

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

[关键词] 乳腺癌; 诊断; 治疗; 指南

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.010

中图分类号: R737.9 文献标志码: B 文章编号: 1007-3969(2015)09-0692-63

- 1 乳腺癌筛查指南
 - 2 常规乳腺X线检查和报告规范(附录Ⅱ)
 - 3 乳腺超声检查和报告规范(附录Ⅲ)
 - 4 常规乳腺MRI检查和报告规范(附录Ⅳ)
 - 5 影像引导下的乳腺组织学活检指南
 - 6 乳腺癌术后病理诊断报告规范
 - 7 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南
 - 8 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南
 - 9 乳腺癌全乳切除术后放射治疗临床指南
 - 10 乳腺癌全身治疗指南
 - 11 乳腺癌患者康复治疗共识
 - 12 乳房重建与整形临床指南
 - 13 乳腺原位(内)癌治疗指南
 - 14 HER-2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识
 - 15 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南
 - 16 乳腺癌骨转移的临床诊疗指南
- 附 录

1 乳腺癌筛查指南

1.1 乳腺癌筛查的定义、目的以及分类

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

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

(3) 筛查分为机会性筛查(opportunistic screening)和群体筛查(mass screening)。机会性筛查是妇女个体主动或自愿到提供乳腺筛查的医疗机构进行相关检查; 群体筛查是社区或单位实体

有组织地为适龄妇女提供乳腺检查。

1.2 妇女参加乳腺癌筛查的起始年龄

(1) 机会性筛查一般建议40岁开始, 但对于一些乳腺癌高危人群(附录 I)可将筛查起始年龄提前到20岁。

(2) 群体筛查国内暂无推荐年龄, 国际上推荐40~50岁开始, 目前国内开展的群体筛查采用的年龄均属于研究或探索性质, 缺乏严格随机对照研究的不同年龄成本效益分析数据。

1.3 用于乳腺癌筛查的措施

1.3.1 乳腺X线检查

(1) 乳腺X线检查对降低40岁以上妇女乳腺癌死亡率的作用已经得到了国内外大多数学者的

认可。

(2) 建议每侧乳房常规应摄2个体位,即头足轴(CC)位和侧斜(MLO)位。

(3) 乳腺X线影像应经过2位以上专业放射科医师独立阅片。

(4) 乳腺X线筛查对40岁以上亚洲妇女准确性高;但乳腺X线对年轻致密乳腺组织穿透力差,故一般不建议对40岁以下、无明确乳腺癌高危因素或临床体检未发现异常的妇女进行乳腺X线检查。

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

1.3.2 乳腺临床体检

(1) 乳腺临床体检单独作为乳腺癌筛查的方法效果不肯定,尚无证据显示该方法可以提高乳腺癌早期诊断率和降低死亡率。

(2) 一般建议将体检作为乳腺癌筛查的联合检查措施,可能弥补乳腺X线筛查的遗漏。

1.3.3 乳腺自我检查

(1) 乳腺自我检查不能提高乳腺癌早期诊断检出率和降低死亡率。

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

1.3.4 乳腺超声检查

可以作为乳腺X线筛查的联合检查措施或乳腺X线筛查结果为美国放射学会的乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)0类者的补充检查措施。鉴于中国人乳腺癌发病高峰较靠前,绝经前患者比例高,乳腺相对致密,超声可作为乳腺筛查的辅助手段。

1.3.5 乳腺磁共振(MRI)检查

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

(2) 对设备要求高,价格昂贵,检查费时,需静脉注射增强剂。

(3) 可与乳腺X线联合用于某些乳腺癌高危人群的乳腺癌筛查。

1.3.6 其他检查

目前的证据不支持近红外线扫描、核素扫描、导管灌洗、血氧检测等检查作为乳腺癌筛查方法。

1.4 一般人群妇女乳腺癌筛查指南

1.4.1 20~39岁

不推荐对非高危人群进行乳腺筛查。

1.4.2 40~49岁

(1) 适合机会性筛查。

(2) 每年1次乳腺X线检查。

(3) 推荐与临床体检联合。

(4) 对致密型乳腺(腺体为c型或d型)推荐与B超检查联合。

1.4.3 50~69岁

(1) 适合机会性筛查和人群普查。

(2) 每1~2年1次乳腺X线检查。

(3) 推荐与临床体检联合。

(4) 对致密型乳腺推荐与B超检查联合。

1.4.4 70岁或以上

(1) 适合机会性筛查。

(2) 每2年1次乳腺X线检查。

(3) 推荐与临床体检联合。

(4) 对致密型乳腺推荐与B超检查联合。

1.5 乳腺癌高危人群筛查意见

建议对乳腺癌高危人群提前进行筛查(20~40岁),筛查间期推荐每年1次,筛查手段除了应用一般人群常用的临床体检、彩超和乳腺X线检查之外,还可以应用MRI等新的影像学手段。

1.6 乳腺癌高危人群的定义

(1) 有明显的乳腺癌遗传倾向者(附录 I)。

(2) 既往有乳腺导管或小叶中、重度不典型增生或小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)患者。

(3) 既往行胸部放疗。

(3) 既往行胸部放疗。

2 常规乳腺X线检查和报告规范(附录 II)

2.1 乳腺X线检查技术规范

2.1.1 投照前准备工作

医技人员耐心向被检查者解释拍片过程以及拍片时夹板压迫乳房给被检查者带来的不适,使之放松,从而使受检者理解并予以配合。

2.1.2 常规投照体位

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

2.1.3 补充投照体位和投照技术

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

2.2 诊断报告规范

参照美国放射学会的BI-RADS分类标准,描述乳腺内肿块和钙化等异常表现的X线征象。

2.2.1 肿块

在两个相互垂直(或近似垂直)的投照位置上均能见到的有一定轮廓的占位性病变,仅在1个投照位置上见到,在其被确定具有三维占位特征之前,应称为“不对称”。X线所见肿块并不一定与临床所触诊的肿块完全一致。X线图像上

所发现的肿块,临床不一定能够触及(因病灶太小、质软或腺体重叠形成伪影);临床所触及的肿块,X线图像上亦可能因为患者乳腺实质丰富而未能显示。部分患者肿块周边伴有浸润和水肿,触诊常比X线图像所显示的肿块范围要大。肿块的描述包括边缘、形态和密度3个方面,其中肿块的边缘征象对判断肿块的性质最为重要。

2.2.1.1 肿块边缘描述

(1) 清楚:超过75%的肿块边界与周围正常组织分界清晰、锐利。

(2) 遮蔽:超过25%的肿块边界被邻近的正常组织遮盖而无法对其作进一步判断。

(3) 小分叶:肿块边缘呈小波浪状改变。

(4) 模糊:边缘与周边组织分界不清,但并非被周边正常组织遮盖所致。

(5) 星芒状:从肿块边缘发出放射状线影。

2.2.1.2 肿块形态描述

肿块形态描述包括圆形、卵圆形和不规则形。

2.2.1.3 肿块密度的描述

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

2.2.2 钙化

对钙化的描述从类型和分布两方面进行。

2.2.2.1 类型

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

(1) 典型的良性钙化有以下多种表现 ① 皮肤钙化(粗大、典型者呈中心透亮改变);② 血管钙化(管状或轨道状);③ 粗糙或爆米花样钙化(直径大于2.0 mm,多为退变的纤维腺瘤);④ 粗棒状钙化(连续呈棒杆状,偶可呈分支状,直径通常大于0.5 mm,沿导管分布,聚向乳头,常为双侧乳腺分布,多见于分泌性病变,常见于60岁以上的妇女);⑤ 圆形(直径大于等于0.5 mm)和点状钙化(直径小于0.5 mm);⑥ 环形

钙化(壁厚小于1 mm, 常见于脂肪坏死或囊肿; 壁厚大于1.0 mm, 可见于油脂性囊肿或单纯性囊肿); ⑦ 钙乳样钙化(为囊肿内钙化, 在CC位表现不明显, 为绒毛状或不定形状, 在90°侧位上边界明确, 根据囊肿形态的不同而表现为半月形、新月形、曲线形或线形, 形态随体位而发生变化是这类钙化的特点); ⑧ 缝线钙化(由于钙质沉积在缝线材料上所致, 尤其在放疗后常见, 典型者为线形或管形, 绳结样改变常可见到); ⑨ 营养不良性钙化(常出现于放疗后、外伤后乳腺、自体脂肪移植整形术后, 钙化形态不规则, 大多大于0.5 mm, 呈中空状改变)。

(2) 可疑钙化 ① 不定形钙化: 小而模糊, 双侧、弥漫分布多为良性表现, 段样、线样及成簇分布时需提示临床进一步活检。其恶性的PPV为20%, BI-RADS分类应为4B。② 粗糙不均质钙化: 钙化多介于0.5~1.0 mm之间, 比营养不良性钙化小些, 多有融合, 形态不规则可能为恶性表现, 也可能出现在纤维腺瘤、外伤后及纤维化的乳腺内。大量、双侧成簇的粗糙不均质钙化, 也有可能是良性的。单处集群分布有恶性的可能, 其恶性的PPV约为15%, BI-RADS分类应为4B。③ 细小多形性钙化: 比无定形钙化更可疑, 缺乏细的线样颗粒, 大小形态不一, 直径小于0.5 mm, 其恶性的PPV约为29%, BI-RADS分类应为4B。④ 细线样或细线样分支状钙化: 表现为细而不规则线样钙化, 直径小于0.5 mm, 常不连续, 有时也可见分支状, 提示钙化是由于被乳腺癌侵犯在导管腔内形成, 其恶性的PPV约为70%, BI-RADS分类应为4C。

2.2.2.2 钙化分布

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

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

(3) 集群分布: 指至少有5枚钙化占据在1个

较小的空间内(小于2 cm³), 良性、可疑钙化都可以有这样的表现。

(4) 线样分布: 钙化排列成线形, 可见分支点, 提示来源于1个导管, 多为可疑钙化。

(5) 段样分布: 常提示病变来源于1个导管及其分支, 也可能发生在1叶或1个段叶上的多灶性癌。段样分布的钙化, 恶性的可能性会增加, 比如点状和无定形钙化。尽管良性分泌性病变也会有段样分布的钙化, 但如果钙化的形态不是特征性良性时, 首先考虑其为可疑钙化。

2.2.3 结构扭曲

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

2.2.4 对称性征象

2.2.4.1 不对称

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

2.2.4.2 球形不对称

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

2.2.4.3 局灶性不对称

2个投照位置均显示且表现相仿, 但缺少真性肿块特有的外凸边缘改变, 常为内凹, 较球形不对称范围小。它可能代表的是1个正常的腺体岛(尤其当其中含有脂肪时)。但在缺乏特征性的良性征象时, 往往需要对其作进一步检查, 由此可能会显示1个真性肿块或明显的结构扭曲改变。

2.2.4.4 进展性不对称

新发, 增大的或比以前更明显的局灶性不对称。约15%的进展性不对称被证实是恶性的, 其恶性的PPV为12.8%。进展性不对称, 除非有特征性的良性改变, 都需要进一步的影像

评估和活检。

2.2.5 乳腺内淋巴结

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

2.2.6 皮肤病变

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

2.2.7 单侧导管扩张

管状或分支样结构可能代表扩张或增粗的导管。虽然少见，即使不同时伴有其他可疑的临床或影像征象，其恶性的PPV约为10% [常见于不含钙化的导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)]。

2.2.8 合并征象

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

2.3 病灶的定位

1个明确的病灶必须是三维立体的存在于乳腺内，这需要病灶在2个投照位上均被看到而得以证实，尤其在2个相互垂直的投照位均显示时则更精确。需要明确4点。① 哪一侧乳腺：左侧、右侧或双侧。② 部位：根据钟面和象限两者结合定位。象限定位包括外上象限、外下象限、内上象限和内下象限4个区域。12点钟为正上方，6点钟为正下方，3点钟或9点钟可以是外侧或内侧(根据左、右侧乳腺的不同)。另外，还有3个区域不要求钟面定位，即乳晕下区、中央区 and 尾叶区。③ 深度：根据与胸壁的平行分成前1/3、中1/3、后1/3。乳晕下、中央区和尾叶区不要求深度定位。④ 距离乳头的距离。

2.4 乳腺X线报告的组成

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

2.4.1 检查目的

对本次检查做一个简单的说明，如对无症状妇女的筛查、筛查后的回召检查、评估临床发现或随访等。

2.4.2 乳腺分型

乳腺分型是对整个乳腺构成的简明描述，有助于判断X线诊断的可靠程度，即病灶隐藏在正常乳腺组织中的可能性。对X线致密型乳腺，X线片对小病灶的检出能力随着乳腺腺体致密的程度上升而下降。可分为4型。① a型：脂肪型，乳腺组织几乎完全被脂肪组织所替代。② b型：乳腺组织内有散在的纤维腺体。③ c型：乳腺组织呈密度不均匀增高，很有可能遮蔽小肿块。④ d型：致密型，乳腺组织非常致密，会降低乳腺X线检查的敏感性。

2.4.3 清晰的描述任何重要的发现

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

(2) 钙化：形态(典型良性或可疑钙化)，分布，伴随征象，定位。

(3) 结构扭曲：伴随钙化，其他伴随征象，定位。

(4) 不对称征象：伴随钙化，其他伴随征象，定位。

(5) 乳内淋巴结：定位。

(6) 皮肤病变：定位。

(7) 单个扩张的导管：定位。

2.4.4 与前片比较

2.4.5 评估分类

应给每1个病变作完整的分类和评估，常用

的是BI-RADS分类法。

2.4.5.1 评估是不完全的

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

2.4.5.2 评估是完全的一最后分类

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

(2) BI-RADS 2。也是“正常”的评价结果, 但有良性发现, 如钙化的纤维腺瘤, 皮肤钙化, 金属异物(活检或术后的金属夹); 含脂肪的病变(积乳囊肿、积油囊肿、脂肪瘤及混合密度的错构瘤)等。乳腺内淋巴结、血管钙化、植入体以及符合手术部位的结构扭曲等亦归为此类。总体而言, 并无恶性的X线征象。恶性的可能性为0%。

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

(4) BI-RADS 4。广泛运用于绝大部分需要介入性诊断的影像发现。其恶性的可能性介于2%~95%之间。可再继续分成4A、4B、4C。

① 4A: 其恶性的可能性介于2%~10%之间, 包括一组介入手段干预但恶性可能性较低的病

变。对活检或细胞学检查为良性的结果比较可以信赖, 可以常规随访或半年后随访。此类病变包括一些可触及的、部分边缘清楚的实性肿块, 如超声提示的纤维腺瘤、可扪及的复杂囊肿或可疑脓肿。② 4B: 其恶性的可能性介于10%~50%之间。需要对病理结果和影像表现严格对照, 良性病理结果的决策取决于影像和病理对照的一致性。如果病理结果和影像学表现符合, 且病理结果为具有排他性的典型良性病变, 如纤维腺瘤、脂肪坏死、肉芽肿性炎等, 则可进行观察; 如穿刺病理诊断结果为乳头状瘤、不典型增生等, 进一步的切除活检是必须的。③ 4C: 更进一步怀疑为恶性, 但还未达到5类那样典型的一组病变。其恶性的可能性介于50%~95%之间。此类中包括边界不清、形态不规则的实性肿块或新出现的微细线样钙化。此类病理结果往往是恶性的。对于病理结果为良性的病例, 需要与病理科协商, 做进一步的分析。

(5) BI-RADS 5。高度怀疑恶性(几乎肯定的恶性), 临床应采取适当措施。这一类病变的恶性可能性大于等于95%。常为形态不规则星芒状边缘的高密度肿块、段样和线样分布的细小线样和分支状钙化、不规则星芒状肿块伴多形性钙化。

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

注: 本规范的制定, 来源于美国放射学会的乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)第5版的内容。

3 乳腺超声检查和报告规范(附录Ⅲ)

3.1 超声检查的仪器

常规的检查采用彩色多普勒超声仪的实时线阵高频探头,探头频率为7.5~10 MHz,有条件可用到10~15 MHz,但对于乳腺组织过厚或有假体时,可适当降低探头频率。超声探头和频率的选择原则是在保证足够探查深度的前提下,尽量提高频率,从而保证超声图像的分辨力。

3.2 超声检查的方法

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

3.3 超声检查的程序

3.3.1 基本要求

检查时应先对乳腺及周围组织进行全面的常规二维超声检查,然后对发现病灶的区域进行重点的二维超声检查,检查的内容包括:病灶的位置、大小或范围的测定,边界、边缘、形状、内部及后方回声、钙化及周围组织包括皮肤、胸肌及韧带等结构的变化等。病灶的大小或范围的测量应该选取其具最长径线的切面进行两条互相垂直的最长径线即第一及第二径线的测量,然后在与此切面垂直的具有最长径线切面上进行第三个径线的测量。测量时,病灶边界清晰时按照边界测量,肿块边界模糊时,应该根据肿块的最大边缘部分或周边的声晕测量。在二维声像图的基础上应辅助彩色及能量多普勒超声检查,观察彩色血流的走向及分布并在多普勒频谱上测量各种血流参数。仪

器条件允许的话,可采用三维重建成像、弹性成像和造影增强对比成像等技术辅助诊断,并测量相应的参数,观察病灶和乳腺组织的硬度变化、空间关系和血管分布。

3.3.2 图像的存储

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

3.3.3 报告书写

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

3.4 超声诊断报告的规范

为了使超声报告既个体化又标准化,首先对超声报告中的描述性语言进行统一定义。

3.4.1 乳腺超声的回声模式

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

3.4.2 正常的乳腺组织声像图表现

正常乳腺的声像图由浅入深依次为:

① 皮肤:呈带状高回声,厚2~3 mm,边缘光滑整齐。② 浅筋膜和皮下脂肪:浅筋膜

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

3.4.3 异常的乳腺组织声像图表现

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

3.4.3.1 肿块

3.4.3.1.1 形状

声像图上病灶的外形,分为规则和不规则。

(1) 规则:包括圆形、椭圆形或分叶状等有规律可循的外形。

(2) 不规则:所有没有规律可循的外形。

3.4.3.1.2 纵横比

病灶最长轴和与之垂直的最长短轴的比值关系。

(1) 饱满:所谓病灶外形饱满或长短轴比例小于2:1,甚至接近于1。

(2) 不饱满:所谓病灶外形不饱满或长短轴比例大于2:1。

3.4.3.1.3 边界

病灶与周围组织交界的部分在声像图上的表现。

(1) 清晰:病灶与周围组织间有明确的界限,包括包膜、声晕,定义为边界清晰。

(2) 不清晰:病灶与周围组织间没有明确

的界限定义为不清晰。同一病灶可部分边界清晰,部分边界不清晰。

3.4.3.1.4 边缘

病灶明确的边缘部分在声像图上的表现。

(1) 光整:病灶的边缘光滑整齐,可以有2~3个大的光滑波折。

(2) 不光整:病灶的边缘不光滑不整齐,分为3种模式。① 小叶:病灶的边缘有较多短小的弧形波纹,呈扇贝状。② 成角:病灶的边缘部分有尖锐的转角,通常形成锐角,类似蟹足,故亦可称蟹足状。③ 毛刺:病灶的边缘有锐利的放射状线条样表现。

