



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

乳腺癌

版本 4.2022 — 2022 年 6 月 21 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

[NCCN Guidelines 索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

***William J. Gradishar, 医学博士/主席 ‡ †**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

***Meena S. Moran, 医学博士/副主席 §**
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

***Jame Abraham, 医学博士 ‡ †**
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

***Rebecca Aft, 医学博士, 博士 ¶**
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Doreen Agnese, 医学博士 ¶
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Kimberly H. Allison, 医学博士 ≠
Stanford Cancer Institute

***Bethany Anderson, 医学博士 §**
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Harold J. Burstein, 医学博士, 博士 †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

***Helen Chew, 医学博士 †**
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Chau Dang, 医学博士 †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Anthony D. Elias, 医学博士 †
University of Colorado Cancer Center

Sharon H. Giordano, 医学博士, 公共卫生硕士 †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Matthew P. Goetz, 医学博士 ‡ †
Mayo Clinic Cancer Center

Lori J. Goldstein, 医学博士 †
Fox Chase Cancer Center

Sara A. Hurvitz, 医学博士 †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Steven J. Isakoff, 医学博士, 博士 †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Rachel C. Jankowitz, 医学博士 †
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

Sara H. Javid, 医学博士 ¶
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Jairam Krishnamurthy, 医学博士 †
Fred & Pamela Buffet Cancer Center

Marilyn Leitch, 医学博士 ¶
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

***Janice Lyons, 医学博士 §**
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Joanne Mortimer, 医学博士 †
City of Hope National Medical Center

Sameer A. Patel, 医学博士 ¶
Fox Chase Cancer Center

Lori J. Pierce, 医学博士 §
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Laura H. Rosenberger, 医学博士, 理学硕士 ¶
Duke Cancer Institute

Hope S. Rugo, 医学博士 †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

***Amy Sitapati, 医学博士 †**
UC San Diego Moores Cancer Center

***Karen Lisa Smith, 医学博士, 公共卫生硕士 †**
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Mary Lou Smith, 法学博士, 工商管理硕士 ¥
Research Advocacy Network

Hatem Soliman, 医学博士 †
Moffitt Cancer Center

Erica M. Stringer-Reasor, 医学博士 † ‡
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Melinda L. Telli, 医学博士 † †
Stanford Cancer Institute

John H. Ward, 医学博士 ‡ †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Kari B. Wisinski, 医学博士 †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

***Jessica S. Young, 医学博士 ¶**
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN

Rashmi Kumar, PhD
Ryan Berardi, MSc

‡ 血液科/血液肿瘤科	§ 放射肿瘤学/放射治疗
† 内科	¶ 重建手术
† 肿瘤内科	¶ 外科/肿瘤外科
≠ 病理科	* 讨论部分编委会
¥ 患者权益代表	

续

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

[NCCN Guidelines 索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

[NCCN 乳腺癌专家组成员](#) [指南更新概要](#)

已从乳腺癌 NCCN Guidelines 中删除了针对小叶癌原位建议。

[参见乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines](#)

非浸润性乳腺癌

[导管原位癌 \(DCIS\) 的检查和初始治疗 \(DCIS-1\)](#)

[DCIS 的术后治疗和监测/随访 \(DCIS-2\)](#)

浸润性乳腺癌

[临床分期, 检查 \(BINV-1\)](#)

cT1-3、cN0 或 N+、M0 乳腺癌的局域治疗

- [BCS 继以放疗 \(BINV-2\)](#)
- [乳房切除术继以放疗 \(BINV-3\)](#)

全身辅助治疗

- [HR 阳性、HER2 阳性乳腺癌 \(BINV-5\)](#)
- HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌：
 - ▶ [绝经后患者 \(BINV-6\)](#)
 - ▶ [具有 pT1-3 和 pN0 的绝经前患者 \(BINV-7\)](#)
 - ▶ [具有 pT1-3 和 pN+ 的绝经前患者 \(BINV-8\)](#)
- [HR 阴性、HER2 阳性乳腺癌 \(BINV-9\)](#)
- [HR 阴性、HER2 阴性乳腺癌 \(BINV-10\)](#)
- [预后良好组织学 \(BINV-11\)](#)

[接受术前全身治疗之前的检查 \(BINV-12\)](#)

[术前全身治疗之后的辅助全身治疗 \(BINV-16\)](#)

[监测/随访 \(BINV-17\)](#)

[复发/IV 期 \(M1\) 乳腺癌 \(BINV-18\)](#)

[局部和区域复发的治疗 \(BINV-19\)](#)

[复发性无法切除 \(局部或区域\) 或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗 \(BINV-20\)](#)

[生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)

[乳腺专用 MRI 检查原则 \(BINV-B\)](#)

[生育能力和节育 \(BINV-C\)](#)

[外科腋窝分期 \(BINV-D\) 的注意事项](#)

[腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#)

[对浸润性癌症和 DCIS 进行 BCS 后的切缘状况建议 \(BINV-F\)](#)

[需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项 \(BINV-G\)](#)

[术后乳房重建原则 \(BINV-H\)](#)

[放疗原则 \(BINV-I\)](#)

[男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)

[辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)

[术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)

[术前全身治疗原则 \(BINV-M\)](#)

[基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 \(BINV-N\)](#)

[绝经的定义 \(BINV-O\)](#)

[ER 和/或 PR 阳性复发性无法切除 \(局部或区域\) 或 IV 期](#)

[\(M1\) 乳腺癌的全身治疗 \(BINV-P\)](#)

[复发性无法切除 \(局部或区域\) 或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)

[复发性无法切除 \(局部或区域\) 或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌生物标志物检测相关的其他靶向治疗 \(BINV-R\)](#)

[转移性乳腺癌的监测原则 \(BINV-S\)](#)

特别注意事项

[分叶状肿瘤 \(PHYLL-1\)](#)

[佩吉特氏病 \(PAGET-1\)](#)

[妊娠期乳腺癌 \(PREG-1\)](#)

[炎性乳腺癌 \(IBC-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织:
<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 对证据和共识的分类:
除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类:
所有建议均视为合理。

见 [NCCN 首选分类](#)。

[分期 \(ST-1\)](#)

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 4 版较 2022 年第 3 版的更新内容包括：

[BINV-Q \(1/8\)](#)

- 复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 疾病的全身治疗方案：
 - ▶ 首选方案
 - ◇ 修改了第 5 条方案:戈沙妥珠单抗(用于 TNBC [1 类] 或 HR+/HER2-)
 - ◇ 新增了第 6 条方案:对于 HER2 IHC 1+ 或 2+/ISH 阴性:Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (1 类)
- 修改脚注 d:对于既往接受过至少二线治疗, 其中至少有一线为转移性疾病治疗的转移性 TNBC 成年患者。对于既往治疗后的 HR 阳性、HER2 阴性癌症患者, 包括内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂和至少两线针对晚期乳腺癌的化疗(包括紫杉烷)。
- 新增脚注 e:对于 HER2 IHC 1+ 或 2+ 且 ISH 阴性的肿瘤患者, 他们既往接受过至少 1 线针对转移性疾病的化疗, 并且如果肿瘤是 HR+, 则对内分泌治疗无效。
- 新增脚注 f:肺炎或间质性肺病 (ILD) 患者禁用 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

[BINV-Q \(4/8\)](#)

- HER2 阴性方案：
 - ▶ 修改了治疗方案:戈沙妥珠单抗(用于 TNBC 或 HR+/HER2-)
 - ▶ 新增治疗方案：
 - ◇ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(用于 HER2 IHC 1+ 或 2+/ISH 阴性)
 - 5.4 mg/kg IV, D1
 - 每 21 天为一周期

[BINV-Q \(7/8\)](#)

- 新增参考文献：
 - ▶ Rugo HS, et al. Primary Results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer [abstract]. 2022: Abstract LB1001.
 - ▶ Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-lowadvanced breast cancer [article and supplementary appendix published online ahead of print June 5, 2022]. N Engl J Med 2022.



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 3 版较 2022 年第 2 版的更新内容包括：

[MS-1](#)

- 对以下章节的讨论部分进行了更新,以反映算法方面的变化。正在对讨论章节的其余部分进行更新。
 - ▶ DCIS 的管理
 - ▶ cT1-3、cN0 或 cN+、M0 乳腺癌的局域治疗

[BINV-I \(3/3\)](#)

- 修订了第 1 条,第 2 子条:NCCN 专家组接受更新的 2016 版 ASTRO-APBI 指南共识声明,建议对任何 BRCA 阴性且符合 2016 ASTRO 标准的患者行 APBI。2016 ASTRO 标准现在将年龄 ≥50 岁的患者定义为“适合”APBI,如果...
 - ▶ 修订了第 1 子条:浸润性导管癌,测量 ≤2 cm (pT1 乳腺癌),阴性切缘边距 ≥2 mm,无 LVI,ER 阳性, BRCA 阴性;或

乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 2 版较 2022 年第 1 版的更新内容包括：

[BINV-I \(2/3\)](#)

- 放疗和全身性治疗的顺序
 - ▶ 修改条目:辅助奥拉帕利可与放疗(和内分泌治疗)同时给药。奥拉帕利应在放疗完成后给药。

[BINV-K](#)

- 修改脚注 d 以作说明:在 HR 阳性/HER2 阴性、高危乳腺癌患者中(即存在 ≥4 个阳性淋巴结或存在 1-3 个阳性淋巴结且伴有以下一种或多种情况的患者:3 级乳腺癌,肿瘤大小 ≥5 cm,或 Ki-67 评分 ≥20%),有 2 年玻璃玛西林辅助治疗的可考虑联合内分泌治疗。



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 8 版的更新内容包括：

总则

- “乳房肿瘤切除术”更改为“保乳手术”。

DCIS-1

- 修改脚注 j: DCIS 患者在 BCS 后行 WBRT 可使同侧乳腺肿瘤复发率降低约 50%-70%。

DCIS-2

- DCIS 手术后治疗, 修改第 1 条: 对 ER 阳性 DCIS 患者考虑内分泌治疗 5 年:

BINV-1

- 检查
 - ▶ 病理学审查, 增加了新的子条目: 如果考虑玻玛西林辅助治疗, 则进行 Ki-67 测定 (见 BINV-K)
 - ▶ 修改第 5 条: 如果患者存在遗传性乳腺癌风险、患有三阴性乳腺癌 (TNBC) (发生于任何年龄), 或适合辅助奥拉帕利治疗, 则进行遗传咨询和检测。

BINV-2

- 增加标题: “完成 BCS 和腋窝分期后放疗”
- 腋窝淋巴结阴性, 修改第一个选项: WBRT ± 瘤床推量照射, 对以下患者考虑全身各区淋巴照射 (RNI), 包括肿瘤位于中央/内侧, 或肿瘤 >2 cm 伴其他高危特征—(发病年龄轻或 pT3 期肿瘤, 或 pT2 期肿瘤并伴有以下高危特征之一: 3 级, 广泛淋巴管浸润 [LVI], 或 ER 阴性的患者)
- 1-3 个阳性腋窝淋巴结
 - ▶ 修改标准以与 BINV-D 一致。
 - ▶ 无后续标准, 进行放疗修改: WBRT (包括任何存在风险的未清扫腋窝部位) ± 瘤床推量照射 (1 类)。强烈推荐行全面 RNI。对锁骨上区/锁骨下区、内乳淋巴结以及腋窝床任何存在风险的部位行放疗
- ≥4 个腋窝淋巴结阳性, 修改了选择: WBRT ± 瘤床推量照射ⁿ (1 类) + 全面 RNI + 任何存在风险的未清扫腋窝部位 (1 类) 锁骨上区/锁骨下区、内乳淋巴结以及腋窝床任何存在风险的部位 (1 类)。

BINV-3

- 增加标题: “完成乳房切除术和腋窝分期后放疗”
- 将推荐考虑“对锁骨上区/锁骨下区、内乳淋巴结以及腋窝床任何存在风险的部位行放疗”变更为: “和全面 RNI (包括任何存在风险的未清扫腋窝部位。” (同样适用于 BINV-14/15 和 IBC-2)

BINV-4

- 向 BINV-7 和 BINV-8 添加单独的链接。

BINV-5

- 脚注从本页面移至 BINV-K: 证据表明 HR 阳性绝经前乳腺癌患者因卵巢手术或放疗去势的获益程度与单用 CMF 相似。(同时适用于 BINV-7、BINV-8 和 BINV-11)
- 移动脚注文本: (同样适用于 BINV-6 至 BINV-11)
 - ▶ 移动至 BINV-L (3/10): 采用化疗和内分泌治疗联合方案行辅助治疗时, 应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。
 - ▶ 移动至 BINV-I (2/3): 现有数据表明, 内分泌治疗加序贯或同步放疗是可以接受的。
- 删除脚注: ≥70 岁的患者接受化疗的数据有限。请参见老年人肿瘤学 NCCN Guidelines。(同样适用于 BINV-6 至 BINV-11)
- 修改脚注 ee: 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。(同时适用于 BINV-6 至 BINV-11 和 BINV-16)

BINV-6

- 新增脚注 jj: 对于完成辅助化疗后种系 BRCA1/2 突变的选定患者, 可选择增加辅助奥拉帕利 1 年。见 BINV-L (1/8)。(同样适用于 BINV-8 和 BINV-10)

BINV-12

- 修改临床分期标准: c ≥ T2 或 cN + 且 M0 或 cT1、N0 HER2 阳性乳腺癌或 cT1、N0 TNBC 和考虑术前全身治疗 (关于术前全身治疗标准, 见 [BINV-M 1/2](#))

- 附加检查, 修改第 4 条: 胸部诊断性 CT ± 增强扫描

BINV-13

- 将第 1 列第 3 条的“活检 ± 夹子放置.....”变更为“建议对可疑和/或临床阳性的腋窝淋巴结行活检 + 夹子放置 (如果之前未做过)。”



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 8 版的更新内容包括：

[BINV-14](#)

- 第一栏, 修改了选项：
 - ▶ 完全缓解或部分缓解 (如果 BCS 可行)
 - ▶ 部分缓解或任何时候确认疾病进展, 不可能行肿块切除术 (如果 BCS 不可行)
- 保乳术后辅助治疗, 增加了最后一条: 任何 cN0、ypN0: 全乳辅助放疗 ± 瘤床推量照射
- 乳房切除术后的辅助治疗, 增加了最后一个选项: 或辅助全身治疗 (见 [BINV-16](#)) 如果通过 SLNB 或腋窝淋巴结清扫评估腋窝, 无需对任何 cN0、ypN0 进行辅助放疗。

[BINV-16](#)

- HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌
 - ▶ ypT0N0 或 pCR 或 ypT1-4, N0 或 ypN ≥ 1, 修改辅助全身治疗: 辅助内分泌治疗 (1类) + 辅助奥拉帕利 (如果种系 BRCA1/2 突变, CPS+EG 评分 ≥ 3, 且有残留病变)
- HR 阴性/HER2 阴性乳腺癌
 - ▶ ypT0N0 或 pCR, 增加辅助全身治疗:
 - ◇ 对于高风险: 派姆单抗辅助治疗 (如果术前给予含派姆单抗的方案)
 - ▶ ypT1-4, N0 或 ypN ≥ 1, 修改辅助全身治疗: 考虑卡培他滨 (6-8 周期) 辅助治疗或奥拉帕利辅助治疗 1 年 (如果种系 BRCA1/2 突变) 或派姆单抗辅助治疗 (如果术前给予含帕博利珠单抗的方案)
- 脚注移至 BINV-I(2/3), 并修改: 如果辅助治疗为 HER2 靶向治疗和/或内分泌治疗, 则可以与放疗同步施行。同时卡培他滨应在放疗完成后给药。
- 新增脚注 zz: 高危标准纳入 II-III 期 TNBC。辅助派姆单抗的使用 (2A 类) 可进行个性化。
- 新增脚注 aaa: OlympiA 试验中的患者未接受卡培他滨; 因此无序贯治疗或指导选择辅助治疗的数据。

[BINV-17](#)

- 内分泌治疗
 - ▶ 修改了第二条目第一子条: 适龄人群的妇科筛查子宫存在, 则每 12 个月进行一次年度妇科评估

[BINV-18](#)

- 检查
 - ▶ 用于全身分期的影像学检查, 修改第 1 条: 胸部诊断性 CT 与 ± 增强扫描 (同样适用于 IBC-1)
 - ▶ 生物标志物检测
 - ◇ 修改第 1 条: 至少对疾病首次复发者进行活检 (如果发生进展, 考虑再次活检)
 - ◇ 修改第 2 条: 评估 ER/PR 和 HER2 状态从而区分复发性病变与新的原发性病变
- 脚注 eee, 新增最后一行: 由于 ER/PR 和 HER2 状态可能随治疗和转移进展而变化, 如果管理发生变化, 在这种情况下, 考虑对新样本进行重复检测是合理的。

[BINV-19](#)

- 修改脚注 iii: 对于既往曾行 SLNB 后患者, 如果在 BCS 出现乳房局部复发, 则可以考虑再次行 SLNB, 但再次行 SLNB 的准确性尚未经证实。另一方面, 乳房切除术后再次进行 SNB 活检的预后意义尚不清楚, 不鼓励使用。乳房切除术后, 可以考虑再次行 SLNB, 尽管在这种情况下数据有限。

[BINV-22](#)

- 从本页中删除脚注 (仍保留在 BINV-P): 在 CDK4/6 抑制剂治疗期间出现疾病进展, 仅有有限的数据支持使用另一种含 CDK4/6 的方案进行下一线治疗。同样, 如果在接受含依维莫司方案治疗期间出现疾病进展, 则无数据支持加用依维莫司方案的下一线治疗。

[BINV-23](#)

- 由于冗余, 删除选项: 其他 HER2 靶向治疗
- 修改脚注 vvv: 对于绝经前患者, 单独使用选择性 ER 调节剂他莫昔芬 (不行卵巢切除/抑制) + HER2 靶向治疗也是一种治疗选择。



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 8 版的更新内容包括：

BINV-D

- 页面标题修改：外科腋窝分期的注意事项
- Top 信号通路，前哨淋巴结检测切除，前哨淋巴结阳性
 - ▶ 增加了“保乳手术”与“乳房切除术”的路径。
 - ▶ 对于乳房切除术后符合以下所有标准的患者，增加了无需进一步行腋窝手术的考虑选项：
 - ◇ cT1-T2、cN0
 - ◇ 未行术前化疗
 - ◇ 1-2 个阳性 SLN
 - ◇ 已计划进行辅助放疗，并有意纳入存在风险的未清扫腋窝部位
 - ▶ 修改 BCS 或乳房切除术后的选项：SLN 乳房切除术后可见微转移
- 底部路径，将“US 引导的 FNA 或空芯针活检 +/- 夹子放置”改为“推荐 US 引导的 FNA 或空芯针活检 + 夹子放置”。
- 新增脚注 e：乳房切除术患者的数据有限。
- 新增脚注 g：ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
- 新增脚注 h：EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.
- 新增脚注 i：≥3 个阳性 SLN 的数据有限。
- 修改脚注 k：对于接受乳房切除术的患者，如果初始为 cN0，SLNB 发现淋巴结阳性而未行腋窝淋巴结清扫，对胸壁放疗、应包括胸壁、锁骨上淋巴结 ± 内乳淋巴结以及整个腋窝存在风险的未清扫腋窝部位 ± RNI。
- 删除脚注：对于接受全乳切除术以及计划行放疗的临床腋窝阴性患者，腋窝放疗可代替 I/II 级腋窝淋巴结清扫以进行疾病的区域控制。

BINV-H (5/7)

- 新增第 2 条：一些患者可能不选择在乳房切除术后重建。应向所有患者提供单独接受乳房切除术联合手术优化闭合的选择，作为重建综合讨论的一部分。在这种情况下达到最佳结果可能需要在初次乳房切除术之外另行手术。影响重建选择的患者因素见 BINV-H (6/7)。

BINV-H (7/7)

- 保留乳头的乳房切除术，修改行：务必行乳头切缘评估（最好在术中进行），并且应清楚地标识乳头切缘。

BINV-I (1/3)

- 全乳放疗
 - ▶ 修改第 1 条：靶区界定为存在风险的整个乳房组织。
 - ▶ 新增条目：BCS 后年龄 >50 岁的选定患者 (pTis/T1/T2/N0) 中，可考虑采用 5 次（每周一次）28.5 Gy 的超大分割 WBRT，尽管对于这种方案，尚不清楚进行推量治疗的最佳分割方案。
 - ▶ 删除条目：
 - ◇ 对于需要更有限治疗就诊次数的接受 WBRT 治疗的患者，在选定的具有 pTis/T1/T2/N0 肿瘤的、年龄 ≥50 岁的、进行 BCS 后的患者中，可考虑采用 28.5 Gy/5 f（每周一次）的超大分割 WBRT 治疗。但是，目前尚不确定超过 10 年的晚期毒性作用。
 - ◇ 对于这种方案，尚不清楚进行推量治疗的最佳分割方案。
- 新增脚注 a：或者，可以考虑每日 26 Gy/5 次，1 周内完成，尽管该方案尚未获得超过 5 年的局部复发或毒性数据。(Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.)



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 8 版的更新内容包括：

[BINV-I \(2/3\)](#)

- 修改标题：放疗联合术前或辅助全身治疗
- 删除条目：辅助 HER2 靶向治疗和/或内分泌治疗可与放疗同时进行，而卡培他滨应在完成放疗后进行。
- 在放疗和全身治疗的顺序中新增条目和后续子条目

[BINV-I \(3/3\)](#)

- 修改第 1 条：APBI 研究表明，对于某些低危早期乳腺癌患者，可能 APBI 的局部控制率可能与标准 WBRT 治疗相当。

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

- 修改标题：男性男性(出生时为男性)乳腺癌的特别注意事项
- 新增：已经制定 NCCN 建议，尽可能包括所有性别身份的个人。在本页中，术语男性和女性是指出生时的性别。

[BINV-K](#)

- 新增脚注 d：在 HR 阳性/HER2 阴性、高危乳腺癌患者中(即存在 ≥ 4 个阳性淋巴结或存在 1-3 个阳性淋巴结且伴有以下一种或多种情况的患者：3 级乳腺癌，肿瘤大小 ≥ 5 cm，或 Ki-67 评分 $\geq 20\%$) 有 2 年玻玛西林辅助治疗可考虑。
- 新增脚注 f：证据表明 HR 阳性绝经前乳腺癌患者因卵巢手术或放疗去势的获益程度与单用 CMF 相似。
- 脚注 i 中新增行：淋巴结受累的患者可能从延长芳香化酶抑制剂疗程(共 7.5-10 年)中获益。

[BINV-L \(1/9\)](#)

- HER2 阴性
 - ▶ 在某些情况下有用，新增：卡培他滨(辅助化疗后 TNBC 的维持治疗)
 - ▶ 其他推荐方案，某些 TNBC 患者，修改选项：每周紫杉醇 + 卡铂(多种给药方案)
- 一些脚注已移至 BINV-L (3/9)，并添加了链接：见接受术前/辅助治疗患者的其他注意事项 (BINV-L, 3/9)

[BINV-L \(2/9\)](#)

- HER2 阳性疾病
 - ▶ 某些情况下有用，新增选项：
 - ◇ 来那替尼(仅辅助治疗)
 - ◇ 紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗
 - ◇ 阿多曲妥珠单抗依酯 (TDM-1) (仅用于辅助治疗)
- 一些脚注已移至 BINV-L (3/9)，并添加了链接：见接受术前/辅助治疗患者的其他注意事项 (BINV-L, 3/9)

[BINV-L \(3/9\)](#)

- 添加新页：接受术前/辅助治疗患者的其他注意事项

[BINV-L \(5/9\)](#)

- 其他推荐方案：
 - ▶ 修改：每周一次紫杉醇 + 卡铂(仅术前)
 - ◇ 修改卡铂：AUC 5 或 6 第 1 天
 - ▶ 新增：每周一次紫杉醇 + 每周一次卡铂
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m², D1、D8、D15
 - ◇ 卡铂 AUC 1.5-2 天, D1、D8、D15
 - 每 28 天为一周期 × 6 周期
- 某些情况下有用
 - ▶ CMF 化疗，在环磷酰胺旁新增“可接受 IV”。
 - ▶ 新增：卡培他滨；650 mg/m² PO，每日两次，D1-28，每 28 天为一周期，持续 1 年



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 8 版的更新内容包括：

[BINV-L \(8/9\)](#)

- HER2 阳性, 某些情况下有用, 新增:
 - ▶ 来那替尼
 - ◇ 120 mg PO, D1-7, 每天一次; 继以:
 - ◇ 160 mg PO, D8-14, 每天一次; 继以:
 - ◇ 240 mg PO, D15-28, 每天一次
 - 每 28 天为一周期 × 1 周期
 - 继以:
 - ◇ 240 mg PO, D1-28, 每天一次
 - 每 28 天为一周期 × 12 周期 (自第 2 周期起)
 - ▶ 紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1
 - 每 7 天为一周期 × 12 周期
 - ◇ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV
 - ◇ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1, 继以 420 mg IV
 - 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ▶ 阿多曲妥珠单抗依酯 (T-DM1)
 - ◇ 3.6 mg/kg IV, D1
 - 每 21 天为一周期 × 17 周期

[BINV-L \(9/9\)](#)

- 参考文献已更新。

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

- 适合术前全身治疗的患者
 - ▶ 新增: cT1、N0、HER2 阳性疾病和 TNBC 可考虑术前全身治疗

[BINV-N \(3/5\)](#)

- 更新 70 基因 (MammaPrint) 的治疗影响 (对于 pN0 和 1-3 个阳性淋巴结)。

[BINV-O](#)

- 对该页面做了重大修订。

[BINV-P](#)

- HER2 阴性和绝经后或绝经前接受卵巢切除或抑制
 - ▶ 之前在“首选方案”中列出的所有单药已变更为“其他推荐方案: 一线及后续治疗。”
 - ▶ 一线及后续治疗的其他推荐方案:
 - ◇ 氟维司群由 1 类更改为 2A 类。
 - ◇ 删除选项: 托瑞米芬
- 新增脚注 b: 在 III 期随机对照试验中, 瑞博西利 + 内分泌治疗在一线治疗中显示出总体生存期获益。
- 新增脚注 d: 在 III 期随机对照试验中, 氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂 (玻玛西林、哌柏西利和瑞博西利) 在二线治疗中显示出总体生存期获益。

[BINV-Q \(1/8\)](#)

- HER2 阴性疾病
 - ▶ 某些情况下有用, 删除选项: 紫杉醇/贝伐单抗
- 删除脚注:
 - ▶ 有关转移性乳腺癌的随机临床试验表明, 某些一线或二线化疗方案加用贝伐单抗可略微改善至疾病进展时间和缓解率, 但并未改善总生存期。不同细胞毒药物对至进展时间的影响可能有所不同, 贝伐单抗联合紫杉醇每周给药的影响最明显。
 - ▶ FDA 批准的生物仿制药是贝伐单抗的合适替代品。



乳腺癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 8 版的更新内容包括：

[BINV-Q \(2/8\)](#)

- HER2 阳性, 复发性无法切除 (局部或区域) 或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案
 - ▶ 新增二线选项: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki; 这是 1 类首选方案。
 - ▶ 修改二线选项: 阿多曲妥珠单抗依酯 (TDM-1) 已从 1 类首选方案变更为 2A 类其他推荐方案。
 - ▶ 修改标题: 三线及三线以上 (最佳顺序尚不清楚。)
- 修改脚注 j: 方案也可用作三线及以上或四线选择; 三线及以上治疗的最佳顺序尚不清楚。
- 新增脚注 l: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 可考虑在一线治疗中作为特定患者的选择 (即在新辅助或辅助治疗后 6 个月内快速进展的患者 [含帕妥珠单抗的方案为 12 个月])。
- 修改脚注 n: 妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨对于出现全身和 CNS 进展的患者是首选 (三线及以上治疗中); 接受阿多曲妥珠单抗依酯治疗。但是, 妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨可在二线治疗中给予。
- 删除脚注: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 对于接受阿多曲妥珠单抗依酯治疗后出现进展的内脏转移患者是首选。

[BINV-Q \(5/8\)](#)

- 曲妥珠单抗 + 多西他赛, 修改了第 2 条: 多西他赛 35 mg/m² IV, D1、D8、D15, 每周一次, 每 28 天为一周期

[BINV-Q \(6/8\)](#)

- 曲妥珠单抗 + 拉帕替尼, 修改了第 1 条: 拉帕替尼 1000 mg PO 每日一次, 持续 21 天

[BINV-R \(1/3\)](#)

- TNBC, 修改生物标志物: PD-L1 表达 (使用 22C3 抗体)

[BINV-S \(3/3\)](#)

- 对于接受内分泌治疗的患者, 将骨扫描频率修改为: 每 2-6 个月一次。

[PHYLL-1](#)

- 切除活检后, 将良性分叶状肿瘤移至单独路径, 建议临床随访 3 年。

[IBC-1](#)

- 删除脚注: 难准确评估术前全身治疗对乳腺癌或区域淋巴结的疗效, 评估内容应包括初始肿瘤分期时体格检查和影像学检查 (乳房 X 线摄片和/或乳腺 MRI) 的异常表现。术前影像学检查方法的选择应由多学科团队决定。

[IBC-2](#)

- 增加标题以作说明: 术前治疗的疗效
- 添加至“无疗效”路径: 患者适合多线全身治疗以减轻晚期乳腺癌。在每次重新评估中, 临床医生应在共同决策过程中评估正在进行治疗的价值、其他全身治疗的风险与获益、患者体能状态以及患者意愿。

[ST-5](#)

- 将组织学类型 (先前列于 ST-4) 替换为以下内容: 组织病理学分型 - WHO 分类第 5 版 (2019)
 - ▶ WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019.



诊断

检查

主要治疗

导管原位癌
(DCIS)
Tis、N0、M0

- 病史和体检
- 诊断性双侧乳房 X 线摄片
- 病理学审查^a
- 确定肿瘤雌激素受体 (ER) 状态
- 对于存在遗传性乳腺癌风险^b的患者进行遗传咨询
- 如有指征, 行乳腺 MRI^{c,d}

未行淋巴结手术^f的保乳
手术^e (BCS)

全乳放疗 (WBRT) (1 类) ± 瘤床推
量照射^{g,h,i,j}
或
部分乳房加速照射 (APBI)^{g,h,i,j}
或
无需放疗^{g,h,i,j} (2B 类)

[见术后治疗 \(DCIS-2\)](#)

全乳切除术 ± 前哨淋巴结活检 (SLNB)^{f,h} + 重建 (可选)^k

[见术后治疗 \(DCIS-2\)](#)

^a 专家组支持所有浸润性和非浸润性乳腺癌的病理报告都遵循美国病理学家协会颁布的规程。<http://www.cap.org>。

^b 有关风险标准, 见遗传/家族高危评估 [NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^c 见乳腺专用 MRI 检查原则 (BINV-B)。

^d 尚未显示行乳腺 MRI 检查可以提高阴性切缘率或降低转为全乳切除的几率。缺乏支持可以改善长期预后的数据。

^e 希望接受保乳治疗的患者, 可能需要再次切除以期获得阴性切缘。BCS 无法获得足够的手术切缘 (安全边距) 时应行全乳切除。关于足够手术切缘的定义, 见浸润性癌症和 DCIS 在 BCS 后的切缘状况建议 (BINV-F)。

^f 对于貌似单纯性 DCIS 的患者, 在缺乏浸润性乳腺癌证据或者未证实存在腋窝转移时, 不应行全腋窝淋巴结清扫。然而, 一小部分貌似单纯性 DCIS 患者, 在接受根治性手术时候可能发现存在浸润癌。因此, 如果貌似单纯性 DCIS 患者准备行全乳切除术或受累解剖部位切除, 推荐在切除时行前哨淋巴结 (SLN) 活检, 否则由于解剖结构已经受到影响, 以后恐怕难于再行 SLN 活检。

^g 见放疗原则 (BINV-I)。

^h 在全乳切除或再次切除时发现浸润性疾病的患者应按照临床 I 期或 II 期肿瘤进行处理 (见 ST-1), 包括淋巴结分期。

ⁱ 见需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项 (BINV-G)。

^j BCS 后行 WBRT 可使 DCIS 同侧乳腺肿瘤复发率降低约 50%-70%。复发患者中, 大约半数浸润性, 半数 DCIS。多种因素决定局部复发的风险: 可触及的肿块、瘤体较大、级别较高、切缘距肿瘤近或切缘阳性以及年龄 <50 岁。如果患者和医生一致认为个体复发风险“低”, 一些患者可仅接受手术切除治疗, 如果他们为 ER 阳性并且将接受内分泌治疗的情况下尤其如此。某些低风险 DCIS 患者如果符合 RTOG 9804 试验中关于低风险 DCIS 定义的所有条件 (包括筛查发现的 DCIS、低-中等核分级、肿瘤大小 ≤2.5 cm、手术切缘阴性且距离肿瘤的边距 >3 mm), 可以考虑接受 APBI。

^k 见术后乳房重建原则 (BINV-H)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



DCIS 术后治疗

监测/随访

保乳术 (BCS) 后, 针对同侧乳房的降低风险治疗:

- 对于 ER 阳性 DCIS 患者, 如果出现以下情况, 考虑内分泌治疗 5 年:
 - ▶ 接受 BCS 和放疗^m (1 类), 尤其是 ER 阳性 DCIS 患者。
 - ▶ 单纯手术切除^l
- 内分泌治疗:
 - ▶ 他莫昔芬^{m,n} 用于绝经前患者
 - ▶ 他莫昔芬^{m,n} 或芳香化酶抑制剂用于绝经后患者, 对于 <60 岁或担心血栓栓塞的患者, 芳香化酶抑制剂治疗有一定优势

对侧乳房风险降低治疗:

- 降低乳腺癌风险相关咨询



- 每间隔 6-12 个月询问病史并行体格检查, 持续 5 年, 然后每年一次
- 每 12 个月行乳房 X 线摄片 (保乳治疗 6-12 个月后行第一次乳房 X 射线摄片, 2B 类)

^l 现有资料表明, 内分泌治疗可降低保乳治疗患者同侧乳房患乳腺癌的风险, 以及接受全乳切除或保乳手术的原发肿瘤 ER 阳性患者对侧乳房患乳腺癌的风险。由于目前并未显示生存期优势, 因此个体化评估风险/获益很重要。

^m 对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者, 不推荐行 *CYP2D6* 基因型检测。

ⁿ 他莫昔芬的标准剂量为 20 mg/天, 持续 5 年。只有在患者服用 20 mg 剂量时有症状, 或患者不愿意或不能服用标准剂量他莫昔芬时, 低剂量他莫昔芬 (5 mg/天, 持续 3 年) 才是一种选择。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断

检查^a

临床分期

非转移性 (M0)
浸润性乳腺癌

- 病史和体检
- 影像学检查：
 - ▶ 诊断性双侧乳房 X 线摄片
 - ▶ 必要时行超声波检查
 - ▶ 乳腺 MRI^b (可选), 对于乳房 X 线摄片无法检出的肿瘤应特别考虑
- 病理审查^c
 - ▶ 如果考虑玻璃玛西林辅助治疗, 则进行 Ki-67 测定 (见 BINV-K)
- 明确肿瘤雌激素/孕激素受体 (ER/PR) 状态和 HER2 状态^d
- 如果患者存在遗传性乳腺癌风险^e、患有三阴性乳腺癌 (TNBC) (发生于任何年龄), 或适合辅助奥拉帕利治疗, 则进行遗传咨询和检测
- 酌情解决生育和性健康问题^f
- 所有育龄期患者行妊娠检测^f (如果妊娠, 见 PREG-1)
- 心理痛苦评估^g
- 只有在出现转移性乳腺癌的体征和症状时, 才考虑行额外的影像学检查^h (见 BINV-18)

cT0、cN+、M0

见隐匿性原发乳腺癌
NCCN GuidelinescT1-T3、
≥cN0、M0见术前全身
治疗标准
(BINV-M)不考虑术前全
身治疗局域治疗ⁱ

- 见 BCS 继以放疗 (BINV-2)
- 或
- 见乳房切除术继以放疗 (BINV-3)

考虑术前全身
治疗见接受术前全身治疗前的
附加检查 (BINV-12)

转移性 (M1) 浸润性乳腺癌

IV 期 (M1) 或复发乳腺癌

见针对复发或
IV 期 (M1) 乳腺癌的检查 (BINV-18)

临床病理诊断炎性乳腺癌 (IBC)

见 IBC 检查 (IBC-1)

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, 见 [老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^b 乳腺 MRI 可能有助于表征腋窝和/或内乳淋巴结病变。见 [乳腺专用 MRI 检查原则 \(BINV-B\)](#)。

^c 专家组支持所有浸润性和非浸润性乳腺癌的病理报告都遵循美国病理学家协会颁布的规程。<http://www.cap.org>。

^d 见 [生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^e 有关风险标准, 见 [遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^f 有关生育能力和节育, 见 [BINV-C](#)。青少年和年轻成人 (AYA) 肿瘤学 NCCN Guidelines 和 [生存 NCCN Guidelines](#) 中针对特定人群概述的生育能力和性健康/功能的一般注意事项, 适用于所有诊断为乳腺癌的患者。

^g 见 [心理痛苦管理 NCCN Guidelines](#)。

^h 对于无全身症状的非转移 (M0) 癌症, 不推荐常规行全身分期。如果怀疑是转移性乳腺癌, 参见 [BINV-18](#) 检查。

ⁱ 已知或怀疑有乳腺癌遗传倾向的患者接受保乳治疗时, 同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加。这些患者可以考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见 [遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

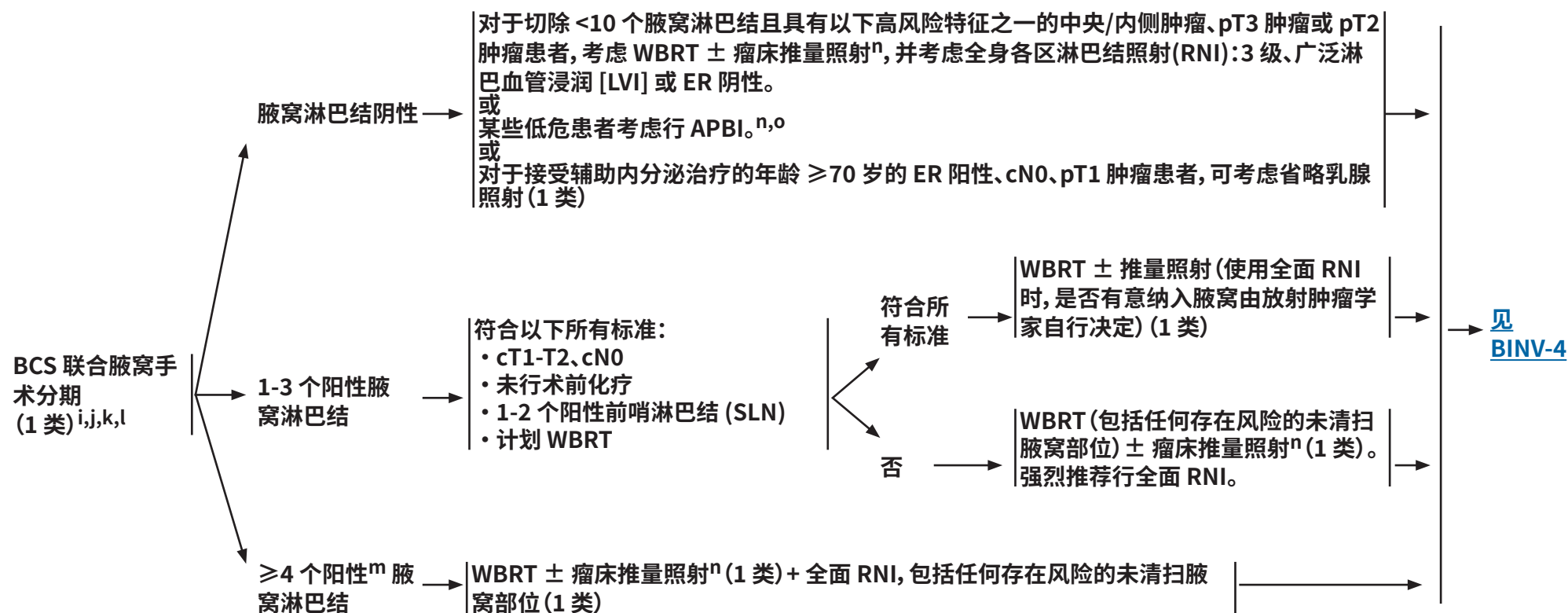
注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

cT1-3、cN0 或 cN+、M0 乳腺癌的局域治疗:^a

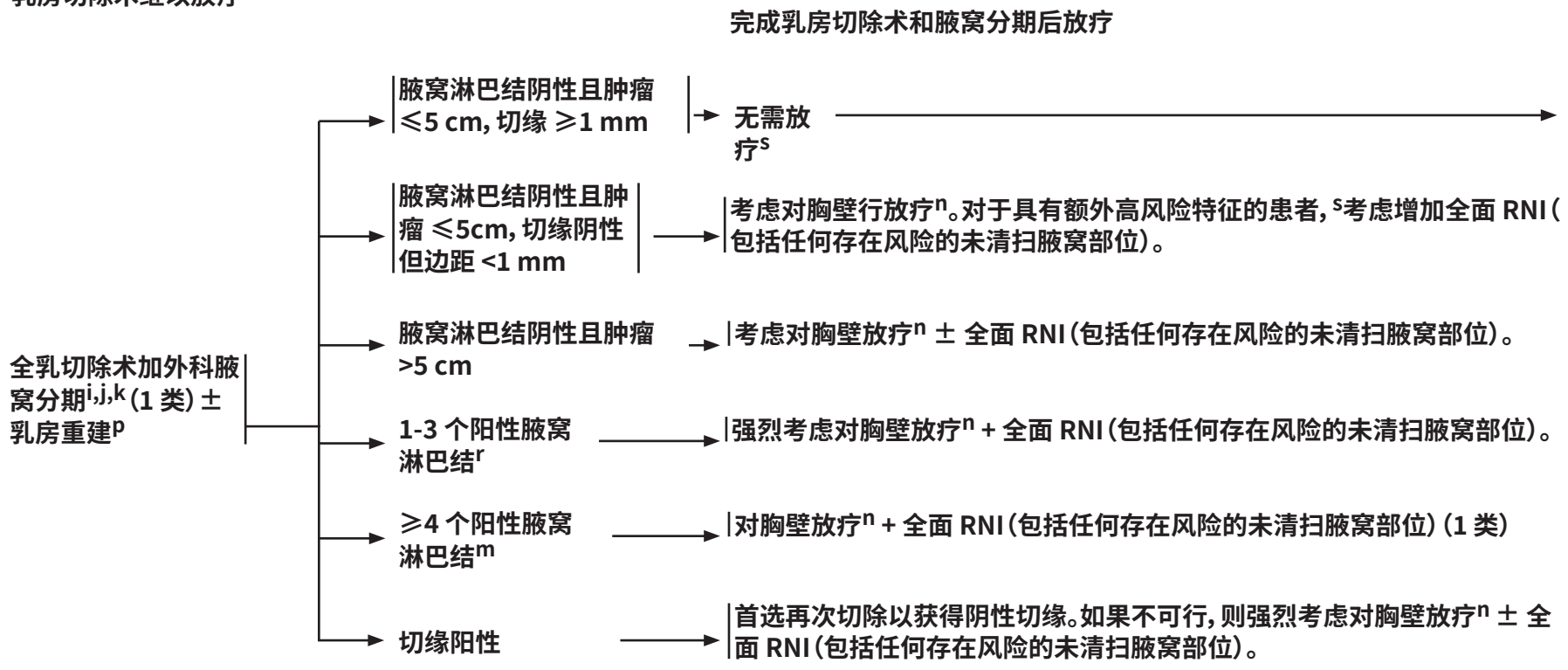
保乳手术 (BCS) 继以放疗

完成 BCS 和腋窝分期后放疗

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, 见 [老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。ⁱ 已知或怀疑有乳腺癌遗传倾向的患者接受保乳治疗时, 同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加。这些患者可以考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见 [遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。^j 见 [外科腋窝分期 \(BINV-D\) 的注意事项](#)。^k 见 [腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#) 和 [浸润性癌症和 DCIS BCS 后的切缘状况建议 \(BINV-F\)](#)。^l 见 [需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项 \(BINV-G\)](#)。^m 考虑行影像学检查进行全身分期, 包括胸/腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描、骨扫描和 FDG PET/CT (可选)。ⁿ 见 [放疗原则 \(BINV-I\)](#)。^o PBI 可在化疗前进行。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

cT1-3、cN0 或 cN+、M0 乳腺癌的局域治疗:^{a,q}
乳房切除术继以放疗

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, 见 [老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

ⁱ 已知或怀疑有乳腺癌遗传倾向的患者接受保乳治疗时, 同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加。这些患者可以考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见 [遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^j 见 [外科腋窝分期 \(BINV-D\) 的注意事项](#)。

^k 见 [腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#) 和 [浸润性癌症和 DCIS BCS 后的切缘状况建议 \(BINV-F\)](#)。

^m 考虑行影像学检查进行全身分期, 包括胸/腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描、骨扫描和 FDG PET/CT (可选)。

ⁿ 见 [放疗原则 \(BINV-I\)](#)。

^p 见 [术后乳房重建原则 \(BINV-H\)](#)。

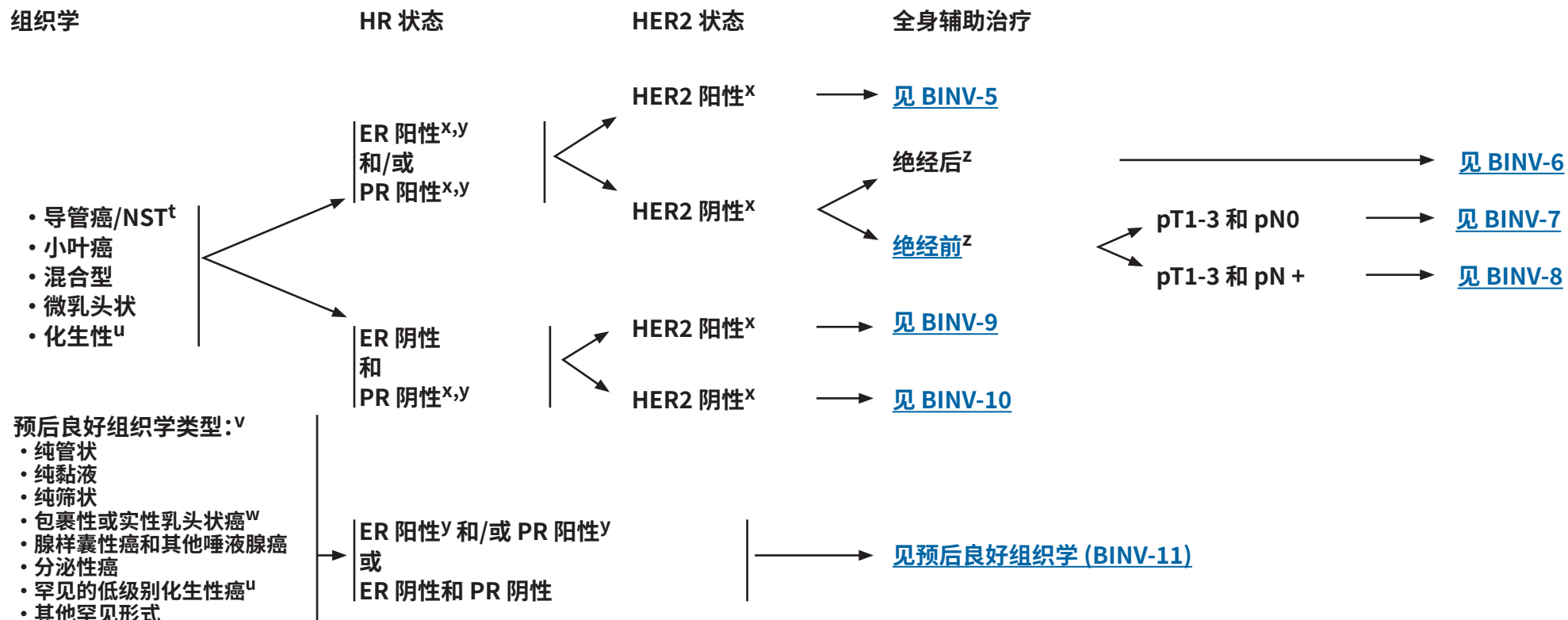
^q 见 [男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^r 对于未行腋窝淋巴结清扫的微转移 (> 0.2 至 ≤2.0 mm) 病例, 考虑行放疗时, 需要评估患者其它相关危险因素。

^s 对于存在多个高危复发因素 (包括肿瘤位于中央/内侧或肿瘤 ≥2 cm 且切除了 <10 个腋窝淋巴结, 并至少符合以下一项: 3 级, ER 阴性或 LVI) 的患者可考虑行术后放疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^t 根据 WHO 的定义, 非特殊型癌 (NST) 涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^u 认为一些罕见的化生性癌亚型 (如低级别腺鳞癌和低级别纤维瘤样癌) 在不接受辅助全身治疗的情况下预后良好。

^v 良好组织学类型与良好预后相关, 但不应是高级别, 应是纯的 (手术切除标本 [非单纯芯针活检标本] 良好组织学类型比例 >90%), 且应为 HER2 阴性。如果存在非典型的病理或临床特征, 则考虑按导管癌/NST 治疗。

^w 不伴相关常见浸润的包裹性乳头状癌 (EPC) 定为 pTis 期, 因为其行为与 DCIS 类似 (根据 AJCC)。根据 WHO 标准, 应将实性乳头状癌 (SPC) 定为原位或浸润性, 但两种形式均预后良好。

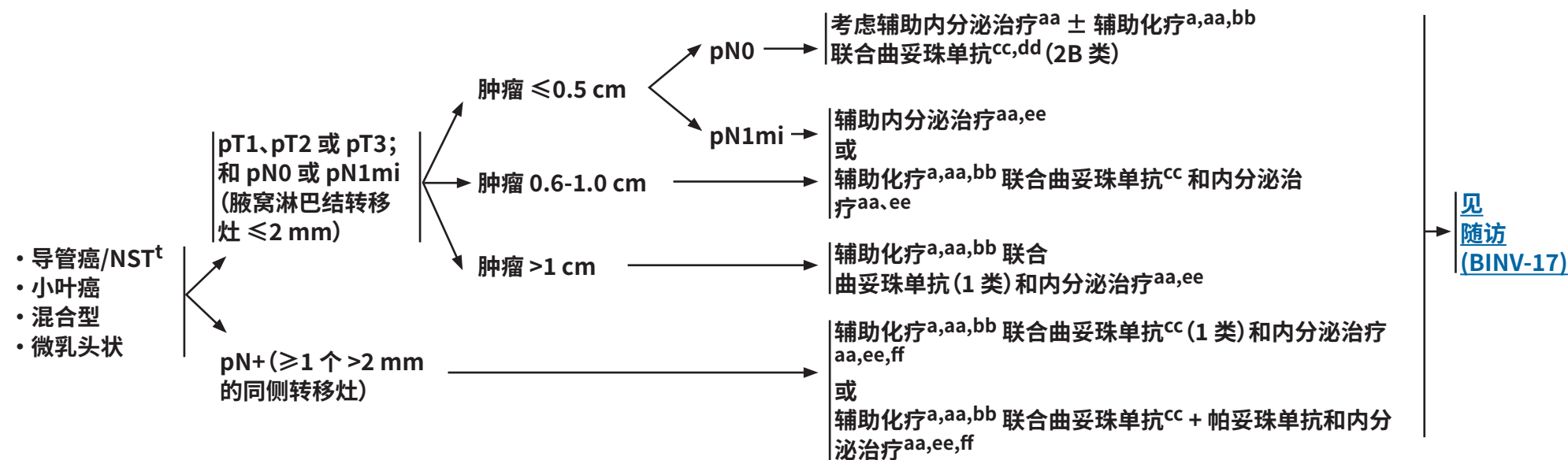
^x 组织学, 激素受体 (HR) 和 HER2 状态的相关性应始终在了解异常/不一致或临界结果的情况下进行。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^z [见绝经的定义 \(BINV-O\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身辅助治疗:HR 阳性 - HER2 阳性乳腺癌^{d,q,y}

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, 见[老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^d 见[生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^q 见[男性\(出生时为男性\)乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。见[生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{aa} 见[辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)。

^{bb} 见[术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

^{cc} 具有 pT1a 和 pT1b 期肿瘤且为 pN0 的患者即使 HER2 扩增或过表达, 其预后也不确定。目前尚无研究该类人群的随机试验。该组患者是否使用曲妥珠单抗治疗, 必须在权衡曲妥珠单抗的已知毒性 (如心脏毒性) 和不确定的绝对获益后决定。

^{dd} 对于 pT1、N0、M0、HER2 阳性的癌症, 特别是如果原发癌是 HR 阴性的, 可以考虑行每周一次紫杉醇和曲妥珠单抗辅助化疗。对于肿瘤大小接近 T1mic (<1 mm) 的 HR 阳性乳腺癌患者, 当预期复发风险低于 5% 而内分泌治疗可作为全身治疗的一个可行选择时, 基于 HER2 的全身治疗的绝对获益可能可以忽略不计。

^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

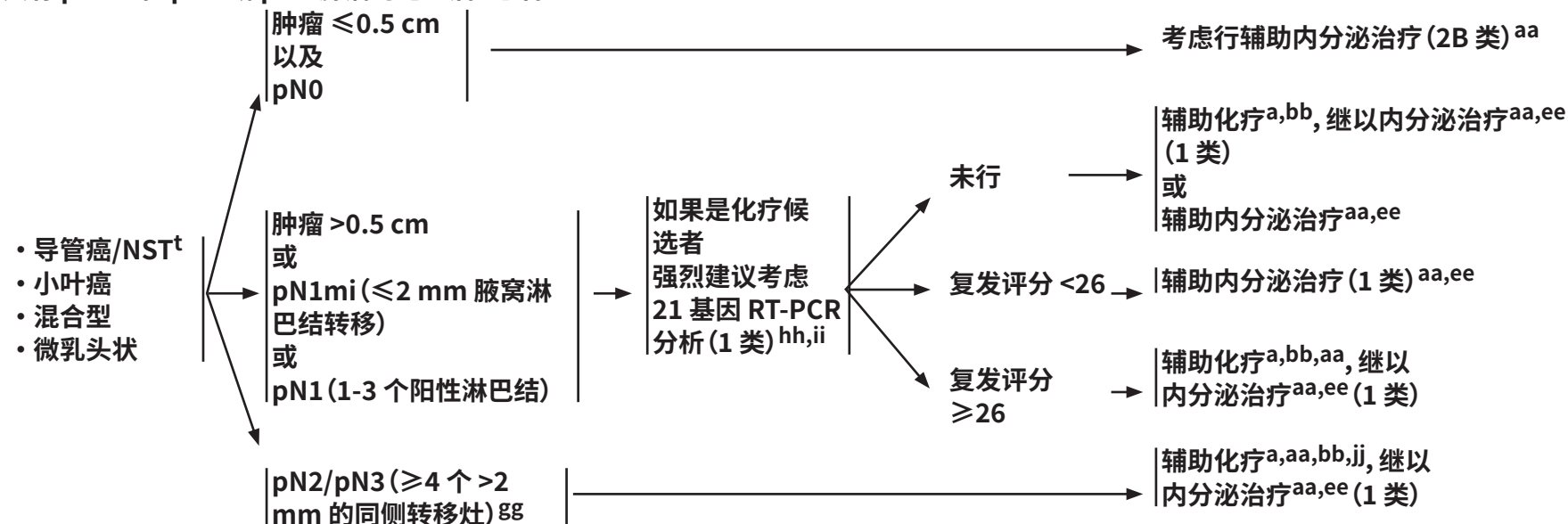
^{ff} 对于 HR 阳性、HER2 阳性并且认为复发风险高的乳腺癌患者, 在接受含曲妥珠单抗方案的辅助治疗后, 可考虑予来那替尼延长辅助治疗。对曾接受过帕妥珠单抗治疗的患者, 接受来那替尼延长辅助治疗的获益或毒性尚不清楚。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗:HR 阳性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y}
具有 pT1-3 和 pN0 或 pN+ 肿瘤的绝经后^z 患者



[见
随访
\(BINV-17\)](#)

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, [见老年学肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^q [见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^z [见绝经的定义 \(BINV-O\)](#)。

^{aa} [见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)。

^{bb} [见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

^{gg} 关于基因表达分析在 ≥ 4 个同侧腋窝淋巴结的患者中的作用, 数据很少。该组患者是否进行辅助化疗的决策应基于临床因素。

^{hh} 其他与预后分析相关的基因表达分析可考虑用于辅助评估复发风险, 但对于化疗疗效的预测尚未得到验证。[见基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 \(BINV-N\)](#)。

ⁱⁱ 组织学为低级别且无淋巴脉管浸润的 T1b 肿瘤患者应接受内分泌单药治疗, 因为 TAILORx 试验中不包括患有此类肿瘤的患者。

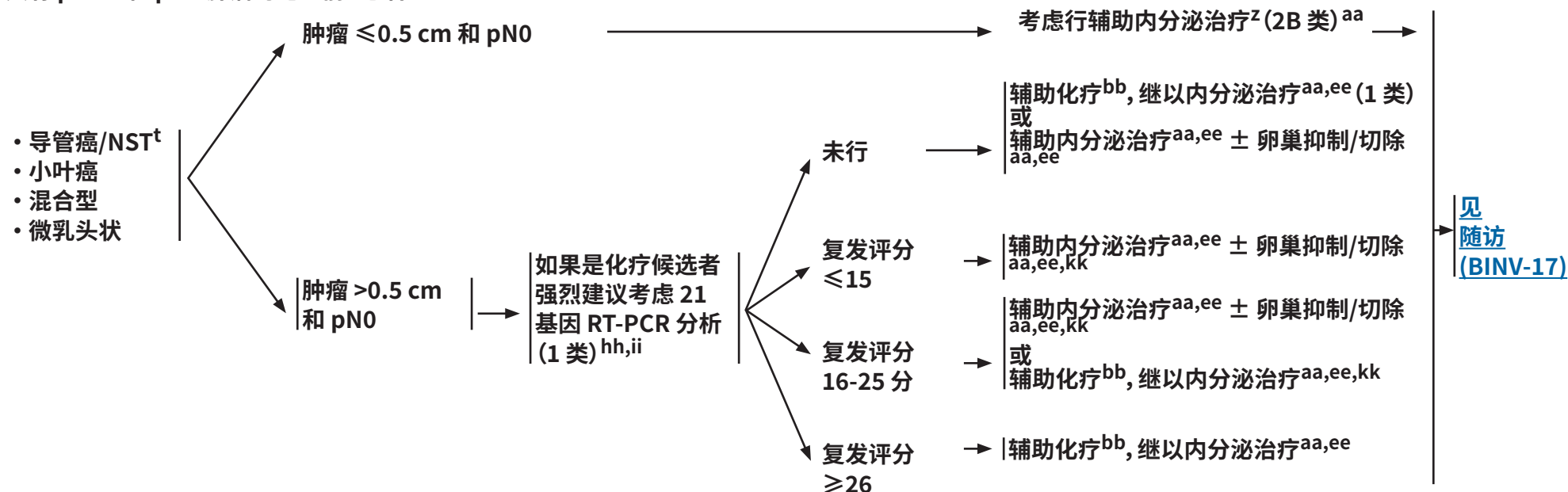
^{jj} 对于完成辅助化疗后种系 BRCA1/2 突变的选定患者, 可选择增加辅助奥拉帕利 1 年。[见 BINV-L \(1/8\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗:HR 阳性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y}
具有 pT1-3 和 pN0 肿瘤的绝经前^z 患者



^d 见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^q 见男性 (出生时为男性) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^z 见绝经的定义 (BINV-O)。

^{aa} 见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

^{hh} 其他与预后分析相关的基因表达分析可考虑用于辅助评估复发风险, 但对于化疗疗效的预测尚未得到验证。见基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 (BINV-N)。

ⁱⁱ 组织学为低级别且无淋巴脉管浸润的 T1b 肿瘤患者应接受内分泌单药治疗, 因为 TAILORx 试验中不包括患有此类肿瘤的患者。

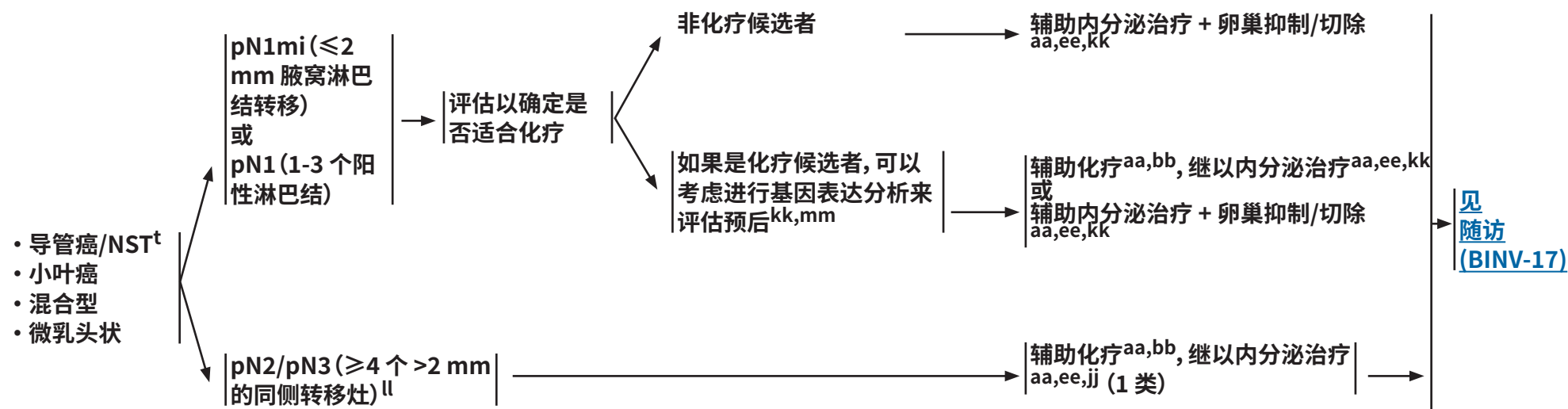
^{kk} 在 RS <26 的绝经前患者中, 与内分泌单药治疗相比, 在内分泌治疗的基础上加用化疗与较低的远处复发率有关, 但尚不清楚这种获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗:HR 阳性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y}
具有 pT1-3 和 pN+ 肿瘤的绝经前^z 患者



^d 见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^q 见男性 (出生时为男性) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^z 见绝经的定义 (BINV-O)。

^{aa} 见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

^{jj} 对于完成辅助化疗后种系 *BRCA1/2* 突变的选定患者, 可选择增加辅助奥拉帕利 1 年。见 BINV-L (1/8)。

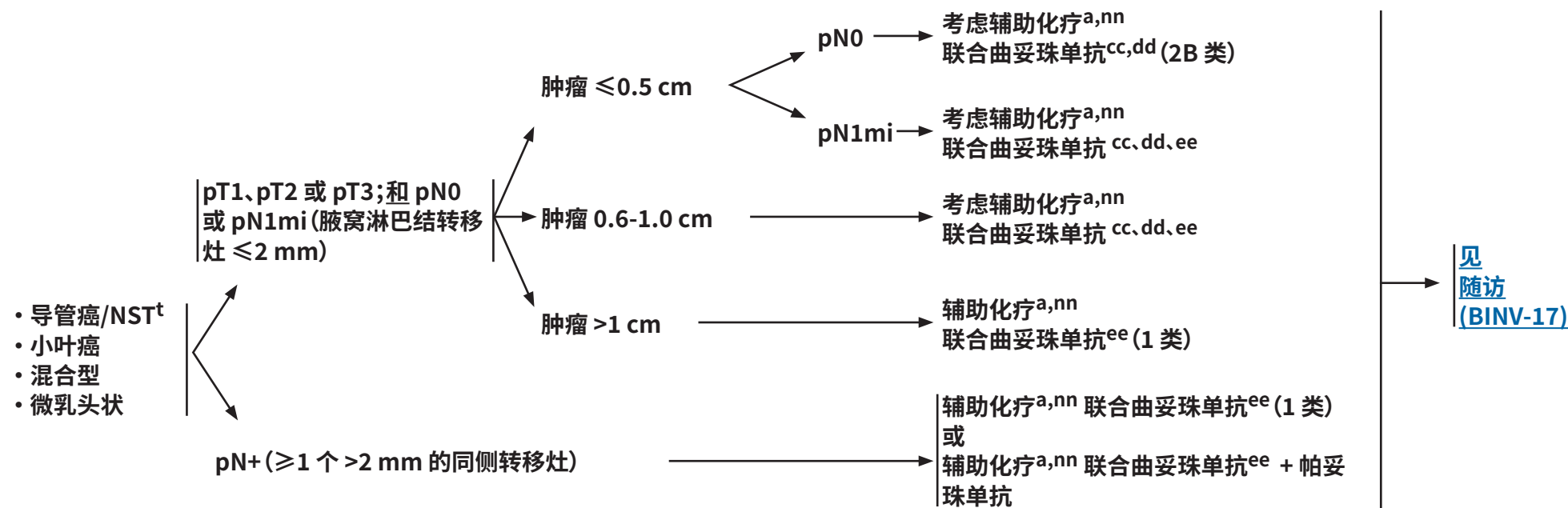
^{kk} 在 RS <26 的绝经前患者中, 与内分泌单药治疗相比, 在内分泌治疗的基础上加用化疗与较低的远处复发率有关, 但尚不清楚这种获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致。

^{ll} 关于基因表达分析在 ≥4 个同侧腋窝淋巴结的患者中的作用, 数据很少。该组患者是否进行辅助化疗的决策应基于临床因素。

^{mm} 见基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 (BINV-N)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身辅助治疗:HR 阴性 - HER2 阳性乳腺癌^{d,q,y}

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, [见老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^q [见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{cc} T1a 和 T1b 期、淋巴结阴性患者, 即使 HER2 扩增或过表达, 其预后也不确定。目前尚无研究该类人群的随机试验。该组患者是否使用曲妥珠单抗治疗, 必须在权衡曲妥珠单抗的已知毒性 (如心脏毒性) 和不确定的绝对获益后决定。

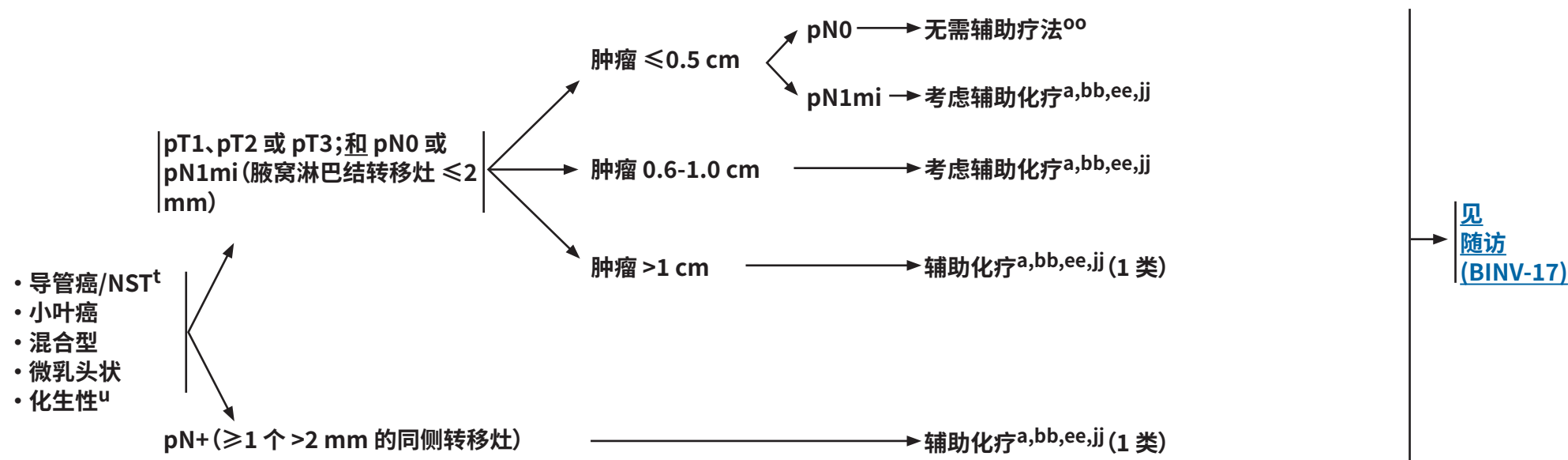
^{dd} 对于 pT1、N0、M0、HER2 阳性的癌症, 特别是如果原发癌是 HR 阴性的, 可以考虑行每周一次紫杉醇和曲妥珠单抗辅助化疗。对于肿瘤大小接近 T1mic (<1 mm) 的激素受体阳性乳腺癌患者, 当预期复发风险低于 5% 而内分泌治疗可作为全身治疗的一个可行选择时, 基于 HER2 的全身治疗的绝对获益可能可以忽略不计。

^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

ⁿⁿ [见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身辅助治疗:HR 阴性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y}

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, [见老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^q [见男性\(出生时为男性\)乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种模式, 包括髓样模式、具有神经内分泌表达的癌症和其它罕见模式。

^u 认为一些罕见的化生性癌亚型(如低级别腺鳞癌和低级别纤维瘤样癌)在不接受辅助全身治疗的情况下预后良好。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗, 但关于 ER 弱阳性(1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性, 据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似; 因此, 对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{bb} [见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

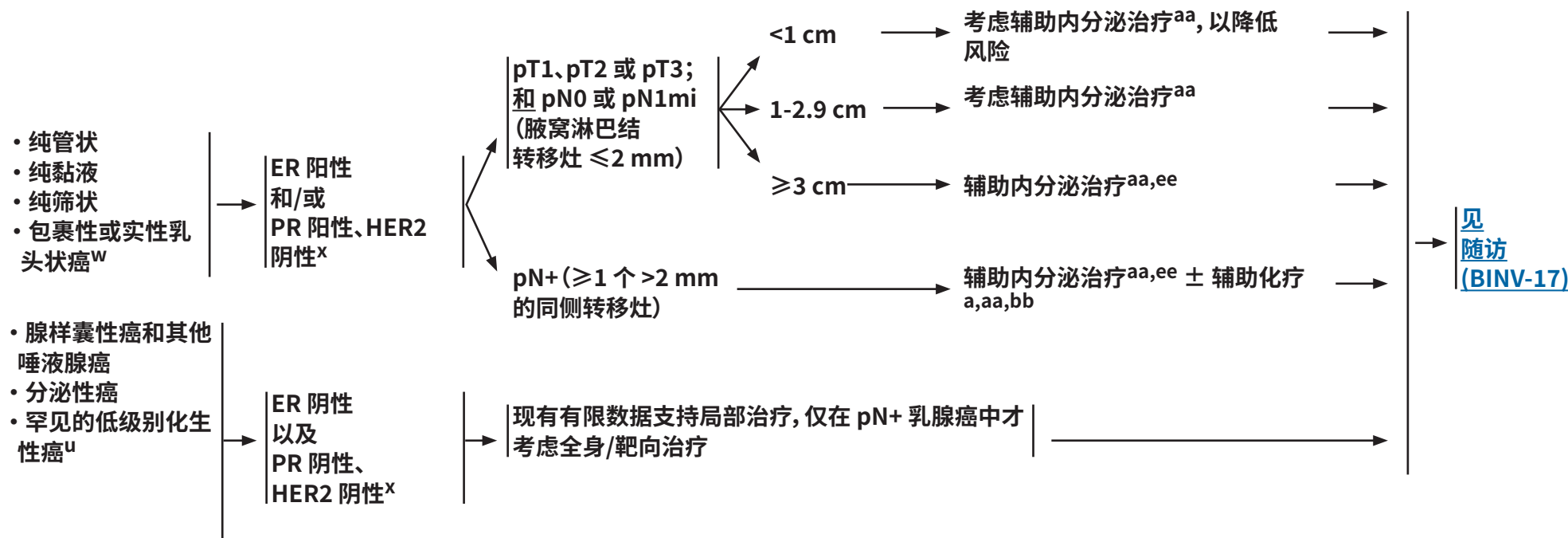
^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有(自然或诱发)患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

^{jj} 对于完成辅助化疗后种系 *BRCA1/2* 突变的选定患者, 可选择增加辅助奥拉帕利 1 年。[见 BINV-L \(1/8\)](#)。

^{oo} 对于某些存在高危特征的患者(如高级别组织学特征、年轻患者), 可以考虑辅助化疗(2B 类)。[见 \(BINV-L\)](#)。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身辅助治疗:预后良好组织学^{q,v}

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, [见老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^q [见男性\(出生时为男性\)乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^u 认为一些罕见的化生性癌亚型(如低级别腺鳞癌和低级别纤维瘤样癌)在不接受辅助全身治疗的情况下预后良好。

^v 良好组织学类型与良好预后相关, 但不应是高级别, 应是纯的(手术切除标本[非单纯芯针活检标本]良好组织学类型比例 >90%), 且应为 HER2 阴性。如果存在非典型的病理或临床特征, 则考虑按导管癌/NST 治疗。

^w 不伴相关常见浸润的 EPC 定为 pTis 期, 因为其行为与 DCIS 类似(根据 AJCC)。根据 WHO 标准, 应将 SPC 定为原位或浸润性, 但两种形式均预后良好。

^x 组织学、HR 和 HER2 状态的相关性应始终在了解异常/不一致或临界结果的情况下进行。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{aa} [见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)。

^{bb} [见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有(自然或诱发)患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



接受术前全身治疗之前的检查

临床分期

附加检查^a

c≥T2^{rr} 或 cN+ 和 M0
或
cT1c、cN0 HER2-良性疾
病：
或
cT1c、cN0 TNBC
(见 [BINV-M 1/2](#) 上的术前
全身治疗标准) ^{pp}

- 检查行腋窝评估
 - ▶ 考虑行超声检查
 - ▶ 对可疑淋巴结行经皮穿刺活检^{qq}
- CBC
- 生化全套, 包括肝功能和碱性磷酸酶
- 需考虑的其他检测:^h
 - 胸部诊断性 CT ± 增强扫描
 - 腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描或 MRI 平扫加增强扫描
 - 骨扫描或氟化钠 PET/CT^{ss} (2B 类)
 - FDG PET/CT^{tt} (可选)
 - 乳腺 MRI^b (可选), 对乳腺 X 线摄片无法检出的肿瘤应特别考虑 (如果之前未做过)

对于可手术的乳腺癌: 见接
受术前全身治疗之前的乳
房和腋窝评估 ([BINV-13](#))

对于无法手术的乳腺癌:
见术前全身治疗 ([BINV-15](#))

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, 见 [老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

^b 乳腺 MRI 可能有助于表征腋窝和/或内乳淋巴结病变。见 [乳腺专用 MRI 检查原则 \(BINV-B\)](#)。

^h 对于无体征或症状的非转移 (M0) 癌症, 不推荐常规行全身分期。如果怀疑是转移性乳腺癌, 参见 [BINV-18](#) 检查。

^{pp} 见 [术前全身治疗原则 \(BINV-M\)](#)。

^{qq} 腋窝淋巴结取样时, 应放置夹子或进行染色标记, 用于核实活检阳性的淋巴结在根治性手术时已经被清除。

^{rr} 如果考虑行术前治疗, 对于绝经后的 cN0、可手术的 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者, 可考虑在检查期间进行基因表达分析 (Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173,123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:366-371)。

^{ss} 如果已行 FDG PET/CT 且 PET 和 CT 部分均明确提示骨转移, 则可能无需行骨扫描或氟化钠 PET/CT。

^{tt} FDG PET/CT 可以与诊断性 CT 同时进行, 在标准分期检查结果不明或可疑的情况下, 可能有帮助。FDG PET/CT 联合常规分期检查方法, 还可能有助于检出未被怀疑的区域淋巴结病变和/或远处转移。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



可手术的乳腺癌:接受术前全身治疗之前的乳房和腋窝评估

术前全身治疗之前, 进行:

