腔医学的牙科检查，并应服用钙和维生素D补充剂。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发性或IV期 (M1) 肿瘤

临床分期

检查^a

复发性疾病
或IV期 (M1)

- 病史及体检
- 讨论治疗目标, 进行共同决策, 并且记录治疗过程。
- 全血细胞计数 (CBC)
- 全面的代谢检查, 包括肝功能检查和碱性磷酸酶
- 胸部增强CT
- 腹部±盆腔增强CT或MRI增强检查
- 若出现可疑中枢神经系统症状, 行脑部增强MRI
- 若出现背部疼痛或脊柱压迫症状, 行脊柱增强MRI
- 骨扫描或氟化钠PET/CT^h (2B类)
- FDG PET/CT^{i,ddd} (可选)
- 对有症状骨及骨扫描异常的长骨、承重骨行X线摄片检查
- 首次复发时应进行活检
- 确定转移灶的ER/PR和HER2状态^{c,eee,fff}
- 进行生物标志物检查以确定其他靶向治疗的可选药物, [见复发或IV期 \(M1\) 病变的其他靶向治疗及其相关生物标志物检查 \(BINV-R\)](#)。
- 对于有风险罹患遗传性乳腺癌患者, 推荐遗传学咨询^d

[见局部或区域复发乳腺癌的治疗 \(BINV-18\)](#)

和
支持治疗^{g99}

[见IV期 \(M1\) 或复发乳腺癌的全身治疗 \(BINV-19\)](#)^{hhh}

和
支持治疗^{g99}

^a帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具。 [参见NCCN老年肿瘤指南。](#)

^c[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)

^d[见NCCN遗传性/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢](#)

^h如果进行了FDG PET/CT检查, 在PET和CT组分上都清楚地显示骨转移, 那么就没有必要做骨扫描或氟化钠PET/CT。

ⁱFDG PET/CT除了应用于标准的分期研究之外, 还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

^{ddd}FDG PET/CT可以与CT同时做。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问, 特别是在局部晚期或转移性患者中, FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。

^{eee}有可能存在假阴性ER和/或PR, 并且原发灶和转移灶ER和/或PR结果可能不一致。因此, 内分泌治疗可以考虑用于无内脏或无症状内脏转移的患者, 特别是在临床特征显示可能为激素受体阳性的患者 (如长期的无病生存间隔, 有限的复发位点, 进展缓慢, 老年人)

^{hhh}在实际临床中, 有时不能安全获取活检但临床证据强烈支持复发的临床情况下, 可以根据原发肿瘤的ER/PR/HER2状态开始治疗。

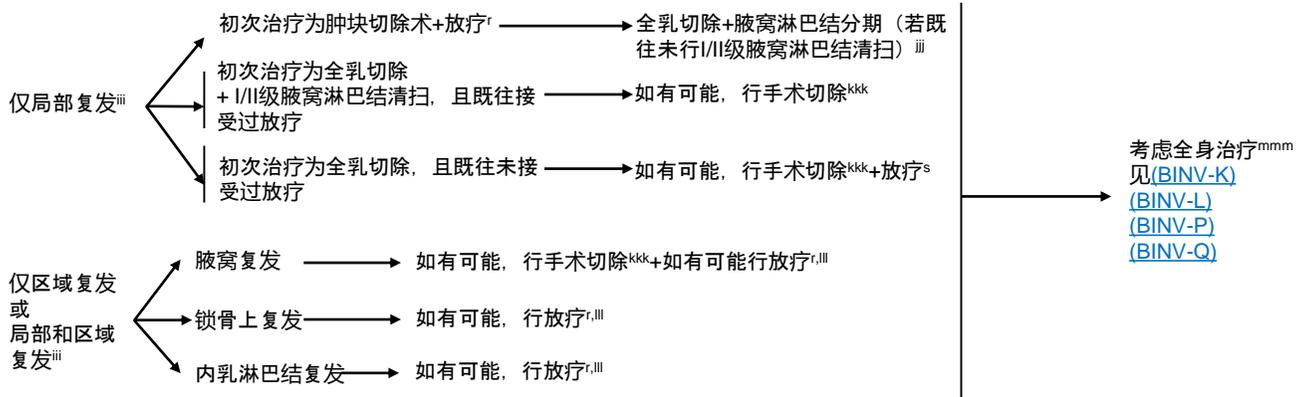
^{g99}[见NCCN姑息治疗指南和NCCN支持治疗指南](#)

^{hhh}关于脑转移的治疗, [见NCCN中枢神经系统癌症指南。](#)

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

局部或区域复发乳腺癌患者的治疗



[^r见放射治疗原则 \(BINV-I\)](#)

ⁱⁱⁱ在乳腺癌复发的管理中，为了获得最佳的结果考虑所有可能的治疗方案，多学科方法尤其重要。

ⁱⁱⁱ对于之前接受了保乳手术并进行过前哨淋巴结活检（SNB）的患者，如果术后出现局部复发，再次进行SNB在技术上可行。但是再次进行SNB的准确性尚未经研究证实，并且在全乳切除术后再次进行SNB的预后价值目前尚未可知，因此不建议再次进行SNB检查。

^{kkk}如果手术切除在技术上不可行，考虑行全身治疗直至出现最佳反应，然后如有可能再行切除。

ⁱⁱⁱ在决定对局部复发部位进行放射治疗时，必须考虑到任何既往对该区域的辐射，和既往与计划辐射总量对晚期正常组织所产生的毒性风险。

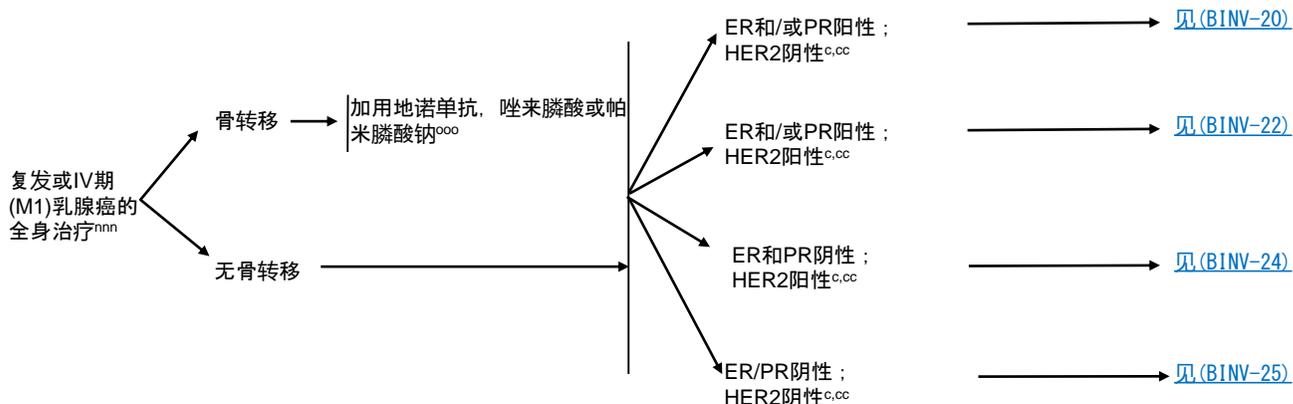
^{mmm}更多信息见[讨论部分](#)

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

复发或IV期（M1）乳腺癌患者的全身治疗



^c见生物标志物检测原则 (B1NV-A)

^{cc}尽管IHC染色检测ER, 染色1%-100%的患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于ER弱阳性(1%-10%)的患者的数据极少。根据研究报告, ER弱阳性存在异质性, 其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。见生物标志物检测原则 (B1NV-A)。

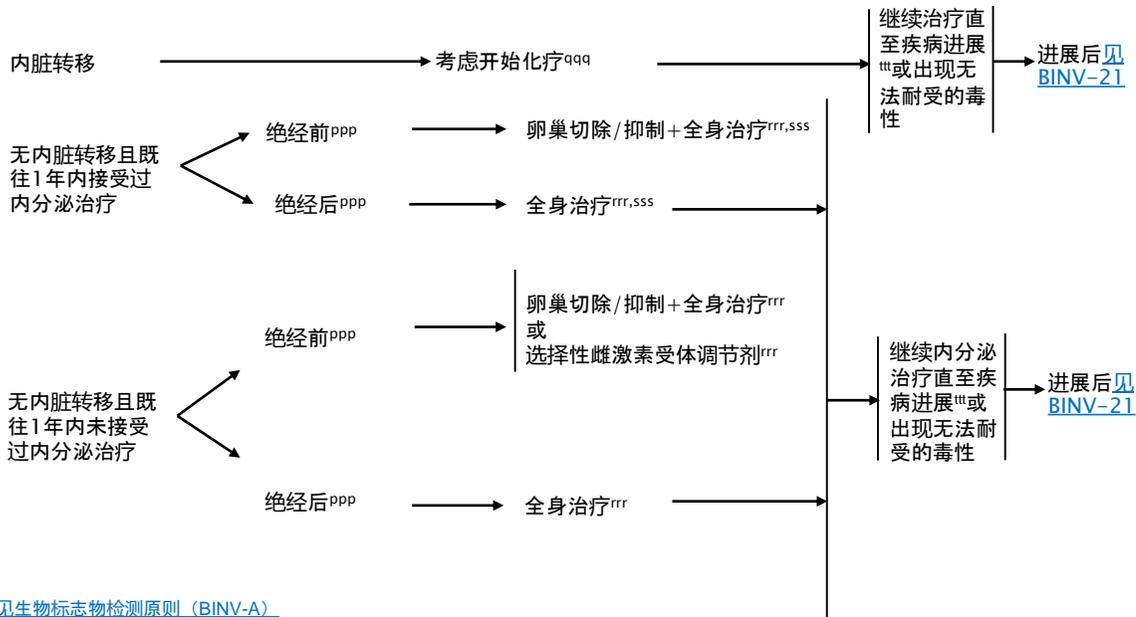
ⁿⁿⁿ对于新发IV期 (M1) 的患者, 手术切除原发灶的时机与地位是正在进行的研究题目, 并且应进行个体化治疗。对于初始全身治疗有效的部分患者, 进行局部乳房手术和/或放疗是合理的。

^{ooo}如存在骨转移、预期寿命≥3个月且肾功能正常, 在化疗或内分泌治疗的同时, 应加用地诺单抗、唑来膦酸或帕米膦酸 (均同时补充钙和维生素D) (1类)。在开始治疗前需先接受预防性牙科检查。唑来膦酸最佳的给药方案是每12周。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

复发或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗
ER和/或PR阳性；HER2阴性^{c,v}

^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)

^{ppp}见绝经的定义 (BINV-O)

^{qqq}见复发或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗方案 (BINV-Q)

^{rrr}见ER和/或PR阳性复发或IV期(M1)乳腺癌的内分泌治疗 (BINV-P)

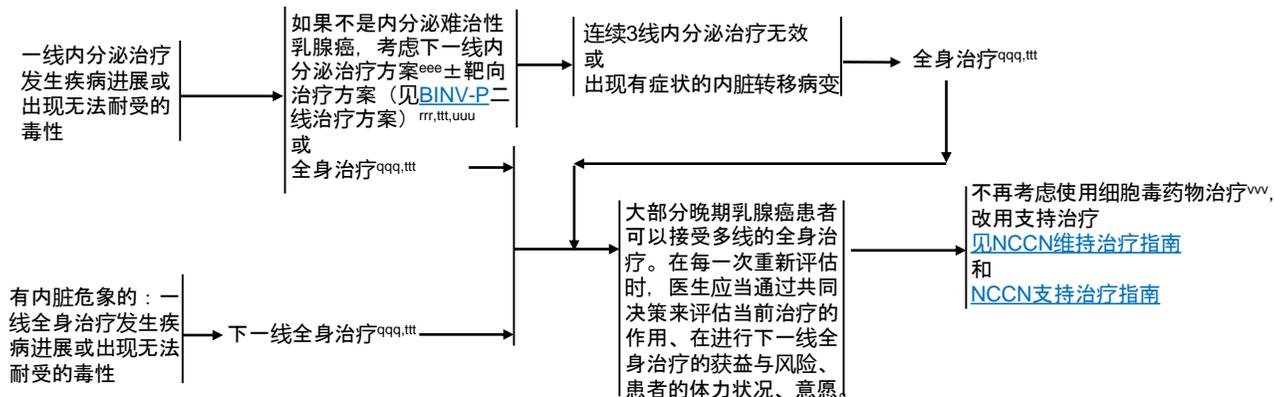
^{sss}如果初始内分泌治疗失败，转换至其他内分泌治疗方案。

^{ttt}见转移性乳腺癌监测原则 (BINV-S)

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

复发或 IV期 (M1) 乳腺癌患者的全身治疗
ER和/或PR阳性；HER2阴性^{c,v}

^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^v见男性乳腺癌的特殊考虑 (BINV-J)。

^{eee}存在ER和/或PR的假阴性诊断，且原发灶和转移灶的ER和/或PR可能会不一致。因此，无内脏或无症状内脏肿瘤的患者，尤其是临床特征预示可能是激素受体阳性的患者（如长期的无病生存间隔，有限的复发位点，进展缓慢，老年人）可以考虑内分泌治疗。

^{qqq}见复发或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗方案 (BINV-Q)。

^{rrr}见ER和/或PR阳性复发或IV期(M1)乳腺癌的内分泌治疗 (BINV-P)。

^{ttt}见转移性乳腺癌监测原则 (BINV-S)。

^{uuu}如果在CDK4/6抑制剂治疗期间疾病进展，那么有限数据支持其他含CDK4/6抑制剂的方案继续治疗。同样，如果一种含依维莫司的方案治疗期间疾病进展，无数据支持其他含依维莫司的方案继续治疗。

^{vvv}对于体力状况差的患者，再进行化疗的潜在副作用可能超过临床获益。此时，必须考虑患者的意愿。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或 IV期 (M1) 乳腺癌患者的全身治疗
ER和/或PR阳性；HER2阳性^c

化疗+抗HER2靶向治疗：

• 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+紫杉类（首选）^{qqq,www}

或

• T-DM1^{qqq}

或

• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^{qqq,xxx}

或

• 曲妥珠单抗+化疗^{qqq,yyy}

或

内分泌治疗^{zzz}±抗HER2化疗

（如为绝经前，考虑卵巢切除/抑制）^{rrr,aaaa}

或

其他抗HER2靶向治疗^{qqq,yyy}

继续治疗直至
疾病进展^{ttt}或
出现无法耐受
的毒性

进展后
[见
BINV-23](#)

^c[见生物标志物检测原则（BINV-A）](#)

^{ppp}[见绝经的定义（BINV-O）](#)

^{qqq}[见复发或IV期\(M1\)乳腺癌的全身治疗方案（BINV-Q）](#)

^{rrr}[见ER和/或PR阳性复发或IV期\(M1\)乳腺癌的内分泌治疗（BINV-P）](#)

^{ttt}[见转移性乳腺癌监测原则（BINV-S）](#)

^{www}如果初始治疗采用化疗联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗，化疗结束时，可考虑内分泌治疗联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗。

^{xxx}Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki适用于经过≥2线HER2靶向治疗的转移性方案。该药物不适用于肺炎或间质性肺炎（ILD）患者。

^{yyy}曲妥珠单抗联合蒽环类药物与显著的心脏毒性相关。应避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与蒽环类药物同时使用。

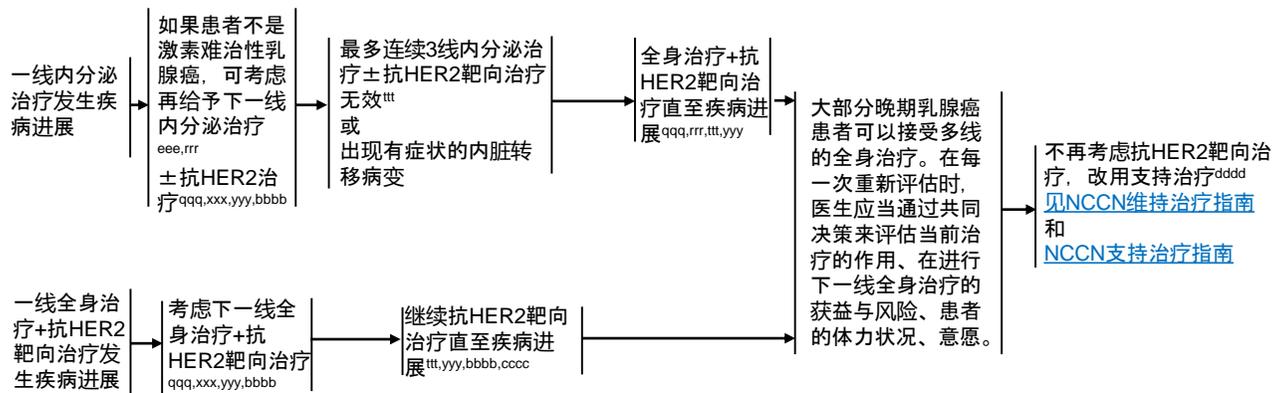
^{zzz}如果既往1年内进行过内分泌治疗，可考虑更换不同的内分泌治疗方案。

^{aaaa}对绝经前女性，应用选择性雌激素受体调节剂（不进行卵巢切除或抑制）+抗HER2靶向治疗也是一种可选方案。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

复发或 IV 期 (M1) 乳腺癌患者的全身治疗
ER和/或PR阳性；HER2阳性^c^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)

^{eee}存在ER和/或PR的假阴性诊断，且原发灶和转移灶的ER和/或PR可能会不一致。因此，无内脏或无症状内脏肿瘤的患者，尤其是临床特征预示可能是激素受体阳性的患者（如长期的无病生存间隔，有限的复发位点，进展缓慢，老年人）可以考虑内分泌治疗。

^{qqq}见复发或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗方案 (BINV-Q)

^{rrr}见ER和/或PR阳性复发或IV期(M1)乳腺癌的内分泌治疗 (BINV-P)

^{ttt}见转移性乳腺癌监测原则 (BINV-S)

^{xxx}Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki适用于经过≥2线HER2靶向治疗的转移性方案。该药物不适用于肺炎或间质性肺炎 (ILD) 患者。

^{yyy}曲妥珠单抗联合葱环类药物与显著的心脏毒性相关。应该避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与葱环类药物同时使用。

^{bbbb}对于既往使用化疗联合曲妥珠单抗，而未使用帕妥珠单抗的患者。在复发转移后，可考虑在一线使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗±化疗（比如长春瑞滨或紫杉类）。还需继续研究理想的系列抗HER2的治疗策略。

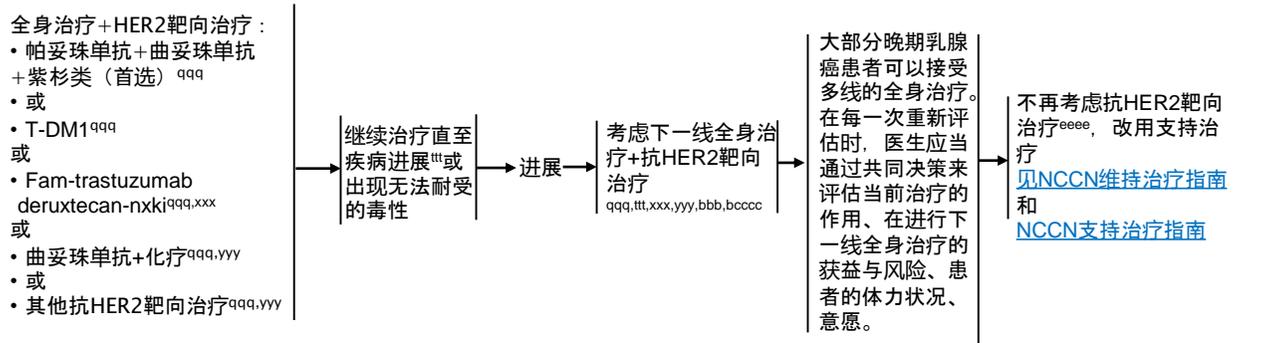
^{cccc}转移性乳腺癌一线抗HER2化疗进展以后，应继续抗HER2靶向治疗。处于长期疾病稳定的患者，曲妥珠单抗最佳持续时间是未知的。

^{ddd}对于于体力状况差的患者，再进行化疗的潜在副作用可能超过临床获益。此时，必须考虑患者的意愿。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或 IV 期 (M1) 乳腺癌患者的全身治疗 ER和/或PR阴性；HER2阳性^c



^c见[生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)

^{qqq}见[复发或IV期\(M1\)乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)

^{ttt}见[转移性乳腺癌监测原则 \(BINV-S\)](#)

^{xxx}Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki适用于经过≥2线HER2靶向治疗的转移性方案。该药物不适用于肺炎或间质性肺炎（ILD）患者

^{yyy}曲妥珠单抗联合意环类药物与显著的心脏毒性相关。应避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与意环类药物同时使用。

^{bbb}对于既往使用化疗联合曲妥珠单抗，而未使用帕妥珠单抗的患者。在复发转移后，可考虑在一线使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗±化疗（比如长春瑞滨或紫杉类）。还需继续研究理想的系列抗HER2的治疗策略。

^{ccc}转移性乳腺癌一线抗HER2化疗进展以后，应继续抗HER2靶向治疗。处于长期疾病稳定的患者，曲妥珠单抗最佳持续时间是未知的。

^{ddd}对于体力状况差的患者，再进行化疗的潜在副作用可能超过临床获益。此时，必须考虑患者的意愿。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

复发或 IV 期 (M1) 乳腺癌患者的全身治疗
ER和/或PR阴性；HER2阴性^c

全身治疗^{qqq}直至疾病进展或出现无法耐受的毒性^{ttt,eeee}

→ 下一线全身治疗 →

大部分晚期乳腺癌患者可以接受多线的全身治疗。在每一次重新评估时，医生应当通过共同决策来评估当前治疗的作用、在进行下一线全身治疗的获益与风险、患者的体力状况、意愿。

不再考虑使用细胞毒药物治疗^{dddd}，继续支持治疗。见[NCCN姑息治疗指南](#)和[NCCN维持治疗指南](#)

^c见[生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)

^{qqq}见[复发或IV期\(M1\)乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)

^{ttt}见[转移性乳腺癌监测原则 \(BINV-S\)](#)

^{dddd}对于体力状况差的患者，再进行化疗的潜在副作用可能超过临床获益。此时，必须考虑患者的意愿。

^{eeee}见[复发或IV期 \(M1\) 病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查 \(BINV-R\)](#)。

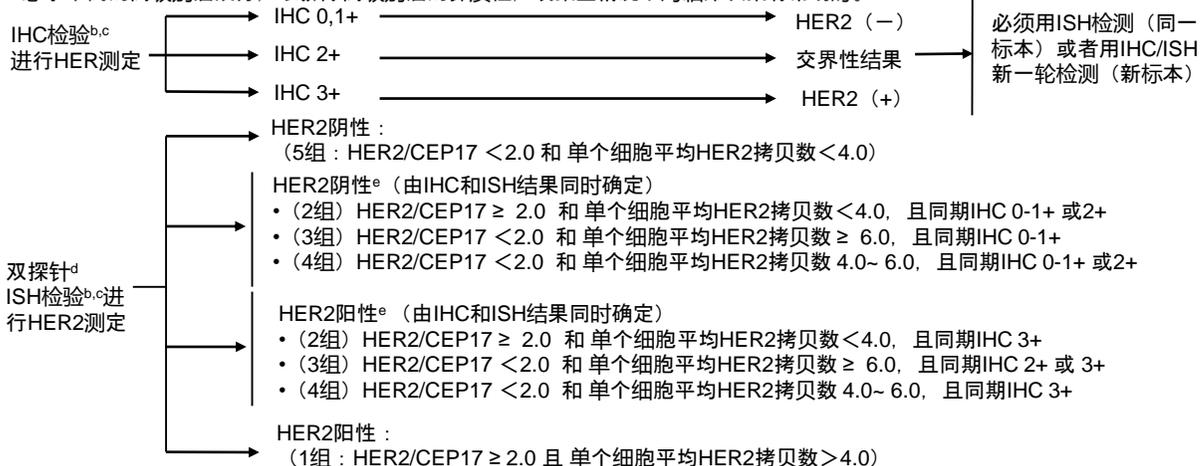
注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

生物标志物检测原则

HER2检测^{a,b}

- 基于ASCO/CAP HER2检测指南所描述的方法，应该对所有新发的原发灶和转移灶进行HER2检测。^a
- 如果组织学分级为I级（任何组织学类型）的纯粘液腺癌、纯导管癌或纯筛状癌检测为HER2阳性，应考虑重复HER2检测。
- 若原发乳腺癌粗针穿刺活检结果HER2为阴性，切除标本中出现下列情况之一即可以考虑对切除标本重新进行HER2检测：原发灶标本不佳（比如有浸润性成分数量较少、缺血时间长或固定时间短），病理医生怀疑存在检测误差，切除标本中含有与粗针穿刺标本中形态学不同的高级别癌成分，以排除高级别癌的异质性，或某些情况下对临床决策有帮助时。^a



^aNCCN认同ASCO/CAP HER2检测指南。“Principles of HER2 Testing” modified with permission from Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36:2105-2122.

^b实验室必须参加一个HER2检测质量认证项目。否则，标本应送往认证过的实验室进行检测。卫生保健系统和医护人员必须合作以保证高质量的检测。

^c曲妥珠单抗辅助治疗的临床试验表明，通过IHC检测或ISH检测的HER2，对预测HER2靶向治疗的临床获益具有相似的作用。

^d单探针ISH并非最优推荐，若单个细胞平均HER2拷贝数为4.0-6.0，这种情况应该基于同期IHC结果。并且如果IHC为2+，应基于双探针ISH结果。

^e对于ISH2-4组，ISH最终结果基于同期IHC检测结果，如果IHC为2+，应让另外一名计数者重新判读ISH结果。建议对ISH组中阴性的最终结果附上报告注释。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

生物标志物检测原则

激素受体检测

- 应用最新的ASCO/CAP 激素受体检测指南描述的方法，应该对所有新发的原发灶和转移灶进行激素受体（ER和PR）检测。¹DCIS应进行ER检测（不需要PR）。
- Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. doi:10.5858/arpa.2019-0904-SA.) 应进行ER检测以判断患者是否适合内分泌治疗。
 - 肿瘤中1%-100%的细胞表达ER，则考虑ER阳性。这种患者适合接受内分泌治疗（适用于DCIS和浸润性癌）。
 - 浸润性肿瘤中ER阳性率在1%-10%的患者，被认为是ER弱阳性。这类患者从内分泌治疗中获益的数据虽有限，但目前这些数据表明可能获益，因此这类患者被认为有资格接受内分泌治疗（如上所述）。但是，应注意到，ER弱阳性存在异质性，其生物学行为通常类似于ER阴性。因此在制定其他辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。
 - <1%的被染色的肿瘤被认为是ER阴性。现有证据不能证明这类患者能从内分泌治疗中获益。
- 实验室应该有标准的操作程序，以最大限度地提高<10%ER染色或弱强度染色结果的准确性和重复性（以避免假阴性）。对于出现这些结果的病例，应报告对照组状态。
- 通过IHC对浸润性癌的PR进行检测有助于癌症的预后分级，而且为可能的假阴性ER结果提供了参考。ER阴性PR阳性的患者可以考虑内分泌治疗，但是关于这种患者的数据是有限的。对于PgR检测，虽然应用同样的总体解释原则，但是PgR应被解释为阳性（如果1-100%的细胞核染色）或阴性（<1%或0%的细胞核染色）。
- 对于任何ER病理结果的解释，都应当包括评估与每个病例的组织学结果的一致性。在出现异常结果时，临床医生应提高警惕，并与病理学家共同解决（如重复检测，咨询）或解释非典型报告的发现。见下表。

ER通过IHC检测的评分/解释

结果 (根据通过IHC检测的ER测定)		
0%—<1%核染色		ER阴性
1%—100% 核染色	1-10%核染色	ER弱阳性（带推荐意见）
	>10%核染色	ER阳性

ER和组织学的一致性：特殊结果

特殊的ER阴性结果	特殊的ER阴性结果
非特殊类型的低级别浸润性癌（也称为浸润性导管癌）	所有类型的化生性癌
小叶癌（经典型）	乳腺腺样囊性癌和其他乳腺腺源性癌
单纯性小管癌、筛状癌、或粘液性癌	分泌性癌
包裹性乳头状癌和实性乳头状癌	伴大汗腺分化性癌

¹Allison KH, Hammond ME, Dowsett M. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer.

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. Doi:10.5858/arpa.2019-0904-SA

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

乳腺专用MRI检查原则

见NCCN乳腺癌筛查和诊断：适合高危乳腺癌患者的MRI筛查

人员、仪器和设备

- 进行静脉注射对比剂的乳腺MRI检查应由专业的乳腺影像工作团队进行并阅片，该团队同时应与多学科治疗团队合作。
- 乳腺MRI检查需要使用乳腺专用的线圈，由熟悉最佳时序和其他阅片技术细节的乳腺放射影像医生进行。影像中心应该有有能力实施MRI引导下的穿刺和/或经MRI检测发现后影像引导定位”。

临床适应证和应用

- 可用于分期评估以确定同侧乳腺肿瘤范围、是否存在多灶或多中心性肿瘤，或在初诊时筛查对侧乳腺肿瘤（2B类）。尚无高水平数据证明使用MRI以帮助制定局部治疗策略能够改善局部复发或生存期¹。
- 可有助于评估在新辅助治疗前后的肿瘤范围、对治疗的反应以及是否可行保乳治疗。
- 有助于确定乳腺钼靶、超声或体检无法确定的原发肿瘤的腋窝淋巴结癌、原发灶隐匿性（或未确定）癌、佩吉特病或浸润性小叶癌。
- 乳腺MRI检查常有假阳性结果。不能仅凭MRI的发现决定手术。建议对乳腺MRI检查的可疑部位进一步取样活检。
- 对于已患乳腺癌患者的随访筛查，MRI的用处尚不明确。一般仅考虑用于那些主要基于家族史模型推算的、在其一生中患第二原发乳腺癌的风险高于20%的人群，例如具有乳腺癌遗传易感性风险的妇女。

¹Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

[见NCCN青少年和年轻成人肿瘤指南](#)

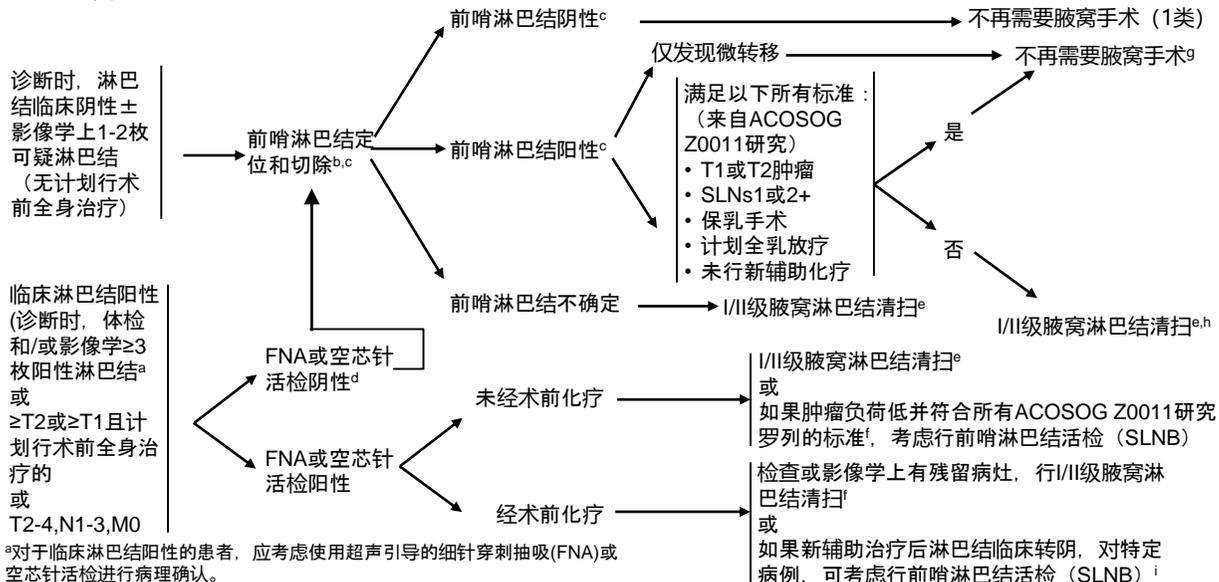
- 所有绝经前患者应该被告知化疗对生育能力的潜在影响，询问未来生育的愿望。在化疗和/或内分泌治疗前，未来有怀孕愿望者应咨询生育专家，并告知其疾病特殊性、分期和生物学行为（这些决定了治疗的紧迫性、类型和顺序）。保存生育能力的时间点和持续时间、卵子和胚胎低温储存、完成乳腺癌治疗后成功怀孕的机率仍然是有争议的。
- 尽管化疗过程中或化疗后经常出现停经，但是大多数年龄小于35岁的妇女在完成辅助化疗后的2年内恢复月经。
- 月经和生育能力无必然联系。月经不规律，尤其是服用他莫昔芬者，不一定意味着没有生育能力。相反，月经正常并不代表一定具备生育能力。有关化疗后生育能力的的数据十分有限。
- 在放疗、化疗、内分泌治疗期间，以及曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗期间或治疗完成6个月内，患者不应妊娠。
- 尽管数据有限，但是无论患者的激素受体状态如何，都不推荐使用激素进行避孕。
- 其他节育方法包括使用宫内节育器（IUDs）或屏障法，对于不想将来怀孕者，接受输卵管结扎或配偶接受输精管结扎术。
- 随机临床试验显示，在绝经前女性乳腺癌患者（无论激素受体状态）辅助化疗期间给予促性腺激素释放激素类似物（GnRH）抑制卵巢功能抑制，可以保护卵巢功能，并减少化疗导致闭经的可能性。
- 在乳腺癌保乳治疗后母乳喂养并非禁忌。但是，由保留的乳腺产生的乳汁数量与质量可能不足或可能缺乏一些必须营养。**不建议化疗和内分泌治疗期间，以及曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗完成6个月内进行母乳喂养。**
- 对于在ER阳性的患者，有少量历史经验报道，GnRH激动剂治疗在对生育力的保护作用方面显示出不一致的结果。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

外科腋窝分期



^a对于临床淋巴结阳性的患者，应考虑使用超声引导的细针穿刺抽吸(FNA)或空芯针活检进行病理确认。

^b前哨淋巴结定位注射可以是外周、乳晕下，或皮下。

^c前哨淋巴结受累需要通过淋巴结多层切片（H&E）染色判断。角蛋白免疫组化法*（IHC）染色可以用于H&E染色不能判定的病例。在做临床决策时，不建议使用常规的角蛋白免疫组化法来判断淋巴结是否受累。

^d如果化疗前腋窝临床阴性，化疗后前哨淋巴结阳性，考虑完成腋窝淋巴结清扫或肿瘤多学科团队讨论行腋窝放疗的适宜性，无需进一步手术。

^e见腋窝淋巴结分期（BINV-E）

^f腋窝肿瘤负荷低是指：1）影像学检查发现的淋巴结转移，临床查体不明显；2）肿瘤病变局限于1-2个腋窝淋巴结内。

^g在全乳切除组中，最初临床淋巴结阴性，BLNB淋巴结阳性，但是未经腋窝清扫的患者，放疗应该包括胸壁，锁骨上±内乳淋巴结。

^h对于正在行全乳切除术并且已经计划放疗的临床腋窝淋巴结阴性的患者，腋窝放射治疗可以替代I/II级腋窝淋巴结清扫进行疾病的局部控制。术前全身治疗前淋巴结阳性的患者，在术前全身治疗后，SLNB有>10%的假阴性率。可以通过记录并移除标记的经活检的腋窝淋巴结，使用双重示踪剂，切除2个以上前哨淋巴结，降低假阴性率。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

腋窝淋巴结分期

如果患者适合做前哨淋巴结活检，那么应该行前哨淋巴结活检，这是腋窝淋巴结分期的优先选择方法。[\(见BINV-D\)](#)

在缺乏确切数据证实施行腋窝淋巴结清扫术能改善生存的情况下，对于肿瘤预后良好的患者、手术不影响辅助全身治疗和/或放疗方案选择的患者、老年患者或有严重合并症的患者，可考虑选择性实施腋窝淋巴结清扫术。

II级和/或III级腋窝淋巴结存在显著病灶时，需扩大施行III级淋巴结清扫至胸廓入口。
若II级腋窝淋巴结不存在显著病灶，则淋巴结清扫应该包括从背阔肌外缘到胸小肌内缘和腋静脉以下的组织（I/II级）。

淋巴水肿是腋窝淋巴结手术治疗后淋巴系统损伤可能引起的副作用。淋巴水肿的早期发现/诊断，是优化治疗的关键。考虑对有淋巴水肿风险因素的患者进行治疗前双臂测量。[见NCCN生存指南：淋巴水肿（SLYMPH-1）。](#)

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

DCIS和浸润性乳腺癌的切缘状态推荐意见

- 对保乳手术的所有手术标本均应进行切缘评估，最佳切缘评估的要求包括：
 - 手术标本的方位。
 - 对切缘状况的肉眼和显微镜下描述。
 - 报告肿瘤与易近切缘的距离、方位及肿瘤类型（浸润性癌，还是导管原位癌）。
- 对于钼靶检测DCIS微钙化的患者，是否完全切除应经切缘病理检查和标本X线摄片予以证实。当仍然不确定切除是否充分，患者也可接受术后乳腺X线摄片。
- NCCN专家组认为2014SSO/ASTRO切缘指南对I/II期浸润性乳腺癌行保乳手术¹和2016年SSO/ASTRO/ASCO指南对DCIS阴性切缘的定义。对于I/II期浸润性乳腺癌保乳手术后，阳性切缘定义为“肿瘤上有墨染（墨汁上残留了任何浸润性癌细胞或DCIS）。”这部分患者通常需要进一步手术治疗——再次进行切除以达到切缘阴性或接受全乳切除。如果再次切除在技术上可做到保乳，且“肿瘤上无墨染”，则可切除初次切除时提示的阳性切缘，或再次切除整个原先手术的腔隙。对于那些符合保乳的III期浸润性癌患者，切缘要求是相似的。

DCIS

- 对于单纯DCIS，阴性切缘至少2mm与<2mm相比，接受全乳放疗（WBRT）患者的同侧乳腺肿瘤复发（IBTR）风险较低。阴性切缘>2mm的常规做法不被证据支持。当只有极小的或局灶性DCIS靠近切缘时，临床可以根据个体化进行判断，是否可以避免再次切除。
- 对于单纯切除治疗（未放疗）的患者，无论切缘宽度如何，IBTR的风险显著高于乳房切除术+全乳放疗（即使原先认为低风险的患者）。尽管单纯切除治疗的最佳切缘宽度未知，但至少应为2mm。一些证据表明，切缘宽度>2mm的IBTR率较低。
- 微浸润DCIS（DCIS-M）被定义为浸润性病灶≤1mm。当考虑最佳切缘宽度（>2mm）时，应参考DCIS切缘定义。大部分的DCIS-M与DCIS相似，与浸润性癌相比，其全身治疗方案与DCIS更为相似。

¹Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast conservation surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014 May 10;32(14):1507-15.

²Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

DCIS和浸润性乳腺癌的切缘状态推荐意见

浸润性乳腺癌

- 对于含有DCIS成分的浸润性乳腺癌，无论DCIS的范围，阴性切缘的定义“肿瘤上无墨染”应依据浸润性乳腺癌的标准。在这种情况下，“肿瘤无墨染”的建议既适用于DCIS也适用于浸润性癌，主要是因为其病史、治疗和预后较原位癌而言更接近浸润性癌。在特殊情况下，临床上需要与患者讨论过后，再谨慎决定是否需要进行再次切除手术。
- 切缘的推荐意见不直接适用于进行APBI的患者²，因其局部复发风险更小。因此，临床决策会依据具体病例进行具体分析，通过术后X线摄片来鉴定残余病灶，以及参考病理数据，比如病灶和切缘距离、EIC、年龄或多重闭合切缘等来评估患者IBTR风险和是否能从再次切除手术中获益。
- 对于浸润性乳腺癌患者，保乳术后显微镜下有局灶性阳性切缘但不伴有广泛导管内癌成份（EIC）³的病例，应考虑给予更高剂量的瘤床推量照射。在复发风险更高的患者中建议对瘤床推量照射。典型的剂量是10-16Gy 2Gy/tx。

²Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

³EIC is defined as an infiltrating ductal cancer where greater than 25% of the tumor volume is DCIS and DCIS extends beyond the invasive cancer into surrounding normal breast parenchyma.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

需要放疗的保乳手术需要特殊考虑的事项

需要放疗的保乳治疗的禁忌症包括：

绝对：

- 在妊娠期间放疗
- 弥漫性可疑或恶性样表现的微钙化
- 广泛性病变不能通过单切口一并局部切除达到切缘阴性并且具有满意的美容效果
- 弥漫阳性的病理切缘^a
- 纯合子ATM突变（2B类）

相对：

- 既往进行过胸壁或乳腺放疗；知道处方的剂量与靶区是有必要的。
 - 活动性结缔组织疾病累及皮肤(尤其是硬皮症和狼疮)
 - 切缘病理阳性
 - 具有一种确切或可疑乳腺癌遗传倾向的女性：
 - 保乳治疗可能有同侧乳腺复发或对侧乳腺癌风险升高
 - 为了降低风险可以考虑预防性双侧乳房切除术
- [\(见NCCN遗传性/家族性高风险乳腺癌与卵巢癌评估指南\)](#)
- 已知或怀疑Li-Fraumeni syndrome综合征（2B类）

^a见DCIS和浸润性癌的切缘状态推荐意见（BINV-F）

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

术后乳房重建原则

- 对于任何接受乳腺癌手术治疗的女性，乳房重建可能是一个选择。接受乳腺癌治疗的所有女性应该接受有关适合其个人临床情况的乳房重建方案教育。然而，乳房重建不应妨碍恰当的癌症手术治疗或适当的手术治疗范围。在一个合理的时间框架内，应在一个合理的时间内进行协调会诊和手术治疗。乳房重建过程不应该影响该疾病合理的手术治疗时机或范围。乳房重建的有效性或实用性不应导致适当外科手术的延迟或拒绝。
- 应该在术前完成病灶切除可能的美容结果评估。在切除本身可能不能获得可接受的美容结果的情况下，肿瘤整形技术可以扩大保乳手术方案。应用这些方法可减少乳腺切除术并降低二次再切除术而乳房变形最小。应告知患者切缘阳性的可能性并且可能需要二次手术，包括再次局部切除或可能需要乳腺切除术±乳头切除。肿瘤整形过程可以与对侧健康乳房手术相结合以将远期不对称现象降低到最低程度。
- 对于乳腺切除术，应该探讨重建的可能性并考虑术前评价重建方案。全乳切除术术后乳房重建的手术方案包括：
 - 乳腺假体植入法(即，组织扩张部位然后放置植入物，即刻放置植入物)
 - 自体组织移植法(即带蒂的腹直肌皮瓣、脂肪移植、各种各样来自腹部、背部、臀部、大腿的显微外科皮瓣)
- 乳房植入物与自体组织移植一体化法(如背阔肌皮瓣)
- 乳腺切除术后乳房重建可在乳腺切除的同时开始(“立即”)或在癌症治疗结束之后的某个时间(“延迟”)。在许多情况下，乳房重建包括分阶段法需要不止一种措施比如：
 - 对侧乳房手术以改善对称性
 - 乳腺和/或供体部位的修正手术
 - 乳头和乳晕重塑并纹身染色
- 与任何一种乳腺切除术一样，有癌症局部与区域复发的风险，并有证据表明，保留皮肤的乳腺切除术在这方面大概与标准的乳房切除术相当。保留皮肤的乳腺切除术应该由一个协调工作的有经验的乳腺手术小组完成，以多学科方式正确指导合适的病人选择保留皮肤的乳腺切除术，确定重建与辅助治疗的最佳顺序并获得合适的手术切缘。对于遵循与标准乳腺切除术相同选择标准的保留皮肤的乳腺切除术患者，乳腺切除术后仍然应该施行放疗。
- 对于炎性乳腺癌(IBC)，由于高危复发、疾病的侵袭本性，以及为了局部控制随后需要迅速进行术后放疗而不能有任何延迟，乳房切除术后即刻重建是禁用的。对于炎性乳腺癌，因为保留皮肤乳房切除术尚未被证明是安全的，因此在乳房切除术的时候还需要切除当前或以前累及的皮肤。因此，在这种情况下立即重建没有优势。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

- 通常，为了治疗癌症，保留皮肤的乳房切除术需要切除乳头乳晕复合体（NAC）。然而，通过有经验的多学科团队严谨选择的癌症患者也可以选择NAC保留术式。回顾性的数据支持，使用乳头乳晕复合体（NAC）保留手术进行乳腺癌治疗对于乳房体积小至中等、乳房下垂轻到中度（术前乳头位置可接受）的早期、局部晚期浸润性癌和/或导管原位癌的患者，乳头累及率低和局部复发率相当，并发症发生率低。乳头累及的术前临床证据，包括佩吉特病、乳头恶性溢液和/或摄片结果提示乳头或乳晕下组织恶性病变，为乳头保留禁忌证。乳头边缘评估是强制性的，且乳头边缘应该明确标明。
- 既往放疗患者可能需要进行重建（乳房切除术和放疗后的延迟重建，或既往保乳术后进行乳房切除术的即刻重建）。对于既往乳房切除术+放疗后延迟重建的患者，首选自体组织重建。组织扩张器/假体重建可显著增加包膜挛缩、错位、美容效果差、假体暴露以及重建失败的风险。
- 对于既往保乳治疗后进行乳房切除术补救的患者，假体重建与自体组织重建相比，并发症发生率较高，但是可以根据术前因素和术中情况考虑选择用于合适患者。
- 而非炎性、局部晚期乳腺癌不是立即重建的一个绝对禁忌症，不管采用哪种重建方法乳腺切除术后仍然应该施行放疗：
 - 当乳腺切除术后需要放疗并且计划自体组织重建时，重建或者推迟至放疗结束后，或者在乳房切除术的同时放置组织扩张器然后自体组织重建。而一些有经验的乳腺癌小组已经使用的方案中通常优先选用即刻组织重建序贯放疗，因为已报道放疗序贯放置自体组织美容重建失败(2B类)。
 - 当在需要放疗的患者中计划假体重建，即刻放置组织扩展器然后植入假体的分阶段法是首选的。永久性假体替换组织扩展器手术可在放疗前或放疗后完成。在需要术后放疗的患者中，选择合适的患者可根据术前因素和术中情况直接假体重建。
- 根据评估癌症治疗、患者体质、肥胖症、吸烟史、并存病以及患者的担心进行重建选择。不管是用植入物还是皮瓣吸烟和肥胖症增加所有乳房重建的类型并发症的风险。因此认为吸烟和肥胖症是乳腺重建的一个相对禁忌症，并且应该告知病人在吸烟者和肥胖病人当中，伤口愈合并发症发生率以及皮瓣部分或全部失效率增加。
- 对完成乳腺癌治疗后的美容结果不满意的妇女，应该提议整形外科会诊。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放疗原则

