



· 指南与共识 ·

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019年版)

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

[关键词] 乳腺癌; 诊断; 治疗; 指南

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009

中图分类号: R737.9 文献标志码: B 文章编号: 1007-3639(2019)09-0609-72

- 1 乳腺癌筛查指南(附录 I)
 - 2 常规乳腺X线检查和报告规范(附录 II)
 - 3 乳腺超声检查和报告规范(附录 III)
 - 4 常规乳腺MRI检查和报告规范(附录 IV)
 - 5 影像引导下的乳腺组织学活检指南
 - 6 乳腺癌术后病理学诊断报告规范(附录 V)
 - 7 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南
 - 8 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南
 - 9 乳腺癌全乳切除术后放疗临床指南
 - 10 乳腺癌全身治疗指南
 - 11 乳腺癌患者随访与康复共识
 - 12 乳房重建与整形临床指南
 - 13 乳腺原位癌治疗指南
 - 14 HER2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识
 - 15 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南
 - 16 乳腺癌骨转移的临床诊疗指南
 - 17 乳腺癌患者BRCA1/2基因检测与临床应用
 - 18 乳腺癌多基因精准检测指南
- 附 录

1 乳腺癌筛查指南(附录 I)

1.1 乳腺癌筛查的定义、目的及分类

(1) 肿瘤筛查, 或称作普查, 是针对无症状人群的一种防癌措施, 而针对有症状人群的医学检查称为诊断。

(2) 乳腺癌筛查是通过有效、简便、经济的乳腺检查措施, 对无症状妇女开展筛查, 以期早期发现、早期诊断及早期治疗。其最终目的是要降

低人群乳腺癌的死亡率。

(3) 筛查分为机会性筛查(opportunistic screening)和群体筛查(mass screening)。机会性筛查是指医疗保健机构为因各种原因前来就诊的适龄女性进行的乳腺筛查, 或女性个体主动或自愿到提供乳腺筛查的医疗保健机构进行检查; 群体筛查是社区或单位实体借助医疗保健机构的设备、技术和人员有组织地为适龄女性提供乳腺筛查服务。

1.2 女性参加乳腺癌筛查的起始和终止年龄

(1) 虽然有些国外指南建议50岁以上,但大部分指南建议40岁作为乳腺癌筛查的起始年龄。我国女性乳腺癌的发病高峰年龄为45~54岁,比欧美国家要提前10年左右,因此本指南建议一般风险人群乳腺癌筛查的起始年龄为40岁。但对于乳腺癌高危人群可将筛查起始年龄提前到40岁以前。

(2) 对于乳腺癌影像筛查的终止年龄,大部分国外群体筛查都推荐把65~70岁作为筛查的上限。但是,老年人乳腺癌的发病率仍然较高,因此本指南认为老年人是否停止筛查需要考虑个人的身体健康状况、预期寿命以及各种合并症情况。如果合并症多,预期寿命有限,则不需要进行乳腺癌筛查。因此对于70岁以上老年人可以考虑机会性筛查。

1.3 用于乳腺癌筛查的措施

1.3.1 乳腺X线检查

(1) 乳腺X线检查对降低40岁以上女性乳腺癌死亡率的作用已经得到了国内外大多数学者的认可。

(2) 建议每侧乳房常规应摄2个体位,即头足轴(craniocaudal, CC)位和内外侧斜(mediolateral oblique, MLO)位。

(3) 乳腺X线影像应经过2位以上专业放射科医师独立阅片。

(4) 乳腺X线筛查对50岁以上亚洲妇女准确性高,但乳腺X线对40岁以下及致密乳腺诊断准确性欠佳。不建议对40岁以下、无明确乳腺癌高危因素或临床体检未发现异常的女性进行乳腺X线检查。

(5) 常规乳腺X线检查的射线剂量低,不会危害女性健康,但正常女性无需短期内反复进行乳腺X线检查。

1.3.2 乳腺超声检查

目前已经有较多的证据提示在乳腺X线检查基础上联合乳腺超声检查较之单独应用乳腺X线检查有更高的筛查敏感度,尤其是针对乳腺X线筛查提示致密型乳腺(c型或d型),因此乳腺超声检查可推荐作为乳腺X线筛查的有效补充。但

在人群筛查中,增加超声检查显然会增加筛查的成本,其成本效益也相应减弱。此外,乳腺超声检查单独作为筛查措施的有效性尚未得到充分的证据证实。

1.3.3 乳腺临床体检

目前尚无证据显示乳腺临床体检单独作为乳腺癌筛查的方法可以提高乳腺癌早期诊断率和降低死亡率。但在经济欠发达、设备条件有限及女性对疾病认知度较不充分的地区仍可以作为一种选择。

1.3.4 乳腺自我检查

(1) 乳腺自我检查不能提高乳腺癌早期诊断检出率和降低死亡率。

(2) 由于可以提高女性的防癌意识,故仍鼓励基层医务工作者向女性传授每月1次乳腺自我检查的方法,建议绝经前妇女选择月经来潮后7~14 d进行。

1.3.5 乳腺MRI检查

(1) MRI检查可作为乳腺X线检查、乳腺临床体检或乳腺超声检查发现的疑似病例的补充检查措施。

(2) 可与乳腺X线联合用于BRCA1/2基因突变携带者的乳腺癌筛查。

1.3.6 其他检查

目前的证据不支持近红外线扫描、核素扫描、导管灌注及血氧检测等检查作为有效的乳腺癌筛查方法。

1.4 一般风险女性乳腺癌筛查指南

乳腺癌一般风险女性即除了乳腺癌高危人群(定义见1.5.1节)以外的所有女性。

1.4.1 20~39岁

不推荐对该年龄段人群进行乳腺筛查。

1.4.2 40~70岁

(1) 适合机会性筛查和人群普查。

(2) 每1~2年进行1次乳腺X线检查。

(3) 对致密型乳腺(乳腺X线检查提示腺体为c型或d型)推荐与B超检查联合。

1.4.3 70岁以上

(1) 适合机会性筛查。

(2) 每1~2年1次乳腺X线检查。

1.5 乳腺癌高危人群筛查意见

建议对乳腺癌高危人群提前进行筛查（小于40岁），筛查频度推荐每年1次，筛查手段除了乳腺X线检查之外，还可以采用MRI等影像学手段。

1.5.1 乳腺癌高危人群的定义

存在下列三种情况之一者即被认为是乳腺癌高危人群：

- (1) 有明显的乳腺癌遗传倾向者（附录 I）。
- (2) 既往有乳腺导管或小叶不典型增生或小叶原位癌（lobular carcinoma *in situ*, LCIS）的患者。
- (3) 既往30岁前接受过胸部放疗。

1.5.2 乳腺癌高危人群的筛查推荐策略与管理

- (1) 推荐起始年龄更早（<40岁）开展乳腺筛查。
- (2) 每年1次乳腺X线检查。
- (3) 每6~12个月1次乳腺超声检查。
- (4) 每6~12个月1次乳腺体检。
- (5) 必要时每年1次乳腺增强MRI。

2 常规乳腺X线检查和报告规范(附录II)

2.1 乳腺X线检查技术规范

2.1.1 投照前准备工作

医技人员应耐心地向被检查者说明拍片过程以及拍片时夹板压迫乳房给被检查者带来的不适，令其放松，从而使受检者理解并予以配合。

2.1.2 常规投照体位

正确摆位是获得高质量乳腺X线片的基础。乳腺X线摄片的常规投照体位为双侧内外MLO位及CC位。一张好的MLO位片显示如下：乳房被推向前上，乳腺实质充分展开，胸大肌可见，较松弛，下缘达乳头水平，乳头在切线位，部分腹壁包括在片中，但与下部乳腺分开，绝大部分乳腺实质显示在片中。一张好的CC位片显示如下：乳房在片子的中央，乳头在切线位，小部分胸大肌可见，内侧乳腺组织充分显示，外侧乳腺组织可能不包括在片中。

2.1.3 补充投照体位和投照技术

对于MLO位及CC位显示不良或未包全的乳

腺实质，可以根据病灶位置的不同选择以下体位予以补充：外内侧（lateromedial, LM）位、内外侧（mediolateral, ML）位、内侧头足轴（medial craniocaudal, MCC）位、外侧头足轴（lateral craniocaudal, LCC）位、尾叶（CLEO）位及乳沟位。为了进一步评价在以上常规摄影中显示出的异常改变，可采用一些特殊摄影技术。其可在任何投照位上进行，包括局部加压摄影、放大摄影或局部加压放大摄影，目的是使病灶得以更好地显示而明确病变性质。

2.2 诊断报告规范

参照美国放射学会的乳腺影像报告和数据系统（Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS）分类标准，描述乳腺内肿块、钙化等异常表现的X线征象。

2.2.1 肿块

在两个相互垂直（或近似垂直）的投照位置上均能见到的有一定轮廓的占位性病变，仅在1个投照位置上见到，在其被确定具有三维占位特征之前，应描述为“不对称”。X线所见肿块并不一定与临床所触诊的肿块完全一致。X线图像上所发现的肿块，临床不一定能够触及（因病灶太小、质软或腺体重叠形成伪影）；临床所触及的肿块，X线图像上亦可能因为患者乳腺实质丰富而未能显示。部分患者肿块周边伴有浸润和水肿，触诊常比X线图像所显示的肿块范围要大。肿块的描述包括边缘、形态和密度3个方面，其中肿块的边缘征象对判断肿块的性质最为重要。

2.2.1.1 肿块边缘描述

- (1) 清楚：超过75%的肿块边界与周围正常组织分界清晰、锐利。
- (2) 遮蔽：超过25%的肿块边界被邻近的正常组织遮盖而无法对其作出进一步判断。
- (3) 小分叶：肿块边缘呈小波浪状改变。
- (4) 模糊：边缘与周边组织分界不清，但并非被周边正常组织遮盖所致。
- (5) 星芒状：从肿块边缘发出放射状线影。

2.2.1.2 肿块形态描述

肿块形态描述包括圆形、卵圆形和不规则形。

2.2.1.3 肿块密度描述

以肿块与其周围相同体积的乳腺组织相比分为高、等、低(不含脂肪)和含脂肪密度4种。大多数乳腺癌呈高密度或等密度,极少数可呈低密度。

2.2.2 钙化

对钙化病变的描述应从类型和分布两方面进行。

2.2.2.1 钙化类型

可分为典型的良性钙化和可疑钙化。良性钙化可不描述,但当这些钙化可能会引起临床医师误解时,这些良性钙化需要描述。

(1)典型的良性钙化有以下表现:

①皮肤钙化:粗大、典型者呈中心透亮改变。②血管钙化:管状或轨道状。③粗糙或爆米花样钙化:直径大于2.0 mm,多为退变的纤维腺瘤。④粗棒状钙化:连续呈棒杆状,偶可呈分支状,直径通常大于0.5 mm,沿导管分布,聚向乳头,常为双侧乳腺分布,多见于分泌性病变,常见于60岁以上的妇女。⑤圆形(直径大于等于0.5 mm)和点状钙化(直径小于0.5 mm)。⑥环形钙化:壁厚小于1.0 mm,常见于脂肪坏死或囊肿;壁厚大于1.0 mm,可见于油脂性囊肿或单纯性囊肿。⑦钙乳样钙化:为囊肿内钙化,在CC位表现不明显,为绒毛状或不定形状,在90°侧位上边界明确,根据囊肿形态的不同而表现为半月形、新月形、曲线形或线形,形态随体位而发生变化是这类钙化的特点。⑧缝线钙化:由于钙质沉积在缝线材料上所致,尤其在放疗后常见,典型者为线形或管形,绳结样改变常可见到。⑨营养不良性钙化:常出现于放疗后、外伤后及自体脂肪移植整形术后的乳腺,钙化形态不规则,大多数钙化大于0.5 mm,呈中空状改变。

(2)可疑钙化有以下表现:

①不定形钙化:小而模糊,双侧、弥漫分布多为良性表现,段样、线样及成簇分布时提示宜进一步活检,其恶性的阳性预测值(positive predictive value, PPV)约为20%,BI-RADS分类应为4B。②粗糙不均质钙化:钙化多

介于0.5~1.0 mm之间,比营养不良性钙化小些,多有融合,形态不规则可能为恶性表现,也可能出现在纤维腺瘤、外伤后及纤维化的乳腺内,大量、双侧成簇的粗糙不均质钙化,也有可能是良性的。单处集群分布有恶性的可能,其恶性的PPV约为15%,BI-RADS分类应为4B。③细小多形性钙化:比不定形钙化更可疑,缺乏细的线样颗粒,大小形态不一,直径小于0.5 mm,其恶性的PPV约为29%,BI-RADS分类应为4B。④细线样或细线样分支状钙化:表现为细而不规则线样钙化,直径小于0.5 mm,常不连续,有时也可见分支状,提示钙化是由于被乳腺癌侵犯在导管腔内形成,其恶性的PPV约为70%,BI-RADS分类应为4C。

2.2.2.2 钙化分布

(1)散在分布:钙化随意分散在整个乳腺中。双侧、散在分布的点样钙化和不定形钙化多为良性钙化。

(2)区域状分布:指较大范围内(大于2 cm³)分布的钙化,与导管走行不一致,常超过1个象限的范围,这种钙化分布的性质需结合钙化类型综合考虑。

(3)集群分布:指至少有5枚钙化占据在1个较小的空间内(小于2 cm³),良性、可疑钙化都可以有这样的表现。

(4)线样分布:钙化排列成线形,可见分支点,提示来源于同一个导管,多为可疑钙化。

(5)段样分布:常提示病变来源于同一个导管及其分支,也可能出现在1叶或1个段叶上的多灶性癌中。段样分布的钙化,恶性的可能性会增加,比如点状和不定形钙化。尽管良性分泌性病变也会有段样分布的钙化,但如果钙化的形态区别于特征性良性时,首先考虑其为可疑钙化。

2.2.3 结构扭曲

结构扭曲是指正常结构被扭曲但无明确的肿块可见,包括从一点发出的放射状影和局灶性收缩,或在实质的边缘扭曲。结构扭曲也可以是一种伴随征象,可为肿块、不对称致密或钙化的伴随征象。如果没有局部的手术和外伤史,结构扭曲可能是恶性或放射状瘢痕的征象,应提请临床

考虑活检。

2.2.4 对称性征象

2.2.4.1 不对称

仅在一个投照位置上可见的纤维腺体组织，80%可能是伪影或正常组织的重叠所致。

2.2.4.2 球形不对称

较大范围腺体量的不对称，至少达1个象限，不伴有其他征象，多为正常变异。但当与临床触及的异常相吻合时，则可能有意义。

2.2.4.3 局灶性不对称

两个投照位置均显示且表现相仿，但缺少真性肿块特有的外凸边缘改变，常为内凹，较球形不对称范围小。它可能代表的是1个正常的腺体岛（尤其当其中含有脂肪时）。但在缺乏特征性的良性征象时，往往需要对其做进一步检查，由此可能会显示1个真性肿块或明显的结构扭曲改变。

2.2.4.4 进展性不对称

新发、增大的或比以前更明显的局灶性不对称。约15%的进展性不对称被证实是恶性的，其恶性的PPV约为13%。进展性不对称，除非有特征性的良性改变，都需要进一步的影像评估和活检。

2.2.5 乳腺内淋巴结

乳腺内淋巴结典型表现为肾形，肉眼可见淋巴结门脂肪所致的透亮切迹，常小于1 cm。当淋巴结较大，但其大部分为脂肪替代时，仍为良性改变。可以是多个，也可能是1个淋巴结由于明显的脂肪替代看上去像多个圆形结节影。对于乳腺外上部的特征性改变可以作出正确诊断。偶尔也可出现在其他区域，多与静脉伴行。

2.2.6 皮肤病变

皮肤病变投照在乳腺组织内，尤其是两个投照体位都有显示的时候，应该在评估报告中提及。摄片的技术员应该在皮肤病变处放一个不透X线的标志。

2.2.7 单侧导管扩张

管状或分支样结构可能代表扩张或增粗的导管。虽然少见，即使不同时伴有其他可疑的临床或影像征象，其恶性的PPV约为10% [常见于不

含钙化的导管原位癌（ductal carcinoma *in situ*, DCIS）]。

2.2.8 合并征象

合并征象包括皮肤凹陷、乳头凹陷回缩、皮肤增厚、小梁结构增粗、腋窝淋巴结肿大、结构扭曲和钙化等。

2.3 病灶的定位

一个明确的病灶必须是三维立体地存在于乳腺内，这需要病灶在两个投照位上均被看到而得以证实，尤其在两个相互垂直的投照位均显示时则更确定。需要明确4点：

① 哪一侧乳腺：左侧、右侧或双侧。② 部位：根据钟面和象限两者结合定位。象限定位包括外上象限、外下象限、内上象限和内下象限4个区域。12点钟为正上方，6点钟为正下方，3点钟或9点钟可以是外侧或内侧（根据左、右侧乳房的不同）。另外，乳晕下区、中央区 and 尾叶区不要求钟面定位。③ 深度：根据与胸壁的平行分成前1/3、中1/3、后1/3。乳晕下区、中央区 and 尾叶区不要求深度定位。④ 距离乳头的距离。

2.4 乳腺X线报告的组成

应包括病史、检查目的、投照体位、乳腺分型、任何重要的影像发现及与既往检查片对比，最后是评估类别和建议。报告措辞应当简洁，使用术语词典中的标准词汇。应清楚地描述任何1个有意义的发现，如有前片，应对比有无变化，最有意义的是新发现的病灶。如果同时有超声和乳腺MRI的检查，应该在报告中提及。

2.4.1 检查目的

对本次检查作一个简单的说明，如对无症状妇女的筛查、筛查后的回召检查、评估临床发现或随访等。

2.4.2 乳腺分型

乳腺分型是对整个乳腺构成的简明描述，有助于判断X线诊断的可靠程度，即病灶隐藏在正常乳腺组织中的可能性。对X线致密型乳腺，X线片对小病灶的检出能力随着乳腺腺体致密的程度上升而下降。可分为4型：

① a型：脂肪型，乳腺组织几乎完全被脂肪组织所替代；② b型：乳腺组织内有散在的纤维

腺体;③c型:乳腺组织呈密度不均匀增高,很有可能遮蔽小肿块;④d型:致密型,乳腺组织非常致密,会降低乳腺X线检查的敏感性。

2.4.3 清晰地描述任何重要的发现

(1) 肿块:大小,形态(形状、边缘),密度,伴随的钙化,其他伴随征象,定位。

(2) 钙化:形态(典型良性或可疑钙化),分布,伴随征象,定位。

(3) 结构扭曲:伴随钙化,其他伴随征象,定位。

(4) 不对称征象:伴随钙化,其他伴随征象,定位。

(5) 乳内淋巴结:定位。

(6) 皮肤病变:定位。

(7) 单个扩张的导管:定位。

2.4.4 与前片比较

本次检查结果需与前片比较。

2.4.5 评估分类

应给每个病变进行完整的评估和分类,常用的是BI-RADS分类法。

2.4.5.1 评估是不完全的

BI-RADS 0:需要召回(recall)补充其他影像学检查,进一步评估或与前片比较。常在普查情况下应用,作为最终诊断仅用于需要对比前片的情况。推荐的其他影像学检查方法包括局部加压摄影、放大摄影、特殊投照体位和超声等。在我国,一些妇女乳房内脂肪较少,实质丰富,乳腺组织缺乏自然对比,可采用其他影像学方法(如超声、乳腺X线断层摄影、对比增强乳腺X线摄影和MRI)进一步检查,也可将其归为0类。

2.4.5.2 评估是完全的一最后分类

(1) BI-RADS 1:阴性,无异常发现。乳腺是对称的,无肿块、结构扭曲和可疑钙化可见。恶性的可能性为0%。

(2) BI-RADS 2:也是“正常”的评价结果,但有良性发现,如钙化的纤维腺瘤、皮肤钙化、金属异物(活检或术后的金属夹)及含脂肪的病变(积乳囊肿、脂肪瘤及混合密度的错构瘤)等。乳腺内淋巴结、血管钙化、植入体及符合手

术部位的结构扭曲等亦归为此类。总体而言,并无恶性的X线征象。恶性的可能性为0%。

(3) BI-RADS 3:只用于几乎可以确定的良性病变。有很高的良性可能性,放射科医师期望此病变在短期(小于1年,一般为6个月)随访中稳定或缩小来证实先前的判断。这一类病变的恶性可能性为0%~2%。包括不可触及的边缘清楚的无钙化的肿块、局灶性不对称、孤立集群分布的点状钙化。对3类病变的常规处理为首先X线摄片短期随访(一般为6个月),6个月后再常规随访12个月乃至2年以上,如连续2~3年保持稳定则可将原先的3类判读(可能良性)改为2类判读(良性)。如果短期随访后病灶缩小或消失,可以直接改判为2类或1类,随后常规随访。

(4) BI-RADS 4:广泛用于判定绝大部分需要介入性诊断的影像学发现。其恶性的可能性为2%~95%。可再细分为:

① 4A:其恶性的可能性为2%~10%,包括一组介入手段干预但恶性可能性较小的病变。活检或细胞学检查为良性的结果比较可靠,可以常规随访或6个月后随访,此类病变包括一些可触及的、部分边缘清楚的实性肿块,如超声提示的纤维腺瘤、可扪及的复杂囊肿或可疑脓肿。

② 4B:其恶性的可能性为10%~50%。需要对病理学检查结果和影像学表现严格对照,良性病变的判定取决于影像学和病理学检查的一致性,如果病理学检查结果和影像学表现符合,且病理学检查结果为具有排他性的典型良性病变,如纤维腺瘤、脂肪坏死及肉芽肿性病变等,则可进行观察;如穿刺病理学诊断结果为乳头状瘤、不典型增生等,则进一步的切除活检就是必需的。③ 4C:更进一步怀疑为恶性,但还未达到5类那样典型的一组病变,其恶性的可能性为50%~95%,此类中包括边界不清、形态不规则的实性肿块或新出现的微细线样钙化,此类病变往往是恶性的,对于病理学检查结果为良性的病例,需要与病理科协商,作进一步的分析。

(5) BI-RADS 5:高度怀疑恶性(几乎肯定的恶性),临床应采取适当措施。这一类病变的恶性可能性 $\geq 95\%$ 。常为形态不规则星芒状边缘的高密度

肿块、段样和线样分布的细小线样和分支状钙化、不规则星芒状肿块伴多形性钙化。

(6) BI-RADS 6: 已活检证实为恶性, 应采取积极的治疗措施。用来描述活检已证实为恶性的影像评估。主要是评价先前活检后的影像学改变, 或监测术前治疗的影像学改变。根据BI-RADS的描述, BI-RADS 6不适合用来对恶性病灶完全切除(肿块切除术)后的随访。手术后没有肿瘤残留不需要再切的病例, 其最终的评估应该是BI-RADS 3(可能良性)或2(良性); 与活检不在一个区域的可疑恶性病变应单独评估。其最终的评估应该是BI-RADS 4(可疑恶性)或5(高度提示恶性), 可建议活检或手术干预。

注: 本规范的制定, 以美国放射学会的BI-RADS第5版作为参考。

3 乳腺超声检查和报告规范(附录Ⅲ)

3.1 超声检查的仪器

常规的检查采用彩色多普勒超声仪的实时线阵高频探头, 探头频率为7.5~10.0 MHz, 有条件时可用到10.0~15.0 MHz, 但对于乳腺组织过厚或有假体时, 可适当降低探头频率。超声探头和频率的选择原则是在保证足够探查深度的前提下, 尽量提高频率, 从而保证超声图像的分辨率。

3.2 超声检查的方法

检查前一般无需特殊准备, 有乳头溢液者最好不要将液体挤出。根据需要, 患者取仰卧或侧卧位。如果患者自觉特殊体位有肿块的感觉, 可以让患者采取特殊体位进行超声检查, 如直立或坐位等。检查时患侧手臂尽量上抬外展, 充分暴露乳房及腋下, 探头直接放在乳房表面, 对乳头、乳晕及乳房外上、外下、内上、内下4个象限进行全面扫查, 次序可由操作者自行确定, 扫查方式包括放射状、反放射状、旋转式和平行移动等, 可根据检查者的习惯选择。注意检查范围全面, 不要漏检, 同时应检查腋下淋巴结情况。

3.3 超声检查的程序

3.3.1 基本要求

检查时应先对乳腺及周围组织进行全面的常

规二维超声检查, 然后对发现病灶的区域进行重点的二维超声检查, 检查的内容包括: 病灶的位置、大小或范围的测定, 边界、边缘、形状、内部及后方回声、钙化和周围组织包括皮肤、胸肌及韧带等结构的变化等。病灶的大小或范围的测量应该选取其最大平面, 测量两条互相垂直的最长径线, 然后在与此切面垂直的最大平面上测量第三个径线。测量时, 游标应该放置在病灶边缘的外侧, 病灶边界清晰时按照边界测量, 肿块边界模糊时, 应该根据肿块的最大边缘部分或周边的声晕测量。在二维声像图的基础上应辅助彩色及能量多普勒超声检查, 观察彩色血流的走向及分布并在多普勒频谱上测量各种血流参数。在具备条件的情况下, 可采用三维重建成像、弹性成像和造影增强对比成像等技术, 观察病灶和乳腺组织的硬度变化、空间关系和血管分布, 了解病灶和组织的质地变化和血流灌注情况, 帮助完善诊断。

3.3.2 图像的存储

图像的存储内容应该包括: 患者的姓名、年龄、性别和诊疗记录号码(门诊号或住院号、超声登记号), 设备名称和检查条件标识。体位标记包括: 乳腺的方位(左或右), 病灶的位置, 包括距乳头中央的距离、钟面形式的标记及显示病灶时的探头切面标识。病灶图像存储至少应记录2个以上有特征的不同方向切面, 应尽量完整存储记录病灶各种超声特点的声像图, 如钙化、血流、能量图、多普勒频谱、弹性成像、三维重建及造影增强对比成像等, 必要时可存储动态图像。对于超声检查没有异常的乳腺, 可以仅存储各象限的放射状切面的声像图以证明对患者做过全面的超声检查。

3.3.3 报告书写

以上各项检查结果及所测参数均应在超声报告中加以详细描述, 最后综合各种检查结果得出超声的诊断结论, 包括乳腺正常或异常的判断, 如有异常的局灶性病变应明确病灶的物理性质、对应的诊断分类(参照BI-RADS)及相应的处理建议(在分类中默认), 并尽可能作出合理的病理性质判断。

3.4 超声诊断报告的规范

为了使超声报告既个体化又标准化,应首先对超声报告中的描述性语言进行统一定义。

3.4.1 乳腺超声的回声模式

乳腺声像图的表现上存在个体差异,因此,通常将自身皮下脂肪组织回声定义为等回声,没有回声定义为无回声,有回声的与脂肪组织回声对比,按照回声的强弱分别定义为弱回声、低回声、中等回声、高回声及强回声。

3.4.2 正常的乳腺组织声像图表现

正常乳腺的声像图由浅入深依次为:

① 皮肤:呈带状高回声,厚2~3 mm,边缘光滑整齐。② 浅筋膜和皮下脂肪:浅筋膜呈线状高回声,脂肪组织呈低回声,由条索状高回声分隔,边界欠清。③ 乳腺腺体:因人而异,厚薄不一,老年人可萎缩至仅3 mm,腺体呈等回声带夹杂有低回声,排列较整齐。腺体与皮肤间有三角形的中高回声韧带,称为库柏(Cooper)韧带,其后方回声可衰减。④ 深筋膜:筋膜呈线状高回声,光滑整齐,筋膜间脂肪呈低回声。⑤ 胸肌及肋骨:胸肌为梭形的均质低回声区,肋骨为弧形强回声,其后方衰减为声影。整体的乳腺超声表现有均匀和不均匀之分:均匀的乳腺在声像图上表现为连续一致的脂肪、韧带、纤维及腺体组织回声,从乳头、乳晕至周边组织腺体逐渐变薄;不均匀的乳腺可以表现为局部性或弥漫性,声像图表现为腺体不规则的增厚、回声的增强或减弱等。

3.4.3 异常的乳腺组织声像图表现

乳腺的异常应从不同的切面上全面观察以排除正常的组织及结构,如脂肪组织和肋骨等,局灶性的病变声像图表现需按照以下征象描述。

3.4.3.1 肿块

形状(声像图上病灶的外形)分为:

- (1) 规则:包括圆形、椭圆形。
- (2) 不规则:除规则以外的。

纵横比(平行于皮肤表面的病灶最长轴和与之垂直的最长短轴的比值)分为:

- (1) 垂直:纵横比小于2:1,甚至接近1。
- (2) 平行:纵横比大于2:1。

边界(病灶与周围组织交界的部分在声像图

上的表现)分为:

- (1) 清晰:病灶与周围组织间有明确的界限,包括包膜、声晕,定义为边界清晰。
- (2) 不清晰:病灶与周围组织间没有明确的界限定义为不清晰,同一病灶可部分边界清晰,部分边界不清晰。

边缘(病灶与周围组织交界线的走向和形态的描述在声像图上的表现)分为:

- (1) 光整:病灶的边缘光滑整齐,可以有2~3个大的光滑波浪。
- (2) 不光整:病灶的边缘不整齐,可简单地分为3种模式:

① 小叶:病灶的边缘有较多短小的弧形波纹,呈扇贝状。② 成角:病灶的边缘部分有尖锐的转角,通常形成锐角,类似蟹足,故亦可称蟹足状。③ 毛刺:病灶的边缘有锐利的放射状线条样表现。同一病灶的边缘可并存上述多种表现。

回声模式(病灶的内部回声,按照前述乳腺超声回声模式定义,内部回声可以是单一的,也可以是多种回声复合的)分布的表现可以分为:

- (1) 均匀:病灶内部回声为分布均匀的单一回声,分为无回声、弱回声、低回声、中等回声、高回声及强回声。
- (2) 不均匀:病灶内部回声为分布不均匀单一回声或几种混合的回声。

病灶后方回声(对比周围同等深度的正常组织出现的声像图特征,代表病灶在声学传导方面的特性)分为:

- (1) 增强:病灶后方回声高于周围同等深度的正常组织,表现为病灶后方回声增强。
- (2) 不变:病灶后方回声与周围同等深度的正常组织相同,表现为病灶后方回声无增强或无衰减。
- (3) 衰减:病灶后方回声弱于周围同等深度的正常组织,表现为病灶后方为低回声或无回声,后者即声影。
- (4) 混合:部分病灶后方回声有不只一种的表现,表明肿块内部成分不均匀。

3.4.3.2 周围组织

部分病灶对周围组织的影响在声像图上的表现:

(1) 皮肤及皮下脂肪组织层水肿增厚: 局部或弥漫的皮肤及皮下脂肪组织的增厚, 回声增强, 皮下脂肪组织层内可见条带状的扩张淋巴管回声。

(2) 皮肤凹陷、高低不平: 皮肤表面高低不平, 出现局限性或多处皮肤表面凹陷。

(3) 病灶周围组织水肿: 病灶周围组织增厚, 回声增强。

(4) 结构扭曲: 病灶引起周围正常解剖层次结构的扭曲或连续性中断, 包括病灶处皮肤、浅筋膜层、腺体层、深筋膜层及胸肌层的改变。

(5) Cooper韧带改变: 韧带牵拉或增厚。

(6) 导管改变: 腺体内导管内径的异常扩张或导管走向的扭曲。

3.4.3.3 钙化

乳腺腺体或病灶内显示的强回声称为钙化, 一般认为大于0.5 mm的钙化属于粗大钙化, 大钙化可能会伴有声影, 小于0.5 mm的钙化属于小钙化。乳腺组织中的孤立或散在的钙化因为腺体内纤维结缔组织的关系有时难以鉴别。钙化的形态可呈泥沙状、颗粒状、短段状或弧形等, 钙化的分布可为单一、成堆、成簇、散在或弥漫等。

3.4.3.4 血管评估

(1) 病变区域没有明显的血流信号。

(2) 病变区域与周围腺体内血流信号相似。

(3) 病变区域有明显增加的血流信号。

3.4.4 彩色超声检查

彩色超声用于腺体组织及病灶内血管的检查。病灶的血管分布是一项特征性的分析指标, 通常有别于对侧的相同区域或同侧乳房的正常区域。彩色及能量多普勒超声检查会受到各种因素的影响: 如血流速度较低、彩色多普勒的灵敏度设定等, 探头施压可以使小血管特别是静脉闭塞, 因此检查时应避免用力过度, 通常囊肿内无血流, 如加压会出现血流伪像。良性病灶内血流一般较少, 恶性病灶内部及周边的血流可以明显增多, 且走向无规律, 部分病灶有从周边穿入的

特征性血流。除了对血流形态学的观察, 还应对血流的各项多普勒参数进行测定。诊断意义除阻力指数 (resistance index, RI) 外其他的参数多存在争议, 一般恶性病变的 $RI > 0.70$ 。

3.4.5 其他相关技术

可以根据检查的需要进行相关技术选择。

3.4.5.1 三维成像

乳腺病灶的三维超声最主要的作用不是对病灶的三维重建, 而是对病灶冠状面的观察, 此切面二维超声无法观测到。恶性病灶在冠状面上最突出的表现是类似于二维图像上病灶边缘出现“结构断裂”现象, 酷似星星或太阳及周边的光芒, 国内外不同学者称之为汇聚征或太阳征。

3.4.5.2 弹性成像

弹性超声成像是针对不同组织的弹性差别进行的检查, 一般认为恶性肿瘤中的组织大部分硬度较高。由于目前各厂家仪器的不同设定, 弹性成像未能形成统一的诊断标准。

弹性超声显示不同于二维超声, 其反映的是组织硬度的变化, 类似医师临床触诊的感觉, 通过对比组织的预期变化推测组织成分的不同, 从而帮助超声医师完成疾病的发现和诊断。剪切波技术是对组织中横波的检查, 以彩色编码技术实时显示出组织弹性图。

