



· 指南与共识 ·

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2026年版）

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组

[摘要] 世界卫生组织（World Health Organization, WHO）国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）最新发布的数据显示，在女性群体中，乳腺癌是最常见的癌症类型，也是癌症死亡的主要原因之一。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会2007年首次制订《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2007版）》以来共更新9次，指南一直与时俱进，兼顾证据的权威性、知识的前沿性和在广大基层医疗机构的适用性。本次制订的《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2026年版）》在2024年版的基础上进行了相应的更新，纳入了乳腺癌诊断和分类的新理念、精准治疗的新工具、手术操作的新规范和综合治疗的新方案，旨在为乳腺癌防控及诊治领域的医务工作者提供指导和依据。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE）上注册，注册号为PREPARE-2025CN2010。

[关键词] 乳腺癌；诊断；治疗；指南

中图分类号：R737.9 文献标志码：A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2026.01.015

Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2026 edition) The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association

Correspondence to: SHAO Zhimin E-mail: zhimingshao@fudan.edu.cn;

WU Jiong E-mail: wujiong1122@vip.sina.com;

ZHANG Jin E-mail: zhangjin@tjmuch.com

[Abstract] According to the latest data released by the International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization (WHO), among women, breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of cancer-related deaths. Since the Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association firstly formulated “Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2007 edition)” in 2007, a total of 9 editions have been updated. The guidelines have been keeping pace with the times, taking into account the authority of evidence, the cutting-edge knowledge and the practicality in the vast grassroots. The “Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2026 edition)” has been updated on the basis of the 2024 Edition, incorporating new concepts of breast cancer diagnosis and classification, new methods for precision treatment, new specifications for surgical procedures and new plans for comprehensive treatment, aiming to provide guidance and basis for medical staff in the field of breast cancer prevention, control, diagnosis and treatment. This guideline has been registered on the Practice guideline REgistration for transPAREncy (PREPARE) platform, with the registration number PREPARE-2025CN2010.

[Key words] Breast cancer; Diagnosis; Treatment; Guideline

基金项目：无。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2026年版）[J]. 肿瘤影像学, 2026, 35(1):114-212.

Funding: no.

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2026 edition) [J]. Oncoradiology, 2026, 35(1): 114-212.

本文首发：中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2026年版)[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1157-1255.

1 乳腺癌筛查和预防	115
2 常规乳腺X线检查和报告规范	117
3 乳腺超声检查和报告规范	121
4 常规乳腺MRI检查和报告规范	125
5 影像学引导下的乳腺活体组织病理学检查指南	127
6 乳腺癌病理学诊断报告规范	129
7 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南	134
8 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南	138
9 乳腺癌全乳切除术后放疗临床指南	142
10 乳腺癌全身治疗指南	144
11 乳腺癌患者康复管理共识	161
12 保乳整形和乳房重建临床指南	168
13 乳腺原位癌治疗指南	171
14 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南	174
15 乳腺癌骨健康管理和骨转移的临床诊疗指南	176
16 乳腺癌患者BRCA1/2基因检测与临床应用	181
17 乳腺癌多基因精准检测和精准治疗指南	182
18 乳腺肿瘤整合医学的其他问题	183
19 乳腺癌治疗的毒性管理	185
附 录	201
《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2026年版）》修订小组成员	212

1 乳腺癌筛查和预防

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岁以上进行筛查，但大部分指南建议40岁作为乳腺癌筛查的起始年龄。中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岁之前。

(2) 对于乳腺癌影像学筛查的终止年龄，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、预期寿命及各种合并症情况。如果合并症多，预期寿命有限，则可适当减免乳腺癌筛查。因此，对于70岁以上的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) 建议对每侧乳房常规摄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名以上专业放射科医师独立阅片。

(4) 乳腺X线筛查对50岁以上亚洲妇女诊断的准确性高，但对40岁以下及致密乳腺诊断的准确性欠佳。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线检查的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灵敏度, 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的诊断率, 降低患者的死亡率。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) 乳腺自我检查并不能提高乳腺癌早期检出率, 也不能降低患者的死亡率。

(2) 乳腺自我检查可能有助于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 乳腺磁共振成像 (magnetic resonance imaging, 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线检查联合用于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、导管灌洗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) 适合机会性筛查和群体筛查。

(2) 每1~2年进行1次乳腺X线检查, 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年进行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线检查外, 还可采用MRI等影像学手段。

1.5.1 罹患乳腺癌高危人群的定义

存在下列情况之一者被认为是罹患乳腺癌高危人群:

(1) 有明显的乳腺癌遗传倾向者, 主要判断内容如下:

① 一级亲属有乳腺癌或卵巢癌史; ② 二级亲属50岁前, 患乳腺癌2人及以上; ③ 二级亲属50岁前, 患卵巢癌2人及以上; ④ 至少1位一级亲属携带已知BRCA1/2基因致病性遗传突变, 或自身携带BRCA1/2基因致病性遗传突变 (需要进行BRCA遗传检测的对象见附录 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。

(4) 根据评估对象的年龄、种族、初潮年龄、初产年龄、个人乳腺疾病史、乳腺癌家族史和乳腺活检次数等多个风险因子, 利用Gail模型进行罹患乳腺癌风险评估。如果受试者5年内发病风险 $\geq 1.67\%$, 则被认为是高风险个体。

注: 一级亲属指母亲、女儿及姐妹; 二级亲属指姑、姨、祖母和外祖母。

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) 必要时联合乳腺增强MRI。

1.6 乳腺癌的预防

乳腺癌的预防是指通过干预可控风险因素、开展早期筛查、实施药物或手术干预等措施, 降低乳腺癌的发病风险和疾病负担。预防策略可分为一级预防 (病因预防)、二级预防 (早期发现与干预) 和三级预防 (康复与复发预防)。本节重点介绍一级预防及部分二级预防策略。

1.6.1 一级预防: 控制危险因素

一级预防旨在通过健康行为与生活方式干

预，减少乳腺癌的发生风险。

(1) 生活方式与营养干预。① 保持健康体重：肥胖（尤其是绝经后肥胖）是乳腺癌的明确危险因素。建议通过均衡饮食与规律运动，将体重指数（body mass index, BMI）控制在18.5~23.9 kg/m²。② 规律体育锻炼：每周坚持至少150 min中等强度或75 min高强度有氧运动，如快走、游泳、慢跑等。③ 限制酒精摄入：酒精摄入与乳腺癌风险呈正相关。建议女性每日酒精摄入量不超过15 g（约相当于1杯红酒或1罐啤酒）。④ 均衡膳食结构：推荐以蔬菜、水果、全谷物、禽肉和鱼类为主的膳食模式，限制红肉、加工肉类、高糖及高脂食物的摄入。⑤ 鼓励母乳喂养：母乳喂养≥6个月可降低乳腺癌发病风险，尤其对激素受体阳性乳腺癌具有保护作用。

(2) 生殖与激素管理。① 适龄生育：建议首次足月妊娠年龄不宜过晚（preferably before 30 years old），多胎次生育也可降低风险。② 谨慎使用外源性激素：避免不必要的雌激素或孕激素替代治疗，尤其对于有乳腺癌家族史或其他高危因素的女性。

1.6.2 化学预防

化学预防是指通过药物干预降低乳腺癌的发病风险，主要适用于高危人群。

(1) 适用人群：① Gail模型评估5年乳腺癌发病风险≥1.67%；② 既往有乳腺不典型增生（atypical ductal hyperplasia, ADH）、LCIS等癌前病变；③ 携带BRCA1/2等乳腺癌易感基因突变；④ 有较强的家族史但未进行基因检测的高风险个体。

(2) 药物选择与方案：① 他莫昔芬（tamoxifen, TAM）：剂量为20 mg/d，连续服用5年；或5 mg/d，连续服用3年。适用于绝经前及绝经后女性，可显著降低ER阳性乳腺癌风险。需注意监测子宫内膜增厚及血栓形成风险。② 雷洛昔芬（raloxifene）：剂量为60 mg/d，连续服用5年。仅适用于绝经后女性，对骨骼具有保护作用，血栓形成风险低于TAM。③ 芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor, AI）：如依西美坦（25 mg/d）或阿那曲唑（1 mg/d），连续服用5年。适用于绝经后女性，尤其适用于不能耐受TAM或雷洛昔芬者。

(3) 注意事项：化学预防应在充分评估个体风险与获益后进行，由专科医生指导使用并定期随访。需特别关注药物可能带来的不良反应，如潮热、子宫内膜病变、骨质疏松、静脉血栓等。

1.6.3 预防性手术

预防性手术适用于经遗传咨询和多学科评估确认的极高危人群。

(1) 预防性双乳切除术

适用人群：BRCA1/2突变携带者、其他高外显率基因突变（如TP53、PTEN等）或有强烈家族史且经评估手术获益显著者。

手术方式：可选择保留乳头乳晕复合体的皮下切除或全乳切除术，同期或二期进行乳房重建。

风险降低效果：可降低90%以上的乳腺癌发病风险。

(2) 预防性卵巢切除术

适用人群：主要适用于BRCA1/2突变携带者，可同时降低乳腺癌和卵巢癌风险。

手术时机：一般建议在完成生育后或35~40岁进行。

风险降低效果：可降低50%左右的乳腺癌发生风险和80%以上的卵巢癌发生风险。

(3) 术前评估与心理支持

预防性手术是一项重大决策，应在遗传咨询、多学科会诊和心理评估的基础上进行。需充分告知患者手术的利弊、术后外观与功能影响、重建选项及长期随访计划。

1.6.4 高危人群管理与遗传咨询

遗传咨询与基因检测：对符合遗传性乳腺癌筛查标准的个体，应提供遗传咨询和基因检测服务，以明确遗传风险并制定个体化管理策略。

强化筛查：高危人群应提前开始筛查（如30~35岁），推荐每年1次乳腺MRI联合X线或超声检查。

1.6.5 公众教育与健康促进

建议通过医疗机构、社区组织和媒体渠道，广泛开展乳腺癌防治知识宣传，提高女性对乳腺癌危险因素、早期症状和预防策略的认知。鼓励建立健康档案、定期自查和参与筛查项目，形成“防重于治”的社会共识。

2 常规乳腺X线检查和报告规范

2.1 乳腺X线检查技术规范

2.1.1 摄片前准备工作

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（medial craniocaudal, MCC）位、外侧头足（lateral craniocaudal, LCC）位、乳沟（cleavage）位及假体植入后的假体推移（Eklund）位等。为了进一步评价在以上常规摄影中显示出的异常改变，可采用一些特殊的摄影技术。其可在任何投照体位上进行，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 诊断报告书写规范

参照美国放射学会制定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、结构扭曲、不对称等异常表现的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，仅在一个投照位置上见到，在其被确定具有三维占位特征之前，应描述为“不对称”。X线检查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）；临床所触及的肿块，X线图像上亦可能因为肿块被腺体实质遮蔽而未能显示。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、密度和大小4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) 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。

(4) 星芒状或毛刺：从肿块边缘发出放射状线影。

2.2.1.2 肿块形态描述

肿块形态描述包括卵圆形、分叶形、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容积的乳腺组织相比分为高密度、等密度、低密度（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。

2.2.1.4 肿块大小描述

建议对肿块大小进行双径线测量。肿块大小对乳腺良、恶性的鉴别无明确意义，但在影像学检查报告中需提示临床以利于对乳腺原发肿瘤（T）进行分期。

2.2.2 钙化

对钙化的描述应从类型和分布两方面进行。

2.2.2.1 钙化类型

可分为典型良性钙化和可疑形态钙化。典型良性钙化可不予描述，但当这些钙化可能会引起临床医师误解时，也需要描述。

(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，切线位时位于皮肤内。② 血管钙化：管状或轨道状，与血管相连续。③ 粗大钙化：直径 >1.0 mm，多为退变的纤维腺瘤。放疗后、外伤后及手术后的乳腺出现形态不规则的较大钙化也归类于此，可呈中空状改变。④ 粗棒状钙化：连续呈棒杆状，偶可呈分支状，直径通常 >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岁以上的女性。⑤ 圆形钙化：直径 <1.0 mm。没有前片比较时，孤立集群的圆形钙化可能为良性，建议随访；如果为新发、数量增多、呈线样或段样分布、邻近乳腺恶性病变时则需要活检。⑥ 环形钙化：呈圆形或卵圆形，边缘光整，中心透亮。壁厚 <1.0 mm，常见于脂肪坏死或囊肿；壁厚 ≥ 1.0 mm，可见于油脂性囊肿或单纯性囊肿。⑦ 分层钙化：在CC位表现不明显，为圆形、点状或絮状的高密度沉积物，在MLO位或 90° 侧位片上边界明确，表现为半月形、新月形、弧线形或线形，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，典型者为线形或

管形，绳结样改变常见。

(2) 可疑形态钙化有以下表现：

① 不定形钙化：小而模糊，双侧、弥漫分布多为良性表现，如呈段样、线样及集群样分布时宜进一步活检，其恶性的阳性预测值（positive predictive value, PPV）约为20%，BI-RADS分类应为4B类。② 粗糙不均质钙化：钙化多介于0.5~1.0 mm，比粗大钙化小些，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类。③ 细小多形性钙化：比不定形钙化更可疑，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类。④ 细线样或细线分支状钙化：表现为细而不规则的线样钙化，直径小于0.5 mm，常不连续，有时也可呈分支状，提示钙化存在于被乳腺癌侵犯的导管腔内，其恶性的PPV约为70%，BI-RADS分类应为4C类。

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、散在分布的圆形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（长径>2 cm）分布的钙化，与导管走行不一致，累及一个象限大部分区域甚至超过1个象限，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1 cm内至少有5枚钙化，或大量钙化分布在≤2 cm空间内，良性、可疑形态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，多为可疑分布钙化。当钙化形态为血管钙化或大杆状钙化时则为良性。

(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个段叶上的多灶性恶性病变中。段样分布的钙化，恶性的可能性会增高。尽管良性分泌性病变也会有段样分布的钙化（常见于大杆样钙化），但如果钙化的形态区别于特征性良性病变时，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，或在腺体的边缘扭曲、僵直。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

瘢痕的象征，应建议活检。

2.2.4 对称性征象

2.2.4.1 不对称

与对侧乳腺对比，仅在一个投照位上可见的不对称结构，80%可能是正常组织的重叠所致。

2.2.4.2 大团状不对称

较大范围腺体量的不对称，至少达1个象限，但不像肿块一样有外凸边界，且不伴有其他征象，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

CC位和MLO位均显示且表现相仿，并且缺少真性肿块特有的外凸边缘改变，常为内凹，比大团状不对称范围小。它可能代表的是正常的腺体岛（尤其当其中含有脂肪时），也可能是潜在的真性肿块或结构扭曲等病变，因此在缺乏特征性的良性征象时，往往需要进一步检查。筛查发现的局灶性不对称，如果后续诊断性数字乳腺X线摄影（digital mammography, DM）或超声检查没有发现其他伴随征象，则应评为BI-RADS 3类，建议短期随访。2~3年随访表现相仿的局灶性不对称，恶性可能性基本为0%。

与前片相比，新发、增大的或比以前更致密的局灶性不对称，约15%被证实是恶性的，其恶性的PPV约为13%。除非有特征性的良性改变，这类情况都需要进一步的影像学评估甚至活检。

2.2.5 淋巴结

包括腋窝淋巴结与乳腺内淋巴结，需要描述正常与异常，且需要报告淋巴结的位置和大致数量。腋窝和乳腺内淋巴结典型表现为：边界清楚、肾形、密度均匀，可见淋巴结门内脂肪所致的透亮切迹，短径常<1 cm。许多正常的小淋巴结可以看不到淋巴结门。当淋巴结较大，但其大部分为脂肪替代时，仍为良性改变。乳腺内淋巴结可见于乳腺任何部位，以外上象限、腋尾区最常见，常与静脉伴行。异常淋巴结的参考标准为：与同侧（当前或既往乳腺恶性病变患侧）或对侧淋巴结相比，主观评估形态不对称（包括不对称性皮质增厚、形态变圆增大或淋巴结门消失）或异常增大。新发、增大、形态更圆的肿大淋巴结需特别注意，建议进一步评估。

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。摄片的技术员应该添加备注，建议在皮肤病变处放一个不透X线的标志。

2.2.7 扩张导管

管状或分支样结构可能代表扩张或增粗的导管, 分为单发与多发。单发扩张导管在不伴有临床症状且不伴有其他可疑影像学征象的情况下一般为良性改变, 可予以随访。但如果伴有其他可疑的临床症状 (如乳头滴血性液体) 或伴有其他可疑影像学征象 (如伴有肿块, 或超声可见血流信号) 时, 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)], 可建议活检。

2.2.8 伴随征象

伴随征象包括皮肤凹陷、乳头凹陷、皮肤增厚、小梁结构增粗。可作为肿块、不对称、结构扭曲和钙化的伴随征象, 也可单独存在。

2.3 病灶的定位

一个明确的病灶必然是三维立体地存在于乳腺内的, 如在两个投照位上均被看到即可以证实, 尤其在两个相互垂直的投照位均显示时则更为确定。需要明确4点:

① 哪一侧乳腺: 左侧、右侧或双侧。② 部位: 根据象限和钟面两者结合定位。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 (因左、右侧乳房的不同而异)。乳晕后区、中央区和腋尾区不要求象限或钟面定位。③ 深度: 与胸壁平行 (CC位) 或者与胸大肌平行 (MLO位) 均等分为前、中、后3带, 分别代表乳腺前1/3、中1/3、后1/3。乳晕后区、中央区和腋尾区不要求深度定位。④ 与乳头的距离: 测量病灶前缘与乳头基底的距离。

2.4 乳腺X线检查报告的组成

应包括病史、检查目的、投照体位、纤维腺体构成分型、任何重要的影像所见及与既往影像检查对比的结果, 最后是评估类别和建议。报告措辞应当简洁, 使用专业术语词典中的标准词汇。应清楚地描述任何有意义的发现, 如有前片, 应对比有无变化。如果同时进行过超声和乳腺MRI检查, 在报告中应予以提及。乳腺X线诊断报告范本见附录II。

2.4.1 检查目的

在DM报告中, 建议使用结构化临床适应证来简要说明本次检查的目的, 即指明检查的主要适应证, 并进一步指出具体的亚分类适应证, 并补充必要的相关病史。主要适应证包括以下3大类:

① 无症状筛查 (如高危人群乳腺癌筛查

等)。② 诊断性检查 (如筛查后的召回检查, 临床或其他影像学检查发现异常的评估等)。③ 已知乳腺恶性病变的诊断性检查 (如新辅助治疗前后的评估等)。

2.4.2 乳腺密度

对整个乳腺纤维腺体构成的整体情况简明描述, 应基于最致密区域遮蔽病灶的可能性, 而非整个乳房的腺体占比进行评估, 有助于判断X线诊断的可靠程度。乳腺X线片对小病灶的检出效能随着乳腺腺体致密程度的上升而下降。可分为4型:

① a型 (脂肪型): 乳房内几乎全为脂肪组织。② b型 (纤维腺体散在分布型): 纤维腺体散在分布在乳房内; ③ c型 (不均匀致密型): 纤维腺体不均匀地分布在乳房内, 很有可能遮蔽非钙化小肿块。④ d型 (极致密型): 纤维腺体非常致密, 会降低乳腺X线检查的敏感性。如果双侧评估不一致, 以更致密侧乳腺的评估结果为准。

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, 伴随征象, 定位。
- (2) 钙化: 形态 (典型良性或可疑形态钙化), 分布, 伴随征象, 定位。
- (3) 结构扭曲: 伴随征象, 定位。
- (4) 不对称征象: 伴随征象, 定位。
- (5) 淋巴结: 正常或异常, 大致数量, 定位。
- (6) 皮肤病变: 定位。
- (7) 扩张导管: 单发或多发, 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

应该对每个病灶进行完整地评估和分类。

2.4.5.1 评估是不完全的

BI-RADS 0类: 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。常在筛查情况下应用, 在诊断性检查中, 不建议多使用0类。推荐的其他影像学检查方法包括X线局部加压摄影、放大摄影、特殊投照体位和超声检查等。在中国, 一些女性乳房内脂肪较少, 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、乳腺断层摄影、对比增强乳腺X线摄影及MRI等) 进一步检查, 也可将其归为0类。

2.4.5.2 评估是完全的

(1) BI-RADS 1类: 阴性, 无异常发现。乳腺是对称的, 无肿块、结构扭曲, 无可疑钙化。恶

性的可能性为0%。

(2) BI-RADS 2类：也是“正常”的评价结果，但有良性改变，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类：只适用于几乎可以确定的良性病变，恶性可能性为0%~2%。放射科医师通常期望此类病变在短期（小于1年，一般为6个月）随访中稳定或缩小以证实先前的判断。包括不可触及的边缘清楚的无钙化的肿块、局灶性不对称、孤立集群分布的圆形钙化。3类病变的常规处理程序为：首先DM短期随访（一般为6个月），6个月后继续常规随访，此后也可改为每12个月乃至2年以上随访，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类：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%。可细分为：

① 4A类：其恶性的可能性为2%~10%，活检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脓肿。② 4B类：其恶性的可能性为10%~50%。需要对病理学检查结果与影像学表现严格对照，良性病变的判定取决于影像学与病理学检查的一致性，如果病理学检查结果与影像学表现符合，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；如穿刺活检结果为乳头状瘤、不典型增生等，则进一步的切除活检就是必需的。③ 4C类：更加怀疑为恶性，但还未达到5类那样典型的病变，其恶性的可能性为50%~95%，包括边缘模糊、形态不规则的实性肿块或新出现的细线样钙化，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，需要与病理科讨论，作进一步的分析。

(5) BI-RADS 5类：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线分支状钙化、不规则星芒状肿块伴多形性钙化。

(6) BI-RADS 6类：用来描述活检已证实为恶性的影像学评估，主要是评价活检后，或监测术前新辅助治疗（包括治疗前、治疗中、治疗后）的影像学改变。BI-RADS 6类不适用于对恶性病灶完全切除（肿块切除术，且经过规范化病理学评估）后的检查。手术后病理学检查切缘为阴性的病例，其最终的评估应该是BI-RADS 3类（可能良性）或2类（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类（可疑恶性）或5类（高度提示恶性），可建议活检或手术干预。

3 乳腺超声检查和报告规范

3.1 超声检查的仪器

常规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或更高，但在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。注意检查范围要全面，不要漏检，同时应检查腋下淋巴结的情况。必要时可检查锁骨上下及颈部淋巴结。

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，检查内容包括：病灶的位置、大小或范围的测定，以及边界、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条径线。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以彩色及能量多普勒超声检查, 观察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及血流灌注情况, 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, 包括与乳头中央的距离、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两个有特征的不同方向的切面, 应尽量完整地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进行过全面的超声检查。

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检查报告中予以详细描述, 最后综合各种检查结果得出超声检查的诊断结论, 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学性质判断。

3.4 超声诊断报告的规范

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

3.4.1 乳腺超声的回声模式

乳腺声像图表现存在个体差异, 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 正常乳腺组织的声像图表现

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, 脂肪组织呈等回声, 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, 筋膜间脂肪呈等回声。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 异常乳腺组织的声像图表现

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大径线和与之垂直的最大径线的比值)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: 如病灶与周围组织间没有明确的界限则定义为不清晰, 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、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的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止一种的表现，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谓之钙化，一般认为 ≥ 0.5 mm的钙化属于粗大钙化，大钙化可能会伴有声影， < 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、短棒状或弧形等，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) 病变区域有明显增强的血流信号。

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、仪器灵敏度设定等，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会明显增多，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选择相关技术。

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

超声检查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, 并结合中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类: 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, 如出现下列情况则需要进一步进行其他检查: 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类: 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类: 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个月随诊。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学上变化不大的结节可能为纤维腺瘤等。

(3) BI-RADS 3类: 可能良性病灶。建议短期复查(3~6个月)及加行其他检查。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此类。

(4) BI-RADS 4类: 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类即建议进行病理学检查, 包括细针抽吸细胞学检查、空芯针活检、手术切除活检以明确诊断。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此类, 目前可将其划分为4A类、4B类及4C类。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此类, 其恶性符合率为2%~10%; 4B类难以根据声像图来明确良恶性,

其恶性可能性为10%~50%; 4C类提示恶性可能性较高, 其恶性可能性为50%~94%。

(5) BI-RADS 5类: 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 $\geq 95\%$, 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活检)或手术治疗。

(6) BI-RADS 6类: 已经活检证实为恶性。此类用于经过活检已证实为恶性, 但还未进行局部治疗的影像学评估。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 乳腺超声检查报告的组成

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、年龄和诊疗记录号码等。

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、与乳头的距离)和大小(至少两个径线, 大者最好三个径线), 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,

声像图上应有完整的各种条件记述及位置标识。

3.7 报告范例

超声描述：左乳头上方（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，彩色多普勒超声未见明显的血流信号。

超声提示：双乳增生伴左乳实质占位性病变（BI-RADS 3类），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

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性和多中心性肿瘤，有助于显示和评价肿瘤对皮肤、乳头、胸肌筋膜、胸肌及胸壁的侵犯情况。

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为精准。

4.1.4 腋窝淋巴结转移，原发灶不明者

当腋窝发现转移性淋巴结，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可能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 保乳手术患者的应用

保乳手术前MRI的应用可以更为精准地确定病灶范围；保乳术后定期随访，则较常规影像技术更有利于鉴别肿瘤复发与术后瘢痕。

4.1.6 乳房成形术后随访

对于乳房假体植入术后的患者，MRI有助于植入假体完整性的评价并判断是否发生乳腺癌。对自体重建后的皮瓣评估，MRI也是最优的一种影像学技术。

4.1.7 高危人群筛查

高危人群乳腺癌筛查年龄常较非高危人群更为提前，MRI有助于高危人群的早期筛查。

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，且对此靶病灶行超声检查和X线检查仍

不能发现异常者。

4.2 乳腺MRI检查的禁忌证

(1) 妊娠期女性。

(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) 幽闭恐惧症患者。

(4) 对MRI对比剂（钆螯合物）有过敏史者。

(5) 一般情况很差，无法配合俯卧，不能耐受MRI检查者。

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

了解患者病史，包括症状、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内分泌治疗史，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、乳腺超声检查等）。

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：由于绝经前女性乳腺背景实质强化受月经周期的影响，建议绝经前女性尽量在月经周期第2周（第7~14天）进行MRI检查。

4.3.2 MRI检查

4.3.2.1 设备要求

采用高场1.5 T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，以便必要时可以在侧方进行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，并尽量保持双侧对称。

4.3.2.3 成像序列

一般包括标准全序列对比增强（contrast-enhanced, CE）MRI、简短序列CE-MRI等。其中，全序列CE-MRI应当在经过三平面（横断位、矢状位、冠状位）定位扫描后，首先对双乳行横断位扫描，包括以下序列：T1WI不抑脂序列、T2WI抑脂序列、T1WI增强扫描序列。增强扫描序列需要有增强前的蒙片，时间分辨率60 s左右，增强后至少有2个T1WI增强序列，建议行等体素无间隔扫描（可以多平面重建），最后行双乳矢状位高分辨率扫描。增强扫描要求Gd-对比剂团注，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。简短序列CE-MRI没有标准定义,但检查时间更短(应小于10 min),且至少包含T1WI增强前蒙片和1个早期T1WI增强序列。扩散加权序列可作为CE序列的补充,建议 b 值用 800 s/mm^2 。

4.3.2.4 后处理

动态增强曲线分析,将病灶最可疑区域设为感兴趣区(region of interest, ROI),一般应避免肉眼可见的病灶内出血、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,绘制动态增强曲线。曲线判读分两部分,即早期强化和延迟强化。早期强化指注入对比剂后最初2 min或曲线开始变化前的强化率,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%)。曲线后面部分为延迟强化,也分成3种状况,包括持续型(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(随时间推移呈平台改变,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),流出型(强化达峰后信号强度迅速下降且下降范围大于峰值点的10%以上)。

减影图:用增强后各个期相的图像与增强前的蒙片相减所获得的图像,有利于观察病灶是否真正强化以及强化的程度。

最大信号投影(maximum intensity projection, MIP):是对同一期别容积扫描的乳腺进行最大信号投影所产生的三维图像,可以比较直观地显示乳腺内病灶的空间位置,同时显示双侧乳腺内的血管分布情况,对明确病灶性质有一定的鉴别诊断价值。MIP图可以根据需要,利用不减影的图像获得,也可以用减影的图像获得。

表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值测量:扩散加权序列扫描完成后,会生成扩散加权图像和相应的ADC图像。基于ADC图像针对病灶或者对照区域,取ROI可以测量相应的ADC值,单位为 mm^2/s 。

4.4 诊断报告书写规范

目前的MRI诊断报告书写规范参照美国放射学会制定的乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)。形态特征的描述根据增强后的病灶形态进行,并将病灶分为肿块和非肿块强化两大类。形态特征分析则根据增强前T1WI、T2WI上的信号特点及增强后的表现,以及DWI、ADC图

所见,ADC值和动态增强曲线等进行综合分析。一般情况下,形态特征的权重要高于动态增强曲线,但对于形态特征判断困难者,动态增强曲线类型有一定的参考价值。乳腺MRI诊断报告范本见附录IV。

4.4.1 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。从大小、形状(卵圆形、分叶形、圆形或不规则形)、边缘(光整、模糊或星芒状)、内部强化模式(均匀、不均匀、低信号分隔或厚壁环形强化)和T2信号强度(高、不高)五个方面来描述。不规则的形状、模糊和星芒状的边缘、内部强化不均匀,以及厚壁环形强化是偏恶性的征象。T2WI高信号的肿块如果是卵圆形或分叶形、边界清晰,且表现为均匀强化或低信号分隔强化时,是偏良性的征象。建议对肿块大小进行三径线测量(左右径 \times 前后径 \times 上下径)。

4.4.2 非肿块强化

当乳腺内出现不具备肿块特征的强化时,称为非肿块强化,一般占位效应不明显。分类主要依据其分布特征(局灶性、线样、段样、区域性或弥漫性)、内部强化模式(均匀、不均匀、集群卵石样或成簇环状)、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。分布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。内部强化模式中的集群卵石样强化和成簇环状强化为偏恶性的征象。

4.4.3 淋巴结

包括腋窝淋巴结、乳腺内淋巴结和内乳区淋巴结,需要描述正常与异常,且需要报告淋巴结的位置和大致数量。此外,腋窝淋巴结需要根据与胸小肌的关系报告位置分组:

① I组:胸小肌外侧的外下方。② II组:胸小肌的前方或后方。③ III组:胸小肌内缘的内上方。异常淋巴结的标准参考乳腺X线摄影章节描述。内乳区淋巴结大小异常目前没有明确的评价标准,小样本研究表明乳腺癌患者内乳区淋巴结短径大于5 mm时具有较好的阳性预测价值。

4.4.4 其他良性征象

其他良性征象有T1增强前高信号导管、囊肿、术后积液(血肿/血清肿)、治疗后皮肤增厚及小梁增粗、不强化的肿块、含脂肪的病变、皮肤病变、异物位置无信号影(异物/金属夹等)等。

4.4.5 伴随征象

伴随征象有乳头内陷、乳头侵犯，皮肤增厚、皮肤内陷、皮肤侵犯、胸肌侵犯、胸壁侵犯和瘤周水肿等，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影响术前分期及治疗方式的选择。

4.4.6 病灶定位

(1) 病灶患侧：先定位病变位于哪一侧乳房。

(2) 病灶位置：乳房确定后，则继续将病灶定位在以下区域：包括外上、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，分别是乳晕后区、中央区 and 腋尾区。乳晕后区和中央区均位于从乳头向胸壁垂直的中轴线上，乳头基底后方2 cm范围内是乳晕后区，2 cm后则是中央区。腋尾区位于乳腺外上近腋下的乳丘内。此外，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、右侧乳房的的不同）。

(3) 病灶深度：在横断位或矢状位上，将乳房均分为前带、中带、后带，给病灶进行深度定位。一般需测量病灶前缘与乳头的距离。

4.5 乳腺MRI报告的组成

乳腺MRI报告内容应包括病史简述、检查目的、扫描技术、乳房的纤维腺体构成、背景实质强化、任何异常的影像学发现、与既往检查（包括常规影像学检查）对比，最后是评估分类和处理建议。报告措辞应当简洁，使用BI-RADS术语词典中的标准词汇。类似乳腺X线摄影和超声，同样建议在MRI中使用结构化临床适应证来简要说明本次检查的目的。可行的话，MRI诊断报告应当与临床检查、X线和超声检查结果相参照，特别强调对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要作出评估，对非一致的病灶尤其需要强调，以提醒临床医师注意。应重视背景实质强化对MRI检出敏感性的影响，背景实质强化分成轻微、轻度、中度和明显4个等级。随着注入对比剂时间的推移，背景实质强化的程度和范围会逐渐增强增大，并且一般两侧对称。总体上明显的背景实质强化会增加乳腺MRI检查的“回叫率”，但是恶性病灶的检出并不会受到显著的影响。与乳腺X线检查一样，乳腺MRI的检查结果即BI-RADS分类也分为0~6类共7个类别。

4.5.1 评估不完全

BI-RADS 0类：需要进一步行影像学评估。一般MRI检查后较少用这个分类。但在一些特殊的情况下可以使用这个评估，如使用合适的扫描技术再进行一次MRI检查，参考既往乳腺X线和超声检查结果进行对比等。

4.5.2 评估完全

(1) BI-RADS 1类：阴性。

(2) BI-RADS 2类：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。这一分类无恶性征象发现。

(3) BI-RADS 3类：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，但需要通过影像学检查随访确认其稳定性。较可疑者可3个月后随访，一般是6个月后复查。

(4) BI-RADS 4类：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，建议进行活检，此类病灶的恶性概率为2%~95%。建议将病灶细分为4A类（恶性概率为2%~10%）、4B（恶性概率为10%~50%）和4C类（恶性概率为50%~95%）。

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

(6) BI-RADS 6类：已通过活检证实为恶性，但还需要再行扩大手术的病例，MRI检查的目的在于评估是否有残存病灶。也可以用于病理学检查证实为乳腺癌，需要进行新辅助治疗效果评估的病灶。

针对已知BI-RADS 6类病变同侧的额外邻近发现（additional close findings, ACF），则根据ACF大小及其与已知病灶的距离，给出不同的分类。当ACF同时符合与已知恶性病变形态学相似、与已知恶性病变距离 \leq 2 cm、增加总范围 \leq 2 cm、不会改变临床管理条件时，ACF可同样给出BI-RADS 6类，但要完整地描述病灶大小及与已知恶性病变的关系，并避免使用卫星灶这样的术语。但是当ACF与已知恶性病变距离 $>$ 2 cm或增加总范围 $>$ 2 cm，或者会改变临床管理方案时，则根据ACF的形态等特征，对其给出单独的BI-RADS分类。

5 影像学引导下的乳腺活体组织病理学检查指南

影像学引导下乳腺活体组织病理学检查一般是指在乳腺X线、超声和MRI影像引导下进行乳

腺活体组织的病理学检查(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病灶活检

(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线影像引导下乳腺病灶活检

(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线检查发现其他类型的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部位有可疑病灶,也可考虑活检。

(4) 乳房体检扪及肿块,超声未提示有病灶,且乳腺X线摄影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

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

5.2 对影像学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MRI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,如果仍未能明确,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

弹射式空芯针活检系统(推荐规格14 G),真空辅助乳腺定向活检系统(推荐规格8~13 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) 核对和确认影像学资料,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) 术前进行血常规检查和凝血功能实验室检查。

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) 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范围内。

(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,避免术中快速冷冻切片病理学检查,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(弹射式空芯针活检系统、真空辅助乳腺定向活检系统等),确保精度和准度。

(4) 术前血液学检验指标:血常规检查和凝血

功能实验室检查。

5.4.3 术中注意事项

(1) 选择切口, 采用就近原则, 同时还需考量活检后的美观性。

(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, 保证病理学诊断的需要。有条件的中心, 应该在活检部位放置金属标记物。对于高度怀疑为恶性的病灶, 若微创切除者, 建议残腔放置标记夹定位。

(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。微创切净者加压包扎至少3~5 d, 多发肿块切净者可延长至7 d左右。

(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10%甲醛溶液固定, 送检。如一侧乳房有多个肿物行麦默通微创旋切时, 应标记手术切除顺序, 标本分别标号并分装在不同的容器内, 用10%甲醛溶液固定, 送检。

6 乳腺癌病理学诊断报告规范

6.1 标本类型及固定

6.1.1 标本类型

日常工作中常见的乳腺标本类型包括空芯针活检标本、真空辅助微创活检标本和各种手术切除标本〔乳腺肿物切除术、乳腺病变保乳切除术、乳腺单纯切除术和乳腺改良根治术标本、前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 标本、腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND) 标本〕。

6.1.2 标本固定

穿刺或切除后的乳腺组织应立即固定 (不得超过1 h)。应选择足够的磷酸盐缓冲生理盐水 (PBS) 配制的4%中性甲醛固定液。对于切除标本, 应将其每隔5 mm切开, 宜用纱布或滤纸将相邻的组织片分隔开, 以保障固定液的充分渗透和固定。固定时间6~72 h。

6.2 取材及大体描述规范

接收标本时, 必须核对患者姓名、床位号、住院号、标本名称及部位。

6.2.1 空芯针活检标本

(1) 大体检查及记录: 标明穿刺组织的数目, 每块组织的大小, 包括直径和长度。

(2) 取材: 送检组织全部取材。空芯针活检标

本不宜行术中快速冷冻切片病理学检查。

6.2.2 真空辅助微创活检标本

(1) 大体检查及记录: 标明活检组织的总大小。

(2) 取材: 送检组织全部取材。如临床送检组织标记“钙化”及“钙化旁”, 需记录注明, 并将其分别置于不同的包埋盒中。真空辅助微创活检标本不宜行术中快速冷冻切片病理学检查。

6.2.3 乳腺肿块切除标本

(1) 大体检查及记录: 按外科医师的标示确定送检标本的部位。若未标记, 应联系外科医师明确切除标本所在的部位。测量标本三个径线的大小; 若带皮肤, 应测量皮肤的大小。测量肿瘤或可疑病变三个径线的大小。记录肿瘤或可疑病变的部位和外观。记录每块组织所对应的切片总数及编号。

(2) 术中快速冷冻切片病理学检查取材: 沿标本长轴每隔5 mm做一个切面, 如有明确肿块, 在肿块处取材。如为钙化灶, 宜对照X线摄片对可疑病变取材。如无明确肿块, 在可疑病变处取材。

(3) 常规石蜡包埋组织标本取材: 若肿块或可疑病变最大径小于或等于5 cm, 应至少每1 cm取材1块, 必要时 (如DCIS) 宜将病变部位全部取材后送检。若肿块或可疑病变最大径大于5 cm, 应每1 cm至少取材1块, 必要时需补充取材甚至全部取材。乳腺实质的其他异常和皮肤均需取材。

6.2.4 乳腺病变保乳切除标本

6.2.4.1 大体检查及记录

(1) 按外科医师的标示确定送检标本的部位。若未标记, 应联系外科医师明确切除标本所在的部位。

(2) 测量标本三个径线的大小, 若附带皮肤, 也需测量皮肤的大小。

(3) 根据临床标记, 正确放置标本, 建议将标本各切缘 (表面切缘、基底切缘、上切缘、下切缘、内切缘、外切缘) 涂上不同颜色的染料。

(4) 按从表面到基底的方向, 沿标本长轴每隔5 mm做一个切面, 将标本平行切分为若干块组织, 并保持各块组织的正确方向和顺序。

(5) 仔细查找病灶, 并测量肿瘤三个径线的大小; 若为化疗后标本, 则测量瘤床大小; 若为局切后标本, 则描述残腔大小及有无残留病灶。

(6) 测量肿瘤、瘤床或残腔距各切缘的距离, 观察最近切缘。

(7) 记录每块组织所对应的切片编号及对应取材内容。

6.2.4.2 取材

(1) 切缘取材：保乳标本切缘取材主要有两种方法：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6处标本切缘涂上不同颜色的染料，以便在镜下观察时能根据不同颜色对切缘作出准确的定位，并正确测量肿瘤和切缘的距离。保乳手术标本病理学检查报告中需明确切缘状态（阳性或阴性）。“阳性切缘”是指墨染切缘处有DCIS或浸润性癌侵犯。“阴性切缘”的定义并不一致，但多数指南或共识中将墨染切缘处无肿瘤定义为“阴性切缘”。对于切缘阴性者，建议报告切缘与肿瘤的距离，应尽量用客观的定量描述，而不建议用主观描述（如距切缘近等）。

(2) 垂直切缘放射状取材（图1A）：根据手术医师对保乳手术标本所做的方位标记，垂直于基底将标本平行切成多个薄片（建议间隔5 mm），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，大体离肿瘤较远处的切缘抽样取材，镜下观察时准确测量切缘与肿瘤的距离。“垂直切缘放射状取材”的优点是能准确地测量病变与切缘的距离，缺点是工作量较大，且对大体离肿瘤较远的切缘只是抽样取材。

(3) 切缘离断取材（图1B）：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，缺点是不能准确地测量病变与切缘的距离。

(4) 肿瘤及周围组织取材：若肿块或可疑病变最大径小于或等于5 cm，应沿肿瘤或可疑病变的最大切面至少每1 cm取材1块，必要时（如DCIS）宜全部取材后送检。若肿块或可疑病变最大径大于5 cm，则每1 cm至少取材1块；如已诊断为DCIS，建议将病灶全部取材。若为新辅助治疗后标本，则参照《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识（2020版）》（附录V-A）进行取材。若为手术残腔：送检代表性的切面，包括可疑的残留病灶。

(5) 补充切缘取材：若首次切除时为阳性切

缘，需再次送检切缘。补充切缘亦可作为单独的标本同切除组织一同送检。若外科医师已对补充切缘中真正的切缘做了标记，可用染料对真正切缘处进行涂色，垂直于标记处切缘将标本连续切开并送检。如果标本较小，所有组织应全部送检。

