

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

乳腺癌临床实践指南(中国版)

2011 年 第一版

(源自英文版 V.2.2011)

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2011. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer Guideline 2011 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer Guideline, V.2.2011 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of Sanofi-Aventis (China) Investment Co., Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer Guideline 2011.

NCCN乳腺癌专家组成员

Robert W. Carlson, MD/Chair †
Stanford Comprehensive Cancer Center

D. Craig Allred, MD ≠
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Benjamin O. Anderson, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Harold J. Burstein, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

W. Bradford Carter, MD ¶
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

Stephen B. Edge, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

John K. Erban, MD †
Massachusetts General Hospital Cancer
Center

William B. Farrar, MD ¶
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard
J. Solove Research Institute at The Ohio
State University

Andres Forero, MD ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Sharon Hermes Giordano, MD MPH †
The University of Texas M.D. Anderson Cancer
Center

Lori J. Goldstein, MD †
Fox Chase Cancer Center

William J. Gradishar, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Daniel F. Hayes, MD †
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Clifford A. Hudis, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Britt-Marie Ljung, MD ≠
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

David A. Mankoff, MD, PhD Φ
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

P. Kelly Marcom, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Ingrid A. Mayer, MD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Beryl McCormick, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lori J. Pierce, MD §
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Elizabeth C. Reed, MD †§
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Jasjit Sachdev, MD †
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Mary Lou Smith, JD, MBA ¥
Consultant

George Somlo, MD ‡§
City of Hope

John H. Ward, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University
of Utah

Antonio C. Wolff, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins University

Richard Zellars, MD §
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins University

† 肿瘤内科	§ 肿瘤放射科
‡ 血液科/肿瘤科	Φ 核医学科
¶ 肿瘤外科	ξ 骨髓移植
≠ 病理科	¥ 患者支持
Ÿ 整形外科	* 编委会成员

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组 召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

Robert W. Carlson, MD
Stanford Comprehensive Cancer
Center

NCCN乳腺癌临床实践指南（中国版）专家组

组长：

沈镇宙
复旦大学附属肿瘤医院

宋三泰
中国人民解放军三〇七医院

成员（按拼音排序）：

陈佳艺
复旦大学附属肿瘤医院

胡夕春
复旦大学附属肿瘤医院

姜 军
第三军医大学西南医院

李惠平
北京大学第三医院

廖 宁
广东省人民医院

林桐榆
中山大学附属肿瘤医院

刘冬耕
中山大学附属肿瘤医院

罗荣城
南方医科大学南方医院

任国胜
重庆医科大学附属第一医院

执笔人：

江泽飞
中国人民解放军三〇七医院

任 军
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

邵志敏
复旦大学附属肿瘤医院

沈坤炜
上海交通大学医学院附属瑞金医院

宋尔卫
中山大学附属第二医院

佟仲生
天津医科大学附属肿瘤医院

王永胜
山东省肿瘤医院

徐兵河
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

杨文涛
复旦大学附属肿瘤医院

张保宁
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

目录

[NCCN乳腺癌专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#).....i

非浸润性乳腺癌：

- [小叶原位癌（LCIS-1）](#)1
- [导管原位癌（DCIS-1~2，A）](#)2

浸润性乳腺癌：

- [临床分期为I、IIA、IIB或IIIA（仅T3，N1，M0）期的检查（BINV-1）](#)5
- [临床分期为I、IIA、IIB或IIIA（仅T3，N1，M0）期的局部治疗（BINV-2~3）](#)6
- [全身辅助治疗（BINV-4~9）](#)8
 - ◆ [激素受体阳性、HER-2阳性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-5）](#)9
 - ◆ [激素受体阳性、HER-2阴性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-6）](#)10
 - ◆ [激素受体阴性、HER-2阳性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-7）](#)11
 - ◆ [激素受体阴性、HER-2阴性乳腺癌的全身辅助治疗（BINV-8）](#)12
 - ◆ [组织学类型良好的乳腺癌全身辅助治疗（BINV-9）](#)13
- [术前化疗指南（BINV-10~14）](#)14
 - ◆ [临床分期为IIA、IIB、IIIA（仅T3，N1，M0）期的检查（BINV-10）](#)14
 - ◆ [临床分期为IIA、IIB、IIIA（仅T3，N1，M0）期的治疗（BINV-11~13）](#)15
 - ◆ [局部晚期浸润性乳腺癌（非炎性乳腺癌）的检查（BINV-14）](#)18
 - ◆ [局部晚期浸润性乳腺癌（非炎性乳腺癌）的治疗（BINV-15）](#)19
- [术后的监测/随访及复发的检查或IV期乳腺癌的初次检查（BINV-16）](#)20
- [复发或IV期乳腺癌的治疗（BINV-17~21）](#)21
- [HER-2检测原则（BINV-A）](#)26
- [乳腺专用MRI检查原则（BINV-B）](#)27
- [乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题（BINV-C）](#)28
- [外科腋窝分期——I、IIA和IIB期乳腺癌（BINV-D）](#)29
- [腋窝淋巴结分期（BINV-E）](#)30

浸润性乳腺癌（接上）：

- [浸润性乳腺癌切缘状况（BINV-F）](#)31
- [保乳手术+放疗的禁忌证（BINV-G）](#)32
- [术后乳房重建的原则（BINV-H）](#)33
- [放疗原则（BINV-I）](#)34
- [辅助内分泌治疗（BINV-J）](#)35
- [新辅助/辅助化疗方案（BINV-K）](#)36
- [绝经的定义（BINV-L）](#)41
- [复发或转移性乳腺癌的内分泌治疗（BINV-M）](#)42
- [复发或转移性乳腺癌首选化疗方案（BINV-N）](#)43

特殊类型

[分叶状肿瘤（PHYLL-1~2）](#)50

[Paget's病（PAGET-1~2）](#)52

[炎性乳腺癌（IBC-1）](#)54

[肿瘤分期](#).....55

[讨论](#).....58

[参考文献](#).....96

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

NCCN对证据和共识的分类：
除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。
[见NCCN对证据和共识的分类（见MS-1 第58页）](#)

声明：
本指南中标注“※”处为中国专家根据国内实际情况进行明显改动或补充之处，内容有别于英文版，参考时请注意。

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

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

指南更新概要

原版乳腺癌指南2011年第二版与2010年第二版相比，主要更新内容有：

[LCIS-1（第1页）](#)

- 删除主要治疗“观察”，同时删除“绝经前妇女建议用他莫昔芬治疗降低风险，绝经后妇女建议用他莫昔芬或雷洛昔芬治疗降低风险”。
- 删除“在特殊情况下，考虑双侧全乳切除±乳房重建以降低风险”。
- 根据活检类型是粗针穿刺活检或手术切除活检，增加路径。如果初始活检为粗针穿刺活检，则推荐手术切除活检。
- 新增路径，如果手术活检结果为DCIS或浸润性癌，推荐根据相应的NCCN指南进行治疗。
- 新增路径，如果手术活检结果为LCIS，推荐根据NCCN乳腺癌降低风险指南以及NCCN乳腺癌筛查和诊断指南进行降低风险的咨询和监测。

[DCIS-1（第2页）](#)

- 修改脚注11：“导管原位癌保乳手术后行全乳放疗可以降低约50%的同侧复发风险。复发中约一半是浸润性乳腺癌，一半是导管原位癌。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岁者风险高。对部分患者，如患者和医生认为复发风险‘低’，可仅接受手术切除治疗。所有评价资料都显示三种局部治疗方案的患者生存时间没有差别。”

[BINV-1（第5页）](#)

- 新增一条：“可选择FDG PET/CT（T3，N1，M0）（2B类）。”
- 修改脚注5：“PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。FDG PET/CT联合常规的分期检查方法还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。”
- 新增一条：“如果有指征，考虑进行生育咨询。”
- 新增脚注6：“见[乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题（BINV-C 第28页）](#)。”

[BINV-2（第6页）](#)

- 腋窝淋巴结阴性者的治疗中，增加“在选择性的低危患者亦可考虑进行部分乳房放疗（PBI）”。
- 新增脚注9：“PBI可在化疗前进行。”

[BINV-3（第7页）](#)

- 放疗推荐中，在锁骨上区域的基础上增加“锁骨下区域”。

[BINV-5（第9页）](#)

- 删除“1级”。
- 删除“2或3级，有不良预后因素”。
- 对于原发肿瘤0.6~1 cm者，删除“±曲妥珠单抗（3类）”，改为“+曲妥珠单抗”。
- 删除脚注5：“如果ER阳性，则考虑内分泌治疗以降低患者的风险，进一步消除原已很小的复发风险。”
- 对于pN0者，治疗推荐由“不进行辅助治疗”改为“考虑辅助内分泌治疗”。
- 对于pN1mi者，治疗推荐由“考虑辅助内分泌治疗”改为“辅助内分泌治疗±辅助化疗+曲妥珠单抗”。

[BINV-6（第10页）](#)

- 删除“1级，无不良预后因素”。
- 删除“2或3级，有不良预后因素。”

[BINV-7（第11页）](#)

- 对于pN1mi以及原发肿瘤0.6~1 cm者，治疗推荐由“考虑化疗±曲妥珠单抗（3类）”改为“考虑辅助化疗+曲妥珠单抗”。

[BINV-10（第14页）](#)（也适用于[BINV-14 第18页](#)）

- 新增一条“FDG PET/CT扫描（2B类）”。
- 修改脚注5：“PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。FDG PET/CT联合常规的分期检查方法还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。”
- 新增一条：“如果有指征，考虑进行生育咨询。”
- 新增脚注6：“见[乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题（BINV-C 第28页）](#)。”

BINV-13（第17页）

- 删除“如果卡培他滨作为放疗增敏剂使用，曲妥珠单抗可与卡培他滨同时使用”。（这一条中国专家已于2009版中国指南先行删除）

BINV-15（第19页）

- 术前化疗，删除“首选蒽环类±紫杉类”。

BINV-16（第20页）

- 修改“每12个月进行1次乳房X线摄片（保乳手术者放疗后每6~12个月1次）（2B类）”为“每年进行1次乳房X线摄片”。
- 新增一条：“循证医学证据显示，积极的生活方式、达到并维持理想体重（20~25 BMI）可使乳腺癌患者获得最理想的转归。”
- 修改“如有可能，对首次复发灶活检”为“首次复发时应进行活检”。
- 修改脚注2：“不推荐使用雌激素、孕激素或者选择性雌激素受体调节剂治疗乳腺癌妇女的骨质疏松或骨量减少。通常认为使用双膦酸盐是较理想的改善骨密度的方法。目前尚未确定双膦酸盐的最佳使用期限。影响抗骨质疏松治疗持续时间的因素包括：骨密度、对治疗的反应、导致持续性骨丢失或骨折的危险因素。开始双膦酸盐治疗前需先行预防口腔学的牙科检查，且应补充钙剂与维生素D。”

BINV-17（第21页）

- 如存在骨转移，删除“加用双膦酸盐”，替换为“加用地诺单抗（denosumab）、唑来膦酸或帕米膦酸（均同时补充钙和维生素D）”。
- 修改脚注2：“如存在骨转移、预期寿命≥3个月且肾功能正常，在化疗或内分泌治疗的同时，应加用地诺单抗（denosumab）、唑来膦酸或帕米膦酸（均同时补充钙和维生素D）（1类）。使用双膦酸盐治疗的妇女在开始治疗前需先接受预防口腔学的牙科检查。地诺单抗、唑来膦酸或帕米膦酸的最佳方案和治疗持续时间尚不清楚。”

BINV-20（第24页）

- 删除“之前接受过蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗者：卡培他滨+拉帕替尼（首选）”，替换为“继续HER-2靶向治疗，通常与其他化疗药物联合或曲妥珠单抗+拉帕替尼”。

BINV-B（第27页）

- 新增一条：“对于已患乳腺癌患者的随访筛查，MRI的用处尚不明确。一般仅考虑用于具有乳腺癌遗传易感性风险的妇女：即那些主要基于家族史模型推算的，在其一生中患第二原发乳腺癌的风险高于20%的人群。”

BINV-C（第28页）

- 新增一页：乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题。

BINV-D（第29页）

- 新增脚注7：“来自一项单中心随机试验的数据显示，对于临床检查腋窝淋巴结阴性、T1~T2肿瘤、前哨淋巴结转移数目少于3个、接受保乳手术和全乳放疗的患者，全腋窝淋巴结清扫与前哨淋巴结活检相比，并发症发生率更高，且局部区域复发率无改善，总生存期亦无差异。”

BINV-I（第34页）

- 修改全乳照射的段落。
- 新增“加速部分乳房照射（APBI）”的段落。
- 新增“优化个体化治疗的实施”段落。

BINV-N（第43~49页）

- 首选单药方案其他微管抑制药物中增加艾日布林（eribulin）。用法1.4 mg/m² IV d1、8，21天为1个周期。

2011中国版与2010中国版相比，中国专家的修订内容包括：

[BINV-2（第6页）](#)

- 脚注9：“PBI可在化疗前进行”，改为“PBI可在化疗前进行，尤其是在采用术中放疗或近距离治疗进行PBI时”。

[BINV-3（第7页）](#)

- 1~3个阳性腋窝淋巴结的治疗：“积极考虑化疗后行胸壁+锁骨上/下淋巴引流区放疗”加一脚注8：放疗尤其适合合并其他高危因素的患者：如年龄<40岁、肿瘤>3 cm、激素受体阴性等。

[BINV-17（第21页）](#)

- 腋窝复发的治疗“如有可能行手术切除+如有可能行胸壁+锁骨上/下淋巴引流区+腋窝放疗”加一脚注7：如果手术已进行完整的腋窝淋巴结补充清扫，可考虑照射靶区不包括低位腋窝淋巴引流区。
- 骨转移的治疗删除“地诺单抗”，但保留脚注2中有关地诺单抗的内容。

[BINV-19（第23页）](#)和[BINV-20（第24页）](#)

- “如果内分泌治疗没有耐药，考虑严格遵循GCP原则试用一次内分泌治疗”改为“如果患者病情允许，考虑严格遵循GCP原则试用一次内分泌治疗”。

[BINV-G（第32页）](#)

- 保乳手术+放疗的相对禁忌证：除保留“累及皮肤的活动性结缔组织病（尤其是硬皮病和狼疮）”外，其他条目归为复发高危因素。

[BINV-I（第34页）](#)

- 全乳照射和加速部分乳房照射（APBI）的内容有修改。

[BINV-K（第36~40页）](#)

- 删除EC方案（[BINV-K 5-1](#)和[5-2](#)）。

[BINV-N（第43~49页）](#)

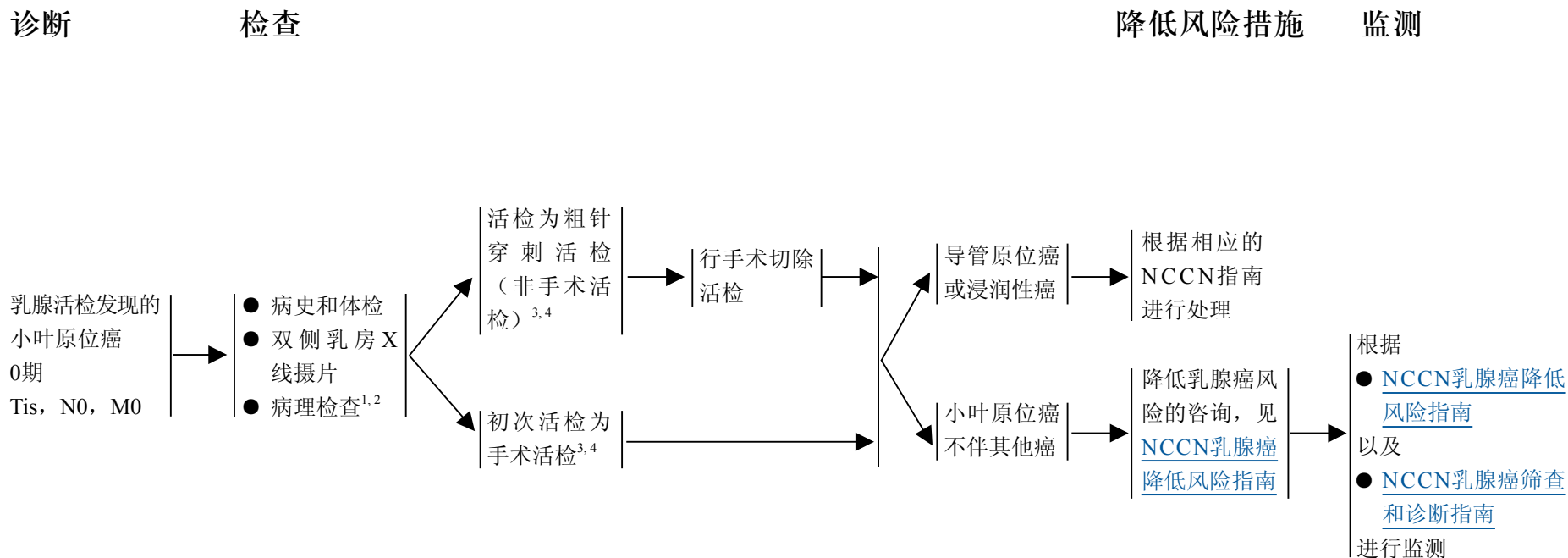
- 删除艾日布林（[BINV-N 7-1](#)和[7-4](#)）。
- 与贝伐珠单抗联合使用的化疗药物删除多西他赛，并将这一条移至页末（[BINV-N 7-2](#)）。
- 复发或转移性乳腺癌首选单药——紫杉类药物：删除多西他赛每周方案（[BINV-N 7-4](#)）。
- 与曲妥珠单抗联合的复发或转移性乳腺癌首选化疗方案——单药方案：删除多西他赛每周方案（[BINV-N 7-5](#)）。

[IBC-1（第54页）](#)

- 放疗推荐中，在锁骨上区域的基础上增加锁骨下区域。

非浸润性乳腺癌

小叶原位癌



¹ 指南专家组支持对所有浸润与非浸润性乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范格式。 <http://www.cap.org>。

² 基于小叶原位癌的治疗措施与浸润性癌有很多的区别, 建议请病理医生慎重讨论。※

³ 初次活检(穿刺或手术)或最终切除活检发现为小叶原位癌伴或不伴其他增生性改变(不典型的导管或小叶增生)。

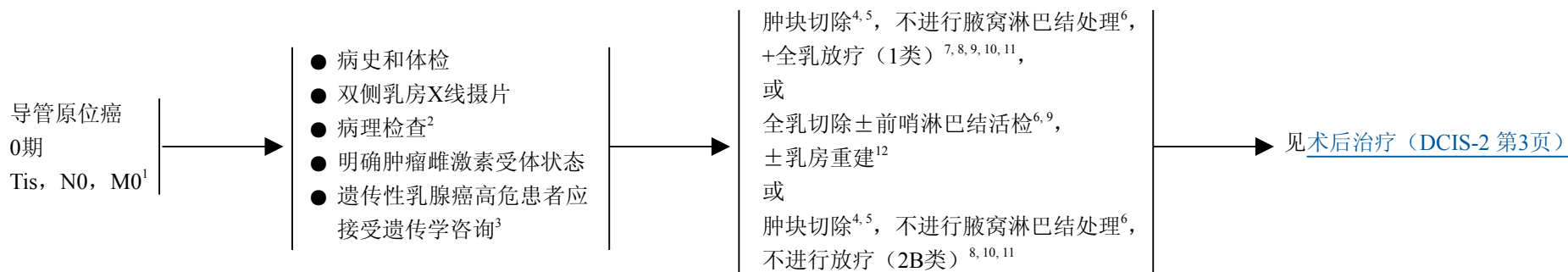
⁴ 小叶原位癌的一些亚型(多形性小叶原位癌)与导管原位癌有相似的生物学行为。对于多形性小叶原位癌, 临床医生可考虑完全切除, 并达到切缘阴性。但是目前尚缺乏手术切除达阴性切缘和/或放疗治疗该类疾病疗效的结论性数据。

导管原位癌

诊断

检查

主要治疗



¹ 见NCCN乳腺癌筛查与诊断指南。

² 指南专家组支持对所有浸润与非浸润性乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范格式。 <http://www.cap.org>。

³ 见NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南。

⁴ 愿行保乳手术的患者，如切缘阳性可行再次切除。乳房肿瘤切除术不能做到切缘阴性时应行全乳切除。

⁵ 见导管原位癌切缘状况(DCIS-A 第4页)。

⁶ 对于明显为单纯导管原位癌的患者，在未获得浸润性乳腺癌证据或者未证实存在肿瘤转移时，不当进行全腋窝淋巴结清扫。然而，仍有一小部分明显为单纯导管原位癌的患者最后在进行手术时被发现有浸润性癌。因此，如果明显为单纯导管原位癌的患者准备接受全乳切除或进行保乳手术，为避免手术部位对将来前哨淋巴结活检可能带来的影响，可考虑在当前手术中进行前哨淋巴结活检。

⁷ 见放疗原则(BINV-I 第34页)。

⁸ 是否完全切除应经切缘病理检查、标本X线摄片予以证实。如对切除是否充分存有疑问，所有患者都应接受术后乳房X线摄片。

⁹ 在全乳切除或肿瘤再次切除时发现有浸润性病变的患者，应作为I期或II期病变进行处理(包括淋巴结分期)。

¹⁰ 见保乳手术+放疗的禁忌证(BINV-G 第32页)。

¹¹ 导管原位癌保乳手术后行全乳放疗可以降低约50%的同侧复发风险。复发中约一半是浸润性乳腺癌，一半是导管原位癌。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岁者风险高。对部分患者，如患者和医生认为复发风险“低”，可仅接受手术切除治疗。所有评价资料都显示三种局部治疗方案的患者生存时间没有差别。

¹² 见术后乳房重建的原则(BINV-H 第33页)。

导管原位癌

术后治疗

监测/随访

保乳手术后降低同侧乳腺癌风险的治疗：

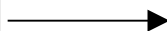
以下情形考虑他莫昔芬¹ 5年治疗：

- 接受保乳手术（肿块切除）加放疗的患者（1类）²，尤其是ER阳性的导管原位癌患者。ER阴性的导管原位癌患者他莫昔芬治疗效果不确定。
- 仅接受保乳手术的患者²

保乳手术或全乳切除术后，降低对侧第二癌风险的治疗：

- 咨询采用他莫昔芬降低风险的价值^{1,2}（2B类）。

见[NCCN乳腺癌降低风险指南](#)



- 每间隔6~12个月进行1次病情随访并进行体格检查，持续5年，以后每年1次
- 每12个月进行1次乳房X线摄片[保乳手术者放疗后每6~12个月1次³（2B类）]
- 如果应用他莫昔芬治疗，则根据[NCCN乳腺癌降低风险指南](#)进行监测

¹ 一些5-羟色胺再摄取抑制剂如氟西汀（fluoxetine）和帕罗西汀（paroxetine）会减少4-羟-去甲基他莫昔芬（endoxifen，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，西酞普兰（citalopram）和文拉法辛（venlafaxine）对他莫昔芬的代谢影响极小。目前，根据现有的数据，对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者，专家组并不支持常规检测CYP2D6。

² 现有资料表明他莫昔芬可降低ER阳性的原发乳腺癌患者保乳手术后同侧乳腺癌的风险，以及保乳手术或全乳切除后对侧乳腺癌的风险。由于目前尚缺乏生存优势的研究资料，故对治疗的风险/获益比应做个体化分析（见[NCCN乳腺癌降低风险指南](#)）。

³ 中国专家组认为，对于以B超或其他方式诊断的患者，不建议6个月1次乳房X线摄片。※

导管原位癌

切缘状况

关于导管原位癌中阴性病理切缘的定义还存在很大的分歧。分歧的产生有以下几个原因：疾病存在异质性、难以区分增生的不同状况、切缘位置的解剖考虑，以及缺乏有关导管原位癌预后因素的前瞻性资料。

专家普遍认为，大于10 mm的切缘属阴性（但此切缘宽度也许过大，而且可能影响美观）。

小于1 mm的切缘被认为不足够。

对于范围在1~10 mm之间的切缘，一般切缘越宽，局部复发率越低。但是对于位于乳腺纤维-腺分界部位（如靠近胸壁或皮肤）的肿瘤，手术切缘不足1 mm并不一定要进行再次手术，但可以对肿块切除部位进行较大剂量推量照射（2B类）。

临床分期为I、IIA、IIB或IIIA（仅T3，N1，M0）期的检查

临床分期

检查

I期
T1, N0, M0
或
IIA期
T0, N1, M0
T1, N1, M0
T2, N0, M0
或
IIB期
T2, N1, M0
T3, N0, M0
或
IIIA期
仅T3, N1, M0

基本检查项目包括：

- 病史和体检
- 全血细胞计数（包括血小板计数）
- 肝功能检查和碱性磷酸酶检测
- 双侧乳房X线摄片，必要时行乳腺及相应引流区域超声检查
- 病理检查¹
- 明确肿瘤ER、PR和HER-2状况²
- 遗传性乳腺癌高危患者进行遗传学咨询³

乳腺影像学检查备选项目：

- 乳腺MRI⁴

如为临床IIIA期（T3，N1，M0），考虑以下检查：

- 骨扫描（2B类）
- 腹部±盆腔超声，疑有脏器转移时，再进行CT或MRI检查 ※
- 胸部影像学检查

根据症状或体征做补充检查：

- 以下情况应进行骨扫描
 - ①局部骨痛症状；②碱性磷酸酶升高
- 如果碱性磷酸酶升高，肝功能异常，有腹部症状，腹部或盆腔体检发现有异常体征，则行腹部±盆腔超声或CT或MRI检查
- 胸部影像学检查（如出现肺部症状）
- 可选择FDG PET/CT（T3，N1，M0）（2B类）⁵
- 如果有指征，考虑进行生育咨询⁶

见局部治疗（BINV-2 第6页）

¹ 指南专家组支持对所有浸润与非浸润性乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范格式。 <http://www.cap.org>。

² 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞，邵志敏，徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识，2011. 中华肿瘤杂志，2011；32(2). ※

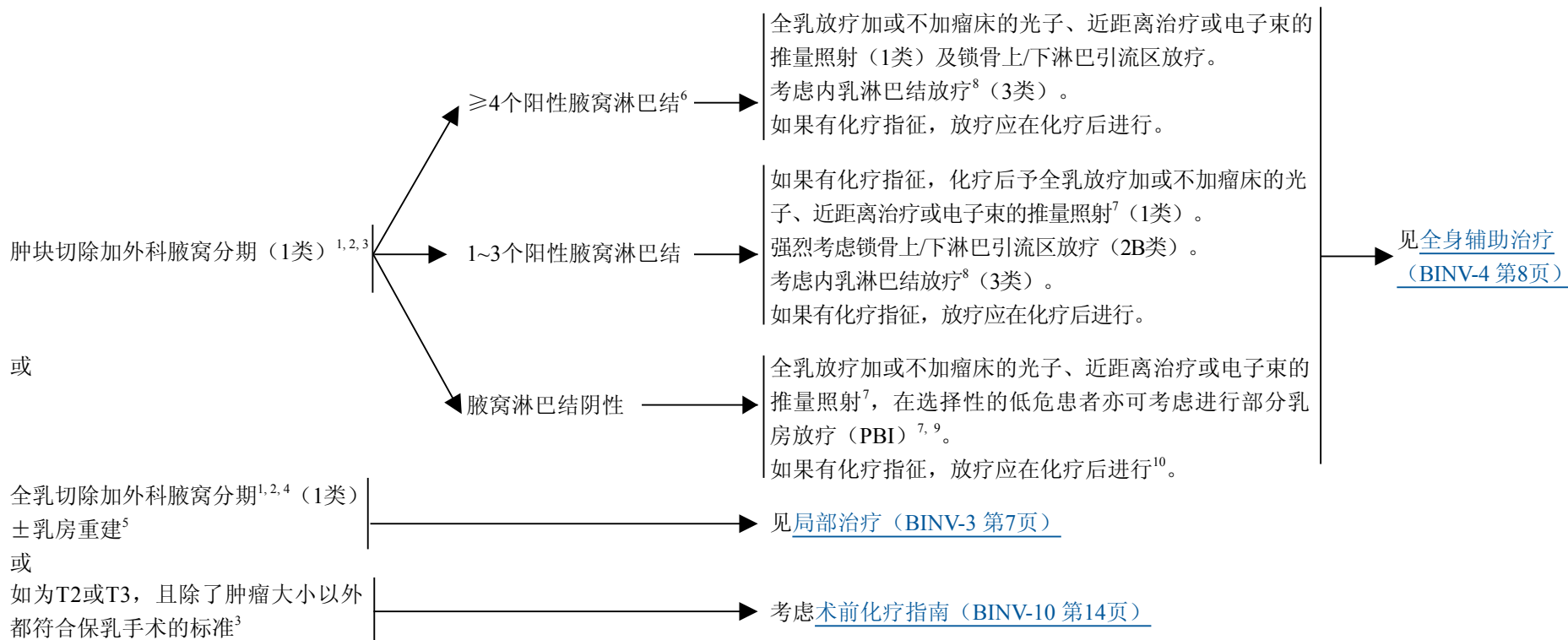
³ 见NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南。

⁴ 见乳腺专用MRI检查原则（BINV-B 第27页）。

⁵ PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的IIIA期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。FDG PET/CT联合常规的分期检查方法还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

⁶ 见乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题（BINV-C 第28页）。

临床分期为I、IIA、IIB或IIIA（仅T3，N1，M0）期的局部治疗



¹ 见外科腋窝分期 (BINV-D 第29页)。

² 见腋窝淋巴结分期 (BINV-E 第30页) 和浸润性乳腺癌切缘状况 (BINV-F 第31页)。

³ 见保乳手术+放疗的禁忌证 (BINV-G 第32页)。

⁴ 除非属于NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南以及NCCN乳腺癌降低风险指南中列出的内容，对于已知存在单侧乳腺癌的患者不推荐进行对侧乳腺的预防性切除。在考虑进行此操作时，必须权衡对侧乳腺预防性切除术对于单侧乳腺癌患者所能带来的微小获益与患侧乳腺癌出现肿瘤复发的风险、双侧乳腺切除术所带来的精神心理和社会问题、以及进行对侧乳腺切除术所伴随的手术风险。强烈反对接受保乳手术的患者进行预防性对侧乳腺切除术。

⁵ 见术后乳房重建的原则 (BINV-H 第33页)。

⁶ 考虑通过骨扫描、腹部CT/B超/MRI、胸部CT进一步分期 (2B类)。

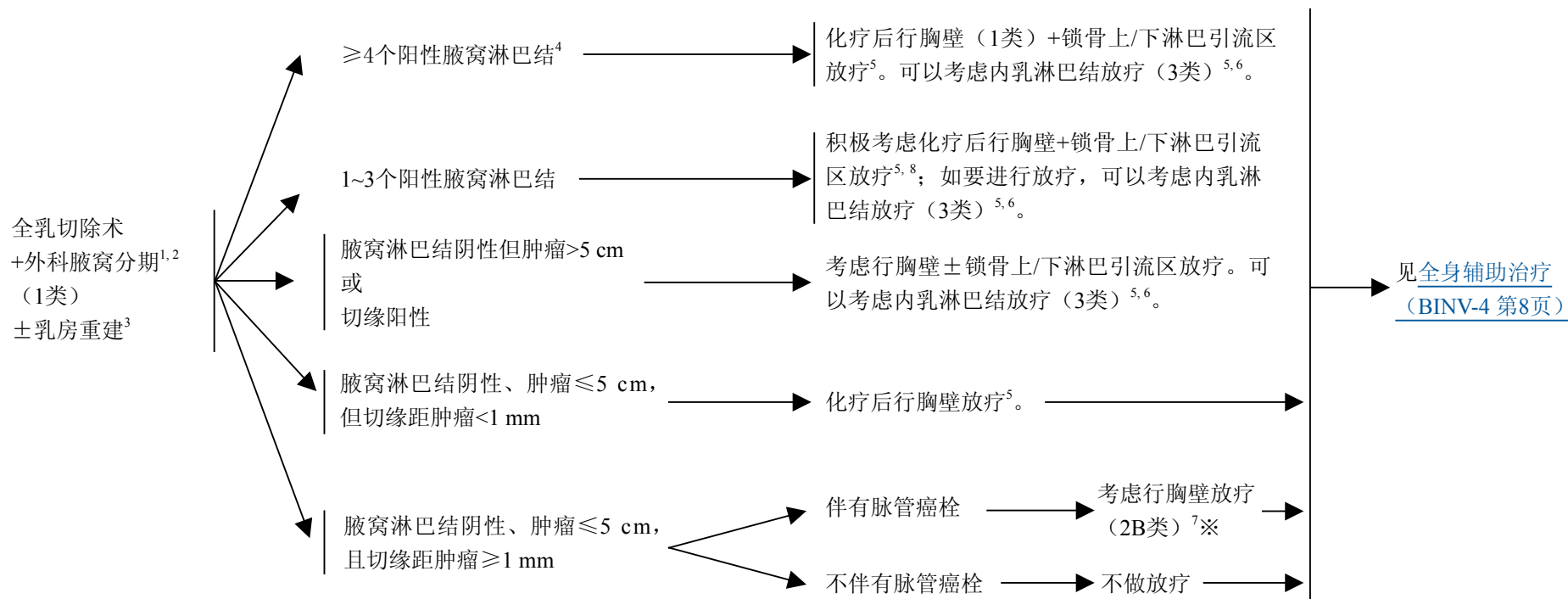
⁷ 见放疗原则 (BINV-I 第34页)。

⁸ 如果内乳淋巴结为临床或病理阳性则应给予放疗，否则对内乳淋巴结的治疗应由肿瘤放疗医生决定。所有接受内乳淋巴结放疗的患者都应采用CT辅助放射治疗计划。

⁹ PBI可在化疗前进行，尤其是在采用术中放疗或近距离治疗进行PBI时。※

¹⁰ 对于年龄≥70岁、ER阳性、临床淋巴结阴性、T1肿瘤且接受辅助内分泌治疗的患者可免于乳腺放疗 (1类)。

临床分期为I、IIA、IIB或IIIA（仅T3，N1，M0）期的局部治疗



¹ 见外科腋窝分期（BINV-D 第29页）。

² 见腋窝淋巴结分期（BINV-E 第30页）和浸润性乳腺癌切缘状况（BINV-F 第31页）。

³ 见术后乳房重建的原则（BINV-H 第33页）。

⁴ 考虑通过骨扫描、腹部CT/B超/MRI、胸部CT进一步分期（2B类）。

⁵ 见放疗原则（BINV-I 第34页）。

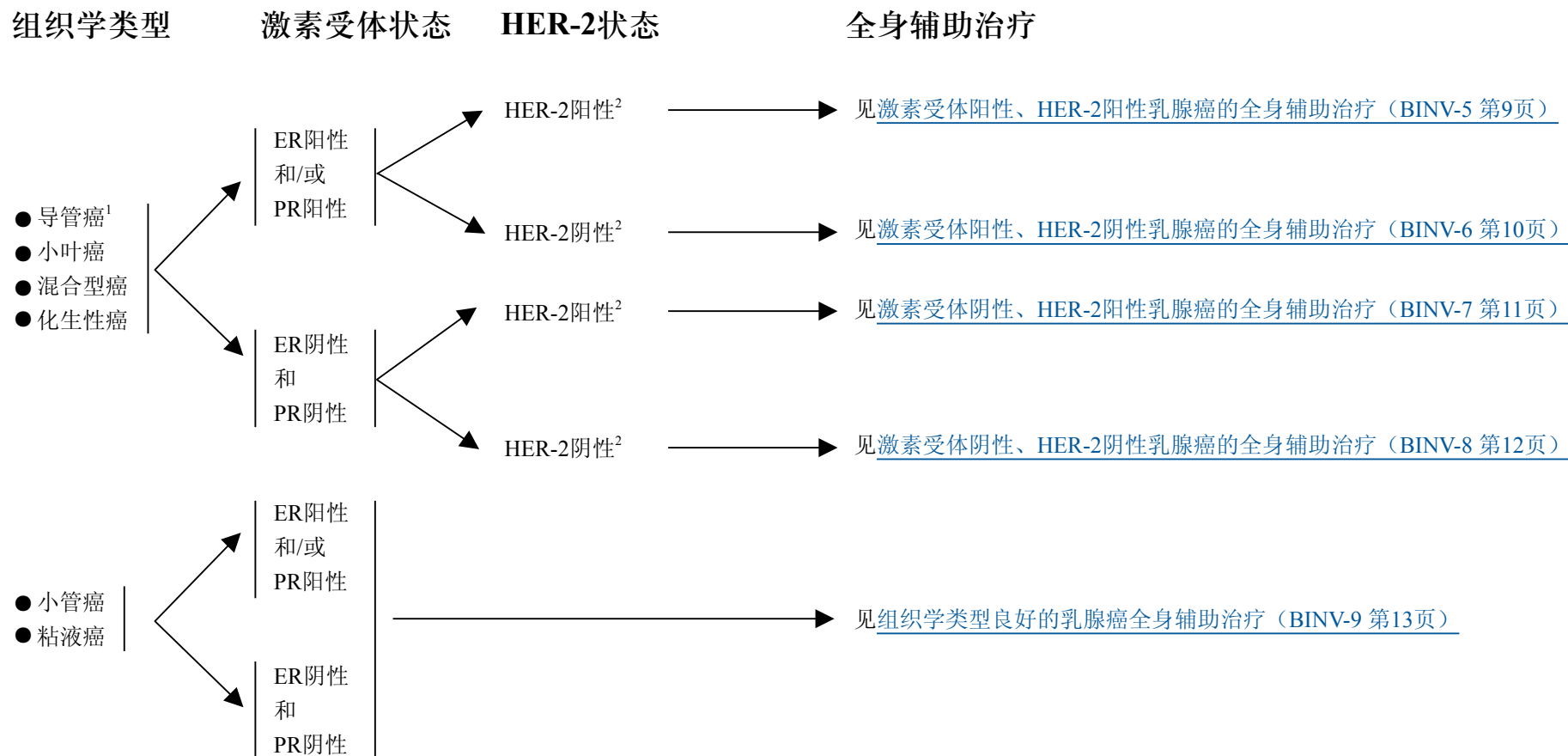
⁶ 如果内乳淋巴结为临床或病理阳性则应给予放疗，否则对内乳淋巴结的治疗应由肿瘤放疗医生决定。所有接受内乳淋巴结放疗的患者都应采用CT辅助放射治疗计划。