同一病灶的边缘可并存上述多种表现。

3.4.3.1.5 回声模式

病灶的内部回声,按照前述乳腺超声回声模式定义,内部回声可以是单一的,也可以是多种回声复合的,其分布的表现可以分为2种。

(1) 均匀:病灶内部回声为分布均匀的单一回声,分为无回声、弱回声、低回声、中等回声、高回声及强回声。

(2) 不均匀:病灶内部回声为分布不均匀单一回声或几种混合的回声。

3.4.3.1.6 后方回声

病灶后方回声是对比周围同等深度的正常组织出现的声像图特征,其代表了病灶在声学传导方面的特性。

(1) 增强:病灶后方回声高于周围同等深度的正常组织,表现为病灶后方回声增强。

(2) 不变:病灶后方回声与周围同等深度的正常组织相同,表现为病灶后方回声无增强或无衰减。

(3) 衰减:病灶后方的回声弱于周围同等深度的正常组织,表现为病灶后方为低回声或无回声,后者即声影。

(4) 混合:部分病灶后方回声有不只一种的表现,说明肿块内部成分的不均匀性。

3.4.3.2 周围组织

部分病灶对周围组织的影响在声像图上的表现。

(1) 皮肤及皮下脂肪组织层水肿增厚:局部

或者弥漫的皮肤及皮下脂肪组织的增厚，回声增强，皮下脂肪组织层内可见条带状的扩张淋巴管回声。

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

(3) 病灶周围组织水肿：病灶周围组织增厚，回声增强。

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

(5) Cooper韧带改变：韧带牵拉或者增厚。

(6) 导管：腺体内导管内径的异常扩张或导管走向的扭曲。

3.4.3.3 钙化

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

3.4.3.4 血管评估

(1) 病变区域没有明显的血流信号。

(2) 病变区域与周围腺体内血流信号相似。

(3) 病变区域有明显增加的血流信号。

3.4.4 彩色超声检查

彩色超声用于检测腺体组织及病灶内血管的检查。病灶的血管分布是一项特征性的分析指标，通常对比对侧的相同区域或者同侧乳房的正常区域。彩色及能量多普勒超声检查会受到各种因素的影响：如血流速度较低、彩色多普勒的灵敏度设定等，探头施压可以使小血管特别是静脉闭塞，因此检查时应避免用力，囊肿内无血流(加压会出现血流伪像)。良性病灶内血流一般较少，恶性病灶内部及周边的血流可以明显增多，且走向杂乱无序，部分病灶有由周边穿入的特征性血流。除对血流形态学的观察，还应对血流的各项多普勒参数进行测定。

诊断意义除阻力指数(resistance index, RI)外其他的参数多存在争议，一般恶性病变的RI>0.70。

3.4.5 其他相关技术

可以根据检查的需要进行相关技术选择。

3.4.5.1 三维成像

乳腺病灶的三维超声最大的作用不是对病灶的三维重建，而是对病灶冠状面的观察，此切面二维超声无法观测得到。恶性病灶在冠状面上的最大发现是类似于二维图像上病灶边缘出现“结构断裂”现象，表现类似于星星或太阳及周边的光芒，国内外不同学者称为汇聚征或者太阳征。

3.4.5.2 弹性成像

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

3.4.5.3 造影增强对比成像

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

3.5 乳腺超声评估分类

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

(1) 评估是不完全的。

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

在多数情况下，超声检查可对乳腺进行全面评估。当超声作为初次检查时，下列情况则需要进一步做其他检查：① 超声检查乳腺内有明显的病灶而其超声特征又不足以做出评价，此时必须借助乳腺X线检查或MRI；② 临床有阳性体征，如触及肿块、浆液性溢液或乳头溢血、乳腺癌术后以及放疗后瘢痕需要明确是否

复发等,超声检查无异常发现,也必须借助乳腺X线检查或MRI对乳腺进行评估。

(2) 评估是完全的——最后分类。

BI-RADS 1: 阴性。

临床上无阳性体征,超声影像未见异常,如:无肿块、无结构扭曲、无皮肤增厚及无微钙化等。

BI-RADS 2: 良性病灶。

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

BI-RADS 3: 可能良性病灶。

建议短期(3~6个月)复查及其他进一步检查。

根据乳腺X线检查积累的临床经验,超声发现明确的典型良性超声特征(实性椭圆形、边界清、平行于皮肤生长的肿块)病灶,很大可能是乳腺纤维腺瘤,它的恶性危险性应该小于2%,如同时得到临床、乳腺X线检查或MRI的印证更佳。新发现的纤维腺瘤、囊性腺病、瘤样增生结节(属不确定类)、未扪及的多发复杂囊肿、病理明确的乳腺炎症及恶性病变的术后早期随访都可归于该类。

BI-RADS 4: 可疑的恶性病灶。

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

BI-RADS 5: 高度可能恶性,应积极采取适

当的诊断及处理措施。

超声声像图恶性特征明显的病灶归于此类,其恶性可能性大于等于95%,应开始进行积极的治疗,经皮穿刺活检(通常是影像引导下的空芯针穿刺活检)或手术治疗。

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

3.6 乳腺超声报告的组成

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

3.6.1 患者信息的记录

患者信息的记录包括姓名、年龄和医疗号码等。

3.6.2 双侧乳腺组织总体声像图描述

按乳腺回声组成情况,分为三种类型:均质的脂肪组织回声、均质的纤维腺体回声和混杂回声。

3.6.3 有意义的异常及病灶的声像图描述

3.6.3.1 记录病灶一般信息

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

3.6.3.2 病灶声像图的描述

应按照BI-RADS分类内容标准逐一进行,包括病灶的外形、边界、边缘、内部及后方回声、周围组织、病灶及周围的钙化、血流以及各种特殊技术所见的各项特征,尽量用术语描述,并尽量注意保持与后面的病灶诊断和分类的一致性。

3.6.3.3 结论

结论部分包括乳腺正常或异常,发现病灶的物理性质,对应的诊断分类,相应的处理建议(在分类中默认),如可能尽量做出适当的临床

病理诊断。

3.6.3.4 病灶存储

病灶应当储存两个垂直切面以上的声像图，声像图上有完整的各种条件及位置标识。

3.7 报告范例

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

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

4 常规乳腺MRI检查和报告规范(附录IV)

4.1 乳腺MRI检查适应证

4.1.1 乳腺癌的诊断

当乳腺X线摄影或超声影像检查不能确定病变性质时，可以考虑采用MRI进一步检查。

4.1.2 乳腺癌的分期

由于MRI对浸润性乳腺癌的高敏感性，有助于发现其他影像学检查所不能发现的多灶病变和多中心病变，有助于显示和评价癌肿对胸肌筋膜、胸大肌、前锯肌以及肋间肌的浸润等。在制定外科手术计划之前，考虑保乳治疗时可进行乳腺增强MRI检查。

4.1.3 新辅助化疗疗效的评估

对于确诊乳腺癌进行新辅助化疗的患者，在化疗前、化疗中及化疗结束时MRI检查有助于对病变化疗反应性的评估，对化疗后残余病变范围的判断。

4.1.4 腋窝淋巴结转移，原发灶不明者

对于腋窝转移性淋巴结，而临床检查、X线摄影及超声都未能明确原发灶时，MRI有助于发现乳房内隐匿的癌灶，确定位置和范围，以便进一步治疗，MRI阴性检查结果可以帮助排除乳房内原发灶，避免不必要的全乳切除。

4.1.5 保乳术后复发的监测

对于乳腺癌保乳手术(包括成形术)后，临床检查、乳腺X线摄影或超声检查不能确定是否有

复发的患者，MRI有助于鉴别肿瘤复发和术后瘢痕。

4.1.6 乳房成形术后随访

对于乳房假体植入术后乳腺X线摄影评估困难者，MRI有助于乳腺癌的诊断和植入假体完整性的评价。

4.1.7 高危人群筛查

MRI在易发生乳腺癌的高危人群中能发现临床、乳腺X线摄影、超声检查阴性的乳腺癌。

4.1.8 MRI引导下的穿刺活检

MRI引导下的穿刺活检适用于仅在MRI上发现的病灶，并对此靶病灶行超声和X线片的再次确认，如仍不能发现异常，则需在MRI引导下对病灶行定位或活检。

4.2 乳腺MRI检查的禁忌证

(1) 妊娠期妇女。

(2) 体内装置有起搏器、外科金属夹子等铁磁性物质及其他不得接近强磁场者。

(3) 幽闭恐惧症者。

(4) 具有对任何钆螯合物过敏史的患者。

4.3 乳腺MRI检查技术规范

4.3.1 检查前准备

4.3.1.1 临床病史

了解患者发病情况、症状和体征、家族史、高危因素、乳腺手术史、病理结果及手术日期，注明绝经前或后及月经周期，有无激素替代治疗或抗激素治疗史，有无胸部放疗史，询问患者有无前片及其他相关检查(包括乳腺X线摄影和乳腺超声检查)。

4.3.1.2 检查前做好乳腺MRI检查注意事项的解释和安抚患者的工作

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

4.3.2 MRI检查

4.3.2.1 设备要求

推荐采用高场1.5 T及以上的扫描机进行乳腺MRI检查，以获得较好的信噪比和脂肪抑制效果。必须采用专用的乳腺线圈，在设备条件

许可的情况下,推荐采用相控阵线圈及并行采集技术,有利于双乳同时成像获得较好的时间和空间分辨率;同时推荐采用开放式线圈,有利于在侧方进行MRI引导的介入操作。

4.3.2.2 扫描体位

俯卧位,双侧乳房自然悬垂于乳腺线圈中央。

4.3.2.3 成像序列

一般包括横断位、矢状位、冠状位定位扫描,T1WI序列(包括不抑脂序列,以及与增强序列相同的抑脂序列)、T2WI(加抑脂序列)、增强扫描序列[包括横断位扫描(至少连续扫描3次)和矢状位的扫描]。成像参数:扫描层厚应小于等于3 mm,层面内的分辨率应小于1.5 mm,单次扫描时间不应当超过2 min。增强扫描要求Gd-DTPA团注,标准剂量为0.1~0.2 mmol/kg,于10 s内快速团注,继而快速推注0.9%氯化钠注射液10 mL冲洗。

4.3.2.4 绘制时间-信号强度增强曲线

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

4.4 诊断报告规范

参照BI-RADS标准,描述病灶形态特征和动态增强曲线特征。对强化病灶性质的分析以形态分析为首要的判断依据,对于形态特征判断困难者,需要结合时间-信号强度增强曲线进

行判断。形态特征包括增强前T1WI和T2WI上的信号表现以及增强后的表现。有条件者尚需结合弥散加权图像,以及增强扫描后的最大信号摄影图像综合分析。所有图像征象的描述和分析更多依赖对增强图像的分析,根据增强后形态不同将病灶定义为点状强化、肿块和非肿块强化3类。

4.4.1 点状强化

一般来说,点状强化病灶小于5 mm,不具有明显的占位效应,难以对其形状及边缘加以描述,并且在平扫时多不显示。可以多发,但不聚集成簇。点状强化可能由腺体局限性增生所引起,也可以是乳头状瘤、纤维腺瘤、乳内淋巴结,也可能是浸润癌、DCIS等恶性病变。形态可疑、或新发、或较前增大者多建议活检,否则予以随访。恶性概率小于3%。

4.4.2 肿块

具有三维空间的占位性病变,伴或不伴周围正常组织移位或浸润。从形态(圆形、卵圆形、不规则形)、边缘(光整、不规则和星芒状)、内部强化情况(均匀、不均匀、环形强化、低信号分隔)三方面来描述。不规则的形态,不规则和星芒状的边缘,以及内部强化不均匀以及不规则的环形强化是偏恶性的征象。

4.4.3 非肿块强化

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

4.4.4 其他和伴随征象

其他征象有乳内淋巴结,皮肤上的病变,含脂肪的病变,一些不强化的病灶如T1WI增

强前高信号的导管、囊肿、血肿及不强化的肿块等。

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

4.4.5 病灶定位

(1) 病变位于哪一侧乳房。

(2) 定位：外上、外下、内上和内下4个象限，以及乳晕后方，中央区及腋尾区共七个区域。结合面向观察者的钟面定位有利于降低左、右两乳相同象限内病灶位置的误判。

(3) 病变的深度：在横断位或矢状位上，与胸壁平行分浅、中、后三个区域，给病灶进行深度定位；同时测量病变与乳头的距离。

4.5 乳腺MRI报告的组成

乳腺的MRI报告应包括病史、与既往检查片对比、扫描技术、乳房的纤维腺体构成和实质背景强化和任何相关的影像发现，最后是评估类别和处理建议。报告措辞应当简洁，使用术语词典里的标准词汇。分类评估和处理建议应当结合乳腺X线检查和超声检查所见综合评估。对MRI阳性发现与触诊、X线和超声检查的阳性发现在空间位置的对应关系上不一致的病灶尤其需要强调，以引起临床医生的关注。实质背景强化分成四等：轻微、实质轻度、中度、明显。随着注入对比剂后时间的延长实质背景强化的程度和范围会逐渐增大，总体上明显的背景强化会增加“回叫率”，但是恶性病灶的检出并不会受太大的影响。与乳腺X线检查一样，BI-RADS分类在MRI对病变的评估以及处理建议也分为0~6共7个类别。

(1) 评估是不完全的。

BI-RADS 0：需要进一步影像评估。一般采用MRI检查后较少用这个类别；但在一些特殊的情况下，如使用合适的扫描技术再做1次MRI检查，结合外院的乳腺X线和超声征象，或与乳

腺既往病史相结合等情况下可以用这个评估。

(2) 评估是完全的。

BI-RADS 1：阴性。

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

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

BI-RADS 4：可疑恶性，要考虑活检。不具有乳腺癌的典型表现，但不能排除乳腺癌的可能性，需建议做活检，此类病灶的恶性可能性介于2%~95%之间。

BI-RADS 5：高度怀疑恶性，应进行临床干预(恶性可能性大于等于95%)。

BI-RADS 6：已活检证实为恶性，MRI检查作进一步评估。用于组织学已经明确为恶性，但是还是需要再做扩大手术的患者。

注：本规范的制定，源于美国放射学会的乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting And Data System, BI-RADS)第5版的内容。

5 影像引导下的乳腺组织学活检指南

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

5.1 适应证

5.1.1 乳腺超声影像引导下乳腺活检

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

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

5.1.2 乳腺X线影像引导下乳腺活检

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

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

(3) 部分3类病灶, 如果患者要求或临床其他考虑, 也可考虑活检。

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

5.1.3 其他

对有条件的单位积极提倡在手术前进行影像引导下的微创活检(CNB或VAB), 如不具备条件可考虑直接行影像引导下钢丝定位手术活检。

5.2 对影像引导乳腺活检设备的需求

5.2.1 乳腺X线影像引导

乳腺X线立体定位床, 或配备定位活检装置的乳腺X线机。

5.2.2 乳腺超声影像引导

高频乳腺超声探头: 频率7~15 Hz。

5.2.3 用于手术活检的定位导丝

单钩或双钩钢质导丝(推荐规格20~22 G)。

5.2.4 微创活检设备

空芯针弹射式活检枪(推荐规格14 G), 真空辅助乳腺定向活检系统(推荐规格8~11 G)。

5.3 影像引导下钢丝定位手术活检

5.3.1 禁忌证

禁忌证为有重度全身性疾病及严重出血性疾病者。

5.3.2 术前准备

(1) 签署知情同意书。

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

(3) 检查影像定位设备, 确保精度和准度。

(4) 术前血常规和凝血功能化验指标。

5.3.3 术中注意事项

(1) 手术操作在影像引导下放置定位钢丝至病灶部位。

(2) 摄片或录像记录影像定位下病灶和穿刺针的位置, 留档。

(3) 组织活检穿刺针道和定位钢丝插入点尽量位于外科医生标记的手术切口内。

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

(5) 微小钙化灶的活检标本应当立即摄片, 待手术者确认取到病灶后, 并将标本片和标本一起送病理检查。

5.4 影像引导下的乳腺微创活检

5.4.1 禁忌证

禁忌证为有重度全身性疾病, 有严重出血性疾病者。

5.4.2 术前准备

(1) 签署知情同意书。

(2) 核对和确认影像资料, 乳腺X线和乳腺超声再次定位, 并做相应标记。

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

(4) 术前血化验指标: 血常规和凝血功能。

5.4.3 术中注意事项

(1) 选择切口, 采用就近原则。

(2) 摄片或录像记录影像定位下病灶和穿刺针的位置, 留档。

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

(4) 活检结束后压迫手术部位5~15 min。

5.4.4 术后乳房和标本的处理

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

斑或血肿可消退。

(2) 微小钙化灶的活检标本应当立即行乳腺X线摄片以确认是否取到病灶。

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

6 乳腺癌术后病理诊断报告规范(附录V)

6.1 乳腺癌术后病理诊断报告的基本原则

(1) 病理组织学诊断报告应尽可能包括与患者治疗和预后相关的所有内容,如肿瘤大小(包括巨检及镜下的肿瘤大小)、组织学类型、组织学分级、肿瘤累及情况及切缘和淋巴结情况等。所以对肿瘤组织要尽量做到所取之材全部制片观察,并对瘤周及其他象限、手术切缘等取材制片观察。

(2) 分子病理学诊断报告包括ER、PR、HER-2和Ki-67等免疫组织化学检测的情况。

(3) 应准确报告组织病理学类型,如黏液癌、小管癌和浸润性微乳头状癌等。

(4) 原位癌的病理诊断报告应报告级别(低、中或高级别)和有无坏死(粉刺样坏死或点状坏死)以及手术切缘情况,是否发现微浸润等。

(5) 保乳标本的取材和报告参照保留乳房治疗临床指南部分。

(6) 必要时应报告癌旁良性病变的名称或类型。

6.2 病理诊断报告书的内容和规范

6.2.1 一般项目

(1) 病理号(检索号)。

(2) 患者姓名、出生年月(年龄)、性别、床位号、住院号。

(3) 手术日期、病理取材日期。

6.2.2 手术标本情况

(1) 左、右侧。

(2) 标本类型(例如:保乳手术标本、改良根治术标本、乳腺局部扩切加腋窝淋巴结清扫术标本、新辅助化疗后改良根治术标本等),对新辅助化疗后的患者,为确保病理取材准确,建议在新辅助化疗前,先对患者病灶部位的皮肤

做纹身标记,病理评估参考我国《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》。

(3) 巨检(包括肿瘤大小或范围、质地、边界、颜色等)。

6.3 组织病理学诊断内容

6.3.1 原发灶

6.3.1.1 组织学类型

包括肿瘤的组织学类型以及瘤周乳腺组织存在的其他病变。

6.3.1.2 组织学分级

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

6.3.1.3 肿瘤大小

乳腺癌分期中涉及到的肿瘤大小是指浸润癌的大小。测量时需注意以下几点。(1) 如果肿瘤组织中有浸润性癌和原位癌两种成分,肿瘤的大小应该以浸润性成分的测量值为准。(2) 原位癌伴微浸润:出现微浸润时,应在报告中注明,并测量微浸润灶最大径;如为多灶微浸润,浸润灶大小不能累加,但需在报告中注明多灶微浸润,并测量最大浸润灶的最大径。(3) 对于肉眼能确定的发生于同一象限的两个以上多个肿瘤病灶,应在病理报告中注明为多灶性肿瘤,并分别测量大小。(4) 对于肉眼能确定的发生于不同象限的两个以上多个肿瘤病灶,应在病理报告中注明为多中心性肿瘤,并分别测量大小。(5) 如果肿瘤组织完全由DCIS组成,也应尽量准确地测量其范围。

6.3.1.4 肿瘤累及范围及手术切缘

肿瘤累及范围包括乳头、乳晕、皮肤、脂肪、脉管(淋巴管、静脉、动脉)、神经和胸肌等。切缘包括周围切缘、皮肤侧切缘和基底侧切缘。

6.3.2 淋巴结状态

6.3.2.1 区域淋巴结

报告送检各组淋巴结的总数和转移数。

6.3.2.2 前哨淋巴结活检

如淋巴结内有转移癌,应尽可能报告转移癌灶的大小,确定孤立肿瘤细胞(ITC)、微转

移、宏转移,需注意仅含有ITC的淋巴结不计入阳性淋巴结数目中,而应计为 $pN_{0(i+)}$ 。

6.4 免疫组织化学检测内容

(1) 应对所有浸润性乳腺癌及非浸润性癌进行ER、PR、HER-2、Ki-67免疫组织化学染色,HER-2为++的病例应进一步行原位杂交检测。ER、PR检测参考我国《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》(2015版)。HER-2检测参考我国《乳腺癌HER-2检测指南》(2014版)。

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

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

6.5 病理科医师签名、报告日期

7 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南

7.1 浸润性乳腺癌保乳治疗的外科技术

7.1.1 开展保乳治疗的必要条件

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

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

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

7.1.2 保乳治疗的适应证和禁忌证

主要针对具有保乳意愿且无保乳禁忌证的患者。

7.1.2.1 临床Ⅰ期、Ⅱ期的早期乳腺癌

肿瘤大小属于 T_1 和 T_2 分期,尤其适合肿瘤最大直径不超过3 cm,且乳房有适当体积,肿

瘤与乳房体积比例适当,术后能够保持良好的乳房外形的早期乳腺癌患者。

7.1.2.2 Ⅲ期患者(炎性乳腺癌除外)