- 如果之前未做过, 应在术前治疗前进行乳腺空芯针活检, 并放置影像学检查可检测到的夹子或标志物, 以便标定瘤床界限
- 通过超声或 MRI 行腋窝影像学检查 (如果之前未做过) 和
- 对可疑和/或临床阳性的腋窝淋巴结行活检 + 夹子放置建议 (如果之前未做过)

→ 基于 HR 和 HER2 状态的术前全身治疗^{bb,pp}

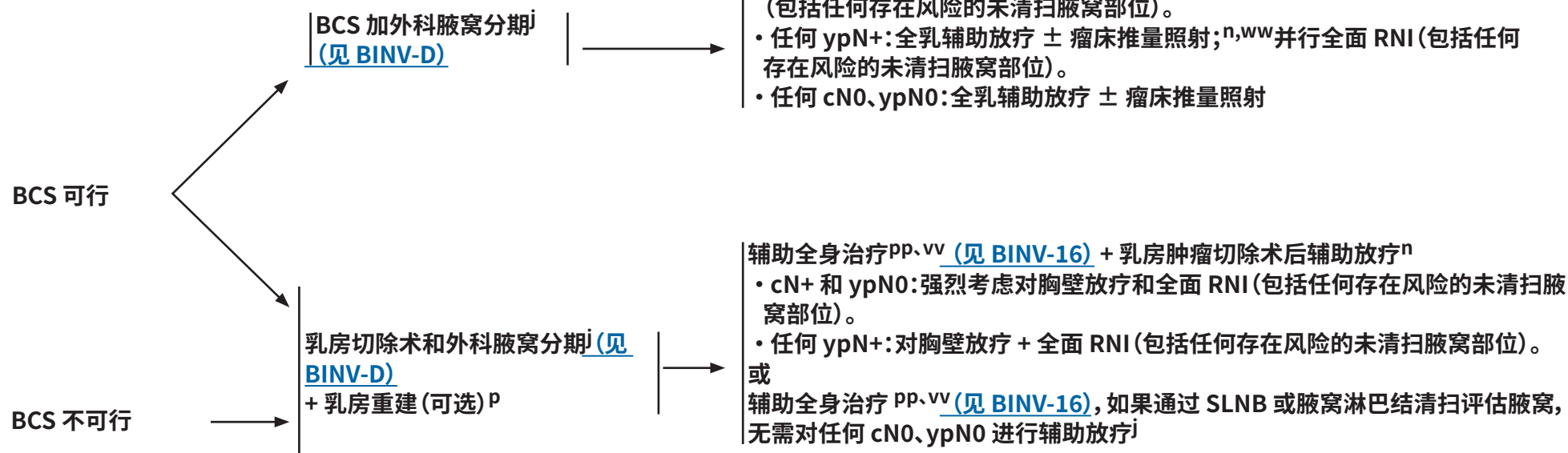
→ [见术前全身治疗后的外科治疗和辅助治疗 \(BINV-14\)](#)

bb [见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

pp [见术前全身治疗原则 \(BINV-M\)](#)。

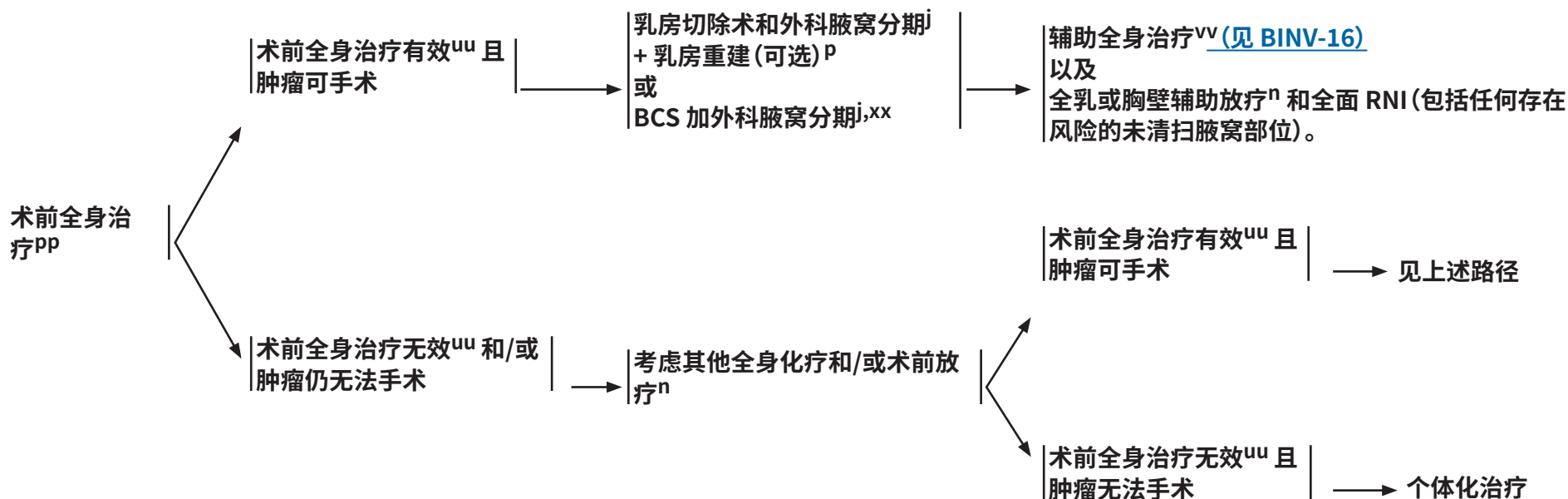
注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**可手术的乳腺癌：
术前全身治疗后的外科治疗和辅助治疗^{uu}****手术治疗****辅助治疗**^j 见外科腋窝分期 (BINV-D) 的注意事项。^p 见术后乳房重建原则 (BINV-H)。ⁿ 见放疗原则 (BINV-I)。^{pp} 见术前全身治疗原则 (BINV-M)。^{uu} 很难准确评估术前全身治疗对乳腺癌或区域淋巴结的疗效, 评估内容应包括初始肿瘤分期时体格检查和影像学检查 (乳房 X 线摄片和/或乳腺超声和/或乳腺 MRI) 的异常表现。术前影像学检查方法的选择应由多学科团队决定。^{vv} 如果术前未完成, 则完成预定的化疗方案疗程。^{ww} 对于高危特征 (例如, 高级别疾病, 年龄 <50 岁), 强烈推荐行推量放疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

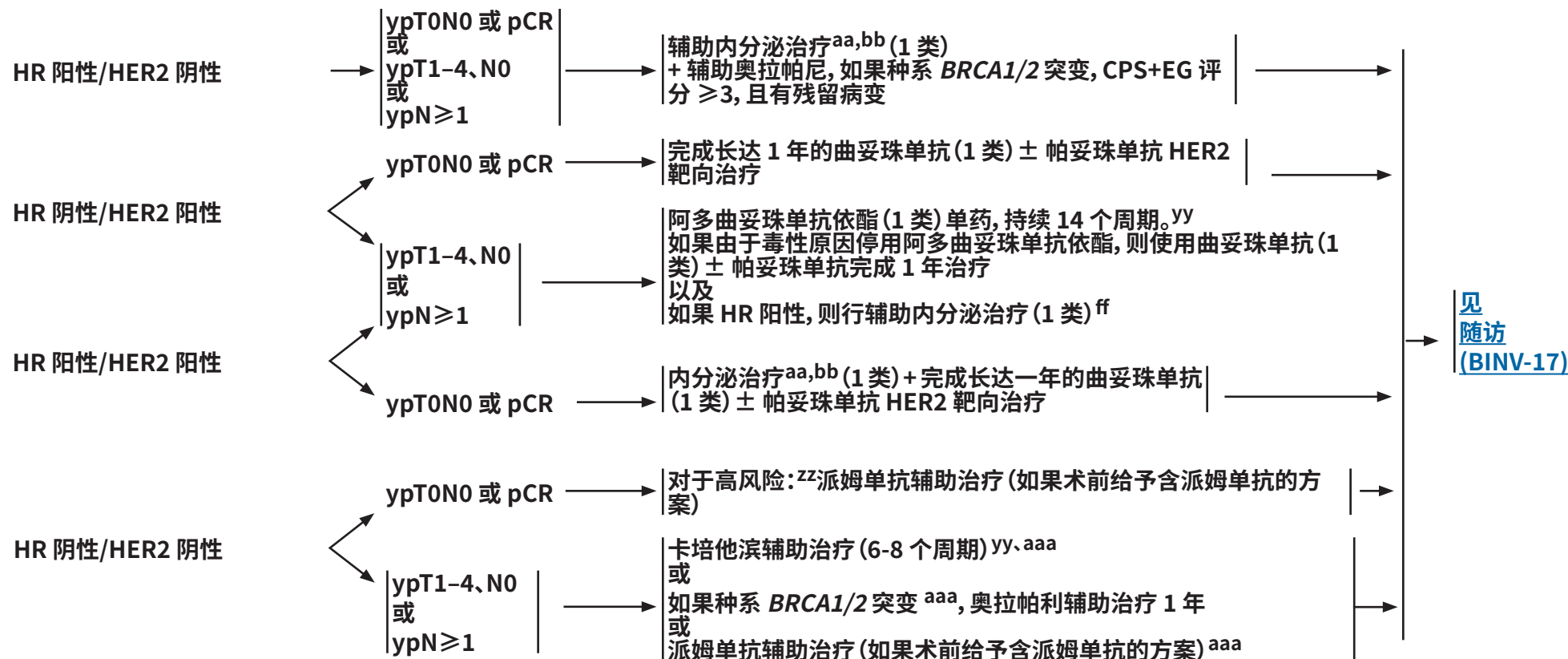
**无法手术或局部晚期乳腺癌(非炎性乳腺癌):
术前全身治疗和后续治疗****缓解^{xx}****局域治疗**^j 见外科腋窝分期 (BINV-D) 的注意事项。^p 见术后乳房重建原则 (BINV-H)。ⁿ 见放疗原则 (BINV-I)。^{pp} 见术前全身治疗原则 (BINV-M)。^{uu} 很难准确评估术前全身治疗对乳腺癌或区域淋巴结的疗效, 评估内容应包括初始肿瘤分期时体格检查和影像学检查(乳房 X 线摄片和/或乳腺超声和/或乳腺 MRI) 的异常表现。术前影像学检查方法的选择应由多学科团队决定。^{vv} 如果术前未完成, 则完成预定的化疗方案疗程。^{xx} 对于皮肤和/或胸壁受累的患者(T4 非炎性乳腺癌), 在接受术前全身治疗前, 可基于局部复发风险的多学科评估, 对一些经过严格筛选的患者行保乳手术。除了保乳手术的一般禁忌证(见 BINV-G)外, 保乳手术的排除标准包括: 接受术前全身治疗前诊断为炎性(T4d)乳腺癌的患者和接受术前全身治疗后皮肤受累病灶未完全缓解的患者。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

术前全身治疗后的辅助全身治疗^{ee}

术前治疗后的反应/病理分期

辅助全身治疗^{ee}^{aa} 见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。^{bb} 见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。^{ee} 对以下患者考虑辅助双膦酸盐治疗以降低远处转移的风险 3-5 年, 包括绝经后伴有 (自然或诱发) 患者绝经伴有高风险淋巴结阴性或淋巴结阳性肿瘤。^{ff} 对于 HR 阳性、HER2 阳性并且认为复发风险高的乳腺癌患者, 在接受含曲妥珠单抗方案的辅助治疗后, 可考虑给予来替尼延长辅助治疗。对曾接受过帕妥珠单抗治疗的患者, 帕妥珠单抗或阿多曲妥珠单抗依酯延长辅助治疗的获益或毒性尚不清楚。^{yy} 推荐不适用于残留 DCIS (ypTis)。^{zz} 高危标准纳入 II-III 期 TNBC。辅助派姆单抗的使用 (2A 类) 可进行个性化。^{aaa} 没有关于序贯治疗或指导选择辅助治疗的数据。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



监测/随访

检查：

- 询问病史并行体格检查，根据临床情况每年 1-4 次，持续 5 年，然后每年一次

遗传筛查：

- 定期筛查家族史和基因测试适应症的变化，如有指征转介基因咨询，[见遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)

术后管理：

- 对淋巴水肿的处理进行普及、监测和指导，[见生存者 NCCN Guidelines: 淋巴水肿](#)。

影像学检查：

- 每 12 个月复查一次乳房 X 线摄片^{bbb}
- 无指征对重建乳房常规行影像学检查
- [参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
- 对于接受基于蒽环类药物治疗的患者，有关超声心动图的建议见[生存 NCCN Guidelines](#)。

转移灶的筛查：

- 如无临床体征和症状提示复发，则无指征行实验室或影像学检查以筛查转移。

内分泌治疗：

- 评估并鼓励坚持辅助内分泌治疗
- 接受他莫昔芬治疗的患者：
 - 适龄人群的妇科筛查
 - 不建议每年进行常规盆腔超声检查
- 对于接受芳香化酶抑制剂治疗或治疗后继发性卵巢功能衰竭的患者，应在基线状态及之后定期行骨密度测定以监测骨骼健康情况^{ccc}

生活方式：

- 有证据表明，积极的生活方式、健康饮食、限制酒精摄入、达到并维持理想的体重 (20-25 BMI) 可能优化乳腺癌患者的预后

交流：

- 鼓励初级保健提供者和专家之间就治疗进行交流。此外，建议制定个体化的生存者治疗计划，包括对可能长期毒性的个体化治疗概要以及明确的随访建议。[请参见生存 NCCN Guidelines](#)

约定：

- 经常需要随访鼓励患者，以提高对持续的筛查和药物治疗的依从性

见难治性
疾病
(BINV-18)

^{bbb} 研究表明，对于接受了 BCS 和放疗的乳腺癌患者，每年复查一次乳房 X 线摄片是合适的监测频率，缩短影像学检查间隔时间并无明确优势。放疗完成后，患者应等待 6 至 12 个月，随后开始每年一次的乳房 X 线摄片监测计划。体格检查或监测影像学检查发现可疑情况时，可能会缩短乳房 X 线摄片之间的间隔时间。

^{ccc} 不鼓励使用雌激素、孕激素或选择性雌激素受体调节剂治疗乳腺癌患者的骨质疏松或骨质减少。对于接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱发）患者，使用双膦酸盐（口服/静脉注射）或地诺单抗可以维持或改善骨矿物质密度并降低骨折风险。尚未确定两种疗法的最佳持续时间。是否应持续使用超过 3 年尚不清楚。确定抗骨质疏松症治疗持续时间需要考虑的因素包括骨矿物质密度、疗效及持续性骨丢失或骨折的危险因素。已有停用地诺单抗后发生自发性骨折的病例报道。接受双膦酸盐或地诺单抗治疗的患者应在治疗开始之前接受预防性牙科检查，并应补充钙和维生素 D。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发/IV (M1) 期乳腺癌
临床分期检查^a

- 病史和体检
- 讨论治疗目标, 采取共同决策并记录治疗过程
- CBC
- 生化全套, 包括肝功能和碱性磷酸酶
- 用于全身分期的影像学检查:
 - ▶ 胸部诊断性 CT ± 增强扫描
 - ▶ 腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描或 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 如有疑似 CNS 症状, 则行颅脑 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 如有背痛或脊髓压迫症状, 则行脊柱 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 骨扫描或氟化钠 PET/CT^{ss} (2B 类)
 - ▶ FDG PET/CT^{tt} (可选)
 - ▶ 对有症状的骨骼和骨扫描发现异常的长骨和负重骨行 X 线检查
- 生物标志物检测:
 - ▶ 至少对疾病首次复发者进行活检 (如果发生进展, 考虑再次活检)
 - ▶ ER/PR 和 HER2 状态评估^{d,ddd,eee}
 - ▶ 进行全面的生殖细胞和体细胞分析以确定适合其他靶向治疗的候选者, [见复发或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的其他靶向治疗和相关生物标志物检测 \(BINV-R\)](#)
- 如果患者存在遗传性乳腺癌风险^e, 则行遗传咨询
- 心理痛苦评估^g

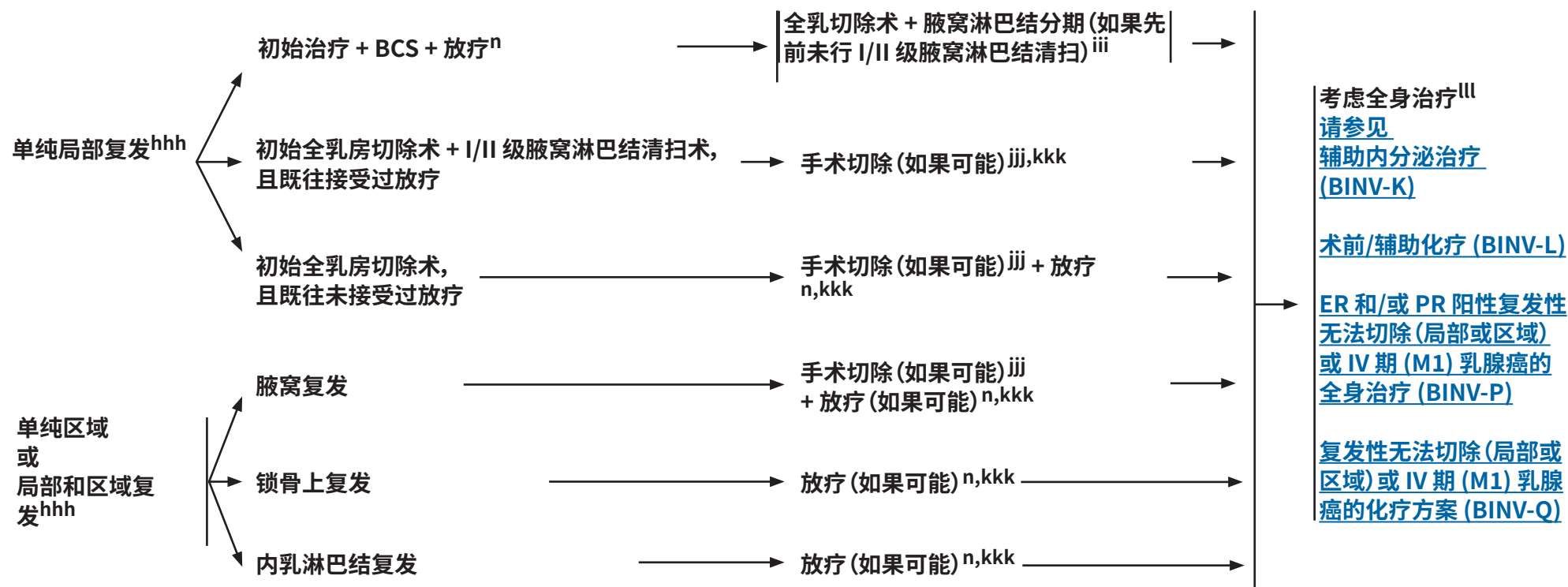
IV 期 (M1)
或
复发[见局部和
区域复发的治疗
\(BINV-19\)](#)以及
支持治疗^{fff}[见复发性无法切除\(局部或
区域\)或 IV 期乳腺癌 \(M1\)
的全身治疗 \(BINV-20\)^{ggg}](#)以及
支持治疗^{fff}^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, [见老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。^e 有关风险标准, [见遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。^g [见心理痛苦管理 NCCN Guidelines](#)。^{ss} 如果已行 FDG PET/CT 且 PET 和 CT 部分均明确提示骨转移, 则可能无需行骨扫描或氟化钠 PET/CT。^{tt} FDG PET/CT 可以与诊断性 CT 同时进行。在标准分期检查结果不明确或可疑的情况下, FDG PET/CT 是最有用的检查措施。FDG PET/CT 联合常规分期检查方法, 还可能有助于检出未被怀疑的区域淋巴结病变和/或远处转移。^{ddd} ER 和/或 PR 结果存在假阴性可能, 且原发灶与转移灶之间 ER 和/或 PR 结果可能不一致。因此, 对于无内脏或无症状内脏转移患者, 可以考虑伴随毒性较低的内分泌治疗, 特别是临床特征预示为 HR 阳性肿瘤 (如无病间隔期长、复发部位局限、疾病发展缓解、年龄较大) 的患者。^{eee} 在无法安全进行活检但临床证据强烈支持复发的临床情况下, 可根据原发肿瘤的 ER/PR/HER2 状态开始治疗。由于 ER/PR 和 HER2 状态可能随治疗和转移进展而变化, 如果管理发生变化, 在这种情况下, 考虑对新样本进行重复检测是合理的。^{fff} [见姑息治疗 NCCN Guidelines](#) 和 [支持治疗 NCCN Guidelines](#)。^{ggg} 有关脑转移的治疗, 见 [中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



局部和区域复发的治疗

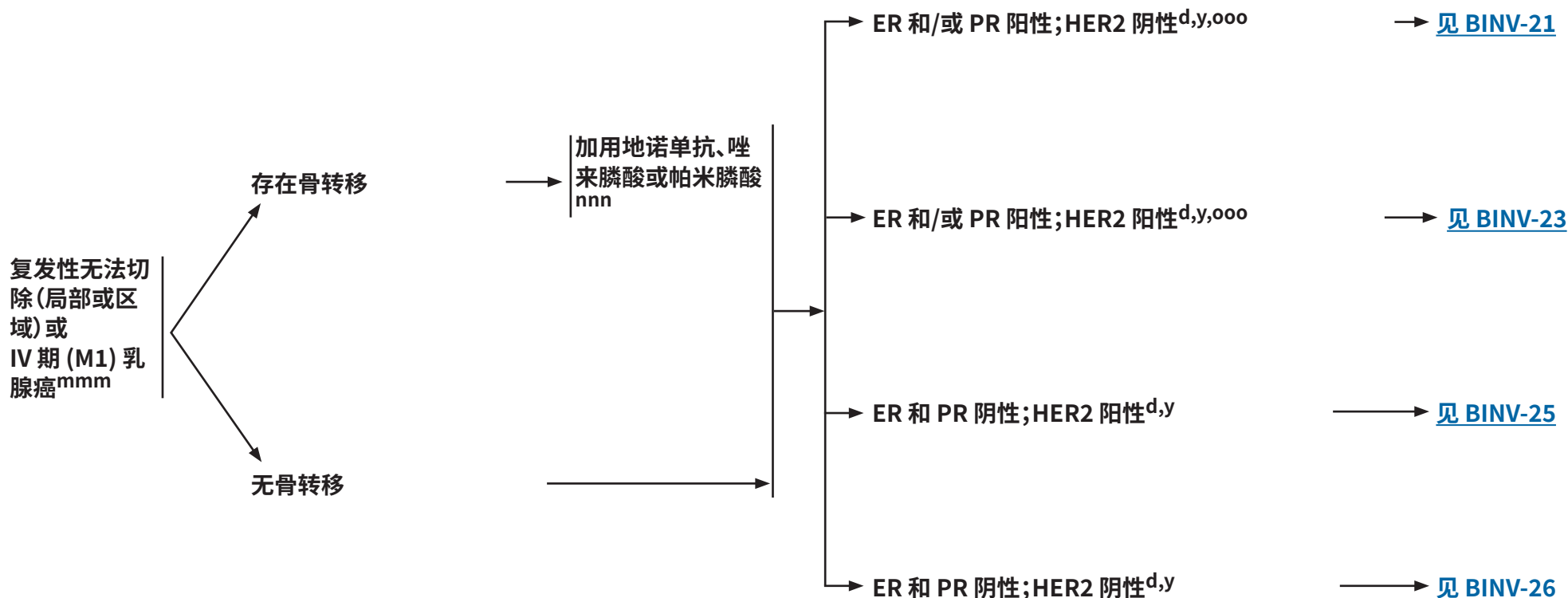
ⁿ 见放疗原则 (BINV-I)。^{hhh} 多学科讨论在乳腺癌复发患者的治疗中尤为重要, 以考虑所有可能治疗方法以达到最佳治疗结果。ⁱⁱⁱ 曾行 SLNB 后患者, 如果在 BCS 出现乳房局部复发, 则可以考虑再次行 SLNB, 但其准确性尚未经证实。乳房切除术后, 可以考虑再次行 SLNB, 尽管在这种情况下数据有限。^{jjj} 如果在技术上无法切除, 则考虑行全身治疗直到最佳缓解, 然后切除 (如果可能)。^{kkk} 采用放疗治疗局部复发时, 必须考虑该部位既往接受的所有照射, 以及既往和计划照射总量造成远期正常组织毒性的风险等因素。^{lll} 更多信息见讨论。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗



^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^y 尽管 ER IHC 染色为 1%-100% 的癌症患者被视为 ER 阳性且适合接受内分泌治疗,但关于 ER 弱阳性 (1%-10%) 癌症亚组患者的数据有限。ER 弱阳性组存在异质性,据报道其生物学行为通常与 ER 阴性癌症相似;因此,对内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化考虑应纳入决策中。[见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^{mmm} 原发性乳腺肿瘤的常规手术切除通常不适用于对新发 IV 期 (M1) 乳腺癌患者进行治疗。虽然没有生存获益,但可以考虑将其用于对原发肿瘤的局部控制。在这种情况下,关于原发肿瘤治疗的讨论必须个体化。

ⁿⁿⁿ 如果存在骨转移、预期寿命 ≥3 个月且肾功能充分,在化疗或内分泌治疗的同时,应加用地诺单抗、唑来膦酸或帕米膦酸二钠 (均同时补充钙和维生素 D) (1 类)。开始该治疗之前,患者应接受预防性口腔学的牙科检查。唑来膦酸的最佳给药方案为每 12 周给药一次。

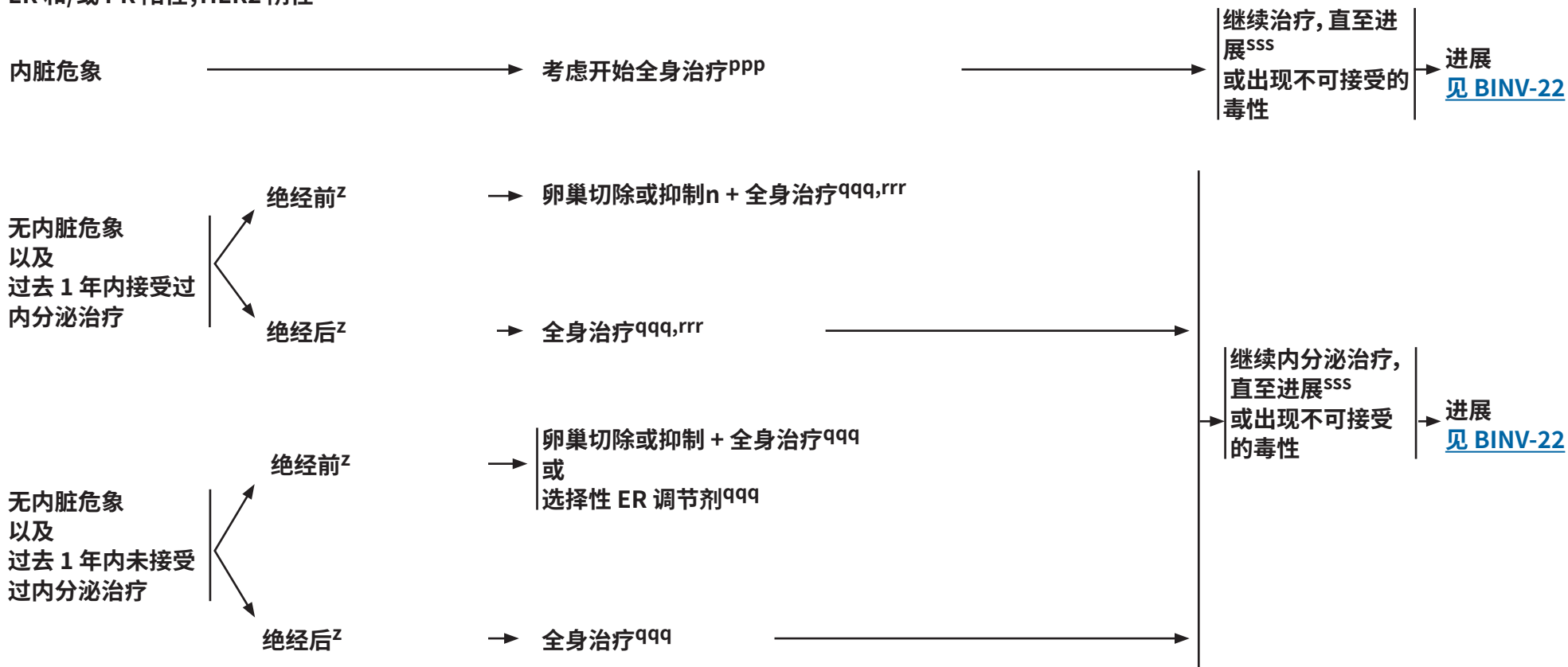
^{ooo} 建议对接受芳香化酶抑制剂治疗且有患骨质疏松症风险的患者 (例如,年龄 >65 岁,有家族史,长期使用类固醇) 进行骨密度基线评估。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗:
ER 和/或 PR 阳性;HER2 阴性^d



^d 见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^Z 见绝经的定义 (BINV-O)。

^{PPP} 见复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案 (BINV-Q)。

^{qqq} 见 ER 和/或 PR 阳性复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗 (BINV-P)。

^{rrr} 如果初始内分泌治疗期间出现进展, 则换用其他内分泌治疗选项。

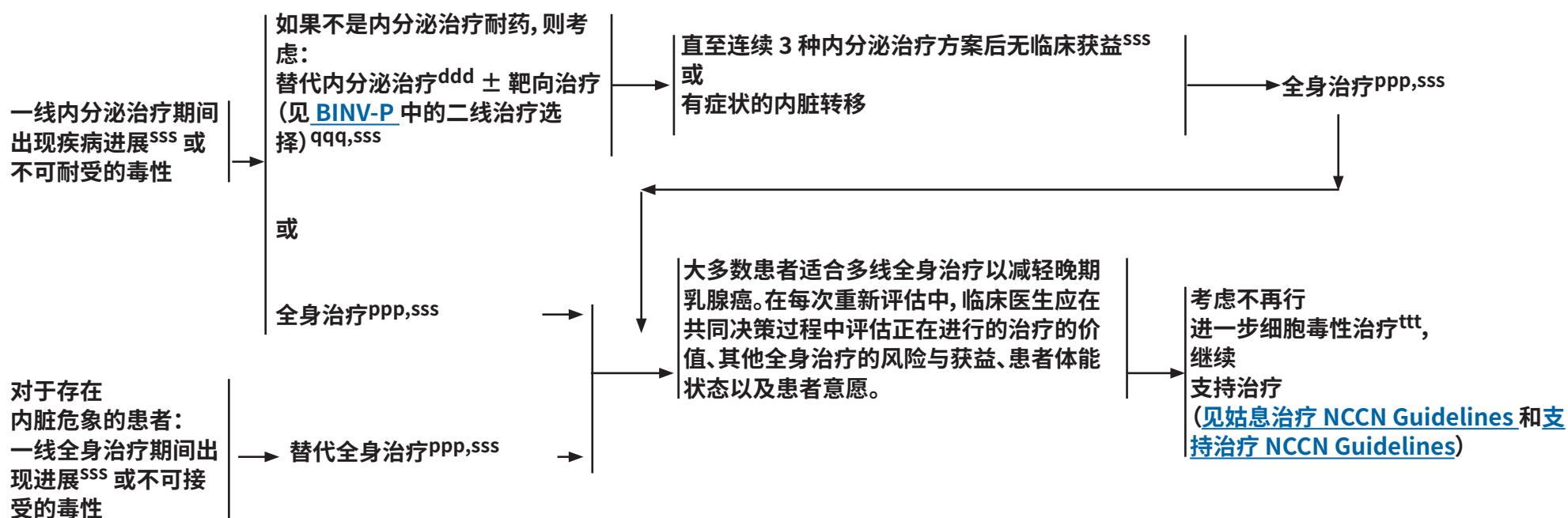
^{SSS} 见转移性乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗: ER 和/或 PR 阳性;HER2 阴性^{d,q}



^d 见生物标志物检测原则 ([BINV-A](#))。

^q 见男性(出生时为男性)乳腺癌的特别注意事项 ([BINV-J](#))。

^{ddd} ER 和/或 PR 结果存在假阴性可能,且原发灶与转移灶之间 ER 和/或 PR 结果可能不一致。因此,对于无内脏或无症状内脏转移患者,可以考虑伴随毒性较低的内分泌治疗,特别是临床特征预示为 HR 阳性肿瘤(如无病间隔期长、复发部位局限、疾病发展缓解、年龄较大)的患者。

^{PPP} 见复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案 ([BINV-Q](#))。

^{qqq} 见 ER 和/或 PR 阳性复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗 ([BINV-P](#))。

^{SSS} 见转移性乳腺癌的监测原则 ([BINV-S](#))。

^{ttt} 对于体能状态受损的患者,额外化疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。必须将患者的意愿考虑在内。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗:
ER 和/或 PR 阳性;HER2 阳性^d

全身治疗 + HER2 靶向治疗^{ppp,qqq}
或
内分泌治疗^{uuu} ± HER2 靶向治疗 (如为绝经前, ^z考虑
卵巢切除或抑制)^{qqq,vvv}

继续治疗, 直至进展^{sss}
或出现不可接受的毒性

进展
[见 BINV-24](#)

^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^z [见绝经的定义 \(BINV-O\)](#)。

^{ppp} [见复发性无法切除\(局部或区域\)或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)。

^{qqq} [见 ER 和/或 PR 阳性复发性无法切除\(局部或区域\)或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗 \(BINV-P\)](#)。

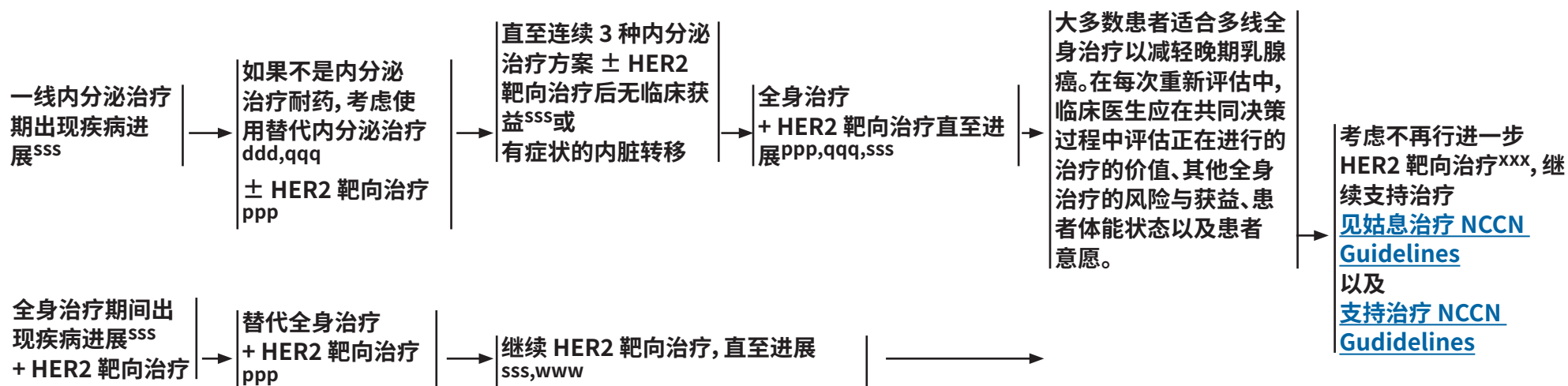
^{sss} [见转移性乳腺癌的监测原则 \(BINV-S\)](#)。

^{uuu} 如果在过去 1 年内接受过内分泌治疗, 考虑采用一种不同的内分泌治疗方案。

^{vvv} 对于绝经前患者, 单独使用他莫昔芬 (不行卵巢切除/抑制) + HER2 靶向治疗也是一种治疗选择。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

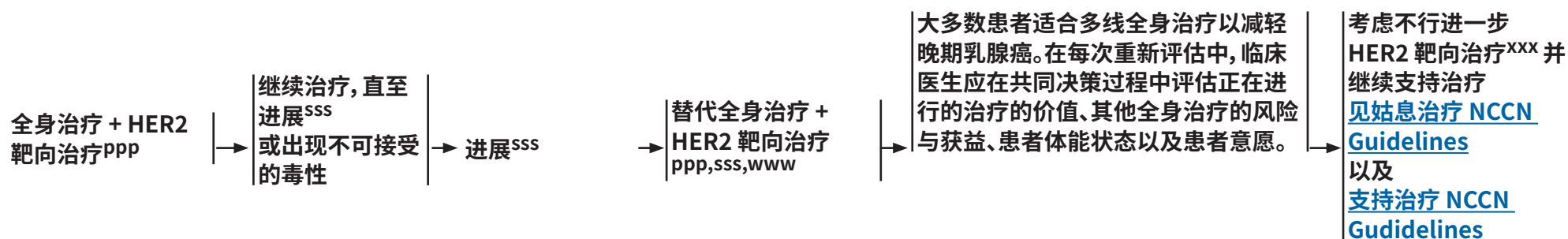
**复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗:
ER 和/或 PR 阳性;HER2 阳性^d**^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。^{ddd} ER 和/或 PR 结果存在假阴性可能, 且原发灶与转移灶之间 ER 和/或 PR 结果可能不一致。因此, 对于无内脏或无症状内脏转移患者, 可以考虑伴随毒性较低的内分泌治疗, 特别是临床特征预示为 HR 阳性肿瘤(如无病间隔期长、复发部位局限、疾病发展缓解、年龄较大)的患者。^{ppp} [见复发性无法切除\(局部或区域\)或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)。^{qqq} [见 ER 和/或 PR 阳性复发性无法切除\(局部或区域\)或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗 \(BINV-P\)](#)。^{SSS} [见转移性乳腺癌的监测原则 \(BINV-S\)](#)。^{www} 对于一线 HER2 靶向化疗后出现疾病进展的转移性乳腺癌患者, 继续予 HER2 靶向治疗。对于疾病得到长期控制的患者, 曲妥珠单抗的最佳给药持续时间尚不明确。^{xxx} 对于体能状态受损的患者, 额外 HER2 靶向治疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。必须将患者的意愿考虑在内。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗: ER 和/或 PR 阴性;HER2 阳性^d



^d 见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

PPP 见复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案 (BINV-Q)。

SSS 见转移性乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

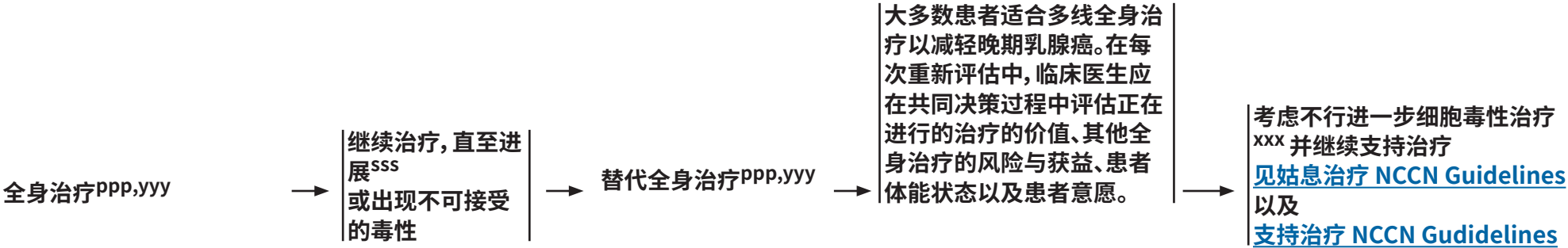
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

www 对于一线 HER2 靶向化疗后出现疾病进展的转移性乳腺癌患者,继续予 HER2 靶向治疗。对于疾病得到长期控制的患者,曲妥珠单抗的最佳给药持续时间尚不明确。

xxx 对于体能状态受损的患者,额外 HER2 靶向治疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。必须将患者的意愿考虑在内。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗：
ER 和/或 PR 阴性；HER2 阴性^d

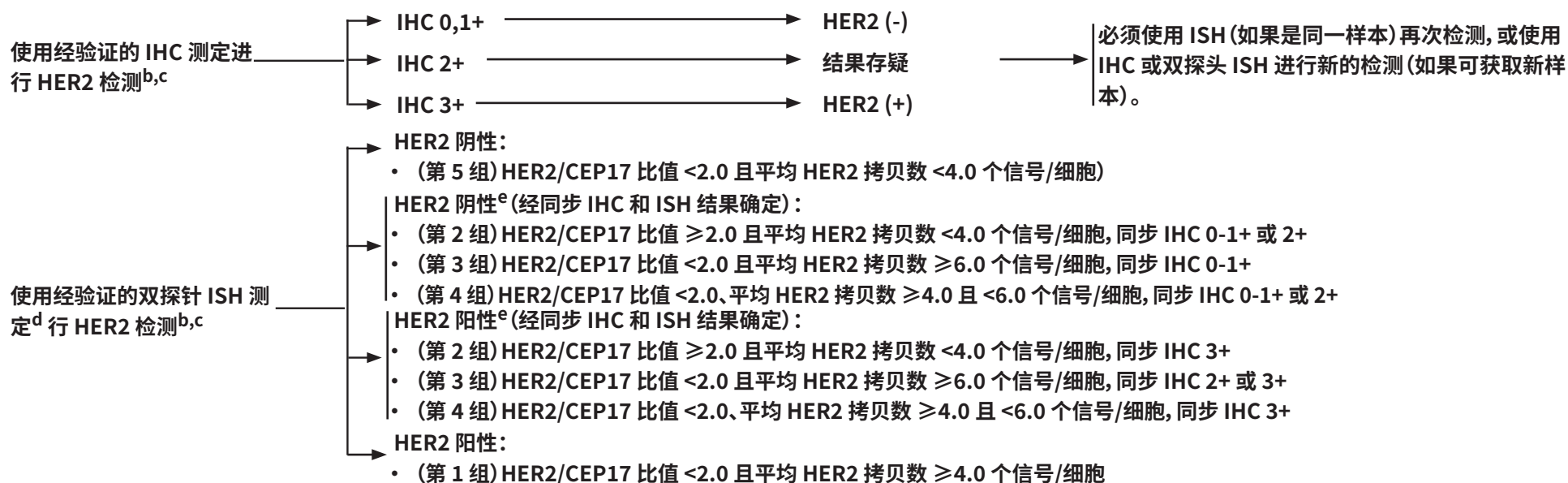


^d [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。
^{PPP} [见复发性无法切除\(局部或区域\)或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)。
^{SSS} [见转移性乳腺癌的监测原则 \(BINV-S\)](#)。
^{XXX} 对于体能状态受损的患者, 额外化疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。必须将患者的意愿考虑在内。
^{YYY} [见复发性无法切除\(局部或区域\)或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的附加靶向治疗和相关生物标志物检测 \(BINV-R\)](#)。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

生物标志物检测原则
HER2 检测^{a,b}

- 应使用 ASCO/CAP HER2 检测指南中概述的方法对所有新的乳腺癌原发灶或新的乳腺癌转移灶进行 HER2 检测。^a
- 如果病理学报告为 1 级(任何组织学类型)、纯粘液性、纯小管性或纯筛状癌, HER2 检测结果呈阳性, 则应再次审查病理结果并考虑重新行 HER2 检测或对 HER2 检测结果进行会诊讨论。^a
- 如果初始活检样本 HER2 检测结果呈阴性, 而初始样本欠佳(如存在微浸润癌、冷缺血时间或固定欠佳)、估计检测结果可能错误、或其它样本含有较高级别的形态学上与活检样本不同的癌症, 则考虑对后续的手术样本或其它额外样本进行重新检测, 以排除高级别癌症的异质性, 或将在其他方面利于临床决策。^a



^a NCCN 支持遵循 ASCO/CAP HER2 检测指南。“HER2 检测原则”经许可改编自 Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36:2105-2122.

^b 实验室必须参加 HER2 检测的质量保证认证计划。否则, 应将组织样本送至经认证的实验室进行检测。医疗保健系统和供应商必须合作以确保最高质量的检测。

^c 曲妥珠单抗辅助试验的证据表明, ISH 或 IHC 进行 HER2 检测在预测 HER2 靶向治疗的临床获益方面作用相似。

^d 单探针 ISH 检测不是首选推荐, 但如果使用该方法检测, 对于平均 HER2 拷贝数 ≥4.0 个信号/细胞且 <6.0 个信号/细胞的病例, 应基于同步 IHC 的最终结果, 如果 IHC 结果为 2+, 则应进一步行双探针 ISH 检测。

^e 对于 ISH 第 2-4 组, 最终 ISH 结果基于同步 IHC 审查, 如果 IHC 结果为 2+ (根据 2018 年 CAP/ASCO 更新建议), 则由第二位审查者对 ISH 检测进行重新评估。对于这些 ISH 组中最终报告为阴性结果者, 建议提供附加的报告注释。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

生物标志物检测原则
HR 检测

- 所有新诊断的原发性乳腺癌或新发转移性乳腺癌, 都应使用最新 ASCO/CAP HR 检测指南中概述的方法, 通过 IHC 法进行 HR (ER 和 PR) 检测。^f DCIS 应行 ER 检测 (无需 PR 检测)。
- 应使用 ER 检测以确定患者是否适合内分泌治疗。
 - ▶ ER 表达阳性的细胞占 1%-100% 的癌被视为 ER 阳性。认为 ER 阳性患者适合接受内分泌治疗 (适用于 DCIS 和浸润性癌)。
 - ▶ ER 阳性率在 1%-10% 之间的浸润性癌被视为 ER 弱阳性。关于内分泌治疗对该组患者的益处数据有限, 但其提示内分泌治疗可能有益, 因此认为这些患者适合接受内分泌治疗 (如上所述)。然而, 需要注意这组患者的异质性; ER 弱阳性癌的生物行为可能与 ER 阴性癌更为相似。在做出其它辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。
 - ▶ 染色 <1% 的癌症被视为 ER 阴性。尚未显示 ER 阴性癌症患者可因内分泌治疗获益。
- 实验室应具有标准操作程序, 以最大程度提高 ER 染色 <10% 或染色强度较弱病例检测结果的准确性和可重复性 (避免假阴性)。对于这类结果的病例, 应报告对照的状态。

- 对于浸润性癌, 通过 IHC 法检测 PR 有助于对癌症进行预后分类, 并可作为 ER 结果有可能为假阴性的病例的一个对照。ER 阴性、PR 阳性癌症患者可以考虑进行内分泌治疗, 但需要注意该组的数据有限。总体解释原则相同, 但应根据不同情况解释 PR 为阳性 (如果 1%-100% 的细胞存在核染色) 或阴性 (如果 <1% 或 0% 的细胞存在核染色)。
- 病理科医生在解释任何 ER 结果时, 应包括评估与每个病例的组织学结果是否一致。出现不寻常结果时, 临床医生应当注意并与病理科医生协作尝试解决 (如再次检测或会诊) 或解释非典型的报告结果。见下表。

ER IHC 评分/解释摘要

结果 (通过经验证的 IHC 分析法检测 ER 后)		解释/ 报告为:
核染色 0%-<1%		ER 阴性
核染色 1%-100%	核染色 1%-10%	ER 弱阳性 (及推荐意见)
	核染色 >10%	ER 阳性

ER 与组织学的相关性: 很不寻常的结果

很不寻常的 ER 阴性结果	很不寻常的 ER 阳性结果
非特殊类型的低级别浸润性癌 (也称为浸润性导管癌)	所有亚型的化生性癌
小叶癌 (经典型)	乳腺腺样囊性癌和其他唾液腺样癌
纯管状、筛状或粘液性癌	分泌性癌
包囊性乳头状和实体乳头状癌	伴顶浆分化的癌

^f Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38:1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563.

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



乳腺专用 MRI 检查原则

乳腺癌高危患者接受 MRI 筛查的指征[见乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines](#)。

人员、设施和设备

- 乳腺 MRI 检查应使用静脉对比剂增强扫描, 专业乳腺影像学团队实施并解释, 该团队应与多学科治疗小组合作。
- 乳腺 MRI 检查需要使用乳腺专用线圈, 由熟悉阅片最佳时序和其它技术细节的乳腺放射影像医生进行。影像中心应该有能力进行 MRI 引导下的穿刺取样和/或对 MRI 检查发现的结果进行影像引导定位。

临床适应症和应用

- 可用于分期评估, 以确定同侧乳腺癌范围、是否存在多灶或多中心性癌, 或在初诊时筛查对侧是否存在乳腺癌 (2B 类)。尚无高水平数据证明使用 MRI 有助于局部治疗的决策以改善局部复发或生存期。¹
- 可能有助于术前全身治疗前后乳腺癌的评估, 以确定肿瘤的范围、对治疗的反应以及是否可行保乳治疗。
- 对于乳房 X 线摄片、超声或体检中难以确定 (或无法充分确定) 的腋窝淋巴结转移 (cT0、cN+)、佩吉特氏病或浸润性小叶癌患者, 可能有助于确定其他临床隐匿性疾病。
- 乳腺 MRI 检查常有假阳性结果。手术决策不应仅基于 MRI 表现。建议对乳腺 MRI 发现的可疑区域进一步行组织取样。
- 对于先前诊断为乳腺癌患者的随访筛查, MRI 的价值尚不明确。一般仅考虑用于主要基于家族史模型推算、在其一生中患第二原发乳腺癌的风险 >20% 的人群, 例如存在乳腺癌遗传易感风险的人群。

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

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



生育能力和节育

[见青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#)

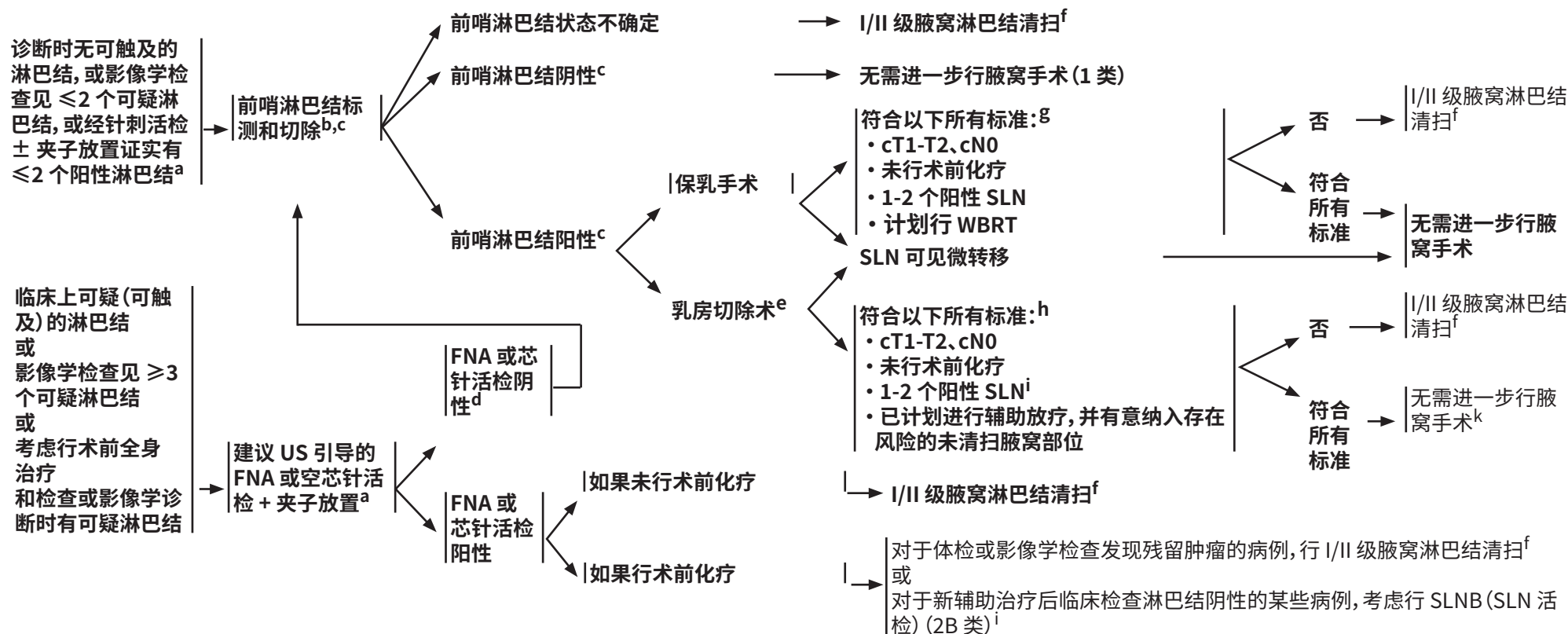
- 应告知所有绝经前患者化疗对生育的潜在影响,并询问其将来是否有生育意向。在化疗和/或内分泌治疗之前,应将未来可能有生育意向的患者转介生育专科医生,以根据患者的具体情况、疾病分期和生物学(决定治疗的紧迫性、类型和顺序)讨论选择方案。讨论的内容还包括保留生育能力的时机和持续时间、卵母细胞和胚胎冷冻保存以及其它不断发展的技术的选项、乳腺癌治疗完成后成功怀孕的可能性。
- 尽管化疗过程中或化疗后经常出现停经,但是大多数年龄小于 35 岁的患者在完成辅助化疗后 2 年内恢复月经。
- 月经状况和生育能力并非总是相互关联。月经不规律,尤其是服用他莫昔芬者,不一定代表没有生育能力。相反,月经正常并不代表一定具备生育能力。有关化疗后生育能力的数据十分有限。
- 患者在接受放疗、化疗、内分泌治疗期间,或在接受曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗期间或治疗完成后 6 个月内应避免怀孕。
- 尽管数据有限,但无论患者癌症 HR 状态如何,均不推荐使用基于激素的方法进行避孕。
- 其它节育方法包括使用宫内节育器(IUD)、屏障法、或对于将来无意怀孕者,行输卵管结扎或对其伴侣行输精管结扎术。
- 随机试验表明,对于绝经前乳腺癌患者(无论 HR 状态如何),辅助化疗期间给予 GnRH 激动剂治疗行卵巢抑制,可能保留卵巢功能,降低化疗诱发闭经的可能性。
- 有关 GnRH 激动剂治疗对 ER 阳性乳腺癌患者生育能力保护的历史经验较少,报告结果互相矛盾。
- 保乳治疗后进行哺乳并非禁忌。但是剩余乳房分泌的乳汁质和量可能不足,或可能缺乏某些所需的营养成分。不建议在化疗和内分泌治疗的积极治疗期间或曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗完成后 6 个月内哺乳。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



外科腋窝分期的注意事项



^a 如果在活检时用夹子夹住了一个阳性淋巴结, 在手术时应尽一切努力切除夹住的淋巴结。

^b SLN 标测注射可以在肿瘤周围、乳晕下、或皮下。

^c 可通过淋巴结多层切片苏木精和曙红 (H&E) 染色确定前哨淋巴结是否受累。细胞角蛋白免疫组化 (IHC) 可用于 H&E 模棱两可的病例。在临床决策时, 不推荐常规应用细胞角蛋白 IHC 染色确定淋巴结是否受累。

^d 如果化疗前腋窝临床阴性而化疗后前哨淋巴结阳性, 则考虑进行腋窝淋巴结清扫或进行多学科肿瘤团队讨论是否适合行腋窝放疗而不进一步手术。

^e 乳房切除术患者的数据有限。

^f 见腋窝淋巴结分期 (BINV-E)。

^g ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.

^h EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.

ⁱ ≥ 3 个阳性前哨淋巴结的数据有限。

^j 对于术前全身治疗之前显示为 N+ 的患者, 接受术前全身治疗后 SLNB 假阴性率 >10%。使用双示踪剂标记活检淋巴结以记录其切除情况, 以及切除 ≥3 个前哨淋巴结 (靶向腋窝淋巴结清扫术), 可改善假阴性率。(Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.)

^k 对于接受乳房切除术的患者, 如果初始为 cN0, SLNB 发现淋巴结阳性而未行腋窝淋巴结清扫, 对胸壁的放疗应包含存在风险的未清扫腋窝部位 ± RNI。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



腋窝淋巴结分期

如果患者适合行 SLNB, 则应行 SLNB, 这是腋窝淋巴结分期的首选方法
(见 [BINV-D](#))。

在缺乏确切数据证实生存率较高的情况下, 对于肿瘤预后特别良好的患者、选择辅助全身治疗和/或放疗可能不受影响的患者、老年患者、或存在严重合并症的患者, 实施腋窝分期是可选的。

仅在 II 级和/或 III 级腋窝淋巴结存在肉眼可见转移的病例, 才考虑施行范围达胸廓入口的 III 级腋窝淋巴结清扫。
若 II 级腋窝淋巴结不存在肉眼可见病变, 则淋巴结清扫应包括从背阔肌外缘到胸小肌内侧缘的腋静脉下方组织 (I/II 级)。

淋巴水肿是腋窝淋巴结手术治疗后因淋巴系统受损所致的潜在副作用。淋巴水肿的早期发现/诊断是优化治疗的关键。对于存在淋巴水肿危险因素的患者, 考虑在基线时行治疗前双臂测量。[请参见生存 NCCN Guidelines: 淋巴水肿 \(SLYMPH-1\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



对浸润性癌症和 DCIS 进行保乳手术 (BCS) 后的切缘状况建议

- 对保乳手术 (BCS) 的所有手术标本均应进行切缘评估。最佳切缘评估的要求包括：
 - ▶ 手术标本定位
 - ▶ 肉眼和切缘镜下状态的描述
 - ▶ 报告肿瘤与切缘最近的距离、方位及肿瘤类型 (浸润性癌或 DCIS)。
- 对于乳房 X 线摄片发现有微钙化的 DCIS, 应通过切缘分析和标本影像学检查证实完全切除。如不确定, 可考虑切除后行乳房 X 线摄片检查。
- 关于保乳治疗后阴性切缘, NCCN 专家组接受 2014 年 SSO/ASTRO 切缘指南¹中 I/II 期浸润性癌的定义, 以及 2016 年 SSO/ASTRO/ASCO 指南中对 DCIS 的定义。² 对于 BCS 后的 I 期或 II 期浸润性乳腺癌患者, 阳性切缘定义为“肿瘤上的墨迹”(任何浸润癌或 DCIS 细胞有墨迹)。这些患者通常需要进一步手术, 或再次切除以达到切缘阴性, 或行乳房切除术。如果再次切除在技术上可做到 BCS 并达到“肿瘤上无墨迹染色”, 则可沿初次切除标本阳性切缘的定位方向再次切除或沿原先的整个手术腔隙再次切除。可能有部分 III 期浸润性乳腺癌患者适合接受 BCS。对于这些患者, 将按类似定义对切缘状态进行评估。

导管原位癌 (DCIS)

- 对于接受 BCS 和 WBRT 治疗的纯 DCIS 患者, 所有切缘边距至少达 2 mm 的定量描述与同侧乳腺肿瘤复发 (IBTR, 与边距过窄有关) 的风险降低相关, 而并无证据支持常规获得大于 2 mm 切缘可以进一步改善预后。当切缘附近仅有微小或局灶 DCIS 浸润时, 应利用临床判断来权衡个体患者再次切除的风险和复发的风险。
- 对于接受单纯切除术 (未接受 WBRT) 治疗的 DCIS 患者, 无论切缘宽度如何, IBTR 的发生率均远远高于切除联合 WBRT 的患者, 即使是预定义为低风险的患者。尽管接受单纯切除治疗的最佳切缘宽度尚不清楚, 但其至少应为 2 mm, 一些证据表明, 切缘宽度大于 2 mm 可改善 IBTR 发生率。
- 导管内原位癌伴微浸润 (DCIS-M) 定义为浸润性病灶大小 ≤1 mm; 考虑最佳切缘宽度时, 应参照 DCIS 切缘的定义 (>2 mm)。鉴于 DCIS-M 主要是由 DCIS 组成, 该病灶的全身治疗更接近参照 DCIS 的治疗模式, 而非浸润性癌。

[续](#)

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

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

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



对浸润性癌症和 DCIS 进行 BCS 后的切缘状况建议

浸润性乳腺癌

- 对于具有 DCIS 成分的浸润性乳腺癌, 无论 DCIS 范围如何, “肿瘤无墨染”的阴性切缘定义应基于浸润性切缘指南。这种情况下, 无论对 DCIS 还是浸润性癌细胞, 均建议使用“肿瘤无墨染”, 主要是因为这些病灶的自然病史、治疗和转归与浸润性癌症(而非 DCIS)更相似。对于特别具有挑战性的病例, 临床判断和与病人的讨论应在常规再次切除之前进行。
- 这些切缘建议不能直接用于接受 APBI 的患者,¹ 关于这部分患者局部复发的数据更有限。此外, 应在逐个研究个案的基础进行个体化临床判断, 进行术后乳房 X 线摄片以确定残留钙化和临床病理因素(如切缘附近病灶的定量范围、是否存在广泛导管内成分(EIC))、³根据发病年龄是否年轻、是否多个切缘过近, 以帮助确定 IBTR 风险可能增加、并因此可能通过选择再切除获益的患者。
- 对于接受 BCS 后, 镜下局灶切缘阳性(无 EIC)的浸润性乳腺癌患者,³可考虑对瘤床进行较高剂量推量照射, 因为通常对复发风险较高的患者, 建议对瘤床进行推量照射。[见 BINV-I](#)。

	肿瘤无墨染	2 mm 切缘	无需切缘
浸润性乳腺癌	X		
浸润性乳腺癌 + DCIS	X		
浸润性乳腺癌 + 广泛 DCIS	X		
纯 DCIS		X	
DCIS 伴微浸润		X	
手术切缘处的纯 LCIS*			X
手术边缘处的非典型性病变			X

*对于多形性 LCIS, 切缘的最佳宽度尚不清楚。

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

³ EIC 定义为 DCIS 占肿瘤体积 >25%、DCIS 超出浸润性癌扩展至周围正常乳腺实质的浸润性导管癌。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项

需要放疗的保乳治疗禁忌证包括：

绝对禁忌证

- 妊娠期间放疗
- 弥漫性可疑或貌似恶性的微钙化
- 病灶范围广泛, 不可能通过单个区域或节段乳腺组织的局部切除获得阴性切缘及满意的美容效果
- 弥漫性阳性病理切缘^a
- *ATM* 基因纯合子突变 (双等位基因失活) (2B 类)

相对禁忌证

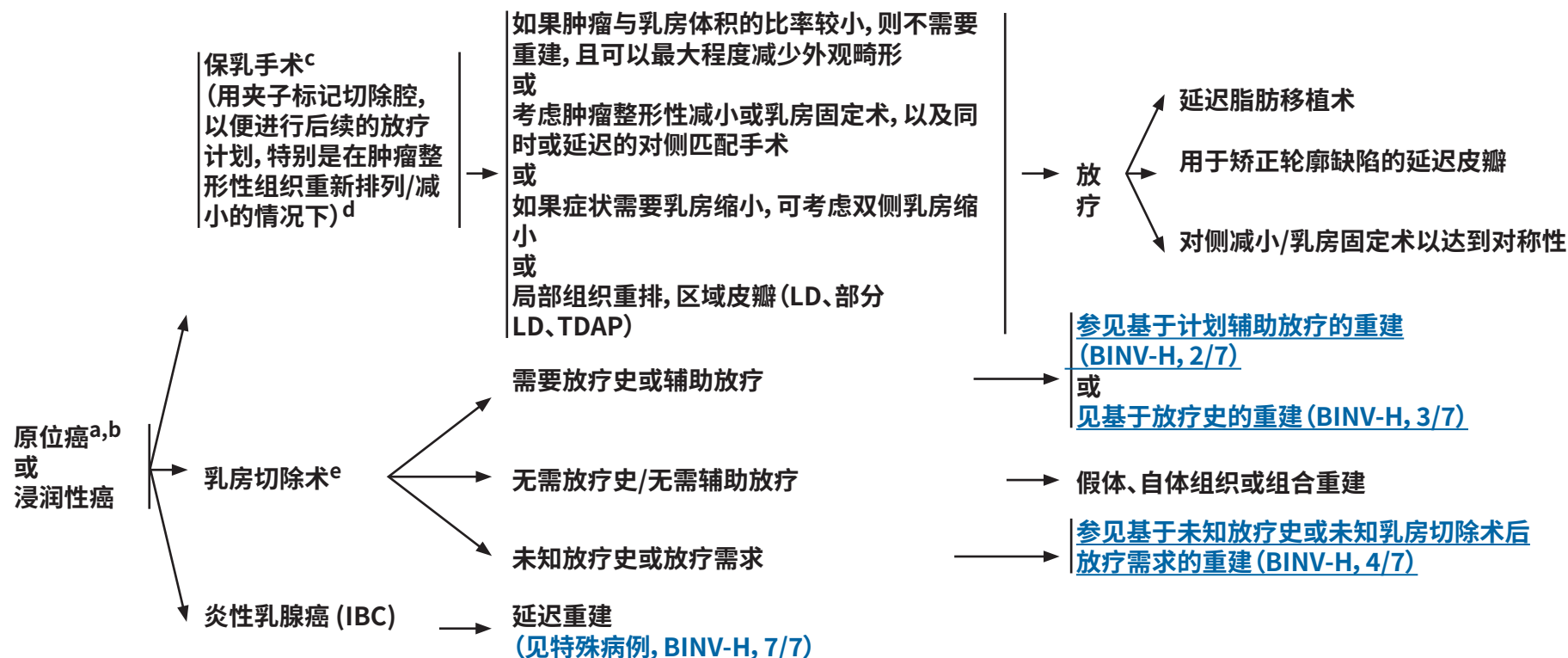
- 既往接受过胸壁或乳腺放疗; 必须知晓处方剂量和体积
- 累及皮肤的活动性结缔组织病 (尤其是硬皮病和狼疮)
- 持续阳性病理切缘^a
- 已知或疑似有乳腺癌遗传倾向的患者:
 - ▶ 接受保乳治疗的患者, 同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加
 - ▶ 可考虑行预防性双侧乳腺切除以降低风险
(见遗传/家族性高风险评估 [NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#))
- ▶ 已知或疑似有李-佛美尼综合征 (2B 类)

^a参见浸润性癌和 DCIS 进行 BCS 后的切缘状况建议 (BINV-F)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术后乳房重建原则



^a 见乳房重建的一般原则 (BINV-H, 5/7)。

^b 见影响重建选择的患者因素 (BINV-H, 6/7)。

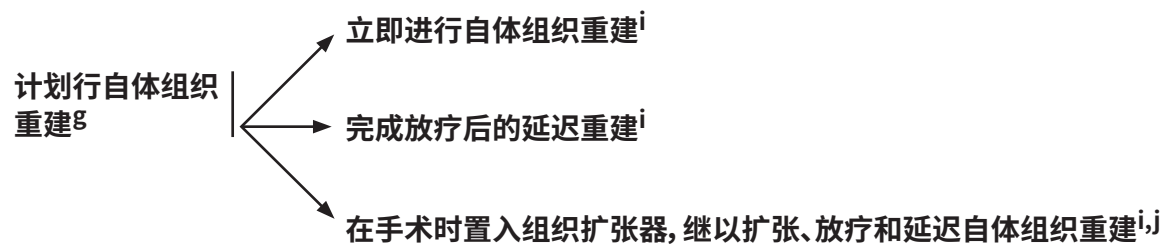
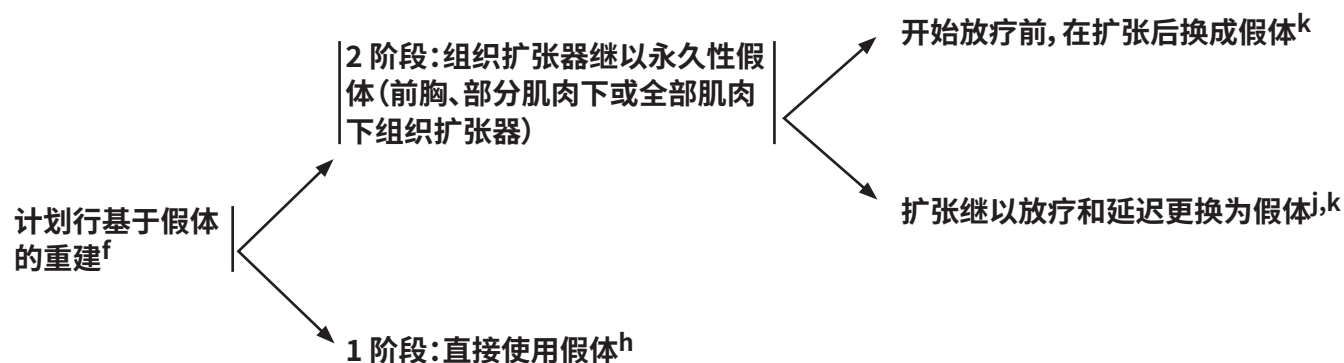
^c 应在术前对 BCS 后可能的美观效果加以评估。在切除本身可能造成外观效果无法接受时, 保乳整形技术可扩大保乳手术方案的适用范围。采用这些保乳整形技术可以降低对乳房切除的需求, 减少二次手术的需求, 从而尽量减少乳房畸形。应告知患者切缘阳性的可能性以及可能需要进行二次手术, 这可能包括要么是分段再次切除, 或是伴或不伴乳头缺损的乳房切除术。应进行系统的肿瘤整形性减小标本定位, 以及关于组织重排的高度详细的手术记录。加强放射肿瘤学团队和重建团队之间的沟通, 对于放射治疗计划中的推量腔定位是必要的 (Shah C, et al. Ann Surg Oncol 2018;25:2509-2511)。

^d 如果术前切缘状态不明确 (小叶性、多灶性/中心性), 可考虑阶段性部分乳房切除术重建 (肿瘤整形手术)。

^e 不论是何种乳房切除术, 都存在局域癌症复发的风险, 有证据表明, 在这方面, 保留皮肤或保留皮肤或乳头的乳房切除术可能等同于标准乳房切除术。患者接受保留皮肤的乳房切除术后, 仍应按照与标准乳房切除术相同的选择标准进行乳房切除术后放疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

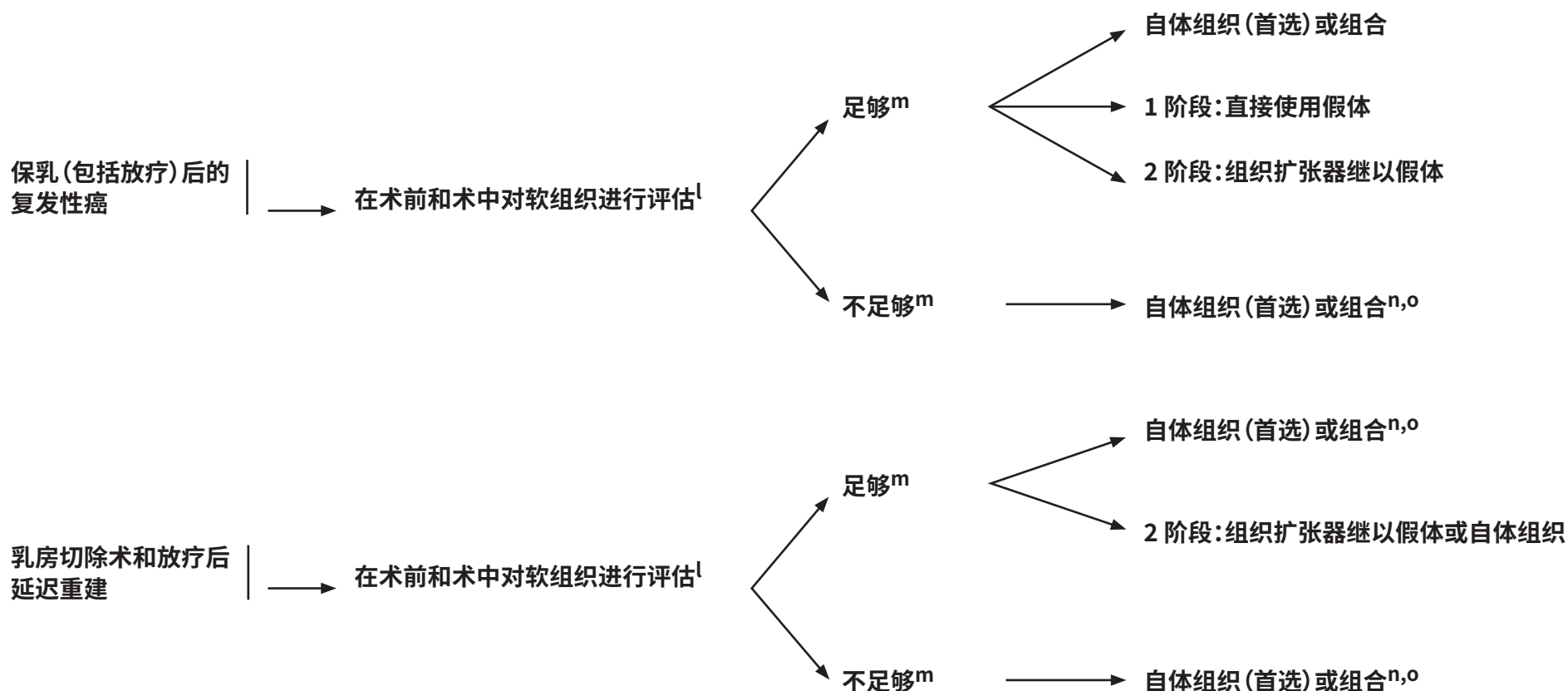
**术后乳房重建原则****基于计划的辅助放疗的重建^{a,b}**^a 见[乳房重建的一般原则 \(BINV-H, 5/7\)](#)。^b 见[影响重建选择的患者因素 \(BINV-H, 6/7\)](#)。^f 在放疗的情况下, 假体发生囊性挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险在统计学上显著增加。^g 常见的自体组织供体部位包括腹部 (即 DIEP、MS-TRAM、SIEA、游离 TRAM、带蒂 TRAM)、臀区 (即 SGAP、IGAP)、大腿 (即 TUG、VUG、DUG、PAP) 或背部 (即 LD、TDAP)。^h 根据术前尺寸和下垂程度、患者对术后尺寸的期望以及术中对皮肤和软组织质量和灌注的评估来决定, 并考虑患者特定的相对禁忌症 (如吸烟、肥胖) 来决定采用单阶段还是双阶段方法。可能会出现愈合问题, 并延迟放疗的开始。ⁱ 考虑将自体组织重建推迟到放疗完成之后, 因为对皮瓣进行放疗可能导致美观效果损失和/或脂肪坏死。^j 由于可能存在需要进行对侧收缩的情况, 为了确定对侧组织扩张器的体积是否会影影响放疗治疗计划, 可能有必要进行放射肿瘤科会诊。如果预期接近深部切缘或深部切缘呈阳性, 也应进行放射肿瘤学咨询, 因为这可能影响扩张器的最佳置入位置 (胸前与胸下)。^k 应安排好将组织扩张器更换为假体的时间, 以避免辅助放疗出现任何延迟。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术后乳房重建原则