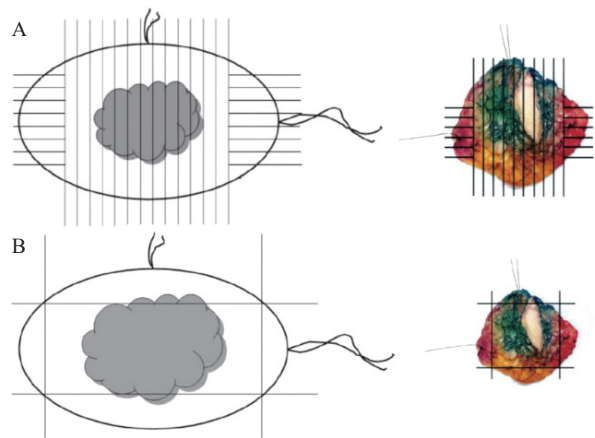


图1 垂直切缘放射状取材（A）和切缘离断取材（B）

6.2.5 乳腺切除术（包括单纯切除术和改良根治术）

6.2.5.1 大体检查及记录

按正确的方向摆放标本以便识别肿瘤所在的象限：改良根治术标本可通过识别腋窝组织来正确定位（腋窝组织朝向对外上方）。单纯切除术标本，需根据外科医师的标记来定位，若未标记方向，则应与外科医师联系以确定标本的正确方向。建议标本的基底切缘涂上染料以便镜下观察切缘情况。测量整个标本及附带皮肤、腋窝组织的大小。描述皮肤的外观，如有无手术切口、穿刺点、瘢痕、红斑或水肿等。从基底部水平切开乳头，取乳头水平切面组织一块以观察输乳管的横断面，而后垂直于乳腺表面切开乳头其他组织。描述乳头、乳晕的外观，如有无破溃及湿疹样改变等。垂直于基底将标本切成连续的薄片。记录病灶所在象限位置，描述肿瘤的特征（质地、颜色、边界、与皮肤及深部结构的关系）。若有明确肿块，则测量肿瘤三个径线的大小；若为化疗后标本，则测量瘤床大小；若为局切后标本，则描述手术残腔大小及有无残留病灶。测量肿瘤、残腔、瘤床距最近表面切缘及基底切缘的距离，描述非肿瘤乳腺组织的情况。将腋窝脂肪组织同标本离断后，仔细寻找淋巴结，对规范的腋窝清扫标本宜至少找到10枚淋巴结。描述淋巴结的总数目及最大径范围、有无融合、有无与

周围组织粘连。注意需附带淋巴结周围的结缔组织。

6.2.5.2 取材

原发肿瘤和手术残腔的取材：若为肿瘤，送检肿瘤的最大切面；若肿块或可疑病变最大径小于或等于5 cm，应至少每1 cm取材1块，必要时（如DCIS）宜全部取材后送检。若标本肿块或可疑病变最大径大于5 cm，则每1 cm至少取材1块，如已诊断为DCIS，应将病灶全部取材。若为化疗后瘤床，则参照《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识（2020版）》取材。若为手术残腔，送检代表性的切面，包括可疑的残留病灶。对其余组织的异常病灶、乳头、距肿瘤最近处表面被覆皮肤、距肿瘤最近处基底切缘进行取材，尽可能取切缘的垂直切面。周围象限乳腺组织每个象限代表性取材1块。腋窝淋巴结：若淋巴结肉眼观察为阴性，则送检整个淋巴结进行组织学检查；若淋巴结肉眼阳性，则沿淋巴结最大径剖开后取组织送检，注意需附带淋巴结周围的结缔组织，以便识别淋巴结被膜外的肿瘤转移灶。

6.2.6 SLNB

(1) 乳腺癌SLNB已逐渐取代传统的ALND来评估早期乳腺癌患者的区域淋巴结情况，SLNB阴性者可避免ALND。

孤立肿瘤细胞（isolated tumor cells, ITC）：淋巴结中的肿瘤病灶直径 ≤ 0.2 mm，且单张切片上的肿瘤细胞 < 200 个。美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）定义其为 $pN_{0(i+)}$ 。

微转移：肿瘤转移灶最大径 > 0.2 mm，但不超过2 mm。AJCC定义其为 pN_{1mi} 。

宏转移：肿瘤转移灶最大径 > 2 mm。

(2) 术中病理学评估：前哨淋巴结活检术中病理学评估的主要目的是检测出淋巴结中的转移病灶，以避免二次手术。

术中病理学评估的方法主要包括术中细胞印片、术中快速冷冻切片病理学检查和术中一步核酸扩增法：

① 术中细胞印片：将淋巴结每间隔2 mm切成若干片组织（图2），仔细检查每片组织上是否存在肉眼可见的转移灶，对每个切面行细胞印片检查。术中细胞印片的优点是可保全整个淋巴结组织，对组织基本无损耗，可对淋巴结的不同切面取材，价廉，所需时间短，制作流程简单；缺点是在印片的高细胞背景下辨认出分散的癌细胞（如小叶癌）有一定难度。术中细胞印片有很

好的诊断特异性和准确率，但对微转移和ITC的敏感性较低。

② 术中快速冷冻切片病理学检查：将淋巴结每间隔2 mm切成若干片组织，仔细检查每片组织上是否存在肉眼可见的转移灶，每片组织制成冷冻切片进行病理学评估。术中快速冷冻切片病理学检查的优点是诊断特异性好、有较高的准确率，能够避免因假阳性而造成不必要的ALND；缺点是组织损耗，用时长，费用较高，且难以评估脂肪化的淋巴结等。

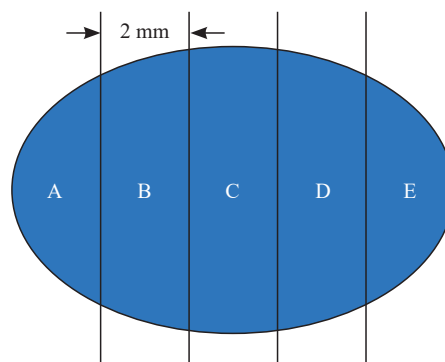


图2 将前哨淋巴结每间隔2 mm切成若干片组织，每片组织均制作成石蜡包埋组织块

③ 术中一步核酸扩增法（one-step nucleic acid amplification, OSNA）：OSNA采用逆转录-环状介导等温扩增原理进行特定基因细胞角蛋白19（CK19）的扩增，通过对该特定基因扩增的定量检测快速判定淋巴结是否存在转移，并提供区分宏转移、微转移的诊断依据。OSNA技术的优点是操作简便，并可对送检的淋巴结组织进行全面检测，显著降低取样误差。OSNA作为一种客观标准化技术，可以在术中快速、准确地判断SLN状态，降低病理学诊断的主观性并减少病理科医师的工作负担。

④ 术后常规石蜡包埋组织病理学评估：将淋巴结每间隔2 mm切成若干片组织，每片组织均制作成石蜡包埋组织块，每个组织块均进行H-E染色，不推荐常规进行连续切片和免疫组织化学染色。当组织块没有切全，或淋巴结内肿瘤病灶处于ITC和微转移或微转移与宏转移的临界状态时，可追加连续切片。对H-E染色诊断有困难的病例（如小叶癌样转移方式、新辅助治疗后淋巴结）可采用免疫组织化学染色进一步辅助诊断。

6.3 病理学诊断分类、分级和分期方案

6.3.1 组织学分型

目前，乳腺癌的病理学诊断已从形态学结

合免疫组织化学发展为形态学-免疫组织化学-分子生物学特征相结合。精准的组织学分型对患者的预后判断、治疗决策也有重要的指导作用。如小管癌、黏液癌预后好。大部分三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 恶性程度高、预后差, 但也有一些低度恶性的TNBC生物学行为相对惰性, 如分泌性癌、低级别腺鳞癌、纤维瘤病样梭形细胞癌、经典型腺样囊性癌等。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 乳腺癌指南推荐对这部分低度恶性的TNBC, 除非有病理学检查证实的淋巴结转移, 否则无需给予全身治疗。组织学分型主要依据第5版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 乳腺肿瘤分类 (附录V-B), 某些组织学类型的准确区分需进行免疫组织化学和 (或) 分子病理学检测后确定。部分组织学类型的乳腺癌具有独特的分子生物学特征, 例如分泌性癌常伴有 $ETV6-NTRK3$ 基因重排、经典型腺样囊性癌常有 $MYB-NFIB$ 重排、低级别黏液表皮样癌常有 $CRTC1-MAML2$ 重排、极性翻转的高细胞癌常伴有 $IDH2$ 基因突变。

6.3.2 组织学分级

浸润性乳腺癌和DCIS的组织学分级参见附录V-C。

组织学分级是重要的预后因素。推荐采用Nottingham分级系统对浸润性乳腺癌进行组织学分级。根据腺管形成的比例、细胞的异型性和核分裂象计数3项指标分别独立评估, 各给予1~3分, 相加后根据总分将浸润性癌分为I级、II级、III级3个级别。腺管分化程度的评估针对整个肿瘤, 需要在低倍镜下评估。只计数有明确中央腺腔且由有极向肿瘤细胞包绕的结构, 以腺管/肿瘤区域的百分比表示。细胞核多形性的评估要选取多形性最显著的区域。该项评估参考周围正常乳腺上皮细胞的细胞核大小、形状和核仁大小。当周边缺乏正常细胞时, 可用淋巴细胞作为参照。当细胞核与周围正常上皮细胞的大小及形状相似、染色质均匀分布时, 视为1分; 当细胞核比正常细胞大, 形状及大小有中等程度差异, 可见单个核仁时, 视为2分; 当细胞核的大小有明显差异, 核仁显著, 可见多个核仁时应视为3分。只计数明确的核分裂象, 不计数核浓染和核碎屑。核分裂象计数区域必须根据显微镜高倍视野的直径进行校正。核分裂象计数要选取增殖最活跃的区域, 一般常见于肿瘤边缘, 如果存在异质性, 应选择核分裂象多的区域。

6.3.3 乳腺癌的分期

参见AJCC第8版乳腺癌分期系统。包括传统的解剖学期期和预后分期。解剖学期期包括肿瘤的大小、累及范围 (皮肤和胸壁受累情况)、淋巴结转移和远处转移情况。肿瘤大小的测量有多种方法, 包括临床体检、影像学评估、病理学大体测量和显微镜下测量。乳腺癌分期中涉及的肿瘤大小是指浸润癌的大小。由于体检、影像学及大体检查均无法区分浸润性癌和DCIS, 因此显微镜下测量应该是最准确的测量方式。如果浸润性癌范围较大, 无法用一个蜡块全部包埋, 则以巨检时的肿瘤大小为准。若浸润性癌病灶局限, 可以用一个蜡块全部包埋, 肿瘤大小以显微镜下测量的尺寸为准。

(1) 如果肿瘤组织中有浸润性癌和原位癌两种成分, 肿瘤的大小应该以浸润性成分的测量值为准。

(2) 原位癌伴微浸润: 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, 浸润灶大小不累加, 需在报告中注明为多灶微浸润, 并测量最大浸润灶的最大径。

(3) 对于肉眼能确定的发生于同一象限的两个以上多发性肿瘤病灶, 应在病理学检查报告中注明为多灶性肿瘤, 并分别测量大小, 以最大浸润病灶作为分期依据。

(4) 对于肉眼能确定的发生于不同象限的两个以上肿瘤病灶, 应在病理学检查报告中注明为多中心性肿瘤, 并分别测量大小。

(5) 如果肿瘤组织完全由DCIS组成, 应尽量测量其范围。淋巴结状态是决定乳腺癌患者治疗和预后的重要因素, 要特别仔细地观察淋巴结的转移数目, 从而作出准确的pN分期判断。预后分期是在传统解剖学期期基础上增加生物学信息, 是解剖学期期的完善和补充。

6.3.4 免疫组织化学染色检测和肿瘤分子病理学检测及其质量控制

(1) 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) 的免疫组织化学染色, HER2 (2+) 病例应进一步行原位杂交 (*in situ hybridization*, ISH) 检测。对DCIS也建议进行ER、PR及HER2免疫组织化学染色。ER、PR的病理学报告需包含阳性细胞强度和百分比。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)》(附录V-D), ER/PR阳性定义: $\geq 1\%$ 的浸润性癌细胞呈阳性染色;当阳性细胞 $1\% \sim 10\%$ 时为ER/PR低表达。HER2检测参考中国《乳腺癌HER2检测指南(2024版)》(附录E)。基于免疫组织化学检测及ISH结果,可将HER2检测结果分为HER2阳性和HER2阴性。HER2阳性包括HER2免疫组织化学检测结果为3+或2+/ISH扩增,HER2阴性包括HER2免疫组织化学检测结果为0、1+或2+/ISH未扩增。基于DESTINY Breast 04及DESTINY Breast 06临床研究结果,“HER2低表达”目前定义为HER2免疫组织化学检测结果为1+或2+/ISH未扩增,“HER2超低表达”目前定义为HER2免疫组织化学检测结果为0中 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色。建议建立标准化的HER2检测全流程。建议建立标准化的HER2检测全流程。推荐设立一组不同染色梯度的外对照。检测方法的开展需要通过严格的比对验证,并建议定期参加相关外部质量控制活动。推荐首先在低倍镜下观察整张切片,判断染色是否满意及是否存在HER2表达的异质性。严格按照乳腺癌HER2检测指南标准判读浸润癌细胞的HER2评分,并遵循“显微镜放大倍数法则”。当结果接近阈值,评分难以确定时,可咨询第二位病理科医师的判读意见综合评估。建议在HER2免疫组织化学为3+,但表达存在明显异质性时,报告阳性肿瘤细胞占浸润癌细胞的百分比。若ISH检测结果中出现HER2异质性,推荐在报告中体现分析的细胞数、平均HER2和CEP17拷贝数、HER2/CEP17比值,并报告扩增细胞群占有浸润癌细胞的比例。

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

(3) PD-L1检测:目前临床研究中采用的PD-L1检测是一套完整的系统,包括抗体、检测平台和判读系统。目前TNBC中PD-L1检测常用的抗体为22C3(DAKO),判读采用CPS评分。报告中应标明检测平台、抗体克隆号及评分方式。CPS评分公式如下:

$PD-L1(DAKO22C3)CPS = \frac{PD-L1 \text{ 阳性细胞数(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)活的肿瘤细胞总数} \times 100}{PD-L1(DAKO22C3)CPS = \frac{PD-L1 \text{ 阳性细胞数(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)活的肿瘤细胞总数} \times 100}$

(4) 可进行肿瘤浸润淋巴细胞(tumor

infiltrating lymphocyte, TIL)报告。

(5) 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体系,具有合格资质的病理实验室应满足以下条件:①应建立完善的标准操作程序,并严格遵照执行,做好每次检测情况的记录和存档工作。应开展同一组织不同批次染色结果的重复性分析。检测相关的仪器和设备应定期维护、校验。任何操作程序和试剂变化均应重新进行严格的验证。②从事乳腺癌免疫组织化学和分子病理学检测的实验技术人员和病理学医师应定期进行必要的培训、资格考核和能力评估。③实验室外部质控可通过参加有关外部质控活动来实现。外部质控的阳性符合率和阴性符合率应达到90%以上。外部质控活动推荐每年参加1~2次。不具备检测条件的单位应妥善地保存好标本,以供具有相关资质的病理实验室进行检测。

6.3.5 病理学检查报告内容及规范

6.3.5.1 乳腺DCIS的病理学诊断

DCIS的病理学诊断参照《中国乳腺导管原位癌病理诊断共识(2022版)》。病理学检查报告中应该包括分级,并建议报告是否存在坏死(点状坏死、粉刺样坏死)及钙化,组织学结构、病变大小或范围、切缘状况。导管上皮不典型增生和低核级DCIS的鉴别有赖于病变范围的测量。因粗针穿刺活检和术中冷冻切片的标本取材存在局限性,可能会出现对疾病的低估或漏诊。当ADH与低核级DCIS无法准确区分时,应在病变完整切除并充分取材后进一步明确诊断。目前乳腺DCIS的分级主要是细胞核分级,诊断标准如下:

(1) 低核级DCIS:细胞小而一致,为红细胞或正常导管上皮细胞的1.5~2.0倍,可形成僵直搭桥状、微乳头状、筛状或实体状结构,核深染,染色质均匀,核仁不明显,核分裂象和坏死少见。

(2) 中核级DCIS:细胞的异型性、核大小介于低核级和高核级DCIS之间,染色质粗细不等,呈颗粒状或块状,可见核仁,核分裂象可见,可出现点状坏死或粉刺样坏死。

(3) 高核级DCIS:细胞核异型性明显,红细胞或正常导管上皮细胞的2.5倍以上。癌细胞排列缺乏极性,可形成微乳头状、筛状或实体状,细胞核深染或空泡状,染色质粗块状,核仁明显,核分裂象多见,管腔内常见粉刺样坏死及钙化。

6.3.5.2 乳腺浸润性癌的病理学诊断

乳腺浸润性癌的病理学检查报告(附录V-F)应包括与患者治疗和预后相关的所有内容,如肿瘤大小、组织学类型、组织学分级、有无并存的DCIS、有无淋巴管血管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)、切缘和淋巴结情况等,还应包括ER、PR、HER2表达情况及Ki-67增殖指数。若为治疗后乳腺癌标本,还应该对治疗后反应进行病理学评估。DCIS的病理学诊断报告应报告核级别(低、中或高级别)和有无坏死、钙化、是否伴有微浸润、是否伴有LCIS、Paget病等其他病变、前哨淋巴结情况、手术切缘情况以及ER、PR和HER2表达情况。对癌旁良性病变,应明确报告病变名称或类型。对保乳手术标本的评价应包括大体检查及显微镜观察中肿瘤距切缘最近处的距离、若切缘阳性,应注明切缘处肿瘤的类型。LVI需要与乳腺癌标本中经常出现的组织收缩所致的腔隙鉴别。相对而言,收缩腔隙在肿瘤组织内更常见,而在肿瘤主体周围寻找LVI更可靠。

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、II期的早期乳腺癌

肿瘤大小属于T₁和T₂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。对于多病灶的乳腺癌当病灶为有限数目(如2~3处),术前通过乳腺超声、X线及MRI等影像学检查完整评估,确保切缘阴性及外形可接受情况下,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的保乳外形。

(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学检查切缘阴性者。

(5) 患者拒绝行保留乳房手术。

(6) 炎性乳腺癌。

7.1.4 含以下因素时应谨慎考虑行保乳手术

(1) 活动性结缔组织病,尤其是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>5 cm等肿瘤与乳房体积比值较大者,易出现满意外形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不完全一样的2个乳腺病灶)。

(5) 侵犯乳头及后方导管(如乳头Paget病)。

(6) 切缘接近,墨染切缘与肿瘤的距离<1 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1 mm可能影响保乳患者的局部控制效果。

(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与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ALND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，当再次扩大切除后已经达不到预期美容效果，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。术后石蜡包埋组织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。空芯针活检前应和活检医师密切协商沟通，选取合适的穿刺点，以确保术中肿瘤及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) 新辅助治疗后保乳患者，建议新辅助治疗前采用金属标记物或体表纹身等方式对原发灶进行标记，如采用金属标记物，新辅助治疗前可通过影像引导（常用超声）在病灶中心放置钛夹，有助于寻找手术区域、病理学检查标本的取材；新辅助治疗后残留病灶较小临床无法触及时推荐通过影像引导下导丝定位或染料标识后行手术切除。

(7) 其余术前准备同乳腺肿瘤常规手术。

目前对保乳术前乳腺MRI的价值仍存在一定争议，现有研究结果表明其并不能降低局部复发风险，对远期生存率无影响，未能降低再手术率，且同时增加全乳切除率。推荐术前，尤其针对腺体致密型、多病灶患者、新辅助治疗患者行MRI检查。MRI的优势包括：①更全面地掌握乳房的解剖特征，如腺体脂肪比例、皮下脂肪厚度、胸壁结构、腋窝等信息；②更为准确地评估病灶的位置、形态、累及范围、与周围结构的关系，评估乳头乳晕区域是否受累等情况；③对多灶、多中心病变有更高的敏感性；④能检出临床触诊阴性以及对侧乳房的可疑病灶，并能够引导穿刺活检；⑤评估内乳淋巴结情况。

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。推荐选择符合皮肤自然纹理（Langers线）的肿物表面切口。肿瘤位于上象限时，可通过采用弧形切口切除肿瘤，并获得较为理想的术后外形。肿瘤位于下象限时，可使用放射状切口切除肿瘤。在少数情况下，保乳手术的切口设计还需兼顾腋窝区域淋巴结的处理。当肿瘤位于外上象限或乳房近腋窝处时，可考虑采取弧形切口以便在切除肿瘤的同时，对腋窝淋巴结进行活检或清扫。目前肿瘤整形技术发展迅速，切口的选择也愈发多样化，例如双环切口、蝙蝠翼切口、J形切口等个体化设计的切口。就术后局部复发率而言，肿瘤整形技术与传统保乳手术相当。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。乳腺肿瘤整形手术（oncoplastic surgery, OPS）是将肿瘤外科技术和整形外科技术整合，在切除肿瘤并确保切缘阴性的情况下，修复乳房外形的外科技术。Clough通过预估切除腺体体积将保乳整形手术分为两种类型。I型切除体积<20%，通过简单的手术方式—通常是

游离腺体,能够修复乳房外观。Ⅱ型切除体积20%~50%,需要较复杂的技术恢复外观,不同象限的手术采取不同的技术。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来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。中-重度下垂、体积较大的乳房是保乳整形手术的适应证,可以根据患者需求同期或分期行健侧乳房对称性塑形手术。

(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与各切缘的位置关系。

(4)对标本各切缘进行评估(如切缘染色或术中快速冷冻切片病理学检查及术中印片细胞学检查),术后需要进行石蜡包埋组织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),以便于术后影像学检查随访。建议在各切缘放置钛夹,尽可能在上、下、内、外、基底各放置1枚,上、下、内、外切缘的钛夹应放置在腺体基底与表面之间距离的1/2处。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。

(3)术后病理学检查报告提示切缘上存在多形性LCIS、DCIS时,建议行进一步广泛切除手术,以保证切缘阴性。暂不建议通过局部放疗予

以替代。

7.1.6.4 随访和局部复发

保乳术后复发的时间及模式与全乳切除术后存在差异,保乳手术后可能会出现局部、区域复发及远处转移,其中术后的局部复发,包括在同侧被保留的乳房内再次出现病灶和(或)区域复发[肿瘤累及同侧区域淋巴结,通常见于同侧腋窝或锁骨上淋巴结,少数位于锁骨下和(或)内乳淋巴结]。因此术后复发监测和随访策略应该根据患者的手术类型综合考量来确定。在保乳术后复发的高峰期内进行更频繁的监测随访可能有助于早期发现术后复发。除常规超声检查随访外,保乳患者术后推荐每年1次行钼靶X线(必要时MRI)影像学随访。

术后局部复发率,每年0.6%~1.5%。近年来,保乳治疗的5年局部区域复发率呈现出下降的趋势。在保乳手术和现代全身治疗以及放疗后,总的5年局部复发率为4.2%。未经新辅助治疗的保乳手术局部复发危险因素包括年龄、分子分型、淋巴结状况、切缘状态以及系统性治疗的规范性等。

乳腺癌保乳手术后的局部复发(local recurrence, LR)包括乳房内复发、皮肤及胸壁的复发,复发的方式有两种:一种是癌前病变或亚临床病灶的癌细胞未被手术或放疗清除所导致的真性复发(true recurrence, TR);另一种是出现了组织学类型或肿瘤部位不同于第一原发癌的新病灶(new primary, NP),即第二原发癌。这两种复发方式对预后的影响是不同的,发生真性复发会缩短患者的生存时间,真性复发距第一次手术时间越近、预后越差。要根据复发方式及复发间期采取不同的治疗方式,除局部手术外,还需结合病理学分型给予全身系统性治疗。同侧乳房复发后可采取以下手术处理方式:补救性全乳切除联合或不联合放疗(可联合乳房整形及重建手术)、二次保乳联合或不联合放疗。对于保乳手术及术后放疗后无病间期(disease-free interval, DFI)较长(>5年),同侧乳腺内复发或第二原发肿瘤,如条件允许专家组推荐可行再次保乳,直接腋窝淋巴结清扫或者再次行SLNB都是可选的腋窝评估方式。

7.2 保乳手术标本的病理学检查取材规范

保乳手术标本切缘取材主要包括两种方法:垂直切缘放射状取材和切缘离断取材,详见第6章,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记述切缘状态(阳性或阴性)。

对于 I、II 期浸润性癌保乳手术后行全乳放疗的患者,美国肿瘤外科和放疗学会建议“墨染切缘处无肿瘤”为阴性切缘,英国最新的数据则提示较近的切缘(墨染切缘处无肿瘤但是小于 2 mm)存在更高的局部和远处转移风险,外科医师应努力获得至少 1 mm 的安全切缘(该研究发表于 2022 年 9 月的 *British Medical Journal* 上)。对 DCIS 保乳手术后行全乳放疗的患者,切缘与肿瘤的距离达到 2 mm,同侧乳房肿瘤复发率显著降低,即使有少量肿瘤的残留,也可通过后续全乳放疗得到控制,更宽的切缘并不能使复发风险显著降低。美国肿瘤外科、放疗和肿瘤内科学会联合颁布的“接受全乳放疗的 DCIS 保乳切缘指南”建议墨染切缘距肿瘤 2 mm 为安全距离。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)。阴性切缘不一定代表剩余乳腺组织内无癌细胞,而意味着残余肿瘤可以被全乳放疗有效地控制。

阳性切缘是指墨染切缘处有 DCIS 或浸润性癌。切缘 DCIS 累及的范围可分为三类:

① 局灶侵犯:切缘上 DCIS 累及范围最大径小于 1 mm,局限于 1 个蜡块;② 轻-中度侵犯:切缘上 DCIS 累及范围介于局灶和广泛侵犯之间;③ 广泛侵犯:切缘上 DCIS 累及范围 ≥ 15 mm,或在 5 个及以上高倍视野中切缘观察到 DCIS,或在 8 个及以上蜡块的切缘中观察到 DCIS。

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疗。但是,对于同时满足以下特定条件的患者,即符合 CALGB-9343 与 PRIME II 两项研究的人组条件,权衡放疗的绝对和相对获益,充分考虑患者的方便程度、全身伴随疾病及患者意愿,可以考虑豁免放疗。

(1) 患者年龄 ≥ 65 岁。

(2) 肿块 ≤ 3 cm,淋巴结阴性。

(3) 激素受体阳性。

(4) 切缘阴性且可以接受规范化内分泌治疗的患者。

7.3.1.2 与全身系统性治疗的时序配合

无辅助化疗指征的患者术后放疗建议在手术后 8 周内进行。由于术后早期术腔体积存在动态变化,尤其是含有术腔水肿的患者,所以不推荐术后 4 周内开始放疗。接受辅助放疗的患者应在末次化疗后 4~8 周内开始。关于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,可以与放疗同时进行。CDK4/6 抑制剂、卡培他滨、PARP 抑制剂和免疫治疗等是否可与放疗同期尚无定论,考虑到同期可能增加毒性及不良反应,建议在放疗后序贯使用,如同期使用建议治疗过程中密切随访患者血液学等毒性反应。

7.3.1.3 照射靶区

① ALND 或 SLNB 淋巴结阴性的患者照射靶区只需包括患侧乳腺。② ALND 淋巴结有转移的患者,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 SLN 1~2 枚阳性但未行 ALND,根据 Z0011 临床试验,放疗的区域靶区有低位腋窝(腋窝 I~II 站,即高切线放疗),或全腋窝(I~III 站)+锁骨上;根据 AMAROS 试验,腋窝放疗组区域靶区包括全腋窝(I~III 站)+锁骨上。由此,专家组推荐可以根据复发风险选择低位腋窝不放疗、高切线放疗或包含全腋窝及锁骨上淋巴结引流区放疗。④ 靶区勾画定义参考美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)和(或)欧洲放射肿瘤学会(European Society Therapeutic Radiation Oncology, ESTRO)勾画共识,或复旦大学附属肿瘤医院《早期乳腺癌术后靶区勾画共识》。

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 的空隙以避免因摆位误差、呼吸运动以及治疗过程中乳腺肿胀造成的靶区漏照射;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: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,每周 5 次;或采用大分割放疗 40.0~42.5 Gy/15~16 次,

2.66 Gy/次, 每周5次。中国医学科学院肿瘤医院大分割方案为43.5 Gy/15次, 2.9 Gy/次, 每周5次。

(3) 瘤床加量: 保乳术后高危复发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。低危复发患者可以不考虑加量。瘤床加量方式包括序贯加量和同期加量: 序贯加量剂量通常为10.0~16.0 Gy/4~8次, 2.0~2.5 Gy/次; 若全乳放疗采用40.0 Gy/15次的大分割方案, 可同步给予瘤床加量至48.0 Gy/15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或调强照射技术。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, 建议采用计算机体层成像 (computed tomography, CT) 定位。三维适形或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正向调强, 鼓励有条件的单位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) /部分乳腺照射 (partial breast irradiation, PBI)

7.3.2.1 适应证

保乳术后APBI/PBI可能获得与标准的全乳放疗相当的局部控制率。APBI/PBI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率方面不应低于接受全乳放疗的患者。已经发表的多项Ⅲ期临床研究结果显示, 不同放疗技术和分割方案下的APBI/PBI在局部控制率、不良反应以及美容效果方面的结果并不完全一致。因此, 拟行APBI/PBI治疗的患者仍然需要严格的筛选, 对于年龄 ≥ 40 岁、无胚系BRCA1/2基因致病性突变, 同时符合美国放射肿瘤学会 (American Society of Radiation Oncology, ASTRO) 2023年共识标准的以下低危人群可以考虑APBI/PBI:

(1) 浸润性导管癌: pT₁N₀, 1~2分级, 切缘阴性, 无LVI, ER阳性。

(2) DCIS: 直径 ≤ 2 cm, 低中级别, 切缘阴性。

7.3.2.2 技术选择

(1) 外照射技术: 三维适形以及调强放疗技术。外照射技术常见的方案包括: 30 Gy/5次, 隔日1次; 40.0 Gy/15次, 每天1次; 或38.5 Gy/10次, 每天2次 (间隔大于6 h)。基于对局部控制率、不良反应以及美容效果的综合评估, 本指南推荐采用IMRT技术下的每天1次或隔日1次的方案。加拿大RAPID研究显示, 与全乳放疗相比, 38.5 Gy/10次 (每日2次) 的APBI/PBI方案晚期毒性更高、美容效果更差, 因此本指南不建议采用该方案。最佳的外照射技术及剂量分割方案尚在探索中。

(2) 术中照射技术: 包括术中放疗, 组织间插植和球囊导管。术中放疗包括千伏X线、电子线两种技术。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, 需要谨慎选择合适的患者。

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, 新辅助治疗后及内乳区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。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SLNB的多学科协作团队。

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检出失败时通常需进行常规ALND。

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、临床查体腋窝淋巴结阳性并经穿刺活检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，cN₂₋₃新辅助治疗后腋窝淋巴结临床阴性患者SLNB的准确性和安全性仍有待验证。腋窝淋巴结阳性和阴性患者均可进行内乳SLNB。由于SLNB仍具有一定的创伤性和术后并发症，经过严格选择的患者可以考虑豁免SLNB。

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

光示踪技术可作为可选的前哨淋巴结示踪技术。纳米炭作为淋巴示踪剂的价值有待进一步证实。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（美兰），示踪用盐酸米托蒽醌注射液是国内首个获批适应证的乳腺癌SLNB示踪剂，其成功率、准确性和安全性获得Ⅲ期临床试验证实。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、胎儿及医务人员均是安全的，不需要特别防护。

(3) 注射部位：亚甲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。示踪用盐酸米托蒽醌注射液保乳患者推荐肿瘤周围皮下深部注射，乳房切除患者同亚甲蓝。如进行内乳区SLNB，需采用核素示踪剂、适当增加示踪剂体积并在超声引导下确保其注射于乳晕周围较厚的乳腺腺体层内。

表1 SLNB指征

适应证	禁忌证	豁免前哨淋巴结活检
早期浸润性乳腺癌	炎性乳腺癌	肿瘤完整切除并经石蜡包埋组织病理完全评估为DCIS
性别不限	临床ALN阳性（cN ⁺ ）并经穿刺活检证实	≥70岁（伴随疾病），cT ₁ N ₀ M ₀ ，HR阳性HER2阴性，辅助治疗不受腋窝状态影响 ^a
临床ALN阴性（cN ₀ ） ^a	cN ⁺ 新辅助治疗后仍为阳性	cT ₁ N ₀ 且影像±穿刺活检评估腋淋巴结阴性、接受保乳手术及全乳照射，辅助治疗不受腋窝状态影响 ^b
单灶或多中心性病变	cN ₂₋₃ 新辅助治疗后临床阴性	
DCIS全乳切除手术或保乳手术原发肿瘤切除影响随后SLNB成功率和准确性 ^b		
cN ₀ 新辅助治疗后临床腋窝阴性		
穿刺证实的cN ₁ 新辅助治疗后临床腋窝阴性 ^c		
妊娠/哺乳患者 ^d		
保乳术后同侧乳房复发/再发 ^e		
腋窝淋巴结临床查体阴性但影像学1~2枚异常并穿刺活检证实转移（有争议的适应证） ^f		

^a：临床查体和影像学检查可疑的ALN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：此DCIS为穿刺组织病理学诊断或术中冷冻组织病理学诊断；^c：必须符合新辅助治疗前穿刺阳性淋巴结放置标记夹并在术中检出/无标记夹单位需采用核素+染料双示踪同时检出3枚及以上SLN；^d：核素示踪剂SLNB对胎儿的安全性已经获得证实，由于可能的过敏性不推荐使用蓝染料示踪剂；哺乳期患者应避免核素示踪剂SLNB术后24 h内哺乳；^e：保乳手术联合SLNB（SLN阴性替代ALND）术后同侧乳房复发/再发患者再次SLNB的准确性和安全性已获得初步认可；鉴于32.6%~39.0%再次活检的SLN位于腋窝以外，保乳手术联合ALND患者亦可考虑再次SLNB；^f：多数中国专家认为虽然该情景下非前哨阳性比例可控，但临床实践中需谨慎实施，新辅助治疗应是其优化的处理策略，尽管直接SLNB可避免约40%患者的ALND；^g：可豁免SLNB，不做腋窝处理；同时满足以下所有条件：绝经后且≥50岁、单灶浸润性导管癌、组织学1~2级、HR⁺/HER2⁻接受辅助内分泌治疗、腋窝超声阴性或仅1枚可疑淋巴结穿刺活检阴性。^h：更多的前瞻性研究仍在进行中，鼓励参加严格设计的临床试验。

(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术前可行淋巴显像, 有助于确定腋窝以外的SLN, 特别是保乳术后同侧复发/再发患者再次SLNB, 但术前淋巴显像对于初次腋窝SLN的完全检出并非必需。

8.3.2 SLN术中确认与检出

(1) 腋窝SLNB

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, 特别是单用蓝染料示踪剂时。单用或联合使用核素示踪剂时, 为节省手术时间, 也可在保乳手术后进行SLNB。推荐常规开放术式SLNB, 保乳患者腋窝区下缘弧形切口, 长3~5 cm; 乳房切除患者利用同侧乳房梭形切口, 在完成上皮瓣游离后行SLNB, 无需额外切口。

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%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。

(2) 内乳SLNB

作为区域淋巴结的微创分期技术, 内乳SLNB (internal mammary, IM-SLNB) 的意义在于明确内乳淋巴结的组织学诊断以制定更为精准的区域治疗策略。ALN转移状况是内乳淋巴结转移最重要的预测指标, IM-SLNB可在临床ALN阳性患者中实施, 也可选择在临床ALN阴性(内乳淋巴结高转移风险, 腋窝SLN阳性且为中央/内侧肿瘤)患者中实施。

推荐单用核素示踪剂(^{99m}Tc -硫胶体)行IM-SLNB并于术前行单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)/CT淋巴显像。术前3~18 h超声引导下乳腺不同象限腺体层内多点注射, 注射部位通常选择在乳晕周边区6点和12点位置, 距乳头2~3 cm。核素示踪剂放射性强度一般为0.5~1.0 mCi, 可使用生理盐水或灭菌注射用水稀释增加注射体积以达到一定的组织张力(推荐注射体积>0.5 mL/点)。

推荐采用经肋间路径平行肋骨切开肋间肌、

通过术中 γ 探测仪协助定位进行IM-SLNB。

(3) 新辅助治疗后SLNB

cN_0 患者接受新辅助治疗行SLNB的时机曾备受关注, 目前推荐首选新辅助治疗后SLNB, 特别是对于HER2阳性及TNBC患者, 可使更多患者避免ALND及区域放疗。新辅助治疗前SLNB是可行的, 但不推荐新辅助治疗前后进行两次SLNB。 cN_0 患者新辅助治疗后SLNB示踪剂的选择与不接受新辅助治疗患者相同。

并非所有 cN^+ 患者都适合新辅助治疗降期后SLNB替代ALND, 临床淋巴结分期为 cN_2 及以上的患者新辅助治疗后SLNB的准确性和安全性尚缺乏大样本量的研究。新辅助治疗前 cN_1 的患者, 更适合通过新辅助治疗降期保腋窝。经穿刺证实的 cN_1 患者, 新辅助治疗后降期为 ycN_0 , 满足以下条件的SLN阴性患者可以避免ALND: $cT_{1-3}N_1$ 期, 新辅助化疗前穿刺活检阳性的腋窝淋巴结放置标记夹并于术中SLNB检出或使用双示踪剂(核素+蓝染料)行SLNB并检出 ≥ 3 枚SLN。

经穿刺活检证实的 cN^+ 患者, 新辅助治疗前通过超声引导将金属标记夹或采用19G穿刺针将 ^{125}I 粒子(活性1.6~7.0 MBq)放置到活检阳性淋巴结的皮质内。超过20%的金属标记夹在新辅助治疗后难以找到是其缺点, 而且即使术前超声发现金属标记夹也需要进行术前金属导丝或者 ^{125}I 粒子标记。

经穿刺活检证实 cN^+ 患者, 新辅助治疗后仍为 cN^+ , 推荐直接行ALND。

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。推荐使用术中快速冷冻切片病理学检查、术中印片细胞学检查及OSNA技术作为SLN术中诊断的检测方法, 上述检测任何一项诊断转移, 均可作为SLN阳性进行后续腋窝处理的依据。

由于1~2枚SLN阳性患者可以有条件地避免ALND, SLN术中诊断的必要性有所降低。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

对SLN进行规范化取材。SLN取出后, 不刻

意剔除周围脂肪结缔组织；如果SLN周围脂肪结缔组织较多，剔除部分应标记为SLN周围组织送检，进行常规病理学检查。推荐将SLN沿长轴平行于最大切面切成2 mm厚的组织块，注意包埋面，对每个组织块的切片行H-E染色。不常规进行连续切片，但当组织块没有切全，或淋巴结内肿瘤病灶处于ITC和微转移，或微转移与宏转移的临界状态时，可追加连续切片。不推荐常规进行免疫组织化学染色，但对于H-E染色诊断有困难的病例（如小叶癌样转移方式、新辅助治疗后淋巴结等）可采用免疫组织化学染色进一步辅助诊断。

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 [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 >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 个，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的试验或替代检测，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 ≤ 2.0 mm，或单张组织切片不连续，或接近连续的细胞簇 ≥ 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 ≤ 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 < 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30%的患者腋窝nSLN阳性，1~2枚SLN宏转移患者ALND后约13%会升级为 pN_2 期。目前，腋窝淋巴结转移数目对辅助化疗、内分泌强化治疗及抗HER2靶向治疗方案的影响有限。对于未接受过新辅助治疗的 $cT_{1-2}N_0$ 、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，应免除ALND。对于接受乳房切除术及包含区域淋巴结在内的术后辅助放疗的 $cT_{1-2}N_0$ 、1~2枚SLN宏转移患者，ALND并非必须、可以免除；对于不接受乳房切除术后辅助放疗或区域淋巴结照射的患者，应接受ALND。 ≥ 3 枚SLN宏转移患者，应接受ALND。

(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（联合全乳放疗）时，可不施行ALND；SLN微转移且后续仅行全乳切除未放疗时，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) 初始手术SLN阴性：无需进行腋窝处理。

(5) 豁免腋窝SLNB患者：辅助放疗及全身治疗决策（包括豁免辅助化疗的多基因检测）不应受豁免腋窝外科分期影响，后续处理同初始手术SLN阴性患者。

(6) 新辅助治疗：

① cN_0 患者：SLN阴性患者可以避免ALND及区域放疗；SLN阳性，包括宏转移、微转移及ITC样残留肿瘤负荷患者，ALND仍是标准治疗；新辅助治疗后1枚SLN宏转移、微转移及ITC样残留肿瘤负荷患者，可以考虑腋窝放疗替代ALND。对于新辅助治疗前行SLNB，病理学检查证实SLN为阴性的患者，新辅助治疗后如临床淋巴结阴性则不再手术评估腋窝状态；新辅助治疗前行SLNB并且病理学检查确认为1~2枚阳性SLN的临床 T_{1-2} 期乳腺癌、新辅助治疗有效且计划接受保乳术后全乳放疗或乳房切除术后腋窝放疗的患者，可以考虑免除ALND；新辅助治疗前SLNB检出3枚及以上阳性SLN的患者，ALND是

标准的腋窝处理。

② cN⁺患者：经穿刺活检证实cN₁、新辅助治疗后降期为ycN₀、规范的SLNB确定SLN阴性（ypN₀）患者可以豁免ALND，可以考虑豁免区域淋巴结放疗，特别是接受保乳手术及全乳房照射患者；SLN宏转移、微转移患者应行ALND。与初始SLN ITC不同，新辅助治疗后SLN ITC是由初始宏转移降期而来，有更高的nSLN转移比率（宏转移5%、微转移7%、ITC18%），将其定义为ITC样残留肿瘤更为适宜。接受保乳手术及全乳房照射的ITC样残留肿瘤患者可以考虑豁免ALND及区域淋巴结放疗，而接受乳房切除术的ITC样残留肿瘤患者豁免ALND及区域淋巴结放疗需要谨慎考虑，特别是三阴性和HER2阳性患者。经穿刺活检证实的cN₁、新辅助治疗无效患者，ALND仍是最佳的选择。鼓励临床淋巴结分期为cN₂及以上、新辅助治疗后ycN₀的患者施行SLNB以积累证据，但即使SLN阴性目前仍推荐ALND。