经术前化疗或术前内分泌治疗降期后达到保乳手术标准时也可以慎重考虑。

7.1.3 保乳治疗的绝对禁忌证

(1) 妊娠期间放疗者。

(2) 病变广泛或确认为多中心病灶,广泛或弥漫分布的可疑恶性微钙化灶,且难以达到切缘阴性或理想外形。

(3) 肿瘤经局部广泛切除后切缘阳性,再次切除后仍不能保证病理切缘阴性者。

(4) 患者拒绝行保留乳房手术。

(5) 炎性乳腺癌。

7.1.4 保乳治疗的相对禁忌证

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

(2) 同侧乳房既往接受过乳腺或胸壁放疗者,需获知放疗剂量及放疗野范围。

(3) 肿瘤直径大于5 cm者。

(4) 靠近或侵犯乳头(如乳头Paget病)。

(5) 影像学提示多中心病灶。

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

7.1.5 保乳治疗前的谈话

(1) 经大样本临床试验证实(超过1万名患者),早期乳腺癌患者接受保留乳房治疗和全乳切除治疗后生存率以及发生远处转移的概率相似。

(2) 保留乳房治疗包括保留乳房手术和术后的全乳放疗,其中保留乳房手术包括肿瘤的局部广泛切除及腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检。

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

(4) 同样病期的乳腺癌,保留乳房治疗和乳房切除治疗后均有一定的局部复发率,前者5年

局部复发率为2%~3%(含第二原发乳腺癌),后者约1%,不同亚型和年龄的患者有不同的复发和再发乳腺癌的风险。保乳治疗患者一旦出现患侧乳房复发仍可接受补充全乳切除术,并仍可获得较好疗效。

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

(6) 虽然术前已选择保乳手术,但医生手术时有可能根据具体情况更改为全乳切除术(例如术中或术后病理报告切缘阳性,当再次扩大切除已经达不到美容效果的要求,或再次切除切缘仍为阳性时)。术后石蜡病理如切缘为阳性则可能需要二次手术。

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

7.1.6 保乳手术

7.1.6.1 术前准备

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

(2) 签署知情同意书。

(3) 推荐在术前行病灶的组织穿刺活检,有利于与患者讨论术式的选择及手术切除的范围。空芯针活检前应 与活检医生密切协商沟通,选取合适的穿刺点,以确保术中肿瘤和穿刺针道的完整切除。没有确诊时,患者可能心存侥幸,不能正确、严肃的考虑保乳和前哨的优缺点,容易在术后表现出对手术方式和复发风险的不信任。

(4) 体检不能触及病灶者应在手术前行X线、MRI或超声下病灶定位,也可采用活检放置定位标记。

(5) 麻醉宜采用全麻或硬膜外麻醉。

(6) 其余术前准备同乳腺肿瘤常规手术。

7.1.6.2 手术过程

(1) 一般建议乳房和腋窝各取一切口,若肿瘤位于乳腺尾部,可采用一个切口。切口方向与大小可根据肿瘤部位及保证术后美容效果来选择弧形或放射状切口。肿瘤表面表皮可不

切除或仅切除小片。如果肿瘤侵犯库珀韧带(Cooper's ligament),需考虑切除凹陷皮肤。

(2) 乳房原发灶切除范围应包括肿瘤、肿瘤周围一定范围(如1~2 cm)的乳腺组织以及肿瘤深部的胸大肌筋膜。活检穿刺针道、活检残腔以及活检切口皮肤瘢痕应包括在切除范围内。切除乳腺组织体积达到乳房20%~50%时,可联合采用肿瘤整形技术,改善术后乳房外观。

(3) 对乳房原发灶手术切除的标本进行上、下、内、外、表面及基底等方向的标记。钙化灶活检时,应对术中切除标本行钼靶摄片,以明确病灶是否被完全切除及病灶和各切缘的位置关系。

(4) 对标本各切缘进行评估(如切缘染色,或术中快速冰冻切片及印片细胞学检查),术后需要石蜡病理切片检验。

(5) 乳房手术残腔止血、清洗,推荐放置4~6枚惰性金属夹(例如钛夹)作为放疗瘤床加量照射的定位标记(术前告知患者)。逐层缝合皮下组织和皮肤。

(6) 腋窝淋巴结清扫(或前哨淋巴结活检,根据活检结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫)。

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

7.1.6.3 术后病理检查

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

(2) 其他同常规病理检查。

7.2 保乳标本的病理取材规范

保乳标本切缘取材主要包括两种方法:垂直于切缘放射状取材(radial sections perpendicular to the margin)和切缘离断取材(shave sections of the margin)。两种切缘取材方法各有优缺点。无论采取何种取材方法,建议在取材前将标本切缘涂上染料,以便在镜下观察时能对切缘作出准确定位,并正确测量肿瘤和切缘的距离。

保乳标本病理报告中需明确切缘状态(阳性或阴性)。多数指南和共识中将“墨染切缘处无肿瘤”定义为“阴性切缘”，而“阳性切缘”是指墨染切缘处有DCIS或浸润性癌侵犯。对于切缘阴性者，建议报告切缘与肿瘤的距离，应尽量用客观定量描述，而不建议用主观描述(如距切缘近等)。

(1) 垂直切缘放射状取材(图1)：根据手术医生对保乳标本做出的方位标记，垂直于基底将标本平行切成多个薄片，观察每个切面的情况。描述肿瘤大小、所在位置及肿瘤距各切缘的距离，取材时将大体离肿瘤较近处的切缘与肿瘤一起全部取材，离肿瘤较远处的切缘则采取抽样取材。镜下观察时准确测量切缘与肿瘤的距离。“垂直切缘放射状取材”的优点是能正确测量病变与切缘的距离，缺点是工作量较大。

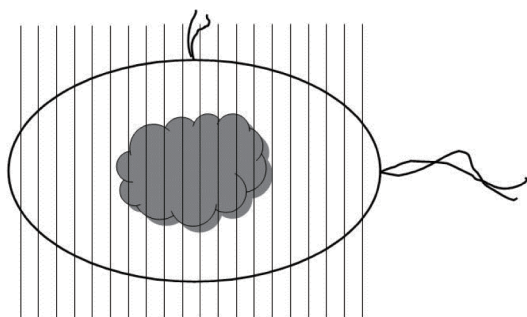


图1 垂直切缘放射状取材

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

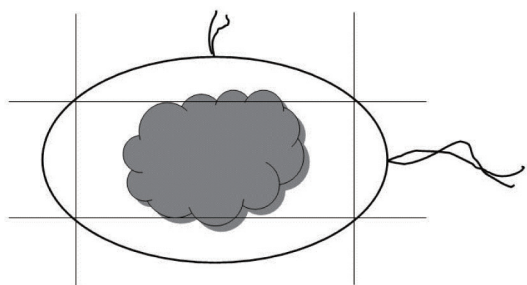


图2 切缘离断取材

7.3 乳腺癌保乳术后的放疗

7.3.1 全乳放疗

7.3.1.1 适应证

所有浸润性乳腺癌保乳手术后的患者通过全乳放疗都可以降低2/3的局部复发率，同时瘤床加量可以在全乳45~50 Gy剂量的基础上进一步提高局部控制率，瘤床加量对于60岁以下的患者获益更显著。根据CALGB9343的研究结果，70岁及以上、病理I期、激素受体阳性、切缘阴性的患者鉴于绝对复发率低，全乳放疗后乳房水肿、疼痛等不良反应消退缓慢，可以考虑单纯内分泌治疗而不行放疗。根据PRIME II的研究结果，65岁及以上，肿块最大径不超过3 cm的激素受体阳性，且可以接受规范的内分泌治疗的患者也可以考虑减免术后放疗。

7.3.1.2 与全身治疗的时序配合

无辅助化疗指征的患者术后放疗建议在术后8周内进行。由于术后早期术腔体积存在动态变化，尤其是含有术腔血肿的患者，所以不推荐术后4周内开始放疗。接受辅助化疗的患者应在末次化疗后2~4周内开始。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见，可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要放疗前心功能正常可以与放疗同时使用，但一方面这些患者需要谨慎考虑内乳照射适应证，另一方面，左侧患者尽可能采用三维治疗技术，尽可能降低减少心脏照射体积。虽然对心脏的具体体积剂量限制目前国际上缺乏共识，有资料提示在常规分割前提下，V25<10%可以有效预防长期的放射性心脏损伤。应该认为在现有技术下，不增加其他正常组织剂量的基础上追求心脏剂量的最低是剂量优化的重要目标。

7.3.1.3 照射靶区

① 腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检阴性的患者照射靶区只需包括患侧乳腺；② 腋窝淋巴结清扫术后有转移的患者，照射靶区需除外患侧乳腺，原则上还需要锁骨上、下淋巴引流区；③ 前哨淋巴结仅有微转移或1~2枚宏转移

而腋窝未作清扫的患者,可以考虑采用高位或常规乳房切线野;④前哨淋巴结宏转移大于2枚而未做腋窝淋巴结清扫者,应在全乳照射基础上进行腋窝和锁骨上、下区域的照射。

7.3.1.4 照射技术

①常规放疗技术:X线模拟机下直接设野,基本射野为乳房内切野和外切野。内界和外界需要各超过腺体1 cm,上界一般在锁骨头下缘,或者与锁骨上野衔接,下界在乳房皱褶下1~2 cm。一般后界包括不超过2.5 cm的肺组织,前界皮肤开放,留出1.5~2 cm的空隙防止在照射过程中乳腺肿胀超过射野边界;同时各个边界需要根据病灶具体部位进行调整,以保证瘤床处剂量充分。②射线和剂量分割:原则上采用直线加速器6 MV X线,个别身材较大的患者可以考虑选用8~10 MV X线以避免在内外切线野入射处形成高剂量,但不宜使用更高能量的X线,因为皮肤剂量随着X线能量增高而降低。全乳照射剂量45~50 Gy, 1.8~2 Gy/次, 5次/周。在无淋巴引流区照射的情况下也可考虑“大分割”方案治疗,即2.66 Gy×16次,总剂量42.5 Gy,或其他等效生物剂量的分割方式。对于正常组织包括心脏和肺照射体积大或靶区内剂量分布梯度偏大的患者,不推荐采用大分割治疗。③瘤床加量:大部分保乳术后患者在全乳照射基础上均可通过瘤床加量进一步提高局部控制率。在模拟机下包括术腔金属夹或手术瘢痕周围外放2~3 cm,选用合适能量的电子线,在瘤床基底深度超过4 cm时建议选择X线小切线野以保证充分的剂量覆盖瘤床并避免高能电子线造成皮肤剂量过高。剂量为(10~16)Gy/(1~1.5)周,共5~8次。④三维适形和调强照射技术:CT定位和三维治疗计划设计适形照射可以显著提高靶区剂量均匀性和减少正常组织不必要的照射,尤其当治疗涉及左侧患者需要尽可能降低心脏的照射剂量,存在射野的衔接,以及胸部解剖特殊的患者常规设野无法达到满意的正常组织安全剂量时,三维治疗计划上优化尤其体现出优势,是目前推荐的治疗技术。其中全乳靶区勾画要求如下:上界为触

诊乳腺组织上界上5 mm,下界为乳腺下皱褶下1 mm,内界一般位于同侧胸骨旁,参照临床标记点,外界位于触诊乳腺组织外界外5 mm。前界为皮肤下方5 mm,包括脂肪组织,后界为肋骨前方。可以采用楔形滤片技术,正向或逆向调强技术进行剂量优化,其中逆向调强技术对各方面技术要求均较高,需要在条件成熟的单位内开展。⑤区域淋巴结放疗技术见第九章全乳切除术后区域淋巴结放疗。⑥除外50 Gy/25次/5周序贯瘤床加量至60~66 Gy的传统方案,腋窝淋巴结阴性患者可以考虑缩短疗程的全乳大分割治疗,如2.66 Gy×16次的方案。

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

7.3.2.1 适应证

关于APBI的初步研究显示,对于某些早期乳腺癌患者,保乳术后APBI可能获得与标准的全乳放疗相当的局部控制率,同时具有大幅度缩短疗程,减少正常组织照射体积-剂量的优势,但也有报道提示APBI后局部纤维化的影响,美观效果可能略差,随访和大样本前瞻性研究尚在进行中。可能通过APBI治疗获得和全乳照射相似的局部控制率的患者应该是属于低复发风险的亚群,如根据美国肿瘤放射治疗学会(American Society of Radiation Oncology, ASTRO)的共识,严格符合“低危”标准的患者必须同时具备下列条件:年龄大于等于60岁,无BRCA1/2基因突变, T₁N₀的单灶肿块,未接受新辅助治疗,切缘阴性,无脉管受侵,无广泛导管内癌成分,激素受体阳性的浸润性导管癌或其他预后良好的浸润性癌。虽然不同的共识对真正“低危”的定义不完全一致,但目前尚不推荐在临床试验以外将APBI作为常规治疗。

7.3.2.2 技术选择

无论何种技术,APBI的核心都包括原发肿瘤床及周围一定范围的正常乳腺作为临床肿瘤靶区(clinical target volume, CTV),而不是传统的全乳。技术上可行性最高的是三维适形外照射,可以参照RTOG0413的剂量进行分割:38.5 Gy/10次,每天2次,间隔大于6 h;也可以

采用其他生物等效剂量相似的分割方案。其他技术选择包括34.5 Gy/10次, 每天2次的近距离照射。术中放疗, 无论采用电子线还是千伏X线的技术, 由于随访结果都提示5年的局部复发率明显高于全乳放疗, 需要谨慎应用。

8 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南

循证医学 I 级证据证实, 乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是一项腋窝准确分期的活检技术。SLNB可准确评估腋窝淋巴结病理学状态, 对于腋窝淋巴结阴性的患者, 可安全有效地替代腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND), 从而显著降低手术的并发症, 改善患者的生活质量。

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

8.1 开展SLNB的必要条件

8.1.1 多学科协作

SLNB需要外科、影像科、核医学科和病理科等多学科的团队协作。开展SLNB的医疗单位应该尽量具备相关的技术和设备条件。上述科室应密切协作。

8.1.2 学习曲线

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

8.1.3 知情同意

患者在充分了解SLNB较高的成功率和较低的假阴性率及相关的复发风险之后, 自愿接受SLNB替代ALND, 并且理解在SLN检出失败时将进行常规腋窝淋巴结清扫术的必要性。

8.2 SLNB指征

SLNB是早期浸润性乳腺癌的标准腋窝分期手段, 具体适应证见表1。随着乳腺癌SLNB研究的不断深入, 越来越多的相对禁忌证已逐渐转化为适应证。目前认为, 可手术乳腺癌患者SLNB唯一的禁忌证为腋窝淋巴结细针穿刺证实为淋巴结转移的患者。

表1 SLNB指征

适应证	有争议的适应证	禁忌证
早期浸润性乳腺癌	预防性乳腺切除 ^b	炎性乳腺癌
临床腋窝淋巴结阴性	同侧腋窝手术史 ^c	临床N ₂ 期腋窝淋巴结
单灶或多中心性病变 ^a	导管内癌 ^d	
性别不限	临床可疑腋窝淋巴结肿大 ^e	
年龄不限	新辅助化疗前 ^f	
肥胖		
此前细针穿刺、空芯针活检或切除活检阴性		

^a: 乳腺淋巴系统的解剖学研究和多中心临床研究结果支持多中心乳腺癌患者接受SLNB; ^b: 高危患者在行预防性乳腺切除时, 可以考虑接受SLNB; ^c: 部分研究在先前进行过保乳和腋窝手术后同侧乳房复发的患者中进行SLNB取得了成功, 但在其作为常规应用前还需要更多循证医学证据的支持; ^d: 导管内癌患者接受乳房切除术或保乳手术范围可能影响到随后的SLNB时推荐进行SLNB; ^e: 临床查体和影像学检查可疑的腋窝淋巴结可以通过超声引导下的细针穿刺或空芯针活检进行评估, 细胞学或病理组织学阴性患者仍可进入SLNB流程; ^f: 2012年美国圣安东尼奥乳腺癌会议推荐, 有SLNB和新辅助化疗适应证的患者新辅助化疗前行SLNB

8.3 SLNB操作规范

8.3.1 示踪剂

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

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

(2) 核素示踪剂: 推荐使用的是^{99m}Tc标记的硫胶体, 要求煮沸5~10 min, 标记率大于90%, 标记核素强度0.5~1.0 mCi/0.5~2.0 mL。是否采用220 nm滤网过滤标记的硫胶体并不影响SLNB

的成功率和假阴性率。核素示踪剂对患者及医务人员均是安全的,不需要特别防护。

(3) 注射部位: 蓝染料和核素示踪剂注射于肿瘤表面的皮内或皮下、乳晕区皮内或皮下及原发肿瘤周围的乳腺实质内均有相似的成功率和假阴性率。

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

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

8.3.2 SLN术中确认与检出

无论是乳房切除手术, 还是保乳手术, 一般情况下, SLNB应先于乳房手术。术中SLN的确定, 依示踪剂而异。染料法要求检出所有蓝染淋巴管进入的第一个蓝染淋巴结。仔细检出所有蓝染的淋巴管是避免遗漏SLN、降低假阴性率的关键。核素法SLN的阈值是超过淋巴结最高计数10%以上的所有淋巴结。术中 γ 探测仪探头要缓慢移动, 有序检测, 贴近计数。应用染料法和(或)核素法检出SLN后, 应对腋窝区进行触诊, 触诊发现的肿大质硬淋巴结也应作为SLN单独送检。

8.4 SLN的病理组织学、细胞学和分子生物学诊断

8.4.1 SLN的术中诊断

准确、快速的SLN术中诊断可以使SLN阳性患者通过一次手术完成ALND, 避免二次手术的费用负担和手术风险。推荐使用冰冻快速病理组织学和(或)印片细胞学作为SLN术中诊断的检测方法。术中冰冻病理和印片细胞学两者或任一诊断阳性, 均作为SLN阳性而进行ALND。

术中分子诊断技术由于检测的SLN组织量更多, 较冰冻快速病理组织学和印片细胞学有更高的准确性和敏感性。术中分子诊断技术经简单培训即可掌握, 可以节省有经验病理医生的宝贵时间, 检测结果客观、标准化、重复性

好。有条件的单位可以采用经过SFDA批准的术中分子诊断技术。

8.4.2 SLN的术后诊断

SLN术后病理组织学诊断的金标准是逐层切片病理检测。推荐将SLN沿长轴切分成2 mm厚的组织块, 对每个组织块进行逐层或连续切片, HE染色病理检测, 联合或不联合免疫组化染色, 6层切片间距为150 μ m。不具备开展连续切片病理检测条件的医疗单位仍可采用传统的SLN评估方法, 至少将SLN沿长轴分为两个组织块, 每个组织块切一个层面进行HE染色病理检测。不推荐常规应用免疫组织化学技术以提高SLN微小转移灶的检出。

8.5 SLN转移灶类型判定标准、预后意义及临床处理

8.5.1 SLN转移灶类型判定标准(AJCC 7th乳腺癌TNM分期)

转移灶的位置不影响微转移、孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC)或宏转移的诊断: 转移灶可以位于淋巴结内、突破被膜或淋巴结外脂肪侵犯; 转移灶伴纤维间质反应时, 转移灶大小应为肿瘤细胞和相连纤维化的长径。