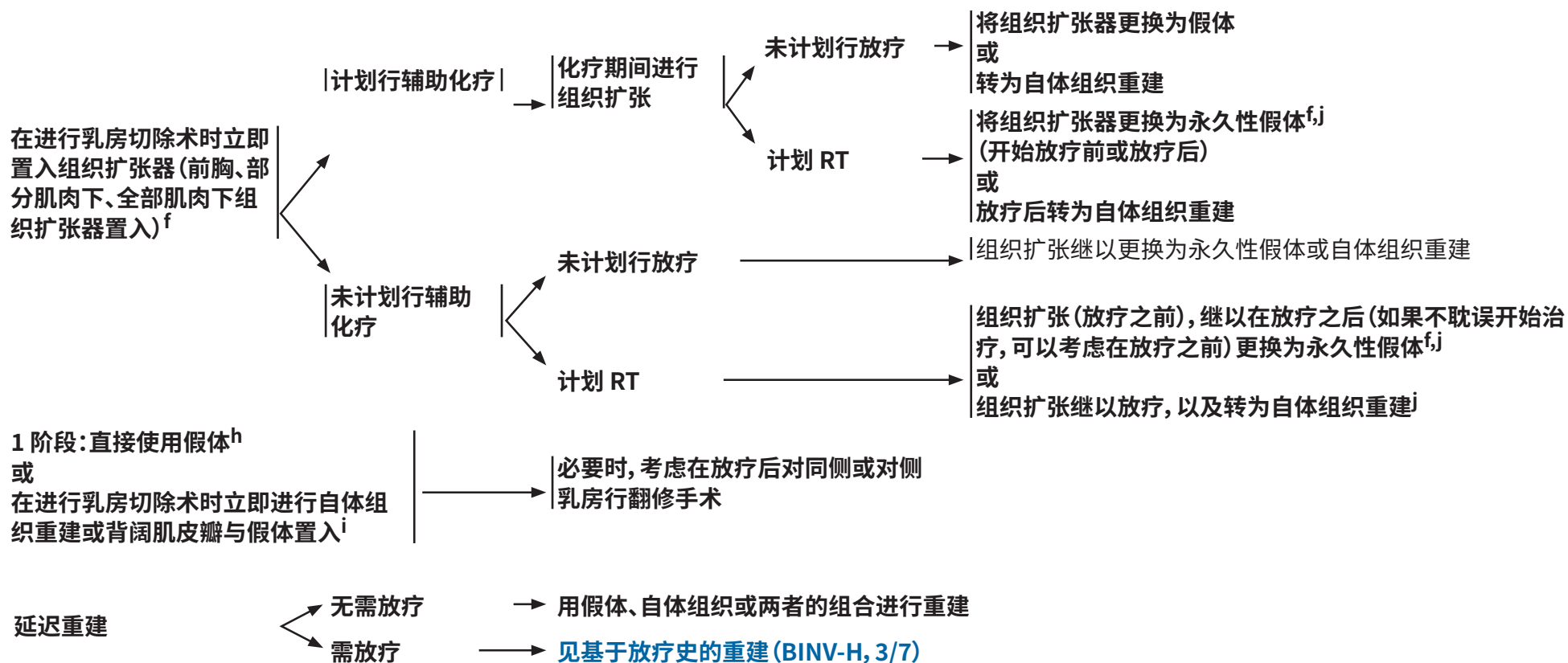
基于放疗史的重建^{a,b}^a. [见乳房重建的一般原则\(BINV-H, 5/7\)](#)。^b. [见影响重建选择的患者因素\(BINV-H, 6/7\)](#)。^l 评估包括临床检查, 也可能包括评估灌注的术中技术。^m 对于有乳腺放疗史的患者, 基于假体的重建会显著增加假体发生囊性挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险。ⁿ 对于既往接受过放疗的患者, 在假体中加入背阔肌皮瓣可缓解许多上述影响。^o 在延迟重建的患者中, 即使增加背阔肌皮瓣, 软组织也往往有限。因此, 如果永久性假体不能置入在背阔肌皮瓣下, 可能需要进行背阔肌皮瓣 + 组织扩张器置入。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术后乳房重建原则

基于没有或未知放疗史或未知乳房切除术后放疗需求的重建^{a,b}^a见[乳房重建的一般原则\(BINV-H, 5/7\)](#)。^b见[影响重建选择的患者因素\(BINV-H, 6/7\)](#)。^f在放疗的情况下,假体发生囊性挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险在统计学上显著增加。^h根据术前尺寸和下垂程度、患者对术后尺寸的期望以及术中对皮肤和软组织质量和灌注的评估来决定,并考虑患者特定的相对禁忌症(如吸烟、肥胖)来决定采用单阶段还是双阶段方法。可能会出现愈合问题,并延迟放疗的开始。ⁱ考虑将自体组织重建推迟到放疗完成之后,因为对皮瓣进行放疗可能导致美观效果损失和/或脂肪坏死。^j由于可能存在需要进行对侧收缩的情况,为了确定对侧组织扩张器的体积是否会影响放疗治疗计划,可能有必要进行放射肿瘤科会诊。如果预期接近深部切缘或深部切缘呈阳性,也应进行放射肿瘤学咨询,因为这可能影响扩张器的最佳置入位置(胸前与胸下)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



术后乳房重建原则

乳房重建的一般原则

- 任何接受乳腺癌手术治疗的患者均可选择乳房重建。应该对所有接受乳腺癌治疗的患者进行有关适合其各自临床情况的乳房重建方案普及。但是, 乳房再造不应影响适当的癌症手术治疗或该疾病的适当手术治疗范围。应在合理的时间范围内, 与一位重建外科医师协作讨论并由其实施手术治疗。乳房重建过程不应左右疾病适当的手术治疗时机和范围。乳房重建的可用性 or 可操作性不应造成延误或拒绝适当的手术干预。
- 一些患者可能不选择在乳房切除术后重建。应向所有患者提供单独接受乳房切除术联合手术优化闭合的选择, 作为重建综合讨论的一部分。在这种情况下达到最佳结果可能需要在初次乳房切除术之外另行手术。影响重建选择的患者因素见 [BINV-H \(6/7\)](#)。
- 对重建方案的选择基于对癌症治疗、患者身体习惯、肥胖、吸烟史、合并症和患者意愿的评估。吸烟和肥胖 (WHO 2 类和 3 类) 使各类乳房重建术 (无论是使用假体还是假体皮瓣或自体皮瓣) 的术前并发症风险增加。应向有这些风险因素的患者告知他们在乳房重建后出现并发症的风险增加, 包括供体部位并发症/疝气和腹壁隆起、愈合延迟、乳房切除术皮瓣坏死、全皮瓣失败 (肥胖) 和假体失败 (吸烟)。
- 如果作为癌症治疗的一部分, 已将乳头-乳晕复合体 (NAC) 切除, 则应向患者提供乳头乳晕重建。有各种技术可用于乳头重建。三维 (3-D) 纹身可以为患者提供一项 NAC 重建的选择。
- 此外, 若患者在乳腺癌治疗完成后对美容效果不满意, 应向其提供重建手术会诊。
- 已知携带会增加乳腺癌风险的基因突变的患者, 可能会选择接受双侧预防性乳房切除术并进行重建。可以用假体、自体组织或假体与自体组织的组合进行重建。
- 保留皮肤的乳房切除术应该由经验丰富的乳腺手术团队来实施, 这一团队应以团结协作、多学科参与的方式进行工作, 如指导选择适合保留皮肤的乳房切除术患者、决定重建术相对于辅助治疗的最佳顺序、以及通过切除术获得适当的手术切缘。
- 乳房重建后可能需要进行翻修手术。这可能包括脂肪移植、乳房固定术、直接切除/抽吸辅助脂肪切除、对侧手术 (在单侧重建的情况下) 等手术。在重建前应告知患者, 可能需要进行翻修手术。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术后乳房重建原则

影响乳房重建的患者因素

- 乳房重建是选择性的, 患者可以选择不进行乳房重建。个体患者在术前具有各种因素, 这些因素可能影响重建的选择、并发症的风险、供体部位的发病率和美学效果。必须对这些因素中的每一项加以考虑, 同时还要考虑患者的期望, 以选择最佳的重建方法。
- 患者期望
 - ▶ 在提供给患者各种选择后, 患者可能对其中一种重建形式有强烈倾向。应共同制定乳房重建决策。
- 医学合并症
 - ▶ 医学合并症可能使一些患者无法进行较长时间的重建手术(如自体组织重建)。
 - ▶ 选择重建方法时应考虑患者的合并症。
 - ▶ 糖尿病控制不佳是假体和自体组织重建术后并发症的一个风险因素。
 - ▶ 应对患者进行个人或家族易栓症筛查。易栓症可能导致显微外科重建失败或血栓栓塞事件。
- 烟草使用
 - ▶ 吸烟与伤口愈合延迟、乳房切除术皮瓣坏死、保留乳头的乳房切除术中的 NAC 坏死、感染和基于假体的重建失败的风险增加有关。在游离皮瓣重建中, 吸烟会增加供体并发症的风险。应鼓励患者在重建前停止吸烟。
 - ▶ 尚没有明确的证据表明吸烟会增加游离皮瓣乳房重建中微血管血栓形成的风险。
- 乳房尺寸/形状
 - ▶ 如果患者有明显的巨乳症或下垂症, 可以考虑采用缩小式的乳房切除术, 结合基于假体或自体组织的重建, 或是肿瘤整形缩小技术。
 - ▶ 如果优先考虑保留体积, 假体的体积限制可能会使巨乳症患者无法进行可接受的重建。
- BMI
 - ▶ BMI 明显升高的患者可能会因自体重建, 使感染性并发症和血清肿以及供体部位并发症的风险增加, 包括愈合延迟和疝气形成。可立即进行重建, 但如果患者有动力进行减重, 也可考虑延迟重建。如果乳房较大/下垂, 可考虑行肿瘤整形缩小技术。
- 乳房假体相关的间变性大细胞淋巴瘤 (BIA-ALCL)
 - ▶ 某些类型的带纹理的乳房假体与 BIA-ALCL 之间存在关联。风险似乎因纹理制作方法的的不同而不同。过去或现在有带纹理假体置入史的患者应与其重建外科医生进行随访。
[见 T 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。](#)

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术后乳房重建原则

特殊情况

- 保留乳头的乳房切除术
 - ▶ 从经验来看, 为了治疗癌症, 在进行保留皮肤的乳房切除术时, 会牺牲掉 NAC。但是, 对于有经验的多学科团队严格选择的癌症患者, 也可选择保留 NAC 的术式。回顾性数据支持在早期乳腺癌、DCIS、降低风险手术以及一些局部晚期浸润性癌症(即对术前化疗有完全临床缓解和乳头未受累)中采用保留 NAC 的手术。术前存在乳头受累的临床或放射影像学证据的患者(包括佩吉特氏病、与恶性肿瘤相关的出血性乳头溢液、IBC 和/或影像学结果提示乳头或乳晕下组织受恶性病变累及), 禁忌保留乳头。务必行乳头切缘评估, 并且应清楚地标识乳头切缘。在决定行保留 NAC 的乳房切除术时, 还应考虑术前乳房的大小、形状和乳头位置。乳房体积小至中等, 乳头位置良好的患者是理想候选者。对于乳房较大或明显下垂的患者, 只要不耽误肿瘤治疗, 在特定情况下, 可以通过使用各种缩小模式或延迟技术来增加 NAC 灌注(以立即或延迟的方式), 从而提供保留 NAC 的乳房切除术。术中对 NAC 灌注的评估也应指导作出保留或移除 NAC 的决定。
 - ▶ 应告知患者存在愈合延迟、乳头坏死、色素丧失、感觉丧失、投射丧失, 以及随后需要切除 NAC 的风险。
- 炎性乳腺癌
 - ▶ 由于一些原因, IBC 乳房切除术后延迟重建仍然是临床标准。切除受累皮肤的需要否定了保留皮肤的乳房切除术对于立即重建的获益, 而且局部和远处复发率高, 需要及时全面的区域淋巴结照射, 这在技术上可能更具挑战性, 或者在立即重建后会受到延迟。
 - ▶ 多模式治疗方面的进展提高了 IBC 患者的 5 年生存率, 证明有理由进行临床研究, 以确定立即重建是否适合某些 IBC 患者, 但目前尚不清楚预后情况, 也不清楚预测这些预后的临床特征有哪些。
 - ▶ 在不常见的临床情况下, 进行乳房切除术时的皮肤切除程度阻碍了原发或局部闭合, 有必要用自体组织重建胸壁缺损, 同时也可以完成立即重建。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

优化个体化治疗的实施

- 个体化放疗的计划和实施非常重要。
 - ▶ 应常规采用基于三维 CT 的治疗计划, 来勾画靶区及邻近危及器官。
 - ▶ 乳房/胸壁和淋巴结区的放疗通常使用单一能量或混合能量光子 ± 电子进行递送。
 - ▶ 使用楔形物等补偿器、分段正向规划和调强放疗 (IMRT) 可以实现更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织。
 - ▶ 其他技术, 如呼吸控制 (深吸气-屏气)、俯卧位、和心脏阻滞也可用于尝试进一步减少心脏、肺部和邻近正常组织的剂量。
 - ▶ 每周进行一次影像学检查, 以验证治疗摆位的一致性。当使用某些技术 (即俯卧位乳房) 时, 更频繁的影像学检查可能是合适的。不建议标准化使用每日影像学检查。
 - ▶ 行内乳淋巴结放疗时, 应使用剂量-体积直方图 (DVH) 来评估剂量限制、正常组织 (即心脏、肺) 的剂量以及计划靶区 (PTV)。
- 有化疗指征时, 通常在化疗后行放疗。

全乳放疗

- 靶区界定为存在风险的乳房组织。
- 放疗剂量:
 - ▶ 全乳应接受 40-42.5 Gy/15-16 f 的大分割剂量; 在某些情况下, 可考虑 45-50.4 Gy/25-28 f。
 - ▶ 对复发风险较高的患者, 建议对瘤床进行推量照射。典型的推量照射剂量方案为 10-16 Gy/4-8 f。
- 可采用纵向电子、光子或近距离放疗实施乳房肿瘤切除腔推量治疗。
- 在 pTis/T1/T2/N0 BCS 后年龄 >50 岁的选定患者中, 可考虑采用 5 次 (每周一次) 28.5 Gy 的超大分割 WBRT, 尽管对于这种方案, 尚不清楚进行推量治疗的最佳分割方案。^{a,b}
- 使用这种方案时, 必须进行三维规划, 以尽量减少不均匀性和心脏和肺部暴露。

^a 或者, 可以考虑 26 Gy/5 次, 1 周内完成, 尽管该方案尚未获得超过 5 年的局部复发或毒性数据。[Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.]

^b Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2020;38:3261-3272.

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

胸壁放疗(包括乳房重建)

- 靶区包括同侧胸壁、乳房切除术的瘢痕以及淋巴引流区域(有指征时)。
 - ▶ 根据患者是否已经接受了乳房重建,采用光子和/或电子治疗的多种技术是合理的选择。
 - ▶ 应特别考虑填充材料的使用以保证合适的皮肤剂量,特别是在 IBC 的情况下。
 - ▶ 放疗剂量:
 - ◇ 剂量为胸壁 45-50.4 Gy/25-28 f ± 疤痕推量 1.8-2 Gy/f, 至总剂量约为 60-66 Gy。
- 可以使用电子或光子(有或没有填充材料)进行胸壁疤痕推量治疗。

区域淋巴结放疗

- 对于锁骨旁和腋窝淋巴结的照射,很大程度取决于患者的解剖情况。
- 在考虑行区域淋巴结放疗时,应标示出区域淋巴结的轮廓。请参阅乳房图谱,了解标示轮廓指南。^{c,d}
- 放疗剂量:
 - ▶ 区域淋巴结照射野的剂量为 45-50.4 Gy/25-28 f。
 - ▶ 可以对尚未手术处理的严重受累或肿大的淋巴结(即内乳或锁骨)进行补充性放疗推量治疗。

放疗联合术前或辅助全身治疗

- 对于接受术前全身性治疗的患者,辅助放疗基于诊断时(术前全身治疗之前)的最大疾病分期(即临床分期、病理分期、肿瘤特征)和术前全身治疗后的病理结果。
- 放疗和全身性治疗的顺序:
 - ◇ 有化疗指征时,通常在化疗后行放疗。然而,
 - CMF(环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶)和放疗可同步进行,也可先给予 CMF。
 - 卡培他滨应在放疗完成后给药。
 - 奥拉帕利应在放疗完成后给药。
 - ◇ 现有数据表明,内分泌治疗加序贯或同步放疗是可以接受的。由于联合治疗的副作用,可能首选在放疗完成时开始内分泌治疗。
 - ◇ 辅助 HER2 靶向治疗 ± 内分泌治疗可与放疗同时进行。

^c Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114:3-10.

^d Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:257-265.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

部分乳房加速照射 (APBI)

- APBI 研究表明, 对于某些低危早期乳腺癌患者, APBI 的局部控制率与标准 WBRT 治疗相当。但是, 一些研究表明, 使用外部射束照射方法的 APBI 的美容效果不如标准 WBRT。随访有限, 研究仍在进行中。
 - ▶ 鼓励患者参加临床试验。
 - ▶ NCCN 专家组建议对任何 BRCA 阴性且符合 2016 ASTRO 标准的患者行 APBI。2016 ASTRO 标准将年龄 ≥ 50 岁的患者定义为“适合”APBI, 如果:
 - ◇ 浸润性导管癌, 测量 ≤ 2 cm (pT1 乳腺癌), 阴性切缘边距 ≥ 2 mm, 无 LVI, ER 阳性; 或
 - ◇ 低/中度核分级, 复查发现 DCIS 测量大小 ≤ 2.5 cm, 阴性切缘宽度 ≥ 3 mm。
- 放疗剂量:

方案	方法	参考文献
30 Gy/5 f QOD (首选)	外部射束放疗 (EBRT) ^e	Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. <i>Eur J Cancer</i> 2015;51:451-463. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2020;38:4175-4183.
40 Gy/15 f	EBRT	Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2017;390:1048-1060.
34 Gy/10 f BID	气囊/间质	Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after BCS for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. <i>Lancet</i> 2019;394:2155-2164.
38.5 Gy/10 f BID	EBRT	Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2019;394:2165-2172.

^e 方案要求进行 IMRT。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



男性(出生时的性别)乳腺癌的特别注意事项

已经制定 NCCN 建议, 尽可能包括所有性别身份的个人。在本页中, 术语男性和女性是指出生时的性别。

- 很少有临床试验包括男性乳腺癌。¹因此, 有关男性乳腺癌治疗的建议通常从针对女性乳腺癌的临床试验结果中推断而来。
- 尽管男性和女性乳腺癌在生物学和临床上存在一些差异, 但是男性乳腺癌的治疗总体上与女性乳腺癌相似, 以下为男性患者相关的特别注意事项:²
 - ▶ 遗传学: NCCN 专家组建议对所有乳腺癌男性考虑进行基因检测 ([见遗传/家族高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#))。
 - ▶ 乳房手术: 从历史上看, 乳腺癌男性患者更常接受乳房切除术, 而非保乳手术。但是, 越来越多的男性接受保乳治疗, 不断有新的数据表明, 男性保乳手术与乳房切除术的效果相当, 并且安全可行。男性患者行保乳与乳房切除术的决定应基于与女性相似的标准。²⁻⁹
 - ▶ 腋窝淋巴结手术: 与女性患者相同, 临床腋窝淋巴结阴性的男性乳腺癌患者应行 SLNB。^{2,4}
 - ▶ 放疗: 男性乳腺癌患者乳腺癌术后放疗指征与女性乳腺癌患者相同。^{2,5,10,11}
 - ▶ 分子学检测的用途: 关于使用分子学检测评估乳腺癌男性预后和预测化疗获益的数据有限。² 现有数据表明, 21 基因测定复发评分可为乳腺癌男性患者提供预后信息。^{12,13}
 - ▶ 术前/辅助全身治疗: 根据女性乳腺癌指南, 建议对男性乳腺癌患者行化疗 ± HER2 靶向治疗。² 乳腺癌男性辅助内分泌治疗选择包括他莫昔芬治疗 5-10 年, 或者如果存在他莫昔芬禁忌证, 则使用 GnRH 类似物加一种芳香化酶抑制剂。对于男性患者, 与他莫昔芬单药治疗相比, 一种芳香化酶抑制剂单药辅助治疗的结局较差, 这可能是由于雌二醇抑制不足所致, 因此不推荐使用。^{2,14-17}
 - ▶ 早期乳腺癌治疗后的随访: 只有有限的数据支持对男性进行乳腺癌筛查。² NCCN 专家组推荐, 接受 GnRH 类似物辅助治疗的男性乳腺癌患者, 应检测基线骨密度, 然后每 2 年评估一次。对于骨密度降低者, 应根据标准指南进行管理。¹⁸
 - ▶ 晚期乳腺癌的全身治疗: 男性晚期乳腺癌患者的治疗与女性患者相似; 但是, 当使用芳香化酶抑制剂时, 首选同时使用 GnRH 类似物。² 现有数据表明, 男性患者中氟维司群单药治疗的效果与女性患者中相似。¹⁹ 尚未在男性乳腺癌患者的临床试验中对新药如 CDK4/6 抑制剂联合一种芳香化酶抑制剂或氟维司群、mTOR 抑制剂和 PIK3CA 抑制剂等进行评估。但是, 现有现实世界数据表明其疗效和安全性相当, 因此, 基于主要由晚期乳腺癌女性患者参与的研究数据推断, 推荐男性患者接受这些药物治疗是合理的。关于男性晚期乳腺癌患者的化疗、HER2 靶向治疗、免疫治疗和 PARP 抑制剂的指征和建议, 与女性晚期乳腺癌患者的指征和建议相似。¹

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

BINV-J

1/2

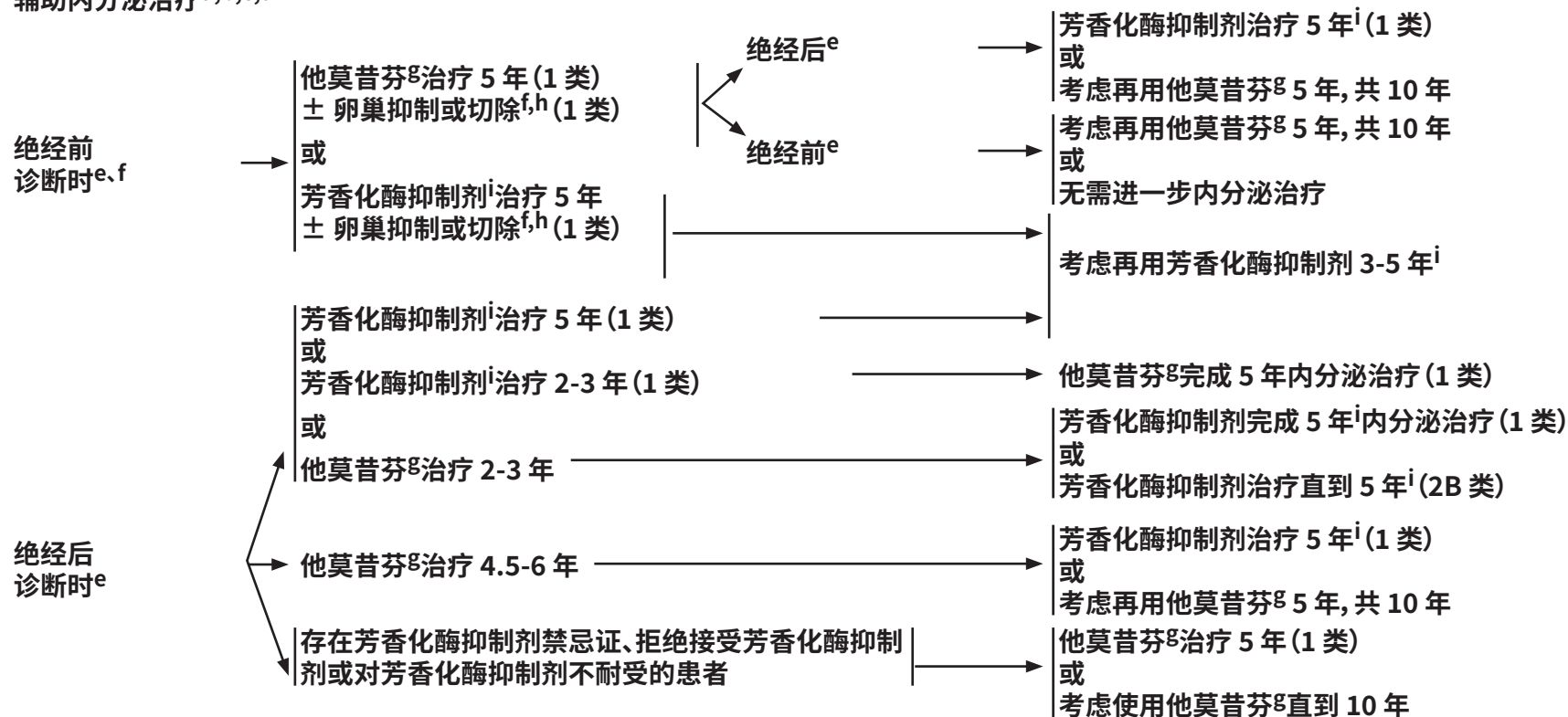


男性(出生时的性别)乳腺癌的特别注意事项 参考文献

- ¹ Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. JNCI Cancer Spectr 2018;2:pk018.
- ² Gao Y, Goldberg JE, Young TK, et al. Breast cancer screening in high-risk men: A 12-year longitudinal observational study of male breast imaging utilization and outcomes. Radiology 2019;293:282-291.
- ³ Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol 2018;29:405-417.
- ⁴ Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. Ann Surg Oncol 2013;20:1545-1550.
- ⁵ Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al. Is breast-conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database analysis. Ann Surg Oncol 2019;26:2144-2153.
- ⁶ Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? Clin Breast Cancer 2016;16:101-104.
- ⁷ Leone J, Zwenger AO, Leone BA, et al. Overall survival of men and women with breast cancer according to tumor subtype: A population-based study. Am J Clin Oncol 2019;42:215-220.
- ⁸ Elmi M, Sequeira S, Azin A, et al. Evolving surgical treatment decisions for male breast cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. Breast Cancer Res Treat 2018;171:427-434.
- ⁹ Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: a surveillance, epidemiology and end results analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:747-752.
- ¹⁰ Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. J Am Coll Surg 2008;206:616-621.
- ¹¹ Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. Anticancer research. 2018;38:23-31.
- ¹² Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. J Clin Oncol 2018;36:1396-1404.
- ¹³ Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. Oncology 2014;87:1-6.
- ¹⁴ Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3027-3035.
- ¹⁵ Murras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2370-2377.
- ¹⁶ Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013;137:465-4670.
- ¹⁷ Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. Cancer 2010;116:3558-3568.
- ¹⁸ Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
- ¹⁹ Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: a case series. Ann Oncol 2013;24:265-266.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

辅助内分泌治疗^{a,b,c,d}

^a 如果患者不是绝经后患者, 建议对激素状态进行顺序评估, 以考虑使用其他内分泌药物。

^b 建议对接受芳香化酶抑制剂治疗且有患骨质疏松症风险的患者 (例如, 年龄 >65 岁, 有家族史, 长期使用类固醇) 进行骨密度基线评估。

^c 对于接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后 (自然或诱发) 患者, 使用双膦酸盐 (口服/静脉注射) 或地诺单抗可以维持或改善骨矿物质密度并降低骨折风险。

^d 在 HR 阳性/HER2 阴性、高危乳腺癌患者中 (即存在 ≥4 个阳性淋巴结或存在 1-3 个阳性淋巴结且伴有以下一种或多种情况的患者): 3 级乳腺癌, 肿瘤大小 ≥5 cm, 或 Ki-67 评分 ≥20%, 有 2 年玻璃西林辅助治疗的可考虑联合内分泌治疗。

^e 见绝经的定义 (BINV-O)。

^f 证据表明 HR 阳性绝经前乳腺癌患者因卵巢手术或放疗去势的获益程度与单用 CMF 相似。

^g 一些 SSRI 如氟西汀和帕罗西汀会减少 4-羟基他莫昔芬 (他莫昔芬的一种活性代谢物) 的形成, 因而可能影响他莫昔芬的疗效。他莫昔芬应慎与这些药物合用。但是, SNRI (西酞普兰和文拉法辛) 似乎对他莫昔芬的代谢影响极小。目前, 根据现有数据, 对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者, 专家组并不支持常规行 CYP2D6 检测。

^h 就卵巢抑制治疗风险和获益的平衡进行讨论至关重要。基于 SOFT 和 TEXT 临床试验的结果, 对于存在较高复发风险 (如发病年龄轻、高级别肿瘤、淋巴结受累) 的绝经前患者, 应考虑芳香化酶抑制剂或他莫昔芬 5 年 + 卵巢抑制治疗。应慎与 CYP2D6 强抑制剂合用。

ⁱ 随机研究表明, 在辅助和术前治疗情况下, 可供选择的三种芳香化酶抑制剂 (即阿那曲唑、来曲唑、依西美坦) 的抗肿瘤疗效和毒性反应特征相似。芳香化酶抑制剂辅助治疗的最佳疗程尚不确定。淋巴结受累的患者可能从延长芳香化酶抑制剂疗程 (共 7.5-10 年) 中获益。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

术前/辅助治疗方案^a

HER2 阴性 ^b	
首选方案： <ul style="list-style-type: none"> • 剂量密集 AC (阿霉素/环磷酰胺), 继以紫杉醇, 每 2 周一次^c • 剂量密集 AC (阿霉素/环磷酰胺), 继以紫杉醇, 每周一次^c • TC (多西他赛和环磷酰胺) • 奥拉帕利, 若有种系 <i>BRCA1/2</i> 突变^{d,e} • 高危^f 三阴乳腺癌 (TNBC): 术前派姆单抗 + 卡铂 + 紫杉醇, 随后术前派姆单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星或表柔比星, 随后辅助派姆单抗 • TNBC 且使用紫杉烷、烷化剂和蒽环类为基础的化疗方案治疗术前治疗后有残留病变: 卡培他滨^e 	
某些情况下有用： <ul style="list-style-type: none"> • 剂量密集 AC (阿霉素/环磷酰胺) • AC (阿霉素/环磷酰胺), 每 3 周一次 (2B 类) • CMF (环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶) • AC 继以紫杉醇, 每周一次^c • 卡培他滨 (辅助化疗后 TNBC 的维持治疗) 	其他推荐方案： <ul style="list-style-type: none"> • AC 继以多西他赛, 每 3 周一次^c • EC (表柔比星/环磷酰胺) • TAC (多西他赛/阿霉素/环磷酰胺) • 患有 TNBC 的特定患者:^g <ul style="list-style-type: none"> ▶ 紫杉醇 + 卡铂^g (多种给药方案) ▶ 多西他赛 + 卡铂^g (仅术前)

[见接受术前/辅助治疗患者的其他注意事项 \(BINV-L, 3/9\)](#)

^a 由于医疗上的需要 (如存在过敏反应), 对于特定患者, 可用替代性紫杉烷 (即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇) 进行替代。如果替代紫杉醇或多西他赛每周给药, 则白蛋白结合型紫杉醇每周剂量不应超过 125 mg/m²。

^b 用于辅助治疗时, 表中针对 HER2 阴性乳腺癌列出的方案均为 1 类证据 (除非有另外说明)。

^c 将给药顺序更改为紫杉烷 (伴或不伴 HER2 靶向治疗), 继以 AC, 是可以接受的。

^d 考虑为种系 *BRCA1/2* 突变和满足以下条件的患者增加辅助奥拉帕利治疗 1 年:

- TNBC, 若 1) 辅助化疗后 ≥ pT2 或 ≥ pN1 疾病, 或 2) 术前化疗后有后残留病变
- HR 阳性, HER2 阴性肿瘤, 若 1) 辅助化疗后 ≥ 4 个阳性淋巴结 (2A 类) 或 2) 术前化疗后有后残留病变且临床分期、病理分期、雌激素受体状态和肿瘤级别 (CPS+EG) 评分 ≥ 3 (2A 类)。

辅助奥拉帕利可与内分泌治疗同时使用。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

^e OlympiA 试验中的患者未接受卡培他滨; 因此无序贯治疗或指导两种药物之间选择的数据。

^f 高危标准纳入 II-III 期 TNBC。辅助派姆单抗的使用 (2A 类) 可进行个性化。

^g 将铂类药物纳入 TNBC 的新辅助化疗仍存在争议。多项研究表明, 加用铂后 pCR 率提高。但是, 长期结果仍然未知。对于大多数患者 (包括 *BRCA* 突变携带者) 而言, 不建议常规将铂类药物作为 TNBC 新辅助治疗的一部分, 但某些患者 (如需要有效局部控制的患者) 可以考虑使用铂类药物。不建议在辅助治疗中使用铂类药物。如果基于蒽环类药物的治疗方案中包含铂类药物, 则无法确定最佳化疗顺序和紫杉烷类药物的选择。

**术前/辅助治疗方案^a**

HER2 阳性	
首选方案： <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 + 曲妥珠单抗^h TCH (多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗) TCHP (多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗/帕妥珠单抗) 如果术前治疗后无残留疾病或未接受术前治疗：完成长达一年的曲妥珠单抗^j (1 类) ± 帕妥珠单抗 HER2 靶向治疗 如果术前治疗后残留病变：阿多曲妥珠单抗依酯 (1 类) 单药治疗。如果由于毒性原因停用阿多曲妥珠单抗依酯，则使用曲妥珠单抗 (1 类) ± 帕妥珠单抗完成 1 年治疗^{i,j}。 	
某些情况下有用： <ul style="list-style-type: none"> 多西他赛 + 环磷酰胺 + 曲妥珠单抗 AC, 继以 T^c + 曲妥珠单抗^j (阿霉素/环磷酰胺继以紫杉醇加曲妥珠单抗, 多种给药方案) AC, 继以 T^c + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗^j (多柔比星/环磷酰胺继以紫杉醇加曲妥珠单抗加帕妥珠单抗, 多种给药方案) 来那替尼ⁱ (仅辅助治疗) 紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗^j 阿多曲妥珠单抗依酯 (TDM-1) (仅用于辅助治疗) 	其他推荐方案： <ul style="list-style-type: none"> AC 继以多西他赛^c + 曲妥珠单抗^j (阿霉素/环磷酰胺, 继以多西他赛加曲妥珠单抗) AC, 继以多西他赛^c + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗^j (多柔比星/环磷酰胺, 继以多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)

[见接受术前/辅助治疗患者的其他注意事项 \(BINV-L, 3/9\)](#)

^a 由于医疗上的需要 (如存在过敏反应), 对于特定患者, 可用替代性紫杉烷 (即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇) 进行替代。如果替代紫杉醇或多西他赛每周给药, 则白蛋白结合型紫杉醇每周剂量不应超过 125 mg/m²。

^c 将给药顺序更改为紫杉烷 (伴或不伴 HER2 靶向治疗), 继以 AC, 是可以接受的。

^h 对于低危 T1、N0、M0、HER2 阳性患者, 尤其是因合并症而不符合其他标准辅助治疗方案条件的患者, 可考虑紫杉醇 + 曲妥珠单抗治疗。

ⁱ 对于 HR 阳性、HER2 阳性并且认为复发风险高的乳腺癌患者, 在接受含曲妥珠单抗方案的辅助治疗后, 可考虑予来那替尼延长辅助治疗。对曾接受过帕妥珠单抗治疗的患者, 帕妥珠单抗或阿多曲妥珠单抗依酯延长辅助治疗的获益或毒性尚不清楚。

^j 曲妥珠单抗与蒽环类药物联合使用时可引起显著心脏毒性。应避免将曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与蒽环类药物同时使用。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案

接受术前/辅助治疗患者的其他注意事项

- 考虑头皮冷却, 以降低接受新辅助/辅助化疗的患者因化疗所致脱发的发生率。含蒽环类药物的方案效果可能较差。
- 辅助治疗的治疗顺序:
 - ▶ 采用化疗和内分泌治疗联合方案时, 应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。
 - ▶ 辅助奥拉帕利可与内分泌治疗同时使用。
 - ▶ 放疗和全身性治疗的顺序, [见 BINV-I \(2/3\)](#)。
- HER2 阳性乳腺癌的注意事项:
 - ▶ FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。
 - ▶ 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯。
 - ▶ 皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液可以替代静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗联合使用的任何情况 (作为全身治疗给药的一部分)。皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液与静脉注射产品相比有不同的剂量和给药说明。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案

HER2 阴性
首选方案

- **剂量密集 AC 继以紫杉醇¹**
 - ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 14 天为一周期 × 4 周期。^k
 - ◇ 继以：
 - ▶ 紫杉醇 175 mg/m², 静脉输注 3 小时, D1
 - ◇ 每 14 天为一周期 × 4 周期。^k
- **剂量密集 AC 继以紫杉醇, 每周一次¹**
 - ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 14 天为一周期 × 4 周期。^k
 - ◇ 继以：
 - ▶ 紫杉醇 80 mg/m², 静脉输注 1 小时, 每周一次, 持续 12 周。
- **TC²**
 - ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期。^k
- **术前派姆单抗 + 化疗继以辅助派姆单抗³**
 - ▶ 术前：
 - ◇ 派姆单抗 200 mg IV, D1
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1、D8、D15
 - ◇ 卡铂 AUC 5 IV, D1
 - 每 21 天为一周期 × 4 周期 (第 1-4 周期)
 - 继以：
 - ◇ 派姆单抗 200 mg IV, D1
 - ◇ 多柔比星 60 mg/m² IV, D1, 或表柔比星 90 mg/m² IV, D1
 - ◇ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - 每 21 天为一周期 × 4 周期 (第 5-8 周期)
 - ▶ 辅助派姆单抗 200 mg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 9 周期
- **卡培他滨⁴**
 - ▶ 卡培他滨 1,000-1,250 mg/m² PO, BID, D1-14
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 6-8 周期
- **奥拉帕利^{5,l}**
 - ▶ 300 mg PO BID
 - ▶ 每 28 天为一周期 × 1 年

^k 所有周期均给予髓系生长因子支持。[见造血生长因子 NCCN Guidelines。](#)^l 还有一种胶囊制剂。但是, 由于剂量和生物利用度存在差异, 不得以 mg - mg 药片代替胶囊。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因, 经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案

HER2 阴性
其他推荐方案

- **AC 继以多西他赛每 3 周一次⁶**
 - ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期。
 - ◇ 继以：
 - ▶ 多西他赛 100 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期。
- **EC 化疗⁷**
 - ▶ 表柔比星 100 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 830 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 8 周期。
- **TAC 化疗⁸**
 - ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV, D1
 - ▶ 阿霉素 50 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 500 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 6 周期。^k
- **紫杉醇 + 卡铂**
 - ▶ **每周一次紫杉醇 + 卡铂⁹ (仅术前)**
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m², D1、D8、D15
 - ◇ 卡铂 AUC 5 或 6, D1;
 - 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ▶ **紫杉醇 + 卡铂, 每周一次^{10,11}**
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m², D1、D8、D15
 - ◇ 卡铂 AUC 1.5-2 天, D1、D8、D15
 - 每 28 天为一周期 × 6 周期
- **多西他赛 + 卡铂 (4-6 个周期) (仅术前)^{12,13,k}**
 - ▶ 多西他赛 75 mg/m², D1
 - ▶ 卡铂 AUC 6, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4-6 周期。

HER2 阴性
在某些情况下有用

- **剂量密集 AC¹**
 - ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 14 天为一周期 × 4 周期。^l
- **AC¹⁴**
 - ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期。
- **CMF 化疗¹⁵**
 - ▶ 环磷酰胺 100 mg/m² PO D1-14 (可接受 IV)
 - ▶ 甲氨蝶呤 40 mg/m² IV, D1、D8
 - ▶ 5-氟尿嘧啶 600 mg/m² IV, D1、D8
 - ◇ 每 28 天为一周期 × 6 周期。
- **AC 继以紫杉醇, 每周一次¹⁶**
 - ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期。
 - ◇ 继以
 - ▶ 紫杉醇 80 mg/m², 静脉输注 1 小时, 每周一次, 持续 12 周。
- **卡培他滨 (维持治疗)¹⁷**
 - ▶ 650 mg/m² PO, BID, D1-28
 - ▶ 每 28 天为一周期 × 1 年

^k 所有周期均给予髓系生长因子支持。见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。^l 还有一种胶囊制剂。但是, 由于剂量和生物利用度存在差异, 不得以 mg - mg 药片代替胶囊。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因, 经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案

HER2 阳性^{m,n,o}
首选方案紫杉醇 + 曲妥珠单抗¹⁸

- ▶ 紫杉醇 80 mg/m², IV 每周一次, 持续 12 周
 - ◇ 联合:
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg 随第一剂紫杉醇静脉输注
 - ◇ 继以:
- ▶ 曲妥珠单抗 2 mg/kg, IV 每周一次, 完成 1 年治疗。作为替代方案, 紫杉醇完成后, 可每 21 天给予曲妥珠单抗 6 mg/kg IV, 并完成 1 年曲妥珠单抗治疗。

TCH¹⁹

- ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV, D1
 - ▶ 卡铂 AUC 6 IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 6 周期
 - ◇ 联合:
 - ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV 1 周
 - ◇ 继以:
 - ▶ 曲妥珠单抗 2 mg/kg IV, 共 17 周
 - ◇ 继以:
 - ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年治疗。^p
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV 1 周
 - ◇ 继以:
 - ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年治疗。^p

TCH + 帕妥珠单抗²⁰

- ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV, D1
- ▶ 卡铂 AUC 6 IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 6 周期
 - 联合:
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1
- ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1
 - ◇ 继以:
- ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV, D1
- ▶ 帕妥珠单抗 420 mg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年治疗。^o

^m FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

ⁿ 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因, 经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

^o 皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液可以替代静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗联合使用的任何情况 (作为全身治疗给药的一部分)。皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液与静脉注射产品相比有不同的剂量和给药说明。

^p 在治疗前和治疗期间评估左心室射血分数 (LVEF)。曲妥珠单抗辅助治疗期间 LVEF 评估的最佳频率尚不清楚。FDA 标签推荐在开始曲妥珠单抗治疗前测量以及在治疗期间每 3 个月测量一次 LVEF。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案

HER2 阳性^{m,n,o}
在某些情况下有用AC 继以 T + 曲妥珠单抗²¹

- ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期。
 - ◇ 继以：
- ▶ 紫杉醇 80 mg/m², 静脉输注 1 小时, 每周一次, 持续 12 周
 - ◇ 联合：
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg 随第一剂紫杉醇静脉输注
 - ◇ 继以：
- ▶ 曲妥珠单抗 2 mg/kg, IV 每周一次, 完成 1 年治疗。作为替代方案, 紫杉醇完成后, 可每 21 天给予曲妥珠单抗 6 mg/kg IV, 并完成 1 年曲妥珠单抗治疗。^p

剂量密集 AC 继以紫杉醇 + 曲妥珠单抗²²

- ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 14 天为一周期 × 4 周期。
 - ◇ 继以：
- ▶ 紫杉醇 175 mg/m², 静脉输注 3 小时, D1
 - ◇ 每 14 天为一周期 × 4 周期。^k
 - ◇ 联合：
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg 随第一剂紫杉醇静脉输注
 - ◇ 继以：
- ▶ 曲妥珠单抗 2 mg/kg, IV 每周一次, 完成 1 年治疗。作为替代方案, 紫杉醇完成后, 可每 21 天给予曲妥珠单抗 6 mg/kg IV, 并完成 1 年曲妥珠单抗治疗。^p

AC 或剂量密集 AC 继以
T + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗²³

- ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期或
 - 对于剂量密集: 每 14 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 继以：
- ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1, 继以 420 mg IV
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV
- ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1、D8、D15
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 继以：
- ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV, D1
- ▶ 帕妥珠单抗 420 mg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年治疗^p

多西他赛/环磷酰胺 + 曲妥珠单抗²⁴

- ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV, D1
 - ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 联合：
 - ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV 1 周
 - ◇ 继以
 - ▶ 曲妥珠单抗 2 mg/kg IV, 每周一次, 共 11 周
 - ◇ 继以
 - ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年曲妥珠单抗治疗。^p
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV 1 周
 - ◇ 继以：
 - ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV, 每 21 天为一周期, 完成 1 年曲妥珠单抗治疗^p

^k 所有周期均给予髓系生长因子支持。请参见造血生长因子 NCCN Guidelines。

^m FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

ⁿ 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯。

^o 皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液可以替代静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗联合使用的任何情况(作为全身治疗给药的一部分)。皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液与静脉注射产品相比有不同的剂量和给药说明。

^p 在治疗前和治疗期间评估 LVEF。曲妥珠单抗辅助治疗期间, 评估 LVEF 的最佳频率尚不清楚。FDA 标签推荐在开始曲妥珠单抗治疗前测量以及在治疗期间每 3 个月测量一次 LVEF。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因, 经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案

HER2 阳性^{m,n,o}
其他推荐方案AC 继以多西他赛 + 曲妥珠单抗^{18,25}

- ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 继以：
- ▶ 多西他赛 100 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 联合：
- ▶ 曲妥珠单抗
 - ◇ 4 mg/kg IV, 第 1 周；继以：
 - ◇ 2 mg/kg IV, 每周 1 次, 持续 11 周；继以：
 - ◇ 6 mg/kg IV
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年曲妥珠单抗治疗。^p

AC 继以多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗²⁶

- ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 继以：
- ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1, 继以 420 mg IV
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV
- ▶ 多西他赛 75-100 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期
 - ◇ 继以：
- ▶ 曲妥珠单抗 6 mg/kg IV
- ▶ 帕妥珠单抗 420 mg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期, 完成 1 年治疗。^p

HER2 阳性^{l,m,n}
在某些情况下有用来那替尼²⁷

- ▶ 120 mg PO, D1-7, 每天一次；继以：
- ▶ 160 mg PO, D8-14, 每天一次；继以：
- ▶ 240 mg PO, D15-28, 每天一次
 - ◇ 每 28 天为一周期 × 1 周期
 - ◇ 继以：
- ▶ 240 mg PO, D1-28, 每天一次
 - ◇ 每 28 天为一周期 × 12 周期 (自第 2 周期起)

紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗²⁸

- ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 7 天为一周期 × 12 周期
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV
- ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1, 继以 420 mg IV
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 4 周期

阿多曲妥珠单抗依酯 (T-DM1)²⁹

- ▶ 3.6 mg/kg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 17 周期

^m FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

ⁿ 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯。

^o 皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液可以替代静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗联合使用的任何情况 (作为全身治疗给药的一部分)。皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液与静脉注射产品相比有不同的剂量和给药说明。

^p 在治疗前和治疗期间评估 LVEF。曲妥珠单抗辅助治疗期间, 评估 LVEF 的最佳频率尚不清楚。FDA 标签推荐在开始曲妥珠单抗治疗前测量以及在治疗期间每 3 个月测量一次 LVEF。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因, 经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前/辅助治疗方案 - 参考文献

- ¹ Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
- ² Jones S, Holmes F, O' Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
- ³ Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2020;382:810-821.
- ⁴ Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
- ⁵ Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-2405.
- ⁶ von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-2685.
- ⁷ Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
- ⁸ Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:22.
- ⁹ Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27:975-982.
- ¹⁰ Yu KD, Ye FG, 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. *JAMA Oncol* 2020;6:1390-1396.
- ¹¹ von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
- ¹² Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz J, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res* 2017;23:649-657.
- ¹³ Zhang L, Wu ZY, Li J, et al. Neoadjuvant Docetaxel Plus Carboplatin Versus Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Triple-Negative, Early-Stage Breast Cancer (NeoCART): Results from a Multicenter, Randomized Controlled, Open-Label Phase II Trial. *Int J Cancer* 2021, Sep 30.
- ¹⁴ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- ¹⁵ Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-493.
- ¹⁶ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;258:1663-1671.
- ¹⁷ Wang X, Wang SS, 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. *JAMA*. 2021;325(1):50-58.
- ¹⁸ Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141.
- ¹⁹ Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
- ²⁰ Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
- ²¹ Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- ²² Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222.
- ²³ Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29:646-653.
- ²⁴ Jones SE, Colle R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:1121-1128.
- ²⁵ Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
- ²⁶ Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- ²⁷ Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367-377.
- ²⁸ Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772.
- ²⁹ Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in 8combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:2375-2385.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前全身治疗原则

术前全身治疗的已知益处

- 促进保乳
- 可使无法手术的肿瘤转为可手术
- 治疗反应提供单个患者水平的重要预后信息, 尤其是 TNBC 或 HER2 阳性乳腺癌患者
- 识别残余病变复发风险较高的患者, 以便增加补充辅助治疗方案, 特别是对于 TNBC 或 HER2 阳性的乳腺癌患者。
- 可以争取时间进行基因检测
- 选择接受乳房切除术的患者可以有时间计划乳房重建方案
- 允许有时间对根治性手术延迟作出决策

机会

- 如果最初的 cN+ 在术前治疗后变为 cN0, 可能允许仅进行 SLNB
- 如果术前治疗无缓解或疾病进展, 可以有机会调整全身治疗方案
- 对于术前治疗后变为 cN0/pN0 的 cN+ 患者, 可能允许更有限的放射野
- 提供观察新治疗手段或预测性生物标志物的优秀科研平台

注意事项

- 如果临床分期被高估, 可能导致过度全身治疗
- 如果临床分期被低估, 可能导致放疗局部治疗不足
- 术前全身治疗期间可能出现肿瘤进展

适合术前全身治疗的患者

- 无法手术的乳腺癌患者:
 - IBC
 - 体积大或粘连不清的 cN2 腋窝淋巴结转移
 - cN3 淋巴结转移
 - cT4 肿瘤
- 在特定可手术乳腺癌患者中
 - 以下情况首选术前全身治疗:
 - ◇ HER2 阳性乳腺癌和 TNBC, 如果 \geq cT2 或 \geq cN1
 - ◇ 原发肿瘤大 (相对与乳房大小)、渴望保乳的患者
 - ◇ 术前全身治疗后, cN+ 乳腺癌可能变为 cN0
 - cT1c、cN0、HER2 阳性疾病和 TNBC 可考虑术前全身治疗
- 可能会推迟根治性手术的患者。

不适合术前全身治疗的患者

- 广泛导管内癌成分, 浸润癌的范围不清
- 肿瘤的范围难于界定
- 肿瘤不可触及或无法通过临床评估

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前全身治疗原则

- 化疗随机试验表明,与术后接受治疗相比,当术前接受同样治疗时,远期的疗效相似。^a
- 术前全身治疗的病理学完全缓解 (pCR) 与无病生存期和总生存期密切相关,特别是术前给予完全治疗的情况下。病理学缓解和长期预后之间的相关性在三阴乳腺癌 (TNBC) 中最高,HER2+ 乳腺癌次之,ER 阳性乳腺癌中最低。^{b,c}
- 多种化疗方案在术前均有效。通常应在术前考虑辅助治疗中推荐的化疗方案。[见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。
- 基于合并症或基于临床特征和/或基因组签名的低危 Luminal 型生物学,可考虑对 ER 阳性乳腺癌患者行单纯术前内分泌治疗。
- HER2 阳性乳腺癌患者应接受结合曲妥珠单抗的术前全身治疗。^d对于 \geq pT2 或 \geq pN1、HER2 阳性的早期乳腺癌患者,术前可给予含帕妥珠单抗的治疗方案。[见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。
- 一些研究提示术前化疗后局部-区域淋巴结复发的风险增加。^e这些试验提供的化疗方案已不再是标准的,不包含靶向治疗,不使用现代的成像技术,和/或使用非标准的局部-区域淋巴结管理方案。应注意遵循 [BINV-12](#) 和 [BINV-14](#) 中概述的流程,以确保接受适当的局部-区域淋巴结管理。并非所有患者都适合进行术前全身治疗。在开始术前全身治疗之前,进行准确的基线临床分期至关重要。[见潜在可手术疾病:接受术前全身治疗之前的乳房和腋窝评估 \(BINV-12\)](#)。
- 在接受术前治疗期间,应通过临床检查和影像学检查(见 [BINV-13](#) 中的脚注 uu) 常规评估肿瘤反应。首选在手术前完成标准方案。如果在手术前未完成所有计划进行的治疗,则剩余部分可在辅助治疗中给予。对于术前全身治疗期间出现肿瘤进展的可手术乳腺癌患者,可考虑更换全身治疗方案或继续进行手术(如果认为可切除)。局部-区域治疗原则应与接受全身辅助治疗的患者相同。

^a Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785.

^b von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804.

^c Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172.

^d An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

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

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}

测定	预测性	预后性	NCCN 首选分类	NCCN 对证据和共识的分类	复发风险 以及 治疗意义
21 基因 (Oncotype Dx) (对于 pN0)	是	是	首选	1	BINV-N (2/5)
21 基因 (Oncotype Dx) 对于 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) ^c	是	是	绝经后: 首选	1	BINV-N (2/5)
			绝经前: 其他	2A	
70 基因 (MammaPrint) 对于 pN0 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结)	尚未确定	是	其他	1	BINV-N (3/5)
50 基因 (Prosigna) 对于 pN0 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结)	尚未确定	是	其他	2A	BINV-N (3/5)
12 基因 (EndoPredict) 对于 pN0 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结)	尚未确定	是	其他	2A	BINV-N (3/5)
乳腺癌指数 (BCI)	预测延长辅助内分泌治疗的获益	是	其他	2A	BINV-N (4/5)

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息, 补充了 T、N、M 和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。对于预后和化疗获益的预测, NCCN 乳腺癌专家组首选 21 基因分析 (Oncotype Dx)。其他预后基因表达分析可提供预后信息, 但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b [见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^c 在 RxPONDER 试验的全部研究人群中, 10.3% 有高级别疾病, 9.2% 有 3 个受累淋巴结。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}**

测定	复发风险	治疗意义
21 基因 (Oncotype Dx) (对于 pN0 和 pN1 [1-3 个阳性淋巴结] 的绝经后患者) ^c	<26	在前瞻性 TAILORx 研究中, 对于具有 T1b/c-2、pN0、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤, 风险评分 (RS) 在 0-10 之间, 远处复发风险 <4%, 而 RS 11-25 的患者, 在内分泌治疗基础上加用化疗无任何获益。 ¹ 在前瞻性 RxPONDER 研究中, 对于 pT1-3、pN1、HR 阳性、HER2 阴性、RS <26 的绝经后患者, 在内分泌治疗基础上加用化疗无任何获益。 ²
	≥26	对于具有 pT1-3、HR 阳性、HER2 阴性、pN0 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) 肿瘤且 RS ≥26 的绝经后患者, 建议在内分泌治疗基础上加用化疗。 ^{1,2}
21 基因 (Oncotype Dx) (对于绝经前患者: pN0)	≤15	在前瞻性 TAILORx 研究中, 对于具有 T1b/c-2、pN0、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤且 RS <16 的绝经前患者, 在内分泌治疗基础上加用化疗无任何获益。 ¹
	16-25	对于 RS 值在 16-25 之间的绝经前患者, 不能排除加用化疗的少量获益, 但不清楚这种获益是否是由于绝经前患者接受化疗产生的卵巢抑制作用所致。 ^{1,2} 对于这组患者, 可考虑化疗继以内分泌治疗, 或者考虑将卵巢功能抑制与他莫昔芬或 AI 结合使用。
	≥26	对于具有 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤且 RS ≥26 的绝经前患者, 建议在内分泌治疗基础上加用化疗。 ¹
21 基因 (Oncotype Dx) (对于具有 1-3 个阳性淋巴结的绝经前患者) ^c	<26	在具有 pT1-3 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) 肿瘤且 RS <26 的绝经前患者中, 与内分泌单药治疗 ² 相比, 在内分泌治疗的基础上加用化疗与较低的远处复发率有关, 但尚不清楚这种获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致。对于该组患者, 考虑化疗继以内分泌治疗, 或者考虑将卵巢功能抑制与他莫昔芬或 AI 结合使用。 ²
	≥26	对于具有 HR 阳性、HER2 阴性、pT1-3 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) 肿瘤且 RS ≥26 的绝经前患者, 建议在内分泌治疗基础上加用化疗。 ²

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息, 补充了 T、N、M 和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。对于预后和化疗获益的预测, NCCN 乳腺癌专家组首选 21 基因分析 (Oncotype Dx)。其他预后基因表达分析可提供预后信息, 但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b [见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)。](#)

^c 在 RxPONDER 试验的全部研究人群中, 10.3% 有高级别疾病, 9.2% 有 3 个受累淋巴结。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

BINV-N

2/5

**基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}**

测定	复发风险	治疗意义
70 基因 (MammaPrint) (对于 pN0 和 1-3 个阳性淋巴 结)	低危	高临床风险和低基因组风险的患者被随机分配接受化疗 (n = 749) 或不接受化疗 (n = 748); 这是意向性治疗人群。在意向性治疗人群中, 化疗组无远处转移生存率的 8 年估计值为 92.0% (95% CI, 89.6-93.8), 而无化疗组为 89.4% (86.8-91.5) (HR, 0.66; 95% CI, 0.48-0.92)。一项针对 HR 阳性、HER2 阴性疾病患者子集的探索性分析 (1497 例随机分配患者中的 1358 例 [90.7%], 其中 676 例接受化疗, 682 例未接受化疗) 显示, 根据年龄, 化疗给药对 8 年无远处转移生存率的影响不同: 在 464 例年龄 ≤50 岁的患者中, 93.6% (95% CI, 89.3-96.3) 接受化疗与 88.6% (83.5-92.3) 未接受化疗 (绝对差异 5.0 个百分点 [SE, 2.8; 95% CI, -0.5 至 10.4]), 在 894 例年龄 >50 岁的女性中, 90.2% (86.8-92.7) 与 90.0% (86.6-92.6) (绝对差异 0.2 个百分点 [2.1, -4.0 至 4.4])。在按淋巴结状态进行的探索性分析中, 699 例淋巴结阴性患者中化疗组和非化疗组的 8 年无远处转移生存率分别为 91.7% (95% CI, 88.1-94.3) 和 89.2% (85.2-92.2) (绝对差异 2.5 个百分点 [SE, 2.3; 95% CI, -2.1 至 7.2]), 658 例有 1-3 个阳性淋巴结的患者中分别为 91.2% (87.2-94.0) 和 89.9% (85.8-92.8) (绝对差异 1.3 个百分点 [2.4, -3.5 至 6.1])。 ³
	高危	
50 基因 (Prosigna) (对于 pN0 和 1-3 个阳性淋巴 结)	淋巴结阴性: 低 (0-40), 中 (41-60), 高 (61-100)	对于具有 T1 和 T2 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤的患者, 无论 T 大小如何, 将复发风险评分在较低范围内的肿瘤均与 T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。 ⁴
	淋巴结阳性: 低 (0-40)	对于 HR 阳性、HER2 阴性、pN+ 肿瘤 (1-3 个阳性淋巴结)、复发风险评分较低、接受单纯内分泌治疗的患者, 10 年远处复发风险低于 3.5%。在类似组的 TransATAC 研究中发现, 10 年时无远处复发。 ⁵
	淋巴结阳性: 高 (41-100)	
12 基因 (EndoPredict) (pN0 和 1-3 个 淋巴结阳性)	低 (≤3.3)	对于具有 T1 和 T2 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤且 12 基因风险评分较低的患者, 无论 T 大小如何, 均将肿瘤与 T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。 ⁶ 在 ABCSG 6/8 研究中, 低风险组患者 10 年远处复发的风险为 4%; 在 TransATAC 研究中, 低风险组中 1-3 个阳性淋巴结患者 10 年远处复发的风险为 5.6%。 ^{6,7} 该分析对接受内分泌治疗和化疗-内分泌治疗的患者具有预后意义。 ⁷
	高 (>3.3)	

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息, 补充了 T、N、M 和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。对于预后和化疗获益的预测, NCCN 乳腺癌专家组首选 21 基因分析 (Oncotype Dx)。其他预后基因表达分析可提供预后信息, 但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b [见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)。](#)

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

BINV-N

3/5



基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}

测定	复发风险/ 预测结果	治疗意义
乳腺癌指数 (BCI)	BCI (H/I) 低	<ul style="list-style-type: none">对于具有 T1 和 T2 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤且 BCI (H/I) 处于低风险范围 (0-5) 的患者,无论 T 大小如何,均将肿瘤与 T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。BCI (H/I) 低的患者表现出较低的远处复发风险 (与 BCI [H/I] 高相比),在延长内分泌治疗时间方面,与对照组相比,DFS 或 OS 没有明显改善。⁸
	BCI (H/I) 高	<ul style="list-style-type: none">对于具有 T1 HR 阳性、HER2 阴性和 pN0 肿瘤的患者,BCI (H/I) 高 (5.1–10) 表现出明显的晚期远处复发率。在 MA.17、Trans-aTTom 和 IDEAL 试验的二次分析中,与对照组相比,HR 阳性、T1-T3、pN0 或 pN+ 且 BCI (H/I) 高的患者在延长辅助内分泌治疗的情况下,DFS 有明显改善。^{8–11}相反,BCI (H/I) 低的患者未因延长辅助治疗获益。⁸

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息,补充了 T、N、M 和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。对于预后和化疗获益的预测,NCCN 乳腺癌专家组首选 21 基因分析 (Oncotype Dx)。其他预后基因表达分析可提供预后信息,但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b 见[男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

BINV-N
4/5



基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 参考文献

- ¹ Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.
- ² Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2021*;81(4): Abstract GS3-00.
- ³ Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22:476-488.
- ⁴ Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740.
- ⁵ Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553.
- ⁶ Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020.
- ⁷ Sestak I, Martín M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:377-386.
- ⁸ Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR(+) early-stage breast cancer for 10 years of endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27:311-319.
- ⁹ Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1036-1042.
- ¹⁰ Blok EJ, Kroep JR, 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 Natl Cancer Inst* 2017;110:40-48.
- ¹¹ Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30:1776-1783.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



绝经的定义

- 绝经是指月经永久性终止, 包括卵巢合成雌激素永久性严重减少。
- 需要确定绝经状态来指导乳腺癌内分泌治疗的选择。
- 绝经通常是在闭经 ≥ 12 个月后作出的临床诊断。自然绝经发生在 42-58 岁之间。
- 乳腺癌治疗可能影响卵巢功能和月经。
 - ▶ 在化疗开始时处于绝经前期并发生化疗诱导的闭经患者中, 尽管发生闭经, 卵巢功能仍可能完整, 或可能随着时间的推移而恢复。年龄 <40 岁的患者化疗后卵巢功能恢复的可能性更高。
 - ▶ 他莫昔芬可能诱导绝经前个体闭经, 但不会诱导绝经。
 - ▶ 卵巢功能抑制诱发闭经, 减少卵巢雌激素合成, 而不引起永久性绝经。
- 仅闭经 12 个月不足以诊断是否因化疗诱发闭经或他莫昔芬 \pm 卵巢抑制而发生绝经。促卵泡激素 (FSH) 和雌二醇水平用于支持绝经的诊断; 然而, 缺乏指导解释该人群 FSH 和雌二醇的明确标准。
 - ▶ 他莫昔芬可能改变 FSH 水平, 限制了其在确定绝经状态中的应用。
 - ▶ FSH 和雌二醇应连续重复给药, 以确保化疗诱发闭经的乳腺癌患者处于绝经状态。
- 乳腺癌患者绝经诊断缺乏循证标准。不同的乳腺癌临床试验采用的绝经定义不尽相同。可用于确定乳腺癌患者绝经的合理标准包括以下任何一项:
 - ▶ 既往接受过双侧卵巢切除术
 - ▶ 年龄 ≥ 60 岁
 - ▶ 年龄 <60 岁, 无既往化疗, 闭经 ≥ 12 个月, 接受的他莫昔芬、托瑞米芬或卵巢抑制以及雌二醇和 FSH 治疗在绝经后范围内
 - ▶ 年龄 <60 岁: 化疗诱导的闭经 ≥ 12 个月, 连续评估显示给药的 FSH 和雌二醇在绝经后范围内
 - ▶ 年龄 <60 岁: 接受他莫昔芬治疗伴随给药的 FSH 和雌二醇水平在绝经后范围内
- 在接受卵巢功能抑制的患者中无法确定绝经状态

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

浸润性乳腺癌

[NCCN Guidelines 索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

针对 ER 和/或 PR 阳性的全身治疗 复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌^a

HER2 阴性和绝经后 或绝经前接受卵巢切除或抑制

首选方案

一线治疗

- 芳香化酶抑制剂 + CDK4/6 抑制剂(玻玛西尼、帕博西尼、瑞博西尼) (1 类)^b
- 选择性 ER 下调剂(氟维司群, 1 类)^c
+ 非甾体类芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑) (1 类)^c
- 氟维司群 + CDK4/6 抑制剂(玻玛西尼、帕博西尼、瑞博西尼) (1 类)^b

首选方案

二线及后续治疗

- 如果既往未使用过 CDK4/6 抑制剂, 则使用氟维司群 + CDK4/6 抑制剂(玻玛西林、帕博西尼或瑞博西尼) (1 类)^{d,e}
- 对于 **PIK3CA** 突变肿瘤, 见其他靶向治疗选择([见 BINV-R](#))^{e,f}
- 依维莫司 + 内分泌疗法(依西美坦、氟维司群、他莫昔芬)^{e,g}

其他推荐方案

一线及后续治疗

- 选择性 ER 下调剂
 - 氟维司群^c
- 非甾体类芳香化酶抑制剂
 - 阿那曲唑
 - 来曲唑
- 选择性雌激素受体调节剂
 - 他莫昔芬
- 甾体类芳香化酶灭活剂
 - 依西美坦

某些情况下有用^f

后续治疗

- 醋酸甲地孕酮
- 雌二醇
- 玻玛西林^{e,h}

HER2 阳性和绝经后^{i,j,k} 或绝经前接受卵巢切除或抑制

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

^a 建议对接受芳香化酶抑制剂治疗且有患骨质疏松症风险的患者(例如, 年龄 >65 岁, 有家族史, 长期使用类固醇)进行骨密度基线评估。

^b 在 III 期随机对照试验中, 瑞博西利 + 内分泌治疗在一线治疗中显示出总体生存期获益。

^c 单一研究(S0226)表明, 既往未接受过化疗、生物治疗或内分泌治疗的 HR 阳性转移性乳腺癌患者, 氟维司群加用阿那曲唑可延长疾病至进展时间和总生存期。亚组分析表明, 既往未使用他莫昔芬辅助治疗且距诊断超过 10 年的患者获益最大。两项设计相似的研究(FACT 和 SOFEA)表明, 阿那曲唑加用氟维司群对至进展时间无优势。

^d 在 III 期随机对照试验中, 氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂(玻玛西林、哌柏西利和瑞博西利)在二线治疗中显示出总体生存期获益。

^e 如果在使用 CDK4/6 抑制剂期间出现疾病进展, 存在有限的数据支持使用另一种 CDK4/6 抑制剂。如果在使用 PI3K 抑制剂期间出现进展, 存在有限的数据支持使用含 PIK3CA 的方案进行另一线治疗。如果在接受含依维莫司方案治疗期间出现疾病进展, 则无数据支持加用依维莫司方案的下一线治疗。

^f [见复发或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的其他靶向治疗和相关生物标志物检测 \(BINV-R\)](#)。

^g 符合 BOLERO-2 标准的患者(12 个月内出现进展, 或使用非甾体类芳香化酶抑制剂时出现进展), 可考虑依西美坦与依维莫司联合用药。

^h 在转移的情况下, 表示在既往内分泌治疗和化疗后出现进展。

ⁱ FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

^j 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 或与其联合使用。

^k 如果初始治疗采用化疗和曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗, 且化疗已停止, 则可以在曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗基础上加用内分泌治疗。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案^{a,b,c}

HER2 阴性		
首选方案 <ul style="list-style-type: none"> • 蒽环类 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 阿霉素 ▶ 多柔比星脂质体 • 紫杉烷类 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 紫杉醇 • 抗代谢物 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 卡培他滨 ▶ 吉西他滨 • 微管抑制剂 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 长春瑞滨 ▶ 艾日布林 • 戈沙妥珠单抗(用于 TNBC [1 类] 或 HR+/HER2-) ^d 	<ul style="list-style-type: none"> • 对于 HER2 IHC 1+ 或 2+/ISH 阴性： <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^{e,f} (1 类) • 关于生殖系 <i>BRCA1/2</i> 突变^g, 见其他靶向治疗方案 (BINV-R)^h • 铂类药物(用于 TNBC 和细胞系 <i>BRCA1/2</i> 突变) ^g <ul style="list-style-type: none"> ▶ 卡铂 ▶ 顺铂 • 对于 PD-L1 阳性 TNBC, 见其他靶向治疗方案 (BINV-R)^h 	其他推荐方案ⁱ <ul style="list-style-type: none"> • 环磷酰胺 • 多西他赛 • 白蛋白结合型紫杉醇 • 表柔比星 • 伊沙匹隆
		某些情况下有用ⁱ <ul style="list-style-type: none"> • AC (阿霉素/环磷酰胺) • EC (表柔比星/环磷酰胺) • CMF (环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶) • 多西他赛/卡培他滨 • GT (吉西他滨/紫杉醇) • 吉西他滨/卡铂 • 卡铂 + 紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇

^a 由于医疗上的需要(如存在过敏反应), 对于特定患者, 可用替代性紫杉烷(即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇)进行替代。如果替代紫杉醇或多西他赛每周给药, 则白蛋白结合型紫杉醇每周剂量不应超过 125 mg/m²。

^b 考虑头皮冷却, 以降低接受化疗的患者因化疗所致脱发的发生率。含蒽环类药物的方案效果可能较差。

^c 有关脑转移的治疗, 见 [中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

^d 针对既往接受过至少二种乳腺癌治疗, 至少一种转移性乳腺癌治疗的转移性 TNBC 成年患者。对于既往治疗后的 HR 阳性、HER2 阴性癌症患者, 包括内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂和至少两线针对晚期乳腺癌的化疗(包括紫杉烷)。

^e 对于 HER2 IHC 1+ 或 2+ 且 ISH 阴性的肿瘤患者, 他们既往接受过至少 1 线针对转移性疾病的化疗, 并且如果肿瘤是 HR+, 则对内分泌治疗无效。

^f 肺炎或间质性肺病 (ILD) 患者禁用 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

[HER2 阳性乳腺癌, 见 BINV-Q \(2/8\)](#)

^g 对所有复发或转移性乳腺癌患者行生殖系 *BRCA1/2* 突变评估, 以确定适合接受 PARP 抑制剂治疗患者。

^h [见复发或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的其他靶向治疗和相关生物标志物检测 \(BINV-R\)](#)。

ⁱ 首选序贯单药, 但化疗联合方案可能用于一些肿瘤负荷高、疾病迅速进展和存在内脏危象的特定患者。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案^j

HER2 阳性			
治疗情况	方案	NCCN 首选分类	NCCN 证据分类
一线 ^k	帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛 ^m	首选方案	1
	帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 紫杉醇 ^m	首选方案	2A
二线 ^l	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^{l,n,o}	首选方案	1
	阿多曲妥珠单抗依酯 (T-DM1) ^l	其他推荐方案	2A
三线及三线以上 (最佳顺序尚不清楚)	妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 ^{m,p}	其他推荐方案 ^p	1
	曲妥珠单抗 + 多西他赛或长春瑞滨 ^{m,q}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 紫杉醇 ± 卡铂 ^{m,q}	其他推荐方案	2A
	卡培他滨 + 曲妥珠单抗或拉帕替尼 ^{m,q}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 拉帕替尼 ^{k,o} (无细胞毒性治疗)	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 其他药物 ^{m,q,r,s}	其他推荐方案	2A
	来那替尼 + 卡培他滨 ^q	其他推荐方案	2A
	Margetuximab-cmkb + 化疗 ^q (卡培他滨、艾日布林、吉西他滨或长春瑞滨)	其他推荐方案	2A
其他靶向治疗选择(见 BINV-R)			

^j 见接受全身 HER2 靶向治疗患者的其他注意事项 (BINV-Q 3/8)。^k 缓解后维持曲妥珠单抗/帕妥珠单抗(如果为 ER+ 和 HER2+ 转移性乳腺癌,则同时进行内分泌治疗)。^l 方案可作为三线及以上选择;三线及以上治疗的最佳顺序尚不清楚。^m FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。ⁿ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 可考虑在一线治疗中作为特定患者的选择(即在新辅助或辅助治疗后 6 个月内快速进展的患者[含帕妥珠单抗的方案为 12 个月])。^o 肺炎或间质性肺病 (ILD) 患者禁用 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。^p 在三线及以上治疗中,全身和 CNS 进展的患者首选妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨;可在二线治疗中给药。^q 多线同时化疗联合抗 HER2 治疗(曲妥珠单抗或 TKI)对复发性无法切除的 HER2+ 转移性乳腺癌有临床获益,并已在 2 期或 3 期试验中进行了研究。临床经验表明,这种治疗方法经常有临床获益。然而,没有任何有意义的数据支持在先前接受过基于帕妥珠单抗的化疗、阿多曲妥珠单抗依酯、fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 或曲妥珠单抗/卡培他滨/妥卡替尼方案的患者中使用这些方案。因此,治疗的最佳顺序或真正获益尚不清楚。^r 曲妥珠单抗与蒽环类药物联合使用时可引起显著心脏毒性。应避免将曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与蒽环类药物同时使用。^s 曲妥珠单抗可以安全地与所有 [BINV-Q \(1/8\)](#) 上列出的首选和其他不含蒽环类的单药联合使用,用于复发或转移性乳腺癌。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

接受 HER2 阳性疾病全身治疗患者的其他注意事项

- 由于医疗上的需要(如存在过敏反应),对于特定患者,可用替代性紫杉烷(即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇)进行替代。如果替代紫杉醇或多西他赛每周给药,则白蛋白结合型紫杉醇每周剂量不应超过 125 mg/m²。
- 考虑头皮冷却,以降低接受化疗的患者因化疗所致脱发的发生率。含蒽环类药物的方案效果可能较差。
- FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。
- 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 或与其联合使用。
- 皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液可以替代静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗联合使用的任何情况(作为全身治疗给药的一部分)。皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液与静脉注射产品相比有不同的剂量和给药说明。
- 在转移情况下,对于既往前接受过化疗加曲妥珠单抗治疗但未用过帕妥珠单抗的患者,可考虑采用某一线包括曲妥珠单抗加帕妥珠单抗治疗 ± 细胞毒药物治疗(如长春瑞滨或紫杉烷)。需要进一步研究以确定抗 HER2 治疗的理想给药顺序。
- 有关脑转移的治疗,见[中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

HER2 阴性 方案：

• 蒽环类药物：

- ▶ 多柔比星 60-75 mg/m² IV, D1; 每 21 天为一周期¹
- ▶ 阿霉素 20 mg/m² IV, D1, 每周一次²
- ▶ 脂质体阿霉素³ 50 mg/m² IV, D1; 每 28 天为一周期

• 紫杉烷类：

- ▶ 紫杉醇 175 mg/m² IV, D1; 每 21 天为一周期⁴
- ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1, 每周一次⁵

• 抗代谢物：

- ▶ 卡培他滨⁶ 1000-1250 mg/m² PO, D1-14, 每天 2 次; 每 21 天为一周期
- ▶ 吉西他滨⁷ 800-1200 mg/m² IV, D1、D8、D15; 每 28 天为一周期

• 微管抑制剂：

- ▶ 长春瑞滨^{8,9}
 - ◇ 25 mg/m² IV, D1, 每周一次; 或
 - ◇ 20-35 mg/m² IV, D1、D8; 每 21 天为一周期; 或
 - ◇ 25-30 mg/m² IV, D1、D8、D15; 每 28 天为一周期
- ▶ 艾日布林¹⁰ 1.4 mg/m² IV, D1、D8; 每 21 天为一周期

• 铂类药物(用于 TNBC 和细胞系 *BRCA1/2* 突变)

- ▶ 卡铂¹¹ AUC 6 IV, D1
 - ◇ 每 21-28 天为一周期
- ▶ 顺铂¹² 75 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

• 环磷酰胺¹³

- ▶ 50 mg PO, D1-21, 每天一次
- ▶ 每 28 天为一周期

• 多西他赛^{14,15}

- ▶ 60-100 mg/m² IV, D1
- ▶ 每 21 天为一周期

• 多西他赛¹⁶

- ▶ 35 mg/m² IV, 每周一次, 共 6 周, 休息 2 周, 再重复

• 白蛋白结合型紫杉醇^{17,18}

- ▶ 100 mg/m²
- 或 125 mg/m² IV, D1、D8、D15
- ▶ 每 28 天为一周期

• 白蛋白结合型紫杉醇¹⁷

- ▶ 260 mg/m² IV
- ▶ 每 21 天为一周期

• 表柔比星¹⁹

- ▶ 60-90 mg/m² IV, D1
- ▶ 每 21 天为一周期

• 伊沙匹隆²⁰

- ▶ 40 mg/m² IV, D1
- ▶ 每 21 天为一周期

• 戈沙妥珠单抗(用于 TNBC 或 HR+/HER2-)^{21,22}

- ▶ 10 mg/kg IV, D1、D8
- ▶ 每 21 天为一周期

• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(用于 HER2 IHC 1+ 或 2+/ISH 阴性) 23

- ▶ 5.4 mg/kg IV, D1
- ▶ 每 21 天为一周期

• AC²⁴

- ▶ 阿霉素 60 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

• EC²⁵

- ▶ 表柔比星 75 mg/m² IV, D1
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

• CMF²⁶

- ▶ 环磷酰胺 100 mg/m² PO, D1-14
- ▶ 甲氨蝶呤 40 mg/m² IV, D1、D8
- ▶ 5-氟尿嘧啶 600 mg/m² IV, D1、D8
 - ◇ 每 28 天为一周期

• 多西他赛/卡培他滨²⁷

- ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV, D1
- ▶ 卡培他滨 950 mg/m² PO, BID, D1-14
 - ◇ 每 21 天为一周期