个体治疗的优化实施：

- 重要的是放疗计划与实施的个体化。
 - 鼓励基于CT的治疗计划以勾画靶区和危及器官的体积。
 - 乳腺/胸壁以及淋巴结引流区域放疗一般用高能x射线±电子线。
 - 巨大靶区剂量的均匀性和正常组织的保护可以利用补偿器如楔形物、使用分段正向规划以及调强放射治疗（IMRT）来实现。
 - 呼吸控制技术，包括深呼吸屏气，俯卧位可能有助于进一步减少邻近心肺以及邻近正常组织的放疗剂量。
 - 在保乳治疗情况下推量照射可以使用表浅电子、光子或近距离放射治疗来实现。当胸壁瘢痕有指征推量照射时，通常使用电子或光子治疗。
 - 每周1次影像验证每日设置的一致性。采用某些技术（例如胸部俯卧）时，可以适当增加影像检查频次。不推荐常规进行每天影像检查。

全乳照射：

- 靶区界定为整个乳房组织。
- 放疗剂量
 - 全乳接受45–50.4Gy/25–28fr或40–42.5Gy/15–16fr（首选低分割）。
 - 在复发风险更高的患者中建议对瘤床推量照射。典型的追加剂量是10–16Gy/4–8fr。
- 所有的剂量计划均是每周给予5天。

胸壁照射（包括乳房重建）

- 靶区包括同侧胸壁、乳腺切除术后瘢痕以及当有指征时引流部位。
 - 取决于该患者是否已经乳房重建，一些技术利用光子和/或电子是合理的。
 - 鼓励基于CT的治疗计划以确定肺脏与心脏容积并将这些脏器的暴露减到最低程度。
 - 应特别考虑使用填垫材料以确保皮肤剂量是恰当的。
- 放疗剂量
 - 剂量为胸壁45–50.4Gy/25–28fr±疤痕推量1.8–2Gy/fr至总剂量大约60Gy。
- 所有的剂量计划均是每周给予5天。

区域淋巴结照射：

- 靶区勾画最好通过利用基于CT的治疗计划完成。
 - 对于锁骨旁与腋窝淋巴结，处方深度根据患者的解剖不同而各异。
 - 对于内乳淋巴结的识别，乳房内动脉与静脉可用于代替该淋巴结位置（因为这些淋巴结本身在计划影像上通常看不见）。根据乳房切除术后放疗随机对照研究和最新研究，区域淋巴结放疗时强烈推荐内乳淋巴结放疗，包括第1~3肋间隙。内乳淋巴结放疗时应该采用剂量体积直方图（DVHs）对正常组织（心肺）放疗剂量以及放疗计划靶区（PTVs）进行评估。
 - 放疗剂量
 - 区域淋巴结的剂量为45–50.4Gy/25–28fr。
 - 所有的剂量计划均是给予每周5天。

加速部分乳房照射（APBI）

- 研究表明，APBI与标准全乳放疗（WBRT）相比，某些低风险早期乳腺癌患者的局部控制率可能相似。不过，与标准WBRT相比，若干研究表明APBI美观结局较差。随访数据有限，研究正在进行。
 - 鼓励患者参加临床试验。
 - NCCN专家组同意ASTRO更新后的2016版APBI指南，现将APBI的“适合”患者定义为以下之一：
 - 1）浸润性导管癌且年龄≥50岁，肿瘤≤2cm（T1病变）且阴性切缘宽度≥2mm，无LV1，ER阳性且BRCA阴性；
 - 2）细胞核分级低/中、影像检测的DCIS测量尺寸≤2.5cm且阴性切缘宽度≥3mm。
 - 放疗剂量
 - 瘤床处方34Gy/10fr bid近距离照射或38.5Gy/10fr bid外光子束治疗，一天2次。
 - 其它的分割方案目前正在研究中。

术前全身治疗

- 对于术前全身治疗患者，根据乳腺癌诊断时（术前全身治疗之前）病变最高分期（例如临床分期、病理分期、肿瘤特征）和术前全身治疗后的病理结果进行术后辅助放疗。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

男性乳腺癌的特别注意事项

- 乳腺癌临床研究的男性患者极少。¹因此，关于男性乳腺癌治疗的建议通常是从侧重于女性乳腺癌的临床试验结果中推断出来的。
- 虽然男性与女性的乳腺癌之间存在某些生物学和临床差异，但是男性乳腺癌的管理总体上类似于对女性乳腺癌的管理，男性患者有关的特殊考虑如下¹：
 - 遗传学：NCCN 小组建议考虑对所有乳腺癌男性进行基因测试(见NCCN指南关于遗传性/高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺)。
 - 乳房手术：根据历史数据，乳腺癌男性的乳房切除术多于保乳手术。不过，男性保乳治疗越来越多，并且不断变化的数据表明，男性保乳与乳房切除术的效果相似，并且安全可行。对于男性，应该按照与女性相似的标准进行保乳或乳房切除术的决策。²⁻⁹
 - 腋窝淋巴结手术：与女性一样，前哨淋巴结活检应在伴有临床上腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者中进行。^{2,4}
 - 放射治疗：男性乳腺癌患者术后放疗的适应证与女性乳腺癌患者相同。
 - 分子检测方法的应用：分子检测用于评估男性乳腺癌患者的预后和预测化疗的益处方面的数据有限。可获得的数据显示，21 基因复发风险评分对男性乳腺癌患者的预后提供了预测信息。^{12,13}
 - 术前/辅助全身治疗：根据女性乳腺癌患者的指导方针，建议对男性乳腺癌患者进行有/无HER2 靶向治疗的化疗。²男性乳腺癌患者的辅助内分泌治疗选择包括为期 5-10 年的他莫西芬，或者，如果禁忌使用他莫西芬，则使用 GnRH 类似物加芳香化酶抑制剂。在男性中，使用芳香化酶抑制剂的单剂辅助治疗与单用他莫西芬相比结果较差，这可能是由于雌二醇抑制不足所致，因此不做推荐。^{1,7-10}
 - 早期疾病治疗后的随访：男性早期乳腺癌治疗后不需要常规乳房 X 线检查。²NCCN 专家组建议，接受 GnRH 辅助治疗的乳腺癌患者的骨密度应在基线评估一次，并每两年评估一次。低骨密度应该按照指南来进行管理。¹⁸
 - 晚期病变的全身治疗：男性晚期乳腺癌的治疗与女性相似；不过，给予芳香酶抑制剂时，应该同时给予GnRH治疗。现有数据表明，单药氟维司群对于男性的效果与女性相似。¹⁹乳腺癌男性临床研究尚未对CDK4/6抑制剂+芳香酶抑制剂或氟维司群、mTOR抑制剂和PIK3CA抑制剂等新药进行系统评估。不过，现有真实世界数据表明其有效性和安全性相似，故根据主要由晚期乳腺癌女性参加的研究数据推断，向男性推荐这些药物是合理的。男性晚期乳腺癌的适应症和化疗建议与女性晚期乳腺癌的适应症和建议相似。¹

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

男性乳腺癌的特别注意事项

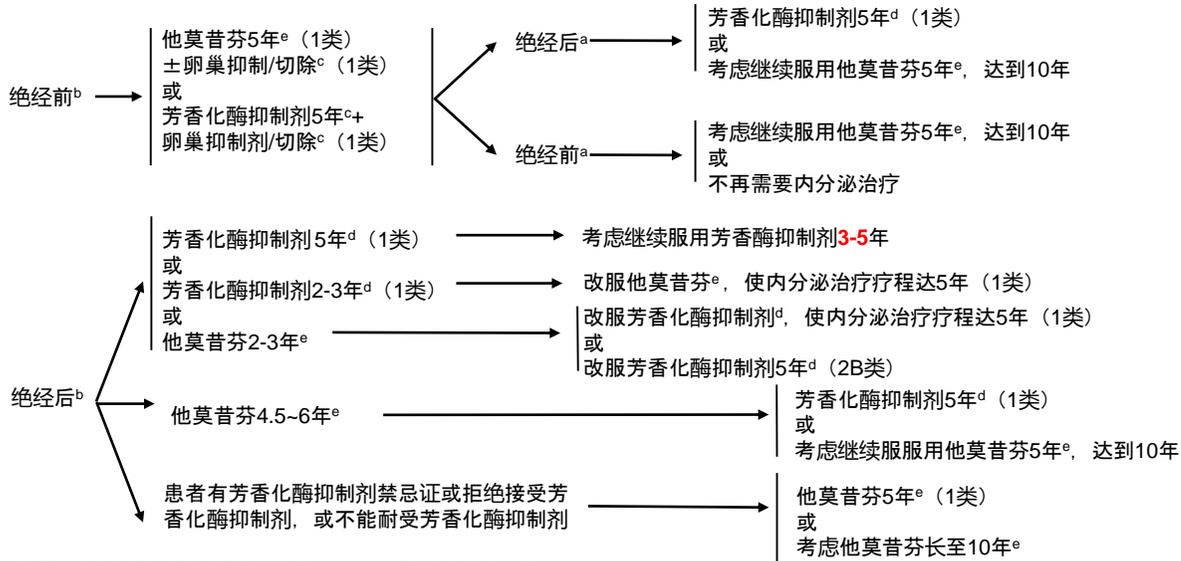
- ¹Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. JNCI Spectr 2018;2(2): pky018.
- ²Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med 2018;378:2311-2320.
- ³Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer : results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol 2018;29:405-417.
- ⁴Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER,1983-2009. Ann Surg Oncol 2013;20:1545-1550
- ⁵Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al. Is breast-conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database analysis. Ann Surg Oncol 2019;26(7):2144-2153.
- ⁶Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? Clin Breast Cancer 2016;16(2):101-104
- ⁷Lenoe J, Z wenger AO, Leone BA, et al. Overall survival of men and women with breast cancer according to tumor subtype: A population-based study. Am J Clin Oncol 2019;42(2):205-220
- ⁸Elmi M, Sequeira S, Azin A, et al. Evolving surgical treatment decisions for male breast cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. Breast Cancer Res Treat 2018;17(2):427-434
- ⁹Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: a surveillance, epidemiology and end results analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(4):747-752.
- ¹⁰Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. J Am Coll Surg 2008;206:616-621.
- ¹¹Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. Anticancer research. 2018;38(1):23-31.
- ¹²Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. J Clin Oncol 2018;36:1396-1404.
- ¹³Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, et al. The 21-gene recurrence score assay(Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer : experience in an Israeli cohort. Oncology 2014;87:1-6.
- ¹⁴Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3027-3035.
- ¹⁵Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males : metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2370-7.
- ¹⁶Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013;137:465-4670.
- ¹⁷Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States : a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. Cancer 2010;116:3558-3568.
- ¹⁸Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw 2013;11 Suppl 3: S1-50; quiz S51.
- ¹⁹Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: a case series. Ann Oncol 2013;24:265-266.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

辅助内分泌治疗^a



^a如果患者未绝经, 推荐先评估激素状态, 再考虑其他内分泌药物。

^b见绝经的定义 (BINV-O)。

^c权衡卵巢抑制疗法相关利弊的讨论至关重要。基于SOFT和TEXT临床试验结果, 对于绝经前高复发风险患者 (年轻、高分级、淋巴结受累), 推荐芳香酶抑制剂或他莫昔芬5年加卵巢去势。

^d在新辅助和辅助治疗的随机临床试验中, 三种选择性芳香化酶抑制剂 (如阿那曲唑, 来曲唑, 依西美坦) 显示出类似的抗肿瘤疗效和毒性反应。在辅助治疗中, 芳香化酶抑制剂的最佳持续时间尚未确定。

^e一些抗抑郁药物 (SSRIs), 比如氟西汀和帕罗西汀, 会降低endoxifen, 4-OH-TAM和三苯氧胺的活性代谢物, 进而影响其疗效。这些药物与三苯氧胺谨慎联用。但是西酞普兰和文拉法辛对三苯氧胺的代谢影响极小。与此同时, 基于目前的数据, 专家组不赞成用CYP2D6 基因测试来指导他莫昔芬的治疗。他莫昔芬与CYP2D6的强抑制剂联合应谨慎使用。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

HER2阴性乳腺癌治疗方案^g

首选方案：

- 剂量密集型AC（多柔比星/环磷酰胺）→紫杉醇，两周^h
- 剂量密集型AC（多柔比星/环磷酰胺）→单周紫杉醇^h
- TC（多西他赛/环磷酰胺）
- 对于三阴性乳腺癌，且经标准的包含紫杉类、烷化剂和蒽环类方案新辅助治疗后有残留浸润性病灶的患者，推荐辅助卡培他滨治疗。

特殊情况方案：

- 剂量密集型AC（多柔比星/环磷酰胺）
- AC（多柔比星/环磷酰胺）3周方案（2B类）
- CMF（环磷酰胺/氨甲喋呤/氟尿嘧啶）
- AC→单周紫杉醇

其他方案：

- AC→多西他赛 3周方案
- EC（表柔比星/环磷酰胺）
- TAC（多西他赛/多柔比星/环磷酰胺）
- 对于某些三阴性乳腺癌患者，仅新辅助治疗
 - 紫杉醇序疗+卡铂
 - 多西他赛+卡铂

^a回顾性的临床证据表明，对于HER2阳性患者，以蒽环类药物为基础的化疗方案可能优于非蒽环类药物为基础的治疗。

^b随机临床试验表明，在蒽环类药物为基础的化疗方案中增加紫杉类药物会改善预后。

^cCMF方案和放疗可以同时进行，或者先行CMF方案。其他所有的化疗方案应在放疗之前。

^d作为辅助治疗的化疗和内分泌治疗，应该先行化疗，再行内分泌治疗。

^e由于医学上的必要性（减少过敏反应），纳米白蛋白结合（NAB）紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛。如果替代每周紫杉醇或多西他赛，那么NAB紫杉醇每周剂量不应超过125mg/m²

^f考虑头皮冷却以减少新辅助或辅助化疗所致脱发的发生率。但对于含蒽环类化疗方案可能效果较弱。

^g在进行辅助治疗时，已列出的方案用于HER2阴性的患者均为1类推荐（已注明者除外）

^h剂量密集型AC→紫杉醇的给药序列也可改为紫杉醇→剂量密集型AC。

卡培他滨 1000-1250mg/m² 口服 每天2次，day1-14。每周期21天，行6-8周期。Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376: 2147-2159.

ⁱ铂类药物用于三阴性乳腺癌术前新辅助化疗仍存在争议。若干研究表明，联合卡铂，病理完全缓解（pCR）率较高。不过，长期结局仍然未知。对于大多数患者（包括BRCA突变携带者），不推荐铂类药物常规用于三阴性乳腺癌术前新辅助治疗，但是可以考虑用于某些患者（例如需要获得较好局部控制者）。不推荐铂类药物用于术后辅助治疗。如果将铂类药物加入蒽环类化疗方案，那么化疗最佳顺序以及紫杉类药物选择尚未确定。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

HER2阳性乳腺癌治疗方案¹

首选方案：

- AC → T+曲妥珠单抗^{k,m}
(多柔比星/环磷酰胺→紫杉醇+曲妥珠单抗, 多种方案)
- AC → T+曲妥珠单抗^k+帕妥珠单抗^m
(多柔比星/环磷酰胺→紫杉醇+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)
- 紫杉醇+曲妥珠单抗^{k,n}
- TCH (多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗^k)
- TCHP (多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗/帕妥珠单抗^k)
- 若无术前治疗或术前治疗后无残余病灶：完成至多一年的曲妥珠单抗^k (1类) ± 帕妥珠单抗的HER2靶向治疗。^o
- 若术前治疗后有残留病灶：曲妥珠单抗-恩坦辛 (T-DM1) 单用14个周期 (1类)^p。若T-DM1由于毒性反应停药, 则曲妥珠单抗^k (1类) ± 帕妥珠单抗完成一年HER2靶向治疗。^o

^a回顾性的临床证据表明, 对于HER2阳性患者, 以蒽环类药物为基础的化疗方案可能优于非蒽环类药物为基础的治疗。

^b随机临床试验表明, 在蒽环类药物为基础的化疗方案中增加紫杉类药物会改善预后。

^cCMF方案和放疗可以同时进行, 或者先行CMF方案。其他所有的化疗方案应在放疗之前。

^d作为辅助治疗的化疗和内分泌治疗, 应该先行化疗, 再行内分泌治疗。

^e由于医学上的必要性 (减少过敏反应), 纳米白蛋白结合 (NAB) 紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛。如果替代每周紫杉醇或多西他赛, 那么NAB紫杉醇每周剂量不应超过125mg/m²。

^f考虑头皮冷却以减少新辅助或辅助化疗所致脱发的发生率。但对于含蒽环类化疗方案可能效果较弱。

特殊情况方案：

- 多西他赛+环磷酰胺+曲妥珠单抗^k

其他方案：

- AC → 多西他赛+曲妥珠单抗^{k,m}
(多柔比星/环磷酰胺→紫杉醇+曲妥珠单抗)
- AC → 多西他赛+曲妥珠单抗^k+帕妥珠单抗^m
(多柔比星/环磷酰胺→紫杉醇+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)

^k一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

^l曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射可以替代曲妥珠单抗静滴。与静脉注射曲妥珠单抗相比, 皮下注射的剂量和使用说明都有所不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶的皮下注射剂替代曲妥珠单抗-美坦辛偶联物, 亦不能将两者联合应用。

^m曲妥珠单抗联合蒽环类抗生素与显著的心脏毒性相关。应避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与一种蒽环类抗生素同时使用。

ⁿ紫杉醇+曲妥珠单抗可以考虑用于低危T1N0M0期、HER2阳性疾病患者, 尤其是那些由于合并症不适于其它标准的辅助方案者。

^o对于复发风险较高的激素受体 (HR) 阳性且HER2阳性的患者, 接受含曲妥珠单抗的辅助治疗后, 可以考虑来那替尼延长辅助治疗。接受帕妥珠单抗或T-DM1辅助治疗的患者, 来那替尼延长辅助治疗的相关获益和毒性未知。

^pT-DM1 3.6mg/kg, 每周期21天, 共14周期。von Minckwitz G, Huang C, Mano M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive Her2-positive breast cancer. N Engl J Med 2018; DOI:10.1056/NEJMoa1814017

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

新辅助/辅助治疗方案

HER2阴性—首选方案的剂量：密集AC→密集紫杉醇方案¹

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
14天为1个周期，共4个周期^o，
序贯

- 紫杉醇 175mg/m² iv 3h day1
14天为1个周期，共4个周期^o

密集AC→单周紫杉醇方案¹

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
14天为1个周期，共4个周期^o，
序贯

- 紫杉醇 80mg/m² iv 1h day1
每周1次，共12周

TC方案²

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
21天为1个周期，共4个周期^o

HER2阴性—特殊情况方案的剂量：密集AC方案¹

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
14天为1个周期，共4个周期^o

AC方案³

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
21天为1个周期，共4个周期

CMF方案⁴

- 环磷酰胺 100mg/m² PO d1~14
- 氟甲喹 40mg/m² iv d1,8
- 5-FU 600mg/m² iv d1, 8
28天为1个周期，共6个周期

AC→单周紫杉醇方案⁵

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
21天为1个周期，共4个周期
序贯

- 紫杉醇 80mg/m² iv 1h d1
每周1次，共12周

紫杉醇周疗+卡铂⁶

- 紫杉醇 80mg/m² 1h day1, 8和15
- 卡铂 AUC6 d1
21天为1个周期，共4个周期

多西他赛+卡铂 (4-6个周期)⁷

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
- 卡铂 AUC6 d1
21天为1个周期，共4-6个周期

HER2阴性—其他推荐方案的剂量：AC→多西他赛方案⁸

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
21天为1个周期，共4个周期
序贯
- 多西他赛 100mg/m² iv d1
21天为1个周期，共4个周期

EC方案⁷

- 表柔比星 100mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 830mg/m² iv d1
21天为1个周期，共8个周期

TAC方案⁸

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
- 多柔比星 50mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 500mg/m² iv d1
21天为1个周期，共6个周期^o

⁹所有周期均伴随骨髓生长因子支持。见[NCCN骨髓生长因子指南](#)。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

新辅助/辅助治疗方案

HER2阳性^{k, l}

首选方案的剂量：

AC→T+曲妥珠单抗方案¹¹

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1

21天为1个周期，共4个周期
序贯

- 紫杉醇 80mg/m² iv 1h d1
- 每周1次，共12周

加

- 曲妥珠单抗4mg/kg iv，与第1次使用紫杉醇时一起使用

随后

- 曲妥珠单抗2mg/kg iv，每周1次，共一年；或者曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，在完成紫杉醇治疗之后应用，前后总共共1年。^r

AC→T+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗方案

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1

21天为1个周期，共4个周期
序贯

- 帕妥珠单抗 840mg iv d1，之后420mg iv
- 曲妥珠单抗 8mg/kg iv d1，之后6mg/kg iv
- 紫杉醇 80mg/m² iv d1,8和15

21天为1个周期，共4个周期
随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv d1
- 帕妥珠单抗 420mg iv d1

每21天1次，前后总共共1年^r

^k一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

^l曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射可以替代曲妥珠单抗静滴。与静脉注射曲妥珠单抗相比，皮下注射的剂量和使用说明都有所不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶的皮下注射剂替代曲妥珠单抗-美坦辛偶联物，亦不能将两者联合应用。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

密集AC→密集紫杉醇+曲妥珠单抗方案¹²

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
 - 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
- 14天为1个周期，共4个周期
序贯

- 紫杉醇 175mg/m² iv 3h d1
- 14天为1个周期，共4个周期^q

加

- 曲妥珠单抗4mg/kg iv，与第1次使用紫杉醇时一起使用

随后

- 曲妥珠单抗2mg/kg iv，每周1次，共一年；或者曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，在完成紫杉醇治疗之后应用，前后总共共1年。^r

紫杉醇+曲妥珠单抗方案¹³

- 紫杉醇 80mg/m² iv 每周1次，共12周
- 加

- 曲妥珠单抗4mg/kg iv，与第1次使用紫杉醇时一起使用

随后

- 曲妥珠单抗2mg/kg iv，每周1次，前后总共共1年；或者曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，在完成紫杉醇治疗之后应用，前后总共共1年。

TCH方案¹⁴

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
 - 卡铂 AUC=6 iv d1
- 21天为1个周期，共6个周期

加

- 曲妥珠单抗4mg/kg iv，第1周
- 随后

- 曲妥珠单抗2mg/kg iv，每周1次，共17周
- 随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，前后总共共1年。^r

或

- 曲妥珠单抗8mg/kg iv，第1周
- 随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，前后总共共1年。^r

TCH+帕妥珠单抗方案¹⁵

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
 - 卡铂 AUC=6 iv d1
- 21天为1个周期，共6个周期

加

- 曲妥珠单抗8mg/kg iv d1
 - 帕妥珠单抗840mg iv d1
- 随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv d1
 - 帕妥珠单抗 420mg iv d1
- 每21天1次，前后总共共1年。^r

^q所有周期均伴随骨髓生长因子支持，[见NCCN骨髓生长因子指南](#)。在治疗前和治疗中评估左心室射血分数（LVEF）。曲妥珠单抗辅助治疗期间LVEF评估的最佳频率尚不清楚。FDA标注的建议是在曲妥珠单抗开始之前以及在治疗期间每3个月测定LVEF。

新辅助/辅助治疗方案

HER2阳性^{k, l}**特殊情况方案的剂量：****多西他赛/环磷酰胺+曲妥珠单抗方案¹⁶**

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1

21天为1个周期，共4个周期

加

- 曲妥珠单抗 4mg/kg iv，第1周

随后

- 曲妥珠单抗 2mg/kg iv，每周1次，共11周

随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，前后总共1年^r

或

- 曲妥珠单抗 8mg/kg iv，第1周

随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，前后总共1年^r

HER2阳性^{k, l}**其他方案的剂量：****AC→多西他赛+曲妥珠单抗方案^{13,17}**

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1

21天为1个周期，共4个周期

序贯

- 多西他赛 100mg/m² iv day1

21天为1个周期，共4个周期

加

- 曲妥珠单抗 4mg/kg iv，第1周

随后

- 曲妥珠单抗 2mg/kg iv，每周1次，共11周

随后

- 曲妥珠单抗 6mg/kg iv，每21天1次，前后总共1年^r

AC→多西他赛+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗方案

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
 - 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
- 21天为1个周期，共4个周期

序贯

- 帕妥珠单抗 840mg iv d1，之后420mg iv
 - 曲妥珠单抗 8mg/kg iv d1，之后6mg/kg iv
 - 多西他赛 75-100mg/m² iv d1
- 21天为1个周期，共4个周期，

- 曲妥珠单抗6mg/kg iv，

- 帕妥珠单抗 420mg iv day1
- 每21天1次，前后总共1年^r

^k一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

^l曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射可以替代曲妥珠单抗静滴。与静脉注射曲妥珠单抗相比，皮下注射的剂量和使用说明都有所不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶的皮下注射剂替代曲妥珠单抗-美坦辛偶联物，亦不能将两者联合应用。

^r在治疗前和治疗中评估左心室射血分数（LVEF）。曲妥珠单抗辅助治疗期间LVEF评估的最佳频率尚不清楚。FDA标注的建议是在曲妥珠单抗开始之前以及在治疗期间每3个月测定LVEF。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

新辅助/辅助化疗方案参考文献

- ¹Citron ML, Bery DA, Cirrincione C, et al:Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer:First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741.J Clin Oncol 2003;21:1431-1439.
- ²Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al.Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide:7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735.J Clin Oncol 2009;27:1177-1183.
- ³Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al.Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15.J Clin Oncol 1990;8:1483-1496.
- ⁴Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al:Adding adjuvantcmF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are allcmFs alike?The International Breast Cancer Study Group (IBCSG).Ann Oncol 1998;9:489-93.
- ⁵Sparano JA, Wang M, Martino S, et al.Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer.N Engl J Med 2008;258:1663-1671.
- ⁶Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(4):497-509.
- ⁷Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz J, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. Clin Cancer Res 2017;23(3):649-657.
- ⁸Von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al.Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group.J Clin Oncol.2005;23(12):2676-85.
- ⁹Piccant MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al:Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer.J Clin Oncol 2001;19:3103-3110.
- ¹⁰Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al:Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.N Engl J Med 2005;352:22.
- ¹¹Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al.Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer.N Engl J Med 2005;353:1673-1684.
- ¹²Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al:The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/ neu over-expressed/amplified breast cancer.J Clin Oncol 2008;26(8):1216-22.
- ¹³Tolaney S, Barry W, Dang C, et al.Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer.N Engl J Med 2015;372:134-141.
- ¹⁴Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.N Engl J Med 2011;365:1273-1283.
- ¹⁵Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al.Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA).Ann Oncol 2013;24:2278-2284.
- ¹⁶Jones SE, Collea R, Paul D, et al.Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study.Lancet Oncol 2013;14:1121-8.
- ¹⁷Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvantdocetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-20.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

新辅助治疗原则

新辅助治疗的已知优点：

- 有助于保乳
- 使无法手术的肿瘤变为可手术
- 根据个体对治疗的反应提供了重要的预后信息，特别是三阴性（TNBC）和HER2阳性乳腺癌患者
- 在HER2阳性和三阴性乳腺癌伴有残留病灶，允许修改或增加辅助治疗方案。
- 给基因检测留出时间
- 给选择全乳切除的患者留出时间进行乳房重建方案的制定

机会：

- 如果治疗后阳性的腋窝清除，则可以只进行前哨淋巴结活检。
- 如果新辅助治疗无效或疾病进展，可以提供修改全身治疗方案的机会。
- 如果阳性腋窝淋巴结被清除，可以减小后续放疗的范围与强度
- 是测试新疗法和预测性生物标志物的优秀平台

注意事项：

- 如果临床分期被高估，可能导致过度的全身治疗
- 如果临床分期被低估，可能导致局部放疗治疗不充分
- 新辅助治疗期间有疾病进展的可能性

适合做新辅助治疗的患者

- 不可手术的乳腺癌患者：
 - 炎性乳腺癌
 - 庞大或粘连的N2腋窝淋巴结
 - N3淋巴结病变
 - T4肿瘤
- 对于可手术的乳腺癌患者，伴有以下特征，首选术前全身治疗：
 - HER2阳性和三阴性乳腺癌，如果T≥2或N≥1
 - 希望保乳，并且原发肿瘤相对乳腺体积较大的患者
 - 通过新辅助治疗，淋巴结阳性可能会变成淋巴结阴性的患者
 - 如果需要时间决定手术方案

不适合新辅助治疗患者

- 原位病变广泛而浸润癌范围没有准确界定的患者
- 术前肿瘤分期未明确的患者
- 肿瘤不明显或临床不能评估的患者

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

新辅助治疗原则

- 随机临床试验证实：在术前和术后给予相同的治疗方案，患者长期生存获益相似¹。
- 新辅助治疗可以把不可新辅助治疗达到病例完全缓解（pCR）与极好的DFS和OS有关，尤其是在术前完成所有治疗的情况下。对于三阴乳癌，病理缓解与长期获益的关系联系尤为密切，其次是HER2阳性乳癌，再次是ER阳性乳癌^{2,3}。
- 很多化疗方案在术前治疗中会体现效果。一般而言，在辅助治疗中推荐的化疗方案也可以考虑用于新辅助治疗。[见新辅助/辅助治疗方案（BINV-L）](#)
- ER阳性患者，可基于其合并症或Luminal低风险的生物学特性，考虑术前单独内分泌治疗。
- 对于HER2阳性患者，新辅助治疗应联合曲妥珠单抗全身治疗^a。含帕妥珠单抗的新辅助治疗方案建议用于对于 $\geq T2$ 或 $\geq N1$ 、HER2阳性的早期乳腺癌患者。[见新辅助/辅助治疗方案（BINV-L）](#)
- 一些研究提示，术前化疗有可能导致局部复发风险增加。⁴这些研究分析中应用的化疗方案并非标准方案，也未包括靶向治疗，没有使用现代化的影像技术，部分研究的局部治疗也不规范。必须要遵照BINV-12和BINV-14。列出的流程，以保证予以患者合适的局部治疗。并非所有的患者都适合做新辅助治疗。在新辅助治疗前准确的临床分期是非常关键的。[见术前全身治疗：乳腺和腋窝淋巴结评估（BINV-12）](#)
- 术前治疗期间，应通过临床检查和影像检查对肿瘤缓解情况进行常规评定（见BINV-13脚注tt）。首选在术前完成标准治疗方案。对于可手术的乳腺癌患者，若在新辅助治疗中出现疾病进展，可以更换全身治疗或采取手术。局部治疗原则和辅助治疗的患者相同。

^a一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

¹Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008 Feb 10;26(5):778-85.

²von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012

May 20;30(15):1796-804.

³Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014 Jul 12;384(9938):164-72.

⁴Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials. Lancet Oncol 2018;19:27-39.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

在辅助内分泌治疗的基础上是否增加辅助化疗的基因表达检测^{a,b}

检测	预测	预后	NCCN推荐等级	NCCN证据和共识等级分类	复发风险和 治疗影响
21-gene (Oncotype DX) (对于pN0或淋巴结阴性)	是	是	首选	1	BINV-N(2/4)
21-gene (Oncotype DX) (对于pN+或淋巴结阳性)	不适用 *等待 Rxponder study结果	是	其他	2A	BINV-N(2/4)
70 gene (MammaPrint) (对于淋巴结阴性和1-3枚阳性淋巴结)	未定	是	其他	1	BINV-N(3/4)
PAM 50 (Prosigna) (对于淋巴结阴性和1-3枚阳性淋巴结)	未定	是	其他	2A	BINV-N(3/4)
12 gene (EndoPredict) (对于淋巴结阴性和1-3枚阳性淋巴结)	未定	是	其他	2A	BINV-N(3/4)
乳腺癌指数 (BCI)	未定	是	其他	2A	BINV-N(3/4)

^a基因表达检测可以提示预后和补充T,N,M及生物标志物信息提供治疗预测。这种检测不需要进行分期。对于乳腺淋巴结阴性，NCCN乳腺专家组首推21-gene检测（Oncotype DX）。其他预后基因表达检测可以为1-3枚阳性腋窝淋巴结提供其他预后信息，但是1-3枚阳性腋窝淋巴结从化疗中获益的预测不明确。

^b见男性乳腺癌的特殊考虑（[BINV-J](#)）。

在辅助内分泌治疗的基础上是否增加辅助化疗的基因表达检测^{a,b}

检测	复发风险	治疗影响
21-gene (Oncotype DX) (对于pN0或淋巴结阴性)	<26	T1b/c和T2, 激素受体阳性, HER2阴性, 淋巴结阴性, 且风险评分 (RS) 介于0-10之间者, 远处转移的风险<4%, 而RS介于11-25之间者, TAILORx研究指出这类患者不能从额外的化疗中获益。对于年龄≤50岁的患者, RS介于16-25之间者, 增加化疗的远处转移率低于单纯内分泌者。因此, 应考虑给予该类型的患者在内分泌治疗的基础上增加化疗。 ¹
	26-30	T1和T2, 激素受体阳性, HER2阴性, 淋巴结阴性肿瘤, RS介于26-30之间, 省略化疗的方案尚未经过前瞻性研究验证。临床医生在决定是否增加化疗的时候应该考虑额外的临床和病理因素。 ²
	≥31	T1b和T2, 激素受体阳性, HER2阴性, 淋巴结阴性, RS≥31者, 推荐在内分泌治疗的基础上增加化疗。 ²
21-gene (Oncotype DX) (对于pN+或淋巴结阳性)	低 (<18)	对于接受单纯内分泌治疗的患者, RS具有预测预后的作用。一项对前瞻性登记的激素受体阳性, HER2阴性, 淋巴结阳性患者的二次分析证明, 对于RS<18, 且接受单纯内分泌治疗的患者, 5年的远处复发率为2.7%。 ⁹ 在West German PlanB研究中, 110名激素受体阳性, HER2阴性, 淋巴结阳性, 且RS<11, 接受单纯内分泌治疗, 5年的DFS为94.4%。 ⁶ 对于激素受体阳性, HER2阴性, 淋巴结阳性, 临床医生应注意, 对于预测预后和预测化疗获益的最优RS临界值 (<11 vs <18) 仍然未知。
	中 (18-30) 或 高 (≥31)	SWOG 8814研究的二次分析显示, 激素受体阳性, 淋巴结阳性, 高RS (≥31) 者, 可以从化疗中获益。由于激素受体阳性, 1-3枚淋巴结阳性, 且RS>18者具有较高的远处复发风险, 因此应该考虑在内分泌治疗基础上增加化疗。 ³

在辅助内分泌治疗的基础上是否增加辅助化疗的基因表达检测^{a,b}

检测	复发风险	治疗影响
70 gene (MammaPrint) (对于淋巴结阴性和1-3枚 阳性淋巴结)	低	在一项5年的中期随访中，有较高的临床风险且较低的基因风险的未接受辅助化疗的患者的无远处转移的生存率为94.7% (95%CI, 92.5%-96.2%)。在1-3枚淋巴结阳性的患者中，接受辅助化疗的患者的无远处转移的生存率为96.3% (95%CI, 93.1%-98.1%)，而未接受化疗者为95.6% (95%CI, 92.7%-97.4%)。 ¹⁰ 因此，在此组中化疗所带来的获益可能比较小。
	高	
PAM 50 (Prosigna) (对于淋巴结阴性和1-3枚 阳性淋巴结)	淋巴结阴性：低 (0-40)	T1和T2，激素受体阳性，HER2阴性，淋巴结阴性肿瘤，如果RS低，那么无论肿瘤的大小，将此肿瘤的预后分组与T1a-T1b, N0, M0归为同一组。 ¹¹
	淋巴结阴性：中 (41-60)	
	淋巴结阴性：高 (61-100)	对于激素受体阳性，HER2阴性，1-3枚阳性淋巴结，且RS低的且仅接受内分泌治疗的患者，10年的远处复发率低于3.5%，并且在TransATAC研究相似的人群中，10年未见远处复发。 ¹²
	淋巴结阳性：低 (0-40)	
淋巴结阳性：高 (41-100)		
12 gene (EndoPredict) (对于淋巴结阴性和1-3枚 阳性淋巴结)	低 (<3.33)	对于T1和T2，激素受体阳性，HER2阴性，淋巴结阴性肿瘤，如果12-gene RS低，那么无论肿瘤的大小，将此肿瘤的预后分组与T1a-T1b, N0, M0归为同一组。 ¹³ 基于3746例淋巴结阴性或淋巴结阳性，激素受体阳性、HER2阴性、T1-T3期肿瘤的患者，经内分泌治疗±化疗治疗的女性队列的的前瞻性分析，该风险评分可预测化疗的获益。 ¹³
	高 (>3.33)	
乳腺癌指数 (BCI)	低复发风险 (0-5)	<ul style="list-style-type: none"> 对于T1和T2，激素受体阳性，HER2阴性，淋巴结阳性肿瘤，如果乳腺癌指数 (BCI) 低，那么无论肿瘤的大小，将此肿瘤的预后分组与T1a-T1b, N0, M0归为同一组。aTTom研究二次分析结果表明，在激素受体阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者中，高BCI (HOXB13/IL17BR) (H/I) 患者经他莫昔芬辅助治疗从5年延长至10年获益显著。相反，低BCI (H/I) 患者未从延长辅助治疗中获益。¹⁴
	高复发风险 (5.1-10)	

在辅助内分泌治疗的基础上是否增加辅助化疗的基因表达检测^{a,b}

参考文献

- ¹Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111-121
- ²Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734
- ³Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet oncol* 2010; 11: 55-65
- ⁴Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1829-1834
- ⁵Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2341-2349
- ⁶Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165: 573-583
- ⁷Petkov VI, Miller DP, Howlander N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay a Seer population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2016;2:16017
- ⁸Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific mortality in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163: 303-310
- ⁹Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 32
- ¹⁰Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717-729
- ¹¹Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 735-740
- ¹²Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2018; 4: 545-553
- ¹³Sestak I, Martin M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176(2): 377-386
- ¹⁴Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019 Nov 1; 30(11): 1776-1783

绝经的定义

乳腺癌临床试验使用的绝经定义各种各样。绝经通常是月经永久停止，并且作为在乳腺癌治疗中使用的术语包括卵巢雌激素合成极度且持久的降低。确定绝经合理的判断标准包括以下任何一种：

- 既往双侧卵巢切除
- 年龄≥60岁
- 年龄<60岁且在无化疗、他莫昔芬、托瑞米芬或卵巢抑制的情况下闭经达12个月或以上而且促卵泡激素(FSH)与雌二醇在绝经后范围内
- 如果服用他莫昔芬或托瑞米芬并且年龄<60岁，则血浆促卵泡激素与雌二醇水平在绝经后范围内

对于正在接受LHRH激动剂或拮抗剂的女性确定绝经状态是不可能的。在辅助化疗开始时的绝经前女性中，闭经不是绝经状态的一个可靠指标，因为尽管无排卵/闭经，卵巢功能可能仍然是完好的或在化疗后恢复。对于这些治疗引起的闭经女性，如果考虑使用芳香化酶抑制剂作为内分泌治疗，则需要卵巢切除或连续测定促卵泡激素和/或雌二醇以确保绝经后状态。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

ER和/或PR阳性复发转移性或IV期（M1）疾病的全身治疗

HER2阴性，绝经后或绝经前但接受卵巢切除/抑制

首选方案

一线治疗

- 芳香酶抑制剂+CDK4/6抑制剂（阿本昔布、帕泊昔布、利泊昔布）（1类）
- 选择性ER下调剂（氟维司群，1类）^b±非甾体芳香酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑）（1类）^b。
- 氟维司群+CDK4/6抑制剂（阿本昔布、帕泊昔布、利泊昔布）（1类）
- 非甾体芳香酶抑制剂（阿那曲唑，来曲唑）
- 选择性ER调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬）
- 甾体芳香酶抑制剂（依西美坦）

特殊情况方案^c

- 醋酸甲地孕酮
- 氟甲睾酮
- 炔雌醇
- 阿本昔布^{a, d}

首选方案

二线及后线治疗

- 如果未用过CDK4/6抑制剂，氟维司群+CDK4/6抑制剂（阿本昔布、帕泊昔布、利泊昔布）（1类）^a
- 对于PI3K突变的肿瘤，见其他靶向治疗选择（见BINV-R）^c
- 依维莫司+内分泌治疗（依西美坦，氟维司群，他莫昔芬）^{a, e}
- 非甾体芳香酶抑制剂（阿那曲唑，来曲唑）
- 甾体芳香酶抑制剂（依西美坦）
- 选择性ER下调剂（氟维司群，1类）
- 选择性ER调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬）

HER2阳性，绝经后或绝经前但接受卵巢切除/抑制^{f, g, h}

- 芳香酶抑制剂±曲妥珠单抗
- 芳香酶抑制剂±拉帕替尼
- 芳香酶抑制剂±拉帕替尼+曲妥珠单抗
- 氟维司群±曲妥珠单抗
- 他莫昔芬±曲妥珠单抗

^a如果在CDK4/6抑制剂治疗期间疾病进展，无数据支持其他含CDK4/6抑制剂的方案继续治疗。同样，如果一种含依维莫司的方案治疗期间疾病进展，无数据支持其他含依维莫司的方案继续治疗。

^b在激素受体阳性、既往未针对转移性疾病接受过化疗、生物治疗或内分泌治疗的乳腺癌女性中的一项单中心研究（S0226）证明在阿那曲唑基础上联合氟维司群，可以显著延长至疾病进展时间和总生存。亚组分析表明，既往没有辅助他莫昔芬以及自诊断超过10年的患者获益最大。两项设计类似的研究（FACT和SOFEA）证明阿那曲唑外加氟维司群在至进展时间方面没有优势。

^c【复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查（BINV-R）】。

^d适用于转移性疾病经内分泌治疗或化疗进展后。

^e对于符合BOLERO-2入选标准（使用非甾体芳香化酶抑制剂12个月内进展或使用他莫昔芬的任何时候）的患者可考虑联合依西美坦与依维莫司。

^f一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

^g曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射可以替代曲妥珠单抗静滴。与静脉注射曲妥珠单抗相比，皮下注射的剂量和使用说明都有所不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶的皮下注射剂替代曲妥珠单抗-美坦辛偶联物或Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

^h如果初始治疗采用化疗联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗，化疗停止时，可考虑内分泌治疗联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

复发或IV期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案^{a,b,c}

HER2阴性	HER2阳性 ^{h,i}
<p>首选方案：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 蒽环类 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 多柔比星 ➢ 脂质体多柔比星 • 紫杉类 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 紫杉醇 ➢ 抗代谢类 ➢ 卡培他滨 ➢ 吉西他滨 ➢ 微管抑制剂 ➢ 长春瑞滨 ➢ 艾瑞布林 	<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 (1类) ⁱ • 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+紫杉醇ⁱ
<p>• 其他推荐方案^f</p> <ul style="list-style-type: none"> • 环磷酰胺 • 多西他赛 • 白蛋白结合型紫杉醇 	<p>• 其他推荐方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-DM1 • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^k • 曲妥珠单抗+紫杉醇^l±卡铂方案 • 曲妥珠单抗+多西他赛^j • 曲妥珠单抗+长春瑞滨^j • 曲妥珠单抗+卡培他滨 • 拉帕替尼+卡培他滨 • 曲妥珠单抗+拉帕替尼 (无细胞毒治疗) • 曲妥珠单抗+其他药物^{j, l, m} • 来那替尼+卡培他滨 (2B) • 见其他靶向治疗选择 (BINV-R) ^e
<p>• 特殊情况方案^f：</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC (多柔比星/环磷酰胺) • EC (表柔比星/环磷酰胺) • CMF (环磷酰胺/氨甲喋呤/氟尿嘧啶) • 多西他赛/卡培他滨 	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2突变的乳腺癌^d见其他靶向治疗选择 (BINV-R) ^e • 铂类 (三阴型乳腺癌患者且BRCA1/2突变的乳腺癌患者可选) ^d <ul style="list-style-type: none"> ➢ 卡铂 ➢ 顺铂 • PD-L1阳性TNBC患者见其他靶向治疗选择 (BINV-R) ^e • 表柔比星 • 伊沙匹隆^g • GT (吉西他滨/紫杉醇) • 吉西他滨/卡铂 • 紫杉醇/贝伐珠单抗^g • 卡铂+紫杉醇/白蛋白结合紫杉醇

^a由于医学上的必要性 (减少过敏反应)，白蛋白结合紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛。如果替代每周紫杉醇或多西他赛，那么Nab紫杉醇每周剂量不应超过125mg/m²。

^b考虑头皮冷却以减少新辅助或辅助化疗所致脱发的发生率。但对于含蒽环类化疗方案可能效果较弱。

^c关于脑转移的治疗，[见NCCN中枢神经系统癌症指南](#)。

^d检测所有复发或转移乳腺癌患者的BRCA1/2突变情况，判断适合PARP抑制剂治疗的患者。

^e见复发或IV期 (M1) 病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查 (BINV-R)。

^f首选单药序贯，但是联合化疗可以用于肿瘤负荷高、病变进展迅速、内脏危象患者。

^g转移性乳腺癌随机临床试验证明在某些一线或二线化疗药物中加入贝伐珠单抗，可以适度提高至进展时间和有效率，但没有改善总生存。不同细胞毒药物对至疾病进展时间 (TTP) 的影响可能不同，贝伐单抗联合每周1次紫杉醇影响似乎最大。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

^h一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射可以替代曲妥珠单抗静滴。与静脉注射曲妥珠单抗相比，皮下注射的剂量和使用说明都有所不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶的皮下注射剂替代曲妥珠单抗-坦坦辛偶联物或Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

对于既往使用化疗联合曲妥珠单抗，而未使用帕妥珠单抗的患者，在复发转移后，可考虑在一线使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗士化疗 (比如长春瑞滨或紫杉类)。还需继续研究理想的系列抗HER2的治疗策略。

^kFam-trastuzumab deruxtecan-nxki适用于经过≥2线HER2靶向治疗的转移性方案。该药物不适用于肺炎或间质性肺炎 (ILD) 患者。

^l曲妥珠单抗联合蒽环类抗生素与显著的心脏毒性相关。应该避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与一种蒽环类抗生素同时使用。

^m对于复发或转移性乳腺癌，曲妥珠单抗可以安全地和所有非蒽环类药物联用，包括用于复发或转移性乳腺癌的一线和其他单药。

BINV-Q

浸润性乳腺癌

复发或IV期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

HER2阴性——首选方案药物剂量：**蒽环类药物：**

- 多柔比星
60~75mg/m² iv d1, 21天为1个周期¹
- 或
20mg/m² iv, 每周1次²
- 脂质体多柔比星³
50mg/m² iv d1, 28天为1个周期

紫杉类药物：

- 紫杉醇
175mg/m² iv d1, 21天为1个周期⁴
80mg/m² iv d1, 每周1次⁵

抗代谢药物：

- 卡培他滨⁶
1000~1250mg/m² PO d1~d14, 每天2次,
21天为1个周期
- 吉西他滨⁷
800~1200mg/m² iv d1,8,15, 28天为1个
周期