3.4.5.3 造影增强对比成像

造影增强对比成像在乳腺疾病诊断中的应用受到探头频率、造影剂谐振及病灶血管生长等因素的影响, 目前没有很成熟的标准。

3.5 乳腺超声评估分类

超声对病灶特征描述的专业术语要有统一的规范标准。超声描述的专业术语需要体现对病灶良恶性的判断和分类的影响, 且对多个特征指标进行综合分析优于单个指标的判断。随着超声技术的发展, 相应的专业术语内涵也将会有所改变。本指南分类标准参照2013年美国放射学会的BI-RADS, 并结合我国的实际情况制定了以下分类标准。

3.5.1 评估是不完全的

BI-RADS 0: 需要其他影像学检查 (如乳腺X线检查或MRI等) 进一步评估。

在多数情况下,超声检查可对乳腺进行全面评估。当超声作为初次检查时,下列情况则需要进一步做其他检查:一种情况是超声检查乳腺内有明显的病灶而其超声特征又不足以作出评价,此时必须借助乳腺X线检查或MRI;另一种情况是临床有阳性体征,如触及肿块、浆液性溢液或乳头溢血、乳腺癌术后及放疗后瘢痕需要明确是否复发等,超声检查无异常发现,也必须借助乳腺X线检查或MRI对乳腺进行评估。

3.5.2 评估是完全的一分类

(1) BI-RADS 1: 阴性。临床上无阳性体征,超声影像未见异常,如无肿块、无结构扭曲、无皮肤增厚及无微小钙化等。

(2) BI-RADS 2: 良性病灶。基本上可以排除恶性病变。根据年龄及临床表现可每6~12个月随访。如单纯囊肿、乳腺假体、脂肪瘤、乳腺内淋巴结(也可以归入1类)、多次复查图像无变化的良性病灶术后改变及有记录的经过多次检查影像变化不大的结节可能为纤维腺瘤等。

(3) BI-RADS 3: 可能良性病灶。建议短期复查(3~6个月)及加做其他检查。根据乳腺X线检查积累的临床经验,超声发现明确的典型良性超声特征如实性椭圆形、边界清、平行于皮肤生长的肿块,很大可能是乳腺纤维腺瘤,其恶性危险性应该小于2%,如同时得到临床、乳腺X线检查或MRI的印证更佳。新发现的纤维腺瘤、囊性腺病、瘤样增生结节(属不确定类)、未扪及的多发复杂囊肿或簇状囊肿、病理学检查明确的乳腺炎症及恶性病变的术后早期随访都可归于该类。

(4) BI-RADS 4: 可疑的恶性病灶。此类病灶的恶性可能性为2%~95%。一旦评估为4类即建议进行组织病理学检查:细针抽吸细胞学检查、空芯针穿刺活检、手术活检提供细胞学或组织病理学诊断。超声声像图上表现不完全符合良性病变或有恶性特征均归于该类。目前可将其划分为4A、4B及4C。4A类更倾向于良性病变,不能肯定的纤维腺瘤、有乳头溢液或溢血的导管内病灶及不能明确的乳腺炎症都可归于该类,此类恶性符合率为2%~10%;4B类难以根据声像图来明确良恶性,此类恶性符合率为10%~50%;

4C类提示恶性可能性较高,此类恶性符合率为50%~94%。

(5) BI-RADS 5: 高度可能恶性,应积极采取适当的诊断及处理措施。超声声像图恶性特征明显的病灶归于此类,其恶性可能性大于或等于95%,应开始进行积极的治疗,经皮穿刺活检(通常是影像引导下的空芯针穿刺活检)或手术治疗。

(6) BI-RADS 6: 已经活检证实为恶性。此类用于活检已证实为恶性,但还未进行局部治疗的影像评估。主要是评价先前活检后的影像学改变,或监测手术前新辅助化疗引起的影像学改变。

3.6 乳腺超声报告的组成

报告用词应当具体而简洁,使用不加修饰的术语;各项术语的定义、阐述性用语无需出现在报告中;报告内容应当尽量详细,包含全部标准的描述;数据测量应该遵守前述规范,其包括下列内容。

3.6.1 患者信息的记录

患者信息的记录包括姓名、年龄和医疗号码等。

3.6.2 双侧乳腺组织总体声像图描述

按乳腺回声组成情况,分为均质的脂肪组织回声、均质的纤维腺体回声和混杂回声3种类型。

3.6.3 有意义的异常及病灶的声像图描述

3.6.3.1 记录病灶

一般信息记录病灶所在侧、位置(需要一致的和可以重复的系统定位,诸如钟表定位、距乳头的皮肤距离)和大小(至少两个径线,大者最好3个径线),同性质的病灶较多时可选取较大及有特征的病灶测量,没有必要测量所有病灶。

3.6.3.2 病灶声像图的描述

应按照BI-RADS分类内容标准逐一进行,包括病灶的外形、边界、边缘、内部及后方回声、周围组织、病灶及周围的钙化、血流,以及采用特殊手段检查所见的各项特征,尽量用规范化术语描述,并注意保持与病灶诊断和分类的一致性。

3.6.3.3 结论

结论部分包括乳腺正常或异常、发现病灶

的物理性质、对应的诊断分类及相应的处理建议（在分类中默认），如果可能的话应尽量作出适当的临床诊断。

3.6.3.4 病灶图像存储

病灶应当存储2个垂直切面以上的声像图，声像图上有完整的各种条件及位置标识。

3.7 报告范例

超声描述：左乳头上（2点，距乳头10 mm处）腺体表面探及弱回声，大小为8 mm×6 mm，边界清楚，边缘光整，形态规则，内部见散在强回声，后方声影不明显，彩色超声未见明显异常血流信号。

超声提示：双乳增生伴左乳实质占位（BI-RADS 3），可能为良性病变，建议短期随访或复查。

4 常规乳腺MRI检查和报告规范（附录IV）

4.1 乳腺MRI检查适应证

4.1.1 乳腺癌的诊断

当乳腺X线摄影或超声检查发现病变但不能确定其性质时，可以考虑采用MRI进一步检查。

4.1.2 乳腺癌分期

由于MRI对乳腺癌检出的高敏感性，有助于发现其他影像学检查不能发现的多灶和多中心肿瘤，有助于显示和评价肿瘤对皮肤、胸肌筋膜、胸大肌及胸壁的浸润情况。

4.1.3 新辅助治疗效果评估

对于确诊乳腺癌需进行新辅助治疗的患者，在新辅助治疗前、治疗中和治疗结束手术前行MRI检查有助于对病变治疗反应性进行评估，对治疗后残余病变范围的判断也较常规影像学检查技术更精准。

4.1.4 腋窝淋巴结转移，原发灶不明者

对于腋窝转移性淋巴结，而临床检查、X线摄影及超声检查都未能明确原发灶时，乳腺MRI有助于发现乳房内隐匿的癌灶，确定位置和范围，以便进一步治疗。

4.1.5 保乳术患者的应用

保乳手术前MRI的应用可以更为精准地确定病灶范围；保乳术后随访，则较常规影像技术更

有利于鉴别肿瘤复发和术后瘢痕。

4.1.6 乳房成形术后随访

对于乳房假体植入术后者，MRI有助于乳腺癌的诊断和植入假体完整性的评价。

4.1.7 高危人群筛查

MRI在乳腺癌高危人群中能发现临床检查、乳腺X线摄影及超声检查阴性的乳腺癌。

4.1.8 MRI引导下的穿刺活检

MRI引导的穿刺活检适用于仅在MRI上发现的病灶，并对此靶病灶行超声和X线确认性检查仍不能发现异常者。

4.2 乳腺MRI检查的禁忌证

(1) 妊娠期妇女。

(2) 体内装有起搏器、外科金属夹子等铁磁性物质及其他不得接近强磁场者。

(3) 幽闭恐惧症者。

(4) 有对任何MRI造影剂如钆螯合物过敏史的患者。

4.3 乳腺MRI检查技术规范

4.3.1 检查前准备

4.3.1.1 临床病史

了解患者发病情况、症状、体征、家族史、高危因素，询问乳腺手术史及病理学检查结果和手术日期，月经状态及月经周期，有无激素替代治疗或抗激素治疗史，有无胸部放疗史，有无前片及其他相关检查（包括乳腺X线摄影、乳腺超声检查）。

4.3.1.2 检查前准备

作好乳腺MRI检查注意事项的宣教、解释。

最佳检查时间：由于正常乳腺组织强化在月经周期的分泌期最为显著，因而对绝经前女性推荐MRI检查尽量安排在月经周期第2周（第7~14天）进行。

4.3.2 MRI检查

4.3.2.1 设备要求

采用高场1.5T及以上的扫描机进行乳腺MRI检查，以获得较好的信噪比和脂肪抑制效果。必须采用专用的乳腺线圈，推荐采用开放式线圈，以便在侧方进行MRI引导的介入操作。

4.3.2.2 扫描体位

俯卧位, 双侧乳房自然悬垂于乳腺线圈中央。

4.3.2.3 成像序列

一般包括横断位、矢状位和冠状位定位扫描, T1WI不抑脂序列、T2WI抑脂序列、T1WI增强扫描序列, 增强序列一般行包括双乳的横断位扫描, 需要有增强前的蒙片, 注入造影剂后连续扫描数次, 时间分辨率60秒左右(视各厂家的设置而定), 增强后总扫描时间不得少于5 min, 最后行等体素横断位(可以多平面重建)或双乳矢状位扫描。成像方法应用无间隔容积扫描。增强扫描要求Gd-DTPA团注, 标准剂量为0.1~0.2 mmol/kg, 于10 s内快速团注, 继而快速推注0.9%氯化钠注射液10 mL冲洗。

4.3.2.4 绘制动态增强曲线

注射对比剂前扫描1次, 注射对比剂后共采集5~9次。将采集图像传送至工作站对病灶进行分析, 将病灶最可疑的区域选为感兴趣区(region of interest, ROI), 应避开肉眼可见的出血、液化、坏死及囊变区, 并在对侧正常乳腺组织内选取相同大小的ROI作为对照, 绘制病灶的动态增强曲线。曲线判读分两部分: 早期强化和延迟强化。早期强化指注入对比剂后最初2 min或曲线开始变化时的强化率, 分成缓慢强化(强化率小于50%)、中等强化(50%~100%)和快速强化(大于100%)。曲线后面部分称为延迟强化, 也分成3种状况: 持续上升型(随着时间的延长而继续强化, 且大于早期强化最高点的10%)、平台型(随时间延长呈平台改变, 如有轻度升高或流出, 则变化在早期强化最高点上下10%范围之内)和流出型(强化达峰值后信号强度迅速下降范围大于峰值10%以上)。

4.3.2.5 弥散加权成像扫描

弥散加权成像一般行抑脂的单次激发平面回波序列(single-shot DWI)的横断面扫描, 抑脂常规使用频率饱和或水激发方式。使用并行采集技术有助于减低磁敏感伪影从而提高图像质量, 常规并行采集因子为2~3。扫描时一般使用两个**b**值, **b**值常规使用0或50 s/mm², 和800 s/mm²或者

1 000 s/mm²(视各厂家的设置而定), 扫描完成后自动生成表观弥散系数图(apparent diffusion coefficient, ADC)。

4.4 诊断报告规范

参照BI-RADS标准, 描述病灶形态特征和动态增强曲线特征, 并以形态分析为首要的判断依据, 对于形态特征判断困难者, 需要动态增强曲线类型进行判断。形态特征需要对增强前T1WI、T2WI上的信号特点及增强后的表现行综合分析。但病灶形态描述则根据增强后形态进行, 并将病灶分为点状强化、肿块和非肿块强化三大类。

4.4.1 点状强化

点状强化指小于5 mm的强化, 不具有明显的占位效应, 平扫时多不显示。可以多发, 但不聚集成簇。点状强化可能由腺体局限性增生所引起, 也可以是乳头状瘤、纤维腺瘤及乳内淋巴结等良性改变, 小于3%的情况可能是恶性病变, 可以是浸润性癌或原位癌。对形态可疑、新发或较前增大的点状强化可建议活检。一般对点状强化予以随访即可。

4.4.2 肿块

具有三维空间的占位性病变, 伴或不伴周围正常组织移位或浸润。从形态(圆形、卵圆形和不规则形)、边缘(光整、不规则和星芒状)和内部强化情况(均匀、不均匀、环形强化和低信号分隔)三个方面来描述。不规则的形态, 不规则和星芒状的边缘, 内部强化不均匀, 以及不规则的环形强化是偏恶性的征象。

4.4.3 非肿块强化

当乳腺内出现既非点状亦非肿块的强化时, 即为非肿块强化, 一般占位效应不明显。对其分类主要依据其形态特征(线状、局灶性、段样、区域性、多区域和弥漫性)、内部强化特征(均匀、不均匀、集群卵石样和簇状小环样强化)、病灶是否双侧对称三个方面进行分析, 双侧对称的非肿块强化可能是一种良性改变。形态中的线样强化如沿着导管走行, 并且出现分支, 则为偏恶性的征象, 段样强化也是偏恶性的征象。内部增强特征中的集群卵石样强化和簇状小环样强化

为偏恶性的征象。

4.4.4 其他征象和伴随征象

其他征象有乳内淋巴结，皮肤上的病变，含脂肪的病变，一些不强化的病灶如T1WI增强前高信号的导管、囊肿、血肿及不强化的肿块等。

伴随征象有乳头内陷及侵犯，皮肤增厚、内陷和侵犯，胸肌侵犯，淋巴结异常等。伴随征象可与其他异常征象一同出现，亦可单独出现。发现伴随征象的意义在于：当与其他异常征象同时出现时，可提高乳腺癌的诊断权重。当确诊为乳腺癌时，某些伴随征象的出现将有助于术前分期及手术方式选择的决定。

4.4.5 病灶定位

(1) 先定位病变位于哪一侧乳房。

(2) 乳房确定后，则继续将病灶定位在以下7个区域：外上、外下、内上、内下4个象限区域，这4个区域也可以面向观察者进行钟面定位；另外3个区域则不需要结合钟面定位，分别是乳晕下区、中央区 and 尾叶区。

(3) 病变的深度：在横断位或矢状位上，与胸壁平行分前带、中带、后带，给病灶进行深度定位；同时测量病变与乳头的距离。

4.5 乳腺MRI报告的组成

乳腺的MRI报告内容应包括病史简述、与既往检查（包括常规影像检查）对比、扫描技术、乳房的纤维腺体构成、实质背景强化及任何相关的影像学发现，最后是评估分类和处理建议。报告措辞应当简洁，使用术语词典中的标准词汇。可行的话，MRI诊断报告应当注重与X线和超声检查结果相参照，特别是对MRI阳性发现与触诊、X线和超声检查的阳性发现在空间位置的对应关系是否一致性的评估，对非一致的病灶尤其需要强调，以引起临床医师的注意。应重视实质背景强化对MRI检出敏感性的影响，实质背景强化分成轻微、轻度、中度和明显4个等级。随着注入对比剂时间的推移，实质背景强化的程度和范围会逐渐增大，并且两侧对称。总体上明显的实质背景强化会增加乳腺MRI检查的“回叫率”，但是恶性病灶的检出并不会受太大的影响。与乳腺X线检

查一样，乳腺MRI的BI-RADS也分为0~6共7个类别。

4.5.1 评估不完全

BI-RADS 0：需要进一步影像评估。一般MRI检查后较少用这个分类。但在一些特殊的情况下，如使用合适的扫描技术再做一次MRI检查，需参考既往的乳腺X线和超声检查结果，或充分考虑乳腺既往病史，此时可以用这个评估。

4.5.2 评估完全

(1) BI-RADS 1：阴性。

(2) BI-RADS 2：良性病变，如无强化的纤维腺瘤、囊肿、无强化的陈旧性瘢痕、乳腺假体，以及含脂肪的病变如油性囊肿、脂肪瘤、错构瘤等。无恶性征象发现。

(3) BI-RADS 3：可能是良性病变，建议短期随访，恶性的可能性非常低，小于2%。良性可能性非常大，但需要通过随访确认其稳定性。较可疑者可3个月后随访，一般是6个月后复查。

(4) BI-RADS 4：可疑恶性，要考虑活检。不具有乳腺癌的典型表现，但不能排除乳腺癌的可能性，建议做活检，此类病灶的恶性概率为2%~95%。也可以参照乳腺X线分类进而将病灶细分为4A（恶性概率为2%~10%），4B（恶性概率为10%~50%），4C（恶性概率为50%~95%）。

(5) BI-RADS 5：高度怀疑恶性，应进行临床干预（恶性概率≥95%）。

(6) BI-RADS 6：已经活检证实为恶性，但是还是需要再做扩大手术的病例，MRI检查的目的是评估是否有残存病灶。

注：本规范的制定，以美国放射学会的BI-RADS第5版作为参考。

5 影像引导下的乳腺组织学活检指南

影像学引导下乳腺组织学活检指在乳腺X线、超声和MRI影像引导下进行乳腺组织病理学检查（简称活检），特别适合于未扪及的乳腺病灶（如小肿块、钙化灶及结构扭曲等）。具体包括影像引导下空芯针穿刺活检、真空辅助活检和钢丝定位手术活检等。

5.1 适应证

5.1.1 乳腺超声影像引导下乳腺活检

(1) 乳腺超声发现未扪及的可疑乳腺占位性病变, BI-RADS $\geq$ 4类或部分3类病灶, 若有必要时也可考虑活检。

(2) 可扪及乳腺肿块, 且超声提示相应部位有乳腺内占位性病变, 需要行微创活检或微创切除以明确诊断。

5.1.2 乳腺X线影像引导下乳腺活检

(1) 乳腺未扪及肿块, 而乳腺X线检查发现可疑微小钙化病灶, BI-RADS $\geq$ 4类。

(2) 乳腺未扪及肿块, 而乳腺X线发现其他类型的BI-RADS $\geq$ 4类的病灶(如肿块、结构扭曲等), 并且超声下无法准确定位。

(3) 部分3类病灶, 如果其他影像学检查提示相应位置有可疑病灶, 也可考虑活检。

(4) 乳房体检扪及肿块, 而乳腺X线提示相应位置有占位性病变, 需要行微创活检或微创切除以明确诊断。

5.1.3 其他

对有条件的单位积极提倡在手术前进行影像引导下的微创活检(空芯针穿刺活检或真空辅助活检), 如不具备条件可考虑直接行影像引导下钢丝定位手术活检。

5.2 对影像引导乳腺活检设备的要求

5.2.1 乳腺X线影像引导

乳腺X线立体定位床或配备定位活检装置的乳腺X线机。

5.2.2 乳腺超声影像引导

高频乳腺超声探头: 频率7~15 Hz。

5.2.3 乳腺磁共振引导

对于MRI发现的病灶, 而X线、超声检查没有发现者, 首先建议超声复查。如果超声检查在相应部位发现病灶, 建议在超声引导下进行活检, 如超声检查未能发现, 则在具备条件的单位, 可行MRI引导下活检。

5.2.4 用于手术活检的定位导丝

单钩或双钩钢质导丝(推荐规格20~22 G)。

5.2.5 微创活检设备

空芯针弹射式活检枪(推荐规格14 G), 真

空辅助乳腺定向活检系统(推荐规格8~11 G)。

5.3 影像引导下钢丝定位手术活检

5.3.1 禁忌证

禁忌证为有重度全身性疾病及严重出血性疾病者。

5.3.2 术前准备

(1) 签署知情同意书。

(2) 核对和确认影像资料, 建议临床医师用记号笔在乳腺X线片或乳房上勾画出病灶大致的部位, 在保乳手术和保留皮肤全乳切除患者中, 可标记手术切口。

(3) 检查影像定位设备, 确保精度和准度。

(4) 术前血常规和凝血功能化验指标。

5.3.3 术中注意事项

(1) 手术操作在影像引导下放置定位钢丝至病灶中央部位; 如有必要, 可考虑在病灶周围放置多根钢丝, 以利于精确的定位。

(2) 摄片或录像记录影像定位下病灶和穿刺针的位置, 留档。

(3) 组织活检穿刺针道和定位钢丝插入点尽量位于外科医师标记的手术切口内。

(4) 术中切除以定位钢丝顶端为中心至少半径2 cm范围内的乳腺组织(2 cm并非绝对, 具体切除活检范围应该根据病灶大小、临床医师判断的恶性风险决定)。标本离体时, 亦可考虑使用金属标记物标记标本切缘的4个方向再进行摄片, 以利于在X线片上评估钙化灶在标本上的确切位置并用以确定补充切除的方向。

(5) 微小钙化灶的活检标本应当立即摄片, 待手术者确认取到病灶后, 并将标本影像片和标本一起送病理学检查。对于所有临床不可触及的微小病灶, 避免术中快速冰冻切片病理学检查, 应采取常规石蜡切片; 对于可完整切除的病灶, 对标记切缘也要进行病理学检查。

5.4 影像引导下的乳腺微创活检

5.4.1 禁忌证

禁忌证为有重度全身性疾病及严重出血性疾病者。

5.4.2 术前准备

(1) 签署知情同意书。

(2) 核对和确认影像资料, 乳腺X线和乳腺超声再次定位, 并做相应标记。

(3) 检查影像引导设备和微创活检设备(活检枪、真空辅助乳腺定向活检系统等), 确保精度和准度。

(4) 术前血液检验指标: 血常规和凝血功能。

5.4.3 术中注意事项

(1) 选择切口, 采用就近原则。

(2) 摄片或录像记录影像定位下病灶和穿刺针的位置, 留档。

(3) 取材足量, 保证病理学诊断。有条件的中心, 应该在活检部位放置金属标记。

(4) 活检结束后压迫手术部位5~15 min。

5.4.4 术后乳房和标本的处理

(1) 术后应加压包扎至少24 h。若出现瘀血斑或血肿可延长包扎1~2 d, 一般2~4周后瘀血斑或血肿可消退。

(2) 微小钙化灶的活检标本应当立即行乳腺X线摄片以确认是否取到病灶。

(3) 将含有钙化的标本条与不含钙化的标本条分装于不同的容器内, 用4%甲醛溶液固定, 送检。

6 乳腺癌术后病理学诊断报告规范(附录V)

6.1 乳腺癌术后病理学诊断报告的基本原则

(1) 乳腺浸润性癌的病理学诊断报告应尽可能包括与患者治疗和预后相关的所有内容, 如浸润性癌的大小、组织学类型、组织学分级、有无并存的DCIS、有无脉管侵犯、切缘和淋巴结情况等。若为治疗后乳腺癌标本, 则应对原发灶和淋巴结的治疗后反应进行病理学评估。

(2) 应对所有乳腺浸润性癌病例进行雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及Ki-67免疫组织化学染色, HER2(2+)病例应进一步行原位杂交检测。

(3) 应准确报告组织病理学类型, 如黏液癌、小管癌和浸润性微乳头状癌等。

(4) DCIS的病理学诊断应报告级别(低、中

或高级别)、有无坏死(粉刺样坏死或点状坏死)、手术切缘情况及是否存在微浸润等。

(5) 保乳标本的取材和报告参照浸润性乳腺癌保留乳房治疗临床指南部分。

(6) 报告癌旁良性病变的名称或类型。

6.2 病理学诊断报告书的内容和规范

6.2.1 一般项目

(1) 病理号(检索号)。

(2) 患者姓名、出生年月(年龄)、性别、床位号及住院号。

(3) 手术日期、病理学检查取材日期。

6.2.2 手术标本情况

(1) 左、右侧。

(2) 标本类型: 如保乳手术标本、乳腺肿块切除标本、全乳切除术标本(包括单纯切除标本及改良根治术标本)、前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)标本等。对新辅助治疗后行乳腺手术的患者, 为确保病理学检查取材准确, 建议在新辅助化疗前, 先对患者病灶进行定位, 其病理学检查评估参考中国《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》2015版及更新版本。对于不可触及的病灶, 包括含有恶性特征钙化灶、结构扭曲等标本, 有条件的单位可进行X线摄片。

(3) 巨检: 包括肿瘤大小或范围、质地、边界及颜色等。

6.3 组织病理学诊断内容

6.3.1 原发灶

6.3.1.1 组织学类型

包括乳腺癌的组织学类型及癌周乳腺组织存在的其他病变。

6.3.1.2 组织学分级

根据是否有腺管形成、细胞核的形态及核分裂象3项指标进行分级, 建议采用改良的Scarff-Bloom-Richardson分级系统。

6.3.1.3 肿瘤大小

乳腺癌分期中涉及到的肿瘤大小是指浸润性癌的大小。测量时需注意:

(1) 如果肿瘤组织中有浸润性癌和原位癌两种成分, 应该以浸润性癌的大小作为分期依据。

(2) DCIS伴微浸润:出现微浸润时,应在报告中注明,并测量微浸润灶最大径;如为多灶微浸润,浸润灶大小不能累加,但需在报告中注明多灶微浸润,并测量最大浸润灶的最大径。

(3) 通过肉眼和镜下观察能确定的发生于同一象限的两个及以上肿瘤病灶,应在病理学报告中注明为多灶性肿瘤,并分别测量大小。应该对病灶之间的乳腺组织充分取材并仔细观察。

(4) 对于肉眼观察能确定的发生于不同象限的2个及以上肿瘤病灶,应在病理学报告中注明为多中心性肿瘤,并分别测量其大小。

(5) 如果肿瘤组织完全由DCIS组成,也应尽量准确地测量其范围。

6.3.1.4 肿瘤累及范围及手术切缘

应准确地报告肿瘤累及的范围及手术切缘情况。肿瘤累及范围包括乳头、乳晕、皮肤、脉管和胸肌等。

6.3.2 淋巴结状态

6.3.2.1 区域淋巴结

报告送检各组淋巴结的总数和转移数。

6.3.2.2 SLNB

如淋巴结内有癌细胞,应评估癌灶大小,确定为孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC)、微转移及宏转移,需注意仅含有ITC的淋巴结不计入阳性淋巴结数目中,而应计为 $pN_0(i+)$ 。

6.4 免疫组织化学检测内容

(1) 应对所有浸润性乳腺癌进行ER、PR、Ki-67及HER2免疫组织化学染色,HER2为2+的病例应进一步行原位杂交检测。对DCIS也建议进行ER、PR及HER2免疫组织化学染色。ER、PR检测参考中国《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》2015版。HER2检测参考中国《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》。

(2) 应对所有乳腺浸润性癌进行Ki-67增殖指数的检测,并对癌细胞中阳性染色细胞所占的百分比进行报告。

(3) 开展乳腺癌免疫组织化学和分子病理学检测的实验室应建立完整有效的内部质量控制和认证体系,不具备检测条件的单位应妥善地准备好标本,提供给具有相关资质的病理学实验室进行检测。

6.5 病理科医师签名、报告日期

需要病理科医师签名,记录报告日期。

7 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南

7.1 浸润性乳腺癌保乳治疗的外科技术

7.1.1 开展保乳治疗的必要条件

(1) 开展保乳治疗的医疗单位应该具备相关的技术和设备条件,以及外科、病理科、影像诊断科、放疗科和内科的密切合作(上述各科也可以分布在不同的医疗单位),并有健全的随访机制。

(2) 患者在充分了解全乳腺切除治疗与保乳治疗的特点和区别之后,知晓保乳后可能的局部复发风险,具有明确的保乳意愿。

(3) 患者客观上有条件接受保乳手术后的放疗及相关的影像学随访,如乳腺X线、B超或MRI检查等(必须充分考虑患者的经济条件、居住地的就医条件及全身健康状况等)。

7.1.2 保乳治疗的适应证

主要针对具有保乳意愿且无保乳禁忌证的患者。

7.1.2.1 临床Ⅰ期、Ⅱ期的早期乳腺癌

肿瘤大小属于 T_1 和 T_2 分期,且乳房有适当体积,肿瘤与乳房体积比例适当,术后能够保持良好的乳房外形的早期乳腺癌患者。对于多灶性乳腺癌(同一个象限的多个病灶),也可尝试进行保乳手术。

7.1.2.2 临床Ⅲ期患者(炎性乳腺癌除外)

经术前治疗降期后达到保乳手术标准时也可以慎重考虑。

7.1.3 保乳治疗的绝对禁忌证

(1) 妊娠期间放疗。对于妊娠期妇女,保乳手术可以在妊娠期完成,而放疗可以在分娩后进行。

(2) 病变广泛,且难以达到切缘阴性或理想保乳外型。

(3) 弥漫分布的恶性特征钙化灶。

(4) 肿瘤经局部广泛切除后切缘阳性,再次切除后仍不能保证病理切缘阴性者。

(5) 患者拒绝行保留乳房手术。

(6) 炎性乳腺癌。

7.1.4 保乳治疗后与局部复发相关的危险因素

(1) 活动性结缔组织病, 尤其硬皮病和系统性红斑狼疮或胶原血管疾病患者, 对放疗耐受性差。

(2) 同侧乳房既往接受过乳腺或胸壁放疗者, 需获知放疗剂量及放疗野范围。

(3) 肿瘤直径大于5 cm等肿瘤与乳房体积比值较大者, 易出现满意外型与充分切缘之间的矛盾。

(4) 多中心病灶(多中心病灶指在2个或2个以上象限存在1个及以上病灶, 或病理学类型和分子分型完全不一样的2个乳腺病灶)。

(5) 侵犯乳头(如乳头Paget病)。

(6) 切缘接近, 墨染切缘与肿瘤的距离 <2 mm时(浸润性癌, 除外表面、基底等不可能再次补充切除者)。对“切缘接近”的具体标准目前仍然缺乏共识, 多数专家倾向于认可切缘距离肿瘤2 mm可能影响保乳患者的局控。

(7) 已知乳腺癌遗传易感性强(如*BRCA1/2*基因突变), 保乳后同侧乳房复发风险增加的患者。

7.1.5 保乳治疗前的谈话

(1) 经大样本临床试验证实, 早期乳腺癌患者接受保乳治疗和全乳切除治疗后生存率及远处转移的发生率相似。

(2) 保乳治疗包括保乳手术和术后的辅助放疗, 其中保乳手术包括肿瘤的局部广泛切除及腋窝淋巴结清扫或SLNB。

(3) 术后全身性辅助治疗基本上与乳房切除术相同, 但因需配合辅助放疗, 可能需要增加相关治疗的费用和时间。

(4) 同样病期的乳腺癌, 保乳治疗和乳房切除术后均有一定的局部复发率, 前者5年局部复发率为2%~3%(含第二原发乳腺癌), 后者约为1%, 不同亚型和年龄的患者有不同的复发和再发乳腺癌的风险。保乳治疗患者一旦出现患侧乳房复发仍可接受补救性全乳切除术±乳房重建, 并仍可获得较好的疗效。

(5) 保留乳房治疗可能会影响原乳房的外形, 影响程度因肿块的大小和位置而异; 肿瘤

整复技术可能改善保乳手术后的乳房外形和对称性。

(6) 虽然术前已选择保乳手术, 但医师手术时有可能根据具体情况更改为全乳切除术(如术中或术后病理学检查报告切缘阳性, 当再次扩大切除已经达不到预期美容效果的要求, 或再次切除切缘仍为阳性时), 应告知患者即刻或延期乳房再造的相关信息。术后石蜡切片病理学检查如切缘为阳性则可能需要二次手术。

(7) 有乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感(如*BRCA1*、*BRCA2*或其他基因突变)者, 有相对高的同侧乳腺癌复发或对侧乳腺癌再发风险。

7.1.6 保乳手术

7.1.6.1 术前准备

(1) 乳房的影像学评估, 包括双侧乳腺X线和乳房超声检查(对绝经前、致密型乳腺者, 在有条件的中心, 可考虑行乳房增强MRI检查)。

(2) 签署知情同意书。

(3) 推荐在术前行病灶的组织穿刺活检, 有利于与患者讨论术式的选择及手术切除的范围。空芯针活检前应积极与活检医生密切协商沟通, 选取合适的穿刺点, 以确保术中肿瘤和穿刺针道的完整切除。没有确诊时, 患者可能心存侥幸, 不能正确、严肃地考虑保乳和SLNB的优缺点, 容易在术后表现出对手术方式和复发风险的不信任。另外, 术前行病灶的组织穿刺活检可以避免外上象限肿块切除活检对腋窝SLNB的影响。

(4) 体检不能触及病灶者应在手术前行X线、MRI或超声下病灶定位, 必要时应在活检部位放置定位标记。

(5) 麻醉方式宜采用全麻。

(6) 其余术前准备同乳腺肿瘤常规手术。

7.1.6.2 手术过程

(1) 一般建议乳房和腋窝各取一切口, 若肿瘤位于乳腺尾部, 也可采用一个切口。切口可根据肿瘤部位、乳房大小和下垂度及肿瘤整复技术的需要来选择。肿瘤表面皮肤可不切除或仅切除小片。如果肿瘤侵犯Cooper韧带, 需考虑切除凹陷皮肤。

(2) 乳房原发灶切除范围应包括肿瘤、肿瘤周围一定范围的乳腺组织, 并根据肿瘤位置和乳

腺厚度决定是否切除部分皮下组织及肿瘤深部的胸大肌筋膜。活检穿刺针道、活检残腔及活检切口皮肤瘢痕应尽量包括在切除范围内。肿瘤与乳房体积比值较大、需要切除组织量较大时,特殊部位的乳腺肿瘤,乳房过大和或中-重度下垂时,可联合采用肿瘤整复技术,以改善术后乳房外观。保乳整形手术的方法分为容积移位和容积替代两大类。容积移位技术是在部分乳房切除术后应用剩余的乳腺腺体移位后填充肿瘤切除后的残腔,从而达到塑形和美容的效果。容积替代技术是应用腺体以外的自体组织来填充残腔以达到美容的目的。新辅助治疗后保乳的患者,可根据新辅助治疗后肿块的范围予以切除,并推荐由经验丰富的多学科协作团队实施,推荐在术前进行精确的影像学评估。

(3) 对乳房原发灶手术切除的标本进行上、下、内、外、表面及基底等方向的标记。包含钙化灶的保乳手术时,术中应对标本行X线摄片,以明确病灶是否被完全切除及病灶和各切缘的位置关系。

(4) 对标本各切缘进行评估(如切缘染色或术中快速冰冻切片及印片细胞学检查),术后需要石蜡包埋切片的病理学检查以明确诊断。

(5) 乳房手术残腔止血、清洗,推荐放置4~6枚惰性金属夹(如钛夹)作为放疗瘤床加量照射时的定位标记(术前告知患者),以便于术后影像随访,金属标记应放置在原发灶周围的腺体组织表面。逐层缝合皮下组织和皮肤。