• GT²⁸

- ▶ 紫杉醇 175 mg/m² IV, D1
- ▶ 吉西他滨 1250 mg/m² IV, D1、D8 (D1, 紫杉醇之后)
 - ◇ 每 21 天为一周期

• 吉西他滨/卡铂²⁹

- ▶ 吉西他滨 1000 mg/m², D1、D8
- ▶ 卡铂 AUC 2 IV, D1、D8
 - ◇ 每 21 天为一周期

• 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇³⁰

- ▶ 卡铂 AUC 2 IV, D1、D8
- ▶ 白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m² IV, D1、D8
- ▶ 每 21 天为一周期

• 卡铂/紫杉醇^{31,32}

- ▶ 紫杉醇 175-200 mg/m² IV, D1
- ▶ 卡铂 AUC 6 IV, D1
 - 每 21 天为一周期
- 或
- ▶ 紫杉醇 100 mg/m² IV, D1、D8、D15
- ▶ 卡铂 AUC 2 IV, D1、D8、D15
- ▶ 每 28 天为一周期

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因,经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此,抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

HER2 阳性治疗方案:^{m,t,u}

- 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛³³
 - ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1, 继以 420 mg IV
 - ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期
 - ▶ 多西他赛 75-100 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

- 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 紫杉醇^{34,35}
 - ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, D1, 继以 420 mg IV
 - ◇ 每 21 天为一周期
 - ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
 - 或
 - ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵
 - ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1, 每周一次³⁴或
 - ▶ 紫杉醇 175 mg/m², D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

- 妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨³⁶
 - ▶ 妥卡替尼 300 mg PO, BID, D1-21
 - ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期
 - ▶ 卡培他滨 1000 mg/m² PO, BID, D1-14
 - ▶ 每 21 天为一周期

- 阿多曲妥珠单抗依酯 (T-DM1)³⁷
 - ▶ 3.6 mg/kg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki³⁸
 - ▶ 5.4 mg/kg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期

- 紫杉醇/卡铂 + 曲妥珠单抗³⁹
 - ▶ 卡铂 AUC 6 IV, D1
 - ▶ 紫杉醇 175 mg/m² IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期
 - ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
 - 或
 - ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵

- 紫杉醇/卡铂 + 曲妥珠单抗, 每周一次⁴⁰
 - ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, D1、D8、D15

- ▶ 卡铂 AUC 2 IV, D1、D8、D15
 - ◇ 每 28 天为一周期
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
 - 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵

- 曲妥珠单抗 + 紫杉醇^{41,42}
 - ▶ 紫杉醇 175 mg/m² IV, D1, 每 21 天为一周期⁴¹
 - 或
 - ▶ 紫杉醇 80-90 mg/m² IV, D1, 每周一次⁴³
 - ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
 - 或
 - ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵

- 曲妥珠单抗 + 多西他赛^{43,44}
 - ▶ 多西他赛 80-100 mg/m² IV, D1, 每 21 天为一周期⁴³
 - 或
 - ▶ 多西他赛 35 mg/m² IV, D1、D8、D15, 每周一次, 每 28 天为一周期⁴⁴
 - ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
 - 或
 - ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵

^m FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

^t 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 或与其联合使用。

^u 皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液可以替代静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗联合使用的任何情况(作为全身治疗给药的一部分)。皮下注射帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf 注射液与静脉注射产品相比有不同的剂量和给药说明。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因,经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此,抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

HER2 阳性治疗方案(续):^{m,t}• 曲妥珠单抗 + 长春瑞滨^{9,45,46}

- ▶ 长春瑞滨
 - ◇ 25 mg/m² IV, D1, 每周一次; 或
 - ◇ 20-35 mg/m² IV, D1、D8; 每 21 天为一周期; 或
 - ◇ 25-30 mg/m² IV, D1、D8、D15; 每 28 天为一周期
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵

• 曲妥珠单抗 + 卡培他滨^{47,48,49}

- ▶ 卡培他滨 1000-1250 mg/m² PO, 每日两次, D1-14, 每 21 天为一周期
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次^{41,48}
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期^{33,35}

• 拉帕替尼 + 卡培他滨⁵⁰

- ▶ 拉帕替尼 1250 mg PO, QD, D1-21
- ▶ 卡培他滨 1000 mg/m² PO, BID, D1-14
- ◇ 每 21 天为一周期

• 曲妥珠单抗 + 拉帕替尼⁵¹

- ▶ 拉帕替尼 1000 mg PO 每日一次, 持续 21 天
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, D1, 继以 2 mg/kg IV, 每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, D1, 继以 6 mg/kg IV, D1, 每 21 天为一周期³⁵

• 来那替尼 + 卡培他滨⁵²

- ▶ 来那替尼 240 mg PO, QD, D1-21
- ▶ 卡培他滨 750 mg/m² PO, BID, D1-14
- ◇ 每 21 天为一周期

• Margetuximab-cmkb + 卡培他滨⁵³

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV, D1
- ▶ 卡培他滨 1000 mg/m² PO, BID, D1-14
- ◇ 每 21 天为一周期

• Margetuximab-cmkb + 艾日布林⁵³

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV, D1
- ▶ 艾日布林 1.4 mg/m² IV, D1、D8

◇ 每 21 天为一周期

• Margetuximab-cmkb + 吉西他滨⁵³

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV, D1
- ▶ 吉西他滨 1000 mg/m² IV, D1、D8
- ◇ 每 21 天为一周期

• Margetuximab-cmkb + 长春瑞滨⁵³

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV, D1
- ▶ 长春瑞滨 25-30 mg/m² IV, D1、D8
- ◇ 每 21 天为一周期

^m FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。^t 曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该药剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。不可用曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 替代阿多曲妥珠单抗依酯或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 或与其联合使用。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因,经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此,抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

参考文献

- 1 Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- 2 Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- 3 O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- 4 Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- 5 Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- 6 Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- 7 Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- 8 Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- 9 Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2-positive breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21:e723-e727.
- 10 Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- 11 Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1902-1909.
- 12 Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153.
- 13 Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22:201-204.
- 14 Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- 15 Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963-4970.
- 16 Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;112:1455-1461.
- 17 Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- 18 Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-3619.
- 19 Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- 20 Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414.
- 21 Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hzyi in refractory metastatic triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-751.
- 22 Rugo HS, et al. Primary Results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer [abstract]. 2022: Abstract LB1001.
- 23 Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [article and supplementary appendix published online ahead of print June 5, 2022]. *N Engl J Med* 2022.
- 24 Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
- 25 Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- 26 Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- 27 Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:48-54.
- 28 Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的全身治疗方案

参考文献

- 29 O' Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (Suppl_15):Abstract 1007.
- 30 Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol 2018;29:1763-1770.
- 31 Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;88:124-131.
- 32 Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3857-3864.
- 33 Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109-119.
- 34 Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. Cancer Research 2012;72:Abstract P5-18-20.
- 35 Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol 2003;21:3965-3971.
- 36 Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2020;382(7):597-609.
- 37 Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. N Engl J Med 2012;367:1783-1791.
- 38 Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2020;382:610-621.
- 379 Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2786-2792.
- 40 Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. Clin Breast Cancer 2005;6:425-432.
- 41 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792.
- 42 Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642-1649.
- 43 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.
- 44 Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:1800-1808.
- 45 Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 2007;110:965-972.
- 46 Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 2011;29:264-271.
- 47 von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/ breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009;27:1999-2006.
- 48 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17:2639-2648.
- 49 Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3853-3858.
- 50 Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-2743.
- 51 Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:1124-1130.
- 52 Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase 3 NALA trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. J Clin Oncol 2019;37(suppl; abstr 1002).
- 53 Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. JAMA Oncol 2021;7573-584.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的
其他靶向治疗和相关生物标志物检测

FDA 批准的治疗相关的生物标志物

乳腺癌亚型	生物标志物	检测	FDA 批准的药物	NCCN 证据分类	NCCN 首选分类
任何 ^a	<i>BRCA1</i> 突变 <i>BRCA2</i> 突变	生殖系测序	奥拉帕尼 他拉唑帕尼	1 类 1 类	首选
HR 阳性/ HER2 阴性 ^b	<i>PIK3CA</i> 激活突变	PCR (如果血液阴性, 则血液或组织块), 分子学检测	Alpelisib + 氟维司群 ^c	1 类	首选二线及后续治疗
TNBC	PD-L1 表达 (使用 22C3 抗体) 阳性阈值结合阳性评分 ≥10	IHC	派姆单抗 + 化疗 (白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨和卡铂) ^d	1 类	首选一线治疗 ^h
任何	<i>NTRK</i> 融合	FISH、NGS、PCR (组织块)	拉罗替尼 ^e 恩曲替尼 ^e	2A 类	某些情况下有用
任何	MSI-H/dMMR	IHC、PCR (组织块)	派姆单抗 ^{d,f} Dostarlimab-gxly ^g	2A 类	
任何	TMB-H (≥10 mut/mb)	NGS	派姆单抗 ^{d,f}	2A 类	

^a 对所有复发或转移性乳腺癌患者行生殖系 *BRCA1/2* 突变评估, 以确定适合接受 PARP 抑制剂治疗的患者。尽管 FDA 规定奥拉帕尼和他拉唑帕尼适用于 HER2 阴性疾病, 但专家组支持其用于种系 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变相关的任何乳腺癌亚型。

^b 对于 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌, 应通过肿瘤或液体活检评估 *PIK3CA* 突变, 以确定适合接受 alpelisib 加氟维司群的患者。可以通过肿瘤组织或外周血 ctDNA 进行 *PIK3CA* 突变检测 (液体活检)。如果液体活检阴性, 则建议进行肿瘤组织检查。

^c 尚未确定 alpelisib 对 1 型或控制不佳的 2 型糖尿病患者的安全性。

^d [见免疫疗法相关毒性的管理 NCCN Guidelines。](#)

^e 拉罗替尼和恩曲替尼适用于治疗携带 *NTRK* 基因融合、无已知获得性耐药突变, 缺乏令人满意的替代疗法, 或者在治疗后出现进展的实体瘤。

^f 派姆单抗适用于治疗具有无法切除或转移、高微卫星不稳定性 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 实体瘤或 TMB-H 瘤的患者, 其在既往治疗后出现进展且无令人满意的其他治疗方案。

^g Dostarlimab-gxly 适用于患有无法切除或转移性肿瘤、既往治疗期间或之后进展且无其他满意治疗选择的 MSI-H/dMMR 成年患者。

^h 虽然现有的数据属于一线治疗, 但如果以前没有使用过 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗, 这些方案也可用于二线和后续治疗。如果在服用 PD-1/PD-L1 抑制剂期间出现疾病进展, 则无数据支持服用另一种 PD-1/PD-L1 抑制剂的下一线治疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的
其他靶向治疗和相关生物标志物检测****其他靶向治疗的剂量时间表****首选方案：**

- **奥拉帕尼¹ 片剂ⁱ**
 - ▶ 300 mg PO BID
 - ▶ 每 28 天为一周期
- **他拉唑帕尼² 片剂**
 - ▶ 1 mg PO QD
 - ▶ 每 28 天为一周期
- **Alpelisib + 氟维司群³**
 - ▶ Alpelisib 300 mg PO QD, D1-28; 氟维司群 500 mg IM, D1、D15
 - ◇ 每 28 天为一周期
 - ▶ 继以 alpelisib 300 mg PO QD, D1-28; 氟维司群 500 mg IM, D1
 - ◇ 每 28 天为一周期, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性
- **派姆单抗 + 化疗(白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨和卡铂)⁴**
 - ▶ 派姆单抗 200 mg IV, D1 (每 21 天给药)
 - ▶ 白蛋白结合型紫杉醇 100 mg/m², D1、D8、D15 (每 28 天给药)
 - 或
 - ▶ 紫杉醇 90 mg/m² IV, D1、D8、D15 (每 28 天给药)
 - 或
 - ▶ 派姆单抗 200 mg IV, D1
 - ▶ 吉西他滨 1000 mg/m² IV, D1、D8
 - ▶ 卡铂 AUC 2 IV, D1、D8
 - ◇ 每 21 天给药

某些情况下有用：

- **拉罗替尼⁵**
 - ▶ 100 mg PO BID, D1-28
 - ▶ 每 28 天为一周期, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性
- **恩曲替尼⁶**
 - ▶ 600 mg PO, D1-28, 每天一次
 - ▶ 每 28 天为一周期, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性
- **派姆单抗⁷⁻¹⁰**
 - ▶ 200 mg IV, 每 21 天为一周期, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性
 - 或
 - ▶ 400 mg IV, D1, 每 6 周为一周期, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性或直至 24 个月
- **Dostarlimab-gxly¹¹**
 - ▶ 500 mg IV, D1
 - ◇ 每 21 天为一周期 × 第 1-4 周期
 - ▶ 继以 1,000 mg IV, 第 5 周期 D1
 - ◇ 第 5 周期开始每 42 天为一周期

ⁱ 还有一种胶囊制剂。但是, 由于剂量和生物利用度存在差异, 不得以 mg - mg 药片代替胶囊。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的原因, 经常需要调整用药剂量和方案以及启用支持治疗。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



复发性无法切除(局部或区域)或 IV 期 (M1) 乳腺癌的 其他靶向治疗和相关生物标志物检测 参考文献

- ¹ Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017;377:523-533.
- ² Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018;379:753-763.
- ³ Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380:1929-1940.
- ⁴ Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020;396:1817-1828.
- ⁵ Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.
- ⁶ Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7:400-409.
- ⁷ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413.
- ⁸ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520.
- ⁹ Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur J Cancer 2020;131:68-75.
- ¹⁰ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353-1365.
- ¹¹ Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. Poster presented at American Society for Clinical Oncology (ASCO), Virtual Meeting, June 4-8, 2021. [Abstract ID: 2564].

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



转移性乳腺癌的监测原则

在转移性乳腺癌治疗期间监测患者症状和癌症负荷至关重要, 可用以确定治疗是否有益以及患者未因无效治疗产生毒性反应。

监测组成部分

转移性乳腺癌的监测包括对症状的各种组合、体检、常规实验室检测、影像学检查以及适当情况下的血液生物标志物进行评估。监测结果划分为治疗缓解/持续缓解、病情稳定、疾病状况不明或疾病进展。临床医师通常必须评估并权衡多种不同形式的信息, 以确定疾病是否被控制以及治疗毒性是否可以接受。有时, 这些信息可能相互矛盾。通过共同决策过程, 临床医生应将患者意愿考虑在内。

疾病进展的定义

确定疾病进展需要一个或多个这些因素提供的疾病进展明确证据, 疾病进展的原因可能是治疗效果不佳, 也可能是疾病对治疗产生抗性。疾病进展可通过已知病变部位病灶扩大或恶化和/或在新的部位出现转移病灶的证据来确认。

- 有关疾病进展的监测结果包括:
 - ▶ 症状恶化, 如疼痛或呼吸困难
 - ▶ 体检发现病情恶化或新发病变证据
 - ▶ 体能状态下降
 - ▶ 无法解释的体重减轻
 - ▶ 碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 或胆红素升高
 - ▶ 高钙血症
 - ▶ 出现新的放射影像异常或已有放射影像异常大小增加
 - ▶ 功能影像学检查 (如骨扫描、PET/CT) 发现新的异常部位
 - ▶ 肿瘤标志物升高 (如癌胚抗原 [CEA]、CA 15-3、CA 27.29)^a

^a 肿瘤标志物 (如 CEA、CA 15-3、CA 27.29) 升高与肿瘤进展有关, 但疾病缓解情况下也可能出现。很少仅凭肿瘤标志物升高断言疾病进展。往往很难在平片或断层放射影像或者骨扫描上对骨病灶的变化进行评估。出于这些原因, 患者的症状和血清肿瘤标记物对疾病以骨转移为主的患者而言可能更有帮助。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



转移性乳腺癌的监测原则

缓解/稳定/进展客观标准的使用

- 对疾病活动性的最准确评估, 通常是通过连续、定期地重复进行先前发现异常时的检查手段来实现。一般来说, 应在不同的时间使用相同的评估方法 (例如胸部 CT 检查时发现的异常通常应通过复查胸部 CT 来监测)。
- 所有系列研究使用的一些非临床的重要变量都是常用的变量, 也是完全预期的变量。因此, 鼓励使用客观以及广泛接受的缓解、稳定和疾病进展标准。这些体系包括实体瘤疗效评估标准 (RECIST) 指南 [Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247] and the WHO criteria (Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214)。
- 用于评估疗效时, 功能影像学检查 (如放射性核素骨扫描和 PET 成像) 尤其具有挑战性。在行骨扫描情况下, 疾病缓解可能造成闪烁或扫描上的活动性增加, 可能被误读为疾病进展, 尤其是在开始新的治疗后第一次随访骨扫描时。由于缺乏重现性、验证以及广泛接受的一套疾病活动性评估标准, PET 影像检查存有争议。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



转移性乳腺癌的监测原则

监测频率

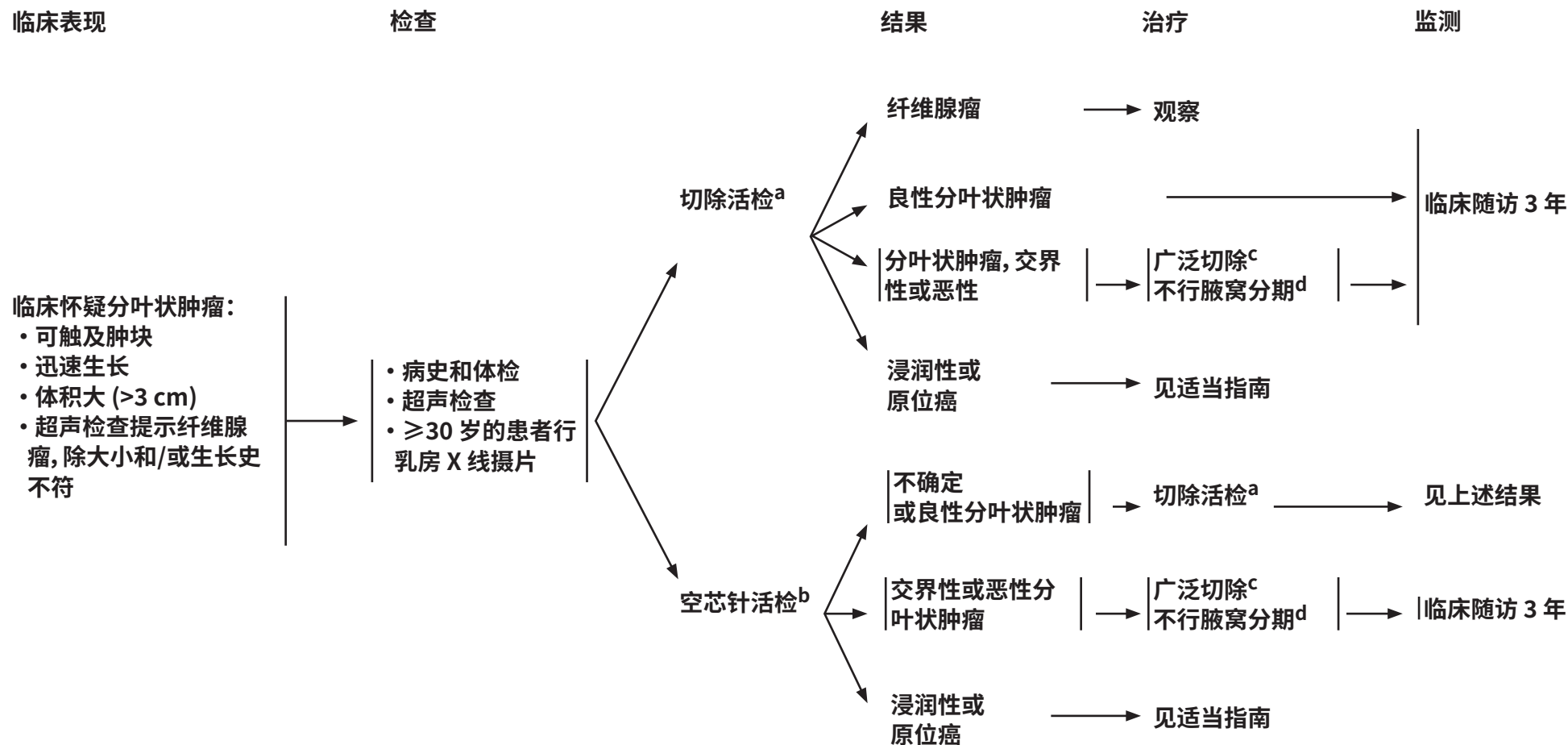
重复监测的最佳频次尚不清楚, 主要取决于乳腺癌临床试验中采用的监测策略。监测的频率必须平衡各方面的需要, 包括发现疾病进展、避免任何无效治疗的不必要毒性、充分利用资源和确定成本。下表旨在提供指导, 应根据病变部位、疾病的生物学行为和治疗方案针对个体患者加以修改。无论距之前检查间隔时间如何, 患者有疾病症状或体征新发或加重时, 均需要对疾病活动性进行重新评估。

转移乳腺癌患者推荐的随访问隔^b

	新疗法前的基线	化疗	内分泌治疗	如果担心疾病进展, 应重新分期
症状评估	是	每个周期之前	每 1-3 个月	是
体检	是	每个周期之前	每 1-3 个月	是
体能状态	是	每个周期之前	每 1-3 个月	是
体重	是	每个周期之前	每 1-3 个月	是
LFT, CBC	是	每个周期之前, 如有指征	每 1-3 个月	是
胸部/腹部/盆腔 CT 平扫 加增强	是	每 2-4 个周期	每 2-6 个月	是
骨扫描	是	每 4-6 个周期	每 2-6 个月	是
PET/CT	如有临床指征	如有临床指征	如有临床指征	如有临床指征
肿瘤标志物	如有临床指征	如有临床指征	如有临床指征	如有临床指征

^b 对于长期疾病稳定的患者, 可以减少监测频率。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 切除活检包括肿块完全切除，但并不要求获取手术切缘。

^b 在某些情况下，FNA 或空芯针活检可能无法区分纤维腺瘤与分叶状肿瘤。空芯针活检诊断分叶状肿瘤的敏感性高于 FNA 活检，但空芯针活检和 FNA 活检二者均不能区分分叶状肿瘤和纤维腺瘤。对于临床怀疑分叶状肿瘤的病例，可能需要切除病灶进行明确的病理学分类。

^c 对于恶性或交界性疾病，广泛切除要求手术切缘 ≥1 cm。手术切缘窄会增加局部复发风险，但如果部分乳房切除术不能达到切缘宽度 ≥1 cm，也并非是全乳切除的绝对适应证。

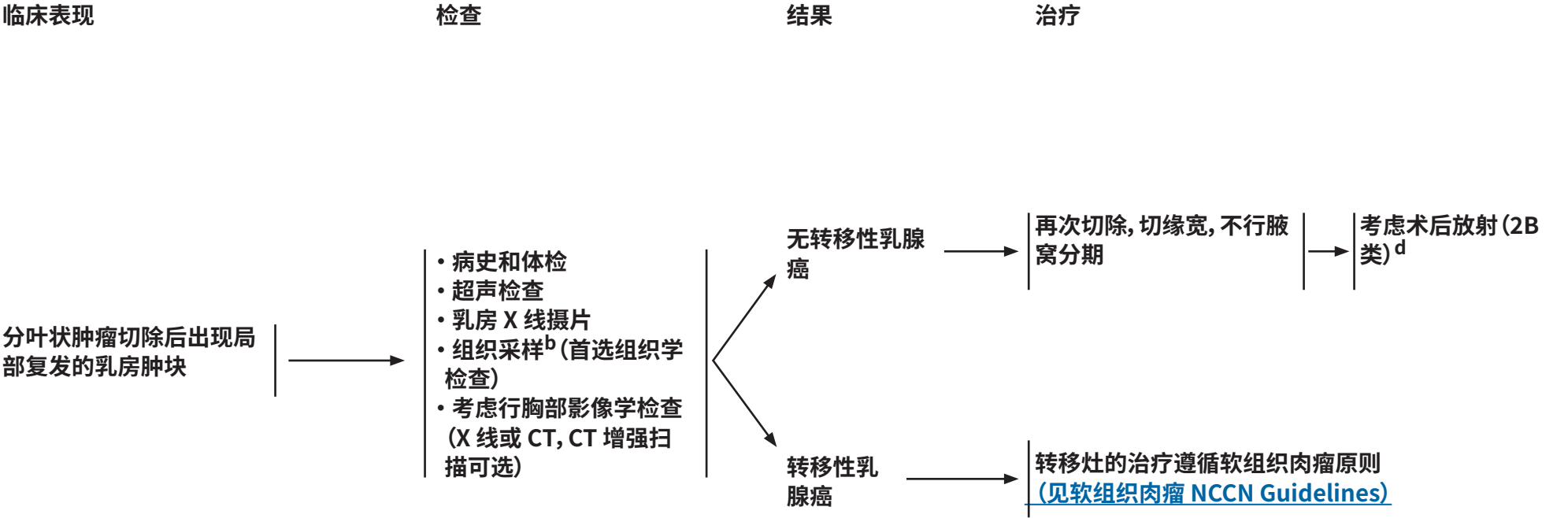
^d 没有前瞻性随机数据支持对叶状体肿瘤进行放疗。然而，如果再次复发会造成病情恶化（如全乳切除后的胸壁复发），可考虑根据软组织肉瘤治疗的相同原则进行放疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



分叶状肿瘤复发



^b 在某些情况下, FNA 或空芯针活检可能无法区分纤维腺瘤与分叶状肿瘤。空芯针活检诊断分叶状肿瘤的敏感性高于 FNA 活检, 但空芯针活检和 FNA 活检二者均不能区分叶状肿瘤和纤维腺瘤。对于临床怀疑分叶状肿瘤的病例, 可能需要切除病灶进行明确的病理学分类。

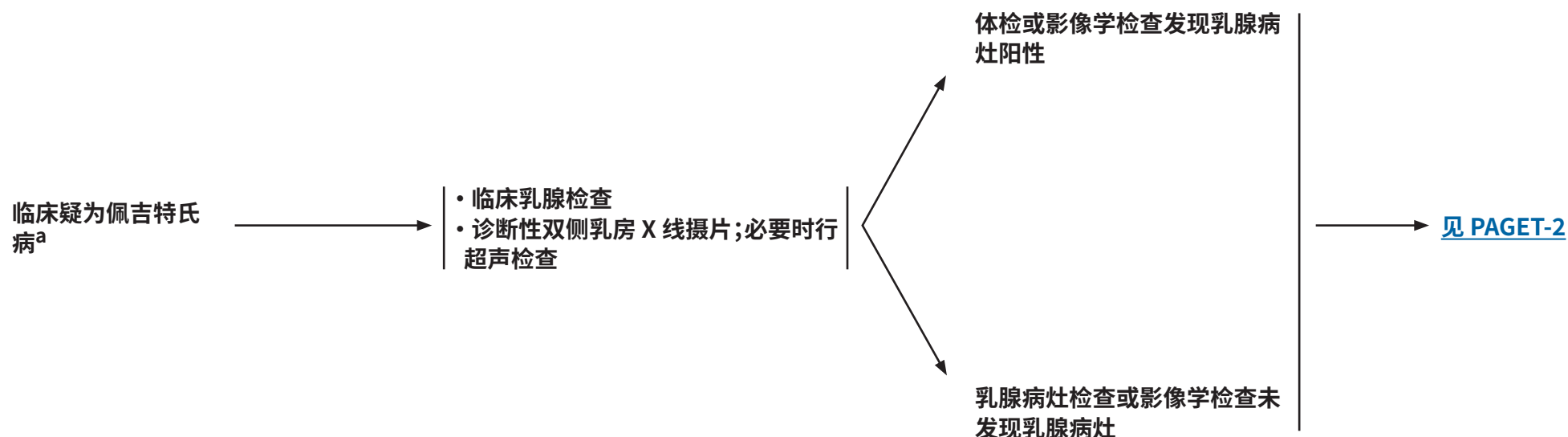
^d 没有前瞻性随机数据支持对叶状体肿瘤进行放疗。然而, 如果再次复发会造成病情恶化 (如全乳切除后的胸壁复发), 可考虑根据软组织肉瘤治疗的相同原则进行放疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床表现

检查



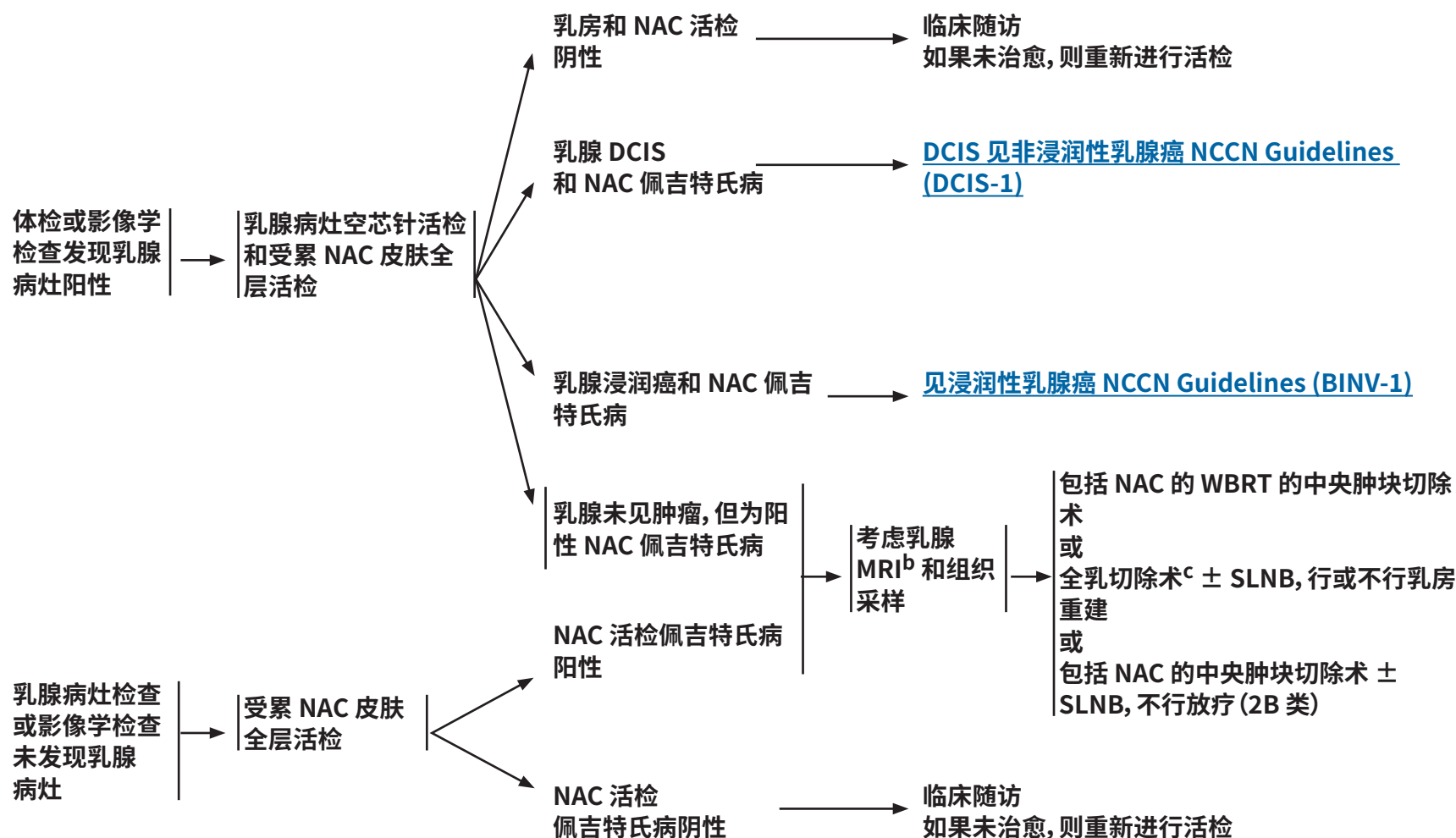
^a 乳头或乳晕湿疹、溃疡、出血或瘙痒。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



检查

治疗



如有临床指征,
行相应全身辅助
治疗

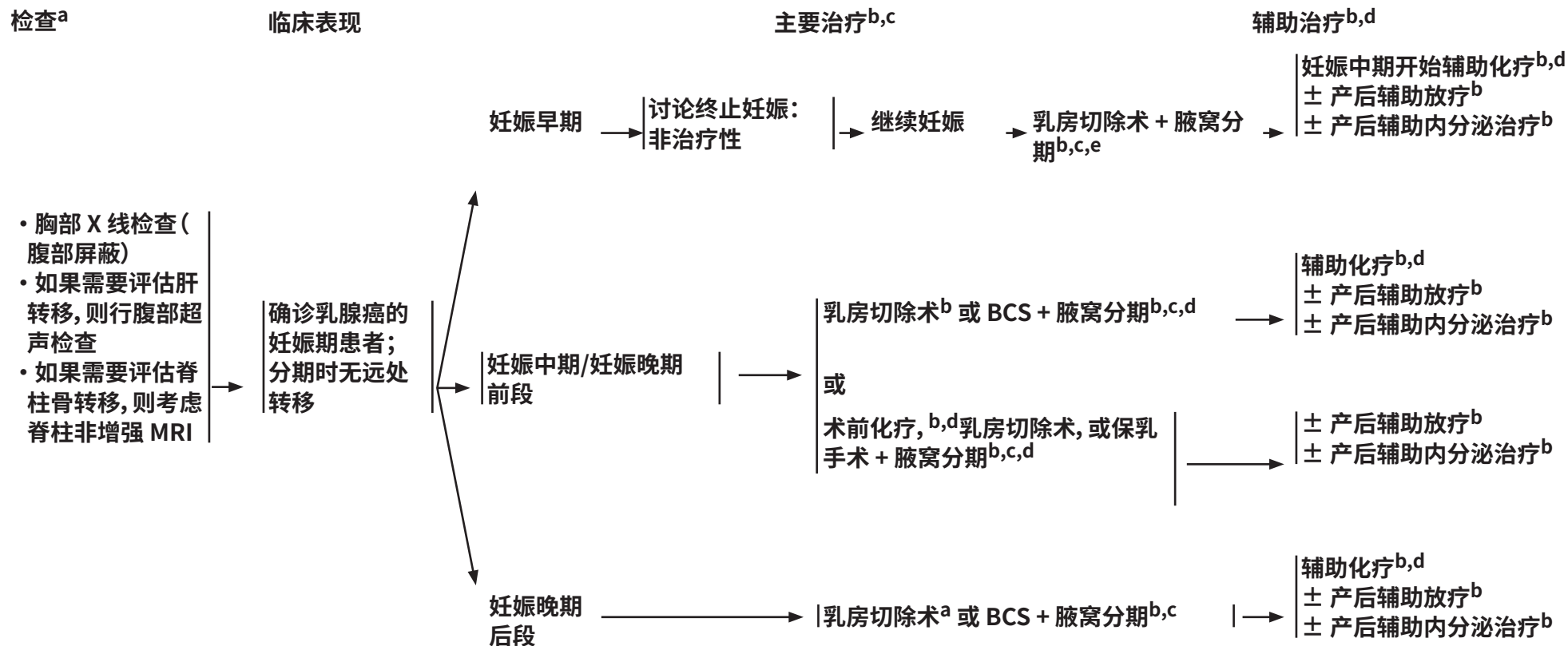
[见 DCIS](#)
或[浸润性乳腺癌](#)
[NCCN](#)
[Guidelines](#)

^b [见乳腺专用 MRI 检查原则 \(BINV-B\)](#)。

^c 有任何佩吉特氏病的表现均可选择全乳切除 ([见讨论](#))。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 妊娠期间禁忌进行 CT 扫描和核素扫描。

^b 最佳局部治疗和全身治疗的考虑和选择与非妊娠相关乳腺癌的推荐类似; 见本指南的其它部分。但是, 妊娠期与非妊娠期患者的化疗、内分泌治疗和放疗的选择和时机有所不同 ([见讨论](#))。妊娠早期不应给予化疗, 在任何妊娠期均不应行放疗。建议肿瘤和产科团队之间协调合作, 以规划妊娠期间全身治疗的最佳时机。妊娠期乳腺癌化疗的大多数经验来自利用阿霉素、环磷酰胺和氟尿嘧啶各种组合的方案。产后化疗的注意事项与非妊娠相关乳腺癌相同。

^c 妊娠期间禁止使用蓝色染料; 放射性标记的硫胶体对于妊娠 SLNB 似乎是安全的。 ([见外科腋窝分期 \(BINV-D\)](#))。

^d 妊娠期间使用紫杉烷的数据有限。如果使用, NCCN 专家组推荐, 如果疾病状态提示有临床指征, 在孕早期后可采用紫杉醇每周给药方案。妊娠期间禁止使用抗 HER2 治疗。

^e 如果是妊娠早期后段确诊为乳腺癌, 可考虑在妊娠中期行术前化疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

临床表现^a

检查

IBC 的临床病理
诊断

- 病史和体检 (由多学科团队进行) 并行医学影像学检查
- CBC
- 生化全套, 包括肝功能和碱性磷酸酶
- 病理审查^b
- 确定肿瘤 ER/PR 状态和 HER2 状态^c
- 如为绝经前患者, 给予生育指导^d
- 如果患者存在遗传性乳腺癌风险^e, 则行遗传咨询
- 影像学检查:
 - ▶ 诊断性双侧乳房 X 线摄片; 必要时行超声检查
 - ▶ 胸部诊断性 CT ± 增强扫描
 - ▶ 腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描或 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 骨扫描或 FDG-PET/CT^{f,g}
 - ▶ 乳腺 MRI 检查 (可选)

术前全身治疗, ^h蒽环类药物 + 紫杉烷类药物 (首选)^h。
如为 HER2 阳性肿瘤, 则行 HER2 靶向治疗ⁱ

[见 IBC-2](#)

^a IBC 是浸润性乳腺癌患者的一种临床综合征, 特征包括乳腺 1/3 或以上皮肤出现充血和水肿 (橘皮征)。鉴别诊断包括乳房蜂窝织炎或乳腺炎。该病的典型病理表现为受累皮肤的真皮淋巴管中见到肿瘤细胞, 但这一表现并非诊断 IBC 的必要条件, 也不能仅以此表现诊断该病。

^b 专家组支持所有浸润性和非浸润性乳腺癌的病理报告都遵循美国病理学家协会颁布的规程。

<http://www.cap.org>。

^c [见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^d [见生育能力和节育 \(BINV-C\)](#)。

^e 有关风险标准, [见遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^f 如果已行 FDG PET/CT, 且 PET 和 CT 部分均提示明显骨转移, 则无需再行骨扫描或氟化钠 PET/CT。

^g FDG PET/CT 可以与诊断性 CT 同时进行。在标准分期检查结果不明确或可疑的情况下, FDG PET/CT 是最有用的检查措施。FDG PET/CT 联合常规分期检查方法, 还可能有助于检出未被怀疑的区域淋巴结病变和/或远处转移。

^h [见术前/辅助治疗方案 \(BINV-L\)](#)。

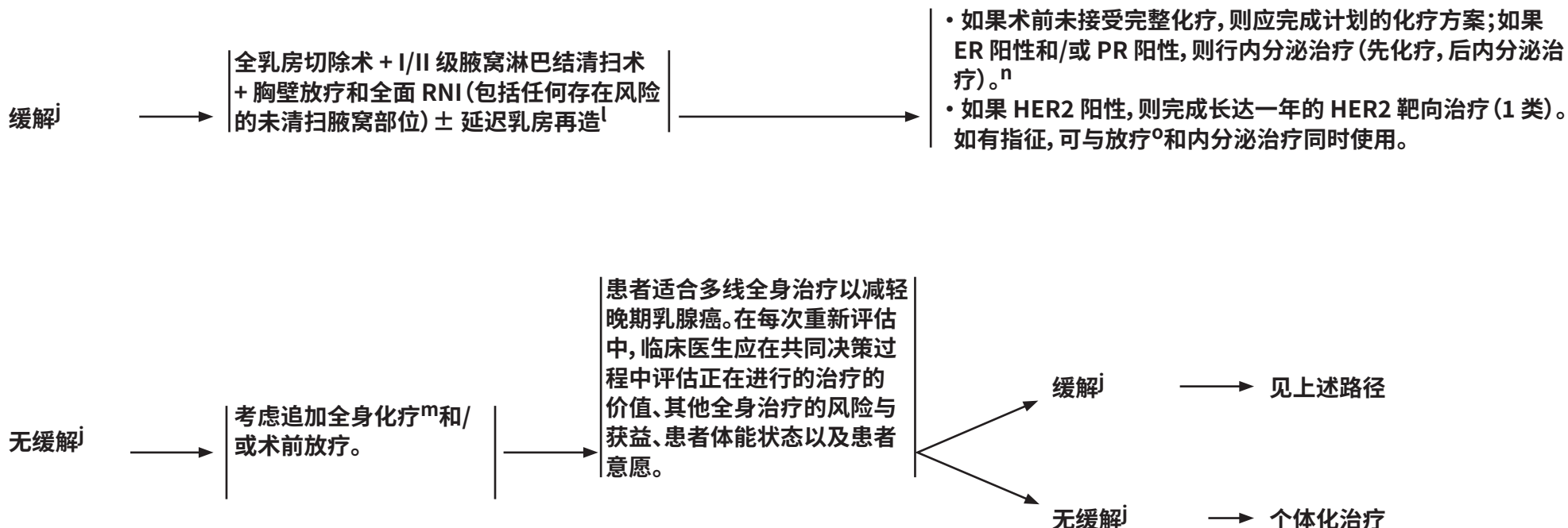
ⁱ HER2 阳性 IBC 患者可在术前接受含帕妥珠单抗的方案。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前治疗的疗效

治疗^k

^j 很难准确评估术前全身治疗对乳腺癌或区域淋巴结的疗效, 评估内容应包括初始肿瘤分期时体格检查和影像学检查 (乳房 X 线摄片和/或乳腺 MRI) 的异常表现。术前影像学检查方法的选择应由多学科团队决定。

^k IBC 复发患者应根据复发/IV 期 (M1) 乳腺癌指南进行治疗 ([BINV-19](#))。

^l [见术后乳房重建原则 \(BINV-H\)](#)。

^m [见复发性无法切除 \(局部或区域\) 或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)。

ⁿ [见辅助内分泌治疗 \(BINV-K\)](#)。

^o [见放疗原则 \(BINV-I\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



美国癌症联合委员会 (AJCC)

TNM 乳腺癌分期系统

原发肿瘤 (T) 无论基于临床标准还是病理标准, 亦或是二者, 原发肿瘤的 T 分类定义标准均相同。T 分类主要基于癌症的侵袭性成分的大小。肿瘤病灶的最大尺寸用于估计病灶体积。使用肿瘤病灶连续最大径, 不连续的肿瘤卫星灶不计入该径线。治疗前肿瘤测量中通常包括对侵袭性肿瘤细胞的细胞纤维反应; 但病理学测量中通常不包括新辅助治疗后观察到的致密纤维化, 因其范围可能高估了残留肿瘤的体积。原发肿瘤 (T) 的临床大小可以基于临床结果 (体检和影像学检查, 如乳房 X 线摄片、超声和 MR 检查) 和病理结果 (肉眼和显微镜检查) 来测量。临床肿瘤大小 (cT) 应基于被认为对特定病例最准确的临床结果, 尽管以目前的影像学技术不能明确某些乳腺癌的范围, 而且肿瘤由不同比例的非侵袭性和侵袭性病灶组成, 目前技术无法区分, 因此结果可能并不准确。肿瘤大小应精确至 mm。在进行 T 分类时, 如果肿瘤体积略小于或略大于某一临界值, 则应将读数四舍五入至最接近的临界值, 精确至 mm。例如, 4.9 mm 应报为 5 mm, 2.04 cm 应报告为 2.0 cm (20 mm)。乳腺肿瘤大小在 1.0 至 1.4 mm 之间时, 不能使用该四舍五入规则。这些尺寸应向上记录 2 mm, 因为如果向下舍, 会导致癌症被归类为 ≤ 1.0 mm 的微浸润癌 (T1mi)。

表 1.T、N、M 的定义

TX	原发肿瘤无法评估	T1c	肿瘤最大径 >10 mm 但 ≤ 20 mm
T0	无原发肿瘤证据	T2	肿瘤最大径 >20 mm 但 ≤ 50 mm
Tis (DCIS)*	导管原位癌	T3	肿瘤最大径 >50 mm。
Tis (Paget)	乳头佩吉特氏病, 与下层乳腺实质中的浸润性癌和/或原位癌 (DCIS) 无关。与佩吉特氏病有关的乳腺实质内的癌应根据实质内肿瘤的大小和特征进行分类, 但仍应注意存在佩吉特氏病	T4	无论肿瘤大小, 直接扩散至胸壁和/或皮肤 (溃疡或肉眼可见的结节); 单纯真皮侵袭不归为 T4
T1	肿瘤最大径 ≤ 20 mm	T4a	扩散至胸壁; 但仅胸肌粘连/侵犯而无胸壁结构侵犯不归为 T4
T1mi	肿瘤最大径 ≤ 1 mm	T4b	乳房皮肤溃疡和/或同侧乳房皮肤的卫星结节和/或皮肤水肿 (包括橘皮征), 但不符合炎性乳腺癌标准
T1a	肿瘤最大径 >1 mm, 但 ≤ 5 mm (任何 >1.0-1.9 mm 至 2 mm 的测量值都应取整)	T4c	T4a 和 T4b 并存
T1b	肿瘤最大径 >5 mm 但 ≤ 10 mm	T4d	炎性乳腺癌

*注: 小叶原位癌 (LCIS) 为良性实体, 在 AJCC 癌症分期手册第 8 版中从 TNM 分期中删除。

续

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。



表 1.T、N、M 的定义 (续)

区域淋巴结 (N)

临床 (cN)

cNX*	区域淋巴结无法评估 (例如既往已切除)
cN0	无区域淋巴结转移 (通过影像学或临床体检)
cN1	转移至同侧 I、II 级腋窝淋巴结, 可活动
cN1mi**	微转移 (约 200 个细胞, 大于 0.2 mm, 但无一超过 2.0 mm)
cN2	同侧 I、II 级腋窝淋巴结转移, 临床表现为固定或相互融合; 或缺乏同侧腋窝淋巴结转移证据, 但临床发现同侧内乳淋巴结转移
cN2a	同侧 I、II 级腋窝淋巴结转移, 互相固定 (融合) 或与其他结构固定
cN2b	仅同侧内乳淋巴结转移, 而无腋窝淋巴结转移
cN3	同侧锁骨下 (III 级腋窝) 淋巴结转移, 伴或不伴 I、II 级腋窝淋巴结转移; 或同侧内乳淋巴结转移伴 I、II 级腋窝淋巴结转移; 或同侧锁骨上淋巴结转移, 伴或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
cN3a	同侧锁骨下淋巴结转移
cN3b	同侧内乳淋巴结和腋窝淋巴结转移
cN3c	同侧锁骨上淋巴结转移

注: (sn) 和 (f) 后缀应加在 N 分类中, 分别表示通过前哨淋巴结活检或细针穿刺/空芯针穿刺活检确认转移。

*如果先前已经外科手术切除了局域淋巴结或腋窝体检未发现转移情况下, 谨慎使用 cNX 分类。

**cN1mi 很少使用, 但可能适用于肿瘤切除之前进行前哨淋巴结活检的病例, 最有可能发生于采用新辅助治疗的病例。

病理分期 (pN)

pNX	区域淋巴结无法评估 (如未切除行病理学检查, 或既往已切除)
pN0	未发现区域淋巴结转移或仅发现 ITC
pN0 (i+)	区域淋巴结中仅发现 ITC (恶性细胞簇不超过 0.2 mm)
pN0 (mol+)	逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 分子学检测阳性; 未发现 ITC
pN1	微转移; 或 1-3 个腋窝淋巴结转移; 和/或通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结有微转移或大转移, 但临床无发现
pN1mi	微转移 (约 200 个细胞, 大于 0.2 mm, 但无一超过 2.0 mm)
pN1a	1-3 个腋窝淋巴结转移, 至少一个转移灶大于 2.0 mm
pN1b	同侧内乳前哨淋巴结转移, 不包括 ITC
pN1c	pN1a 和 pN1b 并存。
pN2	4-9 个腋窝淋巴结转移; 或影像学检查发现同侧内乳淋巴结转移, 但无腋窝淋巴结转移
pN2a	4-9 个腋窝淋巴结转移 (至少一个肿瘤结节大于 2.0 mm)
pN2b	临床发现内乳淋巴结转移, 不论是否经镜检证实; 病理学检查无腋窝淋巴结转移

续

**表 1.T、N、M 的定义 (续)****病理分期 (pN)**

pN3	≥10 个腋窝淋巴结转移； 或锁骨下 (III 级腋窝) 淋巴结转移； 或影像学检查发现同侧内乳淋巴结转移，同时有一个或多个 I、II 级腋窝淋巴结阳性 或三个以上腋窝淋巴结转移，前哨淋巴结活检发现同侧内乳淋巴结微转移或大转移；而临床未发现； 或同侧锁骨上淋巴结转移
pN3a	≥10 个腋窝淋巴结转移 (至少一个肿瘤结节大于 2.0 mm)； 或锁骨下淋巴结转移 (III 级腋窝淋巴结)
pN3b	pN1a 或 pN2a 且存在 cN2b (影像学检查显示内乳淋巴结阳性)； 或 pN2a 且存在 pN1b
pN3c	同侧锁骨上淋巴结转移

注：(sn) 和 (f) 后缀应添加到 N 分类中，分别表示通过前哨淋巴结活检或 FNA/空芯针活检确认转移，无需进一步切除淋巴结

远处转移 (M)

M0	无远处转移的临床或放射影像学证据*
cM0 (i+)	患者无转移的症状或体征，无远处转移的临床或放射影像学证据，但通过显微镜检查或分子检测技术，在患者的血液、骨髓或其他非区域性淋巴结组织中发现不大于 0.2 mm 的肿瘤细胞或结节
cM1	通过临床和放射影像学方法发现远处转移
pM1	远处器官存在任何组织学证实的转移；或在非区域性淋巴结中转移大于 0.2 mm

表 2.AJCC 解剖分期分组

解剖分期分组表仅用于全球无法常规行生物标志物检测的地区。

美国的癌症注册机构必须使用临床和病理预后分期分组表进行病例报告。

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

注：

- 1.T1 包括 T1mi。
- 2.T0 和 T1 肿瘤伴淋巴结微转移 (N1mi) 分为 IB 期。
- 3.T2、T3 和 T4 肿瘤伴淋巴结微转移 (N1mi) 的分期按 N1 分类。
- 4.M0 包括 M0 (i+)。
- 5.不存在 pM0；任何 M0 均指临床上的。
- 6.如果患者在新辅助治疗之前为 M1，则分期应保持为 IV 期，无论对新辅助治疗的反应如何。
- 7.如果术后影像学检查发现有远处转移，如果这些检查在诊断后 4 个月内且在无疾病进展情况下进行，并且该患者未接受新辅助治疗，则分期可以发生变化。
- 8.新辅助治疗后的分期应在 T 和 N 分类加上“yc”或“yp”前缀。如果患者在新辅助治疗后达到病理学完全缓解 (pCR)，则无需相应的解剖分期分组，如 ypT0ypN0cM0。

[续](#)

**表 2.AJCC 解剖分期分组 (续)****组织学分级 (G)**

所有浸润性乳腺癌均应进行组织学分级。推荐使用诺丁汉综合组织学分组 (SBR 分级系统的诺丁汉修正版), 并由美国病理学家学院规定采用 (见 www.cap.org)。通过评估形态学特征 (腺管形成、细胞核的多形性和校正的核分裂计数) 决定肿瘤分级, 每项评分从 1 分 (良好) 至 3 分 (不良), 将 3 类分数相加。总分 3-5 分定为 1 级; 6-7 分为 2 级; 8-9 分为 3 级。不鼓励单纯使用主观分级。

浸润性癌 (Scarff-Bloom-Richardson [SBR] 分级系统的诺丁汉修正版)

- GX** 分级无法评估
- G1** 组织学分级综合评分为低 (预后良好);
SBR 评分为 3-5 分
- G2** 组织学分级综合评分为中 (预后中等); SBR 评分 6-7 分
- G3** 组织学分级综合评分为高 (预后不良);
SBR 评分 8-9 分

导管原位癌: 核分级

导管原位癌应该使用的分级为核分级 (www.cap.org)

- GX** 分级无法评估
- G1** 低核分级
- G2** 中核分级
- G3** 高核分级

[续](#)

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。



组织病理学分型-WHO 分类第 5 版 (2019)

原位癌

导管原位癌 (DCIS) (低核分级、中核分级和高核分级)

原位乳头状肿瘤 (乳头状 DCIS、包裹性乳头状癌、原位实性乳头状癌)

浸润性癌

非特殊类型的浸润性乳腺癌 (导管和其他特殊模式)

微浸润癌

浸润性小叶癌

管状癌

筛状癌

粘液癌

粘液腺癌

浸润性微乳头状癌

浸润性乳头状癌

浸润性实体乳头状癌

伴顶浆分化的癌

化生性癌 (梭形细胞、鳞状、异源分化、低度恶性腺鳞癌、低度恶性纤维瘤样和混合性化生性)

神经内分泌肿瘤 (NET)

神经内分泌癌 (NEC)

唾液腺型 (腺泡细胞、腺样囊性、分泌性、粘液表皮样、多形腺癌)

具有反极性的高细胞癌

预后良好组织学类型

管状癌

筛状癌

粘液癌

腺样囊性癌

低级别腺鳞癌化生性癌

低级别纤维瘤样化生性癌

[续](#)

WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumors, 5th Edition – Breast Tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019.

**表 3.临床预后分期**

临床预后分期适用于对所有乳腺癌患者进行临床分类和分期。它基于病史、体格检查、进行的所有影像学检查（非临床分期所必需）和相关活检，使用临床肿瘤（T）、淋巴结（N）和转移（M）信息。基因组信息不包括在临床预后分期中，因为使用这些工具获取手术的病理信息对确定预后必不可少。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
Tis N0 M0	任何	任何	任何	任何	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	IB
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
G3	阳性	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
	阴性	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
		阳性	阳性	阳性	
				阴性	

*T1 包括 T1mi。

** N1 不包括 N1mi。T1 N1mi M0 和 T0 N1mi M0 癌症包含在具有相同预后因素状态的 T1 N0 M0 癌症的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览 www.springer.com。

版本 4.2022, 2022 年 6 月 21 日 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对本 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	
G3	阳性	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
	阴性	阳性	阳性	阳性	IIB
				阴性	

续



表 3.临床预后分期 (续)

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIIA
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	IIIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB
	G2	阳性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IIB
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	IIIC
			阴性	阳性	
				阴性	IIIC

*T1 包括 T1mi。
*** N1 包括 N1mi。T2、T3 和 T4 癌症和 N1mi 分别包含在 T2 N1、T3 N1 和 T4 N1 的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

版本 4.2022, 2022 年 6 月 21 日 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), 保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对本 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

续



表 3.临床预后分期 (续)

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 任何 T N3 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIC
			阴性	阴性	
任何 T 任何 N M1	任何	任何	任何	任何	IV

注：

- 1.由于 N1mi 分类需要评估整个淋巴结, 不能根据 FNA 或空芯针活检进行分类, 因此仅在临床分期是基于切除的淋巴结而不是切除的原发肿瘤时, N1mi 才可用于临床预后分期, 例如在接受新辅助化疗或内分泌治疗之前进行前哨淋巴结活检等情况。
- 2.对于无原发肿瘤证据的淋巴结受累病例(如 T0 N1 等)或乳腺导管原位癌病例(如 Tis N1 等), 应将淋巴结中的肿瘤级别、HER2、ER 和 PR 信息用于分期分组。
- 3.对于根据 2013 ASCO/CAP HER2 检测指南, 通过 ISH (FISH 或 CISH) 检测确定 HER2 状态“模棱两可”的情况, 应在临床预后分期分组中使用 HER2“阴性”类别。
- 4.这些预后分期分组的预后价值是基于已采用且大部分接受了适当内分泌和/或全身化疗(包括抗 HER2 治疗)的乳腺癌患者人群。

续

*** N1 包括 N1mi。T2、T3 和 T4 癌症和 N1mi 分别包含在 T2 N1、T3 N1 和 T4 N1 的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。



表 4.病理预后分期

病理预后分期适用于采用手术作为初始治疗的乳腺癌患者。它包括用于临床分期的所有信息、术中的发现以及手术切除标本的病理学结果。病理预后分期不适用于在手术切除(新辅助治疗)之前接受全身或放疗的患者。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
Tis N0 M0	任何	任何	任何	任何	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IB
			阴性	阳性	
				阴性	IIA
		阴性	阳性	阳性	IA
				阴性	IB
			阴性	阳性	
				阴性	IIA
	G2	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IB
			阴性	阳性	
				阴性	IIA
		阴性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIA
	G3	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IB
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIA

*T1 包括 T1mi。

** N1 不包括 N1mi。T1 N1mi M0 和 T0 N1mi M0 癌症包含在具有相同预后因素状态的 T1 N0 M0 癌症的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

版本 4.2022, 2022 年 6 月 21 日 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), 保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对本 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

续



表 4.病理预后分期 (续)

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIIA

*T1 包括 T1mi。

*** N1 包括 N1mi。T2、T3 和 T4 癌症和 N1mi 分别包含在 T2 N1、T3 N1 和 T4 N1 的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIB
				阴性	IIIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIIC

续



表 4.病理预后分期 (续)

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 任何 T N3 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
				阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIC
			阴性	阴性	
				阴性	

*** N1 包括 N1mi。T2、T3 和 T4 癌症和 N1mi 分别包含在 T2 N1、T3 N1 和 T4 N1 的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

版本 4.2022, 2022 年 6 月 21 日 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), 保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对本 NCCN Guidelines® 及其插图进行复制。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
任何 T 任何 N M1	任何	任何	任何	任何	IV

注:

- 1.对于无原发肿瘤证据的淋巴结受累病例(如 T0 N1 等)或乳腺导管原位癌病例(如 Tis N1 等), 应将淋巴结中的肿瘤级别、HER2、ER 和 PR 信息用于分期分组。
- 2.对于根据 2013 ASCO/CAP HER2 检测指南, 通过 ISH (FISH 或 CISH) 检测确定 HER2 状态“模棱两可”的情况, 应在病理预后分期分组中使用 HER2“阴性”类别。
- 3.这些预后分期分组的预后价值是基于已采用且大部分接受了适当内分泌和/或全身化疗(包括抗 HER2 治疗)的乳腺癌患者人群。

表 5.病理预后分期的基因组信息

Oncotype DX 分数低于 11 时.....

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T1 N0 M0 T2 N0 M0	任何	阴性	阳性	任何	IA

注:

- 1.病理预后分期无需获取基因组信息。然而, 可以进行基因组分析以确定适当的治疗。如果在 T1N0M0 或 T2N0M0 癌症 (HER2 阴性、ER 阳性) 且复发评分低于 11 的情况下行 OncotypeDx® 检测, 此时病理预后分期分组为 IA。
- 2.如果未行 OncotypeDx® 检测, 或者进行了检测但无法获取 OncotypeDx® 评分, 或者对于 T1-2 N0 M0 HER2 阴性、ER 阳性患者, OncotypeDx® 评分 ≥ 11, 则基于上述解剖和生物标记类别确定预后分期分组。
- 3.OncotypeDx® 是唯一可用于病理预后分期的多基因检测, 因为前瞻性 I 级数据支持该检测用于评分低于 11 的患者。分期系统的未来更新可能包括基于当时可用证据, 使用其他多基因测试的结果, 对患者队列进行预后分期分组。该分期表中包括或排除的基因组分析并不表示对任何特定分析的认可, 也不应基于治疗时可获得的证据而限制任何基因组分析在临床上的适当使用。



NCCN 对证据和共识的分类	
1 类	基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于较低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于较低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担, 则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多, 或依据的数据不太成熟; 或者具有相似疗效, 但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群 (根据推荐类型定义)。

所有建议均视为合理。



讨论

本讨论与乳腺癌 NCCN Guidelines 相对应。DCIS 和浸润性乳腺癌的局部区域治疗部分已于 2022 年 5 月 7 日更新。本讨论其余部分的更新正在进行中。

目录

概述MS-3

文献检索标准和指南更新方法MS-3

导管原位癌 (Tis, N0, M0)MS-4

 DCIS 的检查MS-4

 DCIS 的主要治疗MS-4

 初始治疗后 DCIS 的治疗MS-8

浸润性乳腺癌MS-9

 非转移性 (M0) 浸润性乳腺癌的检查MS-9

 cT1-3、cN0 或 N+、M0 乳腺癌的局域治疗MS-12

 手术MS-12

 放射疗法MS-16

 BCS 后的辅助放疗MS-18

 乳房切除术后的辅助放疗MS-19

乳房重建MS-22

 乳房切除术后的乳房重建MS-22

 保留皮肤的乳房切除术MS-23

 乳房肿瘤切除术后乳房重建MS-23

全身治疗（术前和辅助）MS-25

 全身治疗方案MS-25

 术前全身治疗MS-25

 辅助全身治疗MS-27

 多基因分析MS-27

 辅助内分泌治疗MS-30

 辅助双膦酸盐治疗MS-35

 辅助细胞毒化疗MS-35

 辅助 HER2 靶向治疗MS-38

 组织学类型良好的肿瘤的辅助治疗MS-40

T0-3、N1、M0 和 T1-3、N0-1、M0 肿瘤的治疗后监测和随访MS-40

复发/IV 期乳腺癌MS-42

 复发和 IV 期乳腺癌的分期和检查MS-42

 局部复发性疾病的管理MS-43

 复发或 IV 期疾病的管理MS-43

 复发或 IV 期疾病的外科治疗MS-44

 IV 期/复发性疾病全身治疗的分层指南MS-44

 骨转移的治疗MS-44

IV 期或复发转移性 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌的全身治疗MS-45



NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

IV 期或复发性 HR 阴性、HER2 阳性乳腺癌的全身治疗	MS-50	腋窝乳腺癌	MS-66
复发或 IV 期 HR 阳性、HER2 阳性乳腺癌的全身治疗	MS-54	可能原发性乳腺癌的检查	MS-66
携带种系 BRCA1/2 突变的复发或 IV 期疾病的全身治疗	MS-54	可能原发性乳腺癌的治疗	MS-66
PD-L1 阳性、三阴性、复发或 IV 期疾病的全身治疗	MS-55	总结	MS-67
复发或 IV 期疾病的全身化疗	MS-56	参考文献	MS-68
在某些情况下有用的 IV 期疾病的其他靶向治疗	MS-58	特殊情况	MS-60
转移性疾病的监测	MS-59	佩吉特氏病	MS-60
特殊情况	MS-60	乳腺分叶状肿瘤	MS-61
佩吉特氏病	MS-60	妊娠期乳腺癌	MS-62
乳腺分叶状肿瘤	MS-61	炎性乳腺癌	MS-64
妊娠期乳腺癌	MS-62	T4d、N0- N3、M0 期	MS-64
炎性乳腺癌	MS-64	检查	MS-64
T4d、N0-N3、M0 期	MS-64	腋窝乳腺癌	MS-66
检查	MS-64	参考文献	MS-68
治疗	MS-64		
术前化疗	MS-65		
手术	MS-65		
放疗	MS-66		
IV 期或复发性 IBC	MS-66		



概述

乳腺癌是美国女性中最常见的恶性肿瘤，是仅次于肺癌的癌症致死原因。美国癌症协会估计，2022 年全美将有 290,560 人诊断乳腺癌，其中 43,780 人将死于该病。¹ 非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗选择复杂而多样。这些乳腺癌 **NCCN Clinical Practice Guidelines** 包括针对原位癌、浸润性乳腺癌、佩吉特氏病、分叶状肿瘤、炎性乳腺癌和妊娠期乳腺癌患者进行临床管理的最新指南。这些指南由 **NCCN** 成员机构的多学科代表专家组制定，他们在肿瘤内科学、肿瘤外科学、肿瘤放射学、病理学、重建手术和患者权益保护领域拥有乳腺癌方面的专业知识。

文献检索标准和指南更新方法

更新前，对 **PubMed** 数据库进行了电子检索，以获取有关乳腺癌的关键文献：乳腺癌、乳腺肿瘤、**DCIS**、炎性乳腺癌或分叶状肿瘤。之所以选择 **PubMed** 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。²

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

检查了 **PubMed** 搜索的潜在相关性。来自在本指南更新期间被专家组选作审阅的核心 **PubMed** 文献，以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。**NCCN Guidelines** 的所有编写和更新详情请参阅 **NCCN [网站](#)**。



导管原位癌 (Tis, N0, M0)

自引入和增加使用筛查性乳房 X 线摄片以来，DCIS 的诊断率有所提高。根据美国癌症协会的数据，到 2022 年，美国将有超过 50,000 例女性乳房 DCIS 病例被诊断出来。

DCIS 的检查

推荐的 DCIS 检查和分期包括病史和体格检查；双侧诊断性乳房 X 线摄片、病理检查；确定肿瘤雌激素受体 (ER) 状态；以及 MRI（如有指征）。

对于病理报告，NCCN 专家组支持对乳腺浸润性癌和非浸润性癌采用美国病理学家协会规范。³

NCCN 专家组推荐对 ER 状态进行检测，以确定辅助内分泌治疗的获益或风险降低情况。这与美国临床肿瘤学会 (ASCO)/CAP 指南一致，⁴ 该指南建议对新诊断 DCIS 进行 ER 检测，以确定内分泌治疗对降低乳腺癌风险的潜在获益，并将孕酮受体 (PR) 检测视为可选项。尽管肿瘤 HER2 状态在浸润性癌症中具有预后意义，但尚未确定其对 DCIS 的重要性。迄今为止，研究未发现 HER2 状态作为 DCIS 预后指标的清楚证据或仅有薄弱证据，⁵⁻⁸ 并且在 HER2 扩增的 DCIS 中，曲妥珠单抗联合放疗无统计学显著获益。

⁹NCCN 专家组得出结论，DCIS 的 HER2 状态不会改变治疗策略，因此不推荐 DCIS。

如果根据[遗传/家族高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#) 的定义，认为患者存在遗传性乳腺癌的高风险，则推荐进行遗传咨询。

MRI 在 DCIS 诊疗中的作用尚不清楚。已前瞻性证明 MRI 对高级别 DCIS 的灵敏性高达 98%。¹⁰ 在一项前瞻性观察研究中，193 例单纯性 DCIS 患者在术前接受了乳房 X 线摄片和 MRI 成像，93 例患者 (56%) 经乳房 X 线摄片诊断，153 例患者 (92%) 经 MRI 诊断 ($P < 0.0001$)。89 例高级别 DCIS 患者中，乳房 X 线摄片未能诊断的 43 例 (48%) 患者仅通过 MRI 得以诊

断。¹⁰ 但是，其他研究表明，MRI 可能会高估疾病范围。¹¹ 因此，对 DCIS 进行乳房切除术的手术决策不应仅基于 MRI 的结果。如果 MRI 检查结果提示疾病范围比乳房 X 线摄片中所见病灶更为广泛，以致于完全切除需要显著扩大切除范围，则应通过 MRI 引导下对更广泛的增强区域活检，以对结果进行组织学验证。为确定使用 MRI 是否会降低 DCIS 患者的再切除率和减少局部复发而进行的研究显示出相互矛盾的结果。尽管一些研究表明，与未接受术前 MRI 的患者相比，MRI 后接受保乳手术 (BCS) 的纯 DCIS 患者的再切除率没有降低，^{12,13} 但一些研究表明，采用术前 MRI，DCIS 的再切除率有所降低。^{14,15} 一项研究显示，术前 MRI 的其他癌症检出率为 6.2%¹⁵。因此，术前 MRI 的使用仍然存在争议。NCCN 专家组推荐，仅在 DCIS 初始检查过程中需要提供更多信息的特定情况下行乳腺 MRI 检查，并指出尚无证据表明 MRI 检查会增加 DCIS 阴性切缘可能性或减少乳房切除的转化。

DCIS 的主要治疗

DCIS 的主要治疗目标是预防进展为浸润性乳腺癌。DCIS 治疗的管理策略包括手术（乳房切除术或 BCS）和/或放疗 (RT)，然后对符合条件的患者行辅助内分泌治疗，以降低复发风险。

局部治疗的选择不影响疾病相关的总生存率；因此，必须考虑个人对降低风险的偏好。

多项关于单纯 DCIS 的前瞻性随机试验表明，BCS 后加用全乳放疗 (WBRT) 可降低乳房内疾病复率，¹⁶⁻²³ 但不会降低无远处转移生存率。²⁴ 一项针对 4 项大型多中心随机试验的荟萃分析证实了各项试验的结果，表明在 BCS 后对 DCIS 加用 WBRT 可使同侧乳腺事件显著降低，具有统计学和临床意义（风险比 [HR]，0.49；95% 置信区间 [CI]：0.41-0.58， $P < 0.00001$ ）。²⁵ 但是，这些试验并未显示加用放疗具有总生存期 (OS) 获益。NSABP B-17 的长期随访表明，经过 15 年后，与单独切除相比，RT



使同侧浸润性复发率下降 52% (HR, 0.48; 95% CI, 0.33 – 0.69, $P < 0.001$)。²²15 年后两组之间 OS 和累积全因死亡率相似 (死亡 HR 为 1.08; 95% CI, 0.79-1.48)。²²SEER 数据库的一项大型观察性研究报告了类似发现, 该研究纳入 108,196 例 DCIS 患者。²⁶在一项 10 年亚组分析中, 60,000 例接受 BCS 治疗的患者 (伴或不伴 WBRT), 同侧复发风险的 50% 降低 (调整后 HR, 0.47 [95% CI, 0.42 – 0.53]; $P < 0.001$) 与加用 WBRT 相关。然而, 这项研究发现乳腺癌特异性死亡率相似 (HR, 0.86 [95% CI, 0.67 – 1.10]; $P = 0.22$)。²⁶

相比之下, 几项基于人群的研究表明, BCS 后 WBRT 对 DCIS 有益, 例如, 高危 DCIS 患者 (例如核分级更高、年龄更小以及肿瘤体积更大) 采用 WBRT 显示 OS 获得了适度、但有统计学意义的改善。²⁷在 SEER 数据库的另一项包含 140,366 例 DCIS 患者的观察性研究中, 接受保乳治疗 (BCT) 的患者 15 年乳腺癌死亡率为 1.7%, 而接受单独 BCS 治疗的患者为 2.3% (HR, 0.77; 95% CI, 0.67 – 0.88; $P < 0.001$), 表明与单独 BCS 相比, BCS 伴 WBRT 的乳腺癌死亡率有小幅但显著的降低。²⁸

推量放疗: 已证明, 对于所有年龄段浸润性乳腺癌患者, 推量放疗均可使同侧乳腺肿瘤复发 (IBTR) 风险小幅降低, 但有统计学显著意义 (20 年内下降 4%)。²⁹⁻³²

对来自 10 家学术机构患者水平的数据进行了汇总分析, 评估了单纯 DCIS 患者的结局, 这些患者均接受了 BCS 和 WBRT ($n = 4131$), 其中一些患者接受了中位剂量为 14 Gy 的推量放疗 ($n = 2661$), 另一些患者则未接受 ($n = 1470$)。这些患者的中位随访时间为 9 年。观察到接受推量放疗的患者 IBTR 较未接受者降低 (5 年时 97.1% vs. 96.3%、10 年时 94.1% vs. 92.5%、15 年时 91.6% vs. 88.0%) ($P = 0.0389$, 全部)。在所有患者队列中, 推量放疗均使 IBTR 显著降低 (HR, 0.73; 95% CI, 0.57 – 0.94; $P = 0.01$)。³³在一项多因素分析中, 将与 IBTR 降低的相关因素 (包括肿瘤级

别、ER 阳性状态、他莫昔芬辅助性治疗、切缘状态和年龄) 考虑在内, 推量放疗的获益仍具有统计学意义 (HR, 0.69; 95% CI, 0.53 – 0.91; $P < 0.010$)。³³即使在根据阴性切缘状态 (根据美国国家乳腺与肠道外科辅助治疗研究项目 (NSABP) 定义为肿瘤无墨染, 或根据外科肿瘤学会 [SSO]/美国放射肿瘤学会 [ASTRO]/ASCO 定义切缘 < 2 mm) 判定风险极低的患者中, 推量放疗对于降低局部复发率仍具有统计学意义。

与浸润性癌症相似, 尽管推量放疗对于研究的所有年龄组均有益, 但更年轻患者接受推量放疗的绝对获益最大。两项随机 III 期临床试验正在探讨推量放疗能否降低 DCIS 患者的复发率 (ClinicalTrials.gov 标识符:

NCT00470236 和 NCT00907868)。这些试验已完成入组, 目前正在积极随访。最近一份关于参加 BIG 3-07/TROG 07.01 III 期试验

(NCT00470236) 患者的健康相关生活质量 (HRQOL) 的出版物显示, 2 年后, 与未接受推量放疗患者相比, 接受推量放疗患者的美容状态受到负面影响, 这表明在与局部复发和 OS 影响相关的数据公布之前, 就加用推量放疗做出知情共享决策的重要性。³⁴根据在 2021 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会 (SABCS) 会议上公布的来自这项试验的 5 年数据, 未接受推量放疗组中 93% 的患者无局部复发, 而接受推量放疗组为 97% (HR, 0.47; 95% CI, 0.31 – 0.72; $P < 0.001$)。³⁵这些数据有待同行评审后公布。

无 WBRT 的单独保乳手术: RT 增加了治疗成本, 并伴有不良反应。因此, 为了降低治疗级别、限制发病率并维持生活质量 (QOL), 一些试验检查了在严格选择的低风险患者中省略放疗的情况。

回顾性研究表明, 某些患者接受单纯切除治疗 (无 WBRT) 时, 其乳房内复发的风险较低。³⁶⁻³⁹例如, 在一项回顾性研究中, 186 例接受单纯 BCS 治疗的 DCIS 患者 10 年无病生存率 (DFS) 分别为 94% (低危) 和 83% (中危、高危患者)。³⁶在另一项回顾性研究中, 215 例 DCIS 患者接受 BCS 治疗不伴放疗或全身性风险降低治疗, 低危、中危或高危患者的 8 年



复发率分别为 0%、21.5% 和 32.1%。³⁷ 在这项回顾性研究中，复发风险的分层是根据肿瘤分级、大小、无粉刺坏死、切缘宽度和诊断时的年龄，采用改良 Van Nuys 预后指数计算的。³⁷

一项针对未接受放疗的低风险 DCIS 选定患者进行的多机构、非随机、前瞻性研究也为单独进行 BCS 治疗而不伴放疗提供了一些支持。⁴⁰ 患者入组两个低风险队列之一：1) 低或中等级别 DCIS，肿瘤大小 ≤ 2.5 cm ($n = 561$)；或 2) 高级别 DCIS，肿瘤大小 ≤ 1 cm ($n = 104$)。治疗方案具体包括切除 DCIS 肿瘤并获得边距至少为 3 mm 的最小阴性切缘。仅 30% 的患者接受他莫昔芬治疗。值得注意的是，许多患者的方案要求切缘远远大于 3 mm（即，在低/中危患者组中，62% 的患者切缘 ≥ 5 mm，48% 的患者切缘 > 10 mm 或再次切除时无肿瘤）。⁴⁰ 尽管在 5 年时，低/中等级别组 IBTR 发生率低至可以接受，但中位随访时间 12.3 年时，低/中等级别和高级别 DCIS 组 IBTR 的发生率分别为 14.4% 和 24.6% ($P = 0.003$)。这表明，在看似低危人群中，IBTR 事件可能会延迟，但无法避免。

RTOG 9804 试验将 636 例低风险疾病患者随机分为 RT 组和术后观察组，探讨了在低风险 DCIS 环境中省略 RT 的结局。²³ 在这项研究中，低风险包括测量值小于 2.5 cm、阴性切缘大于或等于 3 mm 的中低级别 DCIS。随访中位时间为 7 年，与观察组相比，RT 组的局部复发风险降低 (0.9% vs. 6.7%; HR, 0.11; 95% CI, 0.03 – 0.47)。DFS 或 OS 均未观察到差异。在 15 年随访中，与不接受放疗相比，接受放疗的局部复发率降低 50% (7.1% vs. 15.1%; HR, 0.36; 95% CI, 0.20 – 0.66)。⁴¹