(1) 宏转移: 淋巴结内存在1个以上大于2 mm肿瘤病灶; 仅有ITC的淋巴结不作为pN分期阳性淋巴结, 但应另外记录为ITC。

仅依据SLNB分期或SLN+nSLN<6个, 加标记(sn), 如pN_{1(sn)}; SLN $\geq$ 6, 不再另加标记(sn)。

不推荐可能含有宏转移的淋巴结接受分子诊断等其他试验或替代检测, 其可能使常规病理诊断漏诊宏转移; 如果使用, 应予登记。

(2) 微转移: 肿瘤病灶最大径大于0.2 mm, 但小于等于2.0 mm, 或单张组织切片不连续, 或接近连续的细胞簇大于200个细胞。

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

(3) ITC: 单个细胞或最大径小于等于0.2 mm的小细胞簇; 单张组织切片不连续或接近连续的细胞簇小于等于200个细胞, 淋巴结不

同纵/横切片或不同组织块不能累计计数；通常没有或很少组织学间质反应；可通过常规组织学或免疫组织化学检出。

记录ITC受累淋巴结数目，标记为 $pN_{0(i+)}$ 或 $pN_{0(i+)(sn)}$ ；使用分子技术(RT-PCR)检出组织学阴性淋巴结的微小转移灶，标记为 $pN_{0(mol+)}$ 或 $pN_{0(mol+)(sn)}$ 。

8.5.2 SLN不同转移类型的预后意义及腋窝处理

(1) 宏转移：约50%的患者腋窝非前哨淋巴结(nSLN)阳性。ALND是标准治疗，特别是通过ALND进一步获得的预后资料将改变治疗决策。如果预后资料不改变治疗决策，且患者拒绝进一步腋窝手术，则腋窝放疗可以作为替代治疗。虽然St. Gallen共识建议，对于未接受过新辅助治疗的临床 T_{1-2} 期、临床腋窝淋巴结为阴性、但病理1~2枚SLN宏转移且会接受后续进一步辅助全乳放疗及全身系统治疗的保乳患者，可免除ALND，中国专家团对此持审慎态度。仅不足半数专家同意将Z0011和AMAROS临床试验研究结果用于中国临床实践。

(2) 微转移：约20%的患者腋窝nSLN是阳性(大于5 mm的浸润性导管癌)，且大多数为宏转移(80%)，ALND可导致15%的患者分期提高，7%的患者辅助治疗改变。SLN微转移患者接受保乳治疗(联合放疗)时，可不施行ALND；SLN微转移且后续仅行全乳切除无放疗时，腋窝处理同宏转移患者。

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

(4) SLN阴性：不需进行腋窝处理。

8.6 SLNB替代ALND患者的随访

除常规复查项目外，常规行双侧腋窝、锁骨区超声检查，有条件的可考虑MRI检查。临床或超声检查异常腋窝淋巴结应在超声引导下

行细针穿刺或空芯针活检，必要时行切开活检手术。

9 乳腺癌全乳切除术后放射治疗临床指南

9.1 适应证

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

(1) 原发肿瘤最大直径大于等于5 cm，或肿瘤侵及乳腺皮肤、胸壁。

(2) 腋窝淋巴结转移大于等于4枚。

(3) 淋巴结转移1~3枚的 T_1/T_2 ，目前的资料也支持术后放疗的价值。其中包含至少下列一项因素的患者可能复发风险更高，术后放疗更有意义：年龄小于等于40岁，腋窝淋巴结清扫数目小于10枚时转移比例大于20%，激素受体阴性，HER-2/neu过表达等。

9.2 与全身治疗的时序配合

具有全乳切除术后放疗指征的患者一般都具有辅助化疗适应证，所以术后放疗应在完成末次化疗后2~4周内开始。个别有辅助化疗禁忌证的患者可以在术后切口愈合，上肢功能恢复后开始术后放疗。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见，可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要开始放疗前心功能正常可以与放疗同时使用；其次，左侧患者内乳区放疗适应证需严格掌握，尽可能采用三维治疗技术，降低心脏照射体积，评估心脏照射平均剂量至少低于8 Gy。

9.3 照射靶区

(1) 由于胸壁和锁骨上是最常见的复发部位，占有复发部位的约80%，所以这两个区域是术后放疗的主要靶区；但 T_3N_0 患者可以考虑单纯胸壁照射。

(2) 内乳淋巴结复发的绝对值低，内乳放疗适应证仍有争议，对于治疗前影像学诊断内乳淋巴结转移可能较大或者经术中活检证实为内

乳淋巴结转移的患者，推荐内乳野照射。原发肿瘤位于内侧象限同时腋窝淋巴结有转移的患者或其他内乳淋巴结转移概率较高的患者，在三维治疗计划系统上评估心脏剂量的安全性后可谨慎考虑内乳野照射。原则上HER-2过表达的患者为避免抗HER-2治疗和内乳照射心脏毒性的叠加，决定内乳野照射时宜慎重。

9.4 照射技术和照射剂量

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

9.4.1 常规照射技术

(1) 锁骨上/下野: 上界为环甲膜水平, 下界位于锁骨下1 cm与胸壁野上界相接, 内界为胸骨切迹中点沿胸锁乳突肌内缘向上, 外界与肱骨头相接, 照射野需包括完整的锁骨。可采用X线和电子线混合照射以减少肺尖的照射剂量。治疗时为头部偏向健侧以减少喉照射, 机架角向健侧偏斜10~15°以保护气管、食管和脊髓。射野内上边界必要时沿胸锁乳突肌走向作铅挡保护喉和脊髓。

(2) 胸壁切线野: 上界与锁骨上野衔接, 如单纯胸壁照射上界可达锁骨下缘, 下界为对侧乳腺皮肤皱折下1 cm。内界一般过体中线, 外界: 腋中线或腋后线, 参照对侧腺体附着位置。同保乳术后的全乳照射, 各边界也需要参考原发肿瘤的部位进行调整, 保证原肿瘤部位处于剂量充分的区域, 同时需要包括手术瘢痕。

胸壁照射如果采用电子线照射, 各设野边界可参照高能X线切线野边界。无论采用X线或电子线照射, 都需要给予胸壁组织等效填充物以提高皮肤剂量至足量。

(3) 腋窝照射: ① 锁骨上和腋窝联合野, 照射范围包括锁骨上/下和腋窝, 与胸壁野衔接。腋窝联合野的上界和内界都同锁骨上野, 下界在第二肋间, 外界包括腋窝, 需保证射野的外下角开放。采用6 MV X线, 锁骨上/下区深度以皮下3~4 cm计算, 达到锁骨上区肿瘤量

50 Gy(5周, 25次)的剂量后, 腋窝深度根据实际测量结果计算, 欠缺的剂量采用腋后野补量至DT 50 Gy, 同时锁骨上区缩野至常规锁骨上野范围, 采用电子线追加剂量至50 Gy。② 腋后野作为腋窝联合野的补充, 采用6 MV X线, 上界平锁骨下缘, 内界位于肋缘内1.5 cm, 下界同腋-锁骨联合野的下界, 外界与前野肱骨头铅挡相接, 一般包括约1 cm肱骨头。光栏转动以使射野各界符合条件。

(4) 内乳野: 常规定位的内乳野需包括第一至第三肋间, 上界与锁骨上野衔接, 内界过体中线0.5~1 cm, 宽度一般为5 cm, 原则上2/3及以上剂量需采用电子线以减少心脏的照射剂量。

9.4.2 三维适形照射技术

和二维治疗相比, 基于CT定位的三维治疗计划可以显著提高靶区剂量均匀性和减少正常组织不必要的照射, 提高射野衔接处剂量的合理性, 所以即使采用常规定位, 也建议在三维治疗计划系统上进行剂量参考点的优化, 楔形滤片角度的选择和正常组织体积剂量的评估等, 以更好地达到靶区剂量的完整覆盖和放射损伤的降低。胸壁和区域淋巴结靶区勾画可以参照RTOG标准或其他勾画指南。如果采用逆向优化计划, 一定要严格控制照射野的角度, 避免对侧乳腺和其他不必要的正常组织照射。

9.5 乳腺癌新辅助化疗、改良根治术后放射治疗

放疗指征暂同未做新辅助化疗者, 原则上主要参考新辅助化疗前的初始分期, 其中初始分期Ⅲ期患者即使达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)也仍然有术后放疗适应证。放疗技术和剂量同未接受新辅助化疗的改良根治术后放疗。

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

9.6 乳房重建术与术后放疗

原则上不论手术方式,乳房重建患者的术后放疗指征都需遵循同期别的乳房切除术后患者。无论是自体组织或假体重建术,都不是放疗治疗的禁忌证。当采用假体重建时,由于放疗以后组织的血供和顺应性下降,Ⅱ期进行假体植入会带来更多的并发症,包括假体移位、挛缩等,所以考虑有术后放疗指征,又需采用假体的患者建议采用Ⅰ期重建。采用扩张器-永久性假体二步法重建的患者,扩张器替换成永久性假体可以在术后放疗之前或之后,该时序目前没有绝对定论,取决于整个团队对技术的熟悉程度和经验。

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

10 乳腺癌全身治疗指南

10.1 乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南

10.1.1 乳腺癌术后辅助全身治疗的选择

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

乳腺癌术后复发风险的分组见表2。该表可供全面评估患者手术以后的复发风险的高低,

是制定全身辅助治疗方案的重要依据。乳腺癌病理分子分型的判定见表3。乳腺癌术后辅助全身治疗的选择见表4。医生根据治疗的反应性并同时参考患者的术后复发风险选择相应治疗。

10.1.2 乳腺癌术后辅助化疗的临床指南

10.1.2.1 适应证

- (1) 浸润性肿瘤大于2 cm。
- (2) 淋巴结阳性。
- (3) 激素受体阴性。
- (4) HER-2阳性(对T_{1a}以下患者目前无明确证据推荐使用辅助化疗)。
- (5) 组织学分级为3级。

以上单个指标并非化疗的强制适应证,辅助化疗方案的制定应综合考虑上述肿瘤的临床病理学特征、患者生理条件和基础疾患、患者的意愿,以及化疗可能获益与由之带来的不良反应等。免疫组织化学检测应该常规包括ER、PR、HER-2和Ki-67。

10.1.2.2 禁忌证

- (1) 妊娠期:妊娠早、中期患者,应慎重选择化疗。
- (2) 年老体弱且伴有严重内脏器质性病变患者。

10.1.2.3 治疗前谈话

- (1) 辅助化疗的目的是降低肿瘤复发率,提高总生存率。
- (2) 化疗的不良反应。
- (3) 年龄大于70岁的患者接受化疗可能会有获益,但应慎重权衡化疗带来的利弊。

表2 乳腺癌术后复发风险的分组

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

a: 组织学分级/核分级; b: 瘤周脉管侵犯存在争议,它只影响腋淋巴结阴性的患者的危险度分级,但并不影响淋巴结阳性者的分级;

c: HER-2的测定必须采用有严格质量把关的免疫组织化学或FISH法、CISH法

表3 乳腺癌分子分型的标志物检测和判定

分子分型	标志物	备注
Luminal A型	‘Luminal A样’ ER/PR阳性且PR高表达 HER-2阴性 Ki-67低表达	ER、PR、Ki-67表达的判定值建议采用报告阳性细胞的百分比。Ki-67高低表达的判定值在不同病理实验中心可能不同，可统一采用14%作为判断Ki-67高低的界值；同时，以20%作为PR表达高低的判定界值 [*] ，可进一步区分Luminal-A样和Luminal-B样(HER-2阴性)
Luminal B型	‘Luminal B样 (HER-2 阴性)’ ER/PR阳性 HER-2阴性 且Ki-67高表达或PR低表达	上述不满足‘Luminal A样’条件的Luminal 样肿瘤均可作为‘Luminal B样’亚型
	‘Luminal B样 (HER-2 阳性)’ ER/PR阳性 HER-2阳性(蛋白过表达或基因扩增) 任何状态的Ki-67	
ERBB2+型	‘HER-2阳性’ HER-2阳性(蛋白过表达或基因扩增) ER阴性和PR阴性	
Basal-like型	‘三阴性(非特殊型浸润性导管癌)’ ER阴性 PR阴性 HER-2阴性	三阴性乳腺癌和Basal-like型乳腺癌之间的吻合度约80%；但是三阴性乳腺癌也包含一些特殊类型乳腺癌如髓样癌(典型性)和腺样囊性癌。这类癌的复发转移风险较低

*: 以20%作为PR表达高低的判定界值，目前仅有一篇回顾性文献支持(参考文献，J Clin Oncol, 2013, 31:203-209)

表4 不同分子分型的推荐治疗

亚型	治疗类型	备注
‘Luminal A样’	大多数患者仅需内分泌治疗	一些高危患者需加用化疗
‘Luminal B样 (HER-2阴性)’	全部患者均需内分泌治疗，大多数患者要加用化疗	是否加用化疗需要综合考虑激素受体表达高低，复发转移风险，以及患者状态等
‘Luminal B样 (HER-2阳性)’	化疗+抗HER-2治疗+内分泌治疗	本亚型患者常规予以化疗
‘HER-2阳性 (非Luminal)’	化疗+抗HER-2治疗	抗HER-2治疗对象：pT _{1b} 及更大肿瘤，或淋巴结阳性
‘三阴性(导管癌)’	化疗	
‘特殊类型’ [*]		
A. 内分泌反应型	内分泌治疗	
B. 内分泌无反应型	化疗	髓样癌(典型性)和腺样囊性癌可能不需要化疗(若淋巴结阴性)

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

10.1.2.4 治疗前准备

(1) 首次化疗前应充分评估患者的脏器功能，检测方法包括血常规、肝肾功能、心电图等。以后每次化疗前应常规检测血常规和肝肾功能，使用心脏毒性药物前应常规做心电图和(或)左室射血分数(left ventricular ejection

fraction, LVEF)测定，其他检查应根据患者的具体情况和所使用的化疗方案等决定。

(2) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3) 签署化疗知情同意书。

10.1.2.5 辅助化疗方案与注意事项(附录VI、VII)

(1) 选择联合化疗方案，常用的有：① 以蒽

环类为主的方案,如CAF、A(E)C、FE₁₀₀C方案(C:环磷酰胺,A:多柔比星,E:表柔比星,F:氟尿嘧啶)。虽然吡柔比星(THP)在欧美少有大组的循证医学资料,但在我国日常临床实践中,用吡柔比星代替多柔比星也是可行的。THP推荐剂量为40~50 mg/m²。② 蒽环类与紫杉类联合方案,例如TAC(T:多西他赛)。③ 蒽环类与紫杉类序贯方案,例如AC→T/P(P:紫杉醇)或FEC→T。④ 不含蒽环类的联合化疗方案,适用于老年、低风险、蒽环类禁忌或不能耐受的患者,常用的有TC方案及CMF方案(C:环磷酰胺,M:甲氨蝶呤,F:氟尿嘧啶)。

(2) 若无特殊情况,一般不建议减少化疗的周期数。

(3) 在门诊病历和住院病史中应当记录患者当时的身高、体重及体表面积,并给出药物的每平方米体表面积的剂量强度。

一般推荐首次给药剂量应按推荐剂量使用,若有特殊情况需调整时不得低于推荐剂量的85%,后续给药剂量应根据患者的具体情况和初始治疗后的不良反应,可以1次下调20%~25%。每个辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

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

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

(6) 激素受体阴性的绝经前患者,在辅助化疗期间可考虑使用卵巢功能抑制药物保护患者的卵巢功能。推荐化疗前1~2周给药,化疗结束后2周给予最后一剂药物。

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

(8) 中国专家团认为三阴性乳腺癌的优化化

疗方案是含紫杉和蒽环的剂量密度方案。大多数Luminal-B(HER-2阴性)乳腺癌患者需要接受术后辅助化疗,方案应包含蒽环和(或)紫杉类。

10.1.3 乳腺癌术后辅助内分泌治疗临床指南

10.1.3.1 适应证

激素受体ER和(或)PR阳性的乳腺癌患者。

10.1.3.2 治疗前谈话

(1) 辅助内分泌治疗的目的是降低肿瘤复发率,提高总生存率。

(2) 内分泌治疗的不良反应。

10.1.3.3 内分泌治疗与其他辅助治疗的次序

辅助内分泌治疗与化疗同时应用可能会降低疗效。一般在化疗之后使用,但可以 and 放射治疗以及曲妥珠单抗治疗同时应用。

10.1.3.4 绝经前患者辅助内分泌治疗方案与注意事项(附录Ⅷ)

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

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

(3) 卵巢去势推荐用于下列绝经前患者:

① 高风险且化疗后未导致闭经的患者,可同时与他莫昔芬联合应用;卵巢去势后也可考虑与第三代芳香化酶抑制剂联合应用(TEXT与SOFT联合分析提示卵巢去势联合第三代芳香化酶抑制剂优于卵巢去势联合三苯氧胺);② 不愿意接受辅助化疗的中度风险患者,可同时与他莫昔芬联合应用;③ 对他莫昔芬有禁忌者。

(4) 卵巢去势有手术切除卵巢、卵巢放射及药物去势。若采用药物性卵巢去势,目前推荐的治疗时间是2~5年。

(5) 如患者应用他莫昔芬5年后处于绝经后状态,可继续服用芳香化酶抑制剂5年,或停止用药。

10.1.3.5 绝经后患者辅助内分泌治疗的方案及注意事项

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

(2) 芳香化酶抑制剂可以从一开始就应用5年(来曲唑、阿那曲唑或依西美坦),也可以在他莫昔芬治疗2~3年后转用芳香化酶抑制剂满5年,或直接改用芳香化酶抑制剂满5年;也可以在他莫昔芬用满5年之后再继续应用5年芳香化酶抑制剂,还可以在芳香化酶抑制剂应用2~3年后改用他莫昔芬用满5年。不同种类的芳香化酶抑制剂都可选择。

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

(4) 也可选用他莫昔芬以外的其他雌激素受体调节剂,如托瑞米芬。

(5) 绝经前患者内分泌治疗过程中,因月经状态改变可能引起治疗调整。

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

10.1.4 乳腺癌术后辅助曲妥珠单抗治疗临床指南

10.1.4.1 适应证

原发浸润灶大于1.0 cm HER-2阳性时,推荐使用曲妥珠单抗;原发肿瘤在0.5~1.0 cm时,可考虑使用。中国专家团不考虑对直径不超过0.5 cm的浸润性HER-2阳性肿瘤应用辅助曲妥珠单抗。

(1) HER-2阳性是指免疫组织化学法+++ ,或原位杂交法(*in situ* hybridization, ISH)阳性。

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

10.1.4.2 相对禁忌证

(1) 治疗前LVEF<50%。

(2) 同期正在进行蒽环类药物化疗。

10.1.4.3 治疗前谈话

(1) 目前多项临床研究结果显示,对于HER-2/neu蛋白过表达或基因扩增(HER-2阳性)的乳腺癌患者,采用1年曲妥珠单抗辅助治疗可以降低乳腺癌的复发率。

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

(3) 曲妥珠单抗高昂的价格,HER-2状态确认的重要性及其检测费用。

10.1.4.4 治疗前准备

(1) 精确的HER-2检测。建议将浸润性乳腺癌组织的石蜡标本(蜡块或白片)送往国内有条件的病理科进行复查。

(2) 心功能检查(心脏超声或核素扫描,以前者应用更为普遍)。

(3) 签署治疗知情同意书。

10.1.4.5 治疗方案和注意事项

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

(2) 担心心脏毒性者可选择心脏毒性较低的

TCH方案,低复发风险者(对应人群可参考APT临床试验)可以选择紫杉醇周疗加曲妥珠单抗。

(3) 首次治疗后观察4~8 h。

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

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

10.2 乳腺癌新辅助化疗临床指南

10.2.1 新辅助化疗的适宜人群

10.2.1.1 一般适合临床Ⅱ、Ⅲ期的乳腺癌患者

(1) 临床分期为Ⅲ_A(不含T₃、N₁、M₀)、Ⅲ_B、Ⅲ_C期。

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

10.2.1.2 对隐匿性乳腺癌行新辅助化疗的可行性

对不可手术的隐匿性乳腺癌行新辅助化疗是可行的。其中隐匿性乳腺癌定义为腋窝淋巴结转移为首发症状,而乳房未能检出原发灶的乳腺癌,在排除其他部位原发肿瘤后,尽管临床体检和现有的影像学检查均不能发现乳房肿块,甚至术后病理也未查及乳腺内的原发病灶,但还是可以诊断为这是一类特殊类型的乳腺癌。