⁷ 对于淋巴结阴性但有脉管癌栓的患者，有回顾性研究提示局部复发风险增加，考虑胸壁放疗（2B类）。Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. J Clin Oncol. 2003;21(7):1205-1213. ※

⁸ 放疗尤其适合合并其他高危因素的患者：如年龄<40岁、肿瘤>3 cm、激素受体阴性等。※

浸润性乳腺癌

全身辅助治疗



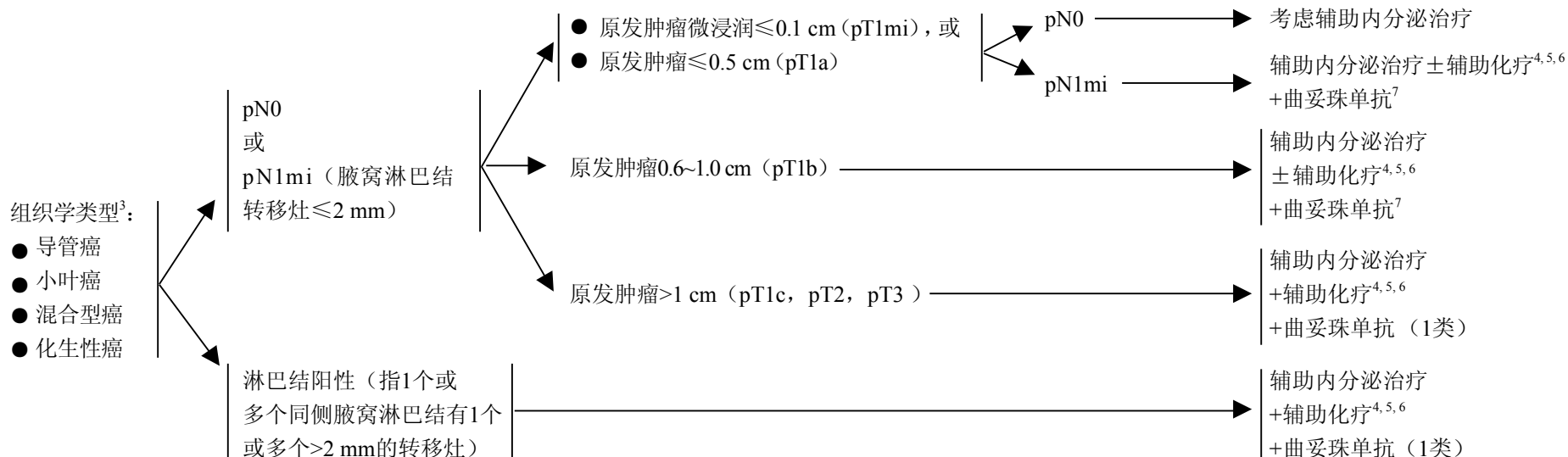
¹ 包括髓样癌和微乳头状癌。

² 见[HER-2检测原则（BINV-A 第26页）](#)。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

浸润性乳腺癌

激素受体阳性、HER-2阳性乳腺癌的全身辅助治疗^{1,2}



见随访 (BINV-16 第20页)

见辅助内分泌治疗 (BINV-J 第35页) 和辅助化疗 (BINV-K 第36~40页)

¹ HER-2阳性指FISH或CISH检测阳性, 或IHC检测 (+++), IHC (++) 的患者应由FISH或CISH进一步鉴定证实。※

² 见HER-2检测原则 (BINV-A 第26页)。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2010. 中华肿瘤杂志, 2010; 32(2). ※

³ 小叶和导管混合型癌以及化生性癌依据其导管成分进行分级, 治疗也以此分级为依据。※

⁴ 有证据支持在绝经前的激素受体阳性乳腺癌患者中, 利用手术或放疗进行卵巢去势的获益与单用CMF方案相同。早期证据显示, 卵巢抑制 (如LHRH激动剂或拮抗剂) 的益处与卵巢切除相同。卵巢切除/抑制联合内分泌治疗可能优于单用卵巢切除/抑制。在已接受过辅助化疗的绝经前患者中, 卵巢切除/抑制的益处尚不确定。

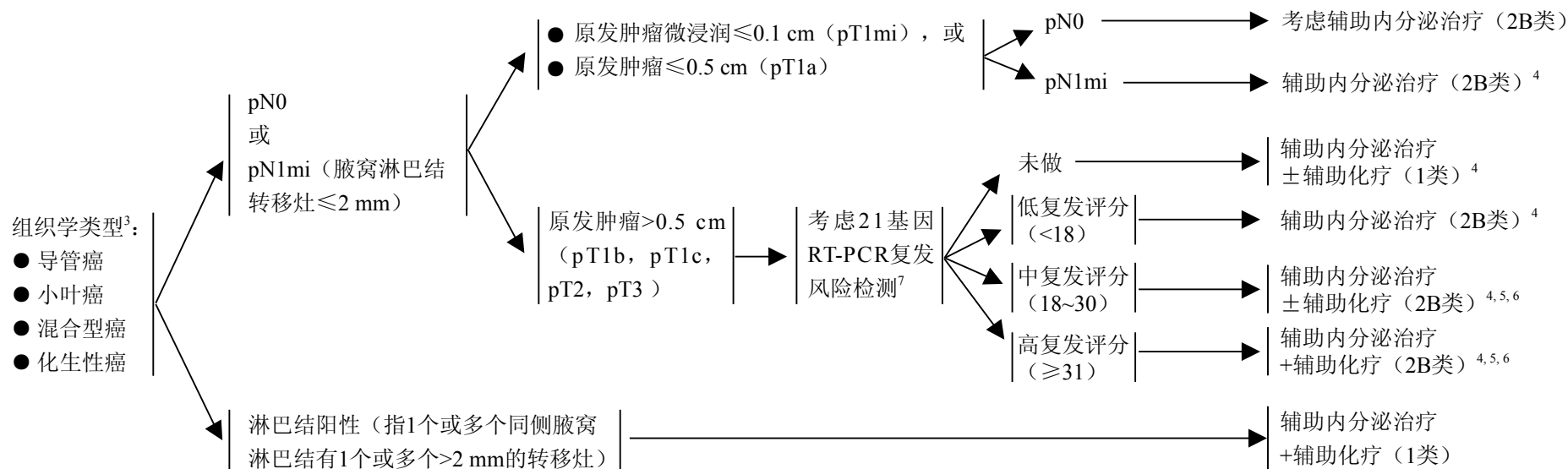
⁵ 以化疗和内分泌治疗进行辅助治疗时应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。化疗和内分泌治疗带来的获益可相互叠加, 但单纯由化疗带来的获益可能很小。是否在内分泌基础上加用化疗应个体化考虑, 尤其是对预后较好的患者, 因为她们加用化疗的益处更小。现有资料表明, 内分泌治疗和放疗序贯或同时应用都是可行的。

⁶ 有限的资料支持70岁以上的患者接受化疗。应根据患者的合并症情况个体化治疗。

⁷ 肿瘤分期为T1a和T1b且淋巴结阴性的患者即使HER-2扩增或过表达, 预后也通常较好。该类人群尚未在现有的随机试验中进行研究。该类患者是否使用曲妥珠单抗治疗必须要权衡曲妥珠单抗已知的毒副作用, 例如心脏毒性和该药对该类患者尚未确定的绝对获益。

浸润性乳腺癌

激素受体阳性、HER-2阴性乳腺癌的全身辅助治疗^{1,2}



见[辅助内分泌治疗 \(BINV-J 第35页\)](#)和[辅助化疗 \(BINV-K 第36~40页\)](#)

¹ HER-2阴性指FISH或CISH检测阴性，或IHC检测（-）~（+），IHC（++）的患者应由FISH或CISH进一步鉴定证实。※

² 见[HER-2检测原则 \(BINV-A 第26页\)](#)。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

³ 小叶和导管混合型癌以及化生性癌应依据其导管成分进行分级，治疗也以此分级为依据。※

⁴ 有证据支持在绝经前的激素受体阳性乳腺癌患者中，利用手术或放疗进行卵巢去势的获益与单用CMF方案相同。早期证据显示，卵巢抑制（如LHRH激动剂或拮抗剂）的益处与卵巢切除相同。卵巢切除/抑制联合内分泌治疗可能优于单用卵巢切除/抑制。在已接受过辅助化疗的绝经前患者中，卵巢切除/抑制的益处尚不确定。

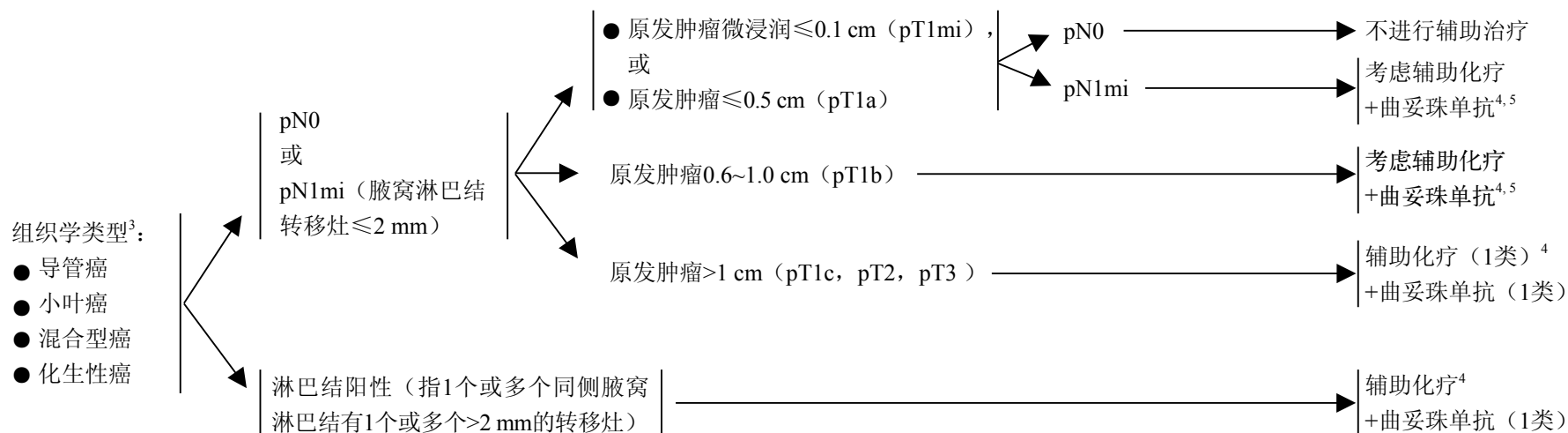
⁵ 以化疗和内分泌治疗进行辅助治疗时应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。化疗和内分泌治疗带来的获益可相加的，但单纯由化疗带来的获益可能很小。是否在内分泌基础上加用化疗应个体化考虑，尤其是对预后较好的患者，因为她们加用化疗的益处更小。现有资料表明，内分泌治疗和放疗序贯或同时应用都是可行的。

⁶ 有限的资料支持70岁以上的患者接受化疗。应根据患者的合并症情况个体化治疗。

⁷ NCCN原版指南考虑通过21基因RT-PCR复发风险检测，决定是否用辅助化疗。但中国目前无法检测，中国专家组暂不推荐在临床中应用21基因复发风险检测。理由：①有关21基因复发风险评分的结果来自回顾性研究，目前前瞻性临床研究正在进行中。②复发评分只适用于经典化疗方案，对新的化疗方案的适用性尚未明确。③该检测所针对的激素受体阳性、淋巴结阴性和HER-2低表达患者，只占全部乳腺癌患者的不足10%。※

浸润性乳腺癌

激素受体阴性、HER-2阳性乳腺癌的全身辅助治疗^{1,2}



见随访 (BINV-16 第20页)

见辅助化疗 (BINV-K 第36~40页)

¹ HER-2阳性指FISH或CISH检测阳性，或IHC检测 (+++), IHC (++) 的患者应由FISH或CISH进一步鉴定证实。※

² 见HER-2检测原则 (BINV-A 第26页)。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

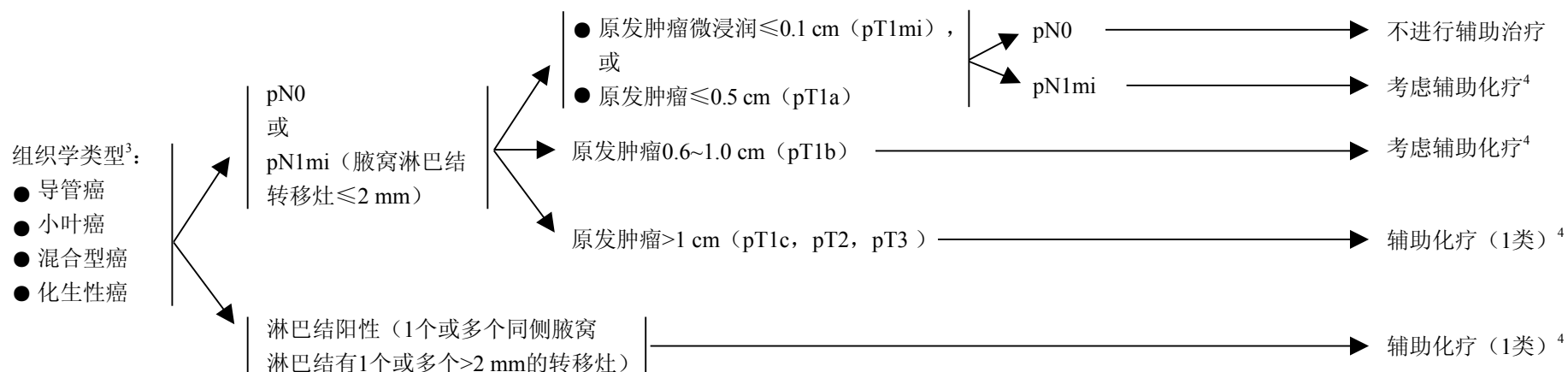
³ 小叶和导管混合型癌以及化生性癌依据其导管成分进行分级，治疗也以此分级为依据。※

⁴ 有限的资料支持70岁以上的患者接受化疗。应根据患者的合并症情况个体化治疗。

⁵ 肿瘤分期为T1a和T1b且淋巴结阴性的患者即使HER-2扩增或过表达，预后也通常较好。该类人群尚未在现有的随机试验中进行研究。该类患者是否使用曲妥珠单抗治疗必须要权衡曲妥珠单抗已知的毒副作用，例如心脏毒性和该药对该类患者尚未确定的绝对获益。

浸润性乳腺癌

激素受体阴性、HER-2阴性乳腺癌的全身辅助治疗^{1,2}



见随访 (BINV-16 第20页)

见辅助化疗 (BINV-K 第36~40页)

¹ HER-2阴性指FISH或CISH检测阴性，或IHC检测 (—) ~ (+)，IHC (++) 的患者应由FISH或CISH进一步鉴定证实。※

² 见HER-2检测原则 (BINV-A 第26页)。

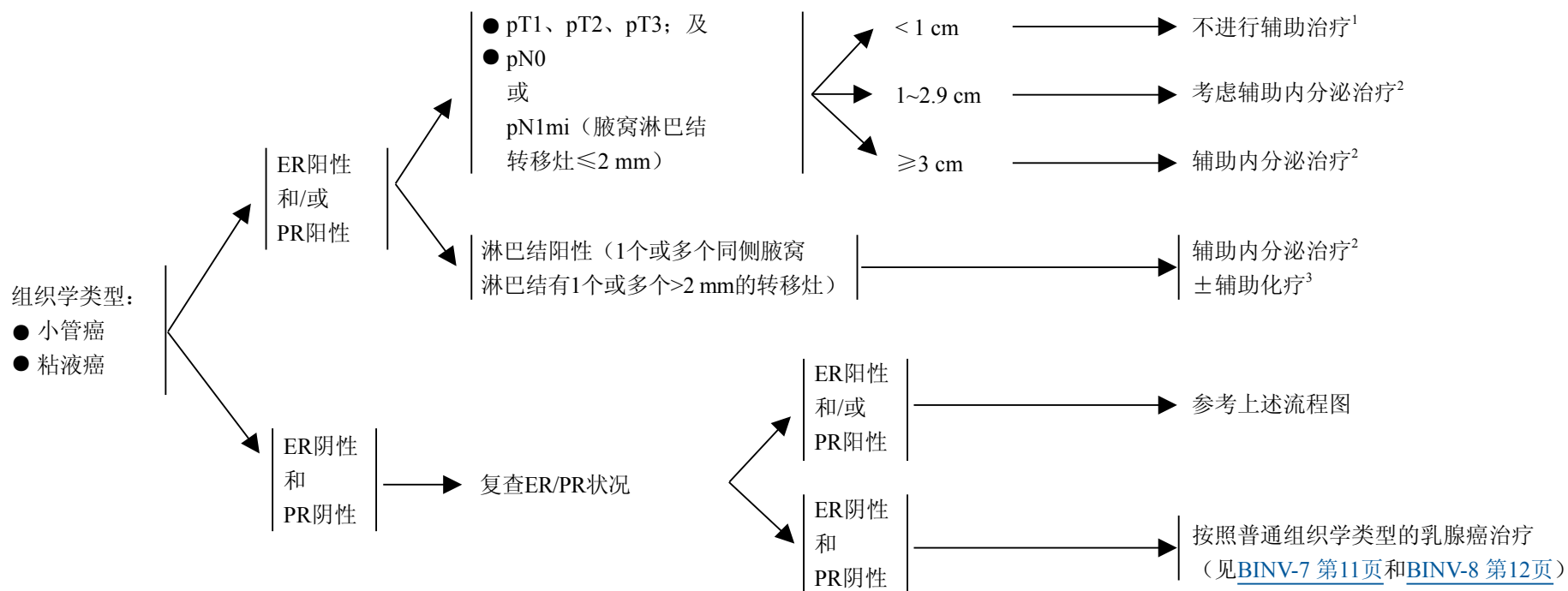
江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

³ 小叶和导管混合型癌以及化生性癌依据其导管成分进行分级，治疗也以此分级为依据。※

⁴ 有限的资料支持70岁以上的患者接受化疗。应根据患者的合并症情况个体化治疗。

浸润性乳腺癌

组织学类型良好的乳腺癌全身辅助治疗



见[辅助内分泌治疗 \(BINV-J 第35页\)](#)和[辅助化疗 \(BINV-K 第36~40页\)](#)

¹ 如果ER阳性, 则考虑内分泌治疗以降低患者的风险, 进一步消除原已很小的复发风险。

² 有证据支持在绝经前的激素受体阳性乳腺癌患者中, 利用手术或放疗进行卵巢切除的获益与单用CMF方案相同。早期证据显示, 卵巢抑制 (如LHRH激动剂或拮抗剂) 的益处与卵巢切除相同。卵巢切除/抑制联合内分泌治疗可能优于单用卵巢切除/抑制。在已接受过辅助化疗的绝经前患者中, 卵巢切除/抑制的益处尚不确定。

³ 有限的资料支持70岁以上的患者接受化疗。应根据患者的合并症情况个体化治疗。

术前化疗指南

临床分期为IIA、IIB、IIIA（仅T3，N1，M0）期的检查

临床分期

检查

IIA期
T2，N0，M0

IIB期
T2，N1，M0
T3，N0，M0

IIIA期
T3，N1，M0

和

除了肿瘤大小以外，
符合保乳手术的其他
标准

基本检查项目包括：

- 病史和体检
- 全血细胞计数（包括血小板计数）
- 肝功能检查和碱性磷酸酶
- 双侧乳房X线摄片，乳腺及相应引流区域超声检查
- 病理检查¹
- 明确肿瘤ER、PR和HER-2状况²
- 遗传性乳腺癌高危患者进行遗传学咨询³

乳腺影像学检查备选项目：

- 乳腺MRI⁴

如为临床IIIA期（T3，N1，M0），考虑以下检查：

- 骨扫描（2B类）
- 腹部±盆腔超声，疑有脏器转移时，再进行CT或MRI检查 ※
- 胸部影像学检查

根据症状和体征选用：

- 以下情况应考虑骨扫描
①局部骨痛症状；②碱性磷酸酶升高
- 如果碱性磷酸酶升高，肝功能异常，有腹部症状，腹部或盆腔体检发现有异常体征，则行腹部±盆腔超声或CT或MRI检查
- 胸部影像学检查（如出现肺部症状）
- FDG PET/CT扫描（2B类）⁵
- 如果有指征，考虑进行生育咨询⁶

见术前治疗(BINV-11 第15页)

¹ 指南专家组支持对所有浸润与非浸润性乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范格式。 <http://www.cap.org>。

² 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞，邵志敏，徐兵河等. 中国Her-2阳性乳腺癌诊疗专家共识，2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

³ 见NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南。

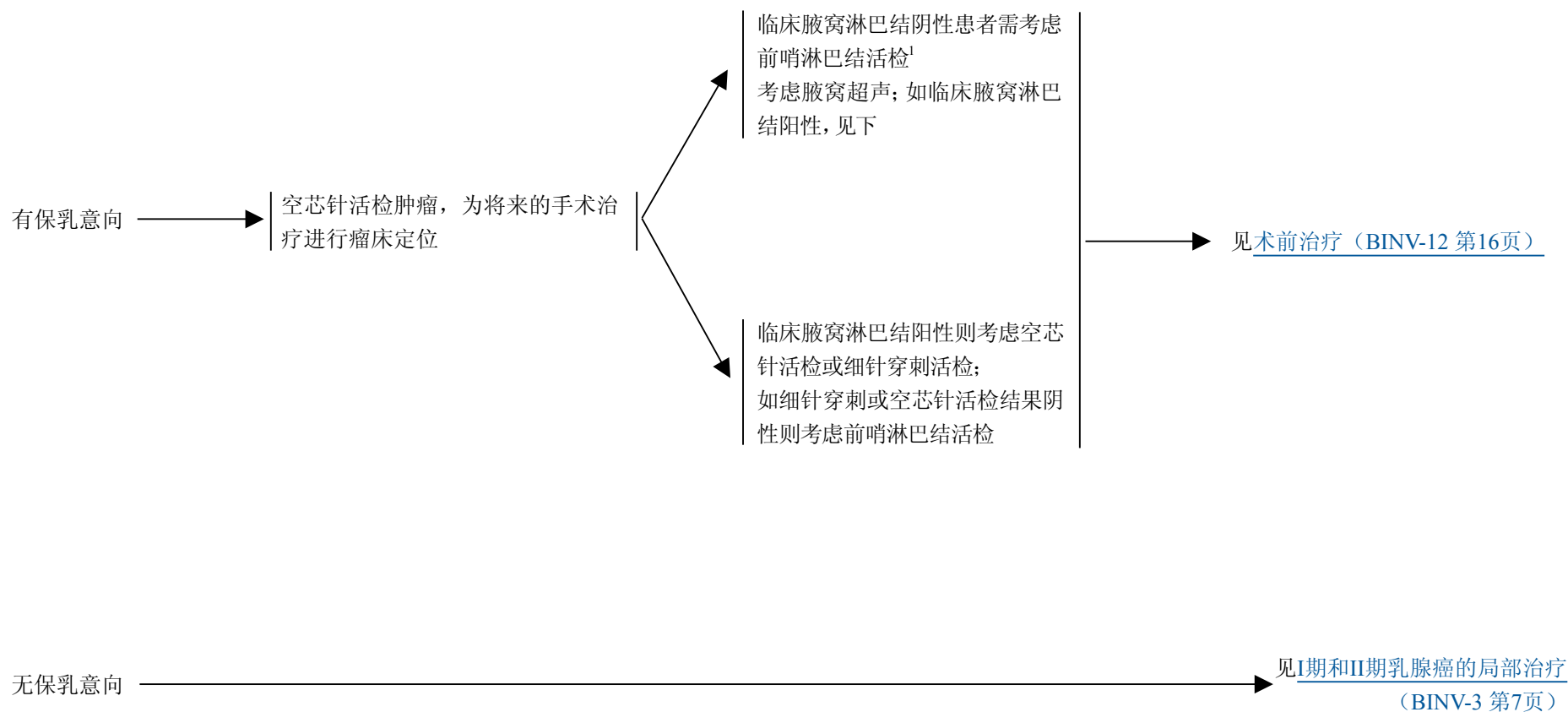
⁴ 见乳腺专用MRI检查原则（BINV-B 第27页）。

⁵ PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。FDG PET/CT联合常规的分期检查方法还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

⁶ 见乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题（BINV-C 第28页）。

浸润性乳腺癌

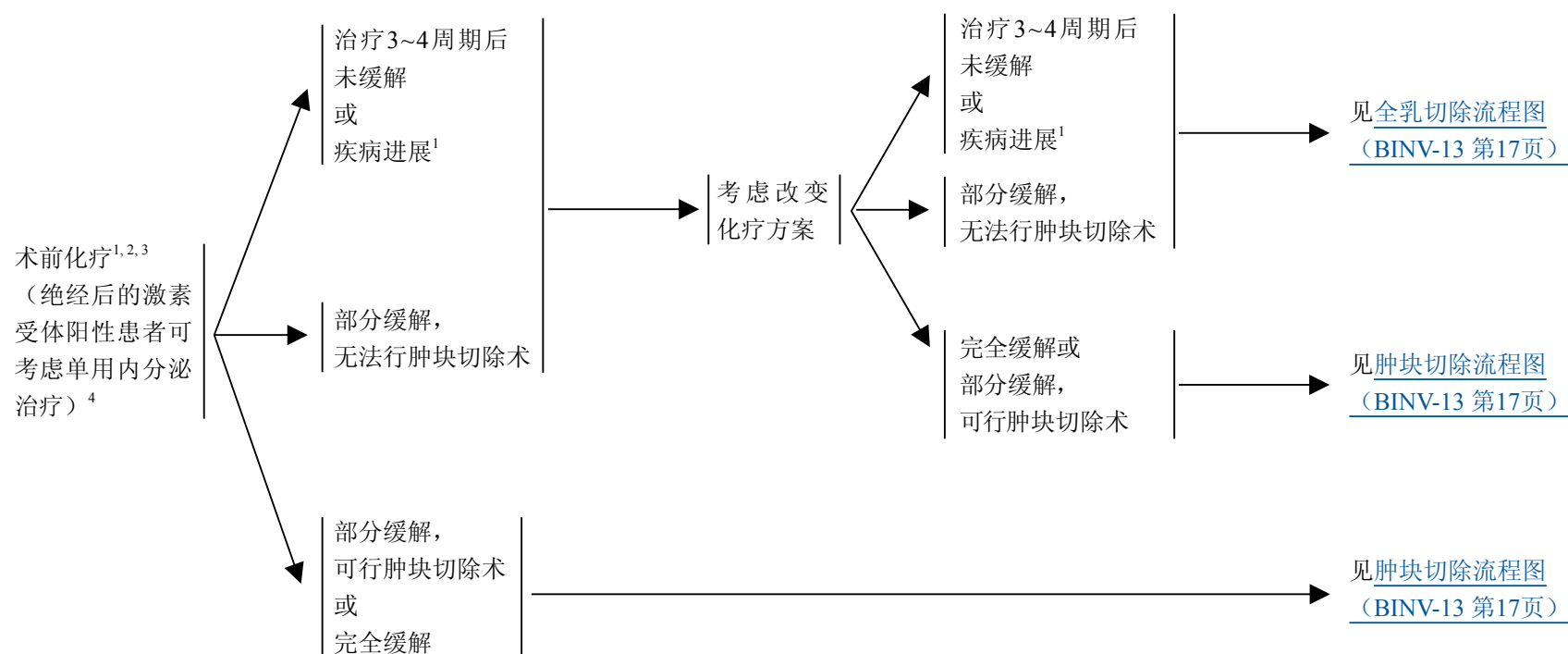
术前化疗指南 临床分期为IIA、IIB、IIIA（仅T3，N1，M0）期的治疗



¹ 见[外科腋窝分期（BINV-D 第29页）](#)。

术前化疗指南 临床分期为IIA、IIB、IIIA（仅T3，N1，M0）期的治疗

术前治疗



¹ 有多个联合与单药化疗方案都在术前化疗中表现出抗肿瘤活性。一般来讲，凡推荐用于术后辅助治疗的化疗方案（见BINV-K 第36~40页）都可用于术前化疗。如使用内分泌治疗，绝经后受体阳性患者优先考虑芳香化酶抑制剂。

² HER-2阳性患者应考虑采用含曲妥单抗的新辅助化疗至少9周（见BINV-K第36~40页）。

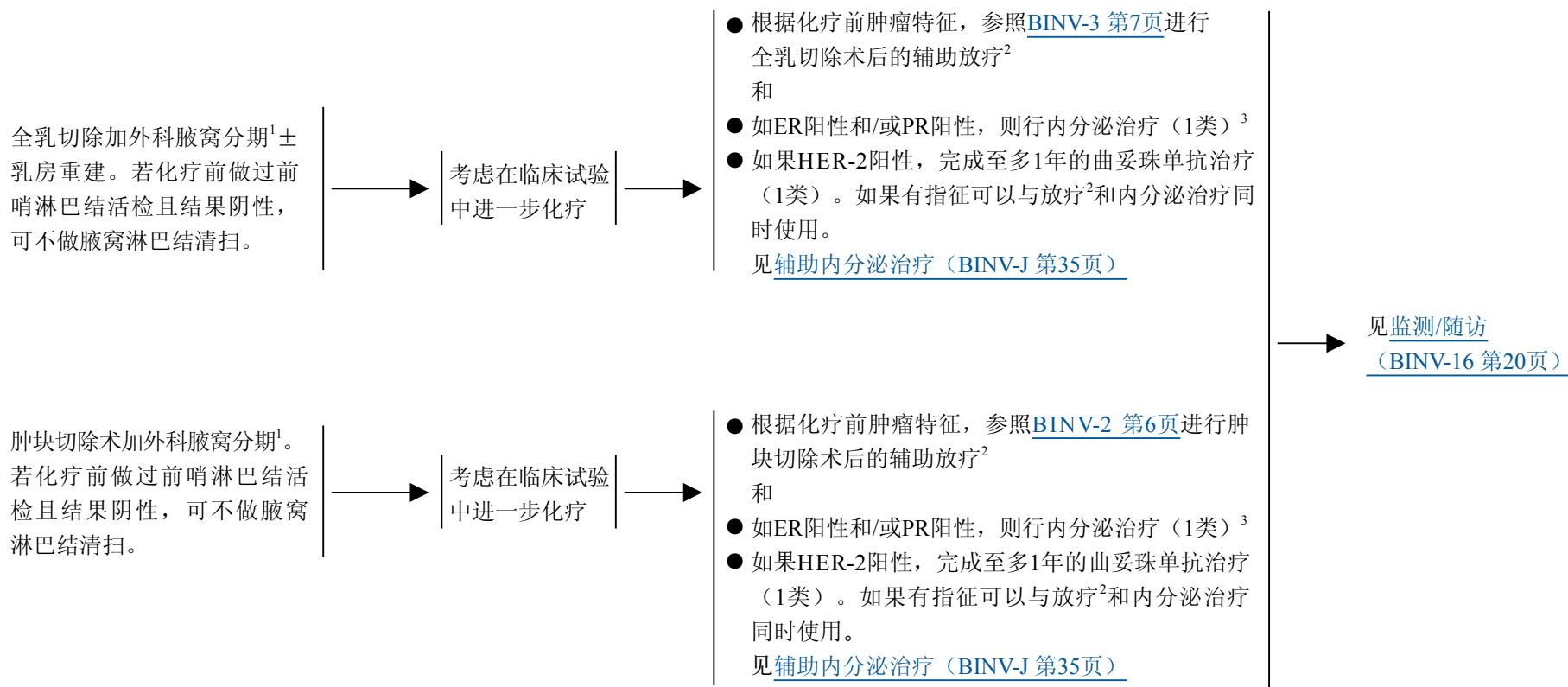
³ 首选于术前进行化疗。

⁴ 见绝经的定义（BINV-L 第41页）。

术前化疗指南 临床分期为IIA、IIB、IIIA（仅T3，N1，M0）期的治疗

局部治疗

辅助治疗



¹ 腋窝分期包括前哨淋巴结活检（3类）或I/II级清扫。

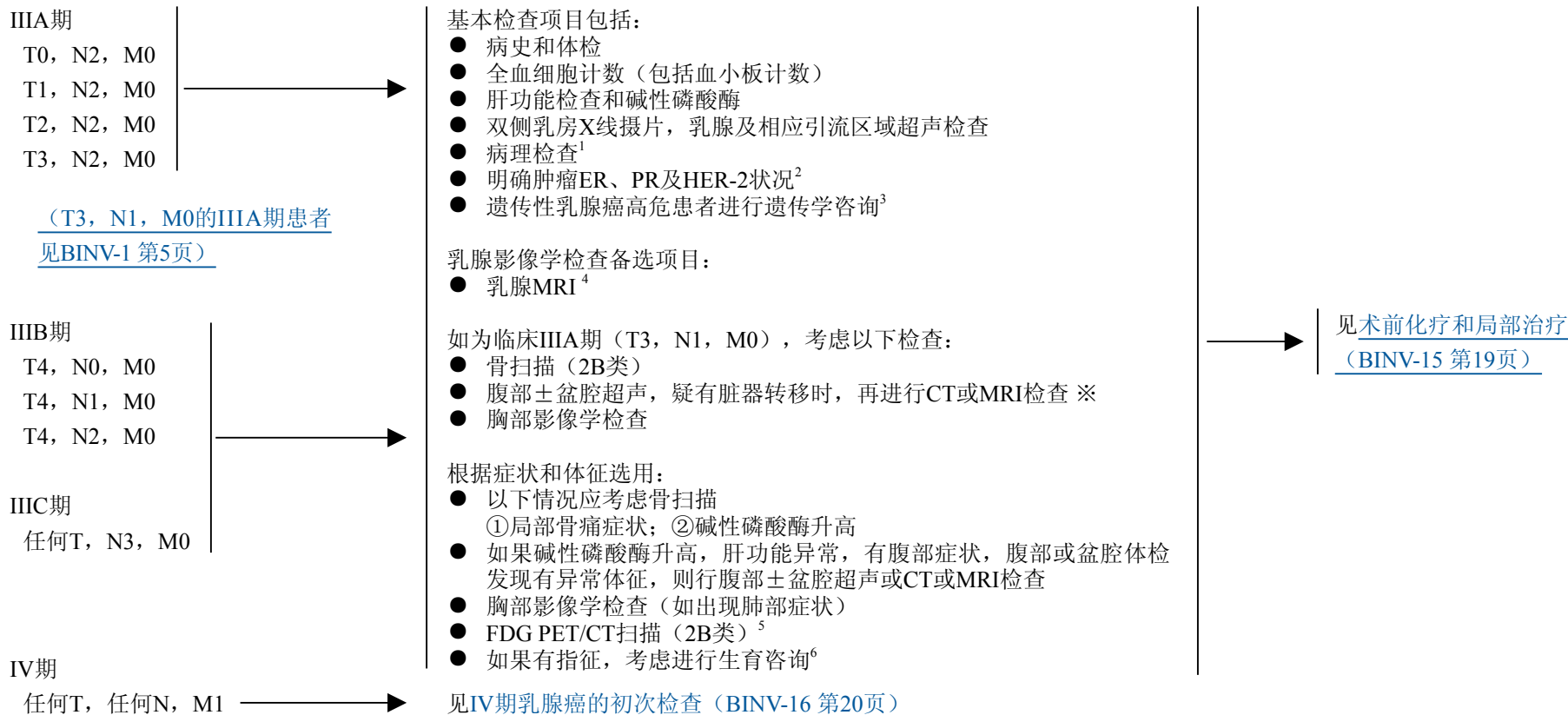
² 见[放疗原则（BINV-I 第34页）](#)。

³ 以化疗和内分泌治疗进行辅助治疗时应按照先化疗后内分泌治疗的顺序进行。化疗和内分泌治疗带来的获益可相互叠加，但单纯由化疗带来的绝对获益可能很小。是否在内分泌基础上加用化疗应个体化考虑，尤其是对预后较好的患者，因为她们应用化疗所增加的益处更小。现有资料表明，内分泌治疗和放疗序贯或同时应用都是可行的。