来自四项针对乳腺癌（肿瘤 ≤ 3 cm）患者的随机试验（NSABP B-39/RTOG 0413、⁴²OCOG-RAPID、⁴³University of Florence、⁴⁴和 GEC-ESTRO⁴⁵）的现有证据表明，与 WBRT 相比，采用多导管近距离放疗实施的部分乳房加速照射 (APBI) 在局部控制方面并不逊色，其毒性和乳房美容效果相似。在 NSABP B-39/RTOG 0413、OCOG RAPID、University of

Florence 和 GEC-ESTRO 试验中，DCIS 患者分别占患者的 25%、18%、8.8% 和 6%。根据 APBI 的 ASTRO 指南，筛查出的 DCIS 测量值小于 2.5 cm、I 级或 II 级疾病以及阴性切缘大于或等于 3 mm 的患者是 APBI 的“合适”候选者。⁴⁶

保乳治疗后的切缘状况：尚未进行前瞻性随机试验以分析切缘更宽是否可以替代需要 DCIS 放疗。一项针对 445 例仅接受切除治疗的单纯 DCIS 患者的回顾性研究表明，切缘宽度是局部复发最重要的独立预测因子，尽管与 ≥ 10 mm 时相比，切缘 < 1 mm 的局部复发风险随切缘宽度增加而降低的趋势最为明显。⁴⁷ 在一项对 4660 例接受 BCS 和放疗的 DCIS 患者的荟萃分析中，与 2 mm 切缘相比，手术切缘 < 2 mm 与 IBTR 发生率增加相关，但切缘在 2 mm 至 5 mm 之间或 > 5 mm 时，与 2 mm 相比，IBTR 并无明显差异。⁴⁸

一项研究回顾性审查了 2996 例接受 BCS 的 DCIS 患者的数据库，在控制所有其他特征参数情况下，研究了切缘宽度与复发之间的关系。⁴⁹ 仅在未接受 RT 的患者中，切缘较宽才与复发率较低显著相关 ($P < 0.0001$)，而在接受放疗的患者中则无此相关性 ($P = 0.95$)。⁴⁹

根据 SSO/ASTRO/ASCO 的 DCIS 切缘共识指南，在接受 WBRT 治疗的 DCIS 患者中，采用至少 2 mm 的切缘与低 IBTR 率相关。⁴⁶ 在评估 DCIS 切除是否充分时需要考虑的其他因素包括是否存在残留钙化、邻近边缘（前邻皮肤或后邻肌肉或内邻、上邻、下邻或外邻肌肉）以及患者的预期寿命。值得注意的是，在 DCIS 混杂浸润性癌情况下，应使用关于浸润性乳腺癌切缘的 SSO/ASTRO/ASCO 共识指南，该指南支持将“肿瘤无墨染”作为切缘充分的定义，用于这种混合肿瘤中同时存在浸润性和非浸润性成分的情况。



乳房切除术：经诊断性 X 线摄片或其他影像学检查、体格检查或活检发现广泛疾病证据（即病变累及两个或多个象限）的 DCIS 患者可能需要行乳房切除术。

对于接受乳房切除术的 DCIS 患者，或者对于解剖位置可能会破坏腋窝淋巴引流方式（例如乳腺腋下尾部）的局部切除术，在根治性手术时应**积极考虑**行前哨淋巴结活检 (SLNB)，以避免为评估腋窝而必须行完全腋窝淋巴结 (ALN) 清扫术。⁵⁰⁻⁵³ 由于初次活检显示为纯 DCIS 的患者中只有一小部分（约 25%）在根治性手术时⁵⁴ 会出现浸润性乳腺癌，最终需要进行 ALN 分期，因此不建议行 ALN 清扫术 (ALND)，除非患者有病理证实的浸润性癌症或 ALN 转移性疾病（通过活检或 SNLB）。

NCCN 对 DCIS 初始治疗的建议

目前正在进行试验，以确定是否有可能存在一种无需手术切除的、生物学行为良好的 DCIS 亚组。在获得有关这种非手术方法安全性的确切证据之前，NCCN 专家组继续推荐对所有 DCIS 患者进行手术切除。

根据 NCCN 专家组的意见，DCIS 患者的主要治疗方案及其各自的共识类别是：

- 1) BCS 加 WBRT 伴或不伴推量放疗（1 类）。尽管考虑对 DCIS 行推量放疗，但 NCCN 专家组推荐根据患者意愿和其他因素（例如寿命）采用个性化方法。NCCN 专家组指出，BCS 后的 WBRT 可使 DCIS 的 IBTR 率降低约 50% 至 70%。对于仅接受 BCS（无放疗）的 DCIS 患者，无论切缘宽度如何，IBTR 的风险均显著高于切除术后行 WBRT 的患者（即使是先前判定为低危亚组的 DCIS 患者）。
- 2) 全乳切除术，伴或不伴 SLNB，伴可选重建（2A 类）。

3) BCS 加 APBI 用于严格选择的病例（2A 类）。根据专家组的意见，如果符合 RTOG 9804 低风险 DCIS 或 ASTRO “适合” DCIS 用于 APBI 定义的所有方面，则选定的低风险 DCIS 患者可能被认为适合 APBI。

4) 单纯 BCS（2B 类）仅当患者和医生认为患者的疾病复发风险较低时，才应考虑行单纯 BCS 方案。对于已完全切除且切缘阴性的低风险疾病患者，特别是如果他们是 ER 阳性且将接受内分泌治疗的患者，乳房内复发的绝对减少可能不足以证明与 RT 相关的风险。因此，根据 NCCN 专家组的意见，在这种情况下省略 RT 可能是合理的。

算法中列出了 BCT 的禁忌症（*需要 RT 的保乳疗法的特别注意事项*）。接受乳房切除术的患者适合行乳房重建（参见*术后乳房重建原则*）。

根据 NCCN 专家组的意见，应通过切缘分析和 X 线摄片检查记录完全切除的情况。对于切除残留是否充分的任何不确定性（例如，样本内不明显的肿块和/或微钙化），可以考虑切除后乳房 X 线摄片检查。标记夹可用于描绘瘤床并确保充分覆盖照射，提供推量和 APBI 野的设计，并在病理切缘状态复查前需要额外手术时提供标记。

对于接受 BCS 和 WBRT 治疗的纯 DCIS 患者，定量描述切缘附近的任何肿瘤有所帮助，因为相对于更窄的阴性切缘宽度，至少 2 mm 的切除宽度与 IBTR 风险降低相关。获取大于 2 mm 的边缘以进一步改善预后的常规做法缺乏证据支持。当切缘附近仅有微小或局灶 DCIS 浸润时，应利用临床判断来权衡个体患者再次切除的风险和复发的风险。

对于接受单纯切除术（未接受 WBRT）治疗的 DCIS 患者，无论切缘宽度如何，IBTR 的发生率均远远高于切除联合 WBRT 的患者，即使是预定义为低风险的患者。尽管接受单纯切除治疗的最佳切缘宽度尚不清楚，但其至少应为 2 mm，一些证据表明，切缘宽度大于 2 mm 可改善 IBTR 发生率。



对于微浸润 DCIS (DCIS-M)，定义为浸润性病灶为 1 mm 或更小，最佳切缘宽度应参照 DCIS 切缘的定义 (≥ 2 mm)，鉴于大多数 DCIS-M 由 DCIS 组成，并且 DCIS-M 的自然病程和全身治疗利用率更接近地反映了纯 DCIS 的治疗模式，而非浸润性癌。

初始治疗后 DCIS 的治疗

他莫昔芬：在乳腺增生异常的范围内，DCIS 介于非典型导管增生 (ADH) 和浸润性导管癌之间。NSABP 进行的乳腺癌预防试验表明，ADH 患者接受他莫昔芬治疗后，浸润性乳腺癌发生率降低了 75%。^{55,56} 这些数据还表明，他莫昔芬可大幅降低患浸润性乳腺疾病的风险。⁵⁷ 早期乳腺癌试验者合作组 (EBCTCG) 的综合分析表明，ER 阳性或受体不明的患者接受他莫昔芬治疗 5 年后，浸润性乳腺癌的年复发几率降低 39%。⁵⁸

同样，NSABP B-24 试验发现，保乳手术联合 RT 后的 DCIS 患者可因他莫昔芬治疗而获益。在这项研究中，接受了 BCT 治疗的 DCIS 患者随机分组，接受安慰剂或他莫昔芬治疗。中位随访 13.6 年时，他莫昔芬治疗组同侧乳房内绝对复发风险降低了 3.4% (HR, 0.30; 95% CI, 0.21-0.42; $P < 0.001$)，对侧乳腺癌绝对复发风险降低了 3.2% (HR, 0.68; 95% CI, 0.48-0.95; $P = 0.023$)。²² 接受他莫昔芬治疗患者的同侧乳房浸润性乳腺癌和非浸润性乳腺癌的 10 年累积复发率分别为 4.6% 和 5.6%，而接受安慰剂治疗患者的浸润性和非浸润性复发率分别为 7.3% 和 7.2%。安慰剂组和他莫昔芬组对侧乳房浸润性和非浸润性乳腺癌的 10 年累积发生率分别为 6.9% 和 4.7%。OS 无差异。对 NSABP B-24 试验中 ER 表达的回顾性分析表明，ER 表达水平升高预测他莫昔芬在 BCT 治疗后同侧和对侧乳腺癌发病风险降低方面的获益。⁵⁹

一项 III 期试验将切除 DCIS 的患者随机分配接受 WBRT 或不接受 WBRT 以及接受他莫昔芬与不接受他莫昔芬。²¹ 随机分组对于两种疗法 (RT 和他莫昔芬) 中的每一种都是独立的。中位随访 12.7 年后，他莫昔芬治疗使所

有新发乳腺事件减少 (HR, 0.71; 95% CI, 0.58-0.88; $P = 0.002$)。对于未接受 WBRT 的受试者，他莫昔芬治疗使同侧和对侧乳腺事件均减少 (同侧 HR, 0.77; 95% CI, 0.59-0.98; 对侧 HR, 0.27; 95% CI, 0.12-0.59)，但接受 WBRT 的患者无此结果 (同侧 HR, 0.93; 95% CI, 0.50-1.75; $P = 0.80$; 对侧 HR, 0.99; 95% CI, 0.39-2.49; $P = 1.0$)。

他莫昔芬的标准剂量为 20 mg/天，持续 5 年。III 期 TAM-01 试验对 501 例乳腺上皮内瘤变患者 [包括 DCIS、小叶原位癌 (LCIS) 和 ADH] 进行了低剂量他莫昔芬 (5 mg，为期 3 年) 的研究。在中位随访时间 5.1 年时，接受他莫昔芬 5 mg/天患者的上皮内瘤变或浸润性乳腺癌的复发率为 5.7%，而接受安慰剂患者的复发率为 11.9% (HR, 0.48; 95% CI, 0.25 - 0.89)。⁶⁰ 在 TAM-01 试验中观察到的低剂量他莫昔芬的相对风险 (RR) 降低与使用较高剂量他莫昔芬试验中观察到的一致，但与安慰剂相比，严重毒性的发生率较低。

阿那曲唑：一项大型、随机、双盲、安慰剂对照试验 (IBIS-II) 在接受了广泛局部切除 ± 乳房放疗的 ER 阳性和/或 PR 阳性的 DCIS 患者中比较了阿那曲唑 ($n = 1471$) 与他莫昔芬 ($n = 1509$)。结果表明阿那曲唑并不逊于他莫昔芬。⁶¹ 中位随访 7.2 年后，阿那曲唑组报告 67 例复发，而他莫昔芬则为 77 例 (HR, 0.89; 95% CI, 0.64 - 1.23)。阿那曲唑组和他莫昔芬组分别有 33 例和 36 例死亡记录; (HR, 0.9393; 95% CI, 0.58 - 1.50; $P = 0.78$)。⁶¹ 尽管阿那曲唑组 ($n = 1323$, 91%) 和他莫昔芬组 ($n = 1379$, 93%) 之间报告任何不良事件的患者人数相似，但两种药物的副作用特征不同。他莫昔芬组更多报告骨折、肌肉骨骼事件、高胆固醇血症和卒中，而阿那曲唑则更多报告肌肉痉挛，妇产科癌症和症状、血管舒缩症状和深静脉血栓形成。

NSABP B-35 研究将 3104 例接受了肿瘤切除和放疗的绝经后激素阳性 DCIS 患者随机分配至他莫昔芬或阿那曲唑组，为期 5 年。随机分组之前，将患者按年龄 (小于或大于 60 岁) 进行分层。主要终点为无乳腺癌间隔时间。⁶² 与他莫昔芬相比，阿那曲唑治疗使无乳腺癌间隔期内事件总体显著减



少，具有统计学意义 (HR, 0.73; 95% CI, 0.56 – 0.96; $P = 0.0234$)。该研究中两种治疗之间无乳腺癌间隔时间的显著差异仅在随访 5 年后才逐渐明显。他莫昔芬组无乳腺癌间隔时间达到 10 年的患者的估计百分比为 89.1%，阿那曲唑组为 93.1%。⁶² 此外，阿那曲唑治疗使年轻绝经后患者（年龄 <60 岁

）无乳腺癌间隔时间进一步延长。在不良反应方面，他莫昔芬组血栓形成或栓塞的总发生率较高，而阿那曲唑组关节痛和肌痛病例则略多。⁶²

IBIS-II 和 NSABP-B-35 研究的结果表明，对于接受了 BCS 和 RT 的激素受体 (HR) 阳性 DCIS 绝经后患者，阿那曲唑用于辅助治疗时的获益至少与他莫昔芬相当，而毒性特征不同。

对 DCIS 进行治疗后监测有助于及早发现疾病复发（DCIS 或浸润性疾病）、评估并管理治疗相关并发症。DCIS 的大多数复发为 BCT 后的乳房内复发，且复发大多发生在先前病变所在部位附近。总体而言，单纯 DCIS 初始治疗后局部复发约有半数有浸润性，其余部分则为单纯 DCIS 复发。

NCCN 对初始治疗后 DCIS 管理的建议

根据 NCCN 专家组的意见，对于接受 BCT 治疗的 ER 阳性 DCIS 患者，可考虑使用他莫昔芬（针对绝经前和绝经后患者）或芳香化酶抑制剂（针对绝经后 1，尤其是 60 岁以下或担心血管栓塞的患者）进行内分泌治疗，考虑作为降低同侧乳腺癌复发风险的策略（对于接受了 BCT 后放疗的患者为 1 类；对于接受单纯切除术的患者为 2A 类）。内分泌治疗对 ER 阴性 DCIS 的益处尚不清楚。仅当 20 mg 标准剂量他莫昔芬不能耐受时，才可选择低剂量他莫昔芬（5 mg/天，持续 3 年）（见 DCIS-2）。

DCIS 患者随访包括间隔病史、每 6 至 12 个月行体格检查，持续 5 年，然后每年一次，以及每年行诊断性乳房 X 线摄片。对于接受 BCT 治疗的患者，应在 RT 完成后 6 至 12 个月的第一次随访时行乳房 X 线摄片（2B

类）（见 DCIS-2）。应按照[乳腺癌降低风险 NCCN Guidelines](#) 中所述，对接受内分泌治疗以降低风险的患者进行监测。

浸润性乳腺癌

非转移性 (M0) 浸润性乳腺癌的检查

推荐的局部浸润性乳腺癌检查（列于 BINV-1）包括病史和体检。对于无症状早期乳腺癌患者，全血细胞计数 (CBC) 和肝功能检查 (LFT) 无助于发现潜在转移性疾病。⁶³ 此外，不推荐使用任何肿瘤标志物监测疾病复发情况。

影像学检查：建议采用双侧诊断性乳房 X 线摄片进行成像；仅在必要时才建议行乳房超声检查。

MRI 在检查中的使用仍然存在争议。主张乳腺 MRI 检查者指出，它对疾病范围评估的灵敏度很高，特别是对于浸润性癌和组织致密乳房，此时乳房 X 线摄片检出的隐匿性病变更容易逃过术前检测。MRI 的批评者指出，MRI 假阳性结果的比例较高，导致在许多情况下需要进一步进行诊断检查（包括 MRI 引导活检）。⁶⁴⁻⁶⁶ MRI 检查结果往往会高估疾病的程度，⁶⁷ 导致乳房切除术的频率增加。⁶⁸⁻⁷¹

仅凭 MRI 结果不足以确定 BCT 是否最佳，因为需要额外的组织采样来证实的确存在需要切除治疗的恶性病变。使用 MRI 可以确认乳房 X 线摄片检出的隐匿性病灶，从而使乳房切除率增加，而这些隐匿性病灶可能已通过 BCS 后放疗得到充分治疗，除非 MRI 检查，否则无法发现。⁷¹

两项前瞻性随机研究检查了术前 MRI 在确定病变范围方面的实用性，但均未显示初始 BCS 后再切除率的改善。^{72,73} 关于 MRI 的回顾性分析表明预后结果互相矛盾，一项显示获益⁷⁴ 而另一项则显示无获益。⁷⁵ 一项系统回顾表明，⁶⁶ 乳腺 MRI 分期改变了 7.8% 至 33.3% 患者的手术治疗方法，⁶⁶ 但局部复发或生存方面并未显示差异。此外，尚无证据表明使用乳腺 MRI 检查能提高阴性切缘切除率。^{76,77}



乳房 MRI 可能有助于识别和管理临床上表现为腋窝淋巴结转移的隐性原发肿瘤。⁷⁸ 对于乳房 X 线摄片无法确诊的佩吉特氏病患者，乳房 MRI 可能有助于确定疾病的程度。^{79,80} 乳房 MRI 还可用于根据家族史筛查风险高于平均水平的患者。⁸¹

如果进行乳腺 MRI 成像，则护理标准包括专用乳腺线圈、拥有阅读乳腺 MRI 和执行 MRI 引导活检丰富经验的影像学团队和多学科管理团队。

根据 NCCN 专家组的意见，MRI 的使用是可选的，并未得到该领域专家的一致推荐。乳腺 MRI 可用于分期评估，以确定在辅助或新辅助治疗环境中的乳腺癌程度，检测同侧乳房中是否存在多灶或多中心性癌，或在初诊时筛查对侧是否存在乳腺癌。乳腺 MRI 的其他适应症包括：临床腋窝转移伴隐匿性原发癌；其他乳腺成像方式或体检无法确定的乳腺原发性乳头佩吉特氏病；既往乳房 X 线摄片检查未检出乳腺癌的患者的随访筛查；以及终生患第二原发性乳腺癌的风险大于 20% 的患者（基于很大程度上依赖于家族史的模式）。

病理学评估：乳腺癌治疗的核心要素是充分了解疾病的程度和生物学特征。全面了解病变范围和生物学特征对乳腺癌的治疗至关重要。

标本应面向病理科医生，并说明确定生物标志物的具体要求（例如 ER、PR 和 HER2 状态）。如果 HR 阳性、HER2 阴性，专家组还建议检测 Ki-67，并考虑佐药玻璃西林。

准确的病理报告需要临床医生和病理科医生之间就患者相关病史、既往乳腺活检、既往胸部放疗、妊娠状态、活检异常的特征（如可触及的、乳房 X 线摄片检出的微钙化）、淋巴结的临床状态、存在炎症变化或其他皮肤异常，以及既往接受的任何治疗（如化疗、放疗）等进行沟通。标本应面向病理科医生，并说明确定生物标志物的具体要求。强烈建议在报告中使用一致、无歧义的标准。来自美国和地方调查的数据均表明，多达 50% 的乳腺癌病

理报告会遗漏一些对患者诊疗至关重要的某些要素。^{12,13} 明显缺漏包括未报告肿瘤部位、手术切缘以及肿瘤分级前后不一致。美国病理学家协会 (CAP) 已制定了病理报告规范，以促进对恶性肿瘤标本进行完整和标准化

报告。CAP 为每个疾病部位提供一套规范，包括癌症病情概况（清单）以及背景信息。这些清单构成了对病理结果进行简要、标准化报告的基础。这些清单可在 CAP 网站 www.cap.org 免费获取。一致、明确和完整的病理报告是优质乳腺癌护理的基石。NCCN 乳腺癌专家组支持所有乳腺癌标本的病理学分析均采用 CAP 规范进行报告。⁴

遗传咨询：如果根据[遗传/家族高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#) 的定义，认为患者存在遗传性乳腺癌的高风险，则推荐进行遗传咨询。

心理痛苦评估：患者的心理痛苦程度可能因人而异，应个体化对待。心理痛苦可受到躯体形象和其它因素的影响。诊断时年轻患者比老年患者出现心理痛苦的比例更高。⁸²⁻⁸⁶ NCCN 乳腺癌专家组建议使用[心理痛苦管理 NCCN Guidelines](#) 中的指导对新诊断乳腺癌患者进行心理痛苦评估。

生育和性健康：

[青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 和[生存 NCCN Guidelines](#) 中对特定人群概述的生育能力和性健康/功能的一般注意事项，适用于所有诊断为乳腺癌的患者。专家组建议参考这些指南作为指导。

大量流行病学研究表明，接受针对浸润性乳腺癌的治疗后，生育并不会增加乳腺癌的复发或死亡率。⁸⁷ 乳腺癌治疗后孕育的后代，其出生缺陷或其它严重儿童疾病的发生率并未增加。然而，乳腺癌的治疗，尤其是使用细胞毒性药物，可能会损害生育能力，并且在 5 至 10 年的辅助内分泌治疗期间生育能力可能会减弱。



虽然有可能在完成化疗后 2 年内恢复月经功能，特别是对于年龄小于 35 岁的患者，⁸⁸但月经恢复与生育能力无关，相反，生育能力可能在没有月经的情况下得以保持。因此，应告知所有绝经前患者化疗对生育能力的潜在影响，如果将来想要生育，还应提供保留生育能力的方案。

保留生育能力的考虑应包括患者意愿、肿瘤分期和生物学特点、患者年龄、基于预期化疗和/或内分泌治疗类型和持续时间判定的卵巢早衰风险，以及允许保留生育能力的时机和持续时间。

尽管最新 ASCO 指南指出，不应出于任何原因（包括平权、预后、年龄和社会经济状况）将患者排除在生育能力保留的讨论考虑范围之外，⁸⁹⁻⁹¹但几项研究报告称女性乳腺癌患者中生育讨论的占比较低。⁹²NCCN 专家建议，所有主治医师都应与有生育潜力的患者就保留生育能力的方案进行讨论。希望全身治疗后生育的患者，应在开始全身（化疗或内分泌）治疗之前，先咨询生育专家。⁹²⁻⁹⁸

随机试验表明，开始化疗前给予 GnRH 激动剂（如戈舍瑞林），后与辅助化疗同步给药，可以防止卵巢衰竭并降低过早绝经风险。⁹⁹⁻¹⁰¹一项试验表明，戈舍瑞林治疗使 HR 阴性早期乳腺癌患者的妊娠可能性由 11% 提高至 21%。¹⁰²在 GnRH 激动剂对生育能力保留的保护效应方面，HR 阳性患者的历史经验较少，其结果相互矛盾。

应告知患者尽可能减少性腺损害并保持卵巢功能和将来生育能力的所有可用方式。生育专家应讨论生育能力保留方案的细节，包括激素干预、卵巢刺激、胚胎或卵母细胞冷冻保存和其他研究方案，以及成功妊娠和分娩的可能性。^{103,104}

对于特定患者，综合使用多种措施可能增加将来生育能力保留的可能性。患者在乳腺癌治疗期间主动避孕对胎儿安全至关重要。

其他诊断检查

专家组重申，常规全身影像学检查 不适用于 无转移性疾病体征/症状的早期乳腺癌患者。基于缺乏证据证明转移性检查对早期疾病有任何益处，因此建议对于有疑似转移性疾病体征或症状的患者进行额外转移性检查。一项研究表明，I 期、II 期和 III 期疾病患者中分别有 5.1%、5.6% 和 14% 通过骨扫描发现了转移灶，而在 I 期或 II 期疾病患者中并无通过肝脏超声或胸部放射影像学检查发现转移的证据。¹⁰⁵对于 III 期乳腺癌患者，肝脏超声和胸部 X 线片结果呈阳性者分别为 6% 和 7%。¹⁰⁵

仅当患者是术前或辅助全身治疗的候选者时，才应考虑 CBC、血生化全项、肝功能和碱性磷酸酶检测 (BINV-12)。存在局限性骨痛或碱性磷酸酶升高的患者应行骨扫描或氟化钠 PET/CT 检查。如果已行 FDG PET/CT 且 PET 和 CT 部分均明确提示骨转移，则可能无需行骨扫描或氟化钠 PET/CT。

仅在出现肺部症状（如咳嗽或咯血）时方可行诊断性胸部 CT 检查。同样，如果患者碱性磷酸酶升高、LFT 结果异常、有腹部症状或腹部或骨盆的体格检查异常，则需要行诊断性 CT 或 MRI 腹部和盆腔影像学检查。

FDG PET/CT 可以与诊断性 CT 同时进行，在标准分期检查结果不明或可疑的情况下，可能有帮助。FDG PET/CT 联合常规分期检查方法，还可能有助于检出未被怀疑的区域淋巴结病变和/或远处转移。不推荐在临床 I、II 或可手术 III 期 (T3, N1) 乳腺癌的分期中常规使用 FDG PET/CT 扫描，因为其对于小病灶 (<1 cm) 和/或低级别病灶的检出假阴性率较高，在无局部晚期疾病患者中假阳性扫描率高，检测腋窝淋巴结转移的敏感性低，且这些患者有可检出转移性疾病的概率低。



cT1-3、cN0 或 N+、M0 乳腺癌的局域治疗

手术

早期可手术乳腺癌患者最初接受前期根治性手术（BCS 或乳房切除术），并根据原发肿瘤特征（例如肿瘤大小、分级、淋巴结受累情况、ER/PR 状态、HER2 受体表达和肿瘤基因组学）进行辅助全身治疗（如有指征）。部分早期可手术 HER2 阳性或三阴性患者可先行术前全身治疗，再行手术治疗。有关 NCCN 专家组对术前全身治疗的建议和考虑，请参阅 www.NCCN.org。放疗通常在根治性手术后和全身化疗后（如果已实施）序贯进行。

多项随机试验表明，作为大多数 I 期和 II 期乳腺癌患者的初始治疗手段，乳房切除术与 BCT（包括 BCS 伴 WBRT）在 OS 方面等效（1 类）。¹¹²⁻¹¹⁶ 手术的最佳选择是基于患者和临床医生在讨论乳房切除术与 BCT 在长期生存率、局部复发风险以及对美容效果和总体 QOL 的影响方面的获益和风险后做出的共同决定。

保乳手术

BCS 允许患者保留乳房，同时又不影响肿瘤学预后。BCS 禁忌用于妊娠以及可能需要在妊娠期间放疗；乳房 X 线摄片存在疑似弥漫性或呈恶性表现的微钙化灶；患有无法通过局部切除单个区域或部分乳腺组织而获得满意美观效果的广泛病变；存在弥漫性阳性病理切缘；或 ATM 突变携带纯合子（双等位基因）失活的患者（2B 类）。乳房肿瘤切除术的相对禁忌症包括既往乳房或胸壁放疗；累及皮肤的活动性结缔组织病（尤其是硬皮病和狼疮）；病理切缘持续阳性；或已知或疑似有乳腺癌遗传易感性的患者，其 BCT 后出现同侧乳腺癌复发或患对侧乳腺癌的风险增加，或根据[遗传/家族高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#)中的标准可考虑行预防性双侧乳房切除术以降低风险；或已知或疑似患有 Li-Fraumeni 综合征（2B 类）。

几项针对接受 BCS 治疗的早期乳腺癌患者的研究表明，年龄较小是 BCT 后 IBTR 可能性增加的重要预测因素。¹¹⁷⁻¹¹⁹ 乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感性（即 *BRCA1/2* 或其它肿瘤易感基因突变）等风险因素更常见于年轻乳腺癌患者人群，继而影响了年龄和治疗对临床转归的独立作用。¹²⁰

就年轻乳腺癌患者的 OS 预后而言，BCT 或乳房切除术相似。^{114,115,121-123} 一些研究表明，BCS 可改善生存期，¹²⁴⁻¹²⁶ 且术后并发症较少。¹²⁷

乳房切除术

乳房切除术适用于不适合 BCS 的患者，或选择接受 BCS 以外乳房切除手术的患者。

目前关于单侧乳腺癌患者接受风险降低性对侧乳房切除术的生存影响数据十分有限。¹²⁸ 对 SEER 数据库中 1998 年至 2003 年间因单侧乳腺癌接受乳房切除术治疗的患者进行了分析，结果表明，在治疗单侧乳腺癌时行降低风险的对侧乳房切除术仅可降低 I/II 期、ER 阴性年轻（18-49 岁）乳腺癌患者的乳腺癌特异性死亡率 (HR, 0.68; 95% CI, 0.53-0.88; $P = 0.004$)。¹²⁹ 接受降低风险的对侧乳房切除术患者的 5 年乳腺癌生存率较未接受者仅略有改善（88.5% vs. 83.7%，差异 = 4.8%）。¹²⁹ 在回顾性分析中观察到这些差异，可能是由于在选择接受降低风险的对侧乳房切除术的患者时存在选择偏倚所致。¹³⁰ 对无 *BRCA* 突变 I 或 II 期乳腺癌患者接受降低风险对侧乳房切除术后的生存结果进行了统计模拟，结果表明，在所有年龄、ER 状态和癌症分期组中，风险降低性对侧乳房切除术的 20 年生存绝对获益者不足 1%。¹³¹ 另一项荟萃分析数据发现，降低风险的乳房切除术并未使远处转移的风险绝对降低。¹³² 此外，在家族/遗传风险增加的单侧乳腺癌患者中，接受风险降低性对侧乳房切除术的患者观察到对侧转移性乳腺癌发病率降低，尽管这些患者的总生存期 (OS) 并无改善。¹³²

专家组推荐，对于 ≤35 岁或绝经前且携带已知 *BRCA1/2* 突变的乳腺癌患者，在适当的风险评估和咨询后考虑采用其它降低风险的策略（请参见[乳腺](#)



NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

[癌降低风险 NCCN Guidelines 和遗传/家族高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#)）。该过程应在手术前行多学科会诊，并应包括就发生对侧乳腺癌的相关风险与原发癌复发性病变相关风险的比较进行讨论。除非[遗传/家族高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#)中明确列出，否则专家组不鼓励对接受乳房切除术或 BCT 治疗已知单侧乳腺癌的患者行降低风险的对侧乳房切除术。

NCCN 专家组推荐参考[老年肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 以获取此类人群的特殊注意事项。

切缘评估：手术切除后，对切缘进行细致的组织学评估至关重要。NCCN 专家组指出，BCS 的获益情况取决于切除后达到切缘病理学检查阴性。NCCN 专家组接受 SSO/ASTRO 制定的指南中概述的最新定义，将其作为浸润性癌手术切缘阴性的标准。¹³³

对于 BCS 后 I 期或 II 期浸润性癌症患者，阳性切缘定义为“肿瘤无墨染”（墨迹上有任何浸润性癌细胞或 DCIS 细胞）。切缘阳性患者通常需要进一步手术，或再次切除以达到切缘阴性，或行乳房切除术。如果再次切除在技术上可行，可以实现“肿瘤无墨染”，则可沿初次切除标本阳性切缘的定位方向再次切除或沿原先的整个手术腔隙再次切除。可能有部分 III 期浸润性乳腺癌患者适合接受 BCS。对于这些患者，将按类似定义对切缘状态进行评估。如果进一步外科手术再切除后切缘仍为阳性，则可能需要行乳房切除术达到理想的局部疾病控制。

为充分评估手术切除后的切缘情况，专家组建议对手术标本的方向进行标定，病理医师对大体和镜下切缘状态以及肿瘤距最近切缘的距离、方位和肿瘤类型（浸润性或单纯 DCIS）进行描述。酌情使用夹子标记瘤床有利于准确规划推量照射野。

对于具有 DCIS 成分的浸润性乳腺癌，应根据 SSO/ASTRO 切缘共识指南采用“肿瘤无墨染”的阴性切缘定义，除非是 DCIS 伴微浸润，其表现更像纯 DCIS，建议采用 2 mm 切缘。这种情况下，无论对 DCIS 还是浸润性癌细胞，均建议使用“肿瘤无墨染”，主要是因为这些病灶的自然病史、治疗和转归与浸润性癌症（而非 DCIS）更相似。对于特别具有挑战性的病例，临床判断和与病人的讨论应在常规再次切除之前进行。

建议相同的切缘不能直接用于接受 APBI 的患者，因为在这些患者中，有关局部复发的数据比 WBRT 更为有限。应在逐个研究个案的基础进行个体化临床判断，进行术后乳房 X 线摄片以确定残留钙化和临床病理因素（如切缘附近病灶的定量范围、是否存在广泛导管内成分 (EIC)）、根据发病年龄是否年轻、是否多个切缘过近，以帮助确定同侧复发风险可能增加并因此可受益于再次切除的患者。

外科腋窝分期

腋窝状态对于规划全身辅助治疗和 RT 很重要。淋巴通路从乳房进入 ALN、内乳、锁骨下和/或锁骨上淋巴结。

传统的 I 级和 II 级 ALND 需要提供至少 10 个淋巴结进行病理评估，以获得准确的腋窝分期。^{134,135} 仅在 II 级或 I 级淋巴结存在明显肉眼病变时，才应将 ALND 扩大至 III 级淋巴结。若 II 级腋窝淋巴结不存在肉眼可见病变，则淋巴结清扫应包括从背阔肌外缘到胸小肌内侧缘的腋静脉下方组织（I 级和 II 级）。

历史上，ALND 一直是腋窝分期的护理标准。¹³⁶ 然而，ALND 与淋巴水肿和其他重大疾病相关。¹³⁷⁻¹³⁹ 这在很大程度上已被 SLNB 所取代。

SLN 标测注射可以在肿瘤周围、乳晕下、或皮下。可通过苏木精和曙红 (H&E) 染色以及细胞角蛋白免疫组化 (IHC) 评估是否存在 SLN 转移。H&E



染色阴性但细胞角蛋白 IHC 阳性淋巴结的临床意义尚不清楚。由于治疗决策所依据的历史和临床试验数据均依赖于 H&E 染色，因此专家组不推荐常规细胞角蛋白 IHC 以确定淋巴结受累状况，并认为目前应仅基于 H&E 染色制定治疗决策。该推荐得到了随机临床试验 (ACOSOG Z0010) 的进一步支持，其纳入淋巴结 H&E 染色阴性患者，经细胞角蛋白 IHC 进一步检查，中位随访 6.3 年后 OS 并未改善。¹⁴⁰ 对于 H&E 染色结果不确定的少见情形，可适当参考细胞角蛋白 IHC 结果。

两项随机试验比较了单独 SLNB 与 ALND。米兰试验 (1998-1999) 将 516 例接受 BCS 治疗且肿瘤达 2 cm 的患者随机分配至两组，其中一组立即接受腋窝淋巴结清扫术，另一组仅在累及前哨淋巴结时接受清扫。¹⁴¹ 随访 79 个月后，OS 和 DFS 无差异。¹⁴²

另一项类似研究 (NSABP) B-32 在 1999 年至 2004 年间进行，将 5611 例 2 cm 以下浸润性乳腺癌患者随机分配至 ALND 或 SLNB 组，仅在 SLN 阳性时行 ALND。^{143,142} 随访 95.6 个月后，两组的 OS 和 DFS 均相似。这项研究的亚组分析结果显示，接受 ALND 患者组的发病率明显更高，工作和社交活动受限程度显著增加，生活质量受损。^{144,145}

ALMANAC 试验在 1031 例患者中研究了接受 SLNB 相对于接受 ALND 的生活质量。¹⁴⁶ 12 个月后，ALND 组的淋巴水肿和感觉丧失程度更高。与 SLNB 组相比，ALND 组的手术时间、引流装置使用、住院和恢复正常生活时间要长得多。SNAC 试验¹⁴⁷ 和 DBCCG 试验¹⁴⁸ 也显示 SLNB 组的发病率低于 ALND 组。

基于上述研究结果，明确了**阴性**前哨淋巴结无需行 ALND。

ACOSOG Z0011 试验探讨了 ALND 在腋窝临床阴性但 SLNB 淋巴结病理阳性患者中的作用。这项试验将年龄大于或等于 18 岁、临床 T1/T2 肿瘤、阳性 SLN 少于 3 个、接受了 BCS 和 WBRT 的患者随机分配至单独 SLNB

组 (n = 436) 或完全 ALND 组 (n = 420)。在这项研究中，接受完全 ALND 的 SLN 阳性患者与未接受 ALND 的患者在局部复发、DFS 或 OS 方面无差异。仅 ER 阴性状态、年龄小于 50 岁、未行辅助性全身治疗与 OS 降低有关。¹⁴⁹ 中位随访 6.3 年时，ALND 组和 SLNB 组分别有 4.1% 和 2.8% 的患者发生局部复发 ($P = 0.11$)。每组中位 OS 约为 92%。¹⁵⁰ ACOSOG Z0011 研究的长期随访 (中位数为 9.25 年) 结果表明，各试验组之间的局部无复发生存期 (RFS) 无统计学显著差异 ($P = 0.13$)。¹⁵¹ 接受 ALND 的患者，其同侧腋窝复发的 10 年累积发生率为 0.5% (2 例)，而接受单纯 SLNB 的患者为 1.5% (5 例) ($P = 0.28$)。¹⁵¹ ALND 和单纯 SLNB 的 10 年局域复发的累积发生率分别为 6.2% 和 5.3% ($P = 0.36$)。¹⁵¹

ACOSOG Z0011 试验的结果表明，在接受作为 BCT 一部分的 WBRT 后，SLNB 仅有 1 个或 2 个 SLN 转移 (最小淋巴结负担) 的早期乳腺癌患者对 ALND 无获益。ACOSOG Z0011 试验未入组接受了乳房切除术的患者，因为这些患者不能常规接受放疗。

另一项随机试验 (IBCSG 23-01) 专门设计用于比较前哨微转移 (≤ 2 mm) 患者接受 ALND 与未接受 ALND 治疗的结局。¹⁵² 此试验包括接受乳房切除术的患者 (9%)，与 ACOSOG Z0011 试验仅限于接受 BCT 的患者不同。¹⁵² 在 SLNB 加 ALND 治疗组与单独 SLNB 治疗组之间，5 年 DFS (84.4%；95% CI, 80.7% – 88.1% vs. 87.8%；95% CI, 84.4% – 91.2%)、乳腺癌事件 (包括局部、区域、对侧乳房和远处复发) 的累积发生率 (10.8%；95% CI, 7.6 – 14.0 vs. 10.6%；95% CI, 7.5 – 13.8) 或 OS (97.6%；95% CI, 96.0% – 99.2% vs. 97.5%；95% CI, 95.8% – 99.1%) 均无差异。¹⁵² ALND 治疗者区域复发率低于 1%，未接受 ALND 者区域复发率为 1%。¹⁵² 该试验结果表明，SLNB 微转移患者无需行 ALND。

欧洲 EORTC 组 (AMAROS) 的一项试验结果评估了腋窝放疗的区域控制效果是否优于 ALND 且副作用更少。¹⁵³ 该试验入组了 T1 或 T2 乳腺癌 SLN



阳性患者 (n = 4823)，随机分配至 ALND 组或腋窝放疗组。1425 例患者 SLN 阳性（微转移或宏转移），其中包括接受了乳房切除术治疗的一小部分患者 (n = 248)(17%)。¹⁵³ 结果表明，随机接受 ALND 和腋窝放疗患者的 5 年 OS 或 DFS 无差异。¹⁵³ ALND 组和腋窝放疗组的 5 年 DFS 分别为 86.9% (95% CI, 84.1 – 89.3) 和 82.7% (79.3-85.5)。ALND 组和腋窝放疗组的 5 年 OS 分别为 93.3% (95% CI, 91.0 – 95.0) 和 92.5% (90.0-94.4)。¹⁵³ 5 年末，腋窝放疗组淋巴水肿的发生率低于 ALND 组 (11% vs. 23%)。¹⁵³ 在 2021 年 SABCS 上公布的 10 年随访结果显示，两组在 OS（ALND 组的 OS 为 84.6%，腋窝放疗组为 81.4%）、无远处转移生存率（ALND 组为 81.7%，腋窝放疗组为 78.2%）或局部复发率（ALND 组为 3.59%，腋窝放疗组为 4.07%）方面无显著差异。腋窝放疗组的腋窝复发率为 1.8%，而 ALND 组为 0.93%。¹⁵⁴

OTOASAR 试验的设计与 AMAROS 试验相似；肿瘤小于或等于 3.0 cm 且临床淋巴结阴性（如果有 1 至 2 个阳性 SLN）的患者 (n = 2100)，随机分配至 ALND 组或腋窝放疗组。¹⁵⁵ 结果显示，ALND 与 SLNB 加 RT 对腋窝的腋窝复发率无差异。¹⁵⁵

在术前化疗背景下，正在探索的问题是：术前治疗后病理完全缓解的患者是否可以省略 ALND。

几项前瞻性研究评估了术前全身治疗前患有淋巴结阳性的患者，其对术前治疗有临床完全缓解并接受了 SLNB 和 ALND。这些研究的结果显示，在术前全身治疗前患有淋巴结阳性的患者中，在术前全身治疗后行 SLNB 的假阴性率大于 10%。在 SENTINA 研究中，¹⁵⁶ 总体假阴性率为 14.2%。在 ACOSOG-Z1071 试验中，¹⁵⁷ 假阴性率为 12.6%，在 SN FNAC 试验中，¹⁵⁸ 假阴性率为 13.3%。

来自这些研究的亚组分析显示：1) 采用双试剂淋巴标测（放射性示踪剂和蓝色染料）；2) 识别三个或更多个 SLN；3) 在新辅助治疗前用标记夹标记

转移性淋巴结，然后在手术时将其切除，从而将假阴性率降低到 10% 以下。

ACOSOG Z1071 试验的亚组分析显示，在初次活检时将标记夹置于阳性淋巴结中，然后在术前全身治疗后的 SLN 手术期间切除带标记夹淋巴结的患者中，假阴性率较低。¹⁵⁹ 另一项利用 SLN 活检选择性定位和切除带标记夹淋巴结的研究，即所谓的靶向腋窝清扫术 (TAD)，显示假阴性率降低至约 2%，而仅切除带标记夹淋巴结的假阴性率为 4%。¹⁶⁰

几项正在进行的临床试验正在术前全身治疗后淋巴结阳性患者中检查腋窝手术的进一步降阶梯治疗的效果。Alliance A011202/MAC19 试验 (NCT01901094) 将新辅助化疗后出现前哨淋巴结阳性疾病的患者随机分配至 ALND 组，而不是进一步行腋窝手术。两组都将接受区域淋巴结放疗。单独 SLNB 组将包括对未清扫腋窝的腋窝放疗（I-III 级），而 ALND 组将不包括对 I 或 II 级腋窝的放疗。

NCCN 对外科腋窝分期的建议：如果诊断时 ALN 为临床阴性（无可触及淋巴结），影像学发现 2 个或更少的可疑淋巴结，或空芯针活检证实 2 个或更少的阳性淋巴结，专家组建议行 SLN 标测。

如果 SLN 结果为阴性，则这些患者无需进一步手术。如果 SLN 结果为阳性，根据 ACOSOG Z 0011 数据，仅当满足以下所有标准时，才建议不进行进一步手术：患者患有 cT1-2、N0 肿瘤，未接受过术前全身治疗，仅 1 或 2 个阳性 SLN，并将接受 BCT (BCS + WBRT) 治疗。如果不满足以上任一条件，专家组推荐行 I 级和 II 级腋窝淋巴结清扫术。

根据 AMAROS 和 OTASAR 试验数据，仅当满足以下所有标准时，才建议不进行进一步手术：患者患有 cT1-2、N0 肿瘤，未接受过术前全身治疗，有 1 至 2 个阳性 SLN，将接受乳房肿瘤切除术或乳房切除术以及辅助放疗，并有意纳入存在风险的未清扫腋窝部位。如果不满足以上任一条件，专



家组推荐行 I 级和 II 级腋窝淋巴结清扫术。在接受乳房切除术且腋窝临床阴性但有 1 至 2 个 SLN 阳性的选定患者中，专家组指出，腋窝放疗可替代 ALND 用于区域疾病控制。基于 IBCSG 23-01 试验的结果，对于仅限于微转移性病变的 SLN 阳性患者，NCCN 专家组建议不行 ALND。根据美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期，微转移淋巴结受累定义为转移性结节或大于 0.2 mm 但小于或等于 2.0 mm。¹⁶¹

对于有临床上可疑（可触及）淋巴结或影像学显示 3 个或更多可疑淋巴结的患者，或如果正在考虑对检查或影像学诊断有可疑淋巴结的患者行术前全身治疗，专家组建议采用超声引导的细针穿刺活检 (FNA)¹⁶² 或空芯针活检对放置了标记夹的可疑淋巴结进行恶性肿瘤病理学确认。

根据 NCCN 专家组的意见，对 I 级和 II 级淋巴结行 ALND 的建议仅限于活检证实有腋窝转移的患者（未接受术前全身治疗的患者）或术前化疗后有残留病灶的患者。经活检证实有腋窝转移的高度选定患者，然后在术前全身治疗后转为临床淋巴结阴性，可接受 SLNB，并切除带标记夹的淋巴结。由于术前全身治疗行 SLN 手术时假阴性率高，因此这是目前的 2B 类推荐。

根据 NCCN 专家组的意见，基于现有数据，通过采用双示踪剂标记活检淋巴结以记录其切除情况，以及切除 3 个或更多前哨淋巴结（靶向 ALND），可降低假阴性率。如果未能成功识别前哨淋巴结，专家组推荐对腋窝分期进行 I 级和 II 级腋窝淋巴结清扫术。

放射疗法

放射治疗原则

个性化放疗的规划和实施非常重要。鼓励采用以 CT 为基础的治疗计划勾画靶区及邻近危及器官。使用楔形物等补偿器、分段正向规划和调强放疗 (IMRT) 可以实现更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织。可使用呼吸控制技术（包括深吸气-屏气和俯卧位）以尝试进一步减少邻近正常组织受到的

剂量，尤其是心脏和肺。¹⁶³ 每周进行一次影像学检查，以验证治疗摆位的一致性。当使用某些技术（即俯卧位乳房）时，更频繁的影像学检查可能是合适的。不建议标准化使用每日影像学检查。乳房/胸壁和淋巴结区的放疗通常使用单一能量或混合能量光子（有或没有电子）进行递送。应使用剂量-体积直方图 (DVH) 评估剂量限制，评估对正常组织（即心脏、肺）的剂量，并确保充分覆盖预期的计划靶区 (PTV)，包括乳腺/胸壁、锁骨上窝、腋窝 I-III 级淋巴结和内乳淋巴结。

全乳放疗

WBRT 降低了局部复发的风险，已显示其对生存有益。^{113,116} 随机试验已证明，补充进行瘤床的推量照射（采用光子、近距离放疗或电子束）可减少乳房内复发。^{164,165} 为获得更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织，可采用如组织楔形板等补偿器、分段正向规划和 IMRT。^{166,167}

四项随机临床试验对大分割 WBRT 方案（39-42.9 Gy，单次 2.6-3.3 Gy）与 50 Gy（单次 2 Gy）的标准治疗方案进行了比较。¹⁶⁸⁻¹⁷¹ START 试验¹⁷² 的 10 年随访数据与 Canadian 试验的 10 年结果一致，¹⁷¹ 其报告称，3.2 周内 42.5 Gy 16 次分割方案与 5 周内与标准剂量 50 Gy 25 次分割方案相比，在局部肿瘤控制和乳房美观效果方面相似。¹⁷¹ START 试验报告，采用大分割方案时，正常乳房组织的放疗相关效应（如乳房萎缩、毛细血管扩张和乳房水肿等）较为少见。¹⁷²

另一项随机试验显示，在淋巴结阴性乳腺癌 (n = 1608) 或 DCIS (n = 246) 患者 (n = 1854) 中，接受大分割方案（40 Gy，15 分次）的患者与接受标准分割（50 Gy，25 分次）的患者结局相似。¹⁷³ 50-Gy 组和 40-Gy 组的 9 年局部复发风险分别为 3.3% 和 3.0%。50-Gy 组和 40-Gy 组的 9 年 OS 均为 93.4%。两组间与放疗相关的心脏和肺部疾病类似。

还研究了其他更短的 WBRT 递送方案，结果相似。FAST 试验比较了 50 岁及以上患有低危浸润性乳腺癌 (pT1 - 2, pN0) 的患者，他们被随机分配至



标准方案中，即 50 Gy，分 25 次，5 周内完成，或 30 Gy 或 28.5 Gy，分 5 次，每周一次。10 年随访后，标准 50 Gy 25 次分割方案与 5 周共 28.5 Gy 的每周一次方案相比，报告的正常组织效应无显著差异，但 5 周共 30 Gy 的每周一次方案的正常组织效应较高。¹⁷⁴

FAST Forward 试验将 BCS 或乳房切除术后的非转移性乳腺癌患者 (n = 4096) 随机分配至以下组之一：40 Gy，分 15 次，3 周内完成；27 Gy，分 5 次，1 周内完成；或 26 Gy，分 5 次，1 周内完成，照射到整个乳腺或胸壁。¹⁷⁵ 标准 40 Gy，分 15 次，3 周内完成组的同侧乳腺肿瘤复发 5 年发生率为 2.1%；而 27 Gy，分 5 次，1 周内完成组为 1.7%（每次 5.4 Gy；HR, 0.86；95% CI, 0.51 – 1.44）；26 Gy，分 5 次，1 周内完成组为 1.4%（每次 5.2 Gy；HR, 0.67；95% CI, 0.38 – 1.16）。¹⁷⁵ 27 Gy 组对乳腺或胸壁组织的中度或显著效应为 15%，26 Gy 组为 12%，40 Gy 组为 10%，但 40 Gy 组和 26 Gy 组之间的差异无统计学意义。¹⁷⁵

瘤床的推量放疗：对于具有较高风险特征的患者（例如年龄 <50 岁、高级别疾病，或存在局部切缘阳性的患者），已证明推量放疗可减少局部复发。^{29,31,165,172,176-178} 保乳治疗时，可采用纵向电子、光子或近距离放疗实施推量治疗。¹⁷⁹

NCCN 对 WBRT 的建议：专家组已将靶标定义为有风险的乳腺组织。基于中度大分割试验中证明的疗效和毒性等效性，NCCN 专家组建议所有接受全乳放疗但不进行区域淋巴结放疗的患者剂量为 40 至 42.5 Gy，分 15 至 16 次。¹⁷² 虽然这些 40 至 42.5 Gy 分 15 至 16 次的简短放疗疗程是 NCCN 专家组首选的全乳放疗分割方案，但在选定患者中可采用 46 至 50 Gy 分 23 至 25 次的传统分割方案。旨在降低局部复发率的推量放疗剂量为 10 至 16 Gy，分 4 至 8 次。

对于 BCS 后年龄大于 50 岁的 pTis/T1/T2/N0 选定患者，可考虑采用 28.5 Gy 分 5 次（每周一次）的超大分割 WBRT 方案，尽管对于这种方案而

言，推量放疗的最佳分割方案尚不清楚。或者，可以考虑 26 Gy，分 5 次，每日一次，1 周内完成，但该方案尚未获得超过 5 年的局部复发或毒性数据，应在使用前与患者讨论。专家组还指出，在采用超大分割给药时，必须进行三维规划来最大限度地减少不均匀性以及心脏和肺的暴露。

胸壁放疗：

靶区包括同侧胸壁、乳房切除术的瘢痕以及淋巴引流区域（有指征时）。根据患者是否已经接受了乳房重建，采用光子和/或电子治疗的多种技术是合理的选择。可以使用电子或光子（有或没有填充材料）进行胸壁疤痕推量治疗。

NCCN 对胸壁放疗的建议：NCCN 专家组推荐的胸壁放疗剂量为 45 至 50.4 Gy，分 25 至 28 次。在某些情况下，基于风险，可以考虑对瘢痕实施每分次 1.8 至 2 Gy，总剂量约为 60 至 66 Gy 的推量放疗方案。应特别考虑填充材料的使用以保证合适的皮肤剂量，特别是在炎性乳腺癌的情况下。

区域淋巴结照射

MA.20 和 EORTC 22922/10925 两项研究中，评估了在 BCS 或乳房切除术后，在接受 WBRT 或胸壁照射的基础上，对内乳淋巴结和包括锁骨上区在内的上部腋窝淋巴结进行额外区域淋巴结照射 (RNI) 的效果。MA.20 研究中，区域复发率由单纯乳房照射时的 2.7% 降至额外淋巴结照射时的 0.7%。¹⁸⁰ 远处复发率由 17.3% 降至 13.4%。¹⁸⁰ 与未接受 RNI 的患者相比，接受 RNI 患者的 10 年 DFS 由 77% 升高至 82%。¹⁸⁰ EORTC 22922/10925 研究中，中位随访 10.9 年，区域放疗使区域复发率由 4.2% 降至 2.7%，远处转移率由 19.6% 降至 15.9%。¹⁸¹ 15.7 年的随访结果显示，内乳和内侧锁骨上放疗降低了乳腺癌死亡率 (19.8% vs. 16%；95%



CI, 0.70-0.94) 和乳腺癌复发率 (27.1% vs. 24.5% ; 95% CI, 0.77%-0.98%)。¹⁸²

内乳淋巴结放疗作为 RNI 的一个组成部分, 其独立作用仍有争议, 因为它与较高的心脏和肺毒性风险相关, 并且有关其获益的数据相互矛盾 (详细讨论见下文)。

NCCN 对 RNI 的建议: 在考虑 RNI 时, 患者之间的解剖学差异会导致处方深度和射野设计存在显著差异。因此, NCCN 专家组建议, 使用各种乳腺图谱之一来勾画有风险单个淋巴结盆地的轮廓, 以确保足够的放疗覆盖率。^{183,184}

RNI 的推荐剂量为 45 至 50.4 Gy, 分 25 至 28 次, 照射到区域淋巴结野。可以对尚未手术处理的严重受累或肿大淋巴结 (即内乳或锁骨) 行补充性推量放疗。

加速部分乳房照射

已经发表了几项大型随机试验, 这些试验使用了各种形式的 BCS 后 APBI, 而非 WBRT。这些研究中的大多数发现, 在选定的低风险早期乳腺癌患者中, 局部控制率与接受 WBRT 治疗的患者相同。^{43,45,185-187} 在 NSABP B-39 试验中, APBI 的 10 年 IBTR 累积发生率为 4.6%, 而 WBRT 为 3.9%, 产生了 0.7% 的绝对差异, HR 为 1.22 (90% CI, 0.94 - 1.58), 不符合预先设定的等效标准。⁴² 然而, 考虑到 WBRT 和 APBI 之间 IBTR 差异的幅度较小, 在适当选择的患者中不太可能具有临床意义。

在随机试验中, 生活质量、毒性和美容效果通常与 APBI 相当或略优。例如, IMPORT-LOW 研究比较了 WBRT 与部分乳房照射 (40 Gy, 分 15 次, 每天一次, 采用缩小尺寸的乳腺切线), 发现部分乳房照射后, 乳房紧实度更低, 乳房外观变化更小, 人均不良事件数更低。^{185,188} University of

Florence 试验将 WBRT 与调强 APBI (30 Gy, 分 5 次, 每隔一天递送) 进行了比较, 10 年结果表明, APBI 产生的急性和晚期毒性更小, 美容效果更好。¹⁸⁶ 然而, RAPID 试验发现, 3-D 适形 APBI (38.5 Gy, 分 10 次, 每日两次递送) 的美容效果一般/较差的比例明显更高。^{43,189} 参与 NSABP B-39 的大多数 APBI 患者接受了相同的外照射方案治疗, 目前报告的 APBI 与 WBRT 的治疗相关毒性没有差异。⁴² 然而, 美容结果分析仍有待进行。

NCCN 对 APBI 的建议: 专家组接受更新后的 ASTRO APBI 共识声明, 作为 APBI 使用指南。¹⁹⁰ NCCN 专家组建议对任何符合 ASTRO 2016 “适合”标准的 BRCA 阴性患者行 APBI, 该标准定义为年龄 50 岁及以上, ER 阳性浸润性导管癌测量值小于或等于 2 cm (pT1 疾病), 阴性切缘宽度大于或等于 2 mm, 无淋巴血管侵犯 (LVI), 还允许对年龄 50 岁及以上, 测量值小于或等于 2.5 cm, 切缘大于或等于 3 mm, 筛查检出的低或中级 DCIS 患者行 APBI。专家组倾向于 University of Florence 试验中采用的 APBI 方案和方法 (使用 IMRT 递送, 30 Gy/5 次, QOD)。¹⁸⁶ 专家组鼓励不符合上述标准的患者参与临床试验。

BCS 后的辅助放疗

淋巴结阳性患者复发的风险很高。因此, 对于淋巴结阳性疾病, 强烈建议在 BCS 后行 WBRT 伴或不伴瘤床推量放疗 (对于淋巴结阳性患者为 1 类; 对于腋窝淋巴结阴性患者为 2A 类)。该推荐得到 EBCTCG 荟萃分析结果的支持, 其结果表明接受 WBRT 患者的 10 年复发风险较未接受患者降低 (19% vs. 35%; RR 0.52, 95% CI, 0.48--0.56)。¹¹⁶ 此外, 还观察到 15 年乳腺癌死亡风险显著降低 (21% vs 25%; RR 0.82, 95% CI 0.75-0.90)。¹¹⁶

对于经病理证实的局灶切缘阳性且无 EIC 的患者, BCS 后未进行再次切除, 可考虑对瘤床行更高剂量的推量照射, 因为通常建议对复发风险较高的患者行瘤床推量放疗。



BCS 后区域淋巴结照射

MA.20 和 EORTC 22922/10925 试验中局部和远处复发风险的降低和 DFS 的改善，^{180,181} 以及对 EORTC 22922 患者 15 年随访中乳腺癌死亡率的降低，¹⁸² 支持了 BCS 后 RNI 的重要性。

如前所述，由于相关的心脏和肺毒性，将内乳淋巴结常规纳入 RNI 的组成部分仍存在争议。一项韩国试验 KROG 08-06 研究了淋巴结阳性疾病 BCS 后或乳房切除术内乳淋巴结放疗对 DFS 的独立影响，¹⁹¹ 将患者随机分配至 RNI 伴内乳放疗组和 RNI 不伴内乳放疗组。对内乳淋巴结放疗并没有显著改善淋巴结阳性乳腺癌患者的 DFS。然而，对于肿瘤位于内侧或中央位置的患者，内乳淋巴结放疗的结果具有统计学意义。¹⁹¹ 丹麦乳腺癌合作组最近报告了他们对淋巴结阳性和早期乳腺癌患者 (n = 3089) 内乳淋巴结放疗研究的 15 年随访结果，产生了相互矛盾的数据。¹⁹² 在这项研究中，右侧患者接受了内乳淋巴结放疗 (n = 1,491)，而左侧患者未接受内乳淋巴结放疗 (n = 1,598)。这项研究报告了接受内乳淋巴结放疗组 15 年的改善 OS 率为 60.1%，而未接受内乳淋巴结放疗组为 55.4%。在远处复发风险和乳腺癌特异性死亡率方面也观察到了有利于内乳淋巴结放疗的改善。¹⁹²

在确定 RNI 期间是否需要包括内乳淋巴结时，需要进行临床判断。因此，NCCN 专家组不再指明 RNI 应包括的照射野，而是称之为综合 RNI。根据专家组的意见，患者的选择应考虑风险与获益，包括长期器官（心脏和肺）毒性、患者的合并症、年龄和预期寿命。在包括内乳淋巴结放疗时，必须严格制定具有正常组织剂量限制的治疗计划。

淋巴结阴性疾病 BCS 后 RNI: NCCN 专家组建议对以下患者考虑综合 RNI：根据 EORTC 22922 试验标准肿瘤位于中央/内侧的患者，根据 MA.20 标准有 3 个肿瘤的患者，以及接受过有限腋窝淋巴结清扫 (<10 个淋巴结) 且具有其他风险因素（包括高级别组织学、ER 阴性疾病或 LVI）的 T2 肿瘤患者。

淋巴结阳性疾病 BCS 后的 RNI: 对于有 1 到 3 个阳性淋巴结的患者，如果符合以下所有标准 — cT1-T2, cN0；未接受术前化疗；有 1 至 2 个阳性 SLN — 是否采用综合 RNI，是否有意纳入腋窝部位，由放射肿瘤医生决定。如果患者不符合列出的所有标准，NCCN 专家组建议行 WBRT，包括任何有风险的未清扫腋窝部分（1 类），并充分考虑综合 RNI。

对于有 4 个或更多阳性淋巴结的患者，NCCN 专家组建议行综合 RNI，包括任何有风险的未清扫腋窝部分（1 类）。

老年 ER 阳性肿瘤患者 BCS 后的放疗

作为 BCT 的一个组成部分，WBRT 不会影响 70 岁或以上患有较惰性疾病的选定患者的乳腺癌特异性生存率。在一项针对诊断时年龄大于或等于 70 岁的 ER 阳性乳腺癌患者的临床 I 期 研究中，患者随机分组接受 BCS 联合 WBRT 或单独 BCS，两组患者均接受他莫昔芬治疗 5 年。BCS、放疗加他莫昔芬组的局域复发率为 1%，BCS 加他莫昔芬组为 4%。OS、DFS 或乳房切除术需求方面无差异。¹⁹³ 该研究中位随访 12.6 年时更新的分析证实了这些结果。¹⁹⁴ 10 年时，放疗使 IBTR 发生统计学显著降低，BCS 加他莫昔芬组患者为 90%，BCS 加放疗加他莫昔芬组患者为 98%。¹⁹⁴ 其他类似设计的研究也显示了类似结果。^{195,196} 在讨论了放疗的风险和获益，以及如果考虑不采用放疗，患者承诺接受 5 年内分泌治疗后，对于未接受放疗的患者，局部复发的增加是否与个体患者相关，应进行个体化分析。

NCCN Guidelines 允许对 70 岁或以上的淋巴结临床阴性和 ER 阳性 T1 乳腺癌患者使用 BCS（要求切缘病理阴性）伴 5 年他莫昔芬或芳香化酶抑制剂，无需乳房照射（1 类）。

乳房切除术后的辅助放疗

淋巴结阳性疾病的乳房切除术后放疗



随机临床试验表明，在乳房切除术并 ALN 清扫后，ALN 阳性患者胸壁和区域淋巴结照射有 DFS 和 OS 获益。¹⁹⁷⁻²⁰¹ 在这些试验中，对同侧胸壁和同侧局域淋巴结也进行了照射。EBCTCG 荟萃分析的结果表明，即使已经给予了全身治疗，对于存在 1-3 个阳性淋巴结的患者，乳房切除术并腋窝淋巴结清扫后放疗也可降低复发率和乳腺癌死亡率。^{181,202} 根据 NCCN 专家组的意见，建议所有这些患者行乳房切除术后胸壁放疗（1 类）。来自 EORTC 22922/10925 试验的数据支持在接受乳腺切除术后放疗的患者中纳入 RNI。这项试验评估了在乳房切除术后治疗胸壁时，纳入 RNI 与不纳入 RNI 的独立影响。基于这项试验中显示的获益，NCCN 专家组建议行综合 RNI，以包括任何有风险的未清扫腋窝部分（对于有 1 个或更多阳性淋巴结患者为 1 类）。

淋巴结阴性疾病的乳房切除术后放疗：

对于淋巴结阴性、肿瘤小于或等于 5 cm 且切缘清晰 (≥ 1 mm) 的患者，通常不推荐行乳房切除术后放疗。然而，专家组指出，在这些具有高风险特征的患者中，可能会考虑采用这种方法。根据参加 RNI 试验（MA-20 和 EORTC 22922）的淋巴结阴性患者的入组标准，任何具有以下高风险特征（包括中央/内侧肿瘤、T3 肿瘤、或肿瘤大于或等于 2 cm，腋窝淋巴结切除少于 10 个，且至少存在以下一种情况：3 级、ER 阴性、或 LVI）的患者，应考虑 PMRT 伴 RNI，以包括任何有风险的未清扫腋窝部分。淋巴结阴性肿瘤中能预测高局部复发率的特征包括原发肿瘤 >5 cm 或阳性病理切缘。²⁰³

在切缘病理阳性患者中，如果不可能再切除至切缘阴性，专家组强烈建议考虑胸壁照射，加上包括任何有风险腋窝部分的综合 RNI。胸壁照射应考虑增加综合 RNI，肿瘤大于 5 cm 患者应包括任何有风险的腋窝部分。对于肿瘤小于或等于 5 cm 且切缘阴性但小于或等于 1 mm 的患者，应考虑胸壁照射，同时考虑综合 RNI，仅在具有高风险特征的患者中包括任何有风险的未清扫腋窝部分。

接受术前全身治疗患者放疗的考虑事项

专家组建议，对于接受术前全身化疗的患者，应根据诊断时（术前全身治疗前）的最大分期（即临床/解剖分期、肿瘤特征）和根治性手术时（术前全身治疗后）的病理分期来决定是否行辅助放疗。来自 III 期疾病患者的大量研究数据表明，即使对于对新辅助化疗有病理完全缓解 (pCR) 的患者，术后放疗也可改善局部控制。²⁰⁴⁻²⁰⁷

术前治疗并 BCS 后的放疗：

对于诊断时淋巴结临床阴性，根治性手术时（全身治疗后）仍保持淋巴结病理阴性的患者，应在 SLNB 后接受全乳辅助放疗外加瘤床推量放疗。

诊断时有临床/影像学阳性淋巴结，术前化疗后转为临床/影像学阴性淋巴结的患者，是评估 RNI 获益的 NSABP B-51 试验的候选患者。在获得该试验的结果之前，现有数据表明，淋巴结阳性疾病存在局部复发的高风险，应考虑接受综合 RNI，包括任何有风险的未清扫腋窝部分。

诊断时有临床/影像学阳性淋巴结，术前化疗后转为临床/影像学阴性淋巴结，但 SLNB 发现有持续性淋巴结病的患者是 ALLIANCE 11202 试验的候选患者，这项试验评估了腋窝放疗是否可以安全地替代 ALND。ALND 组是这项试验的标准组；然而，如果接受新辅助治疗的淋巴结阳性疾病 (ypN1+) 患者未行完全腋窝淋巴结清扫，则所有级别的未清扫腋窝都应纳入放疗。

术前治疗和乳房切除术后放疗：

基于上述讨论，对于诊断时有临床阳性淋巴结，且术前全身治疗后缓解并转为阴性淋巴结的患者，应强烈考虑接受胸壁放疗和综合 RNI，包括任何有风险的未清扫腋窝部分。



对于术前全身治疗后淋巴结阳性 (ypN1+) 的患者，腋窝淋巴结清扫是正在进行的 Alliance 11202 试验的标准治疗组；然而，如果需要进行放疗，则应包括胸壁和综合 RNI，包括任何有风险的未清扫腋窝部分。

诊断时和术前全身治疗后患有淋巴结阴性疾病，且腋窝经 SLNB 或腋窝淋巴结清扫术评估的患者可放弃放疗。

两项正在进行中的前瞻性试验将对接受新辅助治疗的患者进行放疗获益的前瞻性评估（NSABP B-51/RTOG 1304 [NCT01872975] 和 Alliance A011202/MAC19 试验 [NCT01901094]）。

放疗和全身治疗的顺序：

如果术后需要化疗和放疗，通常在化疗完成后实施辅助放疗。^{208,209} 这一推荐基于“Upfront-Outback”试验的结果，在该试验中，已接受 BCS 加腋窝淋巴结清扫的患者随机分组，接受放疗序贯化疗或化疗序贯放疗。初步结果表明，中位随访 58 个月时，延迟放疗组患者的局部复发率较高；²⁰⁹ 但随访 135 个月时，两组远处或局部复发率无统计学显著差异。²⁰⁸ 虽然在需要化疗时，放疗通常在化疗后进行，但根据前瞻性和回顾性研究的数据，CMF（环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶）和放疗可以同时进行。

对在放疗前、放疗期间或放疗后接受内分泌治疗的患者进行的多项研究数据表明，结局或毒性无差异。²¹⁰⁻²¹³ 因此，根据 NCCN 专家组的意见，序贯或同步内分泌治疗加放疗可以接受。然而，由于联合治疗的副作用，可能首选在放疗完成时开始内分泌治疗。

当需要辅助用药卡培他滨²¹⁴时，由于它是一种已知的放射增敏剂，可能会增加对正常组织的毒性，因此应在辅助放疗完成后给予。

当使用辅助用药奥拉帕尼时，专家组建议在完成放疗后给予奥拉帕尼。在 OlympiA 试验中，²¹⁵ 奥拉帕尼未与放疗同时给药，并且有关同时给药的安全性数据有限。

辅助 HER2 靶向治疗可与放疗同时进行。辅助治疗的临床试验数据并未表明 HER2 靶向治疗与辅助放疗同时进行会增加并发症发生率。²¹⁶



乳房重建

任何接受乳腺癌手术治疗的患者均可选择乳房重建。因此，应该对所有接受乳腺癌治疗的患者进行有关适合其各自临床情况的乳房重建术普及，并为其提供咨询重建整形外科医生的可能性。乳房重建不应干扰适宜的手术治疗。否则可能会增加总死亡风险和肿瘤相关死亡风险，尤其是对于存在晚期病变的患者。²¹⁷应在合理的时间范围内，与一位重建外科医师协作讨论并由其实施手术治疗。

在[乳腺癌 NCCN Guidelines](#) 术后乳房重建原则中总结了针对这些患者的几种重建方法。

关于重建类型的决定涉及患者意愿、体型、吸烟史、合并症、放疗计划以及重建手术团队的技术与经验。吸烟和肥胖使各类乳房重建术（无论是使用假体还是皮瓣）的并发症风险增加。²¹⁸⁻²²²因此，NCCN 专家组将吸烟和肥胖视为乳房重建术的相对禁忌证。应告知患者吸烟和肥胖会使伤口愈合并发症、皮瓣部分或完全坏死的发生率增加。

乳房重建是一个可选术式，不影响复发率或死亡率，但可以改善很多患者的生活质量。有时还需要行对侧乳房手术（如乳房缩小、假体植入），以使同侧重建乳房和对侧乳房达到最佳的对称性。

乳房切除术后的乳房重建

乳房切除术导致乳腺哺乳功能丧失、乳腺皮肤和乳头乳晕复合体 (NAC) 感觉缺失以及乳腺美观、形体和心理学方面的缺损。乳腺美容、形体和心理学方面的缺损可以通过乳房重建术 ± NAC 重建术获得部分弥补。

应为接受乳房切除术的患者提供关于乳房重建的选择和时机方面的咨询。

在进行乳房重建决策时必须考虑多个因素。有数种不同类型的乳房重建方式，包括使用假体、自体组织或二者相结合。²²³⁻²²⁵使用假体的重建方式可

以是即刻植入永久性胸大肌下假体，也可以首先植入胸大肌下扩张器假体，再通过牵拉胸大肌和表面皮肤逐步扩张假体的包膜，最后用永久性假体替换扩张器。目前有很多种假体可用，其内容物包括盐水、硅胶或者盐水和硅胶的混合物，假体的外膜为固态硅胶。

采用自体组织重建的方式为联合运用各种供体部位（如腹部、臀部、背部）来源的脂肪、肌肉、皮肤和血管组织，并连同其最初的血供（蒂状皮瓣）移至胸壁，或者以微血管吻合方式将胸壁/胸腔供血的游离皮瓣移至胸壁。²²⁶有数种可以采用自体组织的重建方式，包括横行腹直肌皮瓣、背阔肌皮瓣和臀大肌皮瓣重建。

复合重建技术采用假体联合自体组织进行重建，以获得合适的体积和对称性。存在基础糖尿病或吸烟患者在自体组织乳腺癌重建后并发症的发生率增加，可能是由于基础微血管疾病所致。

乳房重建术可以在乳房切除术时进行，称为“即刻乳房重建”，也可在乳房切除的同一麻醉过程中或延至术后任意时间进行，称为“延期乳房重建”。在许多情况下，乳房重建需要分阶段进行，接受一次以上手术，例如用于改善对称性的对侧乳房手术、涉及乳房和/或供体部位的翻修手术，和/或乳头乳晕重建及纹身着色。

乳房切除术后的放疗计划会影响关于乳房重建的决策，因为假体照射后发生假体包膜挛缩的风险显著升高。此外，在即刻乳房重建中使用自体组织时，乳房切除术后放疗可能会对乳房美观产生负面影响，使用自体组织或乳房假体进行即刻乳房重建时，可能会干扰对靶区的照射。^{227,228}但也有一些研究发现放疗后重建手术的美观效果并未受到显著影响。²²⁹关于放疗患者乳房重建手术的最佳方式，专家组中存在争议。虽然一些经验丰富的乳腺癌团队已经采用即刻组织重建继以放疗的方案，但是由于报告重建美观效果损失，一般仍首选先放疗后自体组织重建（2B 类）。计划对需要放疗的乳房切除术后患者进行假体重建时，NCCN 专家组首选分阶段方法，即在即刻



组织扩张器置入后，行假体埋植。需要术后放疗的患者立即进行假体埋植，会使包膜挛缩、错位、美观效果下降、假体外露的发生率增加。可以在放疗之前或放疗结束后进行手术，将组织扩张器更换为永久性假体。

对于既往接受过照射的患者，使用组织扩张器/假体是相对禁忌证。²³⁰ 受照射皮肤的组织肿胀可能使假体包膜挛缩、错位、美观效果下降、假体外露和重建失败的风险明显增加。^{231,232} 如果患者既往接受过乳房放疗，则自体组织重建是乳房重建的首选方法。

保留皮肤的乳房切除术

保留皮肤的乳房切除术适用于某些患者，需要切除包括 **NAC** 在内的乳腺实质，同时保留绝大部分原有的乳房包被皮肤，之后利用自体组织、假体或自体组织和假体相结合的方式进行即刻重建。涉及保留 **NAC** 处皮肤的保留皮肤的乳房切除术得到了越来越多的关注。这一术式可能的优势包括乳房切除术后乳房的美观效果、形体效果和乳头感觉功能的改善，但关于该术式对这类生活质量问题的影响尚未进行深入研究。²³³⁻²³⁵ 随访时间较短、有限的外科手术系列数据表明，在选定患者中进行保留 **NAC** 的乳房切除术后，隐性 **NAC** 乳腺癌受累发生率和局部疾病复发率较低。^{234,236,237} 对于有经验的多学科团队严格选择的患者，也可选择保留 **NAC** 的术式。根据 **NCCN** 家组的意见，在考虑保留 **NAC** 的术式时，必须进行乳头切缘评估。回顾性数据支持保留 **NAC** 的手术用于乳头受累率低且局部早期复发率低的乳腺癌患者：早期、生物学类型良好（即，诺丁汉 I 级或 2 级、淋巴结阴性、**HER2** 阴性、无淋巴管浸润）的浸润性癌和/或 **DCIS**，位于乳腺外周（距乳头 >2 cm）。^{238,239} 乳头保留的禁忌证包括存在乳头受累证据，如佩吉特氏病或其它恶性病变相关的乳头溢液和/或提示乳头和乳晕周围组织恶性受累的影像学发现等。正在进行一些前瞻性试验，对乳腺癌患者接受保留 **NAC** 乳房切除术进行评估。鼓励患者参与此类试验。

保留皮肤的乳房切除术的优点包括美观效果得到改善、乳房切除术瘢痕减小且乳房外形更加自然，尤其是使用自体组织进行重建时，²⁴⁰ 并可进行即刻重建。尽管目前尚未进行随机研究，但已有数项研究（多为回顾性）结果表明，与接受非保留皮肤的乳房切除术患者相比，接受保留皮肤的乳房切除术患者的局部复发风险并未升高。但是，在确定适合保留皮肤的乳房切除术患者时，几乎肯定存在强烈的选择偏倚。²⁴¹⁻²⁴⁵ 如果患者愿意，也可以通过延迟方式进行 **NAC** 重建。重建的乳头缺乏感觉。根据 **NCCN** 专家组的意见，保留皮肤的乳房切除术应该由经验丰富的乳腺手术团队来实施，这一团队应以团结协作、多学科参与的方式进行工作，如指导选择适合保留皮肤的乳房切除术患者、决定重建术相对于辅助治疗的最佳顺序、以及通过切除术获得适当的手术切缘。患者接受保留皮肤的乳房切除术后，仍应按照与标准乳房切除术相同的选择标准进行乳房切除术后放疗。