8.6 SLNB替代ALND患者的随访及处理

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抽吸细胞学检查或空芯针活检，必要时行切开活检手术。SLNB替代ALND患者出现区域淋巴结复发，推荐进行根治性淋巴结清扫手术及放疗，全身治疗策略尚不明确。

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患者的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，如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。术后放疗可能在存在以下情况的患者中更有意义：年龄 ≤ 40 岁，ALND数目 < 10 枚时转移比例 $> 20\%$ ，激素受体阴性，HER2过表达，组织学分级高，以及LVI阳性等。对于合并存在多个低危复发因素的患者，如老年，肿瘤分期为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可考虑免除局部放疗。

(4) T₁₋₂期乳腺单纯切除联合SLNB，如SLN阳性，在不考虑后续腋窝淋巴结清扫时，推荐术后放疗；如不考虑放疗，则推荐进一步腋窝淋巴结清扫。如SLN一枚孤立肿瘤细胞（N_{itc}）或者一枚微转移（N_{mic}），需权衡患者分子分型等复发风险经多学科（multidisciplinary team, MDT）讨论后决定。

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4~8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明确共识，可以在放疗同期或放疗后开始。HER2阳性患者有靶向药物治疗指征者，如曲妥珠单抗等在放疗前评估心功能正常则靶向药物可以与放疗同期使用；对于接受靶向治疗的左侧乳腺癌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以降低心脏照射体积，评估心脏照射平均剂量尽量低于6 Gy。

9.3 照射靶区

(1) 由于胸壁和锁骨上/下区是全乳切除术后最常见的复发部位，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；但病理学分期为T₃N₀的患者可以考虑单纯胸壁照射，免除区域淋巴结放疗作为个体化处理。

(2) 内乳区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%，但全身系统性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，结果显示局部和长期生存获益。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术中快速冷冻切片病理学检查证实为内乳淋巴结转移的患者，抑或原发肿瘤位于乳腺内侧象限抑或中央区同时腋窝淋巴结有转移或其他内乳淋巴结转移概率较高的患者，推荐内乳野照射。原则上对于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，尽可能地降低心脏受照平均剂量。

9.4 照射剂量和照射技术

全乳切除术后放疗靶区的剂量推荐大分割放

疗或常规放疗。

乳腺癌大分割放疗临床研究数据显示,大分割放疗在局部控制、生存及不良反应各方面都与常规放疗相似,因此,对于全乳切除术后分次放疗剂量在常规剂量的2.0 Gy/次以外,可推荐采用中等程度的分次大分割剂量,即分次剂量为2.5 Gy~3.0 Gy,推荐剂量为(40.0~42.6) Gy/15~16次,或者43.5 Gy/15次,但最终的放疗总剂量应等效于常规放疗2.0 Gy/次时的总剂量,即50.0 Gy。常规放疗剂量为50.0 Gy/25次(2.0 Gy/次)。

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60.0~66.0 Gy。

9.4.1 三维照射技术

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并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)、适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)和螺旋断层放疗系统(tomotherapy, TOMO)技术。IMRT技术设计包括正向调强、逆向调强及容积弧形调强技术(volumetric modulated arc therapy, VMAT),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,降低正常组织特别是心脏的照射剂量。胸壁和区域淋巴结靶区勾画可以参照RTOG/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褶下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,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。腋窝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 腋后野作为腋窝联合野的补充,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

后达到病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR), 原则上可推荐术后放疗, 但对于初始腋下淋巴结临床分期为cN₁的患者, 如腋下淋巴结在新辅助治疗后达到pCR, 根据NSABP B51研究结果, 可豁免区域淋巴结放疗。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, 手术治疗后淋巴结阴性的患者目前不推荐术后辅助放疗。放疗技术与未接受新辅助治疗的改良根治术后放疗相同, 放疗剂量推荐大分割放疗或常规放疗, 大分割放疗分次剂量为2.5 Gy~3.0 Gy, 推荐剂量为(40.0~42.6) Gy/15~16次, 或者43.5 Gy/15次, 但最终的放疗总剂量应等效于常规放疗2.0 Gy/次时的总剂量, 即50.0 Gy。常规放疗剂量50.0 Gy/25次(2.0 Gy/次), 对于影像学(包括功能性影像)上高度怀疑有残留或复发灶的区域可局部加量至60~66 Gy。

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; 若无辅助化疗指征, 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于保乳治疗或无新辅助化疗的改良根治术后放疗。对于新辅助治疗后non-pCR需要强化药物治疗的患者, 放疗和卡培他滨、T-DM1及CDK4/6抑制剂的配合时序目前尚无确切证据, 考虑到放疗作为局部治疗的时效性及强化药物与放疗联合可能加重放疗的不良反应, 建议考虑放疗后序贯使用强化药物治疗, 并密切观察患者的治疗不良反应。

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。自体皮瓣重建术患者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的手术可以在放疗之前或放疗之后, 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。重建术后的放疗剂量原则上推荐为常规放疗剂量50 Gy/25次(2 Gy/次), 自体皮瓣重建患者术后放疗可推荐大分割放疗, 对于影像学(包括功能性影像)上高度怀疑有残留或复发灶的区域可局部加量至60~66 Gy。

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

根治性手术治疗后应考虑全身辅助治疗。术后辅助全身治疗的目的是降低复发风险, 提高生存率。治疗决策应基于复发风险的个体化评估、肿瘤病理学的分子分型以及对不同治疗方案预期的反应性。

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。医师应根据患者的分子分型、复发风险、既往术前治疗选择相应的化疗、内分泌治疗、靶向治疗, 以及选择是否进行和采纳何种强化治疗。

10.1.2 乳腺癌术后辅助化疗的临床指南

10.1.2.1 乳腺癌术后辅助化疗的人群选择 (表4)

可对现有的分期分型体系进行补充, 有助于患者生存及治疗疗效的预测, 指导辅助化疗的决策, 目前常用的多基因检测工具包括: 21基因Oncotype DX (推荐)、70基因MammaPrint (推荐)、Breast Cancer Index (可选)、EndoPredict (可选)、PAM50 (可选)、28基因 (可选)。多基因检测工作有助于指导辅助化疗决策, 目前主要应用于激素受体阳性/HER2阴性的早期乳腺癌患者。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及其预后预测价值分析。对于不具备条件或不愿意接受多基因检测工具检测的患者, 辅助化疗与否应综合考虑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、化疗的可能获益和不良反应等进行决策。随着二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的普及和检测费用降低, 易感风险基因检测的成本效益将会显著提高, 患者年龄将逐渐成为非限制因素。如需要进行易感性咨询与风险评估并期望针对BRCA致病突变携带

者进行多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂靶向治疗时, 推荐行BRCA等遗传易感基因检测。同时应搭建专业的遗传咨询团队为患者的治疗、随访、预防、生育咨询提供建议。

表2 乳腺癌术后复发风险的分组

危险度 ^a	判别要点	
	区域淋巴结转移	其他情况
低危	阴性	同时具备以下条件 ^b : pT≤2 cm; 组织学 I 级; LV I 阴性; HER2阴性; 年龄>35岁; ER/PR阳性 ^c ; Ki-67增殖指数<20%或实验室中位值 • ER阳性HER2阴性时, 不满足上述其他条件但多基因检测低危 • 三阴性或HER2阳性, 且pT _{mic}
中危	阴性	• ER阳性HER2阴性时, 不同时满足上述低危定义中的条件 ^b 或多基因检测高危 • 三阴性 ^d 或HER2阳性, 且pT _{in} 及以上
	1~3枚阳性	ER/PR阳性且HER2阴性, 不满足以下所有条件 ^e : 组织学 III 级; pT>5 cm; 多基因检测高危
高危	1~3枚阳性	ER/PR阳性且HER2阴性, 且满足以下任一条件 ^e : 组织学 III 级; pT>5 cm; 多基因检测高危
	≥4枚阳性	三阴性 ^d 或HER2阳性 任何情况

^a: 此表制定依据主要参考2007年St. Gallen共识和Monarch E、NATALEE研究, 并结合CBCS专家投票结果, 不包括新辅助治疗后的患者; ^b: 此时可不做多基因检测 (如21基因或70基因)。目前中国国内缺乏Oncotype DX等原研产品, 多数实验室或病理科采用自制检测工具, 不同单位之间的结果可能存在差异或分歧; 因此, 在需要参考多基因检测时, 推荐使用原研产品, 或具备相应资质实验室和病理科; ^c: 当ER阴性PR阳性, 或ER 1%~10%阳性时, 分子本质可能更接近于非腔面 (non-Luminal) 型, 在风险判断与豁免化疗决策时宜慎重; ^d: 对于TNBC患者, BC TOP-T-A01研究证实复旦多基因风险模型可用于筛选中/高危患者 (BMJ, 2024, 387:e079603); ^e: 虽然Ki-67增殖指数是乳腺癌复发的独立因素之一, 但专家团对pN₁期伴高Ki-67增殖指数即可判定高危的提法存在争议。

10.1.2.2 乳腺癌术后辅助化疗的禁忌证

(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) 明显衰竭或恶病质。

(3) 患者拒绝术后辅助化疗。

(4) 有严重感染、高热、水电解质及酸碱平衡失调的患者。

(5) 胃肠道梗阻或穿孔者。

(6) 骨髓储备功能低下, 治疗前白细胞≤3.5×10⁹/L, 血小板≤75×10⁹/L者。

(7) 心血管、肝肾功能严重损害者。

10.1.2.3 乳腺癌术后辅助化疗的治疗前谈话

(1) 辅助化疗的目的是降低肿瘤复发率, 提高

患者总生存率。

(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, 评估老年患者化疗耐受性、毒性及获益, 但应慎重权衡化疗的利弊。

10.1.2.4 乳腺癌术后辅助化疗的治疗前准备

(1) 首次化疗前应充分评估患者的全身一般状况、既往基础病史、实验室检查以判断化疗耐受性。化疗前应评估脏器功能, 检测项目包括血常规、肝肾功能及心电图等。以后每个疗程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) 告知化疗的毒性、不良反应及宣教。

(3) 育龄妇女应确认妊娠试验阴性并嘱避孕, 有生育意愿患者应推荐接受生育力保护的专业咨询。

(4) 签署抗肿瘤治疗知情同意书。

10.1.2.5 乳腺癌术后辅助化疗的方案 (附录VI)

(1) HER阴性患者方案选择:

① 以蒽环类药物为主的方案, 如AC (多柔比星/环磷酰胺)、EC (表柔比星/环磷酰胺)。5-氟尿嘧啶在辅助治疗中的价值已逐渐不被认可 (GIM-2试验及NSABP B-36试验)。虽然吡柔比星 (THP) 循证医学资料有限, 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。脂质体阿霉素在辅助治疗中缺乏高级别的疗效数据。② 蒽环类与紫杉类药物序贯方案, 如AC→紫杉醇 (每周1次), AC→多西他赛 (每3周1次), 剂量密集型AC继以紫杉醇 (每2周1次), 剂量密集型AC继以紫杉醇 (每周1次)。CALGB 9741研究及EBCTCG meta分析提示, 剂量密集型化疗可以给患者带来更多的获益, 因此临床实践中, 对于TNBC及淋巴结阳性的患者, 优先推荐剂量密集型化疗作为辅助治疗方案。③ 不含蒽环类药物的联合化疗方案: TC方案 (多西他赛/环磷酰胺4或6个疗程, 见USO-9735研究及WSG PLAN B研究); PC方案 (每周紫杉醇/卡铂, 见PATTERN研究), 可考虑在TNBC中使用; CMF方案 (环磷酰胺/甲氨蝶呤/5-氟尿嘧啶) 目前很少采用。④ 蒽环类与紫杉类药物联合方案, 如TAC (T: 多西他赛)。⑤ 卡培他滨的强化 (联合或序贯) 可考虑在TNBC中使用, 例

表3 乳腺癌分子分型的标志物检测和判定

内在分子分型	基于IHC的分子分型	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增殖指数高低的界值; 同时, 以20%作为PR表达高低的判定界值*, 可进一步区分Luminal A样和Luminal B样 (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 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增殖指数	上述不满足Luminal A样条件的Luminal样肿瘤均可作为Luminal B样亚型
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	TNBC和Basal-like型乳腺癌之间的吻合度约80%; 但是TNBC也包含一些特殊类型乳腺癌如分泌性癌和腺样囊性癌等

*: 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 术后推荐辅助化疗的人群

复发风险度	激素受体阳性HER2阴性	HER2阳性	TNBC
低危	豁免化疗	不适用	不适用
中危且pN ₀ ^b	<ul style="list-style-type: none"> T₃及以上推荐化疗 T_{1b}~T₂: 考虑多基因检测工具, 目前指导辅助化疗的主要是21基因或70基因检测 <ul style="list-style-type: none"> - 21基因: 年龄>50岁且RS>25 推荐化疗 - 21基因: 年龄≤50岁且RS≥16 推荐化疗 - 70基因: 临床高风险^a且70基因高风险推荐化疗 - 70基因: 临床高风险^a且年龄≤50岁且70基因低风险考虑化疗 T_{1b}~T₂: 未接受基因检测, 具有如下特征之一的可考虑化疗: ER低表达组织学3级, LVI阳性, 年龄≤35岁, 高Ki-67增殖指数^c T_{1a}: 原则上豁免化疗, 除非同时伴有多个风险因素时个体化综合考虑 	<ul style="list-style-type: none"> T_{1c}及以上推荐 T_{1a-b}考虑^d T_{1mic}原则上不考虑, 需个体化综合评估, 如年龄、LVI、多灶与否等 	<ul style="list-style-type: none"> T_{1c}及以上推荐 T_{1a-b}考虑 T_{1mic}原则上不考虑, 需个体化综合评估, 如年龄、LVI、多灶与否等
中危且pN ₁	<ul style="list-style-type: none"> 均推荐化疗 除非T_{1,2}且接受21基因或70基因检测时, 如下结果才考虑豁免化疗: <ul style="list-style-type: none"> - 21基因: RS≤11的患者^e - 70基因: 临床高风险^a, 70基因低风险且年龄>50岁的患者 	不适用	不适用
高危	均推荐化疗	均推荐化疗	均推荐化疗

^a: 基于Adjuvant! Online简化版的评估; ^b: 一般情况下, 病理淋巴结ITC处理同pN₀, pN_{1mic}处理同pN₁; ^c: 专家组认为, 目前尚无法通过单一Ki-67增殖指数即可判定是否需要化疗, 但Ki-67增殖指数越高, 化疗的指示性就越强; ^d: T_{1a}时可考虑抗HER2单药治疗, 但是否联合静脉化疗尚无统一意见。具体方案参见分子亚型各论; ^e: 目前主要参照WSG PLAN-B试验的数据, 虽然RxPONDER试验中期分析证实pN₁且RS<25的绝经后患者可能可以豁免化疗, 该研究结果尚待最终确认。

如CBCSG010研究中蒽环序贯多西紫杉醇同时联合使用卡培他滨, SYSUCC001研究中在辅助静脉化疗后单药卡培他滨低剂量节拍化疗1年。基于CREATE-X研究, TNBC新辅助化疗non-pCR人群, 术后给予单药卡培他滨8个疗程辅助强化治疗。⑥ 奥拉帕利在致病/疑似致病gBRCA突变高危患者中的强化治疗, OlympiA研究提示在HER2阴性新辅助治疗后non-pCR患者, 或直接手术的TNBC [≥pT₂和 (或) ≥pN₁] 与Luminal

型 (≥pN₂), 1年的奥拉帕利可显著改善3年的无侵袭性疾病生存率 (invasive disease-free survival, iDFS) 达8.8%, 奥拉帕利的具体用量为: 300 mg口服, 每天2次, 连续1年。奥拉帕利目前已经获得辅助治疗适应证批准, 适用于接受过新辅助或辅助化疗的携带有害或疑似有害胚系BRCA突变、HER2阴性早期高风险乳腺癌患者的辅助治疗。对于新辅助治疗后non-pCR的三阴性gBRCA突变患者, 卡培他滨和奥拉帕利辅助强化

治疗何者更优，目前没有循证医学证据。⑦ 白蛋白结合型紫杉醇在出于医学上的必要性（如减少过敏反应、激素使用禁忌等）时可尝试替代紫杉醇或多西他赛，但使用时周疗剂量不应超过 125 mg/m^2 。

(2) HER2阳性乳腺癌常用方案参见：10.1.4 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗临床指南中的相应内容。

10.1.2.6 乳腺癌术后辅助化疗的注意事项

(1) 若无特殊情况，一般不建议减少既定化疗的周期数。

(2) 在门诊病历和住院病史中应当记录患者当时的身高、体重及体表面积，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，可一次性下调20%。每种辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

(3) 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同时或序贯进行，他莫昔芬（tamoxifen, TAM）治疗通常不考虑与放疗同时进行。

(4) 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。

(5) 绝经前患者（包括激素受体阳性或阴性），应告知化疗对生育的潜在影响，并进行相应的生育咨询。有妊娠需求的患者，推荐至辅助生殖科咨询。在辅助化疗期间可考虑使用卵巢功能抑制（ovarian function suppression, OFS）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。

(6) 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 $<45\%$ 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。

(7) 中国专家团队认为TNBC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。

(8) 多基因检测工具（Oncotype DX[®]、MammaPrint[®]等）有助于指导辅助化疗的决策，目前主要应用于激素受体阳性/HER2阴性的早期乳腺癌患者。具体见表4。

10.1.3 乳腺癌术后辅助内分泌治疗临床指南

10.1.3.1 乳腺癌术后辅助内分泌治疗的人群选择

激素受体ER和（或）PR阳性的乳腺癌患者，皆应接受术后辅助内分泌治疗。依据最新的美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）/美国病理学家协会（College of American Pathologists, CAP）指南，尽管ER免疫组织化学染色为1%~100%的肿瘤皆被视为ER阳性，但ER免疫组织化学染色为1%~10%为ER低表达。ER低表达时肿瘤细胞的生物学行为通常与ER阴性乳腺癌相似，在术后辅助内分泌治疗中的获益较少，在作出治疗决策时，特别是强化及延长治疗也应当考虑到这一点。

10.1.3.2 乳腺癌术后辅助内分泌治疗前谈话

(1) 辅助内分泌治疗的目的是降低肿瘤复发率，提高无病生存率和总生存率。

(2) 内分泌治疗的不良反应及伴随疾病。

(3) 内分泌治疗的方案（何种药物、是否接受OFS、是否延长）。

(4) 是否联合CDK4/6抑制剂（何种药物、时长、不良反应）。

10.1.3.3 乳腺癌术后辅助内分泌治疗与其他辅助治疗的次序

辅助内分泌治疗与化疗同时进行可能会降低疗效，一般在化疗之后进行，但可以与放疗（TAM除外）及曲妥珠单抗治疗（±其他抗HER2治疗）同时进行。没有明确证据显示黄体生成素释放激素类似物（luteinizing hormone-releasing hormone analogue, LHRHa）与化疗药物合用会降低疗效，但化疗诱导的OFS可能会产生药物去势及内分泌治疗的效果。

10.1.3.4 乳腺癌术后辅助内分泌治疗的方案

绝经前患者辅助内分泌治疗的方案：

(1) 辅助内分泌治疗有3种选择：TAM、OFS联合TAM、OFS联合第三代AI。OFS药物推荐用于高复发风险的患者，具体需综合考量年龄、肿块大小、淋巴结状态、组织学分级、Ki-67增殖指数等，亦可参考采用STEPP评分结果评估，具体可参见《中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识（2018年版）》。对于年轻（ <35 岁）的乳腺癌患者，更推荐OFS联合AI治疗。

(2) 使用TAM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TAM 5年后,如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;如服用TAM 5年后患者达到绝经后状态,可继续服用TAM 5年或更换AI治疗5年。目前尚无证据显示,服用TAM 5年后的绝经前患者,后续应用OFS药物联合AI会进一步使患者受益。托瑞米芬在绝经前乳腺癌辅助治疗中的价值尚待大型临床研究的确认,在中国日常临床实践中,托瑞米芬常被用于代替TAM。

(3) OFS方式有药物去势、手术切除卵巢、卵巢放射线照射(推荐首选药物去势)。若采用药物性OFS,目前推荐的治疗时长是5年,但中危患者也可选择使用2~3年。对于接受了5年药物性OFS+TAM/AI治疗的特别高危的绝经前患者,尽管没有较强的循证医学证据,后续也可以考虑延长TAM单药治疗,或继续维持原方案的延长治疗。绝经前患者在使用GnRHa过程中,无需定期进行雌激素水平检测。药物性卵巢去势包括戈舍瑞林植入剂、戈舍瑞林微球、亮丙瑞林微球,专家团投票认为1个月剂型和3个月剂型疗效基本相似。

(4) AI和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或地舒单抗(denosumab)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,并可结合发生骨质疏松的风险评估考虑使用双膦酸盐;T-score大于-1.0,为骨量正常,不推荐使用双膦酸盐。

(5) 绝经前患者内分泌治疗过程中,基于月经状态改变及激素水平,明确绝经后可进行治疗方案调整。

(6) 中高危绝经前HR阳性/HER2阴性患者,CDK4/6抑制剂的应用:对于 ≥ 4 个阳性淋巴结的ER阳性HER2阴性的高复发风险人群,均可考虑在标准辅助内分泌治疗基础上增加CDK4/6抑制剂阿贝西利辅助强化治疗2年;对于1~3枚淋巴结阳性且伴有G3或T₃的ER阳性且HER2阴性的患者,或1~3枚淋巴结阳性不伴有G3/T₃,但Ki-67增殖指数 $\geq 20\%$ 的ER阳性且HER2阴性的患者,推荐使用阿贝西利辅助强化治疗2年强化。对于有任何淋巴结转移,或无淋巴结转移但T > 5 cm或侵犯胸壁和(或)皮肤,或T₂且G2(伴随多

基因检测高危或Ki-67增殖指数 $\geq 20\%$)或G3的中高复发风险人群,推荐使用瑞波西利联合AI强化治疗3年。HR阳性/HER2阳性绝经前患者辅助CDK4/6抑制剂治疗无相关循证医学依据,目前不推荐使用。

绝经后患者辅助内分泌治疗的方案:

(1) AI可以向所有绝经后的ER和(或)PR阳性患者推荐,尤其是具有以下情况的患者:①高复发风险患者;②对TAM有禁忌的患者或使用TAM后出现中、重度不良反应的患者;③使用TAM 20 mg/d $\times 5$ 年后的高风险患者。

(2) AI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AI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TAM 5年治疗,可推荐AI或TAM 5年;如初始采用5年AI的患者,或采用TAM治疗2~3年后再转用AI满5年的患者无需常规推荐延长内分泌治疗。对于II期淋巴结阳性或III期患者,无论其前5年内分泌治疗策略如何,均推荐后续继续5年AI的延长治疗。对于III期患者,推荐5年AI的延长治疗。根据多基因检测的结果,高危患者亦可考虑延长内分泌治疗。延长治疗的患者,其内分泌治疗总时长为8~10年。

(3) 选用TAM 20 mg/d $\times 5$ 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) 高危绝经后HR阳性,HER2阴性患者CDK4/6抑制剂的应用:对于 ≥ 4 个阳性淋巴结的ER阳性/HER2阴性的高复发风险人群,均应考虑在标准辅助内分泌治疗基础上增加CDK4/6抑制剂阿贝西利辅助强化治疗2年;对于1~3枚淋巴结阳性且伴有G3或T₃的ER阳性且HER2阴性的患者,或1~3枚淋巴结阳性不伴有G3/T₃,但Ki-67增殖指数 $\geq 20\%$ 的ER阳性且HER2阴性的患者,推荐使用阿贝西利辅助强化治疗2年。HR阳性HER2阳性绝经后患者辅助CDK4/6抑制剂治疗无相关循证医学依据,目前不推荐使用。对于有任何淋巴结转移,或无淋巴结转移但T > 5 cm或侵犯胸壁和(或)皮肤,或T₂且G2(伴随多基因检测高危或Ki-67增殖指数 $\geq 20\%$)或G3的中高复发风险人群,推荐使用瑞波西利联合AI强化治疗3年。对于符合奥拉帕利和阿贝西利/瑞波西利辅助治疗适应证的患者,最佳顺序尚不明确。

10.1.4 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗临床指南

10.1.4.1 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗的人群选择

HER2阳性患者的辅助治疗策略可参考表5。

HER2检测及其结果判定标准：

(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) 抗HER2靶向药物治疗的适应证是HER2阳性浸润性乳腺癌。

(3) HER2阳性的定义，按照中国《乳腺癌HER2检测指南（2019版）》，为免疫组织化学检测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结果HER2为2+，应该再进行ISH检测以明确HER2状态。如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 ISH检测标准。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 判断为HER2阴性。比值 < 2.0 且HER2基因拷贝数为4.0~6.0时，病理学专家宜增加计数细胞数量且结合免疫组织化学检测结果最后确定HER2状态。

HER2检测及判读标准详见《乳腺癌HER2检测指南（2024版）》。

HER2免疫组织化学检测判读标准、HER2双

探针ISH检测判读标准见附录V-E。

10.1.4.2 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗的相对禁忌证

- (1) 治疗前LVEF $< 50\%$ 。
- (2) 患者拒绝术后辅助靶向治疗。

10.1.4.3 乳腺癌术后辅助抗HER2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±帕妥珠单抗辅助治疗可以降低乳腺癌的复发率，部分研究显示，特定人群奈拉替尼延长治疗1年或新辅助治疗后未达pCR的患者使用T-DM1强化治疗可进一步降低复发风险。

(2) HER2状态确认的重要性及其检测费用。

10.1.4.4 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗前准备

(1) 精确的HER2检测。建议将浸润性乳腺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) 签署抗肿瘤治疗知情同意书。

10.1.4.5 乳腺癌术后辅助抗HER2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、淋巴管血管侵犯阳性等）。

(3) 目前尚无HER2阳性微浸润癌患者能从靶

表5 HER2阳性患者的辅助治疗策略

风险度分层 ^a	初始治疗 ^b			后续强化治疗		
	推荐	考虑	可选	推荐	考虑	可选
低危（pT _{1mic} N ₀ ） ^c 中危（pT _{1a} N ₀ ）	缺乏高级别证据	wP×12+曲妥珠单抗	TC×4+曲妥珠单抗； 个体化方案 ^e	-	-	-
中危（pT _{1b} N ₀ ）	缺乏高级别证据	wP×12+曲妥珠单抗； TC×4+曲妥珠单抗	TCb×6+曲妥珠单抗； EC×4-T×4（wP×12）+曲妥珠单抗	-	-	-
中危（pT _{1c} 及以上， N ₀ ） ^d	EC×4-T×4 （wP×12）+曲妥珠 单抗±帕妥珠单抗 （皮下剂型等效，下 同）； TCb×6+曲妥珠单抗± 帕妥珠单抗 ^e	TC×4+曲妥珠单抗	-	-	奈拉替尼	-
高危（任何pN ₊ ）	EC×4-T×4 （wP×12）+曲妥珠 单抗+帕妥珠单抗； TCb×6+曲妥珠单抗+ 帕妥珠单抗	-	-	奈拉替尼 ^f	-	-

^a：参考本指南“乳腺癌复发转移风险评估”总表；^b：曲妥珠单抗的生物类似药，可按照国内获批的说明书上适应证进行应用；^c：低危pT_{1mic}N₀原则上不考虑系统治疗，同时伴随多个风险因素如年轻，ER阴性，多灶等时，可考虑个体化方案如口服化疗+曲妥珠单抗，曲妥珠单抗±内分泌治疗；^d：N₀患者一般选择曲妥珠单抗单靶治疗，结合风险因素，酌情选择曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶方案；^e：曲妥珠单抗和帕妥珠单抗+曲妥珠单抗（皮下注射）可替代对应的单靶或双靶静脉注射；皮下制剂有着不同剂量和药物管理方法；^f：辅助使用奈拉替尼对非常高危（如淋巴结转移4枚及以上）、激素受体阳性或前期治疗不充分（如仅曲妥珠单抗单一靶向治疗药物）患者的价值可能更大，奈拉替尼的用药时长是12个月。

向治疗联合化疗中获益的证据。

(4) 在具体的临床操作中, 对 $T_{1a} \sim T_{1b}$ 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。

10.1.4.6 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗方案

(1) HER2阳性乳腺癌常用的化疗方案

① AC-T+抗HER2治疗(蒽环类药物联合环磷酰胺序贯紫杉类药物, 曲妥珠单抗±帕妥珠单抗): 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。

② 担心心脏毒性者可选择心脏毒性相对较低的去蒽环类药物方案: TCbH(P)、TC×4+H和wPH治疗方案(见APT研究: 紫杉醇周疗加曲妥珠单抗方案)。

TCb+抗HER2治疗(多西他赛联合卡铂, 曲妥珠单抗±帕妥珠单抗): 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治疗方案低。

TC×4+H(多西他赛联合环磷酰胺4个疗程联合曲妥珠单抗): 对于淋巴结阴性、 $0.5 \text{ cm} < \text{原发浸润灶} \leq 2.0 \text{ cm}$ 、HER2阳性患者, 可考虑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。

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 , 共12次, 联合曲妥珠单抗1年的辅助治疗。

(2) HER2阳性患者靶向治疗方案

曲妥珠单抗是HER2阳性乳腺癌辅助抗HER2靶向治疗的基础。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。目前推荐的治疗时间仍为1年, 可与化疗同时使用或化疗后序贯使用, 更推荐同时使用。6个月的短疗程用法仅在PERSEPHONE研究中证实与1年疗程相比具有非劣效性, 而2年的疗程未得到更佳的预后获益, 故这两种时长均暂不推荐。术后初始治疗未立即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)中获益。

高复发风险的HER2阳性早期乳腺癌患者, 帕妥珠单抗与曲妥珠单抗双靶方案较曲妥珠单抗单靶方案可显著降低复发风险(APHINITY研究), 其中淋巴结阳性患者获益最多。因此, 对具有高复发风险的HER2阳性早期乳腺癌患者, 推荐辅助帕妥珠单抗与曲妥珠单抗双靶向治疗联合化疗(常用的化疗方案为: 蒽环类药物序贯紫杉类药物EC-P或紫杉类药物联合卡铂TCb)。帕妥珠单抗3周1次剂量为 420 mg (首次剂量为 840 mg), 共1年。淋巴结阴性的HER2阳性患者, 当伴有其他不良预后指标(如Ki-67增殖指数 $>30\%$ 、G3、 pT_{2+} 等)时, 也可推荐HP辅助双靶治疗。

高复发风险的II~III期HER2阳性的乳腺癌患者, 如完成1年辅助靶向治疗(曲妥珠单抗或曲妥珠联合帕妥珠单抗)后再口服1年的奈拉替尼治疗, 可显著改善患者无病生存率, 其中激素受体阳性人群获益更大(ExteNET研究结果)。奈拉替尼剂量为 240 mg , 每日1次, 共1年。

新辅助治疗后的辅助治疗。如果新辅助化疗联合靶向治疗后无残留疾病(pCR), 建议完成总长度1年的曲妥珠单抗±帕妥珠单抗HER2靶向治疗。多数中国专家支持无论术前淋巴结是否存在转移, 均建议曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶向治疗。对新辅助治疗后仍有肿瘤残留(non-pCR)的患者, 建议术后T-DM1单药治疗(KATHERINE研究结果)。T-DM1每3周1次的剂量为 3.6 mg/kg , 术后辅助治疗共14次。T-DM1辅助治疗可与内分泌治疗联用。虽然证据有限, 当T-DM1未可及时, 可以考虑加用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)(如奈拉替尼)辅助强化治疗。

曲妥珠单抗生物类似药, 可按照国内获批的说明书上适应证使用。

10.1.4.7 乳腺癌术后辅助抗HER2治疗的注意事项

(1) 首次治疗后观察4~8 h。

(2) 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。

(3) 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。

10.1.4.8 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这3项临床试验中的心脏毒性事件数不高并且可以恢复，但临床研究入选的患者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。

10.1.5 骨改良药物

作为乳腺癌术后辅助治疗等用药，其使用见15.1.1。

10.2 乳腺癌新辅助治疗临床指南

10.2.1 乳腺癌新辅助治疗的人群选择

新辅助治疗的定义为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、新辅助免疫治疗及新辅助内分泌治疗。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。

新辅助治疗适用人群：专家组认为对于新辅助治疗的适用人群，根据新辅助治疗的目的可分为必选人群和优选人群。其中必选对象是以临床降期为目的，降期后手术的患者（如局部晚期不可手术、主观上强烈要求的降期保乳和降期保腋窝）；优选对象是能获得体内药敏信息，从而

指导后续治疗的患者（如具有一定肿瘤负荷的HER2阳性/TNBC，新辅助治疗non-pCR后可予以辅助强化治疗）。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；新辅助治疗后未达pCR的患者有机会使用强化治疗方案进一步降低复发和死亡风险；但是一部分患者（小于5%）在新辅助治疗的过程中可能出现进展，甚至丧失接受手术治疗的机会。并非所有需要行辅助治疗的乳腺癌患者都适合推荐行新辅助治疗，也不适合将三阴性和HER2阳性型作为优选新辅助治疗的唯一依据，这两种分子分型当同时伴有较高肿瘤负荷时（如cT₂及以上或cN₁及以上）可考虑优选新辅助治疗。新辅助治疗有时亦可使不可保腋窝的乳腺癌有机会降期为可保腋窝，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。

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）。对于需要延迟手术的患者（如制订手术计划需要等待基因检测结果，以便有时间考虑重建方案）或不可避免地需要延迟手术的患者，可以先行新辅助治疗。

10.2.2 乳腺癌新辅助治疗的禁忌证

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

(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新辅助治疗，为相对禁忌，这方面国外有成功应用的个案报道。

(3) 心血管、肝肾功能显著损害者。

(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。

(5) 肿瘤的范围难以界定者。

(6) 患者拒绝术前新辅助治疗。

(7) 有严重感染、高热、水电解质及酸碱平衡紊乱的患者。

(8) 骨髓储备不足，治疗前中性粒细胞 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $\leq 75 \times 10^9/L$ 者。

10.2.3 乳腺癌新辅助治疗前谈话

(1) 为什么要做新辅助治疗: 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 对于肿瘤较大且有保乳意愿的患者, 新辅助治疗可以提高保乳率, 需要严格掌握保乳适应证、遵照保乳手术规范综合治疗。③ 不可保腋窝的乳腺癌有机会降期为可保腋窝, 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。④ 获得体内药物敏感性的相关信息, 若新辅助治疗能达到pCR, 则预示较好的远期效果 (pCR和长期预后相关性较强的是三阴性和HER2阳性型乳腺癌); 如未能达到pCR, 可以指导后续强化治疗方案以期改善患者预后。

(2) 新辅助治疗存在一定的疾病进展概率, 推荐患者除基线外, 每个周期进行临床查体评估, 每2个疗程要进行1次影像学评估, 以监测治疗反应。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。目前无充分证据表明血液和组织的生物学标志物可用于监测新辅助治疗的效果。

(3) 接受有效的辅助治疗之后, 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 乳腺癌新辅助治疗的实施

10.2.4.1 治疗前准备

(1) 病灶基线体检。精确测量乳腺所有原发灶最长径和腋窝淋巴结的短径。

(2) 基线影像学评估。超声和乳腺X线检查是不可或缺的, 乳腺MRI准确率可达84%, 对于需降期保乳的患者, 应常规进行乳腺MRI检查。

(3) 血常规、肝肾功能、心电图、胸部CT (平扫或增强) 及肝脏超声检查。局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌患者建议加做全身骨扫描、胸部CT。脑评估或PET/CT尽管具有一定的提示意义, 但由于影像学评价指标不统一和临床可及性欠佳, 并非接受新辅助治疗患者的必须推荐检查的项目。基线心功能检查 (如心超测LVEF) 是推荐的。

(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) 并同时伴有细针 (或空芯针) 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, 应通过细针 (或空芯针) 穿刺获得病理学证实。

(6) 育龄妇女应确认妊娠试验阴性并嘱严格避孕。

(7) 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, 为确定手术范围提供信息。

(8) 可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参考。当前专家组推荐对于临床淋巴结阴性拟行新辅助治疗的患者, 倾向在新辅助治疗后行SLNB手术, 特别是三阴性及HER2阳性患者。

(9) 告知抗肿瘤治疗的不良反应, 签署抗肿瘤治疗知情同意书。

10.2.4.2 乳腺癌新辅助治疗的方案 (附录VI)

应当基于患者乳腺癌分子分型、药物可及性、患者的个体情况进行新辅助治疗方案的设计。新辅助治疗方案包括: 化疗联合或不联合靶向治疗 (如HER2阳性联合抗HER2治疗、三阴性联合免疫治疗)、内分泌治疗联合或不联合靶向治疗 (如HR阳性/HER2阳性可两者联合使用)、单纯抗HER2治疗 (如HR阴性/HER2阳性)。

(1) 对于HR阳性/HER2阴性的乳腺癌患者, 有降期或保乳等需求的, 如无需术后病理学检查结果和 (或) 肿瘤特异性基因检测结果就可以判断需要术后辅助化疗, 优先推荐辅助化疗提前到新辅助阶段, 具体方案的选择参考10.1.2.5。对此类必选人群, 优先推荐蒽环序贯紫杉类的化疗 (EC-T、EC-P), 可考虑剂量密集型的化疗。新辅助内分泌治疗与新辅助化疗具有相似的临床缓解率, 现有证据不支持新辅助内分泌治疗时常规联合CDK4/6抑制剂。特别需要指出的是, 这类型乳腺癌达到pCR的概率很低。绝经后患者通常使用AI进行新辅助内分泌治疗; 绝经前患者除非进入临床研究或有化疗禁忌 (可选OFS+AI/氟维司群), 不应常规推荐新辅助内分泌治疗。新辅助内分泌治疗的最佳持续时间尚不清楚, 应该通过仔细评估患者的临床状态和随着时间推移的临床反应来确定个体化的给药时间, 一般应至少持续6个月或至最佳疗效。

(2) 对于拟行新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌患者，应采用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗进行新辅助治疗，优选的化疗配伍为紫杉类药物联合卡铂（TCbHP、PCbHP），而蒽环类药物序贯紫杉类药物也是一种可选的方案（EC-THP），TH（P）、TCH等方案也可以考虑。化疗方案主要为传统的含蒽环类药物方案和去蒽环类仅紫杉类药物方案，蒽环类药物由于心脏毒性一般不与曲妥珠单抗同时使用，近年来去蒽环类药物的呼声不绝于耳，但也有相当一部分专家认为蒽环类药物仍不可摒弃，尤其是对于淋巴结阳性的高危患者。PHEDRA研究显示化疗联合妥珠单抗联合吡咯替尼的疗效，提示TH+Pyro也是HER2阳性乳腺癌患者新辅助治疗的一种选择。特殊情况下，如不能耐受或不愿接受化疗的患者，HR阳性/HER2阳性可考虑内分泌治疗联合抗HER2治疗，HR阴性/HER2阳性可考虑单纯抗HER2治疗。

(3) 对于拟行新辅助治疗的TNBC患者，如分期为T_{1c}N₁₋₂或者T₂₋₄N₀₋₂（临床Ⅱ期及Ⅲ期）的患者，基于KEYNOTE-522研究结果，优先推荐化疗联合帕博利珠单抗治疗以改善pCR以及总生存情况。新辅助化疗推荐含蒽环类药物和紫杉类药物的常规方案（EC-T、EC-P）。铂类药物可作为TNBC患者新辅助治疗方案的一部分（TCb、PCb或EC-TCb、EC-PCb），以增加肿瘤退缩的概率和pCR的可能性，但决策加铂类药物应该权衡潜在的获益与不良反应。单纯BRCA1/2致病或疑似致病性突变，不足以成为选择含铂类药物治疗的理由。对于有心脏基础疾患的患者，可以考虑单纯紫杉类+铂类药物的新辅助治疗。帕博利珠单抗联合的新辅助化疗方案建议PCb序贯AC/EC共8个周期；手术后无论是否达到pCR，建议继续帕博利珠单抗单药辅助治疗满1年。对于non-pCR患者是否联合卡培他滨或奥拉帕利（gBRCA突变患者）治疗，目前没有循证医学证据支持，中国专家投票赞成对gBRCA野生型non-pCR患者可考虑PD-1单抗联合卡培他滨，gBRCA突变型non-pCR患者可考虑PD-1单抗联合奥拉帕利治疗。术后辅助放疗与帕博利珠单抗推荐序贯使用。

10.2.4.3 乳腺癌新辅助治疗的注意事项：

(1) 新辅助治疗前的基线需记录患者当时的身高、体重及体表面积，并给出药物给药剂量强度。一般推荐首次给药剂量不得低于推荐标准剂量的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。

(2) 在治疗有反应的患者中，推荐手术前用完所有的既定周期数。

(3) 建议基于疗效进行治疗方案的调整。

10.2.4.4 乳腺癌新辅助治疗的疗效评估和方案调整

(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，进行细致的临床体检，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，推荐采用乳腺MR进行疗效评估。评价结果按照实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST）1.1标准分为完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response）、疾病稳定（stable disease, SD）和疾病进展（progressive disease, PD）。

(3) 可根据新辅助治疗的疗效评估结果决定后续新辅助治疗方案执行既定计划还是进行方案调整。新辅助治疗期间应重视早期疗效的评估和判断（2~4个疗程），当判断为较显著增大的SD或PD时，建议分为两种情况，一种为不可手术的，建议立即经验性更换新辅助治疗方案并密切评估；一种为可手术的，可以考虑尽早手术（特别是Luminal型，或采用了标准方案4个疗程后疗效不佳的三阴性和HER2阳性患者，专家组建议尽早完成根治性手术）。部分专家也认同可以经验性更换新辅助治疗方案并密切评估，后者仍然具有体内药敏测试的价值。