局部晚期浸润性乳腺癌（非炎性乳腺癌）的检查

临床分期

检查



¹ 指南专家组支持对所有浸润与非浸润性乳腺癌的病理报告均采用美国病理学会的规范格式。 <http://www.cap.org>。

² 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳腺癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

³ 见NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南。

⁴ 见乳腺专用MRI检查原则（BINV-B 第27页）。

⁵ PET或PET/CT扫描并不适用于临床I、II或可切除的III期乳腺癌的分期。在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，FDG PET/CT可以很有效地协助诊断。FDG PET/CT联合常规的分期检查方法还能够检测出局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

⁶ 见乳腺癌辅助治疗后的生育能力和生育问题（BINV-C 第28页）。

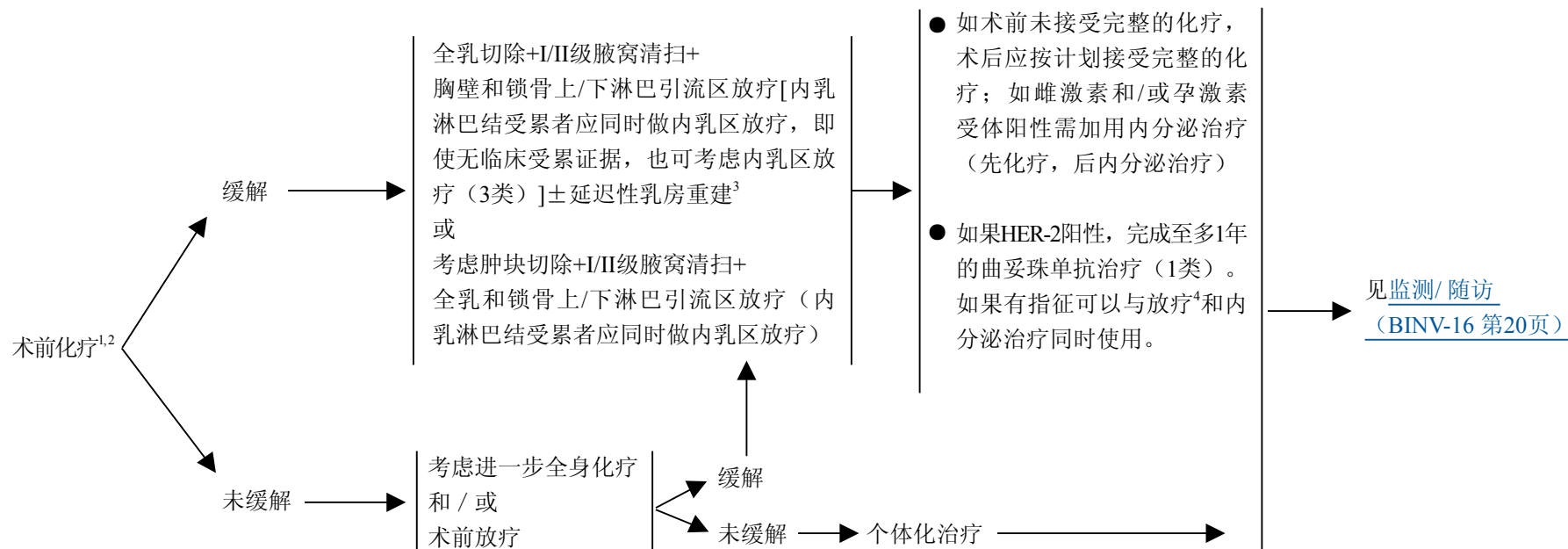
浸润性乳腺癌

局部晚期浸润性乳腺癌（非炎性乳腺癌）的治疗

术前化疗

局部区域治疗

辅助治疗



¹ 有多个联合与单药化疗方案用于术前化疗时表现出抗肿瘤活性。凡推荐用于术后辅助治疗的化疗方案（见BINV-K 第36~40页）都可用于术前化疗。如使用内分泌治疗，绝经后受体阳性患者优先考虑芳香化酶抑制剂。

² HER-2阳性患者应考虑采用含曲妥珠单抗的新辅助化疗至少9周（见BINV-K 第36~40页）。

³ 见全乳切除术后乳房重建的原则（BINV-H 第33页）。

⁴ 见放疗原则（BINV-I 第34页）。

术后的监测/随访及复发的检查或IV期乳腺癌的初次检查

监测/随访

- 每4~6个月进行1次病情随访和体格检查，持续5年，此后每12个月1次
- 每年进行1次乳房X线摄片
- 接受他莫昔芬者，若子宫仍保留，每12个月进行1次妇科检查
- 接受芳香化酶抑制剂治疗或出现有治疗所致的卵巢功能衰竭的患者，应在基线状态及之后定期监测骨密度^{1,2}
- 评估辅助内分泌治疗的依从性，并鼓励患者坚持治疗
- 循证医学证据显示，积极的生活方式、达到并维持理想体重（20~25 BMI）可使乳腺癌患者获得最理想的转归



复发的检查或IV期乳腺癌的初次检查

- 病史及体格检查
- 全血细胞计数（包括血小板计数）
- 肝功能检查
- 胸部影像学检查（X线和/或CT）
- 骨扫描
- 对有症状骨及骨扫描异常的长骨、承重骨行X线摄片检查
- 考虑腹部CT或MRI³
- 首次复发时应进行活检
- 如肿瘤ER、PR及HER-2状况未知、初次检查结果阴性或没有过表达，考虑再次检查确定⁴
- 遗传性乳腺癌高危患者进行遗传学咨询⁵

局部区域复发

全身转移

见[复发/IV期乳腺癌的治疗](#)
(BINV-17 第21页)

¹ 见江泽飞, 于世英, 孙燕等. 中国《乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识（2008年版）》. 中华肿瘤杂志, 2009; 31(2). ※

² 不推荐使用雌激素、孕激素或者选择性雌激素受体调节剂治疗乳腺癌妇女的骨质疏松或骨量减少。通常认为使用双膦酸盐是较理想的改善骨密度的方法。目前尚未确定双膦酸盐的最佳使用期限。影响抗骨质疏松治疗持续时间的因素包括：骨密度、对治疗的反应、导致持续性骨丢失或骨折的危险因素。开始双膦酸盐治疗前需先行预防口腔学的牙科检查，且应补充钙剂与维生素D。

³ 专家组并不推荐在评估转移性疾病时常规使用PET或PET/CT扫描，除非其他分期方法的结果模棱两可或存有疑问。即便如此，专家组仍认为对可疑部位的活检更可能提供有用的信息。

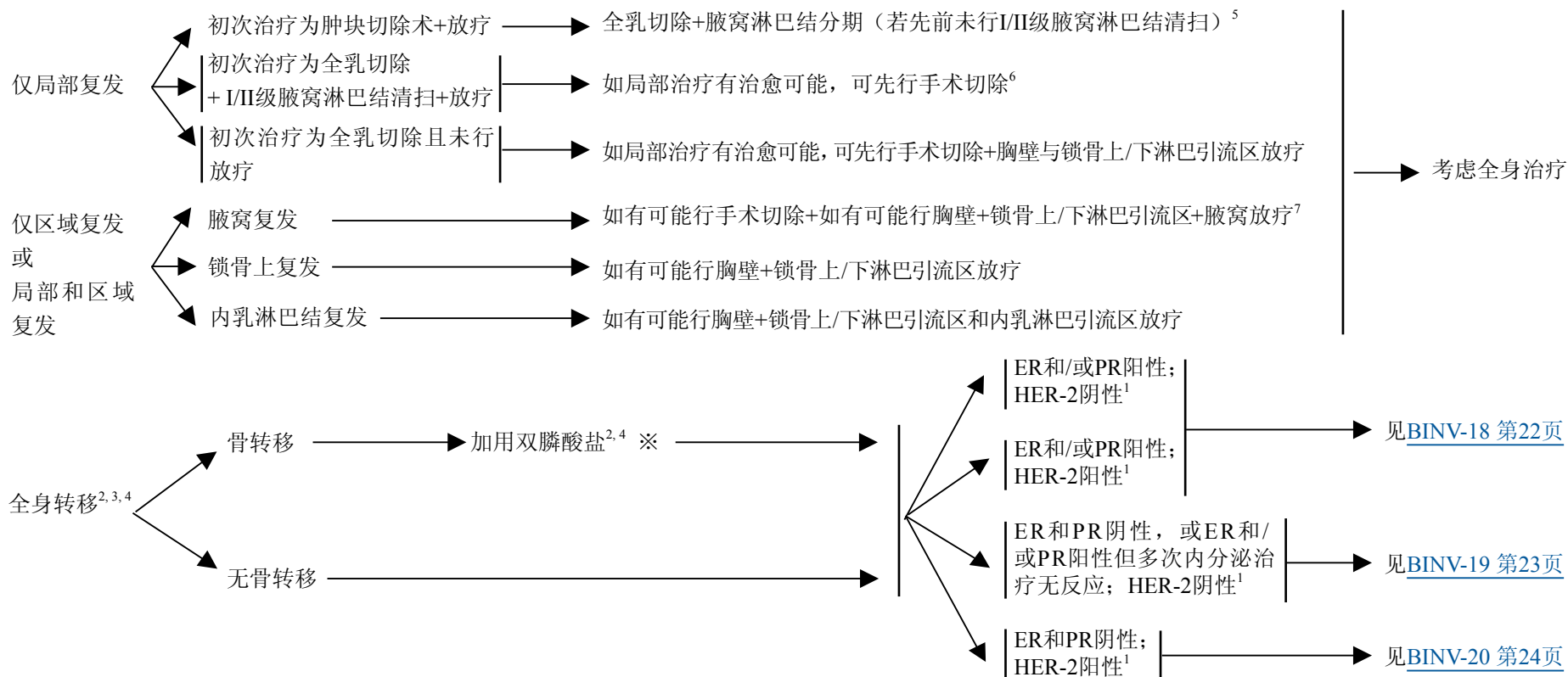
⁴ 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

⁵ 见[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南](#)。

浸润性乳腺癌

复发或IV期乳腺癌的全身治疗



复发乳腺癌的局部治疗

以下临床局限性病灶适用手术、放疗或局部化疗（如鞘内注射氨甲喋呤）：

- | | |
|------------|-------------------------|
| (1) 脑转移灶 | (8) 即将发生的病理性骨折 |
| (2) 软脑膜转移灶 | (9) 病理性骨折 |
| (3) 脉络膜转移灶 | (10) 脊髓压迫 |
| (4) 胸腔积液 | (11) 局限性、有疼痛的骨转移或软组织转移灶 |
| (5) 心包积液 | (12) 胸壁病灶 |
| (6) 胆道梗阻 | ± 热疗（3类），如行放疗 |
| (7) 尿路梗阻 | |

(1)~(10)应考虑首选局部治疗 (11)~(12)可以考虑局部治疗 ※

¹ 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳腺癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

² 如存在骨转移、预期寿命≥3个月且肾功能正常, 在化疗或内分泌治疗的同时, 应加用地诺单抗（denosumab）、唑来膦酸或帕米膦酸（均同时补充钙和维生素D）（1类）。使用双膦酸盐治疗的妇女在开始治疗前需先接受预防口腔学的牙科检查。地诺单抗、唑来膦酸或帕米膦酸的最佳方案和治疗持续时间尚不清楚。

³ 见NCCN姑息治疗指南。

⁴ 参见江泽飞, 于世英, 孙燕等. 中国《乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识（2008年版）》. 中华肿瘤杂志, 2009; 31(2). ※

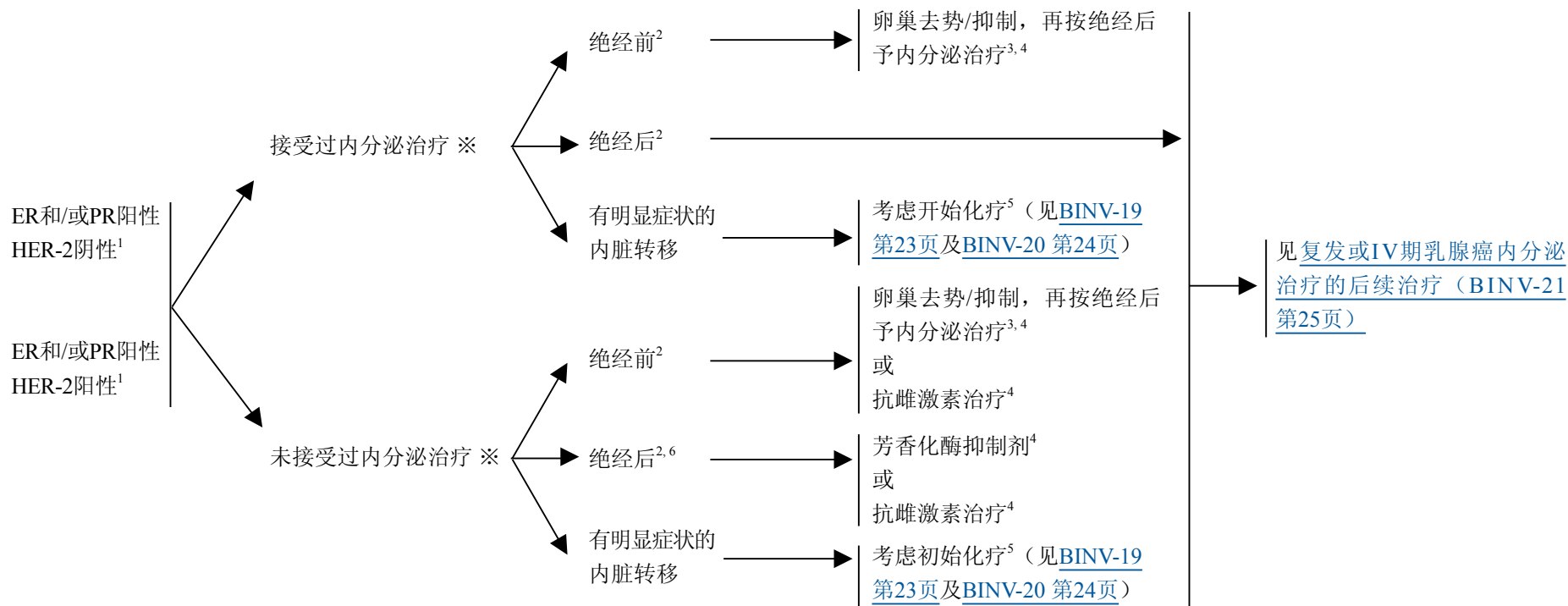
⁵ 对于之前进行过前哨淋巴结活检（SNB）并接受保乳手术的患者, 如术后出现乳腺局部复发, 再次进行SNB在技术上是可行。但再次进行SNB的准确性尚未经研究证实, 并且在乳腺癌切除术后再次进行SNB的预后价值目前尚未可知, 因此不建议再次进行SNB检查。

⁶ 如手术切除在技术上不可行, 考虑行全身治疗直至出现最佳反应, 然后如有可能再行切除。

⁷ 如果手术已进行完整的腋窝淋巴结补充清扫, 可考虑照射靶区不包括低位腋窝淋巴引流区。※

浸润性乳腺癌

复发或IV期乳腺癌的全身治疗 ER和/或PR阳性；HER-2阴性或阳性



¹ 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

² 见绝经的定义（BINV-L 第41页）。

³ 见复发或转移性乳腺癌的内分泌治疗（BINV-M 第42页）。

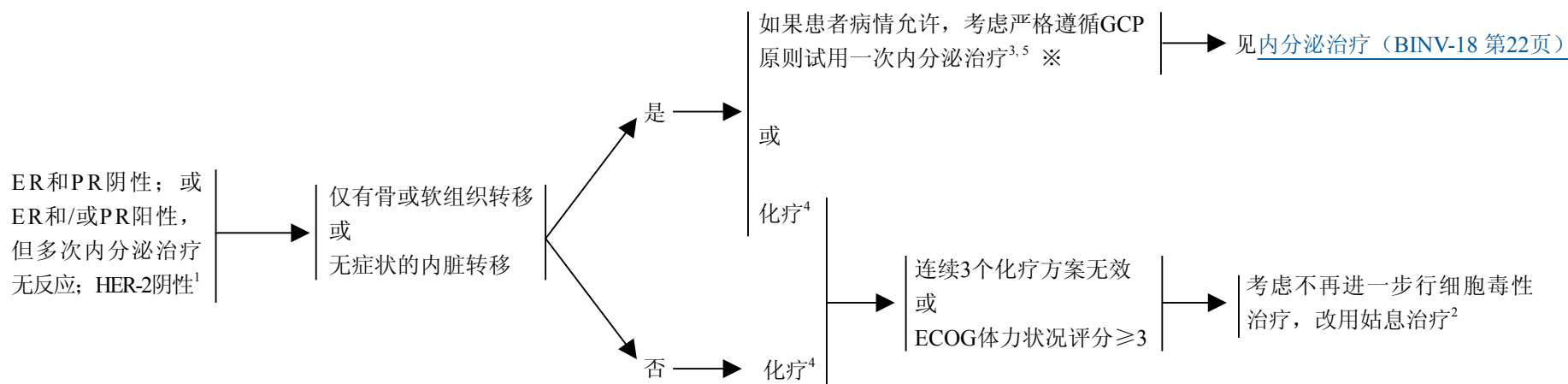
⁴ 初次诊断时发现癌症转移的患者可能从局部乳腺手术和/或放疗中获益。通常情况下这种局部姑息治疗只在初步全身治疗后获得缓解的情况下考虑进行。

⁵ 见复发或转移性乳腺癌首选化疗方案（BINV-N 第43~49页）。

⁶ 有限的研究表明，对于ER阳性、HER-2阳性的绝经后患者，芳香化酶抑制剂基础上曲妥珠单抗或拉帕替尼的加入可使其无进展生存期延长，但未见有总生存的获益。

复发或IV期乳腺癌的全身治疗

ER和PR阴性；或ER和/或PR阳性但多次内分泌治疗无反应；HER-2阴性



¹ 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

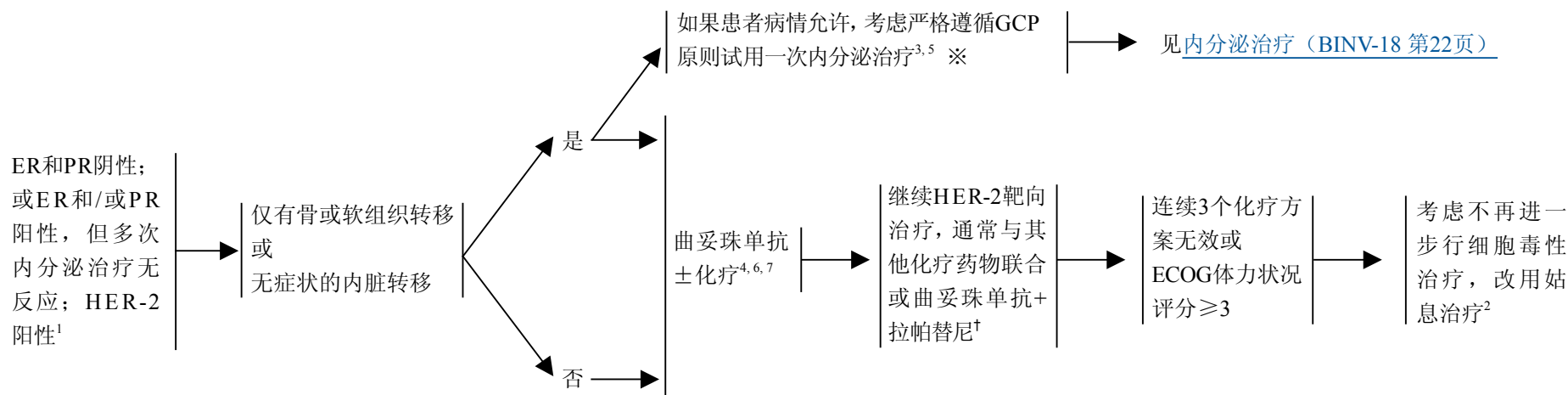
² 见NCCN姑息治疗指南。

³ 见复发或转移性乳腺癌的内分泌治疗（BINV-M 第42页）。

⁴ 见复发或转移性乳腺癌首选化疗方案（BINV-N 第43~49页）。

⁵ 存在ER和/或PR的假阴性诊断，且原发灶与转移灶的ER和/或PR结果可能不一致。因此可考虑将毒性较低的内分泌治疗用于非内脏转移或无症状的内脏转移患者，特别是临床特征预示可能为激素受体阳性的肿瘤（如：无病间隔期长、复发局限、疾病发展缓慢或患者年纪较长）。

复发或IV期乳腺癌的全身治疗 ER和PR阴性；或ER和/或PR阳性但多次内分泌治疗无反应；HER-2阳性



¹ 见HER-2检测原则（BINV-A 第26页）。

江泽飞, 邵志敏, 徐兵河等. 中国Her-2阳性乳癌诊疗专家共识, 2011. 中华肿瘤杂志, 2011; 32(2). ※

² 见NCCN姑息治疗指南。

³ 见复发或转移性乳腺癌的内分泌治疗（BINV-M 第42页）。

⁴ 见复发或转移性乳腺癌首选化疗方案（BINV-N 第43~49页）。

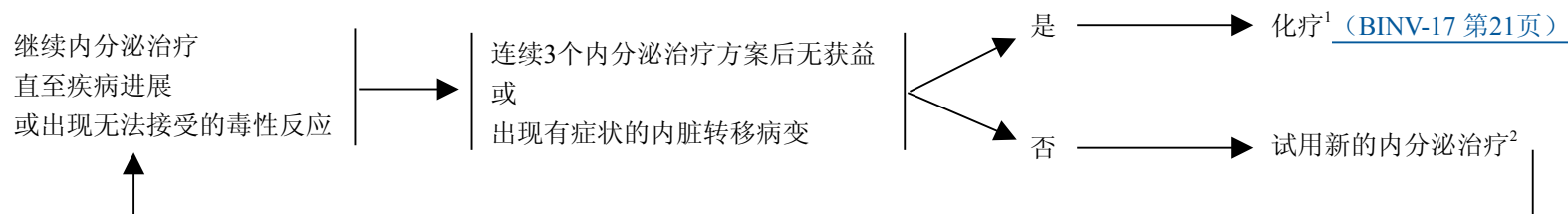
⁵ 存在ER和/或PR的假阴性诊断，且原发灶与转移灶的ER和/或PR结果可能不一致。因此可考虑将毒性较低的内分泌治疗用于非内脏转移或无症状的内脏转移患者，特别是临床特征预示可能为激素受体阳性的肿瘤（如：无病间隔期长、复发局限、疾病发展缓慢或患者年纪较长）。

⁶ 在一线含有曲妥珠单抗的化疗后出现疾病进展的转移性乳腺癌患者，继续使用曲妥珠单抗。在疾病得到长期控制的患者中，曲妥珠单抗的最佳治疗持续时间未知。

⁷ 曲妥珠单抗与蒽环类药物联合使用时会引起严重的心脏毒性。

[†] 拉帕替尼国内尚未批准。※

复发或IV期乳腺癌内分泌治疗的后续治疗

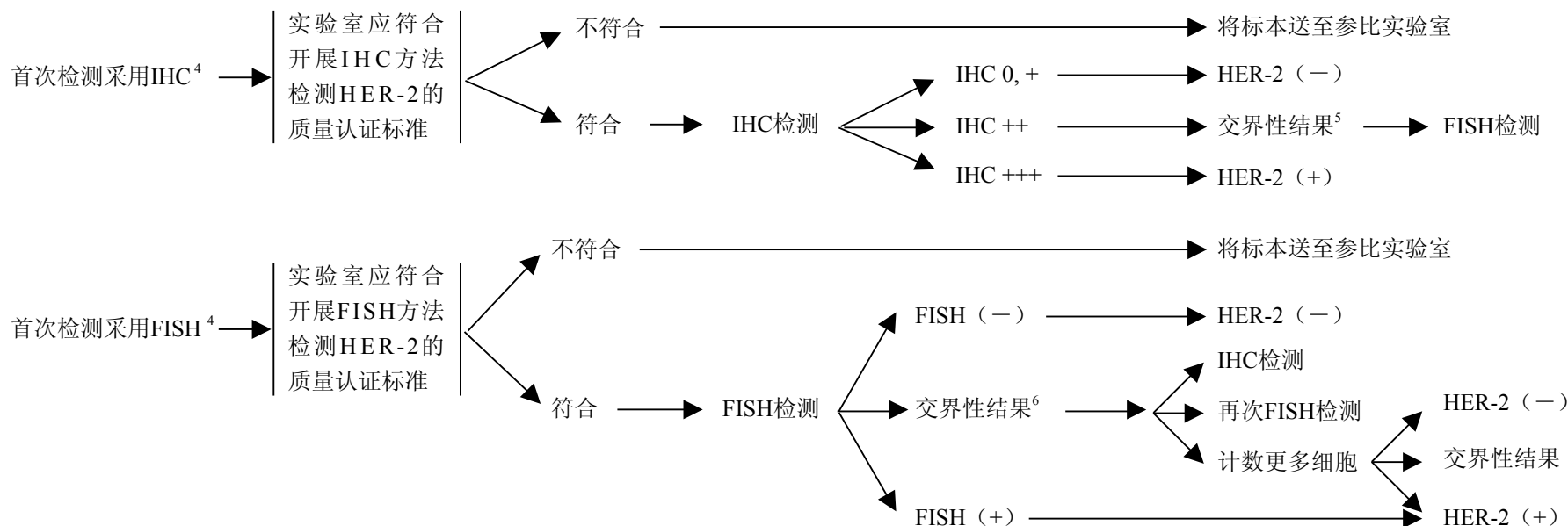


¹ 见复发或转移性乳腺癌首选化疗方案 (BINV-N 第43~49页)。

² 见复发或转移性乳腺癌的内分泌治疗 (BINV-M 第42页)。

浸润性乳腺癌

HER-2检测原则^{1, 2, 3, 7}



¹ 参见Carlson RW, Moench SJ, Hammond, MEH, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN task force report and recommendations. JNCCN 4:S-1-S-24, 2006.

² HER-2仅可在经鉴定能够开展该项检测的实验室中进行。这些实验室需接受能力比对检验（proficiency testing）并完整报告HER-2检测方法和结果。每个实验室只能开展那些经鉴定符合质量认证标准的检测方法，所有其他方法的HER-2检测都应送至有资质的参比实验室进行。

³ 基于HER-2检测对决定后续治疗的重要性，中国版专家组建议各单位严格参照美国ASCO[Wolff AC, Hammond ME, 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 Jan 1;25(1):118-45.]和《中华病理学杂志》刊登的《乳腺癌HER2检测指南》[Chin J Pathol. 2006 Oct;35(10):631-633]提出的HER-2检测标准和具体要求。※

⁴ 免疫组化（IHC）方法或荧光原位杂交（FISH）技术都可用于肿瘤HER-2状态的首次评估。所有HER-2检测方法（无论FDA是否批准）都必须经过验证。即在某一实验室进行的某项HER-2检测，必须与同一实验室已接受过验证的HER-2检测方法、另一实验室已接受过验证的HER-2检测方法或参比实验室的结果相比，一致性≥95%时，新方法才可以开展。结果呈交界性的样本不能用于验证。上述流程图都是基于以下假设而定的：即所有接受过验证的HER-2检测方法与补充检测方法的一致性（或是直接比较，或是与与之相验证的实验室所做的补充检测方法相比）≥95%。

⁵ IHC检测结果呈交界性的样本（如IHC ++）应通过已接受过验证的其他方法（如FISH）进行再次检测。结果显示，IHC 0、+对应FISH无扩增、以及IHC +++对应FISH扩增的一致性≥95%。

⁶ FISH检测结果呈交界性的样本（例如，HER-2基因/17号染色体平均比值为1.8~2.2或平均HER-2基因拷贝数> 4~< 6）应该进行以下步骤：计数更多细胞、重新进行FISH检测或通过已接受过验证的IHC方法（如上所述，与FISH检测的一致性≥95%）进行再次检测。

⁷ 中国专家明确提示，HER-2阳性指FISH或CISH检测阳性，或IHC检测（+++）；HER-2阴性指FISH或CISH检测阴性，或IHC检测（-）~（+）；而IHC（++）者均应由FISH或CISH进一步鉴定证实。※

乳腺专用MRI检查原则

乳腺癌高危妇女接受MRI筛查的指征 [见NCCN乳腺筛查和诊断指南](#)

人员、仪器和设备

- 乳腺MRI检查应由专业的乳腺影像工作团队进行并阅片，该团队同时应与多学科治疗团队合作。
- 乳腺MRI检查需要使用乳腺专用的线圈，由熟悉阅片最佳时序和其他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检查结果进行导丝定位。

临床适应证和应用

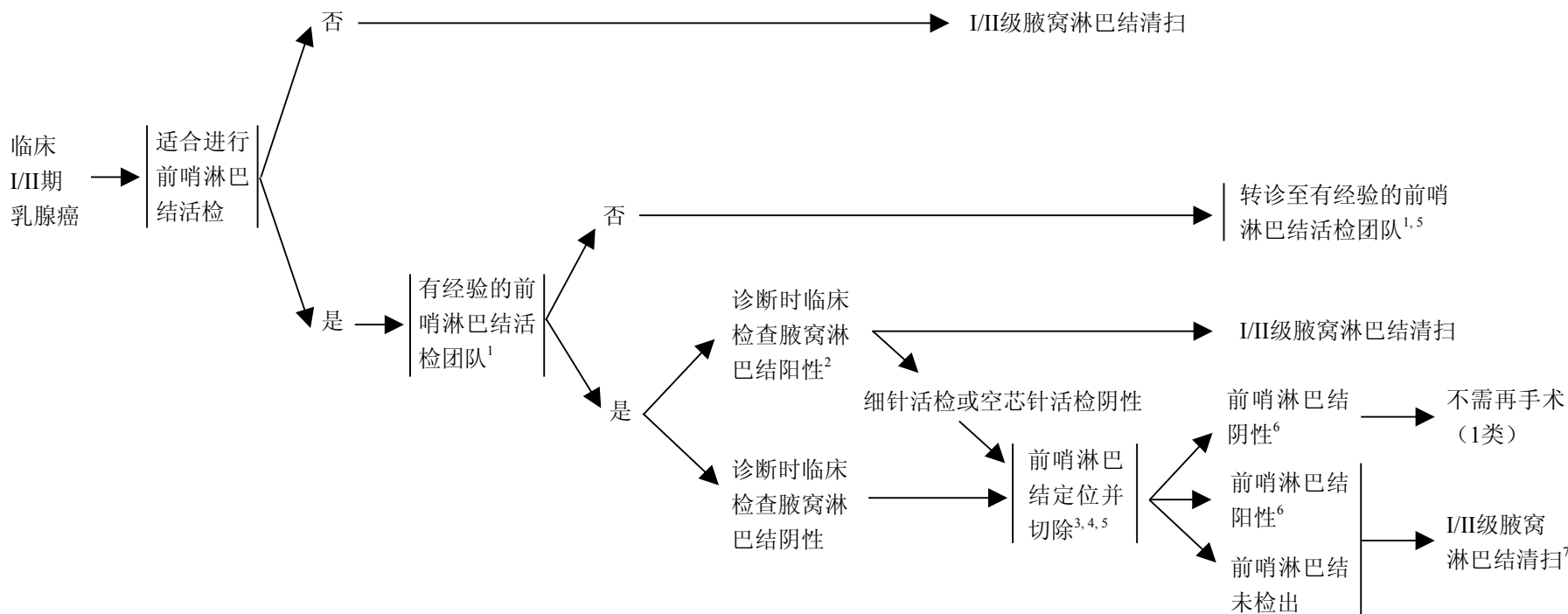
- 可用于分期评估以确定同侧乳腺肿瘤范围、是否存在多灶或多中心性肿瘤，或在初诊时筛查对侧乳腺肿瘤（2B类）。尚无数据证明使用MRI而改变局部治疗选择可改善预后（局部复发或生存期）。
- 可有助于评估在新辅助治疗前后的肿瘤范围、治疗缓解状况以及是否可行保乳治疗。
- 可能有助于在乳房X线摄片显示组织致密乳房中寻找其他病灶，但现有数据并未显示MRI相对于其他检测在不同乳腺类型（乳腺密度）或肿瘤类型（如，导管原位癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌）中具有不同的肿瘤检出率。
- 可有助于寻找在乳房X线摄片、超声或体检无法发现原发肿瘤的腋窝淋巴结转移性腺癌，或乳头Paget's病患者中寻找原发肿瘤。
- 乳腺MRI检查常有假阳性结果。不能仅凭MRI的发现决定手术。建议对乳腺MRI检查的可疑部位进一步取样活检。
- 对于已患乳腺癌患者的随访筛查，MRI的用处尚不明确。一般仅考虑用于具有乳腺癌遗传易感性风险的妇女：即那些主要基于家族史模型推算的，在其一生中患第二原发乳腺癌的风险高于20%的人群。

Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. 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.