乳房肿瘤切除术后乳房重建

要接受或已接受乳腺肿瘤切除术的人也面临着乳房重建相关问题，特别是手术造成的缺损较大和/或预期美观效果不理想时。应在术前对乳房肿瘤切除后可能的美观效果加以评估。在切除本身可能造成外观效果无法接受时，保乳整形技术可扩大保乳手术方案的适用范围。²⁴⁶ 肿瘤整形外科中不断发展的领域包括与大型乳房部分切除术联合使用的“体积易位”技术。²⁴⁷ 肿瘤整形性体积易位技术将切除大片区域的乳腺组织（通常根据乳腺癌所在乳腺节段设计）与“乳房固定术”技术相结合，后者在乳腺包膜内重新分配剩余乳腺组织，以填补手术所致缺损，从而避免产生明显乳房畸形。体积易位技术通常由切除肿瘤的外科医师在行保留乳房肿瘤切除术的同时进行。^{247,248}

肿瘤整形性体积易位技术的优势在于，允许切除大片区域的乳腺组织，继而在肿瘤周围获得了更宽的手术切缘，同时比标准乳房切除术更好地保持了乳房的自然外观和形状。²⁴⁹



肿瘤整形性体积易位技术的局限性在于，治疗中心之间缺乏标准化操作、仅在全美少数地区开展、如果病理切缘阳性且进一步的保乳尝试注定不切实际或不现实、可能需改行乳房切除术。尽管如此，专家组的共识是，对于那些可能有手术缺陷，美容效果不理想的患者，应在术前考虑这些问题。对于接受乳房肿瘤切除术并对治疗后的美容效果不满意的患者，应咨询整形外科医生，以解决由此产生的乳房缺陷的修复问题。应告知患者切缘阳性的可能性以及可能需要进行二次手术，这可能包括分段再次切除，或可能需要伴或不伴乳头缺损的乳房切除术。整形手术可与对侧未累及乳房的手术合并进行，以减少远期的不对称性。

最后，关于乳房重建的决定应主要着力于肿瘤的治疗，这类治疗不应遭到妨碍。



全身治疗（术前和辅助）

全身治疗方案

化疗：多种化疗方案在术前均有效。根据 NCCN 专家组的意见，术前应考虑辅助治疗中推荐的治疗方案。在这两种情况下，基本目标保持不变：清除或控制未发现的远处转移灶。

内分泌治疗：对于 HR 阳性患者，可给予单纯新辅助内分泌治疗。²⁵⁰⁻²⁵⁷ 根据 NCCN 专家组的意见，内分泌治疗选项包括芳香化酶抑制剂（同时对绝经前患者行卵巢抑制）或他莫昔芬。绝经后患者的首选内分泌治疗为芳香化酶抑制剂。

HER2 靶向治疗：对于适合行术前全身治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者，推荐化疗和基于曲妥珠单抗的治疗。²⁵⁸ 术前治疗中，与化疗联合一种抗 HER2 药物相比，化疗联合双抗 HER2 阻断剂（曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗）使病理学完全缓解率 (pCR) 显著提高。²⁵⁹⁻²⁶¹ Neosphere 试验中，术前曲妥珠单抗和多西他赛方案中加用帕妥珠单抗使乳腺 pCR 显著增加，有统计学意义（增加 16.8%；95% CI, 3.5-30.1； $P = 0.0141$ ）。

²⁶¹TRYPHAENA 试验中，可手术、局部晚期，或炎性 HER2 阳性乳腺癌患者接受术前帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗联合标准化疗（含或不含蒽环类药物），结果表明所有治疗组的 pCR 率均由 57% 增加至 66%。²⁶² 所有治疗组左室射血分数的平均变化相似。²⁶² NCCN 专家组支持使用 FDA 批准的指征，即含帕妥珠单抗的方案可在术前用于 $\geq T2$ ，或 $\geq N1$ ，HER2 阳性、早期乳腺癌患者。

术前全身治疗

术前全身治疗原则

NCCN 专家组在一个标题为 *术前化疗原则* 的新章节中列出了术前全身治疗的基本原则、合适的患者选择以及疗效评估。

术前化疗的基本原则

随机临床试验发现，术前或术后进行全身化疗的长期结局无明显差异。

^{263,264} 从历史上看，术前全身治疗的主要优势是可以改善手术结局。术前全身疗法可使无法手术切除的肿瘤得以切除，也能使期望保乳治疗的可手术乳腺癌患者疾病降期。²⁶⁵ 大型临床试验和回顾性分析的结果表明，术前全身治疗可提高保乳率。^{264,266} 为改善保乳治疗的成功率，临床医师需要仔细考虑乳房内病变的范围和推荐的术前全身治疗达到充分肿瘤缓解的可能性。

此外，术前全身治疗的使用可能会基于治疗效果提供重要预后信息。新辅助治疗实现病理学完全缓解 (pCR) 与早期乳腺癌的良好无病生存期和 OS 相关。早期乳腺癌患者病理缓解情况与长期预后之间的相关性，以三阴性乳腺癌患者中最为明显，HER2 阳性患者次之，激素阳性疾病患者最弱。²⁶⁷⁻²⁶⁹

术前全身治疗的其他益处包括争取了时间进行相应基因检测并为接受乳房切除的患者安排乳房重建计划。对于经标准术前全身治疗后有明显残留疾病的情况，可能会提供机会来确定适合新药辅助治疗临床试验的患者。迄今为止，尚未表明因标准术前化疗疗效不佳而调整治疗方案可改善预后。此外，术前全身治疗还可以作为一个极好的研究平台，可提供全身治疗之前和治疗期间的肿瘤标本和血样，以试验新型疗法和预测性生物标志物。

术前治疗患者的选择

并非所有患者都适合进行术前全身治疗。根据 NCCN 专家组的意见，对于存在无法手术的乳腺肿瘤患者，术前全身治疗适用于局部晚期或无法手术的乳腺癌患者，包括炎性乳腺癌患者、N2 和 N3 区域淋巴结病变患者以及 T4 肿瘤患者。对于明显适合辅助化疗的可手术乳腺癌患者，如果患者希望进行保乳手术，但鉴于肿瘤相对于乳房的大小不可能进行手术，则可考虑术前全身治疗，以期在最终切除术后获得干净的手术切缘。如果患者的乳腺癌亚型经过治疗后缓解的可能性较高，则对于肿瘤可手术的患者，也可以给予术



前全身治疗。当采用术前全身治疗来提高保乳手术的成功率时，手术计划应考虑始终无法获得干净切缘的可能性，继而需要实施随访性的乳房切除术±乳房重建。在保留乳手术过程中增加肿瘤整形性乳腺减少技术或对侧乳腺对称性调整手术以达到最佳美容效果时，这一考虑尤为重要。

NCCN 专家组警告，术前全身治疗不适用于某些患者。术前全身治疗不应用于以下患者：无法确定浸润性病变程度的广泛原位疾病患者；肿瘤范围不清的患者；或肿瘤不可触及或临床无法评估的患者。关于术前全身治疗的使用决定应由多学科团队在协作一致的条件下做出。

术前化疗期间的疗效评估

NCCN 专家组推荐，在术前全身治疗过程中，应定期通过临床检查对肿瘤疗效进行评估。术前全身治疗过程中出现疾病进展的可手术乳腺癌患者应立即接受手术。术前全身治疗期间不应进行影像学常规检查，但如果怀疑肿瘤进展，可考虑进行影像学检查。由多学科团队决定手术前影像学检查。



辅助全身治疗

手术治疗后，应考虑辅助全身治疗。对于早期乳腺癌患者，应进行全身辅助治疗以降低癌症复发风险。该决定通常基于个体复发风险以及预测对特定治疗的敏感性（如 ER/PR 和 HER2 状态）。全身辅助治疗的决定需要考虑和权衡单纯局部治疗的复发风险、采用辅助治疗的获益程度、治疗的毒性反应以及合并症情况。决策过程需要医疗团队与患者之间的协作。

全身辅助治疗的分层

NCCN Guidelines 根据乳腺癌患者的 HR 状态和 HER2 表达对患者进行分层。然后根据基于解剖和病理特征（即肿瘤分级、肿瘤大小、ALN 状态、血管淋巴管浸润）的疾病复发风险对患者进一步分层。

评估复发或死亡风险以及全身治疗的益处

几种预后因素可预测将来乳腺癌的复发或死亡。最有力的预后因素是患者年龄、合并症、肿瘤大小、肿瘤分级、受累 ALN 数量以及可能的肿瘤 HER2 状态。已经发布了估算复发率的算法，²⁷⁰ 以及经验证的基于计算机的模型 (Adjuvant! Online; www.adjuvantonline.com) 可用于评估 10 年 DFS 和 OS，其中包括除 HER2 肿瘤状态以外的所有上述预后因素。^{271,272} 这些工具有助于临床医生客观估计单纯局部治疗的转归，还可以帮助评估全身辅助内分泌治疗和化疗的预期绝对获益。医师和患者在关于全身辅助治疗的毒性反应和获益等问题的共同决策过程中，可以使用这些估计结果。²⁷³

激素受体阳性、HER2 阴性肿瘤的辅助全身治疗

HR 阳性、HER2 阴性肿瘤的患者可接受辅助内分泌治疗以减少复发风险，虽然接受辅助内分泌治疗仍被视为远处复发高风险的患者可接受辅助化疗。对于临床复发风险较低的患者（如非常小、低级、淋巴结阴性肿瘤），内分泌治疗基础上加用辅助化疗的获益增加程度相对较小。²⁷⁴ HR 阳性、HER2 阴性肿瘤患者是否应接受辅助化疗取决于许多因素，包括淋巴结状态、大

小、分级、淋巴血管浸润、年龄、合并症和/或使用多基因分析的基因表达谱检测结果。

多基因分析

几种市售基于基因的测定可通过预测远处复发、局部复发或生存情况以确定预后。其中仅一种 21 基因检测法 (Oncotype Dx) 已经过临床验证，可预测增加辅助化疗对进一步降低复发风险的益处。

21 基因检测 (Oncotype DX) 用于淋巴结阴性、HR 阳性、HER2 阴性疾病

21 基因复发评分 (RS) 是最有效的多基因检测方法之一。对于仅接受内分泌治疗的 HR 阳性、HER2 阴性肿瘤的患者，RS 可通过预测局部和远处复发协助确定预后。²⁷⁵⁻²⁷⁷ 该测定方法也已经过验证，可以预测在 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阴性乳腺癌患者中，辅助内分泌治疗加用辅助化疗的益处。²⁷⁸⁻²⁸⁰

对于 T1b/c 和 T2、淋巴结阴性、HR 阳性、HER2 阴性且 RS 为 0-10 之间的肿瘤患者，远处复发风险很低，这些患者在内分泌治疗基础上加用辅助化疗后无更多获益。^{279,281} 另一方面，高 RS (≥ 31) 的淋巴结阴性、HR 阳性、HER2 阴性患者远外复发风险较高，前瞻性研究的二次分析表明，这些患者可因辅助化疗明显获益。^{279,281}

对于中度 RS 患者 (11-25)，最近报告的 TAILORx 试验中包括淋巴结阴性、HR 阳性，HER-2 阴性乳腺癌绝经后患者 (n = 6711)，结果表明接受辅助化疗后再行内分泌治疗与单纯内分泌治疗患者的 9 年无病生存率相似。²⁸¹ 但是，亚组分析中，年龄 ≤ 50 岁、RS 16-25 的患者在内分泌治疗基础上加用辅助化疗后，远处复发率显著降低。²⁸¹ TAILORx 和 NSABP B-20 中，低、中和高 RS 的截止值不同。NSABP-B20 是第一项对 21 基因检测作为预后性和预测性工具进行验证的试验，并确定了预测淋巴结阴性、HR 阳性乳腺癌患者化疗获益幅度的 RS 临界值。⁷



21 基因检测 (Oncotype DX) 用于淋巴结阳性、HR 阳性、HER2 阴性疾病：西德计划 B 研究发现，淋巴结阳性、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤、RS ≤ 11 的患者 (n = 110) 接受单纯内分泌疗法治疗，5 年无病生存率为 94.4%。²⁸² 对 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性肿瘤患者前瞻性注册的次要分析表明，接受单纯内分泌治疗、RS < 18 的患者 5 年远处复发风险为 2.7%。²⁸³ 这些结果表明，对于淋巴结病变有限（1-3 个阳性淋巴结）和低 RS 患者，化疗的绝对获益可能很小。^{283,284}

淋巴结阳性、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤患者，如果 RS 较高 (≥ 31)，则可因辅助化疗明确获益。对 SWOG 8814 中 HR 阳性，淋巴结阳性肿瘤患者进行的次要分析中，高 RS (≥ 31) 可以预测化疗获益。该研究中，淋巴结阳性、HR 阳性绝经后患者 (n = 367) 随机分组，接受单纯他莫昔芬内分泌治疗或 CAF 化疗继以他莫昔芬，对乳腺癌样本进行了评估。²⁷⁸ 高 RS (≥ 31) 患者中，CAF 治疗后 10 年 DFS (55% vs. 43%; HR 0.59, 95% CI, 0.35-1.01) 和 OS (73% vs. 54%; HR 0.56, 95% CI, 0.31-1.02) 较单纯他莫昔芬改善。²⁷⁸

对于淋巴结受累程度有限且 RS ≤ 25 的患者，化疗的绝对获益尚待确定。正在进行的西南肿瘤学专家组 (SWOG) S1007 RxPONDER 试验中，²⁸⁵ 将 1-3 个淋巴结阳性、HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌且 RS ≤ 25 的患者分组，接受标准内分泌治疗 ± 辅助化疗。该试验的结果有望确定该组患者的化疗获益（如果有）。

70 基因检测 (MammaPrint)：MINDACT 随机试验的结果表明，²⁸⁶ 70 基因检测可以识别尽管存在高风险临床特征（基于肿瘤大小、分级、淋巴结状态）但远处复发可能性较低的患者亚组。该试验中，79% 的患者为淋巴结阴性病变、21% 的患者为 1-3 个淋巴结阳性，按照临床标准对所有患者进行了风险评估（使用 Adjuvant! Online）并通过 70 基因分析进行基因组风险评估。

根据临床标准和基因组测定结果均属于低危疾病的患者未接受辅助化疗，而根据两项评估归类为高危的患者均接受了化疗。对于结果矛盾（即高临床风险/低基因组风险或低临床风险/高基因组风险）的患者，基于临床结果或基因组结果，随机分为化疗组或无化疗组。该研究的主要结果得到了证实，即在高临床风险/低基因组风险患者中，未接受辅助化疗患者的 5 年无远处转移生存率为 94.7% (95% CI, 92.5-96.2)。²⁸⁶

在意向性治疗人群中，高临床风险/低基因组风险患者的 70 基因分析表明，接受化疗患者与未接受化疗患者的 5 年无远处转移生存率分别为 95.9% (95% CI, 94.0-97.2) 和 94.4% (95% CI, 92.3-95.9)（化疗 vs. 无化疗，经校正的远处转移或死亡 HR 为 0.78; 95% CI, 0.50-1.21）。²⁸⁶ 低临床风险/高基因组风险患者中，化疗患者与无化疗患者的 5 年无远处转移生存率分别为 95.8% (95% CI, 92.9-97.6) 和 95.0% (95% CI, 91.8-97.0%)（经校正的远处转移或死亡 HR 为 1.17; 95% CI, 0.59-2.28）。这些数据表明，70 个基因签名结果并不能为低临床风险患者的化疗推荐提供有关证据。²⁸⁶

基于淋巴结状态的亚组分析表明，高临床风险/低基因组风险的淋巴结阴性患者中，接受辅助化疗患者与未接受化疗患者的 5 年生存率分别为 95.7% (95% CI, 93.0-97.4) 和 93.2% (95% CI, 90.1-95.4)。²⁸⁶ 在 1-3 个淋巴结阳性患者中，接受辅助化疗患者和未接受辅助化疗患者的无远处转移生存率分别为 96.3% (95% CI, 93.1-98.1) 和 95.6% (95% CI, 92.7-97.4)。²⁸⁶ 这些数据表明，对于高临床风险/低基因组风险的患者，辅助化疗的附加获益可能很小。

50 基因检测 (PAM50)：50 基因检测 (PAM-50) 复发风险 (ROR) 评分将 HR 阳性疾病患者分为高、中和低风险组。几项研究证明了 ROR 评分对估计疾病复发风险的预后价值。²⁸⁷⁻²⁸⁹

丹麦乳腺癌协作组数据库的一项研究表明，淋巴结阴性肿瘤、低 ROR 患者的远处复发风险为 5.0% (95% CI, 2.9%-8.0%)，而高 ROR 患者的远处复



发风险为 17.8% (95% CI, 14.0%-22.0%)。²⁸⁸ 根据这些分析, 无论肿瘤大小如何, 对于 T1 和 T2、HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阴性肿瘤患者, ROR 评分在较低范围者可与 T1a-T1b、N0、M0 肿瘤纳入相同的预后类别。²⁸⁸

对于 1-3 个淋巴结阳性、HR 阳性、HER2 阴性疾病且复发风险评分低的患者, 单纯内分泌疗法的 10 年时远处复发风险低于 3.5%。²⁸⁸ TransATAC 研究中, 相似组在 10 年时未观察到远处复发。²⁸⁹

12 基因检测 (EndoPredict): 该测定法利用 12 种基因计算预后评分。该测定法似乎可用于确定 ER 阳性、HER2 阴性肿瘤且无辅助化疗时复发风险极低的患者亚组, 也有助于确定晚期复发风险低的患者。²⁹⁰ 根据两项奥地利乳腺癌研究专家组试验 ABCSG-6 和 ABCSG-8 的结果, HR 阳性、HER2 阴性和淋巴结阴性的患者中, 12 基因检测风险评分较低者 10 年远处复发风险为 4%。²⁹⁰ 发现 12 基因检测风险评分的预后价值与常规临床病理因素无关。对于 T1 和 T2 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阴性肿瘤患者, 无论 T 大小如何, 12 基因风险评分较低者均与 T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。

TransATAC 研究中, 低风险组中 1-3 个阳性淋巴结患者的 10 年远处复发风险为 5.6%,²⁸⁹ 表明化疗对这些患者的获益有限。

乳腺癌指数: 乳腺癌指数 (BCI) 包括两部分基因表达特征, 即 HOXB13 与 IL17BR 表达比值 (H:I 比) 和分子分级指数 (MGI)。已表明与临床预后因素 (如年龄、肿瘤大小、肿瘤分级和淋巴结状态) 相比, H:I 比值在他莫昔芬单药辅助治疗中具有预后作用。^{291,292} 确定 H:I 结合 MGI 有助于其他预后判断, 促成了 BCI 分析。²⁹¹ ATAC 试验的次要分析表明, BCI 对淋巴结阴性乳腺癌的早期 (0-5 年) 和晚期 (5-10 年) 远处复发均有预后意义。²⁹³ 对于 T1 和 T2 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阴性肿瘤患者, 无论 T 大小如何, BCI 风险评分在较低范围内者均与 T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类

别。关于 BCI 在 HR 阳性、HER2 阴性和淋巴结阳性乳腺癌中的作用数据有限。

NCCN 对使用多基因测定的建议: 鉴于多基因测定能够预测辅助性全身化疗获益, 并能够通过预测远处复发风险以确定预后, NCCN 专家组基于风险评分和淋巴结状态总结了其治疗的意义。专家组指出, 多基因测定提供了预后和治疗预测信息, 是 TNM 和生物标志物信息的补充。

多基因分析在腋窝淋巴结阴性、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤中的应用

不累及淋巴结的小肿瘤 (最大直径不超过 0.5 cm) 预后良好, 因此不推荐进行辅助化疗。根据 NCCN 专家组的意见, 可以考虑对该患者人群采用辅助内分泌治疗, 以减少第二次发生对侧乳腺癌的风险, 同时在降低局部/区域和远处复发风险方面有较小获益 (2B 类)。

对于直径 >0.5 cm 的浸润性导管或小叶肿瘤且无淋巴结受累 (淋巴结阴性) 患者, NCCN 专家组强烈建议考虑 21 基因 RT-PCR 分析法, 以帮助评估化疗的复发和获益 (1 类)。专家组指出, 根据 TAILORx 研究的探索性分析,²⁸¹ 可以考虑对年龄 ≤50 岁且 21 基因 RS 值为 16-25 的患者进行辅助化疗。此外, 组织学级别较低的 T1b 肿瘤患者应考虑行内分泌单药治疗, 因为 TAILORx 研究²⁸¹ 未纳入此类肿瘤患者。

专家组指出, 可以考虑使用其他预后性多基因检测方法以帮助评估复发风险, 但是尚未验证这些检测方法是否可以预测全身化疗的益处。此外, 在其他检测方法中, 专家组根据前瞻性 MINDACT 试验²⁸⁶ 的结果将 70 基因检测方法列为 1 类选择, 后者证明 70 基因检测方法能够确定高临床风险但基因组风险良好的人群, 这些患者可不必化疗而无不利影响。MINDACT 试验中, 将 1 级肿瘤 >3 cm N0 或 T2N1、2 级肿瘤 T2N0-1 和 3 级肿瘤 T1c-2N0-1 定义为高临床风险。



此外，鉴于无论是否化疗，不一致低临床风险/高基因组风险组的结局均无差异，MINDACT 研究提示，70 基因检测组对于指导该亚组患者的全身化疗方案并无帮助。

由于不同检测方法的结果可能彼此不一致，也未对这些检测方法进行前瞻性头对头比较，因此临床医生应针对特定患者和肿瘤选择可用检测方法之一。

多基因分析在腋窝淋巴结阳性、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤中的应用

对于 ≥ 4 个淋巴结受累的患者，专家组推荐进行全身辅助化疗，继以内分泌治疗（1 类）。

受累淋巴结 < 4 个或 pN1mi 且腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm 的患者，除内分泌治疗外，最常应予化疗。专家组推荐辅助化疗的临床决策应基于临床风险分层的要素，如临床特征、肿瘤分期、病理和合并症。如果患者不适合化疗，专家组推荐行单纯内分泌辅助治疗（2A 类）。

对基于临床特征、肿瘤分期和病理学适合接受全身辅助化疗的患者，专家组推荐考虑采用多基因测定作为评估预后的工具，以帮助制定治疗方案。专家组指出，对于 N1mi 和 N1 肿瘤患者，虽然尚未证明多基因测定可预测辅助化疗的获益，但其具有预后意义，可用于确定辅助内分泌治疗加用辅助化疗极少或无绝对获益的低风险患者。尽管对前瞻性 SWOG 8814 试验的次要分析表明，化疗对 1-3 个患同侧腋窝淋巴结受累且 RS 较低的患者并无益处，但根据 21 基因检测，加用辅助化疗对 RS 较高 (≥ 31) 的患者有益。²⁷⁸ 此时，对于 HR 阳性、HER2 阴性、1-3 个淋巴结阳性肿瘤，停止化疗的最佳 RS 截止值 (< 11 vs. < 18) 仍然未知。RxPONDER 试验的结果²⁸⁵ 将有望确定化疗的益处（如果有）。MINDACT 试验中，对于 1-3 个阳性淋巴结且临床复发风险较高、但 70 基因测定风险较低的患者，在辅助内分泌治疗基础上加用辅助化疗者与单纯辅助内分泌治疗者生存率相似，表明该组患者可不必化疗。²⁸⁶ 尚未证明其他多基因测定可预测化疗获益。

对于根据临床特征、肿瘤分期和病理学适合进行全身辅助化疗的患者，如果无法进行多基因测定，专家组推荐进行全身辅助化疗，继以内分泌治疗（1 类）。

辅助内分泌治疗

NCCN Guidelines 要求确定所有原发性浸润性乳腺癌中的 ER 和 PR 水平。²⁹⁴ 对于 ER 或 PR 阳性的浸润性乳腺癌患者，无论其年龄、淋巴结状况或是否将采用辅助化疗，均应考虑进行辅助内分泌治疗。²⁹⁵ 部分研究提示，HER2 阳性乳腺癌可能对某些内分泌治疗不甚敏感，但其它研究尚未证实这一发现。²⁹⁶⁻³⁰⁴ 对 ATAC 试验中收集的肿瘤蜡块进行了回顾性分析，结果表明，无论内分泌治疗类型如何，HER2 扩增均是内分泌相对耐药的标志物。³⁰⁵ 但是，考虑到现有内分泌治疗的良好毒性特征，对于大多数 HR 阳性乳腺癌患者，无论绝经状态、年龄或肿瘤 HER2 状态如何，专家组均推荐使用辅助内分泌治疗。

他莫昔芬：对于绝经前和绝经后患者，作用最为肯定的辅助内分泌治疗是他莫昔芬。⁵⁸ 对于 ER 阳性乳腺癌患者，无论是否化疗、患者年龄、绝经状态或 ALN 状态如何，他莫昔芬辅助治疗使年复发率降低 39%，年死亡率降低 31%。⁵⁸ 对于接受他莫昔芬和化疗二者的患者，应先进行化疗，然后序贯他莫昔芬治疗。³⁰⁶ 前瞻性随机试验已经证明，他莫昔芬治疗 5 年比治疗 1 至 2 年更为有效。^{307,308}

ATLAS 试验中，绝经前和绝经后患者随机分组，接受他莫昔芬治疗 5 或 10 年（延长治疗）。对 6846 例 ER 阳性患者的转归分析表明，辅助治疗延长至 10 年使复发风险及乳腺癌相关死亡率下降。³⁰⁹ 接受他莫昔芬治疗的患者在 5 至 14 年间的复发风险为 21.4%，而对照组为 25.1%（绝对复发率降低 3.7%）。他莫昔芬治疗 10 年的患者进展风险降幅更大，可能是由于“残留效应”所致。他莫昔芬治疗 5 至 9 年和治疗 10 年后的复发风险降低分别为 0.90（95% CI, 0.79-1.02）和 0.75（0.62-0.90）。对侧乳腺癌的发



病率也有所下降。此外，他莫昔芬治疗 10 年后死亡率也明显降低。在毒性方面，他莫昔芬治疗 10 年后，ATLAS 试验中最重要的不良反应为子宫内膜癌和肺栓塞风险增加。³⁰⁹ aTTom 试验的结果证实了 ATLAS 试验中的发现：他莫昔芬治疗 10 年和 5 年后乳腺癌复发和死亡显著降低。³¹⁰

对于诊断时处于绝经前患者，NCCN 专家组推荐使用他莫昔芬治疗，无论其是否行卵巢抑制/切除。卵巢切除可以通过手术性卵巢切除术或卵巢照射实现。卵巢抑制利用促黄体激素释放激素 (LHRH) 激动剂，导致垂体促黄体激素 (LH) 受抑和促卵泡激素 (FSH) 释放，进而减少卵巢雌激素的产生。在美国，可用的 LHRH 激动剂包括戈舍瑞林和亮丙瑞林，每月给药一次或每 3 个月给药一次。

EBCTCG 针对早期乳腺癌接受单纯卵巢切除或抑制与无其他全身辅助治疗的随机研究进行了荟萃分析。卵巢抑制与无辅助治疗比较分析表明复发（HR 0.72；95% CI, 0.49-1.04）或死亡（HR 0.82；95% CI, 0.47-1.43）无显著降低。³¹¹ 此外，他莫昔芬、化疗或二者同时使用进行卵巢抑制的数据表明复发率或死亡率无显著下降。

绝经前患者接受单纯卵巢切除或抑制与 CMF（环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶）单纯化疗相比较的研究通常表明，在 HR 阳性肿瘤患者中抗肿瘤疗效相似，而在 HR 阴性肿瘤患者中 CMF 疗效更佳。³¹¹⁻³¹⁹ 还有研究提示，较为年轻的绝经前组中，卵巢抑制/切除的益处可能更大。在绝经前患者中进行的卵巢切除/抑制联合他莫昔芬与单纯化疗相比较的研究通常表明，复发率或生存率无差异。³²⁰⁻³²²

在 HR 阳性、淋巴结阳性、绝经前患者的大型组间研究中，对辅助 CAF（环磷酰胺/阿霉素/5-氟尿嘧啶）化疗与 CAF 加戈舍瑞林 (CAF-Z) 卵巢抑制及 CAF-Z 加他莫昔芬 (CAF-ZT) 进行了比较。³¹² 结果表明，CAF 与 CAF-Z 相比，复发时间或 OS 均无改善。CAF-Z 与 CAF-ZT 相比，复发时间有所改善 (HR, 0.73；95% CI, 0.59-0.90； $P < 0.01$)，但 OS 无改善

(HR, 0.91；95% CI, 0.71-1.15； $P = 0.21$)。该研究未包括 CAF 加他莫昔芬组，因此无法评估戈舍瑞林在 CAF-ZT 组复发时间改善中所发挥的作用。EBCTCG 也将加用卵巢抑制/切除纳入了荟萃分析。³²⁰ 据发现，对于年龄 <40 岁或 40 至 49 岁的患者，在化疗基础上加用卵巢抑制或切除治疗后，年复发率或死亡率均无统计学显著降低。

在两项随机试验 (TEXT 和 SOFT) 中，HR 阳性的早期乳腺癌绝经前患者分别接受依西美坦加卵巢抑制或他莫昔芬加卵巢抑制治疗，为期 5 年。³²³ 使用促性腺激素释放激素激动剂曲普瑞林、卵巢切除术或卵巢照射，以实现抑制卵巢雌激素生成目的。依西美坦加卵巢抑制组和他莫昔芬加卵巢抑制组的 DFS 分别为 92.8% 和 88.8%（复发 HR, 0.66；95% CI, 0.55-0.80； $P < 0.001$ ）。³²³ 两组之间 OS 无显著差异（依西美坦加卵巢抑制组的死亡 HR 为 1.14；95% CI, 0.86-1.51； $P = 0.37$ ）。³²³ SOFT 试验中³²⁴，激素受体阳性的乳腺癌绝经前患者随机分组，接受他莫昔芬单药、他莫昔芬加卵巢抑制或依西美坦加卵巢抑制治疗，为期 5 年。初步分析表明，他莫昔芬加卵巢抑制在 DFS 方面并不优于他莫昔芬单药治疗。中位随访 67 个月后，他莫昔芬加卵巢抑制组和他莫昔芬单药治疗组 5 年 DFS 率分别为 86.6% 和 84.7% (HR 0.83；95% CI, 0.66-1.04； $P = 0.10$)。³²⁵ 亚组分析表明，既往接受过化疗的高复发风险患者在卵巢抑制后转归改善。他莫昔芬单药治疗、他莫昔芬加卵巢抑制、依西美坦加卵巢抑制患者在 5 年中保持无病的几率分别为 78%、82.5% 和 85.7%。³²⁵ 对于未接受过化疗的患者亚组，卵巢抑制未见任何有意义的益处，因为他莫昔芬单药治疗患者在 5 年中保持无病的几率为 95%。³²⁴ 尚未确定这些试验的 OS 数据，因其总随访时间对于内分泌治疗敏感的疾病而言相对较短。

基于 SOFT 和 TEXT 试验的结果，NCCN 专家组将卵巢抑制加芳香化酶抑制剂治疗 5 年作为激素受体阳性乳腺癌且复发风险较高（如较为年轻、高级别肿瘤、淋巴结受累）的绝经前患者的辅助内分泌治疗选择。



芳香化酶抑制剂：已有数项研究对芳香化酶抑制剂用于治疗绝经后早期乳腺癌患者进行了评估。这些研究已将芳香化酶抑制剂用作初始辅助治疗、他莫昔芬治疗 2 至 3 年后的序贯治疗，或他莫昔芬治疗 4.5 至 6 年后的延长治疗。芳香化酶抑制剂对治疗卵巢功能正常的患者无效，不应用于因治疗诱发闭经而无法可靠评估卵巢功能的患者。

两项前瞻性、随机、临床试验的结果提供了证据：与他莫昔芬作为唯一的内分泌治疗药物相比，接受他莫昔芬初始内分泌治疗及序贯阿那曲唑治疗

（HR, 0.53; 95% CI, 0.28-0.99; $P = 0.045$ ）或依西美坦（HR, 0.83; 95% CI, 0.69-1.00; $P = 0.05$ [不包括 ER 阴性疾病患者]）的早期乳腺癌患者有 OS 获益。^{326,327} 此外，NCIC-CTG MA-17 试验表明，对于 ALN 阳性（而非淋巴结阴性）、ER 阳性的乳腺癌患者，与安慰剂相比，来曲唑延长治疗具有生存优势。³²⁸ 但是，尚未报告芳香化酶抑制剂初始辅助治疗与一线他莫昔芬治疗患者之间存在生存差异。^{329,330} 他莫昔芬和芳香化酶抑制剂的副作用不同。两者均可引起潮热和盗汗，并可能导致阴道干燥。芳香化酶抑制剂通常与肌肉骨骼症状、骨质疏松症和骨折发生率增加有关，而他莫昔芬与子宫癌和深静脉血栓形成风险增加有关。

两项研究对初始他莫昔芬或芳香化酶抑制剂辅助内分泌治疗进行了探讨。

ATAC 试验表明，对于绝经后 HR 阳性乳腺癌患者的辅助内分泌治疗，阿那曲唑优于他莫昔芬或他莫昔芬联合阿那曲唑。^{331,332} ATAC 试验中纳入 5216 例绝经后 HR -阳性早-期乳腺癌患者，中位随-访 100 个月，阿那曲唑复发率低于他莫昔芬 (DFS HR, 0.85; 95% CI, 0.76-0.94; $P = 0.003$)。³²⁹ 未观察到生存差异 (HR, 0.90; 95% CI, 0.75-1.07; $P = 0.2$)。他莫昔芬联合阿那曲唑组患者与他莫昔芬组患者相比，并无任何获益，表明对于内源性雌激素水平几乎完全消失的患者，他莫昔芬的较弱雌激素作用可能产生不良作用。

³³²ATAC 试验的亚组方案表明，阿那曲唑对子宫内膜组织的作用较他莫昔芬弱；³³³ 阿那曲唑和他莫昔芬对生活质量的相似影响，大多数患者报告总体生活质量无明显受损；³³⁴ 阿那曲唑导致骨矿物质密度降低更明显；³³⁵ 他莫

昔芬对阿那曲唑的药代动力学作用干扰较弱，无明显意义；³³⁶ 尚无证据表明既往化疗与阿那曲唑之间存在相互作用。³³⁷

在随机试验 BIG 1-98 中，对他莫昔芬单药治疗 5 年、来曲唑单药治疗 5 年，或他莫昔芬 2 年后序贯来曲唑 3 年，或来曲唑 2 年后序贯他莫昔芬 3 年进行了研究。一项早期分析对他莫昔芬单药治疗与来曲唑单药治疗进行了比较，包括序贯治疗组治疗的前 2 年内的患者。³³⁰ 分析中包括 8010 例患者，来曲唑治疗组患者 DFS 占优 (HR, 0.81; 95% CI, 0.70-0.93; 对数秩 $P = 0.003$)。未观察到 PR 表达与获益之间的相互作用。未观察到 OS 差异。BIG 1-98 试验中，他莫昔芬和来曲唑组心血管副作用比较表明，心脏不良事件的总发生率相似（来曲唑为 4.8%；他莫昔芬为 4.7%）。但是，来曲唑组 3 至 5 级心脏不良事件的发生率显著较高，而他莫昔芬组不良事件总发生率和 3 至 5 级血栓栓塞事件的发生率均显著增高。³³⁸ 此外，来曲唑组患者的骨折发生率高于他莫昔芬组 (9.5% vs. 6.5%)。³³⁹ 随-访更长时间（中位 71 个月）后，与来曲唑单药治疗相比，他莫昔芬序贯来曲唑或相反顺序治疗的 DFS 均无显著改善（他莫昔芬序贯来曲唑的 HR 为 1.05; 99% CI, 0.84-1.32; 来曲唑序贯他莫昔芬的 HR 为 0.96; 99% CI, 0.76-1.21）。³⁴⁰

已有五项试验对绝经后患者接受他莫昔芬治疗 2 至 3 年后序贯第三代芳香化酶抑制剂与继续使用他莫昔芬进行了研究。意大利他莫昔芬阿那曲唑 (ITA) 试验中，426 例已经完成他莫昔芬治疗 2 至 3 年的绝经后乳腺癌患者随机分组，继续接受他莫昔芬或改用阿那曲唑，以完成共计 5 年的内分泌治疗。³⁴¹ 复发 HR 强烈支持序贯阿那曲唑治疗 (HR, 0.35; 95% CI, 0.18-0.68; $P = 0.001$)，且死亡率也有下降趋势 ($P = 0.10$)。³⁴¹ 该研究的最新结果表明，无复发生存 HR 为 0.56 (95% CI, 0.35-0.89; $P = 0.01$)；OS 分析的 P 值仍为 0.1。³⁴² IES 试验中，4742 例已经完成他莫昔芬治疗 2 至 3 年的绝经后乳腺癌患者随机分组，继续接受他莫昔芬或改用依西美坦，以完成共计 5 年的内分泌治疗。³⁴³ 中位随访 55.7 个月，结果表明，序贯依西美坦



的 DFS 占优 (HR, 0.76; 95% CI, 0.66 – 0.88; $P = 0.0001$), 仅 ER 阳性肿瘤患者 OS 存在显著差异 (HR, 0.83; 95% CI, 0.69 – 1.00; 对数秩 $P = 0.05$)。一项关于 ABCSG 8 试验和 ARNO 95 试验中 3224 例患者的前瞻性计划综合分析也已报告了结果。³⁴⁴ 该综合分析中, 他莫昔芬治疗 2 年后随机分组, 以完成他莫昔芬辅助治疗 5 年或阿那曲唑治疗 3 年。中位随访 28 个月, 换用阿那曲唑患者的无事件生存率占优 (HR, 0.60; 95% CI, 0.44–0.81; $P = 0.0009$)。未观察到存活率存在统计学显著差异。中位随访 58 个月, ARNO 95 试验单独分析表明, 他莫昔芬换用阿那曲唑的患者 DFS (HR, 0.66; 95% CI, 0.44 – 1.00; $P = 0.049$) 和 OS (HR, 0.53; 95% CI, 0.28 – 0.99; $P = 0.045$) 均显著增加。³²⁷ 对 ABCSG 8、ARNO 95 和 ITA 研究的荟萃分析表明, 换用阿那曲唑可显著改善 OS (HR, 0.71; 95% CI, 0.52–0.98; $P = 0.04$)。³⁴⁵

TEAM 试验对依西美坦单药治疗与他莫昔芬治疗 2.5 至 3.0 年后序贯依西美坦, 以完成 5 年激素治疗进行了比较。³⁴⁶ 年末, 序贯组 85%、依西美坦组 86% 的患者为无病状态 (HR, 0.97; 95% CI, 0.88 – 1.08; $P = 0.60$)。这与 BIG 1-98 试验的数据一致,³⁴⁰ 该试验中, 中位随访 71 个月后, 他莫昔芬序贯来曲唑、或相反顺序来曲唑序贯他莫昔芬治疗, 与来曲唑单药治疗相比, 疗效无显著差异。

NCCN 专家组未发现令人信服的证据表明可用芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、来曲唑和依西美坦) 之间存在有意义的疗效或毒性差异。在辅助治疗的随机研究中, 所有这三种药物的抗肿瘤疗效和毒性特征相似。

辅助内分泌治疗的持续时间

建议辅助内分泌治疗至少持续 5 年。牛津大学最近的一项回顾性分析研究了内分泌治疗 5 年后 5 至 20 年复发的风险。³⁴⁷ 这些数据表明, 这些接受初始内分泌治疗 5 年的患者中, 5 至 20 年间的复发风险相当高。³⁴⁷ 越来越多的数据表明, 延长内分泌治疗可改善 DFS。

ATLAS 试验 (如上所述)³⁰⁹ 和 aTTom 试验的数据证实, 他莫昔芬治疗 10 年与治疗 5 年相比, 乳腺癌复发和死亡率大幅下降。³¹⁰

对于初始采用他莫昔芬辅助治疗的患者, 一些随机试验的证据表明, 延长辅助内分泌治疗有益。MA-17 试验中, 5187 例患者完成他莫昔芬辅助治疗 4.5 至 6 年, 结果表明, 来曲唑延长治疗对 HR 阳性、绝经后早期乳腺癌患者有益。^{328,348} 中位随访 64 个月, 与安慰剂相比, 来曲唑 DFS (HR 0.52, 95% CI 0.45–0.61) 和 OS (HR 0.61, 95% CI 0.52–0.71) 均改善。³⁴⁹

MA-17 试验的另一项队列分析中, 1579 例患者在他莫昔芬治疗 4.5 至 6 年后随机分配接受安慰剂, 研究揭盲后, 对来曲唑与安慰剂的疗效进行了评估。^{350,351} 距他莫昔芬治疗结束的中位时间为 2.8 年。来曲唑治疗患者的 DFS 和远处 DFS 均得到明显改善, 从而为接受他莫昔芬治疗 4.5 至 6 年, 随后长时间不接受内分泌治疗的患者中来曲唑的疗效提供了一些证据。正式的生活质量分析表明, 尽管患者可能会出现更年期症状和骨矿物质密度下降, 但在延长内分泌治疗期间可维持合理的生活质量。^{352,353} 目前尚无关于使用芳香化酶抑制剂 5 年以上或延长治疗产生长期毒性影响的数据。此外, ATLAS 试验数据并没有为绝经后患者的治疗提供明确方向。³⁵⁴ 无数据表明芳香化酶抑制剂治疗 5 年的长期获益优于他莫昔芬治疗 10 年。

在 ABCSG 试验 6 的扩展研究中, 绝经后 HR 阳性患者在他莫昔芬辅助治疗 5 年后随机分组, 接受阿那曲唑治疗 3 年或无进一步治疗。³⁵⁵ 据报告, 中位随访 62.3 个月时, 与未接受进一步治疗的患者相比, 阿那曲唑治疗 ($n = 387$) 患者的复发风险显著降低, 有统计学意义 ($n = 469$; HR, 0.62; 95% CI, 0.40–0.96; $P = 0.031$)。³⁵⁵

芳香化酶抑制剂的研究之间在设计和患者人群方面存在差异, 无法对这些研究的结果进行直接比较。对比较芳香化酶抑制剂与他莫昔芬单药治疗或他莫昔芬 2 年或 3 年后序贯治疗的辅助试验进行了荟萃分析, 结果表明含芳香



化酶抑制剂的方案复发率较低，对 OS 无明显影响。³⁵⁶尚不清楚芳香化酶抑制剂辅助治疗的最佳策略是初始、序贯还是延长使用。

在接受 AI 初始治疗的患者中，一项随机 III 期试验 (MA17.R) 评估了将辅助 AI 治疗由 5 年延长至 10 年的效果。³⁵⁷AI 治疗 4.5 至 6 年的绝经后患者（先前他莫昔芬治疗中位持续时间为 5 年）随机分组，接受来曲唑或安慰剂治疗 5 年。³⁵⁷来曲唑组 5 年 DFS 较安慰剂组患者有所改善 (95% [95% CI 93 - 96%] vs. 91% [95% CI 89 - 93%])。来曲唑报告对侧乳腺癌的年发生率较低 (0.49% vs. 0.21%; HR 0.42, 95% CI 0.22-0.81%)。但是，与安慰剂治疗患者相比，AI 持续时间延长会导致更多的骨骼相关不良反应，且 OS 无改善。骨骼相关不良反应包括骨痛 (18% vs. 14%)、骨折 (14% vs. 9%) 和新发性骨质疏松症 (11% vs. 6%)。³⁵⁷

NCCN 对绝经后患者辅助内分泌治疗的建议：乳腺癌 NCCN Guidelines 为诊断时处于绝经后的早期乳腺癌患者推荐了以下辅助内分泌治疗选择：一种芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗，为期 5 年（1 类）；以及他莫昔芬治疗 2 至 3 年之后继以下列选项之一：一种芳香化酶抑制剂治疗以完成 5 年辅助内分泌治疗（1 类）或芳香化酶抑制剂治疗 5 年（2B 类）；或他莫昔芬治疗 4.5 至 6 年，序贯一种芳香酶抑制剂治疗 5 年（1 类），或考虑他莫昔芬治疗，最长达 10 年。对于绝经后患者，他莫昔芬单药治疗 5 年（1 类）或最长达 10 年仅限于拒绝芳香化酶抑制剂治疗或对芳香化酶抑制剂有禁忌的患者。

NCCN 对绝经前患者辅助内分泌治疗的建议：对于诊断时处于绝经前的患者，乳腺癌 NCCN Guidelines 推荐他莫昔芬治疗 5 年（1 类）± 卵巢抑制（1 类）或卵巢抑制联合一种芳香化酶抑制剂治疗 5 年（1 类）。诊断时处于绝经前以及化疗后停经的患者即使无月经，卵巢也可以继续产生雌激素。如果这部分患者考虑应用芳香化酶抑制剂治疗，必须多次检测循环中的 LH、FSH 和雌二醇水平，以确保处于绝经状态。^{358,359}

初始内分泌治疗 5 年后，对于当时处于绝经后的患者（包括在他莫昔芬治疗 5 年期间绝经的患者），NCCN 专家组推荐考虑芳香化酶抑制剂延长治疗长达 5 年（1 类）或基于 ATLAS 试验的数据，考虑追加他莫昔芬治疗 5 年。对于他莫昔芬初始治疗 5 年后仍处于绝经前状态的患者，专家组推荐考虑继续使用他莫昔芬治疗，长达 10 年。

辅助内分泌治疗的疗效：核抗原测定（IHC 测定 Ki-67）可以估算处于细胞周期增殖期（G1、G2 和 M 期）的肿瘤细胞。研究已经证实 Ki-67 作为生物标志物的预后价值及其在预测疗效和临床转归中的实用性。³⁶⁰一项小型研究表明，内分泌治疗短期暴露后 Ki-67 测定可能有助于选择肿瘤对内分泌治疗耐药的患者以及可能因其他干预措施受益的患者。³⁶¹然而，这些数据需要更大量的分析和临床验证。此外，需要组织处理和加工的标准化以提高 Ki-67 测定的可靠性和价值。目前，尚无确凿证据表明单独使用 Ki-67（尤其是基线 Ki-67 值）作为单一生物标志物有助于为个体患者选择内分泌治疗类型。因此，NCCN 乳腺癌专家组目前不推荐 Ki-67 评估。

细胞色素 P-450 (CYP450) 酶 CYP2D6 与他莫昔芬向内昔芬的转化有关。携带野生型 CYP2D6 等位基因的个体被归类为他莫昔芬的泛代谢型。有一个或两个活性降低或无活性的变异等位基因的个体分别被归为中代谢型和弱代谢型。一项包含 1325 例患者的大型回顾性研究发现，他莫昔芬弱代谢型患者的疾病复发时间显著缩短。³⁶²然而，BIG 1-98 试验报告了基于内分泌反应型早期浸润性乳腺癌绝经后患者亚组中 CYP2D6 基因型的预后转归。³⁶³该研究发现，CYP2D6 等位基因状态和疾病转归之间，或 CYP2D6 等位基因状态与他莫昔芬相关不良反应之间无相关性。³⁶³对 ATAC 试验的遗传分析发现，CYP2D6 基因型与临床结果之间无相关性。³⁶⁴鉴于目前证据有限且相互矛盾，³⁶⁵NCCN 乳腺癌专家组不推荐将 CYP2D6 检测作为确定最佳辅助内分泌策略的工具。该推荐与 ASCO 指南一致。³⁶⁶在开具选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 处方时，如果有合适替代物，应避免强效和中效 CYP2D6 抑制剂，尤其是帕罗西汀和氟西汀。



辅助双膦酸盐治疗

抗再吸收剂（双膦酸盐和地诺单抗）在预防和治疗骨质疏松症、恶性高钙血症和骨转移方面具有明确作用。

双膦酸盐：奥地利乳腺癌和大肠癌研究专家组-12 (ABCSG-12) 试验中，唑来膦酸使 40 岁以上患者复发风险显著降低 34% (HR, 0.66; $P = 0.014$)、死亡风险显著降低 49% (HR, 0.51; $P = 0.020$)。但在该事后分析中，40 岁以下患者的 DFS 或 OS 均未见改善。³⁶⁷ 针对 AZURE 试验的计划亚组分析表明，唑来膦酸使入组试验后停经超过 5 年患者的 DFS 得以改善。³⁶⁸ 对 7 项双膦酸盐辅助试验 (AZURE, ABCSG-12、ZO-FAST、Z-FAST、EZO-FAST、NSABP-B34、GAIN) 的数据进行了荟萃分析，仅包括已知年龄 ≥ 50 岁、绝经后、或存在卵巢抑制的患者，结果表明，辅助双膦酸盐治疗对低雌激素状态和早期乳腺癌患者具有显著益处。³⁶⁹ 最近，早期乳腺癌研究者协作组 (EBTCG) 对所有双膦酸盐辅助治疗的随机研究（26 项研究）进行了荟萃分析，并报告了令人信服的证据，表明双膦酸盐辅助治疗对绝经后（自然或诱发）乳腺癌患者有益。³⁷⁰ 使用双膦酸盐治疗时，骨骼复发 (RR=0.83, $P = 0.004$) 和骨折 (RR=0.85, $P = 0.02$) 的改善幅度最大。对骨骼外远处复发无影响 (RR =0.98, $P = 0.69$)。³⁷⁰ 在绝经前患者中，双膦酸盐治疗似乎对骨骼复发无显著影响。然而，在绝经后患者中，唑来膦酸使骨骼复发率显著降低 (3.4% vs. 4.5%, RR=0.73, 99% CI 0.53-1.00)；乳腺癌死亡率无统计学差异 (7.1% vs. 7.9%, RR=0.88, 99% CI 0.69-1.11)。³⁷⁰

地诺单抗：在辅助治疗情况下，ABCSG-18 试验研究了地诺单抗对接受过辅助 AI 治疗的绝经后患者的作用，结果表明临床骨折减少 (HR 0.5, $P < 0.0001$)，达到本研究的主要终点。³⁷¹ 随后的中期分析报告 DFS 改善，达到试验的次要终点。³⁷² 然而，与双膦酸盐辅助治疗显示 OS 获益不同，无可用数据表明地诺单抗有 OS 获益。ABCSG-18 的结果和正在进行的 D-CARE 试验³⁷³ 可能为地诺单抗辅助治疗提供证据。

NCCN 对使用双膦酸盐作为辅助治疗的建议： 基于 EBTCG 荟萃分析，³⁷⁰ 专家组推荐考虑对接受辅助内分泌治疗的绝经后（自然或诱发）患者进行双膦酸盐辅助治疗。

辅助细胞毒化疗

使用辅助细胞毒化疗时，有几种联合化疗方案可供考虑。NCCN Guidelines 中列出的所有辅助化疗方案均已在 III 期临床试验中进行了评估，本版本的辅助化疗指南并未根据 ALN 状态来区分化疗方案选择。

辅助化疗指南还包括推荐辅助化疗方案的具体代表性剂量和给药计划。方案归类为“首选”或“其它”。

将辅助化疗方案分为“首选”与“其它”辅助化疗方案的目的，是为了反映专家组对这些方案相对疗效和毒性反应的认识。³⁷⁴ 专家组考虑到的因素包括疗效、毒性与治疗安排。以下总结了一些关于治疗效果的临床试验结果。

首选方案

列为首选的方案包括：剂量密集型阿霉素和环磷酰胺 (AC) 序贯剂量密集型紫杉醇；剂量密集型 AC 序贯紫杉醇每周治疗；以及多西他赛联合环磷酰胺 (TC)。

两项随机试验中，对腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者接受 AC 方案 ± 紫杉醇序贯化疗进行了比较，结果提示加用紫杉醇治疗可改善无病率，其中一项试验结果还显示联合紫杉醇治疗使 OS 改善。^{375,376} 基于回顾性分析，含紫杉醇化疗方案的优势似乎在 ER 阴性乳腺癌患者中更为明显。

一项随机试验对同步化疗和序贯化疗进行了比较（阿霉素序贯紫杉醇序贯环磷酰胺化疗与阿霉素联合环磷酰胺序贯紫杉醇化疗），每 2 周或每 3 周 1 次加用非格司亭支持。结果表明，两种化疗方案的疗效无显著差异，但剂量



密集型方案的复发风险下降 26% ($P = 0.01$), 死亡风险下降 31% ($P = 0.013$)。³⁷⁷

ECOG E1199 研究是一项 4 组试验, 4950 例接受 AC 化疗后的患者随机分组, 接受序贯紫杉醇或序贯多西他赛治疗, 并分别采用每 3 周方案或每周方案。³⁷⁸⁻³⁸⁰ 中位随访 63.8 个月后, 紫杉醇与多西他赛比较, 或每周方案与每 3 周方案比较, DFS 和 OS 无统计学差异。随后的一系列比较分析表明, 每周紫杉醇方案的 DFS (HR, 1.27; 95% CI, 1.03-1.57; $P = 0.006$) 和 OS (HR, 1.32; 95% CI, 1.02-1.72; $P = 0.01$) 均优于每 3 周给药方案; 而多西他赛每 3 周给药方案的 DFS (HR, 1.23; 95% CI, 1.00-1.52; $P = 0.02$) 优于紫杉醇每 3 周给药方案, 但两方案的 OS 并无差异。³⁸⁰ 基于这些结果以及 CALGB 9741 试验结果 (该试验表明剂量密集型 AC 序贯紫杉醇每 2 周给药方案的生存获益优于 AC 序贯紫杉醇每 3 周给药方案), ³⁷⁷ 本指南已经删除了紫杉醇每 3 周给药方案。

一项试验中, 1016 例 I 至 III 期乳腺癌患者随机分组, 对 TC 联合方案与 AC 化疗进行了比较。³⁸¹ 中位随访 7 年, TC 组的总 DFS (81% vs. 75%; HR, 0.74; 95% CI, 0.56-0.98; $P = 0.033$) 和 OS (87% vs. 82%; HR, 0.69) 均显著优于 AC 组 (95% CI, 0.50-0.97; $P = 0.032$)。

其他方案

指南中的其他方案包括: AC; 表柔比星和环磷酰胺方案 (EC); CMF; AC 序贯多西他赛每 3 周给药方案; AC 序贯紫杉醇每周给药方案; FEC/CEF 序贯多西他赛或每周紫杉醇方案; FAC 序贯紫杉醇每周给药方案; 以及多西他赛、阿霉素和环磷酰胺方案 (TAC)。

在随机试验中研究了 4 个周期 AC 方案, 其无复发生存期和 OS 与 CMF 化疗相当。^{382,383} 阿霉素或环磷酰胺剂量增加并无获益。^{375,384}

CMF 化疗对比不化疗的研究表明, CMF 化疗具有 DFS 和 OS 优势。^{58,385} 使用 FAC/CAF 化疗的研究表明, 采用全剂量化疗方案非常重要。³⁸⁶ 在 EBCTCG 多药化疗综述中, 含蒽环类药物与 CMF 的比较表明, 含蒽环类药物的治疗方案使年复发率进一步降低 12% ($P = 0.006$)、年死亡率进一步降低 11% ($P = 0.02$)。³⁸⁵ 基于这些数据, 专家组声明淋巴结阳性患者宜首选含蒽环类药物方案, 限定了合适的化疗方案。

但是, EBCTCG 分析未考虑 HER2 肿瘤状态与含蒽环类药物和 CMF 化疗方案疗效之间的潜在相互作用。回顾性分析表明, 含蒽环类化疗的优越性可能仅限于对 HER2 阴性乳腺癌的治疗。^{301,387-392} 多项临床试验的回顾性研究发现, 基于蒽环类的化疗方案对 HER2 阳性肿瘤的乳腺癌患者可能更为有效, 因而在脚注中注明, 此类患者接受基于蒽环类化疗方案辅助治疗的疗效可能优于不含蒽环类的方案。

一项试验对淋巴结阳性乳腺癌患者接受 2 种剂量水平 EC 化疗与 CMF 化疗进行了比较。³⁹³ 研究表明, 在无事件生存和 OS 方面, 大剂量 EC 化疗与 CMF 化疗等效, 优于中剂量 EC。

NSABP B-36 III 期临床试验数据中, 对 5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺 (FEC) 方案 6 周期与 AC 方案 4 周期 (均作为辅助治疗, 每 3 周给药一次) 用于淋巴结阴性乳腺癌患者进行了比较。该试验的基本依据是确定增加治疗周期是否可以改善 DFS。³⁹⁴ 两组之间患者和肿瘤特征分布均衡 (<50 岁: 40%, 乳房肿瘤切除术: 68%, 激素阳性: 65%)。³⁹⁴ 结果报告称, 随访 8 年后, 接受更长时间 FEC 化疗的患者 DFS 并无增高, 接受 FEC 化疗的患者副作用更大。AC 和 FEC 组之间, 合并发生率显著性差异 $\geq 3\%$ 的 3 级和 4 级毒性包括疲劳 (分别为 3.55% vs. 8.45%)、发热性中性粒细胞减少症 (3.70% vs. 9.42%) 以及血小板减少症 (0.74% vs. 4.41%)。

³⁹⁴ FEC 治疗组和 AC 治疗组分别有 5 例和 2 例患者因毒性死亡。³⁹⁴



III 期临床试验中，还对 NSABP (NRG) B-36 中患者生活质量影响和月经史进行了研究。³⁹⁵FEC 治疗的患者 6 个月时生活质量较差，化疗后停经的发生率更高。³⁹⁵

基于 NSABP B-36 试验的结果，NCCN 专家组现已将 FEC/CEF 和 FAC/CAF 方案排除在辅助治疗选择之外。

有两项关于 FEC 化疗治疗 ALN 阳性乳腺癌的随机前瞻性试验。其中一项试验中，淋巴结阳性乳腺癌的绝经前患者随机分组，接受经典 CMF 治疗，或采用大剂量表柔比星的 FEC 化疗。10 年无复发生存率 (52% vs. 45%; $P = 0.007$) 和 OS (62% vs. 58%; $P = 0.085$) 均表明该试验中 FEC 占优势。³⁹⁶第二项试验对绝经前和绝经后淋巴结阳性乳腺癌患者接受 2 种剂量表柔比星 (50 mg/m² vs. 100 mg/m²) 的 FEC 方案每 3 周静脉内给药进行了比较。5 年 DFS (55% vs. 66%; $P = 0.03$) 和 OS (65% vs. 76%; $P = 0.007$) 均表明表柔比星 100 mg/m² 组占优。³⁹⁷另一项针对 ALN 阳性乳腺癌患者的随机试验对 FEC 方案 6 周期、FEC 方案 3 周期序贯多西他赛 3 周期进行了比较。³²¹⁵5 年 DFS (78.4% vs. 73.2%; 校正 $P = 0.012$) 和 OS (90.7% vs. 86.7%; $P = 0.017$) 均以 FEC 序贯多西他赛占优。但是，在一项大型随机研究中，以淋巴结阳性或高风险、淋巴结阴性、可手术的乳腺癌患者为对象，将 FEC 每 3 周给药共 4 周期后序贯多西他赛每 3 周给药共 4 周期辅助化疗与标准蒽环类化疗方案（如 FEC 或表柔比星序贯 CMF）进行了比较，结果 DFS 无显著差异。³⁹⁸

一项针对 1246 例早期乳腺癌患者的随机研究表明，FEC 治疗后每周加用紫杉醇优于单纯 FEC。³⁹⁹与 FEC 相比，前一种方案可使复发风险降低 23% (HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95; $P = 0.022$)，但中位随访 66 个月时，两组之间 OS 无显著差异。

III 期 E1199 临床试验以淋巴结阳性或高危淋巴结阴性乳腺癌患者为对象，对 AC 方案每 3 周给药共 4 周期治疗后序贯（每周或每 3 周给药）紫杉醇

或多西他赛治疗进行了比较。该试验的 10 年更新结果表明，与紫杉醇每 3 周给药相比，紫杉醇每周给药加多西他赛每 3 周给药使 DFS 显著改善、OS 轻微改善。在三阴性患者中，紫杉醇每周给药组 10 年 DFS 率为 69%，10 年 OS 率为 75%。⁴⁰⁰

在 ALN 阳性乳腺癌的随机试验中，对 TAC 与 FAC 化疗进行了比较，最终结果表明 TAC 优于 FAC。⁴⁰¹TAC 组和 FAC 组估计 5 年 DFS 分别为 75% 和 68% (HR, 0.72; 95% CI, 0.59-0.88; $P = 0.001$)；TAC 组和 FAC 组的生存率分别为 87% 和 81% (HR, 0.70; 95% CI, 0.53-0.91; $P = 0.008$)。在 ER 阳性和 ER 阴性肿瘤中，DFS 结果均支持 TAC 方案。3 组随机 NSABP B-30 试验中，对 TAC、AT 及 AC 序贯多西他赛（AC 序贯 T）进行了比较，中位随访 73 个月，结果表明，与 TAC 相比，AC 序贯 T 方案具有显著 DFS 优势 (HR, 0.83; $P = 0.006$)，但无 OS 优势 (HR, 0.86; $P = 0.086$)。此外，与 AT 组相比，AC 序贯 T 组的 DFS (HR, 0.080; $P = 0.001$) 和 OS (HR, 0.83; $P = 0.034$) 均显著升高，而 AT 组的数据并不劣于 TAC 组。⁴⁰²

几项回顾性研究评估了化疗获益与 ER 状态之间的潜在相互作用。^{58,274}这些研究评估了化疗对接受辅助内分泌治疗的 ER 阳性肿瘤患者乳腺癌复发风险的影响，并与未接受辅助内分泌治疗的 ER 阴性肿瘤患者进行了比较。这些分析表明，化疗对 ER 阴性患者的益处明显更大。例如，Berry 等人的研究结果表明，ER 阴性肿瘤患者接受化疗后 5 年无病生存比例增加 22.8%，而 ER 阳性肿瘤患者接受化疗后此项获益仅增加 7%。²⁷⁴

对于 70 岁以上的患者，专家组的共识是尚无充分数据以提供明确的化疗推荐。尽管一项针对年龄 ≥65 岁早期乳腺癌患者的随机试验已经表明 AC 或 CMF 方案优于卡培他滨方案，⁴⁰³但是该研究招募提前终止。⁴⁰³因此，该队列中，AC/CMF 也可能并不优于任何化疗。专家组建议，对于该年龄组患者，应当个体化治疗方案，并将其合并症情况考虑在内。



辅助 HER2 靶向治疗

专家组推荐对 HER2 阳性肿瘤患者进行 HER2 靶向治疗（见乳腺癌 NCCN Guidelines 中的 *HER2 检测原则*）。曲妥珠单抗是一种特异性靶向 HER2 的胞外域的人源化单克隆抗体。⁴⁰⁴ 已报告了数项探讨曲妥珠单抗作为辅助治疗的随机试验结果。⁴⁰⁵⁻⁴¹³

NSABP B-31 试验中，HER2 阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者随机分组，接受 AC 每 3 周给药共 4 个周期序贯紫杉醇每 3 周给药共 4 个周期，或者接受相同方案并于紫杉醇开始治疗时予曲妥珠单抗共 52 周。NCCTG N9831 试验中，淋巴结阳性、HER2 阳性乳腺癌患者，或淋巴结阴性、原发肿瘤体积大于 1 cm（ER 和 PR 阴性）或体积 >2 cm（ER 或 PR 阳性）的患者同样随机分组，但紫杉醇为小剂量每周给药一次共 12 周，第三组延迟曲妥珠单抗治疗直至紫杉醇治疗结束。

对 B-31 和 NCCTG N9831 试验进行了合并分析，两试验合并对照组与合并紫杉醇同步曲妥珠单抗组进行了比较。中位随访 3.9 年时，合并分析共纳入 4045 例患者。复发风险降低 48% (HR, 0.52; 95% CI, 0.45-0.60; $P < 0.001$)，死亡风险降低 39% (HR, 0.61; 95% CI, 0.50-0.75; 对数秩 $P = 0.001$)。⁴¹² 对 NSABP B-31 和 NCCTG N9831 试验的结果进行了独立分析，同样观察到对 DFS 的显著作用。曲妥珠单抗治疗患者心脏毒性增加。^{409,414,415} 曲妥珠单抗辅助治疗试验中，接受含曲妥珠单抗治疗方案的患者 III/IV 级充血性心力衰竭 (CHF) 或心脏相关死亡发生率在 0% (FinHer 试验) 至 4.1% (NSABP B-31 试验) 之间。^{405,407,409,411,414,415} 心脏功能障碍发生率似乎与年龄和基线左室射血分数有关。对 N9831 数据的分析表明，无曲妥珠单抗组、化疗后曲妥珠单抗组以及初始曲妥珠单抗联合紫杉醇试验组中，CHF 或心源性死亡的 3 年累积发生率分别为 0.3%、2.8% 和 3.3%。⁴¹⁴ 曲妥珠单抗辅助试验中观察到的明显心脏毒性尚可接受，部分反映了需要对心脏功能障碍进行密切监测。此外，基于对其中部分试验的患者进行心

功能评估随访的结果，对曲妥珠单抗治疗相关长期心脏风险的担忧与日俱增。^{416,417}

第三项试验 (HERA) (N = 5081) 在肿瘤 ≥ 1 cm、淋巴结阳性或淋巴结阴性患者中，比较了在所有局部治疗和各种标准方案化疗后使用曲妥珠单抗 1 年或 2 年与无治疗的差异。⁴⁰⁷ 中位随访 1 年时，据报告，曲妥珠单抗治疗患者的复发风险较未接受曲妥珠单抗治疗者下降 46% (HR, 0.54; 95% CI, 0.43-0.67; $P < 0.0001$)，OS 无差异，而心脏毒性可以接受。2 年数据表明，与观察组相比，曲妥珠单抗治疗 1 年与 OS 获益相关（死亡风险 HR = 0.66; 95% CI, 0.47-0.91; $P = 0.0115$ ）。⁴¹⁸ 允许随机分配接受单纯化疗的患者交叉接受曲妥珠单抗治疗。中位随访 4 年时，报告了意向治疗分析结果，包括 1 例交叉患者。⁴¹³ 主要终点为 DFS，曲妥珠单抗治疗组 (78.6%) 仍显著高于观察组 (72.2; HR, 0.76; 95% CI, 0.66-0.87; $P < 0.0001$)。中位随访 8 年时，该研究报告曲妥珠单抗治疗 2 年患者与治疗 1 年患者在次要终点 DFS 方面无显著差异。⁴⁰⁸ 因此，曲妥珠单抗辅助治疗 1 年仍是目前的治疗标准。

BCIRG 006 研究中，3222 例 HER2 阳性、淋巴结阳性或高危淋巴结阴性乳腺癌患者随机分组，接受 AC 序贯多西他赛、AC 序贯多西他赛加曲妥珠单抗治疗 1 年；或卡铂、多西他赛和曲妥珠单抗治疗 1 年。⁴¹¹ 随访 65 个月时，AC 序贯多西他赛加曲妥珠单抗 (AC-TH) 组与接受相同化疗方案但未加用曲妥珠单抗 (AC-T) 的对照组相比，DFS 的 HR 为 0.64 ($P < 0.001$)。卡铂/多西他赛/曲妥珠单抗 (TCH) 组与对照组患者相比，DFS 的 HR 为 0.75 ($P = 0.04$)。两个曲妥珠单抗组之间 DFS 的 HR 无统计显著差异。据报告，两个曲妥珠单抗组患者 OS 均明显优于对照组 (AC-TH vs. AC-T 的 HR = 0.63; $P = 0.001$; TCH vs. AC-T 的 HR = 0.77; $P = 0.04$)。TCH 组的心脏毒性 (9.4% 的患者左室射血分数相对下降 $>10\%$) 显著低于 AC-TH 组 (18.6%; $P < 0.0001$)。AC-TH 组 CHF 发生率也高于 TCH 组 (2% vs. 0.4%; $P < 0.001$)。对该试验关键临床事件的分析表明，TCH 组乳腺癌远处复发高



于 AC-TH 组 (144 vs. 124)，但 TCH 组心脏事件较 AC-TH 少 (4 vs. 21)。⁴¹¹FinHer 试验中，1010 例患者随机分组，接受长春瑞滨 9 周序贯 FEC 化疗 3 个周期，或多西他赛 3 个周期序贯 FEC 化疗 3 个周期。⁴⁰⁵淋巴结阳性或淋巴结阴性且肿瘤 ≥ 2 cm、PR 阴性、HER2 阳性癌症患者 ($n = 232$) 进一步随机分组，在长春瑞滨或多西他赛治疗（作为单纯化疗的一部分）期间接受或不接受曲妥珠单抗治疗 9 周。中位随访 3 年，加用曲妥珠单抗与复发风险降低有关 (HR, 0.42; 95% CI, 0.21-0.83; $P = 0.01$)。加用曲妥珠单抗后，在 OS (HR, 0.41; 95% CI, 0.16-1.08; $P = 0.07$) 或心脏毒性方面，未观察到统计学显著差异。⁴⁰⁵随访 5 年时，两组比较（即化疗 \pm 曲妥珠单抗）表明，远处 DFS HR (HR, 0.65; 95% CI, 0.38-1.12; $P = 0.12$) 和 OS (HR, 0.55; 95% CI, 0.27-1.11; $P = 0.094$) 高于 3 年时报告的数据。⁴⁰⁶

曲妥珠单抗的所有辅助试验均表明 DFS 有临床显著改善，且 NSABP B31 和 NCCTG N9831 试验以及 HERA 试验的综合分析显示，曲妥珠单抗使高危 HER2 阳性乳腺癌患者的 OS 显著改善。因此，这些试验中的每一种方案均作为含曲妥珠单抗的辅助方案选择纳入指南。曲妥珠单抗的益处与 ER 状态无关。^{409,410}FNCLCC-PACS-04 试验中，528 例 HER2 阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者在完成以蒽环类为基础的方案 \pm 多西他赛辅助化疗后随机分组，接受曲妥珠单抗治疗或观察。⁴¹⁹加用曲妥珠单抗未观察到 DFS 或 OS 统计学显著获益。这些结果表明，化疗序贯曲妥珠单抗治疗的效果不及化疗同步曲妥珠单抗治疗。NCCN Guidelines 推荐将曲妥珠单抗辅助治疗共 12 个月作为标准治疗。疗程短于 12 个月不能同样有效，而疗程长于 12 个月无任何其他获益；⁴²⁰已发现其与曲妥珠单抗治疗 12 个月疗效相同。⁴²¹

对低危小型肿瘤患者的回顾性分析表明，在 T1a-bN0 乳腺癌中，HER2 过表达使复发风险增加 15% 至 30%。⁴²²⁻⁴²⁵这些风险率远远高于相似大小的 HER2 阴性肿瘤中的风险。

最近的一项单臂、多中心试验研究了基于曲妥珠单抗的化疗对 HER2 阳性、淋巴结阴性、肿瘤 ≤ 3 cm 的患者的益处。所有患者均接受曲妥珠单抗和紫杉醇每周给药，共治疗 12 周，序贯曲妥珠单抗单药治疗一年。⁴²⁶入组患者中，50% 的患者肿瘤 ≤ 1.0 cm，9% 的患者肿瘤为 2 至 3 cm。研究终点为 DFS。在 2013 年圣安东尼奥乳腺癌年度研讨会上发表的结果表明，总群体的 3 年 DFS 率为 98.7% (95% CI, 97.6-99.8; $P < 0.0001$)。

在新辅助治疗中，与一种抗 HER2 药物相比，双抗 HER2 阻断剂联合曲妥珠单抗加拉帕替尼和曲妥珠单抗加帕妥珠单抗使 pCR 显著提高。^{259,260,262}

但是，ALTTO 试验的结果未能证明在辅助治疗中，与单用曲妥珠单抗相比，双抗 HER2 治疗使 DFS 显著改善。⁴²⁷中位随访 4.5 年后，曲妥珠单抗单药治疗组患者 DFS 率为 86%；曲妥珠单抗和拉帕替尼同步治疗组为 88%；曲妥珠单抗序贯拉帕替尼治疗组为 87%。⁴²⁷

NCCN 针对辅助 HER2 靶向治疗的推荐

基于这些研究，专家组将曲妥珠单抗联合化疗作为 HER2 阳性、肿瘤 > 1 cm 患者的 1 类推荐。

NCCN 专家组推荐曲妥珠单抗加化疗用于 HER2 阳性、淋巴结阴性、肿瘤大小为 0.6 至 1.0 cm（即 T1b）的患者，以及腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm 的较小肿瘤 (pN1mi)。该推荐的部分依据为，一些研究表明，HER2 阳性、淋巴结阴性、肿瘤 ≤ 1 cm 的患者，其复发风险高于肿瘤大小相同但 HER2 阴性的患者。⁴²²HER2 阳性、ER 阳性肿瘤患者的 10 年乳腺癌特异性生存率和 10 年无复发生存率分别为 85% 和 75%，而 HER2 阳性、ER 阴性肿瘤患者则分别为 70% 和 61%。另外两项回顾性研究也探讨了该患者人群无复发生存率。这两项回顾性研究的患者均未接受曲妥珠单抗治疗。第一项研究中，HER2 阳性和 HER2 阴性 T1a-bN0M0 乳腺肿瘤患者的 5 年无复发生存率分别为 77.1% 和 93.7% ($P < 0.001$)，将激素受体状态考虑在内，HER2 阳性组无复发生存率没有差异。⁴²³在另一项针对 HER2 阳性小型



NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

肿瘤患者的回顾性研究中，5 年复发风险较低（HER2 阴性疾病为 99% [95% CI; 96%-100%]，而 HER2 阳性疾病为 92% [95% CI; 86%-99%]）。⁴²⁸ 几项随机试验的亚组分析一致表明，曲妥珠单抗的益处与肿瘤大小或淋巴结状态无关。^{411,429,430}

NCCN 推荐的 HER 靶向治疗方案

专家组推荐 AC 序贯紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗 1 年（与首剂紫杉醇同时开始）作为首选 HER2 靶向辅助治疗方案。TCH 方案也是一种首选方案，尤其是对于存在心脏毒性危险因素的患者，因为 BCIRG 006 研究结果表明，TCH 或 AC 序贯多西他赛加曲妥珠单抗治疗组患者的 DFS 优于 AC 序贯多西他赛单药组患者。

NCCN Guidelines 中包括的其他含曲妥珠单抗的治疗方案有：AC 序贯多西他赛加曲妥珠单抗⁴¹¹、多西他赛加曲妥珠单抗序贯 FEC⁴⁰⁵（完整治疗方案列表见乳腺癌 NCCN Guidelines 中的术前/辅助全身治疗）。

考虑到转移性疾病中 OS 的空前改善⁴³¹和新辅助治疗中 pCR 的显著改善，^{260,262} NCCN 专家组认为，如果患者接受帕妥珠单抗作为新辅助治疗的一部分，则在上述辅助方案中加用帕妥珠单抗是合理的。正在进行一项研究，对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗辅助治疗中联合标准化疗方案进行评估。^{432,433}

NCCN 专家组已将紫杉醇和曲妥珠单抗列为低危 HER2 阳性 1 期肿瘤患者的选择。其依据是一项纳入 406 例淋巴结阴性、HER2 阳性小型肿瘤患者的试验，其中对该联合用药进行了评估。结果表明，3 年 DFS 率为 98.7% (95% CI, 97.6-99.8)，采用该方案产生严重毒性作用的风险较低（报告心力衰竭发生率为 0.5%）。⁴³⁴

组织学类型良好的肿瘤的辅助治疗

该指南根据肿瘤大小和 ALN 状态，为组织学类型良好的浸润性乳腺癌（如小管癌和黏液癌）推荐了全身治疗方案。如果使用，针对内分泌治疗、化疗

和其它模式顺序治疗的选择与常见组织学类型乳腺癌相似。绝大多数乳腺小管癌为 ER 阳性和 HER2 阴性。因此，如果乳腺小管癌呈 ER 阴性和/或 HER2 阳性，或者 ER 和 PR 阴性状态的肿瘤为 1 级，则应核实病理诊断以及 ER 和/或 HER2 检测的准确性。²⁹⁴ 如果乳腺癌的组织学分型为小管癌或黏液癌，并确认为 ER 阴性，则应按照常见组织学类型（ER 阴性乳腺癌）的指南进行治疗。专家组承认，尚缺乏关于小管癌或黏液癌组织学类型全身辅助治疗的前瞻性研究数据。