(4) 对CR或部分缓解或未显著增大的SD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。推荐新辅助化疗±靶向治疗总疗程数为6~8个周期，完成的患者可不再进行术后辅助化疗，部分未达pCR的患者可考虑强化治疗。

(5) 根据新辅助治疗之后的术后病理评估结果决定随后的辅助治疗方案，对未达到pCR的患者，尤其是三阴性及HER2阳性患者，可采用辅助强化治疗。

10.2.5 乳腺癌经新辅助治疗降期后的局部和全身处理

10.2.5.1 局部处理

(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, 新辅助治疗后可豁免腋窝淋巴结评估。新辅助治疗前, 腋窝淋巴结穿刺活检证实为转移或SLN有转移的, 大多数中国专家建议即使降期仍需谨慎行SLNB以替代腋窝清扫。新辅助治疗后腋窝SLNB若有宏转移或微转移, 以及新辅助治疗前T₄或N_{2/3}的患者一般都推荐行腋窝淋巴结清扫, 详见《乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南》。

(3) 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添加内乳区放疗。

10.2.5.2 全身处理

新辅助治疗之后的术后病理学检查评估结果决定随后的辅助治疗方案, 对未达到pCR的患者(已完成足疗程的新辅助治疗), 尤其是TNBC患者, 可考虑术后追加6~8个疗程卡培他滨治疗。对新辅助化疗联合PD-1单抗免疫治疗的TNBC患者, 无论是否达到pCR, 建议完成PD-1单抗满1年的治疗。奥拉帕利适用于接受过新辅助化疗的携带有害或疑似有害胚系BRCA突变的HER2阴性non-pCR高风险患者的辅助治疗。HER2阳性患者, 优先考虑采用T-DM1(每3周1次, 共14次)强化辅助治疗的方式, T-DM1不可及时也可继续完成1年的抗HER2治疗(曲妥珠单抗±帕妥珠单抗), 或根据ExteNET亚组结果, 选择曲妥珠单抗联合TKI如奈拉替尼。部分专家认为可依据之前新辅助治疗的反应性(如术后MP分级等)以及患者情况(治疗费用和和不良反应)协助判断选用何种方式更佳, 但目前前者的循证医学证据仍不够充分。对于HER2阳性的患者, ExteNET试验显示, 特定人群奈拉替尼延长治疗1年可进一步降低复发风险。对于HR阳性的患者, 需要给予内分泌治疗, 内分泌治疗是否需要强化, 以及强化的方式可主要依据患者新辅助治疗前的状态进行评估, 并参考10.1.3进行。

10.3 晚期乳腺癌解救性全身治疗

晚期乳腺癌包括无法根治性手术的局部晚期乳腺癌和转移性乳腺癌, 属于可治疗但通常不可治愈的疾病。其治疗主要目的是延缓疾病进展、提高生活质量和延长生存期。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。鉴于HER2表达在乳腺癌病程

中可能呈现动态变化, 尤其HR阳性既往HER2零表达状态患者, 建议再次活检以重新评估HER2表达水平。晚期乳腺癌以全身治疗为主, 具体治疗方案应根据不同分型、相关生物标志物、前期使用药物、循证医学证据和药物可获得性等制订治疗方案。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患者, 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(主要为激素受体阴性患者)、靶向治疗或内分泌治疗也具有一定的价值。晚期乳腺癌常用的化疗、靶向治疗、抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)治疗和免疫治疗等方案见附录VII。

10.3.1 激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌治疗

10.3.1.1 激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌的治疗原则

(1) 激素受体阳性(HR阳性)指ER和(或)PR阳性且≥10%的肿瘤细胞核着色。激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌, 即使存在内脏转移, 伴或不伴有内脏危象, 内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂或内分泌治疗为基础的治疗仍然是优选的治疗方案。对于激素受体1%~10%核着色者, 如临床病程进展缓慢, 也可以试用以内分泌治疗为基础的治疗。

(2) 内分泌治疗联合靶向治疗, 尤其是内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂其PFS、ORR和OS优于单药内分泌治疗, 且不劣于甚至优于化疗, 耐受性更好。内分泌治疗获益的患者, 应尽可能持续治疗至病情进展, 但需要注意评估疗效和耐受性。内分泌治疗为基础的治疗有多种选择, 可以依次进行, 尽量延长患者至化疗的时间。

(3) 绝经前患者内分泌治疗, 建议在卵巢功能抑制(主要使用LHRHα或手术去势)的基础上, 参照绝经后乳腺癌患者内分泌治疗策略。

(4) 不常规推荐内分泌治疗和化疗联合使用。

10.3.1.2 晚期乳腺癌内分泌治疗相关药物(绝经定义参见附录VIII)

(1) 内分泌治疗药物: AI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（TAM和托瑞米芬）、ER下调剂（氟维司群）、孕酮类药物（甲地孕酮和甲羟孕酮）、雄激素（氟甲睾酮）及大剂量雌激素（乙炔基雌二醇）。

(2) CDK4/6抑制剂：哌柏西利（palbociclib）、阿贝西利（abemaciclib）、瑞波西利（ribociclib）/达尔西利（dalpiciclib）和毗洛西利（bireociclib）等国内目前均可获得，注意不同的CDK4/6抑制剂的用法和不良反应谱有所不同。

(3) 磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase, AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号转导通路（简称PAM通路）抑制剂：是细胞内重要的信号转导通路，在调节乳腺癌细胞的增殖、分化、转移过程中发挥重要作用，且与晚期乳腺癌内分泌治疗耐药密切相关。伴PIK3CA突变的内分泌耐药HR阳性/HER2阴性患者，高选择PI3K α 特异性抑制剂和突变体降解剂伊那利塞（inavolisib）联合方案可显著改善疗效。AKT抑制剂卡匹色替（capivasertib）联合氟维司群PFS优于氟维司群单药治疗。PI3K α 抑制剂阿培利司（alpelisib）联合氟维司群其PFS优于氟维司群单药。mTOR抑制剂依维莫司（everolimus）联合依西美坦治疗非甾体AI失败患者PFS优于依西美坦单药。

(4) 雌激素受体降解剂：选择性雌激素受体降解剂（selective estrogen receptor modulator, SERD）艾拉司群（elacestrant）可治疗ESR1突变HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌。新一代可口服SERD伊伦司群（imlunestrant）单药在ESR1突变，联合阿贝西利在CDK4/6经治HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者的PFS优于医师选择的氟维司群或依西美坦单药。蛋白水解靶向嵌合体（PROTAC）雌激素受体降解剂vepedegestrant可显著改善ESR1突变患者的PFS，优于氟维司群单药。

(5) 新型ADC药物：HER2 ADC药物，如德曲妥珠单抗（DS-8201, T-DXd），对于HER2低表达HR⁺晚期乳腺癌PFS和OS优于医师选择的传统化疗单药。Trop-2 ADC药物，戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan, SG）和德达博妥单抗（datopotamab deruxtecan, Dato-DXd）治疗CDK4/6抑制剂经治的HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者的PFS优于医师选择的传统化疗单药。

(6) 其他：国内批准上市的HDAC抑制剂西达

本胺联合依西美坦在绝经后HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者中显示出良好的疗效和安全性。PARP抑制剂奥拉帕利等对胚系BRCA1或BRCA2突变的HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌为可选方案。

10.3.1.3 激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌一线治疗的选择

(1) 内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂是HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者一线优选的治疗策略。多项研究已证实联合CDK4/6抑制剂可显著改善患者的PFS和ORR，部分研究也可改善OS。CDK4/6抑制剂包括哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利和达尔西利，目前缺乏上述不同CDK4/6抑制剂头对头比较的数据。联合内分泌治疗是指AI或氟维司群联用，对于初治IV期（内分泌治疗不明）和距停辅助内分泌治疗1年以上复发转移（内分泌敏感）的患者联合AI（建议尽可能避免辅助治疗时用同一种AI）；对于辅助AI或TAM治疗期间及停止辅助内分泌治疗1年内复发转移（继发性内分泌治疗耐药）的患者联合氟维司群。绝经前患者经药物或手术去势后参照绝经后治疗方案。

(2) 辅助内分泌治疗期间或完成辅助内分泌治疗后12个月内复发转移、伴PIK3CA突变的HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌一线治疗，伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群疗效优于哌柏西利和氟维司群。

(3) 目前对于已经接受辅助CDK4/6抑制剂（阿贝西利或瑞波西利）的HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌的一线治疗还缺乏最佳的循证医学推荐策略。

10.3.1.4 激素受体阳性HER2阴性晚期乳腺癌二线及以上治疗选择

(1) 尚未使用过CDK4/6抑制剂的患者，内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂仍然是二线治疗的优选方案。多项研究已证实，氟维司群联合CDK4/6抑制剂在一线单独内分泌经治的激素受体阳性HER2阴性晚期乳腺癌可显著改善二线患者的PFS和（或）OS。

(2) 对于经过CDK4/6抑制剂治疗进展的HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者，有诸多可选的治疗方法，包括PAM通路抑制剂联合内分泌治疗、CDK4/6抑制剂的跨线使用、HDAC抑制剂、德曲妥珠单抗（HER2低表达）、Trop-2 ADC、口服SERD、单药内分泌治疗和化疗等，但最佳的治疗顺序目前尚不明确，除了不同治疗选择间没有

直接对比数据外, 主要原因是上述诸多可选治疗PFS时间大多仅4~6个月, 而德曲妥珠单抗可取得目前数值上较长的PFS疗效。

(3) AKT抑制剂卡匹色替 (capivasertib) 联合氟维司群用于AI治疗失败的HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌。*PIK3CA/AKT1/PTEN*基因改变(40%)患者中位PFS在capivasertib联合组为7.3个月, 氟维司群组3.1个月(风险比为0.50)。

(4) mTOR抑制剂依维莫司、HDAC抑制剂西达本胺可考虑在二线治疗中联合内分泌治疗使用。*PI3K α* 抑制剂alpelisib在*PI3K α* 突变(经肿瘤组织或外周血ctDNA检测)的患者中联合内分泌治疗的效果有一定证据, 已在美国和欧盟取得适应证, 国内尚未获批。

(5) 口服SERD, 首个口服SERD艾拉司群(elacestrant) FDA批准用于既往至少一种内分泌治疗失败的HR阳性/HER2阴性*ESR1*突变晚期乳腺癌的适应证。新一代口服SERD伊伦司群(imlunestrant) 单药在*ESR1*突变, 或联合阿贝西利在CDK4/6经治HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌PFS优于医生选择的氟维司群或依西美坦单药。蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC) 雌激素受体降解剂vepedgestrant可显著改善*ESR1*突变患者的PFS。

(6) CDK4/6抑制剂的跨线使用, 数个II期研究评估再次跨线使用CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗对比内分泌单药治疗的效果, 虽有一定获益, 但证据有限。

(7) PARP抑制剂氟唑帕利联合或不联合阿帕替尼治疗胚系*BRCA1*或*BRCA2*突变的晚期HR阳性/HER2阴性乳腺癌为可选方案。

(8) 单药内分泌治疗, 对于前期内分泌治疗获益、病情进展慢、肿瘤负荷较小的患者, 也可选择单药内分泌治疗, 可以依次进行, 尽量延长患者至化疗的时间。

10.3.1.5 内分泌治疗耐药激素受体阳性HER2阴性晚期乳腺癌的治疗选择

对于既往内分泌治疗失败或者判定不再适合内分泌治疗的患者, 以及伴有内脏危象的患者, 应该推荐化疗或其他新型药物如抗体药物偶联物等进行治疗。

(1) 化疗: 一般情况下首选单药化疗方案, 而当伴有内脏危象需要快速缓解症状时可以考虑联合化疗方案。化疗方案的具体选择可以参考10.3.2.4一节。

(2) 新型抗体药物偶联物: 对于伴有HER2

低表达(免疫组织化学检测结果1+或者2+且ISH阴性)或超低表达(免疫组织化学检测结果HER2 0, 伴膜染色)的患者, 既往内分泌治疗耐药且接受/未接受化疗后, 推荐德曲妥珠单抗(T-DXd, DS-8201)治疗, 已被证实疗效优于医师选择的单药化疗。对于既往内分泌治疗耐药且接受二至四线化疗后的多线经治患者, Trop-2 ADC, 戈沙妥珠单抗(SG)或德达博妥单抗(Dato-DXd)为可选治疗方案, 但后者国内目前还未上市。

10.3.2 三阴性晚期乳腺癌治疗

10.3.2.1 三阴性晚期乳腺癌化疗为基础治疗前谈话

(1) 化疗为基础治疗的目的是改善生活质量, 延长PFS及OS。

(2) 化疗为基础治疗不良反应的患者宣教。

10.3.2.2 三阴性晚期乳腺癌治疗前准备

(1) 首次治疗前应进行血常规和肝肾功能检查。每次化疗前均应进行血常规检查, 肝肾功能异常者需持续监测。使用德曲妥珠单抗者应注意预防性止吐处理以及非感染性肺炎的筛查和及时干预, 详细内容可参考乳腺癌毒性管理章节(第19章)。

(2) 育龄妇女应确认妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3) 签署抗肿瘤治疗知情同意书。

10.3.2.3 三阴性晚期乳腺癌的治疗选择

(1) PD-L1阳性一线优选化疗联合免疫治疗。目前国内批准特瑞普利单抗(Toripalimab)联合白蛋白结合型紫杉醇用于PD-L1阳性(JS311 CPS \geq 1)的初治转移或复发转移性三阴性乳腺癌一线治疗的适应证。帕博利珠单抗联合医师选择的化疗(紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇或吉西他滨加卡铂)治疗PD-L1阳性(22C3 CPS \geq 10)晚期三阴性乳腺癌一线改善患者的PFS和OS, 获FDA批准其适应证。

(2) *BRCA1/2*胚系致病性或疑似致病性突变的患者, 可选择PARP抑制剂氟唑帕利联合或不联合阿帕替尼治疗, PFS均优于医生选择的单药化疗。奥拉帕利虽在国内上市, 但国内尚未获批相应适应证。

(3) 伴有HER2低表达(免疫组织化学检测结果为1+或者2+且ISH阴性)的TNBC患者, 在接受过晚期一线化疗进展之后, 可选择德曲妥珠单抗治疗。

(4) Trop-2 ADC包括戈沙妥珠单抗(SG)和芦康沙妥珠单抗(SKB264), 适用于既往接受

过至少2种系统治疗（其中至少1种为针对转移性疾病的治疗）的不可切除局部晚期或转移性TNBC患者。生物标志物分析结果显示其疗效不受Trop2表达水平、HER2 0或低表达的影响，均优于对照TPC医生选择的单药化疗。目前Trop2 ADC的应用不需要检测Trop2的表达强度。

化疗方案的具体选择可以参考10.3.2.4。

10.3.2.4 三阴性或HER2阴性晚期乳腺癌化疗（附录Ⅶ）

(1) 推荐的首选化疗方案包括单药序贯化疗或联合化疗，其中序贯使用单药为优选，可保障治疗耐受性和生活质量。与单药化疗相比，联合化疗通常有更好的缓解率和PFS，然而联合化疗的毒性较大且未能证实总生存获益。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。

(2) 蒽环类（紫杉类）药物治疗失败的常用定义为使用蒽环类（紫杉类）药物解救化疗过程中疾病进展，或辅助治疗结束后12个月内发生复发转移。对于既往蒽环类药物治疗失败的患者，通常首选以紫杉类药物（如紫杉醇、多西他赛及白蛋白结合型紫杉醇）为基础的单药或联合方案；对于既往蒽环类药物和紫杉类药物均失败的患者，目前尚无标准化疗方案，可考虑其他单药或联合方案。

(3) 常用单药包括：蒽环类药物，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；紫杉类药物，如紫杉醇、多西他赛及白蛋白结合型紫杉醇；抗代谢类药物，如卡培他滨和吉西他滨；非紫杉类微管蛋白抑制剂，如长春瑞滨、艾立布林、优替德隆（UTD1）；铂类药物，如顺铂和卡铂；DNA拓扑异构酶抑制剂依托泊苷等。

(4) 联合化疗方案：联合化疗方案多种多样，主要基于既往循证医学的证据、联合药物之间的相互作用、联合药物的毒性谱、患者的个体状态来综合制订，不推荐联合3种或3种以上的化疗药物。对于TNBC，可选择GP方案（吉西他滨联合顺铂）、GC方案（吉西他滨联合卡铂）、AP方案（白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂/卡铂）、PC方案（普通紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂/顺铂）。

(5) 化疗联合抗血管生成药物贝伐珠单抗可在疾病缓解及PFS方面得到获益，但OS未见延长，不推荐常规使用，但可在急需肿瘤或症状控制的患者中谨慎选择。

(6) 联合化疗时，是采用持续方式还是4~8个

疗程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。联合化疗有效但不能耐受或无意愿继续联合化疗者可考虑维持治疗，可选择原先联合方案中的一个单药化疗维持（如口服卡培他滨、长春瑞滨），激素受体阳性者还可考虑内分泌治疗±靶向治疗维持。

10.3.3 HER2阳性晚期乳腺癌治疗

10.3.3.1 晚期乳腺癌抗HER2治疗的人群选择

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ASCO/CAP指南或中国相关的指南。HER2阳性是指免疫组织化学法检测结果3+，或2+且ISH法检测结果阳性。原发灶和转移灶之间、多次转移灶之间如HER2检测结果不一致的，在病理学检查结果质量可靠的情况下，一般以最近的转移灶检测为准。

10.3.3.2 抗HER2药物使用的注意事项

(1) 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗：治疗前LVEF < 50%。应用前应进行心功能基线评估，对于心血管事件高危人群应尽量避免使用。

(2) 蒽环类药物：应尽量避免同时使用蒽环类等也具有心血管毒性的药物。

(3) 治疗过程中应定期进行心功能评估：若LVEF较基线下降 $\geq 15\%$ 或低于正常范围且下降 $\geq 10\%$ ，应暂停抗HER2治疗，于3~4周内复查LVEF，再次评估是否能继续抗HER2治疗。

(4) T-DM1：基线及用药期间应进行血小板规范监测，若出现血小板减少应及时减量或停药。出现2级及以上血小板减少时应警惕发展为持续性血小板减少症的可能，若常规升血小板治疗效果不佳，应及时请专科医师会诊并处理。

(5) 德曲妥珠单抗：每次用药前应使用两种或三种药物组合作为预防性止吐治疗。使用期间应进行ILD监测，必要时考虑呼吸科医师会诊。

10.3.3.3 晚期乳腺癌抗HER2治疗前谈话

(1) 充分告知HER2阳性乳腺癌患者及时进行抗HER2治疗的获益。抗HER2治疗的国内外常用药物包括：曲妥珠单抗及其生物类似物、帕妥珠单抗、伊尼妥单抗、马吉妥昔单抗、拉帕替尼、吡咯替尼、奈拉替尼、图卡替尼、T-DM1、德曲妥珠单抗等。

(2) 单抗类药物曲妥珠单抗及其生物类似物、帕妥珠单抗、伊尼妥单抗和德曲妥珠单抗等总体安全性良好，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；使用TKI类药物（拉帕替尼、吡咯替尼、奈拉替尼、图卡替尼）有腹泻等消化道反应；使用T-DM1有发生血小板减少

症的风险;使用德曲妥珠单抗有发生间质性肺炎的风险。使用以上药物时需遵医嘱配合定期随访监测(如使用单抗类药物时每3个月复查1次LVEF)。

10.3.3.4 晚期乳腺癌抗HER2治疗前准备

(1) 准确的HER2检测。必要时将蜡块或白片送往国内广泛认可的医院病理科进行复核。有条件时尽量行转移灶的再次活检,以明确转移灶的HER2状态。

(2) 心功能检查(心脏超声或核素扫描,前者应用更普遍)。

(3) 签署抗肿瘤治疗知情同意书。

10.3.3.5 HER2阳性晚期乳腺癌治疗原则

(1) 国内外批准HER2阳性晚期乳腺癌适应证的抗HER2药物按作用机制分为三大类,大分子单克隆抗体(曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、马吉妥昔单抗和伊尼妥单抗),小分子TKI(拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼和图卡替尼),ADC药物(T-DM1和德曲妥珠单抗)。HER2阳性晚期乳腺癌首选以抗HER2为基础的治疗,根据既往(新)辅助治疗用药情况,选择治疗方案,使患者最大程度受益。持续的抗HER2治疗是HER2阳性晚期乳腺癌重要的治疗原则。

(2) 曲妥珠单抗的生物类似药,可按照国内获批的说明书上适应证使用。

(3) 对于HR阳性/HER2阳性的患者,不能耐受/拒绝化疗或化疗后维持治疗时,可以选用内分泌治疗+抗HER2治疗,但无明确证据显示能改善OS。

(4) 曲妥珠单抗允许进行跨线治疗。

(5) 对于乳腺癌脑转移的患者,TKI类药物和ADC药物可优先选择。

10.3.3.6 HER2阳性晚期乳腺癌治疗方案

(1) 一线治疗:未使用过曲妥珠单抗或符合曲妥珠单抗再使用条件(曲妥珠单抗辅助治疗结束后超过1年复发转移)的患者,首选曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+紫杉类化疗的一线治疗。评估病情无进展患者,化疗应持续至少6~8个周期,具体疗程取决于疗效和患者对化疗的耐受程度,曲妥珠单抗+帕妥珠单抗的最佳持续时间尚不明确,如果没有出现疾病进展或不可耐受的毒性,建议持续使用至疾病进展,激素受体阳性患者可以考虑化疗停止后曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合内分泌维持治疗。吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛也可作为该人群推荐治疗(国内批准其适应证)。曲妥珠单抗联合长春瑞滨、卡培他滨等其他化疗

药物或伊尼妥单抗联合长春瑞滨等也可作为曲妥珠单抗非耐药患者可选方案(当帕妥珠单抗不可承受经济费用,吡咯替尼不可耐受毒性时)。最新的临床研究数据显示,德曲妥珠单抗+帕妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌一线PFS优于曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛。

(2) 二线治疗:曲妥珠单抗±帕妥珠单抗治疗失败者,推荐德曲妥珠单抗作为二线的优选治疗。对于德曲妥珠单抗不可及的患者,二线吡咯替尼联合卡培他滨或单药T-DM1作为备选方案。

(3) 三线治疗:吡咯替尼联合卡培他滨或单药T-DM1治疗。

(4) 后线治疗:DB-02临床研究结果显示,在T-DM1治疗失败晚期HER2阳性患者中,德曲妥珠单抗对比医师选择的治疗PFS显著延长,对于前期一、二线未接受德曲妥珠单抗治疗的患者,可作为优选。奈拉替尼联合卡培他滨较拉帕替尼联合卡培他滨单药可延长PFS。马吉妥昔单抗、图卡替尼在后线治疗的临床研究中有一定效果,但国内不可及。单纯两种靶向药物的联合(如拉帕替尼联合曲妥珠单抗)也有证据表明可改善OS。

(5) 多线抗HER2治疗失败,无标准治疗或无法获得进一步治疗药物的,鼓励参加临床试验。

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、厌食和恶病质、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) 预期生存时间小于或等于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 终末期乳腺癌患者姑息治疗前谈话

(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，做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，进行姑息性照护。

(4) 提供支持系统，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作出正确的评估后，根据患者的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低剂量强阿片类药物±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。重度疼痛可以直接从强阿片类药物开始，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提高疗效。

(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基础上适当追加剂量，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。口服给药方法简便，且不易产生药物依赖性。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≤30 mg的吗啡和每日剂量≤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。

麻醉性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性镇痛药的患者或长期使用麻醉性镇痛药的患者，会出现一些症状如便秘、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性镇痛药的种类，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予以相应的对症处理，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，麻醉性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。

麻醉性镇痛药的耐药性和依赖性包括：

(1) 麻醉性镇痛药的耐药性：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性镇痛药的剂量，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才能达到相同的镇痛效果，其机理可能与麻醉性镇痛药受体水平的改变或代谢产物有关。

(2) 生理上的依赖性：对于长期使用麻醉性镇痛药的患者，生理上的依赖是常见的反应。若突然中断麻醉性镇痛药或突然减低剂量，或应用麻

醉性镇痛药的拮抗剂, 患者可能会产生戒断症状及体征, 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。此时需要减量或停用麻醉性镇痛药, 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): 这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性镇痛药很少出现心理上的成瘾性。

10.4.4.2 厌食和恶病质

终末期癌症患者常发生厌食和营养不良, 又称为厌食-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, 也可能归因于肿瘤治疗的影响或心理因素。

临床表现包括体重明显减轻、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。在具体临床实践中要注意既不能给予过少的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、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如甲地孕酮、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, 四肢弛缓性瘫痪, 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、中枢神经系统受恶性肿瘤侵犯、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，中枢神经系统受恶性肿瘤侵犯行脱水、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，有感染时合理选用抗生素，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，可不再进一步处理。

11 乳腺癌患者康复管理共识

乳腺癌患者的康复管理包括生理功能的康复、心理和社会功能的恢复。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，并且能够回归社会正常生活的所有干预手段。

乳腺癌患者康复治疗的评估建议乳腺癌治疗开始前进行基线评估；术后评估频率可根据术后复查频率进行：术后2年内，一般每3个月随访1次；术后3至5年，每6个月随访1次；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 生理康复状态的评估及管理

11.1.1 患侧肢体功能障碍

乳腺癌术后患侧肢体功能障碍和（或）淋巴水肿的发生率高达15%~54%，严重影响着乳腺癌患者康复期的生活质量，长期严重的淋巴水肿还可能导致淋巴管相关恶性肿瘤。术后功能锻炼是恢复患侧肢体功能的重要手段，推荐进行循序渐进的功能锻炼；而早期发现、早期诊断和早期治疗是防治淋巴水肿的关键，因为0~1期淋巴水肿尚可逆，2~3期淋巴水肿治疗难度极大。

11.1.1.1 评估方法

接受腋窝手术的乳腺癌患者需要在术前基线评估上肢功能，并在术后随访期间常规、定期评估上肢功能及淋巴水肿的情况。主要通过询问患者主观感受及肢体体检，对患者肢体进行多节段臂围测量判断，根据可及性选择辅助检查。

(1) 病史采集与体格检查

①询问双上肢运动范围和灵活性；患侧上肢是否感觉肿胀、沉重、疲劳或疼痛；如有记录其频率和严重程度，是否影响日常活动。

②体格检查内容包括但不限于：双侧上肢周径、运动范围、肌肉状况、感觉状况、血流动力

学功能。

患肢运动功能障碍的评估标准：接受保乳与全乳切除的患者，应当在切口愈合后1~2个月内恢复正常水平。

患肢淋巴水肿的评估标准：可参考国际淋巴学会2020版专家共识的淋巴水肿分期；临床上为快速识别判断，往往使用上肢周径测量快速判断水肿严重程度：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。国际淋巴学会（ILS）淋巴水肿分期（2020版）见表6。

表6 国际淋巴学会（ILS）淋巴水肿分期（2020版）

分期	表现
0期	这是指一种潜在或亚临床状态，尽管淋巴运输受损，组织液/成分发生细微变化，主观症状发生变化，但肿胀仍不明显。
1期	表现为蛋白质含量相对较高的液体早期积聚，随着肢体抬高而消退。各种类型的增殖细胞也可能增加。
2期	涉及实体结构的更多变化，仅肢体抬高很少能减少组织肿胀，凹陷明显。在2期后期，由于皮下脂肪过多和纤维化的发展，肢体可能不会凹陷。
3期	包括淋巴静止性象皮病，在该病中可以不出现凹陷，并出现营养性皮肤变化，如棘皮病、皮肤特征和厚度的改变、脂肪和纤维化的进一步沉积以及疣状过度增生

(2) 辅助检查

①患肢运动功能障碍的辅助检查：可结合功能障碍类型，进行肩关节MRI、肌电图等检查。

②患肢淋巴水肿的辅助检查：可根据辅助检查可及性，进行体成分测试、生物电阻抗测试、淋巴荧光造影、MRI及MRI淋巴造影等，协助判断淋巴水肿的存在与严重程度，指导治疗及随访。

11.1.1.2 管理方案

(1) 患肢功能障碍的管理方案

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或引起腋网综合征。

① 循序渐进的功能锻炼方法

a) 术后1~2 d，练习握拳、伸指、屈腕。

b) 术后3~4 d，前臂伸屈运动。

c) 术后5~7 d，患侧的手摸对侧肩、同侧耳（可用健肢托患肢）。

d) 术后8~10 d，练习肩关节抬高、伸直、屈曲至90°。

e) 术后10 d后，肩关节进行爬墙及器械锻炼。

功能锻炼的达标要求: 切口愈合后1个月患侧上肢能伸直、抬高绕过头顶摸到对侧耳朵。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。达标后仍需继续维持每日1~2次、每次3~5 min上肢功能锻炼。

② 功能锻炼的特殊情况

a) 术后7 d内 (尤其腋下引流管拔除前) 限制肩关节外展。

b) 皮下积液或超过术后1周引流管未拔除时应减少功能锻炼次数及肩关节活动幅度。

c) 植皮及接受自体肌皮瓣乳房重建术后早期避免大幅度外展及上举。

d) 扩张器/假体植入术后避免术后早期大幅度外展及上举。

总之, 专业人员在指导患者锻炼的同时应对患者的情况进行个性化评估与干预, 从患者的肩关节活动度、术后并发症、疼痛依从性等方面进行考量。

(2) 患肢淋巴水肿的管理方案

① 患肢淋巴水肿的预防

定期评估肿瘤状态及治疗情况, 减少对淋巴结、淋巴管的不必要创伤, 及时了解并处理淋巴水肿风险因素。

a) 保护皮肤: 保持患侧皮肤清洁; 避免患侧肢体有创性的操作, 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剂; 避免蚊虫叮咬。

b) 避免光热损伤: 避免热敷及高温淋浴, 避免长时间泡澡或桑拿等高温环境; 避免强光照射。

c) 避免患侧肢体近端受压: 避免紧身衣、测量血压、患侧卧位; 衣着、佩戴首饰或手表时一定要宽松。

d) 避免突然负重: 术后2~4周内避免上肢负重, 一般不超过500 g; 4周后, 需循序渐进地进行抗阻力训练, 避免突然用力过猛或突然负重。

e) 坚持运动锻炼: 在专业医师指导下循序渐进的功能锻炼、有氧运动及抗阻训练均可不同程度增加肌肉力量及肌肉泵作用, 对淋巴水肿的预防与治疗有积极作用。

f) 保证睡眠质量, 注意睡姿: 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。平卧位患侧肢体尽量垫高, 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。

g) 淋巴水肿预防教育: 建议进行患者教育以关注淋巴水肿风险并早期识别淋巴水肿, 根据手术类型、是否放疗、生活方式等进行风险评定, 不要忽视轻微的手指、手背、上肢的肿胀, 对于高危患者进行早期干预。建议鼓励患者尽快恢复手臂功能; 乘坐飞机、长途旅行或处于高海拔地区时穿戴预防性弹力袖套; 在医师指导下进行适当的体育锻炼, 避免过度疲劳。

② 患肢淋巴水肿的治疗

a) 外科治疗

手术治疗的目的是增加淋巴液流入静脉或缩小患肢的体积。前者的手术方式包括淋巴结静脉吻合、淋巴管静脉吻合、淋巴管移植、静脉移植、淋巴结移植、带淋巴管或淋巴结的皮瓣移植等显微淋巴手术。应该严格掌握适应证, 早期凹陷型水肿为最佳手术期, 或者在保守治疗无效时考虑。后者的手术方式包括脂肪抽吸和病变组织切除等, 适用于适合晚期纤维化明显、淋巴管广泛闭塞和脂肪沉积严重的病例, 有助于缓解综合消肿治疗无法缓解的水肿。

外科治疗术后还需要维持一定时期的保守治疗保证治疗效果。

b) 保守治疗

保守治疗主要指综合消肿疗法, 包括人工淋巴引流、压力绷带治疗、皮肤护理、功能锻炼等环节。可能有效的治疗还包括空气波压力治疗、远红外辐射热疗等, 但需要更多大样本随机对照研究证实其有效性。

如患侧手臂出现红肿热痛等症状, 抑或水肿突然加重等应考虑淋巴管炎可能, 应及时检查血常规、C反应蛋白 (CRP) 等, 必要时采用抗生素治疗。

11.1.2 心血管疾病

心血管疾病是乳腺癌患者尤其是老年患者死亡的主要原因, 有关心血管事件的风险评估至关重要。心血管事件相关死亡的风险随着确诊乳腺癌的时间延长而变化, 在乳腺癌确诊后5年甚至更长时间内面临最大风险。

乳腺癌的治疗细胞毒治疗、靶向治疗、内分泌治疗及免疫治疗等均可导致心血管问题, 包括心肌病、高血压、高脂血症、心律失常、心肌梗死及脑血管意外。

11.1.2.1 评估方法

(1) 病史采集与体格检查

基于目前有限的临床研究证据, 在乳腺癌治疗开始前应当使用HFA-ICOS风险评估工具评估

患者肿瘤治疗相关心血管毒性风险，其他心血管风险评估模型如SCORE2等也可用来评估心血管风险。

① 病史采集。

a) 评估有无心力衰竭的体征和症状。

b) 评估日常生活活动(ADL)的活动能力及上限判定。

c) 了解药物、酒精使用情况。

d) 了解蒽环类药物的总累积剂量及其他全身治疗和(或)胸部放疗史。

e) 评估是否存在心力衰竭风险因素：如高血压、血脂异常、糖尿病、心肌病家族史、年龄>65岁、蒽环类药物累积剂量高、基线低左心室射血分数低于<55%、其他心血管合并症病史(即心房颤动、已知冠心病、结构性心脏病)、吸烟、肥胖、缺乏活动。

② 体格检查。

(2) 辅助检查

① 心电图：重点监测QT间期、心脏结构及电生理活动是否正常。

② 心衰、心肌梗死指标：包括心肌肌钙蛋白I或T，利尿钠肽包括B型利尿钠肽或N末端B型利尿钠肽原。

③ 经胸超声心动图是首选的重要影像学评估手段，主要基于左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)指标的变化诊断。

④ 其他检查：心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)、多门控核素显像可作为上述手段均无法准确评估时的备选方法。

⑤ 特殊情况下的辅助检查：针对心肌梗死患者，负荷超声心动图、灌注心脏核磁共振、心肌核素显像可用来评估患者心肌情况，冠状动脉CT血管成像可用于评估患者冠状动脉血管情况。此外，心肺运动试验、基因检测也可作为心血管风险评估的手段。在肿瘤手术之前，肿瘤心脏病团队应对患者心血管及肿瘤相关风险进行更为严格的评估、管理与监测。

如接受过含蒽环类药物方案化疗、胸壁放疗和(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脏超声及心肌酶谱检查。

如使用CDK4/6抑制剂如瑞博西利，则建议定期检测心电图，关注QT间期延长。

如接受内分泌治疗(如TAM或第三代AI等)

的患者，应当评估血脂(胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白等)情况以判断是否存在血脂异常。

如使用免疫检查点抑制剂，建议定期进行心电图、心肌酶谱、心脏超声检查。

11.1.2.2 管理方案

心血管疾病的预防可以分为一级预防和二级预防，对于既往无心血管基础疾病和未出现过癌症治疗相关心血管毒性的患者采取一级预防。对于既往有心血管基础疾病或出现过癌症治疗相关心血管毒性的患者采取二级预防，对于具有高风险或极高风险癌症治疗相关心功能不全的患者，应最低限度地应用心血管毒性药物；使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体抑制剂和 β 受体阻滞剂保护心功能；接受蒽环类药物治疗的患者，使用右雷佐生/脂质体蒽环类药物；使用他汀类药物。心血管疾病预防流程见图3。

心血管事件风险管理中血脂异常的管理方案如下：

(1) 非药物干预：主要为生活方式干预，包括戒烟、保持理想体质量或减重、运动、调整饮食结构。详见11.1.3生活方式的评估与管理。

(2) 药物干预：如果生活方式调节仍未能使血脂达标的患者，则需要启动调脂药物治疗。调脂药物主要包括HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类)、苯氧芳酸类(贝特类)、烟酸类、胆酸螯合剂(树脂类)、肠道胆固醇吸收抑制剂等。

(3) 随访复查：高危患者初始监测周期为4~6周，给予降脂药物后4~6周复查血脂、肝功能、肌酸激酶，中危患者初始随访周期为4~8周；若无特殊情况，且血脂水平达标，则监测周期可延长为3~6个月复查1次，中危患者可6~12个月复查1次，连续达标者可每年复查1次。

如血脂水平未能达标，则需要调整降脂治疗方案，可增加降脂药物剂量或更换其他降脂药物，必要时可采用不同作用机制的降脂药物联用降脂方案进行治疗，在调整治疗方案后4~6周复查血脂、肝功能、肌酸激酶。根据患者血脂水平是否达标，后续监测周期同前所述。

11.1.3 生活方式的评估与管理

在乳腺癌康复期，健康的生活方式可以改善整体健康状况及生活质量。在确诊乳腺癌后、开始乳腺癌治疗前，需要评估患者的整体生活方式，并按照随访建议进行定期评估。

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、BMI变化、体力活动状况及吸烟饮

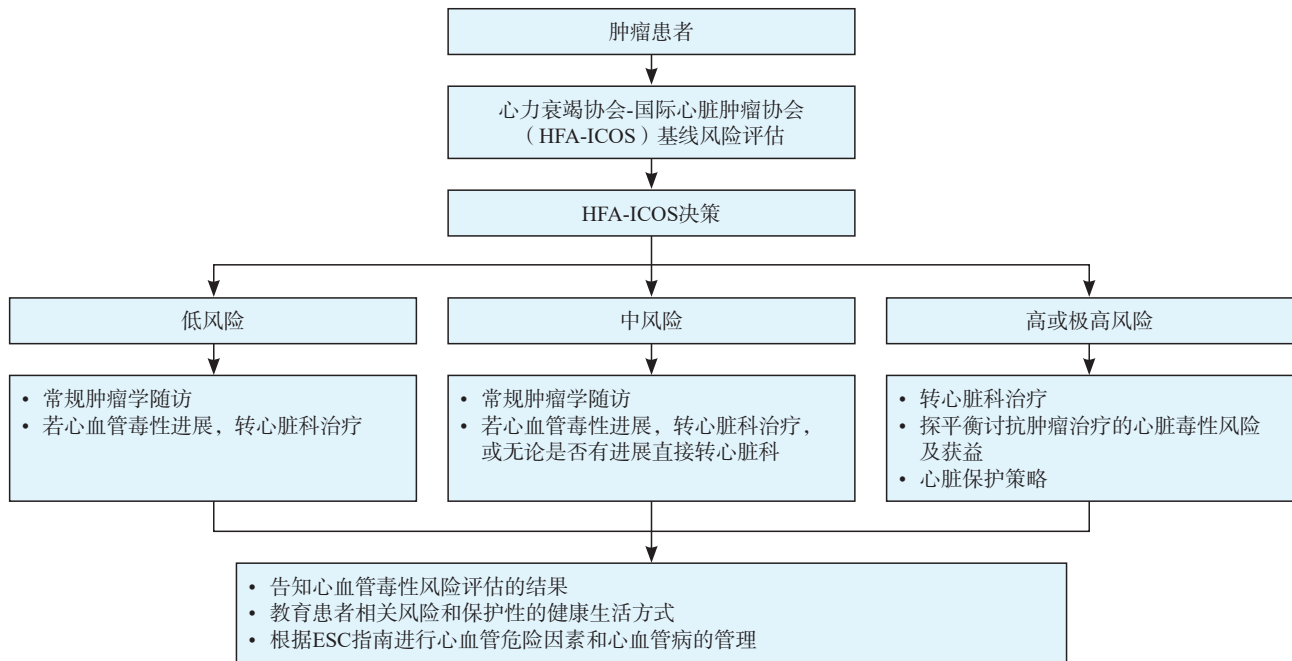


图3 心血管疾病预防流程图

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, 不仅需要长期的医疗和康复服务, 而且需要对其日常生活进行指导, 帮助乳腺癌患者形成并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。

11.1.3.1 生活方式的评估

(1) 体重

测量患者的身高和体重, 每次随访都需测量体重。每次测量后计算患者的BMI, 按照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》评价患者的BMI是否过低、正常、超重或肥胖。

(2) 营养

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天饮食量。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。如果患者没有特殊情况, 按《中国居民膳食指南》推荐的摄入量进行评估。

(3) 运动

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, 如有则每天或每周一共进行多长时间。

(4) 睡眠

评估睡眠时间、睡眠质量, 是否存在入睡困难、睡眠保持困难、早醒、睡眠质量不佳、嗜睡、睡眠时打鼾或呼吸暂停。

如有, 评估睡眠障碍的可能原因, 是否存在生理性(肥胖、心肺功能障碍、内分泌功能障碍或贫血等)、神经性(中枢性及周围性神经病

变)、精神性(焦虑、抑郁或恐惧等)、疼痛、疲劳、药物(咖啡因、酒精等)、环境(值守夜班)等因素, 以及评估目前的应对方法。

(5) 其他

询问患者是否吸烟(包括烟草、烟草制品及电子烟等), 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; 如有, 具体什么产品及使用频率。

11.1.3.2 生活方式的管理

(1) BMI管理

乳腺癌患者在治疗结束后, 应尽量使BMI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》达到体重正常标准。

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重过轻状态的患者, 必须由专科医师和营养师进行评估, 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重, 但应避免剧烈运动。

(2) 营养

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的摄入。

(3) 运动

① 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。

② 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。

③ 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。

④ 超过65周岁的老年人应尽量按照指南进行锻炼，如果患有使行动受限的慢性疾病，则根据医师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。