微管抑制剂：

- 长春瑞滨⁸
25mg/m² iv d1, 每周1次, 或
25~30mg/m² iv d1,8 ; 21天为1个周期,
或
25~30mg/m² iv d1,8,15 ; 28天为1个周期
- 艾日布林⁹
1.4mg/m² iv d1,d8, 21天为1个周期

铂类

- 卡铂¹²
AUC=6 iv d1, 21~28天为1个周期
- 顺铂¹³
75mg/m² iv d1, 21天为1个周期

HER2阴性——其他方案药物剂量：

- 环磷酰胺¹⁵
50mg/m² PO d1~d21, 每天1次,
28天为1个周期
- 多西他赛^{16,17}
60~100mg/m² iv d1, 21天为1个
周期
或
35mg/m² iv d1, 每周1次, 共6周,
随后暂停2周, 然后重复¹⁸
- 白蛋白结合紫杉醇^{19,20}
100mg/m² 或 125mg/m² iv
d1,8,15, 28天为1个周期
或
260mg/m² iv, 21天为1个周期¹⁹
- 表柔比星²¹
60~90mg/m² iv d1, 21天为1个
周期
- 伊沙匹隆²²
40mg/m² iv d1, 21天为1个周期

HER2阴性，联合方案——特殊情况方案药物剂量：**AC方案²³**

- 多柔比星 60mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
21天为1个周期

EC方案²⁴

- 表柔比星 75mg/m² iv d1
- 环磷酰胺 600mg/m² iv d1
21天为1个周期

CMF方案²⁵

- 环磷酰胺 100mg/m² PO
d1~14
- 氟尿嘧啶 40mg/m² iv d1,8
- 5-FU 600mg/m² iv d1,8
28天为1个周期

多西他赛/卡培他滨方案²⁶

- 多西他赛 75mg/m² iv d1
- 卡培他滨 950mg/m² PO
d1~d14, 每天2次
21天为1个周期

GT方案²⁷

- 紫杉醇 175mg/m² iv d1
- 吉西他滨 1250mg/m² iv d1,8
(第1天在紫杉醇之后)
21天为1个周期

吉西他滨/卡铂方案²⁸

- 吉西他滨 1000mg/m² iv d1,8
- 卡铂 AUC=2 iv d1,8
21天为1个周期

紫杉醇+贝伐珠单抗方案²⁹

- 紫杉醇 90mg/m² iv d1,8和15
- 贝伐珠单抗 10mg/kg iv d1,15
28天为1个周期

卡铂+白蛋白结合紫杉醇方案³⁰

- 卡铂 AUC=2 iv d1,8
100mg/m² 或 125mg/m² iv d1,8
28天为1个周期

卡铂+紫杉醇方案^{31, 32}

- 紫杉醇 175~200mg/m² iv d1
- 卡铂 AUC=6 iv d1
21天为1个周期
- 或
- 紫杉醇 175~100mg/m² iv d1,8,15
- 卡铂 AUC=2 iv d1,8,15
28天为1个周期

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗方案

HER2阳性**首选方案药物剂量^h：****帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛方案³³**

- 帕妥珠单抗 840mg iv d1, 随后420mg iv
- 曲妥珠单抗 8mg/kg iv d1, 随后6mg/kg iv
- 多西他赛 75~100mg/m² iv d1

21天为1个周期

帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+紫杉醇方案³⁴

- 帕妥珠单抗 840mg iv d1, 随后420mg iv
21天为1个周期
- 曲妥珠单抗
4mg/kg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次
或
8mg/kg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵
- 紫杉醇80mg/m² iv d1, 每周1次³⁵
或
● 紫杉醇175mg/m² iv d1, 21天为1个周期

HER2阳性**特殊情况方案药物剂量^h：****曲妥珠单抗emtansine（T-DM1）方案³⁶**

- T-DM1 3.6mg/kg iv d1
21天为1个周期
- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki方案³⁷**
- 5.4mg/kg iv d1

21天为1个周期

紫杉醇/卡铂+曲妥珠单抗方案³⁸

- 卡铂 AUC=6 iv d1
- 紫杉醇 175mg/m² iv d1
21天为1个周期
- 曲妥珠单抗
4mg/kg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次
或
8mg/kg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

紫杉醇/卡铂+曲妥珠单抗周疗方案³⁹

- 紫杉醇 80mg/m² iv d1,8和15
- 卡铂 AUC=2 iv d1,8和15
28天为1个周期
- 曲妥珠单抗
4mg/kg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次
或
8mg/kg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

曲妥珠单抗+紫杉醇方案方案

- 紫杉醇
175mg/m² iv d1, 21天为1个周期⁴⁰
或
80~90mg/m² iv d1, 每周1次⁴¹
- 曲妥珠单抗
4mg/kg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次
或
8mg/kg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

曲妥珠单抗+多西他赛方案

- 多西他赛
80-100mg/m² iv d1, 21天为1个周期⁴²
或
35mg/m² iv d1,8和15 每周1次⁴³
- 曲妥珠单抗
4mg/kg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次
或
8mg/kg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

^h一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或IV期（M1）乳腺癌的化疗方案

HER2阳性**特殊情况方案药物剂量：^h****曲妥珠单抗+长春瑞滨方案^{44,45,46}**

●长春瑞滨
25mg/m² iv d1, 每周1次, 21天为1个周期

或
20~35mg/m² d1,8, 21天为1个周期

或
25~30mg/m² d1,8,15, 28天为1个周期

●曲妥珠单抗
4mgkg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次

或
8mgkg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

曲妥珠单抗+卡培他滨方案⁴⁷

●卡培他滨 1000~1250mg/m² PO d1~d14, 每天2次
21天为1个周期

●曲妥珠单抗
4mgkg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次^{40,48}

或
8mgkg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

拉帕替尼+卡培他滨方案⁴⁹

●拉帕替尼 1250mg PO d1~d21, 每天1次

●卡培他滨 1000mg/m² PO d1~d14, 每天2次
21天为1个周期

^h一个FDA批准的生物类似物是曲妥珠单抗的合适替代物。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

曲妥珠单抗+卡培他滨方案⁵⁰

●卡培他滨 1000-1250mg/m² PO d1~d14, 每天2次
21天为1个周期

●曲妥珠单抗
4mgkg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次^{40,48}

或
8mgkg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

曲妥珠单抗+拉帕替尼方案⁵¹

●拉帕替尼 1250mg PO d1~d21, 每天1次

●曲妥珠单抗
4mgkg iv d1, 随后2mg/kg iv, 每周1次

或
8mgkg iv d1, 随后6mg/kg iv, 21天为1个周期³⁵

来那替尼+卡培他滨方案（2B类）⁵²

●来那替尼 240mg PO d1~d21, 每天1次

●卡培他滨 750mg/m² PO d1~d14, 每天2次
21天为1个周期

参考文献

- ¹Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- ²Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- ³O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- ⁴Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- ⁵Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- ⁶Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- ⁷Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- ⁸Zelek L, Barthier S, Rofriro M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- ⁹Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- ¹⁰Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015 June 10;33(17):1902-9 doi:10.1200/JCO.2014.57.6660. Epub 2015 Apr 6.
- ¹¹Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- ¹²Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4963-70.
- ¹³Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
- ¹⁴Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- ¹⁵Gradishar W, Dmitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.
- ¹⁶Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- ¹⁷Zarzo G, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3407-14.
- ¹⁸Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 968-75.
- ¹⁹Langle RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- ²⁰Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- ²¹Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 21:48(2010).
- ²²Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950-7.

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

- ²⁸O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl_15):Abstract 1007.
- ²⁹Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676.
- ³⁰Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnActy trial. *Ann Oncol* 2018;29(8):1763-1770.
- ³¹Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(1):124-131.
- ³²Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3857-3864.
- ³³Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
- ³⁴Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2- overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72: Abstract P5-18-20.
- ³⁵Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
- ³⁶Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
- ³⁷Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510. [Epub ahead of print]
- ³⁸Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
- ³⁹Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432.
- ⁴⁰Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
- ⁴¹Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- ⁴²Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- ⁴³Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- ⁴⁴Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- ⁴⁵Andersson M, Lidbrink E, Bjerrre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
- ⁴⁶Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2- positive breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21(5):e723-e727.
- ⁴⁷von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
- ⁴⁸Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
- ⁴⁹Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- ⁵⁰Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
- ⁵¹Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7): 1124-30.
- ⁵²Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with s2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase 3 NALA trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl); abstr 1002).

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查

与FDA批准的治疗相关的生物标志物

乳腺癌亚型	生物标志物	检测方法	FDA批准的药物	NCCN证据等级	NCCN推荐等级
任何 ^a	BRAC1突变 BRCA2突变	生殖系测序	奥拉帕尼 他拉帕尼	1类 1类	首选 首选
HR阳性/HER2阴性 ^b	PI3CA突变	PCR（血液或当血液 阴性时用组织块）， 分子批量检测	Alpelisib+氟维司群	1类	首选-二线治疗
HR阴性/HER2阴性 ^c	PD-L1表达 阳性率：肿 瘤浸润的免 疫细胞≥1%	IHC	阿特珠单抗+白蛋白结 合紫杉醇	2A类	首选
任何	NTRK基因融合	FISH, NGS, PCR （组织块）	拉罗替尼 恩曲替尼	2A类	特殊情况下有用 ^e 特殊情况下有用 ^e
任何	MSI-H/dMMR	IHC, PCR（组织块）	喷洛利珠单抗	2A类	特殊情况下有用 ^f

^a检测所有复发或转移乳腺癌患者的BRAC1/2突变情况，判断适合PARP抑制剂治疗的患者。FDA批准奥拉帕尼和他拉帕尼用于HER2阴性乳腺癌的治疗，专家组支持用在BRAC1/2突变的任何乳腺癌亚型中。

^bHR阳性/HER2阴性的乳腺癌患者如果考虑使用Alpelisib+氟维司群，可以进行组织或血液的PIK3CA基因检测。PIK3CA基因突变检测样本类型可以是肿瘤组织，也可以是外周血ctDNA（液体活检）。如果ctDNA（液体活检）检测结果是阴性，建议再用肿瘤组织进行检测。

^c三阴性乳腺癌，对肿瘤浸润免疫细胞PD-L1表达生物标志物状态进行评估，以确定最有可能从阿特珠单抗+白蛋白结合紫杉醇治疗中获益的患者。

^dAlpelisib对于1型和不可控2型糖尿病患者的安全性尚未确定。

^e拉罗替尼和恩曲替尼适用于NTRK基因融合的，没有已知的获得性耐药突变、没有其他满意的治疗选择以及治疗进展的实体瘤的治疗。

^f喷洛利珠单抗适用于无法切除或转移性，微卫星不稳定性高（MSI-H）或错配修复缺失（dMMR），之前治疗出现进展的以及没有其他满意的治疗选择的实体瘤的治疗。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查

HER2阳性**首选剂量：****●奥拉帕尼⁹片剂⁹**

300mg PO 每天2次，28天为1个周期

●他拉帕尼²片剂

1mg PO 每天1次，28天为1个周期

●Alpelisib+氟维司群³

●Alpelisib 300mg PO 每天1次，d1-28

●氟维司群 500mg IM d1,15

28天为1个周期

随后

●Alpelisib 300mg PO 每天1次，d1-28

●氟维司群 500mg IM d1

28天为1个周期，直到疾病进展或毒性不耐受

●阿特殊单抗+白蛋白结合紫杉醇方案⁴

●阿特殊单抗 840mg iv d1,15

●白蛋白结合紫杉醇 100mg/m² iv d1,8,15

28天为1个周期

特殊情况方案药物剂量：**●拉罗替尼⁵**

100mg PO 每天2次，d1-28

28天为1个周期，直到疾病进展或毒性不耐受

●恩曲替尼⁶

600mg PO 每天1次，d1-28

28天为1个周期，直到疾病进展或毒性不耐受

●喷洛利珠单抗^{7,8}

200mg iv 每天1次

21天为1个周期，直到疾病进展或毒性不耐受

⁹已经存在胶囊剂。由于剂量和生物利用率的差异，不能按照每mg，用胶囊替换片剂。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

复发或IV期（M1）病变其他靶向治疗及其相关生物标志物检查

参考文献

- ¹Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-533.
- ²Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-763.
- ³Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA-mutate6*, hormone receptor-positive advanced breast cancer *N Engl J Med* 2019;380(20):1929-1940.
- ⁴Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer *N Engl J Med* 2018 Nov 29;379:2108-2121.
- ⁵Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-739.
- ⁶Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7(4):400-409.
- ⁷Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-413.
- ⁸Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-2520.

转移性疾病监测原则

在转移性乳腺癌的治疗期间监测患者症状以及肿瘤负荷是非常重要的，可以确定治疗是否提供获益以及患者未因无效治疗产生毒性反应。

监测组成部分：

监测包括定期评估症状、体检、常规实验室检查、影像检查及适当情况下的血液生物标志物。监测的结果分为应答/治疗持续应答、疾病稳定、不确定或进展。临床医师通常必须评估并平衡许多不同类型的信息以确定疾病是否正被控制以及治疗的毒性是否是可接受的。有时候，信息可能互相矛盾。**临床医师应与患者共同决策，充分考虑患者偏好。**

疾病进展的定义：

根据一个或多个这些因素提供的疾病进展的明确证据，或者由于治疗效果不佳或者疾病产生对治疗的获得性耐药。疾病进展可通过已知的病变部位病灶扩大或恶化和/或出现新的转移灶的证据来确认。

- 与疾病进展有关的发现包括：
 - 症状恶化，如疼痛或呼吸困难
 - 在体检时疾病恶化或新发疾病的证据
 - 体能状态不断下降
 - 不明原因的体重减轻
 - 碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶或胆红素升高
 - 高血钙症
 - 新的放射影像病灶或已有的放射影像病灶增大
 - 功能影像学检查(例如骨扫描、PET/CT扫描)发现新的异常区域
 - 肿瘤标志物(如CEA、CA15-3、CA27.29)升高^a

^a肿瘤标志物(例如CEA、CA15-3、CA27.29)上升与肿瘤进展有关，但也可以见于疾病应答的情况下。仅凭肿瘤标志物升高很少能来断言疾病进展。在普通或横断面放射学或骨扫描上评价骨病灶的变化常常是困难的。因此，在骨转移为主的患者中，患者症状和血清肿瘤标志物可能更有帮助。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

转移性疾病监测原则

应答/稳定/进展客观标准的使用：

- 当连续、定期地复查既往异常的检查时，一般可最准确地评估疾病的活动性。一般来说，应在不同的时间使用相同的评估方法（例如既往胸部CT扫描发现异常，一般用胸部CT进行复查）。
- 所有检查都会发现一些无临床意义的变异，这很正常。因此，鼓励使用客观且广泛接受的标准判断缓解、稳定和进展。这种标准包括实体瘤疗效反应评价标准(RECIST)指南（Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247）以及 WHO标准（Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, and Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214）。
- 功能影像检查，诸如核素骨扫描和PET影像，当用于评估疗效时尤其存在很大的问题。在骨扫描时，疾病缓解可能造成闪烁或扫描上的活动性增加，可能被误读为疾病进展，尤其是在开启新疗法后的第一次随访骨扫描时。PET影像因为对疾病的评估缺少重现性、验证性和普遍接受的标准，也存在问题。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

浸润性乳腺癌

转移性疾病监测原则

监测频率：

复查的最佳频率尚不明确，因此主要基于乳腺癌临床试验中使用的监测策略。监测频率必须平衡查明疾病进展的必要性、避免任何不必要的无效治疗的毒性、充分利用资源以及确定成本。以下表格将提供指导，而对于具体的患者应该基于疾病部位、疾病生物学和治疗时间的长短进行调整。在出现新的症状或体征或恶化患者中应该重估疾病的活动性，不管离早先检查的时间间隔长短。

转移性疾病随访时间间隔建议^b

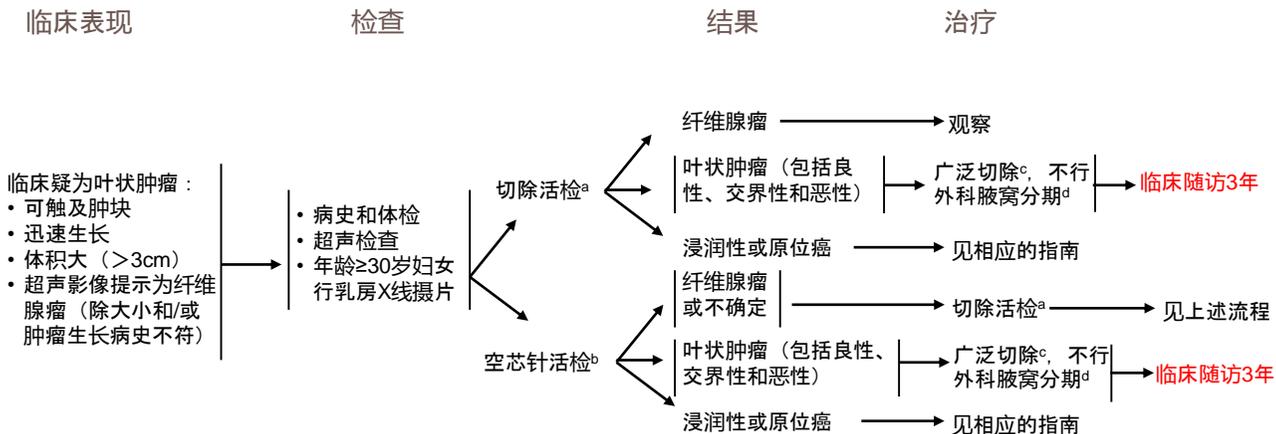
	新治疗前基线	化疗	内分泌治疗	考虑疾病进展再分期
症状评估	是	每个周期前	每1-3个月	是
体检	是	每个周期前	每1-3个月	是
体能状态	是	每个周期前	每1-3个月	是
体重	是	每个周期前	每1-3个月	是
肝功、CBC	是	每个周期前	每1-3个月	是
增强CT（胸部/腹部/骨盆）	是	每2-4个周期	每2-6个月	是
骨扫描	是	每4个周期	每4-6个月	是
PET/CT	可选	可选	可选	可选
肿瘤标志物	可选	可选	可选	可选

^b对于疾病长期稳定的患者，可以减少监测的频率

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

叶状肿瘤



^a切除活检包括完全的切除，但是不用刻意追求阴性切缘。

^b在一些病例中，FNA或空芯针活检均不能区分叶状肿瘤和纤维腺瘤。尽管空芯针活检对诊断乳腺叶状肿瘤的敏感性高于细针穿刺活检，然而FNA和空芯针活检并不能总是可以成功区分纤维腺瘤和叶状肿瘤。在临床怀疑为叶状肿瘤的病例中，为了明确病理类型可能需要切除病变组织。

^c对于恶性或中度病变广泛切除意味着指手术切缘≥1cm。窄的手术切缘与局部复发风险增加相关，然而如果局部切除没有获得≥1cm的切缘，并不意味着一定要行全乳切除。

^d没有前瞻性的随机临床试验支持对叶状肿瘤实施放射治疗。但是，在复发将产生显著罹病率的情况下（例如全乳切除后胸壁复发），可以采取放疗并且遵循治疗软组织肉瘤的原则。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

叶状肿瘤

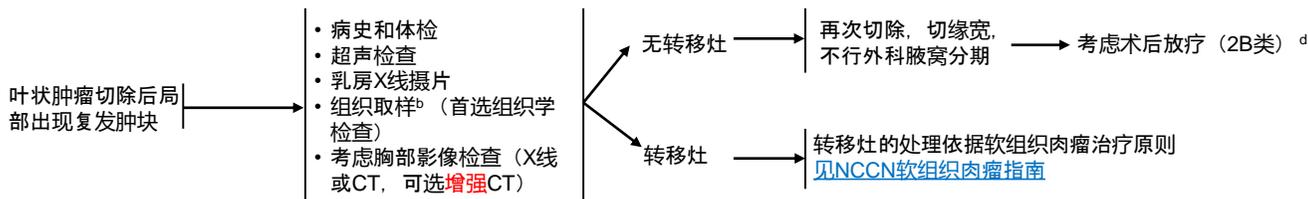
叶状肿瘤复发

临床表现

检查

结果

治疗



^b在一些病例中，FNA或空芯针活检均不能区分叶状肿瘤和纤维腺瘤。尽管空芯针活检对诊断乳腺叶状肿瘤的敏感性高于细针穿刺活检，然而FNA和空芯针活检并不能总是可以成功区分纤维腺瘤和叶状肿瘤。在临床怀疑为叶状肿瘤的病例中，为了明确病理类型可能需要切除病变组织

^d没有前瞻性的随机临床试验支持对叶状肿瘤实施放射治疗。但是，在复发将产生显著罹病率的情况下(例如全乳切除后胸壁复发)，可以采取放疗并且遵循治疗软组织肉瘤的原则。

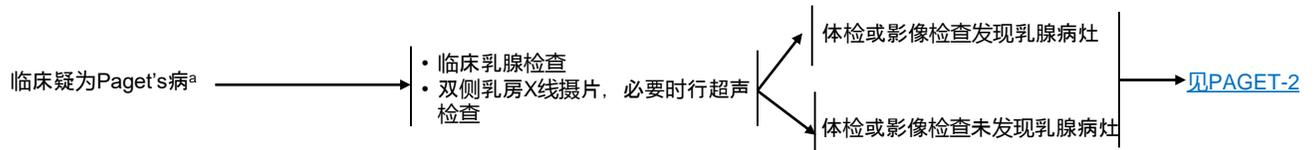
注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

Paget's病

临床表现

检查



^a乳头或乳晕湿疹、溃疡、出血，或瘙痒。

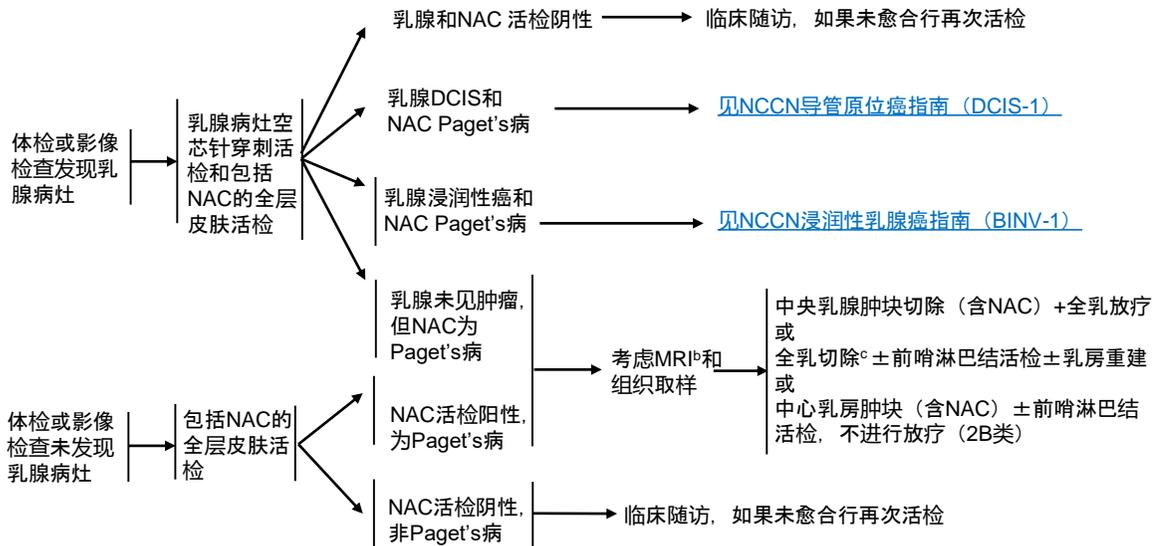
注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

Paget's病

检查

治疗



相应的全身辅助治疗, [见NCCN导管原位癌或浸润性乳腺癌指南](#)

^b见[乳腺专用MRI检查原则 BINV-B](#)

^c对于任何形式的Paget's病, 全乳切除是常用的选择。 (见[讨论部分](#))

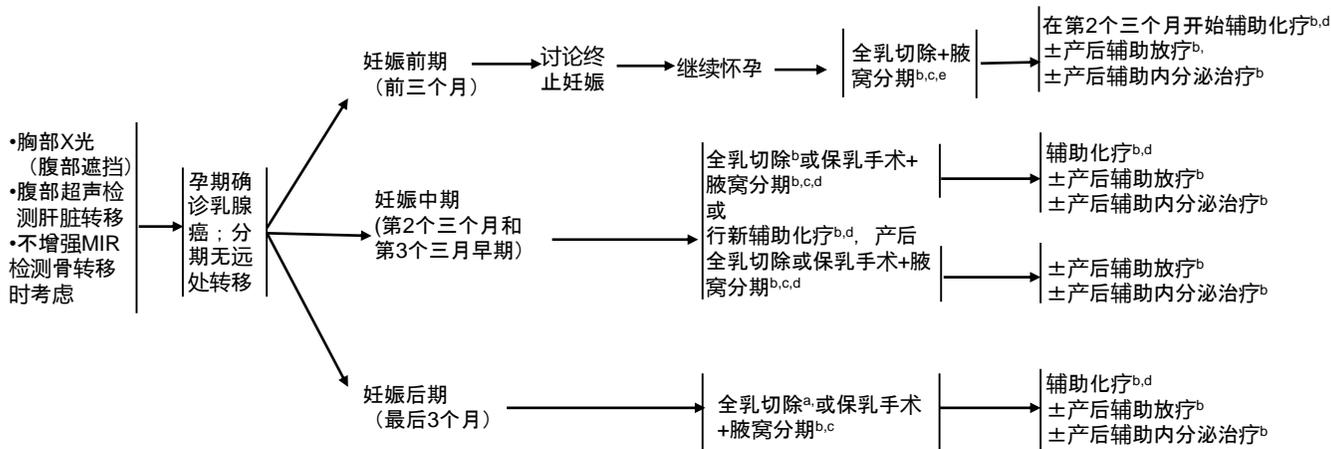
注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

妊娠期乳腺癌

检查

临床表现

主要治疗^{a, b}辅助治疗^{b, d}

^aCT扫描和核成像禁用于妊娠期。

^b非妊娠期乳腺癌患者最佳局部治疗和全身治疗的考虑和选择是相似的,参考本指南的其他部分。然而,妊娠与非妊娠患者的化疗、内分泌治疗与放射治疗的选择和使用时机是有所不同的(请参考讨论部分)。妊娠前三个月不应进行化疗,并且妊娠期不应进行放疗。推荐肿瘤科与产科团队合作,计划妊娠期全身治疗的最佳时机。妊娠期乳腺癌化疗的经验多为利用阿霉素、环磷酰胺与氟尿嘧啶的各种组合方案。产后化疗的注意事项与非妊娠乳腺癌相同。

^c妊娠期禁忌使用蓝色染料;放射性标记的硫酸体用于妊娠前期哨淋巴结活检目前看来是安全的。请参考腋窝手术分期(BINV-D)。

^d没有足够的安全数据来建议在怀孕期间使用紫杉类药物。另外,妊娠期间使用抗HER2治疗是禁忌。

^e如果在妊娠后期诊断乳腺癌,可考虑在中期妊娠期间行术前化疗。

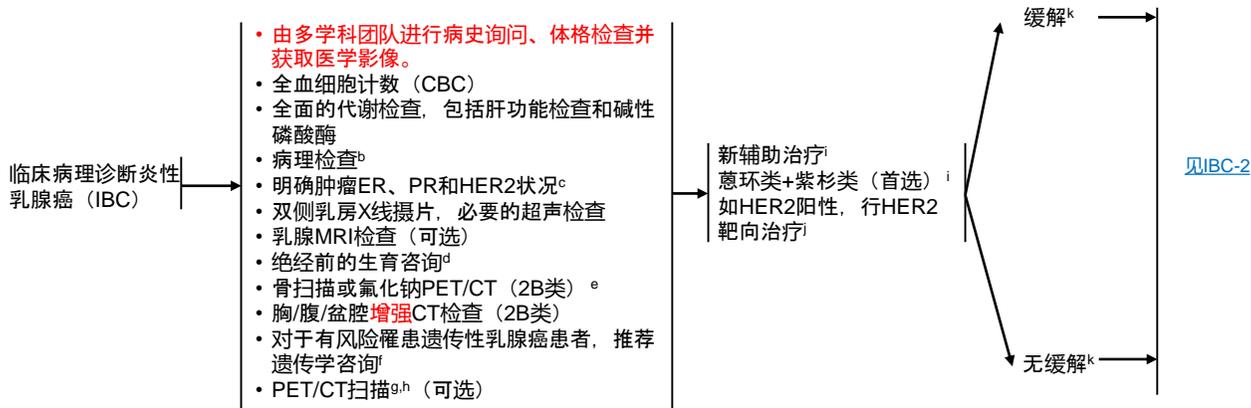
注释:除非特别指出,NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验:NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理,因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

临床表现^a

检查

治疗



^a炎性乳腺癌是一种具有浸润性乳腺癌的临床综合征, 特征是三分之一以上的乳腺皮肤会出现红斑和水肿 (橘皮样变)。鉴别诊断包括乳腺蜂窝组织炎和乳腺炎。在病理上, 肿瘤通常发生在受累皮肤的真皮淋巴管上, 但是对于诊断炎性乳腺癌, 仅凭是否累及真皮淋巴管即是不必要的, 也是不够的。

^b专家组认同美国病理学院的病理协议对乳腺各种浸润性和非浸润性癌的报告。<http://www.cap.org>

^c见生物标志物检测原则 (BINV-A)

^d见生育和节育 (BINV-C)

^e如果行FDG PET/CT显示骨转移, 则基于PET-CT, 不再需进行骨扫描或sodium fluoride PET/CT。

^f见NCCN遗传性/家族性高风险评估指南: 乳腺和卵巢

^gFDG PET/CT可以与CT同时做。PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问, 特别是在局部晚期或转移性患者中, FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。

^hFDG PET/CT除了应用于标准的分期研究之外, 还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

ⁱ见新辅助/辅助治疗 (BINV-L)

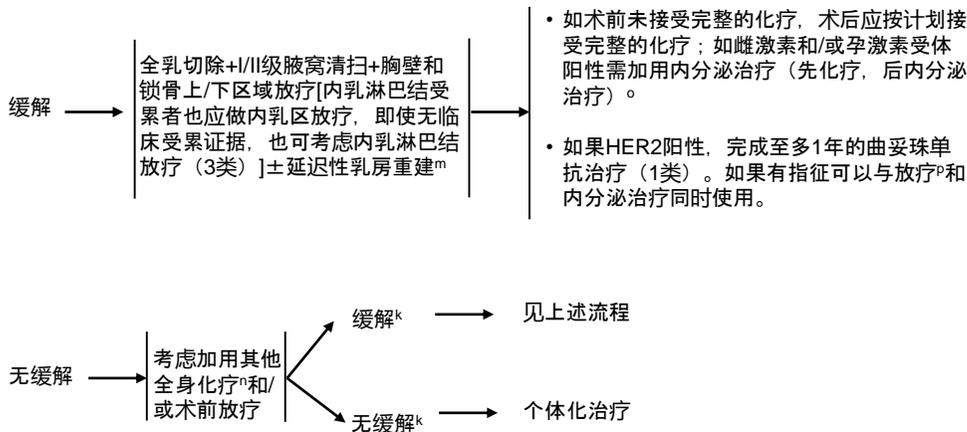
对于HER2阳性炎性乳腺癌患者可术前给予包含帕妥珠单抗方案。

^k准确评估乳腺内肿块和区域淋巴结对术前全身治疗的反应是非常困难的, 应提供初次肿瘤诊断时的体检和影像检查 (乳房摄影和/或乳腺MRI) 资料。术前的影像学检查方式的选择应该由多学科团队来决定。

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

治疗



^k准确评估乳腺内肿块和区域淋巴结对术前全身治疗的反应是非常困难的，应提供初次肿瘤诊断时的体检和影像检查（乳房摄影和/或乳腺MRI）资料。术前的影像学检查方式的选择应该由多学科团队来决定。

^lV期或复发炎性乳腺癌患者的治疗应遵循复发或IV期乳腺癌的全身治疗（BINV-17到BINV-22）

^m见乳腺癌术后乳房重建原则(BINV-H)

ⁿ见复发或转移乳腺癌化疗方案（BINV-O）

^o见辅助内分泌疗法（BINV-J）

^p见放射治疗原则（BINV-I）

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

美国癌症联合委员会 (AJCC)

乳腺癌的TNM分期系统

原发肿瘤 (T) 不管基于临床标准还是病理标准，亦或是两者，原发肿瘤 (T) 的分期定义都是一样的。T分期主要是基于肿瘤浸润性成分的大小。采用肿瘤病灶的最大径来评估肿瘤大小，即一个肿瘤病灶的最大连续直径，小的不连续的零星病灶不计入尺寸。在治疗前，肿瘤大小一般也包括浸润性癌细胞的纤维化部分。然而，新辅助治疗后，致密的纤维化部分一般不包括在病理测量的大小中，因为它的范围可能会超过残留肿瘤的大小。肿瘤大小应精确到毫米。在进行T分期时，如果肿瘤大小略小于或大于某一临界值，那么建议读数四舍五入精确到毫米。例如，4.9mm应报告为5mm，或2.04cm应报告为2.0cm (20mm)。另外，如果乳腺肿瘤大小在1.0mm和1.4mm之间，则不符合四舍五入标准。这些大小都应该向上取整为2mm，因为想下取整会使这部分肿瘤被分类到微浸润 (T1mi)，微浸润定义为≤1.0mm。原发肿瘤 (T) 的临床大小可以通过临床检查 (体检或放射影像，比如乳腺x线片，超声和MRI影像) 和病理检查 (宏观和微观测量) 确定。临床肿瘤大小 (cT) 应基于临床检查，尽管某些乳腺癌用当前的影像技术不能准确测量，以及有些肿瘤由不同的浸润性和非浸润性癌组成，这些都通过现代的技术不能准确测量的，但是，对于一个具体病例，临床检查仍然被认为是最准确的。

表1 T, N, M的定义

TX	原发肿瘤无法评估	T2	肿瘤最大径>20mm但≤50mm
T0	没有原发肿瘤证据	T3	肿瘤最大径>50mm
Tis (DCIS) *	导管原位癌	T4	不论肿瘤大小，直接侵犯胸壁和/或皮肤 (溃疡或皮肤结节)。单纯侵犯真皮不作为T4
Tis (Paget's)	乳头佩吉特与乳腺实质内的浸润性癌和/或原位癌 (DCIS和/或LCIS) 无关。与佩吉特氏病有关的乳腺实质内的癌应根据实质内肿瘤的大小和特征进行分类，尽管仍需注明存在佩吉特氏病。	T4a	扩散至胸壁，但不包括仅仅胸肌粘连/侵犯
T1	肿瘤最大径≤20mm	T4b	乳房皮肤溃疡和/或同侧乳房皮肤的卫星结节和/或皮肤水肿 (包括桔皮样变)，但不符合炎性乳腺癌的标准
T1mi	肿瘤最大径≤1mm	T4c	T4a与T4b并存
T1a	肿瘤最大径>1mm但≤5mm	T4d	炎性乳腺癌
T1b	肿瘤最大径>5mm但≤10mm		
T1c	肿瘤最大径>10mm但≤20mm		

*注意：小叶原位癌 (LCIB) 归为良性病变，在AJCC 第八版TNM分期中删除。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

表1 (续)
区域淋巴结 (N)
临床分期

NX*	区域淋巴结无法评估 (例如既往已切除)
N0	无区域淋巴结转移 (通过影像和临床检查)
N1	同侧I、II级腋窝淋巴结转移, 可活动
cN1mi**	微转移 (大约200个细胞的细胞簇, 大于0.2mm, 但不超过2.0mm)
N2	同侧I、II级腋窝淋巴结转移, 临床表现为固定或相互融合; 或有同侧内乳淋巴结转移, 但缺乏同侧腋窝淋巴结转移的临床证据
N2a	同侧I、II级腋窝淋巴结转移, 互相融合或与其他组织固定
N2b	仅同侧内乳淋巴结转移, 但缺乏淋巴结转移的临床证据
N3	同侧锁骨下淋巴结 (III级腋窝淋巴结) 转移伴或不伴I、II级腋窝淋巴结转移; 或同侧内乳淋巴结转移伴I、II级腋窝淋巴结转移; 或同侧锁骨上淋巴结转移伴或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
N3a	同侧锁骨下淋巴结转移
N3b	同侧内乳淋巴结及腋窝淋巴结转移
N3c	同侧锁骨上淋巴结转移

注: (sn) 和 (f) 后缀应分别加到经前哨淋巴结活检、细针穿刺活检/粗针穿刺活检确诊转移的淋巴结分期后面。

*cNX使用较少, 一般用在区域淋巴结既往已切除或者腋窝体检无法评估。

**cN1mi很少使用, 但是适用于术前或新辅助治疗时, 前哨淋巴结活检微转移。

病理分期 (pN) *

pNX	区域淋巴结无法评估 (例如既往已切除, 或切除后未进行病理学检查)
pN0	无区域淋巴结转移或仅ITC (孤立肿瘤细胞簇)
pN0(i+)	区域淋巴结仅有ITC (恶性细胞簇不超过0.2mm)
pN0(mol+)	分子学方法测定阳性 (RT-PCR); 未检测到ITC
pN1	微转移; 1-3个腋窝淋巴结转移; 和/或临床内乳淋巴结阴性, 但前哨淋巴结活检检出微转移或宏转移
pN1mi	微转移 (约200个细胞, 大于0.2mm, 但不超过2.0mm)
pN1a	1-3个腋窝淋巴结转移, 至少一个转移灶大于2.0mm
pN1b	同侧内乳前哨淋巴结转移, 不包括孤立肿瘤细胞 (ITC)
pN1c	pN1a和pN1b均有
pN2	4-9个腋窝淋巴结转移; 或影像学显示同侧内乳淋巴结转移, 但腋窝淋巴结无转移
pN2a	4-9个腋窝淋巴结转移 (至少一个转移病灶大于2.0mm)
pN2b	临床上发现内乳淋巴结转移±镜下确认, 且病理腋窝淋巴结阴性

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

注释: 除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

表1 (续)

病理分期 (pN) (续)

pN3	≥10个腋窝淋巴结转移；或锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移；或影像学显示同侧内乳淋巴结转移，同时有1个或多个I、II级腋窝淋巴结阳性；或多于3个腋窝淋巴结转移，同时前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结微转移或宏转移，但临床阴性；或同侧锁骨上淋巴结转移
pN3a	≥ 10个腋窝淋巴结转移（至少一个转移病灶大于2.0mm），或锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移
pN3b	pN1a或pN2a且有cN2b（影像学显示内乳淋巴结转移）或pN2a且有pN1b
pN3c	同侧锁骨上淋巴结转移

注：(sn) 和 (f) 后缀应分别加到经前哨淋巴结活检、细针穿刺活检/粗针穿刺活检确诊转移的淋巴结分期后面，其后无进一步淋巴结切除。

远处转移 (M)

M0	无远处转移的临床或影像学证据*
cM0(+)	无远处转移的临床或影像学证据，但通过分子学方案或显微镜检查在循环血液、骨髓或其他非区域淋巴结组织中发现不超过0.2mm的肿瘤细胞，患者没有转移的症状和体征
cM1	通过传统临床和影像学方法发现的远处转移
pM1	任何组织学证实的远处脏器转移；或如果在非区域性淋巴结，有超过0.2mm的转移灶

表2 AJCC解剖学分期标准

传统解剖学分期仅适用于无法常规进行生物标志物检测的地区。

要求在美国对病人采用预后分期登记报告。

0期	Tis	N0	M0	IIA期	T0	N2	M0
IA期	T1	N0	M0		T1*	N2	M0
IB期	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
IIA期	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	IIIB期	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
IIIB期	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	IIIC期	任何T	N3	M0
				IV期	任何T	任何N	M1

注意：

1. T1包括T1mi
2. T0和T1伴淋巴结微转移（N1mi）作为IB期。
3. T2, T3和T4伴淋巴结为转移（N1mi），作为N1分期。
4. M0包括M0(+).
5. 不存在pM0，任何M0均指临床上的。
6. 如果患者新辅助全身治疗前为M1，分期应为IV期，且无论对新辅助治疗的反应如何，始终为IV期。
7. 如果手术后影像检查发现有远处转移，这些检查是在诊断后4个月内且没有发生疾病进展的情况下进行的，并且患者也没有进行过新辅助治疗，那么分期可以发生改变。
8. 新辅助治疗后的分期应在T分期和N分期前面加上“yc”或“yp”的前缀。应注意，新辅助治疗后达到完全病理学缓解（pCR）时没有相应的期别，例如，ypT0ypN0cM0。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

表2 AJCC解剖学分期标准（续）

组织学分级（G）

所有浸润性乳腺癌都应分级。推荐使用诺丁汉联合组织学分级（Nottingham modification of the SBR grading system），这是美国病理协会规定的（见www.cap.org）。肿瘤的分级由形态学特点的评估决定（包括腺管形成的程度、细胞核的多形性以及核分裂计数），每项评分从1分（良好）至3分（差），然后将3类分数相加，评出3个等级：总分3-5分定为I级，6-7分为2级，8-9分为3级。不推荐仅凭主观进行分级。

浸润性癌组织学等级（Scarff-Bloom-Richardson [SBR]grading system, Nottingham modification）

- GX 不能判断等级
- G1 组织学等级综合评分为低（预后好）
SBR 3-5分
- G2 组织学等级综合评分为中（预后中等）
SBR 6-7分
- G3 组织学等级综合评分为高（预后差）
SBR 8-9分

导管原位癌：核级

- GX 不能判断等级
- G1 低核级
- G2 中核级
- G3 高核级

组织病理学类型

组织病理学类型如下：

原位癌

导管原位癌

佩吉特氏病

浸润性癌

非特殊型（NOS）

导管癌

炎性癌

髓样癌，非特殊型

髓样癌伴淋巴细胞浸润

粘液腺癌

乳头状癌（微乳头状癌为主型）

小管癌

小叶癌

伴浸润性癌的佩吉特氏病

未分化

鳞状上皮细胞癌

腺样囊性癌

分泌性癌

筛状癌

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

表3 临床预后分期

临床预后分期要求所有乳腺癌病人完成临床分型和分期。它采取原发肿瘤（T），淋巴结（N）及转移灶（M）信息，这些信息基于病史，体检和任何影像学信息（对临床分期不必）和相关活检。临床预后分期不包括基因表达谱，但它作为术后病理信息，对确定预后起非常重要的作用。

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0	
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative		
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		IB
			Negative	Positive		
	Negative					
	G2	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative		
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		IB
			Negative	Positive		
	Negative					
	G3	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative		
			Negative	Positive		
		Negative				
Negative		Positive	Positive	IB		
		Negative	Positive			
	Negative					

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB	
				Negative		
			Negative	Positive		IIA
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		IB
			Negative	Positive		
	Negative					
	G2	Positive	Positive	Positive	IB	
				Negative		
			Negative	Positive		IIA
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		IB
			Negative	Positive		
	Negative					
	G3	Positive	Positive	Positive	IB	
				Negative		
			Negative	Positive		IIA
		Negative				
Negative		Positive	Positive	IB		
		Negative	Positive			
	Negative					

*T1包括T1mi。

**N1不包括N1mi。T1N1miM0和T0N1miM0被列入预后分期，并且与T1N0M0预后分期相同。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

Version 1.2020, 01/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

表3 临床预后分期（继续）

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB	
				Negative	IIA	
			Negative	Positive	IIA	
				Negative	IIB	
				Positive	Positive	IIA
					Negative	IIB
		Negative	Positive	IIB		
			Negative			
		G2	Positive	Positive	Positive	IB
					Negative	IIA
				Negative	Positive	IIA
					Negative	IIB
	Positive				Positive	IIA
					Negative	IIB
	Negative		Positive	IIIB		
			Negative			
	G3		Positive	Positive	Positive	IB
					Negative	IIB
				Negative	Positive	
					Negative	IIIA
		Positive			Positive	
					Negative	
		Negative	Positive	Positive	IIIA	
				Negative		
Negative			Positive	IIIB		
			Negative			

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage		
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIA		
				Negative	IIIA		
			Negative	Positive		IIA	
				Negative	IIIA		
				Positive		Positive	IIIB
					Negative		
		G2	Positive	Positive	Positive	IIA	
					Negative	IIIA	
				Negative	Positive	IIA	
					Negative	IIB	
					Positive	Positive	IIA
						Negative	IIIB
	Negative		Positive	IIIB			
			Negative				
	G3		Positive	Positive	Positive	IIIB	
					Negative	IIIA	
				Negative	Positive		IIIB
					Negative	IIIC	
		Positive			Positive		IIIB
					Negative		
		Negative	Positive	Positive	IIIB		
				Negative			
			Negative	Positive	IIIB		
				Negative		IIIC	

*T1包括T1mi。

***N1不包括N1mi。T2, T3, T4肿瘤伴N1mi被列入预后分期, 且分别与T2N1, T3N1, T4N1相同。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

Version 1.2020, 01/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

表3 临床预后分期（继续）

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	
		Negative		Negative	
		Negative		Positive	
			Negative	Positive	
	Negative		Negative		
	G2	Positive	Positive	Positive	IIIA
				Negative	IIIB
			Negative	Positive	
		Negative		Negative	
		Negative		Positive	
Negative			Positive	IIIC	
Negative	Negative				
G3	Positive	Positive	Positive	IIIB	
			Negative		Positive
		Negative	Positive		Positive
	Negative		Negative		
	Negative		Positive		Positive
		Negative	Positive		IIIC
Negative		Negative			

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV

注意：

1. 因为N1mi分期需要对完整的淋巴结进行评估，不能基于细针穿刺或空心针穿刺活检，所以当原发肿瘤未切除（比如新辅助化疗或内分泌治疗前行前哨淋巴结活检），临床分期基于一枚切除的淋巴结时，N1mi仅能用于临床预后分期。
2. 在仅有淋巴结受累，无原发肿瘤证据（比如 T0 N1，等）或伴导管原位癌（比如 Tis N1，等）的情况下，应根据肿瘤淋巴结的分级，HER2，ER和PR状态进行分期。
3. 当HER2根据2013 ASCO/CAP HER2检测指南的ISH（FISH或CISH）检测判定为“可疑”时，在预后分期表中应使用“HER2阴性”类别。
4. 预后分期体系的预测价值基于已经获得的乳腺癌人群数据，这些患者大部分接受了合适内分泌治疗和/或全身化疗（包括抗HER2靶向治疗）。

***N1不包括N1mi。T2，T3，T4肿瘤伴N1mi被列入预后分期，且分别与T2N1，T3N1，T4N1相同。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

Version 1.2020, 01/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

表4 病理预后分期

病理预后分期适用于初始治疗为手术的乳腺癌患者。它包括用于临床分期的所有信息以及术中发现和手术标本的病理信息。病理预后分期系统不适用于术前接受过全身治疗或放疗的患者（新辅助治疗）。

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0	
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative		
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		
			Negative	Positive		Negative
	Negative			Negative		
	G2	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative		
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		
			Negative	Positive		Negative
	Negative			Negative		
	G3	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative		
			Negative	Positive		Positive
		Negative		Positive		Negative
			Negative	Positive		Negative
				Negative		Negative
						IB

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative	IB	
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive	IA	
			Negative	Positive	Negative	IB
	Negative			Negative	IA	
	G2	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative	Negative	IB
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive	IA	
			Negative	Positive	Negative	IA
	Negative			Negative	IIA	
	G3	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative	Positive	IA
			Negative	Positive	Negative	IB
		Negative		Positive	Positive	IA
			Negative	Positive	Negative	IA
				Negative	Negative	IA

*T1包括T1mi。

**N1不包括N1mi。T1N1miM0和T0N1miM0被列入预后分期，并且与T1N0M0预后分期相同。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

Version 1.2020, 01/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

表4 临床预后分期（继续）

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA	
				Negative	IIB	
			Negative	Positive		IA
		Negative		IIB		
		G2			Positive	Positive
			Negative	IIB		
	Negative		Positive			IB
			Negative	IIB		
			G3		Positive	Positive
	Negative			IIB		
	Negative	Positive				IIA
		Negative		IIB		
		Negative			Positive	IIB
	Negative			IIIA		

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB	
				Negative	IIIA	
			Negative	Positive		IB
		Negative		IIIA		
		G2			Positive	Positive
			Negative	IIIA		
	Negative		Positive			IB
			Negative	IIIB		
			G3		Positive	Positive
	Negative			IIIA		
	Negative	Positive				IIB
		Negative		IIIA		
		Negative			Positive	IIB
	Negative			IIIC		

*T1包括T1mi。

***N1不包括N1mi。T2, T3, T4肿瘤伴N1mi被列入预后分期, 且分别与T2N1, T3N1, T4N1相同。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

Version 1.2020, 01/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

表4 临床预后分期（继续）

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIIA	
				Negative	IIIB	
			Negative	Positive		
		Negative				
		Negative	Positive	Positive		
			Negative	Negative		
	Negative		Positive			
	G2	Positive	Positive	Positive	Positive	IIIA
				Negative	Negative	
				Negative	IIIB	
			Negative	Positive		
				Negative		
Negative				Positive		
Negative		Positive	Positive			
		Negative	Negative			
		Negative	Positive			
		Negative	Negative			
		Negative	Positive			
		Negative	Negative			
G3	Positive	Positive	Positive	Positive	IIIB	
			Negative	Negative		
			Negative	Positive		
		Negative	Positive	Positive		
			Negative	Negative		
			Negative	Positive		
	Negative	Positive	Positive			
		Negative	Negative			
		Negative	Positive			
		Negative	Negative			
		Negative	Positive			
		Negative	Negative			
Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV	

注意：

1. 在仅有淋巴结受累，无原发肿瘤证据（比如 T0 N1，等）或伴导管原位癌（比如 Tis N1，等）的情况下，应根据肿瘤淋巴结的分级，HER2，ER和PR状态进行分期。
2. 当HER2根据2013 ASCO/CAP HER2检测指南的ISH（FISH或CISH）检测判定为“可疑”时，在预后分期表中应使用“HER2阴性”类别。
3. 预后分期体系的预测价值基于已经获得的乳腺癌人群数据，这些患者大部分接受了合适内分泌治疗和/或全身化疗（包括抗HER2靶向治疗）。

表5 病理预后分期系统的基因表达谱

当Oncotype DX 评分小于11时...