T0-3、N1、M0 和 T1-3、N0-1、M0 肿瘤的治疗后监测和随访

治疗后的随访最好由治疗小组成员进行，并包括初始治疗后最初 5 年内每 4 至 6 个月进行一次常规病史问诊/体格检查，此后每年一次。应每年进行一次乳房 X 线摄片检查。

关于保乳手术序贯放疗后的乳房 X 线摄片检查频率，NCCN 专家组同意 ASTRO 于 2014 年发布的“明智选择”建议清单。⁴³⁵ 这些建议指出：“每年一次行乳房 X 线摄片是对接受了保乳手术和放疗的乳腺癌患者进行监测的合适频率，缩短影像学检查间隔时间并无明确优势。放疗完成后，患者应等待 6 至 12 个月，随后开始每年一次的乳房 X 线摄片监测计划。体格检查或监测影像学检查发现可疑情况时，可能要缩短乳房 X 线摄片的间隔时间。”

NCCN 专家组指出，不要求对重建后乳房进行任何影像学检查。

根据 NCCN 专家组的意见，在无临床体征和症状提示疾病复发情况下，没有必要为了筛查转移病变而进行实验室或影像学检查。指南中不包括常规碱性磷酸酶和 LFT 检测。⁴³⁶⁻⁴³⁸ 此外，专家组指出，没有证据支持乳腺癌“肿瘤标记物”的应用，对无症状患者行常规骨扫描、CT 扫描、MRI 扫描、PET 扫描或超声检查无任何生存获益，也不能减轻复发疾病，因此不推荐使用。^{109,439}



乳腺 MRI 在既往乳腺癌患者随访中的应用并无规定。对于罹患第二原发性乳腺癌的终生高风险患者（根据很大程度上依赖于家族史的模式判断 >20%），可以考虑将其作为一种选择。据报道，携带 *BRCA1/2* 突变的患者无论是保乳治疗或乳房切除术后，其对侧乳腺癌的发生率均高于散发性乳腺癌患者。⁴⁴⁰⁻⁴⁴²

专家组推荐，接受他莫昔芬辅助治疗且子宫完整的患者应每年行妇科检查，并对可能出现的任何阴道少量出血（由于绝经后患者应用他莫昔芬有引发子宫内膜癌的风险）进行快速评估。⁴⁴³ 不推荐对无症状女性进行常规子宫内膜活检或超声检查。未证明两项检测可在任何患者人群中用作筛查检测。绝大多数他莫昔芬相关子宫内膜癌患者有早期阴道少量出血表现。

如果治疗后停经的患者考虑应用芳香化酶抑制剂辅助治疗，应在开始芳香化酶抑制剂内分泌治疗前测定基线雌二醇和促性腺激素水平，并在治疗期间监测这些激素水平。³⁵⁸ 双侧卵巢切除术确保治疗后停经的年轻患者处于绝经状态，故而年轻患者在开始芳香化酶抑制剂治疗前可以考虑行此手术。

对接受辅助内分泌治疗患者的症状管理，通常需要治疗潮热和同时发生的抑郁症。文拉法新是一种 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)，已有研究表明其可作为减轻潮热的有效干预措施。⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷ 有证据表明，他莫昔芬与某些 SSRI（如帕罗西汀、氟西汀）同时使用，可能会降低内昔芬（他莫昔芬的活性代谢物）的血浆水平。^{448,449} 这些 SSRI/SNRI 可通过抑制 CYP2D6 的特定异构体，从而干扰他莫昔芬向内西芬的酶促转化。然而，西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林和文拉法辛等轻度 CYP2D6 抑制剂似乎对他莫昔芬的代谢无影响或影响极小。^{358,450,451}

随访内容还包括评估患者对现行治疗方案（如内分泌治疗）的依从性。治疗依从性差的预测因素包括出现治疗相关副反应以及患者对规律用药的益处缺乏充分了解。⁴⁵² 专家组建议采取简单策略来增强患者对内分泌治疗的依从

性，例如在就诊时直接询问患者，并简要、清晰地解释规律用药的意义以及坚持长期内分泌治疗的重要性。

淋巴水肿是乳腺癌治疗后的常见并发症。与淋巴水肿风险增加相关的因素包括腋窝手术范围、腋窝放射、感染和患者肥胖。^{453,454} 专家组推荐对患者进行关于淋巴水肿的普及、监测淋巴水肿，并根据需要转诊治疗淋巴水肿。

许多接受了乳腺癌治疗的年轻患者在接受乳腺癌治疗后可以维持或恢复绝经前状态。对于这些患者，无论其肿瘤 HR 状态如何，NCCN 专家组都不鼓励使用激素避孕方法。⁴⁵⁵ 推荐采用其他节育方法，包括宫内节育器、屏障法，对于无意将来怀孕者，建议行输卵管结扎或输精管结扎术。NCCN 专家组不推荐在内分泌或化疗治疗期间母乳喂养，因为这可能会对婴儿有害。乳腺癌保乳治疗后进行哺乳并非禁忌。但是，放疗后乳房可能无法泌乳，或泌乳不足。^{455,456}

专家组推荐，对于接受辅助芳香化酶抑制剂治疗或出现治疗继发性卵巢功能衰竭的患者，应在基线状态及之后定期行骨密度测定以监测骨骼健康情况。不鼓励使用雌激素、孕激素或选择性 ER 调节剂治疗乳腺癌患者的骨质疏松或骨质减少。双膦酸盐治疗通常是改善骨矿物质密度的首选干预措施。一项单独的 3 期研究 ABCSG12 表明，接受了内分泌治疗且卵巢抑制的绝经前患者加用唑来膦酸后，预后得到改善。⁴⁵⁷ 在此类患者和其他亚组中使用双膦酸盐仍存在争议。已有资料表明，对于接受芳香化酶抑制剂辅助治疗的绝经后患者，地诺单抗治疗使骨折发生率显著降低且骨密度增加。³⁷¹

尚未确定双膦酸盐治疗的最佳持续时间。确定抗骨质疏松症治疗持续时间需要考虑的因素包括骨矿物质密度、疗效及持续性骨丢失或骨折的危险因素。接受双膦酸盐治疗的患者应在治疗开始之前接受预防性牙科检查，并应补充钙和维生素 D。



有证据表明，健康的生活方式可能改善乳腺癌预后。一项巢式病例对照研究纳入 369 例 ER 阳性患者

乳腺癌的患者，与 734 例未发生第二原发乳腺癌的匹配对照患者进行比较，结果表明肥胖（体重指数 [BMI] ≥ 30 ）、吸烟和饮酒与对侧乳腺癌的发生相关。⁴⁵⁸ 一项纳入了 1490 例诊断为 I-III 期乳腺癌患者的前瞻性研究表明，无论是否肥胖，多食果蔬和体育锻炼均与生存改善相关。⁴⁵⁹ 越来越多的证据表明，肥胖与某些亚型的乳腺癌预后不良有关。由妇女营养干预研究组实施的研究将早期乳腺癌患者随机分为干预组和对照组。干预措施包括由接受过低脂饮食计划培训的注册营养师进行 8 次一对一访视。OS 分析表明两个研究组之间无显著差异（干预组为 17%，无干预组为 13.6%）；但是，亚组分析表明，干预组中 ER 和 PR 阴性疾病患者 OS 改善了 54%。⁴⁶⁰

据报告，在治疗期间和治疗后，锻炼和积极的生活方式具有明显益处，因此 NCCN 专家组推荐采取积极的生活方式并维持理想体重 (BMI 20-25)，以获得最佳整体健康和乳腺癌预后。⁴⁶¹⁻⁴⁶³

关于生存相关问题的管理（包括癌症及其治疗的近期/长期影响），请参阅 [生存 NCCN Guidelines](#)。

关于复发/IV 期乳腺癌的管理部分已于 2020 年 3 月 6 日更新。

复发/IV 期乳腺癌

复发和 IV 期乳腺癌的分期和检查

对表现为复发或 IV 期乳腺癌的患者进行分期评估，包括病史和体格检查、全血细胞计数、肝功能检查、胸部诊断性 CT、骨扫描、对任何疼痛或骨扫

描表现异常的长骨或承重骨进行放射影像学检查、腹部诊断性 CT（± 盆腔诊断性 CT）或腹部 MRI 扫描；如有可能，应对首个复发灶进行活检。

NCCN 专家组通常不鼓励使用氟化钠 PET 或 PET/CT 扫描评估复发性疾病患者。仅具备有限的证据（大部分来自回顾性研究）支持使用 PET/CT 扫描通过确定某些复发或转移性疾病患者的疾病范围来指导治疗计划。

^{109,110,464,465} 通常，与造影剂增强型诊断性 CT 扫描相比，PET 的非诊断性 CT 扫描对肺和肝的评估不足。专家组认为，对不明确或可疑部位的活检比 PET/CT 扫描更有可能提供该患者人群的准确分期信息。

NCCN 专家组一致认为，FDG PET/CT 是可选检查，在标准影像学检查结果不明确或可疑时最有帮助。NCCN 专家组推荐进行骨扫描或氟化钠 PET/CT 以检测骨转移（2B 类）。但是，如果 FDG PET 结果清楚表明骨转移，则无需再行这些扫描。

NCCN 专家组推荐，对于就诊时疾病转移或疾病首次复发者，应将活检作为复发或 IV 期患者检查的一部分。这确保了转移/复发性病变以及肿瘤组织类型的准确鉴定，允许进行生物标志物检测并选定适当的治疗方案。除非可以保护活检部分骨骼不受剧烈的脱钙溶液影响，以保持对生物标志物的更准确评估，否则软组织肿瘤活检优于骨骼部位活检。

获得诊断组织的所有情况下，应复查 HR 状态（ER 和 PR）和 HER2 状态。ER 和 PR 分析可能为假阴性或假阳性，且原发性肿瘤和转移性肿瘤之间可能不一致。^{466,467} 不一致的原因可能与疾病的生物学特征变化、既往治疗对克隆亚组的不同效果、肿瘤异质性或检测的准确性和重复性不佳有关。⁴⁶⁷ 大量研究报告原发性和复发性疾病的受体状态之间不一致。ER 阴性变为 ER 阳性的不一致率范围在 3.4% 至 60% 之间；ER 阳性变为 ER 阴性的不一致率范围为 7.2% 至 31%；HER2 的不一致率范围为 0.7% 至 11%。⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁷



NCCN 专家组推荐，应重新检测复发性疾病的受体状态，尤其是之前未知、原本阴性或无过表达的病例。对于临床病程与 HR 阳性乳腺癌特点一致或先前 HR 结果为阳性的患者，专家组指出，不管是否重复受体检测或最近的 HR 检测结果如何，内分泌治疗过程均是合理的。

如果根据[遗传/家族高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌和卵巢癌](#)定义，认为患者存在遗传性乳腺癌的高风险，则推荐进行遗传咨询。

基因检测：在转移情况下，基因检测的结果可能有治疗价值。已证明 BRCA1/2 中的种系突变具有临床实用性和治疗作用。因此，应在所有复发性或转移性患者中评估种系 BRCA1/2 突变

乳腺癌，以确定适合接受聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP)- 抑制治疗的患者。

局部复发性疾病的管理

仅有局部复发的患者分为 3 类：初始接受单纯乳房切除术治疗的患者、初始接受乳房切除术加放疗的患者，和接受保乳治疗加放疗的患者。

一项回顾性研究中，对接受乳房切除和辅助化疗但未行放疗的乳腺癌患者的局部复发模式进行了探讨，最常见的局部复发部位为胸壁和锁骨上淋巴结。⁴⁷⁸对 EORTC 10801 和丹麦乳腺癌协作组 82TM 试验的患者综合数据库进行了分析，对仅有局部复发患者人群的治疗推荐提供了依据。该分析在 I 期和 II 期患者中对保乳治疗和全乳切除术进行了比较。133 例（约占 8%）患者以局部复发为首发事件，其中初始治疗为乳房切除和保乳手术的患者大约各占一半。前一组中，51 例 (76%) 患者可以接受针对局部疾病复发的放疗 ± 手术治疗。初始乳房切除或保乳治疗后，接受后续治疗的患者之间生存无差异；10 年随访时两组中约 50% 的患者仍然生存。⁴⁷⁹

根据 NCCN 专家组的意见，接受过乳房切除的患者应行局部复发灶切除术（如果手术无需冒险即可完成）加胸壁和锁骨上区受累野放疗（如果既往未行胸壁治疗或可安全追加放疗）。这种情况下，手术切除的意义在于局限性切除病变以期获得干净的切缘。如果既往未接受放疗，无法切除的胸壁复发灶应接受放疗。

对于保乳手术和放疗后出现局部乳腺复发的患者，如果曾行过前哨淋巴结 (SLN) 活检，则可以考虑再次行 SLN 活检，然而重复 SNB 的准确性尚未得到证实，乳房切除术后重复 SNB 的预后意义不明，因此不推荐使用。^{480,481}另一方面，乳房切除术后再次进行 SLN 活检的预后意义尚不清楚，不鼓励使用。专家组的一致建议是，对于既往接受保乳治疗和 SLN 活检后出现局部复发的大多数患者，应行乳房切除术和 I/II 级腋窝淋巴结清扫术。

CALOR 试验的结果发现，孤立性局域复发的患者完成切除术后，辅助化疗可改善 DFS 和 OS。⁴⁸²中位随访 4.9 年后，化疗组总 DFS 为 69%，而未接受化疗组为 57% (HR = 0.59, $P = 0.046$)。⁴⁸²研究中所有患者化疗后 5 年 OS 也显著改善 (88% vs. 76%, $P = 0.024$)。⁴⁸²辅助化疗的益处主要见于 ER 阴性疾病患者。在 ER 阴性疾病患者中，5 年 DFS 分别为 67% 和 35% (HR, 0.32; 95% CI, 0.14-0.73)，而在 ER 阳性疾病中，5 年 DFS 分别为 70% 和 69% (HR, 0.94; 95% CI, 0.47-1.89)。⁴⁸²但这些患者接受了内分泌治疗。

根据 NCCN 专家组的意见，局部治疗后，仅局部复发的患者应考虑接受类似辅助化疗章节所列的有限疗程全身化疗或内分泌治疗。专家组强调了对局限于局部复发患者进行个体化治疗的重要性。

复发或 IV 期疾病的管理

从诊断复发/IV 期转移性疾病开始，应为患者提供适当的支持治疗和症状相关的干预措施，作为其日常治疗的一部分。NCCN 认为任何癌症患者都可



以在临床试验中得到最佳治疗，只要有临床试验，应鼓励患者参加临床试验。

复发或 IV 期疾病的外科治疗

对于原发肿瘤完整的转移性乳腺癌患者，NCCN 专家组推荐的初始治疗方法为全身治疗；对于需要缓解症状或减轻即将发生并发症（如皮肤溃疡、出血、真菌感染和疼痛）的患者，可考虑在初始全身治疗后行手术治疗。⁴⁸³ 通常仅在局部肿瘤可完整切除且其他部位病变不会立即危及生命的情况下才可实施这类手术。可考虑将放疗作为手术的一种替代选择。这类手术通常需要乳腺外科医师与乳房重建医师通力合作，以获得最佳的肿瘤控制与伤口愈合效果。

回顾性研究表明，对于某些转移性乳腺癌患者，完全切除乳腺内肿瘤可能会有潜在生存获益。⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁷ 但所有这些研究均存在明显选择偏倚，很可能混淆研究结果。^{488,489}

两项前瞻性随机研究评估了诊断为转移性/IV 期乳腺癌患者是否有必要对乳腺原发性肿瘤进行手术。^{490,491} 第一项前瞻性试验中，将蒽环类化疗后部分或完全缓解的新发转移性乳腺癌患者 (n = 350) 随机分组，接受原发肿瘤手术加辅助放疗，或不接受局域治疗。⁴⁹⁰ 手术组与非手术组之间总生存期 (OS) 并无差异 (19.2 vs. 20.5 个月，风险比 [HR] 1.04，95% CI，0.81-1.34)。⁴⁹⁰ 另一项单独的多中心前瞻性注册研究中，一线全身治疗后缓解的患者随机分组，原发肿瘤接受手术治疗或不予手术。⁴⁹² 初步数据显示两组之间 OS 无差异。⁴⁹²

但是，另一项土耳其联邦进行的试验 (MF07-01) 中，新发转移性乳腺癌患者 (n = 274) 随机分组，接受局部治疗（乳房切除术，或 BCS 加放疗）序贯全身治疗，或仅全身治疗，发现手术获益。⁴⁹³ 尽管在 36 个月时未观察到生存差异，但 40 个月时，局部治疗患者显示局域治疗后生存率有所改善 (46.4% vs. 26.4%; HR 0.66, 95% CI 0.49-0.88)。⁴⁹³ 该试验的设计与其他

试验不同，首先是上述两项前瞻性研究仅纳入全身治疗后缓解的患者。其次，土耳其试验中的随机性不均衡。接受手术的患者中，三阴性率较低 (7% vs. 17%)、内脏转移发生率低 (29% vs. 45%)，且很多患者仅发生孤立性骨转移 (33% vs. 20%)。⁴⁹³ 计划外亚组分析表明，以下患者在局部治疗后似乎 OS 获益最明显：HR 阳性乳腺癌患者 (HR 0.63; 95% CI 0.44-0.89; $P = 0.008$)；HER2 阴性乳腺癌患者 (HR 0.64; 95% CI 0.45-0.91; $P = 0.01$)；55 岁以下患者 (HR 0.57; 95% CI 0.38-0.86; $P = 0.007$)；以及存在孤立性骨转移的患者 (HR 0.47; 95% CI 0.23-0.98; $P = 0.04$)。⁴⁹³

专家组承认，需要更多来自随机临床试验的数据，以解决 IV 期疾病患者局部治疗的风险和益处，同时消除选择偏倚。尽管现有数据不能广泛支持手术和/或放疗的局部治疗，但这对初始全身治疗缓解的特定患者可能是合理的。这种临床情况下，鼓励患者参与决策。

IV 期/复发性疾病全身治疗的分层指南

乳腺癌复发或 IV 期疾病的全身治疗可延长生存期并提高生活质量 (QOL)，但无法治愈。因此，首选治疗相关毒性最小的方案。因此，合理情况下，最小毒性的内分泌治疗优于细胞毒性治疗。⁴⁹⁴ [中枢神经系统 NCCN Guidelines](#) 包括乳腺癌和脑转移瘤患者的治疗指南。

首先根据是否存在骨转移，对诊断时复发或 IV 期乳腺癌患者进行分层。然后根据肿瘤 HR 和 HER2 状态，对这两个患者亚组（有或无骨转移）进一步分层。

骨转移的治疗

骨转移引起的并发症包括疼痛、体能状态降低和 QOL 下降以及骨骼相关事件 (SRE)，这些事件定义为需要接受放疗或外科手术的骨骼、病理性骨折、脊髓压迫和恶性高钙血症。



如果存在骨转移、预期生存期 ≥ 3 个月，NCCN 专家组推荐除化疗或内分泌治疗外，使用唑来膦酸、帕米膦酸或地诺单抗等骨修饰剂进行治疗（1 类）。开始该治疗之前，患者应接受预防性口腔学的牙科检查。双膦酸盐和地诺单抗与下颌骨坏死 (ONJ) 发生风险有关。基线牙齿健康状况不佳或治疗期间牙科手术是 ONJ 的已知危险因素。因此，推荐在使用静脉注射双膦酸盐或地诺单抗治疗之前，进行牙科检查和预防性牙科干预，治疗期间应尽可能避免侵入牙龈或骨骼的牙科手术。ONJ 发生的其他危险因素包括化疗或使用皮质类固醇以及口腔卫生差、牙周病和牙周脓肿。⁴⁹⁵

双膦酸盐

随机试验的大量数据支持双膦酸盐用于骨转移性疾病患者。随机临床试验数据包括在美国使用唑来膦酸和帕米膦酸盐，在欧洲国家使用伊班膦酸盐和氯膦酸盐。⁴⁹⁶⁻⁵⁰³ 对于转移性骨疾病，双膦酸盐治疗可减少 SRE、病理性骨折以及放疗和手术治疗骨痛的需求。

双膦酸盐用于转移性疾病是一种姑息性治疗手段。患者接受双膦酸盐治疗后未观察到对 OS 的影响。

数据表明，唑来膦酸和帕米膦酸可与抗肿瘤治疗（即内分泌治疗、化疗、生物治疗）联合使用，每 3 至 4 周给药一次，或每 12 周给药一次。三项随机试验对唑来膦酸每 4 周和每 12 周给药方案进行了比较。⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶ 这些试验数据表明，对于乳腺癌伴骨转移的患者，唑来膦酸每 12 周给药一次与每 4 周一次相比并不影响疗效，且 SRE 发生率相似。^{504,505,507} ZOOM 试验中，⁵⁰⁴ 唑来膦酸每 4 周和每 12 周给药方案治疗患者的骨骼相关事件发生率分别为 0.22 (95% CI, 0.14-0.29) 和 0.26 (95% CI, 0.15-0.37)。在 CALGB 70604 试验中，⁵⁰⁵ 4 周组和 12 周组的 SRE 率分别为 29.5% 和 28.6%。OPTIMIZE-2 试验中，⁵⁰⁶ 4 周组和 12 周组的 SRE 发生率分别为 22% 和 23.2%。⁵⁰⁶ NCCN 专家组推荐每 12 周给药一次为最佳方案。

使用双膦酸盐的同时应补充钙剂和维生素 D，钙剂每日剂量为 1200 至 1500 mg，维生素 D₃ 为 400 至 800 IU。美国的推荐用药为帕米膦酸 90 mg 静脉输注 2 小时，或唑来膦酸 4 mg 静脉注射 15 分钟。最初的研究中，治疗持续时间至多 24 个月，但有限的长期安全性数据提示治疗可持续更久。^{499,501,508} 因存在肾毒性风险，每次用药前需监测血肌酐水平，如肾功能下降需减量或停药。目前的临床研究结果支持双膦酸盐治疗至多 2 年。双膦酸盐治疗时间更长可能会获益更多，但尚未经临床试验证实。

地诺单抗

适合双膦酸盐治疗的乳腺癌骨转移患者还可以考虑接受地诺单抗治疗。该推荐基于地诺单抗与唑来膦酸比较的单一随机试验结果。⁵⁰⁹ 建议了所有试验患者补充维生素 D 和钙剂。实验组患者接受地诺单抗 120 mg 皮下注射，每 4 周给药一次，加安慰剂静脉注射，而对照组患者则接受唑来膦酸 4 mg 静脉注射，每 4 周给药一次，加安慰剂皮下注射。该试验以非劣效性为主要终点，结果表明，与唑来膦酸相比，地诺单抗使首次 SRE 时间显著延迟 18% (HR, 0.82; 95% CI, 0.71-0.95; 非劣效性 $P < 0.001$; 优效性 $P = 0.01$)；首次和后续 SRE 时间延迟（比值比, 0.77; 95% CI, 0.66-0.89; $P = 0.001$ ）。未观察到进展时间或 OS 差异。⁵⁰⁹ 尚未研究地诺单抗每 3-6 周方案的剂量。

IV 期或复发转移性 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌的全身治疗

以 HR 阳性、HER2 阴性、无危及生命的内脏转移为特征的 IV 期或复发性疾病肿瘤患者，适合接受单纯内分泌治疗或内分泌治疗联合靶向药物。

辅助内分泌治疗结束后一年内病情恶化的患者，以及表现为新发 IV 期/转移性乳腺癌的患者适合接受一线内分泌治疗。

许多绝经前和绝经后的 HR 阳性乳腺癌患者在疾病进展时得益于序贯内分泌治疗。因此，对基于内分泌治疗后缓解的乳腺癌患者，无论是肿瘤缩小还是长期疾病稳定（临床获益），应在疾病进展时接受额外的内分泌疗法。辅



助内分泌治疗期间或结束后 12 个月内出现进展的患者，或一线内分泌治疗转移性疾病期间出现进展的患者，适合接受二线内分泌治疗，可为单药治疗，也可与靶向药物联合。内分泌治疗的最佳顺序尚不明确。选择取决于既往治疗耐受性和患者意愿。

HR 阳性患者的多项试验并未包括绝经前患者。对于 HR 阳性疾病的患者，NCCN 专家组推荐应进行适当的卵巢抑制/切除，然后以与绝经后患者相同的方式进行治疗。NCCN 专家组对用于一线、二线和后续治疗中基于内分泌的治疗进行了概述。

HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌的首选一线治疗

芳香化酶抑制剂与 CDK 4/6 抑制剂联合：在绝经后患者或卵巢切除或接受 LHRH 激动剂抑制卵巢功能的绝经前患者中，已证明对比 AI 单药，芳香化酶抑制剂 (AI) 联合 CDK 4/6 抑制剂（哌柏西利、瑞博西利或玻璃西林）治疗可改善 PFS。

在 III 期研究中对哌柏西利联合来曲唑进行了研究，该研究包括绝经后、转移性、HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者 (n = 666) 且既往未因晚期疾病接受过治疗。⁵¹⁰ 哌柏西利联合来曲唑治疗与来曲唑单药治疗相比，PFS 改善 (24.8 vs. 14.5 个月；风险比 [HR] 0.58, 95% CI, 0.46-0.72)、客观缓解率提高 (ORR; 42 vs. 35%)。⁵¹⁰ 哌柏西利联合来曲唑导致的 3 级和 4 级不良反应包括中性粒细胞减少症 (66.5% vs. 1.4%)、白细胞减少症 (24.8% vs. 0%)、贫血 (5.4% vs. 1.8%) 和疲劳 (1.8% 与 0.5%)。⁵¹⁰

在 HR 阳性、HER2 阴性、复发/IV 期乳腺癌绝经后患者 (n = 668) 的 III 期研究中，对瑞博西利联合来曲唑作为一线治疗药物进行了探讨。中位随访 26.4 个月，瑞博西利联合来曲唑与来曲唑单药治疗相比，PFS 改善 (25.3 vs. 16.0 个月；进展或死亡 HR, 0.56, 95% CI, 0.45-0.70)、ORR 改善 (43% vs. 29%)。⁵¹¹ 联合给药组 3 或 4 级不良事件更为常见，包括中性粒细

胞减少症 (62% vs. 1.2%)、白细胞减少症 (21.3% vs. 0.9%) 和肝功能检测异常 (10.2% vs. 2.4%)。⁵¹¹

MONARCH III 期试验中，对玻璃西林联合一种 AI（来曲唑或阿那曲唑）或 AI 单药治疗作为晚期 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者一线治疗进行了研究。玻璃西林联合 AI 组 PFS 较 AI 单药治疗组改善（分别为中位数未达到 vs. 14.7 个月；HR, 0.54、95% CI 0.41-0.72）。⁵¹² 联合给药组 ORR 较 AI 单药治疗组高 (59% vs. 44%)。⁵¹² 玻璃西林与安慰剂相比，最常见的 ≥ 3 级不良事件包括腹泻 (9.5% vs. 1.2%)、中性粒细胞减少症 (21.1% vs. 1.2%)、白细胞减少症 (8% vs. 0.6%) 和疲劳 (2% vs. 0%)。⁵¹²

大多数研究 CDK 4/6 抑制剂与一种 AI 的试验主要包括绝经后患者和仅一小部分经卵巢抑制的绝经前患者。但是，在 III 期 MONALEESA-7 试验中，672 例 HR 阳性、HER2 阴性、晚期乳腺癌的绝经前或围绝经期患者随机分组，接受瑞博西利或安慰剂联合戈舍瑞林，加一种非甾体类 AI 或他莫昔芬作一线治疗。⁵¹³ 加用瑞博西利可使 PFS 有所改善（中位 PFS, 24 个月 vs. 13 个月；HR 0.55, 95% CI, 0.4-0.69）。⁵¹³

3.5 年时，据报告，瑞博西利可使 OS 改善 (70% vs. 46%; HR 0.71, 95% CI 0.54-0.95)。⁵¹⁴ 两组中超过 10% 的患者报告的 3 级和 4 级不良事件包括中性粒细胞减少症 (61% vs. 4%) 和白细胞减少症 (14% vs. 1%)。⁵¹³

基于上述数据，NCCN 专家组已将 AI 联合 CDK 4/6 抑制剂作为 HR 阳性、HER2 阴性复发/IV 期乳腺癌绝经后患者和卵巢切除/抑制的绝经前患者的一线选择（1 类）。

氟维司群单药治疗：氟维司群是一种雌激素受体 (ER) 拮抗剂，最初批准用于肌肉注射，每月给药一次 (250 mg/月)；后续随机试验已证明更高剂量更为有效。已发现氟维司群一线治疗在 ORR 方面与阿那曲唑同样有效 (36.0% vs. 35.5%；比值比, 1.02; 95% CI, 0.56-1.87)。⁵¹⁵ 氟维司群



的进展时间较阿那曲唑改善（氟维司群和阿那曲唑的中位至进展时间分别为 23.4 个月和 13.1 个月；HR, 0.63; 95% CI, 0.39 - 1.00; $P = 0.0496$ ）。⁵¹⁶ 该研究还使用较高负荷剂量，即 500 mg 每 2 周给药一次（共 3 剂），然后予 500 mg 维持剂量，每月给药一次。⁵¹⁵ 氟维司群组中位 OS 较阿那曲唑组长（54.1 个月 vs. 48.4 个月；HR, 0.70; $P = 0.041$ ）。⁵¹⁷

一项针对转移性 HR 阳性乳腺癌绝经后患者的单独 III 期随机研究中，对氟维司群 500 mg 每 2 周给药一次（共 3 剂）序贯氟维司群 500 mg 和氟维司群 250 mg 每月给药一次进行了比较。氟维司群 500 mg 方案的 PFS 占优（HR, 0.80; 95% CI, 0.68-0.94; $P = 0.006$ ），⁵¹⁸ 表明氟维司群剂量较高时，缓解持续时间延长。最终分析表明，与 250 mg 相比，500 mg 剂量可延长中位 OS（4.1 个月）并降低死亡风险（19%）。中位 OS 分别为 26.4 个月和 22.3 个月（HR, 0.81; 95% CI, 0.69-0.96; $P = 0.02$ ）。⁵¹⁹

另一项 III 期试验 (FALCON) 中，对氟维司群一线治疗与阿那曲唑用于未接受过内分泌治疗的转移性 ER 阳性乳腺癌患者进行了比较，结果表明，中位随访 25.0 个月时，氟维司群（更高剂量，500 mg）组 PFS 较阿那曲唑组改善（16.6 vs. 13.8 个月，进展或死亡 HR 为 0.797, 95% CI, 0.637-0.999）。⁵²⁰ 两组之间 QOL 结果相似，氟维司群和阿那曲唑最主要的不良反应分别为关节痛（17% vs. 10%）和潮热（11% vs. 10%）。⁵²⁰

氟维司群 + CDK 4/6 抑制剂: III 期试验 MONALEESA-3 中，对于既往未接受过内分泌治疗或既往治疗期间出现进展的晚期 HR 阳性乳腺癌患者 ($n = 726$)，瑞博西利联合氟维司群组 PFS 较氟维司群单药治疗有所改善（21 vs. 13 个月；HR 0.59, 95% CI, 0.48-0.73）。⁵²¹ 在接受和未接受既往内分泌治疗的患者中，PFS 的获益一致。随后分析观察到 OS 显著改善。⁵²² 42 个月时，瑞博西利组估计 OS 为 57.8%（95% 置信区间 [CI], 52.0-63.2），安慰剂组为 45.9%（95% CI, 36.9-54.5）。⁵²²

多项试验之间（包括氟维司群与帕博西利或玻玛西林联合作为二线治疗的试验）的比较表明，PFS 有统计学显著改善。基于 Monaleesa-3 试验的结果和二线治疗的推断结果，NCCN 专家组已将氟维司群联合 CDK 4/6 抑制剂作为 HR 阳性、HER2 阴性复发/IV 期乳腺癌绝经后患者和卵巢切除/抑制的绝经前患者的一线选择（1 类）。

氟维司群 + 非甾体类 AI: 在比较阿那曲唑单药治疗与阿那曲唑加氟维司群的研究中，报告两种内分泌药物联合可用于绝经后 HR 阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗。

研究 FACT 表明，氟维司群联合阿那曲唑并不优于阿那曲唑单药治疗（进展时间 HR, 0.99; 95% CI, 0.81-1.20; $P = 0.91$ ）。⁵²³ 第二项 III 期试验 (SoFEA) 中，以对非甾体 AI 耐药的晚期乳腺癌患者为对象，研究了氟维司群单药或与阿那曲唑或依西美坦联合给药的效果。⁵²⁴ 18% 的患者接受了一种 AI 辅助治疗，中位治疗时间 27.9 个月，82% 的局部晚期/转移性疾病患者接受了一种 AI 治疗，中位治疗时间为 19.3 个月。氟维司群单药组、阿那曲唑 + 氟维司群组、氟维司群 + 依西美坦组患者的中位 PFS 分别为 4.8 个月、4.4 个月和 3.4 个月。在 ORR、临床获益率和 OS 方面未观察到差异。

在西南肿瘤学专家组 (SWOG) 进行的试验 S0226 中，阿那曲唑联合氟维司群组 PFS（HR, 0.80; 95% CI, 0.68-0.94; 分层对数秩 $P = 0.007$ ）和 OS（HR, 0.81; 95% CI, 0.65-1.00; 分层 $P = 0.049$ ）均占优势。⁵²⁵ 该试验的亚组分析表明，对于既往未经他莫昔芬辅助治疗的患者，联合治疗与单药治疗相比 OS 获益最大（中位值分别为 52.2 个月和 40.3 个月；风险比, 0.73; 95% CI, 0.58-0.92）。⁵²⁶

上述试验结果分歧的原因尚不清楚。上面讨论的三项试验中，患者人群略有不同，与 FACT 试验相比，SWOG S0226 试验中更多患者既往无内分泌治疗暴露（新发 IV 期转移性疾病）。FACT 试验包括局部晚期和转移性疾病



的绝经前和绝经后患者，异质性更明显。SoFEA 试验仅招募获得性内分泌耐药的患者（接受芳香化酶抑制剂治疗期间发生疾病进展）。需要进一步研究以确认 SWOG S0226 试验的结果。

基于以上数据，NCCN 专家组已将一种 AI 和氟维司群作为绝经后患者的一线治疗（1 类）。

内分泌药物单药治疗：对于绝经后患者，有证据支持使用一种 AI 作为复发性疾病的一线治疗方法。^{527,528}

头对头比较 AI 的前瞻性随机试验表明，所有 AI 都是相同的。⁵²⁹ 他莫昔芬是绝经前患者常用的 SERM。⁵³⁰ 对于绝经后患者，已证明 AI 单药治疗的疗效优于他莫昔芬，尽管差异不大。⁵³¹⁻⁵³⁵ 一项随机 III 期试验中，对他莫昔芬与依西美坦作为绝经后转移性乳腺癌患者一线内分泌治疗进行了比较，结果表明，两组之间 PFS 或 OS 无显著差异。⁵³³

NCCN 对一线治疗的建议：对于 HR 阳性、HER2 阴性复发/IV 期乳腺癌的绝经后患者，NCCN 1 类首选治疗方案包括一种细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）4/6 抑制剂和一种芳香化酶抑制剂（AI）；氟维司群 ± 一种 CDK 4/6 抑制剂；氟维司群和一种非甾体类 AI。NCCN 2A 类首选方案包括非甾体类 AI（阿那曲唑、来曲唑）；甾体类芳香化酶抑制剂（依西美坦）和选择性雌激素受体调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬）。对于绝经前患者，一线内分泌治疗包括卵巢抑制/切除和上述针对绝经后患者的内分泌治疗，或者仅使用选择性雌激素受体调节剂（SERM）。

HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌二线和后续治疗的首选方案 含氟维司群的方案

氟维司群 + CDK 4/6 抑制剂：III 期临床试验 PALOMA-3 中，与氟维司群单药治疗相比，氟维司群联合一种 CDK 4/6 抑制剂治疗后 PFS 有所改善，因

此可用于先前 AI ± 某线化疗过程中出现进展的患者（1 类）。⁵³⁶ NCCN 专家组指出，治疗应仅限于既往无 CDK 4/6 抑制剂暴露的患者。

III 期试验 PALOMA-3 中，以既往内分泌治疗期间出现疾病进展的绝经前或绝经后 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者为对象，对哌柏西利联合氟维司群与氟维司群进行了比较。绝经前或围绝经期患者也接受了戈舍瑞林。联合治疗组中位 PFS 为 9.5 个月，而氟维司群组中位 PFS 为 4.6 个月 (HR 0.46, $P < 0.000001$)。⁵³⁷ 哌柏西利和氟维司群组 3/4 级不良反应主要限于中性粒细胞减少症（65% 的患者发生）。

III 期试验 MONARCH 2 中，内分泌治疗期间出现疾病进展的患者随机分组，接受氟维司群 ± 玻璃西林。⁵³⁸ 联合治疗组患者 PFS 较氟维司群单药治疗组患者改善（16.4 vs. 9.3 个月；HR 0.55, 95% CI 0.45-0.68）。玻璃西林与氟维司群联合治疗组患者 ORR 较高（48% vs. 21%）。⁵³⁸ 此外，玻璃西林与氟维司群联合治疗组患者 OS 较氟维司群单药治疗组改善（46.7 vs. 37.3 个月；HR 0.757 95% CI 0.606-0.945）。⁵³⁹

以上数据表明，对于既往接受过内分泌治疗的患者，氟维司群加用 CDK 4/6 抑制剂治疗可使中位 PFS 显著改善，基于此，NCCN 专家组已将氟维司群联合 CDK 4/6 抑制剂作为 HR 阳性、HER2 阴性复发/IV 期乳腺癌绝经后患者和卵巢切除/抑制的绝经前患者的 1 类选择。专家组指出，如果在 CDK4/6 抑制剂治疗期间出现疾病进展，仅有有限的数据支持使用另一种含 CDK4/6 抑制剂的方案进行下一线治疗。

氟维司群单药治疗：对于既往他莫昔芬治疗期间出现疾病进展的患者，氟维司群单药治疗至少与阿那曲唑同样有效。^{540,541} II 期随机研究在 200 余例晚期乳腺癌患者中对阿那曲唑和氟维司群进行了比较。^{515,516} 初始分析表明，在可评估患者（氟维司群， $n = 89$ ，阿那曲唑， $n = 93$ ）中，氟维司群对 ORR 的改善作用与阿那曲唑相同（36.0% vs. 35.5%；比值比，1.02；95% CI, 0.56-1.87； $P = 0.947$ ）。⁵¹⁵ 氟维司群的进展时间较阿那曲唑改善（氟



维司群和阿那曲唑的中位至进展时间分别为 23.4 个月和 13.1 个月；HR，0.63；95% CI，0.39 – 1.00； $P = 0.0496$ ）。⁵¹⁶ 该研究还使用较高负荷剂量，即 500 mg 每 2 周给药一次（共 3 剂），然后予 500 mg，每月给药一次。⁵¹⁵ 氟维司群组中位 OS 较阿那曲唑组长（54.1 个月 vs. 48.4 个月；HR，0.70； $P = 0.041$ ）。⁵¹⁷

针对芳香化酶抑制剂治疗后出现疾病进展的晚期乳腺癌绝经后患者的 II 期氟维司群研究表明，部分缓解率为 14.3%，另外 20.8% 的患者疾病稳定至少 6 个月。⁵⁴² III 期试验中，对于既往非甾体芳香化酶抑制剂治疗期间出现疾病进展的 HR 阳性晚期乳腺癌绝经后患者，观察到依西美坦与氟维司群的临床获益率相当（32.2% vs. 31.5%； $P = 0.853$ ）。⁵⁴³ 该研究中，氟维司群以负荷剂量 500 mg 给药，然后在第 14 天、第 28 天给予 250 mg 剂量，此后每月给药一次。⁵⁴³

氟维司群加 alpelisib: 在一项 III 期试验中，对确认为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (*PIK3CA*) 状态的晚期 HR 阳性乳腺癌患者 ($n = 572$ ，均因局部或晚期疾病接受过 AI 治疗) 进行随机分组。患者入组 *PIK3CA* 突变 ($n=341$) 队列或 *PIK3CA* 非突变队列，每个队列随机接受氟维司群加磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂 alpelisib 和氟维司群加安慰剂。与氟维司群单药治疗相比，alpelisib 治疗伴 *PIK3CA* 突变的患者可以改善 PFS。中位随访 20 个月时，alpelisib 组 PFS 为 11.0 个月（95% 置信区间 [CI]，7.5 至 14.5），而氟维司群单药治疗组为 5.7 个月（95% CI，3.7-7.4）（进展或死亡 HR 为 0.65；95% CI，0.50-0.85； $P < 0.001$ ）；在无 *PIK3CA* 突变肿瘤队列中，HR 为 0.85（95% CI，0.58-1.25）。总人群中，alpelisib 加氟维司群与氟维司群单药治疗相比，最常报告的 3 级或 4 级不良事件为高血糖症（36.6% vs. 0.7%）、皮疹（9.9% vs. 0.3%）和腹泻（3 级）（6.7% vs. 0.3%）；未报告 4 级腹泻或皮疹。⁵⁴⁴

依维莫司加内分泌治疗: HR 阳性患者对内分泌治疗耐药的情况很常见。内分泌治疗耐药的一种机制是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号转导通路激活。

一项 II 期随机研究中，以既往接受过一种芳香化酶抑制剂治疗的 HR 阳性、HER2 阴性转移性乳腺癌患者为对象，对他莫昔芬单药治疗与他莫昔芬联合依维莫司（mTOR 口服抑制剂）的疗效进行了比较。⁵⁴⁵ 中位随访 13 个月后，意向治疗分析表明，他莫昔芬单药治疗组临床获益为 42.1%（95% CI，29.1-55.9），而他莫昔芬与依维莫司联合治疗组临床获益为 61.1%（95% CI，46.9-74.1）。与他莫昔芬单药治疗相比，依维莫司与他莫昔芬联合治疗使中位至进展时间改善。他莫昔芬单药治疗的中位至进展时间为 4.5 个月（95% CI，3.7-8.7），而依维莫司加他莫昔芬为 8.5 个月（95% CI，6.01-13.9）。⁵⁴⁵

已报告了一项 III 期试验，其纳入绝经后晚期，HR 阳性乳腺癌且既往未因晚期疾病接受内分泌治疗的患者，随机分组后，接受来曲唑 ± mTOR 抑制剂西罗莫司治疗。⁵⁴⁶ 该研究中，治疗组之间 PFS 无差异（HR，0.89；95% CI，0.75-1.05；对数秩 $P = 0.18$ ）。

该试验结果与 BOLERO-2 试验的结果不同（如下所述）。这两项随机 III 期研究结果存在差异的原因尚不确定，^{546,547} 但可能与患者选择和既往内分泌治疗程度有关。

III 期研究 (BOLERO-2) 中，将非甾体芳香化酶抑制剂治疗期间进展或复发的绝经后 HR 阳性晚期乳腺癌患者随机分组，接受依西美坦 ± mTOR 抑制剂依维莫司治疗。⁵⁴⁸ 中位随访 18 个月后，最终报告结果表明，依维莫司加依西美坦组中位 PFS 较安慰剂加依西美坦组显著延长，分别为 11.0 和 4.1 个月（HR，0.38；95% CI，0.31-0.48； $P < 0.0001$ ）。⁵⁴⁷ 依维莫司治疗患者不良事件（所有级别）发生率更高，包括口腔炎、感染、皮疹、肺炎和高血糖症。^{547,548} 对参与该试验的老年患者的安全性和疗效分析表明，含依维莫司



治疗组老年患者中，这些不良事件的发生率相似，但较年轻患者中治疗相关死亡更多见。⁵⁴⁹ 基于 **BOLERO-2** 试验的证据，NCCN 专家组已将依维莫司加依西美坦作为满足 **BOLERO-2** 入组标准患者的选择之一。他莫昔芬或氟维司群联合依维莫司也包括在选项之内。NCCN 专家组还指出，如果在接受含依维莫司方案治疗期间出现疾病进展，则无数据支持加用依维莫司方案的下一线治疗。

芳香化酶抑制剂：芳香化酶抑制剂单药治疗是后续治疗选择之一。二线治疗中，3 种 AI（阿那曲唑、来曲唑和依西美坦）显示疗效相似。^{529,550,551} 如果患者未接受一线 AI 治疗或可能不适合联合治疗，则 AI 单药治疗可能对希望单药治疗的患者有用。既往接受过非甾体类 AI 的患者可因甾体类 AI 后续治疗获益，反之亦然。

选择性雌激素受体调节剂：对两项阿那曲唑一线治疗序贯他莫昔芬二线治疗的随机研究进行了分析，结果表明他莫昔芬作为二线治疗有效，反之亦然。⁵⁵²

NCCN 对二线治疗的建议：对于绝经后 HR 阳性、HER2 阴性复发/IV 期乳腺癌患者，首选治疗方案包括氟维司群与一种 CDK 4/6 抑制剂（哌柏西利、瑞博西利、玻玛西林）（1 类），或对于肿瘤存在 **PIK3CA** 突变的患者，氟维司群加 **alpelisib**、依维莫司加一种 AI、他莫昔芬或氟维司群；氟维司群、非甾体或甾体 AI 或 **SERM** 单药治疗。有 AI 暴露史的患者经常检出雌激素受体 1 (**ESR1**) 激活突变。携带这些突变的肿瘤通常对 AI 和他莫昔芬均耐药。携带这些突变的某些肿瘤保留了对氟维司群的敏感性。如果肿瘤携带 **PIK3CA** 突变，通过在氟维司群的基础上加用下列药物之一，则所有患者均可能获益：CDK 4/6 抑制剂、mTOR 抑制剂或 **alpelisib**。

某些情况下对 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌治疗有用的方案

某些情况下，醋酸甲孕酮、^{527,553-555} 雌二醇⁵⁵⁶、雄激素（如氟甲睾酮）和玻玛西林单药治疗被列为有用的选择。

II 期临床试验 MONARCH 1 中，以内分泌治疗期间出现疾病进展且已接受多种全身治疗（既往全身治疗平均 3 种）的难治性 HR 阳性、HER2 阴性转移性乳腺癌患者 ($n = 132$) 为对象，对玻玛西林单药的活性进行了评估。⁵⁵⁷ 90% 的患者存在内脏疾病，50.8% 的患者转移灶 >3 处。⁵⁵⁷ 玻玛西林单药治疗后，26 例 (19.7%) 达到部分缓解，ORR 为 19.7% (95% CI: 13.3-27.5)。⁵⁵⁷ 中位 PFS 为 6 个月 (95% CI: 4.2-7.5)。最终分析时，18 个月时，中位 OS 为 22.3 个月 (95% CI: 17.7-未达到)。⁵⁵⁷ 90.2% 的患者报告的最常见不良事件为腹泻。其他常见不良事件为疲劳 (65.2%)、恶心 (64.4%) 和食欲下降 (45.5%)。26.9% 的患者发生 3 级和 4 级中性粒细胞减少症。⁵⁵⁷ NCCN 专家组已将玻玛西林单药治疗作为既往内分泌和化疗治疗期间出现疾病进展患者转移情况下的选择之一。

IV 期或复发性 HR 阴性、HER2 阳性乳腺癌的全身治疗

对于 HER2 阳性、HR 阴性的复发/IV 期乳腺癌患者，治疗方法为靶向 HER2 的疗法结合全身化疗。NCCN 专家组指出，FDA 批准的生物仿制药可替代曲妥珠单抗。同样，曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk 皮下注射液可以替代曲妥珠单抗。该皮下方案的剂量和给药说明与静脉用曲妥珠单抗不同。NCCN Guidelines 还包括用于 HER2 阳性转移性乳腺癌的代表性治疗方案的剂量和时间表。

HER2 靶向治疗期间出现疾病进展的患者应加用后续 HER2 靶向治疗，因其有利于继续抑制 HER2 通路。HER2 靶向治疗方法的选择将取决于既往接受的治疗、无复发间隔以及患者意愿和药物获取情况。

关于复发/IV 期疾病可用 HER2 靶向治疗的最佳顺序和 HER2 靶向治疗的最佳持续时间，目前尚无定论。NCCN 专家组推荐继续 HER2 靶向治疗，直至进展/出现不可接受的毒性。

IV 期/复发 HER2 阳性乳腺癌的首选方案



在随机、双盲、III 期研究 (CLEOPATRA) 中，以 808 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者 (n = 808) 为对象，对帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛与曲妥珠单抗和多西他赛作为一线治疗的有效性和安全性进行了比较。⁵⁵⁸ 该试验包括既往接受过曲妥珠单抗辅助或新辅助治疗的患者（约 10%）。中位随访 19 个月时，多西他赛加曲妥珠单抗方案中加用帕妥珠单抗组 PFS 较安慰剂组改善（中位值分别为 18.5 和 12.4 个月；风险比 [HR] 0.62，95% CI 0.51-0.75， $P < 0.001$ ）。⁵⁵⁸ 中位随访 30 个月，结果表明，采用含帕妥珠单抗治疗组的 OS 显著改善，有统计学意义，死亡风险降低 34% (HR, 0.66; 95% CI, 0.52-0.84; $P = 0.0008$)。⁴³¹ 帕妥珠单抗组与对照组相比，最常报告的不良反应为腹泻 (67% vs. 46%)、皮疹 (34% vs. 24%)、粘膜炎 (27% vs. 20%)、发热性中性粒细胞减少症 (14% vs. 8%) 和皮肤干燥 (10% vs. 4%)。对照组周围水肿和便秘较多见。⁵⁵⁸ 对照组报告心脏不良事件或左室收缩功能异常的发生率更高。⁵⁵⁹ 两个治疗组健康相关性 QOL 无差异。⁵⁶⁰ PERUSE 研究中，既往未接受过任何全身治疗（内分泌疗法除外）的晚期 HER2 阳性乳腺癌患者 (n = 1436) 接受多西他赛、紫杉醇或 nab-紫杉醇联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗，直至疾病进展或出现无法接受的毒性。中位随访 52 个月后，初步结果表明，多西他赛、紫杉醇和 nab-紫杉醇的中位 PFS 相当（多西他赛、紫杉醇和 nab-紫杉醇的中位 PFS 分别为 19.6、23.0 和 18.1 个月）。⁵⁶¹ 含紫杉醇的方案神经病变高于含多西他赛的方案 (31% vs. 16%)，但发热性中性粒细胞减少症 (1% vs. 11%) 和粘膜炎 (14% vs. 25%) 较少。

II 期试验还发现帕妥珠单抗、帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗以及其它帕妥珠单抗、曲妥珠单抗与其它活性细胞毒类药物（如紫杉醇、长春瑞滨）联合方案的活性和耐受性。^{562,563,564} 关于帕妥珠单抗联合化疗（无曲妥珠单抗）的 III 期试验尚未见报道。

NCCN 专家组推荐将帕妥珠单抗加曲妥珠单抗联合一种紫杉烷类药物作为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者一线治疗的首选方案。将帕妥珠单抗加曲妥珠

单抗联合多西他赛作为 NCCN 1 类推荐，联合紫杉醇方案为 NCCN 2A 类推荐。

IV 期/复发 HER2 阳性乳腺癌的其他治疗方案

阿多-曲妥珠单抗依酯 (T-DM1)：T-DM1 是一种抗体-药物偶联物，可将曲妥珠单抗的 HER2 靶向特性与微管形成抑制剂 DM1（美坦辛衍生物）的细胞毒活性稳定结合。

III 期试验 (MARIANNE) 中，1095 例局部晚期或转移性乳腺癌患者随机分组，接受 T-DM1 一线治疗 ± 帕妥珠单抗，或曲妥珠单抗加一种紫杉烷类药物。主要终点为安全性及独立审查评估的 PFS。发现 T-DM1 与帕妥珠单抗的 PFS 不劣于曲妥珠单抗和一种紫杉烷类药物（分别为 15.2 和 13.7 个月；HR, 0.87; 97.5% CI, 0.69-1.08; $P = 0.14$ ）。⁵⁶⁵ T-DM1 单药治疗的 PFS 不劣于曲妥珠单抗加一种紫杉烷类药物（分别为 14.1 和 13.7 个月；HR, 0.91; 97.5% CI, 0.73-1.13; $P = 0.31$ ）。⁵⁶⁵ 曲妥珠单抗加一种紫杉烷类药物组、T-DM1 组和 T-DM1 加帕妥珠单抗组中 3-5 级不良事件的发生率分别为 54.1%、45.4% 和 46.2%。与曲妥珠单抗加一种紫杉烷类药物组中位健康相关性 QOL 为 3.9 个月相比，T-DM1 组中位数为 7.7 个月 (HR, 0.70; 95% CI, 0.57-0.86)，T-DM1 加帕妥珠单抗组中位数为 9 个月 (HR, 0.68; 95% CI, 0.55-0.84)，维持时间更长。⁵⁶⁵

MARIANNE 试验数据表明，T-DM1 和 T-DM1 加帕妥珠单抗不劣于且 QOL 优于曲妥珠单抗加紫杉烷，某些患者可能耐受性更好，⁵⁶⁵ 基于此，NCCN 专家组将 T-DM1 作为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的治疗选择之一。然而，帕妥珠单抗、曲妥珠单抗加一种紫杉烷类药物仍然是 HER2 阳性转移性疾病的首选一线方案，因为有数据表明其 OS 较曲妥珠单抗和一种紫杉烷类药物有所改善。仅不适合首选治疗的患者才可应考虑将 TDM-1 作为一线治疗。



一线曲妥珠单抗联合特定化疗⁵⁶⁶是 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的其他选择。随机试验表明，对于 HER2 阳性转移性疾病患者，其他药物（包括紫杉醇 ± 卡铂、⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁹多西他赛、⁵⁶⁷和长春瑞滨⁵⁶⁷）加用曲妥珠单抗可有获益。此外，这种情况下，曲妥珠单抗联合卡培他滨作为一线含曲妥珠单抗的方案也显示出疗效。^{570,571}NCCN 专家组认为，在转移性疾病情况下，接受曲妥珠单抗联合阿霉素/环磷酰胺化疗治疗的患者中，严重心脏功能不全的发生率为 27%，该比率过高，因此不适用于前瞻性临床试验范围之外的患者。^{566,571,572}

对于含曲妥珠单抗方案一线治疗期间出现疾病进展的患者，NCCN 专家组推荐继续 HER2 阻滞治疗。该推荐也适用于既往辅助治疗中曾有曲妥珠单抗暴露、之后诊断为 HER2 阳性转移性疾病的患者。几项试验已证实，含曲妥珠单抗方案治疗期间出现疾病进展的患者接受曲妥珠单抗继续治疗仍有获益。⁵⁷³⁻⁵⁷⁵但是，尚不清楚长期疾病控制的患者中曲妥珠单抗的最佳疗程。

帕妥珠单抗对一线治疗之外的患者依然有效。一项多中心、开放标签、单臂、II 期研究 (n = 66) 的结果表明，对于既往曲妥珠单抗治疗期间出现进展的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗有效且耐受性良好。⁵⁷⁶该试验报告客观缓解率为 24.2%（66 例患者中 16 例）。帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合治疗的中位 PFS 为 15.5 个月（范围为 0.9-17.0 个月；80% CI，18-31 个月）。⁵⁷⁶报告该组合用药的中位缓解持续时间为 5.8 个月（范围 2.9-15.3 个月）。⁵⁷⁶

为确定研究所见临床获益是帕妥珠单抗单药还是帕妥珠单抗与曲妥珠单抗共同作用的结果，一组在既往含曲妥珠单抗方案治疗期间出现疾病进展的患者队列 (n = 29) 接受了帕妥珠单抗单药治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。其中，疾病进展 (n = 17) 患者继续接受帕妥珠单抗并加用曲妥珠单抗。接受帕妥珠单抗单药治疗的 29 例患者报告客观缓解率和临床获益率分

别为 3.4% 和 10.3%，而在帕妥珠单抗治疗期间出现疾病进展后接受双重阻滞的患者中，客观缓解率和临床获益率为 17.6% 和 41.2%。⁵⁷⁷

根据 NCCN 专家组的意见，对于基于曲妥珠单抗治疗（无帕妥珠单抗）后出现疾病进展的患者，可以考虑含有曲妥珠单抗和帕妥珠单抗二者的方案 ± 细胞毒药物（如长春瑞滨或紫杉烷）作为一线治疗。需要进一步研究以确定 HER2 靶向治疗的理想给药顺序。

T-DM1 在二线治疗中也显示了活性。在随机、国际、多中心、开放标签、III 期研究 (EMILIA) 中，以曾接受过曲妥珠单抗和一种紫杉烷药物治疗的 HER2 阳性局部晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者为对象，对 T-DM1 与拉帕替尼联合卡培他滨方案的安全性和有效性进行了评估。⁵⁷⁸该研究的主要终点为 PFS、OS 和安全性。T-DM1 在主要终点 PFS 和 OS 方面均显示统计学显著改善。T-DM1 组 PFS（经独立审查评估）显著改善，中位 PFS 为 9.6 个月，而拉帕替尼加卡培他滨组为 6.4 个月；任何原因导致进展或死亡的 HR 为 0.65 (95% CI, 0.55-0.77; $P < 0.001$)。第一次中期分析时，T-DM1 同样显示 OS 显著改善。T-DM1 与拉帕替尼加卡培他滨相比，任何原因导致死亡的分层 HR 为 0.62 (95% CI, 0.48-0.81; $P = 0.0005$)。⁵⁷⁸拉帕替尼加卡培他滨的 3 级或 4 级不良事件发生率高于 T-DM1 组 (57% vs. 41%)。

T-DM1 组血小板减少症和血清转氨酶水平升高的发生率较高（频率 >25%），而拉帕替尼加卡培他滨组腹泻、恶心、呕吐和掌跖红斑的发生率较高。⁵⁷⁸

一项 II 期单臂研究中，以接受过多种治疗（包括 T-DM1）、病理诊断 HER2 阳性转移性乳腺癌的成人患者 (n = 184) 为对象，对 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（与拓扑异构酶 I 抑制剂偶联的 HER2 抗体）进行了评估。⁵⁷⁹中位随访 11.1 个月（范围为 0.7 至 19.9）之后，fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 中位缓解时间为 14.8 个月 (95% CI, 13.8-16.9)，中位 PFS 为 16.4 个月 (95% CI, 12.7 至未达到)。⁵⁷⁹最常



见的不良事件（≥3 级）为中性粒细胞减少症 (20.7%)、贫血 (8.7%)、恶心 (7.6%) 和疲劳 (6%)。⁵⁷⁹ 据报告，13.6% 的患者发生间质性肺病 (ILD)（1 或 2 级 10.9%；3 或 4 级 0.5%；5 级 2.2%）。基于该研究及美国 FDA 批准，NCCN 专家组将其作为 HER-2 阳性转移性疾病的一种选择，并指出，该方案适用于接受过 ≥2 线 HER2 靶向治疗的转移性疾病，但禁用于有 ILD 病史或活动性 ILD 患者。

对于含曲妥珠单抗治疗方案治疗后出现疾病进展的 HER2 阳性患者，可选择拉帕替尼联合卡培他滨或曲妥珠单抗。

一项 III 期研究中，以曲妥珠单抗治疗转移性疾病过程中耐药、既往在转移灶治疗或辅助治疗时使用过蒽环类和紫杉烷类治疗的晚期或转移性乳腺癌患者为对象，对拉帕替尼加卡培他滨与卡培他滨单药治疗进行了比较。⁵⁸⁰ 联合治疗组至进展时间较卡培他滨单药治疗组延长（8.4 个月 vs. 4.4 个月；HR, 0.49；95% CI, 0.34-0.71； $P < 0.001$ ）。单药治疗组患者出现疾病进展后可交叉至联合治疗组。这导致检验 OS 显著差异的效能不足；一项探索性分析表明，拉帕替尼加卡培他滨具有生存优势的趋势。⁵⁸¹ 分析报告，联合治疗组和单药治疗组的中位 OS 分别为 75.0 周和 64.7 周 (HR, 0.87；95% CI, 0.71-1.08； $P = 0.210$)。⁵⁸¹

一项 III 期临床试验中，将曲妥珠单抗联合治疗期间出现疾病进展、接受过多种治疗的转移性乳腺癌患者随机分组，接受曲妥珠单抗联合拉帕替尼或拉帕替尼单药治疗，结果表明，PFS 由 8.1 周延长至 12 周 ($P = 0.008$)。⁵⁸² OS 分析数据表明，拉帕替尼联合曲妥珠单抗可使中位生存期延长 4.5 个月，联合治疗组与拉帕替尼单药组的中位 OS 分别为 14 个月和 9.5 个月 (HR, 0.74；95% CI, 0.57-0.97； $P = 0.026$)。⁵⁸³ OS 分析中的改善包括最初分配接受单药治疗并在疾病进展时换用联合治疗的患者。⁵⁸³ 由于缺乏数据，专家组不推荐在曲妥珠单抗和拉帕替尼联合给药时加用化疗。

在一项 II 期试验中，纳入进行性、HER2 阳性疾病和脑转移（92% 接受 CNS 手术和/或放疗）患者 ($n = 49$)，⁵⁸⁴ 接受卡培他滨加来那替尼治疗，该药为酪氨酸激酶结构域 EGFR、HER2 和 HER4 的第二代不可逆 pan-HER TKI 抑制剂。根据既往拉帕替尼治疗将患者分层。联合治疗组拉帕替尼初治和经治患者的 CNS 客观缓解率分别为 49% (95% CI, 32%-66%) 和 33% (95% CI, 10%-65%)。⁵⁸⁴ 拉帕替尼初治患者中位 PFS 和 OS 为 5.5 和 13.3 个月，拉帕替尼经治患者中位 PFS 和 OS 为 3.1 和 15.1 个月。29% 的患者发生 3 级腹泻。⁵⁸⁴

前瞻性随机 III 期临床试验 (NALA) 中，将 HER2 阳性患者 ($n = 621$) 随机分组，接受来那替尼联合卡培他滨，或拉帕替尼加卡培他滨治疗，直至疾病进展。⁵⁸⁵ 所有入组患者均因转移性疾病接受了至少两线 HER2 靶向既往治疗。约 30% 的患者接受过 ≥3 线既往治疗。所有患者中，约有三分之一既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗。

ORR (32.8 % vs. 26.7%； $P = 0.1201$)、临床获益率 (44.5% vs 35.6%； $P = 0.0328$) 以及中位缓解持续时间（8.5 vs 5.6 个月）均以来那替尼组占优。来那替尼组较少患者需要因 CNS 转移干预治疗。来那替尼组进展风险降低 24% (HR 0.76；95% CI 0.63-0.93； $P = 0.0059$)。生存期无显著改善趋势。6 个月和 12 个月时，来那替尼 + 卡培他滨组 OS 率为 90.2% vs. 87.5%，而拉帕替尼联合卡培他滨组为 72.5% vs. 66.7% (HR = 0.88；95% CI 0.72-1.07； $P = 0.2086$)。NALA 试验中两组最常见的副作用为腹泻，但观察到来那替尼组发生率更高（任何级别腹泻分别为 83% vs. 66%；3/4 级腹泻分别为 24% vs. 13%）。

基于 NALA 试验的结果和最近的 FDA 批准，NCCN 在这种情况下将来那替尼加卡培他滨列为 2A 类选择。



复发或 IV 期 HR 阳性、HER2 阳性乳腺癌的全身治疗

以 HR 阳性、HER2 阳性肿瘤为特点的 IV 期或复发性疾病患者可以选择接受 HER2 靶向治疗作为其治疗计划的一部分。选择包括 HER2 靶向疗法联合化疗或单纯内分泌治疗，或联合 HER2 靶向治疗。与 HER2 靶向疗法联合化疗相比，单纯内分泌治疗或联合 HER2 靶向治疗的毒性较小。接受 HER2 靶向治疗和内分泌治疗的绝经前患者应接受卵巢抑制或切除。

对于 IV 期或 HR 阳性、HER2 阳性复发肿瘤绝经后患者，与单药 AI 相比，AI 加用曲妥珠单抗或拉帕替尼后 PFS 改善。

TAnDEM 研究中，转移性 HR 阳性和 HER2 阳性肿瘤的绝经后患者 (n = 207) 随机分组，接受阿那曲唑单药或阿那曲唑加曲妥珠单抗治疗。⁵⁸⁶ 联合治疗组使 PFS 较阿那曲唑单药治疗改善 (4.8 vs. 2.4 个月；HR 0.63, 95% CI, 0.47-0.84, $P = 0.0016$)。联合给药组毒性反应发生率较高（所有级别）：疲劳 (21% vs. 9%)、腹泻 (20% vs. 8%)、呕吐 (21% vs. 4%) 和发热 (18% vs. 7%)；两个治疗组中均罕见严重 (3/4 级) 毒性。

III 期试验 eLEcTRA 中，研究了曲妥珠单抗联合来曲唑对 HER2 阳性和 HR 阳性转移性乳腺癌患者 (n = 93) 的疗效和安全性。来曲唑组中位至进展时间为 3.3 个月，曲妥珠单抗加来曲唑组为 14.1 个月。结果与 TAnDEM 试验一致，但由于该试验患者人数较少，因此无统计学意义 (HR, 0.67; 95% CI, 0.35-1.29; $P = 0.23$)。⁵⁸⁷

一项 III 期针对 HER2 阳性、HR 阳性疾病绝经后患者 (n = 219) 的研究表明，与来曲唑单药治疗相比，拉帕替尼联合来曲唑线的一线治疗使疾病进展风险降低（中位 PFS, 8.2 个月 vs. 3.0 个月；HR, 0.71, 95% CI, 0.53-0.96; $P = 0.019$)。⁵⁸⁸ 来曲唑联合曲妥珠单抗治疗组 3 级或 4 级毒性发生率较高，包括腹泻 (10% vs. 1%) 和皮疹 (1% vs. 0%)。⁵⁸⁸

随机 II 期研究 (PERTAIN) 中，绝经后患者 (n = 258) 随机分组，接受帕妥珠单抗加曲妥珠单抗和一种 AI (阿那曲唑或来曲唑) 或曲妥珠单抗加一种 AI 一线治疗。三药联合治疗组 PFS 改善 (18.9 个月 vs. 15.8 个月；HR 0.65, 95% CI, 0.48-0.89)。⁵⁸⁹ 观察到曲妥珠单抗加帕妥珠单抗组 ≥ 3 级不良事件高于帕妥珠单抗单药治疗组 (50% vs. 39%)。值得注意的是，约有半数患者在开始内分泌治疗前 18 至 24 周接受了紫杉烷类诱导治疗。基于 PERTAIN 试验的结果，⁵⁸⁹ NCCN 专家组指出，如果使用化疗和曲妥珠单抗加帕妥珠单抗作为初始治疗，在停用化疗后，可在曲妥珠单抗加帕妥珠单抗基础上加用内分泌治疗。

ALTERNATIVE 试验中，HER2 阳性、HR 阳性转移性乳腺癌的绝经后患者 (n = 355) 随机分组，接受拉帕替尼加曲妥珠单抗加一种 AI、拉帕替尼加一种 AI、或曲妥珠单抗加 AI 但无化疗。⁵⁹⁰ 该试验中的所有患者均在辅助治疗中或因转移性疾病接受过曲妥珠单抗和内分泌治疗。AI 联合拉帕替尼加曲妥珠单抗治疗组 PFS 较曲妥珠单抗 (无拉帕替尼) 组显著延长 (11 个月与 5.7 个月；HR 0.62, 95% CI 0.45-0.88, $P = 0.0064$)。⁵⁹⁰ 联合治疗组与曲妥珠单抗或拉帕替尼单药治疗组相比，最常见的不良事件为腹泻 (69%, 9%, 51%)、皮疹 (36%, 2%, 28%)、恶心 (22%, 9%, 22%) 和甲沟炎 (30%, 0, 15%)。

NCCN 专家组将其他可用的内分泌治疗组合 (如氟维司群或他莫昔芬联合曲妥珠单抗) 纳入 HR 阳性、HER2 阳性转移性疾病的选择。主要在化疗加 HER2 治疗结束后，或者在少数惰性或无症状疾病患者中，基于继续 HER2 靶向疗法控制疾病的需求，考虑这些选择。适当内分泌治疗的选择取决于患者已经接受和/或进展时接受的药物。

携带种系 BRCA1/2 突变的复发或 IV 期疾病的全身治疗

所有乳腺癌患者中，约有 5% 携带种系乳腺癌易感基因 (BRCA) 突变，HER2 阴性疾病患者中这些突变的发生率更高。^{591,592}



NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

PARP 抑制剂: III 期试验 OlympiAD 中, 携带种系 BRCA 突变的转移性乳腺癌患者 (n = 302) 随机分组, 接受 PARP 抑制剂奥拉帕尼 (n = 205) 或医师选择 (n = 97) 的非铂类化疗 (卡培他滨、艾瑞布林或长春瑞滨)。⁵⁹³ 奥拉帕尼治疗组患者 PFS 较化疗组患者有所改善 [7.0 个月 vs. 4.2 个月; HR: 0.58; 95% CI: 0.43-0.80; $P < 0.001$]⁵⁹³ 该研究包括所有亚型, 即 HR 阳性、HER2 阴性和阳性疾病以及三阴性亚型。所有亚型均可见奥拉帕尼使 PFS 改善, 三阴性人群中最为明显。后续随访表明治疗组之间 OS 无统计学差异, 该研究效能也不足以对 OS 进行评估。奥拉帕尼与医生选择的治疗组中位 OS 分别为 19.3 个月和 17.1 个月 (HR 0.90, 95% CI 0.66-1.23; $P = 0.513$)。⁵⁹⁴ 奥拉帕尼组患者 QOL 明显好转。值得注意的是, 奥拉帕尼与医生选择的治疗方法相比, 转移时未接受过化疗的患者中位 OS 延长了 7.9 个月。⁵⁹⁴

III 期临床试验 EMBRACA 中, 对携带种系 BRCA 突变且既往无 PARP 抑制剂暴露的晚期乳腺癌患者进行随机分组, 接受他拉唑帕尼 (n = 287) 或医师选择的单药化疗 (n = 144)。⁵⁹⁵ 他拉唑帕尼组患者中位 PFS 较对照组延长 (分别为 8.6 个月 [95% CI, 7.2-9.3] 和 5.6 个月 [95% CI, 4.2-6.7]; 疾病进展或死亡的 HR, 0.54; 95% CI, 0.41-0.71; $P < 0.001$)。⁵⁹⁵

基于上述 III 期试验的结果, FDA 批准的两种 PARP 抑制剂奥拉帕尼和他拉唑帕尼被列种系 BRCA1/2 突变患者的 1 类首选方案。NCCN 专家组推荐, 对所有复发或转移性乳腺癌患者行种系 BRCA1/2 突变评估, 以确定适合接受 PARP 抑制剂治疗患者。尽管 FDA 规定奥拉帕尼和他拉唑帕尼适用于 HER2 阴性疾病, 但 NCCN 专家组支持其用于种系 BRCA1/2 突变相关的任何乳腺癌亚型。

铂类: III 期 TNT 临床试验中, 对多西他赛和卡铂用于三阴性乳腺癌患者 (n = 376) 一线治疗进行了比较。在未经选择的人群中, 卡铂并不比多西他赛更有效 (ORR, 31.4% vs. 34.0%; $P = 0.66$)。⁵⁹⁶ 卡铂对种系 BRCA1/2 突变

患者的疗效明显优于多西他赛 (ORR, 68.0% vs. 33.3%, 绝对差异 34.7%, $P = 0.03$)。⁵⁹⁶ 携带种系 BRCA1/2 突变的患者在接受卡铂治疗后 PFS 也有所改善 (中位 PFS 6.8 个月 vs. 4.4 个月), OS 未发现差异。然而, 肿瘤 DNA 中存在体细胞 BRCA 1/2 突变的患者似乎并无相同优势。

对于携带种系 BRCA1/2 突变的三阴性复发/IV 期乳腺癌患者, NCCN 专家组已将铂类药物 (顺铂和卡铂) 列为首选治疗方案。在这种情况下, 尚不清楚 PARP 抑制剂与铂类相比如何。

PD-L1 阳性、三阴性、复发或 IV 期疾病的全身治疗

随机试验 (IMpassion 130) 中, 转移时未接受治疗的三阴性乳腺癌患者 (n = 902) 随机分组, 接受程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 抑制剂阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇, 或安慰剂加白蛋白结合型紫杉醇。⁵⁹⁷

参加该试验的所有患者必须在随机分组之前至少 12 个月完成之前的化疗 (术前或辅助治疗), 并且在转移时未接受任何化疗。中位随访 12.9 个月时, 阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇组与安慰剂加白蛋白结合型紫杉醇组的 PFS 差异有统计学意义 (7.2 vs. 5.5 个月; 进展或死亡的 HR 0.80, 95% CI 0.69-0.92), OS 有改善趋势, 但无显著性 (21.3 vs. 17.6 个月; 死亡 HR, 0.84, 95% CI, 0.69-1.02)。⁵⁹⁷ 但是, 在预定 PD-L1 表达肿瘤患者的子集分析中, 阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗组 PFS (7.5 vs. 5 个月; HR 0.62, 95% CI 0.49-0.78) 以及 OS (25 个月 vs. 15.5 个月; HR 0.62, 95% CI 0.45-0.86) 均有统计学显著改善。⁵⁹⁷ 阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇组和安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇组分别有 48.7% 和 42.2% 的患者发生了 ≥ 3 级不良事件。接受阿特珠单抗治疗的患者更常见 3 级或 4 级神经病变 (5.5% vs. 2.7%)。接受阿特珠单抗治疗的患者中, 有 3 例治疗相关死亡, 与检查点抑制剂的其他研究一致。阿特珠单抗组和对照组因不良事件导致治疗中断率分别为 16% 和 8%。⁵⁹⁷ 肿瘤浸润免疫细胞中 PD-L1 阳性表达率 $\geq 1\%$ 与 PD-L1 抑制剂治疗效果更好相关。



⁵⁹⁸ 后续 18 个月随访分析证实了 PD-L1 表达肿瘤患者的 PFS 和 OS 获益。
⁵⁹⁹ 对于肿瘤浸润性免疫细胞中 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的晚期三重阴性乳腺癌患者，阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇被纳为首选治疗方案。

复发或 IV 期疾病的全身化疗

对于 HR 阴性肿瘤不仅仅局限于骨或软组织、有症状的内脏转移（无论 HR 或 HER 状态如何）、或者 HR 阳性肿瘤但对内分泌治疗耐药的患者，应给予全身化疗。

如治疗算法中所述，认为多种化疗方案都是合适的。与单药化疗相比，联合化疗的客观缓解率通常更高、至进展时间更长。然而，联合化疗与毒性增加有关，而生存获益极小。⁶⁰⁰⁻⁶⁰⁴ 此外，单药序贯治疗使降低剂量需求降低。因此，NCCN 专家组几乎未发现联合化疗优于单药序贯治疗的有力证据。因此，首选单药序贯治疗，联合治疗对临床进展迅速或需要快速控制症状和/或疾病的患者有用。

通常予一线治疗，直至进展或出现无法接受的毒性反应为止。应与患者协商确定哪些毒性不可接受并决定进一步细胞毒性治疗方案。疾病进展之前可能会因不良反应降低剂量并停止化疗。

NCCN 专家组推荐，考虑头皮冷却以减少接受化疗的患者因化疗所致脱发的发生率。关于头皮冷却的疗效数据主要来自辅助治疗，其还表明，含蒽环类药物治疗方案的疗效可能较差。⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁹

荟萃分析表明，延长治疗直至疾病进展，对 OS 产生有利影响。⁶¹⁰ 该分析包括 4 项涉及 666 例患者的研究，数据表明，化疗持续时间较长的患者与化疗周期有限的患者相比，中位 OS 增加了 23%（95% 置信区间 [CI] 9-38%， $P = 0.01$ ）。⁶¹⁰ 一项系统回顾表明，与化疗时间较短相比，化疗时间较长使 OS 略有升高 (HR, 0.91, 95% CI 0.84-0.99)、PFS 显著改善 (HR 0.66, 95% CI 0.6-0.72)。⁶⁰⁴