乳腺癌辅助治疗后的生育能力和节育问题

- 尽管化疗过程中或化疗后经常出现停经，但是大多数年龄小于35岁的妇女在完成辅助化疗后的2年内恢复月经。
- 月经状况和生育能力并非总是相互关联。月经不正常，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、化疗或内分泌治疗期间应避免怀孕。
- 尽管数据有限，但是无论患者的激素受体状态如何，都不推荐使用激素进行避孕。
- 其他节育方法包括使用宫内节育器（IUD）或屏障法，对于不想将来怀孕者，接受输卵管结扎或配偶接受输精管结扎术。
- 对于正在接受化疗的患者，尚无哪种治疗方法显示可保留生育能力。
- 对于想将来怀孕者，化疗前应咨询生育专家。
- 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。化疗和内分泌治疗期间应避免哺乳。

外科腋窝分期——I、IIA和IIB期乳腺癌



¹ 前哨淋巴结活检团队必须有可靠的前哨淋巴结活检的经验。团队成员包括外科医生、放射科医生、核医学科医生、病理科医生。如临床治疗需参考前哨淋巴结状态决定，应先与肿瘤内科和放射肿瘤科医生讨论。

² 临床检查阳性的淋巴结可考虑在超声引导下做细针活检或空芯针活检，以明确患者是否需要腋窝淋巴结清扫。

³ 所有病例均进行腋窝前哨淋巴结活检；如定位显示引流至内乳淋巴结，则可以选择进行内乳前哨淋巴结活检（3类）。

⁴ 前哨淋巴结定位注射可以在肿瘤周围、乳晕下或皮下，但是只有肿瘤周围的注射才能定位至内乳淋巴结。

⁵ 多项随机临床试验的结果显示前哨淋巴结定位并切除的并发症少于I/II级腋窝淋巴结清扫。

⁶ 前哨淋巴结是否受累需通过淋巴结多层切片HE染色确定。细胞角蛋白免疫组化染色可用于HE可疑的病例。在制定临床决策时，并不推荐常规应用细胞角蛋白免疫组化染色来确定淋巴结是否受累。

⁷ 来自一项单中心随机试验的数据显示，对于临床检查腋窝淋巴结阴性、T1~T2肿瘤、前哨淋巴结转移数目少于3个、接受保乳手术和全乳放疗的患者，全腋窝淋巴结清扫与单纯前哨淋巴结活检相比，并发症发生率更高，且局部区域复发率无改善，总生存期亦无差异。

腋窝淋巴结分期

在缺乏确切数据证实施行腋窝淋巴结清扫术能延长患者生存期的情况下，对于肿瘤预后良好的患者、手术不影响辅助全身治疗选择的患者、老年患者或有严重合并症的患者，可考虑选择性实施腋窝淋巴结清扫术。只有在II级腋窝淋巴结显著肿大时才需扩大施行III级腋窝淋巴结清扫。

如果拥有一支经验丰富的前哨淋巴结活检团队，且患者适合做前哨淋巴结活检，前哨淋巴结活检是腋窝淋巴结分期的首选方法（见[BINV-D 第29页](#)）。

浸润性乳腺癌切缘状况

保乳手术的应用是以能达到病理阴性切缘为前提的。切缘阳性者一般都需要进一步手术治疗，或再次进行切除以达到阴性切缘，或接受全乳切除手术。如果再次切除在技术上可做到保乳，则可切除初次切除标本提示的阳性切缘，或再次切除整个原先的手术腔隙。如果多次切缘仍为阳性，可能需要全乳切除以达到最佳的局部控制效果。

对显微镜下有局灶性阳性切缘但不伴有广泛导管内癌成份¹的病例，选择性施行保乳手术是合理的。对这部分患者应考虑给予更高剂量的瘤床推量照射。

对保乳手术的所有手术标本均应进行切缘评估，最佳切缘评估的要求包括：

- 手术标本定位。
- 对切缘状况的肉眼和显微镜下描述。
- 报告肿瘤与切缘最近的距离、方位及肿瘤类型（浸润性癌，还是导管原位癌）。

¹ 广泛的导管内癌成份是指在浸润性导管癌中，肿瘤体积的25%以上为导管原位癌，且导管原位癌的分布范围超过了浸润性癌，已深展至周围正常的乳腺组织中。

保乳手术+放疗的禁忌证 ※

绝对禁忌证：

- 既往做过乳腺或胸壁放疗
- 妊娠期间的放疗
- 弥漫可疑的或癌性微钙化灶
- 病变广泛，不可能通过单一切口的局部切除就达到切缘阴性且不致影响美观。
- 阳性病理切缘¹

相对禁忌证：

- 累及皮肤的活动性结缔组织病（尤其是硬皮病和狼疮）

复发高危因素：

- 肿瘤>5 cm（2B类）
- 灶状阳性切缘¹
- 已知存在BRCA 1/2突变的绝经前妇女：
 - 保乳手术后同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加
 - 可以考虑预防性双侧乳腺切除以降低风险（见[NCCN乳腺癌降低风险指南](#)）
- ≤35岁的妇女
 - 已有研究结果显示≤35岁的年轻患者有相对高的复发和再发乳腺癌风险，因此专家组提醒，在选择保乳手术时，医生应向患者充分交待可能存在的风险。

¹ 见[浸润性乳腺癌切缘状况（BINV-F 第31页）](#)。

术后乳房重建的原则

- 乳房切除术后可以进行乳房重建术，乳房重建可使用乳房假体、自体组织（“皮瓣”）或结合二者进行重建（如背阔肌皮瓣/假体联合重建）。
- 乳房切除后的乳房重建术可以在乳房切除的同时进行（称“即刻重建”），也可以在肿瘤治疗结束后某个时间进行（称“延迟重建”）。
- 不论是何种乳房切除术，都存在局部和区域复发的风险，有证据表明保留皮肤的乳房切除术与标准乳房切除术在这方面的风险相当。保留皮肤的乳房切除术应该由经验丰富的乳腺手术团队来进行，这一团队应以团结协作、多学科参与的方式进行工作，如选择合适患者进行保留皮肤的乳房切除术、决定重建术在辅助治疗中的最佳顺序、以及通过手术获得最适当的手术切缘。指南中对于全乳切除术后放疗的指征同样适用于保留皮肤的全乳切除术。为了治疗肿瘤，保留皮肤的乳房切除术需切除乳头乳晕复合体。现有的研究数据尚不足以支持保留乳头乳晕复合体的手术在前瞻性临床试验之外用于乳腺癌的治疗。
- 如需行乳房切除术后放疗，若采用自体组织重建乳房，一般首选在放疗结束后进行延迟重建术，因为放疗会导致重建乳房美容效果受损（2B类）；当使用假体重建乳房时，首选即刻重建而非延迟重建，以避免受照射皮瓣的组织肿胀。进行即刻乳房假体重建术的患者若接受放疗，其假体包膜挛缩的发生率增加。将组织扩张器更换为永久性植入体的手术可在放疗前进行，也可在放疗结束后进行。一些经验丰富的乳腺癌团队建立了固定流程，以方便在即刻乳房重建术后进行放疗（2B类）。受照射皮肤的组织肿胀可以使假体包膜挛缩、错位、美容效果下降、假体外露的风险明显增加。对曾接受过放疗的患者，使用组织扩张器/假体是相对禁忌证。
- 重建术的选择以对肿瘤治疗情况、患者身体状态、吸烟史、合并症及患者意愿的评估为基础。吸烟增加各类乳房重建术（无论是使用假体还是皮瓣）的并发症风险。因此吸烟被视为是乳房重建术的相对禁忌证，必须让患者知道吸烟者的伤口愈合并发症、皮瓣部分或完全坏死的发生率增加。
- 术前应对肿块切除术后的预期外观结果进行评估。
- 若患者在乳腺癌手术后对外观结果不满意应向其提供整形外科咨询。

放疗原则

全乳房照射

靶区勾画需要包括绝大部分的乳腺组织，勾画需要结合临床评估和基于CT定位的治疗计划。治疗计划必须以达到靶区剂量均匀和对正常组织毒性最小为目的，具体方法可使用补偿片如楔形滤片、子野技术的正向调强或逆向调强技术，对于常规治疗计划难以达到靶区和正常组织剂量平衡的患者和一些解剖特殊的患者，还可采用呼吸门控技术或特殊体位固定以降低心、肺或对侧乳腺等正常组织的剂量。乳房接受照射的剂量应该为45~50 Gy，按每次1.8~2 Gy分配；可考虑“大分割”方案治疗，即总剂量42.5 Gy，按每次2.66 Gy分配。对有局部复发风险的高危患者（50岁以下，腋窝淋巴结阳性，淋巴管血管浸润，或手术切缘接近肿瘤），推荐对肿瘤床进行推量照射，可采用近距离治疗、电子束或光子束等。标准剂量为10~16 Gy，每次2 Gy。※

胸壁照射（包括乳房重建）

靶区包括同侧胸壁、乳房切除术疤痕和可能的引流部位。根据患者是否已行乳房重建术，可以合理选择光子和/或电子照射数种技术。鼓励应用基于CT的治疗计划系统，以明确肺和心脏的体积，从而最大程度地减少对这些器官的照射。当使用光子照射时，须特别考虑填充材料的使用以保证合适的皮肤剂量。

区域淋巴结照射

应用基于CT的治疗计划系统可对靶区进行最佳的定位。对于锁骨附近和腋窝淋巴结的照射深度取决于患者的体型。对内乳淋巴结的定位，由于其在影像上常看不到，可用内乳动脉和静脉的位置作为替代标志。

剂量为50~50.4 Gy，其分割剂量1.8~2.0 Gy（±切口疤痕区的推量照射为每次2 Gy，至总剂量近60 Gy），所有治疗安排都是每周照射5天。如果内乳淋巴结为临床阳性或病理阳性，必须对内乳淋巴结进行放疗，反之根据肿瘤放疗医生的判断进行处理。对所有接受内乳淋巴结区放射治疗的病例都必须采用基于CT的治疗计划系统。

加速部分乳房照射（APBI）

关于APBI的初步研究显示，对于某些早期乳腺癌患者来说，APBI的局部控制率与标准的全乳放疗相当，但随访数据有限且研究尚在进行中。目前尚不推荐在临床试验以外将APBI作为常规治疗，有条件的医院应鼓励患者参与临床试验。如果患者不符合入组试验的要求，按照美国放射肿瘤学会（ASTRO）的共识声明，可能适合APBI的患者应同时符合以下条件：≥60岁的女性，不携带BRCA 1/2突变，已接受手术的单灶T1N0 ER阳性乳腺癌，组织学类型为浸润性导管癌或具有良好预后因素的导管癌，不伴广泛的导管内癌成分，不伴小叶原位癌，切缘阴性。剂量可采用近距离放射治疗剂量34 Gy，10次分割，每天2次给予；或光子外照射剂量38.5 Gy，10次分割，每天2次给予。目前其他分割方案尚在研究中。※

优化个体化治疗的实施

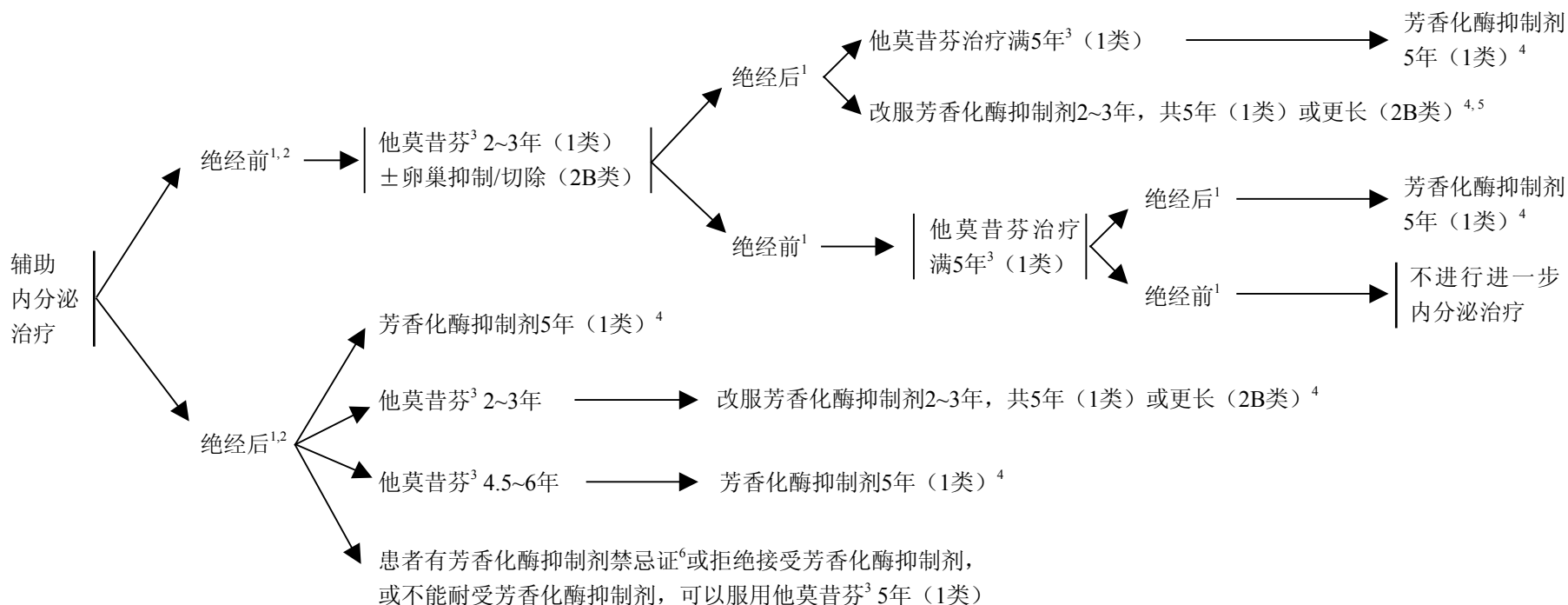
放疗的个体化实施是非常重要的，在放疗过程中应考虑患者的摆位（即，仰卧位 vs 俯卧位）问题。

新辅助化疗

接受新辅助化疗患者的放疗适应证和治疗野应基于化疗前的肿瘤情况进行考虑。

浸润性乳腺癌

辅助内分泌治疗



¹ 见绝经的定义 (BINV-L 第41页)。

² 绝经前和围绝经期患者在永久性卵巢功能抑制后, 可参照绝经后妇女的治疗建议。※

³ 一些5-羟色胺再摄取抑制剂如氟西汀 (fluoxetine) 和帕罗西汀 (paroxetine) 会减少4-羟-去甲基他莫昔芬 (endoxifen, 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, 西酞普兰 (citalopram) 和文拉法辛 (venlafaxine) 对他莫昔芬的代谢影响极小。目前, 根据现有的数据, 对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者, 专家组并不支持常规检测CYP2D6。

⁴ NCCN专家组认为三种芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、来曲唑、依西美坦) 的抗肿瘤作用和毒性反应均基本相似。最佳的治疗持续时间未知。

⁵ 他莫昔芬辅助治疗序贯芳香化酶抑制剂的临床研究并不包括这类患者。一些妇女在他莫昔芬治疗过程中闭经, 但在停用他莫昔芬并开始芳香化酶抑制剂治疗后有可能恢复卵巢功能。因此, 临床上鼓励定期检测血浆雌二醇和FSH水平。如卵巢功能恢复, 则应停用芳香化酶抑制剂, 改用他莫昔芬治疗, 或在采取措施抑制卵巢功能后, 继续使用芳香化酶抑制剂。见绝经的定义 (BINV-L 第41页)。

⁶ 指有心血管疾病、骨质疏松和骨关节疾病, 这类患者需考虑芳香化酶抑制剂的风险。※

新辅助/辅助化疗方案^{1, 2, 3, 4} ※

不含曲妥珠单抗方案（均为1类）

可选择的辅助方案：

- TAC（多西他赛/多柔比星/环磷酰胺）
- 密集AC（多柔比星/环磷酰胺）→密集紫杉醇2周疗
- AC（多柔比星/环磷酰胺）→紫杉醇周疗
- TC（多西他赛/环磷酰胺）
- AC（多柔比星/环磷酰胺）

其他辅助方案：

- FAC/CAF（氟尿嘧啶/多柔比星/环磷酰胺）
- FEC/CEF（环磷酰胺/表柔比星/氟尿嘧啶）
- CMF（环磷酰胺/氨甲喋呤/氟尿嘧啶）
- AC→多西他赛3周疗
- A→T→C（多柔比星→紫杉醇→环磷酰胺），每2周方案，同时G-CSF支持
- FEC→T（氟尿嘧啶/表柔比星/环磷酰胺→多西他赛）
- FEC（氟尿嘧啶/表柔比星/环磷酰胺）→紫杉醇周疗

含曲妥珠单抗方案（均为1类）

可选择的辅助方案：

- AC→T+曲妥珠单抗（多柔比星/环磷酰胺→紫杉醇加曲妥珠单抗，多种方案）
- TCH（多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗）

其他辅助方案：

- 多西他赛+曲妥珠单抗→FEC（氟尿嘧啶/表柔比星/环磷酰胺）
- 化疗→曲妥珠单抗
- AC→多西他赛+曲妥珠单抗

新辅助方案：

- T+曲妥珠单抗→CEF+曲妥珠单抗（紫杉醇加曲妥珠单抗→环磷酰胺/表柔比星/氟尿嘧啶加曲妥珠单抗）

中国专家根据危险度推荐化疗方案的原则 ※

建议根据患者情况和每个研究的背景合理选择上述化疗方案，如淋巴结阴性的激素依赖性患者如果化疗可以选择AC/CE[多柔比星（表柔比星）/环磷酰胺]或TC（多西他赛/环磷酰胺）；淋巴结阴性的三阴性患者可以选择FAC（FEC）或AC→T；HER-2阳性患者可以选择AC-TH或TCH；HER-2阴性腋窝阳性（St. Gallen中高危）患者可以选择AC→T（多西他赛3周疗）、FEC×3→T×3、TAC（多西他赛/多柔比星/环磷酰胺），或者剂量密集化疗密集AC（多柔比星/环磷酰胺）→密集紫杉醇2周疗。

¹ HER-2阳性（IHC +++或FISH扩增）、腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者应考虑含曲妥珠单抗的辅助化疗（1类）。淋巴结阴性、肿瘤≥1 cm、HER-2阳性的患者也应考虑曲妥珠单抗治疗（1类）。曲妥珠单抗可以与AC→T方案中的紫杉醇同时开始使用，也可以作为化疗结束后的治疗。考虑到心脏毒性，曲妥珠单抗不应与蒽环类药物同时使用，除非曲妥珠单抗与紫杉醇序贯CEF方案联合作为新辅助治疗。曲妥珠单抗按照每周或每3周方案治疗1年，监测心功能。

² 所有辅助化疗方案都应该在放疗前给予。※

³ 作为辅助治疗时，化疗和他莫昔芬应序贯应用，先化疗，再使用他莫昔芬。

⁴ 抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂。由于意料之中的毒性反应、个体差异、既往治疗和合并症的存在，有必要改变用药剂量和方案以及启用支持治疗。最佳地给予抗癌药物治疗需要一支在应用抗癌药和处理相关毒性方面具有丰富经验的医疗团队。

不含曲妥珠单抗的联合方案

可选择的辅助方案

TAC方案^[1]

- 多西他赛 75 mg/m² IV d1
- 多柔比星 50 mg/m² IV d1
- 环磷酰胺 500 mg/m² IV d1

21天为1个周期，共6个周期
(所有周期均用G-CSF支持)

密集AC→密集紫杉醇方案^[15]

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

14天为1个周期，共4个周期
序贯

- 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1
- 14天为1个周期，共4个周期
(所有周期均用G-CSF支持)

AC→紫杉醇方案^[3, 4, 5]

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

21天为1个周期，共4个周期
序贯

- 紫杉醇 80 mg/m² IV 1小时
- 每周1次，共12周

TC方案^[6]

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

21天为1个周期，共4个周期

AC方案^[7]

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

21天为1个周期，共4个周期

其他辅助方案

FAC方案^[8, 9]

- 5-FU 500 mg/m² IV d1、d8或d1、d4
- 多柔比星 50 mg/m² IV d1
- (或72小时持续静滴)

- 环磷酰胺 500 mg/m² IV d1
- 21天为1个周期，共6个周期

CAF方案^[10]

- 环磷酰胺 100 mg/m² PO d1~d14
- 多柔比星 30 mg/m² IV d1、d8

- 5-FU 500 mg/m² IV d1、d8
- 28天为1个周期，共6个周期

CEF方案^[11]

- 环磷酰胺 75 mg/m² PO d1~d14
- 表柔比星 60 mg/m² IV d1、d8

- 5-FU 500 mg/m² IV d1、d8
- 予复方磺胺甲恶唑片支持治疗

28天为1个周期，共6个周期

CMF方案^[12]

- 环磷酰胺 100 mg/m² PO d1~d14
- 氨甲喋呤 40 mg/m² IV d1、d8

- 5-FU 600 mg/m² IV d1、d8
- 28天为1个周期，共6个周期

AC→多西他赛方案^[5]

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

21天为1个周期，共4个周期
序贯

- 多西他赛 100 mg/m² IV d1
- 21天为1个周期，共4个周期

密集A→T→C方案^[15]

- 多柔比星 60 mg/m² IV d1
- 14天为1个周期，共4个周期
序贯

- 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1
- 14天为1个周期，共4个周期
序贯

- 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1
- 14天为1个周期，共4个周期
(所有周期均用G-CSF支持)

FEC→多西他赛方案^[14]

- 5-FU 500 mg/m² IV d1
- 表柔比星 100 mg/m² IV d1

- 环磷酰胺 500 mg/m² IV d1
- 21天为1个周期，共3个周期
序贯

- 多西他赛 100 mg/m² IV d1
- 21天为1个周期，共3个周期

FEC→紫杉醇周疗^[16]

- 5-FU 600 mg/m² IV d1
- 表柔比星 90 mg/m² IV d1

- 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1
- 21天为1个周期，共4个周期
随后

随后

- 3周无治疗

然后

- 紫杉醇 100 mg/m² IV
- 每周为1个周期，共8个周期

含曲妥珠单抗的联合方案

可选择的辅助方案

AC→T+曲妥珠单抗方案^[17]

● 多柔比星 60 mg/m² IV d1

● 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1

21天为1个周期，共4个周期

序贯

● 紫杉醇 80 mg/m² IV 1小时

每周1次，共12周

加

● 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV，与第1次使用紫杉醇时一起用

随后

● 曲妥珠单抗 2 mg/kg IV，每周1次，共1年；或者曲妥珠单抗6 mg/kg IV，

每3周1次，在完成紫杉醇治疗之后应用，共1年

基线时、3个月、6个月和9个月时监测心功能。

密集AC→密集紫杉醇方案^[2]

● 多柔比星 60 mg/m² IV d1

● 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1

14天为1个周期，共4个周期

序贯

● 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1

14天为1个周期，共4个周期

（所有周期均用G-CSF支持）

加

● 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，与第1次使用紫杉醇时一起用

随后

● 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周1次，共1年；或者曲妥珠单抗6 mg/kg IV，

每3周1次，在完成紫杉醇治疗之后应用，共1年

基线时、3个月、6个月和9个月时监测心功能。

AC→T+曲妥珠单抗方案^[17]

● 多柔比星 60 mg/m² IV d1

● 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1

21天为1个周期，共4个周期

序贯

● 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1

21天为1个周期，共4个周期

加

● 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，与第1次使用紫杉醇时一起用

随后

● 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周1次，共1年；或者曲妥珠单抗

6 mg/kg IV，每3周1次，在完成紫杉醇治疗之后应用，共1年

基线时、3个月、6个月和9个月时监测心功能。

TCH方案^[18]

● 多西他赛 75 mg/m² IV d1

序贯

● 卡铂 AUC=6 IV d1

21天为1个周期，共6个周期

加

● 曲妥珠单抗4 mg/kg，第1周

随后

● 曲妥珠单抗2 mg/kg，共17周

随后

● 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每3周1次。前后总共1年

基线时、3个月、6个月和9个月时监测心功能。

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

其他辅助方案

多西他赛+曲妥珠单抗→FEC方案^[19]

● 多西他赛 100 mg/m² IV 1小时d1

21天为1个周期，共3个周期

加

● 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，与第1次使用多西他赛时一起用，d1

随后

● 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周1次，共9周

序贯

● 5-FU 600 mg/m² IV d1

● 表柔比星 60 mg/m² IV d1

● 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1

21天为1个周期，共3个周期

基线时、最后1个周期的FEC化疗后、化疗后12个月和36个月时监测心功能。

化疗序贯曲妥珠单抗^[20]

● 批准应用的辅助化疗方案治疗至少4个周期

序贯

● 曲妥珠单抗首剂8 mg/kg IV

随后

● 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天1次，共1年

基线时、3个月、6个月和9个月时监测心功能。

AC→多西他赛+曲妥珠单抗^[19]

● 多柔比星 60 mg/m² IV d1

● 环磷酰胺 600 mg/m² IV d1

21天为1个周期，共4个周期

序贯

● 多西他赛 100 mg/m²

21天为1个周期，共4个周期

加

● 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，第1周

随后

● 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周1次，共11周

随后

● 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天1次。前后总共1年

基线时、3个月、6个月和9个月时监测心功能。

含曲妥珠单抗的联合方案

新辅助方案

新辅助T→FEC+曲妥珠单抗^[21]

● 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，在第1次使用紫杉醇前用

随后

● 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周1次，共23周

● 紫杉醇 225 mg/m² IV 24小时

21天为1个周期，共4个周期

（可替换为紫杉醇80 mg/m² IV 1小时，每周1次，共12周）

序贯

● 5-FU 500 mg/m² IV d1、d4

● 表柔比星 75 mg/m² IV d1

● 环磷酰胺 500 mg/m² d1

21天为1个周期，共4个周期。

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

常用辅助化疗方案的参考文献

- ¹ Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 352: 22, 2005.
- ² Dang C, Fomier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1216-1222.
- ³ Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, 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* 21:976-983, 2003.
- ⁴ Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP 13-28. *J. Clin Oncol*. 23:3686-96, 2005.
- ⁵ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 258:1663-1671, 2008.
- ⁶ Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant Trial 9735: DOcetaxw/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. Abstract 12, 2007.
- ⁷ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *Journal of Clin Oncol* 8:1483-1496, 1990.
- ⁸ Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12; 123-128, 1989
- ⁹ Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 97:2716-23, 2003.
- ¹⁰ Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-57, 1978
- ¹¹ Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol* 16:2651-8, 1998.
- ¹² 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* 9:489-93, 1998.
- ¹³ 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* 19:3103-3110, 2001.
- ¹⁴ Roche H, fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol*. 24:5664-5671, 2006.
- ¹⁵ 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* 21:1431-1439, 2003.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005
- ¹⁸ Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC followed by T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life at 36 mo. *J Clin Oncol*. 25:18S (June 20 suppl). Abstract 19647, 2007.
- ¹⁹ Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-20, 2006.
- ²⁰ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-72, 2005.
- ²¹ Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005.

绝经的定义

不同的乳腺癌临床试验采用的绝经定义不尽相同。绝经通常是生理性的月经永久性终止，也可以是乳腺癌治疗引起的卵巢合成的雌激素功能永久地丧失。

绝经的定义可参考以下几条标准：

1. 双侧卵巢切除术后；
2. 年龄 ≥ 60 岁；
3. 年龄 < 60 岁，且在未接受化疗和服用他莫昔芬、托瑞米芬和卵巢功能抑制治疗的情况下停经 1 年以上，同时血FSH及雌二醇水平符合绝经后的范围；而正在服用他莫昔芬、托瑞米芬，年龄 < 60 岁的停经患者，必须连续检测血FSH及雌二醇水平符合绝经后的范围。

另外，还需要注意：

1. 正在接受LH-RH激动剂或拮抗剂治疗的妇女无法判定是否绝经。
2. 辅助化疗前没有绝经的妇女，停经不能作为判断绝经的依据，因为患者在化疗后虽然会停止排卵或无月经，但卵巢功能仍可能正常或有恢复可能。
3. 对于化疗引起停经的妇女，如果考虑采用芳香化酶抑制剂作为内分泌治疗，则需要考虑有效的卵巢抑制（双侧卵巢完整切除或药物抑制），或者连续多次监测FSH和/或雌二醇水平以确认患者处于绝经后状态。

复发或转移性乳腺癌的内分泌治疗 ※

一、药物

- 阿那曲唑*、来曲唑*、依西美坦*
- 氟维司群
- 他莫昔芬或托瑞米芬
- 醋酸甲地孕酮、甲羟孕酮

二、选择原则

- 尽量不重复使用辅助治疗或一线治疗用过的药物[§]。
- 他莫昔芬辅助治疗失败的绝经后患者首选芳香化酶抑制剂[§]。
- 芳香化酶抑制剂治疗失败可选孕激素（醋酸甲地孕酮/甲羟孕酮）或氟维司群。
- 非甾体类芳香化酶抑制剂（阿那曲唑或来曲唑）治疗失败可选甾体类芳香化酶抑制剂（依西美坦）、孕激素（醋酸甲地孕酮/甲羟孕酮）或氟维司群。
- 既往未用抗雌激素治疗者，仍可试用他莫昔芬或托瑞米芬。
- 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。

* 此类药物仅限于绝经后患者使用，但绝经前患者在切除双侧卵巢或采取卵巢功能抑制治疗后可参考绝经后内分泌治疗指南。

[§] 在来曲唑和他莫昔芬一线治疗的前瞻性随机对照研究中，有资料表明他莫昔芬辅助治疗停药1年以上，再用他莫昔芬有效率明显降低 [Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. JCO 2001;19(10): 2596-2606] 。

复发或转移性乳腺癌首选化疗方案¹ (7-1)※

首选单药

- 蒽环类
 - 多柔比星
 - 表柔比星
 - 脂质体多柔比星
- 紫杉类
 - 紫杉醇
 - 多西他赛
 - 白蛋白结合的紫杉醇

- 抗代谢类
 - 卡培他滨
 - 吉西他滨
- 其他微管抑制药物
 - 长春瑞滨

其他单药

- 环磷酰胺
- 米托蒽醌
- 顺铂
- 依托泊苷（口服）（2B类）
- 长春花碱
- 氟尿嘧啶持续静滴

首选联合用药方案

- ① CMF（环磷酰胺/氨甲喋呤/氟尿嘧啶）
- ② CAF/FAC（氟尿嘧啶/多柔比星/环磷酰胺）
- FEC/CEF（环磷酰胺/表柔比星/氟尿嘧啶）
- AC（多柔比星/环磷酰胺）
- EC（表柔比星/环磷酰胺）
- ③ AT（多柔比星/多西他赛，多柔比星/紫杉醇）
- ④ GT（吉西他滨/紫杉醇）
- ⑤ XT（卡培他滨/多西他赛）

药物选用原则 ※

- 辅助治疗仅用内分泌治疗而未用化疗的患者可以选择CMF（CTX/MTX/5-FU）或CAF（CTX/ADM/5-FU）或AC（ADM/CTX）方案，不过临床上不常见。
- 辅助治疗未用过蒽环类和紫杉类化疗的患者，如CMF辅助治疗失败的患者，首选AT方案（蒽环类联合紫杉类）；部分辅助治疗用过蒽环类和/或紫杉类化疗，但临床未判定耐药和治疗失败的患者也可使用AT方案。
- 蒽环类辅助治疗失败的患者，推荐的联合化疗方案为：XT（卡培他滨联合多西他赛）和GT（吉西他滨联合紫杉醇）方案。
- 紫杉类治疗失败的患者，目前尚无标准方案推荐，可以考虑的药物有卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨和铂类，采取单药或联合化疗。

¹尚无强有力的证据表明联合化疗方案优于序贯单药治疗。

复发或转移性乳腺癌首选化疗方案(7-2) ※

与曲妥珠单抗联合使用的推荐治疗方案（HER-2阳性的转移性乳腺癌）

- 紫杉醇±卡铂
- 多西他赛
- 长春瑞滨
- 卡培他滨

使用过曲妥珠单抗的HER-2阳性患者的推荐治疗方案

- 拉帕替尼[†]+卡培他滨
- 曲妥珠单抗+其他一线化疗药物
- 曲妥珠单抗+卡培他滨
- 曲妥珠单抗+拉帕替尼[†]（不含细胞毒性药物方案）

与拉帕替尼[†]联合使用的首选化疗方案（HER-2阳性的转移性乳腺癌） ※

- 卡培他滨

与贝伐珠单抗[†]联合使用的化疗药物¹

- 紫杉醇

¹ 有关转移性乳腺癌的随机临床试验表明，贝伐珠单抗添加至某些一线或二线化疗方案略微改善至进展时间和缓解率，但并未延长总生存期。对至进展时间的影响可能因细胞毒药物的不同而不同，似乎以贝伐珠单抗联用紫杉醇周疗为最优。

[†] 国内尚未批准。※

复发或转移性乳腺癌首选化疗方案* (7-3)※

首选的联合方案

①CMF/AC/FAC/CEF方案，同辅助治疗

CMF方案^[1]

- 环磷酰胺 100 mg/m² PO d1~14
 - 氨甲喋呤 40 mg/m² IV d1、8
 - 5-FU 600 mg/m² IV d1、8
- 28天为1个周期。

AC方案^[2]

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

CAF方案^[3]

- 环磷酰胺 100 mg/m² PO d1~14
 - 多柔比星 30 mg/m² IV d1、8
 - 5-FU 500 mg/m² IV d1、8
- 28天为1个周期。

FEC方案^[4]

- 环磷酰胺 400 mg/m² IV d1、8
 - 表柔比星 50 mg/m² IV d1、8
 - 5-FU 500 mg/m² IV d1、8
- 28天为1个周期。

②AT方案

- 多柔比星 50 mg/m²或表柔比星 75 mg/m² d1
 - 紫杉醇 175 mg/m²或多西他赛 75 mg/m² d1
- 21天为1个周期。

③XT方案（多西他赛/卡培他滨）^[5]

- 多西他赛 75 mg/m² IV d1
 - 卡培他滨 950 mg/m² PO bid d1~14
- 21天为1个周期。

④GT方案^[6]

- 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1
 - 吉西他滨 1,000~1,250 mg/m² IV d1、8（第1天在紫杉醇之后）
- 21天为1个周期。

⑤EC方案

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

[转下一页BINV-N 7-4 第46页](#)

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

复发或转移性乳腺癌首选化疗方案* (7-4)※

首选单药方案

蒽环类药物

- 多柔比星^[7] 60 mg/m² IV d1, 21天为1个周期
或
多柔比星 20 mg/m² IV, 每周1次
- 表柔比星^[8] 60~90 mg/m² IV d1, 21天为1个周期
- 脂质体多柔比星^[9] 35~45 mg/m² IV d1, 28天为1个周期

紫杉类药物

- 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1, 21天为1个周期^[10]
或
● 紫杉醇 80 mg/m² IV 1小时, 每周1次^[11]
- 多西他赛 60~100 mg/m² IV 1小时 d1, 21天为1个周期^[12, 13]
- 白蛋白结合的紫杉醇 100 或150 mg/m² IV d1、8、15, 每28天为1个周期^[17]
- 白蛋白结合的紫杉醇 260 mg/m² IV, 21天为一个周期

抗代谢类药物

- 卡培他滨 1,000 mg/m² PO bid d1~14, 21天为1个周期
- 吉西他滨 (2B类) 800~1,200 mg/m² IV d1、8、15, 每28天为1个周期^[16]

其他微管抑制类药物

- 长春瑞滨 25 mg/m² IV, 每周1次^[15]