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Any	Negative	Positive	Any	IA

注意：

1. 病理预后分期并不需要获得基因表达谱。然而，基因表达谱可以帮助制定合适的治疗方案。针对T1-2 N0 M0、组织学分级1-3分、HER2阴性、ER阳性乳腺癌，如果Oncotype Dx® 基因表达检测风险评分<11分，其预后分期仍评价为IA。
2. 针对T1-2N0M0 HER2阴性，ER阳性的患者，若OncotypeDX®未进行，不可获得分数或分数≥11分，则根据以上解剖学和生物标志物类别来进行预后分期。
3. OncotypeDX®是唯一纳入预后分期的多基因panel，因前瞻性I级数据支持其用于评分<11的患者。基于以后的证据，未来更新版本可能纳入其他多基因panel结果用于患者预后分期。一种基因表达谱是否纳入分期系统中，并不能说明其必要与否，这也不应该限制任何基于治疗证据的基因表达谱的合适的临床用途。

***N1不包括N1mi。T2，T3，T4肿瘤伴N1mi被列入预后分期，且分别与T2N1，T3N1，T4N1相同。

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago Illinois. The original source of this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com

Version 1.2020, 01/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

讨论

NCCN 对证据和共识的分类

- 1 类：基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
- 2A 类：基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
- 2B 类：基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
- 3 类：基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN对优先干预的分类

- 优选：**基于卓越的疗效、安全性和证据，并且恰当的，可支付性强
- 其他推荐：**略低的疗效，略高的毒性，或基于少量的成熟数据；
或相似的预后情况下可支付性更弱。
- 特殊情况下有用：**对选定的患者人群（由推荐定义）可能有用。

所有推荐均被认为是适当的。

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

目录

DCIS部分与对应的诊疗流程已更新到2018年2月7日。其他讨论部分正在更新中，最近一次更新时间为2016年5月6日。

概述	2	分期和检查	52
文献检索标准和指南更新方法	2	单纯局部复发的处理	53
分期	3	IV 期或复发转移性疾病处理	54
病理学评估	3	IV 期或复发转移性乳腺癌的手术治疗	65
治疗方法	3	监测转移性乳腺癌	66
单纯非浸润性癌 (0 期)	5	特殊情况	67
小叶原位癌	6	佩吉特氏病	67
导管原位癌	8	乳腺叶状肿瘤	68
浸润性乳腺癌	15	妊娠期乳腺癌	69
I、IIA、IIB 期或IIIA (T3N1M0)	15	炎性乳腺癌	71
检查	15	腋窝乳腺癌	74
局部治疗	17	总结	75
乳房重建	24	参考文献	76
全身治疗 (术前和辅助)	28		
腋窝淋巴结阴性肿瘤	32		
腋窝淋巴结阳性肿瘤	33		
三阴性乳腺癌的全身治疗	46		
治疗后监测与随访	47		
III 期浸润性乳腺癌	47		
分期和检查	47		
可手术局部晚期乳腺癌	49		
不可手术的局部晚期乳腺癌	49		
I-III期乳腺癌治疗后监测与随访	50		
IV 期转移或复发乳腺癌	52		

注释：除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A共识。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

概述

乳腺癌是全球最常被诊断出的癌症，在女性中排在癌症死亡原因的第一位。¹据美国癌症协会（ACS）估计，美国2016年确诊的乳腺癌新发病例将有249,260例，死于乳腺癌的患者将有40,890例。²

在历史上，40岁及以上的妇女中，白人女性乳腺癌发病率最高；然而，白人和非裔美国女性发病率正变得不相上下，尤其是在50岁至59岁的妇女中。³自1991年以来，乳腺癌死亡率一直呈下降趋势，^{4,5}这得益于对乳腺癌的早期发现和更有效的治疗。⁶

尽管绝大多数乳腺癌的病因尚未明确，但该病的许多危险因素已被确认。这些危险因素包括：女性性别、年龄增大、年轻时患乳腺癌的家族史、月经初潮早、绝经晚、生育第一胎的年龄过大、长期激素替代治疗、既往接受过胸壁放疗、良性增生性乳腺疾病、乳腺X线密度增加和基因突变（如BRCA1/2）。不过，除了性别和年龄增大以外，这些危险因素只与少数乳腺癌有关。对于有明确乳腺癌家族史的女性，应当根据[《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌和卵巢癌》](#)进行评价。对于乳腺癌患病风险增高的女性（一般指采用Gail风险评估模型⁷得出的5年乳腺癌风险≥1.7%）可以考虑采取降低风险的措施（见[《NCCN 乳腺癌降低风险指南》](#)）。

乳腺的增生异常仅限于小叶和导管上皮。小叶或导管上皮的增生性病变包括多种形式，包括增生、非典型增生、原位癌和浸润癌。⁸大约85%~90%的浸润癌起源于导管。⁹浸润性导管癌包括几类不常见的乳腺癌类型，例如粘液癌、腺样囊性癌和小管癌，这些癌症具有较好的自然病程。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的《NCCN 乳腺癌指南®》之前，对PubMed数据库进行了电子搜索，获取了2014年6月19日和2015年6月29日之间出版的乳腺癌关键文献，搜索使用下面的术语：Breast Cancer 或 DCIS 或

Inflammatory Breast Cancer 或 Phyllodes。选择PubMed数据库，因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。¹⁰

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

检查PubMed检索潜在的相关性。核心PubMed文献以及其他来源文献的数据在《指南》更新期间被专家组选作审阅，且被视为与本《指南》相关并经过专家组讨论，这些文献的数据被纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，相关建议是基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

《NCCN 指南》编写和更新的全部详情请参阅[NCCN 网页](#)。

分期

应该对所有乳腺癌患者进行临床分期，如果能够进行合理的评估，还应该进行病理分期。对患者进行常规分期有助于我们有效选择局部治疗手段，帮助我们选择全身治疗方法，使不同研究所和临床试验之间的结果能够进行比较，并提供基线预后信息。2010年1月，AJCC发布了新的《癌症分期手册》（第7版），其中对乳腺癌TNM分期系统做了重要的变更和补充。¹¹该修订本与2003年版AJCC分期手册的不同之处在于对肿瘤临床和病理评估的具体方法提出了更多的指导。建议采用Scarff-Bloom-Richardson 分级系统的Elston-Ellis 修订版对所有浸润性乳腺癌患者进行联合组织学分级；对腋窝淋巴结（ALN）分期中的孤立肿瘤细胞分类进行了说明；根据是否存在淋巴结微转移（N0 对比N0mi+）将I期分为IA和IB期；定义了一个新的M0(i+)病变类别，指在没有转移征兆或迹象的患者骨髓或外周血中可在显微镜下发现的肿瘤细胞或在其他组织中偶然发现大小不超过0.2mm的病灶。该版本《AJCC 癌症分期手册》还建议收集生物标记物，如激素受体状况（雌激素受体ER和孕激素受体PR）和人

体表表皮生长因子受体 2(HER2)状况, 尽管这些因素并不特别影响疾病分期。

病理学评估

全面了解乳腺癌的病变范围和生物学特征是乳腺癌治疗的核心要素之一。这些因素将决定乳腺癌的分期, 有助于评估乳腺癌复发的风险, 提供与疗效预测有关的信息[如 ER、PR 和 HER2]。这些信息来源于对切除组织的检查并以书面病理报告的形式提交。准确的病理报告需要临床医生和病理科医生进行沟通, 沟通的内容包括相关的病史、既往乳腺活检及胸部放疗的情况、妊娠情况、异常情况(如临床可触及、乳腺摄片发现的微钙化灶)的活检情况、淋巴结的临床状况、皮肤是否有炎症改变或其他异常、以及既往治疗情况(如化疗或放疗)。活检标本需要符合病理医师的要求, 并写明是否需要生物标记进行检测(如 ER、PR 和 HER2状态)。强烈推荐使用一致的、没有歧义的报告标准。来自全美和局部地区的调查资料都显示, 有多达 50%的乳腺癌病理报告会遗漏一些对患者治疗至关重要的资料。^{12,13}明显的缺漏包括未报告肿瘤的部位、外科切缘情况和肿瘤分级前后不一致。

美国病理医师协会(CAP)已建立了一套病理报告规程, 以推动对恶性肿瘤标本进行完整和标准的报告。CAP为每一疾病部位都提供了报告规程, 包括癌症病情概况(清单式)和相关背景信息。这些清单是扼要、标准地报告病理结果的基础。在美国病理医师协会网站 www.cap.org 上可以免费获得这些清单。前后统一、没有歧义以及全面的病理报告是高质量乳腺癌治疗的基石。NCCN 专家组支持采用美国病理医师协会的报告规程用于所有乳腺标本的病理报告。

对所有导管原位癌(DCIS)标本都应进行 ER 状态检测, 并且对于所有浸润性乳腺癌均应进行 ER 和 PR 状态检测。肿瘤的 ER 和 PR 状态的检测通常采用免疫组化(IHC)检测确定。虽然一般认为如由有经验的病理技术人员进行, 其结果是可靠的, 但有一些报告提示 ER 和 PR 检测的可靠性在不同实验室之间差异很大。¹⁴⁻¹⁶ 这些实验室检测结果的差异可能是

由于不统一的检测方法和对肿瘤激素状态的不同评判标准所导致。NCCN 的一个工作组以及美国临床肿瘤学会(ASCO)和 CAP 成员的一个专家组已经就这一问题进行了分析并提出乳腺癌 ER 和 PR 检测的建议。有至少 1%的细胞染色 ER 呈阳性的乳腺癌应作为 ER 阳性考虑。¹⁷⁻¹⁹

HER2 检测原理

除 ER 与 PR 状态外, 推荐所有新诊断浸润性乳腺癌或乳腺癌第一次复发的患者都要确定 HER2 状态。NCCN 乳腺癌专家组支持对进行 HER2 检测的解剖病理学实验室完成 CAP 认证。

HER2 状态可通过使用原位杂交(ISH)技术来测定 HER2 基因拷贝数或另一种测定细胞表面受体数量[免疫组化(IHC)]的方法来确定。²⁰不推荐基于 mRNA 检测或多基因阵列的 HER2 状态分型。临床实践中 HER2 测定的准确性是最值得关注的问题, 几项研究均显示 HER2 检测的假阳性²¹⁻²⁴和假阴性²¹⁻²⁵结果十分常见。ASCO 和 CAP 联合发布了更新版的 HER2 检测指南来避免这样的假阳性或假阴性结果。这些更新指南已发表在 *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 和 ASCO 的 *Journal of Clinical Oncology* 上。^{26,27} NCCN 专家组认可这些关于质量 HER2 检测的更新 ASCO/CAP 建议, 并将这些建议概括在《HER2 检测原则》中。

HER2 检测应该通过 CAP 或另一家对等权威机构鉴定获准开展该项检测的实验室进行。而且, 这些实验室应执行标准化的 HER2 检测规程, 并且定期对实施 HER2 检测的人员进行专业技能评估。HER2 检测报告应包括以下信息: 肿瘤部位、标本类型、组织学类型、标本固定方法和时间、所检测的蜡块、所用 HER2 检测方法的详细介绍。临床医生在向个体患者提供临床建议时, 应该熟知这些标准的意义。

HER2 阳性结果

NCCN 专家组与 ASCO/CAP 指南相一致, 均认为 IHC 或者单或双探针的 ISH 都是初步确定 HER2 肿瘤状态的可以接受的方法。如果乳腺肿瘤经 IHC 方法评分为 3+, 则将其分类为 HER2 阳性, 定义为 10%或以上的

肿瘤细胞中HER2 均匀的膜染色，或通过 ISH 方法证明 HER2 基因扩增 [单探针，平均HER2 拷贝数 ≥ 6.0 个信号/细胞；双探针 HER2/CEP17 比 ≥ 2.0 ，平均拷贝数 ≥ 4.0 个信号/细胞；双探针 HER2/CEP17 比 ≥ 2.0 ，平均 HER2 拷贝数 < 4.0 个信号/细胞；HER2/CEP17 比 < 2.0 ，平均 HER2 拷贝数 ≥ 6.0 个信号/细胞]。

无论 HER2/CEP17 比率为何值，较高的平均 HER2 拷贝数 (≥ 6.0 个信号/细胞) 均被认为是阳性。联合委员会对于在双探针 HER2/CEP17 比 ≥ 2.0 且平均 HER2 拷贝数 < 4.0 个信号/细胞时纳入 HER2 阳性等罕见情况援引的理由是：辅助性曲妥单抗的第一代试验有较少人数 HER2/CEP17 比 ≥ 2.0 且平均 HER2 拷贝数 < 4.0 个信号/细胞的患者入组。这些数据中不存在趋势，提示这些患者对曲妥单抗无反应，曲妥单抗具有良好的安全性。

难以判断的结果

NCCN 专家组同意 ASCO/CAP HER2 委员会认为的 IHC 结果在被评分为 IHC++时难以判断，其“基于不完整和/微弱/中等并在 $> 10\%$ 浸润性肿瘤细胞中的周膜染色，以及高强度并在 $\leq 10\%$ 浸润性肿瘤细胞中完整的周膜染色”。在这种情况下，专家组建议使用使用 ISH 方法对同一标本再次检测或在有新的标本可用时重复检测。

与此类似，结果难以由 ISH 检测判断的标本（例如单探针 ISH 平均HER2 拷贝数 ≥ 4.0 和 < 6.0 个信号/细胞；双探针 HER/CEP17 比 < 2.0 ，平均 HER2拷贝数 ≥ 4.0 个信号/细胞）都必须对同一标本再次检测或在有新的标本可用时重复检测。

治疗方法

乳腺癌的治疗手段包括对局部病灶进行手术治疗、放射治疗或两者联合，以及对全身性疾病进行细胞毒化疗、内分泌治疗、生物治疗或联合应用以上手段。对各种全身和局部治疗手段的需求和选择是依据多种预后和预后因素而判断的。这些因素包括肿瘤组织学特征、原发肿瘤的临床和病理学

特征、腋窝淋巴结状况、肿瘤激素受体水平（ER/PR）和 HER2 状态、基因表达检测、有无可检测到的转移病灶、患者合并症情况、患者年龄、以及绝经状态。百分之一的乳腺癌患者为男性⁵，男性乳腺癌的治疗方法与其绝经后女性乳腺癌类似，不同之处在于如果未同时抑制睾丸类固醇激素的合成，芳香化酶抑制剂治疗是无效的。^{28,29}患者的意愿也是治疗决策中的主要决定因素，特别是在多项可选择治疗方法的生存结果相同时更是如此。

从治疗角度看，乳腺癌可分为：1) 单纯非浸润性癌，包括小叶原位癌（LCIS）和导管原位癌（DCIS）（0 期）；2) 可手术局部浸润性癌，伴或不伴相应的非浸润性癌（临床 I 期、II 期和部分 IIIA 期肿瘤）；3) 无法手术局部浸润性癌，伴或不伴相应的非浸润性癌（临床 IIIB 期、IIIC 期和部分 IIIA 期肿瘤）；4) 转移或复发性乳腺癌（IV 期）。

单纯非浸润性癌（0 期）

LCIS 和 DCIS 两种类型可能都很难与非典型增生或早期浸润性癌相鉴别。^{30,31}因而，建议对所有病例进行病理学检查。

应进行双侧乳房 X 线摄片以鉴别是否存在多发原发肿瘤和评估非浸润性病灶的范围。对于根据《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌与卵巢癌》判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。不推荐对未接受过正规遗传学咨询的患者进行遗传学突变检测。

单纯原位癌的治疗目的在于预防浸润性病灶的出现，或在病灶仍局限在乳腺内时发现其浸润成分。对于通过病理检查或在再次切除、全乳切除以及 ALN 分期时发现存在浸润性癌（即使是微浸润）的患者，应当按照相应浸润性癌分期的指南接受治疗。

小叶原位癌

（0 期，Tis，N0，M0）

检查

推荐的检查包括病史和体检、诊断性双侧乳房 X 线摄片和病理检查。

关于空芯针穿刺活检诊断的 LCIS 区域，同时未伴有钼靶下乳房 结构异常或残留钙化，是否行开放式外科切除仍存在争议。一些小型回顾性研究得出的结论是没有必要在空芯针活检的 LCIS 诊断后进行切除。³²⁻³⁴ 其他研究表明，17%到 27%由空芯针活检诊断的 LCIS 患者在更大的切除活检后升级到有浸润性癌或 DCIS。³⁵⁻³⁹ 基于空芯针活检，有可能鉴别出可以安全免行手术切除的 LCIS 患者亚群。³⁴ 存在小群体患者的数据提示，一些 LCIS 亚型（包括多形性 LCIS 和伴有坏死的 LCIS）具有类似于 DCIS 的伴有浸润性癌风险。因此，本 NCCN 专家组表示，对空芯针活检中发现的 LCIS 行手术切除以排除相关的浸润性癌或 DCIS 是合理的做法。LCIS 超过 4 个病灶也可能会增加手术活检升期的风险。⁴⁰ NCCN 专家组建议，空芯针活检中发现的普通型 LCIS（涉及单次空芯针穿刺 <4 个终末导管小叶单位），作为常规钙化筛查结果并且无影像学不一致的，可通过影像学随访处理。

主要治疗

普通 LCIS 不需要手术切除。有资料证实存在一种组织学上有更强侵袭性的 LCIS 变异型（如“多形性”LCIS），其比普通 LCIS 更易发展为浸润性小叶癌。⁴¹ 对于多形性 LCIS，临床医生可考虑完全切除，并达到切缘阴性。但是，目前尚缺乏多形性 LCIS 临床治疗转归的资料，部分原因在于多形性 LCIS 只占 LCIS 中的极少一部分。因此，NCCN 专家组并未将多形性 LCIS 作为一种独立的疾病给出治疗建议。见《[NCCN 乳腺癌筛查和诊断指南](#)》。

应向确诊 LCIS 的患者提供降低出现浸润性癌风险的咨询（见《[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)》）。

监测

对 LCIS 患者的随访包括每 6 到 12 个月 1 次的病史采集和体检。对接受临床观察的患者建议每年接受 1 次乳房 X 线摄片；另见《[NCCN 乳腺癌筛查和诊断指南](#)》。接受降低风险药物治疗的患者应按照《[NCCN](#)

[乳腺癌降低风险指南](#)》进行监测。

导管原位癌

(0期, Tis, N0, M0)

检查

对于 DCIS 患者, 推荐的检查和分期评估方法包括: 病史和体检; 双侧诊断性乳房 X 线摄片; 病理检查; 肿瘤 ER 状态检测; 以及MRI (如有指征)。

NCCN专家组支持, 浸润与非浸润乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范模式。⁴²

NCCN专家组建议检测ER状态, 判断辅助内分泌治疗的获益或降低风险情况。尽管 HER2 状态对浸润性癌具有预后价值, 但在DCIS中的重要性尚未得到阐明。迄今为止, 研究未发现 HER2 状态作为 DCIS 预后指标的清楚证据或只有薄弱的证据。⁴³⁻⁴⁶NCCN 专家组的结论是, 明确HER2 状态并不会改变DCIS的处理策略, 所以DCIS无需明确HER2状态。

对于根据《[NCCN 遗传性/家族性高危评估指南: 乳腺癌与卵巢癌](#)》判定为遗传性乳腺癌的高危患者, 推荐进行遗传学咨询。

MRI成像技术在DCIS管理中的作用尚不明确。MRI已被前瞻性地表明对高级别 DCIS 有高达 98% 的灵敏度。⁴⁷ 在一项前瞻性的观察研究中, 193 名单纯性 DCIS 女性患者同时前瞻性接受了乳房 X 线摄片和 MRI 成像术; 93 (56%) 名女性通过乳房 X 线摄片得到确诊, 153 (92%) 名通过 MRI 得到确诊 ($P < 0.0001$)。在 89 名高级别DCIS 的女性患者中, 43 (48%) 名未被乳房 X 线摄片诊断出的患者被 MRI单独诊断出来。⁴⁷ 然而, 其他研究提示, MRI可能会高估病灶的范围。⁴⁸因此, 手术决策不应该仅仅基于MRI结果, 尤其当考虑全乳切除时。如果MRI结果比乳腺x线摄片看到的病灶范围更大, 需要显著扩大切除范围至完全切除时, 面对这样的情况, 需要在MRI引导下, 对超出的部分穿刺进行组织学验证。

一些试验也用来探究, MRI的使用是否会降低DCIS的局部复发率和再次手术切除率。结果显示, 术前行MRI检查的肿块切除术患者, 与不行MRI

DCIS讨论部分和相应的参考文献与对应的诊疗流程已经更新到2018年2月7日

检查的患者相比, 并没有降低再次手术切除率。^{49,50}

NCCN专家组建议, 只有在初始检查中需要更多的信息这种情况下, 才需要对DCIS行MRI检查。值得注意的是, MRI的使用并没有显示出增加了阴性切缘的可能行或者减少转变为全乳切除的可能性。

主要治疗

DCIS的早期治疗目的是防止DCIS发展为浸润性乳腺癌。降低DCIS复发风险的治疗方法包括手术(全乳切除或肿块切除), 放疗和辅助内分泌治疗。

手术: 对DCIS的切除是DCIS主要的治疗手段。可以采用保乳手术的方法(肿块切除) ± 全乳放疗或者全乳切除。

局部治疗的选择并不影响患者的疾病相关生存率, 因此必须考虑患者对可能增加的局部复发风险的承受能力。术后通过乳腺x线摄片判断DCIS切缘是否充分是非常重要的, 尤其是对初始有微钙化灶的DCIS患者。⁵¹

全乳切除: 对于 DCIS 以及经诊断性乳房 x 线摄片或其他影像学检查、体检或活检发现有广泛病变证据(即病灶涉及≥2个象限)的患者, 应接受全乳切除。

全乳切除永久性改变了淋巴到腋窝的引流路径, 以至于以后无法行前哨淋巴结(SLN) 活检。^{52,53} 因此, 对于将要接受全乳切除或对构成淋巴到腋窝引流路径的特定解剖位置(如乳腺尾)行局部切除的DCIS 的患者, 强烈考虑在手术同时进行 SLN 活检, 以避免通过全腋窝淋巴结清扫进行腋窝评估。⁵²⁻⁵⁵

不推荐行全腋窝淋巴结清扫, 除非(通过活检或SNLB)被病理学证实是浸润性癌或者有腋窝淋巴结转移。然而, 有小部分初次活检看似为单纯DCIS的女性(约25%) 在外科手术时会被确诊为浸润性乳腺癌⁵⁶, 因此最终需要对她们进行 ALN分期。

肿块切除+全乳放疗: 保乳治疗(BCT)包括切缘阴性的肿瘤切除, 并序

贯全乳放疗以消灭残留的微小病灶。

几项关于单纯DCIS的前瞻性的随机对照临床研究显示，肿块切除后行全乳放疗能降低乳腺癌的复发率⁵⁷⁻⁶⁴，延长无远处转移生存期。一项长期随访研究（RTOG 9804）显示，中位随访7年，放疗组局部复发率为0.9%（95% CI, 0.0%-2.2%），观察组为6.7%（95% CI, 3.2%-9.6%），（HR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.47, $P < 0.001$ ）。在疾病特征良好的亚组中，术后观察组的局部复发风险是较低的，但增加放疗后更能显著降低。⁶⁴—项对四个大型多中心随机对照试验的荟萃分析确认了单独试验的结果，即DCIS的保乳手术加用全乳放疗带来统计学和临床显著性的同侧乳房事件减少（HR, 0.49; 95% CI, 0.41-0.58; $P < 0.0000$ ）。⁶⁶然而，这些试验没有显示出，增加放疗能够带来总生存的获益。NSABP B-17的长期随访显示，中位随访15年，相较于单纯手术，术后放疗降低了52%的同侧浸润性乳腺癌复发风险（HR, 0.48; 95% CI, 0.33-0.69, $P < 0.001$ ）。⁶³然而，15年的总生存期和任何原因引起的累积死亡率，两组是相似的（HR, 1.08; 95% CI, 0.79-1.48）。⁶³—项大型的纳入108196名DCIS患者的观察研究（SEER）也报道了相似的结果。在保乳手术后行放疗或不放疗的6000名患者的亚组当中，中位随访10年后，尽管术后放疗降低了50%的同侧复发风险（调整后HR, 0.47 [95% CI, 0.42-0.53]; $P < 0.001$ ），但是两组的乳腺癌特异性死亡率是相似的（HR, 0.86 [95% CI, 0.67-1.10]; $P = 0.22$ ）。⁶⁷

最近，一项基于特定人群的研究证实，高危DCIS患者（比如高级别，年轻，肿瘤体积大等）行全乳放疗，能够对总生存有适度但是有统计学意义的改善。

推量照射：推量照射已被证实可以较小程度但具有统计学意义的，降低浸润性乳腺癌的所有年龄层患者的同侧乳腺癌复发风险。

近期，一项对来自10家研究机构的病人层面的数据进行混合分析，评估了单纯DCIS患者的预后。所有患者均接受肿块切除和全乳放疗（ $n=4131$ ），其中全乳放疗分成接受中位剂量14Gy的推量照射（ $n=2661$ ）

和不接受推量照射（ $n=1470$ ）两组。中位随访时间为9年。接受推量照射和没有接受推荐照射的患者，无同侧乳腺癌复发率分别为5年（97.1% vs 96.3%），10年（94.1% vs 92.5%），15年（91.6% vs 88.0%）

（ $P=0.389$ for all）。在整个患者队列当中，推量照射都显著降低了同侧乳腺癌复发风险。（HR, 0.73; 95% CI, 0.57-0.94; $P=0.01$ ）。⁷³在一个多因素分析中，把同侧乳腺癌复发风险较低的因素纳入考虑（包括分级，ER阳性，辅助他莫昔芬的使用，切缘状态，年龄），发现仍能够从推量照射中显著获益（HR, 0.69; 95% CI, 0.53-0.91; $P < 0.01$ ）。⁷³即便在基于切缘阴性（按照NSABP定义的“肿瘤无墨染”或按照SSO/ASTRO/ASCO定义的切缘 $< 2mm$ ）的复发风险被认为非常低的患者种，推量照射仍能显著降低局部复发率。与浸润性乳腺癌类似，尽管推量照射对各个年龄层的患者均有获益，但是年轻的患者的绝对获益是最为显著的。目前，有两个探究推量照射是否会降低DCIS患者的复发率的III期随机对照临床研究正在进行（ClinicalTrials.gov Identifiers：NCT00470236 和 NCT00907868）。

考虑到推量照射对DCIS的作用，NCCN专家组建议基于患者偏好和其他因素比如寿命，制定个体化治疗方案。

仅肿块切除，不行全乳放疗：几项试验针对严格筛选的低风险患者肿块切除后，省略放疗。有回顾性证据显示，对于部分患者，只接受肿块切除而不进行全乳放疗也有很低的乳房内复发风险。⁷⁴⁻⁷⁷例如在—项纳入 186 例仅接受保乳手术的 DCIS 患者的回顾性研究中，低危 DCIS 患者的 10 年无病生存率（DFS）为 94%，中/高危患者为 83%。⁷⁴

在另一项关于 215 例仅接受保乳手术但未行放疗、内分泌治疗和化疗的 DCIS 患者的回顾性研究中，低、中、高危患者的 8 年复发率分别为 0%、21.5%和 32.1%。⁷⁵

个低风险队列中，a) 低/中级别DCIS，肿瘤 $\leq 2.5cm$ （ $n=561$ ）；b) 高级别DCIS，肿瘤 $\leq 1cm$ （ $n=104$ ）。治疗方案包括DCIS肿块切除，阴性

切缘最少为3mm。仅有30%的患者接受他莫昔芬治疗。值得注意的是，很多患者的切缘都比方案需要的3mm宽很多。比如，切缘 ≥ 5 mm的低/中风险的患者占了62%，切缘 > 10 mm或者再次切除时无肿瘤的患者占了48%。⁷⁸尽管低/中级别患者亚组在5年时同侧乳腺癌复发率较低，但是该亚组患者在中位随访12.3年时，同侧乳腺癌复发率提升到14.4%，高级别DCIS是24.6% ($P=0.03$)。这提示，在看上去去低风险的亚组中，同侧复发事件可能延迟出现但并未避免。

因此，NCCN专家组总结，不考虑切缘宽度的情况下，仅行肿块切除（不放疗）的DCIS患者的同侧乳腺癌复发风险高于那些接受了肿块切除和全乳放疗的患者（尤其是预判为低危DCIS亚组的患者）。

保乳手术治疗后的切缘状态：尚没有进行过分析更宽切缘是否能代替DCIS对放疗的需要的前瞻性随机试验。一项关于445例只接受了肿瘤切除的单纯DCIS患者的回顾性分析显示，切缘宽度是局部复发最重要的独立预测因子，切缘宽度越宽，局部复发风险越低，尽管这一趋势在切缘 < 1 mm和 ≥ 10 mm的范围内最为明显。⁷⁹在最近一项包含4660名接受保乳手术和放疗的DCIS患者的荟萃分析中，与手术切缘为2 mm的患者相比，切缘 < 2 mm患者的同侧乳腺肿瘤复发率较高，但是手术切缘 > 2 mm到5 mm或者 > 5 mm的患者与切缘为2 mm患者的同侧复发率则没有显著差异。⁸⁰

一项最近的回顾性研究分析了2996名接受了保乳手术的DCIS患者，研究切缘宽度和复发的相关性，控制所有其他的因素。⁷²结果显示，只有在未接受放疗的患者中，更宽的切缘与更低的复发率显著相关 ($P<0.0001$)。然而对于接受放疗的患者无相关性 ($P=0.95$)。⁸¹

根据2016 SSO/ASTRO/ASCO指南，至少2mm的阴性切缘的DCIS接受全乳放疗，同侧乳腺癌复发风险较低。评估DCIS切缘是否充分需要考虑的其他因素，包括残留的钙化灶（其边缘前靠近皮肤，后接近中、上、下、和外侧肌肉）和患者的生存预期。特别值得注意的是，在DCIS和浸

润性癌混合的情况下，SSO/ASTRO/ASCO指南支持把“肿瘤无墨染”作为充分切缘，应用到兼有浸润性癌和非浸润性癌成分的混合癌治疗中。

DCIS主要治疗的NCCN推荐

一些探究生物学特征良好的DCIS亚组是否可以免于手术切除的试验正在进行中。在关于无手术方案的安全性的确切证据出现之前，NCCN专家组仍然建议对DCIS行手术切除。按照NCCN专家组的意见，对DCIS患者的主要治疗选择及其共识等级如下：肿块切除+全乳放疗 \pm 推量照射（1类推荐）；全乳切除术 \pm 前哨淋巴结活检+乳房重建（可选）（2A类推荐）；单纯肿块切除（2B类推荐）。单纯肿块切除仅在患者和医生都认为个体复发风险“低”的情况下才考虑采用。

流程图中列出了保乳手术联合放疗的禁忌证（见《NCCN乳腺癌指南》中的*需要放疗的保乳治疗特别注意事项*）。接受全乳切除的妇女适合接受乳房重建手术（见《NCCN乳腺癌指南》中的*术后乳房重建原则*）。

按照NCCN专家组的意见，是否完全切除应经切缘病理检查、标本X线摄片予以证实。只要对切除是否充分存有疑问，还可行术后乳房X线摄片。由于DCIS在临床上可能为隐性，并需要进一步的手术治疗，在送标本行切缘状态病理检查时会使用标记夹标示活检范围。

NCCN专家组认可2016年SSO/ASTRO/ASCO指南对DCIS行保乳术后阴性切缘的定义。对于单纯DCIS，阴性切缘至少2mm与 < 2 mm相比，接受全乳放疗（WBRT）患者的同侧乳腺肿瘤复发（IBTR）风险较低。阴性切缘 > 2 mm的常规做法不被证据支持。术后应当对切除标本的切缘和对其的放射学检测结果进行分析，以确保所有乳腺X线摄片发现的病灶都被切除。另外，在一些情况（如切除样本中的肿块和/或微钙化灶没有清楚的包含于切除标本之内）下应考虑在肿瘤切除术后复查乳房X线摄片。

DCIS主要治疗之后的管理

在乳腺异常增生的范畴内，DCIS介于导管非典型性增生和浸润性导管癌

之间。国家外科辅助乳房及胃肠项目（NSABP）进行的乳腺癌预防试验显示，接受他莫昔芬治疗的非典型导管增生患者的浸润性乳腺癌发病率可降低75%。^{83,84} 试验结果同样显示，他莫昔芬也能使良性乳腺疾病的发病风险大幅度降低。⁸⁵ 早期乳腺癌临床试验者合作组（EBCTCG）的综合分析显示，经过5年的他莫昔芬治疗，ER阳性或受体未明的浸润性乳腺癌患者的年复发比率下降了39%。⁴

同样地，NSABP B-24 试验也发现，保乳手术（BCS）联合放疗后的DCIS患者可从他莫昔芬治疗中受益。在该试验中，接受保乳手术的DCIS患者被随机分组分别接受安慰剂或他莫昔芬。中位随访13.6年，接受他莫昔芬治疗的妇女同侧乳房肿瘤复发的绝对风险降低3.4%（HR, 0.30；95% CI, 0.21-0.42； $P < 0.001$ ），对侧乳腺癌绝对风险降低3.2%（HR, 0.68；95% CI, 0.48-0.95； $P = 0.023$ ）。⁶³ 接受他莫昔芬的患者10年在同侧乳房的累积发病率为浸润性4.6%，非浸润性5.6%，相比之下安慰剂治疗的患者分别为浸润性7.3%和非浸润性7.2%。累积10年对侧乳房中浸润性和浸润性乳腺癌发生频率在安慰剂组和他莫昔芬组中分别为6.9%和4.7%。在总生存率（OS）方面没有明显差异。对NSABP B-24 试验中患者雌激素受体表达的回顾性分析显示，ER表达水平增高可预测他莫昔芬在降低保乳手术后患者的同侧和对侧乳腺癌发生风险方面的获益。⁸⁶

一项切除DCIS患者的III期试验将受试者2×2的方式随机分为接受或不接受他莫昔芬以及接受或不接受全乳放疗。⁶² 12.7年中位随访时，使用他莫昔芬降低所有新发乳房事件（HR, 0.71；95% CI, 0.58-0.88； $P = 0.002$ ）。使用他莫昔芬减少了未给予全乳放疗受试者的同侧和对侧乳腺癌事件（同侧HR, 0.77；95% CI, 0.59-0.98；对侧HR, 0.27；95% CI 0.12-0.59），但在接受全乳放疗患者中未降低（同侧HR, 0.93；95% CI, 0.50-1.75； $P = 0.8$ ；对侧HR, 0.99；95% CI, 0.39-2.49； $P = 1.0$ ）。

一项大型随机、双盲、安慰剂对照的临床试验（IBIS-II）比较阿那曲唑（N=1471）和他莫昔芬（N=1509）对广泛局部切除术后加或不加放疗的，

ER和或PR阳性的DCIS患者的效果。结果证实了阿那曲唑对比他莫昔芬的非劣效性。⁸⁰ 中位随访7.2年，阿那曲唑组67名复发，他莫昔芬组77名复发（HR, 0.89 [95% CI, 0.64-1.23]）。阿那曲唑组一共有33名死亡，他莫昔芬组为36名；HR, 0.9393 [95% CI, 0.58-1.50, $P = 0.78$]。⁸⁰ 尽管两组报道的不良事件的数量相似，阿那曲唑（N=1323, 91%） vs 他莫昔芬（N=1379, 93%）；然而二者不良反应是有区别的。阿那曲唑组有更多的骨折，肌肉骨骼事件，高胆固醇血症和中风事件，他莫昔芬组有更多的肌肉痉挛，妇科癌症的症状，血管舒缩症状，和深静脉血栓事件。

NSABP B-35试验将3104名绝经后的患者随机分成了5年他莫昔芬组和5年阿那曲唑组。所有的患者均接受了乳腺放疗。在随机分组之前，根据患者年龄进行了分层——小于60岁或大于60岁。主要研究终点是无乳腺癌生存率（BCRI）。⁸¹ 阿那曲唑组较他莫昔芬组显著降低了乳腺癌复发风险（HR, 0.73 [95% CI, 0.56-0.96], $P = 0.0234$ ）。仅仅经过5年的随访，两组无乳腺癌生存率（BCRI）就出现了明显的差异。预估他莫昔芬组10年的无乳腺癌生存率为89.1%，阿那曲唑组为93.1%。⁸¹ 另外，阿那曲唑对年轻（年龄小于60岁）的绝经后患者的无乳腺癌生存率获益更大。关于不良反应方面，血栓或栓塞的总体发病率在他莫昔芬组高，阿那曲唑组有更多的关节痛、肌痛的情况。

IBIS-II和NSABP B-35研究结果证实，阿那曲唑作为辅助治疗，为绝经后激素受体阳性的DCIS患者的提供了相当的获益，也伴随不同的毒性。

NCCN 建议

根据NCCN专家组的意见，可考虑将内分泌治疗（他莫昔芬用于绝经前和绝经后的患者，芳香化酶抑制剂用于绝经后的尤其年龄小于60岁的患者，或者考虑栓塞的患者）作为降低接受了保乳手术的ER阳性DCIS患者同侧乳腺癌复发风险的策略（对于接受乳腺癌保乳手术序贯放疗的患者为1类推荐；对仅接受肿块切除的患者为2A类）。内分泌治疗对ER阴性的DCIS的益处未知。

降低对侧乳房复发风险策略在《NCCN乳腺癌降低风险指南》中描述。

浸润性乳腺癌

I、IIA、IIB 期或 T3N1M0

检查

对于局部浸润性乳腺癌患者，推荐的检查包括：病史和体检；双侧诊断性乳房X线摄片；乳腺B超（必要时）；肿瘤ER和PR检查、HER2状态检查和病理检查。全血细胞计数和肝功能检查对于无症状的早期乳腺癌患者的转移性疾病的检测没有增加帮助。⁸²另外，不推荐用任何肿瘤标志物监测肿瘤复发。

MRI属于可选检查，并未得到该领域专家的普遍推荐。主张乳腺MRI者特别提到其对于病灶范围评估的高灵敏度，尤其是对于浸润性癌以及在组织致密乳房中，在这里乳房X线摄片无法检出的隐匿性病灶更容易逃过术前检测。不主张MRI者则指出MRI假阳性结果的比例很高，在很多情况下需要包括MRI引导活检在内的诊断性检查⁸³⁻⁸⁵。MRI结果会高估病灶的范围⁸⁶，导致乳房切除率增加。⁸⁷⁻⁹⁰

在无组织活检来证实MRI结果代表真正需要切除的恶性病灶时，不能仅凭这些结果就否定保乳手术的选择。也有一些意见认为，采用MRI可能会识别出乳腺X线摄片无法检出的隐匿性卫星病灶而使乳房切除率增加，而这些卫星病灶通过术后照射可以得到充分治疗，使病灶保持在不使用MRI评估病灶范围就不被发现。⁹⁰

已进行过两项前瞻性随机对照研究来评估MRI对于手术切除前确定病灶范围的实用性，两项研究都未显示出乳房肿瘤切除后再切除率上的改善。^{91,92}—项回顾性研究显示MRI有获益⁹³，而另一项研究却显示没有获益⁹⁴。一项系统回顾⁸⁵显示使用MRI进行分期改变了7.8%到33.3%患者的手术治疗方案。⁸⁵然而，该分析结果并未显示MRI的使用能带来转归方面的差异。另外，没有证据显示MRI会提高切缘阴性的切除率。^{95,96}

如选择进行乳腺MRI检查，应该使用乳腺专用线圈，并在多学科治疗团队的指导下由能够进行MRI引导下活检的乳腺影像工作团队操作。乳腺MRI检查尤其适用于发现乳腺X线摄片、超声和体检未检出的临床阳性淋巴

结和隐匿性原发乳腺癌或乳头Paget's病的患者。MRI也可能有助于评估新辅助治疗的缓解情况以及是保乳治疗的可行性。

病理评估：全面了解乳腺癌的病变范围和生物学特征是乳腺癌治疗的核心要素之一。这些因素将决定乳腺癌的分期，有助于评估乳腺癌复发的风险，提供与疗效预测有关的信息（如ER、PR和HER2）。这些信息来源于对切除组织的检查并以书面病理报告的形式提交。准确的病理报告需要临床医生和病理科医生进行沟通，沟通的内容包括相关的病史、既往乳腺活检及胸部放疗的情况、妊娠情况、异常情况（如临床可触及、乳腺摄片发现的微钙化灶）的活检情况、淋巴结的临床状况、皮肤是否有炎性改变或其他异常、以及既往治疗情况（如化疗或放疗）。活检标本需要符合病理医师的要求，并写明是否需要对身体标记进行检测（如ER、PR和HER2状态）。来自全美和局部地区的调查资料都显示，有多达50%的乳腺癌病理报告会遗漏一些对患者治疗至关重要的资料。^{12,13}明显的缺漏包括未报告肿瘤的部位、外科切缘情况和肿瘤分级前后不一致。美国病理医生学会（CAP）已建立了一套病理报告规程，以推动对恶性肿瘤标本进行完整和标准的报告（www.cap.org）。NCCN专家组支持采用CAP的报告规程用于所有乳腺标本的病理报告。

遗传学咨询：对于根据《NCCN遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌与卵巢癌》被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。

心理困扰评估：心理困扰的程度因人而异，需要单独解决。身体形象和很多其他造成心理困扰。得到确诊的年轻女性出现社会心理学困扰的比例比老年患者更高。⁹⁷⁻¹⁰¹NCCN乳腺癌专家组建议对新诊断出乳腺癌的患者进行心理困扰评估。

生育咨询：许多流行病学研究证实，在接受针对浸润性乳腺癌的治疗后，生育并不会增加乳腺癌的复发或死亡率。¹⁰²接受乳腺癌治疗后怀孕并生育的后代，其出生缺陷或其他严重儿童疾病的发生率并不增加。但是，乳腺癌的治疗可能影响生育能力，尤其是细胞毒性药物。

多数妇女尤其是年龄小于35岁者，在化疗结束后2年内恢复月经。¹⁰³

恢复月经不一定代表恢复生育能力，但是停经期间生育能力可能得以保留。所有绝经前患者应该被告知化疗对生育能力的潜在影响，询问未来生育的愿望。

保存生育能力的影响因素很多，包括患者意愿、肿瘤分期、患者的生物学性状、年龄和由化疗的类型和持续时间和/或内分泌治疗导致卵巢的早衰风险，以及能够保留生育能力的时间点和持续时间。

几项研究报道了对女性癌症患者生育讨论较少的问题。¹⁰⁴⁻¹⁰⁶尽管更新的 ASCO 指南指出，不能由于任何原因排除对患者保存生育的讨论，包括平等、预后、年龄和社会经济状态。¹⁰⁷ NCCN 专家小组建议所有育龄妇女应该跟她们的治疗医生讨论。未来有怀孕愿望的患者，应在初始治疗（化疗或内分泌治疗）前咨询生育专家。¹⁰⁷⁻¹¹³

随机临床试验已经证实，先在初始化疗之前，继而在辅助化疗的同时给予 GnRH 激动剂（如戈舍瑞林），可以预防卵巢衰竭，同时降低早期绝经的风险。¹¹⁴⁻¹¹⁷ 在一项试验中，对于早期激素受体阴性的乳腺癌患者，戈舍瑞林提高了妊娠率，从 11% 到 21%。¹¹⁷ 有少量历史经验报道，对于在激素受体阳性的患者，GnRH 激动剂在对生育力的保护作用方面显示出不一致的结果。

患者应该被告知所有可能的方式，以尽量减少性腺的损伤，保护卵巢功能和未来的生育能力。生育专家应该讨论保存生育的各种方法，包括类激素的干预措施和对卵巢刺激的风险、胚胎或卵母细胞的冷冻保存、其他研究选择，以及成功妊娠和分娩的可能性。^{118,119}