(4) 睡眠

可根据睡眠障碍的严重程度选择药物治疗和（或）心理治疗（如睡眠健康教育、松弛疗法、刺激控制疗法以及认知行为治疗等）。

① 入睡障碍：推荐进行多元化认知行为治疗与策略，必要时二线选择药物治疗，配合睡眠健康教育；如失眠超过3个月，建议转诊睡眠专科医师（表7、8）。

表7 睡眠障碍的一线认知行为治疗模式

策略	目标
认知疗法或基于网络的认知行为疗法	• 挑战幸存者对睡眠障碍的不适应信念和误解
刺激控制	• 床与卧室仅用于睡眠的场所
睡眠限制	• 通过以下方式改善睡眠连续性： • 限制卧床时间 • 每天相对固定的就寝和起床时间来保持睡眠节律
放松训练	• 减少睡前的生理和认知唤醒 • 技术包括渐进式肌肉放松、深呼吸、冥想、瑜伽和生物反馈 • 可视化

治疗入睡障碍的其他常用药物包括镇静剂、抗抑郁药（如曲唑酮、米氮平）、抗组胺药、非典型抗抑郁药、精神病药物、其他苯二氮卓类受体激动剂和营养/草药补充剂（如褪黑素），但由于没有治疗失眠的适应证，也没有足够的数据推荐常规使用。

② 其他睡眠障碍或嗜睡：

睡眠不足：建议记录睡眠日记，增加睡眠时间，配合睡眠健康教育；

打鼾或呼吸暂停：转诊至睡眠专科医生，可参与睡眠研究；如存在阻塞性睡眠呼吸暂停，建议进行减肥并增加运动；

嗜睡：建议排除器质性病变，必要时转诊至睡眠专科医师；

③ 睡眠健康教育：除上述干预外，对于所有存在睡眠障碍的患者，均需进行睡眠健康教育。

保持规律的就寝时间和起床时间。

避免在睡前3 h内进行中等或者强度的体育活动。

白天多晒太阳，尤其是早晨，在睡前几个小时内和睡眠期间减少暴露在强光下（如电脑、手机屏幕或其他强光源）。

避免大量进食、饮酒或抽烟，并在睡前3 h内限制液体摄入。

限制咖啡因的摄入，睡前4 h内避免摄入咖啡因。

改善睡眠环境（黑暗、安静的房间；舒适的温度）。

避免在夜间醒来时看时钟。

如有必要，将白天睡眠限制在每天下午小睡1次（不超过30 min）。

表8 入睡障碍的二线药物治疗

药物名称	有助于睡眠启动	增加总睡眠时间	用于睡眠启动和维持
唑吡坦	+	+	-
扎勒布隆	+	-	-
右佐匹克隆	+	+	+
拉米替隆	+	±	-
替马西泮	+	+	+
多塞平（3~6 mg）	+	+	+

(5) 其他方面

① 吸烟饮酒：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。

② 对于保健食品和膳食补充剂，建议如下：

应尽量从饮食中获取必需的营养素，不推荐常规使用保健食品或膳食补充剂。

在临床（血浆维生素D浓度低、维生素B12缺乏）或生化指标（BMI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。

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。

11.1.4 性生活健康11.1.4.1 评估方法

乳腺癌治疗和由治疗而引发的不良反应，如乳房切除使自身形象改变、更年期症状提前出现

等会在一定程度上影响性生活, 因此, 需要以问诊、量表等形式评估并随访其性生活健康。

(1) 女性性生活健康简要检查表 (表9)。

表9 女性性生活健康简要检查表

请回答以下关于你整体性功能的问题:
你对自己的性功能满意吗?如有, 请继续回答下列问题:
你的性功能问题是:
1 对性几乎没有兴趣
2 生殖器感觉下降
3 阴道润滑减少 (干燥)
4 无法达到性高潮
5 性生活中的阴道疼痛
6 其他问题
哪一个问题对您困扰最大, 请您圈出序号 1 2 3 4 5 6
你想就诊时和你的医生谈谈吗? 是 否

(2) 男性乳腺癌患者的性功能需要使用SLIM量表进行评估。

如筛查问题表的结果表明存在问题, 但患者不想与肿瘤科医师在就诊时讨论, 可转诊至性健康专科医师处就诊咨询, 并在下次随访时再次评估; 如患者愿意咨询, 则建议评估:

肿瘤学病史: 诊断、分期分型、手术、全身治疗、局部放疗、内分泌治疗等;

既往史: 是否曾经存在性功能障碍; 是否存在高血压、糖尿病等;

用药情况: 是否存在影响性功能的药物 (如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、 β 受体阻滞剂等)、影响雌激素或雄激素的情况;

心理状态: 是否存在焦虑、抑郁或恐惧等。

11.1.4.2 管理方案

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。

可通过认知行为干预和药物干预来改善性健康。

11.1.4.3 认知行为干预

医护人员应主动给予患者专业的医学知识指导, 并将性知识教育纳入常规健康教育内容中。通常以夫妻干预或个体心理治疗等形式给予专业的性生活指导, 纠正错误的传统观念及调节情绪。

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。

指导患者可通过性想象等思维活动, 增加性满足感, 改善性交时的不适感, 提高性生活质

量。

主动寻求伴侣的帮助, 与伴侣进行关于性问题的交流, 或向专业人员咨询。

可以和伴侣充分沟通, 并通过触摸和爱抚来体验不同的感受。乳房的缺失可能导致性唤起的减弱, 可以尝试鼓励伴侣爱抚身体的其他部位, 如亲吻颈部、触摸大腿内侧和生殖器区域等。必要时可以和伴侣一起寻求专科医师的帮助。

环境的营造可以改善性生活的体验, 建议适度的光照或柔和的音乐可能缓解性生活焦虑; 包括腹式呼吸、瑜伽、盆底功能锻炼等运动与放松训练也可以改善性生活的焦虑感, 增加性健康。

11.1.4.4 药物干预

低剂量阴道内雌激素是绝经期泌尿生殖系统综合征性功能障碍的首选激素治疗方法。

在充分告知潜在风险和未知远期影响后, 可选择短期使用经皮睾酮治疗。

适当使用阴道扩张器、阴道保湿霜、阴道润滑剂或局部麻醉, 能减轻阴道不适带来的性生活改变。

11.1.5 生育健康

乳腺癌的治疗, 尤其是化疗、内分泌治疗期间以及治疗的不良反应会影响育龄期乳腺癌患者生育功能的康复。没有证据显示生育会影响乳腺癌患者的预后, 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。

11.1.5.1 评估方法

确诊乳腺癌当下应当与患者讨论不孕不育风险及生育功能保留, 需要根据患者的诊断分期、治疗情况、卵巢功能、患者意愿等综合因素进行评估。

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、TAM等), 直至生育后哺乳结束, 再继续内分泌治疗。

11.1.5.2 管理方案

在全身治疗前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。乳腺癌患者生育管理流程见图4。

11.2 心理功能康复

乳腺癌患者面临较高心理健康问题的风险，例如对复发的恐惧、痛苦、焦虑、抑郁或低自尊，并可能持续多年。诊断治疗、生理状态、家庭社会及环境因素等均可能影响乳腺癌患者的心理健康，在筛查评估时需要综合考虑上述因素。需要特别持续关注患者确诊、病情变化、复查随访、重大生活事件等时期的心理评估。

11.2.1 评估方法

通过问诊或量表等形式对患者的心理健康进行评估。常用的失眠量表包括匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、失眠严重程度指数量表(ISI)等，痛苦量表包括痛苦温度计(DT)、Link病耻感系列量表等，焦虑量表包括医院焦虑抑郁量表(HADS)、广泛性焦虑障碍问卷(GAD-7)、焦虑自评量表(SAS)等，抑郁量表包括抑郁自评量表(SDS)、9条目患者健康问卷(PHQ-9)、贝克抑郁自评量表(BDI)等。

11.2.2 管理方案

轻度的心理异常可以根据痛苦、焦虑及抑郁的严重程度选择心理干预(包括一般支持性心理治疗、教育性心理治疗、认知行为治疗、正念疗法、支持性疗法、补充和替代疗法等)等非药物手段进行干预，如评估发现中重度心理异常患者，需要及时转诊精神心理科，予以包括物理治疗、心理治疗及药物治疗在内的跨学科综合治疗手段介入并密切随访。

11.2.2.1 非药物干预

(1) 去除诱因：解决可能导致心理问题的所有因素，如疼痛、睡眠障碍、疲劳或药物应用等。

(2) 患者教育：医护人员可参与患者的认知矫正，帮助患者认识到患病后存在心理波动是正常现象，并进行适当的反思，摒弃错误的想法，减轻患者的恐惧；对于因形体改变而影响心理健康的患者可给予乳房重建、义乳佩戴或化妆美容等指导；向患者家属提供教育支持。

(3) 提供支持：适时提供健康生活方式的指导；帮助患者寻找同辈支持、社会支持，通过手机、互联网等渠道获取相关信息；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，以增加对于困境的应对能力。

(4) 认知行为治疗：可通过寻找和纠正自身错误或片面的想法和行为来改善不良心理症状。

(5) 多学科介入：必要时可邀请个案管理师、医务社工、心理咨询师及精神心理科医师等共同介入。

11.2.2.2 药物干预

焦虑抑郁一线用药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂等，用药前需告知患者可能的药物不良反应与药物相互作用。建议在专业精神心理科医师的指导下进行用药，并在用药后2~4周随访情绪状态并在4~8周再次进行心理评估，如疗效欠佳可考虑调整药物并继续监测随访；如疗效稳定建议常规随访并在乳腺癌随访期间定期进行心理评估，不应擅自停药。

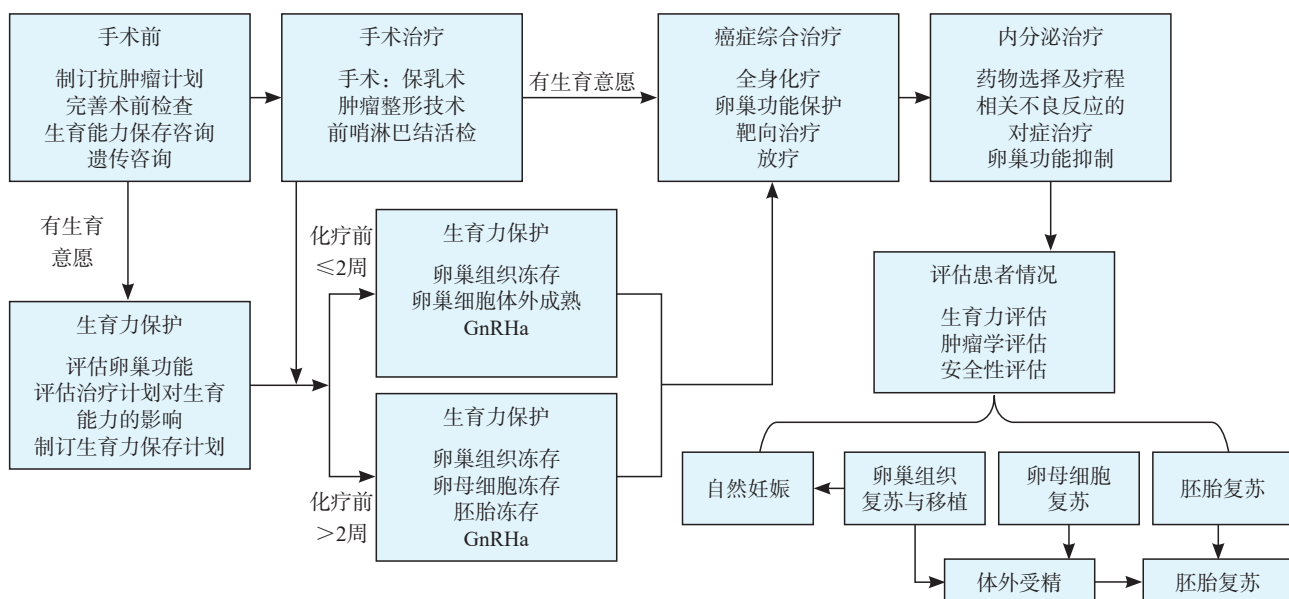


图4 乳腺癌患者生育管理流程

11.3 社会功能康复

11.3.1 评估方法

社会功能康复的评估主要通过问诊与量表评估, 常用量表包括支持治疗需求调查问卷简版 (SCNS-SF34)、社会困难问卷 (SDI-21)、NCCN推荐问题列表等。

11.3.2 管理方案

医护人员及医务社工等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。建议所有患者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任和支持。乳腺癌患者的社会支持网络应涵盖专业支持、家庭支持、同辈支持和其他支持。

(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。

(4) 其他支持: 就业有助于减轻乳腺癌对于患者的经济毒性, 同时是增加人际互动、恢复正常生活和获得社会支持的重要来源。就业产生的心理社会优势可能包括目标感、情绪健康与身份的联系、生活质量的提高、与他人的联系以及转移注意力。

乳腺癌患者应获得就业信息, 医务人员及社工应当帮助患者了解自己的工作能力、财务和个人/家庭需求, 并与雇主讨论潜在的工作便利。

患者应定期评估工作能力及就业担忧, 并早期进行多团队干预以协助患者尽可能恢复就业, 包括社会工作、初级保健、物理治疗、职业治疗、癌症康复以及职业咨询服务等。

12 保乳整形和乳房重建临床指南

12.1 保乳整形和乳房重建的目的

女性因各种原因, 特别是接受乳房恶性肿瘤手术治疗和其他局部治疗后, 可能造成乳房的缺失或乳房畸形、不对称。保乳整形和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, 保留、改善乃至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 保乳整形和乳房重建的指征

保乳整形适用于因保乳治疗导致乳房畸形和双乳不对称的患者; 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。

12.3 保乳整形和乳房重建的类型

绝大多数保乳整形技术是在保乳手术即刻实施的; 对于少量因保乳后患侧乳房畸形, 术后或放疗后导致的切口愈合不良、窦道形成等并发症, 双侧乳房不对称等情况, 可以实施延期的保乳整形手术。保乳整形手术主要分为两大类技术, 包括容积移位和容积替代; 需要根据肿瘤位置、乳房大小和下垂度、肿瘤和乳房的比例关系、手术时机选择合适的相应的技术方法。

根据手术的时机, 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三类。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。即刻重建的优点包括: 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, 根据术后病理学诊断和辅助治疗等情况, 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 (皮瓣或自体脂肪) 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, 能够获得相同的远期生存效果; 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: ① 肿瘤负荷; ② 肿瘤的生物学类型; ③ 综合治疗方案; ④ 既往疾病史

(包括精神心理疾病史); ⑤ 药物服用史和吸烟史; ⑥ 肥胖(高BMI和ASA指数); ⑦ 糖尿病、高血压等合并疾病; ⑧ 是否携带致病或可能致病胚系突变基因; ⑨ 既往手术并发症史(如深静脉血栓等)。这些因素决定了全乳切除方式、乳房重建的最佳时机和方法、手术与辅助治疗的顺序安排等。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, 乳房皮瓣、乳头乳晕复合体缺血性坏死, 以及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 and 全乳切除术后, 需要尽快接受辅助放疗, 应慎重选择即刻乳房重建。患者应充分了解遗传致病突变情况下, 预防性乳房切除手术的潜在获益, 各种保乳整形和乳房重建手术的过程、风险和获益, 可能面临的后续修整手术以及延期重建的可能性。主诊医师应尽可能提供手术效果的图示或照片, 给患者和家属充足的时间进行讨论和决策, 签字前患者对于手术预期效果有清晰的认识。

(3) 保守性全乳切除包括3种手术方式: 保留皮肤的全乳切除、保留乳头乳晕复合体的全乳切除和缩减皮肤的全乳切除。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地改善。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直接累及的比例极低, 随访中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, 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。伴有乳头血性溢液不作为保留乳头乳晕全乳切除的绝对禁忌证, 应综合专科体检、影像学表现和患者意愿、术中病理评估结果, 确定是否保留乳头乳晕复合体。当乳房体积较大并伴有不同程度下垂时, 可采用缩减皮肤的全乳切除, 该术式应充分评估乳头乳晕和乳房皮瓣的血供, 尽量避免一步法假体植入, 以降低切口愈合不良、乳房皮瓣坏死导致重建失败的风险。

(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畸形、乳头乳晕复合体移位等乳房外观的不满意。术前由肿瘤外科医师或整形外科医师对乳房的缺损进行评估, 并做好相应准备, 术中采用OPS技术, 运用容积移位或容积替代技术, 实施腺体重排, 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。近年来, 侧胸壁筋膜(皮)瓣的应用日益广泛, 包括胸外侧血管、肋间穿支血管、胸背动脉穿支瓣, 可以实现保乳术后缺损部位的良好充填, 切口较为隐蔽。在实施保乳整形前, 需要在术腔腺体表面放置4~6枚惰性金属夹以备术后放疗时作为瘤床的标记。根据患者的乳房形态、患侧肿瘤整形保乳手术方式、意愿, 可同期或分期实施健侧乳房对称性手术。针对保乳术后乳房畸形的患者, 还可以采用自体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(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。植入物重建可采用两步法, 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。植入物可以放置于胸大肌后方或前方; 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, 减少术后疼痛, 防止产生运动畸形, 严重包膜挛缩发生率较低, 目前尚缺乏大样本长期的安全性研究数据。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, 有利于直接植入假体, 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)、腹壁下深血管穿支皮瓣 (deep inferior epigastric artery perforator flap, DIEP 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 free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, MS-fTRAM flap)、股深动脉穿支皮瓣 (profunda artery perforator, PAP)、横型股薄肌肌皮瓣 (transverse myocutaneous gracilis flap, TUG)、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。需要较长的学习曲线, 并建立完备的术后监测团队。

(6) 腔镜/机器人辅助技术在乳房重建中的应用。随着微创外科技术的发展, 腔镜及机器人辅助下的全乳切除术 (endoscopic/robotic-assisted nipple-sparing mastectomy, E/R-NSM 或 skin-sparing mastectomy, E/R-SSM) 联合即刻植入物或自体组织 (如带蒂背阔肌皮瓣) 重建的应用逐渐增多。其优势包括: 切口更小、更隐蔽 (如腋窝、侧胸壁切口); 可能减少术后疼痛和出血; 改善部分患者 (尤其对美观要求高者) 的术后体验。然而, 该技术对手术团队的操作技能、设备要求及学习曲线显著高于开放手术。当前共识建议: ① 严格把握适应证: 优先考虑肿瘤负荷小、乳房体积中等或偏小、无明显下垂且无皮肤受累的患者 (cT₁₋₂N₀₋₁期)。② 强调肿瘤安全性: 必须确保能达到与开放手术同等的肿瘤切除彻底性 (足够切缘) 和区域淋巴结处理要求。术中需有可靠的标本取出和切缘评估策略。③ 技术与团队经验: 强烈建议仅在具备丰富开放乳房重建经验和成熟腔镜/机器人技术的多学科中心开展, 初学者需经过规范培训。目前, 主流技术方案有单孔法/辅助孔法, 充气法/悬吊法, 溶脂法/非溶脂法等, 各中心可按照自己经验选择合适的技术方案。④ 重建方式: 腔镜/机器人辅助下最常进行保留乳头乳晕复合体皮下腺体切除联合即刻植入物重建 (通常结合补片放置于胸前或部分胸肌后)。其视野放大效果有利于精确创建腔隙。自体重建方面, 背阔肌肌瓣的取瓣、

重建在技术上较为成熟; 在DIEP游离皮瓣取瓣过程中, 可以减少腹直肌前鞘的损伤, 但仅适用于高选择性的患者。⑤ 患者沟通: 必须充分告知患者该技术的潜在优势 (美观、微创)、特有风险 (如腔隙建立相关并发症、设备故障、中转开放手术可能及有关费用) 以及尚缺乏超长期 (>10年) 的肿瘤学安全性和美容效果的大样本数据。⑥ 持续评估: 鼓励在严格遵循伦理学原则和知情同意的前提下, 开展高质量的临床研究以评估其长期肿瘤学安全性、美容效果、患者报告结局及成本效益。

(7) 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, 这些手术可以考虑与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, 建议其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, 并有可能导致重建失败。有经验的团队可在与患者充分沟通的基础上行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。近来有研究显示, 术前放疗后, 再进行DIEP即刻乳房重建, 并未显著增加切口愈合不良等手术并发症, 术后一年乳房美观度评分较高; 上述发现有待高级别循证证据加以验证。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和放疗期间的扩张器破裂风险。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。近期有研究显示, 胸前植入物乳房重建对放疗的耐受性更佳, 但这一结论有待进一步大样本研究证实。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。

12.6 乳房重建术后评价系统

评估乳腺癌患者乳房重建术后满意度，不仅可以反映患者的生活质量，还可以指导临床医师对重建手术的选择和实施。对于乳房重建手术的效果评价中，推荐包含患者报告结局的测评工具。使用国外乳房重建术后满意度评估量表前，应使用经过授权、汉化和信效度检验的量表，应用于临床研究和临床实践。

目前应用比较广泛的患者报告结局工具主要有密歇根乳房重建结果研究满意度问卷（Michigan breast reconstruction outcomes study satisfaction questionnaire, MBROS-S）、密歇根乳房重建结果研究身体形象问卷（Michigan breast reconstruction outcomes study body image questionnaire, MBROS-BI）、乳腺癌治疗结局测评（breast cancer treatment outcome scale, BCTOS）和BREAST-Q问卷。建议术前对患者进行基线调查，术后3、12个月以及之后每年进行1次调查。

13 乳腺原位癌治疗指南

13.1 乳腺原位癌的诊治

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，但累及终末导管小叶单位（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， $< 50\%$ 时则诊断为ALH。根据AJCC（第8版），将LCIS当作乳腺良性病变，然而专家团认为仍需谨慎对待，推荐对非典型性LCIS患者积极处理。

13.1.1.2 DCIS

DCIS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线摄影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个级别，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 自然病程和患者预后

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。目前WHO指南认为LCIS是癌变的危险因素，而非癌前病变。当然，LCIS具有进展为浸润性小叶癌等的风险。这是一个值得重视的癌前病变。

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X线摄影、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线摄影检查。在乳腺X线摄影

检查发现有钙化、肿块、结构紊乱后,其通过穿刺活检(包括空芯针活检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结果不符,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线摄影检查、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,术前必须行乳腺X线摄影检查。至少有90%的DCIS是在乳腺X线摄影筛查中被发现的,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线摄影检查表现为假阴性。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。空芯针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的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LCIS后需行病灶切除活检是目前多数研究达成的共识,其主要目的是最大限度地降低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,临床医师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,放疗是不被推荐

的,也没有数据支持对多形性LCIS进行放疗。

13.2.3 预防性治疗

13.2.3.1 药物预防性治疗

TAM(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状态给予TAM,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,TAM(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。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。

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。但此类手术建议经过伦理委员会批准,必须获得患者的知情同意。

13.3 DCIS初诊的治疗

13.3.1 局部治疗

13.3.1.1 手术

全乳切除术能够治愈98%以上的DCIS患者。虽然无临床研究评价全乳切除在DCIS中的疗效,但专家委员会仍考虑其可有效降低局部复发率。

近年来的研究发现,保乳手术(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。有行保乳手术意愿的患者,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有浸润性病变的患者,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ASCO/CAP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。鉴于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%的同侧乳房内复发风险。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,按危险度分组仅能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。

对穿刺明确的DCIS,豁免后续手术尚缺乏临床操作的可行性依据,目前并不常规建议。

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,因此化疗未被证明对于DCIS患者的临床管理有明确作用。从逻辑上看,DCIS是局部问题,不存在远处转移风险,因此对其进行系统性治疗的理念并不准确。当前系统性治疗的应用,其主要价值在于利用系统性药物的局部控制效果。

13.3.2.2 内分泌治疗

主要利用内分泌治疗的局部控制和预防对侧原发的效果。以下情形考虑采用TAM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TAM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TAM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。

绝经后的DCIS患者术后(包括保乳手术及全乳切除术)可考虑通过AI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,目前尚不推荐辅助抗HER2靶向治疗。NSABP B-43这一Ⅲ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,随访结果显示抗HER2治疗未能显著降低HER2阳性DCIS的局部复发。

13.4 原位癌复发的风险和處理

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线摄影(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师对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 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南

14.1 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。

14.2 诊断与评估

病理学确诊与分子分型再确认: 对复发灶进行穿刺或切除活检, 获取组织学诊断。必须重新检测ER、PR、HER2的表达及Ki-67增殖指数。与原发肿瘤相比, 受体状态可能发生改变(10%~40%), 直接影响后续治疗决策。必要时考虑TNBC检测PD-L1(CPS)、BRCA1/2胚系突变等。

14.2.1 全面分期评估

通过体格检查、影像学检查等手段全面地评估, 以明确复发部位与肿瘤负荷, 并排除远处转移。乳房内或胸壁复发的评估通常采用乳房或胸部MRI; 区域淋巴结复发的评估通常采用胸部CT; 远处转移的评估包括脑MRI、颈胸腹部CT、骨ECT等; 功能影像¹⁸F-FDG PET/CT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。

14.2.2 病史回顾

既往针对原发的治疗模式影响复发后的系统性治疗和局部治疗选择, 需要回顾病史和既往治疗, 详细记录首次诊断、手术方式(保乳术/全乳切除术; ALND/SLNB)、病理学检查、辅助治疗(放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗)方

案、剂量、持续时间、疗效、毒性及DFI。如果复发患者既往曾接受术后放疗, 需明确放疗靶区范围、总剂量、次数、危及器官受量以及所用放疗技术; 复发病灶在放射野内还是放射野外, 以及与放射野边缘的距离。

14.3 治疗原则

孤立性复发的治疗须遵循以下原则:

多学科协作: 由乳腺外科、放疗科、肿瘤内科、病理科、影像科等组成MDT共同讨论, 充分考虑复发部位和复发灶特征(如大小、数目、固定与否以及是否侵犯皮肤/肌肉), 并结合既往治疗史和DFI, 评估局部治疗(手术切除/清扫、再程放疗)的可行性与必要性, 明确系统性治疗的目标(治愈性 vs 姑息性控制), 以及与局部治疗的时序安排(新辅助系统性治疗降期后再手术/放疗 vs 辅助系统性治疗)。

个体化与风险获益评估: 权衡治疗的潜在生存获益与毒性、患者生活质量、合并症、年龄及意愿。对极低危孤立性复发(如HR⁺的单发小灶、长DFI>5年、惰性生物学行为), 可能仅需局部治疗+标准内分泌治疗或观察(需非常谨慎)。

优先考虑临床试验: 孤立性复发患者是探索新药、新策略(如新型ADC、双特异性抗体、T细胞疗法、疫苗等)的理想人群, 应积极推荐参与高质量临床试验。

14.3.1 保乳术后同侧乳房内复发

(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, 仅适用于高度选择的患者, 如孤立小灶、切缘易阴性, 且患者再次保乳意愿强烈。以往接受乳房放疗者, 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, 应考虑保乳术后放疗, 局部放疗范围需视复发时的临床-病理特征而定; 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，则需先行系统性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，但对同侧腋窝淋巴结有转移，而既往未行乳房和区域淋巴结放疗的患者，补充腋窝手术后需考虑患侧胸壁和锁骨上/下区±内乳区的放疗，既往仅行乳房放疗者，补充腋窝手术后需考虑锁骨上/下淋巴结的照射。

14.3.2 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。

14.3.3 胸壁复发

对于以往未行术后放疗的患者，若胸壁复发病灶胸壁结节可切除，推荐局部广泛切除，争取R0切除（切缘阴性）。但是单纯手术切除的后续再次复发率可达60%~75%，术后放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，所以照射靶区需要覆盖患侧全胸壁，并需要对锁骨上/下±内乳淋巴引流区进行预防性照射。弥漫性复发患者需先行系统性治疗，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者，如有系统性治疗指征，经系统性治疗后结节缩小预计有切除可能者，先系统性治疗有助于增加局部治疗成功的可能性。

14.3.4 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。对于未行术后放疗的患者补充ALND后，需对患侧胸壁、内乳和锁骨上/下淋巴引流区行预防性照

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。

14.3.5 锁骨上/下淋巴结复发

如以往未行放疗，放疗靶区需包括患侧胸壁、内乳和锁骨上/下淋巴引流区，锁骨上复发者可考虑包括相邻部分颈部淋巴引流区；如既往有乳房和（或）胸壁照射史，可单独给予锁骨上/下和相邻部分淋巴引流区的放疗，照射野需与原照射野衔接。对以往有锁骨上放疗史患者，可考虑行锁骨上手术处理。

14.3.6 内乳淋巴结复发

如以往未行放疗，放疗范围除包括内乳区外，还需要包括患侧胸壁和锁骨上/下淋巴引流区。如以往曾行放疗，但放疗范围未包括内乳区，或虽然包括内乳区，但在仔细评估放疗后正常组织改变的程度，排除了胸壁纤维化、冠脉病变、心肌缺血和心功能异常，并且平衡了内乳区照射的风险和益处之后，可谨慎给予内乳区放疗。

14.3.7 放疗技术

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。部分乳腺再程放疗面临的最大挑战是正常组织的累积剂量和耐受性问题，需要谨慎设计放疗方案，以平衡肿瘤控制和正常组织（尤其是皮肤、皮下组织、肋骨、肺、心脏等）的毒性风险。部分乳腺再程放疗技术可考虑术中放疗，光子外照射或质子治疗。术中部分乳腺再程放疗可参考术中部分乳腺放疗的经典方案，如INTRABEAM®单次20 Gy，或Mobetron®单次21 Gy；光子部分乳腺再程放疗可参照RTOG 1304研究的超分割方案，给予45 Gy/30次，1.5 Gy/次，bid，间隔至少6 h；质子部分乳腺再程放疗可参照PROPEAT研究的大分割方案，给予40.5 Gy/15次，2.7 Gy/次，qd。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。

14.3.8 系统性治疗策略

系统性治疗的目标是减小肿瘤负荷，根除微转移，降低二次复发风险，以及改善长期生存，

下列情况需要考虑系统性治疗：对于可切除但具有高危特征（如较大肿块、固定、多灶、淋巴结转移）或初始难以R0切除的孤立性复发（特别是胸壁复发或淋巴结包膜外侵犯），先进行新辅助系统性治疗，治疗后需再次评估手术和放疗；孤立性复发在得到有效的局部治疗后，辅助系统性治疗有可能改善PFS和OS；复发灶广泛乃至放疗难以覆盖完整的靶区者，应以系统性治疗为主；部分以根治性放疗为主要局部治疗者，同期化疗可以提高局部控制率。

系统性治疗方案需要根据复发肿瘤的分子分型（HR状态、HER2状态）、既往治疗史（尤其是辅助治疗的类型、强度和完成时间）、DFI，以及患者因素（年龄、体能状态、合并症、意愿）进行个体化决策。短DFI（<2年）通常提示更具侵袭性、耐药性强，需要更强化的系统性治疗。HR阳性/HER2阴性患者应考虑内分泌治疗强化与升级（如绝经后患者换用不同AI或改用氟维司群，或联合CDK4/6抑制剂）；HER2阳性患者应强化抗HER2治疗，或考虑应用新型ADC药物；三阴性患者仍以化疗为基石，其中，PD-L1阳性者联合免疫检查点抑制剂治疗，携带胚系BRCA1/2突变者，联合PARP抑制剂。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，避开无效药物，选择作用机制不同的新药或未使用过的强效药物。推荐局部-区域复发患者参加前瞻性临床试验。

15 乳腺癌骨健康管理和骨转移的临床诊疗指南

15.1 早期乳腺癌女性患者的骨健康管理临床指南

15.1.1 早期乳腺癌患者CTIBL的管理

15.1.1.1 概述

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、内分泌治疗尤其是卵巢功能抑制和AI治疗后。CTIBL导致骨折的风险评估见表10。

15.1.1.2 早期乳腺癌患者CTIBL的预防和治疗

(1) 生活方式的改善：调整饮食结构，摄入含钙丰富的食物，选择全谷物或高纤维食物。摄入多种蔬菜及水果。戒烟限酒。规律进行中等负重的锻炼。

(2) 补充钙和维生素D：建议钙（1 000 mg/d）和维生素D（800~1 000 U/d）作为基础补充。NCCN指南推荐CTIBL高危风险的

女性口服摄入钙为1 200 mg/d、维生素D为800~1 000 U/d。中国居民膳食营养素参考摄入量推荐50岁以上中老年每日钙摄入量为1 000~1 200 mg，可耐受的最高摄入量为2 000 mg；65岁及以上老年人维生素D摄入剂量为600 U/d。

表10 CTIBL导致骨折的风险评估

风险分级	风险分级影响因素
骨折风险低危	T值 \geq -1.0且无计划或无正在使用AI治疗
骨折风险中危	(1) T值 \geq -1.0且计划或正在使用AI治疗； (2) $-2.0 \leq$ T值 $<$ -1.0且无计划或无正在使用AI治疗 满足以上2条中任一条即可判定
骨折风险高危	(1) 髌部或椎体脆性骨折； (2) DXA测定中轴骨BMI或桡骨远端1/3BMI的T值 \leq -2.0； (3) BMI测量符合骨量减少（BMI-2.0 \leq T值 $<$ -1.0），且具备以下高危因素之一： ① 计划或正在使用AI治疗； ② 肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折 FRAX [®] 计算未来10年髌部骨折风险 \geq 3%， 或任何主要骨质疏松性骨折发生风险 \geq 20% 满足以上3条中任1条即可判定

(3) 骨改良药物的应用：对于绝经状态（自然绝经或手术/药物去势）的或正在/计划使用AI治疗的乳腺癌患者，建议生活方式的改善、补充钙和维生素D的同时尽早使用骨改良药物（在术后3个月内或辅助化疗结束2个月内开始治疗）。骨改良药物包括双膦酸盐类药物和地舒单抗，双膦酸盐类药物包括口服类双膦酸盐和静脉注射类双膦酸盐，首先推荐唑来膦酸4 mg，每6个月1次，持续5年；地舒单抗为皮下注射制剂，60 mg每6个月给药1次。无需常规监测BMD，除非患者存在风险因素。对于判定骨折风险高危的患者，推荐改善生活方式、补充钙剂和维生素D，同时推荐使用骨改良药物；对于骨折风险中危患者，推荐改善生活方式、补充钙剂和维生素D，同时考虑使用骨改良药物；对于骨折风险低危患者，推荐改善生活方式、补充钙剂和维生素D（表11）。每1~2年监测风险和BMD进行再次评估，根据结果调整用药方案。必要时可咨询骨质疏松专家进行进一步诊治。

15.1.2 早期乳腺癌患者骨转移的预防

15.1.2.1 概述

早期乳腺癌5年生存率可达83.2%，早期乳腺癌患者发生骨转移后5年生存率和生存期会明显下降，晚期乳腺癌5年生存率仅20%。双膦酸盐用于早期乳腺癌患者术后辅助治疗，可进一步降低骨转移发生的风险，一定程度上提高生存获益，因而受到了关注。

15.1.2.2 针对早期乳腺癌患者进行必要的全身治疗

乳腺癌新辅助和辅助全身治疗的选择应基于复发风险的个体化评估、肿瘤病理学的分子分型及对不同治疗方案预期的反应性。为预防包括骨在内的复发转移，应根据患者的分子分型及复发风险选择相应的化疗、内分泌治疗、抗HER2等靶向治疗，以及选择是否进行和采纳何种强化治疗。

15.1.2.3 早期乳腺癌术后辅助应用骨改良药物预防骨转移

基于降低复发转移风险的骨改良药物作为乳腺癌术后辅助治疗用药。

(1) 建议绝经后（自然绝经或药物诱导绝经）特别是带有高危因素的乳腺癌患者，无论ER/PR和HER2状态如何，接受双膦酸盐治疗降低复发转移风险（多数中国专家认为在激素受体阴性的患者中，还需要更多前瞻性研究证实双膦酸盐治疗是否可显著降低复发转移风险）。基于现有的大型RCT研究及荟萃分析，乳腺癌术后标准辅助治疗基础上，加用双膦酸盐治疗（尤其唑来膦酸治疗）对于绝经后乳腺癌患者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。

(2) 建议在术后3个月内或辅助化疗结束2个月内开始双膦酸盐类药物（唑来膦酸，氯膦酸盐口服）治疗。如对于唑来膦酸，建议4 mg，每3~6个月1次，静脉注射大于15 min，依据循证医学证据推荐持续2~5年，若考虑术后第1次出现复发转移高峰时间，建议至少持续3年（表12）。

(3) 目前无明确证据证明地舒单抗作为乳腺癌术后辅助治疗用药可降低乳腺癌复发转移风险。

两项Ⅲ期地舒单抗辅助治疗研究并未显示地舒单抗对早期乳腺癌患者可持续降低其乳腺癌复发风险，D-CARE研究亦未显示出地舒单抗对癌症结局有改善。

(4) 对于ER阳性绝经后早期乳腺癌患者，需考虑骨改良药物在辅助治疗时使用，以预防复发转移改善生存获益。但对ER阴性的患者尚未达成统一。

15.2 乳腺癌骨转移患者的骨健康管理临床指南

15.2.1 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%。骨相关事件（skeletal-related event, SRE）是乳腺癌骨转移最常见的并发症，严重影响患者生活质量，缩短患者生存期。SRE病理性骨折（椎体骨折、非椎体骨折）、脊髓压迫、骨放疗（因骨痛或防治病理性骨折或脊髓压迫所行的放疗）、骨手术，部分研究还包含高钙血症或骨痛。

15.2.2 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変、不能显示骨破坏程度的缺点。对于乳腺癌术后患者的骨转移筛查可以结合术后复发风险评估进行[参考：10.1 乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南]，对于术后高复发风险患者推荐至少每年一次的骨转移筛查；同时，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

表11 辅助骨改良药物治疗降低CTIBL

使用目的	分层	措施	备注
降低肿瘤治疗（如AI或OFS类药物）引起的骨质丢失	骨折风险低危	改善生活方式 补充钙剂和维生素D	-
	骨折风险中危	同上，并考虑使用骨改良药物	-
	骨折风险高危	同上，并推荐使用骨改良药物	-

表12 辅助骨改良药物治疗降低乳腺癌复发转移风险

使用目的	分层	措施	备注
术后辅助使用，降低乳腺癌转移风险（以骨转移为主）	复发风险低危	不常规考虑骨改良药物	
	复发风险中危	个体化考虑骨改良药物	唑来膦酸 (4 mg/3~6个月，持续 2~5年)口服氯膦酸
	复发风险高危	推荐骨改良药物	
	NHS PREDICT评估工具	高危	推荐骨改良药物

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。

SPECT/CT技术将SPECT的功能代谢显像和CT的形态解剖显像融合互补, 能对骨折、炎性病变等容易造成ECT检查假阳性的病变进行鉴别, 同时也能检出低放射性浓聚骨转移病灶, 提升检查的准确性, SPECT/CT 是对常规骨扫描的有效补充。

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。CT是诊断和随访阶段常用的影像学检查方法, 可以在随访阶段通过关注CT骨窗及早发现并确诊骨转移。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结果。

15.2.3 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, 有些患者在溶骨性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骨转移进展, 对这部分患者应追溯其首诊时的X线或CT骨窗摄片是否

有溶骨性改变。

乳腺癌骨转移的特点: 骨转移虽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, 但骨转移导致的骨相关事件严重影响患者生活质量甚至影响原发肿瘤的治疗, 对患者生存造成严重不利影响。

15.2.4 骨转移的治疗

15.2.4.1 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, 改善患者的生活质量; ② 预防和治疗SRE; ③ 控制肿瘤进展, 延长患者的生存期。

15.2.4.2 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、分子靶向治疗等系统治疗;
 - ② 双膦酸盐或地舒单抗等骨改良药物防治SREs;
 - ③ 手术治疗;
 - ④ 放疗;
 - ⑤ 镇痛和其他支持治疗。
- 应根据患者具体病情, 制订个体化的综合治疗方案(图5)。其中, 系统用药是乳腺癌骨转移患者的主要干预手段, 合理的局部治疗(手术或放疗)可更好地控制骨转移症状。

15.2.4.3 系统治疗

乳腺癌骨转移的系统治疗通常包括化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等。复发转移性乳腺癌选择治疗方案, 要综合考虑患者肿瘤组织的激素受体状况(ER/PR)、HER2状态、年龄、月经状态、治疗线数、疾病进展速度、药物可及性等因素, 具体可参见第10章的10.3和10.4节。ER阳性乳腺癌发生骨转移的概率最大, 原则上, 对于未经内分泌治疗、敏感复发或继发性耐药(敏

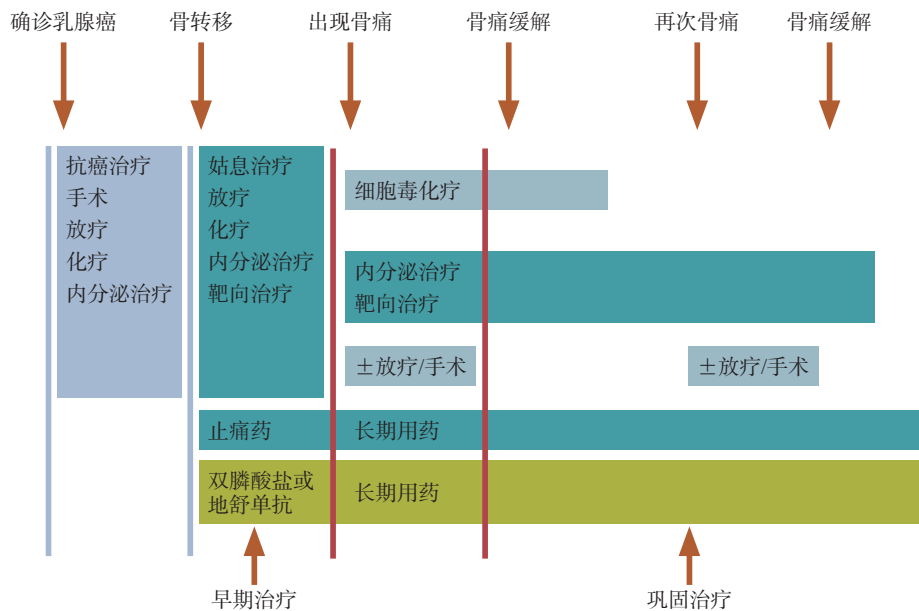


图5 乳腺癌骨转移综合治疗

感复发在ABC6中归为继发性耐药)的ER阳性乳腺癌可首选内分泌治疗±靶向治疗,而疾病进展相对迅速的内分泌治疗原发性耐药患者可优先考虑化疗,但不完全排斥内分泌治疗±靶向治疗;目前部分证据提示,即使有症状的内脏转移、内脏危象,如预计对内分泌敏感,也可考虑内分泌+特定的CDK4/6抑制剂,同时一些新型的ADC药物(如针对HER2低表达和针对Trop2靶点的ADC)也对内分泌耐药患者有着重要的解救价值。需要注意的是,骨转移病灶与原发灶之间存在一定比例的受体状态变化,推荐转移病灶再穿刺。