其他单药

- 环磷酰胺
- 氨甲喋呤
- 顺铂
- 依托泊苷 (口服) (2B类)
- 长春花碱
- 氟尿嘧啶持续静滴

与贝伐珠单抗[†]联合使用的化疗药物

紫杉醇加贝伐珠单抗[†]方案^[18]

- 紫杉醇 90 mg/m² IV 1小时 d1、8、15
- 贝伐珠单抗 10 mg/kg IV d1、15
28天为1个周期

[转下一页BINV-N 7-5 第47页](#)

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

[†] 国内尚未批准。※

复发或转移性乳腺癌首选化疗方案* (7-5) ※

与曲妥珠单抗联合的复发或转移性乳腺癌的推荐治疗方案

联合用药方案

PCH方案^[19]

- 曲妥珠单抗
 - 卡铂 AUC=6 IV d1
 - 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1
- 21天为1个周期。

TCH周疗方案^[20]

- 曲妥珠单抗
 - 紫杉醇 80 mg/m² IV 1小时 d1、8、15
 - 卡铂 AUC=2 IV d1、8、15
- 28天为1个周期。

单药方案

- 紫杉醇 175 mg/m² IV 3小时 d1
21天为1个周期^[21]。
- 或
紫杉醇 80~90 mg/m² IV 1小时，每周1次^[22]。
- 多西他赛 80~100 mg/m² IV 30分钟 d1
21天为1个周期^[30]
- 长春瑞滨 25 mg/m² IV，每周1次^[15, 26]。
- 卡培他滨^[27] 1,000~1,250 mg/m² 口服，每日2次，d1~14
21天为1个周期

使用过曲妥珠单抗的HER-2阳性患者的推荐治疗方案

卡培他滨+拉帕替尼^{†[28]}

- 卡培他滨 1,000 mg/m² 口服，每日2次，d1~14
 - 拉帕替尼 1,250 mg 口服，每日1次，d1~21
- 21天为1个周期

曲妥珠单抗+其他一线药物

曲妥珠单抗+卡培他滨^[29]

曲妥珠单抗+拉帕替尼^{†[30]}

- 拉帕替尼 1,000 mg 口服，每日1次

曲妥珠单抗方案

曲妥珠单抗4 mg/kg IV 90分钟 d1
随后2 mg/kg IV 30分钟，每周1次^[20, 24]
或
曲妥珠单抗8 mg/kg IV 90分钟 d1
随后6 mg/kg IV 90分钟，每3周1次^[25]

曲妥珠单抗方案

曲妥珠单抗4 mg/kg IV 90分钟 d1
随后2 mg/kg IV 30分钟，每周1次^[21, 24]
或
曲妥珠单抗8 mg/kg IV 90分钟 d1
随后6 mg/kg IV 90分钟，每3周1次^[25]

见下一页[参考文献BINV-N 7-6 第48页](#)

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

† 国内尚未批准。※

复发或转移性乳腺癌以及与曲妥珠单抗或拉帕替尼联合的代表化疗方案参考文献(7-6) ※

- ¹ Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 294:405-10, 1976
- ² Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. Journal of Clinical Oncology 8:1483-1496, 1990
- ³ Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. Cancer 41:1649-57, 1978
- ⁴ Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, et al: Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an Intensive Intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Multinational Study. J Clin Oncol 19:943-953, 2001
- ⁵ 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 20:2812-2823, 2002
- ⁶ Albain K.S., Nag S., 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. J Clin Oncol 22 No 14S: 510, 2004.
- ⁷ Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, et al: Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. Eur J Cancer Clin Oncol. 22:1431-4, 1986
- ⁸ Bastholt, L., Dalmark, M., 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 14: 1146-1155, 1996.
- ⁹ O'Brien, M. E., Wigler, N., et al: Reduced Cardiotoxicity and Comparable Efficacy in a Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin HC1 (CAELYX/Doxil) vs. Conventional Doxorubicin for First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer. Ann Oncol 15(3): 440-9, 2004
- ¹⁰ Seidman A, 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 13:2575-2581, 1995
- ¹¹ Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 19:4216-4223, 2001
- ¹² Burris HAR: Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol. 26:1-6, 1999
- ¹³ Valero V: Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. Semin Oncol. 24(Suppl 13):S11-18, 1997
- ¹⁴ Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel Administered on a Weekly Basis for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 18:1212-1219, 2000
- ¹⁵ Zelev 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 92:2267-72, 2001
- ¹⁶ Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology (Huntingt) 15(Suppl 3):11-14, 2001

见下一页参考文献BINV-N 7-7 第49页

复发或转移性乳腺癌以及与曲妥珠单抗或拉帕替尼联合的代表化疗方案参考文献(7-7) ※

- 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*. November 1, 2005;23(31):7794-7803
- ¹⁸ Miller KD. E2100: a phase 19 III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer (United States)*, Feb 2003, 3(6) p421-2
- ¹⁹ Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al: Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstract 35, 2002
- ²⁰ Perez E. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2004;9:518-527
- ²¹ 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* 344:783-92, 2001
- ²² Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al: Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 19:2587-2595, 2001
- ²³ 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* 20:1800-1808, 2002
- ²⁴ 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* 17:2639-48, 1999
- ²⁵ Leyland-Jones, Gelman et al: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination with Paclitaxel. *J Clin Oncol* 21: 3965-3971, 2003.
- ²⁶ Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:2722-30, 2001
- ²⁷ Barch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 25:3853-3858, 2007.
- ²⁸ Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 355:2733-43, 2006.
- ²⁹ Von Minckwitz G, Zielinski C, 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). *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
- ³⁰ O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1015, 2008.

分叶状肿瘤

临床表现

检查

结果

治疗

临床疑为分叶状肿瘤：

- 可触及肿块
- 迅速生长
- 体积大（>2 cm）
- 超声影像提示为纤维腺瘤（除大小和/或肿瘤生长病史不符）

- 病史和体格检查
- 乳腺及相应引流区域超声检查
- 年龄 ≥ 30 岁的妇女行乳房X线摄片

切除活检¹

空芯针活检²

纤维腺瘤

分叶状肿瘤（包括良性、交界性和恶性）

浸润性或原位癌

纤维腺瘤
或不确定

分叶状肿瘤

浸润性癌或原位癌

观察

广泛切除³，不行外科腋窝分期

见相应的指南

切除活检¹ → 见上述流程

广泛切除³，不行外科腋窝分期

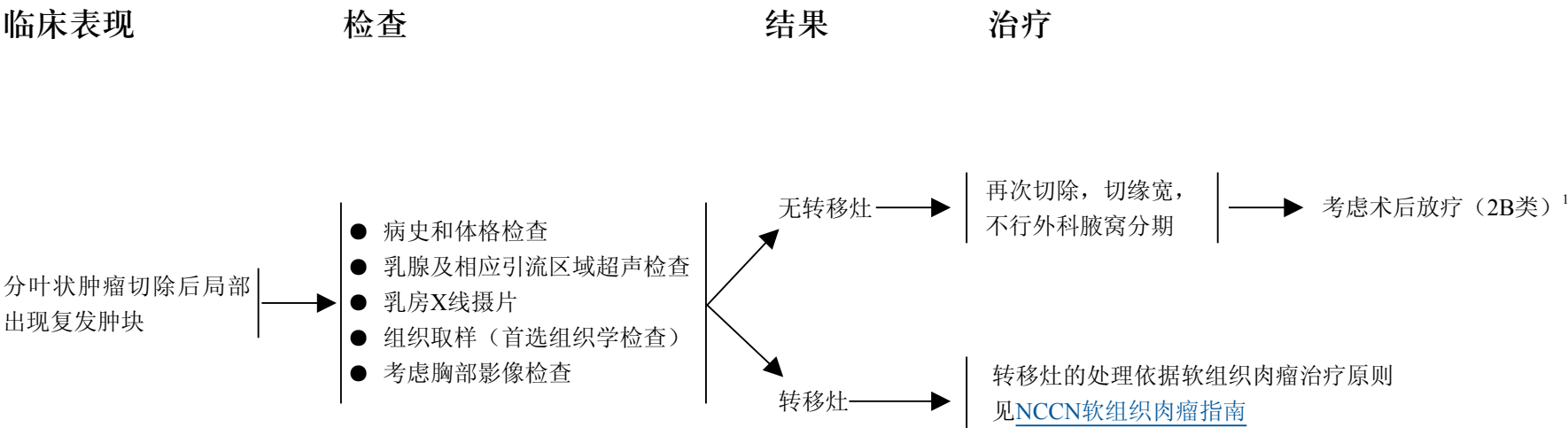
见相应的指南

¹ 切除活检包括肿块完全切除，但并不要求达到手术切缘阴性。

² 空芯针活检在大多数情况下不能区分纤维腺瘤和分叶状肿瘤，而细针穿刺活检根本不能区分两者。

³ 广泛切除即要求手术切缘 ≥ 1 cm。手术切缘狭窄会增加局部复发风险，但是如果乳房部分切除术不能达到 ≥ 1 cm 的切缘宽度，也并非是全乳切除的绝对适应证。

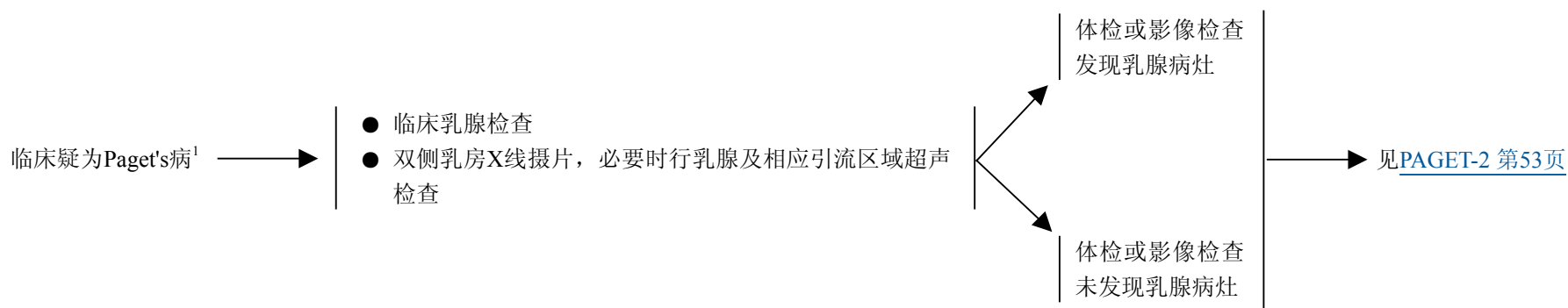
分叶状肿瘤复发



¹ 尚无前瞻性随机研究资料支持对分叶状肿瘤进行放疗。然而，再次复发会造成病情恶化，如姑息性全乳切除后的胸壁复发，可根据软组织肉瘤治疗原则考虑放疗。

临床表现

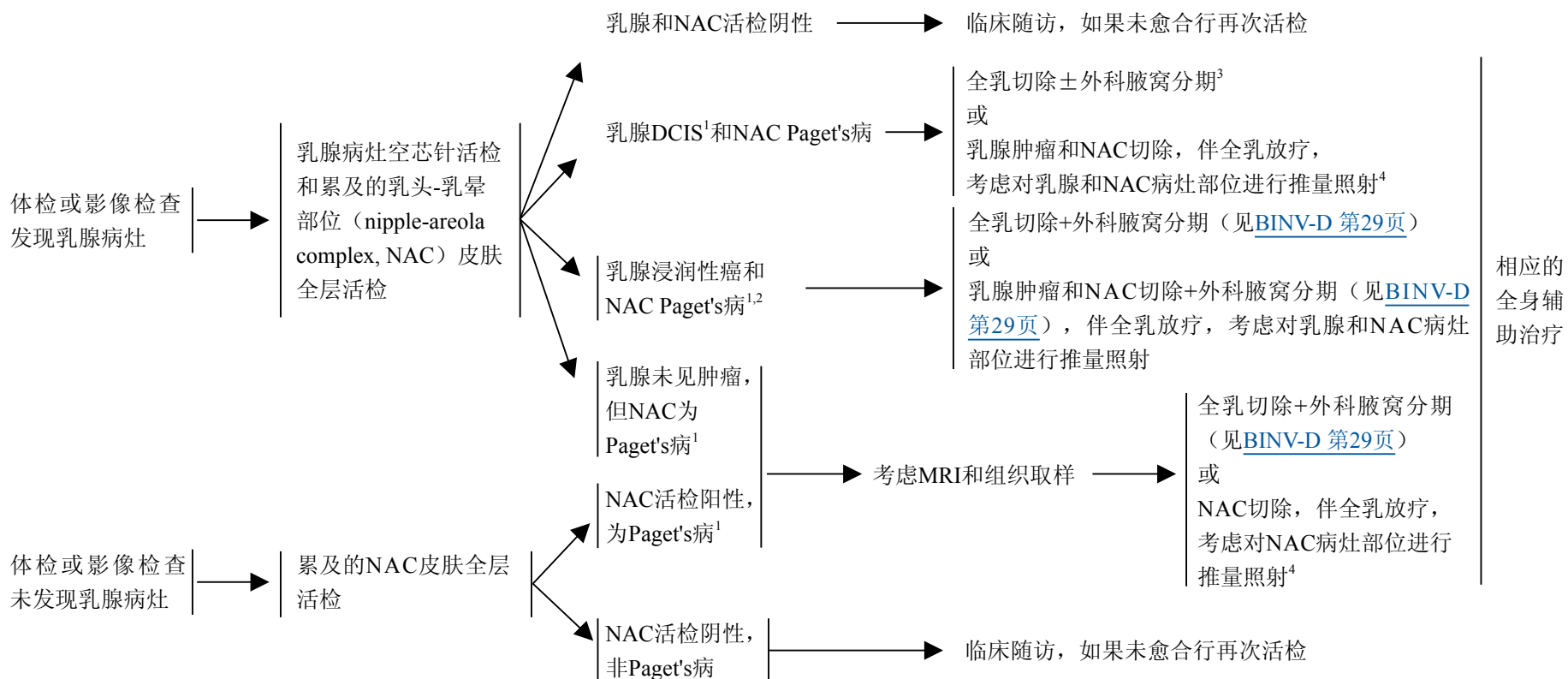
检查



¹乳头或乳晕湿疹、溃疡、出血、瘙痒。

检查

治疗



¹ 为了评估肿瘤范围并确定是否存在其他病灶, 可考虑MRI检查 (见BINV-B 第27页)。

² 有浸润性乳腺癌时, 采用相应的全身辅助治疗 (见BINV-4 第8页)。

³ 有任何Paget's病的体征都可选择全乳切除 (见文稿部分)。

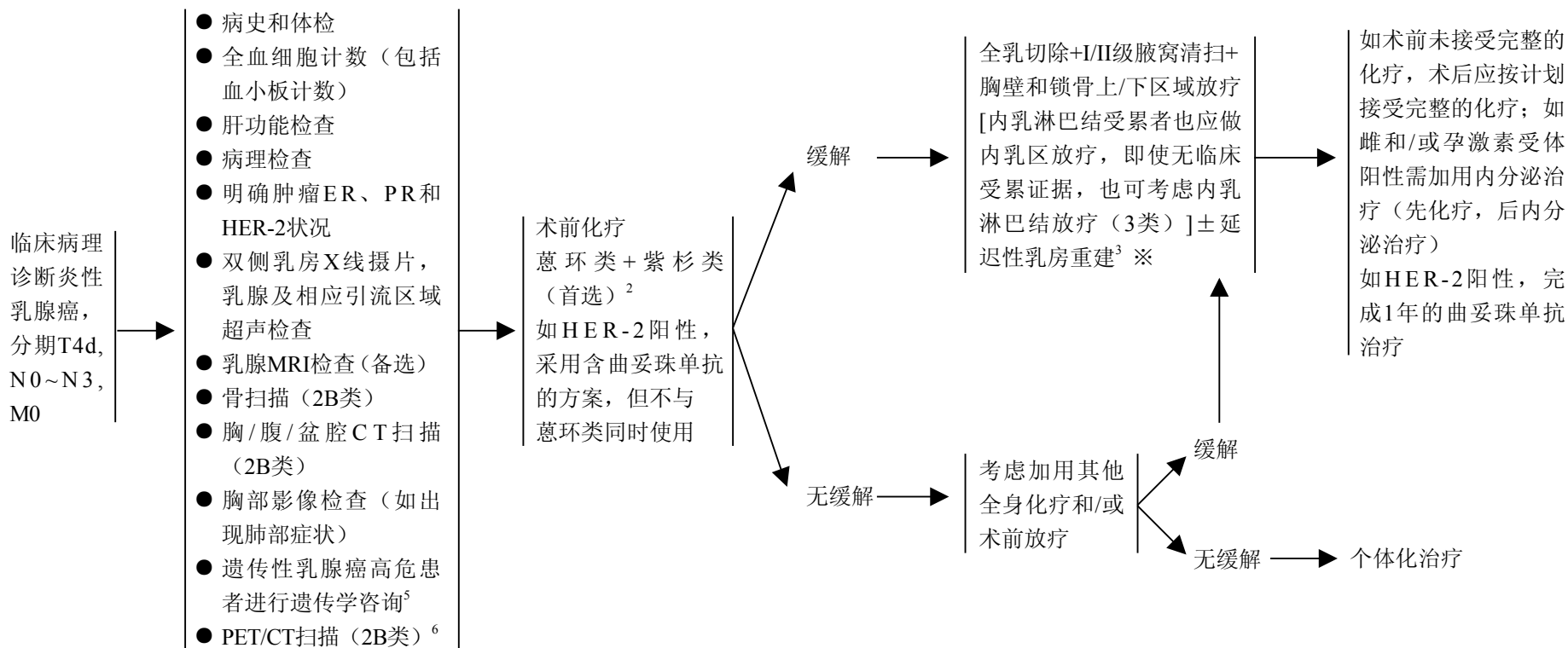
⁴ Paget's病但不伴有外周癌症、或伴导管原位癌, 可考虑每日他莫昔芬20 mg治疗5年。

炎性乳腺癌

临床表现¹

检查

治疗⁴



¹ 炎性乳腺癌是浸润性乳腺癌的一种临床综合征，特征包括乳腺1/3或以上面积皮肤的充血水肿（橘皮征），充血区有明显可触及的边界。需与之鉴别的疾病包括乳房蜂窝织炎和乳腺炎。该病的典型病理表现是在受累部皮肤的真皮淋巴管中见到肿瘤细胞，但这一表现并非诊断炎性乳腺癌之必要条件，也不能仅以此表现诊断该病。

² HER-2阳性的患者需考虑使用联合曲妥珠单抗的化疗（见[BINV-K 第36~40页](#)）。

³ 见[术后乳房重建的原则（BINV-H 第33页）](#)。

⁴ IV期或复发炎性乳腺癌患者的治疗参照复发/IV期乳腺癌的治疗（[BINV-16 第20页至BINV-21 第25页](#)）。

⁵ 见[NCCN遗传性/家族性高危评估](#)。

⁶ PET/CT在常规的分期检查结果难以判断或者存在疑问时可以很有效地协助判断，特别是在局部晚期或转移性患者中。PET/CT联合常规的分期检查方法还能够协助判断局部晚期乳腺癌病例中未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。对于新诊断的I期或II期乳腺癌患者不建议使用PET/CT检查。

分期

表1

美国癌症联合委员会（AJCC），乳腺癌TNM分期

原发肿瘤（T）

原发肿瘤（T）的分期定义，不管基于临床标准还是病理标准，亦或是两者，都是一样的。肿瘤大小应精确到毫米。在进行T分期时，如果肿瘤大小略小于或大于某一临界值，那么建议读数四舍五入精确到毫米。例如，1.1 mm应报告为1 mm，2.01 cm应报告为2.0 cm。应注明“c”或“p”来分别表示T分期是以临床（体检或放射影像）或病理指标确定。通常，病理确定T分期优先于临床确定T分期。

Tx	原发肿瘤无法评估
T0	没有原发肿瘤证据
Tis	原位癌
Tis (DCIS)	导管原位癌
Tis (LCIS)	小叶原位癌
Tis (Paget's)	乳头Paget's病，与乳腺实质内的浸润性癌和/或原位癌（DCIS和/或LCIS）无关。与Paget's病有关的乳腺实质内的癌应根据实质内肿瘤的大小和特征进行分类，尽管仍需注明存在Paget's病。
T1	肿瘤最大直径≤20 mm
T1mi	肿瘤最大直径≤1 mm
T1a	肿瘤最大直径>1 mm，但≤5 mm
T1b	肿瘤最大直径>5 mm，但≤10 mm
T1c	肿瘤最大直径>10 mm，但≤20 mm
T2	肿瘤最大直径>20 mm，但≤50 mm
T3	肿瘤最大直径>50 mm
T4	不论肿瘤大小，直接侵犯胸壁和/或皮肤（溃疡或皮肤结节）

注：单纯侵犯真皮不作为T4

T4a	侵犯胸壁，仅仅胸肌粘连/侵犯不包括在内
T4b	乳房皮肤溃疡和/或同侧乳房皮肤的卫星结节和/或皮肤水肿（包括桔皮样变），但不符合炎性乳腺癌的标准。
T4c	T4a与T4b并存
T4d	炎性乳腺癌

区域淋巴结（N）

临床分期

Nx	区域淋巴结无法评估（例如既往已切除）
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧I、II级腋窝淋巴结转移，可活动
N2	同侧I、II级腋窝淋巴结转移，临床表现为固定或相互融合；或缺乏同侧腋窝淋巴结转移的临床证据，但临床上发现*有同侧内乳淋巴结转移
N2a	同侧I、II级腋窝淋巴结转移，互相融合或与其他组织固定
N2b	仅临床上发现*同侧内乳淋巴结转移，而无I、II级腋窝淋巴结转移的临床证据
N3	同侧锁骨下淋巴结（III级腋窝淋巴结）转移伴或不伴I、II级腋窝淋巴结转移；或临床上发现*同侧内乳淋巴结转移伴I、II级腋窝淋巴结转移；或同侧锁骨上淋巴结转移伴或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
N3a	同侧锁骨下淋巴结转移
N3b	同侧内乳淋巴结及腋窝淋巴结转移
N3c	同侧锁骨上淋巴结转移

*注：“临床上发现”的定义为：影像学检查（淋巴结闪烁扫描除外）或临床体检发现有高度怀疑为恶性转移的特征，或细针穿刺病理检查中可见大体转移。

[分期转下一页（ST-2 第56页）](#)

表1 (续)

病理分期 (pN) *

pNx 区域淋巴结无法评估（例如既往已切除，或切除后未进行病理学检查）

pN0 无组织学上区域淋巴结转移

注：孤立肿瘤细胞簇（isolated tumor cell clusters, ITC）定义为不超过0.2 mm的小细胞簇，或散在单个肿瘤细胞，或在单张组织学切片中少于200个细胞的细胞簇。ITC可以通过常规的组织学或免疫组化（IHC）方法确定。仅包含ITCs的淋巴结在N分期时不计入总的阳性淋巴结数，但应包括在总的评估淋巴结数中。

pN0 (i-) 无组织学上的区域淋巴结转移，IHC阴性

pN0 (i+) 区域淋巴结转移中的恶性细胞不超过0.2 mm（通过H&E染色或IHC方法确定，包括ITC）

pN0 (mol-) 无组织学上的区域淋巴结转移，分子学方法测定阴性（RT-PCR）

pN0 (mol+) 分子学方法测定阳性（RT-PCR）**，无组织学或IHC方法测定的区域淋巴结转移

*pN分类是基于腋窝淋巴结清扫伴或不伴前哨淋巴结活检。分类如果仅仅基于前哨淋巴结活检，而没有随后的腋窝淋巴结清扫，则前哨淋巴结标示为（sn），如pN0（sn）。

**RT-PCR：逆转录酶/多聚酶链反应。

pN1 微转移；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转移，但临床上未发现***

pN1mi 微转移（>0.2 mm和/或大于200个细胞，但均≤2.0 mm）

pN1a

pN1b

pN1c

pN2

pN2a

pN2b

pN3

pN3a

pN3b

pN3c

1~3个腋窝淋巴结转移，至少一个转移灶大于2.0 mm

通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结微转移或大体转移，但临床上未发现***

1~3个腋窝淋巴结转移以及通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结微转移或大体转移，但临床上未发现

4~9个腋窝淋巴结转移；或临床上发现****内乳淋巴结转移，但腋窝淋巴结无转移

4~9个腋窝淋巴结转移（至少一个转移病灶>2.0 mm）

临床上发现****内乳淋巴结转移，但腋窝淋巴结无转移≥10个腋窝淋巴结转移；或锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移；或临床上发现****同侧内乳淋巴结转移，同时有

1个或更多I、II级腋窝淋巴结阳性；或多于3个腋窝淋巴结转移同时前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结微转移或大体转移，但临床上未发现***；或同侧锁骨上淋巴结转移≥10个腋窝淋巴结转移（至少一个转移病灶>2.0 mm），或锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移

临床上发现****同侧内乳淋巴结转移，同时有1个或更多腋窝淋巴结阳性；或多于3个腋窝淋巴结转移，前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结微转移或大体转移，但临床上未发现***。

同侧锁骨上淋巴结转移

*** “临床上未发现”的定义为影像学检查（淋巴结闪烁扫描除外）或临床体检未发现。

**** “临床上发现”的定义为影像学检查（淋巴结闪烁扫描除外）或临床体检发现有高度怀疑为恶性转移的特征，或细针穿刺细胞学检查可见大体转移。

[分期转下一页（ST-3 第57页）](#)

表1 (续)

远处转移 (M)

M0	无远处转移的临床或影像学证据
cM0 (i+)	无远处转移的临床或影像学证据, 但通过分子学方案或显微镜检查在循环血液、骨髓、或其他非区域淋巴结组织中发现不超过0.2 mm的肿瘤细胞, 患者没有转移的症状和体征
M1	通过传统临床和影像学方法发现的远处转移和/或组织学证实超过0.2 mm的转移灶

解剖分期/预后组别

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

*T1包括T1mi。

**T0和T1伴仅淋巴结微转移不属于IIA期, 而作为IB期。

- M0包括M0 (i+)。
- 不存在pM0, 任何M0均指临床上的。
- 如果患者新辅助全身治疗前为M1, 分期应为IV期, 无论对新辅助治疗的反应如何, 始终为IV期。
- 如果手术后影像检查发现有远处转移, 这些检查是在诊断后4个月内且没有发生疾病进展的情况下进行的, 并且患者也没有进行过新辅助治疗, 那么分期可以发生改变。
- 新辅助治疗后的分期应加上“yc”或“yp”的前缀。应注意, 新辅助治疗后达到完全病理学缓解时没有相应的期别, 例如, ypT0ypN0cM0。

组织病理学分级 (G)

所有浸润性乳腺癌都应分级。推荐使用Nottingham联合组织学分级 (Scarff-Bloom-Richardson分级系统的Elston-Ellis修正版)^[1, 2]。肿瘤的分级由形态学特点决定 (包括腺管形成的程度、细胞核的多形性以及核分裂计数)。每项评分从1分 (良好) 至3分 (差), 然后将3类分数相加, 评出3个等级: 3~5分为I级, 6~7分为2级, 8~9分为3级。

组织学分级 (推荐使用Nottingham联合组织学分级)

- Gx 不能判断分化程度
- G1 综合评分为低分数 (预后好)
- G2 综合评分为中度分数 (预后中等)
- G3 综合评分为高分 (预后差)

[分期转下一页 \(ST-4 第58页\)](#)

表1 (续)

组织学类型

组织学类型如下：

原位癌

非特殊型（not otherwise specified, NOS）

小叶原位癌

导管原位癌

伴导管原位癌的Paget's病

浸润性癌

非特殊型

导管癌

炎性癌

髓样癌，非特殊型

髓样癌伴淋巴细胞浸润

粘液腺癌

乳头状癌（微乳头状癌为主型）

小管癌

小叶癌

伴浸润性癌的Paget's病

未分化癌

鳞状细胞癌

腺样囊性癌

分泌性癌

筛状癌

¹Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:5287–312.

²Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20:3628–36

经美国癌症联合委员会（AJCC，Chicago，Illinois）允许后使用。此分期的原出处为Springer Science and Business Media LLC（SBM）于2010年出版的《AJCC癌症分期手册》（第7版）。（更多信息请访问www.cancerstaging.net）。任何对该资料的引用都必须注明AJCC为原出处。采用此处信息的材料未经代表AJCC的Springer SBM的书面允许不得再次使用或分发。

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概要

本次公布的乳腺癌临床实践指南由NCCN乳腺癌临床实践指南专家组制定而成。对临床证据的分类进行了评估并在流程图和文稿中标出。尽管并未在指南中的所有步骤中明确标明，但参加适合的临床试验仍然是所有分期乳腺癌患者的推荐治疗选择。

据美国癌症协会（ACS）估计，美国2010年确诊的乳腺癌新发病例将有209,060例，死于乳腺癌的患者将有40,230例^[1]。另有约54,010例妇女将于同年被诊断出患有原位乳腺癌。乳腺癌是美国妇女最常见的恶性肿瘤，是仅次于肺癌的第二位癌症死亡原因。

在过去的几十年里，美国乳腺癌的发病率持续上升，而死亡率则呈现下降趋势^[1,2]，这得益于对乳腺癌的早期发现和更有效的治疗。

尽管绝大多数乳腺癌的病因尚未明确，但该病的许多危险因素已被确认。这些危险因素包括：女性性别、年龄增大、家族中有年轻时患乳腺癌的情况、月经初潮早、绝经晚、生育第一胎的年龄过大、长期的激素替代治疗、既往接受过胸壁放疗、良性增生性乳腺疾病和诸如BRCA1/2等基因的突变。不过，除了性别和年龄增大以外，其余危险因素只与少数乳腺癌有关。对于有明确乳腺癌家族史的女性，应当根据[NCCN 遗传性/家族性高危评估指南](#)进行评价。对于乳腺癌患病风险增高的女性（一般指采用Gail风险评估模型^[3]得出的5年乳腺癌风险≥1.67%）可以考虑采取降低风险的措施（见[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)）。

乳腺的增生异常限于小叶和导管上皮。小叶或导管上皮的增生性病变包括多种形式，包括增生、非典型增生、原位癌和浸润癌^[4]。大约85%~90%的浸润性癌起源于导管。浸润性导管癌中包括几类不常见的乳腺癌类型，例如胶样或粘液癌、腺样囊性癌和小管癌，这些癌症具有较好的自然病程。

分期

应该对所有乳腺癌患者进行临床分期，如果能够进行合理的评估，还应该进行病理分期。对患者进行常规分期有助于我们有效选择局部治疗手段，帮助我们选择全身治疗方法，使不同研究所和临床试验之间的结果能够进行比较，并提供基线预后信息。

2010年1月,美国癌症联合委员会(AJCC)发布了新的癌症分期手册(第7版),其中对乳腺癌TNM分期系统做了重要的变更和补充(表1)^[5]。新的修订本与2003年版AJCC分期手册的不同之处在于对肿瘤临床和病理评估的具体方法提出了更为详细的指导。建议采用Scarff-Bloom-Richardson分级系统的Elston-Ellis修订版对所有浸润性乳腺癌患者进行联合组织学分级;对腋窝淋巴结分期中的孤立肿瘤细胞分类进行了说明;根据是否存在淋巴结微转移(N0对比N0mi+)将I期分为IA和IB期;新增M0(i+)组,定义为骨髓中发现肿瘤细胞或存在循环肿瘤细胞,或在其他组织中偶然发现大小不超过0.2 mm的病灶。该版本AJCC癌症分期手册还建议收集包括肿瘤分级、雌激素受体、孕激素受体和HER-2状况等预后因素的信息,但这些因素不影响疾病分期。

病理学评估

全面了解乳腺癌的病变范围和生物学特征是乳腺癌治疗的核心要素之一。这些因素将决定乳腺癌的分期,有助于评估乳腺癌复发的风险,提供与疗效预测有关的信息[如激素受体和人类表皮生长因子受体2(HER-2)]。这些信息来源于对切除组织的检查并以书面病理报告的形式提交。准确的病理报告需要临床医生和病理科医生进行沟通,沟通的内容包括相关的病史、既往乳腺活检及胸部放疗的情况、生育情况、异常情况(如临床可触及、乳腺摄片发现、微钙化灶)的活检情况、淋巴结的临床状况、皮肤是否有炎性改变或其他异常,以及既往治疗情况(如化疗或放疗)。活检标本需要符合病理医师的要求,并写明是否需要生物标记进行检测[如雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和HER-2状态]。强烈推荐采用一致的、没有歧义的报告标准。来自全美和局部地区的调查资料都显示,有多达50%的乳腺癌病理报告会遗漏一些对患者治

疗至关重要的资料^[6, 7]。明显的缺漏包括未报告肿瘤的部位、外科切缘情况和肿瘤分级前后不一致。

对所有DCIS标本都应进行ER状态检测,并且对于所有浸润性乳腺癌均应进行ER和PR状态检测。肿瘤的ER和PR状态的检测通常采用IHC法。虽然一般认为如由有经验的病理技术人员进行,其结果是可靠的,但有一些报告提示ER和PR检测的可靠性在不同实验室之间差异很大^[8-10]。这些实验室检测结果的差异可能是由于不统一的检测方法和对肿瘤激素状态的不同评判标准所导致。NCCN的一个工作组以及美国临床肿瘤学会和美国病理医师协会的一个专家组已经就这一问题进行了分析并提出乳腺癌ER和PR检测的建议^[11, 12]。

除ER与PR状态外,推荐所有新诊断浸润性乳腺癌患者都接受HER-2状态检测。HER-2状态可通过测定基因拷贝数量[荧光原位杂交(FISH)]或另一种测定细胞表面受体数量[免疫组化(IHC)]的方法来确定^[13]。目前有6种检测方法获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的许可用于HER-2检测。这些方法包括:1) IHC HercepTest® (DAKO, Glostrup, 丹麦)^[14]; 2) IHC Pathway® HER-2 test (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ)^[15]; 3) INFORM® HER-2 FISH test (Ventana Medical Systems)^[16]; 4) PathVysion® HER-2 FISH test (Vysis, Downers Grove, IL)^[17]; 5) the PharmaDX® HER-2 FISH test (DAKO, Glostrup, Denmark)^[18]; 及6) SPOT-Light® HER-2 CISH test (Invitrogen, Carmarillo, CA)^[19], 不过许多病理实验室也在使用上述方法的改良方案。临床实践中HER-2测定的准确性是最值得关注的问题,几项研究均显示HER-2检测的假阳性^[20-24]和假阴性^[20, 25]结果十分常见。NCCN的一个工作组已经就这一问题进行了分析并提出乳腺癌

HER-2检测的建议^[26]，主要内容见本指南（见[BINV-A 第26页](#)）。专家组认为IHC或FISH技术都可用于肿瘤HER-2状态的首次评估，只要该技术已通过验证，并且被证实和另一已经过验证的结果有≥95%的一致性，还要求该检测和另一种互补性检测之间有至少95%的一致性。如果乳腺肿瘤经FISH证实HER-2基因扩增或IHC评分为+++，则定义为HER-2阳性。交界性或不确定的HER-2结果[如FISH（Pathvysion®）法评分为1.8~2.2个基因/17号染色体/细胞，FISH（INFORM®）法评分为4~6个HER-2基因/细胞，或IHC+++]的评估策略在本指南中也有描述（见[BINV-A 第26页](#)）。HER-2仅可在经鉴定获准开展该项检测的实验室进行。而且，这些实验室应该定有实地的标准化HER-2检测规程，并且定期对实施HER-2检测的人员进行专业技能评估。HER-2检测报告应包括以下信息：肿瘤部位、标本类型、组织学类型、标本固定方法和时间、所检测的蜡块、所用的HER-2检测方法。临床医生在向个体患者提供治疗建议时，应该熟知这些标准的意义。