对于具体的患者，结合各种方式可能会增加未来生育的机率。为了确保胎儿的安全，乳腺癌治疗期间应该避免怀孕。另见 [《NCCN 青少年和年轻成人肿瘤学指南》](#)。

补充检查

专家组已重申，常规的全身影像学检查不适用于没有转移性疾病体征/症状的早期乳腺癌患者。¹²⁰ 以上建议基于一些研究，显示这些检查对于早期疾病没有额外的价值。在一项研究中，I、II、III 期患者通过骨扫描发现的

转移分别为 5.1%、5.6% 和 14%，而肝脏 B 超和胸部放射检查在 I、II 期患者中未发现转移病灶。¹²¹ 对 III 期乳腺癌患者，肝脏 B 超和胸部放射的阳性率分别为 6% 和 7%。¹²¹

对于表现为局限病变的乳腺癌（I 期到 III 期），在没有转移性疾病体征/症状的情况下，NCCN 专家组不建议常规的全身影像学检查。根据专家小组，补充检查可以考虑给予表现为局部晚期（T3 N1-3 M0）和有可疑转移性疾病体征/病变的患者。

如果患者适合新辅助治疗，或者临床需要，可以考虑全血细胞计数和肝功能检查。可仅根据体征和症状考虑补充检查。

仅在出现肺部症状时适合行胸部诊断性 CT。同样，只有在患者碱性磷酸酶升高、肝功能检查结果异常、有腹部症状或腹部或盆腔体检发现有异常体征，才适合行诊断性 CT 或 MRI 检查。

仅在出现局部骨痛或碱性磷酸酶升高的患者中适合行骨扫描。PET 或 PET/CT 扫描并不适用于临床 I、II 或可切除的 III 期（T3, N1）乳腺癌的分期。不建议使用 PET 扫描的原因在于该方法在检测较小（<1 cm）和/或低级别病灶时的假阴性率高，发现腋窝淋巴结转移的敏感性低，对于存在可检测转移病灶患者的先验概率低，以及假阳性率高。¹²⁴⁻¹²⁷

在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT 可以很有效地协助诊断。

局部治疗

手术

一般而言，早期乳腺癌患者主要采用手术治疗（保乳手术或全乳切除）± 放疗。局部治疗之后，根据原发肿瘤的特征，比如肿瘤大小、分级、淋巴结受累情况、ER/PR 状态和 HER2 状态，可能会进行辅助全身治疗。

几项随机试验证实，作为大多数 I 期和 II 期乳腺癌患者的初始治疗，全乳切除术相对于保乳治疗（肿块切除加全乳放疗）在生存方面是一样的（1类）。¹²⁸⁻¹³²

手术切除后，对手术切缘致密的组织学评估必不可少。NCCN 专家组指出，肿块切除有效性的前提是切除后达到切缘病理学检查阴性。NCCN 专家组接受由外科肿瘤学会（SSO）/美国放射肿瘤学会（ASTRO）确立的指南中规定的最新定义，将“肿瘤上无墨水”作为浸润性癌（有或没有 DCIS 成分）阴性手术切缘标准。¹³³

如果切缘在经进一步的手术再次切除后仍为阳性，则需要行全乳切除术以达到理想的局部控制。

为了充分评估肿块切除术的切缘情况，专家组建议应当对手术标本的来源进行定位，病理医生需提供切缘状态的大体和镜下描述，以及肿瘤距最近切缘的距离、方位和肿瘤类型（浸润性或 DCIS）等信息。根据具体情况，用夹子标记瘤床有利于准确规划推量照射野。对于经选择的浸润性癌患者（不伴广泛的导管内癌成分），尽管有微局灶阳性切缘，进行保乳治疗仍可能是合理的。

保乳治疗（肿块切除）

保乳手术使患者保留乳房同时不影响肿瘤的预后。肿块切除是以下患者的禁忌证：正在妊娠且需在妊娠期放疗、乳腺 X 线片显示弥漫性可疑或恶性征象的微小钙化、无法通过单一切口进行局部切除而保证满意外观效果的多中心病灶或弥漫阳性病理切缘。肿块切除的相对禁忌证包括：乳腺或胸壁先前接受过放疗、累及皮肤的活动性结缔组织疾病（特别是硬皮病和狼疮）、大于 5 cm 的肿瘤（2B 类推荐）和阳性病理切缘。

关于接受保乳治疗的早期乳腺癌患者的一些研究发现，年龄较小是保乳手术后同侧乳腺癌复发风险增加的预测因子。¹⁴¹⁻¹⁴³ 乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感性（如 BRCA1/2 或其他基因突变）等危险因素最常见于年轻乳腺癌患者，这也影响了年龄和治疗这两个因素对临床转归的独立影响作用。¹³⁷ 研究显示，年轻乳腺癌患者接受保乳治疗和全乳切除的生存

结果相似。^{130,131,138-140} 一些最近的研究显示，保乳手术的提高了生存率¹⁴¹⁻¹⁴³和更少的术后并发症。

全乳切除

全乳切除适用于不能保乳的患者和选择更大切除范围的患者。

目前关于单侧乳腺癌患者接受对侧乳房切除术的生存获益的研究数据十分有限。¹⁴⁵最近一项关于来自 SEER 数据库并且于 1998 到 2003 年因单侧乳腺癌接受全乳切除术的患者的研究结果显示，在治疗单侧乳腺癌时同时对侧预防性乳房切除术仅可降低 I/II 期、ER 阴性年轻（18-49 岁）乳腺癌患者的乳腺癌特异性死亡率（HR, 0.68; 95% CI, 0.53-0.88; $P=0.004$ ）。¹⁴⁶该组的 5 年乳腺癌生存率采用对侧乳房切除术比不采用略微改善（88.5%对 83.7%，差异= 4.8%）。¹⁴⁶在回顾性分析中观察到的这些差异可能是由于选择对侧乳房切除的患者中的选择偏倚造成的。¹⁴⁷在 无 BRCA 突变的 I 期或 II 期乳腺癌女性患者中进行的一项行对侧乳房切除后或不行为对侧乳房切除生存结果模拟发现，所有年龄、ER 状态 and 癌症分期组中 20 年生存率的绝对获益不到 1%。¹⁴⁸最近的荟萃分析数据显示对侧预防性乳房切除术未能导致远处转移风险的绝对降低。¹⁴⁹此外，在具有更高家族性/遗传风险的单侧乳腺癌患者中，虽然在接受对侧预防性乳房切除术的患者中观察到转移性对侧乳腺癌发病率的降低，但这些患者的 OS 未见改善。¹⁴⁹

专家组建议≤35 岁或绝经前乳腺癌患者，以及伴有 BRCA1/2 突变的女性在适当风险评估和咨询后考虑采用降低风险的策略（见《[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)》和《[NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌和卵巢癌](#)》）。实施此手术治疗之前应进行多学科会诊，并且应当对发生对侧乳腺癌的风险与原发癌部位出现复发的风险进行讨论。除非指南中特别规定，否则专家组不建议对已接受全乳切除术的单侧乳腺癌患者进行对侧乳房预防性切除术。对于接受保乳的任何患者，专家组强烈反对进行预防性对侧乳房切除术。

NCCN 专家组建议遵循[NCCN 老年肿瘤治疗指南](#)为特殊治疗考虑。

外科腋窝分期

《NCCN 乳腺癌指南》中包括针对 I、IIA、IIB 和 IIIA 期 (T3N1M0) 乳腺癌外科腋窝分期的一个章节。有临床检查阳性淋巴结的患者必须考虑使用超声引导的细针穿刺 (FNA) 活检¹⁵⁰或空芯针活检进行恶性肿瘤的病理学确认, 以确定是否需要 ALN 清扫。

对于临床阴性腋窝淋巴结的外科分期, 专家组推荐 SLN 的定位和切除作为评估临床 I 期、II 期和 IIIA 期 (T3N1M0) 乳腺癌患者的 ALN 病理状态的方法。^{51,151-159}这一建议得到了近来一些随机临床试验结果的支持, 这些研究表明, 相对于接受标准腋窝淋巴结清扫的患者, SLN 活检的乳腺癌患者发生手臂、肩部并发症 (如疼痛、淋巴水肿和感觉丧失) 的情况减少。^{159,160} 这些研究未观察到 SLN 活检与 I 级和 II 级淋巴结清扫, 在发现腋窝淋巴结转移灶方面存在显著差异。然而, 并非所有患者都适于 SLN 切除。进行 SLN 定位和切除必须有一个对 SLN 活检有丰富经验的团队。^{161,162} 无法直接由有经验 SLN 活检团队治疗的临床 I、II 期患者, 应被转诊至有经验的 SLN 活检团队, 由后者进行根治性的手术和腋窝淋巴结分期。另外, 可接受 SLN 定位和切除的患者应为腋窝淋巴结临床阴性, 或所有临床可疑的 ALN 经空芯针或细针穿刺 (FNA) 活检确认为阴性。许多治疗中心确认 SLN 转移的标准为苏木精伊红 (H&E) 染色联合细胞角蛋白免疫组化 (IHC) 检测, H&E 染色阴性而细胞角蛋白 IHC 阳性淋巴结的临床意义尚不清楚。由于治疗决策所依据的历史资料或临床试验资料多依据 H&E 染色的判断结果, 专家组不推荐常规使用细胞角蛋白 IHC 方法确定淋巴结受累状况, 且认为目前治疗决策应当仅以 H&E 染色为基础。该建议得到了近期报告的一项随机临床试验的进一步支持 (ACOSOG Z0010)。¹⁶³ 该试验中对于 H&E 染色阴性的患者再使用细胞角蛋白 IHC 法检测, 随访 6.3 年时, OS 并未得到显著改善。¹⁶³ 对于偶然发生的 H&E 染色结果不确定, 参考细胞角蛋白 IHC 结果来决定治疗也是合适的选择。研究者们已经进行很多研究, 试图找出存在 SLN 受累但是非 SLN 的受累风险却极低的患者亚组, 对于这部分患者来说即使 SLN 为阳性也可以避免进行腋窝淋巴结清扫术。早期研究中没有任何一项识别出 SLN 活检阳性但非前哨淋巴结始终阴性的低危患者。¹⁶⁴⁻¹⁷⁰ 然而还是一项随机试验

(ACOSOG Z0011) 在年龄≥18 岁、患有 T1/T2 肿瘤、少于 3 个阳性 SLN 并接受保乳手术和全乳放疗的患者中对单纯 SLN 切除和 ALN 清扫进行了比较。该研究中, 两个治疗组之间在局部复发、DFS 或 OS 方面没有差别。只有 ER 阴性状态、年龄<50 岁以及未经辅助全身治疗与更短的 OS 相关。¹⁷¹ 在中位随访 6.3 年时, 局部复发见于 ALN 清扫组 (n = 420) 4.1% 的患者和 SLN 清扫组 (n = 436) 患者的 2.8% (P = 0.11)。每个组中的中位 OS 约为 92%。¹⁷² 因此, 基于这些 SLN 定位和切除后的结果, 如果患者患有 T1 或 T2 肿瘤, 有 1 至 2 个阳性 SLN, 未接受新辅助治疗, 并通过肿块切除和全乳照射治疗, 专家组建议不进行进一步的腋窝手术。

专家组建议在以下情况进行 I 级或 II 级腋窝淋巴结清扫: 1) 患者在由细针或空芯针活检确诊时有临床阳性淋巴结; 或 2) 未检出前哨淋巴结。对于接受全乳切除以及计划行放疗的临床腋窝阴性患者, 专家组特别指出腋窝放疗可代替 I/II 级腋窝淋巴结清扫进行疾病的局部控制。

传统的 I、II 级 ALN 评估至少需要 10 个淋巴结供病理学分析, 以达到准确的腋窝分期。^{173,174} 只有当 II 级或 III 级淋巴结存在明显的肉眼病灶时, 才应将 ALN 扩大到 III 级淋巴结。若 II 级腋窝淋巴结不存在肉眼可见病灶, 则淋巴结清扫应该包括腋静脉下方组织从背阔肌边缘到胸小肌内侧缘 (I/II 级)。

此外, 根据专家组的意见, 因缺少确切的资料比较 ALN 清扫或 SLN 切除在生存期方面的优越性, 对于肿瘤特征特别良好、检测结果不太可能对后续全身辅助治疗的选择产生影响、或是老年和有严重合并症的患者而言, 腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结切除可作为可选治疗。未接受 ALN 清扫或 ALN 放疗的患者, 其同侧淋巴结复发的风险增高。¹⁷⁵

放射治疗

计划技术、靶区和剂量

重要的是放疗计划与实施的个体化。鼓励基于 CT 的治疗计划以勾画靶区和危及器官的体积。巨大靶区剂量的均匀性和正常组织的保护可以利用

补偿器如楔形物、使用分段正向规划以及调强放射治疗 (IMRT) 来实现。可尝试呼吸控制技术, 包括深吸气屏气和俯卧位, 以进一步降低相邻正常组织特别是心脏和肺的剂量。在保乳治疗情况下推量照射可以使用表浅电子、光子或近距离放射治疗来实现。当胸壁瘢痕有指征推量照射时, 通常使用电子或光子治疗。每周1次影像验证每日设置的一致性。在某些情况下, 更频繁的成像可能是合理的。常规每周1次。不建议每天1次成像。

全乳放疗

全乳照射降低了局部复发的风险, 已显示出对生存的有益影响。^{129,132}随机试验证明, 补充进行肿瘤床的推量照射(采用光子、近距离放疗或电子束)减少了乳房内复发。^{176,177}专家组建议全乳照射以包括里面的全部乳腺组织。乳房照射应采用基于CT定位的治疗计划, 从而在减少心肺照射暴露的同时确保原发肿瘤及手术部位能得到足够的照射。

巨大靶区剂量的均匀性和正常组织的保护可以利用补偿器如楔形物、使用分段正向规划以及调强放射治疗 (IMRT) 来实现。^{178,179}可尝试呼吸控制技术, 包括深吸气屏气和俯卧位, 以进一步降低相邻正常组织特别是心脏和肺的剂量。¹⁸⁰在保乳治疗情况下推量照射可以使用表浅电子、光子或近距离放射治疗来实现。

剂量和分割

四项随机临床试验研究了大分割全乳照射分隔方式(39–42.9 Gy, 单次2.6–3.3 Gy)与50 Gy(单次2 Gy)标准治疗的比较。^{181–184}START试验¹⁸⁵10年的随访数据与Canadian试验¹⁸⁴10年的结果一致, 其报告了采用3.2周内16次分割的42.5 Gy剂量与5周内25次分割的50 Gy剂量在局部肿瘤控制和乳房美容效果上类似。START试验报告, 乳房萎缩、毛细血管扩张和乳房浮肿等正常乳房组织的照射相关影响在采用大分割方案时更为不常见。¹⁸⁵NCCN 专家小组建议全乳放疗采用46–50 Gy(23–25次分割)或40–42.5 Gy(15–16次分割照射)的剂量。基于方便考虑以及START试验¹⁸⁵得到的数据, 仅在全乳放疗时, NCCN 优先选择短疗程的放疗。对于更高危的患者(年龄<50, 高分级, 或局灶切除

阳性患者) NCCN 专家组建议对瘤床进行推量照射以降低复发风险。

^{177,185–189}标准剂量为10–16 Gy, 4–8次分割照射。

胸壁照射 (包括乳房重建)

靶区包括同侧胸壁、乳腺切除术后瘢痕以及当有指征时引流部位。取决于该患者是否已经乳房重建, 一些技术利用光子和/或电子是合理的。NCCN专家组推荐对胸壁照射的剂量为46–50 Gy(23–25次分割)。基于风险考虑, 在一些情况下可以对疤痕给予2 Gy(每次分割)的推量照射, 达到总剂量大约60 Gy。

区域淋巴结照射

本指南还包括根据淋巴结受累情况, 对保乳手术和全乳切除术的患者的区域淋巴结照射的更新建议, (见[NCCN 乳腺癌指南](#)中的放射治疗原则)。

两项研究(MA.20和EORTC 22922/10925)针对接受保乳手术或全乳切除和全乳照射或胸壁照射之后, 评估额外进行区域淋巴结照射的作用, 包括内乳淋巴结和上部的腋窝淋巴结(包括锁骨上区域)。在MA.20试验中, 额外的淋巴结照射相较于单纯乳腺照射, 局部复发率从2.7%下降到0.7%。¹⁹⁰远处复发风险从17.3%下降到13.4%。¹⁹⁰10年随访, 接受区域淋巴结照射的患者相较于没有照射的患者, DFS获益从77%升高到82%。

¹⁹⁰EORTC 22922/10925试验显示, 中位随访10.9年, 区域放射治疗使局部复发率从4.2%下降到2.7%, 并且远处转移风险从19.6%下降到15.9%。¹⁹¹

加速部分乳房照射(APBI)

一些研究报告了乳腺癌全乳切除术后采取部分乳房加速照射(APBI)而非全乳放疗的结果。专家组普遍认为APBI的应用仍为试验性, 建议仅在高质量前瞻性临床试验中使用。¹⁹²对于不符合试验入组要求的患者, 按照美国放射肿瘤学会(ASTRO)的推荐, 认为APBI可能适用于选择性的早期乳腺癌患者, 在这些患者中APBI可能与标准全乳放疗的疗效相当。

193

可能适合 APBI 的患者应同时符合以下条件：≥60 岁的女性，不携带已知的 BRCA 1/2 突变，已接受手术的单灶 I 期 ER 阳性乳腺癌，肿瘤应为浸润性导管癌或具有良好的组织学特征，不伴广泛的导管内癌成分，不伴 LCIS，且切缘阴性。APBI 的推荐照射方案为近距离放射治疗剂量 34 Gy，10 次分割，每日 2 次给予；或光子外照射剂量 38.5 Gy，10 次分割，每日 2 次给予。其他分割方案目前仍在研究中。研究表明，ASTRO 分层指南尚无法完全准确预测 APBI 后同侧乳腺癌的复发率。^{194,195}随访数据十分有限，研究仍在进行中。

接受新辅助治疗患者中的放疗

专家组建议，对于接受新辅助化疗的患者的放疗方案的决策，应该根据化疗前肿瘤特征的最大分期和/或病理分期，而非根据新辅助化疗后肿瘤的缓解情况。

肿块切除后的放射治疗

强烈推荐肿块切除后进行全乳放射治疗和对于淋巴结阳性疾病±瘤床光子照射（对于淋巴结阳性是1类推荐；对于腋窝淋巴结阴性是2A类推荐）。本推荐是基于EBCTCG荟萃分析的结果，接受全乳放疗的患者vs 未接受放疗的患者，10年复发风险为19% vs 35%；RR 0.52；95% CI, 0.48-0.56。¹³²另外，研究也发现15年乳腺癌死亡风险显著降低（21% vs 25%；RR 0.82；95% CI, 0.75-0.90）。¹³²

区域淋巴结照射

MA.20 和 EORTC 22922/10925 试验证实了肿块切除后进行区域淋巴结照射的重要性，因其可以降低局部和远处复发风险，并且可以提高DFS。^{190,191} NCCN 专家组强烈建议对锁骨上和锁骨下区域、内乳淋巴结以及有任何可疑的腋床区进行照射（对于≥4个阳性淋巴结是1类推荐）。专家组一般不建议对于腋窝淋巴结阴性的患者进行区域淋巴结照射。

如果肿块切除后有辅助化疗的指征，放疗应当在化疗完成后给予。^{196,197} 这一建议在一定程度上是基于“Upfront-Outback”试验的结果，该试验中

接受保乳手术加腋窝淋巴结清扫的患者被随机分组接受放疗序贯化疗或者化疗序贯放疗的治疗。初步结果表明，中位随访 58 个月时，延迟放疗组患者的局部复发率较高，¹⁹⁷但是在随访 135 个月时，两组患者的远处或局部复发率并不存在显著差异。¹⁹⁶

老年肿瘤患者肿块切除后的放疗

对于经选择的 70 岁及以上患者，并不总是有必要将全乳放疗作为保乳治疗组成部分。在一项关于 I 期、ER 阳性的乳腺癌患者的研究中，诊断时年龄≥70 岁的患者被随机分组接受肿块切除 + 全乳放疗或单纯肿块切除术，两组患者均接受他莫昔芬治疗 5 年。肿块切除 + 全乳放疗 + 他莫昔芬组的局部复发率为 1%，肿块切除 + 他莫昔芬组的局部复发率为 4%。两组患者在 OS、DFS 或需要全乳切除方面没有差异。¹⁹⁸ 该研究中位随访 12.6 年时的分析再次验证了以上结果。¹⁹⁹ 在 10 年时，肿块切除 + 他莫昔芬组中 90% 的患者无局部复发，相比之下肿块切除 + 全乳放疗 + 他莫昔芬组为 98%。¹⁹⁹ 另一项设计相似的研究也得到相似的结果。^{200,201} 无论不同肿瘤控制方法是否在临床上具有显著差异，接受乳腺癌放疗的患者都需要基于患者和她的治疗团队的讨论而进行个体化实施。

本《NCCN 指南》允许对≥70 岁、临床淋巴结阴性、ER 阳性、T1 期的乳腺癌患者施行肿块切除（要求切缘病理学检查阴性）+ 他莫昔芬或芳香酶抑制剂治疗（1 类推荐），而无需乳腺癌放疗。

乳切除后的放射治疗

淋巴结阳性疾病

随机临床试验显示，对于 ALN 阳性的乳腺癌患者，在全乳切除和 ALN 清扫后加用胸壁和区域淋巴结放疗可以提高无病生存率与 OS。²⁰²⁻²⁰⁶ 在这些试验中，同侧胸壁和同侧局部区域淋巴结均接受了放疗。EBCTCG 的荟萃分析²⁰⁷ 结果表明，即使在给予全身治疗时，全乳切除及腋窝淋巴结清扫后的放疗也能降低 1 至 3 个阳性淋巴结患者的复发率和乳腺癌死亡率。¹⁹¹ 基于这些研究，目前的指南建议对 ALN 阳性的患者进行全乳切除

术后放射治疗（1类推荐）。2项回顾性分析提示，放疗仅对在全乳切除术前接受过新辅助治疗的III期并且有4个或4个以上阳性淋巴结的患者有获益。^{208,209}

区域淋巴结照射

支持全乳切除后接受区域淋巴结放疗的证据来自丹麦乳腺癌协作组研究的亚组分析结果。²¹⁰在该分析中，存在1到3个阳性ALN的患者在全乳切除术后接受放疗与大幅度的生存改善相关。另外，来自EORTC 22922/10925试验的数据，支持全乳切除术后行区域放射治疗的作用。基于以上数据，NCCN专家组建议行锁骨上和锁骨下区域、内乳淋巴结以及有任何可疑的腋窝区进行照射（对于≥4个阳性淋巴结是1类推荐；对于1-3个阳性淋巴结是2A类推荐）。

淋巴结阴性疾病

淋巴结阴性肿瘤中与局部复发率增高有关的预测因素包括：原发肿瘤>5cm或切缘病理阳性。对这些患者推荐胸壁放疗。²¹¹应当考虑对同侧锁骨上区和同侧内乳区进行放疗，特别是对肿瘤>5cm或手术切缘阳性的患者。对于肿瘤≤5cm或手术阴性切缘≤1mm的患者，应该考虑胸壁放疗。

在淋巴结阴性、肿瘤≤5cm并且切缘清晰（≥1mm）的患者中，通常不推荐全乳切除术后放疗。然而，专家组特别指出，高危复发患者可考虑这种治疗。一项回顾性分析提示，在有切缘距肿瘤近、肿瘤≥2cm、绝经前状态以及淋巴血管侵犯等高危因素的淋巴结阴性疾病患者中，全乳切除的术后放疗有降低复发风险的益处。²¹²另一项研究显示肿瘤≤5cm的淋巴结阴性三阴性乳腺癌患者有更高的局部复发风险。²¹³

乳房重建

所有接受乳腺癌手术治疗患者都可选择乳房重建。因此，所有正在接受乳腺癌治疗的妇女都应接受乳房重建方案方面的宣教，宣教内容需适应其个人临床情况，并向她们提供咨询重建整形外科医生的机会。但是，乳房

重建不应影响适当的癌症手术治疗。这样可能会增加总体和癌症相关的死亡风险，尤其是分期晚的疾病。²¹⁴应在一个恰当的时机，咨询并安排重建手术。

《NCCN乳腺癌指南》在术后乳房重建原则中总结了关于这部分患者的一些重建手术方式。

选择重建方式的决定因素包括患者的倾向、身体状况、吸烟史、合并症、放疗计划以及重建手术团队的技术与经验。吸烟和肥胖增加各类乳房重建术（无论是使用假体还是皮瓣）的并发症风险。²¹⁵⁻²¹⁹因此，NCCN专家组将吸烟和肥胖视为是乳房重建术的相对禁忌证。应告知患者吸烟和肥胖会让伤口愈合并发症、皮瓣部分或完全坏死的发生率增加。

乳房重建是一个可选性的治疗项目，不影响复发率或死亡率，但可以改善很多患者的生活质量。有时还需要对对侧乳房进行手术（比如乳房缩小、假体植入），以使同侧重建术后的乳房和对侧乳房达到最佳的对称性。

全乳切除术后的乳房重建

乳房全切除术会导致手术侧乳腺哺乳功能的丧失、乳腺皮肤和乳头乳晕复合体（NAC）皮肤的感觉缺失以及乳腺美容效果、形体和社会心理学方面的受损。全乳切除术所导致的在乳腺美容、形体和社会心理学方面的功能缺失可以通过乳房重建术联合或不联合NAC重建术获得部分弥补。

应提供给接受全乳切除的患者关于乳房重建的选择和时机的咨询。

在决定乳房全切后的重建时，需要考虑多个因素。有数种不同类型的乳房重建方式，包括使用假体、自体组织或联合使用二者重建。²²⁰⁻²²²使用假体的重建方式可以是即刻植入永久性胸大肌下假体，也可以首先植入胸大肌下扩张器假体，再通过牵拉胸大肌和胸部皮肤逐步扩张假体的包膜，最后用胸大肌下永久性假体替换扩张器。目前可以选择的假体有很多种，其内容包括盐水、硅胶或者盐水和硅胶的混合物，假体的外膜为固态硅胶。

采用自体组织重建的方式为联合运用不同供体部位（比如腹部、臀部或者

背部)来源的脂肪、肌肉、皮肤和血管组织,并连同其自身血供(带蒂皮瓣)移位至胸壁,或者制作成游离皮瓣以微血管吻合方式从胸壁/胸腔获得血供。²²³可以采用自体组织的重建方式有数种,包括横行腹直肌肌皮瓣、背阔肌皮瓣和臀肌肌皮瓣重建。

复合重建技术采用假体联合自体组织进行重建,以获得合适的体积和对称性。有基础糖尿病或吸烟的患者自体组织乳腺癌重建术后的并发症发生率增加,大概与其基础微血管疾病状态有关。

乳房重建术可以在全乳切除术后同一麻醉状态下进行,被称为“即刻重建”,也可在全乳切除术后任意时间进行,被称为“二期乳房重建”。在许多情况下,乳房重建涉及分阶段的方式,需要一次以上的手术,如用来改善对称性的对侧乳房手术、涉及乳房和/或供体部位的翻修手术,和/或乳头和乳晕重建及美蓝着色。

全乳切除术后的放疗可能会影响施行乳房重建手术的决策,因为植入假体在接受照射后发生假体包膜挛缩的风险显著升高。此外,对于接受自体组织即刻乳房重建手术的患者,全乳切除术后放疗可能会对乳房的美容效果产生负面影响,而且对于使用自体组织或者乳房假体进行乳房即刻重建的患者,此手术可能会干扰对靶组织的照射。^{224,225}但也有些研究显示,放疗并不会显著影响重建手术的美容效果。²²⁶关于此类患者乳房重建手术的最佳方式,在专家组中仍存在争议。虽然一些经验丰富的乳腺癌团队采用即刻组织重建后接放疗的方案,但是由于报告的重建美容效果上的损失,一般仍首选将放疗放在自体组织置入前进行(2B类推荐)。需要全乳切除术后放射治疗的患者在计划假体重建时,NCCN专家组首选即刻组织扩张器置入后假体埋植的分阶段方法。需要术后放疗的患者立即进行假体埋植,具有更高的包膜挛缩、错位、美容效果下降、假体外露风险。将组织扩张器更换为永久性假体的手术可在放疗前进行,也可在放疗结束后进行。

在先前接受照射的患者中,使用组织扩张器/假体是相对禁忌证。²²⁷受照射皮肤的组织肿胀可能使假体包膜挛缩、错位、美容效果下降、假体外露和重建失败的风险明显增加。^{228,229}如果患者以前接受过乳房放疗,自

体组织重建是乳房重建的首选方式。

保留皮肤的全乳切除术

保留皮肤的全乳切除术适合某些患者,需要切除包括NAC的乳腺实质,同时保留绝大部分原有的乳房包被皮肤,之后利用自体组织、假体或者自体组织和假体的复合体进行即刻重建。保留皮肤(包括保留NAC皮肤)的全乳切除术得到了越来越多的关注。这一手术方式可能具有的优越性包括乳房切除术后乳房的美容效果、形体效果和乳头感觉功能的改善,尽管它对于上述生活质量相关问题的影响尚未得到很好的研究。²³⁰⁻²³²

有关这方面的外科系列研究数据有限,并且随访时间均相对较短。这些研究显示对经选择的患者进行保留NAC的乳房切除术后,隐性NAC乳腺癌受累发生率和肿瘤局部复发率较低。^{231,233,234}经有经验的多学科团队严格选择的患者也可采用保留NAC的术式。按照NCCN小组的意见,考虑保留NAC的术式时,必须进行乳头切缘的评估。回顾性数据支持在治疗因早期、生物学类型良好(例如诺丁汉1级或2级、淋巴结阴性、HER2阴性、无淋巴管浸润)的浸润性癌和/或位于乳房外周(距乳头>2cm)的DCIS而造成的乳头累及程度低和局部复发率低的乳腺癌患者使用保留NAC的术式。^{235,236}乳头保留的禁忌证包括佩吉特氏病或血性乳头溢液等乳头受累证据。目前有几项评价乳腺癌情况下接受保留NAC全乳切除的前瞻性试验正在进行。鼓励患者参加此类试验。

保留皮肤重建手术的优点包括美容效果获得改善,减小全乳切除术的瘢痕,并且乳房形态更为自然,尤其当使用自体组织进行重建时²³⁷,同时通过此方式可进行即刻重建。尽管目前还没有相关的随机研究,但是已有一些研究(其中大部分为回顾性研究)结果证实,与接受非保留皮肤全乳切除术的患者相比,接受保留皮肤全乳切除术患者的局部复发风险并没有升高。但是在选择适合接受保留皮肤全乳切除术的患者时几乎肯定存在明显的选择偏倚。²³⁸⁻²⁴²如果患者需要,也可以通过延迟的方式进行NAC重建。重建后的乳头将缺乏感觉。根据NCCN专家组的意见,保留皮肤的乳房切除术应该由经验丰富的乳腺手术团队来进行,这一团队应以团结协作、多学科参与的方式进行工作,如选择合适患者进行保留皮肤的乳房切除术、

决定重建术在辅助治疗中的最佳顺序、以及通过手术获得最适当的手术切缘。通过保留皮肤的乳房切除术放疗的患者仍应当行乳房切除术后的放疗，遵循标准乳房切除术的相同选择标准。

肿块切除术后的乳房重建

乳房重建的问题也与接受或已经接受肿块切除术的患者有关，特别是当手术造成的缺损较大和/或预期美观效果不理想的时候。应在术前对肿块切除后可能的外观效果加以评估。在切除本身可能造成外观效果无法接受的情况下，保乳整形技术可扩大保乳手术方案的范围。²⁴³肿瘤整形外科中不断发展的领域包括使用“体积易位（displacement）”技术来修补大型乳房部分切除术所造成的缺损。²⁴⁴具有肿瘤整形性质的体积易位技术指在切除大部分乳腺组织（通常根据肿瘤所在乳腺节段设计）的同时使用“乳房固定技术（mastopexy）”，后者指在乳房包膜内重新分配剩余乳腺组织以此填补手术所致的缺损，因此避免了乳腺外观的严重变形。体积易位技术通常由切除肿瘤的手术者在行保乳手术的同时进行。²⁴⁴⁻²⁴⁵

肿瘤整形性体积易位技术的优势在于允许切除较大体积的乳腺组织，因此可以保证足够的肿瘤切缘，同时该技术相对标准乳房切除术更好地保持了乳房的自然外观和形状。²⁴⁶

其局限性在于不同治疗中心间的治疗缺乏标准化、仅在全美少数地区开展、以及若术后病理切缘阳性而需改行全乳切除术则所有的这些保乳尝试会变得没有意义。不过专家组还是达成了共识，认为对于术后很可能导致外观效果差的患者，在术前应该考虑该重建方式，而那些对保乳术后乳房外观不满意的患者应接受整形外科的咨询，探讨如何修补术后的乳房缺损。应告知患者的阳性切缘的可能性以及二次手术的潜在需要，这可能包括分节再次切除，或可能需要伴有或不伴乳头缺损的乳房切除术。整形手术可与对侧未累及乳房的手术合并进行，以减少远期的不对称性。

最后，需要强调的是，治疗的重点仍应是肿瘤，当考虑乳房重建问题的时候不能违背这一前提条件。

全身治疗（术前和辅助）

术前全身治疗的原则

NCCN专家组已经为术前全身治疗制定了基本原理、合适的病人选择以及效果评估，并把这新的部分命名为新辅助化疗原则。

新辅助化疗的基本原理

随机临床试验已经证实无论在术前或者术后给予全身化疗，对于长期生存并没有显著性差异。^{279,298}从历史上看，术前全身治疗的最大优势在于提高了手术结果。术前全身治疗能够把不可手术的肿瘤转化为可手术并且可以降低可手术乳腺癌患者的分期以保乳。²⁹⁹大型的临床试验和回顾性研究显示，随着新辅助治疗的开展，保乳率获得了提升。^{298,300}在建议新辅助治疗之前，临床医生需要仔细考虑乳腺中病灶的范围和充分肿瘤应答的可能性，以提高成功保乳的可能性。

此外，新辅助治疗的使用可以基于对治疗的应答提供重要的预后信息。新辅助治疗达到病理完全缓解率（pCR）与早期乳腺癌良好的DFS和OS相关。在早期乳腺癌中，病理完全缓解率与长期生存获益对于三阴性乳腺癌患者来说，两者联系最为密切，其次是HER2阳性乳腺癌，最后是激素受体阳性乳腺癌。³⁰¹⁻³⁰³

新辅助治疗的其他好处包括为合适的基因检测和为进行全乳切除并计划乳房重建的患者留出时间。对于行标准新辅助治疗后有显著的残留病灶的患者，有机会在在辅助治疗中，成为新型药物临床试验的候选人。目前为止，基于对经标准新辅助治疗后应答不佳的优化治疗方案，并没有证明可以提高预后。此外，新辅助治疗提供了一个非常好的研究平台，来测试新的治疗方法以及通过提供全身治疗前/中的肿瘤标本和血液样品，预测生物标志物。

新辅助治疗的患者选择

并不是所有的患者都适合新辅助治疗。根据NCCN专家组，在不可手术的

乳腺癌患者中，新辅助治疗的适应症是局部晚期的乳腺癌或包括炎性的不可手术的乳腺癌；N2、N3区域淋巴结转移乳腺癌；T4期乳腺癌。可手术的乳腺癌患者非常明确适合做辅助治疗，然而如果患者有保乳意愿，但由于肿块与乳腺的相对尺寸不能行保乳手术，或有希望在最后切除时有助于获得清晰的手术切缘时，可以考虑新辅助治疗。如果患者的乳腺癌亚型对新辅助治疗的应答率很高，也可行新辅助治疗。当新辅助治疗被应用于提高成功保乳的可能性时，应该考虑到并非总是能获得清晰手术切缘，这时可能需要行全乳切除术，伴或不伴乳房重建。考虑将肿瘤乳腺缩小技术或对侧乳腺对称技术加入到保乳手术中，以获得良好的美容效果。

NCCN专家组警告，新辅助治疗对某些患者是不适用的。当浸润性疾病的程度无法定义时，原位病变广泛；肿瘤的范围难以界定；不可触及或临床不可评估的患者；是否应用新辅助治疗应该在一个协调和协作的多学科团队背景下决定。

术前全身治疗选择

化疗：很多化疗方案在术前治疗中有活性。根据NCCN专家组，被推荐于辅助治疗的方案可考虑用于术前治疗。在两种情况下，根本目的是一样的：消灭和控制未发现的远处转移病灶。

内分泌治疗：新辅助内分泌治疗仅被提供给激素受体强阳性的患者。³⁰⁴⁻³¹¹根据NCCN专家组，内分泌治疗选择包括AI（卵巢抑制的绝经前患者）或他莫昔芬。对于绝经后患者优选的内分泌治疗是AI。

HER2靶向治疗：对于HER2阳性，并且合适术前全身治疗的患者，推荐行化疗和以曲妥珠单抗为基础的靶向治疗。³¹²在新辅助治疗中，化疗联合双重抗HER2阻断（曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗）与单一抗HER2药物相比，显著提高pCR率。³¹³⁻³¹⁵在Neosphere试验中，术内在曲妥珠单抗联合多西他赛组中加入帕妥珠单抗，pCR率获得显著提升（提升16.8%；95% CI, 3.5-30.1；P=0.0141）。³¹⁵在TRYPHARNA试验中，对于可手术的、局部晚期或炎性HER2阳性的乳腺癌患者，术内在含意环或不含意环的标准的治疗方案中加入曲妥珠单抗和帕妥珠单抗，结果显示在所有治疗组中，pCR

率为57%到66%。³¹⁶在所有治疗组中，左心室射血分数均值的变化是相似的。³¹⁶ NCCN专家组支持FDA批准的适应症，含帕妥珠单抗的方案可以在术前用于≥T2或≥N1、HER2阳性的早期乳腺癌患者。

新辅助治疗的应答评估：NCCN专家组建议，在给予术前全身治疗期间，应该通过临床检查，常规对肿瘤应答情况进行评估。如果可手术的乳腺癌患者在这期间发生病情进展，应及时进行手术治疗。在术前全身治疗期间，不应该常规行影像学检查。然而，如果怀疑肿瘤进展，则可以考虑行影像学检查。是否行术前影像学检查，应由多学科团队来决定。

全身辅助治疗

在外科治疗后，应当考虑全身辅助治疗。决策通常基于复发的个体风险以及对于特定治疗预测的敏感性（例如 ER/PR 和 HER2 状态）。

EBCTCG 对辅助性化疗和他莫昔芬治疗的已发表总体分析显示，在所有年龄组患者中，化疗和内分泌治疗都能确切地降低复发率和死亡率。^{4,247} 因此，目前的指南建议无论患者年龄如何，均应给予辅助治疗（1类推荐）。全身辅助治疗的决定需要考虑和平衡以下因素：单纯局部治疗的复发风险、采用辅助治疗获益的程度、治疗的毒性反应和合并疾病。^{248,249} 治疗的决策过程需要医护人员和患者的相互配合。

评估复发和死亡风险以及全身治疗的获益

有些预后因素能预测乳腺癌复发和死亡的情况。最有力的预后因素是患者的年龄、合并疾病、肿瘤大小、肿瘤分级、ALN 受累数目，可能还包括肿瘤 HER2 状态。评估复发率的方法已经发表²⁴⁸，现已有经过验证的、基于计算机的评估模型（Adjuvant ! Online；www.adjuvantonline.com），可依据所有上述预后因子（肿瘤 HER2 状态除外）来评估 10 年 DFS 率和 OS 率。^{249,250} 这样的工具可以帮助医生客观地估计单纯局部治疗的转归，也有助于评估全身辅助内分泌治疗和化疗的预期绝对获益。医生和患者在就全身辅助治疗的毒性、费用和获益等问题共同制订治疗决策时可以使用这些评估工具。

对于淋巴结阴性的乳腺癌患者，推荐进行 HER2 状态检测以评估预后。²⁵²更重要的是，肿瘤的 HER2 状态还能够提供预测信息，用于选择最佳的辅助/新辅助治疗方案，以及用于选择针对复发或者转移性乳腺癌的治疗方案（1类推荐）。例如，已有回顾性研究证明，对于 HER2 阳性的乳腺癌患者，以蒽环类为基础辅助治疗的疗效优于非蒽环类辅助化疗方案，²⁵³⁻²⁵⁷并且在 HER2 阳性乳腺癌的治疗中，多柔比星的剂量可能很重要。²⁵⁸有关 HER2 状态在早期²⁵⁹⁻²⁶⁴和转移性乳腺癌²⁶⁵⁻²⁶⁷中预测价值的前瞻性数据仅限于含曲妥珠单抗方案。

用 DNA 微阵列技术对乳腺癌特征的研究已经使根据基因表达谱的乳腺癌分类系统得以发展。²⁶⁸根据 DNA 微阵列分析的基因表达谱已可将乳腺癌分为 5 大主要类型：ER 阳性/HER2 阴性（Luminal A 亚型和 Luminal B 亚型）；ER 阴性/HER2 阴性（基底亚型）；HER2 阳性以及与正常乳腺组织相似型。²⁶⁹⁻²⁷¹在回顾性分析中，这些基因亚型有不同的无复发生存率和 OS 率。

有许多基于基因的检测来预测预后，如远处复发、局部复发或生存情况。使用逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）在石蜡包埋组织标本组织上进行的 RNA 的 21 基因检测（Oncotype DX）属于得到最充分验证的预后测定之一，有数据表明其可以预测全身化疗对哪些患者最有可能有效。

研究表明，取得的 21 基因复发评分可用于预测用他莫昔芬或芳香酶抑制剂(AI)治疗的绝经后妇女局部和远处复发。²⁷²⁻²⁷⁴研究还证实了复发评分能够独立预测对辅助化疗的反应。²⁷⁵⁻²⁷⁷一项随机临床试验未经计划的回顾性亚组分析显示，对于绝经后 ALN 阳性、ER 阳性乳腺癌患者，21 基因 RT-PCR 检测可预测在他莫昔芬基础上联合化疗的获益。²⁷⁵该研究中评分高的患者从化疗中获益，而低分患者无论阳性淋巴结数目多少看来都未从化疗中获益。²⁷⁵许多其它多基因或多基因表达检测系统也已开发出来。

70个基因特征分析法使用微阵列技术从乳腺癌组织（福尔马林固定、石蜡包埋的新鲜或冷冻肿瘤组织）分析基因表达谱，以帮助找出容易发生远处转移的早期乳腺癌患者。²⁷⁸⁻²⁸⁴FDA 批准这项技术，以协助将 ER 阳性

或 ER 阴性乳腺癌患者分为高危和低危复发患者，但其并不用于预测辅助全身治疗的益处。前瞻性 RASTER 研究报告，由70个基因特征分析法归类为低危的乳腺癌患者（其中 85%未接受辅助化疗）在总体上有 97%达到五年的无远处转移期。²⁸⁵

另一个 50 个基因的测试，除了生成可被用于预测激素阳性的绝经后乳腺癌患者预后的复发风险评分（ROR）外，还可识别固有乳腺癌亚型（luminal A、luminal B、HER2 过表达和基底细胞样）。在一项对 ATAC 试验²⁸⁶的回顾性分析中，对绝经后患者使用辅助性他莫昔芬或阿那曲唑治疗，10 年中采取 50 个基因测试得到的 ROR 评分在淋巴结阴性和淋巴结阳性疾病中均见到与远处转移风险始终相关。在相同的回顾性分析中，ROR 评分与使用 21 基因检测（Oncotype DX）得到的复发评分相当。ABCSG-8 试验显示，ROR 评分提供了预后信息，并且预测了雌激素受体阳性的绝经后早期阳性乳腺癌患者的远处复发风险。²⁸⁷一项最近的 ATAC 和 ABCSG-8 试验联合分析显示，ROR 评分对激素受体阳性、淋巴结阴性乳腺癌患者的 5 年后的远处复发具有很强的预测性。²⁸⁸NCCN 专家组成员承认，很多用于预后的预测已得到临床证实。然而，根据当前可用的数据，专家组认为 21 基因检测得到最充分的验证，可作为预后测试使用，并可预测全身化疗对哪些患者最有可能有效。

（使用 21 基因检测得到的）复发评分高的患者从化疗中获益，而低分患者无论阳性淋巴结数目多少看来都未从化疗中获益。²⁷⁵前瞻性研究 TAILORx 结果支持，21 基因检测对于降低低风险评分的患者化疗的使用。低风险评分的患者，5 年的乳腺癌远处复发风险低于 1%，任何复发风险低于 2%。²⁸⁹

在内分泌治疗外加用辅助化疗的对于中危患者的额外益处（根据基于基因的检测评估）目前还不清楚。TAILORx 试验的长期随访结果阐明了化疗对激素受体阳性、HER2 阴性、腋窝淋巴结阴性的浸润性乳腺癌 21 基因检测复发风险评分中间段位的作用（11-25）。²⁹⁰正在进行的 RxPONDER 试验，将评估辅助化疗是否有益于激素受体阳性、HER2 阴性的淋巴结阳性，复发风险评分 ≤ 25 分的患者。²⁹¹

MINDACT 试验正在将70 基因标记与常用临床病理学标准进行辅助化疗患者选择方面的比较, 针对的是有 0 到 3 个阳性淋巴结的乳腺癌。²⁹²该试验的早期结果显示, 70基因标记法有助于让某些患者免于化疗, 无论肿瘤较大、淋巴结状态, 但不影响转归。在参加MINDACT的患者中, 如果仅基于临床特征(肿瘤大小和淋巴结状态)决定是否化疗, 那么有50%的患者将接受辅助化疗。然而, 基于70基因标记法的风险状态, 仅有36%的患者接受了辅助化疗, 这样化疗率绝对降低了14%。²⁹³

腋窝淋巴结阴性肿瘤

肿瘤很小(最大直径 ≤ 0.5 cm)且无淋巴结转移患者的预后很好, 全身辅助治疗对其的预后只有很小的益处, 因此不推荐将其用于该类浸润性乳腺癌患者。根据 NCCN 专家组的意见, 可考虑使用内分泌治疗降低对侧第二乳腺癌的风险, 特别是对于 ER 阳性的患者。NSABP 研究的数据证实, 新发对侧乳腺癌的 ER 状况和原发肿瘤存在相关性, 这也支持对于 ER 阴性乳腺癌患者, 内分泌治疗并不是降低对侧乳腺癌发生风险的有效策略。

294

肿瘤直径大于或等于 0.5 cm 且没有淋巴结转移的浸润性导管或小叶癌患者可被分为低复发风险患者和伴有预后不良因素需要考虑辅助治疗的患者。提示预后不良的因素包括: 乳房内脉管癌栓、细胞核分级高、组织学分级高、HER2 阳性或 ER 阴性。对这些风险相对较低的患者给予内分泌治疗和化疗时必须权衡预期绝对风险的降低和患者是否愿意承受相应的毒性反应。

对于淋巴结阴性、激素受体阴性的肿瘤 ≤ 0.5 cm 并有微转移(pN1mi)的患者, 或肿瘤 0.6 到 1.0 cm 的患者, 《NCCN 指南》建议考虑辅助化疗(2A 类推荐)。对于直径大于 1 cm 的肿瘤, 化疗是 1 类推荐。