(6) 腋窝淋巴结处理:腋窝淋巴结临床阴性者行SLNB,根据活检结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND);腋窝淋巴结临床阳性者直接行ALND。

(7) 若术中或术后病理学检查报告切缘阳性,可行全乳切除,或尝试扩大局部切除范围以达到切缘阴性。虽然对再切除的次数没有严格限制,但当再次扩大切除已经达不到美容效果的要求或再次切除切缘仍为阳性时,建议改为全乳切除。

7.1.6.3 术后病理学检查

(1) 病灶切缘的大体检查和镜下切缘距离测量,推荐同时报告最近切缘的方向、距离和肿瘤

的类型。

(2) 其他同常规病理学检查。

7.2 保乳标本的病理学检查取材规范

保乳标本切缘取材主要包括两种方法:垂直切缘放射状取材(radial sections perpendicular to the margin)和切缘离断取材(shave sections of the margin)。两种切缘取材方法各有优缺点。无论采取何种取材方法,建议在取材前将标本切缘涂上染料,以便在镜下观察时能对切缘作出准确定位,并正确测量肿瘤与切缘的距离。保乳标本病理学检查报告中需明确切缘状态(阳性或阴性)。多数指南和共识中将“墨染切缘处无肿瘤”定义为“阴性切缘”,而“阳性切缘”是指墨染切缘处有DCIS或浸润性癌侵犯。对于切缘阴性者,建议报告切缘与肿瘤的距离,应尽量用客观定量描述,而不建议用主观描述(如距切缘近等)。

(1) 垂直切缘放射状取材(图1):根据手术医生对保乳标本做出的方位标记,垂直于基底将标本平行切成多个薄片,观察每个切面的情况。描述肿瘤大小、所在位置及肿瘤距各切缘的距离,取材时将大体离肿瘤较近处的切缘与肿瘤一起全部取材,离肿瘤较远处的切缘则仅抽样取材。镜下观察时应准确测量切缘与肿瘤的距离。

“垂直切缘放射状取材”的优点是能准确测量病变与切缘的距离,缺点是工作量较大。

(2) 切缘离断取材(图2):将6处切缘组织离断,离断的切缘组织充分取材,镜下观察切缘的累及情况。“切缘离断取材”的优点是取材量相对较少,能通过较少的切片对所有的切缘情况进行镜下观察,缺点是不能准确测量病变与切缘的距离。

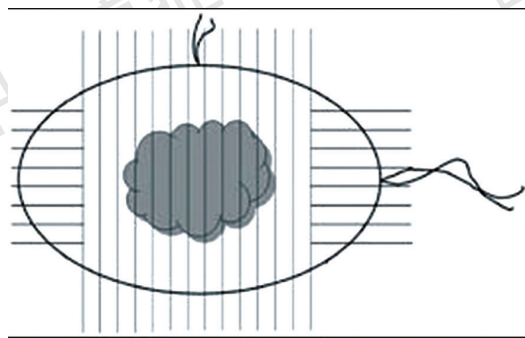


图1 垂直切缘放射状取材

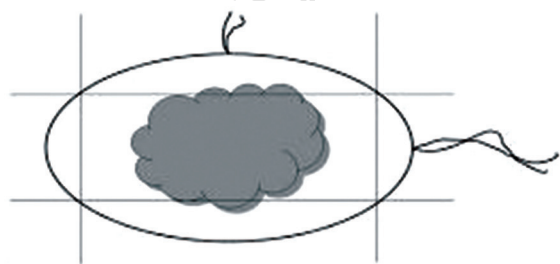


图2 切缘离断取材

7.3 乳腺癌保乳术后的放疗

7.3.1 全乳放疗

7.3.1.1 适应证

原则上接受保留乳房手术的患者均需要接受放射治疗。但是，对于一些满足特定条件的患者，即符合CALGB9343与PRIME II两项研究入组条件，权衡放射治疗的绝对和相对获益，充分考虑患者的方便程度、全身伴随疾病以及患者意愿，可以考虑豁免放疗。

(1) 如患者年龄65岁以上。

(2) 肿块不超过2 cm。

(3) 激素受体阳性。

(4) 切缘阴性且可以接受规范的内分泌治疗的患者。

7.3.1.2 与全身治疗的时序配合

无辅助化疗指征的患者术后放疗建议在术后8周内进行。由于术后早期术腔体积存在动态变化，尤其是含有术腔血肿的患者，所以不推荐术后4周内开始放疗。接受辅助化疗的患者应在末次化疗后2~4周内开始。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见，可以同期或在放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要放疗前心功能正常，可以与放疗同时使用。

7.3.1.3 照射靶区

① 腋窝淋巴结清扫或SLNB阴性的患者照射靶区只需包括患侧乳腺；② ALND后有转移的患者，照射靶区除患侧乳腺外，原则上还需要包括乳腺及区域淋巴引流区；③ 前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN）1~2枚转移〔微转移和（或）宏转移〕，如果未行腋窝淋巴结清扫。根据Z0011研究与AMAROUS研究结果，可以考虑

高位切线野照射（切线野上界位于腋骨头下2 cm以内），或者包含腋窝三组及锁骨上内侧淋巴引流区照射。其中，对于宏转移的患者，更倾向于腋窝三组及锁骨上内侧组淋巴引流区照射。

7.3.1.4 照射技术

(1) 常规放疗技术：X线模拟机下直接设野，基本射野为乳房内切野和外切野。内界和外界需要各超过腺体1 cm，上界一般在锁骨头下缘，或与锁骨上野衔接，下界在乳房皱褶下1~2 cm。一般后界包括不超过2.5 cm的肺组织，前界皮肤开放，留出1.5~2.0 cm的空隙防止在照射过程中乳腺肿胀超过射野边界；同时各个边界需要根据病灶具体部位进行调整，以保证瘤床处剂量充足。

(2) 射线和剂量分割：原则上采用直线加速器6 MV的X线，全乳照射剂量45.0~50.0 Gy，1.8~2.0 Gy/次，5次/周。通常采用直线加速器6 MV X线，全乳常规分割放疗照射剂量为45.0~50.4 Gy/25~28次，1.8~2.0 Gy/次；或采用大分割放疗治疗40.0~42.5 Gy/15~16次，2.66 Gy/次。

(3) 瘤床加量：大部分保乳术后患者在全乳照射基础上均可通过瘤床加量进一步提高局部控制率。全乳照射后序贯瘤床加量可以进一步降低局部复发率，对于低危复发患者可以不考虑加量。瘤床加量剂量通常为10.0~16.0 Gy/4~8次，2.0~2.5 Gy/次。瘤床加量可以用电子线照射，瘤床位置深的患者建议采用光子线的三维适形技术。国内有条件的单位也可以开展术中X线、电子线或近距离后装技术加量。

(4) 三维适形和调强照射技术：有条件的单位，尽可能不要采用二维放疗技术，建议CT定位。三维适形或者正向调强的野中野技术是目前乳腺癌乳房照射的标准技术。对于心脏和肺的照射剂量高，胸廓形状特殊的患者逆向调强技术优于三维适形或者正向调强，有条件的单位可以采用逆向调强放疗技术。具备相应条件的单位也可以采用基于深吸气条件下的呼吸门控技术或者俯卧位照射技术，以进一步降低心脏和肺的照射剂量。

(5) 区域淋巴结放疗技术见第9章乳腺癌全乳切除术后放疗临床指南。

7.3.2 部分乳腺短程照射 (accelerated partial breast irradiation, APBI)

7.3.2.1 适应证

关于APBI的初步研究显示, 对于某些早期乳腺癌患者, 保乳术后APBI可能获得与标准的全乳放疗相当的局部控制率。APBI的优势在于可减少乳腺以及临近正常组织的照射体积, 缩短治疗时间。同时接受APBI治疗的患者在局部复发方面不应低于接受全乳放疗的患者。已经发表的或公开报告的多项Ⅲ期临床研究结果显示, APBI在局部控制率以及美容效果方面有一些冲突的结果。因此, 接受APBI治疗的患者仍然需要严格选择, 对于符合美国肿瘤放射治疗协会 (American Society of Radiation Oncology, ASTRO) 2016年共识的低危人群可以考虑部分乳房照射, 标准如下:

- (1) 年龄 ≥ 50 岁。
- (2) 无BRCA1/2基因突变。
- (3) 直径 ≤ 2.0 cm。
- (4) T₁。
- (5) 单中心单病灶。
- (6) 未接受新辅助治疗。
- (7) 至少2 mm阴性切缘。
- (8) 无脉管受侵。
- (9) 无广泛导管原位癌成分。

(10) 激素受体阳性的浸润性导管癌或其他预后良好乳腺癌。

(11) 或者纯的导管原位癌, 满足以下条件: 筛查发现的; 低中分级; 直径 ≤ 2.5 cm; 阴性切缘 ≥ 3 mm。

7.3.2.2 技术选择

临床应用的部分乳房照射技术包括:

(1) 外照射技术: 三维适形以及调强放疗治疗技术。外照射技术常见的方案包括: 38.5 Gy/10次, 每天2次, 间隔大于6 h; 或40.0 Gy/15次, 每天1次。最近的临床试验结果显示无论选用那种外照射技术, 同侧乳房复发与全乳放疗相当。因此, 支持外照射在APBI中应用。但鉴于加拿大RAPID研究美容效果的报告, 38.5 Gy/10次, 每天2次的方案也需要慎重。

(2) 术中照射技术: 千伏X线, 电子线, 组织间插植和球囊导管。根据最近的临床试验结果,

大部分术中放疗技术的同侧乳房复发风险高于全乳放疗组, 因此, 需要谨慎选择合适患者。

8 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南

循证医学 I 级证据证实, 乳腺癌SLNB是一项评估腋窝分期的活检技术, 可准确地评价腋窝淋巴结的病理学状态, 对于腋窝淋巴结阴性的患者, 可安全有效地替代ALND, 从而显著减少手术的并发症, 改善患者的生活质量; 对于SLN 1~2枚转移的患者, 亦可有条件地安全替代ALND。此外, 新辅助治疗前后的SLNB也受到越来越多的关注。

乳腺癌SLNB的流程包括适应证的选择, 示踪剂的注射和术前淋巴显像, 术中SLN的检出, SLN的术中及术后组织学、细胞学和分子病理学诊断, SLN阳性患者的腋窝处理及SLN阴性替代ALND患者的术后随访等。

8.1 开展SLNB的必要条件

8.1.1 多学科协作

SLNB需要外科、影像科、核医学科和病理科等多学科的团队协作。开展SLNB的医疗单位应该尽量具备相关的技术和设备条件。上述科室应密切协作。由于SLN 1~2枚转移及新辅助治疗后腋窝降期患者可以有条件地免除ALND, 因此也需要肿瘤内科和放疗科医师加入到SLNB的多学科协作团队中来。

8.1.2 学习曲线

完整的学习曲线对于提高SLNB的成功率、降低SLNB的假阴性率非常重要。开展SLNB替代ALND的医疗单位必须通过资料收集和结果分析, 以确保整个团队熟练掌握SLNB技术。目前, 建议在采用SLNB替代ALND前, 应完成一定数量 (如40例以上) 的SLNB和ALND一致性的研究病例, 使SLNB的成功率达到90%以上, 假阴性率低于10%。

8.1.3 知情同意

患者术前应在充分了解SLNB的成功率、假阴性率及相关的复发风险之后, 自愿接受SLNB替代ALND, 并且理解在SLN检出失败时需进行常规ALND。

表 1 SLNB指征

适应证	有争议的适应证	禁忌证
早期浸润性乳腺癌	预防性乳腺切除 ^a	炎性乳腺癌 ^{**}
临床腋窝淋巴结阴性 ^a	导管内癌接受保乳手术 ^a	临床查体腋窝淋巴结阳性并经空芯针穿刺证实
患者初始手术 ^{**}	cT ₁ N ₀ 年龄>70岁、LuminalA、有伴发疾病 ^a	腋窝淋巴结阳性新辅助治疗后仍为阳性 ^{**}
单灶或多中心性病变	妊娠患者 ^{**}	
性别不限	临床查体腋窝淋巴结阳性并经细针穿刺可疑阳性 ^{**}	
年龄不限	保乳术后同侧复发/再发患者 ^{**}	
导管内癌接受乳房切除术		
临床腋窝淋巴结阴性新辅助治疗后		
腋窝淋巴结阳性新辅助治疗后腋窝淋巴结临床阴性 ^b		

^a: 临床查体和影像学检查可疑的腋窝淋巴结可以通过超声引导下的细针穿刺或空芯针活检进行评估, 细胞学或病理组织学阴性患者仍可进入SLNB流程; ^b: 必须符合新辅助治疗前阳性淋巴结放置标记、采用双示踪方式、术中探及>2枚淋巴结时, 对腋窝淋巴结转阴的患者可开展新辅助治疗后SLNB; ^{*}: 若不行SLNB, 可豁免前哨, 不做腋窝处理; ^{**}: 若不行SLNB, 考虑直接进行腋窝淋巴结清扫

8.2 SLNB指征

SLNB是早期浸润性乳腺癌的标准腋窝分期手段, 具体适应证见表1。随着乳腺癌SLNB研究的不断深入, 越来越多的相对禁忌证已逐渐转化为适应证。目前认为, 可手术乳腺癌患者SLNB的禁忌证仅包括炎性乳腺癌、腋窝淋巴结穿刺证实为转移且未接受新辅助治疗及腋窝淋巴结阳性新辅助治疗后仍为阳性的患者。

8.3 SLNB操作规范

8.3.1 示踪剂

乳腺癌SLNB的示踪剂包括蓝染料和核素示踪剂。首先推荐联合使用蓝染料和核素示踪剂, 可以使SLNB的成功率提高、假阴性率降低。荧光染料和纳米碳作为示踪剂的价值有待进一步证实, 目前专家团不建议其作为临床常规应用, 但可在规范的临床试验中进行研究。经过严格的学习曲线和熟练操作后, 也可以单用蓝染料或核素示踪剂。

(1) 蓝染料: 国外较多使用专利蓝和异硫蓝, 国内较多使用亚甲蓝, 上述蓝染料示踪剂具有相似的成功率和假阴性率。

(2) 核素示踪剂: 推荐使用的是^{99m}Tc标记的硫胶体, 要求煮沸5~10 min, 标记率大于90%, 标记核素强度(0.5~1.0) mCi/(0.5~2.0) mL。是否采用220 nm滤网过滤标记的硫胶体并不影响SLNB的成功率和假阴性率。核素示踪剂对患者及医务人员均是安全的, 不需要特别防护。

(3) 注射部位: 蓝染料和核素示踪剂注射于

肿瘤表面的皮内或皮下、乳晕区皮内或皮下及原发肿瘤周围的乳腺实质内均有相似的成功率和假阴性率。如进行内乳区SLNB, 需采用核素示踪剂并确保其注射于乳晕周围的乳腺腺体层内。

(4) 注射时间: 核素示踪剂的注射时间一般要求术前3~18 h, 采用皮内注射可以缩短到术前30 min。蓝染料示踪剂术前10~15 min注射。

(5) 术前淋巴显像: 乳腺癌SLNB术前行淋巴显像, 有助于确定腋窝以外的SLN。但术前淋巴显像对于腋窝SLN的完全检出并非必需。

8.3.2 SLN术中确认与检出

无论是乳房切除手术, 还是保乳手术, 一般情况下, SLNB应先于乳房手术。术中SLN的确定, 因示踪剂而异。染料法要求检出所有蓝染淋巴管进入的第1个蓝染淋巴结。仔细检出所有蓝染的淋巴管是避免遗漏SLN、降低假阴性率的关键。核素法SLN的阈值是超过淋巴结最高计数10%以上的所有淋巴结。术中 γ 探测仪探头要缓慢移动, 有序检测, 贴近计数。应用染料法和(或)核素法检出SLN后, 应对腋窝区进行触诊, 触诊发现的肿大质硬淋巴结也应作为SLN单独送检。

8.4 SLN的病理组织学、细胞学和分子生物学诊断

8.4.1 SLN的术中诊断

准确、快速的SLN术中诊断可以使SLN阳性患者通过一次手术完成ALND, 避免二次手术的

费用负担和手术风险。推荐使用冰冻快速病理组织学和(或)印片细胞学作为SLN术中诊断的检测方法。术中冰冻切片病理学检查和印片细胞学检查两者或任一诊断阳性,均作为SLN阳性而进行腋窝处理的依据。

由于1~2枚SLN阳性患者可以有条件地避免ALND,SLN的术中诊断的必要性逐渐降低。多数专家认为符合避免ALND条件的患者可以考虑不行SLN术中诊断,但进行术中评估也是合理的选择。

8.4.2 SLN的术后诊断

SLN术后病理组织学诊断的金标准是逐层切片病理学检查,建议所有单位对SLN进行规范化取材。推荐将SLN沿长轴切分成2 mm厚的组织块,每块间隔150 μm 逐层切片3张。不具备开展连续切片条件的单位:至少将SLN沿长轴分为两个组织块,每块切一个层面行H-E染色并行病理学检查。不推荐常规应用免疫组织化学技术以提高SLN微小转移灶的检出。

8.5 SLN转移灶类型判定标准、预后意义及临床处理

8.5.1 SLN转移灶类型判定标准[美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)(第8版)乳腺癌TNM分期]

转移灶的位置不影响宏转移、微转移及ITC的诊断:转移灶可以位于淋巴结内、突破被膜或淋巴结外脂肪侵犯;转移灶伴纤维间质反应时,转移灶大小应为肿瘤细胞和相连纤维化病变的长径。

(1) 宏转移:淋巴结内存在1个以上大于2 mm肿瘤病灶;仅有ITC的淋巴结不作为pN分期阳性淋巴结,但应另外记录为ITC。仅依据SLNB分期或SLN加非前哨淋巴结(non SLN, nSLN) < 6个,加标记(sn),如pN_{1(sn)};SLN ≥ 6,不再另加标记(sn)。不推荐可能含有宏转移的淋巴结接受分子诊断等其他试验或替代检测,其可能使常规病理学诊断漏诊宏转移;如果使用,应予登记。

(2) 微转移:肿瘤病灶最大径大于0.2 mm,但小于等于2.0 mm,或单张组织切片不连续,或接

近连续的细胞簇超过200个细胞。记录只发现微转移(无宏转移)的淋巴结数目,标记为pN_{1mi}或pN_{1mi(sn)};多个转移灶时,测量最大转移灶的最大径,不能累计。

(3) ITC:单个细胞或最大径小于等于0.2 mm的小细胞簇;单张组织切片不连续或接近连续的细胞簇小于等于200个细胞,淋巴结不同纵/横切片或不同组织块不能累计计数;通常没有或很少组织学间质反应;可通过常规组织学或免疫组织化学法检出。记录ITC受累淋巴结数目,标记为pN_{0(i+)}或pN_{0(i+)(sn)};使用分子生物学技术(实时定量PCR)检出组织学阴性淋巴结的微小转移灶,标记为pN_{0(mol+)}。

8.5.2 SLN不同转移类型的预后意义及腋窝处理

(1) 宏转移:约50%的患者腋窝nSLN阳性。ALND是标准治疗,特别是通过ALND进一步获得的预后资料将改变治疗决策。对于未接受过新辅助治疗的临床T₁₋₂期、临床腋窝淋巴结为阴性、但病理学检查1~2枚SLN宏转移且会接受后续进一步辅助全乳放疗及全身系统性治疗的保乳患者,可免除ALND。对于接受乳房切除术的1~2枚SLN宏转移患者,如果ALND获得的预后资料不改变治疗决策、且患者同意不行ALND,腋窝放疗可以作为ALND的替代治疗。

(2) 微转移:13%~20%的患者腋窝nSLN阳性,且约10%为宏转移,ALND可导致15%的患者分期提高,7%的患者辅助治疗改变。SLN微转移患者接受保乳治疗(联合放疗)时,可不施行ALND;SLN微转移且后续仅行全乳切除无放疗时,大多数中国专家的意见倾向于腋窝处理同宏转移患者。

(3) ITC:腋窝nSLN转移的概率小于8%(大于5 mm的浸润性导管癌),ALND可导致4%的患者分期提高。目前认为ITC对患者预后有不良影响,与微转移患者一样可以通过辅助全身治疗获益,但ITC患者不接受腋窝治疗其腋窝复发率并无显著升高,故不推荐常规施行ALND。

(4) 初始SLN阴性:无需进行腋窝处理。

(5) 新辅助治疗:

① 初始临床腋窝淋巴结阴性患者:SLN阴性

患者可以避免ALND；SLN阳性，包括宏转移、微转移及ITC患者，ALND仍是标准治疗；新辅助治疗前还是治疗后实施SLNB存在明显争议，两种方式在SLNB检出率、准确性、手术次数、对初始疾病分期的确切性上各有利弊。对于新辅助治疗前行淋巴结活检，病理学检查证实SLN为阴性的患者，新辅助治疗后可考虑不再手术评估腋窝状态；新辅助前行SLNB并且病理学检查确认为SLN阳性，多数专家不推荐新辅助治疗后行第二次SLNB，一般情况下考虑行ALND。②并非所有临床淋巴结阳性的患者都适合新辅助治疗降期后的SLNB，临床淋巴结分期为cN₂期及以上的患者新辅助治疗后淋巴结活检有效性尚缺乏大样本量的研究。对于新辅助治疗前cN₁期的患者，更适合通过新辅助治疗降期保腋窝。满足以下条件的SLN阴性患者，经与患者充分沟通后可以避免ALND：cT₁₋₃N₁期，双示踪剂显像，检出≥3枚SLN，新辅助化疗前穿刺活检阳性的腋淋巴结放置标记夹并于术中检出。如新辅助治疗后行前哨淋巴结活检并确认为阴性（ypN₀），大多数专家推荐术后对腋窝Ⅰ、Ⅱ群范围辅以辅助放疗；若临床淋巴结阳性患者新辅助治疗后SLN病理学检查证实转移（包括SLN阳性，包括宏转移、微转移及ITC），应考虑行ALND。

8.6 SLNB替代ALND患者的随访

除常规复查项目外，常规行双侧腋窝、锁骨区超声检查，有条件的可考虑MRI检查。临床或超声检查发现异常腋窝淋巴结，应在超声引导下细针穿刺或空心针活检，必要时行切开活检手术。

9 乳腺癌全乳切除术后放疗临床指南

9.1 适应证

全乳切除术后放疗可以使腋窝淋巴结阳性的患者5年局部-区域复发率降低到原来的1/4~1/3。全乳切除术后，具有下列预后因素之一，则符合高危复发，具有术后放疗指征，该放疗指征与全乳切除的具体手术方式无关：

(1) 原发肿瘤最大直径≥5 cm，或肿瘤侵及乳房皮肤、胸壁。

(2) 腋窝淋巴结转移≥4枚。

(3) 淋巴结转移1~3枚的T₁₋₂期，现有证据支持术后放疗可降低局部复发率、任何部位的复发及乳腺癌相关死亡，然而对低危亚组需权衡放疗获益和风险。术后放疗可能在包含以下因素的患者中更有意义：年龄≤40岁，腋窝淋巴结清扫数目小于10枚时转移比例大于20%，激素受体阴性，HER2过表达，组织学分级高，以及脉管侵犯阳性等。对于合并存在多个低危复发的因素的患者，如老年，肿瘤大小为T₁，脉管癌栓阴性，1枚或少量淋巴结转移（如淋巴结微转移或ITC），组织学分级低，激素受体强阳性及有限生存期等，需要在充分告知患者术后放疗的获益、治疗风险及并发症之后考虑豁免局部放疗。

(4) T₁₋₂期乳腺单纯切除联合SLNB，如SLN阳性，在不考虑后续腋窝清扫时，推荐术后放疗；如不考虑放疗，则推荐进一步腋窝清扫。

9.2 与全身治疗的时序配合

具有全乳切除术后放疗指征的患者一般都具有辅助化疗适应证，所以术后放疗应在完成末次化疗后2~4周内开始。个别有辅助化疗禁忌证的患者可以在术后切口愈合、上肢功能恢复后开始放疗。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见，可以同期或放疗后开始。靶向HER2的曲妥珠单抗治疗患者如在放疗前评估心功能正常就可以与放疗同时使用；同时对于曲妥珠单抗治疗的左侧患者内乳区放疗适应证应严格掌握，尽可能采用三维治疗技术，降低心脏照射体积，评估心脏照射平均剂量至少低于7 Gy。

9.3 照射靶区

(1) 由于胸壁和锁骨上是最常见的复发部位，约占所有复发部位的80%，所以这两个区域是术后放疗的主要靶区；但T₃N₀期患者可以考虑单纯胸壁照射。

(2) 内乳放疗适应证仍有争议，术中内乳淋巴结活检的研究显示，内乳淋巴结阳性率根据肿瘤所在象限不同为10%~40%，但全身系统治疗后内乳淋巴结复发率小于5%，最近的前瞻性多中心术后辅助放疗的研究都将内乳野纳入治疗靶区，结果显示出局部和长期生存的获益。因此对于治疗前影像学诊断内乳淋巴结转移可能性较大

或经术中活检证实为内乳淋巴结转移的患者,推荐内乳野照射。原发肿瘤位于内侧象限同时腋窝淋巴结有转移的患者或其他内乳淋巴结转移概率较高的患者,推荐内乳野照射。原则上HER2过表达的患者为避免抗HER2治疗和内乳照射心脏毒性的叠加,推荐采用三维治疗技术,尽可能降低心脏受照平均剂量。

9.4 照射剂量和照射技术

所有术后放疗靶区原则上给予共50 Gy(5周,25次)的剂量,对于影像学(包括功能性影像)上高度怀疑有残留或复发病灶的区域可局部加量至60~66 Gy。

9.4.1 三维适形照射技术

与常规二维治疗相比,基于CT定位的三维治疗计划可以显著地提高靶区剂量均匀性和减少正常组织不必要的照射,提高射野衔接处剂量的合理性,因此在医疗软件和硬件许可的情况下,首先推荐采用三维治疗计划和照射技术。可采用的计划类型包括三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)和适型调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)。调强技术设计包括正向调强、逆向调强及容积弧形调强技术,有条件的单位在计划和治疗时可加入呼吸控制技术-主动呼吸门控或被动呼吸控制,以进一步提高靶区治疗的精确性和降低正常组织的照射剂量。胸壁和区域淋巴结靶区勾画可以参照RTOG和(或)ESTRO勾画指南。正常组织的勾画包括脊髓、双侧肺部、心脏及肱骨头等,后续需要在治疗计划中评估正常组织的照射剂量。如果采用逆向优化计划或容积弧形调强计划(Arc计划),需注意控制照射野的角度,尽量避免对侧乳腺和其他正常组织不必要的照射。如选择常规定位(二维定位),也建议定位后在定位CT上扫描并在三维治疗计划系统上进行剂量参考点的优化、楔形滤片角度的选择和正常组织体积剂量的评估等,以更好地达到靶区剂量的完整覆盖和放射损伤的降低。

9.4.2 常规照射技术

(1) 锁骨上/下野:上界为环甲膜水平,下界位于锁骨头下1 cm与胸壁野上界相接,内界为胸

骨切迹中点沿胸锁乳突肌内缘向上,外界与肱骨头相接,照射野需包括完整的锁骨。可采用X线和电子线混合照射以减少肺尖的照射剂量。治疗时为头部偏向健侧以减少喉照射,机架角向健侧偏斜10~15°以保护气管、食管和脊髓。射野内上边界必要时沿胸锁乳突肌走向设铅挡保护喉和脊髓。

(2) 胸壁切线野:上界与锁骨上野衔接,如单纯胸壁照射上界可达锁骨头下缘,下界为对侧乳腺皮肤皱折下1 cm。内界一般过体中线,外界为腋中线或腋后线,参照对侧腺体附着位置。与保乳术后的全乳照射相同,各边界也需要参考原发肿瘤的部位进行调整,保证原肿瘤部位处于剂量充分的区域,同时需要包括手术瘢痕。胸壁照射如果采用电子线照射相同,各设野边界可参照高能X线切线野边界。无论采用X线或电子线照射,都需要给予胸壁组织等效填充物以提高皮肤剂量至足量。

(3) 腋窝照射,非常规根治术后放疗野,如腋下清扫不彻底或存在腋下肿瘤累及/包膜外侵犯等腋下高危复发因素时考虑采用,需注意手术和放疗后腋下臂丛神经损伤及上肢淋巴水肿等长期并发症的可能:① 锁骨上和腋窝联合野,照射范围包括锁骨上/下和腋窝,与胸壁野衔接。腋锁联合野的上界和内界都同锁骨上野,下界在第二肋间,外界包括肱骨颈,需保证射野的外下角开放。采用6 MV的X线,锁骨上/下区深度以皮下3~4 cm计算,达到锁骨上区肿瘤量50 Gy(5周,25次)的剂量后,腋窝深度根据实际测量结果计算,欠缺的剂量采用腋后野补量至DT 50 Gy,同时锁骨上区缩野至常规锁骨上野范围,采用电子线追加剂量至50 Gy。② 腋后野作为腋锁联合野的补充,采用6 MV的X线,上界平锁骨下缘,内界位于肋缘内1.5 cm,下界同腋窝-锁骨联合野的下界,外界与前野肱骨头铅挡相接,一般包括约1 cm肱骨头。光栏转动以使射野各界符合条件。

(4) 内乳野:常规定位的内乳野需包括第一至第三肋间,上界与锁骨上野衔接,内界过体中线0.5~1.0 cm,宽度一般为5.0 cm,原则上2/3及以上剂量需采用电子线以减少心脏的照射剂量。

9.5 乳腺癌新辅助治疗、改良根治术后放疗

放疗指征主要综合参考新辅助治疗前的初始分期和新辅助化疗及术后病理学改变的情况，新辅助治疗前初始分期为Ⅲ期及新辅助治疗前后明确淋巴结持续阳性的患者，推荐术后放疗。对于初始腋下淋巴结临床或病理学穿刺活检阳性患者，如腋下淋巴结在新辅助治疗后达到病理完全缓解（pathological complete response, pCR），目前仍可推荐术后放疗。对于初始分期Ⅰ、Ⅱ期治疗前腋下淋巴结临床及病理学检查评估为阴性，治疗后术后淋巴结阴性患者目前不推荐术后辅助放疗。放疗技术和剂量同未接受新辅助治疗的改良根治术后放疗。

对于有辅助化疗指征的患者，术后放疗推荐在完成辅助化疗后进行；如果无辅助化疗指征，在切口愈合良好，上肢功能恢复的前提下，术后放疗建议在术后8周内尽早开始。与靶向治疗和内分泌治疗的时间配合同保乳治疗或无新辅助治疗的改良根治术后放疗。

9.6 乳房重建术与术后放疗

原则上无论采用哪种手术方式，乳房重建患者的术后放疗指征和靶区都同于非同期重建的乳房切除术后患者。无论是自体组织或假体重建术，都不是放疗的禁忌证。采用自体皮瓣重建术后放疗后的重建失败率小于3%，因此术后放疗可安全地应用于自体皮瓣重建术后的患者。当采用假体重建时，由于放疗以后组织的血供和顺应性下降，总的放疗后假体植入取出率约为10%。采用扩张器-永久性假体二步法重建的患者，扩张器替换成永久性假体可以在术后放疗之前或之

后，该时序目前没有绝对定论，取决于整个团队对技术的熟悉程度和经验。

乳房重建以后放疗的技术可以参照保乳术后的全乳放疗，由于重建的乳房后期美容效果在很大程度上取决于照射剂量，而重建后放疗的患者一般都有淋巴引流区的照射指征，所以尽可能提高靶区剂量均匀性，避免照射野衔接处的热点，是减少后期并发症的关键。在这个前提下，推荐采用三维治疗技术，尽可能将淋巴引流区的照射整合到三维治疗计划之中。

10 乳腺癌全身治疗指南

10.1 乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南

10.1.1 乳腺癌术后辅助全身治疗的选择

乳腺癌术后辅助全身治疗的选择应基于复发风险个体化评估与肿瘤病理学上的分子分型及对不同治疗方案的反应性。

乳腺癌术后复发风险的分组见表2。该表可用于全面评估患者手术以后的复发风险的高低，是制定全身辅助治疗方案的重要依据。乳腺癌分子分型的判定见表3。乳腺癌术后辅助全身治疗的选择见表4。医师应根据治疗的反应性并同时参考患者的术后复发风险选择相应治疗。

10.1.2 乳腺癌术后辅助化疗的临床指南

10.1.2.1 适应证

- (1) 浸润性肿瘤大于2 cm。
- (2) 淋巴结阳性。
- (3) 激素受体阴性。
- (4) HER2阳性（对T_{1a}以下患者目前存在争议）。

表2 乳腺癌术后复发风险的分组

危险度	判别要点	
	转移淋巴结	其他
低度	阴性	同时具备以下6条：标本中病灶大小（pT）≤2 cm；分级Ⅰ级 ^a ；瘤周脉管未见肿瘤侵犯 ^b ；ER和（或）PR表达；HER2基因没有过度表达或扩增 ^c ；年龄≥35岁
中度		以下6条至少具备1条：标本中病灶大小（pT）>2 cm；分级Ⅱ~Ⅲ级；有瘤周脉管肿瘤侵犯；ER和PR缺失；HER2基因过度表达或扩增；年龄<35岁
高度	1~3枚阳性	未见HER2基因过度表达和扩增且ER和（或）PR表达
	≥4枚阳性	HER2基因过度表达或扩增或ER和PR缺失

^a：组织学分级/核分级；^b：瘤周脉管侵犯存在争议，它只影响腋淋巴结阴性的患者的危险度分级，但并不影响淋巴结阳性者的分级；^c：HER2的检测必须采用有严格质量把关的免疫组织化学或荧光原位杂交法（fluorescence in situ hybridization, FISH）、色素原位杂交法（chromogenic in situ hybridization, CISH）