骨病灶通常作为非靶病灶准确判断疗效一直存在着困难和争议,临床常用RECIST 1.1的标准。近年来,有学者提出骨假性进展(bone pseudoprogression)的概念,引起广泛关注,在内分泌±靶向治疗期间出现的骨新病灶(骨扫描筛查、CT骨窗或MRI证实)并不一定意味着无效,骨新发病灶一律判定为疾病进展,可能引起过早停止治疗并对临床结局产生不利影响。

15.2.4.4 骨改良药物防治SRE

双膦酸盐类或地舒单抗等骨改良药物可以预防和治理SRE。

15.2.4.4.1 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。

地舒单抗是一种全人源IgG2单克隆抗体,能特异性靶向核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL),通过高亲和性及特异性结合RANKL,从而抑制RANKL与破骨细胞前体及破骨细胞表面的受体RANK结合,进而抑制破骨细胞的分化、功能和存活,打破肿瘤骨转移恶性循环,抑制过度骨吸收,减少骨破坏。地舒单抗不经过肾脏代谢及排泄,不增加患者的肾功能损伤。肾功能受损程度对地舒单抗的药代动力学和药效学无影响。

15.2.4.4.2 临床用药及使用方法

双膦酸盐化学结构中与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,

目前氯膦酸二钠有静脉、口服2种制剂可供选择。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。

第2代双膦酸盐以帕米膦酸二钠为代表。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代双膦酸盐包括唑来膦酸和伊班膦酸,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。

地舒单抗使用方法为120 mg/次,皮下注射,每4周给药1次。

15.2.4.4.3 骨改良药物的使用适应证和用药时机

建议出现骨转移影像学表现时,无论是否有症状,即开始用药。具体情况见表13。

表13 骨改良药物推荐使用情况

专家观点	推荐使用骨改良药物	不推荐使用骨改良药物
骨转移引起的高钙血症	√	
骨转移引起的骨痛	√	
ECT异常, X线(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		√

15.2.4.4.4 用药时间

在乳腺癌骨转移全身系统性治疗基础上加用唑来膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠或地舒单抗每个月1次。对于病情稳定者,双膦酸盐连用12次后可每3个月1次。临床研究显示地舒单抗用于转移性乳腺癌已有用药3年以上的安全性数据,双膦酸盐用于转移性乳腺癌已有用药2年以上的安全性数据,因此临床实践中推荐用药时间可达2年甚至更长时间,但应根据患者安全性和临床获益情况采用合理的用药时间。

15.2.4.4.5 停药指征

(1)使用中监测到不可缓解的不良反应,且明确与骨改良药物相关。

(2) 发生SRE后不建议停药, 因为有研究显示继续使用或适当换药可预防SRE的再次发生。

(3) 疾病缓解、骨痛缓解不建议作为停药指征。有部分生化指标有助于判断患者对骨改良药物的反应, 但目前循证医学证据尚不充分, 不建议临床过度解读或作为停药依据。

15.2.4.4.6 注意事项

(1) 在使用骨改良药物前, 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, 第3代双膦酸盐(如唑来膦酸)有疗效更好、毒性更低和使用更方便的优点。地舒单抗与唑来膦酸相比能显著延缓SRE的发生, 降低SRE发生风险。

(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具有输液时间更短的优势。地舒单抗通过皮下注射给药, 门诊治疗也比较方便。

(4) 骨改良药物可以与放疗、化疗、内分泌治疗、止痛药联合使用, 每种骨改良药物均不可与其他种类骨改良药物同时使用。

(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。在使用地舒单抗治疗时, 建议每日补充钙500 mg和维生素D 400 IU。

(6) 在轻、中度肾功能不全(肌酐清除率 $> 30 \text{ mL/min}$)的患者中无需调整剂量, 但严重肾功能不全(肌酐清除率 $\leq 30 \text{ mL/min}$)患者, 地舒单抗可常规使用, 双膦酸盐类应根据不同产品的说明书评估是否可以使用, 或进行剂量调整及延长输注时间。其中, 使用地舒单抗治疗时不需要根据肾功能调整剂量。值得注意的是, 严重肾功能不全的患者使用骨改良药物时建议密切检测血钙浓度, 以防低钙血症的发生。

(7) 鉴于有文献报道少数患者在长期使用骨改良药物后有发生下颌骨坏死的风险, 所以使用骨改良药物前应进行口腔检查, 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。

15.2.4.5 放疗

放疗是乳腺癌骨转移患者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为30%, 病理性骨折将显著影响患者的生存质量和生存时间。放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的效果, 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, 因此对于在放疗明显显效前的患者及放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, 可以采用负荷剂量。

15.2.4.6 手术治疗

骨转移外科治疗的目的是提高患者生活质量, 骨外科学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做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 $> 2.5 \text{ cm}$, 或股骨颈骨转移, 或骨皮质破坏 $> 50\%$, 预期生存时间 > 4 周的乳腺癌骨转移患者。

15.2.4.7 镇痛治疗

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。

非甾体类抗炎药是骨转移疼痛患者止痛治疗的基础用药，当止痛效果不佳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药；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物、放疗等方法多管齐下。

16 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。

16.1 BRCA1/2基因突变与乳腺癌发病风险

BRCA1/2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BRCA1/2基因突变，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BRCA1/2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。

16.2 BRCA1/2基因突变与乳腺癌患者的治疗决策

BRCA基因包括BRCA1和BRCA2，编码蛋白通过同源重组参与DNA双链损伤修复，维持人体基因组稳定性。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，制订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。

16.3 对乳腺癌患者进行BRCA1/2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。

16.4 BRCA1/2基因突变检测流程、质控及报告内容和解读规范

16.4.1 检测前咨询

详细询问家族史信息，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BRCA1/2基因检测的意义、潜在的风险、可能的检测结果及检测后可能带来的获益，并签署知情同意书。

16.4.2 突变检测及验证

对于家族中存在已知变异位点者，一般采用一代测序的方法检测，但需告知受检者本次检测未对BRCA基因所有潜在突变进行筛查。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。

16.4.3 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。

16.4.4 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,进行遗传咨询,制订个体化抗肿瘤治疗方案。

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基因检测在我国的临床应用,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。

17 乳腺癌多基因精准检测和精准治疗指南

肿瘤精准检测是指利用基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、表观遗传组学等组学检测技术,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。精准检测是乳腺癌遗传风险预测、分子分型判断以及疗效预测的重要手段,对患者精准治疗方案的选择以及治疗模式优化具有重要意义。针对以下人群可行精准检测:①有肿瘤相关个人史或家族史提示乳腺癌遗传易感性;②晚期乳腺癌患者;③缺乏明确治疗靶点的TNBC患者;④参与临床试验的患者;⑤其他检测结果有助于临床诊疗的患者。

临床上可采用二代测序对乳腺癌患者开展基因检测,基因检测涵盖乳腺癌发生、发展过程中的重要基因、遗传易感性基因、高频突变基因、靶向用药相关基因和耐药相关基因,并建议对肿瘤组织DNA和血液胚系DNA同时进行检测。乳腺癌体细胞变异检测建议包含如下基因:PIK3CA、AKT1、ESR1、TP53、PIK3R1、ERBB2、RBI1、PDGFRB、PTEN、VEGFR、NF1、GATA3、NOTCH1、CDH1、ARID1A等;乳腺癌胚系变异检测建议包括常见的乳腺癌遗传易感基因和DNA损伤修复通路基因:BRCA2、BRCA1、PALB2、CHEK2、ATM、BARD1、ATR、RAD50、RAD51C、RAD51D、RAD54L、TP53、PTEN、MUTYH、FH、BRIP1、CHEK1、FANCD2、FANCC、FANCE、FANCI、FANCM、NBN、STK11、BLM等;乳腺癌肿瘤组织拷贝数

变异检测建议包含如下基因:ERBB2、MYC、PTEN、CCND1、CCNE1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、TP53、AKT3等。此外还建议针对肿瘤组织的同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)以及肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)状态进行评估。在乳腺癌临床诊疗中,对于无法获取转移灶组织活检的病例,推荐采用循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)液体活检技术辅助精准治疗。通过采集患者10~20 mL外周静脉血,利用高灵敏度的二代测序或数字PCR技术,明确血浆ctDNA中的治疗相关靶点基因(PIK3CA、AKT1和ESR1等)的突变状态,指导靶向药物的选择。治疗过程中建议定期监测ctDNA的状态,动态评估突变丰度变化,及时调整治疗方案,确保治疗方案的个体化和最优化。以上乳腺癌基因检测应当由具备二代测序与分析资质的机构提供精准的检测服务,检测结果应由专业人员结合患者具体情况进行合理解读。

精准检测对于TNBC的精准治疗具有重要价值。TNBC是一类异质性肿瘤,可基于基因表达谱分成不同的分子亚型。目前认可度较高的分型系统包括Lehmann六分型、Burstein四分型和“复旦分型”,其中“复旦分型”系统具有多组学融合的特点和后续完整的临床验证过程,具有较高的临床转化价值。“复旦分型”系统将TNBC分为基底样免疫抑制型(BLIS)、免疫调节型(IM)、腔面雄激素受体型(LAR)和间充质样型(MES)。各亚型均存在特异性基因组和转录组改变,有对应的潜在治疗靶点。临床实践中可基于AR、FOXC1、CD8和DCLK1这4个亚型特异性标志物的免疫组织化学染色结果,按照如下的分型流程(图6),准确区分“复旦分型”的各个亚型,实现“复旦分型”从多组学大数据分析到临床应用的转化。

在TNBC分型的基础上结合基因检测等其他精准检测手段,可进一步鉴定各亚型特异的基因组变异,从而针对亚型特异性靶点开展精准治疗,实现TNBC“分子分型基础上的精准治疗”,改善患者预后。如在IM亚型患者中使用抗PD-1单抗免疫治疗联合白蛋白结合型紫杉醇,在具有ERBB2激活突变的LAR亚型患者中使用吡咯替尼联合卡培他滨,均在多线治疗失败的TNBC患者中取得了显著疗效。

腔面型乳腺癌的SNF分子分型系统也被提出,该分型整合了基因组、转录组、代谢组和蛋

白组数据，将腔面型乳腺癌精准划分为经典腔面型（SNF1）、免疫调节型（SNF2）、增殖型（SNF3）和RTK驱动型（SNF4）共4个亚型，为腔面型乳腺癌的个体化治疗提供了理论支撑。该分型有助于精准决策，提高治疗效果，正在进行的临床试验将进一步探索分型指导下腔面型乳腺癌的最优治疗方案。

精准检测在乳腺癌诊断与治疗中具有广阔的应用前景，将在临床实践中发挥愈加重要的作用。表观遗传组学、代谢组学、微生物组学、影像组学和病理组学等新兴的精准检测手段，有望发掘更多多元化的精准治疗靶点，助力更为精准的乳腺癌治疗模式。

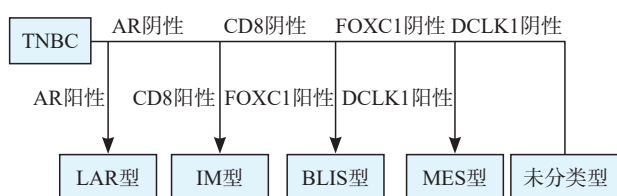


图6 TNBC“复旦分型”的免疫组织化学判定流程

AR、FOXC1和DCLK1阳性标准为：染色阳性肿瘤细胞占全部肿瘤细胞百分比 $\geq 10\%$ ；CD8阳性标准为：染色阳性非肿瘤细胞占全部细胞百分比 $\geq 10\%$ 。亚型判断顺序可根据药物可及性和临床获益进行调整。

18 乳腺肿瘤整合医学的其他问题

18.1 乳腺癌的中医治疗

乳腺癌属于中医“乳岩”范畴，是常见的危害生命健康的重要癌症之一，随着现代医学的发展和新型药物的不断出现，其治疗有效率与生存率显著提高。中医在乳腺癌的综合治疗中占有一定的地位，现已证实中医可以改善患者的症状，协同提高手术后恢复，减轻放疗、化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗和分子免疫治疗的不良反应，并增加其疗效，调节患者的免疫功能和体质状况，防治肿瘤及肿瘤治疗相关的并发症，预防复发转移，提升生存质量，可能延长生存期，是乳腺癌治疗的重要辅助手段。

根据乳腺癌的发病机制和特点，结合辨证论治与“因人制宜”的方法，临床上主张“分期辨证”治疗，即采用围手术期、围化疗期、围放疗期和巩固（康复）期几个阶段，以“扶正”“祛邪”为治疗总则，涵盖乳腺癌治疗的全病程期。随着乳腺癌精准化治疗的要求，乳腺癌的综合施治需要辨证、辨病、辨型相结合，以提高临床疗效。

关于乳腺癌中医治疗的适宜人群是有明确指南的，对于具备西医治疗条件的患者以西医疗

为主，中医治疗为辅的中西医结合治疗方式；对于不适合或者不愿意接受西医治疗的患者，可采用单纯的中医治疗方式，其中临床无肿瘤康复期和晚期肿瘤姑息安宁疗护期，中医治疗是有益的补充。

中医治疗乳腺癌的手段目前临床主要包括中药汤剂、中药颗粒剂、中成药、中药注射剂、外用制剂以及非药物治疗（如气功、针灸）等，其中，中药汤剂因为可以因人、因时、因地制宜地通过辨证施治针对乳腺癌的症状以及相关治疗后状态占主要地位。关于所谓的民间经方或验方，尚需谨慎对待。

中医对乳腺肿瘤讲究“治未病”的预防思想，即未病先防，既病防变。对于一些亚健康人群、高危人群（含乳腺肿瘤）中医在临床上也时常运用汤药和成药（如小金丸、西黄丸等）治疗，随着研究的深入，相关证据类别有望提高。

此外，在中医非药物治疗乳腺疾患中有一些理念和作法是为人称道的：一是中医历来注重乳腺癌患者的情志调养，改善患者的心理承受能力和身心状态，这对于乳腺癌患者的康复有临床积极意义。同时配合适当的功能锻炼（如太极拳、瑜伽、五禽戏等）有助于康复；还有就是饮食疗法，乳腺癌发病本身与饮食有一定的关联，合理的膳食调摄既是养生必需的，也是治疗的一部分，中医尚有药膳特色。

值得一提的是，在乳腺癌的治疗过程中我们既要相信中医的疗效，但也不可迷信其功效。

18.2 乳腺癌营养治疗指南

18.2.1 乳腺癌患者营养诊断

中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会提出对患者营养状况需进行三级诊断：一级诊断，营养筛查；二级诊断，营养评估；三级诊断，综合评价（图7）。

18.2.1.1 营养筛查

欧洲临床营养和代谢学会（European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN）及中华医学会肠外肠内营养学分会（Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition, CSPEN）推荐采用NRS 2002筛查乳腺癌患者营养风险，且应在入院24 h内完成。NRS 2002总分 ≥ 3 分提示患者存在营养风险。

18.2.1.2 营养评估

建议对所有营养筛查阳性患者使用患者主观整体评估（PG-SGA）方法进行营养评估，在入院后48 h内完成。根据PG-SGA积分将患者分

为无营养不良(0~1分)、可疑或轻度营养不良(2~3分)、中度营养不良(4~8分)及重度营养不良(≥ 9 分)这4类。

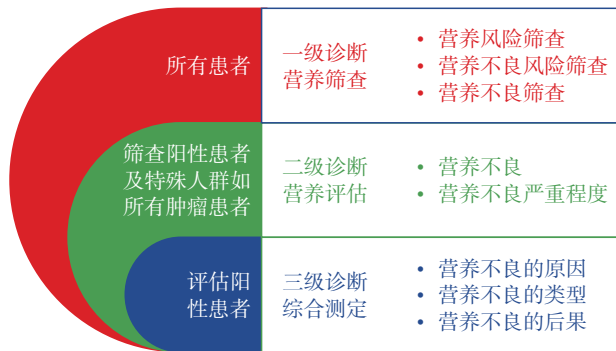


图7 营养不良的三级诊断

18.2.1.3 综合评价

综合评价从人体组成、身体活动能力、器官功能、心理状况、生活质量对营养不良的后果进行五层次分析,且应在患者入院后72 h内完成。

中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会推荐的肿瘤患者营养疗法临床路径如下:肿瘤患者入院后应该常规进行营养筛查/评估,根据积分多少将患者分为无营养不良、可疑营养不良、中度营养不良及重度营养不良。无营养不良者,无需营养干预,直接进行抗肿瘤治疗;可疑营养不良者,在营养教育的同时,实施抗肿瘤治疗;中度营养不良者,在营养治疗的同时,实施抗肿瘤治疗;重度营养不良者,应先进行营养治疗1~2周,然后在继续营养治疗的同时,进行抗肿瘤治疗。无论有无营养不良,所有患者在完成1个疗程的抗肿瘤治疗后,应该重新进行营养筛查/评估(图8)。

18.2.2 乳腺癌患者营养干预

18.2.2.1 原则

营养干预的实施方法应遵循五阶梯原则,首先选择营养教育,再选口服营养补充,次选肠内营养补充,最后选肠外营养补充。当下一阶梯不能满足目标需要量60%能量需求时,应该选择上一阶梯(图9)。

18.2.2.2 能量

乳腺癌患者能量供给为25~30 kcal/(kg·d),必要时可根据具体情况进行个体化动态调整。

18.2.2.3 三大营养素

非荷瘤状态下三大营养素的供能比例为:碳水化合物50%~55%、脂肪25%~30%、蛋白质15%;荷瘤患者,特别是伴有胰岛素抵抗的

肿瘤患者应提高脂肪的供能比,可至50%。乳腺癌患者蛋白质摄入量为1.2~1.5 g/(kg·d),存在严重消耗的患者蛋白质摄入量可增至1.5~2.0 g/(kg·d)。饮食中可增加 ω -3、 ω -6不饱和脂肪酸摄入。

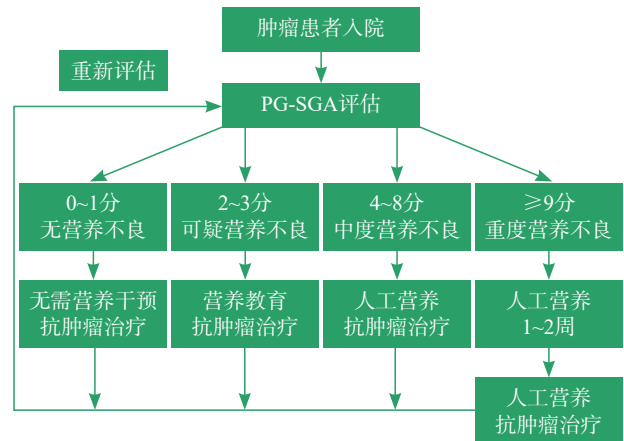


图8 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会制定的肿瘤患者营养治疗临床路径

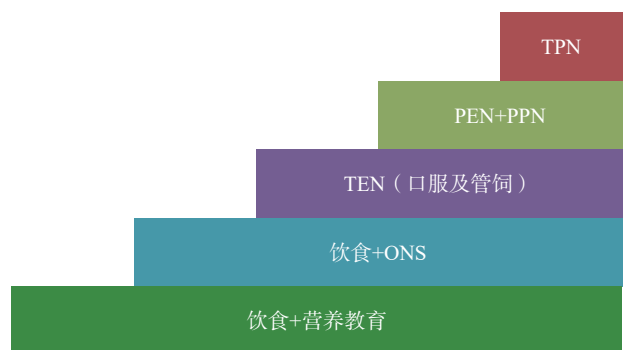


图9 肿瘤患者营养干预五阶梯

18.2.2.4 抗肿瘤治疗相关的营养治疗

(1) 放疗:口服谷氨酰胺可降低放疗引起的皮肤不良反应。

(2) 内分泌治疗:接受内分泌治疗的乳腺癌患者容易出现骨质流失,甚至发生骨折,建议接受内分泌治疗前进行骨折风险评估,改变生活方式及补充钙和维生素D。

(3) 化疗:乳腺癌患者在使用如环磷酰胺、异环磷酰胺、长春新碱、紫杉醇、TAM、依维莫司、拉帕替尼、来曲唑、CDK4/6抑制剂(阿贝西利、哌柏西利、达尔西利)等抗肿瘤药物时,忌食石榴、杨桃和柚类水果。

18.2.3 乳腺癌患者营养治疗效果评估

考虑到营养干预的特殊性,将营养疗效评价指标分为3类。

18.2.3.1 近期指标（实验室参数）

血常规、电解质、肝肾功能、炎症参数（IL-1、IL-6、TNF、CRP）、营养套餐（白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白、游离脂肪酸）等，每周检测1~2次。

18.2.3.2 中期指标

人体测量参数、人体成分分析、生存质量评估、体能评估、肿瘤病灶评估（双径法）。每4~12周评估1次。

18.2.3.3 远期指标

生存时间，每年评估1次。

18.2.4 膳食相关的营养治疗

(1) 饮食中 ω -3不饱和脂肪酸与 ω -6不饱和脂肪酸相对摄入比增加能够降低乳腺癌发生风险。

(2) 低脂奶制品或增加奶制品的摄入频率均有可能降低乳腺癌发生风险。

(3) 含咖啡因的咖啡可降低绝经后女性乳腺癌的发病率。

(4) 大豆食品可降低乳腺癌的死亡和复发风险。

(5) 建议增加蔬菜、水果和全谷类食物、优质蛋白的摄入，限制酒精、红肉和加工肉制品的摄入。

18.2.5 体重管理相关的营养治疗

建议乳腺癌患者通过以下方式进行体重管理，以维持健康体重（BMI为18.5~23.9 kg/m²）：

(1) 每周定时（晨起排便后空腹）监测体重1次并记录。

(2) 每周至少150 min的中等强度体力活动（每周5次，每次30 min）。

(3) 每周至少2次力量性训练（大肌群抗阻运动）。

19 乳腺癌治疗的毒性管理

骨髓抑制是肿瘤化/放疗中最常见的不良反应，是化疗药物的剂量限制性毒性。化疗导致骨髓造血能力下降，使外周血血细胞或其产物数量低于正常参考值，最初常表现为白细胞尤其是中性粒细胞减少（cytotoxic drug-induced neutropenia, CIN），其次是血小板减少（cancer treatment-induced thrombocytopenia, CTIT），严重时血红蛋白降低，如肿瘤相关性贫血（cancer-related anemia, CRA）。

19.1 白细胞减少

白细胞减少最为常见，白细胞减少通常可在用药后第2天开始，7~10 d降至最低，3~4周时恢

复正常。

19.1.1 发热性中性粒细胞减少症（febrile neutropenia, FN）

FN是指严重的中性粒细胞降低合并发热，通常被定义为中性粒细胞绝对值（absolute neutrophil count, ANC） $<0.5 \times 10^9/L$ ，或ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 且预计在48 h内 $<0.5 \times 10^9/L$ ，同时患者单次口腔温度 $\geq 38.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 或 $\geq 38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 且持续1 h以上，或腋下温度 $>38.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 持续1 h以上。

19.1.2 化疗方案分类

根据FN发生风险，将乳腺癌常用化疗方案分类如下：

(1) FN $\geq 20\%$ 高风险

• 剂量密集型AC-T（多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇）

• TAC（多西他赛+多柔比星+环磷酰胺）

• TCb \pm HP方案（多西他赛+卡铂 \pm 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗）

• TC \pm H（多西他赛+环磷酰胺 \pm 曲妥珠单抗）

(2) 20% $>$ FN $>$ 10% 中风险

• AC（多柔比星+环磷酰胺）

• AC-T \pm HP（多柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛 \pm 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗）

• FEC-T（5-氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛）

• 多西他赛每3周方案

• 紫杉醇每3周、每两周方案

• TH（周疗紫杉醇+曲妥珠单抗）

(3) FN $<$ 10% 低风险

• 单药紫杉醇或多西他赛（每周方案）

• 卡培他滨单药

19.1.3 使用原则

对于接受中、高风险FN化疗方案的患者，无论治疗目的是治愈、延长生存期或是改善疾病相关症状，均应考虑预防性使用G-CSF。

19.1.4 预防FN的发生

(1) 初级预防

首次化疗前根据患者情况、疾病、治疗目的、化疗方案及剂量，评估该方案FN风险，对FN中高风险患者预防性应用粒细胞刺激因子（G-CSF）的称为初级预防（图10）。

(2) 次级预防

每个周期均需对患者进行评估，若前一化疗周期中患者发生FN或剂量限制性中性粒细胞减少事件，则下一个化疗周期需要预防性使用粒细

胞刺激因子称为次级预防 (图11)。

19.2 CRA

CRA是指在肿瘤疾病发生发展及抗肿瘤治疗过程中发生的贫血, 当外周血中血红蛋白 (Hb) 水平 ≤ 110 g/L时或降幅 ≥ 20 g/L时应进行关注并进行评估, 可能原因包括肿瘤相关性和 (或) 细胞毒性药物所致骨髓抑制效应, 评估时需进行区别分析。

CRA的治疗方法主要包括输血治疗、促红细胞生成治疗和补充铁剂等。

19.2.1 输血治疗

输注红细胞或全血是临床上治疗CRA的主要方法, 优点为可以迅速升高血红蛋白浓度, 可

用于严重贫血或急性出血引发贫血的肿瘤患者, 合并有心脏病、慢性肺疾病、脑血管病的无症状性贫血患者。肿瘤患者红细胞输注的适应证见图12。

19.2.2 促红细胞生成治疗

红细胞的生成受EPO的调控。EPO为一种在肾脏内生成的细胞因子, 其在临床上的广泛应用已被证实能改善贫血症状和降低肿瘤化疗患者对输注PRBC的需要。EPO使用方法和剂量参考见图13。

19.2.3 补充铁剂

补充铁剂的方法主要为口服和肠道外补充铁剂。铁剂补充给药方式及优缺点见表14。

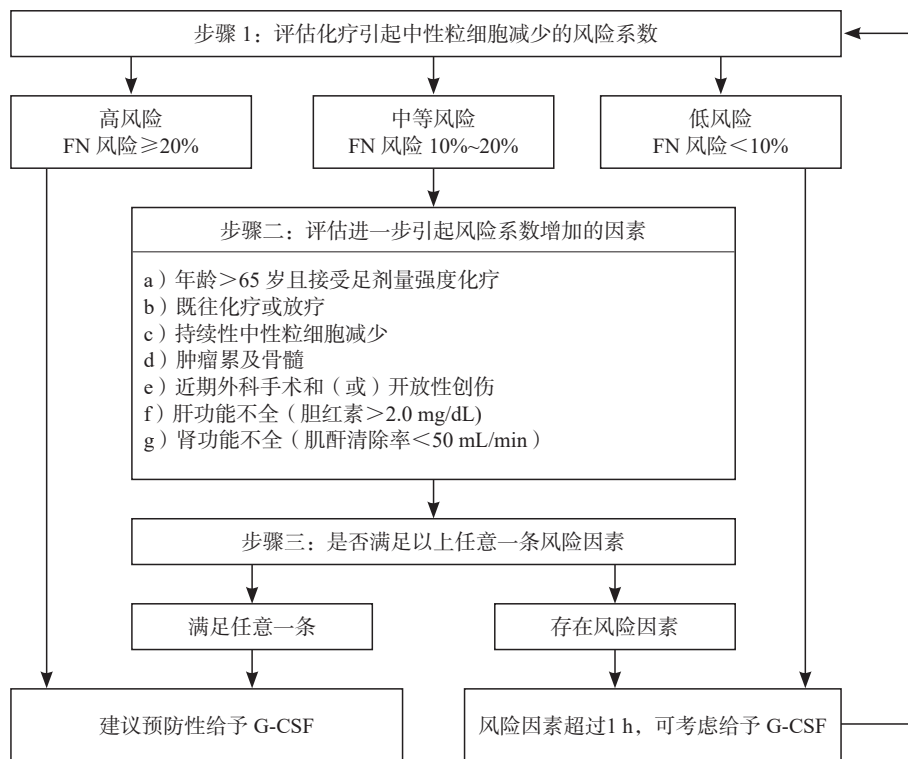


图10 初级预防示意图

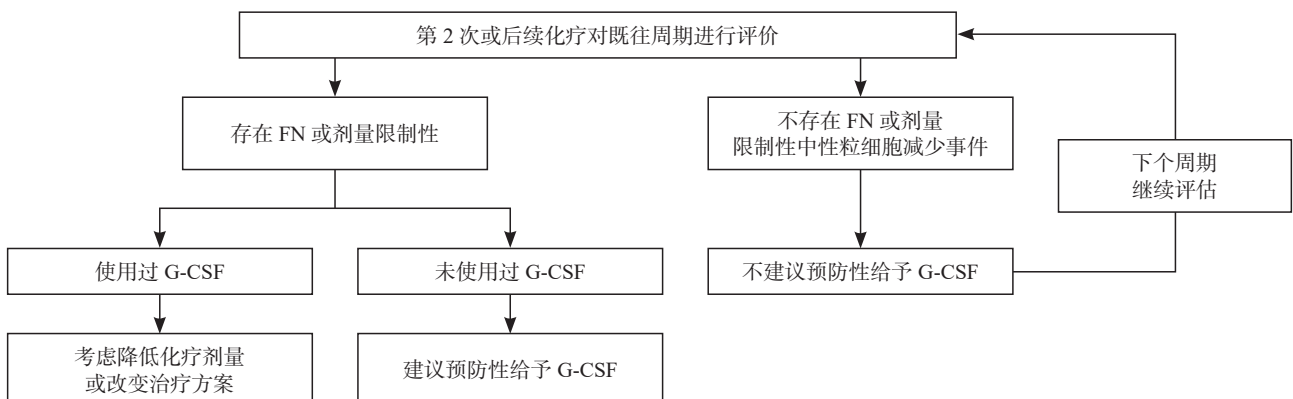


图11 次级预防示意图

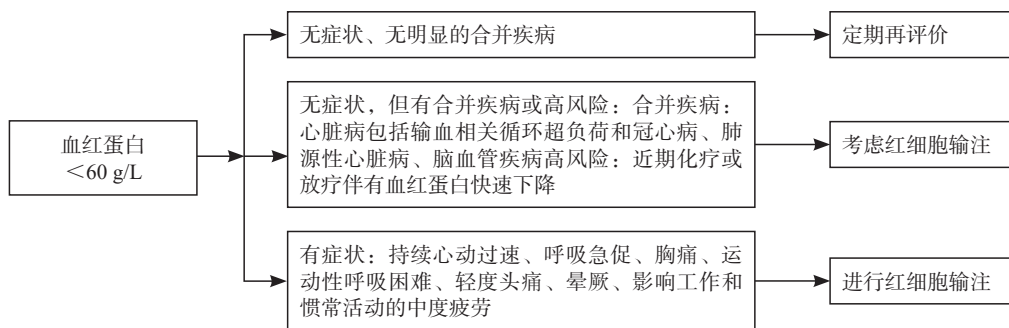


图12 肿瘤患者红细胞输注的适应证

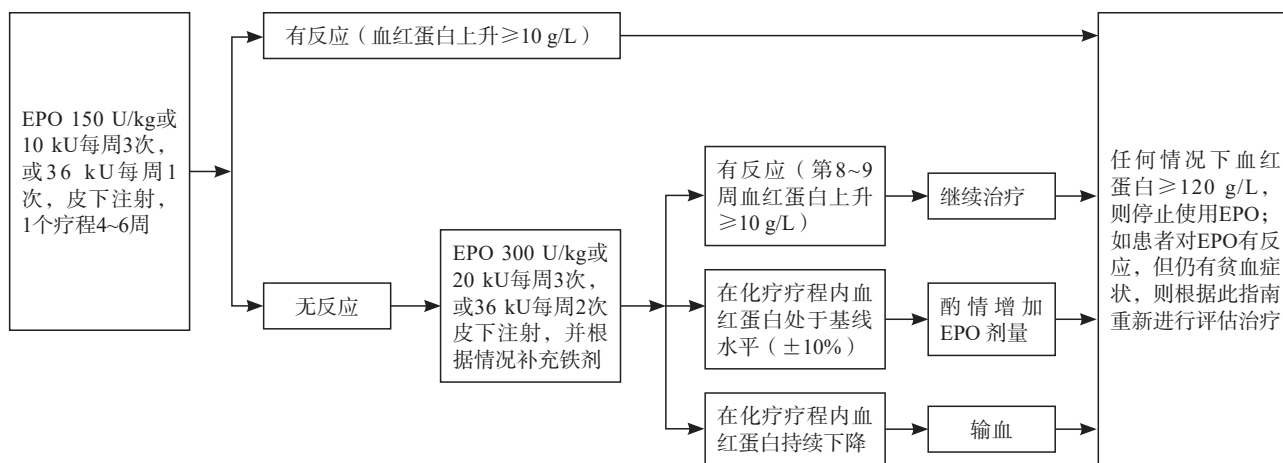


图13 EPO使用方法和剂量参考

表14 铁剂补充方式及优缺点

给药方式	优缺点
口服铁剂	优点：使用方便。缺点：服用后仅约10%被人体吸收，同时胃肠道刺激症状比较严重。部分患者对口服铁剂过敏。口服铁剂包括硫酸亚铁、富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、琥珀酸亚铁和乳酸亚铁，其中硫酸亚铁和富马酸亚铁比较常用
肠道外铁剂	优点：能够被人体完全吸收，起效快，无胃肠道刺激症状。缺点：需要注射使用。肠道外铁剂包括右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁、蔗糖铁。考虑到患者耐受性和药代动力学的原因，推荐使用蔗糖铁，用于对口服铁不耐受或无反应的患者缺铁治疗，也可用于慢性肾衰患者的功能性缺铁和接受EPO类药物治疗的肿瘤患者
肠道外铁剂	需要先应用试验剂量，尤其是既往有其他药物过敏的患者。推荐的右旋糖酐铁为低分子右旋糖酐铁

19.3 CTIT

CTIT是指肿瘤患者在疾病治疗过程中因抗肿瘤治疗导致外周血中血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ ，包括既往临床常见的化疗所致血小板减少症，也包括放疗、靶向治疗和免疫治疗所致的血小板减少症。其诊断要点需包含：应用某种可能引起血小板减少的抗肿瘤药物，并排除其他可导致血小板减少的病因（如血液病、放射病、免疫原性血小板减少症、肿瘤侵犯骨髓，脾功能亢进、采集检测抗凝剂假性影响等），且再次使用该药物后再现血小板减少，患者伴或不伴

出血倾向（如皮肤瘀点、瘀斑或鼻衄、牙龈出血甚至内脏出血）。CTIT治疗的原则与流程见表15。

(1) 目前临床上的主要干预措施包括输注血小板和给予促血小板生长因子两大类，其中促血小板生长因子包括重组人血小板生成素（recombinant human thrombopoietin, rhTPO）、重组人白细胞介素11（recombinant human interleukin-11, rhIL-11）和血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA）。常见的TPO-RA包括罗普司亭、艾曲泊帕、海曲泊帕和阿伐曲泊帕等。阿伐曲泊帕与前两者不同，不影响肝肾功状态，也不受饮食状态影响，适用范围更广。

(2) 对高出血风险人群，应在下一个化疗周期进行二级预防治疗，二级预防方法为：化疗结束后1~2 d内开始使用rhTPO或rhIL-11；已知血小板最低值出现时间者，可在血小板最低值出现的前10~14 d皮下注射rhTPO, 300 U/(kg·次)，每日或隔日1次，连续7~10 d

(3) 使用促血小板生长因子时，应密切监测血小板计数，当血小板计数达到正常值下限或较基线增加 $50 \times 10^9/L$ 时，需及时停药，以防血小板计数过度升高引发血栓事件。

19.4 抗肿瘤治疗所致恶心呕吐

化疗相关性恶心呕吐 (anti-neoplastic treatment-induced nausea and vomiting, AINV): 是指由化疗药物引起或与化疗药物相关的恶心和呕吐。为最常见的消化道不良反应。恶心呕吐对患者的情感、社会和体力功能产生明显的负面影响, 降低患者的生活质量和对治疗的依从性, 并可能造成代谢紊乱、营养失调、体重减轻, 增加患者对治疗的恐惧感, 严重时甚至不得不终止抗肿瘤治疗。因此, 积极、合理地预防和处理 CINV, 将为肿瘤治疗的顺利进行提供保障。

19.4.1

抗肿瘤治疗所致恶心呕吐全过程的有效控制见表16。

19.4.2 常用止吐药物注意事项——NK1-RA、5-HT3RA

(1) NK1-RA

① 阿瑞匹坦、福沙匹坦及奈妥匹坦, 可以抑制地塞米松的代谢, 因而同时服用时会增加地塞米松血药浓度

② 采用含NK-1RA(阿瑞匹坦、福沙匹坦和奈妥匹坦)的方案, 应适当降低地塞米松的剂量

③ 采用多天化疗方案时尤其需要考虑NK-1RA对地塞米松代谢的影响, 评估地塞米松的耐受性

(2) 根据使用品种、途径和剂量强度等不同, 5-HT3RA (主要是多拉司琼注射剂) 可以引起心电图Q-T间期延长, 甚至导致致命性的心律失常 (尖端扭转型室速)。

① 帕洛诺司琼和格拉司琼透皮贴片对Q-T间期影响较小。

② 静脉注射昂丹司琼的单次最高剂量, 限制 ≤ 16 mg。

③ 原有心律异常或潜在心脏疾病的患者, 发生心律失常的风险较高; 因此, 在已经使用其他可能延长Q-T间期药物时, 应慎用5-HT3RA。

④ 采用帕洛诺司琼、格拉司琼透皮贴片预防恶心呕吐的患者, 在延迟期发生暴发性呕吐后使用5-HT3受体拮抗剂的作用有限, 尽可能使用其他机制的止吐药。

表 15 CTIT治疗的原则与流程

分组	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
CTIT有出血		输注血小板或输注血小板+rhTPO或rhIL-11	<ul style="list-style-type: none"> 海曲泊帕 海曲泊帕+rhTPO 	阿伐曲泊帕、艾曲泊帕、芦曲泊帕、罗普司亭
CTIT无出血	血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/L$	输注血小板或输注血小板+rhTPO或rhIL-11	<ul style="list-style-type: none"> 海曲泊帕 海曲泊帕+rhTPO 	阿伐曲泊帕、艾曲泊帕、芦曲泊帕、罗普司亭
	$10 \times 10^9/L < \text{血小板计数} < 75 \times 10^9/L$	rhTPO或rhIL-11(1A类)	<ul style="list-style-type: none"> 海曲泊帕 海曲泊帕+rhTPO 	阿伐曲泊帕、艾曲泊帕、芦曲泊帕、罗普司亭
	$75 \times 10^9/L \leq \text{血小板计数} < 100 \times 10^9/L$	密切观察血小板及出血情况, 可根据临床情况进行干预		

表 16 抗肿瘤治疗所致恶心呕吐全过程控制

风险等级	药物和方案举措	急性预防措施	延迟性预防措施
高度致吐静脉药物 (致吐发生率 $> 90\%$)	(含) AC方案, (含) 顺铂方案, (含) 卡铂方案 (AUC ≥ 4), 德曲妥珠单抗, 戈沙妥珠单抗, 环磷酰胺 > 1500 mg/m ² , 阿霉素 > 60 mg/m ² , 表柔比星 > 90 mg/m ² 等	优先: 5-HT ₃ RA+DXM+NK-1RA+奥氮平, 或5-HT ₃ RA/NK-1RA复方制剂+DXM+奥氮平 备选: 5-HT ₃ RA+DXM+NK-1RA, 5-HT ₃ RA+DXM+奥氮平	优先: DXM+NK-1RA+奥氮平 备选: DXM+NK-1RA, 或DXM+奥氮平
中度致吐静脉药物 (致吐发生率30%~90%)	环磷酰胺 ≤ 1500 mg/m ² , 阿霉素 ≤ 60 mg/m ² , 表柔比星 ≤ 90 mg/m ² , 卡铂 (AUC < 4) 等	5-HT ₃ RA+DXM \pm NK-1RA或 \pm 奥氮平	DXM \pm NK-1RA, 或DXM \pm 奥氮平
低度致吐静脉药物 (致吐发生率10%~30%)	紫杉醇类 (多西他赛/紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇), 艾立布林, 吉西他滨, 恩美曲妥珠单抗等	5-HT ₃ RA或DXM或丙氯拉嗪等	无需常规预防
轻微致吐静脉药物 (致吐发生率 $< 10\%$)	长春瑞滨, 贝伐珠单抗, 帕博利珠单抗等	无需常规预防	无需常规预防
中-高度致吐口服药物 (致吐发生率 $\geq 30\%$)	长春瑞滨, 奥拉帕利, 环磷酰胺等	5-HT ₃ RA口服剂型	无需常规预防
轻微-低度致吐口服药物 (致吐发生率 $< 30\%$)	卡培他滨, 吡咯替尼, 西达本胺等	无需常规预防	无需常规预防