对于淋巴结阴性、激素受体阳性的乳腺癌肿瘤大于 0.5 cm 的患者, 专家组建议进行内分泌治疗(1 类推荐)并考虑联合化疗。淋巴结阴性、激素受体阳性的乳腺癌患者接受联合化疗的叠加获益可能相对较小。²⁹⁵无论如何, 不能仅凭 ER 阳性就不给予患者化疗。^{4,295,296}专家组认为 21 基因 RT-PCR 检测是这些患者的一个选择, 以帮助估计复发的可能性⁴化疗

带来的益处。专家组强调, 复发评分仅在同时有其他危险分层工具的情况下才可作为决策的参考。

腋窝淋巴结阳性肿瘤

淋巴结阳性的患者最常应接受化疗, 如果肿瘤激素受体阳性, 也应联合内分泌治疗(1 类推荐)。HER2 扩增或过表达时, 应在辅助化疗中加入 HER2 靶向治疗。NCCN 专家组在脚注中指出, 基于 Albain 等人的回顾性研究, 某些累及 1-3 个同侧腋窝淋巴结的患者可考虑 21 基因 RT-PCR 复发风险检测评分来指导在标准激素治疗上加入联合化疗。²⁷⁵

全身辅助治疗的分层

《NCCN 指南》根据乳腺癌患者的激素受体状态和 HER2 表达进行患者分层。然后再根据解剖和病理特征(即肿瘤分级、肿瘤大小、ALN 状态、血管淋巴浸润)提示的疾病复发风险做进一步分层。

辅助内分泌治疗

《NCCN 指南》要求对所有原发性浸润性乳腺癌确定 ER 和 PR 状态。¹⁷ER 或 PR 阳性的浸润性乳腺癌患者, 不论其年龄、淋巴结状况或是否应用辅助化疗, 都应考虑辅助内分泌治疗。³¹⁷部分研究提示, HER2 阳性乳腺癌患者可能对某些激素治疗相对不敏感, 尽管其他研究没有证实这一发现。^{255,318-325}对 ATAC 试验所收集的肿瘤组织块进行的一项回顾性分析提示, 不论何种内分泌治疗, HER2 扩增都是内分泌治疗相对抵抗的标志。³²⁶然而, 考虑到内分泌治疗的毒性反应较轻, 专家组建议大部分激素受体阳性乳腺癌患者不论绝经状况、年龄或肿瘤的 HER2 状态如何, 都应接受辅助内分泌治疗。

他莫昔芬

作用最为肯定的辅助内分泌治疗是他莫昔芬用于绝经前和绝经后的乳腺癌患者。⁴对于 ER 阳性乳腺癌患者, 他莫昔芬辅助治疗可使年复发率降低 39%, 年死亡率降低 31%, 且不依赖于化疗以及患者年龄、绝经状况和腋窝淋巴结状况。⁴对于他莫昔芬和化疗都需应用的患者, 应当先进行

化疗, 后应用他莫昔芬。²⁹⁶前瞻性、随机试验证实, 5 年的他莫昔芬治疗比 1 到 2 年的他莫昔芬更有效。^{327,328}

ATLAS 试验将 12894 例女性患者随机分组, 继续使用他莫昔芬最长达 10 年, 或者停用他莫昔芬 (对照)。6846 例 ER 阳性患者的转归分析表明, 将辅助治疗延长至 10 年降低了复发风险和乳腺癌相关死亡率。³²⁹ 接受他莫昔芬的患者 5 到 14 年期间复发风险为 21.4%, 对照组相比则为 25.1% (复发率绝对值降低 3.7%)。患者接受他莫昔芬 10 年以上的治疗使疾病进展危险有更大降低, 这可能是由于“残留效应”的原因。在他莫昔芬治疗 5 至 9 年期间, 复发的风险降低为 0.90 (95% CI, 0.79-1.02), 在 10 年后为 0.75 (0.62-0.90)。此外, 10 年的他莫昔芬治疗完成后死亡率的降低显而易见。在毒性方面, ATLAS 试验中患者出现的最重要不良反应是 10 年他莫昔芬治疗后子宫内膜癌风险增加和肺栓塞。不良事件 (住院或死亡) 复发比率分别为: 肺栓塞 1.87 [95% CI, 1.13-3.07, $P=0.01$ (包括在两个治疗组 0.2% 的死亡率)], 子宫内膜癌 1.74 (1.30-2.34, $P=0.0002$)。在 5 到 14 年期间, 子宫内膜癌的累

积风险为 3.1%, 子宫内膜癌相关死亡率为 0.4%, 高于患者仅接受 5 年治疗的对照组中所见 (累积风险: 1.6%; 死亡率: 0.2%)。³²⁹ aTTom 试验的结果证实了 ATLAS 在复发和乳腺癌造成死亡上的降低。³³⁰

对于诊断时处于绝经前的患者, NCCN 专家组推荐他莫昔芬治疗 ± 卵巢抑制/切除。卵巢抑制可通过外科手术切除术或卵巢照射来实现。卵巢抑制利用促黄体生成素释放激素 (LH-RH) 激动剂, 导致黄体生成素 (LH) 抑制和垂体的促卵泡激素 (FSH) 释放, 并减少卵巢雌激素生成量。在美国, 可供使用的 LH-RH 激动剂包括戈舍瑞林和亮丙瑞林。在用于卵巢抑制时, 两种药物都应每月注射给予, 因为 3 个月的长效药物并不能在所有患者中均可靠地抑制雌激素水平。

EBCTCG 针对早期乳腺癌单纯卵巢切除或抑制对比不加用任何补充全身辅助治疗的随机研究进行了一项荟萃分析。卵巢抑制对比无辅助治疗的分析并没有证实显著减少复发 (0.72, 95% CI, 0.49-1.04) 或死亡 (HR 0.82, 95% CI, 0.47-1.43)。³³¹ 此外, 使用他莫昔芬、化疗或二者同时

使用进行卵巢抑制的数据未表明显著降低复发或死亡。

在绝经前妇女中进行的单纯卵巢切除或抑制与对比单纯 CMF 化疗研究, 通常证实了在激素受体阳性肿瘤患者中两者有类似的抗肿瘤疗效, 在激素受体阴性肿瘤患者中使用 CMF 结果更优。³³¹⁻³³⁹ 也有建议称卵巢抑制/切除的益处更在更年轻的绝经前组可能更大。在绝经前妇女中, 卵巢切除/抑制 + 他莫昔芬对比单纯化疗的研究通常证实复发或生存率没有差别。³⁴⁰⁻³⁴²

在激素受体阳性、淋巴结阳性乳腺癌的绝经前患者中进行的一项大型跨组试验对比研究了辅助 CAF (环磷酰胺/多柔比星/5-氟尿嘧啶) 化疗与 CAF + 使用戈舍瑞林抑制卵巢 (CAF-Z) 与 CAF-Z + 他莫昔芬 (CAF-ZT)。³³² 结果证实 CAF 与 CAF-Z 对比在复发时间或 OS 上没有改善。使用 CAF-Z 与 CAF-ZT 相比在复发时间方面有改善 (HR, 0.73; 95% CI, 0.59-0.90; $P < 0.01$), 但在 OS 上没有 (HR, 0.91; 95% CI, 0.71-1.15; $P=0.21$)。该研究未包括 CAF + 他莫昔芬组, 所以无法评估戈舍瑞林对 CAF-ZT 组中复发时间改善的贡献。EBCTCG 也对加用卵巢抑制/切除进行了荟萃分析。³⁴⁰ 他们在妇女年龄 < 40 岁或 40 至 49 岁的女性患者中未发现年复发或死亡率存在化疗加用卵巢抑制或切除后有统计学显著性的降低。

随机临床试验 TEXT-SOFT 评估辅助内分泌治疗, 最新数据显示, 芳香化酶抑制剂依西美坦 + 卵巢功能抑制剂相比他莫昔芬 + 卵巢功能抑制剂显著降低复发风险。

在两项随机试验 (TEXT 和 SOFT) 中, HR 阳性的早期乳腺癌绝经前患者被分組接受依西美坦 + 卵巢抑制或他莫昔芬 + 卵巢抑制, 为期 5 年。³⁴³ 卵巢雌激素产生量的抑制通过使用促性腺激素释放激素激动剂曲普瑞林、卵巢切除术或卵巢的照射来实现。依西美坦 + 抑制卵巢组的无病生存率为 92.8%, 相比之下他莫昔芬 + 卵巢抑制组为 88.8% (复发 HR, 0.66; 95% CI, 0.55-0.80; $P < 0.001$)。³⁴³ 两组之间的总生存率没有显著差异 (依西美坦 + 卵巢抑制组中死亡危险比, 1.14; 95% CI, 0.86-1.51; $P=0.37$)。³⁴³ 在 SOFT 试验中, ³⁴⁴ 把绝经前激素受体阳性乳腺癌患者随机分成三组, 单用他莫昔芬组、他莫昔芬 + 卵巢抑制组、依西美

坦+卵巢抑制组，为期5年。在最初的分析中，他莫昔芬+卵巢抑制组的DFS未优于单用他莫昔芬组。经过67个月的随访，他莫昔芬+卵巢抑制组的5年DFS为86.6%，而单用他莫昔芬组为84.7%（HR 0.83；95% CI, 0.66-1.04； $P=0.10$ ）。³⁴⁴接受过既往化疗的复发高风险患者使用卵巢抑制有更好的转归。她们单用他莫昔芬在5年中保持无病的几率是78%，使用他莫昔芬+卵巢抑制时为82.5%，使用依西美坦+卵巢抑制时为85.7%。³⁴⁴在没有接受过既往化疗的患者队列中，卵巢抑制未见有任何有意义的益处，因为单纯接受他莫昔芬的患者被证实有95%的几率在5年内保持无病。³⁴⁴由于针对这些内分泌敏感的疾病的总体随访时间相对较短，这些试验尚未获得OS数据。

基于SOFT和TEXT试验结果，针对高复发风险的（例如年轻、肿瘤分级高、淋巴结阳性）、激素受体阳性的绝经前乳腺癌，NCCN专家组将卵巢抑制+芳香化酶抑制剂5年用于辅助内分泌治疗写入了指南。

几项研究评价了芳香化酶抑制剂对绝经后早期乳腺癌患者的疗效。这些研究评估了芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗、他莫昔芬治疗2到3年后的序贯治疗，或他莫昔芬治疗4.5到6年后的后续强化治疗的疗效。芳香化酶抑制剂对卵巢有功能的患者是没有治疗作用的，不能用于因治疗诱发闭经而无法准确评估卵巢功能的患者。2项前瞻性随机临床试验提供的证据显示，早期乳腺癌患者接受他莫昔芬序贯阿那曲唑（HR, 0.53；95% CI, 0.28-0.99； $P=0.045$ ）或依西美坦（HR, 0.83；95% CI, 0.69-1.00； $P=0.05$ [不包括ER阴性患者]）作为内分泌治疗与他莫昔芬作为唯一的内分泌治疗相比具有总生存优势。^{345,346}此外，NCIC-CTG MA-17试验的结果证实，ALN阳性（淋巴结阴性除外）、ER阳性的患者接受来曲唑后续强化治疗较安慰剂有生存获益。³⁴⁷然而，并未发现初始接受芳香化酶抑制剂和初始接受他莫昔芬的患者存在生存期上的差异。^{348,349}他莫昔芬和芳香化酶抑制剂的不良不良反应谱不尽相同。两者均可引起潮热、盗汗，可能导致阴道干燥。芳香化酶抑制剂更常伴有肌肉骨骼症状、骨质疏松、骨折发生率增加，而他莫昔芬伴有更高的子宫癌和深静脉血栓风险。

2项研究评价了他莫昔芬或芳香化酶抑制剂作为初始辅助内分泌治疗的

效。ATAC试验显示，对绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者，阿那曲唑辅助内分泌治疗的疗效优于他莫昔芬或他莫昔芬联合阿那曲唑方案。^{350,351}在中位随访100个月时，参加ATAC试验的5216例绝经后激素受体阳性的早期乳腺癌患者的结果显示，与他莫昔芬相比，阿那曲唑治疗患者的复发率更低（DFS率的HR, 0.85；95% CI, 0.76-0.94； $P=0.003$ ）。³⁴⁸研究没有发现生存率的差别（HR, 0.90；95% CI, 0.75-1.07； $P=0.2$ ）。他莫昔芬联合阿那曲唑组的患者并不比单用他莫昔芬患者的获益更多，这提示在内源性雌激素水平几乎完全消失的患者中，他莫昔芬的弱雌激素效应可能具有不良影响。³⁵¹ATAC研究的亚组分析显示，阿那曲唑对子宫内组织的影响比他莫昔芬小，³⁵²两药对生活质量的相似，大多数患者报告他们的总体生活质量没有受到明显影响，³⁵³阿那曲唑导致的骨矿密度降低更明显，³⁵⁴他莫昔芬和阿那曲唑之间有很小的药代动力学相互作用，³⁵⁵其意义尚不清楚，尚无证据证实既往治疗与阿那曲唑之间有相互作用。³⁵⁶

BIG 1-98是一项随机试验，旨在比较单用他莫昔芬治疗5年、单用来曲唑治疗5年、他莫昔芬治疗2年后序贯来曲唑治疗3年、或来曲唑治疗2年后序贯他莫昔芬治疗3年的疗效。早期的分析比较了他莫昔芬单独治疗和来曲唑单独治疗的结果，包括了序贯治疗组中处于开始2年治疗期的患者。³⁴⁹在对8010例入组患者的分析中，接受来曲唑治疗患者的DFS率更高（HR, 0.81；95% CI, 0.70-0.93；log rank $P=0.003$ ）。研究没有观察到PR表达情况对疗效的影响，也没有观察到OS率的差异。BIG的1-98试验的一项分析比较了他莫昔芬与来曲唑治疗组之间心血管副作用方面的情况，结果显示两组的所有心脏不良事件发生率相似（来曲唑4.8%；他莫昔芬4.7%）。然而，来曲唑治疗组的3到5级心脏不良事件明显更高，而他莫昔芬治疗组的总体不良事件发生率和3到5级血栓栓塞事件发生率显著更高。³⁵⁷此外，来曲唑组患者的骨折发生率高于他莫昔芬组（9.5%对6.5%）。³⁵⁸在更长的随访后（中位数71个月），他莫昔芬序贯来曲唑或相反顺序与单用来曲唑相比DFS率未见显著改善（他莫昔芬序贯来曲唑的HR, 1.05；95% CI, 0.84-1.32；来曲唑序贯他莫昔芬的HR, 0.96；95% CI, 0.76-1.21）。³⁵⁹

五项试验研究了在绝经后患者中他莫昔芬治疗 2 到 3 年之后序贯应用第三代芳香化酶抑制剂与继续应用他莫昔芬的疗效。意大利他莫昔芬阿那曲唑 (ITA) 试验将 426 名完成了 2 到 3 年他莫昔芬治疗的绝经后乳腺癌患者随机分组, 继续他莫昔芬治疗或转用阿那曲唑治疗, 完成总共 5 年的内分泌治疗。³⁶⁰结果显示, 序贯应用阿那曲唑治疗患者的复发风险明显下降 (HR, 0.35; 95% CI, 0.18-0.68; $P=0.001$), 并显示出死亡率下降的趋势 ($P=0.10$)。³⁶⁰该研究的更新结果显示无复发生存的 HR 为 0.56 (95% CI, 0.35-0.89; $P=0.01$); OS 分析的 P 值仍为 0.1。³⁶¹IES 试验将 4742 名完成了 2 到 3 年他莫昔芬治疗的绝经后乳腺癌患者随机分组, 继续服用他莫昔芬或转用依西美坦, 完成总共 5 年的内分泌治疗。³⁶² 中位随访 55.7 个月的结果显示, 序贯应用依西美坦组 DFS 率更优 (HR, 0.76; 95% CI, 0.66-0.88; $P=0.0001$), OS 率仅在 ER 阳性患者中存在显著差别 (HR, 0.83; 95% CI, 0.69-1.00; log rank $P=0.05$)。一项关于 ABCSG 8 试验和 Arimidex Nolvadex (ARNO 95) 试验中 3244 名患者的前瞻设计联合分析也报告了其结果。³⁶³这项联合分析中的患者在他莫昔芬治疗 2 年后被随机分组, 继续完成 5 年的他莫昔芬治疗或转用阿那曲唑治疗 3 年。在中位随访 28 个月时, 转用阿那曲唑治疗患者的无事件生存率优于继续他莫昔芬治疗的患者 (HR, 0.60; 95% CI, 0.44-0.81; $P=0.0009$)。没有观察到有统计学意义的生存率差异。单独对 ARNO 95 试验中位随访 58 个月时的数据的分析显示, 转用阿那曲唑治疗患者的 DFS 率 (HR, 0.66; 95% CI, 0.44-1.00; $P=0.049$) 和 OS 率 (HR, 0.53; 95% CI, 0.28-0.99; $P=0.045$) 均明显优于继续他莫昔芬治疗的患者。³⁴⁶一项对 ABCSG 8、ARNO 95 与 ITA 研究的荟萃分析显示转用阿那曲唑治疗的患者的 OS 率显著提高 (HR, 0.71; 95% CI, 0.52-0.98; $P=0.04$)。³⁶⁴

TEAM 试验对单用依西美坦的治疗与使用依西美坦 2.5 到 3.0 年之后序贯应用他莫昔芬完成 5 年激素治疗进行了对比。³⁶⁵在 5 年结束时, 序贯治疗组中 85% 的患者为无病状态, 相比依西美坦组的 86% (HR, 0.97; 95% CI, 0.88-1.08; $P=0.60$)。这与 BIG 1-98 试验的数据一致。³⁵⁹他莫昔芬序贯来曲唑或来曲唑序贯他莫昔芬的相反顺序与单用来曲唑相比, 在中位随访 71 个月疗效并未见显著的不同。

MA-17 试验中关于 5187 名接受他莫昔芬辅助治疗 4.5 到 6 年的乳腺癌患者的数据显示, 激素受体阳性、绝经后的早期乳腺癌患者可以从来曲唑后续强化治疗中受益。^{347,366}中位随访 2.5 年的结果显示, 来曲唑强化治疗患者的复发率及新发对侧乳腺癌的发病率更低 (HR, 0.58; 95% CI, 0.45-0.76; $P<0.001$)。OS 率没有差别 (HR, 0.82; 95% CI, 0.57-1.19; $P=0.3$), 但是来曲唑在 ALN 阳性患者中显示出生存优势 (HR 0.61; 95% CI, 0.38-0.98; $P=0.04$)。MA-17 试验的一项独立队列分析在研究揭盲后对 1579 名使用他莫昔芬 4.5 到 6 年后被随机分入安慰剂组的患者比较了来曲唑与安慰剂的效果。^{367,368}距离他莫昔芬治疗结束的中位时间为 2.8 年。来曲唑治疗组的 DFS 与无远处转移 DFS 均显著延长, 这为在 4.5 到 6 年他莫昔芬治疗后未行内分泌治疗的患者接受来曲唑作为继续治疗的有效性提供了证据。正式的生活质量分析结果显示, 在后续的内分泌治疗期间, 尽管患者存在持续的停经症状以及骨密度降低, 但生活质量没有受到影响。^{369,370}在使用芳香化酶抑制剂 5 年以上或后续强化治疗的长期毒性作用方面尚无可用的数据。此外, ATLAS 试验数据并未提供绝经后患者的明确治疗方向。³⁷¹没有数据可用来提示 5 年芳香化酶抑制剂优于 10 年他莫昔芬的长期受益。

在 ABCSG 试验 6 的延伸研究中, 接受 5 年他莫昔芬辅助治疗的激素受体阳性的绝经后患者被随机分配接受 3 年阿那曲唑或不进行进一步的治疗。³⁷²在中位随访 62.3 个月时, 接受阿那曲唑的患者 ($n=387$) 据报道与不接受进一步治疗的患者 ($n=469$) 相比, 复发风险有统计学显著性的降低 (HR, 0.62; 95% CI, 0.40-0.96; $P=0.031$)。³⁷²

由于不同的芳香化酶抑制剂临床试验在试验设计及入组人群方面存在差异, 故不能对这些研究的结果进行直接比较。一项 2 年或 3 年他莫昔芬治疗后芳香化酶抑制剂辅助治疗与单用他莫昔芬对比试验的荟萃分析记载了使用含芳香化酶抑制剂的方案有更低的复发率, 对 OS 率的影响并不清楚。³⁷³还不能确定芳香化酶抑制剂的最佳应用策略是初始辅助治疗、序贯治疗还是后续强化治疗。

芳香化酶抑制剂治疗的最佳持续时间以及化疗的最佳合用方法也未确定。

另外，这类药物的远期（5年以上）安全性和疗效还在研究之中。各种研究结果均证实，对绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者应用第三代芳香化酶抑制剂，将其作为初始辅助治疗、序贯治疗、或后续强化治疗时，能进一步降低复发风险，包括同侧复发、对侧乳腺癌和远处转移的风险。专家组没有发现芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）之间存在有意义的疗效或毒性差异的强有力证据。所有三种治疗在辅助治疗情况下的随机研究中都显示出相似的抗肿瘤疗效和毒性反应特性。

NCCN 的绝经后患者辅助内分泌治疗推荐：《NCCN 乳腺癌指南》为诊断时处于绝经后的早期乳腺癌患者推荐下列辅助内分泌治疗选择：芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗，为期 5 年（1 类推荐）；他莫昔芬 2 到 3 年之后继以下列选择之一：随后使用芳香化酶抑制剂共完成 5 年内分泌治疗（1 类推荐）或 5 年芳香化酶抑制剂治疗（2B 类推荐）；或他莫昔芬为 4.5 到 6 年，随后用芳香化酶抑制剂治疗 5 年（1 类推荐），或考虑使用最长 10 年的他莫昔芬治疗。对于绝经后患者，单用他莫昔芬治疗 5 年（1 类推荐）或 10 年仅限于拒绝芳香化酶抑制剂或对芳香化酶抑制剂有禁忌的患者。

NCCN 的绝经前患者辅助内分泌治疗推荐：对于诊断时处于绝经前的患者，《NCCN 乳腺癌指南》推荐 5 年的他莫昔芬（1 类推荐）± 卵巢抑制（1 类推荐）或卵巢抑制 + 芳香化酶抑制剂 5 年（1 类推荐）。诊断时处于绝经前的患者以及化疗后停经的患者即使没有月经，卵巢也可以继续产生雌激素。如果这些患者考虑应用芳香化酶抑制剂，必须多次检测循环中 LH、FSH 和雌二醇的水平，以确保处于绝经状态。^{374,375}

5 年后的初始内分泌治疗后，对于当时处于绝经后的患者（包括在 5 年他莫昔芬治疗期间绝经的患者），NCCN 专家组推荐考虑最长 5 年使用芳香化酶抑制剂的后续强化治疗（1 类推荐），或基于 ATLAS 试验的数据考虑另外 5 年的他莫昔芬治疗。对于 5 年初始他莫昔芬治疗后仍然处于绝经前的患者，专家组推荐考虑继续最长 10 年的他莫昔芬治疗。

辅助内分泌治疗疗效：核抗原测定（通过 IHC 测定的 Ki-67）提供了细胞周期的增殖期（G1、G2 和 M 期）中肿瘤细胞中的估计。研究已经证实 Ki-67 为生物标记物的预后价值及其在预测疗效和临床转归中的实用性。

³⁷⁶—项小型研究提示，内分泌治疗短期暴露后测定的 Ki-67 可能有助于选择出内分泌治疗耐药的患者以及可能从补充干预中受益的患者。³⁷⁷然而，这些数据需要更大量的分析和临床验证。此外，需要组织处理和加工的标准化来提高 Ki-67 测定的可靠性和价值。现时没有确切证据表明，单纯的 Ki-67（尤其是基线 Ki-67 作为单一生物标记物）有助于选择个体患者的内分泌治疗类型。因此，NCCN 乳腺癌小组目前不推荐 Ki-67 的评估。

细胞色素 P-450 (CYP450) 酶 CYP2D6 涉及他莫昔芬到 4-羟-去甲基他莫昔芬 (endoxifen, 他莫昔芬的一种活性代谢物) 的转化。文献中已报告了超过 100 种 CYP2D6 的等位变异。³⁷⁸有野生型 CYP2D6 等位基因的个体被归类为他莫昔芬的快代谢型。有一个或两个变异等位基因活性降低或没有活性的个体分别被归入中代谢型和慢代谢型。包含 1325 名患者的大型回顾性研究发现，他莫昔芬慢代谢型患者的疾病复发时间显著缩短。³⁷⁹然而，BIG 1-98 试验报告基于内分泌反应型早期浸润性乳腺癌绝经后患者亚组中 CYP2D6 基因型的转归。³⁸⁰该研究发现 CYP2D6 等位基因状态和疾病转归之间或 CYP2D6 等位基因状态和他莫昔芬相关不良反应之间没有关联。³⁸⁰ATAC 试验的遗传分析未发现 CYP2D6 基因型和临床转归之间存在关联。³⁸¹鉴于现时的证据有限并相互矛盾，^{381,2}NCCN 乳腺癌专家组不推荐将 CYP2D6 测试 作为确定最佳的辅助内分泌策略的工具。这一建议与《ASCO 指南》一致。³⁸³在处方选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 时，如果存在合适的替代物，应该避免强/中 CYP2D6 抑制剂，尤其是帕罗西汀和氟西汀。

辅助细胞毒化疗

应用辅助细胞毒化疗时，有几种联合化疗方案可供考虑。《NCCN 指南》中列出的所有辅助化疗方案均已通过 III 期临床试验的评估，本版本的辅助化疗指南并未根据腋窝淋巴结状态来区分选择化疗方案。

辅助化疗指南还包括推荐辅助化疗方案的具体代表性剂量和用药时间安排。这些方案被分类为“首选”或“其他”。将辅助化疗方案分为“首选”方案与“其他”辅助化疗方案的目的是为表明专家组对这些方案相对疗效和

毒性的考虑。³⁸⁴专家组考虑到的因素包括疗效、毒性与治疗安排。以下总结了一些关于治疗效果的临床试验结果。

首选方案

列为首选的方案包括：剂量密集的多柔比星和环磷酰胺（AC）序贯剂量密集紫杉醇；剂量密集的 AC 序贯紫杉醇序贯；多西他赛联合环磷酰胺（TC）。

2 项随机试验比较了腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者接受 AC 方案联合或不联合紫杉醇序贯化疗的疗效，结果显示联合紫杉醇治疗可以使无病生存率提高，其中一项试验结果还显示联合紫杉醇治疗使 OS 率提高。^{385,386} 在回顾性分析中，含紫杉醇化疗方案的优势似乎在 ER 阴性乳腺癌患者中更为明显。

一项随机试验对同步化疗和序贯化疗（多柔比星→紫杉醇→环磷酰胺对比多柔比星 + 环磷酰胺→紫杉醇），采取每 2 周 1 次加非格司亭支持或每 3 周 1 次用法进行了比较，结果显示 2 种化疗方案的疗效无显著性差异，但发现剂量密集方案可以使复发风险下降 26% ($P = 0.01$)，死亡风险下降 31% ($P = 0.013$)。³⁸⁷

ECOG E1199 研究是一项 4 方案试验，纳入的 4950 例患者被随机分组，分别接受 AC 序贯紫杉醇或序贯多西他赛治疗，并分别采用每 3 周方案或每周方案。³⁸⁸⁻³⁹⁰ 中位随访 63.8 个月的结果显示，2 种紫杉类药物和两种给药方案的 DFS 率和 OS 率差异无统计学意义。随后的一系列比较分析显示，每周紫杉醇方案在 DFS 率（风险比 1.27；95% CI, 1.03-1.57； $P = 0.006$ ）和 OS 率（HR, 1.32；95% CI, 1.02-1.72； $P = 0.01$ ）方面均优于每 3 周方案；而同为每 3 周给药方案，多西他赛在 DFS 方面（HR, 1.23；95% CI, 1.00-1.52； $P = 0.02$ ）优于紫杉醇，但两方案在 OS 方面无差别。³⁹⁰ 根据这些研究结果以及来自 CALGB 9741 试验的结果——后者显示剂量密集 AC 序贯紫杉醇双周方案的生存获益优于 AC 序贯紫杉醇每 3 周方案，³⁸⁷ 本指南将紫杉醇每 3 周方案去除。

另一项随机临床研究在 1016 例 I 到 III 期乳腺癌患者中比较了 TC 联合方

案与 AC 化疗方案的疗效。³⁹¹ 中位随访 7 年时，TC 组的总体 DFS 率（81%对 75%；HR, 0.74；95% CI, 0.56-0.98； $P = 0.033$ ）和 OS 率（87%对 82%；HR, 0.69；95% CI, 0.50-0.97； $P = 0.032$ ）均显著优于 AC 组。

其他方案

指南列出的其他方案包括：AC；氟尿嘧啶、多柔比星和环磷酰胺方案；表柔比星和环磷酰胺方案（EC）；CMF；AC 序贯每 3 周多西他赛方案；AC 序贯每周紫杉醇方案；FEC/CEF 序贯多西他赛或每周紫杉醇方案；FAC 序贯每周紫杉醇方案；以及多西他赛、多柔比星和环磷酰胺方案（TAC）。

4 个周期的 AC 方案在随机试验中得到了研究，得到的无复发生存率和 OS 率与 CMF 化疗相当。^{392,393} 未发现增加多柔比星或环磷酰胺剂量可提高疗效。

CMF 化疗与不化疗的对照研究显示，接受 CMF 化疗的患者具有 DFS 和 OS 优势。^{394,395} 采用 CAF/FAC 化疗的研究显示，采用足量化疗方案非常重要。³⁹⁶ 在 EBCTCG 对多药化疗的分析中，对含蒽环类方案和 CMF 方案的比较结果显示蒽环类方案使年复发风险比 CMF 方案进一步下降 12% ($P = 0.006$)，年死亡风险进一步下降 11% ($P = 0.02$)。³⁹⁷ 基于这些结果，专家组认为含有蒽环类的化疗方案应该是淋巴结阳性患者的首选方案。

但是，EBCTCG 的分析没有考虑 HER2 状态对蒽环类方案和 CMF 方案疗效潜在的影响。回顾性研究显示，蒽环类化疗方案的优势可能仅限于 HER2 阳性乳腺癌患者。^{252,254,257,233,397-399} 这一综合了多项临床试验的回顾性研究发现以蒽环类为基础的化疗方案对 HER2 阳性乳腺癌患者可能更为有效，因而以脚注的方式标明此类患者接受以蒽环类为基础化疗方案的辅助治疗可能优于不含蒽环类方案。

一项试验比较了 2 个剂量水平的 EC 方案和 CMF 方案在淋巴结阳性乳腺癌患者中的作用。⁴⁰⁰ 该研究显示，在无事件生存率和 OS 率方面，高

剂量的EC 方案等同于 CMF 方案，优于中等剂量的 EC 方案。

III期临床试验NSABP B-36 在淋巴结阴性乳腺癌患者中比较了标准辅助化疗4周期的每3周AC和6个周期的每3周FEC。该试验的目的是比较更多的化疗周期是否会延长DFS。⁴⁰¹两组的肿瘤特点相似（患者年龄<50岁的比例为40%，保乳手术率为68%，激素受体阳性率65%）。⁴⁰¹经过8年随访，结果显示更长化疗周期的FEC组的DFS并未延长，且不良反应更高。AC组与FEC组相比，3级和4级不良发应有3%以上的显著性差异，包括疲劳（3.55% vs 8.45%），发热性中性粒细胞减少（3.7% vs 9.42%），血小板减少（0.74% vs 4.41%）。⁴⁰¹

一项III期临床试验中研究了NSABP (NGR) B-36 试验对患者生活质量的影响和患者月经史。⁴⁰²结果显示，FEC组的患者在6个月时，生活质量更差，并且化疗后闭经率更高。⁴⁰²

基于NSABP B-36试验的结果，NCCN专家组已经将可选辅助化疗方案FEC/CEF和FAC/CAF移除了指南。

2项关于ALN阳性乳腺癌应用FEC化疗的前瞻性随机试验已获得结果。在一项试验中，绝经前淋巴结阳性的乳腺癌患者被随机分组，接受标准的CMF治疗和采用大剂量表柔比星的FEC化疗。10年无复发生存率（52%对45%； $P=0.007$ ）和OS率（62%对58%； $P=0.085$ ）都显示FEC方案有优势。⁴⁰³第二项试验在绝经前及绝经后腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者中比较了每3周1次静脉给药FEC方案下2种表柔比星剂量水平（50 mg/m²对100 mg/m²）的结果。五年DFS率（55%比66%； $P=0.03$ ）和OS率（65%对76%； $P=0.007$ ）均支持表柔比星100 mg/m²方案更有优势。⁴⁰⁴另一项随机研究在ALN阳性乳腺癌患者中比较6周期FEC与3周期FEC序贯3周期多西他赛方案的效果。³⁴¹结果FEC序贯多西他赛方案在5年DFS率（78.4%对73.2%；校正的 $P=0.012$ ）和OS率（90.7%对86.7%； $P=0.017$ ）方面更有优势。但是，在最近一项比较4周期每3周FEC序贯4周期每3周多西他赛方案和标准蒽环类化疗方案（如FEC或表柔比星序贯CMF）辅助化疗治疗淋巴结阳性或者高危淋巴结阴性可手术乳腺癌患者的大规模随机研究中，结果显示两组的DFS

没有显著差异。⁴⁰⁵

一项纳入1246名早期乳腺癌患者的随机研究显示，FEC序贯每周紫杉醇方案优于单用FEC方案。⁴⁰⁶前一个方案同FEC方案相比使肿瘤复发风险降低了23%（HR, 0.77；95% CI, 0.62-0.95； $P=0.022$ ），尽管在中位随访66个月时比较这2组患者的OS率没有发现显著差异。

III期E1199试验在淋巴结阳性或高危淋巴结阴性乳腺癌患者中比较了接受4周期的每3周AC序贯（每周或每3周给予）紫杉醇或多西他赛的效果。该试验的10年更新结果表明，采用每周紫杉醇与每3周给予多西他赛相比在DFS率方面带来显著改善，在总生存率方面略有改善。在三阴性乳腺癌患者中，采用每周紫杉醇的10年DFS率为69%，10年总生存率为75%。⁴⁰⁷

一项在ALN阳性的乳腺癌患者中比较TAC与FAC化疗方案疗效的随机试验的最终结果证实，TAC方案优于FAC。⁴⁰⁸TAC组的估计5年DFS率为75%，FAC组为68%（HR, 0.72；95% CI, 0.59-0.88； $P=0.001$ ）；TAC组的生存率为87%，FAC组为81%（HR, 0.70；95% CI, 0.53-0.91； $P=0.008$ ）。DFS在ER阳性和ER阴性肿瘤方面TAC组更优。中位随访73个月时，比较TAC与AT与AC序贯多西他赛（AC-T）这3个治疗组的NSABP B-30随机试验结果显示，同TAC组相比，AC-T组具有显著的DFS优势（HR, 0.83； $P=0.006$ ），但是OS没有明显优势（HR, 0.86； $P=0.086$ ）。此外，同AT组相比，AC-T组的DFS率（HR, 0.080； $P=0.001$ ）和OS率（HR, 0.83； $P=0.034$ ）均显著提高，而AT组同TAC组相比显示为非劣效性。⁴⁰⁹

多项回顾性研究评估了化疗受益与ER状态之间的相互关系。^{4,295}这些研究评估了化疗对接受内分泌辅助治疗的ER阳性患者相对于未接受内分泌辅助治疗的ER阴性患者在乳腺癌复发风险方面的作用。这些分析表明，ER阴性患者可从化疗中获益更多。例如，Berry等人的研究结果证实ER阴性患者接受化疗后5年无病生存率提高了22.8%，而ER阳性接受化疗组仅提高7%。²⁹⁵

对于 >70 岁的女性患者，目前尚没有充分的研究数据可以做出最终的化疗推荐。尽管一项针对年龄 ≥ 65 岁的早期乳腺癌患者的随机试验结果显示 AC 或 CMF（环磷酰胺/甲氧蝶呤/氟尿嘧啶）优于卡培他滨，⁴¹⁰但是该研究入组提前终止。⁴¹⁰因此，对于该组患者，同任何化疗方案相比，AC/CMF 也可能并无优势。专家组建议对于这一年龄组患者应当选择个体化的治疗方案，并且应当考虑其共患病的情况。

辅助 HER2 靶向治疗

专家组建议 HER2 阳性肿瘤患者采用 HER2 靶向治疗（见 *HER2 检测原则*）。曲妥珠单抗是一种特异性针对 HER2 胞外区的人源化单克隆抗体。⁴¹¹ 已有数项评估曲妥珠单抗作为辅助治疗效果的随机试验结果公布。^{259-264,412,414}

在 NSABP B-31 试验中，HER2 阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者被随机分组后分别接受每 3 周 1 次的 AC 方案，共 4 周期，序贯每 3 周 1 次的紫杉醇，共 4 周期；或在同样治疗基础上在紫杉醇使用的同时加用 52 周的曲妥珠单抗治疗。在 NCCTG N9831 试验中，入组标准为 HER2 阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者，或者如果淋巴结阴性，则原发肿瘤需 >1 cm（ER 和 PR 阴性）或 >2 cm（ER 或 PR 阳性）。患者随机分组接受和 B-31 试验相同的治疗，差别只是使用了共 12 周期的紫杉醇低剂量每周方案，以及在新设的第 3 组中将曲妥珠单抗的给药时间推迟到紫杉醇治疗结束后。

在 B-31 试验和 NCCTG N9831 试验联合分析中，将它们的对照组和同步使用曲妥珠单抗和紫杉醇的治疗组合并在一起进行比较。联合分析共纳入 4045 例患者，中位随访时间为 3.9 年。曲妥珠单抗治疗组的复发风险降低 48%（HR, 0.52；95% CI, 0.45-0.60； $P < 0.001$ ），死亡风险下降 39%（HR, 0.61；95% CI, 0.50-0.75；log-rank $P = 0.001$ ）。⁴¹³ 对 NSABP B-31 试验和 NCCTG N9831 试验进行的独立分析观察到对 DFS 相似的显著影响。曲妥珠单抗治疗组的心脏毒性增加。^{262,415,416} 在曲妥珠单抗辅助治疗试验中，接受含曲妥珠单抗治疗方案的患者中 3/4 级充血性心力衰竭（CHF）或心脏相关死亡的发生率从总体上看在 0%（FinHer 试验）至 4.1%（NSABP B-31 试验）。^{259,260,262,264,415,416} 发生心功能不全的频率似与年龄和左心室射血分数基线水平相关。N9831 试验的一项分析显示，无曲妥珠单抗治疗组、化疗后曲妥珠单抗治疗组与开始时即使用曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗组的 3 年累积 CHF 或心脏相关死亡的发生率分别为 0.3%、2.8% 和 3.3%。⁴¹⁵ 这种曲妥珠单抗辅助治疗试验中所观察到的尚可接受的明显心脏毒性发生率在一定程度上反映了对心脏功能严密

监测的需求。此外，从对一些试验中的患者进行心功能随访的结果来看，对曲妥珠单抗治疗相关的长期心脏毒性反应的担忧与日俱增。^{417,418}

一项 III 期临床试验（HERA）（N=5081）在肿瘤 ≥1.0 cm 的淋巴结阳性或阴性患者中比较了在所有局部治疗和标准化疗后使用曲妥珠单抗 1 年或 2 年相对于不使用曲妥珠单抗的差异。中位随访 1 年时，曲妥珠单抗治疗 1 年与不用曲妥珠单抗组相比，复发风险下降 46%（HR, 0.54；95% CI, 0.43-0.67； $P < 0.0001$ ），OS 率没有差别，心脏毒性可以接受。随访 2 年的数据显示，与观察组相比，1 年的曲妥珠单抗可带来 OS 获益（死亡风险 HR= 0.66；95% CI, 0.47-0.91； $P = 0.0115$ ）。⁴¹⁹ 在该初步分析后，随机分配接受单纯化疗的患者被允许换至曲妥珠单抗组。在 4 年中位随访时报告了包括换组患者的意向性分析。⁴¹⁴ 主要疗效终点 DFS 率仍然是曲妥珠单抗治疗组（78.6%）显著高于观察组（72.2；HR, 0.76；95% CI, 0.66-0.87； $P < 0.0001$ ）。在中位随访 8 年时，研究报告了接受曲妥珠单抗治疗 2 年的患者和接受曲妥珠单抗治疗 1 年的患者相比在 DFS 率（次要疗效终点）方面无显著差异。²¹⁶ 因此，1 年的辅助曲妥珠单抗仍然是目前的治疗标准。

BCIRG 006 研究将 3222 例 HER2 阳性、淋巴结阳性或淋巴结阴性的高危乳腺癌患者随机分组，分别接受 AC 序贯多西他赛、AC 序贯多西他赛 + 1 年曲妥珠单抗、或卡铂 + 多西他赛 + 1 年曲妥珠单抗。²⁶⁴ 在 65 个月的随访时，与对照组即接受相同化疗方案但不加曲妥珠单抗治疗（AC-T）的患者相比，AC 序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗治疗（AC-TH）患者的 DFS 风险比为 0.64（ $P < 0.001$ ）。卡铂/多西他赛/1 年曲妥珠单抗组（TCH）患者与对照组患者相比时，DFS 的 HR 为 0.75（ $P = 0.04$ ）。含曲妥珠单抗的两组之间 DFS 的 HR 没有统计学显著差异。与对照组相比，含曲妥珠单抗的两组均具有 OS 获益（AC-TH 对 AC-T 的 HR = 0.63； $P = 0.001$ ；TCH 对 AC-T 的 HR = 0.77； $P = 0.04$ ）。与 AC-TH 组的心脏毒性（左室射血分数相对下降 >10% 者占 18.6%）相比，TCH 组的心脏毒性明显较低（9.4%， $P < 0.0001$ ）。AC-TH 组的 CHF 发生频率也比 TCH 更高（2% 对 0.4%； $P < 0.001$ ）。通过重要临床事件对该试验的分析揭示了

TCH 组更多的远处乳腺癌复发 (144 例对 124 例)，但 TCH 组的心脏事件少于 AC-TH 组 (4 例对 21 例)。⁴⁶⁴ FinHer 试验将 1010 例患者随机分组，分别接受 9 周的长春瑞滨序贯 3 周期的 FEC 化疗，或 3 周期的多西他赛序贯 3 周期的 FEC 化疗。²⁵⁹ HER2 阳性患者 (n = 232) (包括淋巴结阳性或淋巴结阴性但肿瘤≥2.0 cm 且 PR 阴性的患者) 被进一步随机分组在长春瑞滨或多西他赛治疗期间接受或不接受曲妥珠单抗治疗 9 周。中位随访 3 年的结果显示，加用曲妥珠单抗可降低复发风险 (HR, 0.42; 95%CI, 0.21-0.83; P = 0.01)。比如 OS 率无统计学显著差异 (HR, 0.41; 95% CI, 0.16-1.08; P = 0.07)，加用曲妥珠单抗的心脏毒性也无明显差异。²⁵⁹ 随访 5 年时，对 2 组 (即化疗加或不加曲妥珠单抗) 的结果进行比较显示，远处 DFS (HR, 0.65; 95% CI, 0.38-1.12; P = 0.12) 和 OS (HR, 0.55; 95% CI, 0.27-1.11; P = 0.094) 的 HR 均高于随访 3 年时报道的结果。⁴¹⁵

所有曲妥珠单抗辅助治疗的试验均表明曲妥珠单抗对 DFS 率的临床显著改善，对 NSABP B31 试验、NCCTG N9831 试验和 HERA 试验的联合分析证实高危、HER2 阳性乳腺癌患者使用曲妥珠单抗可明显改善 OS 率。因此，这些试验中所用的方案均被作为含曲妥珠单抗辅助治疗方案的选择纳入本指南。曲妥珠单抗的疗效与 ER 状态无关。^{262,263} 在 FNCLCC-PACS-04 试验中共有 528 例 HER2 阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者在完成以蒽环类为基础方案的辅助化疗 (加或不加多西他赛) 之后被随机分组接受曲妥珠单抗治疗或者观察。⁴²⁰ 该试验中没有观察到联合曲妥珠单抗治疗在 DFS 或者 OS 方面带来统计学意义上的获益。这些研究结果提示，在化疗之后序贯给予曲妥珠单抗治疗的疗效不及化疗与曲妥珠单抗同步联用有效。《NCCN 指南》将共计 12 个月的曲妥珠单抗辅助治疗作为治疗标准推荐。未发现短于 12 个月的周期同样有效，⁴²¹ 而超过 12 个月的周期并不具有任何附加获益，发现其同 12 个月的曲妥单抗治疗效果相同。⁴²²

对肿瘤很小的低危患者进行的回顾性分析表明，在 T1a-bN0 乳腺癌中，HER2 过表达使复发风险增加了 15% 至 30%。⁴²³⁻⁴²⁶ 这些风险率大大高于

在同样大小的 HER2 阴性肿瘤。

最近的一项单组多中心试验研究了以曲妥珠单抗为基础的化疗方案在 HER2 阳性、淋巴结阴性肿瘤≤3 cm 的患者中的益处。所有患者接受曲妥珠单抗和共 12 周的每周紫杉醇，接下来完成一年的曲妥珠单抗单药治疗。⁴²⁷ 50% 的入组患者肿瘤≤1.0 cm，9% 的患者肿瘤在 2 到 3 cm 之间。这项研究的终点是 DFS。在 2013 年圣安东尼奥年度乳腺癌研讨会上发表的结果显示，3 年 DFS 率在总人群中为 98.7% (95% CI, 97.6-99.8; P < 0.0001)。

与曲妥珠单抗 + 拉帕替尼和曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗相关的双重抗 HER2 阻断显示出 pCR 率比新辅助治疗中单一抗 HER2 药物的相关化疗显著提高。

然而，在接受辅助治疗的情况下，ALTT0 试验的结果无法证明使用双重抗 HER2 治疗与单独曲妥单抗相比在无病生存率方面的显著改善。⁴²⁸ 中位随访 4.5 年时，接受单纯曲妥珠单抗治疗的患者 DFS 率为 86%；接受曲妥珠单抗和拉帕替尼同步治疗的患者 DFS 率为 88%，接受曲妥珠单抗序贯拉帕替尼的患者 DFS 率为 87%。⁴²⁸

NCCN 的辅助 HER2 靶向治疗推荐

基于这些研究，专家组将含曲妥珠单抗的化疗列为 HER2 阳性、肿瘤 >1cm 患者的 1 类推荐。

NCCN 专家组建议肿瘤大小为 0.6-1.0 cm (即 T1b) 的 HER2 阳性、淋巴结阴性患者和有≤2mm 腋窝淋巴结转移的更小肿瘤 (pN1mi) 的患者使用曲妥珠单抗和化疗。该建议的部分依据来自显示≤1 cm 的 HER2 阳性、淋巴结阴性肿瘤患者复发风险高于相同大小 HER2 阴性肿瘤患者的研究。⁴²³ HER2 阳性、ER 阳性乳腺癌患者的 10 年乳腺癌特异的生存率与 10 年无复发生存率分别为 85% 与 75%，而 HER2 阳性、ER 阴性患者则分别为 70% 与 61%。还有 2 项更近的回顾性研究对此类患者的无复发生存进行了研究。这两项回顾性研究中没有患者接受曲妥珠单抗。在