10.2.2 新辅助化疗的禁忌证

(1) 未经组织病理学确诊的乳腺癌。推荐进行组织病理学诊断,并获得ER、PR、HER-2/neu及Ki-67等免疫组织化学指标,不推荐将细胞学作为病理诊断标准。

(2) 妊娠早期女性。妊娠中期女性患者应慎重选择化疗。

(3) 年老体弱且伴有严重心、肺等器质性疾病,预期无法耐受化疗者。

10.2.3 新辅助化疗前的谈话

(1) 新辅助化疗的定义:新辅助化疗是指

在手术或手术加放疗的局部治疗前,以全身化疗为乳腺癌的第一步治疗,后再行局部区域治疗。基于目前循证医学的证据,新辅助化疗的疗效和辅助化疗的疗效是一样的,但可以使部分不能保乳的患者获得保乳的机会,部分不可手术的患者获得手术的机会;但是一部分患者(<5%)在新辅助化疗的过程中可能出现进展,甚至丧失手术的机会。

(2) 新辅助化疗的意义:① 新辅助化疗是局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌的规范疗法,可以使肿瘤降期以利于手术,或变不能手术为能手术;② 若能达到pCR,则预示较好的远期效果;③ 对于肿瘤较大且有保乳意愿的患者可以提高保乳率。

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

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

10.2.4 新辅助化疗的实施

10.2.4.1 治疗前准备

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

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

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

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

(5) 肿大的区域淋巴结是否为乳腺癌转移,

应通过穿刺获得病理证实。

(6) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(7) 告知化疗的不良反应，签署化疗知情同意书。

(8) 需要在原发灶内放置标记物，或对肿瘤表面皮肤进行标记，为化疗后续手术范围提供原发灶依据。

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

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

10.2.4.2.1 联合化疗方案

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

(2) 蒽环类与紫杉类联合方案，如A(E)T、TAC(T：多西他赛)。

(3) 蒽环类与紫杉类序贯方案，如AC→P或AC→T(P：紫杉醇)。

(4) 其他化疗方案，如PC(P：紫杉醇；C：卡铂)。

10.2.4.2.2 注意事项

(1) 新辅助治疗方案应同时包括紫杉类和蒽环类药物，HER-2阳性者应加用抗HER-2的药物。

(2) 绝经后激素受体强阳性的患者可考虑单用内分泌治疗，推荐使用芳香化酶抑制剂。新辅助内分泌治疗应持续5~8个月或至最佳疗效。

(3) 在门诊病历和住院病史中须记录患者当时的身高、体重以及体表面积，并给出药物的每平方米体表面积的剂量强度。一般推荐首次给药剂量不得低于推荐剂量的85%，后续给药剂量应根据患者的具体情况和初始治疗后的不良反应，可以1次下调20%~25%。

(4) 每个新辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

(5) 在治疗有反应或疾病稳定的患者中，推荐手术前用完所有的既定周期数。

10.2.4.3 疗效评估以及化疗的疗程

(1) 建议在化疗第1个周期的最后1天，亦即计划第2个周期化疗之前，进行细致的体检，初步了解化疗的治疗反应，如果明确肿瘤增大，要考虑早期进展的可能。

(2) 一般情况下，建议在化疗第2个周期末，即计划第3个周期之前全面评估疗效。新辅助化疗前后的检查手段应该一致，评价结果按照RECIST标准或WHO标准分为CR、PR、SD和PD。

(3) 无效的患者建议更改化疗方案重新进入评价程序，或改变总体治疗计划，改用手术、放疗或者其他全身治疗措施。

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

10.2.5 乳腺癌经新辅助化疗降期后的处理

10.2.5.1 手术分类

(1) 乳房手术：手术可根据个体情况选择保留乳房或全乳切除。

(2) 腋窝淋巴结手术：新辅助化疗前的前哨淋巴结为阴性，新辅助化疗后可免去腋窝淋巴结评估。新辅助化疗前，腋窝淋巴结穿刺证实为转移或者前哨淋巴结有转移，需行腋窝淋巴结清扫。大多数中国专家不建议对新辅助化疗前腋窝淋巴结穿刺证实为转移、通过化疗降期后行前哨淋巴结活检为阴性的患者免于腋窝清扫。

10.2.5.2 新辅助化疗后病理检查及病理学疗效判定

(1) pCR的定义有两种：①一般是指乳腺原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据，或仅存

原位癌成份；②严格意义上是指乳腺原发灶和转移的区域淋巴结均达到pCR。

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

(3) 残存肿瘤的组织学分型、分级，ER、PR及HER-2等免疫组织化学结果可供参考。无论是术前还是术后获得的病理资料，只要出现1次ER、PR或HER-2阳性，就可以给予相应的内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗。

10.2.5.3 术后辅助治疗

(1) 术后辅助化疗：目前尚有争议。一般可以根据术前化疗的周期数、疗效以及术后病理检查结果而再继续选择相同化疗方案，或更换新的化疗方案以及不辅助化疗，鉴于目前尚无足够证据，故无法统一。一般新辅助化疗加辅助化疗的总周期数为6~8个周期。若新辅助化疗时已经完成了所有的辅助化疗周期，可考虑不再使用化疗。

(2) 术后辅助放疗：推荐根据化疗前的肿瘤临床分期来决定是否需要辅助放疗以及放疗范围。放疗范围包括全胸壁和锁骨上和锁骨下范围，临床上内乳有累及或者临床上高度怀疑内乳可能会累及的需行内乳放疗。

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

10.3 晚期乳腺癌解救性全身治疗临床指南

晚期乳腺癌包括复发和转移性乳腺癌，是不可治愈的疾病。治疗的主要目的是缓解症状、提高生活质量和延长患者生存期。应尽可能在决定治疗方案前对复发或转移部位进行活检，尤其是孤立性病灶，以明确诊断和重新评估肿瘤的ER、PR和HER-2状态。局部治疗，如手术和放疗在初治为Ⅳ期乳腺癌中的价值还不明确。只有当全身药物治疗取得很好的疗效时，才可考虑姑息性的局部治疗，以巩固全身治疗的效果。

10.3.1 晚期乳腺癌内分泌治疗指南

10.3.1.1 适应证

(1) ER和(或)PR阳性的复发或转移性乳腺癌。

(2) 骨或软组织转移灶。

(3) 无症状的内脏转移。

(4) 复发距手术时间较长，一般大于2年。

(5) 原则上内分泌治疗适合于激素受体阳性的患者，但是如果是受体不明或受体为阴性的患者，如临床病程发展缓慢，也可以试用内分泌治疗。

10.3.1.2 治疗前谈话

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

(2) 内分泌治疗的不良反应。

10.3.1.3 内分泌药物

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

(2) 绝经前患者的内分泌治疗包括：他莫昔芬、LHRH类似物(戈舍瑞林和亮丙瑞林)、外科手术去势、孕酮类药物(甲地孕酮)、雄激素(氟甲睾酮)和大剂量雌激素(乙炔基雌二醇)。

10.3.1.4 内分泌一线治疗的选择和注意事项

(1) 没有接受过抗雌激素治疗或无复发时间较长的绝经后复发患者，他莫昔芬、芳香化酶抑制剂或氟维司群都是合理的选择。

(2) 他莫昔芬辅助治疗失败的绝经后患者可选芳香化酶抑制剂或氟维司群。

(3) 既往接受过抗雌激素治疗并且距抗雌激素治疗1年内复发转移的绝经后患者，芳香化酶抑制剂是首选的一线治疗。

(4) 未接受抗雌激素治疗的绝经前患者, 可选择应用他莫昔芬、卵巢去势、卵巢去势加他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。

10.3.1.5 内分泌解救治疗的选择及注意事项

(1) 尽量不重复使用辅助治疗或一线治疗用过的药物。

(2) 他莫昔芬治疗失败的绝经后患者可选芳香化酶抑制剂或氟维司群。

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

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

(5) 二线内分泌治疗之后的内分泌治疗, 应选择既往内分泌治疗获益的药物。

10.3.2 晚期乳腺癌化疗的临床指南

10.3.2.1 适应证(具备以下1个因素即可考虑首选化疗)

- (1) 激素受体阴性。
- (2) 有症状的内脏转移。
- (3) 激素受体阳性但对内分泌治疗耐药。

10.3.2.2 治疗前谈话

(1) 化疗的目的是改善生活质量, 延长无进展生存期及生存期。

(2) 化疗的不良反应。

10.3.2.3 治疗前准备

(1) 首次化疗前应检测血常规、肝肾功能、心电图。以后每次化疗前后应常规检测血常规, 使用蒽环类药物者还须检查心电图或LVEF。心脏或肝肾功能异常者需监测血常规、心电图、LVEF或肝肾功能。

(2) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3) 签署化疗知情同意书。

10.3.2.4 化疗方案和注意事项(附件VI、VII)

(1) 推荐的首选化疗方案包括单药序贯化疗或联合化疗。与单药化疗相比, 联合化疗通常有更好的客观缓解率和疾病至进展时间, 然而联合化疗的毒性较大且生存获益有限。此外,

序贯使用单药能降低患者需要减小剂量的可能性。需要使肿瘤迅速缩小或症状迅速缓解的患者选择联合化疗, 耐受性和生活质量作为优先考虑因素的患者选择单药序贯化疗。

(2) 常用单药包括: 蒽环类, 如多柔比星、表柔比星、吡柔比星、聚乙二醇化脂质体多柔比星; 紫杉类, 如紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合紫杉醇; 抗代谢药, 如卡培他滨和吉西他滨; 以及非紫杉类微管形成抑制剂, 如长春瑞滨、艾日布林。

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

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

(5) 标准的药物治疗为应用一个治疗方案直至疾病进展换药, 但由于缺乏总生存期方面的差异, 应该采用长期化疗还是短期化疗后停药或维持治疗需权衡疗效、药物不良反应和患者生活质量。

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

10.3.3 HER-2阳性的晚期乳腺癌治疗的临床指南

10.3.3.1 适应证

HER-2/neu阳性的复发或转移性乳腺癌。

HER-2的规范化检测和阳性的判定应参照ASCO/CAP指南或中国相关的指南。

(1) HER-2/neu阳性是指免疫组织化学检测为+++，或荧光原位杂交法(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)或者色素原位杂交法(chromogenic *in situ* hybridization, CISH)显示HER-2基因扩增。

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

10.3.3.2 相对禁忌证

(1) 治疗前LVEF<50%。

(2) 同时进行蒽环类化疗。

(3) 治疗过程中，LVEF较基线下降大于等于15%。

10.3.3.3 治疗前谈话

(1) 在常规化疗的基础上加用曲妥珠单抗不但可以提高客观有效率和中位PFS，而且可延长患者的总生存期。

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

(3) 曲妥珠单抗价格较贵，HER-2/neu状态确认的重要性及其检测费用。

10.3.3.4 治疗前准备

(1) 准确的HER-2/neu检测。有条件尽量行转移灶的再次活检，以证实转移灶的HER-2状态是否有转变，并可将原手术组织的标本和转移灶标本(蜡块或白片)送往国内有条件的病理科进行复查。

(2) 心功能检查(心脏超声或核素扫描，以前者应用更为普遍)。

(3) 签署治疗知情同意书。

10.3.3.5 一线治疗方案的选择和注意事项

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

(2) HER-2和激素受体同时阳性的晚期乳腺

癌患者中，对病情发展较慢或不适合化疗的患者，可以选择曲妥珠单抗联合内分泌治疗。

(3) 使用期间，每3个月检查1次LVEF。

10.3.3.6 二线治疗方案的选择和注意事项

在含曲妥珠单抗方案治疗后发生疾病进展的HER-2阳性转移乳腺癌患者中，后续治疗应继续阻滞HER-2通路。

(1) 可保留曲妥珠单抗，而更换其他化疗药物，如卡培他滨。

(2) 也可换用拉帕替尼加用其他化疗药物，如卡培他滨。

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

(4) 也可考虑使用TDM-1。

10.4 终末期乳腺癌姑息性治疗临床指南

姑息治疗是一门临床学科，通过早期识别、积极评估、控制疼痛和治疗其他疾病相关症状，包括躯体、社会心理和心灵的困扰来预防和缓解身心痛苦，改善因疾病而威胁生命的患者和他们家属的生活质量。

10.4.1 适应人群

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

(2) 有与肿瘤诊断和治疗相关的中、重度生理和心理问题。

(3) 有严重的伴发疾病、精神和社会心理状况。

(4) 预期生命小于等于6个月。

(5) 患者及家属有对疾病发展过程了解和参与治疗决定的需求。

(6) 患者及家属有姑息治疗的需求。

10.4.2 治疗前谈话

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

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

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

10.4.3 主要措施

(1) 提供疼痛控制与其他痛苦症状的临床医疗服务, 使患者尽可能减轻痛苦。

(2) 维护和尊重生命, 把死亡看作一个正常的过程。不提倡放弃治疗和安乐死, 也反对过度治疗。

既不刻意加速死亡, 也不刻意延缓死亡。

(3) 整合患者的精神心理和心灵为一体进行姑息照护。

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

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

10.4.4 肿瘤相关症状的控制

10.4.4.1 疼痛

10.4.4.1.1 肿瘤晚期疼痛的处理应遵循三阶梯治疗原则

所谓癌痛三阶梯治疗, 就是在对疼痛的性质和原因做出正确的评估后, 根据患者疼痛程度适当选择相应的止痛剂。即对于轻度疼痛的患者主要选用非阿片类止痛药±辅助药物; 对于中度疼痛的患者主要选用弱阿片类药物±非阿片类止痛药±辅助药物; 对于重度疼痛患者选用强阿片类药物±非阿片类止痛药±辅助药物。

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

(2) 按时用药: 按时用药是指止痛剂有规律地按规定间隔时间给予, 在稳态情况下大多使用控释剂型。每一种止痛剂必须先对患者疼痛

的控制进行滴定剂量, 由小到大调整至最佳剂量。这样对于血药浓度的控制, 药物剂量的计算和疼痛持续性缓解有益。如果患者在使用止痛剂同时有突发性剧痛, 可以在原来的用药剂量上及时给予相应的剂量缓解, 并在以后用药时重新滴定患者的总剂量。

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

(4) 个体化用药: 药物的使用需因人而异, 具体分析。

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

10.4.4.1.2 麻醉止痛剂的不良反应及处理

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

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

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

10.4.4.1.3 麻醉止痛剂的耐药性和依赖性:

(1) 麻醉止痛剂的耐药性: 一方面癌症患者因疾病的进展导致疼痛的加重而必须增加麻醉

止痛剂的剂量,另一方面可能因患者产生耐药性而需要增加先前止痛剂的剂量以达到相同的止痛效果。此种正常的生理现象机理可能是因麻醉止痛剂受体水平的改变或因代谢产物改变而造成。

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

(3) 心理上的依赖性(成瘾性):心理依赖性(成瘾性)是一种用某种物质后产生的心理变态强迫症,结果造成使用者生理、心理和社会学方面的伤害,而且即使发生伤害,使用者仍会强迫性地持续使用药物。实际上,无酒精或药物依赖病史的癌症患者若合理地使用适当的麻醉止痛剂是很少发生心理上成瘾的危险。

10.4.4.2 厌食和恶液质

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

(1) 临床表现包括:体重明显减轻、肌肉萎缩、厌食、乏力、味觉异常、贫血及低蛋白血症、水肿、褥疮、精神萎靡等。

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

(3) 根据实验室检查指标和出入量给予一定的营养物质和能量,建议以肠内营养为主,为纠正水电解质异常或肠内营养不足可适当进行静脉营养,此外固醇类皮质激素、孕激素(甲地

孕酮、甲羟孕酮)、胃动力药物等可适当作为辅助治疗。

10.4.4.3 恶心和呕吐

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

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

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

(4) 顽固性恶心呕吐可持续静脉给药或皮下给药,如可进行多巴胺受体拮抗剂的剂量滴定至最大获益和耐受水平。若恶心仍持续存在,可考虑加用5-羟色胺受体拮抗剂和(或)抗胆碱能药物和(或)抗组胺药物,糖皮质激素,持续止吐药物滴注,安定类药物甚至大麻类药物。针灸和镇静剂也可考虑。

(5) 注意剧烈呕吐有可能引起上消化道出血,另须注意电解质平衡。

10.4.4.4 疲乏

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

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

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

(3) 治疗一般先针对病因(如止痛、抗感染、保护心肝肾功能),纠正不足(如水电解质、血

糖、红细胞、白细胞、血小板,血氧),支持治疗中可考虑加用一些皮质激素如地塞米松或孕激素甲地孕酮、甲羟孕酮,也可佐以精神兴奋剂如哌甲酯。

10.4.4.5 昏迷

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

(1) 临床表现:① 浅昏迷时,患者意识大部分丧失,无自主活动,受强刺激时,可出现痛苦表情和肢体退缩反应,受到疼痛刺激时可出现防御反射。角膜反射、眼球运动和吞咽反射尚存在。常有病理反射,可发生尿失禁或尿潴留。② 深昏迷时,患者意识完全消失,所有深浅反射均消失,四肢松弛性瘫痪,仅维持呼吸循环功能。

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

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

11 乳腺癌患者康复治疗共识

11.1 康复治疗的定义

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

11.2 康复治疗的内容

11.2.1 患侧肢体功能的康复

11.2.1.1 循序渐进的患侧上肢功能锻炼

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

循序渐进方法:① 术后1~2 d,练习握拳、伸指、屈腕;② 术后3~4 d,前臂伸屈运动;③ 术后5~7 d,患侧的手摸对侧肩、同侧耳(可用健肢托患肢);④ 术后8~10 d,练习肩关节抬高、伸直、屈曲至90°;⑤ 术后10 d后,肩关节进行爬墙及器械锻炼。

功能锻炼的达标要求是:2周内患侧上臂能伸直、抬高绕过头顶摸到对侧的耳。达标后仍需继续进行功能锻炼。术后7 d内限制肩关节外展。严重皮瓣坏死,术后2周内避免大幅度运动。皮下积液或术后1周引流液超过50 mL时应减少练习次数及肩关节活动幅度(限制外展)。植皮及行背阔肌皮瓣乳房重建术后要推迟肩关节运动。

11.2.1.2 预防或减轻上肢水肿

一般认定患侧上肢周径比对侧上肢周径长小于3 cm为轻度水肿,3~5 cm为中度水肿,大于5 cm为重度水肿。具体办法:

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

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

(3) 避免负重：避免提、拉、推过重的物品；避免从事重体力劳动或较剧烈的体育活动。

(4) 其他：尽快恢复手臂功能；乘坐飞机时戴弹力袖套。

(5) 淋巴水肿的自我护理方法：

① 轻度或中度淋巴水肿：抬高手臂；沿淋巴走向自下而上向心性按摩；做手臂功能恢复训练；戴弹力袖套。

② 重度淋巴水肿：戴弹力袖套，行物理治疗。如手臂出现变红或异常硬等症状，亦或水肿严重时应考虑有感染发生，应抗感染及对症处理。

11.2.2 营养和运动

乳腺癌疾病本身的进展或治疗期间的不良反应均有可能导致患者营养不良，而饮食过剩造成超重，也是乳腺癌患者康复期所面临的问题之一。癌症患者同时也是第二原发癌症、心血管疾病、糖尿病、骨质疏松症的高危人群，合理的营养、健康的生活方式在乳腺癌患者康复期显得尤为重要。维持健康的体重，充足的体力活动以及健康的饮食，可以降低疾病复发风险，增加无病生存的概率。

11.2.2.1 饮食营养

目前尚没有证据证明某一类食品的饮食与乳腺癌的复发或转移相关。

(1) 美国癌症学会(American Cancer Society, ACS)主要推荐的是遵从富含水果、蔬菜、粗粮和豆制品的饮食。美国的公共卫生学院推荐成人每天至少喝2.0~3.0杯蔬菜汁，1.5~2.0杯水果汁、一些观察性研究认为，乳腺癌存活者的蔬菜和粗粮摄入量高，总体死亡率可降低43%。现在不推荐膳食补充剂(如多种维生素)。

(2) 需要禁忌胎盘及其制品和未知成分的保健品。

11.2.2.2 运动

康复期应选择一项适合自己并能终生坚持的有氧运动。推荐进行有规律的锻炼，每周至少150 min的中等强度锻炼，1周2次的力量训练。可向患者推荐的运动有快走、骑车、游泳、打太极拳以及有氧舞蹈等。