表 3 乳腺癌分子分型的标志物检测和判定

分子分型	标志物	备注
Luminal A型	Luminal A样 ER/PR阳性且PR高表达HER2阴性 Ki-67增殖指数低	ER、PR表达及Ki-67增殖指数的判定值建议采用报告阳性细胞的百分比。Ki-67增殖指数的判定值在不同病理实验中心可能不同,可采用20%~30%作为判断Ki-67高低的界值;同时,以20%作为PR表达高低的判定界值*,可进一步区分Luminal A型和Luminal B型(HER2阴性)
Luminal B型	Luminal B样(HER2阴性) ER/PR阳性 HER2阴性 且Ki-67增殖指数高或PR低表达	上述不满足Luminal A样条件的Luminal样肿瘤均可作为Luminal B样亚型
	Luminal B样(HER2阳性) ER/PR阳性 HER2阳性(蛋白过表达或基因扩增) 任何状态的Ki-67	
ERBB2+型	HER2阳性 HER2阳性(蛋白过表达或基因扩增) ER阴性和PR阴性	
Basal-like型	三阴性(非特殊型浸润性导管癌) ER阴性 PR阴性HER2阴性	三阴性乳腺癌和Basal-like型乳腺癌之间的吻合度约80%;但是三阴性乳腺癌也包含一些特殊类型乳腺癌如髓样癌(典型性)和腺样囊性癌。

*: 以20%作为PR表达高低的判定界值,目前仅有1篇回顾性文献支持(J Clin Oncol, 2013, 31: 203-209)

表 4 不同分子分型的推荐治疗

亚型	治疗类型	备注
Luminal A样	大多数患者仅需内分泌治疗	一些高危患者需加用化疗
Luminal B样(HER2阴性)	全部患者均需内分泌治疗,大多数患者要加用化疗	是否加用化疗需要综合考虑激素受体表达高低,复发转移风险,以及患者状态等
Luminal B样(HER2阳性)	化疗+抗HER2治疗+内分泌治疗	本亚型患者常规予以化疗
HER2阳性(非Luminal)	化疗+抗HER2治疗	抗HER2治疗对象: pT _{1b} 及更大肿瘤,或淋巴结阳性
三阴性(导管癌)	化疗	
特殊类型*		
内分泌反应型	内分泌治疗	
内分泌无反应型	化疗	

*: 特殊类型分为内分泌反应型(筛状癌、小管癌和黏液腺癌)和内分泌无反应型(顶浆分泌、髓样癌、腺样囊性癌和化生性癌)

(5) 组织学分级为3级。

以上单个指标并非化疗的强制适应证,辅助化疗方案的制定应综合考虑上述肿瘤的临床病理学特征、患者生理条件和基础疾患、患者的意愿,以及化疗可能获益与由之带来的不良反应等。免疫组织化学检测应该常规包括ER、PR、HER2和Ki-67。多基因检测工具(Oncotype DX, MammaPrint等)有助于指导辅助化疗的决策,但推荐使用具备相应资质的检测工具,并期待基于中国人群的检测数据和预后、预测价值。根据现有循证医学数据,已经确认临床低危的Luminal型患者无需多基因检测以指导辅助治疗策略的制定;如采用Oncotype DX检测,对于激素受体阳性的淋巴结阴性患者,如21基因检测RS评分 ≥ 26 分者;或年龄小于50岁同时RS评分 ≥ 16 分者,建

议辅助化疗。对于激素受体阳性的临床高危患者(采用Adjuvant! Online在线工具或简化版进行评估),如果采用MammaPrint检测并且确认为基因低危时,可豁免辅助化疗。

10.1.2.2 禁忌证

(1) 妊娠期:妊娠早期患者通常禁用化疗,妊娠中期患者应慎重选择化疗。

(2) 年老体弱且伴有严重内脏器质性病变患者。

10.1.2.3 治疗前谈话

(1) 辅助化疗的目的是降低肿瘤复发率,提高总生存率。

(2) 化疗的不良反应。

(3) 年龄大于70岁的患者接受化疗可能会有获益,但应慎重权衡化疗带来的利弊。

10.1.2.4 治疗前准备

(1) 首次化疗前应充分评估患者的脏器功能,检测项目包括血常规、肝肾功能及心电图等。以后每次化疗前均应进行血常规和肝肾功能检查,使用心脏毒性药物前应常规做心电图和(或)左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)测定,其他检查应根据患者的具体情况和所使用的化疗方案等决定。

(2) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3) 签署化疗知情同意书。

10.1.2.5 辅助化疗方案与注意事项(附录VI、VII)

(1) 选择联合化疗方案,常用的有:①以蒽环类药物为主的方案,如CAF、A(E)C、FE100C方案(C:环磷酰胺,A:多柔比星,E:表柔比星,F:氟尿嘧啶),虽然吡柔比星(THP)在欧美少有大组的循证医学资料,但在我国日常临床实践中,用THP代替多柔比星也是可行的,THP推荐剂量为40~50 mg/m²。②蒽环类与紫杉类药物联合方案,如TAC(T:多西他赛)。③蒽环类与紫杉类药物序贯方案,如AC→T/P(P:紫杉醇)或FEC→T。④不含蒽环类药物的联合化疗方案,优选TC方案,适用于有一定复发风险、蒽环类药物禁忌或不能耐受的患者,其他方案还包括CMF方案(M:甲氨蝶呤)等。

(2) 若无特殊情况,一般不建议减少化疗的周期数。

(3) 在门诊病历和住院病史中应当记录患者当时的身高、体质量及体表面积,并给出药物的每平方米体表面积的剂量强度。一般推荐首次给药剂量应按推荐剂量使用,若有特殊情况需调整

时不得低于推荐剂量的85%,后续给药剂量应根据患者的具体情况和初始治疗后的不良反应,可以1次下调20%~25%。每个辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

(4) 辅助化疗一般不与内分泌治疗或放疗同时进行,化疗结束后再开始内分泌治疗,放疗与内分泌治疗可先后或同时进行。

(5) 化疗时应注意化疗药物的给药顺序、输注时间和剂量强度,严格按照药品说明和配伍禁忌使用。

(6) 绝经前患者(包括激素受体阳性或阴性),在辅助化疗期间可考虑使用卵巢功能抑制药物保护患者的卵巢功能。推荐化疗前1~2周给药,化疗结束后2周给予最后1剂药物。有妊娠需求的患者,推荐至辅助生殖科咨询。

(7) 蒽环类药物有心脏毒性,使用时必须评估LVEF,至少每3个月1次。如果患者使用蒽环类药物期间发生有临床症状的心脏毒性,或无症状但LVEF<45%亦或较基线下降幅度超过15%,可考虑检测心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT),必要时应先停药并充分评估患者的心脏功能,后续治疗应慎重。

(8) 中国专家团认为三阴性乳腺癌的优选化疗方案是含紫杉类药物和蒽环类药物的剂量密度方案。大多数Luminal B(HER2阴性)乳腺癌患者需要接受术后辅助化疗,方案应包含蒽环类和(或)紫杉类药物。

10.1.3 乳腺癌术后辅助内分泌治疗临床指南(表5)

10.1.3.1 适应证

激素受体ER和(或)PR阳性的乳腺癌患者。

表5 不同分期的Luminal型患者延长辅助内分泌治疗策略

肿瘤分期	淋巴结状态	已经实施的前5年用药	内分泌延长用药
I期	任何	任何内分泌治疗	不延长
II期	淋巴结阴性	任何内分泌治疗	延长内分泌获益不明确,需个体化实施,应综合考虑远期风险(根据临床指标或在线工具如CTSS)、内分泌药物敏感性,以及不良反应
	淋巴结阳性	他莫昔芬	绝经前考虑延长他莫昔芬5年,若绝经后考虑延长芳香化酶抑制剂5年
	淋巴结阳性	芳香化酶抑制剂	考虑延长芳香化酶抑制剂3~5年
III期	任何	任何内分泌治疗	推荐延长内分泌治疗5年,优选芳香化酶抑制剂

10.1.3.2 治疗前谈话

(1) 辅助内分泌治疗的目的是降低肿瘤复发率, 提高总生存率。

(2) 内分泌治疗的不良反应。

10.1.3.3 内分泌治疗与其他辅助治疗的次序

辅助他莫昔芬治疗与化疗同时应用可能会降低疗效, 一般在化疗之后使用, 但可以和放疗及曲妥珠单抗治疗同时应用。没有证据显示LHRHa与化疗药物合用会降低疗效。

10.1.3.4 绝经前患者辅助内分泌治疗方案与注意事项 (附录Ⅷ)

(1) 辅助内分泌治疗有3种选择: 他莫昔芬、卵巢功能抑制加他莫昔芬、卵巢功能抑制加第三代芳香化酶抑制剂。选择需要考虑两方面的因素: 肿瘤复发风险高或需要使用辅助化疗; 患者相对年轻 (如小于35岁)、在完成辅助化疗后仍未绝经的病例。

(2) 使用他莫昔芬的患者, 治疗期间注意避孕, 并每6~12个月行1次妇科检查, 通过B超检查了解子宫内膜厚度。服用他莫昔芬5年后, 患者仍处于绝经前状态, 部分患者 (如高危复发) 可考虑延长服用期至10年。目前尚无证据显示, 服用他莫昔芬5年后的绝经前患者, 后续应用卵巢抑制联合第三代芳香化酶抑制剂会进一步使患者受益。托瑞米芬在绝经前乳腺癌治疗中的价值尚待大型临床研究的确认, 在我国日常临床实践中, 常见托瑞米芬代替他莫昔芬。

(3) 卵巢功能抑制剂推荐用于下列绝经前患者: 高复发风险患者; 中危复发风险的患者且同时STEPP分析分数较高者, 若无STEPP分析信息, 需综合考量年龄、肿块大小、淋巴结状态、组织学分级、Ki-67增殖指数等; 他莫昔芬有禁忌者。

(4) 卵巢去势有手术切除卵巢、卵巢放射线照射及药物去势 (推荐药物性卵巢去势作为首选)。若采用药物性卵巢去势, 目前推荐的治疗时间是5年, 但中危患者也可选择使用2~3年。

(5) 高危患者应用他莫昔芬5年后, 处于绝经后状态可继续服用芳香化酶抑制剂5年, 未绝经可继续使用他莫昔芬满10年。

10.1.3.5 绝经后患者辅助内分泌治疗的方案及注意事项

(1) 第三代芳香化酶抑制剂可以向所有绝经后的ER和 (或) PR阳性患者推荐, 尤其是具备以下因素的患者: ① 高复发风险患者; ② 对他莫昔芬有禁忌的患者或使用他莫昔芬出现中、重度不良反应的患者; ③ 使用他莫昔芬20 mg/d × 5年后的高风险患者。

(2) 芳香化酶抑制剂可以从一开始就应用5年 (来曲唑、阿那曲唑或依西美坦)。不同种类的芳香化酶抑制剂都可选择, 药物耐受性和安全性是保障长期内分泌治疗效果的关键。I期患者通常建议5年辅助内分泌治疗。对于II期淋巴结阴性患者, 如初始采用他莫昔芬5年治疗, 可推荐芳香化酶抑制剂或者他莫昔芬5年; 如初始采用5年芳香化酶抑制剂的患者, 或者采用他莫昔芬治疗2~3年后转用芳香化酶抑制剂满5年的患者无需常规推荐延长内分泌治疗。对于II期淋巴结阳性患者, 无论其前5年内分泌治疗策略, 均推荐后续5年芳香化酶抑制剂的延长治疗。对于III期患者, 推荐5年芳香化酶抑制剂的延长治疗。延长治疗的患者, 其内分泌治疗总时长为8~10年。

(3) 选用他莫昔芬20 mg/d × 5年, 是有效而经济的治疗方案。治疗期间应每6~12个月行1次妇科检查, 通过B超检查了解子宫内膜厚度。

(4) 也可选用他莫昔芬以外的其他ER调节剂, 如托瑞米芬。

(5) 绝经前患者内分泌治疗过程中, 因月经状态改变可能引起治疗调整。

(6) 芳香化酶抑制剂和黄体生成素释放激素类似物 (luteinizing hormone-releasing hormone analogue, LHRHa) 可导致骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降或骨质疏松, 因此在使用这些药物前常规推荐BMD检测, 以后在药物使用过程中, 每12个月监测1次BMD, 并进行BMD评分 (T-score)。T-score小于-2.5, 为骨质疏松, 可开始使用双膦酸盐治疗; T-score为-2.5~-1.0, 为骨量减低, 给予维生素D和钙片治疗, 并考虑使用双膦酸盐; T-score大于-1.0, 为骨量正常, 不推荐使用双膦酸盐。

10.1.4 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗临床指南

10.1.4.1 适应证

(1) 曲妥珠单抗应用于HER2阳性患者的辅助治疗, 对于有高危复发风险[如淋巴结阳性和(或)激素受体阴性的患者], 推荐辅助帕妥珠单抗与曲妥珠单抗双靶向治疗联合化疗; 已经完成1年曲妥珠单抗治疗的激素受体阳性、淋巴结阳性的高危患者, 建议加用奈拉替尼。(2) 淋巴结阴性、原发浸润灶大于0.5 cm HER2阳性时, 推荐使用曲妥珠单抗。(3) 淋巴结阴性、原发肿瘤在小于0.5 cm时, 如果ER阴性且肿瘤大小接近5 mm, 可以考虑每周紫杉醇或TC×4+曲妥珠单抗辅助治疗使用。(4) 淋巴结阴性、原发肿瘤在小于0.5 cm时, ER阳性且肿瘤大小接近1 mm的患者, 不推荐使用曲妥珠单抗。(5) 肿瘤体积小但有淋巴结微转移的患者, 可考虑每周紫杉醇或TC×4+曲妥珠单抗辅助治疗。(6) 确定HER2阳性小肿瘤是否选择短程化疗联合曲妥珠单抗时, 需注意个体化, 具体的浸润灶大小、ER状态、患者年龄等都是决策的参考因素。

(1) HER2阳性是指免疫组织化学法检测结果3+, 或原位杂交法(*in situ* hybridization, ISH)检测结果阳性。

(2) 经免疫组织化学检测HER2为2+的患者应进一步作ISH以明确是否有基因扩增。

(3) HER2/CEP17比值大于等于2.0, 但平均HER2基因绝对拷贝数小于4.0的患者采用曲妥珠单抗治疗的疗效不肯定。

10.1.4.2 相对禁忌证

(1) 治疗前LVEF<50%。

(2) 同期正在进行蒽环类药物化疗。

10.1.4.3 治疗前谈话

(1) 目前多项临床研究结果显示, 对于HER2蛋白过表达或有基因扩增(判定为HER2阳性)的乳腺癌患者, 采用为期1年的曲妥珠单抗辅助治疗可以降低乳腺癌的复发率。

(2) 曲妥珠单抗是一种生物靶向制剂, 经10年以上的临床应用证实其不良反应少, 较严重的不良反应是当其与蒽环类药物联合应用时会增加充血性心力衰竭的风险。

(3) 曲妥珠单抗高昂的价格, HER2状态确认的重要性及其检测费用。

10.1.4.4 治疗前准备

(1) 精确的HER2检测。建议将浸润性乳腺癌组织的石蜡包埋标本(蜡块或白片)送往国内有条件的病理科进行复查。

(2) 心功能检查(心脏超声或核素扫描, 以前者应用更为普遍)。

(3) 签署治疗知情同意书。

10.1.4.5 治疗方案和注意事项

(1) 曲妥珠单抗6 mg/kg(首次剂量8 mg/kg)每3周方案, 或2 mg/kg(首次剂量4 mg/kg)每周方案。目前暂推荐的治疗时间为1年, 可与化疗同时使用或化疗后序贯使用。6个月的短期疗程并未证实其疗效相当, 2年的疗程未得到更佳的预后获益, 故均暂不推荐。帕妥珠单抗, 3周1次, 剂量为420 mg(首次剂量为840 mg), 共1年。

(2) 担心心脏毒性者可选择心脏毒性相对较低的TCbH、TC4H(此处C为CTX)和PH治疗方案(APT试验紫杉醇周疗加曲妥珠单抗方案)

(3) 首次治疗后观察4~8 h。

(4) 与蒽环类药物同期应用必须慎重, 但可以在前、后阶段序贯应用。与非蒽环类药物化疗、内分泌治疗或放疗都可同期应用(附录Ⅵ、Ⅶ)。

(5) 每3个月监测1次LVEF。治疗中若出现LVEF<50%或低于治疗前16%以上, 应暂停治疗, 并跟踪监测LVEF动态变化, 直至恢复到50%以上方可继续用药。若不恢复, 或继续恶化或出现心力衰竭症状则应当终止曲妥珠单抗治疗。

10.2 乳腺癌新辅助治疗临床指南

10.2.1 新辅助治疗的适宜人群

在当前临床实践过程中, 乳腺癌新辅助治疗的目的应该从实际的临床需求出发, 以治疗的目的为导向, 主要包括将不可手术乳腺癌降期为可手术乳腺癌; 将不可保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌; 以及获得体内药敏反应的相关信息, 从而指导后续治疗以期改善患者预后, 而并非所有需要行辅助化疗的乳腺癌患者都适合推荐行新辅助化疗。三阴性型和HER2阳性型并不能作为

优选新辅助治疗的单一依据,当同时伴有较高肿瘤负荷时可优选新辅助治疗。

10.2.1.1 一般适合临床Ⅱ、Ⅲ期的乳腺癌患者

(1) 临床分期为ⅢA(不含T₃、N₁、M₀)、ⅢB、ⅢC期。

(2) 临床分期为ⅡA、ⅡB、ⅢA(仅T₃、N₁、M₀)期,对希望缩小肿块、降期保乳的患者,也可考虑新辅助治疗。

10.2.1.2 对隐匿性乳腺癌行新辅助治疗的可行性

对不可手术的隐匿性乳腺癌行新辅助治疗是可行的。其中隐匿性乳腺癌定义为腋窝淋巴结转移为首发症状,而乳房内未能找到原发灶的乳腺癌,在排除其他部位原发肿瘤后,尽管临床体检和现有的影像学检查均不能发现乳房肿块,甚至术后病理学检查也未发现乳房内的原发病灶,但还是可以做出诊断,这是一类特殊类型的乳腺癌。

10.2.2 新辅助治疗的禁忌证

(1) 未经组织病理学确诊的乳腺癌。推荐进行组织病理学诊断,并检测ER、PR、HER2及Ki-67等免疫组织化学指标,不推荐将细胞学检查作为病理诊断标准。

(2) 妊娠早期女性为绝对禁忌。而妊娠中后期女性患者应慎重选择化疗,为相对禁忌,国外有成功应用的个案报道。

(3) 年老体弱且伴有严重心、肺等器质性病变,预期无法耐受化疗者。

(4) 原位癌成分太多造成无法确认浸润性癌的大小或无法临床评估疗效者需谨慎使用。

10.2.3 新辅助治疗前的谈话

(1) 新辅助治疗的定义:未发现远处转移的乳腺癌患者,在计划中的手术治疗或手术加放疗的局部治疗前,以全身系统性治疗作为乳腺癌的第一步治疗。乳腺癌的新辅助治疗包括新辅助化疗、新辅助靶向治疗及新辅助内分泌治疗。基于目前循证医学的证据,相同方案和疗程的新辅助治疗的效果与辅助治疗的效果是一样的,且可以使部分不能保乳的患者获得保乳的机会,部分不可手术的患者获得手术的机会;但是一部分患者(小于5%)在新辅助化疗的过程中可能出现进

展,甚至丧失接受手术治疗的机会。

(2) 新辅助治疗的意义:① 新辅助治疗是局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌的规范疗法,可以使肿瘤降期以利于手术,或变不能手术为能手术;② 若能达到pCR,则预示较好的远期效果;③ 对于肿瘤较大且有保乳意愿的患者可以提高保乳率,但局部复发率有所增加(5.5%);④ 不可保腋窝的乳腺癌降期为保腋窝,中国专家对此持审慎观点,认为实际操作过程中存在SLN评估假阴性率高、长期安全性数据不足等风险,并不常规推荐将已证实转移的区域淋巴结进行降期保腋窝作为新辅助治疗的目的。

(3) 部分乳腺癌对新辅助治疗初始治疗方案不敏感:若2个周期化疗后肿瘤无变化或反而增大时,应根据实际情况考虑是否需要更换化疗方案或采用其他疗法。

(4) 接受有效的新辅助治疗之后,即便临床上肿瘤完全消失,也必须接受既定的后续治疗,包括手术治疗,并根据手术前后病理学检查结果决定进一步辅助治疗的方案。

10.2.4 新辅助治疗的实施

10.2.4.1 治疗前准备

(1) 病灶基线体检。精确测量乳腺原发灶和腋窝淋巴结的最长径(多个肿块时取其最长径之和)。

(2) 基线影像学评估。乳房超声、乳腺X线下肿瘤的最长径(建议采用MRI评估)。

(3) 血常规、肝肾功能、心电图、胸片及肝脏超声检查。局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌患者还需加做全身骨扫描、胸部CT。既往有心脏病史的患者建议行必要的心功能检查(如心超测LVEF)。

(4) 治疗前必须对乳腺原发灶行空芯针活检(或真空辅助活检),诊断为浸润性癌或原位癌(可能存在组织学低估)同时伴有细针穿刺证实的同侧腋窝淋巴结转移,明确组织学诊断及免疫组织化学检查(隐匿性乳腺癌除外)。

(5) 肿大的区域淋巴结是否为乳腺癌转移,应通过穿刺获得病理学证实。

(6) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(7) 告知化疗的不良反应, 签署化疗知情同意书。

(8) 对患者原发灶的范围采用超声引导下放置金属标记物或表皮纹身的方式进行标识, 为治疗后续手术范围提供原发灶依据。

(9) 推荐在新辅助治疗前对临床淋巴结阴性的患者进行腋窝SLNB, 可以为后续的手术和全身治疗提供更多的信息。对新辅助化疗后SLN活检的安全性和价值目前仍存在争议—可能会降低部分患者的腋窝淋巴结清扫率。

10.2.4.2 常用的含蒽环类和紫杉类药物的联合化疗方案(附录Ⅵ、Ⅶ)及注意事项

HER2阳性患者建议加曲妥珠单抗单靶治疗或曲妥珠单抗+帕妥珠单抗/拉帕替尼的双靶治疗, 以提高pCR率。

联合化疗方案包括:

(1) 以蒽环类为主的化疗方案, 如CAF、FAC、AC、CEF和FEC方案(C: 环磷酰胺; A: 多柔比星, 或用同等剂量的吡柔比星; E: 表柔比星; F: 氟尿嘧啶)。

(2) 蒽环类与紫杉类药物联合方案, 如A(E)T、TAC(T: 多西他赛)。

(3) 蒽环类与紫杉类药物序贯方案, 如AC→P或AC→T(P: 紫杉醇)。

(4) 其他化疗方案, 如PC(C: 卡铂)。

注意事项包括:

(1) 新辅助治疗方案应包括紫杉类和(或)蒽环类药物, HER2阳性者应加用抗HER2的药物, 曲妥珠单抗+化疗应作为HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的初始方案, 同时在药物可及的情况下, 初始治疗方案也可优选曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗。

(2) 对于初始不可耐受手术或不可手术的绝经后激素受体强阳性的患者可考虑单用内分泌治疗, 推荐使用芳香化酶抑制剂。新辅助内分泌治疗应持续5~8个月或至最佳疗效。

(3) 在门诊病历和住院病史中需记录患者当时的身高、体质量及体表面积, 并给出药物的每平方米体表面积的剂量强度。一般推荐首次给药剂量不得低于推荐剂量的85%, 后续给药剂量应

根据患者的具体情况和初始治疗后的不良反应, 可以1次下调20%~25%。每个新辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

(4) 在治疗有反应或疾病稳定的患者中, 推荐手术前用完所有的既定周期数。

(5) pCR和早期乳腺癌长期预后相关性较强的是三阴性乳腺癌和HER2阳性型乳腺癌。

10.2.4.3 疗效评估及治疗的疗程

(1) 建议在治疗第1个周期的最后1天, 亦即计划第2个周期治疗之前, 进行细致的体检, 初步了解治疗后的反应, 如果肿瘤明确增大, 要考虑早期进展的可能。

(2) 一般情况下, 建议在治疗第2个周期末, 即计划第3个周期之前全面评估疗效。新辅助治疗前后的检查手段应该一致, 评价结果按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)标准分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。

(3) 根据新辅助治疗中疗效评估结果决定随后的新辅助治疗方案, 在新辅助治疗进行期间应重视疗效判断和预测, 特别是早期疗效的评估和判断(2个疗程), 推荐以疗效为导向作出后续治疗的决策, 而不同亚型在新辅助治疗阶段和辅助治疗阶段也有不同的治疗策略。早期评估为疗效不佳的患者建议多学科讨论决定后续全身治疗和(或)局部治疗措施, 不同分子分型、不同新辅助治疗方案和不同评估时间都有可能对后续治疗策略的改变有所影响。对可手术患者, 2个周期后肿瘤疗效不佳应及时调整治疗策略, 谨慎更换药物方案或可以尽早改行外科手术治疗, 避免无效治疗致肿瘤进展。

(4) 对完全缓解或部分缓解的患者, 目前推荐完成既定的新辅助治疗疗程, 即便肿瘤退缩明显, 也应完成原计划疗程(除非不能耐受), 避免因治疗有效而临时中断新辅助治疗、立即手术的情况。专家推荐对新辅助化疗患者在术前即完成辅助化疗的总疗程数(如6或8个周期), 术后可不再化疗。

(5) 根据新辅助治疗结束后的疗效评估结果决定随后的辅助治疗方案, 对未达到pCR的患

者,尤其是三阴性乳腺癌患者,可在术后追加6~8个疗程卡培他滨治疗;HER2阳性患者,可使用T-DM1(每3周1次,共14次)替代曲妥珠单抗,在当前我国T-DM1暂不可及的情况下,也可以推荐辅助曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、抗HER2治疗联合低毒易耐受的化疗[如长春瑞滨和(或)卡培他滨]、曲妥珠单抗联合小分子酪氨酸激酶抑制剂等方案。

10.2.5 乳腺癌经新辅助治疗降期后的处理

10.2.5.1 手术分类

(1) 乳房手术:手术可根据个体情况选择保留乳房或全乳切除。

(2) 腋窝淋巴结手术:新辅助治疗前的SLN为阴性,新辅助治疗后可免去腋窝淋巴结评估。新辅助治疗前,腋窝淋巴结穿刺活检证实为转移或SLN有转移,需行ALND。大多数中国专家建议对新辅助化疗前腋窝淋巴结穿刺活检证实为转移、通过治疗降期后谨慎行SLNB以替代腋窝清扫。详见《乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南》。

10.2.5.2 新辅助治疗后病理学检查及病理学疗效判定

(1) pCR的定义有两种:①一般是指乳腺原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据,或仅存原位癌成分;②严格意义上是指乳腺原发灶和转移的区域淋巴结均达到pCR。

(2) pCR的确定应当由病理医师完成,但临床医师有责任协助病理医师找到原病灶部位,经过多点取材检查后,才能确定pCR。

(3) 残存肿瘤的组织学分型、分级,ER、PR及HER2等免疫组织化学检测结果可供参考。无论是术前还是术后获得的病理学资料,只要出现1次ER、PR或HER2阳性,就可以给予相应的内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗。

10.2.5.3 术后辅助治疗

(1) 术后辅助化疗:目前尚有争议。一般可以根据术前化疗的周期数、疗效及术后病理学检查结果而再继续选择相同化疗方案,或更换新的化疗方案或不辅助化疗,鉴于目前尚无足够证据,因此无法统一。一般新辅助化疗加辅助化疗的总周期数为6~8个周期。若新辅助化疗时已经

完成了所有的辅助化疗周期,可考虑不再使用化疗。

(2) 术后辅助放疗:推荐根据化疗前的肿瘤临床分期来决定是否需要辅助放疗及放疗范围。放疗范围包括全胸壁和锁骨上和锁骨下范围,临床上内乳淋巴结有累及或临床上高度怀疑内乳淋巴结可能会累及的病例需行内乳区放疗。

(3) 辅助内分泌治疗、辅助分子靶向治疗:参见乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南。新辅助加辅助曲妥珠单抗的总治疗时间为1年。

10.3 晚期乳腺癌解救性全身治疗临床指南

晚期乳腺癌包括复发和转移性乳腺癌,是不可治愈的疾病。治疗的主要目的是缓解症状、提高生活质量和延长患者生存期。应尽可能在决定治疗方案前对复发或转移部位进行活检,尤其是孤立性病灶,以明确诊断和重新评估肿瘤的ER、PR和HER2状态。局部治疗,如手术和放疗在初治为IV期乳腺癌中的价值还不明确。只有当全身药物治疗取得较好的疗效时,才可考虑姑息性的局部治疗,以巩固全身治疗的效果。局部及区域复发而没有远处转移的患者,对于经过全面评估后认为适合根治性局部治疗的局部区域复发的乳腺癌,应当给予根治性治疗。例如,保乳术后复发的患者可行全乳切除,胸壁或区域淋巴结复发的可行受累部位及淋巴结切除,之前未经放疗的可加用局部放疗,再次辅助化疗、靶向治疗和内分泌治疗具有一定的价值。

10.3.1 晚期乳腺癌内分泌治疗指南

10.3.1.1 适应证

(1) ER和(或)PR阳性的复发或转移性乳腺癌。

(2) 无症状的内脏转移和(或)骨软组织转移。内脏危象定义为:由症状、体征、实验室检查及疾病快速进展确认的数个脏器功能异常。内脏危象并非单纯指存在内脏转移,而指危重的内脏情况需快速、有效治疗而控制疾病进展,尤其指进展后就失去化疗机会的情况。

(3) 复发距手术时间较长(一般大于2年)。

(4) 原则上内分泌治疗适合于激素受体阳性的患者,但是如果是受体不明或受体为阴性的患

者,如临床病程发展缓慢,也可以试用内分泌治疗。

10.3.1.2 治疗前谈话

(1) 复发或Ⅳ期乳腺癌的全身治疗主要以延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)、提高生活质量为目的,而非治愈性。因此,应优先选择毒性较小的治疗方案。只要情况允许,毒性较小的内分泌治疗优于细胞毒药物治疗。

(2) 内分泌治疗的不良反应。

10.3.1.3 内分泌药物

(1) 绝经后患者的内分泌治疗包括:芳香化酶抑制剂包括非甾体类(阿那曲唑和来曲唑)、甾体类(依西美坦)、ER调变剂(他莫昔芬和托瑞米芬)、ER下调剂(氟维司群)、孕酮类药物(甲地孕酮)、雄激素(氟甲睾酮)及大剂量雌激素(乙炔基雌二醇)。

(2) 绝经前患者的内分泌治疗包括:他莫昔芬、LHRHa(戈舍瑞林和亮丙瑞林)、外科手术去势、孕酮类药物(甲地孕酮)、雄激素(氟甲睾酮)及大剂量雌激素(乙炔基雌二醇)。在卵巢功能抑制基础上,可参照绝经后乳腺癌处理。

10.3.1.4 内分泌一线治疗的选择和注意事项

(1) 一般认为,敏感复发的人群为:初治Ⅳ期或未经内分泌治疗的复发转移患者,若曾接受辅助内分泌治疗,需结束一定时间后(如1年以上)出现复发转移。

(2) 原发性内分泌耐药和继发性内分泌耐药的定义,前者指术后辅助内分泌治疗2年内出现复发转移,或转移性乳腺癌内分泌治疗6个月内出现疾病进展。后者指术后辅助内分泌治疗2年后出现复发转移,或在完成辅助内分泌治疗12个月内出现复发转移,或针对转移的一线内分泌治疗大于等于6个月出现疾病进展。

(3) CDK4/6的抑制剂, palbociclib、ribociclib和abemaciclib与芳香化酶抑制剂/氟维司群是激素受体阳性HER2(-)乳腺癌患者的重要选择,氟维司群(500 mg)或芳香化酶抑制剂都是合理选择。

初治Ⅳ期未经内分泌治疗或辅助内分泌治

疗结束1年以上的晚期乳腺癌(无内脏危象)时可选:CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗(芳香化酶抑制剂等),或单药内分泌治疗(氟维司群或芳香化酶抑制剂);若伴有内脏危象时,应首选化疗。辅助他莫昔芬或芳香化酶抑制剂(至少2年以上)内分泌治疗期间或结束1年内复发转移乳腺癌(无内脏危象)首选CDK4/6抑制剂联合氟维司群治疗。原发内分泌耐药(辅助内分泌2年内复发转移、晚期一线内分泌治疗半年内病情进展)者后续治疗首选化疗,或可尝试更换内分泌治疗联合靶向治疗(CDK4/6抑制剂或mTOR抑制剂)。绝经前患者在卵巢功能抑制基础上,可参照绝经后乳腺癌处理。

10.3.1.5 内分泌解救治疗(二线及以上)的选择及注意事项

(1) 尽量不重复使用辅助治疗或一线治疗用过的药物。

(2) 他莫昔芬治疗失败的绝经后患者可选氟维司群(500 mg)或芳香化酶抑制剂。

(3) 一类芳香化酶抑制剂治疗失败患者可选另外一类芳香化酶抑制剂(加或不加依维莫司)或氟维司群(500 mg);若未证实有他莫昔芬抵抗,也可选用他莫昔芬。

(4) ER阳性的绝经前患者可采取卵巢手术切除或其他有效的卵巢功能抑制治疗,随后遵循绝经后妇女内分泌治疗指南。

(5) 最近一次内分泌治疗进展但获益的患者,可继续内分泌治疗,除非出现内脏危象。

10.3.2 晚期乳腺癌化疗的临床指南

10.3.2.1 适应证(具备以下1个因素即可考虑首选化疗)

(1) 激素受体阴性。

(2) 有症状的内脏转移。

(3) 激素受体阳性但对内分泌治疗耐药。

10.3.2.2 治疗前谈话

(1) 化疗的目的是改善生活质量,延长PFS及OS。

(2) 化疗的不良反应。

10.3.2.3 治疗前准备

(1) 首次化疗前应检测血常规、肝肾功能及

心电图。以后每次化疗前后均应检测血常规,使用蒽环类药物者还需检查心电图或LVEF。心脏或肾功能异常者需监测血常规、心电图、LVEF或肾功能。

(2) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3) 签署化疗知情同意书。

10.3.2.4 化疗方案和注意事项(附录Ⅵ、Ⅶ)