一项研究中，HER2 阳性和 HER2 阴性 T1a,b,N0,M0 乳腺癌患者的 5 年无复发生存率分别为 77.1%和 93.7% ($P < 0.001$)，而在 HER2 阳性患者组中，不同激素受体状态患者的无复发生存并无显著差异。⁴²⁴ 另一项针对 HER2 阳性小肿瘤乳腺癌患者的回顾性研究显示 HER2 阳性小肿瘤患者的 5 年复发风险很低[HER2 阴性乳腺癌为 99%(95% CI : 96%–100%)，HER2 阳性乳腺癌为 92% (95% CI : 86%–99%)]。⁴²⁹ 此外，几项随机研究的亚组分析一致显示曲妥珠单抗所带来的获益并不受肿瘤大小和淋巴结状况的影响。^{264,430,431}

NCCN 推荐的 HER 靶向方案

专家组推荐 AC 序贯紫杉醇 + 曲妥珠单抗治疗 1 年（与首剂紫杉醇一起开始应用）方案作为 HER2 靶向辅助治疗方案的首选。鉴于 BCIRG 006 研究显示 TCH 或 AC 序贯多西他赛联合曲妥珠单抗方案的 DFS 优于只用 AC 序贯多西他赛，TCH 方案也是一种首选方案，特别对于有心脏毒性风险因素的患者。

其他被列入《NCCN 指南》的含曲妥珠单抗方案是：AC 序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗，²⁶⁴以及多西他赛 + 曲妥珠单抗序贯 FEC²⁵⁹（完整的方案列表见流程图中的新辅助/辅助方案）。

考虑到转移情况下 OS 方面前所未有的改善⁴³²和新辅助治疗中 pCR 方面的显著改善，^{314,316} NCCN 专家组认为，如果患者未接受帕妥珠单抗作为新辅助治疗的一部分，将帕妥珠单抗加入上述辅助治疗方案也是合理的。一项正在进行的研究在评估帕妥珠单抗和曲妥珠单抗在辅助治疗中与标准化疗方案联用。^{433,434}

NCCN 专家组已将紫杉醇和曲妥珠单抗列为低危、HER2 阳性、1 期肿瘤患者的选择。其依据是一项在 406 例淋巴结阴性 HER2 阳性小肿瘤患者中研究这种联合方案的试验。结果显示，3 年无病生存率为 98.7% (95% CI, 97.6 至 99.8)，采用该方案的严重毒性风险很低（报告的心脏发病率为 0.5%）。⁴³⁵

组织学类型良好肿瘤的辅助治疗

对于组织学类型良好的浸润性乳腺癌，如小管癌和粘液癌，本指南根据肿瘤大小和 ALN 状态推荐了全身治疗方案。在使用时，内分泌治疗、化疗和其他方法的序贯顺序的治疗选择与常见组织类型乳腺癌的治疗相似。大多数小管癌均为 ER 阳性和 HER2 阴性。因此，如果发现小管癌 ER 阴性和/或 HER2 阳性，或者发现 ER 和 PR 阴性状态的肿瘤为 G1，¹⁷则应核实病理诊断和 ER 和/或 HER2 检测的准确性。如果患者的组织学分型为小管癌或粘液癌，并被确认为 ER 阴性，其治疗应该依照常见组织学表现的 ER 阴性乳腺癌的常规推荐。专家组承认尚缺乏关于小管癌或粘液癌组织学分型全身辅助治疗的前瞻性研究。

三阴性乳腺癌的全身治疗

对于三阴性乳腺癌患者，一些临床试验试图确定加用卡铂（单药或联合）作为新辅助化疗是否可改善三阴性乳腺癌患者的转归。在德国 GeparSixto 试验中，315 例三阴性乳腺癌患者被给予新辅助治疗，包括每周紫杉醇 + 非聚乙二醇化的脂质体多柔比星 + 贝伐珠单抗，然后随机分配接受每周卡铂的补充治疗。⁴³⁶加用卡铂实现了 59%的 pCR 率，相比之下未接受卡铂的患者 pCR 率为 38%。⁴³⁶

在 CALGB 40603 随机 II 期试验中，443 例 II 期到 III 期的三阴性乳腺癌患者接受标准的蒽环类为基础和紫杉类为基础的化疗 ± 卡铂 ± 贝伐珠单抗。与标准化疗相比，加用卡铂得到显著提高的 pCR 率（54%对41%，OR 1.71）。⁴³⁷加用贝伐珠单抗提高了 pCR 率的数值，但无统计学显著性[使用贝伐珠单抗，pCR 为 52% (95%CI, 45%至 58%)，不使用贝伐珠单抗，pCR 为 44% (95% CI, 38%至 51%)； $P = 0.057$]。在该研究⁴³⁷以及 GeparSixto 研究中，⁴³⁶加用卡铂和/或贝伐珠单抗造成不良事件发生率增加。使用卡铂时中性粒细胞减少和血小板减少更为常见。使用贝伐珠单抗时高血压和术后并发症更为常见。

尽管随机试验的结果表明，蒽环类为基础和紫杉类为基础的化疗方案加用

卡铂时 pCR 率得到改善，但与加用卡铂相关的 OS 或无病生存率等长期结果仍然未知。因此，除临床试验外，NCCN 小组现在不推荐三阴性乳腺癌患者的新辅助标准化疗加用卡铂。

髓样癌

髓样癌是浸润性导管癌中一种不常见的变异类型，其特征是：细胞核分级高、伴有淋巴细胞浸润、肿瘤边界呈膨胀性生长、合体生长方式。过去认为髓样癌较少发生转移，预后好于典型的浸润性导管癌。但目前最佳证据显示，即使符合典型髓样癌的所有病理学标准，其转移的风险也与其他高度恶性的浸润性癌相当。另外，典型髓样癌不常见，在诊断这类疾病时，观察者之间的差异非常明显。许多被诊断为髓样癌的病例在

随后的病理检查中被发现并不具有所有的相应病理学特征。基于这些事实，专家组担心如果将恶性程度高的浸润性导管癌误诊为典型髓样癌，从而没有进行原本应给予的全身辅助治疗，这将对患者十分不利。因此，NCCN 指南专家组认为把髓样癌与其他预后非常好、通常不需要全身治疗的特殊组织类型乳腺癌归为一类是不合适的。专家组建议，被诊断为髓样癌的患者应根据肿瘤大小、分级和淋巴结状态接受与其他浸润性导管癌一样的治疗。

治疗后监测与随访

见 MS-43 页。

III 期浸润性乳腺癌

分期和检查

大多数 III 期浸润性乳腺癌的分期评估与 T3N1M0 患者的分期评估相似。检查包括病史、体检、CBC、肝功能和碱性磷酸酶水平、胸部影像学检查、病理检查和化疗前测定肿瘤 ER/PR 受体状况及 HER2 状况。根据临床需要进行双侧乳腺 X 线检查和乳腺超声检查。对于根据 [NCCN](#)

[遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌与卵巢癌](#) 被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。

除非有症状或其他检查异常结果，诸如乳腺 MRI、骨扫描（2B 类推荐）、腹部 CT（包或不包括盆腔 CT）、超声或 MRI 检查（均为 2A 类推荐）均为备选检查。PET/CT 扫描同样包含在备选检查项目中（2B 类推荐）。超声是诊断性 CT 或 MRI 不能使用时的替代检查。

专家组一致认为在标准影像学检查方法的结果模棱两可或存有疑问时最适于使用 FDG PET/CT 扫描。但是，近期有限的一些研究^{125,126,438-442}支持在局部晚期乳腺癌患者中（包括 T3N1M0）采用 FDG PET/CT 不仅能检测远处转移情况还能检测区域淋巴结受累情况。

一项在 I-III 期乳腺癌疑似转移患者中比较骨扫描与集成 FDG PET/CT 的回顾性研究观察到，两项报告骨转移的研究之间存在高度的一致性（81%）。⁴⁴³ NCCN 专家组建议，如果 FDG PET / CT 检查结果为骨转移骨阳性，可不做骨扫描。

只要可能，以及病变可能影响治疗过程时，通过 PET/CT 检查发现的模棱两可或可疑的部位应当行活检进行确认。过去 10 年间，PET/CT 扫描仪的问世极大改变了 PET 成像方法。⁴⁴⁴ 然而，此术语也在理解 PET/CT 设备的扫描性质方面造成了一些混淆。PET/CT 扫描仪为 PET 和 CT 扫描仪位于同一扫描架，从而可以同时精确的分子（PET）和解剖学（CT）成像。目前几乎所有临床 PET 成像均由同机的 PET/CT 设备完成。

在 PET/CT 断层摄影时，CT 扫描仪除了诊断性 CT 扫描外，还具有第二个重要作用，⁴⁴⁴ 即与 PET 联合时，CT 扫描用于光子衰减校正和对 PET 扫描结果进行解剖学定位。此时，CT 扫描通常采用不屏气呼吸，以便与 PET 捕获的影像相符，通常采用较低剂量（非诊断性）CT。非诊断性 CT 扫描的射线曝露量少于诊断性 CT。此时不需要使用静脉增强造影剂。

PET/CT 扫描仪通常包含一个高质量 CT 扫描装置，后者也可单独进行最优化的、完全诊断性 CT 扫描。为了获得胸部最佳成像效果，诊断性 CT

扫描需要屏气，且通常使用静脉增强造影剂。进行完全诊断性 CT 扫描时，CT 电子束电流远远高于与 PET 联合时使用的低剂量 CT，因此射线暴露量也更高。完全诊断性 CT 的射线暴露量通常高于 PET 放射性成分的射线量。

目前，各中心 PET/CT 成像方法差异很大。⁴⁴⁵ 许多中心进行 PET/CT 扫描时使用低剂量 CT，仅在特别要求时联合最优化的、完全诊断性 CT。另外一些中心则在所有 PET/CT 成像时均为 PET 联合诊断性 CT 扫描。本指南检查部分所述的 CT 扫描是指充分优化的诊断性 CT 扫描，而 PET 或 PET/CT 扫描着重于 PET 成像方面，不一定使用具有诊断质量的 CT。侧重于 PET 成像的 PET/CT 与作为独立的诊断性 CT 检查的充分优化的 CT 是不同的，应该让医生了解二者之间的差别，这一点十分重要。⁴⁴⁵ PET/CT 和诊断性 CT 可很方便地同时进行。

可手术局部晚期乳腺癌

(临床分期 T3N1M0)

局部晚期乳腺癌作为浸润性乳腺癌的一个亚型，是指临床和影像学初步评估显示疾病进展仅限于乳腺和区域淋巴结内。本指南推荐使用 AJCC 临床分期系统来确定是否手术，该系统将局部晚期乳腺癌归为 III 期。III 期患者可以进一步被分为：1) 初始手术可能无法成功切除所有病灶或达到长期局部控制的患者；2) 适当初次手术有望达到病理阴性切缘和长期局部控制的患者。因而在多学科小组评估的基础上，IIIA 期患者可被分成临床 T3N1M0 和临床 T 任何 N2M0。

对于术前未接受新辅助化疗的 IIIA 期乳腺癌患者，术后全身辅助治疗方案与 II 期乳腺癌术后辅助治疗方案相似。

不可手术的局部晚期乳腺癌

[临床 IIIA (T3N1M0 除外)、IIIB 或 IIIC 期]

对于肿瘤无法手术的非炎性乳腺癌的局部晚期乳腺癌患者，标准治疗为以蒽环类为基础 ± 紫杉类为基础的化疗方案作为术前初始治疗。⁴⁴⁶ HER2 阳性局部晚期乳腺癌患者的初始化疗方案应包括含有曲妥珠单抗（和可能有的帕妥珠单抗）的术前化疗。术前化疗获得临床缓解后的局部治疗通常包括：1) 全乳切除+I/II 级腋窝淋巴结清扫，联合或不联合二期乳房重建，或 2) 肿块切除 + I/II 级腋窝淋巴结清扫。

两种局部治疗都存在较高的局部复发风险，有必要进行胸壁（或乳腺）和锁骨上淋巴结放疗。如果内乳淋巴结受累，也应对其进行放疗。在没有发现内乳淋巴结累及的情况下，也可考虑将内乳区包括在照射野内（2B 类推荐）。辅助治疗措施包括完成计划的化疗方案（如果术前未能完成），对激素受体阳性患者应继以内分泌治疗。如果肿瘤为 HER2 阳性，应完成至多 1 年的曲妥珠单抗治疗（1 类推荐）。若有指征，内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗可与放疗同时使用。

不可手术的 III 期乳腺癌患者在术前化疗期间如果病情进展，可采用姑息性乳腺放疗以加强局部控制。对于这类患者的所有亚组，标准治疗方案应为局部治疗后进行进一步采用全身辅助化疗。激素受体阳性的乳腺癌患者应加用他莫昔芬（绝经后患者还可考虑芳香化酶抑制剂），HER2 阳性的肿瘤患者应使用曲妥珠单抗。III 期乳腺癌患者治疗后的随访与早期浸润性乳腺癌患者相同。

III 期的治疗后监测与随访

治疗后随访最好由治疗小组成员进行，随访应包括初始治疗后最初 5 年每 4 到 6 个月一次的常规病史/体检，然后每年进行一次。应每年进行一次乳腺 X 线摄片检查。

关于保乳手术行放疗后的乳腺 X 线摄片监测频率，NCCN 专家组同意 2014 年 ASTRO 的 Choosing Wisely 发布的建议。⁴⁴⁷ 这个建议指出，对于接受保乳手术和放疗的乳腺癌患者，合适的乳腺 X 线摄片频率是每年一次，缩短监测频率并没有明确的益处。患者放疗结束的 6 个月-12 个月之后可以开始每年

乳腺x线片监测。如果体检和影像检测出现可疑，可以缩短乳腺x线片监测的时间。

NCCN专家组指出没有针对乳房重建的任何影像学监测。

根据NCCN专家组，在没有肿瘤复发的临床特征和症状的情况下，没有必要对转移情况进行实验室或影像学筛查。指南中不包括常规进行碱性磷酸酶和肝功能检查。⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰另外，专家组也指出没有证据支持在乳腺癌监测中使用“肿瘤标记物”，而且鉴于无症状患者接受常规骨扫描、CT、MRI、PET 和超声检查并不能带来生存获益或减缓疾病复发，因此不推荐。^{125,451}

对于已患乳腺癌患者的随访筛查，乳腺专用MRI的用处尚不明确。其可被考虑用于一生中患第二原发乳腺癌的风险高的人群（基于家族史模型推算的，风险高于20%）。与散发乳腺癌患者相比，携带BRCA1/2突变的患者无论接受保乳手术还是全乳切除，对侧乳腺癌复发率均较高。⁴⁵²⁻⁴⁵⁴

因为绝经后患者应用他莫昔芬有引发子宫内膜癌的风险，专家组建议子宫完整女性患者在接受他莫昔芬治疗时应每年接受妇科检查，并对出现的任何阴道少量出血做出快速的检查判断。⁴⁵⁵不推荐在无症状女性中常规进行子宫内膜活检或超声检查。这2种检查在任何女性群体中均未被显示能作为有效的筛查手段。绝大多数他莫昔芬相关的子宫内膜癌患者表现为早期阴道出血。

如果治疗后无月经的患者考虑应用辅助芳香化酶抑制剂，应在开始芳香化酶抑制剂治疗前测定雌二醇和促性腺激素的基线水平并在治疗中连续随访。³⁷⁴双侧卵巢切除可以确保治疗后无月经的年轻女性处于绝经状态，因此较年轻患者在开始芳香化酶抑制剂治疗前可以考虑行此手术。

接受辅助内分泌治疗的患者常因治疗期间发生潮热和抑郁而需接受对症治疗。已有针对文拉法新[venlafaxine，一种5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)]的研究证实该药能有效减少潮热。⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁹有证据表明，他莫昔芬治疗期间同时使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)（如

帕罗西汀和氟西汀）可以降低血浆中4-羟-去甲基他莫昔芬(endoxifen, 他莫昔芬的一种活性代谢物)的水平。这些SSRI能够通过抑制细胞色素P-450 酶的一种异构体(CYP2D6)干扰他莫昔芬转化为4-羟-去甲基他莫昔芬。然而，西酞普兰、依他普仑、氟伏沙明、加巴喷丁、舍曲林和文拉法辛等轻度CYP2D6抑制剂看来对他莫昔芬的代谢影响极小或者没有影响。^{374,462,463}

随访内容还包括评估患者对现行治疗（如内分泌治疗）的依从性。治疗依从性差的预测因素包括出现治疗相关的副反应以及患者对规律用药的益处缺乏完全的了解。⁴⁶⁴专家组建议采用简单的方法来改善患者对内分泌治疗的依从性，比如在每次随诊时直接询问用药情况，简要阐释规律用药的意义以及长期内分泌治疗的重要性。

淋巴水肿是乳腺癌治疗后的常见并发症。与淋巴水肿风险增加相关的因素包括腋窝手术范围、腋窝照射、感染和患者肥胖。^{465,466}专家组建议对患者进行淋巴水肿的宣教，监测淋巴水肿，并根据需要转介进行淋巴水肿治疗。

许多治疗乳腺癌的年轻女性在治疗乳腺癌后保持或恢复了绝经前状态。对于这些女性患者，无论肿瘤的激素受体状态如何，NCCN专家组都不鼓励使用激素节育方法。⁴⁶⁷推荐采用替代节育方法，包括宫内节育器、屏障法，对于不想将来怀孕者，进行输卵管结扎或伴侣进行输精管结扎术。专家组不推荐在接受内分泌治疗或化疗期间哺乳，因为可能对婴儿造成不利影响。乳腺癌的保乳治疗后进行哺乳并非禁忌。但是，放疗后的乳房可能无法泌乳，或泌乳不足。^{467,468}

专家组建议，接受辅助芳香化酶抑制剂治疗或出现有治疗所致的卵巢功能衰竭的患者，应在基线状态及之后定期监测骨密度。不推荐使用雌激素、孕激素或者选择性ER调节剂治疗乳腺癌妇女的骨质疏松或骨量减少。使用双膦酸盐通常是改善骨密度的首选干预方法。一项单III期临床试验ABCSG 12证实，对于内分泌治疗加卵巢抑制的绝经前患者，使用唑来膦酸改善预后。⁴⁶⁹在这类患者和其他亚组患者对于双膦酸盐的使用存在争

议。辅助性地诺单抗在接受芳香酶抑制剂辅助治疗的绝经后患者中使骨折显著减少，并提高了骨矿密度。⁴⁷⁰

目前尚未确定双膦酸盐治疗的最佳持续时间。影响抗骨质疏松治疗持续时间的因素包括：骨密度、对治疗的反应、导致持续性骨丢失或骨折的风险因素。开始双膦酸盐治疗前需先行预防口腔学的牙科检查，且应补充钙剂与维生素 D。

有证据显示健康的生活方式可能改善乳腺癌患者的转归。一项嵌套病例对照研究纳入了 369 名出现第二原发乳腺癌的 ER 阳性的女性乳腺癌患者，与 734 名未出现第二原发乳腺癌的匹配的对照患者进行比较，结果显示肥胖[身体指数 (BMI) ≥30]、吸烟和饮酒与对侧乳腺癌的发生相关。⁴⁷¹ 一项入组 1490 名 I 到 III 期女性乳腺癌患者的前瞻性研究显示，无论是否肥胖，多食蔬菜水果和体育锻炼均与生存率改善相关。⁴⁷² 存在新出现的证据表明，肥胖与某些乳腺癌亚型较差的转归相关。由妇女营养干预组进行的研究将早期乳腺癌患者随机分配到干预组和对照组。干预措施包括八次一对一由接受过低脂肪饮食计划培训的注册营养师问诊。总生存率分析未显示两个研究组之间存在显著差异（有干预为 17%，无干预为 13.6%）；然而，亚组分析显示，加入干预组的 ER 和 PR 阴性患者出现了 54% 的总生存率改善。⁴⁷³

正如很多报道，治疗中和治疗后锻炼和积极的生活方式有好处。⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁶ NCCN 专家组推荐积极的生活方式和理想的体重 (BMI 20-25) 以获得最佳的整体健康和乳腺癌转归。

关于生存问题的管理，包括癌症的短长期效果和治疗，见《[NCCN 生存指南](#)》。

IV 期转移或复发乳腺癌

分期和检查

有转移或复发表现的乳腺癌患者的分期评估检查包括病史和体检、全

血细胞计数、肝功能检查、胸部诊断性 CT、骨扫描以及对疼痛或骨扫描异常的长骨或承重骨进行的放射学检查，可考虑腹部诊断性 CT（± 盆腔诊断性 CT）或腹部 MRI 扫描，如可能应对首次复发灶进行活检。专家组一般不推荐在评估复发患者时常规使用氟化钠 PET 或 PET/CT 扫描，除非其他分期方法的结果模棱两可或存有疑问。有一些有限的（多为回顾性研究）证据支持 PET/CT 扫描对于部分出现复发或者肿瘤转移的患者可通过确定肿瘤的侵犯范围来指导治疗方案的制定。^{125,126,477,478} 专家组仍认为对可疑部位的活检可能在该患者人群中提供比 PET/CT 扫描更多有助于分期的信息。

专家组一致认为 FDG PET/CT 扫描是可选检查 (2B 类推荐)，在标准影像学检查方法的结果模棱两可或存有疑问时最适于使用 FDG PET/CT 扫描。NCCN 专家组推荐骨扫描或氟化钠 PET/CT 扫描来检测骨转移 (2B 类推荐)。然而，如果 FDG PET 清楚表明骨转移，就可以不做这些扫描。

NCCN 专家组建议，对出现或首次复发的转移病灶应行活检，作为复发或 IV 期乳腺癌患者检查的一部分。这确保了转移性/复发性病灶以及肿瘤组织类型的准确确定，并实现生物标记物确定和适当治疗方案的选择。

应明确激素受体状况 (ER 和 PR) 并在获得诊断组织时重新检测所有病例的 HER2 状况。ER 和 PR 检测可能有假阴性或假阳性，原发与转移肿瘤之间可能存在不一致。^{479,480} 不一致的原因可能与疾病的生物学特征、既往治疗在克隆亚组的不同效果，肿瘤异质性或检测的准确性和重现性不完善。⁴⁸⁰ 原发性和复发性疾病受体状态之间的一致已在大量研究中得到报告。ER 阴性变 ER 阳性不一致率的范围在 3.4% 至 60%；ER 阳性变 ER 阴性不一致率的范围在 7.2% 至 31%；HER2 的不一致率范围在 0.7% 至 11%。⁴⁸¹⁻⁴⁹⁰

NCCN 专家组建议应重新检测复发疾病的受体状态，之前未知、原本阴性或者没有过表达的病例尤其如此。对于临床病程与激素受体阳性乳腺癌一致的患者，专家组指出内分泌治疗的过程是合理的，不管受体检

测是否重复或最近的激素受体检测结果如何。对于根据《[NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌与卵巢癌](#)》被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。

单纯局部复发的处理

仅有局部复发的患者可分成 3 类，接受了单纯全乳切除术的患者、接受了全乳切除术加放疗的患者和接受保乳治疗的患者。

一项回顾性研究分析了接受全乳切除和辅助化疗但未接受放疗的乳腺癌患者的局部复发模式，发现最常见的局部复发部位为胸壁和锁骨上淋巴结区域。⁴⁹¹对局部复发患者的治疗推荐支持证据仅来自于对 EORTC 10801 和丹麦乳腺癌组 82TM 试验数据的综合分析。该分析在 I 期和 II 期患者中比较了保乳治疗和全乳切除术。133 名（约占 8%）患者以局部复发为首发事件，其中初始治疗为全乳切除和保乳手术的患者大约各占一半。在这 133 名患者中，全乳切除组局部复发后有 51 名（76%）可以接受放疗加或不加手术治疗。全乳切除或保乳初始治疗后接受挽救治疗的患者生存无差异，10 年随访时的生存率均为约 50%。⁴⁹²

按照 NCCN 专家组的意见，接受过全乳切除的患者应行局部复发灶切除术（如果不需冒险性手术即可完成的活）加胸壁和锁骨上区域受累区域放疗（如果既往没有接受过胸壁放疗或追加放疗是安全的）。在这种情况下，手术切除的意义在于局限性切除肿块以期获得阴性切缘。对无法切除的胸壁复发灶，如果既往未接受放疗则应给予放疗。初始保乳手术后局部复发的患者应当接受全乳切除加腋窝淋巴结分期（若先前未行 I/II 级腋窝淋巴结清扫）。有限的数据显示，在既往接受过保乳手术和 SLN 活检并且出现局部复发的患者中，有 80% 能够成功进行再次 SLN 活检。⁴⁹³专家组认为对于既往接受保乳手术和前哨淋巴结活检并且出现局部复发的大多数患者，最佳的手术治疗方式是全乳切除联合 I/II 级腋窝清扫术，但是如果以前的腋窝分期方式仅为前哨淋巴结活检，那么可以考虑以前哨淋巴结活检代替 I/II 级腋窝淋巴结清扫。

CALOR 试验的结果发现，孤立性局部复发患者完全切除后的辅助化疗同时改善了无病生存率和总生存率。⁴⁹⁴中位随访 4.9 年后，化疗组总无病生存率为 69%，未接受化疗组相比为 57%（HR = 0.59, $P = 0.046$ ）。⁴⁹⁴ 研究中所有患者采用化疗的五年总生存率也显著改善（88%对 76%， $P = 0.024$ ）。⁴⁹⁴ 辅助化疗的益处大多见于 ER 阴性疾病患者。在 ER 阴性疾病患者中，5 年无病生存率为 67%对 35%（HR = 0.32, 95% CI = 0.14-0.73），在 ER 阳性患者中，5 年无病生存率为 70%对 69%（HR = 0.94, 95% CI = 0.47-1.89）。⁴⁹⁴

根据 NCCN 专家组的意见，在局部治疗后，仅有局部复发的患者应考虑接受类似辅助化疗章节所列的有限疗程全身化疗或内分泌治疗。专家组强调了对于局部复发患者进行个体化治疗的重要性。

IV 期或复发转移性疾病的处理

对复发或 IV 期乳腺癌的全身治疗主要以延长生存期、提高生活质量为目的，而非治愈。因此，应优先选择毒性尽可能小的治疗方案。因此，只要情况允许，毒性较小的内分泌治疗优于细胞毒治疗。⁴⁹⁵

全身疾病治疗的分层指南

诊断时复发或转移性乳腺癌患者首先根据是否存在骨转移进行分层。这 2 类患者再根据肿瘤激素受体和 HER2 状态进一步分层。

骨转移的支持治疗

抑制破骨细胞活性的药物对于乳腺癌骨转移患者以下事件的预防具有重要价值：骨折、需要接受放疗的骨痛、脊髓压迫和高钙血症（骨相关事件；SRE）。⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁸ 双膦酸盐如唑来膦酸或帕米膦酸已作此用途，大量临床试验证据肯定了它们预防 SRE 的疗效（见下述双膦酸盐部分）。地诺单抗是一种针对 RANK 配体的全人源化单克隆抗体，是介导破骨细胞功能的介质。⁴⁹⁹ 一项转移性乳腺癌的单随机阳性对照试验表明，使用地诺单抗与唑来膦酸相比在 SRE 复发时间上的等效和优效性。⁴⁹⁸ 目前尚无研究证

明双磷酸盐或地诺单抗可影响转移性乳腺癌患者的 OS。

双磷酸盐和地诺单抗可引起下颌骨坏死 (ONJ)。已发现基线时口腔健康状况不佳或治疗过程中需要进行牙科操作是 ONJ 的危险因素。因此, 建议在接受静脉双磷酸盐或地诺单抗治疗前进行预防口腔学的牙科检查, 如果可能, 治疗过程中应避免进行牙科操作。增加 ONJ 风险的其他因素包括化疗、使用糖皮质激素以及口腔卫生差合并牙周疾病和牙周脓肿。⁵⁰⁰

骨转移患者开始静脉双磷酸盐及皮下地诺单抗治疗前, 应先进行转移灶的影像学确认 (包括 X 光、CT 或 MRI) 和血钙、肌酐、血磷及血镁水平的初始检测。经常检测血钙、磷、镁是妥善的做法, 因之前曾有低血磷和低血钙的报道。

双磷酸盐

有骨转移特别是溶骨性转移和/或发生于承重骨的患者, 如果预期生存期 ≥ 3 个月且肌酐水平 < 3.0 mg/dL, 应采用静脉双磷酸盐 (如帕米膦酸或唑来膦酸) 联合口服枸橼酸钙和维生素 D 补充治疗 (1 类推荐)。^{497,501-506}

双磷酸盐可在化疗或内分泌治疗的基础上使用。对溶骨性乳腺癌转移患者, 唑来膦酸可能优于帕米膦酸。^{507,508}

有大量随机试验数据支持双磷酸盐用于骨转移患者。随机临床试验数据包括美国应用唑来膦酸和帕米膦酸和欧洲国家应用伊班膦酸和氯膦酸的结果。^{504,506,508-513}对于骨转移患者, 双磷酸盐可减少骨相关事件、病理性骨折以及需要放疗或手术治疗骨痛的情况。

双磷酸盐治疗骨转移属于姑息性治疗。接受双磷酸盐治疗患者的 OS 率没有改变。数据显示, 唑来膦酸或帕米膦酸可按每 3 到 5 周一次的方案与抗肿瘤治疗 (如内分泌治疗、化疗或生物治疗) 联合使用。一项 III 期临床研究的最近数据表明, 每 12 周给予一次唑来膦酸与每 4 周一次的现行标准相比并未影响在乳腺癌和骨转移患者中的疗效。唑来膦每 4 周给药

一次的 SRE 率为 22%, 每 12 周给药一次时为 23.2%。

双磷酸盐治疗应同时补钙及维生素 D, 日剂量分别为 1200 到 1500 mg 钙、400 到 800 IU 维生素 D₃。美国的推荐药物及用法为帕米膦酸 90 mg 静脉给药, 时间大于 2 小时, 或唑来膦酸 4 mg 静脉给药, 时间大于 15 分钟。最初的研究采用的治疗持续时间为至多 24 个月, 但提示治疗时间可以超过 24 个月的长期安全性数据很有限。^{511,513,515} 双磷酸盐的肾毒性风险要求每次用药前监测肌酐水平, 如肾功能下降需减量或停药。目前的临床研究支持接受至多 2 年的双磷酸盐治疗。更长的双磷酸盐治疗持续时间可能增加获益, 但还未经临床试验的证实。

最近报道了 ONJ 为双磷酸盐治疗不良反应之一。一项对 16000 名癌症患者进行的回顾分析证明, 静脉使用双磷酸盐时下颌或面部骨骼手术、被诊断为下颌骨炎性病变或骨髓炎的风险增加。绝对风险为每 100 名患者可观察到 5.48 例事件, 且风险随剂量的累积而增加。⁵¹⁶ 建议患者在开始双磷酸盐治疗前需先接受预防性牙科检查。

地诺单抗

适合接受双磷酸盐治疗的乳腺癌骨转移患者也可考虑接受地诺单抗治疗 (1 类推荐)。这项推荐是基于比较地诺单抗和唑来膦酸的单随机试验的结果。⁴⁹⁸ 所有试验患者均推荐补充维生素 D 和钙。试验组接受地诺单抗 120 mg 皮下注射, 每 4 周 1 次, 以及安慰剂静脉给药; 对照组接受唑来膦酸 4 mg 静脉给药, 每 4 周 1 次, 以及安慰剂皮下注射。该研究的首要终点为非劣效性, 结果显示与唑来膦酸相比, 地诺单抗可显著延长至首发 SRE 时间达 18% (HR, 0.82; 95% CI, 0.71-0.95; 非劣效性检验 $P < 0.001$; 优效性检验 $P = 0.01$), 首发和后续 SRE 时间 (比率, 0.77; 95% CI, 0.66-0.89; $P = 0.001$)。至进展时间及 OS 均无显著差异。两组包括 ONJ 发生率在内的不良事件谱相似, 地诺单抗治疗组肾脏毒性及急性期不良事件发生率更低。应用地诺单抗的长期风险还不清楚, 其最佳的治疗持续时间也不明确。

IV 期或复发转移性乳腺癌的内分泌治疗

肿瘤为 ER 和/或 PR 阳性的复发或转移性乳腺癌患者是内分泌治疗的合适使用者。

对未接受抗雌激素治疗的绝经前患者，初始治疗为单用选择性 ER 调节剂，或卵巢抑制/切除加绝经后患者一样的内分泌治疗。⁵¹⁷ 对于绝经前的距既往抗雌激素治疗 1 年以内的抗雌激素经治患者，首选二线治疗方案是卵巢切除/抑制，继以绝经后患者一样的内分泌治疗。

绝经后复发或 IV 期患者的内分泌治疗包括：非甾体芳香化酶抑制剂（阿那曲唑和来曲唑）、甾体类芳香化酶灭活剂（依西美坦）、血清 ER 调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬）、ER 下调剂（氟维司群）、孕激素（甲地孕酮）、雄激素（氟甲睾酮）、大剂量雌激素（乙炔基雌二醇），最近有数种使用新型药物的联合治疗方案，比如依西美坦联合依维莫司、palbociclib 联合氟维司群、palbociclib 联合来曲唑。

根据一些研究的结果，芳香化酶抑制剂的疗效似乎优于他莫昔芬，尽管差异不大。⁵¹⁸⁻⁵²¹ 最近一篇 Cochrane 综述也指出芳香化酶抑制剂同其他内分泌治疗相比存在生存优势，尽管优势较小。⁵²² 一项比较他莫昔芬和依西美坦一线内分泌治疗绝经后转移性乳腺癌患者的 III 期随机试验显示，两组患者的无进展生存期（PFS）和 OS 均无显著差异。⁵²⁰

对于在既往的他莫昔芬治疗中疾病进展的患者，氟维司群看来至少与阿那曲唑一样有效。^{523,524} 一项随机 II 期研究在超过 200 名晚期乳腺癌患者中比较了阿那曲唑与氟维司群。^{525,526} 在初始分析中，氟维司群在可评估患者（氟维司群 $n = 89$ ，阿那曲唑 $n = 93$ ）总缓解率方面与阿那曲唑同样有效（36.0%对 35.5%；数比，1.02；95%CI, 0.56-1.87； $P = 0.947$ ）。⁵²⁵ 与阿那曲唑相比，使用氟维司群得到更长的至进展时间（氟维司群中位至进展时间为 23.4 个月，相比阿那曲唑的 13.1 个月；HR, 0.63；95% CI, 0.39- 1.00； $P = 0.0496$ ）。⁵²⁶ 该研究采用更高的 500mg 负荷剂量，每 2 周 3 次给药，然后每月 500 mg。⁵²⁵ 氟维司群组

中位总生存率比阿那曲唑组更长（54.1 个月对 48.4 个月；HR, 0.70； $P = 0.041$ ）。⁵²⁷ 一个前瞻性的 III 期临床正在研究这一发现（Clinical trials. gov identifier : NCT01602380）

一项关于使用芳香化酶抑制剂后发生疾病进展的绝经后乳腺癌患者使用氟维司群的 II 期研究显示，部分缓解率为 14.3%，另有 20.8% 的患者达到至少 6 个月的疾病稳定。⁵²⁸ 在一项关于先前非甾体芳香化酶抑制剂治疗中疾病进展的激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌患者的 III 期试验中观察到，依西美坦和氟维司群的临床获益率相当（32.2%对 31.5%； $P = 0.853$ ）。⁵²⁹ 在该研究中，氟维司群的给药方案为 500 mg 的负荷剂量，之后第 14、28 天给予 250 mg，然后每月给予 250 mg。

一项在绝经后转移性 ER 阳性乳腺癌患者中进行的独立 III 期随机研究比较了 500mg 每 2 周 3 次，然后每月 500 mg 的氟维司群与每月 250 mg 的氟维司群的用药方案。使用氟维司群 500 mg 方案在 PFS 上更优（HR0.80；95% CI, 0.68-0.94； $P = 0.006$ ），⁵³⁰ 表明更高剂量氟维司群的缓解持续时间延长。最终的分析显示 500 mg 剂量与 250 mg 相比延长了中位 OS（4.1 个月），降低了死亡风险（19%）。中位 OS 为 26.4 个月对 22.3 个月（HR, 0.81；95% CI, 0.69-0.96； $P = 0.02$ ）。⁵³¹

激素受体阳性、既往未经治疗转移性乳腺癌患者中的联合内分泌治疗已在比较单药阿那曲唑与阿那曲唑 + 氟维司群的两项研究中得到报道。

在一项研究（FACT）中，联合内分泌治疗并不优于单药阿那曲唑（至进展时间 HR, 0.99；95% CI, 0.81-1.20； $P = 0.91$ ）。⁵³² 在第二项研究（S0226）中，PFS（HR, 0.80；95% CI, 0.68-0.94；分层 log-rank $P = 0.007$ ）和 OS（HR, 0.81；95% CI, 0.65-1.00；分层 $P = 0.049$ ）均是联合阿那曲唑 + 氟维司群为优。⁵³³ 该试验中的计划外亚组分析提示，既往未经他莫昔芬辅助治疗的患者获益最大。这两项研究的结果出现分歧的原因未知。

一项 III 期试验研究了单用氟维司群或联合阿那曲唑或依西美坦在晚期乳

腺癌和获得性非甾体类芳香化酶抑制剂耐药疾病患者中的效果。⁵³⁴患者已接受过作为辅助治疗的芳香酶抑制剂，18%的患者治疗中位时间为27.9个月，82%的局部晚期/转移性疾病患者中位治疗时间为19.3个月。单用氟维司群、阿那曲唑 + 氟维司群和氟维司群 + 依西美坦治疗的患者中位PFS分别为4.8个月、4.4个月和3.4个月。总缓解率、临床获益率和OS未观察到显著差异。该试验未提供任何证据证明氟维司群加用芳香酶抑制剂在非甾体类芳香化酶抑制剂耐药疾病患者中能实现优于单用氟维司群的效果。对于既往接受过抗雌激素治疗并且距抗雌激素治疗1年以内的绝经后患者，有证据支持选择性芳香化酶抑制剂是针对复发乳腺癌的首选一线治疗。^{535,536}

Palbociclib (CDK 4/6 激酶活性的高度选择性抑制剂) 等新药物现在已在联合内分泌治疗进行ER阳性转移性乳腺癌患者治疗方面发挥作用。一项2期开放标记随机多中心试验评价了palbociclib联合来曲唑对比单用来曲唑作为晚期ER阳性HER2阴性乳腺癌一线治疗的安全性和疗效。⁵³⁷据报告，与单用来曲唑相比，使用联合方案使中位无进展生存期翻倍 (palbociclib + 来曲唑组为20.2个月，单用来曲唑组为10.2个月；HR, 0.488；95% CI, 0.319-0.748)。在palbociclib + 来曲唑组报告发生率比单用来曲唑组更高的3/4级不良反应包括中性粒细胞减少症 (54%比1%) 和白细胞减少症 (19%对0%)。根据这项研究，FDA批准palbociclib联合来曲唑用于绝经后的ER阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者的治疗，作为其转移性疾病的以内分泌为基础的初始治疗。NCCN专家组已新增Palbociclib与来曲唑联合治疗作为绝经后ER阳性、HER2阴性转移性乳腺癌患者的一线治疗选择。

III期临床研究 (PALOMA-3) 比较了palbociclib联合氟维司群与氟维司群单药对于经初始内分泌治疗进展的绝经前和绝经后，HER2阴性的晚期乳腺癌的疗效。绝经前期和围绝经期的患者接受了戈舍瑞林。联合组对比氟维司群单药组，PFS分别为9.2个月vs 3.8个月 (HR 0.42, P < 0.000001)，两组因不良反应停药率相当 (分别为2.6% vs 1.7%)。⁵³⁸Palbociclib联合氟维司群组的3/4级不良反应主要是中性粒细胞减少，

并且两组的发热性中性粒细胞减少都很低 (0.6%)。本试验OS尚未到达。⁵³⁸

NCCN专家组已经把Palbociclib联合来曲唑作为绝经后、激素受体阳性、HER2阴性转移性乳腺癌一线治疗方案。此外，新版指南把Palbociclib联合氟维司群作为经内分泌治疗进展的，激素受体阳性 (绝经后或绝经前并接受LHRH卵巢功能抑制)、HER2阴性转移性乳腺癌1类推荐方案。

有限的研究表明，对于绝经后的激素受体阳性、HER2阳性患者，芳香化酶抑制剂基础上曲妥珠单抗或拉帕替尼的加入可使其PFS延长。⁵³⁹⁻⁵⁴⁰

激素受体阳性疾病患者中对内分泌治疗耐药的情况很常见。对内分泌治疗耐药的一种机制是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号转导通路的激活。几项随机研究已经探讨了对芳香化酶抑制剂联合mTOR通路抑制剂的使用。

一项随机II期临床研究估计了单用他莫昔芬对比他莫昔芬联合联合依维莫司 (一种口服mTOR抑制剂) 在既往经芳香化酶抑制剂治疗的激素受体阳性、HER2阴性转移性乳腺癌患者中的疗效。中位随访13个月，意向治疗分析表明，单用他莫昔芬临床获益为42.1% (95% CI, 29.1-55.9)，使用他莫昔芬 + 依维莫司为61.1% (95% CI, 46.9-74.1)。依维莫司联合他莫昔芬与单用他莫昔芬相比可见中位至进展时间的改善。单用他莫昔芬时的中位至进展时间为4.5个月 (95% CI, 3.7-8.7)，依维莫司联合他莫昔芬时为8.5个月 (95% CI, 6.01-13.9)。⁵⁴¹

在一项III期试验中，报告了既往未经晚期乳腺癌内分泌治疗的激素受体阳性晚期绝经后乳腺癌患者被随机分组接受来曲唑 ± mTOR抑制剂西罗莫司脂质体。⁵⁴²在该研究中，治疗组之间没有PFS的差异 (HR, 0.89；95% CI, 0.75-1.05；log-rank P = 0.18)。

该试验的结果与BOLERO-2试验 (如下述) 不同。这两项随机III期研究结果出现差异的原因并未不确定，^{542,543}但可能与患者选择和既往内分泌治疗程度的问题有关。

一项 III 期研究 (BOLERO-2) 将非甾体芳香酶抑制剂治疗过程中出现进展或复发的激素受体阳性晚期乳腺癌绝经后患者随机分组接受依西美坦 + mTOR 抑制剂依维莫司。⁵⁴⁴ 中位随访 18 个月后最终报告的结果显示, 使用依维莫司 + 依西美坦得到的中位 PFS (由中心评估) 一直都显著长于安慰剂 + 依西美坦, 两者分别为 11.0 与 4.1 个月 (HR, 0.38; 95% CI, 0.31-0.48; $P < 0.0001$)。接受依维莫司患者中更经常发生的不良事件 (所有等级) 包括口腔炎、感染、皮疹、肺炎和高血糖。^{543,544} 对入组该试验的老年患者安全性和有效性的分析表明, 用含依维莫司的方案治疗老年患者时, 这些不良事件的发生率相似, 但年轻患者有更多的治疗相关死亡。⁵⁴⁵ NCCN 专家组同意, BOLERO-2 试验提供的证据足够有力地支持在符合 BOLERO-2 入组标准的患者中考虑在依西美坦的基础上加用依维莫司。

许多绝经前及绝经后的激素反应型乳腺癌患者在疾病进展时序贯接受内分泌治疗有获益。因此, 接受内分泌治疗后获得肿瘤缩小或疾病长期稳定 (临床获益) 的乳腺癌患者在疾病进展时应接受附加的内分泌治疗。对于二线内分泌治疗之后的内分泌治疗最佳顺序, 尚缺乏高水平的证据供参考。用于二线和序贯治疗的附加内分泌治疗方案被列于此指南中。内分泌治疗对于 ER 和 PR 状态为阴性的肿瘤也可能有效, 特别是对原发肿瘤和位于软组织肿瘤和/或以骨转移为主的肿瘤。^{546,548} 内分泌治疗的毒性相对较低。此外, 肿瘤的 ER 和 PR 状态为假阴性的情况并不少见且原发灶与转移灶的激素受体情况也可能不同。因此, NCCN 乳腺癌专家组建议开展一项关于内分泌治疗用于激素受体阴性且转移灶仅局限于骨或软组织或无症状的内脏转移患者, 不考虑肿瘤的 HER2 状态。

IV 期或复发转移性乳腺癌的细胞毒性化疗

激素受体阴性、转移灶并不局限于骨或软组织、或伴有症状的内脏转移、或激素受体阳性但对内分泌治疗耐药的患者应接受化疗。在指南的治疗流程图中列出了各种适合的化疗方案。与单药化疗相比, 联合化疗通常有更高的客观缓解率和更长的至进展时间。然而联合化疗的毒性较大且生存获

益很小。^{549,553} 此外, 序贯使用单药能降低患者需要减小剂量的可能性。因此, 专家组几乎没有发现支持联合化疗优于单药序贯化疗的强有力证据。标准的临床治疗应用于一线治疗方案直至疾病进展。在疾病进展前, 副反应有可能导致化疗药物减量或中断。有限的资料显示, 持续化疗相对于短期化疗更能延长 PFS。^{554,555} 由于缺乏一致的 OS 方面的差异, 应该采用长期化疗还是短期化疗需权衡持续化疗对总体生活质量的不利影响。

《NCCN 指南》中列出了专家组推荐的用于肿瘤转移患者的细胞毒性化疗单药和联合方案。

单药

在综合考虑药效、毒副作用和用药方案的基础上, 单药被划分为首选单药和其他单药。专家组推荐的首选单药包括: 蒽环类—多柔比星、表柔比星和聚乙二醇脂质体多柔比星; 紫杉类—紫杉醇、多西他赛和白蛋白结合紫杉醇; 抗代谢药—卡培他滨和吉西他滨; 以及非紫杉类微管形成抑制剂—艾日布林和长春瑞滨。

艾日布林是一种非紫杉类微管抑制剂, 用于治疗复发转移以后接受过至少 2 种化疗方案的转移性乳腺癌患者, 之前在辅助治疗或转移性疾病的治疗过程中应已使用过一种蒽环类和一种紫杉类药物。在一项 III 期试验中, 762 名转移性乳腺癌患者按照 2:1 的比例被随机分组接受艾日布林或医生选择的治疗方案。接受艾日布林的患者 1 年 OS 率为 53.9%, 相比之下对照组为 43.7%, 中位 OS 为 13.12 个月对 10.65 个月, 相当于统计学显著性地将风险降低 19% ($P = 0.041$)。使用艾日布林的至进展时间更长, 为 3.7 个月, 对照组患者为 2.2 个月 ($P = 0.14$)。⁵⁵⁶