最近，ASCO和CAP联合发布了HER-2检测指南。其内容与NCCN的建议完全一致，此外该指南还给出了关于目前CAP所进行的对大量实验室进行质量验证项目的具体建议^[27]。NCCN专家组对CAP的解剖病理实验室HER-2检测的认证表示认可。

美国病理医师协会（CAP）已建立了一套病理报告规程，以推动对恶性肿瘤标本进行完整和标准的报告。CAP为每一疾病部位都提供了报告模版，包括癌症病情概况（清单式）和相关背景信息。这些清单是扼要、标准地报告病理结果的基础。在美国病理医师协会网站www.cap.org上可以免费获得这些清单。

前后统一、没有歧义以及全面的病理报告是高质量乳腺癌治疗的基石。NCCN专家组支持采用美国病理医师协会的报告规程用于所有乳腺标本的病理报告。

治疗方法

概括地说，乳腺癌的治疗手段包括对局部病灶进行手术治疗、放射治疗，或两者联合，以及对全身性疾病进行细胞毒化疗、内分泌治疗、生物治疗或联合应用以上手段。对各种全身和局部治疗手段的需求和选择是依据多种预后和预测因素而判断的。这些因素包括肿瘤组织学特征、原发肿瘤的临床和病理学特征、腋窝淋巴结状况、肿瘤激素受体水平和HER-2状态、有无可检测到的转移病灶、合并症情况、患者的年龄以及绝经状态。男性也会患乳腺癌，男性乳腺癌的治疗方法跟绝经后女性乳腺癌类似，不同之处在于如未同时抑制睾丸类固醇激素的合成，芳香化酶抑制剂治疗是无效的^[28, 29]。患者的意愿也是治疗决策中的主要决定因素，特别是在多项可选择治疗方法的生存结果相同时更是如此。

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

单纯非浸润性癌（0期）

LCIS和DCIS两种类型可能都很难与非典型增生或早期浸润性癌

相鉴别^[30, 31]。因而，建议对所有病例进行病理学检查。应进行双侧乳房X线摄片以鉴别是否存在多发原发肿瘤并评估非浸润性病灶的范围。LCIS的诊断性评估在[NCCN乳腺筛查与诊断指南](#)中有详尽描述。对于根据[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌与卵巢癌指南](#)被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。不推荐对未接受过正规遗传学咨询的患者进行遗传学突变检测。

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

小叶原位癌

对于诊断为单纯LCIS的患者，在完成病史采集和体格检查、诊断性双侧乳房X线摄片和病理检查之后，首选的治疗选择是随访观察，因为这类患者出现浸润性癌的风险很低（15年内约为21%）^[32]。由其发展而来的浸润性癌组织学特点良好，在适当监测下很少出现死于继发浸润性癌的情况^[33]。在特殊情况下，如BRCA1/2突变、或有明确乳腺癌家族史的妇女，可考虑双侧全乳切除联合或不联合乳房重建术。专家组一致认为，对没有其他危险因素 LCIS 患者，考虑行旨在降低风险的全乳切除术也是治疗选择之一，但对大多数这类患者并不建议如此。对这类患者，只有在进行仔细的评估和多学科会诊后，才可对是否选择全乳切除术以降低危险而进行个体化的决定（见[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)）。

LCIS 诊断后，双侧乳腺发生浸润性乳腺癌的风险相等^[34]。如果考虑将全乳切除术作为降低风险的策略，那么需要切除双侧乳腺以使风险降

到最低。接受双侧全乳切除的妇女可以接受乳房重建手术（见[BINV-H 第33页](#)）。

有资料证实存在一种组织学上有更强侵袭性的LCIS变异型（如“多形性”LCIS），其比普通LCIS更易发展为浸润性小叶癌^[35]。但是，目前尚缺乏多形性LCIS临床治疗转归的资料，部分原因在于多形性LCIS只占LCIS中的极少一部分。因此，NCCN专家组并未将多形性LCIS作为一种独立的疾病给出治疗建议。

患有LCIS的妇女无论接受随访观察还是双侧全乳切除治疗，其预后都非常好。美国国家外科辅助乳腺癌和肠癌计划（NSABP）乳腺癌预防试验的最新数据显示，他莫昔芬治疗5年可使LCIS患者浸润性乳腺癌的发病风险降低大约46%（风险比0.54；95% CI, 0.27~1.02）^[36, 37]。NSABP他莫昔芬和雷洛昔芬研究（STAR）的结果显示，雷洛昔芬作为降低绝经后LCIS患者发生浸润性乳腺癌风险的措施，其效果与他莫昔芬相同^[38]。因此，对于选择随访观察的LCIS患者，绝经前妇女可考虑选用他莫昔芬、绝经后妇女可考虑选用他莫昔芬/雷洛昔芬以降低发生浸润性乳腺癌的风险（1类）。（有关降低风险的推荐策略参见[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)）。

对LCIS患者的随访包括每6~12个月1次的病史采集和体格检查。对接受临床观察的患者建议每年接受1次乳房X线摄片；亦可见[NCCN 乳腺癌筛查和诊断指南](#)。接受他莫昔芬或雷洛昔芬治疗的患者应当按照[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)进行监测。

导管原位癌

对于DCIS患者，推荐的检查和分期评估方法包括：病史和体格检

查；双侧诊断性乳房X线摄片；病理检查；以及肿瘤ER状态检测（见[DCIS-1 第2页](#)）。对于根据[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌与卵巢癌指南](#)被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。

对于DCIS以及经乳房X线摄片或其他影像学检查、体检或活检发现有广泛病变证据（即病灶涉及≥2个象限）的患者，应接受全乳切除，但不需要淋巴结清扫。对于绝大多数病灶局限并且初次切除或再次切除时获得切缘阴性的患者，保乳手术或全乳切除都是恰当的治疗选择。尽管全乳切除可以达到最大的局部控制效果，但是接受全乳切除患者的病因特异性长期生存率与接受保乳手术联合全乳放疗的患者相同^[39-41]。接受全乳切除的妇女适合接受乳房重建手术（见[BINV-H 第33页](#)）。指南列出了保乳手术联合放疗的禁忌证（见[BINV-G 第32页](#)）。

前瞻性随机试验的结果显示，对手术切缘阴性的单纯DCIS患者加用全乳放疗可以降低局部复发率，但对患者的总体生存率^[39, 40, 42-44]、无远处转移生存率^[45]没有影响。在保乳手术后进行全乳放疗可以使局部复发的相对风险降低大约一半。推荐对肿瘤床进行推量照射（采用光子、近距离放疗或电子束），特别是年龄≤50岁的患者，以达到最大的局部控制效果。

有回顾性证据显示，对部分患者，只接受肿块切除而不进行乳房放疗也有很低的乳房内复发风险^[46-49]。例如在一项纳入186例仅接受保乳手术的DCIS患者的回顾性研究中，低危DCIS患者的10年无病生存率为94%，中/高危患者为83%^[46]。在另一项关于215例仅接受保乳手术但未行放疗、内分泌治疗和化疗的DCIS患者的回顾性研究中，低、中、高危患者的8年复发率分别为0%、21.5%和32.1%^[47]。一项针对低危、不接受

放疗的经选择DCIS患者的多中心非随机前瞻性研究^[50]也支持在DCIS患者的治疗中只进行手术切除而不进行放疗。中位随访6.2年时，低/中级别、肿瘤中位直径为6 mm DCIS患者亚组的5年同侧乳腺复发风险为6.1%（95% CI, 4.1%~8.2%）。但是，中位随访6.7年时，高级别DCIS（肿瘤中位直径为5 mm）患者亚组的5年同侧乳腺局部复发率大大增加（15.3%；95% CI, 8.2%~22.5%）。低/中危和高危亚组患者中肿瘤切缘宽度≥5 mm的比例分别为69.2%和82.9%，两组中切缘宽度≥10 mm或者再次切除时无肿瘤的患者比例分别为48.5%和53.3%。尽管该研究低/中级别患者亚组在5年时的同侧乳腺复发率较低，但是该亚组患者的7年同侧乳腺复发率大大增加（10.5%；95% CI, 7.5%~13.6%），这提示该人群的同侧复发事件可能延迟出现但并未避免。在低/中危亚组中出现的同侧乳腺复发，浸润性乳腺癌和DCIS各占一半，但在高危亚组中，仅有约1/3的乳腺内复发为浸润性癌。

许多因素，包括患者年龄、肿瘤大小和分级、以及切缘宽度等，都会影响肿瘤的复发风险。对于DCIS，阴性切缘还没有严格的定义。现有的共识是：切缘距肿瘤大于10 mm是足够的，而小于1 mm则不充分，但对这两个值之间的切缘状态没有统一的共识。一项关于445例只接受了肿瘤切除的单纯DCIS患者的回顾性分析显示，切缘宽度是局部复发最重要的独立预测因子，切缘宽度越宽，局部复发风险越低，但这一趋势在切缘1 mm以下至≥6 mm的范围内最为明显^[51]。在最近一项包含4,660例接受保乳手术和放射治疗的DCIS患者的荟萃分析中，与手术切缘为2 mm的患者相比，切缘<2 mm患者的同侧乳腺肿瘤复发率较高，但是手术切缘>2~5 mm或者>5 mm的患者与切缘为2 mm患者的同侧复发率则没有显著差异^[52]。此研究结果显示对于在保乳手术后接受放疗的患者来说，更宽的切缘（≥2 mm）并不能带来额外的获益，但却可能影响美容效

果。使切缘问题更复杂的因素来自于纤维-乳腺分界部位（即胸肌筋膜和浅表皮肤）的影响，此处即便是相对较窄的阴性切缘可能也足以控制局部复发。最后，由于局部治疗的选择并不影响患者的疾病相关生存率，因此必须考虑患者对可能增加的局部复发风险的承受能力。

不推荐单纯DCIS患者接受腋窝淋巴结清扫，因为乳腺单纯DCIS累及腋窝淋巴结的情况非常罕见^[53]。然而，有小部分初次活检显示明显为单纯DCIS的女性在外科手术时会被确诊为浸润性乳腺癌，因此需要对她们进行腋窝淋巴结分期。对于需要接受全乳切除或对特定解剖位置（如乳腺尾）切除的单纯DCIS患者，由于手术有可能影响以后的前哨淋巴结活检，因此可以考虑在手术同时进行前哨淋巴结活检^[54-56]。

对DCIS患者的初始治疗选择及其共识等级如下：

- 1) 肿块切除+放疗（1类）；
- 2) 全乳切除术±乳房重建（2A类）；
- 3) 单纯肿块切除，临床随访观察（2B类）。

目前没有证据表明上述3项选择间有生存差异。在随机研究中观察到加用全乳放疗可降低单纯病灶切除后的局部复发率（1类）。虽然并无评估全乳切除术治疗DCIS疗效的随机研究，但全乳切除术是降低局部复发风险非常有效的措施（2A类）。单纯肿块切除仅在患者和医生都认为个体复发风险“低”的情况下才考虑采用（2B类）。

术后应当对切除样本的切缘和对其的放射学检测结果进行分析，以确保所有乳腺X线摄片发现的病灶都被切除。另外，在一些情况（如切除样本中的肿块和/或微钙化灶显示不清）下应考虑在肿瘤切除术后复查

乳房X线摄片^[57]。由于DCIS在临床上可能为隐匿性，并需要进一步的手术治疗，部分NCCN成员单位在送标本行切缘状态病理检查时会使用标记夹标示活检范围。

在乳腺异常增生的范畴内，DCIS介于导管非典型性增生和浸润性导管癌之间。NSABP乳腺癌预防试验显示，接受他莫昔芬治疗的非典型导管增生患者的浸润性乳腺癌发病率可降低75%^[36, 37]。试验结果同样显示，他莫昔芬也能使良性乳腺疾病的发病风险大幅度降低^[58]。早期乳腺癌临床试验者（Early Breast Cancer Trialists）合作组的综合分析显示，经过5年的他莫昔芬治疗，ER阳性或状态未明的浸润性乳腺癌患者的年复发比下降了39%^[2]。

同样地，NSABP B-24试验也发现，保乳手术（BCS）联合放疗后的DCIS患者可从他莫昔芬治疗中受益。在该试验中，接受保乳手术的DCIS患者被随机分组分别接受安慰剂或他莫昔芬。接受他莫昔芬治疗的妇女复发的绝对风险降低5%，相对复发风险降低37%。在中位随访74个月时，接受他莫昔芬治疗患者的乳腺癌总发生率为8.2%（浸润性乳腺癌4.1%，非浸润性乳腺癌4.2%），相比之下，接受安慰剂治疗患者的乳腺癌发生率为13.4%（浸润性乳腺癌7.2%，非浸润性乳腺癌6.2%）^[59]。对照组和他莫昔芬治疗组的5年同侧浸润性乳腺癌累积发生率分别为4.2%和2.1%，对侧发生率分别为2.3%和1.8%。对NSABP B-24试验中患者雌激素受体表达的回顾性分析显示，ER表达水平增高可预测他莫昔芬在降低保乳手术后患者的同侧和对侧乳腺癌发生风险方面的获益^[60]。

因此，对于接受了保乳手术的DCIS患者，尤其是ER阳性DCIS患者，可考虑将他莫昔芬作为降低同侧乳腺癌复发风险的手段之一（对于接受

保乳手术+放疗的患者为1类共识；对仅接受肿块切除的患者为2A类）。对于接受肿块切除（不论是否接受放疗）或全乳切除术的DCIS患者，他莫昔芬也可考虑作为降低对侧乳腺癌复发风险的手段（2B类）。

DCIS患者的随访包括每6~12月1次的病史采集和体格检查，连续5年，随后为每年1次，以及每年接受1次诊断性的乳房X线摄片。对于接受保乳手术的患者，首次乳房X线摄片随访应当在完成保乳术后的放疗之后6~12个月时进行（2B类）。接受他莫昔芬治疗的患者应当按照[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)进行监测。

绝大部分的DCIS复发为保乳术后的乳房内复发，且其中大部分的复发灶位于原发灶附近。对于初始治疗仅为肿块切除的DCIS患者，复发的治疗方法基本同前。对于初次治疗为保乳手术与放疗的DCIS患者，如出现复发常需要行全乳切除术。全乳切除术后的局部复发DCIS患者则需行广泛的局部清扫并考虑胸壁放疗。

总体上看，单纯性DCIS初次治疗后的局部复发病例中有一半仍为DCIS，其余的为浸润性癌。那些局部复发为浸润性癌的患者需被看作新诊断浸润性乳腺癌而接受相应的全身治疗。

I、IIA、IIB或IIIA（仅T3N1M0）期的浸润性乳腺癌

浸润性乳腺癌的推荐检查和分期手段包括：病史采集和体检、全血细胞计数、血小板计数、肝功能检查、双侧乳腺X线检查，必要时行乳腺B超、肿瘤ER和PR检查、HER-2状态检查和病理检查（见[BINV-1 第5页](#)）。对于根据[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌与卵巢癌指南](#)被判定

为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。

磁共振（MRI）对考虑进行保乳手术的女性属于可选检查。如选择进行乳腺MRI检查，应该使用乳腺专用线圈，并在多学科治疗团队的指导下由能够进行MRI引导下活检的乳腺影像工作团队操作（见[BINV-B 第27页](#)）。乳腺MRI的局限性在于假阳性率高^[61-63]。因此，乳腺MRI检查一般考虑用于乳房X线摄片和超声检查无法充分评估疾病之时（如乳腺组织特别致密，腋窝淋巴结阳性但原发灶不明且怀疑源于为乳腺，或需要评估胸壁的情况）^[64]。尚无关于使用MRI进行乳腺癌分期和治疗决策的随机前瞻性研究。一项回顾性研究显示MRI有获益^[65]而另一项研究却显示没有获益^[66]。一项系统回顾显示使用MRI进行分期改变了7.8%~33.3%患者的手术治疗方案^[63]。然而，该分析结果并未显示MRI的使用能带来转归方面的差异。在无组织活检的情况下，不能仅凭MRI的结果就否定保乳手术的选择。

对于临床分期为T3N1M0的患者，其他分期检查项目包括骨扫描（2B类）和腹部影像学检查（CT、B超或MRI），同时应当考虑进行胸部影像学检查。I期并且不伴肿瘤转移症状/体征的患者并不是以上检查的适用指征，许多其他早期乳腺癌患者也不需要接受这些检查^[67]。对于I期、II期或T3N1M0的患者，放射性核素骨扫描、腹部影像学检查（CT、B超或MRI，以及胸部影像学检查）的典型适应证为存在骨骼、腹部或胸部症状或体征（如疼痛、实验室检查结果异常、肺部症状）。以上建议得到一项评估新诊断的乳腺癌患者接受骨扫描、肝脏B超和胸部放射检查效果的研究的支持^[68]，I、II、III期患者通过骨扫描发现的转移分别为5.1%、5.6%和14%，而肝脏B超和胸部放射检查在I、II期患者中未发现转移病灶。

专家组不建议将PET或PET/CT扫描用于以上患者的分期。不建议使用PET扫描的原因在于该方法在检测较小(<1 cm)和/或低级别病灶时的假阴性率高,发现腋窝淋巴结转移的敏感性低,对于存在可检测转移病灶患者的先验概率低,以及假阳性率高^[69-74]。

生育能力

许多流行病学研究证实,在接受针对浸润性乳腺癌的治疗后,生育并不会增加乳腺癌的复发或死亡率^[75]。接受乳腺癌治疗后怀孕并生育的后代,其出生缺陷或其他严重儿童疾病的发生率并不增加。但是,乳腺癌的治疗可能影响生育能力,尤其是细胞毒性药物。因此,对于希望在乳腺癌治疗后生育的年轻女性,乳腺癌治疗前应该考虑保留生育能力的措施^[76-78]。尚无高级别证据证明卵巢抑制或其他干预措施可降低细胞毒化疗对绝经前卵巢的毒性作用^[79]。但是,多数妇女尤其是年龄小于35岁者,在化疗结束后2年内恢复月经^[80]。恢复月经不一定代表恢复生育能力,但是停经期间生育能力可能得以保留。如果一位新诊断的绝经前非转移性乳腺癌女性患者希望在乳腺癌治疗后生育,她应该咨询生育专家。采取保留生育能力的措施前需要考虑许多因素,包括年龄、化疗导致卵巢功能早衰的风险和内分泌治疗的最佳持续时间。为了确保胎儿的安全,乳腺癌治疗期间应该避免怀孕(见[BINV-C 第28页](#))。

局部区域治疗

数项随机研究证实,作为大多数I期和II期乳腺癌患者的初始治疗,全乳切除术加腋窝淋巴结清扫相对于采用肿块切除、腋窝淋巴结清扫加全乳放疗的保乳治疗是一样的(1类)^[81-84]。

专家组建议全乳照射应包括大部分乳房组织;乳房照射应采用基于CT定位的治疗计划,从而在减少心肺照射暴露的同时确保原发肿瘤及手术部位能得到足够的照射。建议采用的方法包括组织楔形板、子照射野正向计划[静态调强(step and shoot)]和调强放射治疗(IMRT)^[85]。一项前瞻性研究对总量50 Gy、分25次照射、35日内完成和总量42 Gy、分16次照射、22日内完成这2种剂量分割方案用于淋巴结阴性的早期患者的情况进行了比较。中位随访达69个月后,2种放疗方案的DFS和总生存率相当^[86]。随机研究已证明,对瘤床加用推量照射(用质子束照射、近距离照射或电子束照射)可减少复发^[87, 88]。加用推量照射对不同年龄组(≤40岁与>60岁)降低相对局部复发率的效果相当,而局部控制的绝对获益在年轻患者中最大。对淋巴结阳性、淋巴血管侵犯及切缘距肿瘤近的患者,推量放疗的获益也得到了证实[见[BINV-I 第34页](#)(放疗原则)]。例如,EORTC研究中的一组亚组分析对研究中可获得肿瘤切缘中心病理检测结果的患者(所有5,318例患者中的1,724例)进行了研究,结果肿瘤切缘阳性患者的10年复发率在接受推量照射后得到显著降低(4% vs 13%; $P=0.0001$)。而切缘阴性患者的复发率在接受推量照射后并未显著降低^[89]。因此,专家组建议在行肿块切除术后全乳照射之后考虑推量照射(见[BINV-2 第6页](#))。对淋巴结阳性患者给予全乳放疗伴或不伴瘤床“推量照射”的推荐级别为1类(此建议对于淋巴结阴性患者为2A类)。本指南还包括针对接受保乳手术治疗后患者进行区域淋巴结照射的建议(见[BINV-2 第6页](#)),其适用情形类似于针对接受全乳切除术后放疗患者的建议[见[BINV-3 第7页](#); 后续讨论:放疗原则([BINV-I 第34页](#))]。对于存在≥4个阳性淋巴结的患者推荐进行锁骨下区和锁骨上区的放疗(2A类),对于存在1~3个阳性淋巴结的患者也应强烈考虑进行锁骨下区和锁骨上区的放疗(2B类)。尽管评价保乳术后淋巴结阳性乳腺癌患者接受区域淋巴结放疗疗效的临床试验还在进行中并且结果尚未获得,

但是可以通过关于全乳切除术后患者的研究结果外推得出结论，肿瘤生物学行为的相似性可以作为此推导结果的支持。除此之外，还应考虑对内乳淋巴结进行放疗（3类）（见[全乳切除术后的放射治疗](#)章节）（见[BINV-I 第34页](#)）。

保乳治疗的绝对禁忌证包括：乳腺或胸壁先前接受过中等剂量或高剂量放疗；正在妊娠且需在妊娠期放疗；乳腺X线片显示弥漫性可疑或恶性征象的微小钙化；无法通过单一切口进行局部切除而保证满意外观效果的多中心病灶；切缘病理阳性患者（见[BINV-F 第31页](#)、[BINV-G 第32页](#)）。病理切缘阳性患者一般需要进行再切除以获得阴性病理切缘。若切缘仍为阳性，则需要行全乳切除术以达到理想的局部控制。为了充分评估肿块切除术的切缘情况，专家组建议应当对手术标本来源进行定位，病理医生需提供切缘状态的大体和镜下描述，以及肿瘤距最近切缘的距离、方位和肿瘤类型（浸润性或DCIS）等信息。

保乳治疗的相对禁忌证包括：累及皮肤的活动性结缔组织疾病（特别是硬皮病和狼疮）、大于5 cm的肿瘤（2B类）和切缘病理局灶阳性（[BINV-G 第32页](#)）。局灶阳性病理切缘而没有接受再次切除的患者应考虑对瘤床进行更高剂量的推量照射。

关于接受保乳治疗的早期乳腺癌患者的一些研究发现，年龄较小是保乳手术后同侧乳腺癌复发风险增加的预测因子^[90-93]。乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感性（如BRCA1/2或其他基因突变）等危险因素最常见于年轻乳腺癌患者，这也影响了年龄和治疗这两个因素对临床转归的独立影响作用^[94]。年轻乳腺癌患者接受保乳治疗和全乳切除的生存结果相似^[95]。

一些研究报告了乳腺癌全乳切除术后采取加速部分乳房照射（APBI）而非全乳放疗的结果。专家组普遍认为APBI的应用仍为试验性，建议仅在高质量前瞻性临床试验中使用^[96]。对于不符合入组试验要求的患者，按照美国放射肿瘤学会（ASTRO）的推荐，认为APBI可能适用于选择性的早期乳腺癌患者，在这些患者中APBI可能与全乳放疗的疗效相当^[97]。可能适合APBI的患者应同时符合以下条件：≥60岁的女性，不携带已知的BRCA 1/2突变，已接受手术的单灶I期ER阳性乳腺癌，肿瘤为浸润性导管癌或具有良好的组织学特征，不伴广泛的导管内癌成分，不伴LCIS，且切缘阴性。APBI的推荐照射方案为近距离放射治疗剂量34 Gy，10次分割，每日2次给予；或光子外照射剂量38.5 Gy，10次分割，每日2次给予。其他分割方案目前仍在研究中。

正在进行中的研究表明，ASTRO分层指南尚无法完全准确预测APBI后同侧乳腺癌的复发率（IBTR）。随访数据十分有限，研究仍在进行中^[98, 99]。

目前关于单侧乳腺癌患者接受对侧乳房切除术的生存获益的研究数据十分有限^[100]。最近一项关于来自监测、流行病学和最终结果（SEER）数据库并且于1998~2002年因单侧乳腺癌接受全乳切除术的患者的研究显示，在治疗单侧乳腺癌时同时行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（风险比=0.64；95% CI, 0.44~0.94；P=0.025）^[101]。专家组建议≤35岁或绝经前乳腺癌患者，以及伴有BRCA 1/2突变的女性可考虑采用降低风险的措施（见[BINV-G 第32页](#)；[NCCN 乳腺癌降低风险指南](#)和[NCCN遗传性/家族性高危评估指南](#)）。实施此手术治疗之前应进行多学科会诊，并且应当对发生对侧乳腺癌的风险与原发癌部位出现复发的风险进行

讨论。除非指南中特别规定，否则专家组不建议对已接受全乳切除术的单侧乳腺癌患者进行对侧乳房预防性切除术。对于接受保乳术的任何患者，专家组强烈反对进行预防性对侧乳房切除术。

给予保乳手术患者以全乳放疗的推荐并不一定适用于70岁及以上的患者。在一项关于I期、雌激素受体阳性的乳腺癌患者的研究中，诊断时年龄≥70岁的患者被随机分组接受肿块切除+全乳放疗或单纯肿块切除术，两组患者均接受他莫昔芬治疗5年。肿块切除+全乳放疗+他莫昔芬组的局部复发率为1%，肿块切除+他莫昔芬组的局部复发率为4%。两组患者在总生存率、无疾病生存率或需要全乳切除方面没有差异^[102]。该研究中位随访10.5年时的分析再次验证了以上结果^[103]。

另一项设计相似的研究也得到相仿的结果^[104]。本指南允许对≥70岁、临床淋巴结阴性、ER阳性、T1期的乳腺癌患者施行保乳手术（要求切缘病理学检查阴性）+他莫昔芬或芳香化酶抑制剂治疗（应用他莫昔芬的共识类别为1类；应用芳香化酶抑制剂的共识类别为2A类）而无需乳房放疗。

如果保乳手术后有辅助化疗的指征，放疗应当在化疗完成后给予^[105, 106]。这一建议在一定程度上是基于“Upfront-Outback”试验的结果，该试验中接受保乳手术加腋窝淋巴结清扫的患者被随机分组接受放疗序贯化疗或者化疗序贯放疗的治疗。中位随访58个月时，延迟放疗组患者的远处复发率较高，但是在随访135个月时，比较两组患者的远处或局部复发率并不存在显著差异^[105, 106]。

NCCN乳腺癌治疗指南中包括了对I期、IIA期和IIB期乳腺癌的外

科腋窝分期指南（见[BINV-D 第29页](#)）。典型的临床I期或II期乳腺癌患者需要进行腋窝淋巴结状态的病理评估。

对于临床阴性腋窝淋巴结的外科分期，专家组推荐前哨淋巴结（SLN）定位和切除作为评估临床I期和II期乳腺癌患者腋窝淋巴结（ALN）病理状态的方法^[56, 107-115]（1类，见[BINV-D 第29页](#)）。这一建议得到了近来一些随机临床试验结果的支持，这些研究表明，相对于接受标准腋窝淋巴结清扫的患者，SLN活检的乳腺癌患者发生手臂、肩部并发症（如疼痛、淋巴水肿和感觉丧失）的情况减少^[115, 116]。这些研究未观察到SLN活检在发现腋窝淋巴结转移灶方面与I级和II级淋巴结清扫存在显著差异。然而，并非所有患者都适于SLN活检。进行SLN定位和切除必须有一个对SLN活检有丰富经验的团队^[117, 118]。对于无法立刻获得可靠SLN活检的临床I、II期患者，考虑将其转诊至有经验的SLN活检团队，由后者进行根治性的手术和腋窝淋巴结分期。另外，可接受前哨淋巴结定位和切除的患者应为腋窝淋巴结临床阴性，或所有临床可疑的腋窝淋巴结经空芯针或细针穿刺（FNA）活检确认为阴性。如无法识别前哨淋巴结或前哨淋巴结阳性，应进行标准腋窝淋巴结清扫（2A类）或腋窝放疗（2B类）。腋窝放疗的最佳技术还未经研究确认，但腋窝淋巴结应包括在乳房切线野中。如果淋巴结定位发现前哨淋巴结位于内乳淋巴结链，可考虑内乳淋巴结切除（3类）。许多治疗中心确认前哨淋巴结转移的标准为苏木精-伊红（H&E）染色联合细胞角蛋白免疫组化（IHC）检测，H&E染色阴性而细胞角蛋白IHC阳性淋巴结的临床意义尚不清楚。由于治疗决策所依据的历史资料或临床试验资料多依据H&E染色的判断结果，专家组不推荐常规使用细胞角蛋白IHC方法确定淋巴结受累状况，且认为目前治疗决策应当仅以H&E染色为基础。该建议得到了近期报告的一项随机临床试验的进一步支持，该试验中对于H&E染色阴性的

患者再使用细胞角蛋白IHC法检测，随访5年时，总生存期（OS）并未得到显著改善^[119]。对于偶然发生的H&E染色结果不确定，参考细胞角蛋白IHC结果来决定治疗也是合适的选择。研究者们已经进行很多研究试图找出存在前哨淋巴结受累但是非前哨淋巴结的受累风险却极低的患者亚组，对于这部分患者来说即使前哨淋巴结为阳性也可以避免进行腋窝淋巴结清扫术。遗憾的是，这些研究均未能找到一组存在阳性SLNB却不需要接受ALND的低风险患者亚组^[120-126]。一项随机临床试验在年龄≥18岁、T1/T2、阳性SLN少于3个且接受保乳手术和全乳放疗的患者中比较了SLN切除和ALND的结果。该研究表明，两组的局部复发率、无病生存期（DFS）或OS无差异。仅ER阴性、年龄<50岁和未接受全身辅助化疗与OS缩短相关^[127, 128]。

I级或II级腋窝淋巴结清扫对于III期乳腺癌患者是推荐的分期方法。除此之外，对于在前哨淋巴结切除检查中发现存在腋窝淋巴结受累的患者仍然推荐进行腋窝淋巴结清扫术。传统的I、II级腋窝淋巴结清扫至少需要10个淋巴结供病理学分析，以达到准确的腋窝分期^[129, 130]。只有当I级或II级淋巴结存在明显的肉眼病灶时，才应将腋窝清扫扩大到III级淋巴结。

此外，因缺少确切的资料比较腋窝淋巴结清扫和前哨淋巴结切除在生存期方面的差异，对于肿瘤特征特别良好、检测结果不太可能对后续全身辅助治疗的选择产生影响、或是老年和有严重合并症的患者而言，腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结切除可作为可选治疗（见[BINV-E 第30页](#)）。未接受腋窝淋巴结清扫或腋窝淋巴结放疗的患者其同侧淋巴结复发的风险增高^[131]。接受全乳切除的患者可以进行乳房重建。

体积较大临床IIA、IIB和IIIA（仅T3N1M0）期肿瘤的术前化疗

对于肿瘤较大的临床IIA、IIB和IIIA（仅T3N1M0）期肿瘤患者，如果除了肿瘤大小外，其他条件符合均保乳手术标准，且患者希望进行保乳手术，应考虑给予术前化疗。在现有的术前化疗临床试验中，化疗前活检仅限于空芯针活检或FNA细胞学检查。因此，对于计划接受术前化疗的患者，应当对肿瘤进行空芯针活检并对后续外科治疗的瘤床位置进行定位。对腋窝淋巴结临床阴性的患者，可考虑行前哨淋巴结活检。对临床发现的可疑腋窝淋巴结，专家组推荐对其进行空芯针活检或FNA检查，如果FNA或空芯针活检结果阴性可考虑行前哨淋巴结活检^[132]。除非证实为浸润性乳腺癌，否则不应进行术前化疗。推荐的分期性检查见[BINV-10 第14页](#)。

目前的指南推荐将前哨淋巴结切除作为同侧腋窝淋巴结临床检查结果为阴性患者的化疗前首选外科腋窝分期方法（见[BINV-D 第29页](#)）。如果前哨淋巴结组织学检查阴性，可考虑在局部手术治疗时省略腋窝淋巴结清扫。如果前哨淋巴结组织学阳性，应当在根治性的手术治疗时进行I、II级腋窝淋巴结清扫。如果在化疗前未进行前哨淋巴结切除，则应当在根治性手术时进行I、II级腋窝淋巴结清扫（2A类）或前哨淋巴结切除（3类）（如果前哨淋巴结阳性，行I、II级腋窝淋巴结清扫）。化疗前或化疗后患者的前哨淋巴结活检结果的假阴性率均较低^[112, 133, 134]。然而，仍然存在这样一种可能性，即化疗之前存在淋巴结转移而经临床检查未能检出并且在化疗之后获得了病理完全缓解。因此，专家组建议在化疗前切除前哨淋巴结，因为这可以为局部治疗与全身治疗的决策提供更多信息。如前哨淋巴结切除是在术前化疗之后才进行的，在评估局部复发风

险时必须把化疗前的临床情况和化疗后的病理分期都考虑在内。在制订任何包括术前化疗在内的治疗策略时,包括病理医生在内的多学科治疗团队所有成员之间的密切交流特别重要。

对于部分患者,术前化疗可以带来充分的肿瘤缓解从而使保乳手术成为可能。由于肿瘤的完全或接近完全缓解很常见,鼓励化疗前在乳腺X线、超声或其他方法引导下经皮穿刺在乳腺中置入定位夹,标记肿瘤的位置,这有助于化疗后手术时切除最初肿瘤区域。NSABP B-18试验的结果显示,术前化疗能够提高保乳手术比例^[135]。但是,对于II期乳腺癌患者,还没有证实术前化疗在疾病特异生存率方面显著优于术后辅助化疗。NSABP B-27是一项关于浸润性乳腺癌患者的随机III期临床试验,患者被随机分为3组:术前多柔比星联合环磷酰胺(AC方案),共4个周期,随后仅接受局部治疗;术前4周期AC方案序贯4周期多西他赛治疗,随后局部治疗;术前4周期AC方案,局部治疗后接受4周期多西他赛。该试验共纳入2,411例患者,结果显示在手术时,接受4周期AC方案+4周期多西他赛术前化疗患者的病理学完全缓解率高于仅接受4周期AC方案治疗的患者。B-27试验中多西他赛治疗后无病生存期和总生存期没有改善^[136]。在AC治疗后达到临床部分缓解的患者中,术前多西他赛在无病生存期方面对于术后多西他赛有显著优势(风险比0.71; 95% CI, 0.55~0.91; $P=0.007$)。

已有一些化疗方案被作为术前化疗方案接受了评估。专家组认为那些推荐的辅助化疗方案([BINV-K 第36~40页](#))也适用于术前化疗。目前关于“变更”术前化疗方案(即当肿瘤反应不佳时换方案化疗)或者通过术前化疗评价肿瘤反应性的临床获益还没有得到充分的研究^[137]。对于接受新辅助治疗的HER-2阳性患者,将曲妥珠单抗加入紫杉醇序贯FEC的

新辅助化疗可以使病理完全缓解率从26%提高到65.2% ($P=0.016$)^[138]。因此,对于HER-2阳性肿瘤,在新辅助化疗方案中加入曲妥珠单抗似乎十分重要^[139]。

一些随机临床试验评价了新辅助内分泌治疗用于ER阳性的绝经后乳腺癌患者的临床价值。这些研究基本上都比较了他莫昔芬、阿那曲唑、阿那曲唑加他莫昔芬、或来曲唑这几种治疗的客观缓解率及保乳手术率。这些结果均证实,同他莫昔芬相比,单用阿那曲唑或来曲唑可取得更高的保乳手术率,客观缓解率通常也更高^[140, 141]。根据这些临床试验,如果需要对激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者进行术前新辅助内分泌治疗,那么芳香化酶抑制剂是首选的治疗药物。