(1) 推荐的首选化疗方案包括单药序贯化疗或联合化疗。与单药化疗相比,联合化疗通常有更好的客观缓解率和疾病进展时间,然而联合化疗的毒性较大且生存获益有限。此外,序贯使用单药能降低患者需要减小剂量的可能性。需要使肿瘤迅速缩小或症状迅速缓解的患者可选择联合化疗,耐受性和生活质量作为优先考虑因素的患者则可选择单药序贯化疗。

(2) 常用单药包括:蒽环类,如多柔比星、表柔比星、吡柔比星及聚乙二醇化脂质体多柔比星;紫杉类,如紫杉醇、多西他赛及白蛋白结合紫杉醇;抗代谢药,如卡培他滨和吉西他滨;非紫杉类微管形成抑制剂,如长春瑞滨、艾立布林。由于医学上的必要性(如减少过敏反应),白蛋白结合型紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛。白蛋白结合型紫杉醇周疗的每周剂量不应超过125 mg/m²。

(3) 常用的联合化疗方案包括:环磷酰胺、多柔比星和氟尿嘧啶(FAC/CAF);氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺(FEC);环磷酰胺、吡柔比星和氟尿嘧啶(CTF);多柔比星、环磷酰胺(AC);表柔比星、环磷酰胺(EC);多柔比星联合多西他赛或紫杉醇(AT);环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶(CMF);多西他赛联合卡培他滨;吉西他滨联合紫杉醇。对于三阴性乳腺癌,可选择吉西他滨加卡铂或顺铂。

(4) 其他有效的单药还包括环磷酰胺、顺铂、口服依托泊苷、长春花碱、米托蒽醌和氟尿嘧啶持续静脉给药方案。

(5) 标准的药物治疗为应用1个治疗方案直至疾病进展换药,但由于缺乏OS方面的差异,应该采用长期化疗还是短期化疗后停药或维持治疗需权衡疗效、药物不良反应和患者生活质量。

(6) 蒽环类药物有心脏毒性,使用时需评估LVEF,至少每3个月1次。如果患者使用蒽环类药物期间发生有临床症状的心脏毒性,或虽无症状但LVEF<45%或较基线下降大于15%,需先停药,充分评估患者的心脏功能,后续治疗应该慎重。尽管早期有临床试验提示,同时使用右丙亚胺和蒽环类药物可能会降低化疗的客观有效率,但是Meta分析显示,右丙亚胺会引起较重的粒细胞减少,但是并未降低化疗的疗效,且可降低约70%的心力衰竭发生率。

(7) 综合分析现有临床研究结果,在晚期乳腺癌治疗中联合应用贝伐珠单抗,可以在PFS方面得到有限的获益,但OS未见延长,临床实践中应慎重选择患者。

(8) *BRCA1/2*胚系突变的患者,优先选择多聚(ADP-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂(奥拉帕尼/talazoparib)和铂类药物(顺铂/卡铂)治疗。

(9) 免疫细胞PD-L1阳性的三阴性乳腺癌患者,一线除化疗外还可选择白蛋白结合型紫杉醇周疗+PD-L1单抗atezolizumab治疗。

10.3.3 HER2阳性的晚期乳腺癌治疗的临床指南

10.3.3.1 适应证

HER2阳性的复发或转移性乳腺癌。HER2的规范化检测和阳性的判定应参照美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)指南或中国相关的指南。

(1) HER2阳性是指免疫组织化学检测为3+,或FISH或CISH显示HER2基因扩增。

(2) 免疫组织化学检测HER2为2+的患者,应该进一步行FISH或CISH检测明确是否有基因扩增。

10.3.3.2 相对禁忌证

(1) 治疗前LVEF<50%。

(2) 同时进行蒽环类药物化疗。

(3) 治疗过程中,LVEF较基线下降大于或等于15%。

10.3.3.3 治疗前谈话

(1) 在常规化疗的基础上加用曲妥珠单抗不

但可以提高客观有效率和中位PFS，而且可延长患者的OS。

(2) 曲妥珠单抗是一种生物靶向制剂，经10年以上的临床应用总体安全性良好，但有可能影响心脏射血功能和增加充血性心力衰竭的概率。

(3) 曲妥珠单抗价格较贵，HER2状态确认的重要性及其检测费用。

10.3.3.4 治疗前准备

(1) 准确的HER2检测。有条件时尽量行转移灶的再次活检，以证实转移灶的HER2状态是否有变化，并可将原发灶标本和转移灶标本（蜡块或白片）送往国内有条件的病理科进行复查。

(2) 心功能检查（心脏超声或核素扫描，以前者应用更为普遍）。

(3) 签署治疗知情同意书。

10.3.3.5 一线治疗方案的选择和注意事项（详见下文14.2章节内容）

(1) 曲妥珠单抗可联合的化疗药物和方案有紫杉醇联合或不联合卡铂、多西他赛、长春瑞滨和卡培他滨，以及联合多西他赛+帕妥珠单抗。

(2) 在HER2和激素受体同时阳性的晚期乳腺癌患者中，对病情发展较慢或不适合化疗的患者，可以选择曲妥珠单抗联合内分泌治疗。

(3) 用药期间，每3个月检查1次LVEF。

10.3.3.6 二线治疗方案的选择和注意事项

在含曲妥珠单抗方案治疗后发生疾病进展的HER2阳性转移乳腺癌患者中，后续治疗应继续阻滞HER2通路。

(1) 可保留曲妥珠单抗，而更换其他化疗药物，如卡培他滨。

(2) 也可在换用拉帕替尼、来那替尼，或吡咯替尼的基础上，联合化疗药物如卡培他滨。

(3) 也可停用细胞毒药物，而使用两种靶向治疗药物的联合，如拉帕替尼联合曲妥珠单抗，或帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗（目前尚未在国内进行临床试验）。

(4) 也可考虑使用T-DM1。

10.4 终末期乳腺癌姑息治疗临床指南

姑息治疗是一门临床学科，通过早期识别、

积极评估、控制疼痛和治疗其他疾病相关症状，包括躯体、社会心理和心灵的困扰来预防和缓解身心痛苦，改善因疾病而威胁生命的患者及其家属的生活质量。

10.4.1 适应人群

(1) 有未控制的肿瘤相关症状，如疼痛、呼吸困难、厌食和恶液质、恶心和呕吐等。

(2) 有与肿瘤诊断和治疗相关的中、重度生理和心理问题。

(3) 有严重的伴发疾病、精神和社会心理状况。

(4) 预期生存时间少于或等于6个月。

(5) 患者及家属有了解疾病发展过程和参与治疗决定的需求。

(6) 患者及家属有姑息治疗的需求。

10.4.2 治疗前谈话

(1) 与患者及家属沟通，使他们了解该疾病发展的自然病程和预后，抗肿瘤治疗的意义和可能带来的不良反应及并发症，理解后续治疗的性质和方法。

(2) 了解患者及家属对姑息治疗的预期和要求，作出相应的治疗决定并制定具体措施。

(3) 治疗过程中反复与患者及家属沟通，及时了解他们的治疗预期和要求的变化。

10.4.3 主要措施

(1) 提供疼痛控制与其他痛苦症状的临床医疗服务，使患者尽可能减轻痛苦。

(2) 维护和尊重生命，把死亡看作一个正常的过程。不提倡放弃治疗和安乐死，也反对过度治疗。既不刻意加速死亡，也不刻意延缓死亡。

(3) 整合患者的精神、心理和心灵为一体，进行姑息照护。

(4) 提供支持系统，以帮助患者尽可能以积极的态度生活直到死亡。同时帮助患者家属正确对待患者的疾病过程和他们的居丧。运用团队工作满足患者及其家属的整体需求，包括居丧服务与咨询。

(5) 同样适用于疾病过程的早中期，主要目的仍然是减轻患者身心痛苦，提高生活质量。

10.4.4 肿瘤相关症状的控制

10.4.4.1 疼痛

肿瘤晚期疼痛的处理应遵循三阶梯治疗原则,所谓癌痛三阶梯治疗,就是在对疼痛的性质和原因做出正确的评估后,根据患者疼痛程度适当选择相应的镇痛药。即对于轻度疼痛的患者主要选用非阿片类镇痛药±辅助药物;对于中度疼痛的患者主要选用弱阿片类药物±非阿片类镇痛药±辅助药物;对于重度疼痛的患者选用强阿片类药物±非阿片类镇痛药±辅助药物。

(1) 按阶梯用药:按阶梯用药是指镇痛药物的选用应根据患者疼痛程度由轻到重,按顺序选择同强度的镇痛药物,即由弱到强或由一级过渡到三级。除非是重度疼痛,可以直接从第三级强阿片类药物开始,以使疼痛快速减轻,缓解症状。另外,对一些患者有神经疼痛或精神心理症状的可以适当加辅助药物以增加疗效。

(2) 按时用药:按时用药是指镇痛药有规律地按规定间隔时间给予,在稳态情况下大多使用控释剂型。每一种镇痛药必须先对患者疼痛的控制进行滴定剂量,由小到大调整至最佳剂量。这样对于血药浓度的控制、药物剂量的计算和疼痛持续性缓解有益。如果患者在使用镇痛药同时有突发性剧痛,可以在原来的用药剂量上及时给予相应的剂量缓解,并在以后用药时重新滴定患者的总剂量。

(3) 口服或无创用药:提倡无创用药,以口服给药为主。方法简便,且不易产生药物依赖。在不能口服或口服反应过大的情况下也可选用另外的给药方法。

(4) 个体化用药:药物的使用需因人而异,具体分析。

(5) 注意具体细节:对用镇痛药的患者要注意监护,密切观察其疼痛的缓解程度和药物的不良反应,并及时采取必要的措施,目的是使患者获得最佳疗效而不良反应最小。并且随着疼痛控制及症状缓解,有的患者还可以逐步减少用药剂量而达到最优化治疗。

(6) 癌痛管理应达到“4A”目标,即优化镇痛(optimize Analgesia)、优化日常生活(optimize Activities of daily living)、使药物不良反应

最小化(minimize Adverse effects)和避免不恰当给药(avoid Aberrant drug taking)。

(7) 为了达到4A目标,近年来的指南将小剂量三阶梯药物(如每日剂量小于等于30 mg的吗啡和每日剂量小于等于20 mg的羟考酮)划分到第二阶梯,临床上可用小剂量三阶梯药物处理中度癌痛。

麻醉镇痛药的不良反应及处理包括:

(1) 总体而言,阿片类药物用于癌性疼痛是安全有效的,但需要使用高剂量麻醉镇痛药的患者或长期使用麻醉镇痛药的患者,会发生一些症状如便秘、嗜睡和尿潴留等;其他症状包括有毒代谢产物蓄积而产生中毒现象,症状包括难治性恶心、嗜睡和瘙痒;神经性中毒症状包括幻觉、谵妄、肌颤和感觉异常;严重时可能导致呼吸抑制。

(2) 治疗和预防这些不良反应的方式包括给予足够的水分及改变麻醉镇痛药的种类,还要停止使用其他会增加不良反应的药物,事先对于预期会发生的不良反应进行预防性处理,对于已经出现的症状做相应的对症处理,并可使用解毒拮抗剂。

(3) 谨慎对待脏器功能不全,尤其是肝肾功能不全的患者,麻醉镇痛药的剂量要削减,避免可能发生的代谢产物蓄积造成对机体的伤害。

麻醉镇痛药的耐药性和依赖性包括:

(1) 麻醉镇痛药的耐药性:一方面癌症患者因疾病进展导致疼痛的加重而必须增加麻醉镇痛药的剂量,另一方面可能因患者产生耐药性而需要增加先前镇痛药的剂量以达到相同的镇痛效果。此种正常的生理现象机理可能是因麻醉镇痛药受体水平的改变或因代谢产物改变而造成。

(2) 生理上的依赖性:对于长期使用麻醉镇痛药的患者,生理上的依赖是常见的正常药理反应。若突然中断麻醉镇痛药或突然减低剂量,或应用麻醉镇痛药的拮抗剂,患者可能会产生戒断现象(如焦躁不安、颤抖、发热、出汗、瞳孔放大、心跳加快、肌肉和腹部痉挛)。此时需要减少或停止麻醉镇痛药,必须以每天10%~20%的速度缓慢递减。

(3) 心理上的依赖性(成瘾性):心理依赖

性（成瘾性）是一种用某种物质后产生的心理变态强迫症，结果造成使用者生理、心理和社会学方面的伤害，而且即使发生伤害，使用者仍会强迫性地持续使用药物。实际上，无酒精或药物依赖病史的癌症患者若合理地使用适当的麻醉镇痛药很少出现心理上的成瘾性。

10.4.4.2 厌食和恶液质

终末期患者常发生厌食和营养不良，又可称为厌食-恶病质综合征，主要是肿瘤导致的机体代谢功能紊乱，包括细胞因子分泌异常，胰岛素、肾上腺皮质激素代谢紊乱，免疫功能抑制，脂肪和蛋白质分解增加等，也可能源于肿瘤治疗的影响或心理因素。

临床表现包括体质量明显减轻、肌肉萎缩、厌食、乏力、味觉异常、贫血、低蛋白血症、水肿、褥疮及精神萎靡等。

治疗原则主要考虑纠正代谢的异常，适当营养支持，加强心理支持和护理。在具体临床实施中要掌握既不能给予过少营养成分和能量而达不到营养支持的目的，也不能给予太多的支持，特别是对于老年和脏器功能有障碍的患者。

根据实验室检查指标和出入量给予一定的营养物质和能量，建议以肠内营养为主，为纠正水电解质异常或肠内营养不足可适当进行静脉营养，此外固醇类皮质激素、孕激素（甲地孕酮、甲羟孕酮）及胃动力药物等可适当作为辅助治疗。

10.4.4.3 恶心和呕吐

(1) 明确呕吐原因，如治疗相关性呕吐（如化疗、放疗等）、疾病相关性呕吐（如脑转移、胃肠道梗阻等）。

(2) 针对原因进行治疗，如放疗和化疗前预防性给予止吐药物、脑转移者给予脱水、胃肠道梗阻者给予胃肠减压等处理。

(3) 非特异性的恶心呕吐给予多巴胺受体拮抗剂或苯二氮卓类药物，尤其适用于焦虑所致的恶心和呕吐。

(4) 顽固性恶心和呕吐可持续静脉给药或皮下给药，如可进行多巴胺受体拮抗剂的剂量滴定至最大获益和耐受水平。若恶心仍持续存在，可

考虑加用5-羟色胺受体拮抗剂和（或）抗胆碱能药物和（或）抗组胺药物、糖皮质激素、安定类药物甚至大麻类药物。针灸和镇静剂也可以考虑。

(5) 注意剧烈呕吐有可能引起上消化道出血，另需注意电解质平衡。

10.4.4.4 疲乏

疲乏是肿瘤晚期一种很常见的严重症状，几乎所有的晚期患者都有疲乏现象，特别是病情进展至终末期。它能使患者心理和生理承受能力降低，失去正常的生活能力。患者可能在病程的早期就有疲乏现象，也可能因肿瘤相关治疗而加重疲乏症状。

临床表现为体力不足、倦怠不适、嗜睡及智能减退，这些严重影响患者的生活质量。疲乏也可能使患者的其他症状如疼痛、抑郁及睡眠障碍等更加严重。

疲乏多数由营养不良、恶病质、药物和放疗、疼痛、情绪和睡眠障碍、水电解质紊乱（如低血钾、低血钠及脱水等）、缺氧、代谢障碍（如肿瘤消耗、血糖变化及酸中毒）、血象过低（如贫血）、心肝肾功能衰竭、内分泌紊乱或感染等引起。

治疗一般先针对病因（如镇痛、抗感染及保护心肝肾功能），纠正不足（如水电解质、血糖、红细胞、白细胞、血小板及血氧），支持治疗中可考虑加用一些肾上腺皮质激素如地塞米松或孕激素甲地孕酮、甲羟孕酮，也可佐以精神兴奋剂如哌甲酯。

10.4.4.5 昏迷

昏迷是脑功能严重障碍的一种临床表现，其生命体征尚存而持续性意识丧失，终末期患者尤其是生命时间无多的患者多见。根据对疼痛有无退缩反应、瞳孔反射与角膜反射是否存在等可将昏迷程度分成浅昏迷和深昏迷。

临床表现：① 浅昏迷时，患者意识大部分丧失，无自主活动，受强刺激时，可出现痛苦表情和肢体退缩反应，受到疼痛刺激时可出现防御反射，角膜反射、眼球运动和吞咽反射尚存在，常有病理性反射，可发生尿失禁或尿潴留。② 深昏迷

时，患者意识完全消失，所有深浅反射均消失，四肢松弛性瘫痪，仅维持呼吸、循环功能。

肿瘤患者出现昏迷的常见原因为颅脑占位性病变、恶性肿瘤中枢神经系统受侵犯、高热、感染、代谢障碍、电解质紊乱及脑出血等。

癌症患者出现昏迷多数预示病情已晚，预后极差，治疗宜适度。① 病因治疗：对颅脑占位性病变，恶性肿瘤中枢神经系统受侵犯行脱水、激素等治疗，高热、感染、代谢障碍、电解质紊乱及脑出血等应针对病因支持治疗，浅昏迷可用局部姑息性放疗。② 支持治疗：保证糖分和营养适度，维持静脉通路，纠正酸碱失衡，保持水和电解质的平衡。③ 加强护理：尽量使患者头部偏向一侧，注意保暖，留置导尿管，保持皮肤干燥清洁，注意防治褥疮。另外，保持呼吸道通畅，缺氧或呼吸困难可给予氧气，有感染时选用合理抗生素，必要时可酌情使用醒脑静等药物。但深昏迷时，患者已无多大痛苦，若家属同意或有要求，可不进行进一步处理。

11 乳腺癌患者随访与康复共识

乳腺癌患者随访的目的是为了解患者的生存状况，评估疾病是否复发转移，以及患者对辅助

治疗的依从性和不良反应等，以采取相应的临床和干预措施，更好地康复并改善预后。

乳腺癌患者的康复包括生理功能的康复、心理状态的调整及社会活动能力的恢复。乳腺癌的康复治疗就是在乳腺癌正规治疗的同时或结束后，帮助患者恢复机体生理功能、调整心理状态，并且能够回归社会，重建被疾病破坏了的生活。

11.1 随访和评估

11.1.1 随访频率

乳腺癌患者的随访需要根据复发的风险来决定随访的频率，参照建议如下：

(1) 术后2年内，一般每3个月随访1次。

(2) 术后3~5年，每6个月随访1次。

(3) 术后5年以上，每年随访1次，直至终身。

如有异常情况，应当及时就诊而不拘泥于固定时间。

11.1.2 随访检查项目

随访检查项目的具体内容，见表6。

11.1.3 随访评估项目

11.1.3.1 上肢功能评估

(1) 上肢活动范围：应当在乳腺癌术后1~2个月内恢复正常水平。如运动受限，则需要强化功能锻炼或进一步就治疗。

表6 随访检查项目

常规检查项目	检查的时间及备注询问病史和体格检查
肝脏、乳腺区域及淋巴引流区超声	根据术后随访频率
血常规、肝肾功能、血脂等实验室检查	根据术后随访频率
乳腺X线摄片及胸部CT	根据术后随访频率
如接受过放射治疗，在放射治疗结束后6~12个月开始进行此检查	每12个月检查1次；如有异常发现，可短期内复查；
骨扫描	如出现相关提示症状需排除骨转移者，酌情选择
乳腺MRI	接受保乳手术患者可选，或其他影像学检查的补充时
妇科检查及妇科超声，如果： • 服用他莫昔芬，子宫、卵巢未手术切除	每3~6个月检查1次
骨密度检测，如果： • 绝经后或服用第三代芳香化酶抑制剂	基线检查后每年1次

(2) 患肢淋巴水肿：接受腋窝手术的乳腺癌患者需要在术后随访期间评估上肢淋巴水肿的情况。淋巴水肿评估方法较多，临床主要通过询问患者主观感受或体检并进行多节段臂围测量判断。一般认定患侧上肢周径比对侧上肢周径长<3 cm为轻度水肿，3~5 cm为中度水肿，>5 cm为重度水肿。

11.1.3.2 并发症风险评估

(1) 心脑血管事件风险评估：

① 心脏毒性：接受过含蒽环类（尤其含多柔比星）方案化疗或曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等抗HER2靶向药物治疗的患者需定期进行心电图及心脏超声（左心室射血分数）检查，蒽环类药物使用后还需考虑心肌酶谱检查，以及及时发现用药

可能带来的心脏毒性及心脏事件风险。

② 血脂异常：接受内分泌药物（如他莫昔芬或第三代芳香化酶抑制剂等）治疗的患者，应当评估血脂（胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白等）情况判断是否存在血脂异常。

(2) 骨折事件风险评估：服用第三代芳香化酶抑制剂的患者需在药物使用前及每年随访时进行骨密度检测及骨折风险评估，以判定骨折风险属低危、中危或高危。

11.1.3.3 生活方式评估

(1) 体质量

第一次随访时，测量患者的身高和体质量。以后每次随访都测量体质量。每次测量后计算患者的体质量指数（body mass index, BMI），按照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》评价患者的体质量是过低、正常、超重或肥胖。

(2) 营养与运动

询问患者每日食物摄入情况。推荐使用24 h回顾法，连续记录3 d饮食量。评价患者的食物摄入量、主要营养素是否符合推荐、膳食结构合理程度。

询问患者每天的体力活动情况，是否有规律地进行快走、慢跑、跳舞、游泳等体育锻炼，如有，每天或每周一共进行多长时间。

(3) 其他

询问患者是否吸烟，是否被动吸烟，是否饮酒，如有，询问频率和数量。

询问患者是否使用保健品或膳食补充剂，具体什么产品，使用频率。

11.1.3.4 心理和社会支持评估

乳腺癌患者的不良情绪主要集中在自尊、身体影响、焦虑和抑郁。随访时应当通过问诊或量表等形式对患者的心理状态及社会支持状态进行评估。

11.1.3.5 性生活和生育评估

乳腺癌治疗和由治疗而引发的不良反应，如乳房切除自身形象改变、更年期症状提前出现等会在一定程度上影响性生活，而治疗的持续或不良反应也会影响育龄期乳腺癌患者生育功能的康复。因此，需要以问诊、量表等形式评估并随访其性生活及生育需求。

11.2 临床处理和康复指导

11.2.1 患侧肢体功能的康复

11.2.1.1 循序渐进的患侧上肢功能锻炼

功能锻炼对于恢复患者肩关节功能和预防及减轻水肿至关重要，但必须严格遵守循序渐进的顺序，不可随意提前，以免影响伤口的愈合。

循序渐进方法：① 术后1~2 d，练习握拳、伸指、屈腕；② 术后3~4 d，前臂伸屈运动；③ 术后5~7 d，患侧的手摸对侧肩、同侧耳（可用健肢托患肢）；④ 术后8~10 d，练习肩关节抬高、伸直、屈曲至90°；⑤ 术后10 d后，肩关节进行爬墙及器械锻炼，一般应在1~2个月内使患侧肩关节功能达到术前或对侧同样的状态。

功能锻炼的达标要求是：2周内患侧上臂能伸直、抬高绕过头顶摸到对侧耳朵。达标后仍需继续进行功能锻炼。

值得注意的是，术后7 d内限制肩关节外展。严重皮瓣坏死，术后2周内避免大幅度运动。皮下积液或术后1周引流液超过50 mL时应减少练习次数及肩关节活动幅度（限制外展）。植皮及行背阔肌皮瓣乳房重建术后要推迟肩关节运动。

11.2.1.2 上肢淋巴水肿的预防

(1) 预防感染：保持患侧皮肤清洁；不宜在患肢手臂进行有创性的操作，如抽血、输液等；洗涤时戴宽松手套，避免长时间接触有刺激性的洗涤液；避免蚊虫叮咬；衣着、佩戴首饰或手表时一定要宽松。

(2) 避免高温环境：避免烫伤；患侧手臂不要热敷，沐浴时水温不要过高；避免强光照射等高温环境。

(3) 避免负重：术后2~4周内避免上肢负重，一般不超过500 g。4周后，需缓慢、逐渐增加肌肉及肌耐力的活动。但仍需避免提、拉、推过重的物品；避免从事重体力劳动或较剧烈的体育活动。

(4) 避免上肢近端受压：避免紧身衣、测量血压、患侧卧位。

(5) 注意睡姿，保证睡眠质量：平卧位患侧肢体垫高，手臂呈一直线，手掌高度要超过心脏平面；健侧卧位，患肢放于体侧或枕头垫高超过

心脏水平。良好的睡眠能够帮助患者放松心情，兴奋迷走神经，激活淋巴系统，预防并改善淋巴水肿。

(6) 其他：尽快恢复手臂功能，不要忽视轻微的手指、手背、上肢的肿胀；乘坐飞机或长途旅行时戴弹力袖套；在医生指导下进行适当的体育锻炼，避免过度疲劳。

11.2.1.3 上肢淋巴水肿的治疗

包括保守治疗和手术治疗。保守治疗指综合消肿疗法，包括人工淋巴引流、压力绷带治疗、皮肤护理等。需要多学科共同参与。手术治疗包括淋巴结移植、淋巴管吻合等，疗效尚有待大规模研究证实。如患侧手臂出现红肿热痛等症状，亦或水肿突然加重等应考虑淋巴管炎可能，应及时检查血象并抗炎处理。

11.2.2 并发症

11.2.2.1 心脑血管事件风险管理

(1) 心脏毒性管理

应当充分评估心脏基础疾病，避免心脏毒性药物在此类人群中的使用。可考虑在蒽环类药物治疗同时给予右雷佐生；若疑似存在心功能异常，则可使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂以及特定 β 受体阻断剂，有助于防止蒽环类药物诱导的心肌病发生。

治疗期间及治疗后随访期间如发现心脏症状体征、心肌酶谱异常或心脏超声异常，应当及时停药并复查，如持续存在异常则需即刻停止使用导致心脏损害的药物并及时给予治疗，并需要多学科专家共同参与诊疗。

(2) 血脂管理

生活方式干预有助于预防血脂异常的发生；同时注意定期对血脂进行检测。结合临床病史和（或）危险因素决定是否开始调脂药物治疗。他汀类药物是临床上最常用于调脂的药物，且他汀类药物与内分泌药物间无相互作用。有研究证实，同时使用第三代芳香化酶抑制剂与他汀类药物不仅可降低血脂，还能延长乳腺癌患者的无病生存期（disease-free survival, DFS）。

11.2.2.2 骨折风险管理

应当对所有绝经后及使用第三代芳香化酶抑

制剂的患者宣教骨折事件的预防，并进行生活方式干预。骨折风险评估为中高危患者，除需改善生活方式外，还应及时给予适当的药物（补充钙剂、维生素D及使用双膦酸盐制剂等），并密切监测骨密度。

11.2.3 生活方式管理

越来越多的循证医学证据表明，乳腺癌患者的生活方式影响预后。乳腺癌患者诊断以后的膳食营养状况、体质量变化、体力活动状况及吸烟饮酒等个人生活方式相关因素与乳腺癌患者的转移复发、无病生存和死亡率相关。乳腺癌患者长期生存，不仅需要长期医疗和康复服务，而且需要对日常生活进行指导，帮助乳腺癌患者形成和坚持健康的生活方式，从而提高治疗效果，改善预后，提高生活质量和生存率。

11.2.3.1 体质量管理

乳腺癌患者在治疗结束后，应尽量使体质量恢复到正常范围，即BMI在18.5~23.9 kg/m²的范围内，或按照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》达到体质量正常标准。

对于已经超重或肥胖的乳腺癌患者而言，推荐降低膳食的能量摄入和接受个体化的运动减肥指导。

对于积极抗癌治疗之后处于营养不良或体质量过轻状态的患者，必须由专科医生和营养师进行评估，制订和实施营养改善计划；也推荐这些患者进行一定的体力活动，帮助改善身体机能和增加体质量，但应避免高强度剧烈运动。

11.2.3.2 营养与运动

按照“中国居民平衡膳食宝塔”选择食物，安排一日三餐的食物量。推荐富含水果、蔬菜、全谷类食物、禽肉和鱼的膳食结构，减少精制谷物、红肉和加工肉、甜点、高脂奶类制品和油炸薯类食物摄入。

建议乳腺癌患者在诊断后应避免静坐生活方式，尽快恢复诊断以前的日常体力活动；18~64岁的成年人，每周坚持至少150 min的中等强度运动（大致是每周5次，每次30 min），或者75 min的高强度的有氧运动；力量性的训练（大肌群抗阻运动）每周至少2次。建议每次锻炼以10 min为

一个间隔,最好每天都锻炼。超过65周岁的老年人应尽量按照以上指南进行锻炼,如果患有使行动受限的慢性疾病,则根据医生指导适当调整运动时间与运动强度,但应避免长时间处于不运动状态。

11.2.3.3 吸烟饮酒、保健食品和膳食补充剂

建议乳腺癌患者不吸烟,避免被动吸烟,不饮酒,避免含有酒精的饮料。对于保健食品和膳食补充剂,建议如下:

(1) 应尽量从饮食中获取必要的营养素。

(2) 在临床(血浆维生素D浓度低、维生素B12缺乏)或生化指标(骨密度低)提示营养素缺乏时,才需要考虑在营养师的指导下服用相应的营养素补充剂。

(3) 经营养师评估,当患者无法从食物中摄取足够的营养素,摄入持续下降到只有推荐量的2/3时,可以考虑服用营养素补充剂。

11.2.4 心理和社会支持

11.2.4.1 心理支持

医护人员需要了解患者的心理变化特点及心理状态调整的过程,以提供必要的心理干预。

医护人员可以在认知、决策、应对技能等方面提升患者的自我控制能力,指导患者合理地运用暗示、宣泄等应对技巧,以增加对于困境的忍耐力。避免给予患者过多的同情与怜悯,向患者强调保持常态的重要性,帮助患者尽快摆脱患者角色,积极面对生活。

(1) 提供充分信息,帮助患者理性接受患病事实。医护人员可参与患者的认知矫正,帮助她们进行适当的反思,减少错误的想法,减轻患者的恐惧。

(2) 帮助患者寻找积极的生存目的,重建生活的信心。医护人员必须及时且正确地评估患者当前的期望,包括患者与其家属之间的依赖关系。帮助患者意识到自身的价值,对家庭其他成员的重要性,以增加其与疾病抗争的信心。鼓励患者参加社会活动,提供社会角色恢复的机会。

(3) 激发患者的承担意识,协助其有效地控制自我。实施以患者为中心的医疗护理模式,帮助患者充分发挥她们的决策权,激发她们的自我

承担意识。

评估中如发现中、重度心理异常患者,需要使用包括药物治疗在内的跨学科综合治疗手段介入并密切随访。

11.2.4.2 社会支持

医护人员可以根据患者的需要,积极调动社会资源,给患者提供帮助、鼓励和支持,最大限度地恢复患者的社会功能。建议所有的女性都应该得到治疗小组的情感支持和社会支持,也应该得到同辈支持小组的信息和支持。乳腺癌患者的社会支持网络应涵盖专业支持、家庭支持和同辈支持。

(1) 专业支持:以提供医学信息和心理支持为主,可以开设康复课程、专业讲座,设立康复热线、康复值班室、康复网站,出版康复相关的书籍等,同时利用各种新媒体平台、手机应用程序等。

(2) 家庭支持:以鼓励家属参与患者的诊治和康复过程为主,可以开设家属信息咨询窗口,为家属提供交流平台等。

(3) 同辈支持:以康复病友志愿者的参与为主,可以采用病房探视或新病友座谈会的形式,建议在医护人员的专业指导和监督下进行。

11.2.5 性生活和生育

11.2.5.1 性生活

乳腺癌患者健康及适度的性生活有利于身心康复。唯一需要提醒的是严格进行避孕,而避孕方法推荐物理屏障避孕法,避免使用激素类药物避孕法。

(1) 要让患者认识到,无论将采用何种治疗手段,经爱抚获得愉悦的能力不会改变。

(2) 提醒患者,可试着享受其他感觉性愉悦的方式,伴侣间应该互相帮助,通过触摸和爱抚来达到性高潮。

(3) 与伴侣进行关于性问题的交流,或向专业人员咨询。

11.2.5.2 生育及生育功能保留

虽然目前没有证据显示生育会降低乳腺癌患者的预后,但在选择是否生育,以及何时生育时必须充分考虑患者疾病复发的风险和治疗对后代

的影响,与患者也要有充分的沟通。以下情况可考虑生育:

(1) 乳腺原位癌患者手术和放疗结束后。

(2) 淋巴结阴性的乳腺浸润性癌患者手术后2年。

(3) 淋巴结阳性的乳腺浸润性癌患者手术后5年。

(4) 需要辅助内分泌治疗的患者,在受孕前3个月停止内分泌治疗(如戈舍瑞林、亮丙瑞林、他莫昔芬等),直至生育后哺乳结束,再继续内分泌治疗。

在全身治疗前也应当考虑生育功能保留的手段实施,目前较为广泛使用的手段包括:胚胎冻存、冻卵、低温保存卵巢组织。使用促性腺激素释放激素类似物用于化疗期间卵巢功能保护的疗效尚待大规模临床研究证实。

12 乳房重建与整形临床指南

12.1 乳房重建的目的

女性因各种原因,特别是接受乳房恶性肿瘤手术治疗后,可能造成乳房的缺失或乳房外形的毁损。乳房重建可以帮助乳腺癌患者重塑乳房外形、轮廓、解剖标志,恢复身体外形的完整性,并尽量实现两侧乳房外形基本对称。

12.2 乳房重建的指征

乳房重建适合于因各种原因准备或已经接受乳房切除的女性,或因为保乳手术导致乳房明显变形的患者。

12.3 乳房重建的类型

根据重建的时机,乳房重建可以分为即刻重建、延期重建及分期即刻乳房重建3类。乳房重建可以在全乳切除的同时,通过一次麻醉过程完成,称为即刻重建。即刻重建的优点主要有:可以保留乳房原有的重要解剖结构,如乳房下皱襞、乳房皮肤甚至乳头乳晕;节省手术费用,患者不会经历失去乳房的痛苦。乳房重建也可以在全乳切除术后的数月或数年后进行,称为延期重建。延期重建中受区的组织条件相对较差,患者经受了失去乳房的痛苦,对乳房重建有明确需求和心理准备,通常不会影响乳腺癌的治疗;但是需要多次手术,才能达到理想的美容效果。如果