一项对 HER2 阴性晚期乳腺癌患者 ($n = 420$) 的最新研究表明，紫杉醇联合贝伐单抗一线间歇治疗并不逊色于持续治疗。间歇治疗与连续治疗的中位总 PFS 分别为 7.4 个月和 9.7 个月 (HR 为 1.17 (95% CI 0.88-1.57))。间歇治疗与连续治疗的中位 OS 分别为 17.5 个月和 20.9 个月，HR 为 1.38 (95% CI 1.00-1.91)。⁶¹¹

确定单个患者化疗持续时间通常取决于疗效和耐受性，应由主治医师与患者共同决定。

大多数患者适合多线全身治疗以减轻症状。在每次重新评估中，临床医生应在共同决策过程中评估正在进行治疗的价值、其他线全身治疗的风险与获益、患者体能状态以及患者意愿。

IV 期或复发转移性疾病的首选化疗方案

NCCN 专家组将化疗药物分为三类：首选、其他推荐和在某些情况下有用。治疗决策应个体化，并考虑既往治疗方法、既存合并症、疾病性质、毒性特征、患者意愿以及在某些情况下药物的获取情况。

NCCN 专家组推荐的首选单药包括紫杉烷类药物（紫杉醇）、蒽环类药物（阿霉素和脂质体阿霉素）、抗代谢药物（卡培他滨和吉西他滨）、微管形成抑制剂（艾日布林和长春瑞滨）、用于三阴性肿瘤和种系 BRCA 1/2 突变的铂类药物。

紫杉醇可以每周 (80 mg/m²) ⁶¹² 或每三周 (175 mg/m²) 给药。⁶¹³ 对比较每周和每 3 周紫杉烷方案用于晚期乳腺癌的随机对照试验进行了荟萃分析，结果表明，与紫杉醇每 3 周方案相比，每周方案可改善 OS (HR 0.78, 95% CI 0.67-0.89)。⁶¹⁴

阿霉素 (60-75 mg/m²) 每 3 周给药或 20 mg/m² 每周给药的 ORR 在 30% 至 47% 之间。⁶¹⁵⁻⁶¹⁸ 已证明脂质体阿霉素 (50 mg/m² 每 4 周给药) 与阿



霉素（60 mg/m² 每 3 周给药）的疗效相似。⁶¹⁹ 还证明其作为转移性乳腺癌患者的二线治疗也有效。⁶¹⁹ 脂质体阿霉素与阿霉素相比，给药频率降低，心脏毒性风险降低（7% vs. 26%, HR 3.16; 95% CI 1.58-6.31），恶心（37% vs. 53%）、呕吐（19% vs. 31%）、脱发（20% vs. 66%）和中性粒细胞减少症（4% vs. 10%）发生率均降低。⁶¹⁹ 但是，其掌跖红斑（48% vs. 2%）、口腔炎（22% vs. 15%）和粘膜炎（23% vs. 13%）发生率均高于阿霉素。⁶¹⁹

多项 II 期临床试验已证实卡培他滨作为转移性乳腺癌患者治疗选择的益处。接受卡培他滨治疗患者（n = 126）的一项研究结果表明，ORR 为 28%，中位 TTP 为 4.9 个月，中位 OS 为 15.2 个月（95% CI: 13.5-19.6 个月）。⁶²⁰ 另一项研究中，患者（n = 95）随机分组，接受卡培他滨或环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶（CMF）。⁶²¹ 卡培他滨单药治疗的 ORR 高于 CMF（30% vs. 16%）。两组的中位 TTP 和 OS 相似。⁶²¹

艾日布林是一种非紫杉类微管形成抑制剂，用于因转移性疾病接受过至少 2 种化疗方案治疗的转移性乳腺癌患者。既往治疗应包括在辅助治疗或转移性疾病治疗过程中使用过一种蒽环类药物和一种紫杉烷类药物。在一项 III 期试验中，将转移性乳腺癌患者（n = 762）按照 2:1 的比例随机分组，接受艾日布林或医师选择的治疗方案。与接受其他治疗组的患者（10.6 个月，9.3-12.5）相比，艾日布林组患者 OS（中位 13.1 个月，95% CI 11.8-14.3）改善，风险显著降低 19%，有统计学意义（HR 0.81, 95% CI 0.66-0.99; *P* = 0.041）。⁶²²

一项 III 期试验中，对艾日布林和卡培他滨用于转移性乳腺癌患者进行了比较，结果表明两种治疗的 OS 和 PFS 均相似。⁶²³ 艾日布林和卡培他滨的中位 PFS 时间分别为 4.1 和 4.2 个月（HR, 1.08; 95% CI, 0.93 to 1.25; *P* = 0.30），艾日布林与卡培他滨的 OS 分别为 15.9 个月和 14.5 个月；（HR 0.88, 95% CI 0.77-1.00）。⁶²³

除以上所述外，即使对于已接受过多种治疗的转移性乳腺癌患者，吉西他滨⁶²⁴ 和长春瑞滨单药治疗均有效。⁶²⁵⁻⁶²⁷

其他单药方案中，NCCN 专家组的推荐包括紫杉烷类药物（多西他赛、⁶²⁸ 白蛋白结合型紫杉醇⁶²⁹⁻⁶³¹）、蒽环类药物（表柔比星⁶³²）和伊沙匹隆⁶³³⁻⁶³⁵ 作为其他推荐方案。

已在几项转移性乳腺癌患者的 II 期临床试验中对伊沙匹隆单药治疗进行了评估：蒽环类药物化疗经治患者的一线治疗；⁶³³ 对紫杉烷类耐药的转移性乳腺癌患者；⁶³⁴ 对一种蒽环类、一种紫杉烷类和卡培他滨耐药的晚期乳腺癌患者。⁶³⁵ II 期试验中，一线治疗的客观缓解率、中位缓解持续时间和中位 OS 持续时间分别为 41.5%（95% CI, 29.4%-54.4%）、8.2 个月（95% CI, 5.7-10.2 个月）和 22.0 个月（95% CI, 15.6-27.0 个月）；⁶³³ 紫杉烷类耐药患者分别为 12%（95% CI, 4.7%-26.5%）、10.4 个月和 7.9 个月；⁶³⁴ 既往接受过蒽环类、紫杉烷类和卡培他滨治疗的患者分别为 11.5%（95% CI, 6.3%-18.9%）、5.7 个月和 8.6 个月。⁶³⁵ 在 Perez 等人的研究中，⁶³⁵ 3/4 级治疗相关毒性包括周围感觉神经病（14%）和中性粒细胞减少症（54%）。

NCCN 专家组将联合化疗方案纳入在某些情况下有用。联合方案的选择包括阿霉素/环磷酰胺（AC）；^{636,637} 表柔比星/环磷酰胺（EC）；⁶³⁸ 多西他赛和卡培他滨；⁶⁰² 吉西他滨和紫杉醇（GT）；⁶³⁹ 环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶（CMF）；⁶⁴⁰ 吉西他滨/卡铂；⁶⁴¹⁻⁶⁴³ 卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇；⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶ 以及紫杉醇/贝伐单抗。⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹

对于所含的双药治疗方案，随机 III 期试验表明，一线 AC 治疗的 ORR 范围为 47% 至 54%，OS 约为 20 个月。^{636,637} III 期试验报告一线 EC 的 ORR 为 55%，PFS 为 7.1 个月，OS 为 14 个月。⁶³⁸ III 期试验报告一线卡培他滨/多西他赛的 ORR 为 53%，至进展时间为 11 个月。⁶⁵⁰ 另一项 III 期临床试验中，比较了卡培他滨/多西他赛二线治疗对蒽环类药物经治患者的疗效和耐受性，结果表明，在至疾病进展时间（HR, 0.652; 95% CI,



0.545-0.780; $P = 0.0001$; 中位数: 6.1 个月 vs. 4.2 个月)、OS (HR: 0.775; 95% CI: 0.634-0.947; $P = 0.0126$; 中位数: 14.5 个月 vs. 11.5 个月) 和 ORR (42% v 30%, $P = 0.006$) 方面的疗效均优于多西他赛单药治疗。⁶⁰²

已证明含铂类或紫杉烷类的联合化疗方案对转移性三阴性乳腺癌患者有效。一项随机 II 期研究中, 以既往接受过不多于 2 种化疗的三阴性乳腺癌患者为对象, 对吉西他滨/卡铂加用伊尼帕利布与吉西他滨/卡铂方案进行了比较。两组 ORR 相似, 吉西他滨/卡铂为 30.2% (95% CI, 24.6-35.8),⁶⁴¹ 吉西他滨/卡铂组中位 OS 为 11.1 个月 [HR, 0.88 (95% CI, 0.69-1.12)]。⁶⁴¹

多项 II 期研究对紫杉醇/卡铂作为转移性乳腺癌患者一线治疗药物的疗效进行了评估, 并发现这种情况下该联合方案是一种有效的治疗选择。^{645,646} 随机试验 tnAcity 中, 以转移性三阴性乳腺癌患者为对象, 对一线白蛋白结合型紫杉醇加卡铂、白蛋白结合型紫杉醇加吉西他滨、吉西他滨加卡铂的疗效和安全性进行了评估。⁶⁴⁴ 该试验的结果表明, 白蛋白结合型紫杉醇加卡铂组中位 PFS 较白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨 (8.3 vs. 5.5 个月; HR, 0.59 [95% CI, 0.38-0.92]; $P = 0.02$) 或吉西他滨/卡铂 (8.3 个月 vs. 6.0 个月; HR, 0.58 [95% CI, 0.37-0.90]; $P = 0.02$) 显著延长。白蛋白结合型紫杉醇加卡铂的中位 OS 也较白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨 (16.8 vs. 12.1 个月; HR, 0.73 [95% CI, 0.47-1.13]; $P = 0.16$) 或吉西他滨/卡铂 (16.8 vs. 12.6 个月; HR, 0.80 [95% CI, 0.52-1.22]; $P = 0.29$) 延长。ORR 分别为 73%、39% 和 44%。⁶⁴⁴

进行了一系列试验, 试图确定贝伐单抗在转移性乳腺癌治疗中的作用。E2100 试验中, 722 例复发或转移性乳腺癌患者随机分组, 接受紫杉醇一线化疗 ± 贝伐单抗。⁶⁴⁷ 该试验发现, 贝伐单抗加紫杉醇的 PFS 优于紫杉醇单药治疗 (11.8 个月 vs. 5.9 个月; HR 0.60; $P < 0.001$)。一项类似试验招募了 736 例患者并随机分组, 接受多西他赛和贝伐单抗或多西他赛和

安慰剂治疗。⁶⁵¹ 该试验同样发现, 含贝伐单抗组的 PFS 延长 (10.1 个月 vs. 多西他赛单药 8.2 个月; HR 0.77; $P = 0.006$)。另一项试验 RIBBON-1 中, 贝伐单抗分别与卡培他滨、一种紫杉烷类药物 (多西他赛、nab-紫杉醇)、蒽环类药物 (FEC、CAF、AC 或 EC) 联合使用, 或仅给予相同的化疗。该试验的结果表明, 贝伐单抗联合卡培他滨 (8.6 个月 vs. 5.7 个月; HR, 0.69; $P < 0.001$)、联合紫杉醇或蒽环类药物 (9.2 个月 vs. 8.0 个月; HR, 0.64; $P < 0.001$) 组的 PFS 显著延长, 有统计学意义。^{648,649} III 期 CALGB 40502 试验的子集分析中, 对于转移性三阴性乳腺癌患者 ($n = 201$), 白蛋白结合型紫杉醇联合贝伐单抗一线治疗的中位 PFS 为 7.4 个月。⁶⁵²

NCCN 专家组指出, 由于医疗上需要 (即超敏反应), 白蛋白结合型紫杉醇可以代替紫杉醇或多西他赛。如果替代紫杉醇或多西他赛每周给药, 则 nab-紫杉醇的每周剂量不应超过 125 mg/m²。

上述随机试验的数据表明, 一线或二线化疗药物加贝伐单抗可在一定程度上改善至进展时间和缓解率。不同细胞毒药物对至进展时间的影响可能有所不同, 贝伐单抗联合紫杉醇每周给药的影响最明显。无论是单独分析还是对试验进行荟萃分析, 上述研究无一显示 OS 或 QOL 增加。⁶⁵³ 因此, NCCN 专家组将贝伐单抗与紫杉醇联合方案作为仅在特定情况下有用的选项。

列为转移患者选项的唯一三联疗法为 CMF。在一线治疗情况下将该方案与卡培他滨单药治疗进行了比较, 结果表明 ORR 和 PFS 相似。⁶⁴⁰ 然而, 与卡培他滨相比, CMF 使 OS 缩短 (中位数, 22 个月 vs. 18 个月; HR 0.72, 95% CI, 0.55-0.94)。

在某些情况下有用的 IV 期疾病的其他靶向治疗

神经源性原肌球蛋白受体激酶 (NTRK) 基因融合见于几种罕见的癌症类型, 如乳腺或唾液腺的分泌性癌和婴儿纤维肉瘤, 不常见于一些常见癌症, 如黑色素瘤、甲状腺、肺和结肠的神经胶质瘤和癌。⁶⁵⁴ 可通过荧光原



位杂交 (FISH)、二代测序 (NGS) 或聚合酶链反应 (PCR) 确定 *NTRK* 融合。拉罗替尼⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁷ 和恩曲替尼是^{657,658} 两种 *NTRK* 抑制剂，已获美国 FDA 批准，用于治疗携带 *NTRK* 基因融合、无已知获得性耐药突变，缺乏令人满意的替代疗法，或者在治疗后出现进展的实体瘤。如果复发/IV 期乳腺癌患者就诊时存在 *NTRK* 融合，如果无令人满意的替代疗法或治疗后出现进展，则可以选择 *NTRK* 抑制剂治疗。

派姆单抗已获得美国 FDA 批准，用于治疗无法切除或转移、高微卫星不稳定性 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR)、既往治疗后出现进展且无令人满意的替代治疗方案的实体瘤患者。⁶⁵⁹⁻⁶⁶¹ 经商业化检测确定，对于经过多种治疗的转移性乳腺癌和肿瘤突变负荷高 (≥9 个突变/兆碱基) 的患者，派姆单抗显示了抗肿瘤活性。⁶⁶² 如果复发/IV 期乳腺癌患者就诊时肿瘤存在 MSI-H/MMR 突变，在既往治疗后出现进展，且无令人满意的替代治疗选择，则可以选择派姆单抗治疗。

转移性疾病的监测

转移性乳腺癌的治疗监测涉及各种检查评估，并需要临床医师综合各种形式的信息以确定治疗的效果以及毒性的可接受程度。这些信息包括来自患者直接观察的信息，其中包括患者报告的症状、体能状态、体重变化和体格检查；实验室检查（如碱性磷酸酶、肝功能、血细胞计数和血钙等）；放射影像学检查；功能成像；并酌情行肿瘤标志物检查。这些评估的结果通常划分为治疗缓解、持续缓解、病情稳定、疾病状况不明或疾病进展。临床医师通常必须评估并权衡多种不同形式的信息，并与患者一同确定疾病是否被控制以及治疗毒性是否可以接受。有时，个别信息可能会与疾病缓解互相矛盾，因此临床判断以及患者意见至关重要。

NCCN 专家组推荐使用广泛接受的报告缓解、疾病稳定和疾病进展情况的标准，如 RECIST 标准⁶⁶³ 和 WHO 标准。⁶⁶⁴ 专家组还推荐始终使用相同评

估方法。例如，最初由胸部诊断性 CT 扫描发现的异常应通过复查胸部诊断性 CT 扫描进行监测。

监测的最佳频次尚不清楚，主要取决于乳腺癌临床试验中采用的监测策略。算法中标题为*转移性疾病的监测原则*页面提供了一张表格，其列出了监测频次和类型的一般推荐，用于新治疗开始前的基线评估、监测细胞毒化疗和内分泌治疗的效果以及出现疾病进展证据时的评估。专家组在脚注中指出，对于疾病长期稳定的患者，监测频率可以降低。这些都只是指导原则，应通过临床判断针对患者个体加以修改，尤其是对于疾病长期稳定或缓解的患者。

乳腺癌 NCCN Guidelines 尚未将循环肿瘤细胞 (CTC) 或循环 DNA (ctDNA) 在转移性乳腺癌中的临床应用纳入疾病评估和监测。一线化疗 3 周后 CTC 持续升高患者的 PFS 和 OS 较差。⁶⁶⁵ 尽管 CTC 计数具有预后意义，但并未显示预测价值。前瞻性、随机、3 期临床试验 (SWOG S0500) 评估了 CTC 枚举计数在转移性乳腺癌患者中的临床应用。⁶⁶⁵ 根据研究结果，对于一线化疗 3 周后 CTC 持续升高的患者，换用另一种细胞毒疗法对 PFS 或 OS 均无影响。⁶⁶⁵



特殊情况

佩吉特氏病

佩吉特氏乳腺病是乳腺癌的一种罕见表现，其特征为 **NAC** 表皮出现肿瘤细胞。⁶⁶⁶ 最常见症状为乳晕湿疹、出血、溃疡和乳头瘙痒。由于疾病罕见以及易与其它皮肤疾病混淆，诊断经常延误。高达 80% 至 90% 的病例伴有乳房其它部位的肿瘤。⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹ 相关肿瘤不一定位于 **NAC** 附近，也可位于 **DCIS** 或浸润癌。

临床征象疑似佩吉特氏病的患者需要接受完整的病史问诊和体格检查以及诊断性乳腺影像学检查。对于影像学或检查发现的任何乳腺病变，均应根据[乳腺筛查和诊断 NCCN Guidelines](#) 进行评估。应对 **NAC** 的皮肤进行外科手术活检（包括全层表皮），且至少包含任何临床受累的 **NAC** 的一部分。**NAC** 活检结果呈佩吉特氏病阳性时，推荐行乳腺 **MRI** 确定疾病范围并探查其它病变。^{669,670}

尚无专门说明佩吉特氏病局部诊疗的 1 类数据。全身治疗以任何潜在癌症的分期和生物学特征为基础，并得到相关分期特异性乳腺癌治疗指南中引用证据的支持。

佩吉特氏病的传统治疗方法是全乳切除加腋窝淋巴结清扫。无论患者是否伴发相关乳腺肿瘤，全乳切除仍是一种适宜的治疗选择。⁶⁶⁸ 数据表明，在获得阴性切缘条件下切除所有深部乳腺癌病灶以及 **NAC** 的保乳手术联合术后全乳放疗可以达到满意的局部控制效果。⁶⁷¹⁻⁶⁷⁵ 无论是否存在伴发肿瘤，保乳性 **NAC** 切除加术后放疗的同侧乳腺癌复发风险与典型浸润性癌或原位癌在保乳手术联合术后放疗后的复发风险相当。

对于无伴发肿瘤（即无可触及的肿块或影像学异常）的佩吉特氏病，推荐实施保乳手术，包括切除全部 **NAC** 并实现其下乳腺组织切缘阴性。乳房其它部位出现伴发肿瘤时，手术包括切除 **NAC**、实现阴性切缘，并采用标准的

保乳技术切除周围肿瘤以实现阴性切缘。不必将 **NAC** 和外周肿瘤包含在同一手术标本中或通过单一切口切除。全乳切除仍然是合适的治疗选择。

如果临床检查、影像学评估和受累 **NAC** 全层皮肤活检后未发现浸润性癌的證據，对于伴有潜在 **DCIS** 的佩吉特氏病，在采用保乳治疗时可不进行 **ALN** 分期。因深部浸润性乳腺癌而接受保乳手术治疗时，应参照 **NCCN Guidelines** 中的[外科腋窝分期](#)一节实施腋窝手术。对于接受了全乳切除的病例，推荐对伴有浸润性病变的患者行腋窝分期，伴潜在 **DCIS** 而无浸润性疾病證據的患者也应考虑腋窝分期。这是因为乳房切除术标本的最终病理结果可能发现浸润性癌，而乳房切除术会使随后的前哨淋巴结活检无法进行。两项回顾性研究提供了證據，表明佩吉特氏病患者的前哨淋巴结检出准确度很高。^{676,677} 接受保乳手术治疗的患者应接受全乳放疗。如果伴浸润性乳腺癌并出现淋巴结受累，应当将照射野扩大至区域淋巴结，如[NCCN Guidelines 开始部分](#)中所述的任何乳腺癌。如果可行，应考虑对已切除的 **NAC** 区域和所有相关肿瘤切除区域行推量照射。

伴相关浸润性癌的患者发生转移的风险相当高。辅助全身治疗应根据肿瘤的分期实施。接受了保乳治疗但无相关癌症的患者或伴有 **ER** 阳性 **DCIS** 的患者应考虑接受他莫昔芬治疗以降低风险。伴相关浸润性癌的患者应根据分期和 **HR** 状态接受辅助全身治疗。



乳腺分叶状肿瘤

（亦称叶状肿瘤、分叶状囊性肉瘤）

乳腺分叶状肿瘤是罕见肿瘤，由基质和上皮两种成分组成。⁶⁷⁸ 分叶状肿瘤存在良性、交界性和恶性等亚型，但关于分型标准或生物学行为的预测尚无共识。⁶⁷⁹ 分叶状肿瘤的亚型对复发风险的影响似乎不及肿瘤切除手术的阴性切缘重要。很少能在切除活检/乳房肿瘤切除前诊断分叶状肿瘤。分叶状肿瘤发病年龄分布大于纤维腺瘤，但小于浸润导管癌和小叶癌，平均年龄为 40 岁。⁶⁸⁰ 分叶状肿瘤往往增长迅速，通常无痛。在超声检查和乳房 X 线摄片中，分叶状肿瘤通常表现为纤维腺瘤，FNA 细胞学检查甚或空芯针活检均不足以可靠鉴别分叶状肿瘤与纤维腺瘤。⁶⁸⁰ 因此对于临床上较大或生长迅速的纤维腺瘤，应考虑切除活检，以从病理上排除分叶状肿瘤。

Li-Fraumeni 综合征患者（*TP53* 种系突变，见[遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines](#)）罹患分叶状体肿瘤的风险增加。⁶⁸¹ 局部复发是分叶状肿瘤最常见的复发形式。最常见的远处复发发生在肺，可以为实性结节或薄壁空腔。

分叶状肿瘤（包括良性、交界性和恶性等亚型）的治疗为局部手术切除，阴性切缘应 ≥ 1 cm。乳房肿瘤切除术或部分乳房切除术是首选术式。仅当乳房肿瘤切除术或部分乳房切除术无法获得阴性切缘时才有必要行全乳切除术。⁶⁸² 由于分叶状肿瘤很少转移至 ALN，因此除非临床检查发现淋巴结病变，否则无需行外科腋窝分期或 ALN 清扫。⁶⁸³ 对于出现局部复发的患者，应行复发灶切除并且阴性切缘要宽。一些专家组成员推荐在切除局部复发灶后对残留乳腺和胸壁进行放疗，但该推荐仍存在争议（2B 类）。⁶⁸⁴

虽然大多数分叶状肿瘤的上皮成分呈 ER 阳性 (58%) 和/或 PR 阳性 (75%)，⁶⁸⁵ 但内分泌治疗在分叶状肿瘤治疗中的作用尚未经证实。同样，无证据表明辅助细胞毒性化疗可降低复发或死亡。对于少数出现全身复发（通常在肺）的患者，治疗应参照[软组织肉瘤 NCCN Guidelines](#) 的推荐。



妊娠期乳腺癌

妊娠同期发生乳腺癌是一种不常见的临床事件。加利福尼亚的一项注册研究中，每万例活产中诊断 1.3 例乳腺癌。⁶⁸⁶ 不幸的是，妊娠期乳腺癌最常见 ALN 阳性，且原发肿瘤较大。肿瘤在组织学上呈低分化，更常见 ER/PR 阴性，约 30% 呈 HER2 阳性。^{687,688} 由于患者和医师均未怀疑恶性肿瘤，因此通常会延迟诊断。

对疑似乳腺癌的孕妇的评估应包括体格检查，尤其要注意乳房和区域淋巴结。可安全进行带屏蔽的乳房 X 线摄片，据报告其准确性超过 80%。⁶⁸⁹ 可使用乳房和区域淋巴结超声评估病灶范围，也可引导活检。据报告，高达 100% 的妊娠期乳腺癌患者超声表现异常。⁶⁸⁹ 可行乳房和可疑淋巴结 FNA 活检，对可疑乳腺肿块进行细胞学评估。但是，首选方法是空芯针活检。这种方法提供了用于浸润性疾病组织学确认的组织，也为 HR 和 HER2 分析提供了足够组织。

可通过临床疾病分期指导妊娠乳腺癌患者的分期评估。应调整分期检查，以最大程度减少胎儿的放射暴露。对于临床淋巴结阴性的 T1-T2 肿瘤，应行胸部 X 线摄片（带屏蔽）、肝功能和肾功能评估以及 CBC 和血细胞分类。对于临床淋巴结阳性或 T3 乳房病灶的患者，除上述检查外，可行肝脏超声检查，并考虑胸部和腰椎 MRI 平扫筛查。证明有无转移可能改变治疗计划，并影响患者在继续妊娠方面的决定。妊娠评估应包括母胎医学咨询和先期孕母风险审查，如高血压、糖尿病以及既往妊娠并发症。通过超声评估手段进行胎儿生长发育和胎龄记录是适宜的。分娩日期估算将有助于全身化疗规划。此外，母胎医学咨询应包括关于继续或终止妊娠的咨询。妊娠期乳腺癌患者的咨询应包括对治疗选择的审查，其中包括乳房切除或保乳手术以及全身治疗。最常见的手术为改良根治术。但是，如果放疗可推迟至产后，也可能行保乳手术，⁶⁹⁰ 妊娠期间的保乳治疗似乎并未对生存产生不利影响。^{690,691} 在 25 孕周或更晚进行手术时，产科和产前专家必须到场，并在可存活胎儿急产情况下立即接手。

尽管仅有少量孤立的病例报告和小型回顾性研究对 SLN 活检用于妊娠患者进行了评估，^{692,693} 但尚未确定这种情况下手术的敏感性和特异性。因此，无足够数据支持推荐其用于妊娠患者。有关在妊娠中使用 SLN 活检的决定应个体化。一篇关于前哨淋巴结活检相对和绝对禁忌证的综述给出结论，前哨淋巴结活检不应用于 30 孕周以内的妊娠患者。⁶⁹⁴ 关于放射性示踪剂（例如锝 99m 硫胶体）的使用，仅有病例报告和胎儿辐射剂量估算的有限数据。⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁷ 妊娠期间不建议异硫蓝或亚甲蓝染料用于前哨淋巴结活检。

妊娠患者的全身化疗指征与非妊娠乳腺癌患者相同，但孕早期任何时间均不应给予化疗。妊娠方面获得经验最多的是蒽环类和烷化剂化疗。^{698,699} 已收集的宫内化疗暴露数据表明，孕早期胎儿畸形的风险最大。^{700,701} 妊娠中晚期的胎儿畸形风险约为 1.3%，与妊娠期间无化疗暴露的胎儿无异。如果开始全身治疗，应该在每个化疗周期之前进行胎儿监测。35 孕周后或计划分娩的 3 周内不应进行妊娠期化疗，以避免分娩时发生血液学并发症。单机构前瞻性研究数据表明，FAC 化疗（5-FU 500 mg/m² IV，D1、D4；阿霉素 50 mg/m²，72 小时静脉输注；环磷酰胺 500 mg/m² IV，D1）在妊娠中期和晚期是相对安全的。⁶⁹⁹ 据 Gwyn 等人报告，分娩时的中位胎龄为 38 周，50% 以上患者经阴道分娩，无胎儿死亡。⁶⁸⁷ 该经验的更新报告了 57 例在辅助或新辅助治疗中接受 FAC 治疗的患者情况。57 例活产。父母/监护人调查报告了 40 名儿童的健康状况。1 例儿童患唐氏综合征，2 例先天性畸形（马蹄内翻足、先天性双侧输尿管返流）。据报告这些儿童身体健康，在学校顺利成长。^{699,702} 昂丹司琼、劳拉西泮和地塞米松可用作化疗前止吐方案的一部分。

妊娠期间使用紫杉烷的数据有限。⁷⁰³⁻⁷⁰⁶ 如果使用，NCCN 专家组推荐，如果疾病状态提示有临床指征，在孕早期后可采用紫杉醇每周给药方案。妊娠期间使用曲妥珠单抗仅有病例报告。⁷⁰⁷⁻⁷¹⁴ 这些病例报告大部分表明曲妥珠单抗用药发生羊水过少或无羊水；1 例发生胎儿肾功能衰竭。如果另有曲妥



珠单抗的使用指征，应在产后期给药；专家组不推荐在妊娠期间使用曲妥珠单抗。

仅有一份关于乳腺癌治疗期间孕早期拉帕替尼暴露的病例报告，报告称顺利分娩健康女婴。⁷¹⁵

妊娠期间禁止内分泌治疗和放疗。因此，如有指征，内分泌治疗和放疗应在产后期开始。

在每次随诊以及为患者做出每个治疗决定时，肿瘤科医师和母婴医学专科医师之间的沟通都必不可少。



炎性乳腺癌

炎性乳腺癌 (IBC) 是一种罕见的侵袭性乳腺癌，估计占美国乳腺癌病例的 1% 至 6%。^{716,717} IBC 是一项临床诊断，要求乳房 1/3 或以上面积皮肤的充血水肿（橘皮征）。

IBC 通常为 HR 阴性，HER2 阳性比例高于常见的乳腺导管癌。IBC 基因表达谱研究表明，IBC 存在所有亚型，但基底型和 HER2 过表达型更常见。⁷¹⁸⁻⁷²¹ 按照 AJCC 癌症分期手册第 7 版，根据淋巴结受累情况和是否有远处转移，IBC 分为 IIIB 期、IIIC 期或 IV 期乳腺癌。根据定义，即使乳腺中无特别明显肿块，IBC 的原发性肿瘤也被归为 T4d。影像学检查可观察到皮肤增厚，部分病例还可见到深部肿块。尽管使用了“炎性”这一术语，但 IBC 的特征性临床表现为肿瘤栓子堵塞了真皮淋巴管所致。虽然需要活检以评估乳腺组织中及真皮淋巴管内肿瘤的存在情况，但 IBC 的诊断是基于其临床表现，真皮淋巴管受累并非诊断之必需，也不足以单独诊断该病。^{722,723} 鉴别诊断包括乳腺蜂窝织炎和乳腺炎。

过去 IBC 常被归于局部晚期乳腺癌总条目下。越来越多的证据表明，与非炎性局部晚期乳腺癌相比，IBC 患者可能预后更差，⁷²⁴⁻⁷²⁶ 发病时也更年轻。⁷²⁷

NCCN 专家组承认，需要开展针对 IBC 遗传特征的研究，以便更明确地将 IBC 作为一个病种进行定义并优化治疗措施。^{728,729} 但是，现在证据已能够为诊断 IBC 的患者提供检查和治疗的独立指南。

T4d、N0-N3、M0 期

检查

应由多学科团队对临床/病理诊断为 IBC 但无远处转移的患者（T4d、N0-N3、M0 期）进行全面分期评估。

检查推荐包括完整的病史问诊和体格检查，以及 CBC 和血小板计数。

应进行病理检查并在化疗前确定肿瘤 HR 和 HER2 状态。HER2 对于确定哪些 IBC 患者会因 HER2 靶向治疗获益具有预测作用。NCCN 专家组支持采用 CAP 病理报告规范 (www.cap.org)，并采纳 ASCO CAP 对 HER2 检测质量控制性能及 IHC 和 ISH 结果解读的建议。⁷³⁰

影像学检查有助于影像引导下活检、勾画局域病变并确定远处转移。对所有疑似 IBC 患者的评估必须包括诊断性双侧乳房 X 线摄片，必要时加行超声检查。乳腺 MRI 作为备选。

对无症状患者是否存在远处转移的评估检查包括 LFT、骨扫描或氟化钠 PET/CT（2B 类），以及胸部、腹部和盆腔诊断性 CT 成像（2B 类；如有肺部症状，则胸部诊断性 CT 为 2A 类）。

在标准影像学检查结果不明确或可疑的情况下，FDG PET/CT 可能是最有用的检查措施。但是，有限的证据表明 PET/CT 可能是 IBC 标准影像学检查的有用补充，因为此类患者区域淋巴结受累和疾病远处播散的风险较高。^{109,110,731,732} 然而，对于 FDG PET/CT 扫描或其他影像学检查方法发现的不明确或可疑部位，应尽可能行活检以证实 IV 期疾病的可能性。FDG PET/CT 为 2B 类推荐。专家组一致认为，FDG PET/CT 可以与诊断性 CT 同时进行。如果进行了 FDG PET/CT 和诊断性 CT 检查，并且两者均明确表明存在骨转移，则无需行骨扫描或氟化钠 PET/CT 检查。

如果根据[遗传/家族高风险评估：乳腺癌和卵巢癌](#)定义，认为患者存在遗传性乳腺癌的高风险，则推荐进行遗传咨询。

治疗

IBC 患者的治疗应采取综合模式治疗手段，⁷¹⁶ 包括术前全身治疗序贯手术（乳房切除）和放疗。



术前化疗

由于 IBC 是一种罕见疾病，因此尚无评估 IBC 最佳全身治疗的大型随机试验。全身治疗推荐的依据基于回顾性分析、小型前瞻性研究以及非 IBC 的局部晚期乳腺癌的数据。

一项回顾性分析表明，对于 IBC 患者，术前全身治疗序贯乳房切除术优于单纯术前全身治疗的获益，其报告联合治疗组局部复发率较低、疾病特异性生存期更长。⁷³³德州大学 M.D. 安德森癌症中心进行了一项为期 20 年的 IBC 患者大型回顾性研究，结果表明，在基于阿霉素的化疗初始治疗后序贯局部治疗（即放疗或乳房切除术，或两者合用）加额外术后化疗，其 15 年 DFS 率为 28%。⁷³⁴

一项回顾性研究表明，在基于蒽环类药物的方案中加用一种紫杉烷类药物，可改善 ER 阴性 IBC 患者的 PFS 和 OS。⁷³⁵一项系统性回顾分析发现了术前治疗强度与 pCR 可能性之间存在相关性的证据。⁷³⁶一项研究中，经细胞学确认 ALN 转移的 IBC 患者接受基于蒽环类药物化疗 ± 一种紫杉烷类药物，结果表明，与仅接受基于蒽环类治疗的患者相比，蒽环类药物与紫杉烷类药物联合治疗组更多患者实现 pCR。此外，ALN 达到 pCR 的患者，其 OS 和 DFS 优于存在残留腋窝病变的患者。⁷³⁷

NCCN 专家组推荐将基于蒽环类药物的方案 ± 紫杉烷类术前全身治疗用于 IBC 患者的初始治疗。专家组还推荐在乳房切除术前完成既定化疗。如果化疗未在术前完成，则应在术后完成。

靶向治疗

推荐所有 HR 阳性的 IBC 患者在完成既定术前全身治疗后序贯接受内分泌治疗。

HER2 阳性 IBC 与不良预后相关。^{720,738}对于 HER2 阳性疾病的患者，在初始全身化疗中加用曲妥珠单抗可提高缓解率。⁷³⁹⁻⁷⁴³一项前瞻性研究中，包

括 IBC 在内的局部晚期乳腺癌患者随机分组，接受基于蒽环类药物新辅助化疗 ± 曲妥珠单抗治疗 1 年，结果表明，加用曲妥珠单抗后，缓解率和无事件生存率显著提高。⁷³⁹NCCN 专家组推荐在化疗方案中纳入曲妥珠单抗作为 HER2 阳性患者的推荐化疗。尚无可用数据指定曲妥珠单抗的最佳治疗持续时间，特别是对于 IBC 患者。但是，根据现有数据，⁷³⁹专家组推荐曲妥珠单抗持续治疗的最长时间为 1 年。

小型 II 期试验结果表明，其他 HER2 靶向药物（如拉帕替尼和帕妥珠单抗）在 IBC 中实现了临床获益。^{260,744}纳入 IBC 患者的 NEOSPHERE 试验结果表明，采用含帕妥珠单抗的方案治疗后 pCR 升高。因此，NCCN 专家组在脚注中指出，HER2 阳性 IBC 患者可在术前应用含帕妥珠单抗的治疗方案。²⁶⁰

确定 IBC 对新辅助化疗的反应应该综合体格检查和放射学评估。

手术

临床/病理诊断为 IBC 的患者始终应在手术前接受化疗。多年来，众所周知，接受手术作为初始治疗的 IBC 患者预后较差。⁷⁴⁵对于 IBC 患者，SLN 清扫不是评估 ALN 的可靠方法。⁷⁴⁶IBC 患者采用保乳手术治疗的美观效果不佳，而且有限的数据提示，保乳手术的局部复发率可能高于乳房切除术。不推荐 IBC 患者采用保乳治疗。

NCCN 专家组推荐乳房切除术并 I/II 级 ALN 清扫用于新辅助化疗有效的患者。对于已接受改良根治性乳房切除术的 IBC 患者，NCCN 专家组将延迟乳房重建列为一种推荐选择。乳房切除术后立即行乳房重建可能会对乳房切除术后放疗的结局带来不良影响。⁷⁴⁷

对于术前全身治疗无效的 IBC 患者，一般不推荐行乳房切除术。这些患者应考虑追加全身化疗和/或术前放疗。该二次治疗有效的肿瘤患者应接受乳房切除术和上述后续治疗。



放疗

乳房切除术后，推荐在既定化疗结束后行放疗。

对于 IBC 患者，局域淋巴结受累的可能性很高。为降低局部复发风险，专家组推荐对胸壁和锁骨上区行放疗。如果临床或病理证实内乳淋巴结受累，放疗应覆盖内乳淋巴结。如果临床或病理未提示内乳淋巴结受累，则由经治肿瘤放疗科医师决定是否将内乳淋巴结纳入放疗区内（3 类）。对于 HER2 阳性疾病，曲妥珠单抗可与放疗同时使用。

IV 期或复发性 IBC

IV 期或复发性 IBC 患者应根据复发/IV 期乳腺癌的指南进行治疗（见[乳腺癌 NCCN Guidelines](#)）。

腋窝乳腺癌

表现为腋窝转移的隐匿性乳腺癌是一种少见的疾病，给诊断和治疗带来挑战。支持腋窝乳腺癌患者的治疗推荐证据来自涉及少数患者的有限回顾性研究⁷⁴⁸⁻⁷⁵⁰（另见提及的参考文献）。尽管来自不明原发肿瘤的腋窝转移灶患者的治疗通常包括乳房切除术与腋窝淋巴结清扫，但也有部分患者经腋窝淋巴结清扫序贯放疗后得到成功治疗。^{749,750}

疑似隐匿性原发乳腺癌的患者通常在进行初始活检（空芯针活检 [首选] 和/或 FNA）后就诊于肿瘤科医师处。对活检材料的准确病理学评估至关重要。因此，必须咨询病理科医生以确定可用的活检材料是否足够，或者是否需要其他活检材料（如空芯针、切开或切除活检）以提供准确和全面的诊断。

可能原发性乳腺癌的检查

乳腺 MRI 有助于确定隐匿性乳腺癌，并可以帮助选择最有可能因乳房切除术获益的患者。⁷⁵¹ 例如，一项纳入 40 例经活检证实腋窝乳腺癌、乳房 X 线摄片呈阴性或结果不明患者的研究中，70% 的患者经 MRI 检查发现

了原发乳腺病灶。⁷⁴⁹ 此外，7 例 MRI 检查呈阴性的患者随后接受了 ALN 清扫和全乳放疗，中位随访 19 个月时，无局部复发的证据。

[原发隐匿性肿瘤 NCCN Guidelines](#) 为疑似腋窝肿块而无任何原发肿瘤征象的患者提供了诊断和初始检查指导。这类患者中，一小部分的原发肿瘤可能位于乳腺腋尾部。在女性患者中，腺癌伴腋窝淋巴结和纵膈淋巴结阳性高度提示乳腺原发。在患者中，锁骨上淋巴结、胸部、腹膜、腹膜后、肝、骨或脑的腺癌可能也指示原发性乳腺癌。该指南建议对此类患者行乳房 X 线摄片和乳腺超声检查。

推荐行免疫组化标志物检测，包括 ER/PR 和 HER2。ER/PR 水平升高为乳腺癌诊断提供了强有力的证据。⁷⁵² 当乳房 X 线摄片和超声检查不足以评估疾病程度时，对于存在乳腺癌组织病理学证据的患者，应考虑行乳腺 MRI 检查。MRI 检查对于乳腺组织致密、腋窝淋巴结阳性、疑似隐匿性原发性乳腺肿瘤的患者或评估胸壁情况时尤其有用。⁷⁵³ 已证明乳腺 MRI 有助于发现隐匿性原发乳腺癌患者的原发部位，也可允许部分患者使用乳房肿瘤切除取代全乳切除，从而实现保乳治疗。^{749,754} 在一份报告中，无论乳腺密度如何，在表现为腋窝转移的患者中，大约半数原发部位为 MRI 检查发现。⁷⁵⁵

[原发隐匿性肿瘤 NCCN Guidelines](#) 也为诊断腋窝淋巴结腺癌（或非特指型癌）且无原发乳腺病灶证据的患者推荐了额外检查，包括胸部和腹部 CT 检查，以评估远处转移证据。特别推荐行乳腺 MRI 和超声检查。还应该进行腋窝超声检查。

可能原发性乳腺癌的治疗

对于 MRI 检查呈乳腺病变阳性的患者，应行超声或 MRI 引导下活检评估，并根据乳腺癌的临床分期接受治疗。MRI 检查结果阴性患者的治疗推荐基于淋巴结状态。对于 T0、N1、M0 疾病患者，选项包括乳房切除术加腋窝淋巴结清扫或腋窝淋巴结清扫联合全乳放疗 ± 淋巴结放疗。根据



针对 II 期或 III 期疾病的推荐，行全身化疗、内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗。对于 T0、N2-N3、M0 疾病患者，应考虑新辅助化疗、曲妥珠单抗治疗和内分泌治疗，其后对于局部晚期疾病患者实施腋窝淋巴结清扫和乳房切除术。

总结

非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗选择复杂而多样。在许多情况下，患者和医师有责任共同在可行的备选方案中探讨并选择最合适的治疗方案。除了极少数例外，这些指南中的评估、治疗和随访推荐均基于过去和现有临床试验的结果。但是，乳腺癌的治疗尚无法达到使治疗效果最大化、或使毒性和毁容后果最小化的最优临床情形。因此，患者/医师参与前瞻性临床试验不仅能保证患者接受最新的癌症治疗，而且有助于改善治疗预后。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2022;72:7-33. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>.

2. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.

3. <http://www.cap.org>. Accessed April, 2022. 4. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31928354>.

5. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. J Natl Cancer Inst 2010;102:627-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>.

6. Stackiewicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. Isr Med Assoc J 2010;12:290-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>.

7. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. BMC Cancer 2010;10:653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>.

8. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. J Cancer 2011;2:232-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>.

9. Cobleigh MA, Anderson SJ, Siziopikou KP, et al. Comparison of Radiation With or Without Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy: A Phase III Clinical

Trial. Journal of Clinical Oncology 2021;39:2367-2374. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.02824>.

10. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693177>.

11. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? Ann Surg Oncol 2010;17:2395-2400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217259>.

12. Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? Ann Surg Oncol 2012;19:3270-3274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911365>.

13. Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation. Ann Surg Oncol 2014;21:1552-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385207>.

14. Lam DL, Smith J, Partridge SC, et al. The impact of preoperative breast MRI on surgical management of women with newly diagnosed Ductal Carcinoma In Situ. Acad Radiol 2020;27:478-486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31281083>.

15. Chou SS, Romanoff J, Lehman CD, et al. Preoperative Breast MRI for Newly Diagnosed Ductal Carcinoma in Situ: Imaging Features and Performance in a Multicenter Setting (ECOG-ACRIN E4112 Trial). Radiology 2021;301:66-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34342501>.

16. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol



2006;24:3381-3387. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.

17. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864166>.

18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>.

19. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-9102. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.

20. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-533. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683002>.

21. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.

22. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>.

23. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605856>.

24. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-1252. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250350>.

25. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009;18:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447038>.

26. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291673>.

27. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834064>.

28. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of Radiotherapy With Survival in Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ With Lumpectomy or Mastectomy. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646103>.

29. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015>.

30. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving



surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>.

31. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>.

32. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426672>.

33. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358936>.

34. King MT, Link EK, Whelan TJ, et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:685-698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203696>.

35. Chua BH, Link E, Kunkler I, et al. Abstract GS2-04: A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *Cancer Research* 2021;81:GS2-04-GS02-04. Available at: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-GS2-04>.

36. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:405-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687650>.

37. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ.

World J Surg Oncol 2008;6:61-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564426>.

38. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635094>.

39. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320383>.

40. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-5324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826126>.

41. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39:3574-3582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34406870>.

42. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;394:2155-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813636>.

43. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2165-2172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813635>.

44. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled



trial. Eur J Cancer 2015;51:451-463. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605582>.

45. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:229-238. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494415>.

46. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol 2016;6:287-295. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538810>.

47. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. Am J Surg 2005;190:521-525. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164913>.

48. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27:1615-1620. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255332>.

49. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg 2015;262:623-631. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366541>.

50. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:199-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768878>.

51. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:207-212. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768879>.

52. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>.

53. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071685>.

54. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology 2011;260:119-128. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>.

55. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-1662. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288118>.

56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>.

57. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:302-307. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591986>.

58. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the



randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

59. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from the NSABP Protocol B-24 [abstract]. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):Abstract A30. Available at:

60. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. J Clin Oncol 2019;37:1629-1637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30973790>.

61. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686313>.

62. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686957>.

63. Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, et al. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? Breast Cancer Res Treat 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467045>.

64. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:1601-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755961>.

65. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. Oncology (Williston Park) 2005;19:159-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770888>.

66. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>.

67. Weber JJ, Bellin LS, Milbourn DE, et al. Selective preoperative magnetic resonance imaging in women with breast cancer: no reduction in the reoperation rate. Arch Surg 2012;147:834-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987175>.

68. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. J Am Coll Surg 2013;216:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490543>.

69. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2009;27:4082-4088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636020>.

70. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol 2009;16:1597-1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330381>.

71. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. Ann Surg Oncol 2012;19:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751044>.

72. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. Eur J Cancer 2011;47:879-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195605>.

73. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). Health Technol



Assess 2010;14:1-182. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025837>.

74. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1725-1731. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248080>.

75. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26:386-391. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202414>.

76. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg* 2009;209:180-187; quiz 294-185. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632594>.

77. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:563-571. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159292>.

78. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewe K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:114-119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822403>.

79. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316-321. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.

80. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.

81. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371086>.

82. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2005;23:103-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823173>.

83. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000;9:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767751>.

84. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:4184-4193. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615446>.

85. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012;6:200-209. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179785>.

86. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271773>.

87. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J* 2010;16:404-411. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522097>.

88. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-3111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564648>.

89. Quinn GP, Block RG, Clayman ML, et al. If you did not document it, it did not happen: rates of documentation of discussion of infertility risk in



adolescent and young adult oncology patients' medical records. J Oncol Pract 2015;11:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549654>.

90. Yee S, Abrol K, McDonald M, et al. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. J Psychosoc Oncol 2012;30:331-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571247>.

91. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1996-2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836521>.

92. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31:2500-2510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715580>.

93. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. Fertil Steril 2010;94:138-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339000>.

94. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:68-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125006>.

95. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. Semin Reprod Med 2009;27:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806518>.

96. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. Cancer 2011;117:4-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>.

97. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. J Clin Oncol

2010;28:4683-4686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>.

98. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. J Clin Oncol 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>.

99. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Expert Opin Pharmacother 2015;16:1009-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826240>.

100. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Chemotherapy for Fertility Preservation: Toward the End of the Debate? Oncologist 2015;20:1233-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463868>.

101. Lambertini M, Peccatori FA, Moore HC, Del Mastro L. Reply to the letter to the editor 'Can ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients?' by Rodriguez-Wallberg et al. Ann Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646756>.

102. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2015;372:923-932.

103. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. Breast Cancer (Dove Med Press) 2014;6:93-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114587>.

104. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. J Clin Oncol 2015;33:2424-2429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101247>.



105. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. Breast Cancer Res Treat 2002;72:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000220>.

106. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005;16:263-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668281>.

107. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. Breast Cancer Res Treat 2016;155:395-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797222>.

108. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;98:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555126>.

109. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw 2007;5 Suppl 1:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.

110. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics 2007;27 Suppl 1:S215-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>.

111. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. J Clin Oncol 2004;22:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722036>.

112. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer

Group. J Clin Oncol 1996;14:1558-1564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622072>.

113. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>.

114. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-1241. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.

115. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>.

116. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378:1707-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>.

117. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:719-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2777661>.

118. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer 2006;106:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333848>.



119. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821084>.

120. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192:58-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769276>.

121. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:688-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770422>.

122. Blichert-Toft M, Nielsen M, Daling M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465335>.

123. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:412-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373563>.

124. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014;149:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429935>.

125. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013;119:1402-1411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359049>.

126. Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: A registry-based follow-up study of Norwegian

women Primary operated between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3836-3845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743325>.

127. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148.

128. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.

129. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:401-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185801>.

130. Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301088>.

131. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031308>.

132. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2014;260:1000-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950272>.

133. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, 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 Clin Oncol* 2014;32:1507-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516019>.



134. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.

135. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.

136. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999;188:586-595; discussion 595-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359351>.

137. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1020-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029105>.

138. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163445>.

139. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657-3663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485711>.

140. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306:385-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791687>.

141. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>.

142. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *The Lancet Oncology* 2006;7:983-990. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0).

143. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11:208S-210S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023753>.

144. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929-3936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679600>.

145. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648579>.

146. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385>.



147. Gill G, Surgeons STGotRACo, Centre NCT. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050973>.

148. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a

155. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672-679. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139362>.

156. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683750>.

157. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013;310:1455-1461.

158. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33:258-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452445>.

159. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649589>.

160. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811528>.

161. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC

162. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. *Radiol Bras* 2015;48:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811550>.

163. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 2013;108:203-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044803>.

164. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>.

165. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170>.

166. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285602>.

167. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol*



2013;31:4488-4495. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043742>.

168. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355913>.

169. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-341. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356109>.

170. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-471. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750496>.

171. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>.

172. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.

173. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3615-3625. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910709>.

174. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:3261-3272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663119>.

175. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1613-1626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32580883>.

176. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol* 2000;55:219-232. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869738>.

177. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009;27:4939-4947. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914>.

178. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:42-48. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607734>.

179. Frazier RC, Kestin LL, Kini V, et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Clin Oncol* 2001;24:26-32. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232945>.

180. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977>.



181. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;373:317-327. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415369>.

182. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1602-1610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33152277>.

183. Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring Guidelines for the Axillary Lymph Nodes for the Delivery of Radiation Therapy in Breast Cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383674>.

184. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118:205-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791404>.

185. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:1048-1060. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779963>.

186. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4175-4183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840419>.

187. Polgar C, Major T, Takacs-Nagy Z, Fodor J. Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:998-1006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33186620>.

188. Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM, et al. Patient-Reported Outcomes Over 5 Years After Whole- or Partial-Breast Radiotherapy: Longitudinal Analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:305-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30532984>.

189. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038-4045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835717>.

190. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* 2017;7:73-79. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>.

191. Kim YB, Byun HK, Kim DY, et al. Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022;8:96-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34695841>.

192. Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, et al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. *J Clin Oncol* 2022;JCO2200044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35394824>.

193. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342805>.

194. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690420>.



195. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804>.

196. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, 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. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>.

197. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337:996-997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309106>.

198. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395428>.

199. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

200. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657341>.

201. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>.

202. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-2135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>.

203. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>.

204. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:875-880. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531373>.

205. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

206. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

207. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:749-756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511263>.



208. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>.

209. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614420>.

210. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545669>.

211. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545665>.

212. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005;23:17-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545666>.

213. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis. *Breast* 2016;27:93-98.

214. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28564564>.

215. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34081848>.

216. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol* 2017;124:190-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751231>.

217. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, et al. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4493-4500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169521>.

218. Liu AS, Kao HK, Reish RG, et al. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228744>.

219. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1886-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520873>.

220. Cowen D, Gross E, Rouannet P, et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:627-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424909>.

221. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230076>.

222. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1606-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517083>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

223. Ahmed S, Snelling A, Bains M, Whitworth IH. Breast reconstruction. BMJ 2005;330:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845976>.

224. Edlich RF, Winters KL, Faulkner BC, et al. Advances in breast reconstruction after mastectomy. J Long Term Eff Med Implants 2005;15:197-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777171>.

225. Pennington DG. Breast reconstruction after mastectomy: current state of the art. ANZ J Surg 2005;75:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943736>.

226. Chang DW. Breast Reconstruction with Microvascular MS-TRAM and DIEP Flaps. Arch Plast Surg 2012;39:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783484>.

227. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. Plast Reconstr Surg 2009;124:395-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644254>.

228. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. Plast Reconstr Surg 2001;108:78-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420508>.

229. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. Breast J 2004;10:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009038>.

230. Berry T, Brooks S, Sydow N, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. Ann Surg Oncol 2010;17 Suppl 3:202-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853034>.

231. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, et al. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. Plast

Reconstr Surg 2009;124:1790-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952635>.

232. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, et al. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. Plast Reconstr Surg 2011;128:1170-1178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094736>.

233. Garcia-Etienne CA, Cody Iii HS, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. Breast J 2009;15:440-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496781>.

234. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). Breast Cancer Res Treat 2009;117:333-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152026>.

235. Yueh JH, Houlihan MJ, Slavin SA, et al. Nipple-sparing mastectomy: evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. Ann Plast Surg 2009;62:586-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387167>.

236. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? Surg Oncol 2008;17:261-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456492>.

237. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. Ann Surg 2009;249:461-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247035>.

238. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. Plast Reconstr Surg 2013;131:969-984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629079>.



239. Piper M, Peled AW, Foster RD, et al. Total skin-sparing mastectomy: A systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486127>.

240. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597677>.

241. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. *Surg Oncol* 2003;12:265-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998566>.

242. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651068>.

243. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:462-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052757>.

244. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002;235:814-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035037>.

245. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111>.

246. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140531>.

247. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6:145-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737831>.

248. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:390-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632339>.

249. Kaur N, Petit J-Y, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889210>.

250. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598749>.

251. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.

252. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822750>.



253. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105 Suppl 1:33-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912634>.

254. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555689>.

255. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265697>.

256. Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:431-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221766>.

257. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. *Eur J Cancer* 2014;50:2190-2200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970786>.

258. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218604>.

259. Piccart-Gebhart M HA, de Azambuja E, et al. . The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive

breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06) [abstract]. *SABCS 2013:Abstract S1-01*.

260. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153890>.

261. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/505.

262. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196>.

263. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687361>.

264. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>.

265. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258991>.



266. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg 2015;220:1063-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868410>.

267. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275-1281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250347>.

268. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>.

269. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>.

270. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:972-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181659>.

271. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:2716-2725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837986>.

272. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:980-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181660>.

273. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with resectable breast cancer: individualized decisions for and by patients

and their physicians. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:189-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768877>.

274. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006;295:1658-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609087>.

275. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351:2817-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>.

276. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010;28:1829-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212256>.

277. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol 2010;28:1677-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065188>.

278. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010;11:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005174>.

279. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:3726-3734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>.



280. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221771>.

281. Sparano J, Gray, RJ, Wood, WC, Makower, DF, Lively, TG, Saphner, TJ et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score [Abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl; abstr LBA1) Available at: http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_212997.html.

282. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:573-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664507>.

283. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900632>.

284. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926676>.

285. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037> {Identifier: NCT01272037}.

286. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England*

Journal of Medicine 2016;375:717-729. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253>.

287. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783-2790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>.

288. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732>.

289. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2018;4:545-553. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5524>.

290. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807638>.

291. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004;5:607-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193263>.

292. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450494>.



293. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035531>.

294. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.

295. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.

296. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004;10:5670-5676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355892>.

297. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3471-3479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032587>.

298. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4741-4748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000569>.

299. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol* 2001;19:645-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157014>.

300. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3376-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454885>.

301. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 2000;27:46-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236028>.

302. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 510. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/510.

303. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:65-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066073>.

304. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 2000;36:1755-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974622>.

305. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227529>.

306. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.



307. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>.

308. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

309. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>.

310. Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer [Abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):Abstract 5.

311. Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>.

312. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-5982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087950>.

313. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients

with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-4962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>.

314. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>.

315. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888366>.

316. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuporelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuporelin Acetate). *Anticancer Res* 2002;22:2325-2332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>.

317. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002;11:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965706>.

318. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006;42:1780-1788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765589>.

319. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679153>.



320. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18 Suppl 3:S122-130. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>.

321. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116941>.

322. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *boccardo@hp380.ist.unige.it. J Clin Oncol* 2000;18:2718-2727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>.

323. Pagni O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881463>.

324. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-446.

325. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1037-1048. Available at:

326. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307102>.

327. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563395>.

328. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047>.

329. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>.

330. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>.

331. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>.

332. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639680>.

333. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006;21:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.



334. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. J Clin Oncol 2004;22:4261-4271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514369>.

335. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008;26:1051-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309940>.

336. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br J Cancer 2001;85:317-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487258>.

337. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (anastrozole and tamoxifen, alone or in combination) trial. Cancer 2006;107:472-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804925>.

338. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. J Clin Oncol 2007;25:5715-5722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998546>.

339. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2009;20:1489-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474112>.

340. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast

cancer. N Engl J Med 2009;361:766-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692688>.

341. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005;23:5138-5147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009955>.

342. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006;17 Suppl 7:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760270>.

343. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>.

344. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005;366:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>.

345. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol 2006;7:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138220>.

346. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;377:321-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>.



347. Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) {Abstract}. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstract 505) 2016. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166053-176>.

348. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-1802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>.

349. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol 2012;30:718-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042967>.

350. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. J Clin Oncol 2008;26:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332475>.

351. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. Ann Oncol 2008;19:877-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332043>.

352. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol 2006;24:3629-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822845>.

353. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. J Clin Oncol 2005;23:6931-6940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157934>.

354. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. ATLAS - 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. Cancer Research 2012;72:S1-2. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S1-2.

355. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007;99:1845-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073378>.

356. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949017>.

357. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016;375:209-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264120>.

358. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. J Clin Oncol 2006;24:2444-2447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735701>.

359. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. Cancer 2010;116:2099-2105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187091>.

360. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>.

361. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary



breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:167-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228000>.

362. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA 2009;302:1429-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809024>.

363. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine-responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract nr S1-8. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24_MeetingAbstracts/S1-8.

364. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract S1-7. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9.

365. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. Annu Rev Med 2011;62:281-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226615>.

366. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. J Clin Oncol 2009;27:3235-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470930>.

367. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. The Lancet. Oncology 2011;12:631-641. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641868>.

368. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365:1396-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995387>.

369. Gregory W, Marshall H, Bell R, et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:513. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/513.

370. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015;386:1353-1361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>.

371. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:433-443. Available at:

372. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial [Abstract]. Cancer Res. 2016;76(4 Suppl):Abstract S2-02 2015. Available at: http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_443.

373. Goss PE, Barrios CH, Chan A, et al. Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): A global, placebo-controlled, randomized, double-blind, phase 3 clinical trial [Abstract]. Cancer Res. 2013;73(24 Suppl):Abstract OT2-6-02 2013. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/OT2-6-02.

374. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer-the need for vigilance. J Natl Cancer Inst 2006;98:1096-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912256>.

375. Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in



an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>.

376. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23:3686-3696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897552>.

377. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.

378. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node positive or high risk node negative breast cancer [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005:Abstract 48. Available at:

379. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199 [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl_18) Abstract 516. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516.

380. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;358:1663-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>.

381. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of

US Oncology Research trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1177-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>.

382. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. Cancer 2000;89:2521-2526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135211>.

383. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202791>.

384. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 1997;15:1858-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164196>.

385. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;352:930-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9752815>.

386. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994;330:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080512>.

387. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. Ann Oncol 2001;12 Suppl 1:23-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521717>.



388. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001;19:329-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208823>.

389. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908410>.

390. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1991-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121461>.

391. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-1360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747866>.

392. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: Results of N-SAS-BC02 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):Abstract 516. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/516>.

393. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408507>.

394. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract S3-02: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-

negative breast cancer. *Cancer Research* 2015;75:S3-02. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S3-02.abstract.

395. Ganz PA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract P3-12-01: Impact of treatment on quality of life (QOL) and menstrual history (MH) in the NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer Research* 2015;75:P3-12-01. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-12-01.abstract.

396. Levine M, Pritchard K, Bramwell V, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005;23:5166-5170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051958>.

397. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157009>.

398. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447249>.

399. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505968>.

400. Sparano JA ZF, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or



docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium. Oral Presentation Abstract S3-03. 2014 Available at:

401. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930421>.

402. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer [abstract]. Cancer Research 2009;69 (Suppl_1):Abstract 75. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/69/2_MeetingAbstracts/75.

403. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. N Engl J Med 2009;360:2055-2065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439741>.

404. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. N Engl J Med 2005;353:1652-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236735>.

405. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>.

406. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009;27:5685-5692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884557>.

407. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-1672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>.

408. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Cancer Research 2012;72:S5-2. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-2.

409. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>.

410. Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Cancer Research 2012;72:S5-5. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-5.

411. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>.

412. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011;29:3366-3373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768458>.

413. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:236-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354370>.



414. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250349>.

415. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-7819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258083>.

416. Geyer CE, Jr., Bryant JL, Romond EH, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)->paclitaxel (T) vs. AC->T with trastuzumab (H) [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18):Abstract 581. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/581.

417. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525-3533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687157>.

418. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208639>.

419. Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:6129-6134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917839>.

420. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer

(PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764181>.

421. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871490>.

422. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:5697-5704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001334>.

423. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-5706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543>.

424. O'Sullivan C, Holmes E, Spielmann M, et al. The prognosis of small HER2+ breast cancers: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting Abstracts 2013:Abstract S 6-03 Available at:

425. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: A meta-analysis of published literatures. *PLoS One* 2014;9:e83646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392090>.

426. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC) [abstract]. San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract ; Abstract S 1-04 (Oral Presentation). 2013.

427. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L)



in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). ASCO Meeting Abstracts 2014;32:LBA4. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA4.

428. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:5693-5699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884553>.

429. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18):Abstract 512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/512.

430. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol 2008;19:1090-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421>.

431. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). Cancer Research 2012;72:P5-18-26. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26.

432. von MG, Baselga J, Bradbury I, et al. Adjuvant Pertuzumab and Herceptin IN IniTial TherapY of Breast Cancer: APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939g) [abstract]. Cancer Res 2011; 71(Suppl 24):Abstract OT1-02-04.

433. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer (Clinical

Trial ID: NCT01358877). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>.

434. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015;372:134-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564897>.

435. <https://www.astro.org/Clinical-Practice/Choosing-Wisely/2014-Choosing-Wisely.aspx>

436. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994;271:1587-1592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>.

437. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271:1593-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>.

438. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 1999;17:1080-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071303>.

439. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-1878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251019>.

440. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2005;41:2304-2311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140006>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

441. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>.

442. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335>.

443. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738185>.

444. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492>.

445. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3862-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911720>.

446. Kaplan M, Mahon S, Cope D, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444282>.

447. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147-5152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060031>.

448. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:412-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770000>.

449. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632378>.

450. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:1251-1255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829880>.

451. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2562-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690182>.

452. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.

453. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3758-3763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043733>.

454. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59:464-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901744>.

455. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 2009;15:323-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174449>.

456. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259870>.



457. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213681>.

458. Li CI, Daling JR, Porter PL, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5312-5318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738113>.

459. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557947>.

460. Chlebowski RT BG, et al. . Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014;Abstract S5-08. Available at:

461. de Glas NA, Fontein DB, Bastiaannet E, et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer* 2014;120:2847-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840230>.

462. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633595>.

463. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895974>.

464. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with

recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:479-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>.

465. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>.

466. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>.

467. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>.

468. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011;459:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643691>.

469. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res* 2011;17:2055-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307144>.

470. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:(15_Suppl):Abstract 1009. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=47385.

471. Sari E, Guler G, Hayran M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients



with breast cancer. Med Oncol 2011;28:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099049>.

472. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? Ann Oncol 2009;20:1499-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299408>.

473. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. Cancer 2005;103:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786420>.

474. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res 2007;9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511881>.

475. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol 2012;30:2601-2608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711854>.

476. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol 2013;24:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002281>.

477. Aurilio G, Disalvatore D, Pruner G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer 2014;50:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269135>.

478. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000;18:2817-2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920129>.

479. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1999;35:32-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211085>.

480. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. J Am Coll Surg 2008;207:57-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589362>.

481. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence: A systematic review of the results and impact on prognosis. Ann Surg Oncol 2018;25:1329-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468606>.

482. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439313>.

483. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 1994;74:416-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004615>.

484. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol 2006;13:776-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614878>.

485. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 2002;132:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407345>.

486. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. Ann Surg Oncol



2008;15:1696-1702. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357493>.

487. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702580>.

488. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24:2694-2696. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702578>.

489. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2008;247:739-740. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438109>.

490. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-1388.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363985>.

491. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016;34:2359-2365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001590>.

492. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1006-1006. Available at:

https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006.

493. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3141-3149.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777404>.

494. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:614-623.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561551>.

495. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.

496. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704-1712. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251160>.

497. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-2044. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626201>.

498. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1785-1791. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8965890>.

499. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699899>.

500. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer : long-term follow-up experience. *Clin Drug Investig* 2006;26:43-48.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163234>.



501. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. Clin Drug Investig 2006;26:315-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163265>.

502. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer 2004;100:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692022>.

503. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999;17:846-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071275>.

504. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2013;14:663-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411>.

505. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:48-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.

506. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:906-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125763>.

507. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. ASCO Meeting Abstracts 2014;32:LBA9500. Available

at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA9500.

508. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98:1735-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534891>.

509. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.

510. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-1936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613>.

511. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29:1541-1547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718092>.

512. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017;35:3638-3646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968163>.

513. Tripathy D, Im SA, 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. Lancet Oncol 2018;19:904-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804902>.

514. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166679>.



515. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704066>.

516. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065000>.

517. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-Line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol* 2015;33:3781-3787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371134>.

518. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-4600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855825>.

519. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317176>.

520. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454>.

521. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;Jco2018789909. Available at:

522. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360>.

523. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370325>.

524. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:989-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902874>.

525. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>.

526. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1226-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917258>.

527. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-3366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454883>.

528. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group.



Cancer 1998;83:1142-1152. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740079>.

529. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin Breast Cancer 2009;9:39-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299239>.

530. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. J Clin Oncol 1991;9:1283-1297.

531. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000;18:3748-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487>.

532. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000;18:3758-3767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>.

533. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2008;26:4883-4890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794551>.

534. Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2000;36 Suppl 4:S84-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056332>.

535. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy

in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006;98:1285-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985247>.

536. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373:209-219.

537. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331>.

538. Sledge GW, 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 Clin Oncol 2017;35:2875-2884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882>.

539. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy- MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959>

540. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396-3403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>.

541. Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20:3386-3395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>



542. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006;24:1052-1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505423>.

543. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.

544. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374>.

545. Bachelot T, Bourgier c, Cropet C, et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast Cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Supplement):Abstract: S1-6 Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-6.

546. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(Suppl 1):6091.

547. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30:870-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787>.

548. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>.

549. Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013;13:421-432 e428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730>.

550. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:741-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821047>.

551. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39:2318-2327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556923>.

552. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310-2317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556922>.

553. Abrams J, Aisner J, Cirrincione C, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. *J Clin Oncol* 1999;17:64-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458219>.

554. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:337-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2141491>.



555. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 1996;14:2000-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683230>.

556. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. JAMA 2009;302:774-780. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690310>.

557. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017;23:5218-5224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223>.

558. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875>.

559. Ewer M, Baselga J, Clark E, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (Suppl_15):Abstract 533. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95049.

560. Cortés J, Baselga J, Im Y, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2012 30 (Suppl_15) Abstract 598 Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95084.

561. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and

taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol 2019;30:766-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796821>.

562. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. Cancer Research 2012;72:Abstract P5-18-20. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-20.

563. Paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01276041). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01276041>.

564. Perez E, Lopez-Vega J, Mastro L, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (Suppl_15):Abstract TPS653. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=93917.

565. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) {+/-} pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/507.

566. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>.

567. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer



2007;110:965-972. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614302>.

568. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>.

569. Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

570. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 717. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717.

571. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516068>.

572. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870163>.

573. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679724>.

574. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619>.

575. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 1025. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025.

576. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124182>.

577. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1594-1600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393084>.

578. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>.

579. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192>.

580. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>.



581. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736298>.

582. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187>.

583. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2585-2592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807>.

584. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2019;37:1081-1089. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860945>.

585. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1002-1002. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002.

586. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

587. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012;21:27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862331>.

588. Johnston S, Pippin J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786658>.

589. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826-2835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106636>.

590. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:1004-1004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1004.

591. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66:8297-8308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912212>.

592. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1084-1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336551>.



593. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;0:null. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>.

594. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:558-566.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707>.

595. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-763. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579>.

596. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628-637. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713086>.

597. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-2121. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906>.

598. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2019;5:74-82. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242306>.

599. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1003-1003. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

600. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [Abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22:Abstract 510 Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510.

601. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>.

602. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

603. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-592. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>.

604. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.

605. Giaratano T, Frezzini S, Zanocco M, et al. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. *Breast J* 2019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31837103>.

606. Kruse M, Abraham J. Management of Chemotherapy-Induced Alopecia With Scalp Cooling. *J Oncol Pract* 2018;14:149-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529389>.

607. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast



Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:596-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.

608. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. Jama 2017;317:606-614. Available at:

609. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017;163:199-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.

610. Stockler MR, Wilcken NJC, Coates AS. Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? Breast Cancer Research and Treatment 2003;81:49-52. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1026316806601>.

611. Claessens AKM, Bos M, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: the Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Breast Cancer Res Treat 2018;172:413-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121808>.

612. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:4216-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709565>.

613. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

614. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A

meta-analysis. Cancer Treat Rev 2010;36:69-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945225>.

615. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561296>.

616. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. Am J Clin Oncol 1991;14:38-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987737>.

617. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. J Clin Oncol 2000;18:2385-2394.

618. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, Mouridsen HT. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. Cancer Treat Rep 1986;70:1181-1186.

619. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15:440-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998846>.

620. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004;40:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962720>.

621. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer.



Ann Oncol 2001;12:1247-1254. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697835>.

622. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377:914-923. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376385>.

623. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015;33:594-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605862>.

624. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. Clin Breast Cancer 2019;19:e306-e318. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635175>.

625. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2567-2574. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595708>.

626. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1993;11:1245-1252. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315421>.

627. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007;8:219-225. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329192>.

628. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-5551. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110015>.

629. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:6019-6026. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135470>.

630. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794-7803. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172456>.

631. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:3611-3619. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470941>.

632. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:1146-1155. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648369>.

633. Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25:3415-3420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606972>.

634. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3399-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606975>.



635. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606974>.

636. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637459>.

637. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3114-3121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118025>.

638. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293863>.

639. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.

640. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4498-4504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>.

641. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and

carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3840-3847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349301>.

642. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673577>.

643. Nelli F, Moscetti L, Natoli G, et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes. *Int J Clin Oncol* 2013;18:343-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350024>.

644. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018;29:1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878040>.

645. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:124-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618614>.

646. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2004;15:1517-1526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367413>.

647. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>.



648. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1005>.

649. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:1252-1260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383283>.

650. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2010;21:48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906761>.

651. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3239-3247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498403>.

652. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:2361-2369. Available at:

653. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1005.

654. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014;5:4846.

655. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

656. Meric-Bernstam F, Shukla N, Peled N, et al. Abstract P6-20-02: Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. Cancer Research 2019;79:P6-20-02. Available at:

657. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol 2019;30:viii23-viii30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738426>.

658. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018;29. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy483.003>.

659. 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. Ann Oncol 2019;30:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475947>.

660. Phan K, Charif M. Pembrolizumab for PD-L1-Positive Breast Cancer Refractory to Chemotherapy. Am J Ther 2019. Available at:

661. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J Clin Oncol 2016;34:2460-2467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138582>.

662. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor



mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1014-1014. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014.

663. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

664. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>.

665. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483-3489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.

666. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001;27:9-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>.

667. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187:171-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>.

668. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>.

669. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.

670. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation.

Invest Radiol 2005;40:363-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.

671. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169928>.

672. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915373>.

673. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712465>.

674. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305706>.

675. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731439>.

676. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978954>.

677. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195914>.

678. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc*



Netw 2007;5:324-330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439760>.

679. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast (ed 3rd). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

680. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer 1989;63:2532-2536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2541890>.

681. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. Oncogene 2001;20:4621-4628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498785>.

682. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000;89:1502-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013364>.

683. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. Arch Surg 1999;134:487-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323420>.

684. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. Breast J 2001;7:411-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843853>.

685. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. Am J Clin Pathol 2002;118:522-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375638>.

686. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1504-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408874>.

687. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. Oncology (Williston Park) 2001;15:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271981>.

688. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer 2003;98:1055-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942575>.

689. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 2006;239:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484353>.

690. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery 2002;131:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812971>.

691. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. Fetal Diagn Ther 2005;20:442-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>.

692. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J 2008;14:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476883>.

693. Mondy MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2007;14:218-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066225>.

694. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? World J Surg Oncol 2007;5:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261174>.



695. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319240>.

696. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569204>.

697. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818956>.

698. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679135>.

699. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 540. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/540.

700. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>.

701. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.

702. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894524>.

703. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523825>.

704. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550321>.

705. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:317-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507181>.

706. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921242>.

707. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>.

708. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005;6:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277887>.

709. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349415>.

710. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666645>.

711. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy--Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol*



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

2007;23:611-613. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>.

712. Waterston AM, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. J Clin Oncol 2006;24:321-322. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401684>.

713. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol 2005;105:642-643. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738038>.

714. Witzel ID, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. Ann Oncol 2008;19:191-192. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084047>.

715. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. Clin Breast Cancer 2006;7:339-341. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092403>.

716. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? Oncology 2007;21:673-679. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>

717. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. J Clin Oncol 1992;10:1014-1024. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>.

718. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. Cancer Res 2005;65:2170-2178. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>.

719. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. Breast Cancer Res Treat 2006;95:243-255. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>.

720. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. Breast Cancer Res 2009;11:R9. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>.

721. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. Breast 2004;13:97-103. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>.

722. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition. New York: Springer; 2010.

723. Haagensen CD. Inflammatory Carcinoma. Diseases of the Breast. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498.

724. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. Cancer 2007;110:1436-1444. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694554>.

725. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. J Clin Oncol 2005;23:1941-1950. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774787>.

726. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. Cancer 2011;117:1819-1826. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509759>.

727. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005;97:966-975. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998949>.



728. Bleicher RJ, Morrow M. Inflammatory breast cancer: Still poorly characterized. The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology* 2007;21:679-680. Available at: <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61508>.

729. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006;12:5047-5054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951220>.

730. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>.

731. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009;50:231-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164229>.

732. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258987>.

733. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309333>.

734. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:321-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225950>.

735. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin*

Breast Cancer 2004;4:415-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023242>.

736. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2006;7:386-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239263>.

737. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer* 2006;106:1000-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444747>.

738. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;112:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>.

739. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010;375:377-384. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>.

740. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549824>.

741. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506169>.



742. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>.

743. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003;4:348-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715110>.

744. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:3248-3255. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/28/20/3248.abstract>.

745. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005;22:67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735788>.

746. Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923129>.

747. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:76-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765534>.

748. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247:732-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438108>.

749. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894136>.

750. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology* 2006;71:456-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690561>.

751. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol* 2003;13:2128-2132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928964>.

752. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. *Cancer* 1987;59:1170-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3815292>.

753. Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:1521-1528, 1530; discussion 1530, 1532-1523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077995>.

754. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. *Breast J* 1999;5:230-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348292>.

755. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1045-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244803>.