如果肿瘤在术前化疗后有缓解,而且满足保乳手术的条件,可考虑进行肿块切除+腋窝淋巴结清扫(如果化疗前未进行前哨淋巴结分期或前哨淋巴结阳性, 2A类),或肿块切除+前哨淋巴结切除(如果化疗前未进行前哨淋巴结分期, 3类)(见[BINV-11 第15页](#); [BINV-12 第16页](#))。如果化疗前进行过前哨淋巴结切除并证实为病理阴性,则无需接受腋窝淋巴结分期。如果化疗前进行过前哨淋巴结切除并证实为病理阳性,则需行I/II级腋窝淋巴结清扫。如术前未完成计划的全部术前化疗,保乳手术后应继续如紫杉类药物的个体化化疗(2B类)以及乳腺和区域淋巴结放疗。专家组的共识为:如果术前完成了全疗程的标准化疗,术后化疗没有价值。如果在数周期的术前化疗后肿瘤没有缓解、缓解程度很低或病情在任何时间发生进展,应考虑更换化疗方案,再进行局部治疗,一般为全乳切除术加腋窝淋巴结清扫,联合或不联合乳房重建。

对这些患者的术后治疗包括个体化化疗、对雌激素和/或孕激素受

体阳性患者在化疗后给予内分泌治疗、对HER-2阳性患者应完成1年的曲妥珠单抗治疗(1类),对胸壁和锁骨上淋巴结进行放疗[见放疗原则([BINV-I 第34页](#))]。可以考虑将内乳淋巴结加入照射野,但专家组对这一建议有很大分歧(3类)。T2N0M0患者在全乳切除后可以考虑选择放射治疗。如有指征,内分泌治疗和曲妥珠单抗可与放疗同步使用。

全乳切除术后的放射治疗

淋巴结阳性患者

三项随机临床试验显示,对于腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者,在全乳切除和腋窝淋巴结清扫后加用胸壁和区域淋巴结放疗可以提高无病生存率与总生存率^[142-146]。在这些试验中,不仅是同侧胸壁,还包括同侧局部区域淋巴结都接受了放疗。基于这些研究,目前的指南建议对4个及4个以上淋巴结阳性的患者进行全乳切除术后放射治疗,对1~3个淋巴结阳性患者也建议积极考虑全乳切除术后放射治疗。2项回顾性研究提示放疗仅对部分接受过全乳切除术及术前化疗的患者有获益^[147, 148]。然而,专家组建议应该根据化疗前肿瘤的特征决定接受新辅助化疗的患者是否需要放疗,而非根据术前化疗后肿瘤的缓解情况(即放疗被推荐用于临床III期、新辅助化疗达到病理完全缓解的患者)。

有4个或4个以上淋巴结受累的乳腺癌患者的局部复发风险会明显升高。在这种情况下,预防性胸壁放疗可显著降低局部复发的风险^[82]。推荐在全乳切除术后和化疗后进行胸壁和区域淋巴结放疗(1类)。

专家组就存在1~3个阳性腋窝淋巴结的患者强烈考虑行胸壁和锁骨上区域放疗(见[BINV-3 第7页](#))产生了较大的争论。支持此类患者接受

区域淋巴结放疗的试验证据来自丹麦乳腺癌协作组研究的亚组分析结果^[149]。在该亚组分析中,存在1~3个阳性腋窝淋巴结的患者在全乳切除术后接受放疗与大幅度的生存改善相关。一些专家组成员认为,在这类患者中,胸壁和锁骨上区域放疗应在全乳切除和化疗之后常规应用。但是,另一些专家组成员则认为,考虑到那些并未显示出该治疗优势的研究,放疗应考虑用于这类患者,但并非强制性。这种虽有高级别证据但仍然存在争议的情况是很少见的^[82, 144-146, 149]。对于1~3个腋窝淋巴结受累且肿瘤大于5 cm或全乳切除后病理切缘阳性的乳腺癌妇女,应当接受胸壁和锁骨上区域放疗。

专家组还推荐考虑对腋窝淋巴结阳性的患者进行同侧内乳淋巴结区域放疗(3类)。然而,专家组关于是否应在照射野中加入同侧内乳区域存在很大争议。一些专家组成员认为内乳淋巴结放疗是不必要的,而且可能产生并发症。内乳淋巴结放疗并未被确认为降低复发风险的独立因素。另一些专家组成员则认为照射野应当包括内乳区淋巴结,因为证实全乳切除术后和化疗后放疗具有获益的研究也使用了内乳淋巴结放疗。专家组最终达成的一致性意见为应当对经过临床或病理学证实同侧内乳淋巴结为阳性的患者进行内乳区淋巴结放疗;否则,由经治的肿瘤放疗科医生决定是否行内乳淋巴结放疗。

全乳切除术后的放疗计划应以CT定位为基础以确保减少心、肺的照射剂量。推荐的照射方案为对同侧胸壁、全乳切除疤痕处及引流部位进行总量50 Gy、每次1.8~2.0 Gy的照射。可对全乳切除疤痕处增加推量照射(如每次2 Gy,照射5次,通常用电子束照射)。局部淋巴结的放射剂量是50 Gy,每次1.8~2.0 Gy。

淋巴结阴性患者

淋巴结阴性肿瘤中与局部复发率增高有关的预测因素包括：原发肿瘤>5 cm、切缘距病灶很近(<1 mm)或切缘病理阳性。对这些患者推荐胸壁放疗^[150]。应当考虑对同侧锁骨上区和同侧内乳区(3类)进行放疗，特别是对未接受腋窝充分评估或有广泛淋巴血管侵犯的患者。对切缘阴性、肿瘤≤5 cm以及腋窝淋巴结阴性的患者，在乳房全切术后不推荐放射治疗。

专家组推荐应该根据术前化疗前的肿瘤特征为接受过术前化疗的患者制定放疗计划，无论新辅助化疗的疗效如何。

乳房重建

全乳切除术后的乳房重建

乳房全切术会导致手术侧乳腺哺乳功能的丧失、乳腺皮肤和乳头-乳晕复合体皮肤的感觉缺失、以及乳腺美容效果、形体和社会心理学方面的受损。全乳切除术所导致的在乳腺美容、形体和社会心理学方面的功能缺失可以通过乳房重建术联合或不联合乳头乳晕复合体重建术获得部分弥补。可以在全乳切除术后同一麻醉状态下立即进行乳房重建术，也可以在完成全乳切除术后延迟进行。

在决定乳房全切后的重建时，需要考虑多个因素(见[BINV-H 第33页](#))。有多种类型的乳房重建方式，包括使用假体、自体组织或联合使用二者重建^[151]。使用假体的重建方式可以是即刻植入永久性胸大肌下假体，也可以首先植入胸大肌下扩张器假体，再通过牵拉胸大肌和胸部皮肤逐步扩张假体的包膜，最后用胸大肌下永久性假体替换扩张器。目前可以

选择的假体有很多种，其内容物包括盐水、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不同供体部位(比如腹部、臀部或者背部)来源的脂肪、肌肉、皮肤和血管组织，并连同其自身血供(带蒂皮瓣)移位至胸壁，或者制作成游离皮瓣以微血管吻合方式从胸壁/胸腔获得血供。可以采用自体组织重建方式有许多种，包括横行腹直肌肌皮瓣(TRAM)、背阔肌皮瓣和臀肌肌皮瓣重建。复合重建技术采用假体联合自体组织进行重建以获得合适的体积和对称性。有基础糖尿病或吸烟的患者自体组织乳腺癌重建术后的并发症发生率增加，大概与其潜在的微血管疾病状态有关。

“保留皮肤”的全乳切除术适用于部分患者，该术式需要切除包括乳头乳晕复合体的乳腺实质，同时保留绝大部分原有的乳房包被皮肤，之后利用自体组织、假体或者自体组织和假体的复合体进行即刻重建。保留皮肤重建手术的优点包括美容效果获得改善，减小乳腺切除术的瘢痕，并且乳腺形态更为自然，尤其当使用自体组织进行重建时^[152]，同时通过此方式可进行即刻重建。尽管目前还没有相关的随机研究，但是已有一些研究(其中大部分为回顾性研究)结果证实，与接受非保留皮肤全乳切除术的患者相比，接受保留皮肤全乳切除术患者的局部复发风险并没有升高，尽管在选择适合接受保留皮肤全乳切除术的患者时几乎肯定存在明显的选择偏倚^[153-157]。如果患者需要，也可以通过延迟的方式进行乳头乳晕复合体的重建。重建后的乳头将缺乏感觉。

乳房切除术后的放疗可能会影响施行乳腺重建手术的决策，因为植入假体接受照射后其发生假体包膜挛缩的风险显著升高。此外，对于接受自体组织即刻乳房重建手术的患者，乳房切除术后放疗可能会对乳房的美容效果产生负面影响，而且对于使用自体组织或者乳房假体进行

即刻重建的患者，此手术可能会干扰对靶组织的照射^[158, 159]。但也有一些研究显示，放疗并不会显著影响重建手术的美容效果^[160]。对于拟接受乳房切除术后放疗的患者，尽管专家组一般推荐延迟乳房重建术，但是关于此类患者乳房重建手术的最佳方式在专家组中仍存在争议，在[BINV-H 第33页](#)中总结了关于这部分患者的一些重建手术方式。

选择重建方式的决定因素包括患者的倾向、身体状况、吸烟史、合并症、放疗计划、以及重建手术团队的技术与经验。乳房重建是一个可选性的治疗项目，不影响复发率或死亡率，但可以改善很多患者的生活质量。有时还需要对对侧乳房进行手术（比如乳房缩小、假体植入），以使同侧重建术后的乳房和对侧乳房达到最佳的对称性。

最近，保留皮肤的乳房切除术[包括保留乳头乳晕复合体（NAC）皮肤]得到了越来越多的关注。这一手术方式可能具有的优越性包括乳房切除术后乳房的美容效果、形体效果和乳头感觉功能的改善，尽管这一手术方式对于上述生活质量相关问题的影响尚未得到很好的研究^[161-163]。有关这方面的近期外科系列研究数据非常有限，并且随访时间均相对较短，这些研究显示对经选择的患者进行保留NAC的乳房切除术后，隐性NAC乳腺癌受累发生率和肿瘤局部复发率均较低^[162, 164, 165]。尽管如此，专家组还是建议这部分乳腺癌患者接受乳房切除术时应当包括NAC的切除（见[BINV-H 第33页](#)），因为目前尚缺乏长期随访的结果，并且选择合适的患者接受此种手术方式的选择标准目前尚未进行明确定义。目前有几项评价此类乳腺癌患者接受保留NAC乳房切除术疗效的前瞻性试验正在进行，鼓励患者参加此类临床试验。

由于乳房重建并不影响肿瘤复发或者生存结局，因此在重建手术

决策制定的过程中，患者的期望和要求是最为重要的因素。当计划在全乳切除术后进行乳房重建时，仔细的前瞻性评估以及乳腺癌治疗团队成员如肿瘤外科医师、整形外科医师、乳腺癌多学科治疗团队中其他成员以及患者之间的合作十分重要。

保乳术后的乳房重建

乳房重建的问题也与接受或已经接受肿块切除术的患者有关，特别是当手术造成的缺损较大和/或预期美观效果不理想的时候。肿瘤整形外科中不断发展的领域包括使用“体积易位（displacement）”技术来修补大型乳房部分切除术所造成的缺损^[166]。具有肿瘤整形性质的体积易位技术指在切除大部分乳腺组织（通常根据肿瘤所在乳腺节段设计）的同时使用“乳房固定技术（mastopexy）”，后者指在乳房包膜内重新分配剩余乳腺组织以此填补手术所致的缺损，因此避免了乳腺外观的严重变形。体积易位技术通常由切除肿瘤的手术者在行保乳手术的同时进行^[167, 168]。

肿瘤整形性体积易位技术的优势在于允许切除较大体积的乳腺组织，因此可以保证足够的肿瘤切缘，同时该技术相对标准乳房切除术更好地保持了乳房的自然外观和形状^[169]。其局限性在于不同治疗中心间的治疗缺乏标准化、仅在全美少数地区开展、以及若术后病理切缘阳性而需改行全乳切除术则所有的这些保乳尝试会变得没有意义。不过专家组还是达成了共识，认为对于术后很可能导致外观效果差的患者，在术前应该考虑该重建方式，而那些对保乳术后乳房外观不满意的患者应接受整形外科的咨询，探讨如何修补术后的乳房缺损。最后，需要强调的是，治疗的重点仍应是肿瘤，当考虑乳房重建问题的时候不能违背这一前提条件。

全身辅助治疗

在外科治疗后，应当考虑全身辅助治疗。早期乳腺癌试验者合作组对辅助性多药化疗和他莫昔芬治疗的分析显示，多药化疗在小于70岁的所有年龄组患者中、他莫昔芬在所有年龄组患者中能确切地降低复发率和死亡率^[2]。因此，对于年龄在70岁以下的患者，目前的指南建议无论患者年龄如何，均应给予辅助治疗（1类）。全身辅助治疗的决定需要考虑和平衡以下因素：单纯局部治疗的复发风险、采用辅助治疗获益的程度、治疗的毒性反应和合并疾病^[170, 171]。治疗的决策过程需要医护人员和患者的相互配合。专家组一致认为，对于年龄>70岁的乳腺癌患者，目前尚没有充分的研究数据可以做出最终的化疗推荐。尽管一项针对年龄≥65岁的早期乳腺癌患者的随机试验结果显示AC/CMF优于卡培他滨，但是该研究入组提前终止^[172]。对于该组患者，同不接受辅助化疗相比，AC/CMF也可能并无优势。因此，对于这一年龄组患者应当选择个体化的治疗方案，并且应当考虑其共患病的情况。

评估复发和死亡风险以及全身治疗的获益

许多预后因素能预测乳腺癌复发和死亡的情况。最有力的预后因素是患者的年龄、合并疾病、肿瘤大小、肿瘤分级、腋窝淋巴结受累数目，可能还包括肿瘤HER-2状态。评估复发率的方法已经发表^[170]，现已有经过验证的、基于计算机的评估模型（Adjuvant! Online; www.adjuvantonline.com），可依据所有上述预后因子（肿瘤HER-2状态除外）来评估10年无病生存率和总生存率^[171, 173]。这样的工具可以帮助医生客观地估计单纯局部治疗的转归，也有助于评估全身辅助内分泌治疗和化疗的预期益处。医生和患者在就全身辅助治疗的毒性、费用和获益等问题共同制订治疗决策时可以使用这些评估工具^[174]。

对于淋巴结阴性的乳腺癌患者，推荐进行HER-2状态检测以评估预后^[175]。更重要的是，肿瘤的HER-2状态还能够提供预测信息，用于选择最佳的辅助/新辅助治疗方案，以及用于选择针对复发或者转移性乳腺癌的治疗方案（1类）。例如，已有回顾性研究证明，对于HER-2阳性的乳腺癌患者，含蒽环类辅助治疗的疗效优于非蒽环类辅助化疗方案^[176-180]，并且在HER-2阳性乳腺癌的治疗中，多柔比星的剂量可能很重要^[181]。有关HER-2状态在早期^[182-185]和转移性乳腺癌^[186-188]中预测价值的前瞻性数据仅限于含曲妥珠单抗方案。

用DNA微阵列技术对乳腺癌特征的研究已经使根据基因表达谱的乳腺癌分类系统得以发展^[189]。根据DNA微阵列分析的基因表达谱已可将乳腺癌分为5大主要类型：ER-阳性/HER-2阴性（Luminal A亚型和Luminal B亚型）、ER-阴性/HER-2阴性（基底亚型）、HER-2阳性以及与正常乳腺组织相似型（正常乳腺样）^[190-192]。在回顾性分析中，这些基因亚型有不同的无复发生存率和总生存率。研究者正在使用类似方法来确定更精简的基因组合，用于获得预后和预测信息^[193]。比如，Mammaprint分析法使用微阵列技术对冷冻乳腺癌组织进行70个基因的表达谱分析，以在早期淋巴结阴性乳腺癌患者中找出远处转移高危个体^[194-196]。

另一项基因检测方法为使用RT-PCR法对石蜡包埋组织标本提取RNA进行21个基因的分析（Oncotype Dx）。在对2项关于激素受体阳性、腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者的试验（NSABP B-14和B-20）进行的回顾性分析中，这种方法能提供连续性变量（如Oncotype Dx复发评分）用于定量地评估复发风险，并预测他莫昔芬和CMF化疗或氨甲喋呤/5-氟尿嘧啶/亚叶酸化疗的疗效^[197, 198]。最近一项采用5种不同基因表达模型同步分析乳腺癌的比较研究发现，其

中4种方法(包括Mammaprint分析法和Oncotype Dx)对临床结果有相似的预测作用^[199]。

虽然在回顾性分析中,许多DNA微阵列分析技术能够将患者分成不同的预后和/或预测亚组,但各研究采用的基因组合并不相同,且使用这些技术的前瞻性临床试验的结果尚未报道。当前正在进行的2项前瞻性随机临床研究(TAILORx和MINDACT)在早期淋巴结阴性乳腺癌患者中分别评估Mammaprint和Oncotype Dx作为预测和/或预后工具的价值。在等待这些前瞻性研究结果的同时,专家组认为21基因RT-PCR分析可作为原发肿瘤直径为0.6~1.0 cm且伴有不良预后特征或直径>1 cm的,淋巴结阴性、激素受体阳性且HER-2阴性患者的备选评估项目之一(2A类)。在这种情况下,复发评分可能有助于评估复发可能及化疗获益(2B类)。专家组强调,复发评分仅在同时有其他危险分层工具的情况下才可作为决策的参考。治疗决策中所有与复发评分相关的建议均属2B类(见[BINV-6 第10页](#))。

一项随机临床试验的回顾性亚组分析显示,对于绝经后腋窝淋巴结阳性、ER阳性乳腺癌患者,21基因RT-PCR分析可预测在他莫昔芬基础上联合化疗的获益^[200]。哪些患者适合进行该项检测仍有争议(3类)。

腋窝淋巴结阴性肿瘤

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

泌治疗可能无法降低对侧乳腺癌的发生风险^[201]。肿瘤直径0.6~1.0 cm且没有淋巴结转移的浸润性导管或小叶癌患者可被分为低复发风险组和伴有预后不良因素且需要辅助治疗组。提示预后不良的因素包括:乳房内脉管癌栓、细胞核分级高、组织学分级高、HER-2阳性或ER阴性(2B类)。对这些风险相对较低的患者给予内分泌治疗和化疗时必须权衡预期绝对风险的降低和患者是否愿意承受相应的毒性反应。

有淋巴结转移或肿瘤直径>1 cm的患者适于接受全身辅助治疗(1类)。对于淋巴结阴性、激素受体阴性、肿瘤直径>1 cm的患者,推荐进行化疗(1类)。对淋巴结阴性、激素受体阳性、肿瘤直径>1 cm患者推荐内分泌治疗联合化疗(1类)。淋巴结阴性、激素受体阳性患者接受联合化疗的叠加获益较小^[202]。因此,专家组推荐在为淋巴结阴性、激素受体阳性患者制定化疗相关计划时,应考虑激素受体状态。这一点对于以下患者尤为重要:肿瘤直径0.6~1.0 cm且激素受体阳性并且肿瘤分级2或3级或者伴不良预后因素,或肿瘤直径>1 cm且激素受体阳性和HER-2阴性(见[BINV-5 第9页](#)、[BINV-6 第10页](#))。无论如何,不能仅凭雌激素受体阳性就不给予患者化疗^[2, 202, 203]。

包括其他预后/预测生物标记(如Oncotype Dx复发评分)的基因组/基因表达阵列分析可以在解剖分期、ER/PR和HER-2状态之外提供更多的预后/预测信息。但评估基因组/基因表达阵列分析技术的作用很困难,原因在于相关的研究为回顾性,化疗和内分泌治疗方案在不断发展,因此目前淋巴结阴性患者的总体预后好于历史对照临床试验入组患者。一些NCCN成员机构考虑对淋巴结阴性、ER阳性、HER-2阴性、肿瘤直径>0.5 cm的患者进行RT-PCR分析(如Oncotype Dx分析)以进一步细化辅助化疗的危险分层,但其他中心却不这样做(2B类)。

腋窝淋巴结阳性肿瘤

淋巴结阳性的患者应接受化疗，如果肿瘤激素受体阳性，也应联合内分泌治疗（1类）。对于绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者，可将芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗、在他莫昔芬序贯使用、或将其用于他莫昔芬治疗的后续强化治疗，除非存在禁忌证或者患者拒绝使用该治疗。对绝经前患者，推荐他莫昔芬辅助治疗。如果化疗和他莫昔芬都需应用，0100跨组试验结果显示，在化疗结束后开始他莫昔芬治疗相对于同时应用两种治疗更能改善无病生存期^[203]。因此，化疗后给予内分泌治疗应被视为首选的治疗顺序。

全身辅助治疗的分层指南

对常见组织学类型的早期乳腺癌患者，本版指南首先根据患者对内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗的反应（即激素受体状况、HER-2状态）进行分类（见[BINV-4 第8页](#)），然后再根据解剖和病理特征（即肿瘤分级、肿瘤大小、腋窝淋巴结状态、血管淋巴浸润）提示的疾病复发风险做进一步分类（见[BINV-5 第9页](#)、[BINV-6 第10页](#)、[BINV-7 第11页](#)和[BINV-8 第12页](#)）。

辅助内分泌治疗

NCCN指南要求对所有原发性浸润性乳腺癌确定ER和PR状态^[11]。ER或PR阳性的浸润性乳腺癌患者，不论其年龄、淋巴结状况或是否应用辅助化疗，都应考虑辅助内分泌治疗^[204]。部分研究提示，HER-2阳性乳腺癌患者对某些激素治疗相对不敏感，尽管其他研究没有证实这一发现^[178, 205-212]。对ATAC试验所收集的肿瘤组织块进行的一项回顾性分析提示，不论何种内分泌治疗，HER-2阳性都是内分泌治疗相对抵抗的标志^[213]。然而，考虑到内分泌治疗的毒性反应较轻，专家组建议大部分激

素受体阳性乳腺癌患者不论绝经状况、年龄或肿瘤的HER-2状态如何，都应接受辅助内分泌治疗。可能的例外情形包括那些淋巴结阴性、直径 ≤ 0.5 cm，或直径在0.6~1.0 cm但具有较好预后因素的患者，因为这些患者预后很好，从内分泌治疗中的获益非常有限。

作用最为肯定的辅助内分泌治疗是他莫昔芬用于绝经前和绝经后的乳腺癌患者^[2]。对ER阳性乳腺癌患者，他莫昔芬辅助治疗可使年复发率降低39%，年死亡率降低31%，且不依赖于化疗以及患者年龄、绝经状况和腋窝淋巴结状况^[2]。前瞻性、随机试验显示，他莫昔芬治疗的最佳持续时间是5年。对于他莫昔芬和化疗都需应用的患者，应当先进行化疗，后应用他莫昔芬^[203]。

几项研究评价了芳香化酶抑制剂对绝经后早期乳腺癌患者的疗效。这些研究评估了芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗、他莫昔芬治疗2~3年后的序贯治疗，或他莫昔芬治疗4.5~6年后的后续强化治疗的疗效。芳香化酶抑制剂对卵巢有功能的患者是没有治疗作用的，不能用于因治疗诱发闭经而无法准确评估卵巢功能的患者（见绝经的定义，[BINV-L 第41页](#)）。2项前瞻性随机临床试验提供证据显示，早期乳腺癌患者接受他莫昔芬序贯阿那曲唑（风险比 0.53；95% CI, 0.28~0.99； $P=0.045$ ）或依西美坦[风险比0.83；95% CI, 0.69~1.00； $P=0.05$ （不包括雌激素受体阴性患者）]治疗与单用他莫昔芬治疗相比具有总生存优势^[214, 215]。此外，加拿大国立癌症研究所临床试验组（NCIC CTG）MA-17试验的结果证实，腋窝淋巴结阳性（淋巴结阴性除外）、ER阳性的患者在完成他莫昔芬治疗后接受来曲唑后续强化治疗较安慰剂有生存获益^[216]。然而，并未发现初始接受芳香化酶抑制剂和初始接受他莫昔芬的患者存在生存期上的差异^[217, 218]。他莫昔芬和芳香化酶抑制剂的不良反应谱不尽

相同。两者均可引起潮热、盗汗，可能导致阴道干燥。芳香化酶抑制剂可以引起肌肉骨骼症状、骨质疏松、骨折发生率增加，而他莫昔芬可增加子宫癌和深静脉血栓发生率。

2项研究评价了他莫昔芬或芳香化酶抑制剂作为初始辅助内分泌治疗的疗效。ATAC试验显示，对绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者，阿那曲唑辅助内分泌治疗的疗效优于他莫昔芬或他莫昔芬联合阿那曲唑方案^[219, 220]。在中位随访100个月时，参加ATAC试验的5,216例绝经后激素受体阳性的早期乳腺癌患者的结果显示，与他莫昔芬相比，阿那曲唑治疗患者的复发率更低（DFS风险比=0.85；95% CI, 0.76~0.94； $P=0.003$ ）^[217]。研究没有发现生存率的差别（风险比0.90；95% CI, 0.75~1.07； $P=0.2$ ）。他莫昔芬联合阿那曲唑组的患者并不比单用他莫昔芬患者的获益更多，这提示在内源性雌激素水平几乎完全消失的患者中，他莫昔芬的弱雌激素效应可能具有不良影响^[220]。ATAC研究的亚组分析显示，阿那曲唑对子宫内膜组织的影响比他莫昔芬小^[221]，两药对生活质量的的影响相似，大多数患者报告他们的总体生活质量没有受到明显影响^[222]，阿那曲唑导致的骨矿密度降低更明显^[223]，他莫昔芬和阿那曲唑之间有很小的药代动力学相互作用，其意义尚不清楚^[224]，尚无证据证实既往化疗与阿那曲唑之间有相互作用^[225]。

国际乳腺癌工作组（BIG）1-98是一项随机试验，旨在比较单用他莫昔芬治疗5年、单用来曲唑治疗5年、他莫昔芬治疗2年后序贯来曲唑治疗3年、或来曲唑治疗2年后序贯他莫昔芬治疗3年的疗效。早期的分析比较了他莫昔芬单独治疗和来曲唑单独治疗的结果，包括了序贯治疗组中处于开始2年治疗期的患者^[218]。在对8,010例入组患者的分析中，接受来曲唑治疗患者的无病生存率更高（风险比0.81；95% CI, 0.70~0.93；对数

秩检验 $P=0.003$ ）。研究没有观察到PR表达情况对疗效的影响，也没有观察到总生存率的差异。BIG的1-98试验的一项分析比较了他莫昔芬与来曲唑治疗组之间心血管副作用方面的情况，结果显示两组的所有心脏不良事件发生率相似（来曲唑4.8%；他莫昔芬4.7%）。然而，来曲唑治疗组的3~5级心脏不良事件明显更高，而他莫昔芬治疗组的总体不良事件发生率和3~5级血栓栓塞事件发生率显著更高^[226]。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%）^[227]。

4项试验研究了他莫昔芬治疗2~3年之后序贯应用第三代芳香化酶抑制剂与继续应用他莫昔芬的疗效。意大利他莫昔芬阿那曲唑（ITA）试验将426例完成了2~3年他莫昔芬治疗的绝经后乳腺癌患者随机分组，继续他莫昔芬治疗或转用阿那曲唑治疗，完成总共5年的内分泌治疗^[228]。结果显示，序贯应用阿那曲唑治疗患者的复发风险明显下降（风险比0.35；95% CI, 0.18~0.68； $P=0.001$ ），并显示出死亡率下降的趋势（ $P=0.10$ ）^[228]。该研究的更新结果显示无复发生存的风险比为0.56（95% CI, 0.35~0.89； $P=0.01$ ），总体生存分析的 P 值仍为0.1^[229]。依西美坦组间试验（IES）将4,742例完成了2~3年他莫昔芬治疗的绝经后乳腺癌患者随机分组，继续服用他莫昔芬或转用依西美坦，完成总共5年的内分泌治疗^[230]。中位随访55.7个月的结果显示，序贯应用依西美坦组无病生存率更优（风险比0.76；95% CI, 0.66~0.88； $P=0.0001$ ），总生存率仅在雌激素受体阳性患者中存在显著差别（风险比0.83；95% CI, 0.69~1.00；对数秩检验 $P=0.05$ ）。一项关于奥地利乳腺癌和结直肠癌研究组（ABC SG）试验8和Arimidex Nolvadex（ARNO 95）试验中3,244例患者的前瞻设计联合分析也报告了其结果^[231]。研究中的患者在他莫昔芬治疗2年后被随机分组，继续完成5年的他莫昔芬治疗或转用阿那曲唑治疗3年。在中位随访28个月时，转用阿那曲唑治疗患者的无事件

生存率优于继续他莫昔芬治疗的患者（风险比0.60；95% CI, 0.44~0.81； $P=0.0009$ ）。没有观察到有统计学意义的生存率差异。单独对ARNO 95试验随访58个月时的数据的分析显示，转用阿那曲唑治疗患者的无病生存率（风险比0.66；95% CI, 0.44~1.00； $P=0.049$ ）和总生存率（风险比0.53；95% CI, 0.28~0.99； $P=0.045$ ）均明显优于继续他莫昔芬治疗的患者^[215]。一项对ABCSG 8、ARNO 95与ITA研究的荟萃分析显示转用阿那曲唑治疗的患者总生存率显著提高（风险比0.71；95% CI, 0.52~0.98； $P=0.04$ ）^[232]。

MA-17试验中关于5,187例接受他莫昔芬辅助治疗4.5~6年的乳腺癌患者的数据显示，激素受体阳性、绝经后的早期乳腺癌患者可以从来曲唑后续强化治疗中受益^[216, 233]。中位随访2.5年的结果证实，服用来曲唑后续强化治疗患者的复发率及对侧乳腺癌发病率更低（风险比0.58；95% CI, 0.45~0.76； $P<0.001$ ）。总生存率没有差别（风险比0.82；95% CI, 0.57~1.19； $P=0.3$ ），但是来曲唑在腋窝淋巴结阳性患者中显示出生存优势（风险比0.61；95% CI, 0.38~0.98； $P=0.04$ ）。MA-17试验的一项独立队列分析在研究揭盲后对1,579例使用他莫昔芬4.5~6年后被随机分入安慰剂组的患者比较了来曲唑与安慰剂的效果^[234]。距离他莫昔芬治疗结束的中位时间为2.8年。来曲唑治疗组的无病生存期与无远处转移生存期均显著延长，这在4.5~6年他莫昔芬治疗后未行内分泌治疗的患者接受来曲唑作为延续治疗的有效性提供了证据。正式的生活质量分析结果显示，在后续的内分泌治疗期间，尽管患者存在持续的停经症状以及骨密度降低，但生活质量没有受到影响^[235, 236]。

由于不同的芳香化酶抑制剂临床试验在试验设计及入组人群方面存在差异，故不能对这些研究的结果进行直接比较。因此，还不能确定

芳香化酶抑制剂的最佳应用策略是初始辅助治疗、序贯治疗还是后续强化治疗。芳香化酶抑制剂治疗的最佳持续时间以及与化疗的最佳合用方法也未确定。另外，这类药物的远期（5年以上）安全性和疗效还在研究之中。但各种研究结果均证实，对绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者应用第三代芳香化酶抑制剂，无论是作为初始辅助治疗、序贯治疗、或后续强化治疗，与单独应用他莫昔芬相比能进一步降低复发风险，包括同侧复发、对侧乳腺癌和远处转移的风险。因此，本版指南建议绝经后早期乳腺癌患者在需要应用内分泌治疗的情况下，可以将芳香化酶抑制剂作为初始治疗、他莫昔芬后的序贯治疗或后续强化治疗。专家组未发现确切的证据证实阿那曲唑、来曲唑和依西美坦在疗效和毒性方面存有统计学意义的差异。对于绝经后患者，单用他莫昔芬治疗5年仅限于拒绝芳香化酶抑制剂或对芳香化酶抑制剂有禁忌的患者（见[BINV-J 第35页](#)）。

应当再次强调的是，芳香化酶抑制剂与卵巢良性病变发生有关，而且不能充分抑制卵巢仍有功能患者的卵巢雌激素合成，因此，在临床试验以外的情况下，不对绝经前患者应用芳香化酶抑制剂。诊断时处于绝经前的患者以及化疗后停经的患者即使没有月经，卵巢也可以继续生产雌激素。如果这些患者考虑应用芳香化酶抑制剂，必须多次检测循环中LH、FSH和雌二醇的水平以确保处于绝经状态^[237, 238]（见[BINV-L 第41页](#)）。

辅助细胞毒化疗

应用辅助细胞毒化疗时，有多个联合化疗方案可供考虑（见[BINV-K 第36~40页](#)）。指南中列出的所有辅助化疗方案均已通过III期临床试验的评估，本版本的辅助化疗指南并未根据腋窝淋巴结状态来区分选择化疗方案。这些优选的化疗方案包括：多西他赛、多柔比星和环磷酰胺方案（TAC）；多柔比星和环磷酰胺方案（AC）；剂量密集

的AC序贯紫杉醇方案；AC序贯每周紫杉醇方案；以及多西他赛联合环磷酰胺方案（TC）。指南列出的其他方案包括：氟尿嘧啶、多柔比星和环磷酰胺方案（FAC/CAF）或环磷酰胺、表柔比星和氟尿嘧啶方案（FEC/CEF）；表柔比星和环磷酰胺方案（EC）；环磷酰胺、氨甲喋呤和氟尿嘧啶方案（CMF）；AC序贯每3周的多西他赛方案；多柔比星、紫杉醇、环磷酰胺单药序贯治疗各4个周期，均为每2周给药1次（剂量密集的方案A-T-C）；FEC序贯多西他赛方案；以及FEC序贯每周紫杉醇方案。本指南还列出了所推荐辅助化疗药物的具体代表性剂量和用药时间安排（见[BINV-K 第36~40页](#)）。最近的研究资料显示，在HER-2阳性乳腺癌患者的辅助治疗中加入曲妥珠单抗可以使疗效有相当程度的提高（见[曲妥珠单抗辅助治疗](#)）。

将辅助化疗方案分为“优选”方案与“其他”方案的目的是为表明专家组对这些方案相对疗效和毒性的考虑^[239]。专家组考虑到的因素包括疗效、毒性与治疗安排。这一对方案选择进行分级的初步尝试会在今后继续下去，并将加入治疗成本进行更全面系统的评估。以下总结了一些关于治疗效果的临床试验结果。

CMF化疗与不化疗的对照研究显示，接受CMF化疗的患者具有无病生存和总生存优势^[2, 240]。采用CAF/FAC（环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶）的研究显示，采用足量化疗方案非常重要^[241]。在早期乳腺癌试验者合作组对多药化疗的分析中，对含蒽环类方案和CMF方案的比较结果显示蒽环类方案使年复发风险比CMF方案进一步下降12%（ $P=0.006$ ），年死亡风险进一步下降11%（ $P=0.02$ ）^[240]。基于这些结果，专家组认为含有蒽环类的化疗方案应该是淋巴结阳性患者的优选方案。但是，早期乳腺癌试验者合作组的分析没有考虑HER-2状态对蒽环

类方案和CMF方案疗效潜在的影响。回顾性研究显示，蒽环类化疗方案的优势可能仅限于HER-2阳性乳腺癌患者^[175, 177, 180, 210, 242-244]。这一综合了多项临床试验的回顾性研究发现含蒽环类的化疗方案对HER-2阳性乳腺癌患者可能更为有效，因而在流程图中以脚注的方式标明此类患者接受含蒽环类化疗方案的辅助治疗可能优于不含蒽环类方案（见[BINV-K 第36~40页](#)）。