乳房全切术前无法确定是否术后需要放疗,可先植入扩张器,根据术后病理学改变情况,择期更换永久乳房假体或选择自体组织乳房重建。这种通过两个阶段完成的乳房重建,称为分期即刻乳房重建。乳房重建的时机选择取决于很多因素,包括医护团队的能力,以及患者的意愿、身体状况和肿瘤治疗方案。

根据重建的材料,乳房重建可以分为自体组织(皮瓣)重建、植入物重建及联合两种材料(如背阔肌联合植入物)的重建。

12.4 乳房重建的原则与注意事项

(1) 乳腺癌的手术方案决策应该遵循一定的顺序。早期乳腺癌保乳治疗与全乳切除相比,能够获得同样的远期生存效果;同时,总体手术并发症低于全乳切除+/-乳房重建,患者生活质量、术后满意度和费效比也有优势。因此,有保乳指征的患者应首先建议保乳治疗,而非乳房重建。

(2) 乳腺癌手术后的乳房重建应该由一支专业的多学科团队完成,在术前对患者进行充分评估,评估内容包括肿瘤治疗策略、体型、个体及家属的要求、合并的疾病及有无吸烟史,从而确定手术的安全切缘、全乳切除方式、乳房重建的最佳时机和方法、手术与辅助治疗的顺序安排。任何乳房重建手术不应该干扰乳腺癌的标准手术治疗及其他综合治疗;有长期吸烟史、肥胖的患者发生植入物和自体组织重建并发症的风险增加,因此建议将有长期吸烟史和BMI超重视为乳房重建手术的相对禁忌;炎性乳腺癌患者需要切除大量的乳房皮肤,其生物学行为不良,患者在接受新辅助系统治疗和全乳切除术后,需要尽快接受辅助放疗,若选择进行即刻乳房重建应慎重。

(3) 保留皮肤的全乳切除可以使接受即刻乳房重建后乳房的美容效果得到极大的改善。证据显示,与传统的全乳切除手术比较,保留皮肤的全乳切除不会增加局部和区域的肿瘤复发风险。保留乳头乳晕复合体的全乳切除手术日益受到关注,其有助于提高乳房重建术后的患者满意度。回顾性研究显示,乳头乳晕复合体受肿瘤累及

的比例较低,随访中重建患者该区域的局部复发率较低,有丰富经验的多学科团队可以开展保留乳头乳晕复合体联合即刻乳房重建术,建议限定疾病分期早、肿瘤与乳头有一定距离(大多数专家认同肿瘤边缘至乳头乳晕复合体超过2 cm是一个安全距离),术中乳头乳晕下病理学评估无肿瘤累及者;乳头Paget氏病提示乳头乳晕有肿瘤累及应作为禁忌证,而肿瘤伴乳头血性溢液患者通常也不推荐行保留乳头乳晕复合体的全乳切除手术。

(4) 保乳手术过程中,通常采用肿块广泛切除或更大范围的区段/象限切除术,足够安全的切缘距离意味着切除较大范围的正常乳腺组织,有可能导致乳房局部腺体缺失,术后或放疗后出现乳房变形、乳头乳晕复合体移位等乳房外观的不满意。在不影响肿瘤局部治疗效果的前提下,术前由肿瘤外科医生或整形外科医生对乳房的缺损进行评估,并做好相应准备,术中采用肿瘤整形手术技术,运用容积移位或容积置换技术,在缺损部位进行局部的充填;根据肿瘤部位、乳房大小和乳房下垂情况设计相应的切口。这一术式可以通过一次麻醉和手术过程完成,能在一定程度上改善乳房的形态与外观;与常规保乳手术相同,也需要在术腔放置4~6枚惰性金属夹以备术后放疗时作为瘤床的标记。手术标本应该常规标记切缘,进行术后的病理学评估;应该在术前与患者充分沟通,一旦出现切缘阳性的情况,应补充进行区段切除,甚至可能行全乳切除,并考虑即刻乳房重建。肿瘤整形技术也可以在已经完成保乳治疗而存在乳房局部凹陷、乳头移位、轮廓畸形的患者中,采用延期的方式进行重建。针对保乳术后乳房畸形的患者,也可以采用游离脂肪移植技术进行局部外形修复,大样本回顾性研究证实,脂肪移植并未增加局部复发和远处转移的风险。已经接受放疗的乳房如存在明显畸形,局部皮瓣修复可能导致切口愈合不良、重建失败的风险,应考虑使用远处组织(皮)瓣进行修复重建,最为常用的是部分背阔肌肌(皮)瓣。

(5) 全乳切除术后乳房重建的方法包括植入物、自体组织及联合上述两种材料。植入物重建

可考虑两步法,即先行放置组织扩张器,再择期更换为永久假体;也可在部分乳房皮肤缺损不多的患者中,一步法即刻置入永久假体。植入物通常应该放置于胸大肌后方;文献报道将植入物经合成补片或脱细胞真皮包裹后直接放置于胸大肌前方,能够保留完整胸大肌,防止肩部功能障碍,具有较低的包膜挛缩率,具有良好的短期效果,尚缺乏大样本长期的安全性数据。植入物联合脱细胞真皮、合成补片(如TiLOOP BRA)可缩短组织扩张时间,有利于直接置入假体,改善重建乳房的外观,降低严重包膜挛缩的发生率,提高患者满意度。植入物首选硅胶假体,其手感、美观度要优于盐水囊假体;假体选择对于再造术后乳房形态具有决定性作用,应根据患侧的乳房体积形态选择合适的乳房假体,兼顾对侧乳房的对称度;近年来文献报道一种与乳房硅胶假体相关的罕见T细胞淋巴瘤,称为间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL),国内尚未见报道;如果患者在假体重建多年后出现突发的乳房疼痛、肿块、肿胀,应予以重视。自体组织重建可以选择多种带蒂或游离皮瓣,转移至胸壁进行乳房塑形;最为常用的自体组织皮瓣包括:扩大背阔肌肌皮瓣、带蒂横型腹直肌肌皮瓣(transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, TRAM flap)、游离横型腹直肌肌皮瓣(free-transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, F-TRAM flap)、保留肌束的游离TRAM(muscle-sparing transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, MS-FTRAM flap)、腹壁下血管穿支皮瓣(deep inferior epigastric artery perforator flap, DIEP flap)、臀上动脉穿支皮瓣(superior gluteal artery perforator flap, SGAP flap)等。游离皮瓣乳房重建涉及显微外科技术,以及游离皮瓣的术后监测团队的建立。

(6) 乳腺肿瘤整形和乳房重建手术方案的决策过程中,还需要考虑到对称性手术方式,包括对侧乳房的缩乳成型、乳房提升、隆乳,联合脂肪移植技术,目的是达到双侧乳房的对称效果,这些手术可以考虑和患侧乳房重建分期进行,在

部分患者中也可同期进行；乳头乳晕重建也是乳房重建手术的重要组成部分，通常延期实施，以便获得更为理想的对称度。术者与患者的沟通非常重要，乳房重建是一个有序的治疗过程，可能需要多次修整方能达到形态、轮廓美观、对称的最终目标。

12.5 术后放疗与乳房重建的关系

明确需要接受术后辅助放疗的患者，建议考虑进行延期重建或分期乳房重建。放疗可能对重建乳房的外形造成不利影响，有经验的团队可考虑即刻重建后再给予放疗，一般建议采用自体组织皮瓣，以期降低放疗对重建乳房的影响程度。当考虑进行组织扩张和植入物即刻重建时，建议先放置组织扩张器，在放疗开始前或结束后更换为永久性假体。假体置换手术在放疗前完成，能够降低切口相关的并发症。如果组织扩张器置换为永久假体在放疗结束后进行，建议在放疗后6个月左右，待放疗导致的皮肤反应缓解后为妥；采用这一策略，可能改善最终的重建乳房美观效果。曾经接受放疗的患者如果采用植入物重建，常发生较严重的包囊挛缩、移位、重建乳房美观度差和植入物暴露，因此，放疗后的延期乳房重建，不宜使用组织扩张器和植入物的重建方法，而应该首选自体组织皮瓣。

13 乳腺原位癌治疗指南

乳腺原位癌的概念尽管提出已久，但目前对其生物学行为及自然病程仍不完全明了。因而在过去的几十年里，在原位癌筛查、诊断和治疗等方面一直存在着较大争议。

13.1 乳腺原位癌的诊断

13.1.1 定义与分类

13.1.1.1 LCIS

经典型LCIS中的小叶内终末导管或腺泡呈实性膨大，其中充满均匀一致的肿瘤细胞。肿瘤细胞体积小而一致，黏附性差。细胞核呈圆形或卵圆形，染色质均匀，核仁不明显。细胞质淡染或淡嗜酸性，可含黏液空泡致细胞核偏位呈印戒细胞样，细胞质也可透亮。LCIS包括多形性型、旺炽型、透明型、肌样细胞型等多种亚型。其中较

为重要的是多形性亚型。多形性LCIS中的肿瘤细胞黏附性差，细胞核显著增大，有明显的多形性，可有显著的核仁和核分裂象，有时可见粉刺样坏死或钙化，需与高级别DCIS相鉴别。非典型性小叶增生(atypical lobular hyperplasia, ALH)和LCIS在形态学上具有相似之处，但累犯终末导管小叶单位(terminal ductal lobular unit, TDLU)的程度不同。当TDLU单位中 $\geq 50\%$ 的腺泡被诊断性细胞所充满并扩张时可诊断为LCIS，小于50%时则诊断为ALH。根据AJCC(第8版)，将LCIS当做乳腺良性病变，然而专家团认为仍需谨慎应用，推荐对非经典型LCIS患者需积极处理。

13.1.1.2 DCIS

DCIS又称导管内癌，为非浸润性癌，多数发生于TDLU，也可发生于大导管，是局限于乳腺导管内的原位癌。典型的DCIS在乳腺X线检查时多表现为不伴肿块的簇状微小钙化灶，恶性钙化还可表现为细小点样、线状、分支状钙化等。在实际工作中，多采用以核分级为基础，兼顾坏死、核分裂象及组织结构的分级模式，将DCIS分为3级，即低级别、中级别和高级别。高级别DCIS往往由较大的多形性细胞构成，核仁明显、核分裂象常见。管腔内常出现伴有大量坏死碎屑的粉刺样坏死，但腔内坏死不是诊断高级别DCIS的必要条件。低级别DCIS由小的单形性细胞组成，细胞核圆形，大小一致，染色质均匀，核仁不明显，核分裂象少见。肿瘤细胞排列成僵直搭桥状、微乳头状、筛状或实体状。中级别DCIS结构表现多样，细胞异型性介于高级别和低级别DCIS之间。

13.1.2 自然病程和预后

13.1.2.1 发展为浸润性癌的风险

LCIS发展为浸润性癌的风险相对较小，具有癌变间期长、双侧乳房和多个象限发病的特点。一些研究发现，在诊断为ALH和LCIS的妇女中，终生发生癌变的概率为5%~32%，平均癌变率为8%。LCIS癌变发生于双侧乳房的机会均等，而不仅仅局限于原发LCIS部位。多数观点认为，LCIS是癌变的危险因素，有些研究则认为LCIS是癌前病变。有研究显示，LCIS多数进展为浸润性

小叶癌,但是也可进展为浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)。这是一个值得重视的癌前病变,对其治疗需要更有效而确切的方法。

DCIS被普遍认为是IDC的前驱病变,DCIS不经治疗最终可能会发展为IDC。对最初误诊为良性病变而导致未能获得治疗的DCIS研究显示,从DCIS进展为IDC的比例为14%~53%。

13.1.2.2 发展为浸润性癌的危险因素

有关LCIS发展为浸润性癌的危险因素研究较少,可能与患者年龄、种族和手术方式有关。此外,一些研究表明,有乳腺癌家族史的LCIS患者,发生癌变的风险增加。

DCIS进展为浸润性癌的危险因素与患者年龄、肿瘤体积、切缘状况及组织病理学分级有关。

13.1.3 诊断

13.1.3.1 LCIS的诊断

LCIS可无任何临床症状,亦可没有乳房肿块、乳头溢液、乳头肿胀及皮肤改变等体征,有时仅有类似增生样改变。依据中国女性乳腺特点,应完善乳腺钼靶、乳腺超声检查,必要时可行乳腺MRI检查;拟行保乳手术患者,术前必须进行乳腺X线检查。在乳腺X线检查发现有钙化、肿块、结构紊乱后,其通过粗针穿刺活检(包括空芯针穿刺及真空辅助穿刺活检)或开放活检均可被诊断。若穿刺活检提示为经典型LCIS患者,则可以进行常规的影像学随访而不行开放活检。若穿刺活检提示为多形性LCIS或穿刺活检结果与影像学检查不符,需行开放活检以除外DCIS及浸润癌。LCIS亦可在因其他乳房病变进行手术活检时被发现。典型的LCIS与低级别的DCIS很相似,可采用E-钙黏蛋白及P120免疫组织化学染色来鉴别。

13.1.3.2 DCIS的诊断

依据中国女性乳腺特点,应完善乳腺X线检查、乳腺超声检查,必要时可行乳腺MRI检查。拟行保乳手术的患者,术前必须进行乳腺X线检查。至少有90%的DCIS是在乳腺X线检查筛查中被发现的,多数表现为微小钙化灶,部分表现为微小钙化灶伴肿块影或致密影,约10%的患者有可触及的肿块,约6%的患者乳腺X线检查表现

为假阴性。DCIS的典型MRI表现为沿导管分布的导管样或段样成簇小环状强化,也可表现为局灶性、区域性或弥漫性强化,孤立性或多发性肿块。B超下DCIS多表现为边界不清的肿块,内部呈低回声,肿块内多具有弥漫、成堆或簇状分布的针尖样、颗粒状钙化,肿块内血流多较丰富。粗针穿刺活检及开放活检都是获取DCIS组织学诊断的手段,但穿刺活检提示为DCIS患者,需行完整切除以排除浸润癌。在穿刺活检结果为DCIS的患者中,25%有IDC成分;在穿刺活检结果为LCIS的患者中,开放活检后有17%~27%病理学诊断升级为DCIS或浸润性癌。因此建议穿刺活检后行开放活检。DCIS的病理学诊断,推荐完整取材、规范取材。

13.2 LCIS初诊的治疗

13.2.1 手术治疗

空芯针穿刺活检发现ALH和非典型性LCIS后需行病灶切除活检是目前多数研究结果的共识,其主要目的是为了最大限度地降低DCIS和浸润性癌的共存风险。

多形性LCIS可能有与DCIS相似的生物学行为,临床医生可以考虑病灶完整切除及切缘阴性,但这可能导致全乳切除率高而无临床获益的结局。LCIS与IDC或DCIS并存并非保乳的禁忌证。

13.2.2 非手术治疗

LCIS患者病灶切除后,如果没有合并其他癌变,可以考虑随访观察。此外,放射治疗是不被推荐的,也没有数据支持对多形性LCIS进行放射治疗。

13.2.3 预防性治疗

13.2.3.1 药物预防性治疗

2013年,ASCO发布了药物预防乳腺癌的更新指南。主要推荐意见如下:

他莫昔芬(20 mg/d,口服5年)被认为是绝经前后妇女降低浸润性、ER阳性乳腺癌风险的选择。结合ER检测给予他莫昔芬,目前是预防ER阳性乳腺癌的有效选择。对于预判风险较低的患者,他莫昔芬(5 mg/d,口服3年)也是可选的。

雷洛昔芬(60 mg/d, 口服5年)也被认为是降低浸润性、ER阳性乳腺癌风险的选择, 同样结合ER检测, 但仅适用于绝经后妇女。

依西美坦(25 mg/d, 口服5年)和阿那曲唑(1 mg/d, 口服5年)被认为是绝经后妇女降低浸润性、ER阳性乳腺癌风险的另一种选择。依西美坦和阿那曲唑均为芳香化酶抑制剂, 是一类可降低绝经后妇女雌激素水平的药物, ER阳性乳腺癌患者术后使用可降低乳腺癌复发风险。MAP.3试验中位随访3年的结果显示, 依西美坦使绝经后ER阳性高危妇女浸润性乳腺癌发病风险降低65%。在IBIS-II研究中位随访5年的数据中, 阿那曲唑组乳腺癌发病风险比安慰剂组降低53%。本次推荐是基于以上两项临床试验的结果。

针对35岁以上、有发生乳腺癌高风险(包括既往手术证实为乳腺小叶不典型增生、导管不典型增生、LCIS及DCIS)的女性, 都可以考虑以上4种药物的使用可能, 讨论可基于危险因素如年龄、家族史、药物史和生育史等。

2014年, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)降低乳腺癌风险指南同样将他莫昔芬作为绝经前乳腺癌高危女性预防用药的I类推荐药物, 将他莫昔芬、雷洛昔芬、依西美坦及阿那曲唑作为绝经后乳腺癌高危妇女预防用药的I类推荐药物。

13.2.3.2 预防性双乳切除术

对于具有乳腺癌高危因素的女性来说, 预防性双乳切除术可降低90%~95%的乳腺癌发病风险。LCIS作为乳腺癌的一项高危因素, 可以结合患者的其他风险因素(如家族史、有关BRCA基因突变等)行预防性双乳切除。但此种手术目前必须经过伦理委员会批准。

13.3 DCIS初诊的治疗

13.3.1 局部治疗

13.3.1.1 手术

全乳切除术对98%的DCIS患者是一种治愈性处理方法。一组统计数据显示, 在病灶小于10 mm的患者中, 行全乳切除术的约占10%, 而大于20 mm的患者中约占72%; 在低级别和高级

别DCIS中, 分别有约11%和约54%的患者行全乳切除术。虽然无临床研究评价全乳切除在DCIS中的疗效, 但NCCN专家委员会仍考虑其可有效降低局部复发率。

近来的研究发现, 肿块切除(不包括腋窝淋巴结清扫)+全乳放疗与乳房切除术有相似的生存率。愿行保乳手术的患者, 如切缘阳性可再次扩大切除, 乳房肿瘤切除术不能做到切缘阴性时应行全乳切除。在全乳切除或肿瘤再次扩大切除时发现浸润性病变的患者, 应按照浸润性癌的原则进行处理(包括淋巴结分期)。阴性切缘的定义目前仍存在争议。目前NCCN专家共识认为, 切缘小于1 mm是不够的, DCIS的安全切缘距离为2 mm。回顾性研究表明, 扩大切缘(大于10 mm)不能进一步降低保乳手术结合术后放疗的局部复发率。根据国内实际情况, 未采用“墨汁染色”评估切缘的单位, 推荐首先保证阴性切缘, 有条件者进一步做到2 mm阴性切缘; 对于部分基底或表面切缘不足2 mm又无法进一步补充切缘时, 小于2 mm的阴性切缘也是可以接受的。

对于明显为单纯DCIS的患者, 在明确诊断没有浸润性癌以及不存在肿瘤转移时, 不应当直接进行全腋窝淋巴结清扫。然而, 仍有一小部分明显为单纯DCIS的患者最后在进行手术时被发现为浸润性癌。因此, 如果明显为单纯DCIS的患者准备接受全乳切除术或进行保乳手术, 为避免手术部位(如肿瘤位于乳腺腋尾部)对将来前哨淋巴结活检可能带来的影响, 可考虑在手术当时进行前哨淋巴结活检。结合国内部分医院尚不能做连续切片的实际情况, 前哨淋巴结活检是必需的, 对于准备接受全乳切除的患者这一点更为重要。

13.3.1.2 放疗

DCIS保乳手术后行全乳放疗可以降低约50%的同侧复发风险。对临床医师评估为复发风险“低”的患者, 可仅行保乳手术而不接受放疗, 譬如低级别DCIS, 符合van Nuys预后指数(van Nuys prognostic index, VNPI)低危组的患者, 可免除辅助放疗。但目前仅有回顾性研究支持这一观点, 而且研究的长期随访结果显示, 按危险度分组可能仅筛选出部分复发时间点延迟的患者,

而非低复发风险患者。即便是部分中危或低危的患者，放疗后的局部复发率也显著低于未放疗的患者。

13.3.2 系统性治疗

13.3.2.1 化疗

目前未见关于DCIS患者进行化疗的大规模临床试验报道，因此化疗未证明对于DCIS患者的临床管理有明确作用。

13.3.2.2 内分泌治疗

以下情形考虑采用他莫昔芬治疗5年以降低保乳手术后同侧乳腺癌复发风险。

(1) 接受保乳手术（肿块切除术）加放疗的患者，尤其是ER阳性的DCIS患者；ER阴性的DCIS患者他莫昔芬治疗效果尚不确定。

(2) 仅接受保乳手术的患者。对于接受全乳切除术的DCIS患者术后可通过口服他莫昔芬或雷洛昔芬来降低对侧乳腺癌风险，但需权衡化学预防的临床获益与不良反应。

绝经后DCIS患者术后（包括保乳手术及全乳切除术）可考虑通过芳香化酶抑制剂预防并降低对侧乳腺癌风险。具体参照13.2.3预防性治疗。

13.3.2.3 靶向治疗

对于HER2阳性的DCIS患者，目前各指南均未推荐辅助抗HER2靶向治疗。NSABP B-43Ⅲ期临床试验预计入组2 000例接受乳房肿块切除术和放疗的HER2阳性DCIS患者，随机进入放疗+曲妥珠单抗治疗组或单纯放疗组，随访结果尚未公布。

13.4 原位癌复发的风险和处理

全球范围多项前瞻性对照研究提示，保乳手术组的8~10年局部复发率为4%~20%，全乳切除术组为2%~9%，但保乳手术组+放疗后的局部复发率可降低至与全乳切除术相当或略高水平。许多因素决定局部复发的风险：肿块可触及、体积大、分级高、切缘距离肿瘤近或切缘阳性、年龄小于50岁或复发风险指数高。美国南加州大学提出根据VNPI判定复发风险，其中包括肿瘤大小、边缘、核分级和坏死以及患者年龄（评分：4~12分）。目前关于VNPI的研究尚没有前瞻性随机试验，现有试验的研究结果存在不一致性，故

VNPI并未被众多学者所认可。临床上，对单纯的LCIS，应进行积极随访。而手术治疗后的DCIS患者，则应接受每6~12个月1次的病情随访和体格检查，持续5年后改为每年1次。每12个月应进行1次乳房X线摄片（保乳手术患者放疗后每6~12个月1次）及乳腺超声检查。

对于乳腺原位癌，复发病例中约一半是乳腺浸润性癌，一半仍为原位癌。对复发后仍为原位癌的患者，则仍按照原位癌治疗。而复发为浸润性癌的患者，则按照浸润性癌的原则进行处理（包括淋巴结分期），本节不再赘述。

13.5 乳腺DCIS治疗方式选择的参考

国外某些学者采用VNPI作为一个客观的指标以协助临床医生对DCIS治疗方式进行决策。VNPI对DCIS按肿瘤大小、患者年龄、手术切缘和肿瘤细胞核分级4个方面综合考虑，每一方面评分分为1分（最佳）至3分（最差），4个方面总分由最低的4分（最佳）至最高的12分（最差）。VNPI 10~12分者建议行全乳切除术，VNPI 4~6分者可行单纯局部切除术，而VNPI 7~9分者则建议行局部广泛切除联合全乳放疗。VNPI的具体评分方法详见附录IX。

注：目前对于VNPI的临床应用价值仍有争议，因此仅供临床医师参考。

14 HER2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识

HER2是乳腺癌明确的预后指标和药物治疗效果的预测指标。针对该靶点的新药不断涌现，极大地改善了这个群体的预后。作为第一个靶向抗HER2的人源化单克隆抗体，曲妥珠单抗改变了HER2阳性乳腺癌患者的预后局面，影响了乳腺癌的诊治模式，是乳腺癌药物治疗的重要突破。2007年拉帕替尼作为晚期乳腺癌二线治疗药物在欧美批准上市，2013年已在中国上市。2012年在欧美上市的帕妥珠单抗，目前也已被批准在中国上市。T-DM1也已经在欧美上市，目前尚未进入中国大陆。我国自主研发的靶向药物吡咯替尼于2018年8月经过优先评审程序被批准用于HER2阳性晚期乳腺癌治疗。为了更好地推广规范的HER2检测，准确评估患者预后，更好地发

挥抗HER2靶向治疗药物的效果，减少治疗盲目性，使更多患者获益，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会专家组成员，根据现有国内外研究结果讨论后达成以下共识。

14.1 标准HER2检测和结果判定

(1) HER2是乳腺癌重要的预后指标，同时也是抗HER2药物疗效的预测指标。

(2) 靶向抗HER2药物治疗适应证是HER2阳性浸润性乳腺癌。

(3) HER2阳性的定义，是标准免疫组织化学检测3+或ISH检测阳性。

(4) 如果患者免疫组织化学检测显示HER2为3+，可以直接判断为HER2阳性；如果免疫组织化学检测HER2为2+，应该再进行ISH检测阳性以明确。如果标准实验室免疫组织化学检测结果HER2为1+或HER2为0，则判断为HER2阴性。

(5) HER2阳性判断也可以通过ISH检测。在合格实验室进行的ISH检测，按照中国乳腺癌HER2检测指南，HER2/CEP17比值≥2.0且HER2基因拷贝数≥4.0，或HER2/CEP17比值<2.0且HER2基因拷贝数≥6.0则可判断为HER2阳性；比

值≥2.0且HER2基因拷贝数<4.0，或比值<2.0且HER2基因拷贝数<4.0可直接判断为HER2阴性。比值<2.0且HER2基因拷贝数为4.0~6.0为结果不确定，病理学专家宜增加计数细胞数量重新进行ISH检测，或结合免疫组织化学检测结果判断。

(6) 如果患者病情发展不符合HER2阴性患者特点，临床认为有可能是HER2阳性，或者复发转移患者治疗过程中为了争取治疗机会，建议重新检测HER2，可以用原发肿瘤标本，但提倡复发病灶再活检，方法可以用免疫组织化学或ISH。当原发灶和转移灶结果不一致时，只要有一次HER2阳性，就应推荐相应的抗HER2治疗。

标准HER2检测详见《乳腺癌HER2检测指南（2019版）》。

HER2免疫组织化学检测判读标准见图3。HER2双探针原位杂交检测判读标准见图4。

14.2 HER2阳性复发转移乳腺癌治疗原则

14.2.1 治疗原则

(1) HER2阳性复发转移乳腺癌，首选治疗应该是以抗HER2为基础的治疗，根据患者激素受体状况、既往（新）辅助治疗用药情况，选择治

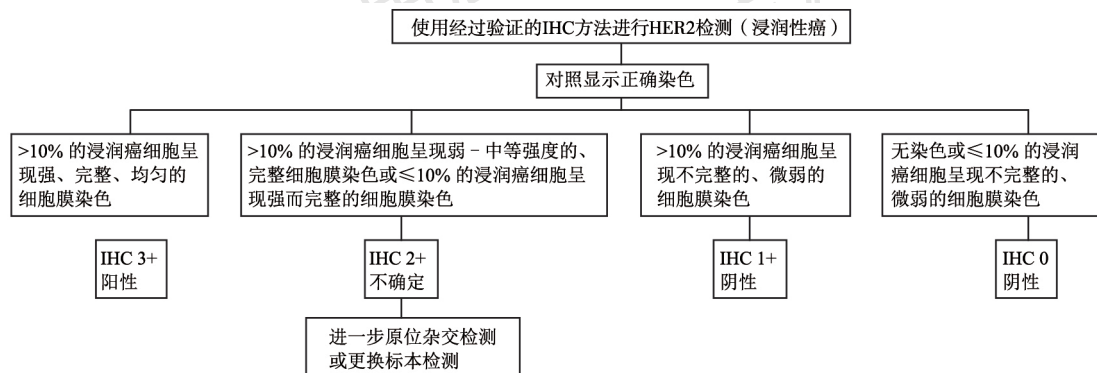


图3 HER2免疫组织化学检测判读标准

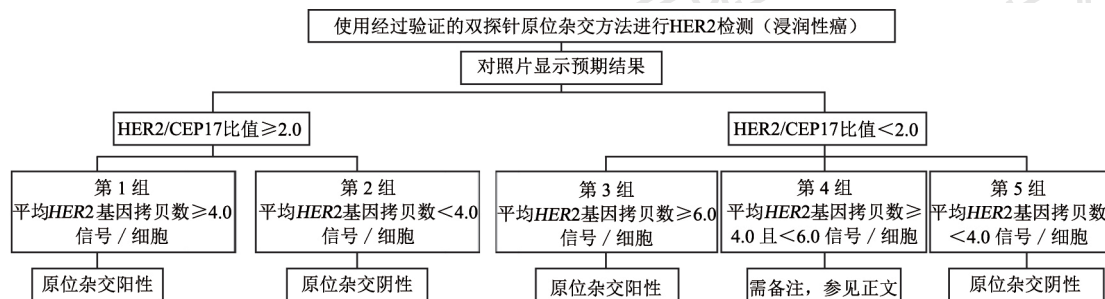


图4 HER2双探针原位杂交检测判读标准

疗方案,使患者最大程度受益。

(2) 曲妥珠单抗与化疗药物联合应作为一线治疗的方案,若有条件使用帕妥珠单抗,建议曲妥珠单抗与帕妥珠单抗双靶向治疗联合化疗。新辅助/辅助治疗接受过曲妥珠单抗治疗的复发转移性乳腺癌患者,仍应接受抗HER2治疗。对停用曲妥珠单抗大于12个月的患者选用一线抗HER2治疗方案,对停用曲妥珠单抗小于12个月的或在曲妥珠单抗辅助治疗期间内复发的患者可选用二线抗HER2治疗方案。

(3) 研究结果显示,抗HER2药物联合内分泌治疗HER2阳性同时ER/PR阳性晚期乳腺癌,无进展生存期、临床获益率和至疾病进展时间均显著优于内分泌单药;因此,HER2与激素受体均阳性的绝经后转移性乳腺癌患者,在不适合化疗或疾病发展缓慢的患者中也可以采用抗HER2治疗联合芳香化酶抑制剂等内分泌治疗药物。在一线化疗停止但疾病未进展的患者中可考虑内分泌联合抗HER2药物的维持治疗。

14.2.2 方案选择

(1) 一线治疗方案: 首选帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶向治疗联合紫杉类药物。其他可选方案包括曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛,曲妥珠单抗联合紫杉醇的同时也可加用卡铂进一步提高疗效。曲妥珠单抗也可联合长春瑞滨、卡培他滨等其他化疗药物。如果是辅助治疗中已经使用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶向治疗后复发的患者,根据既往研究,可尝试帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶联合多西他赛方案,或改用其他二线治疗方案(如T-DM1、吡咯替尼联合卡培他滨、拉帕替尼联合卡培他滨)。

(2) 二线治疗方案: T-DM1。临床研究表明,与拉帕替尼联合卡培他滨相比,T-DM1可显著延长PFS及OS。但T-DM1尚未在国内上市,可鼓励患者进入相应临床试验以争取最大的生存获益。

拉帕替尼联合卡培他滨: 临床研究证明,对以曲妥珠单抗为基础的方案治疗失败的乳腺癌患者,拉帕替尼联合卡培他滨比单用卡培他滨的至疾病进展时间延长,所以曲妥珠单抗治疗方案治疗后

疾病进展的HER2阳性患者可以选择拉帕替尼联合卡培他滨。

吡咯替尼联合卡培他滨: 我国自主研发的小分子酪氨酸激酶抑制剂吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨可以显著延长HER2阳性晚期乳腺癌患者的PFS,无论患者既往是否使用过曲妥珠单抗,均能从中获益。因此,对于抗HER2为基础治疗进展的患者,吡咯替尼联合卡培他滨也是一种优选方案。

多项研究显示,一线使用曲妥珠单抗疾病进展后,继续使用曲妥珠单抗比停止使用曲妥珠单抗治疗效果更好。因此,HER2阳性乳腺癌经曲妥珠单抗联合化疗药物治疗出现疾病进展后,可保留曲妥珠单抗继续使用,而换用其他化疗药物。

双靶向治疗: 有研究显示多线治疗后,不含化疗药物的曲妥珠单抗与拉帕替尼双靶向联合方案,较单药拉帕替尼有显著获益,因此,对经多线治疗后或不能耐受化疗不良反应的患者可考虑这一策略。帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合卡培他滨在对比曲妥珠单抗联合卡培他滨二线的研究PHEREXA初步结果显示PFS差异无统计学意义,但OS差异有统计学意义,在未使用过帕妥珠单抗的患者中可考虑尝试。

14.3 HER2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗原则

临床研究结果表明,曲妥珠单抗用于HER2阳性早期乳腺癌术后辅助治疗,可明显降低复发率和死亡率。

14.3.1 辅助治疗适应证

(1) 淋巴结阳性。

(2) 淋巴结阴性: T_{1c} 及以上, T_{1b} 可推荐, T_{1a} 当伴有高危因素者(如激素受体阴性、脉管侵犯阳性等)。

(3) 目前尚无HER2阳性微浸润癌患者能从靶向联合化疗中获益的证据。

(4) 在具体的临床操作中,对 T_{1a} ~ T_{1b} 之间的患者,需结合其年龄、心脏状况、肿瘤的组织学分级等因素综合考虑。

14.3.2 HER2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗用药推荐

(1) 化疗方案推荐

AC-T + 抗HER2治疗(蒽环类药物联合环磷酰胺序贯紫杉类药物): 蒽环类药物联合环磷酰胺, 每3周1次, 共4个周期, 序贯每周1次紫杉醇共12次或每3周1次多西他赛4个周期, 紫杉类药物同时应用抗HER2治疗。或者采用剂量密集方案每2周1次的化疗方案: 蒽环类药物联合环磷酰胺4个周期序贯紫杉醇4个周期, 紫杉醇同时应用抗HER2治疗, 靶向治疗持续1年。