均衡饮食及有氧运动可增强人体免疫系统、有效减轻精神压力、改善睡眠、缓解由癌症及对其治疗而引起的疲劳症状，增加人体对疾病的抵抗能力。

11.2.2.3 建立健康的生活方式

(1) 保持正常的体重。

(2) 坚持日常锻炼。

(3) 减少酒精的摄入，不要抽烟。

(4) 慎用保健品。

11.2.3 心理状态的调整

乳腺癌患者的不良情绪主要集中在自尊、身体影响、焦虑和抑郁。

医护人员需要了解患者的心理变化特点及心理状态调整的过程，以提供必要的心理干预。医护人员可以在认知、决策、应对技能等方面提升患者的自我控制能力，指导患者合理地运用暗示、宣泄等应对技巧，以增加对于困境的忍耐力。避免给予患者过多的同情与怜悯，向患者强调保持常态的重要性，帮助患者尽快摆脱患者角色，积极面对生活。

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

(2) 帮助患者寻找积极的生存目的，建立生活的信心。医护人员必须及时且正确地评估患者当前的期望，包括患者与其家属之间的依赖关系。帮助患者意识到自身的价值，对家庭其他成员的重要性，以增加其与疾病抗争的信心。

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

自我承担意识。

11.2.4 性康复指导

(1) 了解乳腺癌及其治疗对性生活可能产生影响的的全部信息。需要告诉她们的是导致女性产生性欲的性激素是雌激素。女性约一半的雌激素是由位于肾脏上方的肾上腺产生的，而卵巢产生另一半的雌激素。女性只需要很少量的雌激素就能维持性欲所需要的正常水平。

(2) 无论将采用何种治疗手段，经爱抚获得愉悦的能力不会改变。

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

(4) 与伴侣进行关于性问题的交流。沉默是性健康最大的敌人，如果永远不敢开口咨询，那么将永远不会解脱。

相关建议：

(1) 改善与伴侣有关性生活方面的沟通。

(2) 尝试感性的按摩。

(3) 读一本性知识的好书，增加对性的知识和技巧。

(4) 增加性幻想。

(5) 与伴侣分享自己的性幻想。

(6) 鼓励伴侣在性活动中更积极主动。

(7) 告诉伴侣以自己喜欢的方法来进行。

11.2.5 生育指导

虽然目前没有证据显示生育会影响乳腺癌患者的预后，但在选择是否生育，以及何时生育时必须充分考虑患者疾病复发的风险和治疗对后代的影响，与患者也要有充分的沟通。以下情况可考虑生育：

(1) 乳腺原位癌患者手术和放疗结束后。

(2) 淋巴结阴性的乳腺浸润性癌患者手术后2年。

(3) 淋巴结阳性的乳腺浸润性癌患者手术后5年。

(4) 需要辅助内分泌治疗的患者，在受孕前3个月停止内分泌治疗[例如诺雷得、三苯氧胺或其他选择性雌激素受体调节剂(selective

estrogen receptor modulators, SERM)]，直至生育后哺乳结束，再继续内分泌治疗。

11.2.6 术后随访指导

(1) 随访意义：早期乳腺癌患者术后应定期随访，以了解患者的生存状况，以及患者对辅助治疗的依从性和不良反应等。

(2) 随访时间：术后(或结束辅助化疗后)第1~2年每3个月1次，第3~4年每4~6个月1次，第5年开始每年1~2次。

(3) 随访检查内容：触诊体检、肝脏超声、血生化和血常规。

(4) 其他特殊检查：乳房X线(每年1次)，妇科检查(三苯氧胺治疗中每年1~2次)，骨密度(芳香化酶抑制剂治疗中)。

(5) 骨扫描、CT或MRI等可用于有症状的患者，但不推荐无症状患者常规应用。

11.2.7 提供综合社会支持，恢复社会活动能力

医护人员可以根据患者的需要，积极调动社会资源，给患者提供帮助、鼓励和支持，最大限度地恢复患者的社会功能。2000年，澳大利亚颁布了第一个关于对乳腺癌患者支持性照护的循证指南，称为“心理社会的临床实践指南：为乳腺癌患者提供信息、咨询和支持”。指南中特别建议所有的女性都应该得到治疗小组的情感支持和社会支持，也应该得到同辈支持小组的信息和支持。从这一点可以看出，在乳腺癌患者的社会支持网络中，应涵盖专业支持、家庭支持和同辈支持。

(1) 专业支持：以提供医学信息和心理支持为主，可以开设康复课程、专业讲座，设立康复热线、康复值班室、康复网站，出版康复相关的书籍等。

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

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

12 乳房重建与整形临床指南

12.1 乳房重建的目的

女性因各种原因,特别是接受乳房恶性肿瘤手术治疗后,可能造成乳房的缺失或乳房外形的毁损。乳房重建可以帮助乳腺癌患者重塑身体外形,使两侧乳房外形基本对称,能够使患者在穿上衣着后,自信地恢复正常的社会和生活角色。

12.2 乳房重建的指征

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

12.3 乳房重建的类型

根据重建的时间,乳房重建可以分为即刻重建和延期重建两大类。乳房重建可以在全乳切除的同时,在一次麻醉过程中完成,称为即刻重建;也可以在全乳切除术后的数月或数年后进行,称为延期重建,这一重建的时间往往取决于患者。乳房重建的时机选择取决于很多因素,只有充分考虑了两种重建手术的优缺点,以及患者自身的诸多因素,才能确定最佳的时间。

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

12.4 乳房重建的原则与注意事项

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

要尽快接受辅助放疗,若选择进行即刻乳房重建应慎重。

(2) 保留皮肤的全乳切除可以使接受即刻乳房重建后的乳房的美容效果得到极大的改善。证据显示,与传统的全乳切除手术比较,保留皮肤的全乳切除不会增加局部和区域的肿瘤复发风险。对于乳腺癌患者而言,保留乳头乳晕复合体的全乳切除手术也受到关注,其有助于提高乳房重建术后的患者满意度。回顾性研究显示,乳头乳晕复合体受肿瘤累及的比例较低,随访中重建患者该区域的局部复发率较低,有丰富经验的多学科团队可以开展保留乳头乳晕复合体联合即刻乳房重建术,建议严格限定在早期、生物学行为较好的患者,包括肿瘤组织学分化较好、无脉管浸润、淋巴结阴性、肿瘤距乳头超过2 cm,术中乳晕下病理学评估无肿瘤累及;但是乳头Paget病、肿瘤伴乳头血性溢液应作为禁忌证。

(3) 保乳手术过程中,通常采用肿块广泛切除或更大范围的区段/象限切除术,足够安全的切缘距离意味着切除较大范围的正常乳腺组织,有可能导致乳房局部腺体缺失,术后或放疗后出现乳房变形、乳头乳晕复合体移位等乳房外观的不满意。在不影响肿瘤局部治疗效果的前提下,术前由肿瘤外科医生或整形外科医生对乳房的缺损进行评估,并做好相应准备,术中采用肿瘤整形手术技术,运用容积移位或容积置换技术,在缺损部位进行局部的充填;可根据肿瘤部位、乳房大小和乳房下垂情况设计相应的切口。这一术式可以通过一次麻醉和手术过程完成,能在一定程度上改善乳房的形态与外观;和常规保乳手术相同,也需要在术腔放置4~6枚惰性金属夹以备术后放疗时作为瘤床的标记。手术标本应该常规标记切缘,进行术后的病理评估;应该在术前与患者充分沟通,一旦出现切缘阳性的结果,应补充进行区段切除,甚至可能行全乳切除,并考虑即刻乳房重建。

肿瘤整形技术也可以在已经完成保乳治疗,存在乳房局部凹陷、乳头移位、轮廓畸形

的患者中,采用延期的方式进行重建。轻度畸形的患者可以考虑进行游离脂肪移植,尽管有体外研究显示,脂肪干细胞及其旁分泌作用可能诱导局部肿瘤复发,但是大样本回顾性研究并未在临床上发现不利的影响。已经接受放疗的乳房如存在明显畸形,局部皮瓣修复可能导致切口愈合不良、重建失败的风险,应考虑使用远处组织(皮)瓣进行修复重建,最为常用的是部分背阔肌肌(皮)瓣。

(4) 乳房重建的方法包括植入物、自体组织以及联合上述两种材料。植入物重建一般建议两步法,先行放置组织扩张器,再择期更换为永久假体;少部分乳房皮肤缺损不多的患者,也可以在胸大肌下方,联合生物补片等,直接放置永久假体;植入物首选硅胶假体,其手感、美观度要优于盐水囊假体。自体组织重建可以选择多种带蒂或游离皮瓣,转移至胸壁进行乳房塑型;最为常用的自体组织皮瓣包括:扩大背阔肌肌皮瓣、带蒂横型腹直肌肌皮瓣(transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, TRAM)、游离横型腹直肌肌皮瓣(free-transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, F-TRAM)、保留肌束的游离TRAM(muscle sparing-transverse rectus abdominis musculocutaneous flap, MS-FTRAM)、腹壁下血管穿支皮瓣(deep inferior epigastric artery perforator, DIEP)、臀上动脉穿支皮瓣(superior gluteal artery perforator flap, SGAP)等。游离皮瓣乳房重建涉及显微外科技术,以及游离皮瓣的术后监测团队的建立。

(5) 乳房重建和整形手术中尚需要考虑到其他的手术方式,包括对侧乳房的缩乳成型、乳房提升、隆乳,目的是达到双侧乳房的对称效果,这些手术可以考虑和患侧乳房重建同期进行;一般而言,乳头乳晕重建应该考虑延期实施,以便获得更为理想的对称度,术者应该在术前和患者充分沟通。

12.5 术后放疗与乳房重建的关系

明确需要接受术后辅助放疗的患者,建议考虑进行延期重建。放疗可能对重建乳房的外

形造成不利影响,有经验的团队可考虑即刻重建后再给予放疗。当考虑进行组织扩张和植入物即刻重建时,建议先放置组织扩张器,在放疗开始前或结束后更换为永久性假体。假体置换手术在放疗前完成,能够降低切口相关的并发症。如果组织扩张器置换为永久假体在放疗结束后进行,建议在放疗后半岁左右,待放疗导致的皮肤反应缓解后为妥。曾经接受放疗的患者如果采用植入物重建,常发生较严重的包囊挛缩、移位、重建乳房美观度差和植入物暴露,因此,放疗后的延期乳房重建,不宜使用组织扩张器和植入物的重建方法,而应该首选自体组织皮瓣。

13 乳腺原位(内)癌治疗指南

乳腺原位癌的概念尽管提出已久,但鉴于目前对其生物学行为及自然病史仍不完全明了;因此,在过去的几十年里,在筛查、诊断和治疗等方面存在着较大的争议。本文试图就乳腺原位癌的管理达成一些共识,便于临床医师参考。

13.1 乳腺原位癌的诊断

13.1.1 定义与分类

13.1.1.1 LCIS

经典型LCIS中的小叶内终末导管或腺泡呈实性膨大,其中充满均匀一致的肿瘤细胞。肿瘤细胞体积小而一致,黏附性差。细胞核呈圆形或卵圆形,染色质均匀,核仁不明显。细胞质淡染或淡嗜酸性,可含黏液空泡致细胞核偏位呈印戒细胞样,细胞质也可透亮。LCIS包括多种亚型:多形性型、旺炽型、透明型、肌样细胞型等。其中较为重要的是多形性亚型。多形性LCIS中的肿瘤细胞黏附性差,细胞核显著增大,有明显的多形性,可有显著的核仁和核分裂象,有时可见粉刺样坏死或钙化,需与高级别DCIS相鉴别。非典型性小叶增生(atypical lobular hyperplasia, ALH)和LCIS在形态学上具有相似之处,但累及终末导管小叶单位(terminal ductal lobular unit, TDLU)的程度不同。当TDLU单位中大于等于50%的腺泡被诊断性细胞

所充满并扩张时可诊断为LCIS, 小于50%时则诊断为ALH。

13.1.1.2 DCIS

DCIS又称导管内癌, 为非浸润性癌, 多数发生于TDLU, 也可发生于大导管, 是局限于乳腺导管内的原位癌。典型的DCIS在钼靶上多表现为不伴肿块的簇状微小钙化灶, 恶性钙化还可表现为细小点样、线状、分支状钙化等。

在实际工作中, 多采用以核分级为基础, 兼顾坏死、核分裂象以及组织结构的分级模式, 将DCIS分为3级, 即低级别、中高级别和高级别。高级别DCIS往往由较大的多形性细胞构成, 核仁明显、核分裂象常见。管腔内常出现伴有大量坏死碎屑的粉刺样坏死, 但腔内坏死不是诊断高级别DCIS的必要条件。低级别DCIS由小的单形性细胞组成, 细胞核圆形, 大小一致, 染色质均匀, 核仁不明显, 核分裂象少见。肿瘤细胞排列成僵直搭桥状、微乳头状、筛状或实体状。中高级别DCIS结构表现多样, 细胞异型性介于高级别和低级别DCIS之间。

13.1.2 自然病程和预后

13.1.2.1 发展为浸润性癌的风险

LCIS发展为浸润性癌的风险相对较小, 具有癌变间期长、双侧乳房和多个象限发病的特点。一些研究发现, 在诊断为ALH和LCIS的妇女中, 终生发生癌变的概率为5%~32%, 平均癌变率为8%。LCIS癌变发生于双侧乳房的机会均等, 而不仅仅局限于原发LCIS部位。多数观点认为, LCIS是癌变的危险因素, 有些研究则认为LCIS是癌前病变。有研究显示, LCIS多数进展为浸润性小叶癌, 但是也可进展为浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)。这是一个值得重视的癌前病变, 对其治疗需要更有效而确切的方法。

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

13.1.2.2 发展为浸润性癌的危险因素

有关LCIS发展为浸润性癌的危险因素研

究较少, 可能与患者年龄、种族和手术方式有关; 此外, 一些研究表明有乳腺癌家族史的LCIS患者, 发生癌变的风险增加。

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

13.1.3 诊断

13.1.3.1 LCIS的诊断

LCIS可无任何临床症状, 亦可没有乳房肿块、乳头溢液、乳头肿胀及皮肤改变等体征, 有时仅有类似增生样改变。依据中国女性乳腺特点, 应完善乳腺钼靶、乳腺超声检查, 必要时可行乳腺MRI; 拟行保乳手术患者, 术前必须行乳腺钼靶检查。在乳腺钼靶摄片发现有钙化、肿块、结构紊乱后, 其通过粗针穿刺活检(包括空芯针穿刺以及真空辅助穿刺活检)或开放活检均可被诊断。如穿刺活检提示为LCIS患者, 需行开放活检以除外DCIS及浸润癌。如果是因筛查发现钙化而进行的粗针穿刺活检, 并且在单条穿刺组织中发现的普通型LCIS仅累犯小于4个TDLU, 则可以进行常规的影像学随访而不行开放活检。LCIS亦有因其他乳房病变进行手术活检时发现。典型的LCIS与低级别的DCIS很相似, 可采用E-钙黏蛋白及P120免疫组织化学染色来鉴别。

13.1.3.2 DCIS的诊断

依据中国女性乳腺特点, 应完善乳腺钼靶、乳腺超声检查, 必要时可行乳腺MRI。拟行保乳手术的患者, 术前必须行乳腺钼靶诊断。至少有90%的DCIS是在钼靶筛查中被发现, 多数表现为微小钙化灶, 部分表现为微小钙化灶肿块影或致密影, 约10%患者有可触及的肿块, 约6%患者钼靶表现为假阴性。DCIS的典型MRI表现为沿导管分布的导管样或段样成簇小环状强化, 也可表现为局灶性、区域性或弥漫性强化, 孤立性或多发性肿块。B超下DCIS多表现为边界不清的肿块, 内部呈低回声, 肿块内多具有弥漫、成堆或簇状分布的针尖样、颗粒状钙化, 肿块内血流多较丰富。粗针穿刺活检及开放活检都是获取DCIS组织学诊

断的手段,但穿刺活检提示为DCIS患者,需行开放活检以排除浸润癌。在穿刺结果为DCIS患者中,25%有IDC成分;在穿刺结果为LCIS患者中,开放活检后有17%~27%病理升级为DCIS或浸润性癌。因此建议穿刺活检后行开放活检。

13.2 LCIS初诊的治疗

13.2.1 手术治疗

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

多形性LCIS可能有与DCIS相似的生物学行为,临床医生可以考虑病灶完整切除及切缘阴性,但是这样保证切缘阴性的手术其有效性仍缺乏临床数据。LCIS与IDC或DCIS并存并非保乳的禁忌证,肿瘤切缘检出LCIS时,通过广泛局部切除以获得阴性切缘仍缺乏依据。

13.2.2 非手术治疗

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

13.2.3 预防性治疗

13.2.3.1 药物预防性治疗

2013年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)发布了药物预防乳腺癌的更新指南。主要推荐意见如下:

他莫昔芬(20 mg/d,口服5年)被认为是绝经前、后妇女降低浸润性、ER阳性乳腺癌风险的选择。他莫昔芬结合雌激素受体检测,目前是预防ER阳性乳腺癌的有效选择。

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

依西美坦(25 mg/d,口服5年)和阿那曲唑(1 mg/d,口服5年)被认为是绝经后妇女降低浸润性、ER阳性乳腺癌风险的另一种选择。依

西美坦和阿那曲唑均为芳香化酶抑制剂,是降低绝经后妇女雌激素水平的一类药物,ER阳性乳腺癌患者术后使用可降低乳腺癌复发风险。MAP.3试验中位随访3年的结果显示,依西美坦使绝经后ER阳性高危妇女浸润性乳腺癌发病风险降低65%。在IBIS-II研究中位随访5年的数据中,阿那曲唑组乳腺癌发病风险比安慰剂组降低53%。本次推荐是基于以上两项临床试验的结果。

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

2014年,NCCN降低乳腺癌风险指南同样将他莫昔芬作为绝经前乳腺癌高危女性预防用药的I类推荐药物,将他莫昔芬、雷洛昔芬、依西美坦及阿那曲唑作为绝经后乳腺癌高危妇女预防用药的I类推荐药物。

13.2.3.2 预防性双乳切除术

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

13.3 DCIS初诊的治疗

13.3.1 局部治疗

13.3.1.1 手术

13.3.1.1.1 全乳切除术

全乳切除术对98%的DCIS患者是一种治愈性处理方法。一组统计数据显示,在病灶小于10 mm的患者中,行全乳切除术的约占10%,而大于20 mm的患者中约占72%;在低级别和高级别DCIS中,分别有约11%和约54%的患者行全乳切除术。虽然无临床研究评价全乳切除在DCIS中的疗效,但NCCN专家委员会仍考虑其可有效降低局部复发率。

13.3.1.1.2 肿物局部扩大切除术

近来的研究发现,肿块切除(不包括腋窝淋

巴结清扫)+全乳放疗(NCCN指南 I 类推荐)与乳房切除术有相似的生存率。愿行保乳手术的患者,如切缘阳性可再次扩大切除,乳房肿瘤切除术不能做到切缘阴性时应行全乳切除。在全乳切除或肿瘤再次扩大切除时发现浸润性病变的患者,应按照浸润性癌的原则进行处理(包括淋巴结分期)。阴性切缘的定义目前仍存在争议。目前NCCN专家共识认为,切缘小于1 mm是不够的。2015年St. Gallen共识则认为,IDC的阴性切缘定义(即肿瘤切缘墨汁染色阴性)同样适用于DCIS。回顾性研究表明,扩大切缘(大于10 mm)不能进一步降低保乳手术结合术后放疗的局部复发率。

13.3.1.1.3 前哨淋巴结活检

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

13.3.1.2 放疗

DCIS保乳手术后行全乳放疗可以降低约50%的同侧复发风险。对临床医师评估为复发风险“低”的患者,可仅行保乳手术而不接受放疗(NCCN指南2B类推荐)。目前仅有回顾性研究支持这一观点,而且研究的长期随访结果显示,按危险度分组可能仅筛选出部分复发时间点延迟的患者,而非低复发风险患者。即便是部分中危或低危的患者,放疗后的局部复发率显著低于未放疗的患者。