缩略词: 5-HT₃RA: 5-HT₃受体拮抗剂; DXM: 地塞米松; NK-1RA: 神经激肽-1受体拮抗剂。

⑤ 格拉司琼透皮贴片具有独特给药系统，半衰期较长，一般认为给药间隔应 ≥ 7 d。

⑥ 最常见的不良反应是头痛和便秘，应该注意患者教育；必要时给予对症处理。

19.5 抗肿瘤治疗所致药物性肝损伤

抗肿瘤治疗所致药物性肝损伤（anti-neoplastic treatment-induced liver injury, AILI）是指抗肿瘤治疗药物，包括化疗药物、大小分子靶向治疗药物、免疫检查点抑制剂以及抗体偶联细胞毒性药物所导致的肝损伤。根据发生机制，化疗药物和靶向治疗药物常导致固有型或特异质型肝损伤，免疫检查点抑制剂常诱发免疫介导的间接型肝损伤（表17）。

19.6 抗肿瘤治疗相关心功能不全

抗肿瘤治疗相关心功能不全（cancer treatment-related cardiac dysfunction, CTRCD）是指因肿瘤治疗（包括化疗、靶向治疗药物、免疫治疗和放疗）所带来的心脏不良反应，如心脏损伤、心肌病和心力衰竭。依据损伤发生机制，

CTRCD可划分为传统化疗药物（如蒽环类）相关的I型和靶向治疗药物（如曲妥珠单抗）相关的II型。对于高风险或合并心脏症状患者，建议积极联系心内科专科医师会诊，共同权衡抗肿瘤药物治疗的获益与利弊。

蒽环类药物的慢性及迟发性心脏毒性与其累计剂量呈正相关；低剂量蒽环类药物也可能引起心脏毒性；蒽环类药物对心脏的器质性损害从首次应用时就有可能出现。

(1) 蒽环类药物的急性心脏毒性在给药后的几小时或几天内发生，常表现为心内传导紊乱和心律失常，极少数表现为急性左心衰。慢性心脏毒性在化疗的1年内发生，表现为左心室功能障碍，最终可导致心衰。迟发性心脏毒性在化疗后数年发生，可表现心衰、心肌病及心律失常等。蒽环类药物的慢性及迟发性心脏毒性与其累计剂量相关，因此限制其累计剂量可以降低心脏毒性的发生率。

(2) 常见蒽环药物最大累积剂量见表18。

表17 抗肿瘤治疗所致药物性肝损伤类型及特征

类别	固有型	特异质型	间接型
损伤机制	药物或其代谢产物造成直接肝损伤	肝损伤与独特的宿主特征相关，如代谢特异质或免疫特异质	药物通过改变原来的肝脏疾病或机体免疫状态而间接导致肝损伤
剂量相关性	与剂量呈正相关，可预测	通常和剂量无关，不可预测	尚不清楚
潜伏期	较快(数日)	不等(数日至数年)	延迟(数月)
临床表现 ^a	可表现为肝细胞损伤型/胆汁淤积型/混合型等不同表型		
治疗策略	<ul style="list-style-type: none"> 及时停用可疑药物并联系消化专科或肝病专科会诊 排除肿瘤肝脏/胆管转移浸润所致肝细胞破坏性损伤，以及病毒性肝炎再激活风险 合理选择治疗药物：对于ALT显著升高的急性肝细胞损伤型或混合型AILI推荐异甘草酸镁或双环醇治疗，对于不伴黄疸的轻中度肝细胞损伤型和混合型AILI可合理使用甘草酸二铵等其他甘草酸类、水飞蓟素类、谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等药物，ALP升高的胆汁淤积型AILI可选择熊去氧胆酸或S-腺苷蛋氨酸，酌情考虑使用糖皮质激素及N-乙酰半胱氨酸 		

^a：以疑似肝损伤事件的首次异常肝脏生化检查结果计算R值， $R值 = [ALT实测值/ALT正常值上限] / [ALP实测值/ALP正常值上限]$ ，依据R值，肝损伤可分为：肝细胞损伤型， $R \geq 5$ ；胆汁淤积型， $R \leq 2$ ；混合型， $2 < R < 5$ ；ALT：丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase）；ALP：碱性磷酸酶（alkaline phosphatase）。

表18 常见蒽环药物最大累积剂量

药物名称	推荐最大累积剂量
阿霉素	550 mg/m ² （放疗或合并用药时 $< 350\sim 400$ mg/m ² ）
表柔比星	900~1 000 mg/m ²
吡柔比星	950 mg/m ²

(3) 蒽环类药物心脏毒性诊疗主要包括以下方面：

① 通过心脏不良事件评定标准（NCI-CTCAE 5.0）及心内膜心肌活检评分（endomyocardial biopsy score, EMB）进行诊断判定，EMB是公认的评估蒽环类药物心脏毒性最

为敏感、最特异的方法。

② 进行必要监测与检查，如超声心动图、肌钙蛋白、心电图、心内膜心肌活检等。

③ 预防或减少蒽环类药物心脏毒性事件的发生，并对其进行治疗。

(4) 关于心脏保护药物的8个随机对照研究发现，除右丙亚胺，其他心脏保护药物对蒽环类药物所致心脏毒性都无明显的保护作用。右丙亚胺可有效预防蒽环类药物心脏毒性且不影响其疗效。

(5) 右丙亚胺的使用方法及注意事项如下：

① 使用时间：首次使用蒽环类药物应联合应

用右丙亚胺,可以有效地预防蒽环类药物心脏毒性。②使用剂量:右丙亚胺与蒽环类药物的剂量比为10~20:1(推荐右丙亚胺:ADM=20:1,右丙亚胺:EPI=10:1,右丙亚胺:脂质体多柔比星=10:1)。

③使用方法:用专用溶媒乳酸钠配制后,再用0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液稀释至200 mL,快速静脉输注,30 min内滴完,滴完后即刻给予蒽环类药物。

(6)化疗期间心脏功能的监测见表19。

表19 化疗期间心脏功能的监测

检测	内容
实验室检查	心肌生物标志物:心肌肌钙蛋白可早期发现心脏毒性,预测左心室功能障碍严重程度 BNP及BNP前体:发现亚临床心脏毒性,特别是舒张功能障碍
心电图	心电图可发现心律失常、QT间期延长、心肌缺血等损伤
心超	常用于评估LVEF
其他	心脏核磁、多孔动脉造影、心内膜心肌活检

LVEF:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction)。

对于化疗、靶向药物治疗和放疗导致的心血管毒性,ESMO临床实践指南指出,对于辅助治疗给予蒽环类药物和(或)曲妥珠单抗的患者要进行心脏监测,对心功能进行连续监测,包括基线值及治疗后第3、6、9个月,观察到12个月甚至更长时间。治疗期间或治疗后如有临床指征,应重复监测。美国心脏学会推荐,对患者给予蒽环类药物治疗时,要密切监测心功能,LVEF降低超过10%时,建议选择更灵敏的方法进行监测,如动态监测cTn等(表20)。

19.7 乳腺癌内分泌治疗药物不良反应

乳腺癌内分泌治疗药物不良反应见表21。

19.7.1 选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)药物用药注意事项

(1)使用TAM或托瑞米芬的不良反应该大多可以耐受,最为常见不良反应有类更年期症状(如潮热、心悸、盗汗、情绪不稳定)、血脂升高,阴道出血或分泌物,其他还有子宫内膜增厚、静脉血栓形成等。

(2)使用SERM药物期间应定期行妇科检查,子宫内膜检查结果异常时,首先应判断是否与SERM类药物相关,随后依据评估结果给予适当的治疗(图14)。此外,针对已出现子宫内膜增厚的患者,同时还应提高随访频率,建议每3~6个月进行检测。

19.7.2 芳香化酶抑制剂用药注意事项

(1)第三代AI常见的不良反应主要包括骨质疏松、血脂升高、关节僵硬、肌肉酸痛等,其他还有疲劳乏力、肝功能异常、失眠、妇科炎症等(图15)。

(2)当乳腺癌患者接受AI治疗时,骨量丢失加速,导致骨折的风险进一步增加。临床应依据BMD检测和骨生化标志测定对患者的骨质疏松风险进行评估。

(3)血脂异常管理:血脂检测以术前水平作为基线标准。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是乳腺癌患者防治首要的血脂观察指标。对于AI使用前检测出血脂异常的患者,建议使用甾体类AI药物联合他汀类药物治疗;针对已经使用AI治疗、出现血脂异常的患者,建议采用甾体类AI药物联合他汀类药物,或同时将非甾体类AI药物换为甾体类AI类药物的治疗方案。拒绝接受AI治疗或不能耐受AI类药物的绝经后乳腺癌患者,可以服用TAM。若患者血脂管理不理想,建议由血脂专家共同制订适当的干预方案,并同时疗效及依从性进行监测(图16)。

表20 化疗、靶向治疗药物和放疗导致CTRCD的情况及处理策略

类别	CTRCD I型	CTRCD II型
常见药物	蒽环类药物等	曲妥珠单抗等
致病机理	蒽环类药物可导致进展性和不可逆性的心肌细胞破坏,如空泡化/肌纤维排列紊乱/坏死 临床上与左心功能不全或充血性心力衰竭发生风险显著相关	曲妥珠单抗可导致良性的心肌细胞超微结构改变、与可逆的或暂时性的心脏功能损伤 临床上多表现为无症状性LVEF下降和(或)症状性心力衰竭
处理策略	用药前后充分评估并监测心脏毒性发生风险:心电图、超声心动图、生化标志物(肌钙蛋白I、超敏肌钙蛋白I、BNP、NT-proBNP),必要时联合放射性核素心室显像、磁共振成像、心内膜心肌活检等 推荐首次使用蒽环类药物前应用右丙亚胺以预防心脏毒性 限制蒽环类药物的累积剂量 ^a ,酌情考虑脂质体剂型	超声心动图 LVEF 较治疗前绝对数值下降≥16%,或 LVEF 低于该检测中心正常范围且较治疗前绝对值下降≥10%,暂停治疗至少4周 暂停期间每4周检测1次LVEF:若4-8周内LVEF回升至正常范围、或LVEF较治疗前绝对值下降≤15%,恢复治疗;若LVEF持续下降超过8周、或3次以上因心脏问题而中断治疗,永久停用

表21 乳腺癌内分泌治疗药物不良反应

	SERM	AI	SERD
药物种类	TAM、托瑞米芬	来曲唑、阿那曲唑、依西美坦	氟维司群
重要风险	子宫内膜病变	肌肉关节疼痛、骨量丢失	注射部位反应
其他风险	静脉血栓形成、肝功能不全	血脂异常、心血管事件	肝功能不全、恶心、乏力
风险人群	用药时间长、累积剂量高、绝经后状态、肥胖、出现阴道不规则流血或分泌物增多症状者	绝经状态（自然绝经或手术/药物去势），±骨折风险因素 ^a	-
随访策略	每6~12个月进行1次妇科检查，监测子宫内膜厚度，风险人群酌情增加监测频率	常规监测骨量情况，每6~12个月进行1次BMI检查（T评分）	肿块热敷（须在注射2 h后）、50%硫酸镁湿敷、局部按摩，如若红肿热痛严重的行全身/局部抗感染治疗
干预措施	结合临床症状，超过子宫内膜厚度阈值 ^b 的酌情内膜活检，未超过的考虑严密观察	生活方式改善，补充钙和维生素D，考虑应用非甾体类抗炎药物对症处理，以及骨改良药物的应用	冷藏药物在注射前30 min需放置室温，注射器用双手预热，缓慢肌肉注射至少2 min

^a：骨折风险：年龄>65岁、T值<-1.5、现在吸烟及有吸烟史、BMI<24、髌骨骨折家族史、50岁以上脆性骨折个人史、口服糖皮质激素>6个月；^b：推荐阈值：绝经前15 mm，绝经后10 mm。TAM：他莫昔芬；SERM：选择性雌激素受体调节剂；AI：芳香化酶抑制剂；SERD：选择性雌激素受体降解剂。

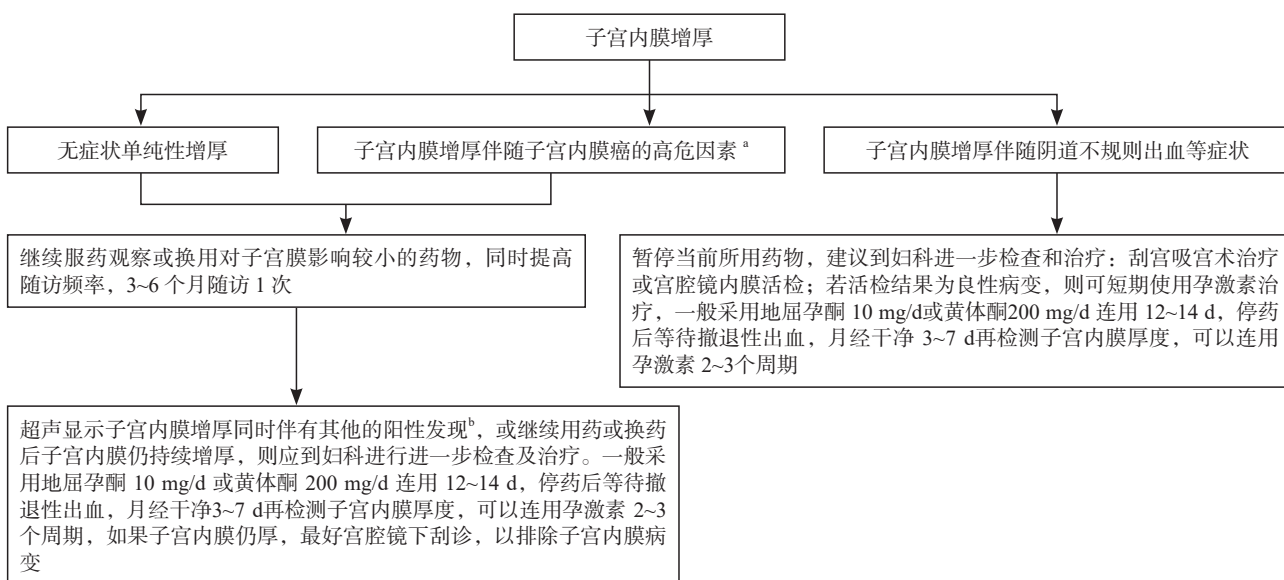


图14 SERM药物期间子宫内膜增厚的判定

^a：子宫内膜增厚伴随子宫内膜癌的高危因素如未育、肥胖、吸烟、糖尿病、高血压、多囊卵巢综合征、初潮过早和绝经延迟等；^b：超声的阳性发现包括血管形成增加、子宫内膜不均匀和超声有异常回声等。

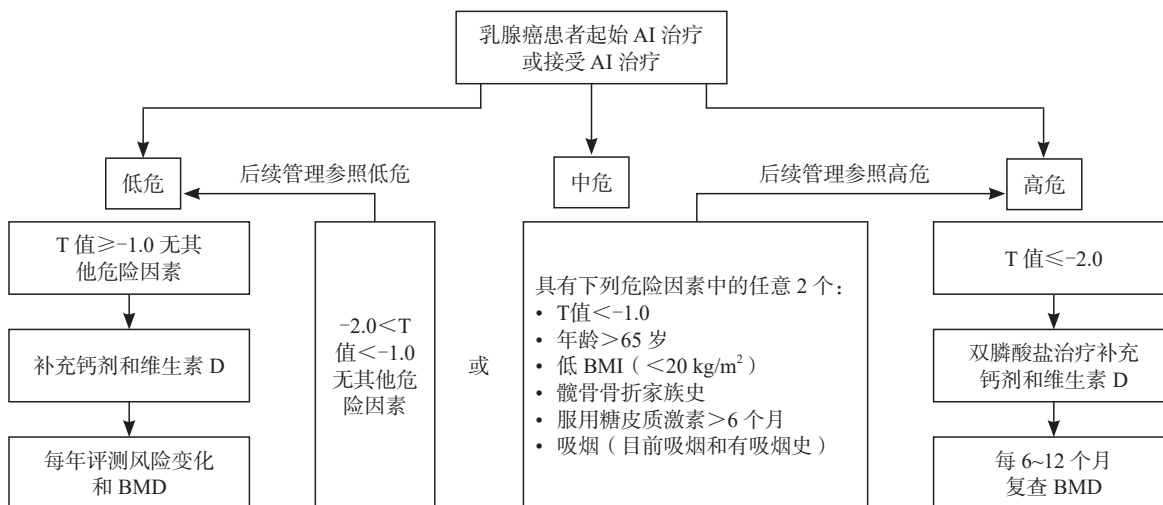


图15 乳腺癌患者接受AI治疗的注意事项

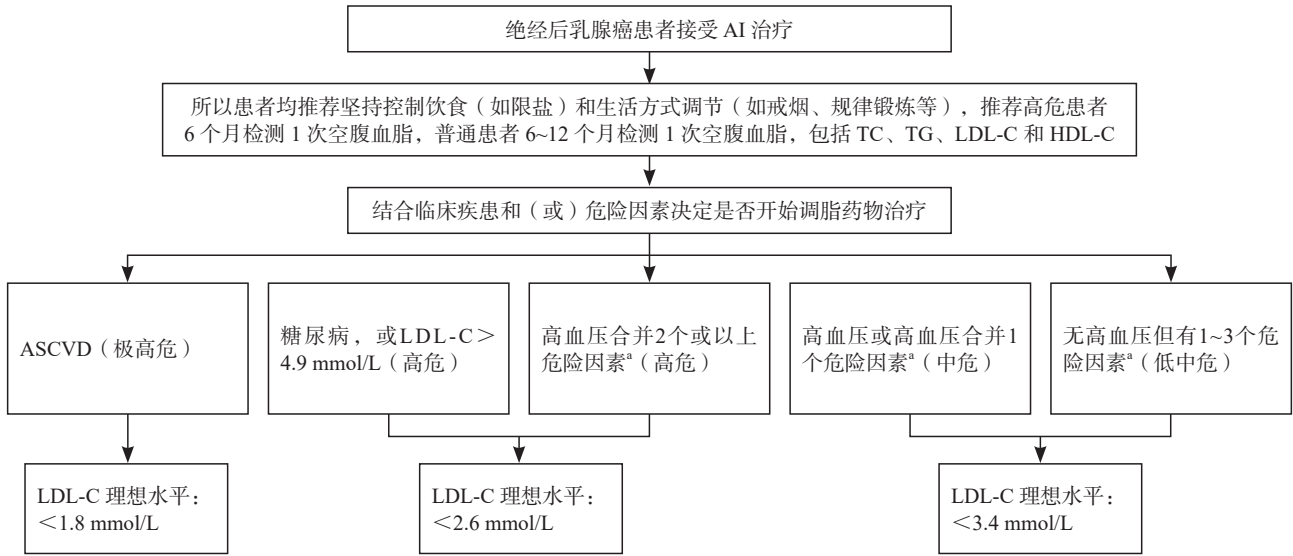


图16 绝经后乳腺癌患者的LDL-C的管理目标

AI: 芳香化酶抑制剂; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ASCVD: 动脉硬化性心脏病; 危险因素包括年龄 (男性≥45岁, 女性≥55岁)、吸烟、高密度脂蛋白胆固醇<1.04 mmol/L

19.8 TKI相关性腹泻

TKI相关的腹泻均发生在用药早期, 随着治疗时间延长发生率显著减低。绝大多数腹泻在用药第1周至1个月内出现, 1个月后发生率大幅降低。半数以上患者的≥3级腹泻首次发生时间在1~10 d内, 中位持续时间为2~5 d。

腹泻的临床表现主要为大便性状的改变和大便次数的明显增多。大便性状可表现为稀便、水样便、黏液便或脓血便。诊断时, 应排除或鉴别其他原因如感染、食用高渗性食物导致的腹泻 (表22)。

对于腹泻导致暂停吡咯替尼的患者, 再次恢复吡咯替尼治疗时, 应使用洛哌丁胺对腹泻进行预防性治疗, 预防时间为21 d (表23)。

减量至最低剂量后仍出现2度腹泻, 永久停用HER2靶向TKI。

19.9 抗肿瘤药物相关间质性肺病

(1) 药物性肺损伤的临床表现和累及部位多种多样, 其中最常见药物性肺损伤是药物引起的间质性肺病 (drug-induced interstitial lung disease, DILD)。近年来, 随着新型抗肿瘤药物的不断涌现, 如TKI、抗体药物偶联物及免疫检查点抑制剂等, 抗肿瘤药物相关间质性肺病的发病率呈逐年升高的趋势。

(2) ILD最常报告的症状为逐渐出现呼吸困难, 但有时咳嗽为唯一主诉。胸膜炎性胸痛、咯血比较罕见患者可以完全无症状, 但伴影像学异常。双肺底湿啰音为典型体征, 但不一定每次查体时都能发现典型体征。

表22 TKI相关性腹泻

单纯性腹泻		复杂性腹泻
腹泻1级或2级, 为伴随复杂性		腹泻3级或4级, 伴≥1项复杂性
在首次腹泻时给予洛哌丁胺: 初始剂量4 mg, 之后每次便不成形时2 mg (≤16 mg/d); 继续含TKI治疗, 并注意调整膳食: 停用乳制品、补充水分、低纤维饮食		
24 h评估腹泻恢复		24 h评估腹泻未恢复
继续给予洛哌丁胺: 1级2 mg/4 h, 2级2 mg/2 h (≤16 mg/d); 继续含TKI治疗, 继续调整膳食, 并注意评估可能发生的感染		考虑住院治疗, 考虑开始二线抗腹泻药物治疗并联合消化科会诊 在首次腹泻发生时给予洛哌丁胺 (≤16 mg/d) 注意补充水分 (需要时静脉输液) 评估可能发生的感染, 考虑是否需要使用抗生素
24 h再次评估恢复		
在每次便不成形时给予洛哌丁胺2 mg, 直至12 h无腹泻发生 (≤16 mg/d); 继续调整膳食并逐渐恢复正常饮食	在每次便不成形时给予洛哌丁胺2 mg, 直至12 h无腹泻发生 (≤16 mg/d); 继续调整膳食并逐渐恢复正常饮食	1级: 继续洛哌丁胺2 mg/4 h (≤16 mg/d), 如洛哌丁胺治疗1周后仍无法改善, 开始二线抗腹泻治疗并联合消化科会诊; 2级: 开始二线抗腹泻治疗并联合消化科会诊
		上述1/2级腹泻持续≥72 h, 暂停TKI治疗; 如12 h无腹泻发生, 可以原始剂量重新开始TKI治疗

^a: 复杂性包括: 腹部绞痛 (中至重度), 恶心呕吐 (≥2级) 体力下降, 发热, 败血症, 中性粒细胞减少, 症状显著性出血/脱水。

鉴于奈拉替尼的高致泻率，建议在治疗开始时即予以洛哌丁胺预防性用药，减少腹泻发生风险（表24）。不同HER2靶向TKI剂量调整原则见表25。

表23 吡咯替尼用药情况

吡咯替尼用药时间	剂量	服药次数
第1~2周（第1~14天）	2~4 mg	每日3次
第3周（第15~21天）	2~4 mg	每日2次
>21天	2~4 mg	按需使用 （不得超过16 mg/d）

表24 奈拉替尼用药情况

奈拉替尼用药时间	剂量	服药次数
第1~2周（第1~14天）	4 mg	每日3次
第3~8周（第15~56天）	4 mg	每日两次
第9~52周（第57~365天）	4 mg	按需使用 （不得超过16 mg/d）

表25 不同HER2靶向TKI 剂量调整原则

	拉帕替尼	吡咯替尼	奈拉替尼
推荐起始剂量	1 250 mg/d	400 mg/d	240 mg/d
第1次减量	1 000 mg/d	320 mg/d	200 mg/d
第2次减量	750 mg/d	240 mg/d	160 mg/d
第3次减量	-	-	120 mg/d

(3) 药物诱导的ILD或非感染性肺炎为排除性诊断。检查方法包括全血细胞计数和放射影像学检查，高分辨率CT（HRCT）的敏感性更高。若病史与辅助检查仍无法明确诊断，可采用支气管肺泡灌洗镜等侵入性检查。

(4) DILD分级及管理原则：DILD的严重程度分级有助于对其进行流程化管理。肿瘤科医师在临床实践中常采用如下两种标准进行分级（表26）：① ASCO免疫治疗相关不良事件中的肺不良反应（肺炎）分级；② 美国国立癌症研究所通用不良事件术语第5.0版（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria Adverse Events version 5.0, NCI-CTCAE 5.0）肺炎分级（表27）。在两种分级中，肺不良反应或肺炎的定义均为肺实质出现局灶性或弥漫性的炎症；前一种分级方式主要侧重于肺部不良反应所影响肺叶的程度，后一种分级临床易用性高。

DILD分级管理的总体原则一般为无症状（即G1级）患者无需停药，密切监测病情；若病情恶化或出现新的症状（即G2级），应立即停止抗肿瘤药物，并予以激素治疗；若症状严重或

危及生命（即G3~G4级），应永久停止抗肿瘤药物，并予以激素治疗，如需要可考虑其他辅助治疗。根据抗肿瘤药物类型的不同，DILD管理方案也略有差异（表28）。

表26 ASCO免疫相关不良事件肺不良反应
（肺炎）分级

分级（级）	描述
G1	无症状：局限于单个肺叶或<25%的肺实质，仅为临床或诊断所见
G2	有症状：累及1个以上肺叶或25%~50%的肺实质。需要药物治疗干预，影响借助于工具的日常生活活动
G3	重度症状：累及所有肺叶或50%的肺实质；个人自理能力受限，需吸氧
G4	危及生命的呼吸衰竭，需要紧急干预（如气管切开或插管）

表27 NCI-CTCAE 5.0版本肺炎分级

分级（级）	描述
G1	无症状：仅为临床或诊断所见，无需治疗
G2	有症状：需要治疗干预，影响借助工具的日常生活活动
G3	重度症状：个人自理能力受限，需吸氧
G4	危及生命的呼吸衰竭，需要紧急干预（如气管切开或插管）
G5	死亡

19.10 CDK4/6抑制剂不良反应管理

目前用于乳腺癌治疗的CDK4/6抑制剂主要包括4种：哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利以及达尔西利。其不良反应主要包括血液学毒性、腹泻、肝肾功能损伤等。此外，QT间期延长、静脉血栓等也不容忽视。积极有效的安全性管理有助于减少治疗减量、中断及停药等情况，有助于提高患者的依从性与治疗效果。

19.10.1 CDK4/6抑制剂导致的中性粒细胞减少的管理建议

CDK4/6抑制剂导致的中性粒细胞减少的管理建议见表29。

19.10.2 腹泻的管理建议

阿贝西利引起的腹泻发生率最高，随着治疗周期的延长，腹泻的发生率和严重程度显著降低。阿贝西利引起的腹泻发生特点：治疗的第1个月内最高，随后降低；发生中位时间6~8 d，持续中位时间9~12 d（2级）；6~8 d（3级）。应在第一次出现稀便时开始抗腹泻药物治疗，例如洛哌丁胺、增加口服补液。腹泻导致剂量调整的管理建议见表30。

表28 DILD管理方案

分级	激酶抑制剂	免疫检查点抑制剂	抗体偶联细胞毒性药物
G1	<ul style="list-style-type: none"> 继续激酶抑制剂/免疫检查点抑制剂治疗 密切监测, 3~4周后复查胸部CT, 若好转/无改变, 继续随访, 若进展, 按更高级别治疗 		<ul style="list-style-type: none"> 暂时停用抗体偶联细胞毒性药物; 若≤4周缓解, 后续维持原剂量继续给药; 若超过4周缓解, 后续降低1个剂量水平给药; 若7周内未缓解, 根据影像学至少中剂量激素治疗; 若治疗后仍加重, 按更高级别治疗
G2	暂停激酶抑制剂治疗并考虑氧疗; 应用中剂量激素至少6周或直至完全缓解, 随后缓慢减量; 若无改善, 按更高级别治疗	暂停免疫检查点抑制剂治疗并考虑氧疗; 立即开始大剂量激素治疗, 若改善, 4~6周内逐步减量; 若无改善, 按更高级别治疗; 如不能排除感染, 需经验性抗感染治疗	永久停用抗体偶联细胞毒性药物并考虑氧疗; 立即开始冲击剂量激素治疗3 d, 序贯大剂量激素治疗至少2周或直至完全缓解, 随后在4周内逐渐减量; 若5 d内没有改善, 可增加激素用量并除外其他病因, 按更高级别治疗
	若改善至≤G1级, 激酶抑制剂/免疫检查点抑制剂可评估后继续使用, 酌情调整剂量		
≥G3 ^a	永久停用激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂、抗体偶联细胞毒性药物, 考虑氧疗或机械辅助通气		
	立即开始大剂量激素治疗, 若为G4级, 可予冲击剂量激素治疗3 d, 序贯大剂量激素, 持续2~4周缓解后逐渐减量, 总疗程≥8周; 如不排除感染, 需经验性抗感染治疗	立即开始大剂量激素治疗至≤G1级, 4~6周内逐步减量; 若无改善, 可考虑联合应用英夫利昔单抗/吗替麦考酚酯/免疫球蛋白等; 如不能排除感染, 需经验性抗感染治疗	立即开始冲击剂量激素治疗3 d, 序贯大剂量激素治疗至少2周或直至完全缓解, 随后在≥4周内逐渐减量; 若3~5 d内没有改善, 可考虑联合应用其他免疫抑制剂, 并除外其他病因

^a: 疑难重症患者建议及时联合相应专科会诊, 倡导包括肿瘤科、呼吸科、影像科、重症医学科、临床药学科、病理科、放疗科在内的多学科研讨模式, 共同提升抗肿瘤药物相关间质性肺病的诊治能力和水平。

表29 CDK4/6抑制剂导致的中性粒细胞减少的管理建议

毒性 ^a	哌柏西利	阿贝西利	瑞波西利	达尔西利
1级或2级	不需要调整剂量	不需要调整剂量	无需剂量调整	无需剂量调整
3级	治疗周期的第1天: 暂停服用爱博新, 直至恢复至≤2级, 并在1周内重复监测全血细胞计数。当恢复至≤2级时, 以相同剂量开始下1个治疗周期前2个治疗周期的第15天: 如果第15天时为3级, 以当前剂量继续服用爱博新, 直至治疗周期结束, 并在第22天重复监测全血细胞计数 如果3级中性粒细胞减少症恢复时间较长(>1周)或在后续治疗周期第1天复发, 考虑降低剂量	暂停给药, 直至毒性降低至2级或以下。不需要降低剂量。	中断给药, 直至恢复至≤2级。以相同剂量水平重新开始给药。	中断给药, 直至恢复至≤2级。以相同剂量水平重新开始给药。
3级复发; 发热性中性粒细胞减少症; 或4级	任何时间: 暂停服用爱博新, 直至恢复至<2级以下一个较低的剂量重新开始治疗	暂停给药, 直至毒性降低至2级或以下。重新开始给药时应降低1个剂量水平	中断给药, 直至恢复至≤2级。恢复本品给药并降低1个剂量水平	中断给药, 直至恢复至≤2级。恢复本品给药并降低1个剂量水平

^a: NCI-CTCAE5.0。ANC: 1级: ANC<LLN-1 500/mm³; 2级: ANC 1 000~1 500/mm³; 3级: ANC 500~1 000/mm³; 4级: ANC<500/mm³。

表30 腹泻导致剂量调整的管理建议

毒性	管理建议
1级	不需要调整剂量
2级	如果毒性未在24 h内降低至1级或以下, 暂停给药直至恢复。不需要降低剂量
尽管采取最大支持措施, 但仍持续不缓解的2级毒性, 或者在以相同剂量重新开始治疗后复发的2级毒性	暂停给药, 直至毒性降低至1级或以下 重新开始给药时应降低1个剂量水平
3级或4级, 或需要住院	

19.10.3 肝毒性的管理

CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗导致的肝功能异常多为无症状的转氨酶升高, 3级转氨酶升高常发生在接受瑞波西利和阿贝西利治疗的患者中。应在以下时间监测ALT和AST, 包括: 开始CDK4/6抑制剂治疗之前、治疗最初2个月内每2周1次、接下来2个月内每月1次以及出现临床指征时。肝毒性的药物管理见表31。

19.10.4 QT间期延长的管理建议

(1) 对于QT间期延长的不良反应, 建议在瑞波西利开始治疗前评估ECG, 仅QTcF间期值<450 ms的患者才可启用瑞波西利治疗。在第1

表31 肝毒性的药物管理

	哌柏西利	阿贝西利	瑞波西利	达尔西利	
AST和（或）ALT相对于基线升高，但总胆红素升高不高于2×ULN	1级（>ULN-3.0×ULN）	-	不需要调整剂量	无需剂量调整	-
	2级（>3.0~5.0×ULN） 不伴随总胆红素>2倍ULN	-	不需要调整剂量	基线时<2级：中断给药，直至恢复至≤基线级别，然后以相同剂量水平重新开始治疗。如果2级事件复发，以下一个较低的剂量水平重新开始给药。基线级别=2：无需中断给药	-
	持续性或复发性2级，或3级（>5.0~20.0×ULN） 不伴随总胆红素>2倍ULN	-	暂停给药，直至毒性降低至基线或1级。重新开始给药时应降低1个剂量水平	中断给药直至恢复至≤基线级别，然后以下一个较低的剂量水平重新开始给药。如果3级事件复发，停用药物	-
	4级（>20.0×ULN）	-	终止治疗	终止治疗	-
	-		停用药物	-	
AST和（或）ALT联合升高伴总胆红素>2倍ULN，但无胆汁淤积		终止治疗	无论基线级别如何，均停用本品		

个周期第14天前以及第2个周期开始时重复进行心电图评估，之后则根据临床指征检查心电图。如果在治疗期间出现了QTcF间期延长，建议增加ECG监测频率。

(2) 对于电解质指标的监测，应在开始治疗前、前6个周期每个周期开始时以及有临床指征时对血清电解质（包括钾、钙、磷和镁）进行适当的监测，之后根据临床指征进行检查。应在瑞波西利治疗前和治疗期间纠正出现的任何异常。

(3) 如患者已经出现QTc间期延长或QTc间期延长风险较高，则应避免使用瑞波西利。具体包括存在以下情况的患者：①长QT综合征；②控制不良的或明显的心脏疾病，包括近期心肌梗死、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和缓慢型心律失常；③电解质紊乱。

(4) 应避免将瑞波西利与已知可延长QTc间期和（或）CYP3A强效抑制剂的药品联用，以防QTcF间期出现有临床意义的延长。根据MONALEESA-7的研究结果，在瑞波西利联用

TAM组中观察到QTcF间期延长，不建议将瑞波西利与TAM联用。剂量调整和QT间期延长的管理见表32。

19.10.5 不良反应的剂量调整建议

不良反应的剂量调整建议见表33。

表32 剂量调整和QT间期延长的管理

QT间期	管理
ECG QTcF > 480 ms	中断给药 如果QTcF间期延长缓解至<481 ms，则以下一个较低剂量水平重新开始治疗。 如果再次出现QTcF间期≥481 ms，则中断给药，直至QTcF间期缓解至<481 ms，然后再以下一个较低剂量水平重新开始给药。
ECG QTcF > 500 ms	如果QTcF间期>500 ms，则中断给药直至QTcF间期<481 ms，然后再以下一个较低剂量水平重新开始给药。 如果QTcF间期延长>500 ms或相比基线的变化>60 ms并伴有尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心动过速或严重心律失常的体征/症状，则永久停用药物

表33 不良反应的剂量调整建议

调整分类	哌柏西利	阿贝西利	瑞波西利	达尔西利
推荐剂量	125 mg/d	150 mg每日2次	600 mg/d	125 mg/d
首次剂量调整	100 mg/d	100 mg每日2次	400 mg/d	100 mg/d
第2次剂量调整	75 mg/d	50 mg每日2次	200 mg/d	75 mg/d

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

通信作者:

邵志敏 (ORCID: 0000-0002-4503-148X), 主任医师, 教授, E-mail: zhimingshao@fudan.edu.cn。吴昊 (ORCID: 0000-0002-8103-0505), 主任医师, 教授, E-mail: wujiong1122@vip.sina.com。张瑾 (ORCID: 0000-0001-7241-0760), 主任医师, 教授, E-mail: zhangjin@tjmuch.com。

注册:

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE) 上注册, 注册号为PREPARE-2025CN2010。

[参 考 文 献]

- [1] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours [M] . 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- [2] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(5): 331-357.
- [3] American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging handbook [M] . 7th ed. Chicago: Springer, 2010.
- [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, MCCALL L, BEITSCH P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial [J] . Ann Surg, 2010, 252(3): 426-432; discussion 432-433.
- [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(6): 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, KROEP 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 C, 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 trials [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 study 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 R. 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*, 2012, 13(1): 25-32.
- [43] MA F, LI Q, CHEN S 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, JIANG Y Z, SHI J X, et al. Characterization of the genomic landscape and actionable mutations in Chinese breast cancers by clinical sequencing [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5679.
- [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] LI J J, YU K D, PANG D, et al. Adjuvant capecitabine with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for triple-negative breast cancer (CBCSG010): an open-label, randomized, multicenter, phase III trial [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1774-1784.
- [47] YU K D, YE F G, HE M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1390-1396.
- [48] WANG X, WANG S S, HUANG H, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial [J] . *JAMA*, 2021, 325(1): 50-58.
- [49] HU X C, ZHANG J, XU B H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 436-446.
- [50] ZHANG J, LIN Y, SUN X J, et al. Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1741-1747.
- [51] LIN M X, CHEN Y, JIN Y Z, et al. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer [J] . *J Cancer*, 2020, 11(24): 7127-7136.
- [52] FALLON M, GIUSTI R, AIELLI F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv166-iv191.
- [53] ZHAO S, MA D, XIAO Y, et al. Molecular subtyping of triple-negative breast cancers by immunohistochemistry: molecular basis and clinical relevance [J] . *Oncologist*, 2020, 25(10): e1481-e1491.
- [54] JIANG Y Z, LIU Y, XIAO Y, et al. Molecular subtyping and genomic profiling expand precision medicine in refractory metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE trial [J] . *Cell Res*, 2021, 31(2): 178-186.
- [55] ALBABAINTAIN H, ALWHAIBI M, ALBURAIKAN K, et al. Quality of life and complementary and alternative medicine use

- among women with breast cancer [J]. *Saudi Pharm J*, 2018, 26(3): 416-421.
- [56] 林洪生, 刘杰, 张英.《恶性肿瘤中医诊疗指南》的内涵及其意义 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 23(3): 257-260.
LIN H S, LIU J, ZHANG Y. Connotation and significance of "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Malignant Tumors in Traditional Chinese Medicine" [J]. *Chin J Clin Oncol Rehabil*, 2016, 23(3): 257-260.
- [57] 陈前军, 裴晓华. 早期乳腺癌中医辨证内治专家共识 [J]. *现代中医临床*, 2020, 27(3): 5-8.
CHEN Q J, PEI X H. Consensus on TCM syndrome differentiation and internal therapy for early-stage breast cancer [J]. *Mod Chin Clin Med*, 2020, 27(3): 5-8.
- [58] 杨雯婧, 念家云, 杨国旺. 中西医结合治疗乳腺癌现状及展望 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(10): 1009-1013.
YANG W J, NIAN J Y, YANG G W. Present situation and prospect of treating breast cancer with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2020, 39(10): 1009-1013.
- [59] 马瑞, 张丹, 林从尧. 小金丸、逍遥丸及乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(2): 140-142.
MA R, ZHANG D, LIN C Y. Clinical observation of Koganemaru, Xiaoyao Pill and Rubisanjie Capsule in the treatment of mammary hyperplasia [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2015, 24(2): 140-142.
- [60] 《乳腺癌HER2检测指南版》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.
HER2 Detection Guideline for Breast Cancer (2019 Edition) Writing Group. HER2 guideline for breast cancer (2019 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2019, 48(3): 169-175.
- [61] 《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识2020版》编写组. 乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版) [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(4): 296-304.
Expert Consensus on Pathological Diagnosis of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer (2020 Edition) Writing Group. Writing Group. Expert consensus on pathological diagnosis of neoadjuvant therapy for breast cancer (2020 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(4): 296-304.
- [62] 《乳腺癌雌、孕激素受体检测指南》编写组. 乳腺癌雌、孕激素受体检测指南 [J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(4): 237-240.
Guidelines for Detection of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer Writing Group. Guidelines for detection of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *Chin J Pathol*, 2015, 44(4): 237-240.
- [63] GOLDBIRSCHE A, INGLE J N, GELBER R D, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8): 1319-1329.
- [64] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [65] GOLDBIRSCHE A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [66] WRIGHT M J, PARK J, FEY J V, et al. Perpendicular inked versus tangential shaved margins in breast-conserving surgery: does the method matter? [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(4): 541-549.
- [67] ELSTON C W, ELLIS I O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up [J]. *Histopathology*, 2002, 41(3a): 154-161.
- [68] FRIERSON H F Jr, WOLBER R A, BEREAN K W, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 1995, 103(2): 195-198.
- [69] HAMMOND M E, HAYES D F, DOWSETT M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(6): 907-922.
- [70] DOWSETT M, NIELSEN T O, A'HERN R, et al. Assessment of Ki-67 in breast cancer: recommendations from the international Ki-67 in breast cancer working group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(22): 1656-1664.
- [71] WOLFF A C, HAMMOND M E, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3997-4013.
- [72] SYMMANS W F, PEINTINGER F, HATZIS C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(28): 4414-4422.
- [73] OGSTON K N, MILLER I D, PAYNE S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327.
- [74] 水若鸿, 杨文涛. 乳腺癌Ki-67阳性指数的检测和评估 [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(6): 420-423.
SHUI R H, YANG W T. Detection and evaluation of Ki-67 positive index in breast cancer [J]. *Chin J Pathol*, 2013, 42(6): 420-423.
- [75] LIN M X, JIN Y Z, YANG Z Y, et al. Determination and clinical significance of bone pseudoprogression in hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211022881.
- [76] ZHANG J F, LIN M X, JIN Y Z, et al. Cisplatin given at three divided doses for three consecutive days in metastatic breast cancer: an alternative schedule for one full dose with comparable efficacy but less CINV and hypomagnesaemia [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(3): 719-726.
- [77] 《肿瘤病理诊断规范》项目组. 肿瘤病理诊断规范(乳腺癌) [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(8): 525-528.
The Project Team of Tumor Pathological Diagnosis Standard. Diagnostic criteria for tumor pathology (breast cancer) [J]. *Chin J Pathol*, 2016, 45 (8): 525-528.
- [78] 《中国乳腺导管原位癌病理诊断共识2022版》编写组. 中国乳腺导管原位癌病理诊断共识(2022版) [J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9): 812-818.
The Writing Team of the Chinese Consensus on Pathological Diagnosis of Breast Ductal Carcinoma *in situ* (2022 Edition). Chinese consensus on pathological diagnosis of ductal carcinoma *in situ* of the breast (2022 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2022, 51 (9): 812-818.
- [79] 杨昭志, 孟晋, 马金利, 等. 早期乳腺癌术后靶区勾画共识 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(9): 753-760.
YANG Z Z, MENG J, MA J L, et al. Early stage breast cancer