TCb + 抗HER2治疗(多西他赛联合卡铂): 多西他赛 75 mg/m^2 , 卡铂AUC为5~6, 每21 d为1个周期, 共6个周期, 同时抗HER2治疗, 该方案不含蒽环类药物, 心脏不良事件发生率等较AC-T + 抗HER2治疗方案为低。

wPH(紫杉醇联合曲妥珠单抗周疗): 对于一些淋巴结阴性小肿瘤的早期患者, 可以选用每周紫杉醇 80 mg/m^2 , 12次, 联合曲妥珠单抗1年的辅助治疗。

TCH(多西他赛联合环磷酰胺4个疗程联合曲妥珠单抗): 多西他赛联合环磷酰胺(TC)4个疗程, 并联合曲妥珠单抗1年的辅助治疗。

(2) 靶向治疗推荐

曲妥珠单抗周疗剂量为 2 mg/kg (首次剂量为 4 mg/kg), 或3周1次剂量为 6 mg/kg (首次剂量为 8 mg/kg), 共1年。目前认为, HER2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗, 推荐的用药周期为1年, 6个月的短期疗程并未证实其疗效相当, 2年的疗程未得到最佳的预后获益, 故均暂不推荐。术后初始治疗未接受曲妥珠单抗的患者, 辅助化疗结束后, 处于无疾病复发状态的患者仍可以从延迟使用(中位延迟时间为22.8个月)的曲妥珠单抗治疗中获益。

APHINITY研究结果显示, 使用帕妥珠单抗与曲妥珠单抗双靶向方案较曲妥珠单抗单靶向方案可降低19%的无侵袭性疾病生存事件(invasive disease-free survival, iDFS)($\text{HR}=0.81$; 95% CI: 0.66~1.00; $P=0.045$), 4年iDFS提高1.7%, 淋巴结阳性及激素受体阴性的患者获益

最多。因此, 对HER2阳性患者(特别是有高危复发风险, 如淋巴结阳性和激素受体阴性的患者), 推荐辅助帕妥珠单抗与曲妥珠单抗双靶向治疗联合化疗。帕妥珠单抗, 3周1次剂量为 420 mg (首次剂量为 840 mg), 共1年。

ExteNET研究结果提示在II~III期HER2阳性的乳腺癌患者中, 完成1年辅助靶向治疗后再口服1年的来那替尼治疗, 与对照组相比, 来那替尼组的2年DFS提高2.3%, 其中激素受体阳性人群获益更大。

14.3.3 曲妥珠单抗在辅助治疗中的心脏毒性

曲妥珠单抗联合化疗药物可能增加心肌损害, 严重者会发生心力衰竭。尽管NSABP B-31、N9831和HERA三项临床试验中的心脏毒性事件数不高并且可以恢复, 但临床研究入选的病例是化疗后经过心脏功能安全筛选的。临床实践中建议在对既往史、体格检查、心电图、超声心动图LVEF基线评估后再开始应用曲妥珠单抗, 使用期间应该每3个月监测心功能。若患者存在无症状性心功能不全, 监测频率应更高(如每6~8周1次), 出现下列情况时, 应停止曲妥珠单抗治疗至少4周, 并每4周检测1次LVEF。

(1) LVEF较治疗前绝对数值下降大于或等于16%。

(2) LVEF低于正常范围并且较治疗前绝对数值下降大于或等于10%。

(3) 如4~8周内LVEF回升至正常范围或LVEF较治疗前绝对数值下降小于或等于15%, 可恢复使用曲妥珠单抗。

(4) LVEF持续下降(大于8周), 或3次以上因心肌病而停止曲妥珠单抗治疗时, 应永久停止使用曲妥珠单抗。

14.4 HER2阳性乳腺癌的含曲妥珠单抗新辅助治疗

多项临床试验研究证明, HER2阳性患者术前新辅助治疗达到pCR者DFS和OS均优于同样治疗未达到pCR的患者。曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高pCR率。Buzdar新辅助治疗试验中, 曲妥珠单抗联合紫杉醇序贯CEF化疗的pCR率高达65.2%, 显著高于单纯化疗组的

26% ($P=0.016$)。NOAH研究结果进一步证实了曲妥珠单抗的新辅助治疗获益, pCR、5年无事件生存率和总生存率均显著提高。因此, HER2阳性乳腺癌的新辅助化疗应考虑曲妥珠单抗联合化疗。Neosphere研究证实了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶向治疗联合多西他赛进一步提高了pCR率。因此, 曲妥珠和帕妥珠单抗的双靶向联合化疗也是可选的治疗策略。

化疗方案可选择AC-TH、TCH、PCH等方案, 鉴于先用曲妥珠单抗可快速起效, 建议采用初始抗HER2联合紫杉类药物的方案。

术前新辅助治疗用过曲妥珠单抗的患者, 术后辅助治疗推荐继续使用曲妥珠单抗, 治疗总疗程为1年。HER2阳性乳腺癌患者如果术前新辅助治疗未用过曲妥珠单抗, 术后辅助治疗仍推荐曲妥珠单抗。新辅助治疗后达到pCR的患者, 应继续完成1年的抗HER2治疗(曲妥珠单抗±帕妥珠单抗), 未达pCR的患者, 根据KATHERINE研究结果, 可采用T-DM1行术后辅助强化治疗。在当前我国T-DM1暂不可及的情况下, 也可以推荐辅助抗HER2治疗联合化疗[常春瑞滨和(或)卡培他滨]、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗等方案。

现代乳腺癌诊断和分类, 应该是在标准的传统病理组织学基础上, 融入更好的免疫组织化学诊断和更新的分子病理学诊断。乳腺癌的科学合理综合治疗, 有赖于病理科、影像科和临床有关学科的密切合作, 应在国内外治疗指南和临床诊疗专家共识的基础上规范预后指标和预测指标的检测, 力求合理治疗, 提高患者的生活质量与生存率。

15 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南

15.1 局部和区域复发的定义

局部复发是指早期乳腺癌患者乳房保留治疗后同侧乳腺内, 或可手术乳腺癌患者乳房切除术后同侧胸壁再次出现肿瘤; 区域复发是指患侧的淋巴引流区, 包括腋窝、锁骨上/下及内乳淋巴结区域出现肿瘤。孤立性复发是指在发现局部-区域复发时, 通过常规检查未发现合并其他部位的转移。

15.2 诊断

必须完整全面地检查以明确复发时有无合并远处转移。

细针穿刺虽然可以提供复发的依据, 但仍需要获得复发灶的组织学诊断, 并确定复发病变的生物学标志物(ER、PR和HER2)状态。

胸部CT等影像学检查, 需要覆盖完整的胸壁和区域淋巴结。如果复发患者既往曾接受术后放疗, 则诊断复发时的影像学检查需要明确复发病灶在放射野内还是放射野外, 以及距离放射野边缘的距离。此外, 还需要增加对有无放射性肺损伤的评估。如接受过术后放疗的患者出现臂丛神经症状或上肢水肿, 且临床无明显淋巴结肿大, 推荐行增强MRI或PET/CT扫描, 有助于鉴别复发和放射性纤维化。 ^{18}F -FDG PET/CT可与CT同时进行, 有助于评估患者复发的完整范围, 尤其是当胸部CT表现可疑或不能确定性质时, 有助于评估有无远处转移, 并有助于鉴别治疗后改变与复发。

15.3 治疗原则

无论乳房保留治疗后复发还是乳房切除术后复发, 均需要多学科评估和治疗, 以最大程度地优化治疗原则, 目的在于一方面有效地控制局部疾病, 另一方面尽可能地减少或延迟再次复发或远处转移的发生。

15.3.1 保乳术后同侧乳房复发

(1) 单灶复发或可手术的复发患者, 补救性乳房切除是最主要的局部治疗手段, 可以获得60%~70%的5年局部控制率和约85%的总生存率。如果首次手术时未行腋窝淋巴结清扫, 乳房切除术的同时可行I~II组腋窝淋巴结清扫。若以往曾经行腋窝淋巴结清扫, 经临床或影像学检查发现淋巴结侵犯证据时可行腋窝手术探查或补充清扫。再次保乳手术可作为乳房切除术的替代方法, 既往接受放疗者, 再次保乳术后可考虑加或不加部分乳腺照射, 需视既往心肺等正常组织照射剂量, 放疗与复发间隔, 以及乳腺纤维化、心肺损伤情况等综合评判而定; 未接受放疗者, 可考虑保乳术+放疗; 临床上未扪及或影像学检查未见可疑腋窝淋巴结, 且既往未接受腋窝清扫者, 可考虑前哨淋巴结活检。

(2) 若复发范围广泛或累及皮肤, 甚至具有炎性乳腺癌表现者, 则需先行全身治疗后再考虑局部手术和(或)放疗。

(3) 补救性乳房切除术后一般不考虑胸壁放疗, 但对腋窝淋巴结有转移而既往未行区域淋巴结照射的患者, 需补充锁骨上/下淋巴结的照射。

15.3.2 乳房切除术后复发

与保乳术后孤立乳房内复发患者相比, 乳房切除术后胸壁和区域淋巴结复发的患者预后较差; 同时首发胸壁复发患者, 后续锁骨上淋巴结转移率较高。而首发区域淋巴结复发的患者, 后续胸壁复发率也可高达30%。所以在既往没有接受过术后放疗的患者, 在首次复发行放疗时, 需包括易再次复发的高危区域。

15.3.3 胸壁复发

胸壁结节可切除者, 推荐局部广泛切除。但是单纯手术切除的后续再次复发率可达60%~75%, 放射治疗可以显著降低再次复发率, 是局部区域性复发患者综合治疗的主要手段之一。首次复发患者局部小野照射会导致高达50%以上的再次复发率, 且小野照射后再次复发中有2/3位于原照射野以外, 所以在既往没有接受过术后放疗的患者中照射靶区需要覆盖患侧全胸壁, 并需要对锁骨上/下淋巴引流区进行预防性照射。弥漫性复发患者需要先行全身性治疗, 根据局部病变的退缩情况并排除远处转移后, 再行胸壁和区域淋巴结的放疗。

对于以往曾经行术后放疗的患者, 再次照射的价值尚未证实, 若复发病变不能手术或切除不完全, 在充分考虑术后放疗与复发的间隔时间, 放疗后正常组织改变的程度、局部-区域复发的风险, 并且平衡了再照射的风险和益处之后, 可针对复发病变局部再照射。

胸壁结节较大或不可切除如有全身治疗指征, 经全身治疗后结节缩小预计有切除可能者, 先全身治疗有助于增加局部治疗成功的可能性。

15.3.4 孤立的腋窝淋巴结复发

手术切除为主要的治疗手段, 若以往未行腋窝淋巴结清扫, 则需要补充清扫。而ALND后复发患者如可手术, 则对复发灶行补充切除。在既

往未行术后放疗的患者补充ALND后, 需对锁骨上/下淋巴引流区和胸壁行预防性照射。对于复发病变未能完全切除的患者, 照射范围还需包括腋窝。

15.3.5 锁骨上淋巴结复发

如既往未行放疗, 放疗靶区需包括锁骨上/下淋巴引流区和胸壁; 如既往有乳房和胸壁照射史, 可单独给予锁骨上/下淋巴引流区的放疗, 照射野需与原照射野衔接。对既往无放疗史患者, 可考虑行锁骨上淋巴结清扫术。

15.3.6 内乳淋巴结复发

内乳淋巴结复发的治疗原则与锁骨上淋巴结复发相同。如既往无胸壁照射史, 放疗范围除包括内乳区外, 还需要包括患侧胸壁。但胸壁和其他区域淋巴结复发患者, 在放疗靶区的选择上, 原则上不需要对内乳区进行预防性照射。

15.3.7 放射治疗技术

与二维治疗相比, 基于CT定位的三维治疗计划可以显著提高靶区覆盖程度, 并合理评估正常组织的照射体积和剂量, 推荐在复发患者中尽可能采用。全胸壁和区域淋巴结照射剂量达到50 Gy(共25次)或相应的生物等效剂量后, 对复发灶需要加量至60 Gy, 对未切除的复发灶照射剂量需要在60 Gy以上, 但必须控制正常组织损伤。加热配合局部放疗可以在一定程度上改善局部控制率。胸壁照射时, 需要添加与组织等效的填充物以保证皮肤剂量及皮下组织的剂量充分。

15.3.8 全身治疗策略

下列情况需要考虑全身治疗: 局部-区域病变较大或不可切除, 但经全身治疗后病变缓解有可能变为可以切除者; 孤立的局部-区域复发在得到有效的局部治疗后, 巩固化疗有可能改善PFS和OS, 应考虑化疗, 尤其是复发病灶对内分泌治疗不敏感或无效者; 激素受体阳性患者内分泌治疗, 具有可持续治疗和降低再次复发率的价值; 复发灶广泛乃至放射治疗难以覆盖完整的靶区; 同期放化疗可以提高局部控制率; HER2阳性患者可以联合靶向治疗。与其他复发转移患者的治疗原则一致, 应密切跟踪治疗方案的疗效,

并适时调整治疗方案。推荐局部-区域复发患者参加前瞻性临床研究。

16 乳腺癌骨转移的临床诊疗指南

16.1 概述

在晚期乳腺癌中,骨转移的发生率为65%~75%,而首发症状为骨转移者占27%~50%。骨痛、骨损伤、骨相关事件(skeletal-related event, SRE)及生活质量降低是乳腺癌骨转移常见的并发症。SRE包括骨痛加剧或出现新的骨痛、病理性骨折(椎体骨折、非椎体骨折)、椎体压缩或变形、脊髓压迫、骨放疗后症状(因骨痛或防治病理性骨折或脊髓压迫所行的放疗)及高钙血症。

16.2 骨转移的诊断方法

骨放射性核素显像(emission computed tomography, ECT)是骨转移的初筛诊断方法。具有灵敏度高、早期发现、全身显像不易漏诊的优点;但也存在特异度较低、不易区分成骨性还是溶骨性病变、也不能显示骨破坏程度的缺点。骨ECT检查推荐用于乳腺癌出现骨疼痛、骨折、碱性磷酸酶升高、高钙血症等可疑骨转移的常规初筛诊断。乳腺癌分期高于T₃N₁M₀患者进一步行常规分期检查。骨ECT检查也可选择性地用于乳腺癌患者的常规分期检查。

MRI、CT和X线检查是骨转移的影像学确诊检查方法。对于骨ECT扫描异常的患者,应该针对可疑骨转移灶部位进行MRI、CT(骨窗)及X线检查,以确认骨转移情况,并了解骨破坏的严重程度。PET/CT可以直接反映肿瘤细胞对葡萄糖的摄入,已有临床研究提示,¹⁸F-FDG PET/CT具有与骨ECT相似的灵敏度,更高的特异度,对乳腺癌骨转移治疗后病情的跟踪优于骨ECT;但是专家组认为目前PET/CT在骨转移诊断中的价值有待于进一步研究,临床并不作为常规推荐。

所以骨转移的临床诊断,ECT可以作为初筛检查,X线、CT和MRI可以明确有无骨转移,PET/CT的价值尚待进一步研究。临床上各种诊断方法应该合理应用,必要时需要通过骨活检取得病理学诊断。

16.3 乳腺癌骨转移的临床表现

乳腺癌骨转移多为多发性溶骨性病变,有些患者在溶骨病变治疗后的修复可以在影像学中表现为过度钙化而被误诊为成骨性改变,对这部分患者应追溯其首诊时的X线摄片是否有溶骨性改变。

乳腺癌骨转移的特点:伴有疼痛的骨转移严重影响患者生活质量,但骨转移本身一般不直接对生命构成威胁;有效的治疗手段较多,不合并内脏转移的患者生存期相对较长。

16.4 骨转移的治疗

16.4.1 治疗目标

乳腺癌骨转移综合治疗的主要目标:①缓解疼痛,恢复功能,改善生活质量;②预防和治疗SRE;③控制肿瘤进展,延长患者生存期。

16.4.2 治疗方案

乳腺癌骨转移,作为复发转移性乳腺癌已经是明显的全身性疾病,可以选择的治疗手段有:

①化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等;②双膦酸盐治疗;③手术治疗;④放射治疗;⑤镇痛和其他支持治疗。应根据患者具体病情,制定个体化综合治疗方案(图5)。

16.4.3 治疗原则

全身治疗为主,其中化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗作为复发转移性乳腺癌的基本药物治疗,双膦酸盐类可以预防和治疗SRE。合理的局部治疗可以更好地控制骨转移症状,其中手术是治疗单发骨转移病灶的积极手段,放射治疗是有效的局部治疗手段。

复发转移性乳腺癌选择治疗方案,要考虑患者肿瘤组织的激素受体状况(ER/PR)、HER2情况、年龄、月经状态以及疾病进展是否缓慢。原则上疾病进展缓慢的激素反应性乳腺癌患者可以首选内分泌治疗,疾病进展迅速的复发转移患者应首选化疗,而HER2过表达的患者应考虑含曲妥珠单抗的治疗方案。

进展缓慢的复发转移性乳腺癌的特点:

(1)原发和(或)复发转移灶肿瘤组织ER阳性和(或)PR阳性。

(2)术后PFS较长的复发转移患者(如术后2

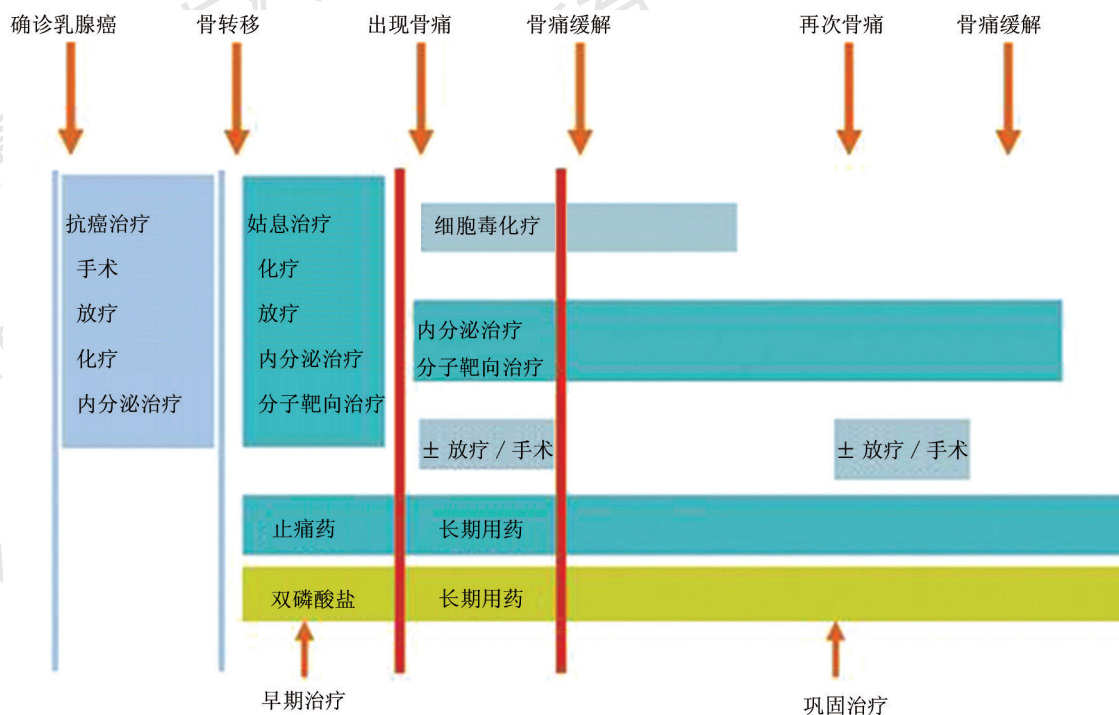


图5 乳腺癌骨转移综合治疗

年后出现复发转移)。

(3) 仅有软组织和骨转移, 或无明显症状的内脏转移(如非弥散性的肺转移和肝转移, 或肿瘤负荷不大且不危及生命的其他内脏转移)。

激素反应性乳腺癌的概念, 是基于患者可能从内分泌治疗中获益的角度来界定哪些患者适合内分泌治疗, 认为满足下列条件的患者有可能从内分泌治疗中获益:

(1) 原发灶和(或)复发转移灶ER和(或)PR阳性。

(2) 术后无病间期较长。

(3) 既往内分泌治疗曾获益。

基于乳腺癌骨转移一般不直接构成生命威胁, 且不合并内脏转移的患者生存期相对较长, 因此尽量避免不必要的强烈化疗。而晚期乳腺癌患者, 如治疗后疾病长期保持稳定则应视为临床获益, 因为持续稳定6个月以上的患者生存期与临床缓解(CR+PR)的患者相同。鉴于内分泌治疗更适合长期用药, 可以尽量延长治疗用药时间, 延长疾病控制时间。

绝经后复发转移性乳腺癌, 一线内分泌治疗的首选药物为氟维司群或第3代芳香化酶抑制剂, 因为在他莫昔芬治疗失败的复发转移性乳腺

癌的二线治疗中, 第3代芳香化酶抑制剂(包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)比甲地孕酮更有效。在复发转移性乳腺癌的一线内分泌治疗中, 第3代芳香化酶抑制剂明显优于他莫昔芬。氟维司群500 mg在初治4期的一线内分泌治疗中明显优于第3代芳香化酶抑制剂, 尤其是无内脏转移的患者。CDK4/6抑制剂(哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利等3种CDK4/6抑制剂已在欧美多个国家获批; 哌柏西利已在我国上市)联合第3代芳香化酶抑制剂可以进一步提升疗效。

绝经前复发转移性乳腺癌激素受体阳性患者适合或需要用芳香化酶抑制剂进行内分泌治疗时, 首选双侧卵巢切除手术, 后续联合芳香化酶抑制剂。药物性卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂也是可以考虑的方案, 但尚缺乏临床证据。

乳腺癌骨转移患者, 如ER和PR阴性、术后无病间隔期短、疾病进展迅速、合并内脏转移及对内分泌治疗无反应者应考虑化疗。具体化疗方案参考全身治疗指南(晚期/复发转移性乳腺癌化疗部分), 但单纯骨转移患者一般不采用联合化疗。

16.4.4 放射治疗

放射治疗是乳腺癌骨转移姑息性治疗的有效

方法。骨疼痛是骨转移的常见症状，也是影响患者生活质量及活动能力的主要原因。脊椎、股骨等负重部位骨转移并发病理性骨折的危险性约30%，病理性骨折将显著影响患者的生存质量和生存时间。放射治疗用于乳腺癌骨转移治疗的主要作用是缓解骨疼痛、减少病理性骨折的危险。

放射治疗方法包括体外照射与放射性核素治疗2类。

体外照射是骨转移姑息治疗的常用有效方法。体外照射的主要适应证：有症状的骨转移灶，用于缓解疼痛及恢复功能；选择性用于负重部位骨转移的预防性放疗，如脊柱或股骨转移。骨转移放射治疗的体外照射常用剂量及分割方法有3种方案：300 cGy/次，共10次；400 cGy/次，共5次；800 cGy/次，单次照射。3种方案照射的缓解骨疼痛的疗效及耐受性差异无统计学意义。单次放疗方案的治疗费用显著低于分次照射，但再放疗及病理性骨折发生率高于分次放疗。骨转移单次照射技术尤其适用于活动及搬动困难的晚期癌症患者。

放射性核素治疗对缓解全身广泛性骨转移疼痛有一定疗效，但是有些核素治疗后骨髓抑制发生率较高，而且恢复较缓慢，约需12周，可能会影响化疗的实施。因此，放射性核素治疗的临床应用应充分考虑选择合适的病例和恰当的时机。

放射治疗缓解骨痛的有效率为59%~88%。值得注意的是，放疗缓解骨痛的显效需要一定的时间，因此对于在放射治疗明显显效前的患者及放射治疗不能完全控制疼痛的患者，仍然需要根据患者的疼痛程度使用镇痛药以及必要的双膦酸盐治疗，可以使用负荷剂量。

16.4.5 手术治疗

骨转移外科治疗的目的是提高患者生活质量，骨外科技术的进步能够使癌症骨转移患者最大限度地解决对神经的压迫、减轻疼痛、恢复肢体功能，从而改善患者生活质量。应该对骨转移患者密切随访观察、早期发现骨转移灶，对具有潜在病理性骨折的长骨是否需要手术作出恰当的判断也是提高患者生活质量的重要保证。

外科手术治疗乳腺癌骨转移的方法包括骨损伤

固定术、置换术和神经松解术。固定术治疗可考虑选择性用于病理性骨折或脊髓压迫，预期生存时间大于4周的乳腺癌骨转移患者。预防性固定术治疗可考虑选择性地用于股骨转移灶直径大于2.5 cm，或股骨颈骨转移，或骨皮质破坏大于50%，预期生存时间大于4周的乳腺癌骨转移患者。

16.4.6 镇痛药治疗

镇痛药是缓解乳腺癌骨转移疼痛的主要方法。骨转移疼痛的镇痛药治疗应遵循WHO癌症三阶梯镇痛指导原则：首选口服及无创给药途径，按阶梯给药，按时给药，个体化给药，注意具体细节。止痛药物包括非甾体类抗炎镇痛药、阿片类镇痛药和辅助用药。

常用的非甾体类抗炎镇痛药包括对乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、萘普生、塞来昔布和氯诺昔康等。

常用的阿片类镇痛药包括吗啡缓释片、芬太尼透皮贴剂、羟考酮控释片、吗啡即释片、可待因和美沙酮等。哌替啶不宜用于癌痛治疗。

辅助用药包括三环类抗抑郁药、抗癫痫类药物、神经弛缓剂和糖皮质激素等。

非甾体类抗炎镇痛药是骨转移疼痛药物止痛治疗的基础用药，当止痛效果不佳时，或出现中重度疼痛时，推荐合用阿片类镇痛药。选择阿片缓释剂按时用药，有利于持续缓解骨疼痛。然而，骨转移疼痛患者在持续慢性疼痛的同时，大约63%的骨转移患者伴有突发性（爆发性）疼痛。对频繁发作的突发性疼痛的患者，可以通过增加镇痛药的按时用药剂量缓解疼痛。对少数患者，无法通过增加镇痛药剂量控制疼痛，甚至因无法耐受药物不良反应，而不能增加用药剂量。控制突发性疼痛的主要方法是备用速效或短效镇痛药。控制突发性疼痛的短效镇痛药单次用药剂量一般为日用剂量的5%~10%。对于难治的突发性疼痛患者，可考虑使用患者自控药泵法给药。发生神经病理性疼痛时，应根据病情选择辅助用药。例如出现灼痛、坠胀痛等表现时，可选择合用阿米替林、去甲替林或多虑平等三环类抗抑郁剂；出现电击样疼痛或枪击样疼痛等表现时，可选择合用加巴喷丁或卡马西平等药物。镇痛药可

与双膦酸盐类药、放疗等方法综合治疗。

16.5 乳腺癌骨转移双膦酸盐临床应用专家共识

16.5.1 双膦酸盐类药物的共性和个性

16.5.1.1 作用原理

双膦酸盐是焦磷酸盐分子的稳定类似物。破骨细胞聚集于矿化骨基质后,通过酶水解作用导致骨重吸收,而双膦酸盐类药物可以抑制破骨细胞介导的骨重吸收作用。双膦酸盐可以抑制破骨细胞成熟,抑制成熟破骨细胞的功能,抑制破骨细胞在骨质吸收部位的聚集,抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于骨基质。

16.5.1.2 适应证

① 高钙血症;② 骨痛;③ 治疗和预防SRE。SRE对乳腺癌骨转移患者的生活质量具有至关重要的影响,它包括病理性骨折、脊髓压迫、为了缓解骨痛或预防和治疗病理性骨折或脊髓压迫而进行放疗、骨骼手术、改变抗癌方案以治疗骨痛、恶性肿瘤所致高钙血症。目前在乳腺癌骨转移中使用双膦酸盐的主要目的正是降低SRE的发生率。

临床研究证实,双膦酸盐类药物可以有效治疗乳腺癌的骨转移。正如英国国家临床推荐治疗方案研究所(NICE)的建议,这类药物目前正被广泛用于治疗晚期乳腺癌的骨并发症。而随后的临床研究证明,双膦酸盐可以预防乳腺癌骨转移患者发生SRE。所以乳腺癌骨转移,如果预期生存时间大于或等于3个月,且血肌酐低于30 mg/L,在治疗病情所需的化疗药物和激素治疗的同时,应及时给予双膦酸盐治疗。

16.5.1.3 临床用药及使用方法

双膦酸盐化学结构中为中心碳原子连接的侧链不同,双膦酸盐类药物的临床活性和功效亦有所不同。

第1代双膦酸盐以氯膦酸二钠为代表,这些药物在30年前进入临床使用。用量和用法:氯膦酸二钠目前有静脉、口服2种制剂可供选择,双膦酸盐口服制剂方便在家用药,也方便和口服化疗药物和内分泌药物联合使用。临床上也可以先采用静脉滴注氯膦酸二钠400 mg/d,连用3 d,而后口服氯膦酸二钠1 600 mg/d,共3~4周作为1

个周期的用法。氯膦酸二钠主要经肾脏清除,因此,在氯膦酸二钠治疗过程中一定要维持足够的水分摄入。氯膦酸二钠胶囊应整粒吞服。任何情况下不能将氯膦酸盐与含有钙或其他二价阳离子的牛奶、食物或药物同服,因为它们会减少氯膦酸盐的吸收。

第2代是含氮的双膦酸盐,包括帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠,这些药物抑制骨吸收的体外活性作用要强于第1代药物。用量和用法:帕米膦酸盐静脉滴注,每次60~90 mg,输注时间不短于2 h,每3~4周用药1次。

第3代为具有杂环结构的含氮双膦酸盐唑来膦酸和不含环状结构含氮的伊班膦酸,作用强度和疗效比第2代进一步提高。用量和用法:唑来膦酸盐4 mg,静脉注射大于15 min,每3~4周注射1次。伊班膦酸盐6 mg,静脉注射大于15 min,每3~4周注射1次。

(1) 伊班膦酸治疗转移性骨病:常规剂量为6 mg,静脉注射大于15 min,每3~4周注射1次。

(2) 伊班膦酸负荷剂量:伊班膦酸负荷剂量可快速缓解伴有严重疼痛的转移性骨痛患者,使用方法:6 mg/d,连续3 d静脉注射,以后每3~4周常规使用6 mg/次。

伊班膦酸目前在国外有静脉滴注、口服2种制剂可供选择,静脉滴注6 mg伊班膦酸和口服50 mg伊班膦酸疗效相当,而口服制剂可方便在家用药,也方便和口服化疗药物和内分泌药物联合使用。

16.5.2 双膦酸盐的使用适应证和用药时机

具体使用情况见表7。单个随机临床研究提示,乳腺癌骨转移需接受双膦酸盐治疗者也可考虑地诺单抗注射治疗。

16.5.3 双膦酸盐的使用方法及注意事项

(1) 在使用双膦酸盐类药物前,应该检测患者血清电解质水平,重点关注血肌酐、血清钙、血磷和镁等指标。

(2) 临床研究表明,第1代氯膦酸盐、第2代帕米膦酸盐和第3代唑来膦酸和伊班膦酸盐都有治疗乳腺癌骨转移的作用,都可以用于治疗高钙血症、骨痛、预防和治疗SRE。已有临床研究结果显示,

表 7 双膦酸盐推荐使用情况

专家观点	推荐使用双膦酸盐	不推荐使用双膦酸盐
骨转移引起的高钙血症	√	
骨转移引起的骨痛	√	
ECT异常, X线(或CT、或MRI)证实的骨转移	√	
ECT异常, X线正常, 但CT或MRI显示骨破坏	√	
影像学诊断为骨破坏, 即使没有骨痛症状	√	
ECT异常, X线正常, 且CT或MRI也未显示骨破坏		√
存在骨转移风险(乳酸脱氢酶升高或碱性磷酸酶升高)的患者		√

第3代双膦酸盐唑来膦酸和伊班膦酸有疗效更好、毒性更低和使用更方便的优点。

(3) 选择药物治疗应考虑患者的一般状况和疾病的总体情况及同时接受的治疗。静脉内使用唑来膦酸和伊班膦酸具有输液时间更短的优势。

(4) 双膦酸盐可以与放疗、化疗、内分泌治疗、止痛药联合使用。

(5) 长期使用双膦酸盐联合治疗时应每日补钙和维生素D, 剂量为钙1 200~1 500 mg/d及维生素D3 400~800 U。

(6) 在轻、中度肾功能不全(肌酐清除率大于30 mL/min)的患者中无需调整剂量, 但严重肾功能不全(肌酐清除率小于等于30 mL/min)患者, 应根据不同产品的说明书进行剂量调整或延长输注时间。

(7) 鉴于有文献报道少数患者在长期使用双膦酸盐后有发生下颌骨坏死的风险, 所以使用双膦酸盐前应进行口腔检查, 注意每日口腔清洁, 用药期间尽量避免包括拔牙等口腔手术。

16.5.4 用药时间及停药指征

16.5.4.1 用药时间

在乳腺癌骨转移全身治疗基础上加用唑来膦酸, 或伊班膦酸, 或帕米膦酸二钠, 或地诺单抗每个月1次。对于病情稳定者, 连用12次后可每3个月1次。

16.5.4.2 停药指征

(1) 使用中监测到不良反应, 且明确与双膦酸盐相关。

(2) 治疗过程中出现肿瘤恶化, 出现其他脏器转移并危及生命。

(3) 临床医生认为有必要给药时。

(4) 经过其他治疗后骨痛缓解, 不是停药指征。

16.5.5 生化标志物

目前有部分生化指标可能帮助医生了解患者对双膦酸盐的治疗反应, 但目前局限于科研领域, 不建议临床使用。

16.5.6 临床资料和专家观点

16.5.6.1 双膦酸盐预防骨转移的作用

尽管已有研究提示, 双膦酸盐可能有预防骨转移的作用, 并可能有潜在的预防内脏转移的作用, 但双膦酸盐预防骨转移的临床研究仍在进行中。所以对于没有骨转移影像学证据的患者, 以及出现骨外转移但没有骨转移证据的患者, 目前均不推荐使用双膦酸盐。