13.3.2 系统性治疗

13.3.2.1 化疗

目前未见关于DCIS患者进行化疗的大规模临床试验报道,因此化疗未证明对于DCIS患者

的临床管理有明确作用。

13.3.2.2 内分泌治疗

13.3.2.2.1 SERM

以下情形考虑采用他莫昔芬治疗5年以降低保乳手术后同侧乳腺癌复发风险。

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

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

13.3.2.2.2 芳香化酶抑制剂

绝经后DCIS患者术后(包括保乳手术及全乳切除术)可考虑通过芳香化酶抑制剂预防并降低对侧乳腺癌风险。具体参照本章2.3预防性治疗。

13.3.2.3 靶向治疗

对于HER-2阳性的DCIS患者,目前各指南均未推荐辅助抗HER-2靶向治疗。NSABP B-43 III期临床试验预计入组2 000例接受乳房肿块切除术和放疗的HER-2阳性DCIS患者,随机进入放疗+曲妥珠单抗治疗组或者单纯放疗组,随访结果尚未公布。

13.4 原位癌复发的风险和处理

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

临床上,对单纯的LCIS,应进行降低风险

的随访。而手术治疗后的DCIS患者，则应接受每6~12个月1次的病情随访和体格检查，持续5年后改为每年1次。每12个月应进行1次乳房X线摄片(保乳手术患者放疗后每6~12个月1次)及乳腺超声检查。对于乳腺原位癌，复发中约一半是乳腺浸润性癌，一半仍为原位癌。

对复发后仍为原位癌的患者，则仍按照原位癌治疗。而复发为浸润性癌的患者，则按照浸润性癌的原则进行处理(包括淋巴结分期)，本节不作赘述。

13.5 乳腺DCIS治疗方式选择的参考

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

注：目前对于VNPI的临床应用价值仍有争议，在此仅供临床医师参考。

14 HER-2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识

HER-2是乳腺癌明确的预后指标和药物治疗效果的预测指标。作为第一个靶向抗HER-2的人源化单克隆抗体，曲妥珠单抗的问世改变了HER-2阳性乳腺癌患者的预后，影响了乳腺癌的诊治模式，是乳腺癌药物治疗的重要突破。2007年拉帕替尼作为晚期乳腺癌二线治疗药物在欧美批准上市，2013年已在中国上市。帕妥珠单抗和T-DM1也已经在国外上市，尚未进入中国大陆。为了更好地推广规范的HER-2检测，准确评估患者预后，更大地发挥抗HER-2的靶向治疗药物使用的疗效，减少治疗盲目性，使更多患者获益，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会专家组成员，根据现有国内外研

究结果讨论后达成以下共识。

14.1 标准HER-2检测和结果判定

(1) HER-2是乳腺癌重要的预后指标，同时也是抗HER-2药物的预测指标。

(2) 靶向抗HER-2药物治疗适应证是HER-2阳性浸润性乳腺癌。

(3) HER-2阳性的定义，可以是标准免疫组织化学+++，或ISH阳性。

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

(5) HER-2阳性判断也可以通过FISH检测。在合格实验室进行的FISH检测，按照ASCO/CAP标准，比值大于等于2.0或HER-2基因拷贝数大于等于6则可判断为HER-2阳性；HER-2基因拷贝数为4~6为结果不确定，病理专家宜增加计数细胞数量重新进行ISH检测，或结合免疫组织化学结果判断。

(6) 如果患者病情发展不符合HER-2阴性患者特点，临床认为有可能是HER-2阳性，或者复发转移患者治疗过程中为了争取治疗机会，建议重新检测HER-2，可以用原发肿瘤标本，但提倡复发病灶再活检，方法可以用免疫组织化学或ISH。

14.2 HER-2阳性复发转移乳腺癌治疗原则

14.2.1 治疗原则

(1) HER-2阳性晚期复发转移乳腺癌，首选治疗应该是含曲妥珠单抗为基础的治疗，根据患者激素受体状况、既往(新)辅助治疗用药情况，选择治疗方案，使患者最大受益。

(2) 曲妥珠单抗单药治疗HER-2阳性转移性乳腺癌有一定疗效，但更多临床研究显示，曲妥珠单抗与化疗药物联合效果更好。NCCN指南推荐HER-2阳性晚期乳腺癌一线治疗为帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶向联合紫杉类药物。在帕妥珠单抗不能取得疗效的情况下，曲妥珠单抗联合紫杉醇

或多西他赛, 可以作为首选的一线方案。曲妥珠单抗联合紫杉醇的同时也可加用卡铂进一步提高疗效。曲妥珠单抗也可联合长春瑞滨、卡培他滨等其他化疗药物作为一线治疗。

(3) 研究结果显示, 曲妥珠单抗联合阿那曲唑一线治疗HER-2阳性同时ER/PR阳性晚期乳腺癌, 无进展生存期、临床获益率和至疾病进展时间均显著优于阿那曲唑单药; 所以, HER-2与激素受体均阳性的绝经后转移性乳腺癌患者, 在疾病发展缓慢或无内脏转移的患者中也可以采用曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂等内分泌治疗药物。

14.2.2 曲妥珠单抗治疗后的疾病进展治疗策略

NCCN指南推荐经曲妥珠单抗联合化疗治疗进展后的患者采用T-DM1进行解救治疗。在不能获得该药物的情况下, 可有下列治疗策略。

(1) 拉帕替尼联合卡培他滨: 临床研究证明, 对曲妥珠单抗为基础的方案治疗失败的乳腺癌, 拉帕替尼联合卡培他滨比单用卡培他滨的至疾病进展时间延长, 所以曲妥珠单抗方案治疗后疾病进展HER-2阳性患者可以选择拉帕替尼联合卡培他滨。

(2) 曲妥珠单抗联合卡培他滨: 有研究显示疾病进展后使用曲妥珠单抗联合卡培他滨较卡培他滨单药显著提高无疾病进展时间。

(3) 还可以考虑曲妥珠单抗联合拉帕替尼的方案, 尤其对经多线治疗后的患者仍可有效。

(4) 继续使用曲妥珠单抗, 更换其他化疗药物: 在传统细胞毒药物治疗中, 出现疾病进展意味着需要更换治疗方案。但曲妥珠单抗由于其作用机制的不同, 患者曾经治疗有效而其后出现疾病进展时并不一定需要停药。临床前研究显示, 持续应用曲妥珠单抗抑制HER-2表达有助于控制乳腺癌细胞生长, 而停止曲妥珠单抗, 肿瘤生长加快。多项研究显示, 一线使用曲妥珠单抗疾病进展后, 继续使用曲妥珠单抗比停止使用曲妥珠单抗治疗疗效更好。因此, HER-2阳性乳腺癌经曲妥珠单抗联合化疗治疗

出现疾病进展后, 可保留曲妥珠单抗继续使用, 而换用其他化疗药物。

14.3 HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗原则

临床研究结果表明, 曲妥珠单抗用于HER-2阳性早期乳腺癌术后辅助治疗, 可明显降低复发和死亡。

14.3.1 HER-2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗用药推荐

(1) 可以用多柔比星(或表柔比星)联合环磷酰胺, 每21天1次, 共4个周期, 序贯每周1次紫杉醇12次或多西他赛4个周期, 紫杉类药物同时应用曲妥珠单抗周疗剂量为2 mg/kg(首次剂量为4 mg/kg), 或3周1次剂量为6 mg/kg(首次剂量为8 mg/kg), 共1年。或者采用剂量密集方案每2周1次的化疗方案: 多柔比星(或表柔比星)联合环磷酰胺4个周期序贯紫杉醇4个周期, 紫杉醇同时应用曲妥珠单抗, 靶向治疗持续1年(剂量如上)。

(2) 不适合蒽环药物的患者可以用TCH: 多西他赛75 mg/m², 卡铂 AUC 6, 每21 d为1个周期, 共6个周期, 同时曲妥珠单抗周疗, 化疗结束后曲妥珠单抗6 mg/kg, 3周1次, 至1年。最近有研究认为, 对于一些淋巴结阴性的早期患者, 可以选用每周紫杉醇80 mg/m², 12次, 联合曲妥珠单抗1年的辅助治疗。

目前认为, HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗, 推荐的用药周期为1年, 6个月的短期疗程并未证实其疗效相当, 2年的疗程未得到更佳的预后获益, 故均暂不推荐。术后初始治疗未接受曲妥珠单抗的患者, 辅助化疗结束后, 处于无疾病复发的患者仍可以从延迟使用(中位延迟时间23个月)的曲妥珠单抗治疗中获益。

14.3.2 曲妥珠单抗在辅助治疗中的心脏毒性

曲妥珠单抗联合化疗药物可能增加心肌损害, 严重者会发生心力衰竭。尽管NSABP B-31、N9831和HERA三项试验中心脏毒性事件数不高并且可以恢复, 但临床研究入选的病例是化疗后经过心脏功能安全筛选的。临床实

践中建议在对既往史、体格检查、心电图、超声心动图LVEF基线评估后再开始应用曲妥珠单抗，使用期间应该每3个月监测心功能。若患者有无症状性心功能不全，监测频率应更高(如每6~8周1次)，出现下列情况时，应停止曲妥珠单抗治疗至少4周，并每4周检测1次LVEF。

(1) LVEF较治疗前绝对数值下降大于等于16%。

(2) LVEF低于正常范围并且较治疗前绝对数值下降大于等于10%。

如4~8周内LVEF回升至正常范围或LVEF较治疗前绝对数值下降小于等于15%，可恢复使用曲妥珠单抗。LVEF持续下降(大于8周)，或者3次以上因心肌病而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停止使用曲妥珠单抗。

14.4 HER-2阳性乳腺癌的含曲妥珠单抗新辅助治疗

多个临床试验研究证明，HER-2阳性患者术前新辅助治疗获得pCR者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)均优于同样治疗未达到pCR的患者。曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高pCR率。Buzdar新辅助治疗试验中，曲妥珠单抗联合紫杉醇序贯CEF化疗的pCR率高达65.2%，显著高于单纯化疗组的26%($P=0.016$)。因此，HER-2阳性乳腺癌的新辅助化疗应考虑曲妥珠单抗联合化疗。

对于拉帕替尼与曲妥珠单抗联合能否较单靶向治疗显著提高pCR，不同临床试验的结论不一致，目前认为对某些特定患者，双靶治疗能获得更好疗效，而对有些患者，单用曲妥珠单抗即能获得良好效果，但尚无成熟工具可区分这些患者；虽然有限的新辅助临床研究显示帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗能较单靶向治疗提高pCR，但帕妥珠单抗在国内尚未上市。

术前新辅助治疗用过曲妥珠单抗的患者，术后辅助推荐继续使用曲妥珠单抗，治疗总疗程为1年。HER-2阳性乳腺癌患者如果术前新辅助治疗未用过曲妥珠单抗，术后辅助治疗推荐曲妥珠单抗。

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

15 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南

15.1 局部和区域复发的定义

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

15.2 诊断

完整全面地检查以明确复发时有无合并远处转移。

细针穿刺虽然可以提供复发的依据，但仍需要获得复发灶的组织诊断，并确定复发病变的生物学标志物(ER、PR和HER-2)状态。

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

15.3 治疗原则

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

15.3.1 保乳术后同侧乳房复发

(1) 单灶复发或可手术的复发患者,补救性乳房切除是最主要的局部治疗手段,可以获得60%~70%的5年局部控制率和约85%的总生存率。如果首次手术时未行腋窝淋巴结清扫,乳房切除术的同时可行I~II组腋窝淋巴结清扫。若以往曾经行腋窝淋巴结清扫,经临床或影像学检查发现淋巴结侵犯证据时可行腋窝手术探查或补充清扫。保乳手术可作为乳房切除术的替代方法,加或不加部分乳腺照射;未接受放疗者,可考虑保乳术+放疗;临床或影像学腋窝无淋巴结可扪及,且既往未接受腋窝清扫者,可考虑前哨淋巴结活检。

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

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

15.3.2 乳房切除术后复发

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

15.3.3 胸壁复发

胸壁结节可切除者,推荐局部广泛切除。但是单纯手术切除的后续再次复发率可达60%~75%,放射治疗可以显著降低再次复发率,是局部区域性复发患者综合治疗的主要手段之一。首次复发患者局部小野照射会带来高

达50%以上的再次复发率,且小野照射后再次复发中有2/3位于原射野以外,所以在既往没有接受过术后放疗的患者中照射靶区需要覆盖患侧全胸壁,并需要对锁骨上/下淋巴引流区进行预防性照射。弥漫性复发患者需要先行全身治疗,根据局部病变的退缩情况并排除远处转移后,再行胸壁和区域淋巴结的放疗。

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

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

15.3.4 孤立的腋窝淋巴结复发

手术切除为主要的治疗手段,若以往未行腋窝淋巴结清扫,则需要补充清扫。而腋窝淋巴结清扫后复发患者如可手术,则对复发灶行补充切除。在既往未行术后放疗的患者补充腋清扫后,需对锁骨上/下淋巴引流区和胸壁行预防性照射。对于复发病变未能完全切除的患者,照射范围还需包括腋窝。

15.3.5 锁骨上淋巴结复发

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

15.3.6 内乳淋巴结复发

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

15.3.7 放射治疗技术

与二维治疗相比,基于CT定位的三维治疗

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

15.3.8 全身治疗策略

下列情况需要考虑全身治疗:局部-区域病变较大或不可切除,但经全身治疗后病变缓解有可能变得可以切除者;孤立的局部区域复发在得到有效的局部治疗后,巩固化疗有可能改善无病生存和总生存,应考虑化疗,尤其是复发病灶对内分泌治疗不敏感或无效者;激素受体阳性患者内分泌治疗,具有可持续治疗和降低再次复发率的价值;复发灶广泛乃至放射治疗难以覆盖完整的靶区;同期放化疗可以提高局部控制率;HER-2阳性患者可以联合靶向治疗。与其他复发转移患者的治疗原则一致,应密切跟踪治疗方案的疗效,并适时调整治疗方案。推荐局部-区域复发患者参加前瞻性临床研究。

16 乳腺癌骨转移的临床诊疗指南

16.1 概述

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

16.2 骨转移的诊断方法

骨放射性核素扫描(emission computed tomography, ECT)是骨转移初筛诊断方法。具

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

MRI、CT和X线检查是骨转移的影像学确诊检查方法。对于骨ECT扫描异常的患者,应该针对可疑骨转移灶部位进行MRI、CT(骨窗)、X线检查,以确认骨转移情况,并了解骨破坏的严重程度。

PET/CT,可以直接反映肿瘤细胞对葡萄糖的摄入,已有临床研究提示FDG-PET具有与骨扫描相似的灵敏度,更高的特异度,对乳腺癌骨转移治疗后病情的跟踪优于骨扫描;但是专家组认为目前PET/CT在骨转移诊断的价值有待进一步研究,临床并不作为常规推荐。

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

16.3 乳腺癌骨转移的临床表现

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

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

16.4 骨转移的治疗

16.4.1 治疗目标

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

16.4.2 治疗方案

乳腺癌骨转移,作为复发转移性乳腺癌已经是全身性疾病,可以选择的治疗手段有:①化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等;②双膦酸盐治疗;③手术治疗;④放射治疗;⑤镇痛和其他支持治疗。应根据患者具体病情,制定个体化综合治疗方案(图3)。

16.4.3 治疗原则

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

复发转移性乳腺癌选择治疗方案,要考虑患者肿瘤组织的激素受体状况(ER/PR)、HER-2情况、年龄、月经状态以及疾病进展是否缓慢。原则上疾病进展缓慢的激素反应性乳腺癌患者可以首选内分泌治疗,疾病进展迅速的复发转移患者应首选化疗,而HER-2过表达的患者应考虑含曲妥单抗的治疗方案。

进展缓慢的复发转移性乳腺癌的特点:

(1) 原发和(或)复发转移灶肿瘤组织ER阳性

和(或)PR阳性。

(2) 术后无病生存期较长的复发转移患者(如术后2年后出现复发转移)。

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

激素反应性乳腺癌的概念,是基于患者可能从内分泌治疗中获益的角度来界定哪些患者适合内分泌治疗,认为满足下列条件中1条或数条的患者有可能从内分泌治疗中获益:

(1) 原发灶和(或)复发转移灶ER和(或)PR阳性。

(2) 老年患者。

(3) 术后无病间期较长。

(4) 既往内分泌治疗曾获益。

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

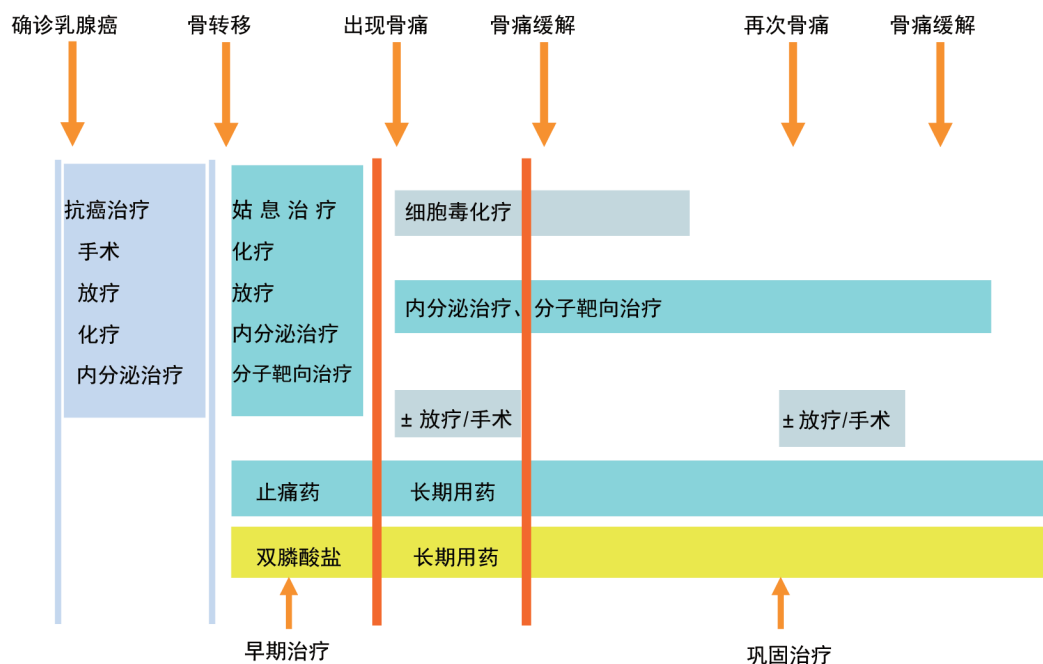


图3 乳腺癌骨转移综合治疗

绝经后复发转移性乳腺癌，一线内分泌治疗的首选为第3代芳香化酶抑制剂，包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦，因为在三苯氧胺治疗失败的复发转移性乳腺癌的二线治疗中，第3代芳香化酶抑制剂比甲地孕酮更有效。在复发转移性乳腺癌的一线内分泌治疗中，第3代的芳香化酶抑制剂明显优于三苯氧胺。绝经前复发转移性乳腺癌患者首选化疗，如果激素受体阳性患者适合或需要用芳香化酶抑制剂进行内分泌治疗时，首选双侧卵巢切除手术，后续联合芳香化酶抑制剂。药物性卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂也是可以考虑的方案(但尚缺乏临床证据)。

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

16.4.4 放射治疗

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

放射治疗方法包括体外照射与放射性核素治疗2类。

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

高于分次放疗。骨转移单次照射技术尤其适用于活动及搬动困难的晚期癌症患者。

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

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

16.4.5 手术治疗

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

外科手术治疗乳腺癌骨转移的方法包括骨损伤固定术、置换术和神经松解术。固定术治疗可考虑选择性用于病理性骨折或脊髓压迫，预期生存时间>4周的乳腺癌骨转移患者。预防性固定术治疗可考虑选择性用于股骨转移灶直径>2.5 cm，或股骨颈骨转移，或骨皮质破坏>50%，预期生存时间>4周的乳腺癌骨转移患者。

16.4.6 止痛药治疗

止痛药是缓解乳腺癌骨转移疼痛的主要方法。骨转移疼痛的止痛药治疗应遵循WHO癌症三阶梯止痛指导原则：首选口服及无创给药途径；按阶梯给药；按时给药；个体化给药；注意具体细节。