- postoperative target volume contouring [J]. *China Oncol*, 2019, 29(9):753-760
- [80] WOLFF A C, ELIZABETH HALE HAMMOND M, ALLISON K H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2105-2122.
- [81] WOLFF A C, SOMERFIELD M R, DOWSETT M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(22): 3867-3872.
- [82] TARANTINO P, VIALE G, PRESS M F, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 645-659.
- [83] SHI F, LIANG Z, ZHANG Q, et al. The performance of one-step nucleic acid amplification assay for intraoperative detection of sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer: an updated meta-analysis [J]. *Breast*, 2018, 39: 39-45.
- [84] HUXLEY N, JONES-HUGHES T, COELHO H, et al. Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer [J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19(2): V-X X V.
- [85] BUNDRED J R, MICHAEL S, STUART B, et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2022, 378: e070346.
- [86] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092-1187.
- The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2024 edition) [J]. *Chin Oncol*, 2023, 33(12): 1092-1187.
- [87] 王思敏, 顾雅佳. 乳腺影像报告和数据系统第6版更新内容的预测 [J]. *中华放射学杂志*, 2025, 59(4): 358-363.
- WANG S M, GU Y J. Predictions of updates to the sixth edition of the breast imaging reporting and data system [J]. *Chin J Radiol*, 2025, 59(4): 358-363.
- [88] 《乳腺癌HER检测指南(2022版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2024版) [J]. *中华病理学杂志*, 2024, 53(12): 1192-1202.
- The Writing Group of "HER Detection Guidelines for Breast Cancer". HER2 detection guide for breast cancer (2024 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2024, 53(12): 1192-1202.
- [89] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会. 基于中国人群的*BRC1*胚系突变筛查专家共识(2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 220-238.
- China Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee, Shanghai Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee. Expert consensus on population-based *BRC1* germline mutation screening in China (2024 edition) [J]. *Chin Oncol*, 2024, 34(2): 220-238.
- [90] COLEMAN R E, COLLINSON M, GREGORY W, et al. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow-up of the AZURE randomized clinical trial (BIG 01/04) [J]. *J Bone Oncol*, 2018, 13: 123-135.
- [91] YANG Z Z, MENG J, MEI X, et al. Brain radiotherapy with pyrotinib and capecitabine in patients with ERBB2-positive advanced breast cancer and brain metastases: a nonrandomized phase 2 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(3): 335-341.
- [92] PERRONE F, DE LAURENTIIS M, DE PLACIDO S, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 118: 178-186.
- [93] 李彬, 陶中华, 胡夕春. CDK4/6抑制剂后时代下的乳腺癌精准诊疗 [J]. *中国癌症杂志*, 2025, 35(3): 273-282.
- LI B, TAO Z H, HU X C. Precision diagnosis and treatment of breast cancer in the post-CDK4/6 inhibitor era [J]. *Chin Oncol*, 2025, 35(3): 273-282.
- [94] HE M F, FAN W D, ZHANG X Q. Adjuvant zoledronic acid therapy for patients with early stage breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 80.
- [95] HUANG W W, HUANG C, LIU J, et al. Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40783.
- [96] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 中国老年保健协会肿瘤防治与临床研究管理专业委员会. 抗肿瘤治疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(1): 104-134.
- Cancer Rehabilitation and Palliative Professional Committee of Shanghai Anti-Cancer Association, Cancer Drug Clinical Research Committee of Shanghai Anti-Cancer Association, Cancer Prevention and Clinical Research Committee of Chinese Aging Well Association. Shanghai expert consensus on whole-process management of antineoplastic-induced nausea and vomiting (2024 edition) [J]. *Chin Oncol*, 2024, 34(1): 104-134.
- [97] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 575-583.
- Chinese Anti-Cancer Association Committee on Clinical Chemotherapy of Tumors, Chinese Anti-Cancer Association Committee on Supportive Therapy of Tumors. China expert consensus on diagnosis and treatment of neutropenia caused by tumor chemotherapy (2023 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2023, 45(7): 575-583.
- [98] 葛睿, 王碧芸, 江泽飞, 等. 乳腺癌CDK4/6抑制剂相关性不良反应管理共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12): 1296-1304.
- GE R, WANG B Y, JIANG Z F, et al. Consensus on the management of breast cancer CDK4/6 inhibitor-related adverse reactions [J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(12): 1296-1304.
- [99] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺病学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 中国乳腺癌抗体药物偶联物安全性管理专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9): 913-927.
- Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus of antibody-drug conjugate toxicity management for breast cancer [J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(9): 913-927.
- [100] 王碧芸, 葛睿, 江泽飞, 等. 乳腺癌靶向人表皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(10): 798-806.
- WANG B Y, GE R, JIANG Z F, et al. Consensus on management of adverse reactions of breast cancer targeting human epidermal growth factor receptor 2 tyrosine kinase inhibitors [J]. *Chin J Oncol*, 2020, 42(10): 798-806.
- [101] 林佳琳, 王文娜, 徐兵河. 抗体药物偶联物在乳腺癌领域的研究现状与展望 [J]. *中国癌症杂志*, 2025, 35(2): 154-

166.
LIN J L, WANG W N, XU B H. Current status and future perspectives of antibody–drug conjugates in breast cancer therapy [J] . *Chin Oncol*, 2025, 35(2): 154–166.
- [102] 卢愚风, 王 晗, 谢亦璠, 等. 中国乳腺癌重要基础转化研究——进展与展望 [J] . *中国癌症杂志*, 2025, 35(2): 143–153.
LU Y F, WANG H, XIE Y F, et al. Significant fundamental translational research on breast cancer in China: progress and prospects [J] . *Chin Oncol*, 2025, 35(2): 143–153.
- [103] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识 [J] . *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 693–702.
Anticancer Drug–induced Interstitial Lung Disease Management Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of anticancer drug–induced interstitial lung disease [J] . *Chin J Oncol*, 2022, 44(7): 693–702.
- [104] 罗 扬, 孙 涛, 邵志敏, 等. AK–HER2与参照药治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者的疗效、体内代谢特征、安全性和免疫原性比较: 一项多中心、随机、双盲Ⅲ期等效性临床试验 [J] . *中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 161–175.
LUO Y, SUN T, SHAO Z M, et al. Efficacy, metabolic characteristics, safety and immunogenicity of AK–HER2 compared with reference trastuzumab in patients with metastatic HER2–positive breast cancer: a multicenter, randomized, double–blind phase Ⅲ equivalence trial [J] . *Chin Oncol*, 2024, 34(2): 161–175.
- [105] FAN L, WANG Z H, MA L X, et al. Optimising first–line subtyping–based therapy in triple–negative breast cancer (FUTURE–SUPER): a multi–cohort, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024, 25(2): 184–197.
- [106] SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, et al. Pembrolizumab for early triple–negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 810–821.
- [107] SCHMID P, CORTES J, DENT R, et al. Event–free survival with pembrolizumab in early triple–negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 556–567.
- [108] SCHMID P, CORTES J, DENT R, et al. Overall survival with pembrolizumab in early–stage triple–negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2024, 391(21): 1981–1991.
- [109] SHEPHERD J H, BALLMAN K, POLLEY M C, et al. CALGB 40603 (alliance): Long–term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple–negative breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1323–1334.
- [110] SLAMON D, LIPATOV O, NOWECKI Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2024, 390(12): 1080–1091.
- [111] ZHU X D, ZHU T, GU X. WITHDRAWN: Letter Re: a phase Ⅲ trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR–positive/HER2–negative early breast cancer: final invasive disease–free survival results from the NATALEE trial [J] . *Ann Oncol*, 2025: S0923753425008166.
- [112] JOHNSTON S R D, HARBECK N, HEGG R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR⁺, HER2[–], node–positive, high–risk, early breast cancer (monarchE) [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 3987–3998.
- [113] JOHNSTON S R D, TOI M, O’ SHAUGHNESSY J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor–positive, HER2–negative, node–positive, high–risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open–label, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2023, 24(1): 77–90.
- [114] RASTOGI P, O’ SHAUGHNESSY J, MARTIN M, et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative, high–risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5–year efficacy outcomes [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(9): 987–993.
- [115] TUTT ANJ, GARBER JE, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*– or *BRCA2*–mutated breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2394–2405.
- [116] GEYER CE JR, GARBER JE, GELBER RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase Ⅲ trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high–risk, early breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1250–1268.
- [117] HUANG L, PANG D, YANG H J, et al. Neoadjuvant–adjuvant pertuzumab in HER2–positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase Ⅲ PEONY trial [J] . *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2153.

(收稿日期: 2025-11-24 修回日期: 2025-12-10)

(责任编辑: 王琳辉)

附 录

附录 I 推荐对乳腺癌患者进行BRCA基因检测的专家共识

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 \leq 45岁
 - 确诊年龄46~50岁
 - ▲ 第二原发乳腺癌
 - ▲ \geq 1位直系亲属确诊乳腺癌，其确诊年龄不限
 - ▲ \geq 1位直系亲属确诊高级别前列腺癌（Gleason分值 \geq 7分）
 - ▲ 有限或未知家族史
 - 三阴性乳腺癌确诊年龄 \leq 60岁
 - 年龄不限，但符合以下一项条件
 - ▲ \geq 1位直系亲属且满足：乳腺癌确诊年龄 \leq 50岁，或卵巢癌，或男性乳腺癌，或转移性前列腺癌，或胰腺癌
 - ▲ \geq 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 \geq 7分）并且符合以下1项条件：
 - ▲ \geq 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 \leq 50岁
 - ▲ \geq 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 \geq 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1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

附录 II 乳腺X线诊断报告范本

×××××医院乳腺X线检查报告书

患者姓名: ×××	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: 2023年10月10日前片无

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:

双侧乳腺腺体不均匀致密型。

左乳腺外上方可见一大小2.8 cm×1.8 cm的肿块影, 高密度, 形态不规则并伴有边缘毛刺, 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, 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

×××××医院乳腺超声检查报告书

患者姓名: ×××	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), 彩色多普勒超声显示内部(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), 彩色多普勒超声显示内部(无)血流信号, 呈点状(条状、网状、团状), RI。

超声提示:

- 双(左、右)乳未见明显占位性病变
- 左(右)乳外上象限实性(混合性、囊性)占位性(纤维瘤可能……)病变

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

×××××医院乳腺MRI检查报告书

患者姓名: ×××	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: 右乳腺癌待排检			
要求: 常规动态增强扫描			
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: 3 T/1.5 T, 乳腺专用线圈			
检查方法: 平扫AxT1, AxT2; Ax+Sag C+; 以速率2.5 mL/s注射钆对比剂(具体药名) 15 mL, 再用0.9%的生理盐水10 mL冲洗			
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, 两侧纤维腺体呈不均质致密型, 分布无异常, 增强后实质背景轻度强化。右乳外上象限中带见一卵圆形肿块影, 边缘模糊不清, 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, 延迟期厚壁强化降低, 动态增强曲线呈廓清型。病变大小约3 cm×2 cm×2 cm。病灶在扩散加权受限, ADC约0.9 mm ² /s。病灶前缘距离乳头约3 cm。左乳内未见明确占位及异常强化影。所示两侧腋窝及内乳区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:			
右乳外上象限中带距离乳头约3 cm处肿块, 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:

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V 乳腺病理学诊断

附录V-A 乳腺癌新辅助治疗的病理学诊断专家共识(2020版)

1. pCR(病理学完全缓解)的定义: 乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结无癌细胞。新辅助治疗后仅残留乳腺脉管内肿瘤或仅淋巴结内残余ITC均不能诊断pCR。

2. AJCC ypTNM分期: ypT以最大灶浸润性癌作为分期依据, 如果纤维化间质内散在多个病灶, 则以其中浸润性癌的最大连续病灶作为分期依据。ypN以淋巴结残余转移癌的最大连续病灶作为分期依据。

3. 残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)评估: 根据原发灶残余肿瘤范围, 残余肿瘤的细胞密度, 原位癌所占比例, 阳性淋巴结个数和淋巴结转移癌最大径5项参数, 参照网络计算器(www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)获得RCB指数及对应的级别。

RCB 0: pCR

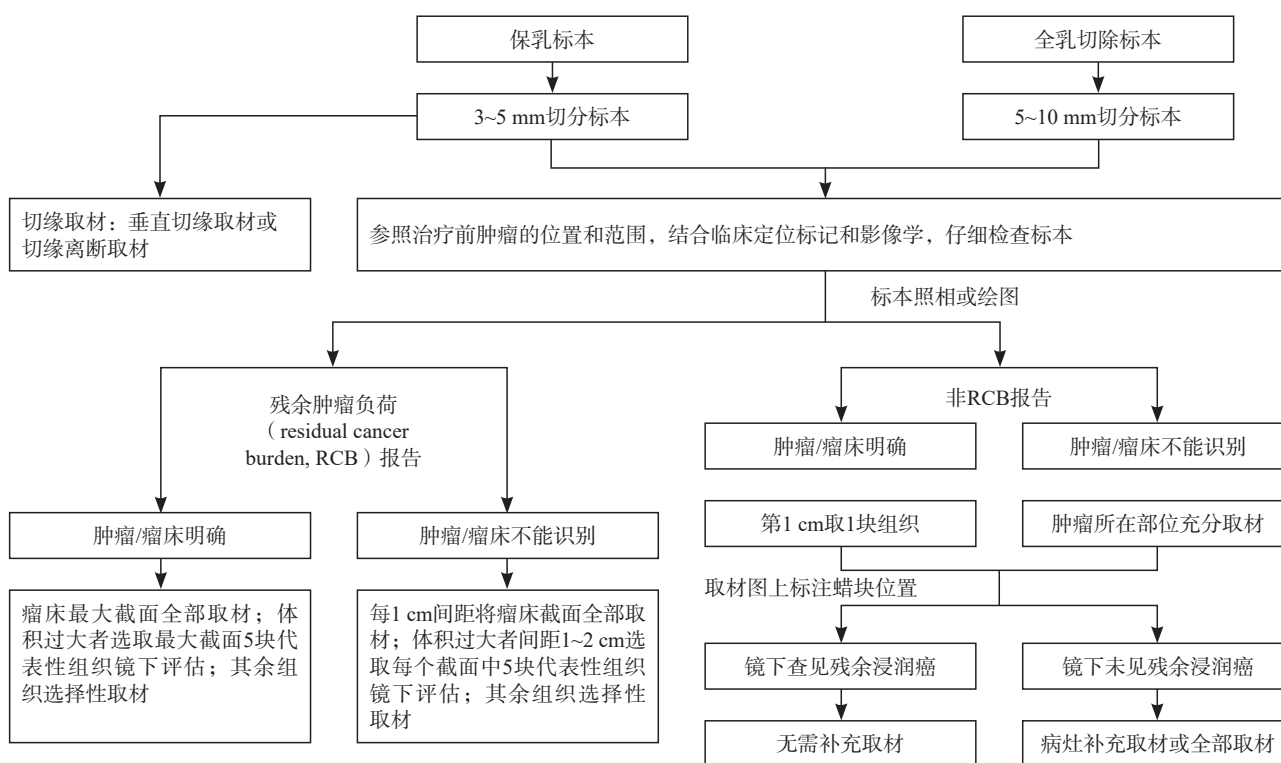
RCB I: 少量肿瘤残余

RCB II: 中等量肿瘤残余

RCB III: 广泛肿瘤残余

Miller&Payne评估系统 (MP分级)

MP分级	特征
MP分级 (1级)	浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变, 癌细胞数量总体未减少
MP分级 (2级)	浸润癌细胞轻度减少, 但总数量仍高, 癌细胞减少不超过30%
MP分级 (3级)	浸润癌细胞减少介于30%~90%
MP分级 (4级)	浸润癌细胞显著减少超过90%, 仅残存散在小簇状癌细胞或单个癌细胞
MP分级 (5级)	原肿瘤瘤床部位已无浸润癌细胞, 但可存在DCIS



附录V-B 第5版WHO乳腺癌组织学分型

乳腺组织学分型	
乳头状肿瘤	黏液性囊腺瘤
乳头状导管原位癌	浸润性微乳头状癌
包被性乳头状癌	伴大汗腺分化的癌
实性乳头状癌 (原位或浸润)	化生性癌
浸润性乳头状癌	少见肿瘤和涎腺型肿瘤
小叶原位癌	腺泡细胞癌
导管原位癌	腺样囊性癌
浸润性乳腺癌	分泌性癌
浸润性癌, 非特殊类型	黏液表皮样癌
微浸润性癌	多形性腺瘤
浸润性小叶癌	伴有极性翻转的高细胞癌
小管癌	神经内分泌肿瘤
筛状癌	神经内分泌瘤
黏液癌	神经内分泌癌

附录V-C 组织学分级

1 乳腺浸润性癌组织学分级

根据腺管形成情况、细胞核多形性及核分裂象计数3项指标进行分级，建议采用Nottingham分级系统。

形态学特征				评分
腺管结构				
占肿瘤成分多数 (>75%)				1
中等数量 (10%~75%)				2
少或无 (<10%)				3
细胞核的多形性				
细胞核小，形态规则一致				1
细胞核中等大小，不规则，大小不一				2
细胞核大，形态多样				3
核分裂象计数				
取决于镜下视野范围				1~3
3种不同视野范围核分裂象计数举例				
视野直径/mm	0.44	0.55	0.63	
视野面积/mm ²	0.152	0.237	0.312	
核分裂象计数 (每10 HPF的核分裂象数目)				
	0~5	0~8	0~11	1
	6~11	9~17	12~22	2
	≥12	≥18	≥23	3

注：(1) 对腺管结构、细胞核多形性及核分裂象计数3项指标分别进行评分：总分为3~5分，组织学分级为I级；6~7分，组织学分级为II级；8~9分，组织学分级为III级。(2) 视野直径 = 视野数/物镜的放大倍数

附录V-D 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南 (2015版)

ER/PR判读标准

浸润性癌细胞核染色比例	ER/PR判读标准
细胞核染色<1%	ER/PR阴性
细胞核染色1%~10%	ER/PR阳性 (低表达)
细胞核染色>10%	ER/PR阳性

备注：(1) ER/PR的规范化病理报告需要报告阳性百分比和阳性强度；(2) ER/PR阳性定义：≥1%的肿瘤细胞呈阳性染色；阳性细胞1%~10%时为ER/PR低表达。

附录V-E 乳腺癌HER2检测指南 (2024版)

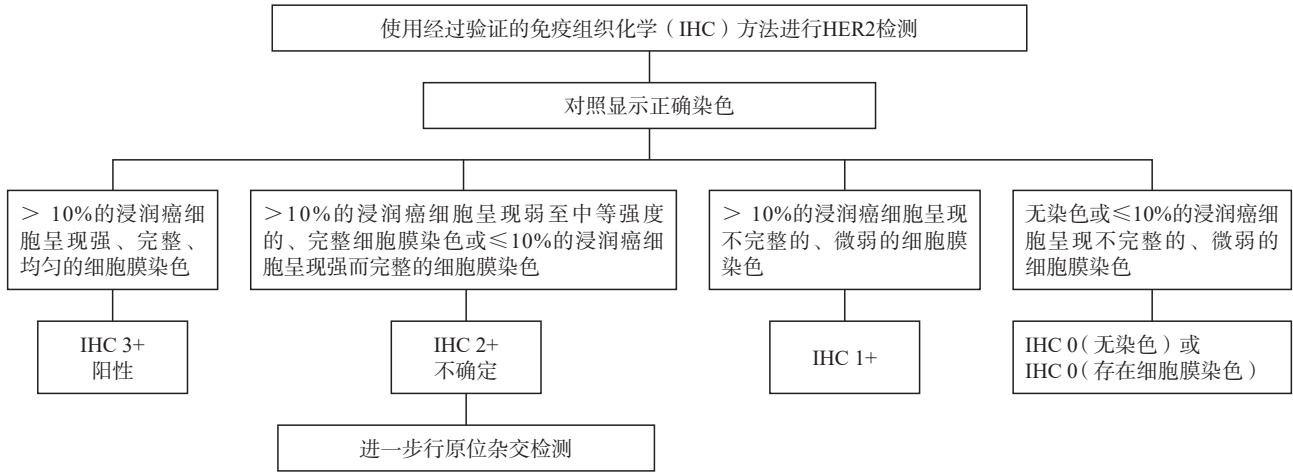


图1 HER2免疫组织化学检测判读标准

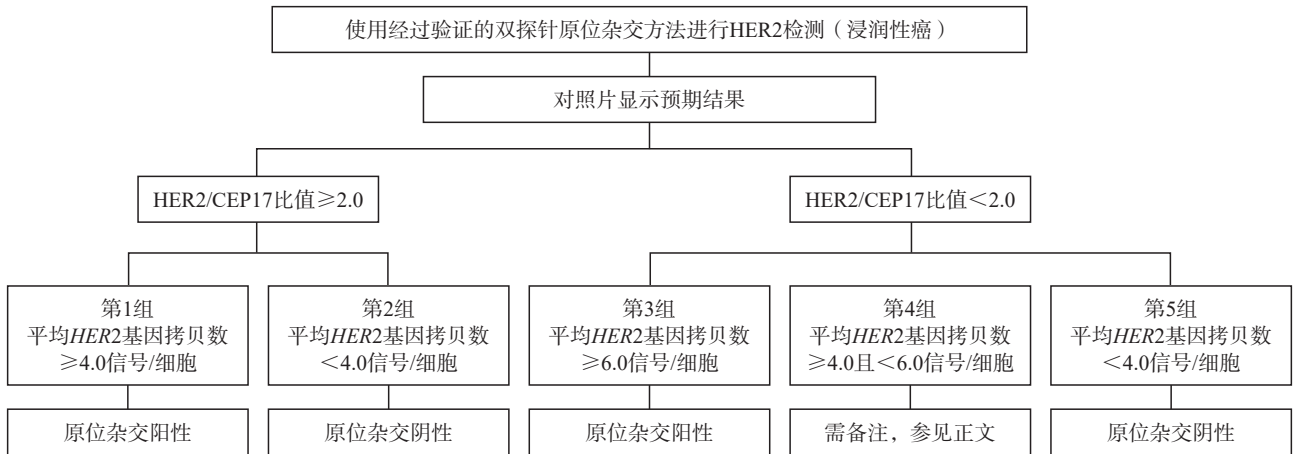


图2 HER2双探针原位杂交检测判读标准

备注：基于免疫组织化学检测及原位杂交检测结果，可将HER2检测结果分为HER2阳性和HER2阴性。HER2阳性包括HER2免疫组织化学检测结果为3+或2+/原位杂交扩增，HER2阴性包括HER2的免疫组织化学检测结果为0、1+或2+/原位杂交未扩增。基于DESTINY Breast 04及DESTINY Breast 06临床研究结果，“HER2低表达”目前定义为HER2免疫组织化学检测结果为1+或2+/原位杂交未扩增，“HER2超低表达”目前定义为HER2免疫组织化学检测结果为0中≤10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色。

附录V-F

×××××医院病理学诊断报告书

患者姓名：×××	性别：	年龄：	送检日期：	病理号：
住院号：	床号：	科室：	送检医师：	标本类型：
<p>肉眼所见：（左乳）乳腺改良根治标本，乳腺大小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，最大径0.5~1.2 cm。</p> <p>病理学诊断：（左乳）浸润性癌，非特殊类型，2级（腺管形成2分、核级2分、核分裂象2分，总分6分），伴导管原位癌（约占20%，中核级，粉刺样坏死，含钙化）。浸润癌最大径3.5 cm，可见淋巴管血管侵犯。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。</p> <p>免疫组织化学检测提示浸润性癌：ER（+）（强，阳性细胞约70%）、PR（+）（中等强度，阳性细胞约60%）、HER2（0，存在细胞膜染色）、Ki-67增殖指数约30%。</p> <p>病理学分期：pT₂N₂M_x</p>				
				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/新辅助治疗方案*

1 HER2阴性乳腺癌辅助/新辅助治疗方案

◇ 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/PEG-rhG-CSF支持)

◇ 剂量密集AC/EC→P(每两周1次)

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天
或表柔比星 90~100 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/PEG-rhG-CSF支持)

◇ 剂量密集AC/EC→P(每周1次)

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天
或表柔比星 90~100 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(用G-CSF/PEG-rhG-CSF支持)
序贯以
紫杉醇 80 mg/m² iv 1 h 第1天——7 d 1次，共12次

◇ AC/EC→P/T方案

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天
或表柔比星 90~100 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——7 d 1次，共12次

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(用于辅助治疗)

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4~6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

◇ 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4个周期

◇ PCb方案

紫杉醇 80 mg/m²，第1、8、15天
卡铂 AUC=6第1天，或AUC=2第1、8、15天
21 d为1个周期，共4~6个周期

◇ TCb方案

多西他赛 75 mg/m² 第1天
卡铂 AUC=6 第1天
21 d为1个周期，共4~6个周期

◇ 帕博利珠单抗+PCb→AC/EC方案化疗

(CPS≥20时，用于TNBC新辅助治疗)

帕博利珠单抗 200 mg iv 第1天，21 d为1个周期
PCb→AC/EC方案

紫杉醇 80 mg/m²，第1、8、15天
卡铂 AUC=5，第1天

21 d为1个周期，共4个周期

序贯以

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天
或表柔比星 90 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

术后帕博利珠单抗 200 mg iv 第1天，21 d为1个周期，满1年

◇ 辅助强化治疗方案

(1) XT→XEC方案(用于TNBC)

多西他赛 75 mg/m² iv 第1天
卡培他滨 1 000 mg/m² po bid 第1~14天
21 d为1个周期，共4个周期
序贯以

表柔比星 75 mg/m² iv 第1天
环磷酰胺 600 mg/m² iv 第1天
卡培他滨 1 000 mg/m² po bid 第1~14天
21 d为1个周期，共4个周期

(2) 标准化疗结束后X强化(用于TNBC)

卡培他滨 650 mg/m² po bid，连续口服1年

(3) 新辅助未达pCR后X强化(用于TNBC和淋巴结残留阳性ER阳性/HER2阴性乳腺癌)

卡培他滨 1 250 mg/m² po bid，第1~14天，共8个周期

(4) 奥拉帕利强化(用于致病/疑似致病gBRCA突变高危乳腺癌)

奥拉帕利 300 mg po bid，连续口服1年

◇ ER阳性/HER2阴性患者的新辅助内分泌治疗

绝经后患者通常使用AI进行新辅助内分泌治疗; 绝经前患者除非进入临床研究或有化疗禁忌(可选OFS+AI/氟维司群), 不应常规进行新辅助内分泌治疗。

2 HER2阳性乳腺癌辅助/新辅助治疗方案

AC/EC→PH

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天

或表柔比星 90~100 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

曲妥珠单抗 2 mg/kg (首次剂量4 mg/kg) 第1天

7 d 1次, 共21次

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg, 每3周1次, 完成1年
每3个月监测心功能

◇ 剂量密集AC/EC→PH方案

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天

或表柔比星 90~100 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/PEG-rhG-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

◇ AC/EC→TH方案

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天

或表柔比星 90~100 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

多西他赛 100 mg/m² iv 第1天

曲妥珠单抗 2 mg/kg (首次剂量4 mg/kg)

第1、8、15天

21 d为1个周期, 共4个周期

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg, 每3周1次, 完成1年
每3个月监测心功能

◇ TCbH方案

多西他赛 75 mg/m² iv 第1天

卡铂 AUC = 6 iv 第1天

曲妥珠单抗 6 mg/kg (首次剂量8 mg/kg) 第1天

21 d为1个周期, 共6个周期

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg, 每3周1次, 完成1年
每3个月监测心功能

◇ AC/EC→THP方案

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天

或表柔比星 90~100 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

多西他赛 75~100 mg/m² iv 第1天

或紫杉醇 80 mg/m² iv 1 h 第1、8、15天

曲妥珠单抗 6 mg/kg (首次剂量8 mg/kg) 第1天

帕妥珠单抗 420 mg iv (首次剂量840 mg) 第1天

21 d为1个周期, 共4个周期

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg, 帕妥珠单抗 420 mg, 每3周1次, 完成1年
每3个月监测心功能

◇ 剂量密集AC/EC→THP方案

多柔比星 60 mg/m² iv 第1天

或表柔比星 90~100 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 (用G-CSF/PEG-rhG-CSF支持)

序贯以

多西他赛 75~100 mg/m² iv 第1天

或紫杉醇 80 mg/m² iv 1 h 第1、8、15天

曲妥珠单抗 6 mg/kg (首次剂量8 mg/kg) 第1天

帕妥珠单抗 420 mg (首次剂量840 mg) iv 第1天

21 d为1个周期, 共4个周期

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg, 帕妥珠单抗 420 mg, 每3周1次, 完成1年
每3个月监测心功能

◇ TCbHP方案

多西他赛 75 mg/m² iv 第1天

卡铂 AUC = 6 iv 第1天

曲妥珠单抗 6 mg/kg (首次剂量8 mg/kg) 第1天

帕妥珠单抗 420 mg (首次剂量840 mg) iv第1天

21 d为1个周期,共6个周期

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg,帕妥珠单抗 420 mg,每3周1次,完成1年

每3个月监测心功能

◇ wTH方案(用于辅助治疗)

紫杉醇 80 mg/m² iv 1 h 第1天

曲妥珠单抗 2 mg/kg (首次剂量4 mg/kg) iv第1天

7 d 1次,共12次

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg,每3周1次,完成1年
每3个月监测心功能

◇ TC+H方案(用于辅助治疗)

多西他赛 75 mg/m² iv 第1天

环磷酰胺 600 mg/m² iv 第1天

曲妥珠单抗 6 mg/kg (首次剂量8 mg/kg) 第1天

21 d为1个周期,共4个周期

而后曲妥珠单抗 6 mg/kg,每3周1次,完成1年
每3个月监测心功能

◇ T-DM1单药(用于non-pCR患者辅助强化治疗)

3.6 mg/kg iv 第1天

21 d为1个周期,共14周期

每3个月监测心功能

◇ 辅助强化治疗方案(用于高风险HER阳性乳腺癌特别是ER+患者)

在含曲妥珠单抗治疗完成后,奈拉替尼 240 mg po qd,共1年

* 以上辅助治疗中,白蛋白结合型紫杉醇在出于医学上的必要性时(如减少过敏反应等)可尝试替代紫杉醇或多西他赛,但使用时周疗剂量不应超过125 mg/m²。

附录VII 复发或转移性乳腺癌常用的化疗和靶向

治疗方案

1 HER2阴性乳腺癌常用的化疗和靶向治疗方案

(1) 单药治疗

◇ 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次或50 mg po

第1、8、15天

艾立布林 1.4 mg/m² iv 第1、8天

21 d为1个周期

优替德隆 30 mg/m² iv 第1~5天 21 d为1个周期

◇ 铂类药物(可用于TNBC或已知BRCA1/2突变乳腺癌)

顺铂 75 mg/m² iv 第1天或25 mg/m² iv 第1~3天

21 d为1个周期

卡铂 AUC = 5~6 iv 第1天

21~28 d为1个周期

◇ PARP抑制剂(可用于已知BRCA1/2突变乳腺癌,国内尚未获批适应证)

奥拉帕利 300 mg po bid

◇ 抗TROP2 ADC(可用于TNBC,国内尚未获批上市)

戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan-hziy)

10 mg/kg iv 第1、8天

21 d为1个周期

◇ HER2 ADC(用于HER2低表达)

德曲妥珠单抗 5.4 mg/kg iv 第1天

21 d为1个周期

(2) 联合治疗

◇ XT方案

多西他赛 75 mg/m² iv 第1天

或白蛋白结合型紫杉醇 100~150 mg/m² iv 第1天
每周1次

- 卡培他滨 1 000 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 1 000~1 250 mg/m² iv 第1、8天
21 d为1个周期
- ◇ NX方案
长春瑞滨 25 mg/m² iv第1、8天或 40 mg po
第1、8、15天
卡培他滨 1 000 mg/m² po bid第1~14天
21 d为1个周期
- ◇ GP方案 (可用于TNBC)
吉西他滨 1 000~1 250 mg/m² iv 第1、8天
顺铂 75 mg/m² iv第1天或25 mg/m² iv 第1~3天
21 d为1个周期
- ◇ GC方案 (可用于TNBC)
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
- ◇ AP方案 (可用于TNBC)
白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m² iv 第1、8天
顺铂 75 mg/m² iv第1天或 25 mg/m² iv 第1~3天
21 d为1个周期
- ◇ NP方案 (可用于TNBC)
长春瑞滨 25 mg/m² iv 第1、8天
顺铂 75 mg/m² iv 第1天或 25 mg/m² iv第 1~3
天
或卡铂AUC = 2 iv第1、8天
21 d为1个周期
- ◇ PC方案
紫杉醇 175 mg/m² iv 第1天
或白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m² iv 第1、8天
卡铂 AUC = 5~6第1天, 或AUC = 2 iv 第1、
8天
21 d为1个周期
- ◇ 紫杉醇+贝伐珠单抗 (贝伐珠单抗国内尚未
获批适应证)
紫杉醇 90 mg/m² iv 第1、8、15天
贝伐珠单抗 10 mg/kg 第1、15天
28 d为1个周期
- ◇ 含PD-1/PD-L1抗体免疫治疗方案 (可用于
TNBC, 国内尚未获批适应证)
① 帕博利珠单抗+化疗 (当PD-L1 22C3
CPS≥10时)
帕博利珠单抗 200 mg iv 第1天, 21 d为1个
周期
- 白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m² iv
第1、8、15天, 28 d为1个周期
或紫杉醇 90 mg/m² iv 第1、8、15天, 28 d为
1个周期
或吉西他滨 1 000 mg/m² iv 第1天+卡铂AUC
= 2 iv第1、8天, 21 d为1个周期
- 2 HER2阳性乳腺癌常用的化疗和靶向治疗方案**
- ◇ THP方案
多西他赛 75 mg/m² iv 第1天
或白蛋白结合型紫杉醇 100~150 mg/m² iv 第
1天每周1次
或紫杉醇 80 mg/m² iv 第1天每周1次
曲妥珠单抗首次剂量 8 mg/kg, 之后为6 mg/kg
iv第1天
帕妥珠单抗首次剂量 840 mg, 之后为420 mg
iv第1天
21 d为1个周期
- ◇ TXH方案
多西他赛 75 mg/m² iv 第1天
卡培他滨 1 000 mg/m² po bid 第1~14天
曲妥珠单抗首次剂量 8 mg/kg, 之后为 6 mg/kg
iv第1天
21 d为1个周期
- ◇ TH方案
白蛋白结合型紫杉醇 100~150 mg/m² iv 第1
天
曲妥珠单抗首次剂量 4 mg/kg, 之后为 2 mg/kg
iv第1天
7 d为1个周期
或
多西他赛 75 mg/m² iv 第1天
曲妥珠单抗首次剂量 8 mg/kg, 之后为6 mg/kg
iv第1天
21 d为1个周期
- ◇ NH方案
长春瑞滨 30 mg/m² iv 第1、8天
曲妥珠单抗首次剂量 4 mg/kg, 之后为2 mg/kg
iv第1天
21 d为1个周期
或
长春瑞滨 25 mg/m² iv 第1、8、15天
曲妥珠单抗或伊尼妥单抗首次剂量4 mg/kg,
之后为2 mg/kg iv第1天
28 d为1个周期
- ◇ XH方案
卡培他滨 1 000~1 250 mg/m² po bid 第1~14天

曲妥珠单抗首次剂量8 mg/kg, 之后为6 mg/kg
iv第1天

21 d为1个周期

◇ PCbH

紫杉醇 175 mg/m² iv 第1天

或白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m² iv 第1、8

天

卡铂AUC = 5~6 第1天, 或AUC = 2 iv 第1、

8天

曲妥珠单抗首次剂量 8 mg/kg, 之后为6 mg/kg

iv第1天

21 d为1个周期

◇ 吡咯替尼+卡培他滨方案

吡咯替尼 400 mg po qd

卡培他滨 1 000 mg/m² po bid 第1~14天

21 d为1个周期

◇ 奈拉替尼+卡培他滨方案

奈拉替尼 240 mg po qd 第1~21天

卡培他滨 750 mg/m² po bid 第1~14天

21 d为1个周期

◇ 拉帕替尼+卡培他滨

拉帕替尼 1 250 mg po qd

卡培他滨 1 000 mg/m² po bid 第1~14天

21 d为1个周期

◇ 拉帕替尼+曲妥珠单抗

拉帕替尼 1 000 mg po qd

曲妥珠单抗首次剂量 8 mg/kg, 之后为6 mg/kg

iv 第1天

21 d为1个周期

◇ T-DM1单药

3.6 mg/kg iv 第1天

21 d为1个周期

◇ 德曲妥珠单抗

5.4 mg/kg iv 第1天

21 d为1个周期

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≥60岁。

(3) 年龄<60岁, 自然停经≥12个月, 在近1年未接受化疗、他莫昔芬(TAM)、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<60岁正在服用TAM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, 化疗或内分泌治疗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 (2026年版)》修订小组成员

顾 问:

沈镇宙 复旦大学附属肿瘤医院

组 长:

邵志敏 复旦大学附属肿瘤医院

吴 旻 复旦大学附属肿瘤医院

学术委员会 (以汉语拼音字母为序)

曹旭晨 天津医科大学肿瘤医院
 陈策实 中国科学院昆明动物研究所
 陈益定 浙江大学医学院附属第二医院
 范照青 北京大学肿瘤医院
 范志民 吉林大学白求恩第一医院
 付 丽 天津医科大学肿瘤医院
 甘 露 重庆医科大学附属第一医院
 耿翠芝 河北医科大学第四医院
 郭晓静 天津市肿瘤医院
 黄 建 浙江大学医学院附属第二医院
 黄元夕 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 江泽飞 解放军总医院第五医学中心
 解云涛 北京大学肿瘤医院
 金 锋 中国医科大学附属第一医院
 李惠平 北京大学肿瘤医院
 李南林 空军军医大学西京医院
 李志高 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 厉红元 重庆医科大学附属第一医院
 廖 宁 广东省人民医院
 刘 红 四川省肿瘤医院
 刘 健 福建省肿瘤医院
 刘 强 中山大学孙逸仙纪念医院
 刘运江 河北医科大学第四医院
 刘真真 河南省肿瘤医院
 柳光宇 复旦大学附属肿瘤医院
 马 飞 中国医学科学院肿瘤医院
 欧阳取长 湖南省肿瘤医院
 庞 达 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 任国胜 重庆医科大学附属第一医院
 盛 媛 海军军医大学附属长海医院
 史业辉 天津医科大学肿瘤医院
 宋传贵 福建医科大学附属协和医院
 宋尔卫 中山大学孙逸仙纪念医院
 孙 刚 新疆维吾尔自治区肿瘤医院
 孙 强 北京协和医院
 唐金海 江苏省人民医院
 佟仲生 天津医科大学肿瘤医院
 王海波 青岛大学附属医院
 王 靖 中国医学科学院肿瘤医院
 王 坤 广东省人民医院肿瘤医院
 王 殊 北京大学人民医院

王树森 中山大学肿瘤防治中心
 王 涛 解放军总医院第五医学中心
 王 翔 中国医学科学院肿瘤医院
 王晓稼 浙江省肿瘤医院
 王永胜 山东省肿瘤医院
 王 玉 山西省肿瘤医院
 吴新红 湖北省肿瘤医院
 谢云涛 北京大学肿瘤医院
 徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院
 徐莹莹 中国医科大学附属第一医院
 杨红健 浙江省肿瘤医院
 杨碎胜 甘肃省肿瘤医院
 杨文涛 复旦大学附属肿瘤医院
 殷咏梅 江苏省人民医院
 尹 健 天津医科大学肿瘤医院
 余科达 复旦大学附属肿瘤医院
 袁 芑 中国医学科学院肿瘤医院
 张国君 北京大学肿瘤医院云南医院
 张建国 哈尔滨医科大学附属第二医院
 张 剑 复旦大学附属肿瘤医院
 张 瑾 天津医科大学肿瘤医院
 张 强 辽宁省肿瘤医院
 张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

特邀专家 (以汉语拼音字母为序)

步 宏 四川大学华西医院
 常 才 复旦大学附属肿瘤医院
 成文武 复旦大学附属肿瘤医院
 顾雅佳 复旦大学附属肿瘤医院
 胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院
 李 曼 大连医科大学附属第二医院
 凌轶群 复旦大学附属肿瘤医院
 马金利 复旦大学附属肿瘤医院
 彭卫军 复旦大学附属肿瘤医院
 沈菊平 复旦大学附属肿瘤医院
 王碧芸 复旦大学附属肿瘤医院
 王 嘉 大连大学附属中山医院
 王中华 复旦大学附属肿瘤医院
 王思敏 复旦大学附属肿瘤医院
 肖 勤 复旦大学附属肿瘤医院
 俞晓立 复旦大学附属肿瘤医院
 郑 莹 复旦大学附属肿瘤医院
 曾晓华 重庆市肿瘤医院

编撰秘书处:

余科达 复旦大学附属肿瘤医院
 李俊杰 复旦大学附属肿瘤医院
 李 彬 复旦大学附属肿瘤医院
 杨犇龙 复旦大学附属肿瘤医院