16.5.6.2 双膦酸盐作为乳腺癌术后辅助治疗用药

体外研究显示, 双膦酸盐类药物有抗肿瘤作用, 多项临床研究及Meta分析结果, 乳腺癌术后标准放疗、化疗、内分泌治疗基础上, 加用双膦酸盐治疗对于绝经后可显著降低复发转移、远处转移和骨转移风险, 且显著降低乳腺癌相关死亡风险。目前ASCO指南推荐双膦酸盐可作为绝经后(包括绝经前使用卵巢功能抑制剂患者)乳腺癌术后辅助内分泌期间治疗用药。具体推荐用药用法为: 唑来膦酸4 mg, 静脉注射大于15 min, 每6个月1次, 持续3~5年; 氯膦酸1 600 mg口服, 每日1次, 持续2~3年。

16.5.6.3 乳腺癌患者抗肿瘤治疗引起的骨丢失

抗肿瘤治疗引起的骨丢失(cancer treatment-induced bone loss, CTIBL)是应该引起重视的临床问题, 可以发生在老年患者、化疗后、激素治疗尤其是卵巢功能抑制和芳香化酶抑制剂治疗后, 根据ASCO骨健康指南, 应该检测BMD, 并根据结果考虑是否使用双膦酸盐类药物。绝经前妇女正在接受可能导致早绝经的

治疗(化疗,卵巢去势)的患者都应该常规检查BMD。T-score低于-2.5开始使用双膦酸盐;T-score在-2.5~-1.0之间患者考虑使用双膦酸盐;而T-score高于-1.0的患者则不建议使用双膦酸盐。双膦酸盐治疗骨质疏松的用法和治疗骨转移的用法不一样,可以每3~6个月使用1次,并且要根据治疗后T-score的改变调整用药。而乳腺癌患者由于其年龄和治疗均有可能存在骨质疏松,医生应常规对这些女性的骨骼健康进行评估,目前不推荐将双膦酸盐类药物用于骨质疏松的预防。

16.5.6.4 发生SRE后是否换药预防SRE再次发生的问题

发生某些特殊SRE(高钙血症、骨手术、放疗)后,在临床研究中会作为观察终点停止使用双膦酸盐,但临床实践中不应该停用,而应该继续用药。但某一类双膦酸盐使用过程发生首次骨转移加重的SREs后,可以考虑换用另一类双膦酸盐。也有专家认为换药是否获益有待更多的临床研究数据支持。

17 乳腺癌患者BRCA1/2基因检测与临床应用

基于当前对BRCA1/2在乳腺癌发病、预防、治疗及预后预测中作用认识的深化、检测技术的成熟以及新的靶向药物的应用,参考国外指南,结合我国部分肿瘤中心的数据和临床经验,形成本部分内容。

17.1 BRCA1/2基因突变与乳腺癌发病风险

BRCA基因突变分为两种类型,一种为胚系突变,是指来源于精子或卵母细胞的生殖细胞突变,致机体所有细胞都带有突变,可以遗传给后代;另一种为体细胞突变,是指发生于肿瘤细胞中的BRCA基因突变,为非遗传性突变。携带BRCA1/2基因突变的女性不仅乳腺癌发病风险增加,其他如卵巢癌、输卵管癌、胰腺癌、胃肠道肿瘤及黑色素瘤等发病风险也增加,男性罹患乳腺癌、前列腺癌风险增加。

17.2 BRCA1/2基因突变与乳腺癌患者的治疗决策

BRCA基因编码蛋白通过同源重组参与DNA

双链损伤修复,BRCA1/2基因突变乳腺癌由于同源重组修复功能缺陷,可能对铂类药物或PARP抑制剂等致DNA损伤药物更为敏感。对于伴有BRCA1/2基因胚系突变或体细胞突变的晚期或复发转移性乳腺癌患者,制定化疗方案时可以优先考虑铂类药物,也可选择PARP抑制剂如奥拉帕尼作为化学治疗的替代药物。

17.3 对乳腺癌患者进行BRCA基因检测的建议

结合NCCN、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)等国外指南,以及我国现有的临床数据,提出推荐进行BRCA基因筛查的乳腺癌患者特征,具体内容见表8。

17.4 BRCA1/2基因突变检测流程、质控及报告内容和解读规范

17.4.1 检测前咨询

询问家族史信息,一级、二级及三级双方亲属是否有乳腺癌、卵巢癌、前列腺及胰腺癌病史;家族中是否有人已进行过BRCA1/2基因检测;评估被检者的患病风险;告知被检者关于乳腺癌遗传方式、外显率、遗传异质性及变异多样性的相关知识;告知被检者检测潜在的风险及可能的检测结果,并签署知情同意书。

17.4.2 突变检测及验证

对于家族中存在已知变异位点者,建议采用一代测序的方法检测。对于家族中未存在已知变异位点或家族中从未进行过BRCA基因检测者,建议采用二代测序结合大片段缺失检测方法检测BRCA1/2基因的全部外显子以及外显子和内含子连接区域 ± 20 bp。

17.4.3 检测后咨询

向被检者详细解释检测结果以及针对检测结果应采取何种预防和治疗手段;向被检者推荐一些临床帮助,如参与药物临床试验及其他疾病互助系统;建议家族中其他高风险成员进行BRCA基因检测。

17.4.4 BRCA1/2基因检测结果的解读

临床实验室应根据所检测的人群特征、综合临床分子诊断的实验数据和临床信息,为医师和患者描述此结果对疾病诊断的含义,为个体化用药提出建议。临床医师应根据检测结果和临床信息向患者解释检测结果。

表 8 推荐对乳腺癌患者进行BRCA基因检测的专家共识

• 家族中有已知的BRCA1/2基因有害突变 • 乳腺癌病史符合以下条件:
确诊年龄≤45岁
确诊年龄46~50岁
▶ 第二原发乳腺癌 ▶ ≥1位直系亲属确诊乳腺癌, 其确诊年龄不限 ▶ ≥1位直系亲属确诊高级别前列腺癌 (Gleason分值≥7分) ▶ 有限或未知家族史
三阴性乳腺癌确诊年龄≤60岁
年龄不限, 但符合以下一项条件
▶ ≥1位直系亲属且满足: 乳腺癌确诊年龄≤50岁, 或卵巢癌, 或男性乳腺癌, 或转移性前列腺癌, 或胰腺癌 ▶ ≥2位患者或直系亲属确诊乳腺癌 • 卵巢癌病史 • 男性乳腺癌病史 • 胰腺癌病史 • 转移性前列腺癌病史 • 任何年龄的高级别前列腺癌病史 (Gleason分值≥7分) 并且符合以下一项条件: ▶ ≥1位直系亲属确诊卵巢癌、胰腺癌或转移性前列腺癌, 确诊年龄不限或乳腺癌确诊年龄≤50岁 ▶ ≥2位直系亲属确诊乳腺癌、前列腺癌 (任何级别), 确诊年龄不限 • 肿瘤中发现BRCA1/2有害突变且胚系突变状态未明 • 无论家族史, BRCA突变相关癌症受益于靶向治疗 (如卵巢癌/HER2阴性的转移性乳腺癌PARP抑制剂治疗, 前列腺癌铂类药物化疗) • 不符合以上标准但有≥1位一级或二级亲属符合以上任何一条的个体。对于未携带者 (BRCA1/2有害突变) 检测结果的解读是有局限性的, 需要充分讨论

注: 符合以上标准中一条或多条即应考虑进一步的风险评估、遗传咨询, 以及基因检测和管理。仅有家族史个体应慎重解读基因检测结果, 因其可能存在明显局限性

对于阳性结果的判定解读是BRCA基因检测中最为重要的环节。BRCA基因突变解读需要依据各类信息 (包括来自群体数据库、疾病数据库、文献和患者病史的信息) 进行综合评判。在国外数据分析的基础之上, 构建我国大样本BRCA基因突变数据库并进行规范化解读, 可以指导与规范BRCA基因检测在我国临床应用, 改善相应患者的治疗策略, 提高高危人群的筛查和预防水平。

18 乳腺癌多基因精准检测指南

肿瘤精准检测是指利用基因组学、表观遗传组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等多种组学检测技术, 获取肿瘤相关的生物学信息, 进一步分析组学检测结果对肿瘤筛查与诊疗的临床应用价值。其中, 多基因突变检测指利用二代测序 (next generation sequencing, NGS) 技术, 将多个基因对应的探针设计到同一张捕获芯片

上以捕获目标肿瘤或者胚系DNA, 并结合后续的测序分析检测肿瘤中的突变基因、突变类型与突变位点等相关信息。多基因突变检测应当由具备NGS与分析资质的机构提供精准的检测服务, 并对乳腺癌发生、发展过程中的遗传易感性基因 (BRCA1/2等)、高频突变基因、靶向用药相关基因和耐药相关基因等多类基因进行突变检测, 检测结果应由专业人员结合患者具体情况进行合理解读。

多基因突变检测对于乳腺癌罹患风险预测、乳腺癌 (尤其是三阴性乳腺癌) 的分子分型和精准治疗方案选择具有重要参考意义。在临床实践中推荐对以下三类患者行多基因突变检测: ① 有肿瘤相关个人史或家族史, 提示基因相关的肿瘤易感性; ② 能够充分解释精准检测结果; ③ 检测结果有助于临床筛查、诊疗的应用。当前针对乳腺癌的多基因突变检测主要应用于晚期多线治疗方案失败的患者中 (推荐结合临床试验

进行), 辅助临床医师发现这部分乳腺癌患者的相关基因突变信息, 并对肿瘤患者进行精准分型与治疗靶点的精确定位, 进而选择可能有效的治疗策略与治疗药物。结合三阴性乳腺癌的分子分型, 多基因突变检测有望提示各亚型潜在治疗靶点和精准治疗策略, 改善患者预后。

包括多基因突变检测在内的精准检测在乳腺癌诊断与治疗中有广阔的应用前景, 也将随着各类组学检测技术的发展和相关证据的累积, 在临床实践中发挥更加重要的作用。

【参 考 文 献】

- [1] 杨文涛, 步 宏. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 232-236.
- [2] 杨文涛, 步 宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南 [J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 237-239.
- [3] 《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2019版) [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 169-175.
- [4] BUCHHOLZ T A, SOMERFIELD M R, GRIGGS J J, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1502-1506.
- [5] KUNKLER I H, WILLIAMS L J, JACK W J, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(3): 266-273.
- [6] GIULIANO A E, BALLMAN K, MCCALL L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial [J]. Ann Surg, 2014, 264(3): 413-420.
- [7] DONKER M, VAN TIENHOVEN G, STRAVER M E, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1303-1310.
- [8] MORAN M S, SCHNITT S J, GIULIANO A E, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1507-1515.
- [9] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 27-39.
- [10] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 791-800.
- [11] SIKOV W M, BERRY D A, PEROU C M, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 13-21.
- [12] ADAMS S, LOI S, TOPPMEYER D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study [J]. Ann Oncol, 2019, 30(3): 405-411.
- [13] ADAMS S, SCHMID P, RUGO H S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study [J]. Ann Oncol, 2019, 30(3): 397-404.
- [14] GOETZ M P, TOI M, CAMPONE M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(32): 3638-3646.
- [15] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation [J]. N Engl J Med, 2017, 377(17): 523-533.
- [16] SLEDGE G W Jr, TOI M, NEVEN P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2875-2884.
- [17] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [18] TRIPATHY D, IM S A, COLLEONI M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7): 904-915.
- [19] TURNER N C, SLAMON D J, RO J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(20): 1926-1936.
- [20] BLOK E J, KRÖEP J R, MEERSHOEK-KLEIN KRANENBARG E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; Results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05) [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(1).
- [21] BURSTEIN H J, LACCHETTI C, ANDERSON H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(5): 423-438.

- [22] FRANCIS P A, PAGANI O, FLEMING G F, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 122–137.
- [23] GNANT M, MLINERITSCH B, STOEGER H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2): 313–320.
- [24] MAMOUNAS E P, BANDOS H, LEMBERSKY B C, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 88–99.
- [25] METZGER FILHO O, GIOBBIE-HURDER A, MALLON E, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2772–2779.
- [26] PAN H, GRAY R, BRAYBROOKE J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1836–1846.
- [27] BLUM J L, FLYNN P J, YOTHERS G, et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2647–2655.
- [28] CARDOSO F, VAN'T VEER L J, BOGAERTS J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 717–729.
- [29] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 386(10001): 1353–1361.
- [30] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10179): 1440–1452.
- [31] LOIBL S, WEBER K E, TIMMS K M, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2341–2347.
- [32] MASUDA N, LEE S J, OHTANI S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2147–2159.
- [33] MOORE H C, UNGER J M, PHILLIPS K A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 923–932.
- [34] NITZ U, GLUZ O, CLEMENS M, et al. West German planB trial: adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2 negative early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(10): 799–808.
- [35] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 111–121.
- [36] PROWELL T M, BEAVER J A, PAZDUR P. Residual disease after neoadjuvant therapy-developing drugs for high-risk early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 612–615.
- [37] SPARANO J A, GRAY R J, RAVDIN P M, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2395–2405.
- [38] EARL H M, HILLER L, VALLIER A L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2599–2612.
- [39] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1688–1700.
- [40] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617–628.
- [41] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122–131.
- [42] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 13(1): 25–32.
- [43] MA F, LI Q, CHEN S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105–3112.
- [44] LANG G T, SHI J X, HU X, et al. The spectrum of *BRCA* mutations and characteristics of *BRCA*-associated breast cancers in China: screening of 2 991 patients and 1 043 controls by next-generation sequencing [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(1): 129–142.
- [45] JIANG Y Z, MA D, SUO C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428–440. e5.
- [46] ZUO W J, JIANG Y Z, WANG Y J, et al. Dual characteristics of novel HER2 kinase domain mutations in response to HER2-targeted therapies in human breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(19): 4859–4869.

附录

附录 I 遗传性高危人群

遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征基因检测标准^{a,b}:

(1) 具有血缘关系的亲属中有 $BRCA1/BRCA2$ 基因突变的携带者。

(2) 符合以下1个或多个条件的乳腺癌患者^c: ① 发病年龄小于等于45岁; ② 发病年龄小于等于50岁并且有1个及以上具有血缘关系的近亲^d也为发病年龄小于等于50岁的乳腺癌患者, 和(或)1个及以上的近亲为任何年龄的卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌患者; ③ 单个个体患2个原发性乳腺癌^e, 并且首次发病年龄小于等于50岁; ④ 发病年龄不限, 同时2个或2个以上具有血缘关系的近亲患有任何发病年龄的乳腺癌和(或)卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌; ⑤ 具有血缘关系的男性近亲患有乳腺癌; ⑥ 合并有卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的既往史。

(3) 卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌

患者。

(4) 男性乳腺癌患者。

(5) 具有以下家族史: ① 具有血缘关系的一级或二级亲属中符合以上任何条件; ② 具有血缘关系的三级亲属中有2个或2个以上乳腺癌患者(至少有1个发病年龄小于等于50岁)和(或)卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌患者。

^a: 符合1个或多个条件提示可能为遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征, 有必要进行专业性评估。当审查患者的家族史时, 父系和母系亲属的患癌情况应该分开考虑。早发性乳腺癌和(或)任何年龄的卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌提示可能为遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征。在一些遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征的家系中, 还包括前列腺癌、胰腺癌、胃癌和黑素瘤。^b: 其他考虑因素: 家族史有限的个体, 例如女性一级或二级亲属少于2个, 或者女性亲属的年龄大于45岁, 在这种情况下携带突变的可能性往往会被低估。对发病年龄小于等于40岁的三阴性乳腺癌患者应考虑进行 $BRCA1/2$ 基因突变的检测。^c: 乳腺癌包括浸润性癌和导管内癌。^d: 近亲是指一级、二级和三级亲属。^e: 2个原发性乳腺癌包括双侧乳腺癌或者同侧乳腺的2个或多个明确的不同来源的原发性乳腺癌

附录Ⅱ 乳腺X线诊断报告范本

XXXXXX医院乳腺X线检查报告书

患者姓名：XXX 性别：女 年龄：51岁 放射学检查号码：12345678

门诊号： 住院号：123456 科室：乳腺外科 病区：

临床诊断：左乳肿块 检查日期：2010.10.10前片无

投照体位：

√ 左侧：头足（轴）位、侧斜位 检查设备GE2000D

√ 右侧：头足（轴）位、侧斜位

影像学描述：

双侧乳腺致密腺体型。

左乳腺外上方可见一大小2.8 cm×1.8 cm的肿块影，高密度，边缘不规则并伴有毛刺，内见多形性细小钙化。

右乳腺未见明显肿块与异常钙化。

双侧皮肤、乳头影正常。

双侧腋下可见小淋巴结，形态密度无异常。

影像学评估：

左乳外上病灶，考虑为恶性，BI-RADS 5。

右乳未见异常发现，BI-RADS 1。

注：此报告仅供临床医师参考，如有疑问，请及时与放射科联系，联系电话：0000

附录Ⅲ 超声检查报告范本

XXXXXX医院乳腺超声检查报告书

患者姓名: XXX	年龄:	性别:	超声号:
住院/门诊号:	临床诊断:	使用仪器:	探头频率:

双侧（左侧、右侧）乳腺组织回声（不）均匀，结构清晰（紊乱）。

导管（未见）扩张（内径 mm），乳腺组织呈条索状（结节状、团块状）等回声。

左（右）乳腺外上象限（内上、内下、外下、乳晕区域）点（按时钟法）距乳头__cm，探及低（等、高）回声结节，大小__mm×__mm×__mm，形态（不）规则，边界（欠、不）清晰，边缘光整（毛刺、成角、分叶状），内部回声（欠、不）均匀，（未）见点状强回声，后方回声增强（无变化、衰减），周围组织（水肿、受压、变形、无变化），彩色超声显示内部（无）血流信号，呈点状（条状、网状、团状），RI_____。

双（左、右）腋下见淋巴结，大小__mm×__mm×__mm，形态（不）规则，边界（欠、不）清晰，边缘光整（毛刺、成角、分叶状），内部回声（欠、不）均匀，（未）见点状强回声，后方回声增强（无变化、衰减），彩色超声显示内部（无）血流信号，呈点状（条状、网状、团状），RI_____。

超声提示:

- 1.双（左、右）乳未见明显占位
- 2.左（右）乳外上象限实性（混合性、囊性）占位（纤维瘤可能.....）

检查医师:
检查日期:

注: 此报告仅供临床医师参考, 如有疑问, 请及时与放射科联系, 联系电话: 0000

附录Ⅳ 乳腺MRI诊断报告范本

XXXXXX医院乳腺MRI检查报告书

患者姓名：XXX 性别：女 年龄：51 放射学检查号码：12345678
门诊号： 住院号：123456 科室：乳腺外科 病区：

临床病史：右乳癌待排检

要求：常规动态增强扫描检

检查日期：

前片：无

检查部位和名称：双侧乳房（平扫+动态增强）

检查设备：3T/1.5T，乳腺专用线圈

检查方法：平扫AxT1Ax+SagT2；Ax+SagVibrant C+

临床简述：

右乳外上扪及肿块，X线和超声检查提示病变性质不确定。末次月经时间：_____（或绝经后妇女）。

影像学描述：

两侧乳房大小、形态基本对称，两侧腺体丰富，腺体形态分布无异常，增强后实体背景轻度强化。右乳外上象限见一卵圆形肿块影，边缘模糊，边界不清，T1WI上呈低信号，T2WI上高信号，增强后呈不规则环形强化，早期强化明显，延迟期强化降低，动态增强曲线成廓清型。病变大小约3 cm×2 cm×2 cm。左乳内未见明确占位及异常强化影。所示两侧腋下未见明显肿大淋巴结，两侧胸壁肌肉未见异常。两侧乳头及皮肤未见明显异常。

影像学评估：

右乳外上病灶，高度怀疑其为恶性，建议活检，BI-RADS 5

左乳未见异常发现，BI-RADS 1

报告医师签名： 审核医师签名： 报告日期：

申明：此报告仅供临床医师参考，如有疑问，请及时与放射科联系，联系电话：0000

附录 V 乳腺病理学诊断报告范本

XXXXXX医院病理学诊断报告书

患者姓名: XXX	性别:	年龄:	送检日期:
住院号:	床号:	科室:	送检医师:

肉眼所见: <左乳>乳腺癌改良根治标本, 乳腺样本大小为27.0 cm×20.0 cm×3.5 cm。皮瓣面积19.0 cm×9.0 cm, 乳头直径0.9 cm, 高出皮肤0.3 cm, 未见明显异常。内上象限, 距乳头2.5 cm, 皮下1.0 cm见大小约3.5 cm×3.0 cm×2.5 cm质硬肿块, 切面灰白灰红、界限不清。查见腋窝淋巴结23枚, 直径0.5~1.2 cm。

病理诊断: <左乳>浸润性导管癌, 2级, 伴导管原位癌 (约占20%, 中等核级, 可见粉刺样坏死)。浸润癌最大径3.5 cm, 可见脉管侵犯。周围乳腺呈乳头状瘤及腺病改变。乳头、乳腺表面皮肤及基底切缘均未见癌累及。腋窝淋巴结 (7/23) 查见癌转移。免疫组织化学检测提示浸润性癌: ER (+) (强, 阳性率约70%)、PR (+) (中等强度, 阳性率约60%)、HER2 (2+)、Ki-67阳性率约30%。

HER2 FISH检测结果:

计数细胞数: 40
HER2平均值: 14.7
CEP17平均值: 4.4
HER2/CEP17: 3.3

结论: HER2基因有扩增

TNM分期:

报告医师签名:	审核医师签名:	报告日期:
---------	---------	-------

附录VI 乳腺癌常用的辅助/新辅助化疗方案

1. 不含曲妥珠单抗的方案

TAC方案

多西他赛75 mg/m² iv第1天
多柔比星50 mg/m² iv第1天
环磷酰胺500 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共6个周期
(所有周期均用G-CSF支持)

剂量密集AC→P方案

多柔比星60 mg/m² iv第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇175 mg/m² iv 3 h第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
(所有周期均用G-CSF支持)

AC→P/T方案

多柔比星60 mg/m² iv第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇80 mg/m² iv 1 h第1天
每周1次, 共12周
或紫杉醇175 mg/m² iv 3 h第1天
每3周1次, 共12周
或多西他赛100 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期

TC方案

多西他赛75 mg/m² iv第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期

AC方案

多柔比星60 mg/m² iv第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv第1天

21 d为1个周期, 共4个周期

FAC方案

氟尿嘧啶500 mg/m² iv第1、8天
多柔比星50 mg/m² iv第1天
环磷酰胺500 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共6个周期

CMF方案

环磷酰胺100 mg/m² po第1~14天
甲氨蝶呤40 mg/m² iv第1、8天
氟尿嘧啶600 mg/m² iv第1、8天
28 d为1个周期, 共6个周期

EC方案

表柔比星100 mg/m² iv第1天
环磷酰胺830 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共8个周期

剂量密集A→T→C方案

多柔比星60 mg/m² iv第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇175 mg/m² iv 3 h第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
序贯以环磷酰胺600 mg/m² iv第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
(所有周期均用G-CSF支持)

FEC→T方案

氟尿嘧啶500 mg/m² iv第1天
表柔比星100 mg/m² iv第1天
环磷酰胺500 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共3个周期
序贯以多西他赛100 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期, 共3个周期

FEC→P方案

氟尿嘧啶 600 mg/m^2 iv第1天
表柔比星 90 mg/m^2 iv第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇 100 mg/m^2 iv第1天
每周1次, 共8周

2. 含曲妥珠单抗的方案**AC→PH方案**

多柔比星 60 mg/m^2 iv第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇 80 mg/m^2 iv 1 h第1天
每周1次, 共12周
同时曲妥珠单抗首次剂量 4 mg/kg ,
之后 2 mg/kg , 每周1次
在紫杉醇结束后曲妥珠单抗首次剂量 8 mg/kg , 之后 6 mg/kg ,
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

剂量密集AC→PH方案

多柔比星 60 mg/m^2 iv第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇 175 mg/m^2 iv 3 h第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
(所有周期均用G-CSF支持)
同时采用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg ,
之后为 2 mg/kg , 每周1次, 共1年
也可在紫杉醇结束后用曲妥珠单抗, 首次剂量 8 mg/kg , 之后 6 mg/kg ,
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

TCH方案

多西他赛 75 mg/m^2 iv第1天
卡铂AUC 6 iv第1天
21 d为1个周期, 共6个周期

同时用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg ,
之后为 2 mg/kg , 每周1次
化疗结束后曲妥珠单抗 6 mg/kg ,
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

TH→FEC方案

多西他赛 100 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共3个周期
同时采用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg ,
之后为 2 mg/kg , 每周1次,
共9次序贯以氟尿嘧啶 600 mg/m^2 iv第1天
表柔比星 60 mg/m^2 iv第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共3个周期
在基线、末次FEC、化疗后12和36个月监测心功能

AC→TH方案

多柔比星 60 mg/m^2 iv第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
序贯以多西他赛 100 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
同时用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg , 之后 2 mg/kg , 每周1次
化疗结束后用曲妥珠单抗, 6 mg/kg
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

PH→FEC新辅助方案

曲妥珠单抗, 首次剂量为 4 mg/kg ,
之后为 2 mg/kg , 每周1次
紫杉醇 225 mg/m^2 iv第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
(或紫杉醇 80 mg/m^2 iv第1天
每周1次, 共12周)
序贯以氟尿嘧啶 500 mg/m^2 iv第1、4天
表柔比星 75 mg/m^2 iv第1天
环磷酰胺 500 mg/m^2 iv第1天

21 d为1个周期，共4个周期
尽量避免蒽环和曲妥珠单抗联用

PH方案

紫杉醇80 mg/m² iv 1 h第1天
每周1次，共12周

同时曲妥珠单抗首次剂量4 mg/kg，
之后2 mg/kg，每周1次
在紫杉醇结束后曲妥珠单抗6 mg/kg，
每3周1次，完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

附录Ⅶ 复发或转移性乳腺癌常用的化疗方案

1. 联合化疗方案

CAF方案

环磷酰胺100 mg/m² po第1~14天
多柔比星30 mg/m² iv第1、8天
氟尿嘧啶500 mg/m² iv第1、8天
28 d为1个周期

FAC方案

氟尿嘧啶500 mg/m² iv第1、8天
多柔比星50 mg/m² iv第1天
环磷酰胺500 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期

FEC方案

环磷酰胺400 mg/m² iv第1、8天
表柔比星50 mg/m² iv第1、8天
氟尿嘧啶500 mg/m² iv第1、8天
28 d为1个周期

AC方案

多柔比星60 mg/m² iv第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期

EC方案

表柔比星75 mg/m² iv第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期

AP方案

多柔比星60 mg/m² iv第1天
紫杉醇125~200 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期

AT方案

多柔比星50 mg/m² iv第1天
多西他赛75 mg/m² iv第1天
21 d为1个周期

CMF方案

环磷酰胺100 mg/m² po第1~14天
甲氨蝶呤40 mg/m² iv第1、8天
氟尿嘧啶600 mg/m² iv第1、8天
28 d为1个周期

XT方案

多西他赛75 mg/m² iv第1天
卡培他滨950 mg/m² po bid第1~14天
21 d为1个周期

GT方案

紫杉醇175 mg/m² iv第1天
吉西他滨1250 mg/m² iv第1、8天
21 d为1个周期

GC方案

吉西他滨1 000 mg/m² iv第1、8天

卡铂AUC 2 iv第1、8天

21 d为1个周期

2.单药化疗方案

蒽环类药物

多柔比星60~75 mg/m² iv第1天

21 d为1个周期

或多柔比星20 mg/m² iv每周1次

表柔比星60~90 mg/m² iv第1天

21 d为1个周期

脂质体多柔比星50 mg/m² iv第1天

28 d为1个周期

紫杉类药物

紫杉醇175 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期

或紫杉醇80 mg/m² iv每周1次

多西他赛60~100 mg/m² iv第1天

21 d为1个周期

白蛋白结合型紫杉醇100~150 mg/m² iv第1、8、15天

28 d为1个周期

或白蛋白结合型紫杉醇260 mg/m² iv第1天

21 d为1个周期

抗代谢类药物

卡培他滨1 000~1 250 mg/m² po bid第1~14天

21 d为1个周期

吉西他滨800~1 200 mg/m² iv第1、8、15天

28 d为1个周期

其他微管类抑制剂

长春瑞滨25 mg/m² iv每周1次

艾立布林1.4 mg/m² iv第1、8天

21 d为1个周期

3.HER2阳性患者化疗方案

曲妥珠单抗用法

曲妥珠单抗首次剂量4 mg/kg,

之后为2 mg/kg, 每周1次

或曲妥珠单抗首次剂量8 mg/kg,

之后为6 mg/kg, 每3周1次

一线与曲妥珠单抗联合的化疗方案

联合化疗方案

PCH 3周方案

紫杉醇175 mg/m² iv第1天

卡铂AUC 6 iv第1天

21 d为1个周期

PCH每周方案

紫杉醇80 mg/m² iv第1、8、15天

卡铂AUC 2 iv第1、8、15天

28 d为1个周期

单药化疗

紫杉醇175 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期

或紫杉醇80~90 mg/m² iv每周1次

多西他赛80~100 mg/m² iv第1天

21 d为1个周期

长春瑞滨25 mg/m² iv每周1次

卡培他滨1 000~1 250 mg/m² 每天2次, 第1~14天

附录Ⅷ 绝经的定义

绝经一般是指月经永久性终止，提示卵巢合成的雌激素持续性减少。满足以下任意一条者，都可认为达到绝经状态：

- (1) 双侧卵巢切除术后。
- (2) 年龄大于等于60岁。
- (3) 年龄小于60岁，自然停经大于等于12个月，在近1年未接受化疗、他莫昔芬、托瑞米芬或卵巢去势的情况下，FSH和雌二醇水平在绝经后范围内。
- (4) 年龄小于60岁正在服用他莫昔芬或托瑞米芬的患者，FSH和雌二醇水平在绝经后范围内。

注：正在接受LHRH拮抗剂/激动剂的患者月经状况无法判断。化疗前未绝经者即使化疗后停经也不能判断其为绝经后状态，化疗或内分泌或药物去势治疗后停经的患者需反复测定FSH和雌二醇水平，确认其为绝经后状态时方能使用芳香化酶抑制剂

附录Ⅸ VNPI

VNPI

VNPI=A+B+C+D

A = 肿瘤大小

- 1: ≤ 15 mm
- 2: 16~40 mm
- 3: ≥ 41 mm

B = 切缘情况

- 1: ≥ 10 mm
- 2: 1~9 mm
- 3: < 1 mm

C = 细胞核分级

- 1: 低级
- 2: 中级
- 3: 高级

D = 年龄

- 1: ≥ 60 岁
- 2: 40~59岁
- 3: < 40 岁

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019年版)》修订小组成员

参加人员 (以汉语拼音字母为序)

步 宏	四川大学华西医院	佟仲生	天津医科大学肿瘤医院
蔡 莉	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	王 靖	中国医学科学院肿瘤医院
曹旭晨	天津医科大学肿瘤医院	王 颀	广东省妇幼保健院
常 才	复旦大学附属肿瘤医院	王 殊	北京大学人民医院
陈策实	中国科学院昆明动物研究所	王 水	江苏省人民医院
崔树德	河南省肿瘤医院	王 曦	中山大学附属肿瘤医院
范志民	吉林大学白求恩第一医院	王 翔	中国医学科学院肿瘤医院
付 丽	天津医科大学肿瘤医院	王碧芸	复旦大学附属肿瘤医院
耿翠芝	河北医科大学第四医院	王海波	青岛大学附属医院
顾 林	天津医科大学肿瘤医院	王树森	中山大学肿瘤防治中心
顾雅佳	复旦大学附属肿瘤医院	王晓稼	浙江省肿瘤医院
胡夕春	复旦大学附属肿瘤医院	王永胜	山东省肿瘤医院
黄 建	浙江大学医学院附属第二医院	王中华	复旦大学附属肿瘤医院
江泽飞	解放军总医院第五医学中心	吴 旻	复旦大学附属肿瘤医院
姜 军	陆军军医大学第一附属医院	吴新红	湖北省肿瘤医院
解云涛	北京大学肿瘤医院	徐兵河	中国医学科学院肿瘤医院
金 锋	中国医科大学附属第一医院	徐莹莹	中国医科大学附属第一医院
李惠平	北京大学肿瘤医院	许玲辉	复旦大学附属肿瘤医院
李金锋	北京大学肿瘤医院	杨红健	浙江省肿瘤医院
李志高	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	杨文涛	复旦大学附属肿瘤医院
厉红元	重庆医科大学附属第一医院	殷咏梅	江苏省人民医院
廖 宁	广东省人民医院	余科达	复旦大学附属肿瘤医院
刘 红	天津医科大学肿瘤医院	俞晓立	复旦大学附属肿瘤医院
刘 健	福建省肿瘤医院	袁 芃	中国医学科学院肿瘤医院
刘冬耕	中山大学肿瘤防治中心	张 剑	复旦大学附属肿瘤医院
刘晓安	江苏省人民医院	张 频	中国医学科学院肿瘤医院
柳光宇	复旦大学附属肿瘤医院	张 斌	辽宁省肿瘤医院
马 飞	中国医学科学院肿瘤医院	张 瑾	天津医科大学肿瘤医院
马 力	河北医科大学第四医院	张宏伟	复旦大学附属中山医院
欧阳涛	北京大学肿瘤医院	张建国	哈尔滨医科大学附属第二医院
庞 达	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	张清媛	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
彭卫军	复旦大学附属肿瘤医院	张筱骅	温州医科大学附属第一医院
任国胜	重庆医科大学附属第一医院	赵文和	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
邵志敏	复旦大学附属肿瘤医院	郑 鸿	四川大学华西医院
沈镇宙	复旦大学附属肿瘤医院	郑 莹	复旦大学附属肿瘤医院
盛 媛	海军军医大学附属长海医院	邹 强	复旦大学附属华山医院
宋传贵	福建医科大学附属协和医院	左文述	山东省肿瘤医院
宋尔卫	中山大学孙逸仙纪念医院	编撰秘书处	
孙 强	北京协和医院	余科达	复旦大学附属肿瘤医院
孙 涛	辽宁省肿瘤医院	李俊杰	复旦大学附属肿瘤医院
唐金海	江苏省人民医院	李 彬	复旦大学附属肿瘤医院
唐利立	中南大学湘雅医院	杨彝龙	复旦大学附属肿瘤医院