止痛药物包括非甾体类抗炎止痛药、阿片类止痛药、辅助用药。

常用非甾体类抗炎药包括：乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、萘普生、塞

来昔布、氯诺昔康等。

常用阿片类止痛药包括：吗啡缓释片、芬太尼透皮贴剂、羟考酮控释片、吗啡即释片、可待因、美沙酮等。哌替啶不宜用于癌痛治疗。

辅助用药包括三环类抗抑郁药、抗惊厥类药、神经弛缓剂和糖皮质激素等。

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

16.5 乳腺癌骨转移双膦酸盐临床应用专家共识

16.5.1 双膦酸盐类药物的共性和个性

16.5.1.1 作用原理

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

16.5.1.2 适应证

① 高钙血症；② 骨痛；③ 治疗和预防

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

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

16.5.1.3 临床用药及使用方法

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

第1代双膦酸盐以氯膦酸二钠为代表，这些药物在30年前进入临床使用。

用量和用法：氯膦酸二钠目前有静脉、口服2种制剂可供选择，双膦酸盐口服制剂方便在家用药，也方便和口服化疗药物和内分泌药物联合使用。临床上也可以先采用静脉滴注氯膦酸二钠400 mg/d，连用3 d，而后口服氯膦酸二钠1 600 mg/d，共3~4周作为1个周期的用法。氯膦酸二钠主要经肾脏清除，因此，在氯膦酸二钠治疗过程中一定要维持足够的水分摄入。氯膦酸二钠胶囊应整粒吞服。任何情况下不能将氯膦酸盐与含有钙或其他二价阳离子的牛奶、食物或药物同服，因为它们会减少氯膦酸盐的吸收。

第2代是含氮的双膦酸盐，包括帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠，这些药物抑制骨吸收的体外活性作用要强于第1代药物。

用量和用法：帕米膦酸盐静脉滴注，每次60~90 mg，输注时间不短于2 h，每3~4周用药1次。

第3代为具有杂环结构的含氮双膦酸盐唑来膦酸和不含环状结构含氮的伊班膦酸，作用强度和疗效比第2代进一步提高。

用量和用法：

唑来膦酸盐4 mg iv >15 min，每3~4周注射1次。伊班膦酸盐6 mg iv >15 min，每3~4周注射1次。

(1) 伊班膦酸治疗转移性骨病：常规剂量为6 mg，每3~4周静注1次，每次静注不短于15 min。

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

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

16.5.2 双膦酸盐的使用适应证和用药时机

具体使用情况见表5。

单个随机临床研究提示，乳腺癌骨转移需接受双膦酸盐治疗者也可考虑地诺单抗注射液(denosumab，地诺塞麦)治疗。

16.5.3 双膦酸盐的使用方法及注意事项

(1) 在使用双膦酸盐前，应该检测患者血清电解质水平，重点关注血肌酐、血清钙、磷酸盐、镁等指标。

(2) 研究表明，第1代氯膦酸盐、第2代帕米膦酸盐和第3代唑来膦酸和伊班膦酸盐都

有治疗乳腺癌骨转移的作用，都可以用于治疗高钙血症、骨痛、预防和治疗SREs。已有临床研究结果显示，第3代双膦酸盐唑来膦酸和伊班膦酸有疗效更好、毒性更低和使用更方便的优点。

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

(4) 双膦酸盐可以与放疗、化疗、内分泌治疗、止痛药联合使用。

(5) 长期使用双膦酸盐联合治疗时应每日补充钙和维生素D，剂量为钙1 200~1 500 mg/d及维生素D₃400~800 U。

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

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

16.5.4 用药时间及停药指征

16.5.4.1 用药时间

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

表5 双膦酸盐推荐使用情况

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

16.5.4.2 停药指征

(1) 使用中监测到不良反应,且明确与双膦酸盐相关。

(2) 治疗过程中出现肿瘤恶化,出现其他脏器转移并危及生命。

(3) 临床医生认为需要时。

(4) 经过其他治疗后骨痛缓解,不是停药指征。

16.5.5 生化标志物

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

16.5.6 临床资料和专家观点

16.5.6.1 双膦酸盐预防骨转移的作用

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

16.5.6.2 双膦酸盐作为乳腺癌术后辅助治疗用药

体外研究显示,双膦酸盐药物有抗肿瘤作用,但临床研究还在进行中。尽管有小样本研究证明,乳腺癌术后标准放疗、化疗、内分泌治疗后,后续加用双膦酸盐治疗可降低骨转移甚至内脏转移的风险,但是大规模研究尚未完成,因此目前不推荐双膦酸盐作为乳腺癌术后辅助治疗用药。中国学者一致认为,虽然有少数临床试验结果的支持,但双膦酸盐降低乳腺癌术后复发转移的价值并不确定。

16.5.6.3 乳腺癌患者抗肿瘤治疗引起的骨丢失

抗肿瘤治疗引起的骨丢失(cancer treatment-

induced bone loss, CTIBL)是应该引起重视的临床问题,可以发生在老年患者、化疗后、激素治疗尤其是卵巢功能抑制和芳香化酶抑制剂治疗后,根据 ASCO 骨健康指南,应该检测骨密度(BMD),并根据结果考虑是否使用双膦酸盐药物。ASCO 指南建议所有年龄超过65岁,或年龄在60~64岁,但有以下危险因素之一:骨质疏松家族史、体重小于70 kg、曾发生过非创伤性骨折或其他危险因素的患者常规检查BMD。ASCO 指南同时建议绝经后妇女无论年龄只要正在接受芳香化酶抑制剂治疗,绝经前妇女正在接受可能导致早绝经的治疗(化疗,卵巢去势)的患者都应该常规检查BMD。BMD评分(T-Score)低于-2.5开始使用双膦酸盐;BMD评分在-2.5到-1.0之间患者考虑使用双膦酸盐;而BMD评分高于-1.0的患者则不建议使用双膦酸盐。双膦酸盐治疗骨质疏松的用法和治疗骨转移的用法不一样,可以每3~6个月使用1次,并且要根据治疗后BMD评分的改变调整用药。而乳腺癌患者由于其年龄和治疗均有可能存在骨质疏松,医生应常规对这些女性的骨骼健康进行评估,目前不推荐将双膦酸盐用于骨质疏松的预防。

16.5.6.4 发生SREs后是否换药预防SREs再次发生的问题

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

附录

附录 I 遗传性高危人群

遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征基因检测标准^{a, b}

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

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

(3) 卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者。

(4) 男性乳腺癌患者。

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

注：

a.符合1个或多个条件提示可能为遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征，有必要进行专业性评估。当审查患者的家族史时，父系和母系亲属的患癌情况应该分开考虑。早发性乳腺癌和(或)任何年龄的卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌提示可能为遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征，在一些遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征的家系中，还包括前列腺癌、胰腺癌、胃癌和黑素瘤。

b.其他考虑因素：家族史有限的个体，例如女性一级或二级亲属小于2个，或者女性亲属的年龄大于45岁，在这种情况下携带突变的可能性往往会被低估。对发病年龄小于等于40岁的三阴性乳腺癌患者应考虑进行 *BRCA1/2* 基因突变的检测。

c.乳腺癌包括浸润性癌和导管内癌。

d.近亲是指一级、二级和三级亲属。

e.2个原发性乳腺癌包括双侧乳腺癌或者同侧乳腺的2个或多个明确的不同来源的原发性乳腺癌。

附录 II 乳腺X线诊断报告范本

XXXXXX医院乳腺X线检查报告书

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

临床诊断: 左乳肿块 检查日期: 2010.10.10 前片 无

投照体位:

☒ 左侧: 头足(轴)位、侧斜位 检查设备GE 2000D

☒ 右侧: 头足(轴)位、侧斜位

影像学描述:

双侧乳腺致密腺体型。

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

右乳腺未见明显肿块与异常钙化。

双侧皮肤、乳头影正常。

双侧腋下可见小淋巴结, 形态密度无异常。

影像学评估:

左乳外上病灶, 考虑为恶性, BI-RADS: 5。

右乳未见异常发现, BI-RADS: 1。

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

附录Ⅲ 超声检查报告范本

医院超声检查报告

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

双侧(左侧、右侧)乳腺组织回声(不)均匀,结构清晰(紊乱)

导管(未见)扩张(内径 mm),乳腺组织呈条索状(结节状、团块状)等回声。

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

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

超声提示:

1.双(左、右)乳未见明显占位

2.左(右)乳外上象限实性(混合性、囊性)占位(纤维瘤可能……)

检查医师:

检查日期:

注:超声报告仅供临床医师参考

附录Ⅳ 乳腺MRI诊断报告范本

XXXXXXX医院乳腺MRI检查报告书

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

临床病史：右乳癌待排

检查要求：常规动态增强扫描

检查日期：2010-10-16

前片：无

检查部位和名称：双侧乳房（平扫+动态增强）

检查设备：3T/1.5T，乳腺专用线圈

检查方法：平扫AxT1 Ax+SagT2；Ax+Sag Vibrant C+

临床简述：

右乳外上扪及肿块，X和超声检查提示病变性质不确定。末次月经2010-10-07（或绝经后妇女）。

影像学描述：

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

影像学评估：

右乳外上病灶，高度怀疑其为恶性，建议活检，BI-RADS：5

左乳未见异常发现，BI-RADS：1

报告医师签名：

审核医师签名：

报告日期：

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

附录 V 乳腺病理诊断报告范本

XXXX医院病理诊断报告书

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

肉眼所见: <左乳>乳腺癌改良根治标本, 乳腺样本大小为27 cm × 20 cm × 3.5 cm。皮瓣面积19 cm × 9 cm, 乳头直径0.9 cm, 高出皮肤0.3 cm, 未见明显异常。内上象限, 距乳头2.5 cm, 皮下1 cm见大小约3.5 cm × 3 cm × 2.5 cm质硬肿块, 切面灰白灰红、界限不清。查见腋窝淋巴结23枚, 直径0.5 ~ 1.2 cm。

病理诊断: <左乳>浸润性导管癌, 2级, 伴导管原位癌(约占20%, 中等核级, 可见粉刺样坏死)。浸润癌最大径3.5 cm, 可见脉管侵犯。周围乳腺呈乳头状瘤及腺病改变。乳头、乳腺表面皮肤及基底切缘均未见癌累及。腋窝淋巴结(7/23)查见癌转移。

免疫组化检测提示浸润性癌: ER(+)(强, 阳性率约70%)、PR(+)(中等强度, 阳性率约60%)、HER-2(++)、Ki-67阳性率约30%。

HER-2 FISH检测结果:

计数细胞数: 40

HER-2平均值: 14.7

CEP17平均值: 4.4

HER-2/CEP17: 3.3

结论: HER-2 基因有扩增

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

附录 VI 乳腺癌常用的辅助/新辅助化疗方案

1. 不含曲妥珠单抗的方案

TAC 方案

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

剂量密集 AC→P方案

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

AC→P/T方案

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

TC方案

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

AC方案

多柔比星60 mg/m² iv 第1天
环磷酰胺600 mg/m² iv 第1天
21 d为1个周期, 共4个周期

FAC 方案

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

CMF方案

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

EC 方案

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

剂量密集 A→T→C方案

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

FEC→T方案

氟尿嘧啶500 mg/m² iv 第1天
表柔比星100 mg/m² iv 第1天

环磷酰胺 500 mg/m^2 iv 第1天
21 d为1个周期, 共3个周期
序贯以多西他赛 100 mg/m^2 iv 第1天
21 d为1个周期, 共3个周期

FEC→P 方案

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

2. 含曲妥珠单抗的方案

AC→TH方案

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

剂量密集 AC→PH方案

多柔比星 60 mg/m^2 iv 第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv 第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
序贯以紫杉醇 175 mg/m^2 iv 3 h 第1天
14 d为1个周期, 共4个周期
(所有周期均用 G-CSF支持)
同时采用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg , 之后

为 2 mg/kg ,
每周1次, 共1年
也可在紫杉醇结束后用曲妥珠单抗, 首次剂量
 8 mg/kg , 之后 6 mg/kg ,
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

TCH方案

多西他赛 75 mg/m^2 iv 第1天
卡铂 AUC 6 iv 第1天
21 d为1个周期, 共6个周期
同时用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg , 之后为
 2 mg/kg , 每周1次, 共17次
化疗结束后曲妥珠单抗 6 mg/kg ,
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

DH→FEC 方案

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

AC→TH方案

多柔比星 60 mg/m^2 iv 第1天
环磷酰胺 600 mg/m^2 iv 第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
序贯以多西他赛 100 mg/m^2 iv 第1天
21 d为1个周期, 共4个周期
同时用曲妥珠单抗, 首次剂量 4 mg/kg ,

之后 2 mg/kg, 每周1次, 共11周
化疗结束后用曲妥珠单抗, 6 mg/kg
每3周1次, 完成1年
在基线、3、6和9个月时监测心功能

TH→FECH 新辅助方案

曲妥珠单抗, 首次剂量为4 mg/kg,
之后为2 mg/kg, 每周1次, 共23次

紫杉醇225 mg/m² iv 24 h 第1天
21 d为1个周期, 共 4个周期
(或紫杉醇80 mg/m² iv 1 h 第1天
每周1次, 共 12周)
序贯以氟尿嘧啶500 mg/m² iv 第1、4天
表柔比星75 mg/m² iv 第1天
环磷酰胺500 mg/m² iv 第1天
21 d为1个周期, 共4个周期

附录Ⅶ 复发或转移性乳腺癌常用的化疗方案

1. 联合化疗方案

CAF方案

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

FAC 方案

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

FEC方案

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

AC方案

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

EC方案

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

AT方案

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

AT方案(Ⅱ)

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

CMF方案

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

XT方案

多西他赛75 mg/m² iv 第1天
卡培他滨 950 mg/m² po bid 第1 ~ 14天

21 d为1个周期

GT方案

紫杉醇175 mg/m² iv 第1天

吉西他滨1 250 mg/m² iv 第1、8天

21 d为1个周期

GC方案

吉西他滨 1 000 mg/m² iv 第1、8天

卡铂 AUC 2 iv 第1、8天

21 d为1个周期

2. 单药化疗方案

蒽环类

多柔比星60~75 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期。

或多柔比星20 mg/m² iv qw

表柔比星60~90 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期

脂质体多柔比星50 mg/m² iv 第1天

28 d为1个周期

紫杉类

紫杉醇 175 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期

或紫杉醇 80 mg/m² iv qw

多西他赛 60~100 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期

白蛋白结合型紫杉醇100~150 mg/m² iv 第1、8、15天

28 d为1个周期

或白蛋白结合型紫杉醇260 mg/m² iv 第1天

21 d为1个周期

抗代谢类

卡培他滨1 000~1 250 mg/m² po bid 第1~14天

21 d为1个周期

吉西他滨800~1 200 mg/m² iv 第1、8、15天

28 d为1个周期

其他微管类抑制剂

长春瑞滨25 mg/m² iv qw

艾日布林1.4 mg/m² iv 第1、8天

21 d为1个周期

3. HER-2阳性患者化疗方案

曲妥珠单抗用法

曲妥珠单抗首次剂量4 mg/kg，之后为2 mg/kg，每周1次。

或曲妥珠单抗首次剂量8 mg/kg，之后为6 mg/kg，每3周1次

一线与曲妥珠单抗联合的化疗方案

联合化疗方案

PCH三周方案

紫杉醇175 mg/m² iv 第1天

卡铂AUC 6 iv 第1天

21 d为1个周期

PCH 三周方案

紫杉醇 80 mg/m² iv 第1、8、15天

卡铂 AUC 2 iv 第1、8、15天

28 d为1个周期

PCH 每周方案

紫杉醇 80 mg/m² iv 第1、8、15天

卡铂 AUC 2 iv 第1、8、15天

28 d为1个周期

单药化疗

紫杉醇 175 mg/m^2 iv 第1天

21 d为1个周期

或紫杉醇 $80\sim 90\text{ mg/m}^2$ iv qw

多西他赛 $80\sim 100\text{ mg/m}^2$ iv 第1天

21 d为1个周期

长春瑞滨 25 mg/m^2 iv qw

卡培他滨 $1\ 000\sim 1\ 250\text{ mg/m}^2$ po bid 第1~14 天

附录VIII 绝经的定义

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

(1) 双侧卵巢切除术后。

(2) 年龄大于等于60岁。

(3) 年龄小于60岁，自然停经大于等于12个月，在近1年未接受化疗、三苯氧胺、托瑞米芬或卵巢去势的情况下，FSH和雌二醇水平在绝经后范围内。

(4) 年龄小于60岁正在服用三苯氧胺或托瑞米芬的患者，FSH和雌二醇水平在绝经后范围内。

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

附录IX VNPI

VNPI

$VNPI=A+B+C+D$

A=肿瘤大小

1: $\leq 15\text{ mm}$

2: $16\sim 40\text{ mm}$

3: $\geq 41\text{ mm}$

B=切缘情况

1: $\geq 10\text{ mm}$

2: $1\sim 9\text{ mm}$

3: $<1\text{ mm}$

C=细胞核分级

1: 第1级

2: 第2级

3: 第3级

D = 年龄

1: ≥ 60 岁

2: $40\sim 60$ 岁

3: <40 岁

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》修订小组成员

参加人员（以汉语拼音字母为序）

步 宏	四川大学华西医院	沈镇宙	复旦大学附属肿瘤医院
蔡 莉	哈尔滨医科大学附属第三医院	宋尔卫	中山大学孙逸仙纪念医院
常 才	复旦大学附属肿瘤医院	宋三泰	解放军307医院
陈佳艺	上海交通大学医学院附属瑞金医院	苏逢锡	中山大学孙逸仙纪念医院
崔树德	河南省肿瘤医院	孙 强	北京协和医院
范志民	吉林大学第一医院	孙 涛	辽宁省肿瘤医院
付 丽	天津市肿瘤医院	唐金海	江苏省肿瘤医院
耿翠芝	河北省肿瘤医院	唐利立	中南大学湘雅医院
顾 林	天津市肿瘤医院	佟仲生	天津市肿瘤医院
顾雅佳	复旦大学附属肿瘤医院	王碧芸	复旦大学附属肿瘤医院
胡夕春	复旦大学附属肿瘤医院	王林波	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
江泽飞	中国人民解放军第三〇七医院	王 颀	广东省妇幼保健院
姜 军	第三军医大学西南医院	王 翔	中国医学科学院肿瘤医院
金 锋	中国医科大学附属第一医院	王晓稼	浙江省肿瘤医院
李惠平	北京大学肿瘤医院	王永胜	山东省肿瘤医院
李建彬	山东省肿瘤医院	王中华	复旦大学附属肿瘤医院
厉红元	重庆医科大学附属第一医院	吴 炅	复旦大学附属肿瘤医院
廖 宁	广东省人民医院	徐兵河	中国医学科学院肿瘤医院
刘冬耕	中山大学肿瘤防治中心	许玲辉	复旦大学附属肿瘤医院
刘 红	天津市肿瘤医院	杨名添	中山大学肿瘤防治中心
刘 健	福建省肿瘤医院	杨文涛	复旦大学附属肿瘤医院
刘佩芳	天津市肿瘤医院	殷咏梅	江苏省人民医院
柳光宇	复旦大学附属肿瘤医院	余科达	复旦大学附属肿瘤医院
陆劲松	上海交通大学附属仁济医院	袁 芑	中国医学科学院肿瘤医院
路平华	山东省肿瘤医院	张保宁	中国医学科学院肿瘤医院
马 飞	中国医学科学院肿瘤医院	张 斌	辽宁省肿瘤医院
欧阳涛	北京大学肿瘤医院	张 瑾	天津市肿瘤医院
庞 达	哈尔滨医科大学附属第三医院	张 频	中国医学科学院肿瘤医院
彭卫军	复旦大学附属肿瘤医院	张清媛	哈尔滨医科大学附属第三医院
任国胜	重庆医科大学附属第一医院	张筱骅	温州医学院附属第一医院
邵志敏	复旦大学附属肿瘤医院	邹 强	复旦大学附属华山医院
沈坤伟	上海交通大学医学院附属瑞金医院	左文述	山东省肿瘤医院