几项研究已显示艾日布林对于转移性乳腺癌有效。一项大型随机试验在接受过多种方案治疗的转移性乳腺癌患者中比较了艾日布林和医生所选择的治疗方案。艾日布林显示出 OS 方面的显著改善, 中位 OS 延长约 2.5 个月 (使用艾日布林治疗的患者中位 OS 为 13.1 个月, 相比之下接受其他治疗方案的患者为 10.6 个月, HR, 0.81; 95% CI, 0.66-0.99; $P = 0.041$)。⁵⁵⁶

一项 III 期试验在转移性乳腺癌患者中比较了艾日布林和卡培他滨。尽管在所有所有患者亚组中都观察到艾日布林治疗有生存优势，然而艾日布林与卡培他滨相比在HER2阴性乳腺癌（15.9个月 vs 13.5个月；HR 0.84；95% CI 0.72-0.98；P=0.03）和三阴性乳腺癌（14.4个月 vs 9.4个月；HR 0.70；95% CI 0.55-0.91；P=0.01）中存在显著的生存优势。⁵⁵⁷

专家组推荐的其他单药包括：环磷酰胺、卡铂、多西他赛、白蛋白结合紫杉醇、顺铂、伊沙匹隆和表柔比星。

伊沙匹隆是一种埃博霉素 B 类似物，也被作为单药用于治疗复发的或转移性乳腺癌。伊沙匹隆单药方案的使用已在几项 II 期转移性乳腺癌患者的试验中得到了评价：蒽环类化疗经治患者的一线治疗⁵⁵⁸；在紫杉类耐药的转移性乳腺癌患者中⁵⁵⁹；以及对蒽环类、紫杉类和卡培他滨耐药的晚期乳腺癌患者中⁵⁶⁰。II 期研究获得的客观缓解率、中位缓解时间和中位总生存率期分别如下：作为一线治疗时为 41.5%（95% CI, 29.4%-54.4%）、8.2 个月（95% CI, 5.7-10.2 个月）和 22.0 个月（95% CI, 15.6-27.0 个月）；⁵⁵⁸治疗紫杉类耐药患者为 12%（95% CI, 4.7%-26.5%）、10.4 个月和 7.9 个月；⁵⁵⁹治疗对蒽环类、紫杉类和卡培他滨耐药的患者为 11.5%（95% CI, 6.3%-18.9%）、5.7 个月和 8.6 个月。⁵⁶⁰在 Perez 等报道的研究中⁵⁶⁰，治疗相关 3/4 级毒性反应包括外周感觉神经病变（14%）和中性粒细胞减少症（54%）。

联合方案

专家组推荐的一线联合化疗方案包括：FAC/CAF、FEC、AC、EC、CMF、多西他赛联合卡培他滨、吉西他滨联合紫杉醇、吉西他滨联合卡铂以及紫杉醇联合贝伐珠单抗。

一系列临床试验试图明确抗血管内皮生长因子的人源化单克隆抗体贝伐珠单抗在转移性乳腺癌患者治疗中的作用。E2100 研究对 722 例复发或转移性乳腺癌患者进行随机分组，接受紫杉醇一线化疗联合或不联合贝伐珠单抗。⁵⁶¹该试验证实，贝伐珠单抗与紫杉醇联合治疗的 PFS 优于紫

杉醇单药治疗（11.8 个月对 5.9 个月；HR 0.60； $P < 0.001$ ）。一项类似研究入组 736 名患者，随机分组接受多西他赛联合贝伐珠单抗或多西他赛联合安慰剂治疗。⁵⁶²该试验也证实了贝伐珠单抗组的 PFS 也显著延长（10.1 个月对单用多西他赛的 8.2 个月；HR 0.77； $P = 0.006$ ）。另一项研究 RIBBON-1 比较了贝伐珠单抗联合卡培他滨、或紫杉类（多西他赛、白蛋白结合紫杉醇）或蒽环类（FEC、CAF、AC 或 EC）或单用以上化疗的疗效。该试验的结果显示贝伐珠单抗联合卡培他滨（8.6 个月对 5.7 个月；风险比 0.69 $P < 0.001$ ）和紫杉类或蒽环类药物组（9.2 个月对 8.0 个月；HR, 0.64； $P < 0.001$ ）的 PFS 有统计学显著性地延长。^{563,564}无论是对以上 3 项研究进行单独分析还是对其汇总进行荟萃分析，均未证明可延长 OS 或改善生活质量。⁵⁶⁵贝伐珠单抗可一定程度延长 PFS，与紫杉醇联合时似乎 PFS 获益最大，尤其如递交 FDA 的尚未发表的分析报告。⁵⁶⁶

与内分泌治疗一样，在化疗后经常观察到肿瘤有所缓解，这也支持了单药序贯化疗和联合化疗的应用。本版指南列出了转移性乳腺癌的这些单药和联合化疗方案的药物剂量和给药方案。连续 3 种化疗方案无反应或东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态评分 ≥ 3 是仅给予支持治疗的指征。这里的化疗方案无反应是指使用化疗方案后甚至未获得边缘性的缓解。在化疗后获得缓解再出现病情进展则不属于对治疗无反应。

转移性乳腺癌患者经常会出现很多解剖学上较为局限的问题，这些问题可通过局部放疗、手术或局部化疗（如髓内注射氟甲喋呤治疗脑膜内肿瘤扩散）来处理。

IV 期或复发转移性乳腺癌的 HER2 靶向治疗

HER2 阳性肿瘤患者可从 HER2 靶向治疗中获益。专家组建议对 HER2 状态经 ISH 证实或 IHC 结果为 3+ 的患者给予 HER2 靶向治疗。指南给出了 HER2 检测的相关建议。HER2 IHC 染色结果为 0 或 1+ 以及 ISH 检测无基因扩增的患者接受 HER2 靶向治疗的缓解率很低，不适合接受 HER2 靶向治疗。⁵⁶⁷对 HER2 ISH 和 IHC 检测进行充分的标准化和验证是值得关注的问题，有数据显示，假阳性结果很常见。^{22,23,568-570}关于 HER2 检

测的建议已经发表。⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰

针对 HER2 阳性肿瘤的一线方案

NCCN 专家组已将 HER2 靶向治疗方案划分为首选或其他。

首选一线方案

一项随机双盲的 III 期研究比较了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛与曲妥珠单抗联合多西他赛在 HER2 阳性转移性乳腺癌一线治疗中的疗效和安全性。⁵⁷¹ 该研究的主要疗效终点是 PFS 的独立评估。次要疗效终点是由研究者评估的 PFS、客观缓解率、OS 和安全性。共有 808 名患者被纳入这项试验。⁵⁷¹ 与单用曲妥珠单抗 + 多西他赛相比，加用帕妥珠单抗带来了有统计学显著性的 PFS 改善。独立评估的中位 PFS 对对照组的 12.4 个月增加了 6.1 个月，达到帕妥珠单抗组的 18.5 个月（进展或死亡的 HR, 0.62; 95%CI, 0.51- 0.75; $P < 0.001$ ）。⁵⁷¹ 中位随访 30 个月时，结果表明 OS 方面支持含帕妥珠单抗方案的统计学显著改善，同时死亡风险降低 34% (HR, 0.66; 95% CI, 0.52-0.84; $P = 0.0008$)。无帕妥珠单抗组的中位 OS 为 37.6 个月，在含帕妥珠单抗方案组尚未达到中位 OS。⁴³² 帕妥珠单抗组报告的最常见的不良反应是腹泻、皮疹、粘膜炎症、发热性中性粒细胞减少症和皮肤干燥。外周水肿与便秘均大于对照组。⁵⁷¹ 心脏的不良事件或左心室收缩功能障碍在对照组报告稍多。⁵⁷² 两个治疗组的健康相关生活质量没有差异。⁵⁷³

II 期试验还发现帕妥珠单抗、帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗以及其它帕妥珠单抗、曲妥珠单抗与其它活性细胞毒素（即紫杉醇、长春瑞滨）联合方案的疗效和耐受性。⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ 帕妥珠单抗联合化疗且无曲妥珠单抗的 III 期试验尚未见报道。

NCCN 专家组推荐将帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗联合紫杉类作为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者一线治疗的首选方案。帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗联合多西他赛是 NCCN 的 1 类推荐，联合紫杉醇是 2A 类推荐。

针对 HER2 阳性肿瘤的其他一线方案

对于 HER2 阳性的转移乳腺癌患者，推荐一线使用曲妥珠单抗联合某些化疗药²⁶⁶或单药方案^{265,267}。随机试验显示在包括紫杉醇 + 卡铂^{266,567,577,578}、多西他赛⁵⁷⁷和长春瑞滨⁵⁷⁷在内的其他药物中加用曲妥珠单抗，或作为单药²⁶⁷用于 HER2 阳性疾病患者的益处。此外，联合曲妥单抗和卡培他滨也显示出作为一线含曲妥珠单抗方案在这个患者人群中的疗效。^{579,580}对于激素受体阳性、HER2 阳性的患者，根据上述大部分研究，专家组建议首先使用内分泌治疗。专家组认为，对于接受曲妥珠单抗联合多柔比星/环磷酰胺治疗的患者，27%的心功能不全发生率明显太高，因此该联合方案不宜在前瞻性临床研究范围之外应用。^{266,580,581}

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) 是一种抗体-药物缀合物。曲妥珠单抗的 HER2 靶向抗肿瘤特性通过稳定的连接键与微管抑制剂 DM1 (美坦辛衍生物) 的细胞毒性活性缀合。

最近的一项随机、国际性、多中心开放标记的 III 期研究 (EMILIA) 评估了 T-DM1 与拉帕替尼 + 卡培他滨相比对于 HER2 阳性局部晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者的安全性和疗效。⁵⁸² 这项研究的主要疗效终点为 PFS、OS 和安全性。T-DM1 在主要疗效终点 PFS 和 OS 上都显示出有统计学显著性的改善。使用 T-DM1 使 PFS (由独立评审评估) 和得到显著改善，中位 PFS 为 9.6 个月对拉帕替尼 + 卡培他滨的 6.4 个月；任何原因发生进展或死亡的 HR 为 0.65 (95% CI, 0.55-0.77; $P < 0.001$)。在第一次中期分析时，T-DM1 同样显示了 OS 方面的显著改善。DM-1 相对拉帕替尼 + 卡培他滨因任何原因引起死亡的分层 HR 为 0.62 (95% CI, 0.48-0.81; $P = 0.0005$)。⁵⁸² 拉帕替尼 + 卡培他滨的 3 级或 4 级不良事件率高于 T-DM1 (57%对 41%)。血小板减少症和血清转氨酶水平升高的发生率在 T-DM1 组更高 (发生频率 > 25%)，而腹泻的发生率、恶心、呕吐和掌跖红斑在拉帕替尼 + 卡培他滨组更高。⁵⁸²

一项 III 期临床试验 (MARIANNE) 将 1095 名局部晚期和转移性乳腺癌患者的一线治疗随机分成了 T-DM1 单药组、T-DM1 联合帕妥珠单抗组和曲妥

珠单抗联合紫杉烷组。独立评估的主要终点是安全性和PFS。T-DM1联合帕妥珠单抗组对比曲妥珠单抗联合紫杉烷类的PFS非劣效（15.2个月 vs 13.7个月，HR, 0.87；97.5% CI, 0.69-1.08；P=0.14）⁵⁸³，T-DM1单药组对比曲妥珠单抗联合紫杉烷类的PFS非劣效（14.1个月 vs 13.7个月，HR, 0.91；97.5% CI, 0.73-1.13；P=0.31）。⁵⁸³ 曲妥珠单抗联合紫杉烷组、T-DM1单药组、T-DM1联合帕妥珠单抗组的3-5级不良反应的发生率分别为54.1%、45.4%、46.2%。与健康相关的生活质量的持续的中位时间，与曲妥珠单抗联合紫杉烷类的3.9个月相比，T-DM1组为7.7个月（HR, 0.70；95% CI, 0.57-0.86），T-DM1联合帕妥珠单抗组为9个月（HR, 0.68；95% CI, 0.55-0.84）。⁵⁸³

基于MIRIANNE研究的数据，证明T-DM1和T-DM1联合帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合紫杉烷类相比非劣效，更高的生活质量，且对一些患者有更好的耐受性。⁵⁸³ NCCN 专家组推荐 T-DM1 作为HER2 阳性转移性乳腺癌的其他一线方案。不过，基于对比曲妥珠单抗联合紫杉烷类获得OS改善的数据，帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合紫杉烷类仍然是HER2阳性转移性乳腺癌一线治疗的首选方案。仅在患者不适合首选方案的情况下，考虑T-DM1作为一线治疗。

使用过曲妥珠单抗的 HER2 阳性乳腺癌的方案

专家组推荐一线含曲妥珠单抗方案治疗后发生疾病进展的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者应继续阻滞 HER2 通路。该建议也适用于先前接受了含曲妥珠单抗辅助治疗但被重新诊断为转移性 HER2 阳性乳腺癌的患者。几项研究证实对于接受含曲妥珠单抗方案后疾病进展的患者，继续使用曲妥珠单抗治疗仍有获益。⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶然而，在疾病得到长期控制的患者中，曲妥珠单抗的最佳治疗持续时间未知。

《NCCN 指南》列出了 HER2 阳性转移性乳腺癌中所用代表性方案的药物剂量和给药方案。

帕妥珠单抗对一线治疗之外的患者同样有效。一项多中心、开放标记、单

组的 II 期研究（n = 66）表明，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗在既往曲妥珠单抗治疗时发生进展的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中有效并且有良好耐受。⁵⁸⁷ 试验报告了 24.2% 的客观缓解率（16/66）。帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗组的总体中位PFS为15.5个月（区间，0.9-17.0个月；80% CI, 18-31个月）。⁵⁸⁷报道的联合组的应答的中位持续时间是5.8个月（区间，2.9-15.3个月）⁵⁸⁷

为了确定研究中看到的临床获益是帕妥珠单抗单独的作用还是帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的共同影响的结果，一个在既往接受以曲妥珠单抗为基础治疗期间发生疾病进展的患者亚组（n = 29）接受帕妥珠单抗单药治疗，直到疾病进展或不可接受的毒性反应。其中有疾病进展的患者（17名）继续接受帕妥珠单抗加用曲妥珠单抗。在接受帕妥珠单抗单药治疗的 29 名患者中，报告的客观缓解率和临床获益率分别为 3.4%和 10.3%。而在使用帕妥珠单抗发生疾病进展接受双重阻断的患者中，客观缓解率和临床获益率分别为 17.6%和 41.2%。⁵⁸⁸

根据 NCCN 专家组的意见，对于使用不含帕妥珠单抗以曲妥珠单抗为基础的治疗后发生疾病进展的患者，考虑采用一线包括曲妥珠单抗加帕妥珠单抗的治疗，可联合或不联合细胞毒药物（如长春瑞滨或紫杉类）。确定抗 HER2 治疗理想的测序策略还需要进一步研究。

卡培他滨联合拉帕替尼的治疗方案也是含曲妥珠单抗方案后发生进展的 HER2 阳性疾病患者的一个选择。一项 III 期研究在曲妥珠单抗耐药、之前在转移癌治疗或辅助治疗时使用过蒽环类和紫杉类的晚期或转移性乳腺癌患者中比较了卡培他滨联合拉帕替尼与单用卡培他滨的疗效。⁵⁸⁹ 结果联合治疗组较单用卡培他滨组的至进展时间增加（8.4 个月对 4.4 个月；HR, 0.49；95% CI, 0.34-0.71；P < 0.001）。单药治疗时发生进展的患者被允许换到联合治疗组。这导致了检验 OS 显著性差异的效力不足；一项探索性分析显示出使用拉帕替尼联合卡培他滨具有生存优势的趋势。⁵⁹⁰ 分析报告了联合治疗组的中位 OS 为 75.0 周，单药治疗组为 64.7 周（HR, 0.87；95% CI, 0.71-1.08；P = 0.210）。⁵⁹⁰

另一项在转移性乳腺癌女性患者中进行的研究显示，对于 HER2 阳性的亚组患者，拉帕替尼联合来曲唑组的 PFS 长于来曲唑单药组（来曲唑安慰剂组 3 个月对来曲唑拉帕替尼组 8.2 个月；HR, 0.71, 95% CI, 0.53-0.96, $P = 0.019$ ）。⁵³⁹ 另外，在一项关于已经过多重治疗、且在先前接受曲妥珠单抗治疗中发生疾病进展的转移性乳腺癌的随机 III 期试验中，拉帕替尼联合曲妥珠单抗相对单药拉帕替尼将 PFS 从 8.1 周延长到 12 周（ $P = 0.008$ ）。⁵⁹¹ OS 分析数据表明，拉帕替尼联合曲妥珠单抗使中位生存期延长了 4.5 个月，联合治疗组的中位 OS 为 14 个月，单药拉帕替尼组为 9.5 个月（HR, 0.74；95% CI, 0.57-0.97； $P = 0.026$ ）。⁵⁹² OS 分析中的这种改善包括最初被分配接受单药治疗并在疾病进展时换用联合治疗的患者。⁵⁹²

由于缺乏相关数据，专家组并不推荐在曲妥珠单抗和拉帕替尼联合方案加用化疗。

IV 期或复发转移性乳腺癌的手术治疗

NCCN 专家组所推荐的用于转移性乳腺癌与原发肿瘤未经治疗患者的初始治疗方法为全身治疗，对于需要缓解症状或避免即将发生的如皮肤溃瘍、出血、真菌感染和疼痛并发症的患者，可以考虑在初始全身治疗后行相应手术。⁵⁹³ 通常手术只有在局部肿瘤可以被完整切除且其他部位的病变不会在短期内威胁生命的情况下才可进行。放疗可以作为手术的替代方案。这样的手术通常需要乳腺外科医生与整形外科医生合作以获得最好的肿瘤控制与创口愈合。

回顾性研究显示某些转移性癌患者接受乳腺内肿瘤的完整切除可能有潜在生存获益。⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷ 但这些试验中都存在明显的患者选择偏倚，这可能会影响试验结果。最近的两项前瞻性随机研究评估了对于转移性/IV 期乳腺癌的患者是否有必要进行乳房中原发肿瘤的手术。在 2013 年圣安东尼奥乳腺癌研讨年会上发表的这两项研究的结果类似，表明对妇女 IV 期乳腺癌患者原发肿瘤的手术治疗不会得到 OS 的延长。⁶⁰⁰⁻⁶⁰¹

但是，专家组意识到需要克服选择偏倚进行随机临床试验来明确 IV 期患者接受局部治疗的风险和获益。鼓励患者参加此类试验。

需要考虑转移部位局部治疗的复发远处部位

手术、放疗或局部化疗（例如髓内注射甲氨喋呤）可能根据需要局限性的临床情况而适用。如脑转移、脑膜病变、脉络膜转移、胸腔积液、心包积液、胆道梗阻、输尿管梗阻、即将发生的病理性骨折、脊髓压迫、局限性骨痛或软组织疾病。

指南考虑将热疗加入局限复发/转移患者的放疗（3 类推荐）。几项前瞻性随机试验比较了放疗与放疗 + 热疗用于局部晚期/复发肿瘤和原发性乳腺癌胸壁复发患者的疗效。^{602,603} 尽管研究结果存在异质性，近期一项经严格质量控制的系列分析仍证实，放疗 + 热疗在局部肿瘤缓解和局部肿瘤控制持续时间方面均优于单用放疗。⁶⁰² 但 OS 没有差异。给予局部热疗对技术的要求较高，需要专业的人员和设备（如监控温度和处理可能的组织灼伤）。因此，专家组建议热疗的应用应仅限在接受过适当培训、有专业人员和设备的治疗中心开展。增加热疗在专家组中引起了相当的讨论和争议，因而被定为 3 类推荐。

监测转移性乳腺癌

监测转移性乳腺癌的治疗涉及评估各种各样的评估，并需要临床医生集成几种不同形式的信息，来确定治疗的效果和毒性的可接受程度。信息包括来自患者直接观察的信息，其中有：患者报告的症状、体能状态、体重变化和体检；实验室检查，如碱性磷酸酶、肝功能、血液计数和钙；射线成像；功能成像；以及在适当情况下的肿瘤标记物。这些评估的结果一般被分类为治疗带来的缓解/持续缓解、病情稳定、有关疾病状况的不确定性或疾病的进展。临床医生通常必须评估和平衡多种不同形式的信息，以作出有关病情是否被控制以及治疗的毒性是否可以接受的判断。有时，这些信息可能相互矛盾。

专家组建议使用广泛接受的缓解、稳定和疾病进展报告标准，如 RECIST

标准⁶⁰⁴和 WHO 标准⁶⁰⁵。NCCN 专家组还建议在不同时间都使用相同的评估方法。例如，最初由胸部诊断性 CT 扫描发现的异常应使用重复的胸部诊断性 CT 扫描来监测。

检测的最佳频率并不明确，主要基于乳房癌临床试验中运用的监测策略而定。流程图中标题为转移性乳腺癌监测原则的页面提供了一个表格，表格概括了监测频率和类型的一般推荐，作为新治疗开始前的基线、用于监测细胞毒化疗和内分泌治疗的效果以及作为存在疾病进展证据时的评估。专家组在一个脚注中标明，对于疾病长期稳定的患者，监测频率可以降低。这些都只是指导原则，应通过临床判断针对患者个体加以修改，尤其是对于疾病长期稳定或缓解的患者。

循环肿瘤细胞（CTC）在转移性乳腺癌中的临床应用尚未列入疾病评估和监测的流程图。在一线化疗后 3 周 CTC 持续增加的患者，无进展率和总生存率均较差。⁶⁰⁶

尽管循环肿瘤细胞计数能够提供预后信息，但并未显示出预测价值。一项前瞻性随机 3 期试验（SWOG S0500）评估了 CTC 枚举计数在转移性乳腺癌患者中的临床应用。⁶⁰⁶根据研究结果，3 周一线化疗后 CTC 持续增加的患者转为替代细胞毒治疗对无进展率及总生存率并未造成影响。⁶⁰⁶

特殊情况

佩吉特氏病

乳腺佩吉特氏病是乳腺癌的一种少见形式，表现为 NAC 表皮出现肿瘤细胞。⁶⁰⁷其最常见的症状为乳晕湿疹、出血、溃疡和乳头痒症。由于疾病罕见以及易与其他皮肤疾病混淆，诊断经常延误。80%到 90%的患者伴有乳腺其他部位的肿瘤。⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰伴发的肿瘤不一定发生在 NAC 附近，可以为 DCIS 或浸润癌。

临床表现疑为佩吉特氏病的患者需要进行完整的病史采集和体检和诊

断性乳腺影像学检查。任何通过影像学或体检发现的乳腺病变应当按照 [《NCCN 乳腺癌筛查和诊断指南》](#) 进行评估。应当对 NAC 的皮肤进行全层表皮外科活检，且必须至少包含一部分临床受累 NAC。如果 NAC 活检显示佩吉特氏病，推荐使用乳腺 MRI 以确定肿瘤的范围并发现其他病灶。^{610,611}

对于佩吉特氏病的局部治疗尚无 1 类共识。全身治疗要根据所有部位肿瘤病变的分期和生物学特征进行，可参考相应分期的乳腺癌治疗指南。

佩吉特氏病的传统治疗方法是全乳切除加腋窝淋巴结清扫。无论患者是否合并有伴发的乳腺癌，全乳切除仍是适当的治疗选择。⁶⁰⁹数据显示，在获得阴性切缘的条件下切除所有乳腺癌病灶加 NAC 的保乳手术联合术后全乳放疗可以达到满意的局部控制率。⁶¹²⁻⁶¹⁶ 无论是否有伴发肿瘤，保乳性 NAC 切除加术后放疗的同侧乳腺复发率与典型的浸润性癌或原位癌在保乳手术联合术后放疗的复发率相似。

对于无伴发肿瘤（即无可触及的肿块或影像学异常）的佩吉特氏病，推荐给予切除全部 NAC 并保证其下乳腺组织切缘为阴性的保乳手术。如乳腺其他部位出现伴发肿瘤，应在确保阴性切缘的情况下切除 NAC 并按保乳手术的标准切除周边的肿瘤并获得阴性切缘。没有必要把 NAC 和外周肿瘤包含在同一标本中或以单一切口切除。全乳切除仍然是合适的治疗选择。

如果佩吉特氏病伴随 DCIS 的患者经临床检查、影像学评价和受累 NAC 全层皮肤活检后未发现浸润性癌的证据，在保乳治疗时可不必须进行 ALN 分期。如果伴随浸润性乳腺癌而需接受保乳手术治疗，应参照《NCCN 指南》中列出的外科腋窝分期指南。对将接受全乳切除的患者，建议对伴有浸润性癌的患者行腋窝分期，而伴 DCIS 却无浸润性癌证据的患者也可考虑腋窝分期。这是因为对手术标本的最终病理检测结果可能为浸润性肿瘤，而全乳切除会使随后的前哨淋巴结活检无法进行。2 项回顾性研究提供证据显示佩吉特氏病患者的前哨淋巴结检出有很高的准确性。^{617,618} 接受保乳手术的患者应接受全乳放疗。如果伴有浸润性乳腺癌并出现淋巴结

受累，应当将照射野扩大到区域淋巴结，如《NCCN 指南》开始部分中所述。如果可行，应当对已切除的 NAC 的区域和所有伴发肿瘤切除区域行推量照射。

伴发浸润性肿瘤的患者发生远处转移的风险很高。应根据肿瘤分期给予全身辅助治疗。无伴发肿瘤且接受保乳手术的佩吉特氏病患者或伴发 ER 阳性 DCIS 的佩吉特氏病患者应考虑他莫昔芬治疗以降低风险。伴发浸润性乳腺癌的患者应根据疾病分期和激素受体状况接受全身辅助治疗。

乳腺叶状肿瘤

(亦称叶状肿瘤、分叶状囊性肉瘤)

乳腺叶状肿瘤是少见的肿瘤，由基质和上皮两种成分组成。⁶¹⁹叶状肿瘤包括良性、交界性和恶性等亚型，但关于分型标准或生物学行为的预测还没有统一的意见。⁶²⁰叶状肿瘤的分型对复发风险的影响看来不如肿瘤切除手术的阴性切缘重要。叶状肿瘤很少能在切除性活检/肿块切除前诊断。叶状肿瘤患者的年龄分布比纤维腺瘤患者年长，比导管浸润癌和小叶癌患者年轻，平均年龄为 40 岁。⁶²¹叶状肿瘤经常快速生长，通常为无痛性。在超声检查和乳腺摄片中，叶状肿瘤通常表现为纤维腺瘤，即使 FNA 细胞学检查或空芯针活检也不能可靠地将其与纤维腺瘤区分。⁶²¹因此对于临床上较大或迅速生长的纤维腺瘤，应考虑切除活检从病理上排除叶状肿瘤。患有 Li-Fraumeni 综合征的患者（TP53 种系突变，见《[NCCN 遗传性/家族性高危评估指南](#)》）罹患分叶状乳腺肿瘤的风险增高。⁶²²叶状肿瘤的局部复发是最常见的复发形式。最常见的远处转移发生在肺，可以为实性结节或薄壁空腔病灶。

叶状肿瘤（包括良性、交界性和恶性等亚型）的治疗为局部手术切除，阴性切缘应≥1 cm。肿块切除或部分乳腺切除是首选的手术治疗方式。只有当肿块切除或部分乳腺切除不能获得阴性切缘时才有必要行全乳切除。⁶²³由于叶状肿瘤很少转移到 ALN，外科腋窝分期或腋窝淋巴结清扫并非必需，除非临床检查或病理检测发现淋巴结病变。⁶²⁴出现局部复发的

患者应接受复发灶切除并且阴性切缘要宽。一些专家组成员推荐在切除局部复发灶后对残留乳腺和胸壁进行放疗，但该推荐仍存在争议（2B 类推荐）。⁶²⁵

虽然大多数叶状肿瘤的上皮成分存在 ER 阳性（58%）和/或 PR 阳性（75%），⁶²⁶但内分泌治疗在分叶状乳腺癌中的作用并未得到证实。同样，没有证据显示辅助细胞毒化疗能够降低复发率或死亡率。对于少数出现全身复发（通常在肺）的患者，治疗应参照《[NCCN 软组织肉瘤指南](#)》。

妊娠期乳腺癌

妊娠同期发生乳腺癌是一种不常见的临床事件。在一项加利福尼亚的注册研究中，每万例活产中诊断 1.3 例乳腺癌。⁶²⁶遗憾的是妊娠期乳腺癌最常见是 ALN 阳性的，具有较大原发肿瘤。肿瘤在组织学上为低分化型，更常见是 ER/PR 阴性，约 30% 是 HER2 阳性。^{628,629}由于无论是患者还是医生都未怀疑恶性，诊断经常延误。

疑似乳腺癌的妊娠患者的评估应包括体检，对乳房和区域淋巴结给予特别注意。带屏蔽的乳房 X 线摄片可安全进行，准确度据报道大于 80%。⁶³⁰可使用乳房和区域淋巴结超声来评估病灶范围，也可用于引导活检。超声据报道在高达 100% 的妊娠期乳腺癌中表现异常。⁶³⁰可通过乳腺和可疑部位淋巴结的 FNA 完成活检，用于可疑乳腺肿块的细胞学评估。但是，首选方法是空芯针活检。这种方法提供了组织进行浸润性癌的组织学确认，并为激素受体和 HER2 分析提供了足够的组织。

妊娠期乳腺癌患者的分期评估可通过临床疾病分期指导。分期研究应采取个体化方法，以尽量减少胎儿的照射暴露。对于临床淋巴结阴性的 T1-2 肿瘤，适合进行 X 光胸片（带屏蔽）、肝功能和肾功能评估，以及 CBC 和白细胞分类。对于临床淋巴结阳性或 T3 乳房病灶的患者，除了上述检查外，可使用肝脏超声，并考虑无造影的胸腰椎筛选 MRI。证明有转移存在可能会改变治疗计划并影响患者在继续妊娠方面的决定。妊娠评估应包括母胎医学咨询和先期孕母危险审查，如高血压、糖尿病以及既往的妊娠

并发症。适合通过超声评估手段进行胎儿生长发育和胎龄的记录。分娩日期估算将有助于全身化疗规划。此外，母胎医学咨询应包括关于继续或终止妊娠的咨询。妊娠期乳腺癌患者的咨询应包括对治疗选择的审查，其中包括全乳切除或保乳手术以及使用全身治疗。最常见的手术一直是改良根治术。但是，如果放疗可被推迟到产后，也可能行保乳手术。⁶³¹ 妊娠期间的保乳治疗似乎对生存并不产生不利影响。^{631,632} 在25孕周或更晚进行手术时，产科和产前专科医生必须在场，并在可存活胎儿急产的情况下立即接手。

尽管存在有限数目的孤立病例报告和小型回顾性研究对妊娠患者中 SLN 活检的使用进行评估，^{633,634} 但是该程序在这种情况下敏感性和特异性尚未确立。因此，没有足够的证据来支持推荐其在孕妇中使用。妊娠中使用 SLN 活检的相关决策应遵循个体化原则。一篇前哨淋巴结活检相对和绝对禁忌证的综述为得出的结论是，30孕周以内的孕妇不应进行前哨淋巴结活检。⁶³⁵ 在放射性示踪剂（例如钨 99m 硫胶体）的使用方面，存在仅含病例报告和胎儿照射剂量估算的有限数据。⁶³⁶⁻⁶³⁸ 妊娠期间不推荐使用前哨淋巴结活检程序的异舒泛蓝或亚甲蓝染料。

妊娠患者中的全身化疗适应证与非妊娠乳腺癌患者相同，但是孕早期任何时候都不应给予化疗。^{639,640} 妊娠方面经验最多的是使用蒽环类和烷化剂化疗。已收集的宫内化疗暴露数据表明，孕早期胎儿畸形的风险最大。^{641,642} 中晚孕早期胎儿畸形风险约为 1.3%，与妊娠期间不暴露于化疗胎儿没有差异。如果开始全身治疗，适合在每个化疗周期之前进行胎儿监测。妊娠期化疗不应在 35 孕周后或计划分娩的 3 周内给予，以避免分娩过程中可能出现的血液学并发症。来自一项单机构前瞻性研究的数据表明，FAC 化疗（5-FU 500 mg/m² 第 1 天和第 4 天静脉输注，多柔比星 50 mg/m² 静脉输注 72 小时以上，以及环磷酰胺 500 mg/m² 第 1 天静脉输注）在中晚孕中期可相对安全给予。⁶⁴⁰ 据 Gwyn 等人的报告，分娩时的中位胎龄是 38 周，50% 以上患者为阴道分娩，没有胎儿死亡。⁶²⁸ 该经验的更新报告了 57 名在辅助或新辅助治疗中用 FAC 治疗的患者。有 57 例活产。父母/监护人调查报告了 40 名儿童的健康。有一例儿童患有唐

氏综合征，两例先天性畸形（马蹄内翻足，先天性双侧输尿管返流）。儿童据报告身体健康，在学校顺利成长。^{640,643} 昂丹司琼、劳拉西泮和地塞米松可作为化疗前止吐方案的一部分使用。

妊娠期间使用紫杉类药物数据有限。^{644,647} 如果使用，NCCN 专家组建议，如果疾病状态有临床检查，在孕早期后进行每周紫杉醇给药。妊娠期间曲妥单抗的使用仅有个例报告。⁶⁴⁸⁻⁶⁵⁵ 这些病例报告大部分表明曲妥单抗用药发生无羊水或羊水过多；在一个病例中发生胎儿肾功能衰竭。如果另有使用曲妥单抗的指征，应在产后后期给予；专家组不推荐在妊娠期间使用。

乳腺癌治疗过程中的孕早期拉帕替尼暴露有一个单独的病例报告，其报告了健康女婴正常分娩。⁶⁵⁶

内分泌疗法和放疗是妊娠期间的禁忌。因此，如果有内分泌治疗和放疗的指征，应该到产后期方可开始。

每次随诊以及患者每次作出治疗决定时，肿瘤科医生和母婴医学专科医生之间的沟通都非常重要。

炎性乳腺癌

炎性乳腺癌炎性乳腺癌（IBC）是一类罕见的、侵袭性的乳腺癌，在美国约占所有乳腺癌的 1% 到 6%。^{657,658} IBC 的临床诊断需要满足以下特征：乳腺 1/3 或以上面积皮肤的充血水肿（橘皮征），且充血区有明显可触及的边界。

IBC 通常为激素受体阴性，比通常的乳腺导管癌更常见 HER2 阳性。对 IBC 基因表达谱的研究显示，IBC 存在所有亚型，但基底和 HER2 过表达更常出现。⁶⁵⁹⁻⁶⁶² 《AJCC 癌症分期手册》第 7 版根据淋巴结受累情况和是否有远处转移将 IBC 的分期定为 IIIB、IIIC 或 IV 期。IBC 的原发灶按照定义被定为 T4d，即使乳腺没有明显的包块。影像学检查可以观察到皮肤增厚，部分病例还可能看到深部的肿块。虽然命名中使用了“炎性”

这个词，IBC 的临床表现为肿瘤栓子堵塞了真皮淋巴管而造成。虽然需要活检以评估乳腺中肿瘤的存在情况及真皮淋巴管内病变，IBC 的诊断可基于其临床表现，真皮淋巴管内病变并非诊断之必需，也不足以诊断该病^{116,663}。需与之鉴别的疾病包括乳房蜂窝织炎和乳腺癌。

过去，IBC 常被归于局部晚期乳腺癌中。越来越多的证据显示，与非炎症形式的局部晚期乳腺癌相比，IBC 患者的预后更差⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁶，发病时的年龄也更轻。⁶⁶⁷

NCCN 专家组表明需要进行关于 IBC 遗传特征的研究以更清晰地将 IBC 作为一大独立肿瘤进行定义并优化治疗措施。^{668,669} 不过，当前的证据已足以作为 IBC 患者的分期检查和制定单独的治疗指南。

T4d 期, N0-N3, M0

检查

临床/病理诊断为 IBC 且无远处转移的患者（分期为 T4d, N0-N3, M0）需由多学科团队进行全面的分期评估。

建议的评估项目包括完整的病史、体检、CBC 和血小板计数。

还应进行病理检查及在化疗前确定激素受体状态和 HER2 状态。HER2 在确定哪些 IBC 患者将从 HER2 靶向治疗中获益方面具有预测作用。NCCN 专家组支持 CAP 的病理学报告规程 (www.cap.org)，并支持 ASCO CAP 对 HER2 检测质量控制性能及 IHC 和 ISH 结果解释的建议。⁵⁷⁰

影像学检查有助于影像学引导下的活检、勾画局部病灶和识别远处转移。对所有疑似 IBC 患者的评估必须包括诊断性双侧乳房 X 线摄片，必要时加用超声检查。乳腺 MRI 为备选检查。

对无症状患者远处转移的检查包括肝功能检查、骨扫描或氟化钠 PET/CT（2B 类推荐）和胸部、腹部与盆腔诊断性 CT（2B 类推荐，如有胸部症

状，胸部诊断性 CT 为 2A 类推荐）。

在标准影像学检查方法的结果模棱两可或存有疑问时可能最适于使用 FDG PET/CT 扫描。但是，有一些有限的证据表明 PET/CT 扫描可能是 IBC 标准影像学检查的有用辅助，因为此类患者的区域淋巴结受累风险和疾病远处转移风险较高。^{125,126,670,671}

然而在可能的条件下，对于通过 FDG PET/CT 扫描或者其他影像学检查方法发现的模棱两可或可疑的部位应当进行活检以明确是否为 IV 期疾病。FDG PET/CT 是 2B 类推荐。专家组的共识是 FDG PET/CT 可与诊断性 CT 检查同时进行。如果进行了 FDG PET/CT 和诊断性 CT，并且两者都有骨转移的明显指征，则不需要再进行骨扫描或氟化钠 PET/CT。

对于根据《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌与卵巢癌》被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。

治疗

IBC 的治疗应采取联合方案的模式⁶⁵⁷，包括术前全身治疗序贯手术（全乳切除）和放疗。

术前化疗

尚没有评估 IBC 最佳全身治疗的大型随机试验，因为这是一种罕见的疾病。全身治疗建议的依据是回顾性分析、小型前瞻性研究的数据以及非 IBC 局部晚期乳腺癌的数据。

一项回顾性分析比较了术前化疗联合全乳切除与单纯术前化疗治疗 IBC 的效果，结果显示联合治疗可获得更低的局部复发率和更长的疾病特异性生存期。⁶⁷² 一项关于 M. D. Anderson 癌症中心 20 年来 IBC 患者的回顾性分析显示，以多柔比星为基础的化疗继以局部治疗（即放疗或全乳切除或两者合用）加后续化疗可获得 28% 的 15 年 DFS 率。⁶⁷³

一项回顾性研究显示在蒽环类为基础的方案中增加一种紫杉类药物可改善

ER 阴性 IBC 患者的 PFS 和 OS。⁶⁷⁴ 一项系统回顾分析发现术前治疗的强度和 pCR 的可能性相关。⁶⁷⁵ 在一项 IBC 患者的研究中，入组患者有细胞学证实 ALN 转移并以蒽环类为基础的化疗 ± 紫杉类治疗，结果表明接受蒽环类联合紫杉类治疗的患者与仅接受以蒽环类为基础治疗的患者相比达到 pCR 的人数更多。此外，ALN 达到 pCR 的患者与有残留腋窝病灶的患者相比总生存率和 DFS 更优。⁶⁷⁶

NCCN 专家组推荐使用以蒽环类为基础的方案 ± 紫杉类进行术前全身治疗，用于 IBC 患者的初始治疗。专家组还推荐在全乳切除前完成计划的化疗。如果化疗未在术前完成，则应在术后完成。

靶向治疗

所有激素受体阳性的 IBC 患者都被推荐在完成计划的术前全身治疗后序贯接受内分泌治疗。

HER2 阳性 IBC 预后很差。^{661,677} 对于 HER2 阳性患者，初始全身化疗加用曲妥珠单抗的缓解率更好。⁶⁷⁸⁻⁶⁸² 一项前瞻性研究将包括 IBC 患者在内的局部晚期乳腺癌患者随机分组，接受以新辅助蒽环类为基础的化疗 ± 曲妥珠单抗 1 年，结果显示加用曲妥珠单抗显著提高了缓解率和无事件生存率。⁶⁷⁸ NCCN 专家组推荐将曲妥珠单抗列入化疗方案，并推荐用于 HER2 阳性疾病的患者。尚无表明曲妥珠单抗最佳治疗持续时间的可用数据，尤其是在 IBC 患者中。然而，专家组基于可用的数据⁶⁷⁸ 推荐最长 1 年的连续曲妥珠单抗治疗。

小型 II 期试验的结果表明，拉帕替尼和帕妥珠单抗等其他 HER2 靶向药物在 IBC 方面具有临床益处。^{314,683} 纳入了 IBC 患者的 NEOSPHERE 试验的结果表明，使用含帕妥珠单抗的方案提高了 pCR。因此，NCCN 专家组在一个脚注中包括了“HER2 阳性的 IBC 患者可在术前给予含有帕妥珠单抗的治疗方案”的内容。³¹⁴

对 IBC 新辅助化疗反应的确定应结合体检和影像学评估。

手术

经临床/病理确诊的 IBC 患者在手术前都应首先接受化疗。我们早已知道，IBC 患者接受手术作为初始治疗的预后非常差。⁶⁸⁴ 在 IBC 患者中，SLN 清扫不是评估 ALN 的可靠方法。⁶⁸⁵ IBC 患者采用保乳手术治疗的美观效果非常差，而且有限的数据提示，保乳手术的局部复发率可能高于全乳切除。对 IBC 患者不推荐采用保乳治疗。

全乳切除 + I/II 级 ALN 清扫是 NCCN 专家组为新辅助化疗反应患者推荐的手术。NCCN 专家组已经将二期乳房重建列为可向已行改良根治术的 IBC 患者推荐的一种选择。全乳切除后立即进行乳房重建可能会影响全乳切除后放疗的结果。⁶⁸⁶

对于术前全身治疗无缓解的 IBC 患者，一般不推荐全乳切除。这些患者应考虑追加全身化疗和/或术前放疗。二线治疗缓解的患者可接受全乳切除和上述后续治疗。

放疗

全乳房切除后，推荐在完成计划的化疗后进行放疗。

IBC 患者局部淋巴结受累的可能性很大。为了降低局部复发的风险，专家组推荐胸壁和锁骨上区的放疗。如果内乳淋巴结是临床或病理累及，放疗应包括内乳淋巴结。如果内乳淋巴结未临床或病理累及，对内乳淋巴结的治疗应由放射肿瘤科医生决定（3 类推荐）。对于 HER2 阳性疾病，曲妥珠单抗可与放疗同时应用。

IV 期或复发 IBC

IV 期或复发性乳腺癌患者的治疗参照复发/IV 期乳腺癌的治疗（见 [《NCCN 乳腺癌指南》](#)）。

腋窝乳腺癌

存在腋窝转移的隐匿性乳腺癌是一种可被确诊的不常见表现，治疗存在难度。对于这类患者的治疗建议仅来自有限的且纳入患者并不多的回顾性研究⁶⁸⁷⁻⁶⁸⁹（另见参考文献）。尽管这些原发肿瘤不明、但有腋窝转移患者的常规治疗包括乳腺切除术与腋窝淋巴结清扫，但也有部分患者通过腋窝淋巴结清扫与放疗而获得成功。^{688,689}

怀疑有隐匿性原发乳腺癌的患者通常会在进行初始活检后被肿瘤科医生发现：空芯针活检（首选）和/或 FNA。活检材料的准确病理学评估至关重要。因此，必须与病理科医师会诊以确定可用的活检材料是否足够，还是需要额外的活检材料（例如空芯针、切开或切除活检），以提供准确和完整的诊断。

可能的原发性乳腺癌的检查

乳腺 MRI 可协助寻找隐匿的乳腺癌病灶并帮助筛选可以从乳腺切除术获益的患者。⁶⁹⁰例如，在包括 40 例经腋窝活检证实为乳腺癌、而乳腺摄片结果阴性或不明确患者的研究中，MRI 可发现其中 70% 患者的原发病灶。⁶⁸⁸另外，7 例乳腺 MRI 结果阴性患者在接受腋窝淋巴结清扫加全乳放疗后，中位随访 19 个月时未发现局部复发。

《NCCN 隐匿性原发乳腺癌指南》提供了对发现腋窝可疑肿块但缺乏原发肿瘤证据患者的诊断与初步诊疗推荐。这些患者中包括一小部分原发肿瘤位于腋窝乳腺尾部的患者。有阳性腋窝淋巴结和纵隔淋巴结的腺癌高度提示患者有原发性乳腺癌。锁骨上淋巴结、胸部、腹腔、腹膜后、肝、骨或脑中的腺癌可能也表明患者的原发性乳腺癌。指南推荐对此类患者应用乳腺 X 线检查和乳腺超声检查。

推荐进行免疫组化标记物检测，包括 ER/PR 和 HER2。高 ER/PR 水平为乳腺癌诊断提供了有力证据。⁶⁹¹对于有乳腺癌组织病理学证据的患者，乳腺 X 线检查和超声检查不足以评估病灶范围时，应考虑乳房 MRI 检查。MRI 对乳房组织致密、有阳性腋窝淋巴结以及可疑隐匿性原发乳腺肿瘤的患者，

或者对于胸壁评估可能特别有帮助。⁶⁹²乳腺 MRI 已被显示出在确定隐匿性原发乳腺癌患者的原发部位方面特别，其也可通过允许肿块切除而不用全乳切除来协助某些患者的保乳治疗。^{688,693}在一项报告中，使用 MRI 在在大约半数表现腋窝转移的患者中确定了原发部位，并且与乳房密度无关。⁶⁹⁴

《NCCN 隐匿性原发乳腺癌指南》也提供了其他的检查推荐，包括对缺乏原发灶证据的腋窝淋巴结腺癌（或其他非特定类型肿瘤）患者行胸腹部 CT 检查以检测是否存在远处转移。特别推荐行乳腺 MRI 和超声检查。也应进行腋窝超声检查。

可能的原发性乳腺癌的治疗

MRI 结果为乳腺癌阳性的患者应接受超声或 MRI 引导下的活检以进一步评估肿瘤，并根据肿瘤的临床分期接受相应治疗。MRI 结果阴性的患者推荐基于淋巴结状况进行治疗。对于 T0N1M0 的患者，可选的治疗包括全乳切除 + 腋窝淋巴结清扫或腋窝淋巴结清扫 + 全乳放疗 ± 淋巴结放疗。全身化疗、内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗均可参照 II 期或 III 期患者的治疗推荐进行。新辅助化疗、曲妥珠单抗及内分泌治疗应被考虑用于 T0N2-N3M0 期患者并在治疗后接受腋窝清扫 + 全乳切除术，这与局部晚期患者的治疗推荐一样。

总结

对非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗方案复杂多变。在许多情况下，患者和医生有责任共同对备选方案进行探讨并从中选择最适合的治疗方法。

除了极少数例外，本指南的评估、治疗和随访建议都依据过去和当前的临床试验的结果。然而，还没有一种临床治疗能达到治疗效果最大化或毒性最小、对外观损伤最小的境界。因此，患者/医生参与到前瞻性临床研究中不仅可以使患者得到当前最佳的治疗，而且也能为提高未来患者的治疗效果做出贡献。