多项随机研究证实，4周期多柔比星+环磷酰胺方案的无复发生存率和总生存率与CMF方案相当^[245-247]。未发现增加多柔比星或环磷酰胺剂量可提高疗效^[248, 249]。

2项随机试验比较了腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者接受AC方案联合或不联合紫杉醇序贯化疗的疗效，结果显示联合紫杉醇治疗可以使无病生存率提高，其中一项试验结果还显示联合紫杉醇治疗使总生存率提高^[249, 250]。在回顾性分析中，含紫杉醇化疗方案的优势似乎在ER阴性患者中更为明显。

一项随机试验对同步化疗和序贯化疗（多柔比星→紫杉醇→环磷酰胺 vs 多柔比星+环磷酰胺→紫杉醇），采取每2周1次加非格司亭支持或每3周1次用法进行了比较，结果显示2种化疗方案的疗效无显著性差异，但发现剂量密集方案可以使复发风险下降26%（ $P=0.01$ ），死亡风险下降31%（ $P=0.013$ ）^[251]。

2项关于腋窝淋巴结阳性乳腺癌应用CEF方案的前瞻性随机试验已获得结果。在一项试验中，绝经前腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者被随机分组，接受标准的CMF方案和采用大剂量表柔比星的CEF方案。

10年无复发生存率 (45% vs 52%; $P=0.007$) 和总生存率 (58% vs 62%; $P=0.085$) 都显示CEF方案有优势^[252]。第二项试验在绝经前及绝经后腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者中比较了全部静脉给药, 每3周1次CEF方案下2种表柔比星剂量水平 (50 mg/m² vs 100 mg/m²) 的结果。5年无病生存率 (55% vs 66%; $P=0.03$) 和总生存率 (65% vs 76%; $P=0.007$) 均支持表柔比星100 mg/m²方案更有优势^[253]。另一项试验比较了2个剂量水平的EC方案和CMF方案在淋巴结阳性乳腺癌患者中的作用^[254]。该研究显示, 在无事件生存率和总生存率方面, 高剂量的EC方案等同于CMF方案, 优于中等剂量的EC方案。另一项随机研究在腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者中比较6周期FEC与3周期FEC序贯3周期多西他赛方案的效果^[255]。结果FEC序贯多西他赛方案在5年无病生存率 (78.4% vs 73.2%, 校正的 $P=0.012$) 和总生存率 (90.7% vs 86.7%; $P=0.017$) 方面更有优势。但是, 在最近一项比较4周期FEC 3周方案序贯4周期多西他赛3周方案和标准蒽环类化疗方案 (如FEC或表柔比星序贯CMF) 辅助治疗淋巴结阳性或者高危淋巴结阴性可手术乳腺癌患者的大规模随机研究中, 结果显示两组的无病生存没有显著差异^[256]。

一项在腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者中比较多西他赛、多柔比星和环磷酰胺 (TAC) 方案与FAC方案疗效的随机试验的最终结果证实, TAC方案优于FAC^[257]。TAC组的估计5年无病生存率为75%, FAC组为68% (风险比0.72; 95% CI, 0.59~0.88; $P=0.001$); TAC组的估计5年生存率为87%, FAC组为81% (风险比0.70; 95% CI, 0.53~0.91; $P=0.008$)。雌激素受体阳性和阴性的乳腺癌患者都可从TAC方案治疗中获得更高的无病生存率。中位随访73个月时, 比较TAC与AT与AC序贯多西他赛 (AC→T) 这3个治疗组的NSABP B-30随机试验结果显示, 同TAC组相比, AC→T组具有显著的无病生存优势 (风险比=0.83; $P=0.006$), 但是总生存没有明

显优势 (风险比=0.86; $P=0.086$)。此外, 同AT组相比, AC→T组的无病生存率 (风险比=0.080; $P=0.001$) 和总生存率 (风险比=0.83; $P=0.034$) 均显著提高, 而AT组同TAC组相比显示为非劣效性^[258]。

东部肿瘤协作组E1199研究是一项4方案试验, 纳入的4,950例患者被随机分组分别接受AC序贯紫杉醇或序贯多西他赛治疗, 并分别采用每3周方案或每周方案^[259, 260]。中位随访63.8个月的结果显示, 2种紫杉类药物和两种给药方案的无病生存率和总生存率差异无统计学意义。随后的一系列比较分析显示, 每周紫杉醇方案在无病生存率 (风险比1.27; 95% CI, 1.03~1.57; $P=0.006$) 与总生存率 (风险比1.32; 95% CI, 1.02~1.72; $P=0.01$) 方面均优于每3周方案; 而同为每3周给药方案, 多西他赛在无病生存方面 (风险比1.23; 95% CI, 1.00~1.52; $P=0.02$) 优于紫杉醇, 但两方案在总生存方面无差别^[260]。根据这些研究结果以及来自CALGB 9741试验的结果——后者显示剂量密集AC序贯紫杉醇双周方案的生存获益优于AC序贯紫杉醇3周方案^[251], 本指南将紫杉醇每3周方案去除。

另一项随机临床研究在1,016例I~III期乳腺癌患者中比较了多西他赛联合环磷酰胺 (TC) 与AC方案的疗效^[261]。中位随访7年时, TC组的总体无病生存率 (81% vs 75%; $P=0.033$; 风险比0.74; 95% CI, 0.56~0.98) 与总生存率 (87% vs 82%; $P=0.032$; 风险比0.69; 95% CI, 0.50~0.97) 均显著优于AC组。

一项纳入1,246例早期乳腺癌患者的随机研究显示, FEC序贯每周紫杉醇方案优于单用FEC方案^[262]。前一个方案同FEC方案相比使肿瘤复发风险降低了23% (风险比0.77; 95% CI, 0.62~0.95; $P=0.022$), 尽管在

中位随访66个月时比较这2组患者的总生存没有发现显著差异。

数项回顾性研究评估了化疗受益与雌激素受体状态之间的相互关系^[2, 202]。这些研究评估了化疗对接受内分泌辅助治疗的ER阳性患者相对于未接受内分泌辅助治疗的ER阴性患者在乳腺癌复发风险方面的作用。这些分析表明，ER阴性患者可从化疗中获益更多。例如，Berry等人的研究结果证实ER阴性患者接受化疗后5年无病生存率提高了22.8%，而ER阳性接受化疗组仅提高7%^[202]。因此，本指南对淋巴结阴性、ER阳性、肿瘤直径>1 cm且HER-2阴性的患者，或肿瘤直径在0.6~1.0 cm、肿瘤分级2至3级或伴有预后不良特征的患者推荐内分泌治疗，并考虑化疗（见BINV-6 第10页）

曲妥珠单抗辅助治疗

曲妥珠单抗是一种特异性针对人表皮生长因子受体2（HER-2/neu, HER-2）胞外区的人源化单克隆抗体^[263]。已有5项评估曲妥珠单抗作为辅助治疗效果的随机试验结果公布^[182-185]。在NSABP B-31试验中，HER-2阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者被随机分组后分别接受每3周1次的AC方案，共4周期，序贯每3周1次的紫杉醇，共4周期；或在同样治疗基础上在紫杉醇使用的同时加用52周的曲妥珠单抗治疗。在中北部肿瘤治疗组（NCCTG）N9831试验中，入组标准为HER-2阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者，如果淋巴结阴性，则原发肿瘤需>1 cm（ER和PR阴性）或>2 cm（ER或PR阳性）。患者随机分组接受和B-31试验相同的治疗，差别只是使用了共12周的紫杉醇低剂量每周方案，以及在新设的第3组中将曲妥珠单抗的给药时间推迟到紫杉醇治疗结束后。在B31试验和NCCTG N9831试验联合分析中，将它们的对照组和同步使用曲妥珠单抗和紫杉醇的治疗组合在一起进行比较。联合分析共纳入3,968例

患者，中位随访时间为4年。曲妥珠单抗治疗组的复发风险降低52%（风险比0.48；95% CI, 0.41~0.57； $P<0.0001$ ），死亡风险下降35%（风险比0.65；95% CI, 0.51~0.84；对数秩检验 $P=0.0007$ ）^[264]。对NSABP B31试验和NCCTG N9831试验进行的独立分析观察到相似的无病生存受益。曲妥珠单抗治疗组的心脏毒性增加^[184, 265, 266]。在曲妥珠单抗辅助治疗试验中，接受含曲妥珠单抗治疗方案的患者中3~4级充血性心力衰竭或心脏相关死亡的发生率从总体上看在0%（FinHer试验）至4.1%（NSABP B-31试验）^[182-185, 265, 266]。发生心功能不全的频率似与年龄和左心室射血分数基线水平相关。N9831试验的一项分析显示，无曲妥珠单抗治疗组、化疗后曲妥珠单抗治疗组与开始时即使用曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗组的3年累积充血性心力衰竭或心脏相关死亡的发生率分别为0.3%、2.8%和3.3%^[265]。这种曲妥珠单抗辅助治疗试验中所观察到的尚可接受的明显心脏毒性发生率在一定程度上反映了对心脏功能严密监测的需求。此外，从对一些试验中的患者进行心功能随访的结果来看，对曲妥珠单抗治疗相关的长期心脏毒性反应的担忧与日俱增^[267, 268]。

第3项试验（HERA）（N=5,081）在肿瘤≥1.0 cm的淋巴结阳性或阴性患者中比较了在所有局部治疗和各种标准化疗后使用曲妥珠单抗1年或2年相对于不使用曲妥珠单抗的差异^[183]。中位随访1年时，曲妥珠单抗治疗1年与不用曲妥珠单抗组相比，复发风险下降46%（风险比0.54；95% CI, 0.43~0.67； $P<0.0001$ ），总生存率没有差别，心脏毒性可以接受。随访2年的数据显示，与观察组相比，1年的曲妥珠单抗可带来生存获益（死亡风险比=0.66；95% CI, 0.47~0.91； $P=0.0115$ ）^[269]。

国际乳腺癌研究组（BCIRG）006 研究将3,222例HER-2阳性、淋巴结阳性或淋巴结阴性的高危乳腺癌患者随机分组，分别接受AC序贯多

西他赛、AC序贯多西他赛+1年曲妥珠单抗、或卡铂+多西他赛+1年曲妥珠单抗^[185]。随访3个月的结果显示，与对照组即接受AC序贯多西他赛但不加曲妥珠单抗治疗（AC→T）的患者相比，AC序贯多西他赛+曲妥珠单抗治疗（AC→TH）患者的无病生存风险比为0.61（95% CI, 0.48~0.76; $P<0.0001$ ），卡铂+多西他赛+1年曲妥珠单抗组（TCH）的无病生存风险比为0.67（95% CI, 0.54~0.83; $P=0.0003$ ）。含曲妥珠单抗的两组之间的无病生存率没有统计学差异。与对照组相比，含曲妥珠单抗的两组均具有总生存获益（AC→TH vs AC→T的风险比=0.59; 95% CI, 0.42~0.85; $P=0.004$; TCH vs AC→T的风险比=0.66; 95% CI, 0.47~0.93; $P=0.017$ ）。与AC→TH组的心脏毒性（左室射血分数相对下降>10%者占18%）相比，TCH组的心脏毒性明显较低（8.6%, $P<0.0001$ ），TCH组与AC→T组的心脏毒性（10%）没有明显差别。

第5项试验（FinHer）将1,010例患者随机分组，分别接受9周的长春瑞滨序贯3周期的FEC治疗，或3周期的多西他赛序贯3周期的FEC治疗^[182]。HER-2阳性患者（N=232）（包括淋巴结阳性或淋巴结阴性但肿瘤≥2.0 cm且孕激素受体阴性的患者）被进一步随机分组在长春瑞滨或多西他赛治疗期间接受或不接受曲妥珠单抗治疗9周。中位随访3年的结果显示，加用曲妥珠单抗可降低复发风险（风险比0.42; 95% CI, 0.21~0.83; $P=0.01$ ）。总生存率无统计学差异（风险比0.41; 95% CI, 0.16~1.08; $P=0.07$ ），加用曲妥珠单抗的心脏毒性也无明显差异^[182]。随访5年时，对2组（即化疗加或不加曲妥珠单抗）的结果进行比较显示，无远处疾病生存（风险比=0.65; 95% CI, 0.38~1.12; $P=0.12$ ）和总生存（风险比=0.55; 95% CI, 0.27~1.11; $P=0.094$ ）的风险比均高于随访3年时报道的结果^[270]。加用曲妥珠单抗并不降低死亡风险，所以中国专家组不建议采用9周曲妥珠单抗治疗。※

所有曲妥珠单抗辅助治疗的试验均表明曲妥珠单抗可改善无病生存率，对NSABP B31试验、NCCTG N9831试验和HERA试验的联合分析证实高危、HER-2阳性患者使用曲妥珠单抗可明显改善总生存。因此，这些试验中所用的方案均被纳入本指南中含曲妥珠单抗辅助治疗方案部分（1类）（见[BINV-K 第36~40页](#)）。曲妥珠单抗的疗效与ER状态无关^[184]。基于上述试验，专家组将含曲妥珠单抗的化疗列为HER-2阳性、肿瘤>1 cm患者的1类推荐。专家组推荐AC序贯紫杉醇+曲妥珠单抗治疗1年（与紫杉醇一起开始应用）方案作为含曲妥珠单抗辅助治疗方案的首选，因为该方案已经被2项随机临床试验所证实，且能够明显改善总生存率。鉴于BCIRG 006研究显示TCH或AC序贯多西他赛联合曲妥珠单抗方案均较只用AC序贯多西他赛有更长的无病生存期，TCH方案也被推荐为优先方案，特别是对那些有心脏毒性风险因素的患者。因为在过去的曲妥珠单抗辅助治疗临床试验中，将那些FISH检查、HER-2/17号染色体/细胞值为2.0~2.2，属于临界状态的早期乳腺癌患者都纳入了治疗，所以现在专家组不能建议那些虽然经过同样或其他补充方法再次检测（见[BINV-A 第26页](#)）HER-2结果仍模棱两可的患者不必接受曲妥珠单抗治疗。专家组同时建议肿瘤大小0.6~1.0 cm、淋巴结阴性的患者也可考虑曲妥珠单抗辅助治疗（2A类）（见[BINV-5 第9页](#); [BINV-7 第11页](#)）。该建议的依据部分来自一项对1,245例分期为T1pN0的早期乳腺癌患者的回顾性研究^[271]。HER-2阳性、ER阳性乳腺癌患者的10年乳腺癌特异的生存率与10年无复发生存率分别为85%与75%，而HER-2阳性、ER阴性患者则分别为70%与61%。同时，还有2项更近的回顾性研究对此类患者的无复发生存进行了研究。其中的一项大型研究显示，HER-2阳性和HER-2阴性T1a,b,N0,M0乳腺癌患者的5年无复发生存率分别为77.1%和93.7%（ $P<0.001$ ），而在HER-2阳性患者组中，不同激素受体状态患者的无复发生存并无显著差异^[272]。另一项针对HER-2阳性小肿瘤乳腺癌患

者的回顾性研究显示HER-2阳性小肿瘤患者的5年复发风险很低，尽管HER-2阳性、激素受体阳性组患者的无病生存相对较差^[273]。上述2项回顾性研究中的患者均没有使用曲妥珠单抗治疗。此外，几项随机研究的亚组分析一致显示曲妥珠单抗所带来的获益并不受肿瘤大小和淋巴结状况的影响^[264, 274]。对肿瘤直径为0.6~1.0 cm、HER-2阳性的患者而言，曲妥珠单抗现在被归为2A类推荐。

剂量密集AC→T联合曲妥珠单抗方案是本指南中包含的另一个含曲妥珠单抗辅助化疗方案。来自一项包含70例患者的单组研究数据已经证明了这一方案的安全性和可行性^[275]。

最后，在FNCLCC-PACS-04试验中共有528例HER-2阳性、淋巴结阳性的乳腺癌患者在完成含蒽环类方案的辅助化疗（加或不加多西他赛）之后被随机分组接受曲妥珠单抗治疗或者观察，该试验中没有观察到联合曲妥珠单抗治疗能够在无病生存或者总生存方面带来统计学意义上的获益^[276]。这些研究结果提示，在化疗之后序贯给予曲妥珠单抗治疗的疗效不及化疗与曲妥珠单抗同步联用有效。

对组织学特性较好的肿瘤的辅助治疗

对于那些组织学特征较好的浸润性乳腺癌类型，如小管癌和粘液癌，本指南也根据肿瘤大小和腋窝淋巴结状态推荐了全身治疗方案（见[BINV-9 第13页](#)）。在使用时，内分泌治疗、化疗和其他方法的序贯顺序与常见组织类型乳腺癌的治疗相似。大多数小管癌均为ER阳性和HER-2阴性。因此，如果发现小管癌ER阴性和/或HER-2阳性，或者发现ER和PR阴性的肿瘤其分级为1级，应对病理诊断和ER和/或HER-2检测的准确性提出质疑^[11]。如果患者的组织学分型为小管癌或胶样（粘液）

癌，并被确认为ER阴性，其治疗应该依照常见组织学表现的ER阴性乳腺癌的常规推荐。专家组承认尚缺乏关于组织学分型良好乳腺癌全身辅助治疗的前瞻性研究。

髓样癌是浸润性导管癌中一种不常见的变异类型，其特征是：细胞核分级高、伴有淋巴细胞浸润、肿瘤边界呈膨胀性生长、合体生长方式。过去认为髓样癌较少发生转移，预后好于典型的浸润性导管癌。但目前最佳证据显示，即使符合典型髓样癌的所有病理学标准，其转移的风险也与其他高度恶性的浸润性癌相当。另外，典型髓样癌不常见，在诊断这类疾病时，观察者之间的差异非常明显。许多被诊断为髓样癌的病例在随后的病理检查中被发现并不具有所有的相应病理学特征。基于这些事实，专家组担心如果将恶性程度高的浸润性导管癌误诊为典型髓样癌，从而没有进行原本应给予的全身辅助治疗，这将对患者十分不利。因此，NCCN指南专家组认为把髓样癌与其他预后非常好、通常不需要全身治疗的特殊组织类型乳腺癌归为一类是不合适的。专家建议，被诊断为髓样癌的患者应根据肿瘤大小、分级和淋巴结状态接受与其他浸润性导管癌一样的治疗。

III 期浸润性乳腺癌

大多数III期浸润性乳腺癌的分期评估与T3N1M0患者的分期评估相似（见[BINV-14 第18页](#)；[BINV-1 第5页](#)），检查应包括病史、体检、全血细胞计数、血小板计数、肝功能、碱性磷酸酶水平、胸部影像学检查、病理检查、化疗前测定肿瘤ER/PR及HER-2状况、根据临床需要进行双侧乳腺X线检查和乳腺超声检查。对于根据[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌与卵巢癌指南](#)被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进

行遗传学咨询。

除非有症状或其他检查异常结果，那些诸如乳腺MRI、骨扫描（2B类）、腹部CT（包或不包括盆腔CT）、超声或MRI检查（均为2A类）均为备选检查。PET/CT扫描同样包含在备选检查项目中（2B类）。

专家组一致认为在标准影像学检查方法的结果模棱两可或存有疑问时最适于使用PET/CT扫描。但是，近期有限的一些研究^[72, 73, 277-280]支持在局部晚期乳腺癌患者中（包括T3, N1, M0）采用FDG PET/CT不仅能检测远处转移情况还能检测区域淋巴结受累情况。

只要可能，通过PET/CT检查发现的模棱两可或可疑的部位应当行活检进行确认，转移的部位将影响治疗决策。过去10年间，PET/CT扫描仪在很大程度上改变了PET成像方法^[281]。然而，此术语也在理解PET/CT设备的扫描性质方面造成了一些混淆。PET/CT扫描仪为PET和CT扫描仪位于同一扫描架，从而可以同时精确的分子（PET）和解剖学（CT）成像。目前几乎所有临床PET成像均由同机的PET/CT设备完成。

在PET/CT断层摄影时，CT扫描仪除了诊断性CT扫描外，还具有第二个重要作用^[281]，即与PET联合时，用于光子衰减校正和对PET扫描结果进行解剖学定位。此时，CT扫描通常采用不屏气呼吸，以便与PET捕获的影像相符，通常采用较低剂量（非诊断性）CT。非诊断性CT扫描的射线曝露量少于诊断性CT。此时通常不使用静脉增强造影剂。

PET/CT扫描仪通常包含一个高质量CT扫描装置，后者也可单独进行最优化的、完全诊断性CT扫描。为了获得胸部最佳成像效果，诊断性

CT扫描需要屏气，且通常使用静脉增强造影剂。进行完全诊断性CT扫描时，CT电子束电流远远高于与PET联合时使用的低剂量CT，因此射线曝露量也更高。完全诊断性CT的射线曝露量通常高于PET放射性成分的射线量。

目前，各中心PET/CT成像方法差异很大^[282]。许多中心进行PET/CT扫描时使用低剂量CT，仅在特别要求时联合最优化的、完全诊断性CT。另外一些中心则在所有PET/CT成像时均为PET联合诊断性CT扫描。BINV-1（第5页），BINV-10（第14页）和BINV-14（第18页）中的CT扫描是指充分优化的诊断性CT扫描，而PET或PET/CT扫描着重于PET成像方面，不一定使用具有诊断质量的CT。侧重于PET成像的PET/CT与作为独立的诊断性CT检查的充分优化的CT是不同的，应该让医生了解二者之间的差别，这一点十分重要^[282]。

可手术的局部晚期乳腺癌（临床分期T3N1M0）

局部晚期乳腺癌作为浸润性乳腺癌的一个亚型，是指临床和影像学初步评估显示疾病进展仅限于乳腺和区域淋巴结内。本指南推荐使用AJCC临床分期系统来确定是否手术，该系统将局部晚期乳腺癌归为III期。III期患者可以进一步被分为那些初始手术可能无法切除所有病灶或达到长期局部控制的患者、以及那些适当初次手术有望达到病理阴性切缘和长期局部控制的患者。因而在多学科小组评估的基础上，IIIA期患者可被分成临床T3N1M0和临床T任何N2M0。可手术局部晚期乳腺癌患者（临床分期通常为T3N1M0）的治疗方法见[BINV-1 第5页](#)至[BINV-6 第10页](#)。

对于术前未接受新辅助治疗的IIIA期乳腺癌患者，术后全身辅助治

疗方案与II期乳腺癌术后辅助治疗方案相似。

不可手术的局部晚期乳腺癌[临床IIIA (T3N1M0除外)、IIIB或IIIC期]

局部晚期乳腺癌的分期评估见[BINV-14 第18页](#)。对于肿瘤无法手术的非炎性乳腺癌的局部晚期乳腺癌患者，标准治疗为以基于蒽环类药物±紫杉类化疗方案作为术前初始治疗^[283]。HER-2阳性局部晚期乳腺癌患者的初始化疗方案应包括含有曲妥珠单抗的术前化疗([BINV-K 第36~40页](#))。术前化疗获得临床缓解后的局部治疗包括：(1)全乳切除+I/II级腋窝淋巴结清扫，联合或不联合二期乳房重建，或(2)肿块切除+I/II级腋窝淋巴结清扫。两种局部治疗都存在较高的局部复发风险，有必要进行胸壁(或乳腺)和锁骨上淋巴结放疗。如果内乳淋巴结受累，也应对其进行放疗。在没有发现内乳淋巴结转移的情况下，也可考虑将内乳区包括在照射野内(3类)(见[BINV-15 第19页](#))。辅助治疗措施包括完成计划的化疗方案(如果术前未能完成)，对激素受体阳性患者应继以内分泌治疗(见[BINV-15 第19页](#))。如果肿瘤为HER-2阳性，应完成至少1年的曲妥珠单抗治疗(1类)。若有指征，内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗可与放疗同时使用。

不可手术的III期乳腺癌患者在术前化疗期间如果病情进展，可采用姑息性乳腺放疗以加强局部控制。对于这类患者的所有亚组，标准治疗方案应为局部治疗后进一步采用全身辅助化疗。激素受体阳性的乳腺癌患者应加用他莫昔芬(绝经后患者还可考虑芳香化酶抑制剂)，HER-2阳性的肿瘤患者应使用曲妥珠单抗。III期乳腺癌患者治疗后的随访与早期浸润性乳腺癌患者相同。对炎性局部晚期乳腺癌的治疗建议见[IBC-1 第54页](#)。

治疗后监测与随访

治疗后随访最好由治疗小组成员进行，随访应包括常规体检和乳腺X线摄片。对接受保乳手术的患者，应每年进行一次乳腺X线摄片检查(2A类)。指南的建议不包括常规进行碱性磷酸酶和肝功能检查^[284-286]。另外，专家组也指出没有证据支持在乳腺癌监测中使用“肿瘤标记物”，而且鉴于无症状患者接受常规骨扫描、CT、MRI、PET和超声检查并不能带来生存获益或减缓疾病复发，因此不作推荐^[72, 287]。

乳腺专用MRI检查可被考虑用于双侧乳腺癌高风险患者(如BRCA 1/2突变的携带者)的治疗后监测和随访。与散发乳腺癌患者相比，携带BRCA 1/2突变的患者无论接受保乳手术还是全乳切除，对侧乳腺癌复发率均较高^[288-290]。(见[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌和卵巢癌指南](#)、[NCCN乳腺癌筛查和诊断指南](#))。

因为绝经后患者应用他莫昔芬有引发子宫内膜癌的风险，专家组建议子宫完整女性患者在接受他莫昔芬治疗时应每年接受妇科检查，并对出现的任何阴道少量出血做出快速的检查判断^[291](见[BINV-16 第20页](#))。不推荐在无症状女性中常规进行子宫内膜活检或超声检查。这2种检查在任何女性群体中均未被显示能作为有效的筛查手段。绝大多数他莫昔芬相关的子宫内膜癌患者表现为早期阴道出血。

接受辅助内分泌治疗的患者常因治疗期间发生潮热和抑郁而需接受对症治疗。已有针对文拉法新(venlafaxine)的研究证实该药能有效减少潮热^[292]。最近有研究表明，他莫昔芬治疗期间同时使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)(如帕罗西汀和氟西汀)可以降低血

浆中4-羟-去甲基他莫昔芬 (endoxifen, 他莫昔芬的一种活性代谢物) 的水平^[293, 294]。这些SSRIs能够通过抑制细胞色素P-450酶的一种异构体 (CYP2D6) 干扰他莫昔芬转化为4-羟-去甲基他莫昔芬。然而, SSRIs中的西酞普兰、依他普仑、氟伏沙明、加巴喷丁、舍曲林和文拉法辛对他莫昔芬的代谢影响极小或者没有影响^[237, 295]。如果治疗后无月经的患者考虑应用芳香化酶抑制剂, 应在开始芳香化酶抑制剂治疗前测定雌二醇和促性腺激素的基线水平并在治疗中连续随访^[237] (见[BINV-L 第41页](#))。双侧卵巢切除可以确保治疗后无月经的年轻女性处于绝经状态, 因此较年轻患者在开始芳香化酶抑制剂治疗前可以考虑行此手术。

随访内容还包括评估患者对现行治疗 (如内分泌治疗) 的依从性。治疗依从性差的预测因素包括出现治疗相关的副反应以及患者对规律用药的益处缺乏完全的了解^[296]。专家组建议采用简单的方法来改善患者的依从性, 比如在每次随诊时直接询问用药情况, 简要阐释规律用药的意义以及长期内分泌治疗的重要性 (见[BINV-16 第20页](#))。

有证据显示健康的生活方式可能改善乳腺癌患者的转归。一项嵌套病例对照研究纳入了369例出现第二原发乳腺癌的ER阳性的女性乳腺癌患者, 与734例未出现第二原发乳腺癌的匹配的对照患者进行比较, 结果显示肥胖 (BMI≥30)、吸烟和饮酒与对侧乳腺癌的发生相关^[297]。一项入组1,490例I~III期女性乳腺癌患者的前瞻性研究显示, 无论是否肥胖, 多食蔬菜水果和体育锻炼均与生存率改善相关^[298]。因此, 专家组建议采取积极的生活方式, 保持理想的体重 (BMI 20~25), 以使总体健康状况和乳腺癌转归达到最理想化。

许多接受乳腺癌治疗的年轻女性仍保持绝经前状态, 或恢复到

绝经前状态。对于这些女性, 无论肿瘤的激素受体状态如何, 专家组均反对采用激素避孕法^[299]。推荐采用其他避孕方法; 包括宫内节育器 (IUDs)、屏障法, 对于无将来生育意愿者, 可采用输卵管结扎或配偶行输精管结扎。专家组不推荐在接受内分泌治疗或化疗期间哺乳, 因为可能对婴儿造成不利影响。保乳术后哺乳并非禁忌。但是, 放疗后的乳房可能无法泌乳, 或泌乳不足^[299, 300] (见[BINV-C 第28页](#))。

IV期转移或复发乳腺癌

有转移或复发表现的乳腺癌患者的分期评估检查包括病史、体检、全血细胞计数、血小板计数、肝功能检查、胸片、骨扫描以及对疼痛或骨扫描异常的长骨或承重骨进行的放射学检查, 可考虑腹部CT或MRI扫描, 如可能应对首次复发灶进行活检, 并确定激素受体状况 (ER和PR) 和重新检测HER-2状况, 尤其如果为既往未知、以前检测为阴性或者无扩增的情况。对于根据[NCCN遗传性/家族性高危评估: 乳腺癌与卵巢癌指南](#)被判定为遗传性乳腺癌的高危患者, 推荐进行遗传学咨询。

专家组一般不推荐在评估复发患者时常规使用PET或PET/CT扫描, 除非其他分期方法的结果模棱两可或存有疑问。尽管有一些有限的、多为回顾性研究的证据支持PET/CT扫描对于部分出现复发或者肿瘤转移的患者可通过确定肿瘤的侵犯范围来指导治疗方案的制定^[72, 73, 301, 302], 但专家组仍认为对可疑部位的活检可能提供比PET/CT扫描更多的有助于分期的信息。

单纯局部复发

仅有局部复发的患者可分成3类, 接受了单纯全乳切除术的患者、接受

了全乳切除术加放疗的患者和接受保乳手术的患者（见[BINV-17 第21页](#)）。

一项回顾性研究分析了接受全乳切除和辅助化疗但未接受放疗的乳腺癌患者的复发模式，发现最常见的局部复发部位为胸壁和锁骨上淋巴结区域^[303]。对局部复发患者的治疗推荐支持证据仅来自于对EORTC 10801和丹麦乳腺癌组82TM试验数据的综合分析。该分析在I期和II期患者中比较了保乳治疗和全乳切除术。133例（约占8%）患者以局部复发为首发事件，其中初始治疗为全乳切除和保乳手术的患者大约各占一半。在这133例患者中，全乳切除组局部复发后有51例（76%）可以接受放疗加或不加手术治疗。全乳切除或保乳初始治疗后接受挽救治疗的患者生存无差异，10年生存率均为约50%^[304]。

接受过全乳切除的患者应行局部复发灶切除术（如果不需冒险性手术即可完成的话）加胸壁和锁骨上区域受累区域放疗（如果既往没有接受过胸壁放疗或追加放疗是安全的）。在这种情况下，手术切除的意义在于局限性切除肿块以期获得阴性切缘。对无法切除的胸壁复发灶，如果既往未接受放疗则应给予放疗。保乳手术后局部复发的患者应当接受全乳切除加腋窝淋巴结分期（如果既往没有进行I/II级腋窝淋巴结清扫）。有限的数据显示，在既往接受过保乳手术和前哨淋巴结活检并且出现局部复发的患者中，有80%能够成功进行再次前哨淋巴结活检^[306]。专家组认为对于既往接受保乳手术和前哨淋巴结活检并且出现局部复发的大多数患者，最佳的手术治疗方式是全乳切除联合I/II级腋窝清扫术，但是如果以前的腋窝分期方式仅为前哨淋巴结活检，那么可以考虑以前哨淋巴结活检代替I/II级腋窝淋巴结清扫。

在局部治疗后，这些仅有局部复发的患者应考虑接受有限疗程的

全身化疗或内分泌治疗，方案同辅助化疗章节所列。目前正在进行的BIG 1-01/IBCSG 27-02/NSABP B-37研究正在评价化疗对于接受早期乳腺癌初始治疗后出现孤立性局部和/或区域同侧复发患者的疗效^[306]。专家组强调了对于局部复发患者进行个体化治疗的重要性。

指南考虑将热疗加入局限复发/转移患者的放疗（3类）（见[BINV-17 第21页](#)）。几项前瞻性随机试验比较了放疗与放疗+热疗用于局部晚期/复发肿瘤和原发性乳腺癌胸壁复发患者的疗效^[307, 308]，尽管研究结果存在异质性，近期一项经严格质量控制的系列分析仍证实，放疗+热疗在局部肿瘤缓解和局部肿瘤控制持续时间方面均优于单用放疗^[307]，但总生存率没有差异。给予局部热疗对技术的要求较高，需要专业的人员和设备（如监控温度和处理可能的组织灼伤）。因此，专家组建议热疗的应用应仅限在接受过适当培训、有专业人员和设备的治疗中心开展。增加热疗在专家组中引起了相当的讨论和争议，因而被定为3类推荐。

全身转移

对复发或IV期乳腺癌全身转移的治疗主要以延长生存期、提高生活质量为目的，而非治愈性。因此，应优先选择毒性尽可能小的治疗方案。只要情况允许，毒性较小的内分泌治疗优于细胞毒治疗^[309]。

全身疾病的分层治疗指南

复发或转移性乳腺癌患者首先根据是否存在骨转移（见下述骨转移的支持治疗章节）进行分层。这2类患者再根据肿瘤激素受体和HER-2状态进一步分层（见[BINV-17 第21页](#)）。

骨转移的支持治疗

抑制破骨细胞活性的药物对于乳腺癌骨转移患者以下事件的预防具有重要价值：骨折、需要接受放疗的骨痛、脊髓压迫和高钙血症（骨相关事件；SREs）^[310-312]。双膦酸盐如唑来膦酸或帕米膦酸已作此用途，大量临床试验证据肯定了它们预防SREs的疗效（见下述双膦酸盐章节）。近期，一项在转移性乳腺癌患者中进行的阳性对照随机临床试验达到了其首要研究终点，证明针对RANK配体（介导破骨细胞功能的介质）^[313]的全人源化单克隆抗体地诺单抗在延迟SRE发生时间上与唑来膦酸等效，且达到其次要研究终点即地诺单抗优于唑来膦酸^[312]。表明地诺单抗在预防SREs方面至少与唑来膦酸等效。目前尚无研究证明双膦酸盐或地诺单抗可影响转移性乳腺癌患者的总生存期。

双膦酸盐和地诺单抗可引起下颌骨坏死。已发现基线时口腔健康状况不佳或治疗过程中需要进行牙科操作是下颌骨坏死的危险因素。因此，建议在接受静脉双膦酸盐或地诺单抗治疗前进行预防口腔学的牙科检查，如果可能，治疗过程中应避免进行牙科操作。增加下颌骨坏死风险的其他因素包括化疗、使用糖皮质激素以及口腔卫生差合并牙周疾病和牙周脓肿^[314]。

转移灶的影像学确认手段包括X线、CT或MRI；骨转移患者在开始静脉双膦酸盐及皮下地诺单抗治疗前，应先检测血钙、血肌酐、血磷及血镁水平。反复检测血钙、磷、镁是妥善的做法，因之前曾有低血磷和低血钙的报道。

双膦酸盐

有骨转移特别是溶骨性转移的患者，如果预期生存期≥3个月且肌酐

水平<3.0 mg/dL，可接受双膦酸盐（如帕米膦酸或唑来膦酸）联合枸橼酸钙和维生素D治疗（1类）^[311, 315-320]。双膦酸盐可在化疗或内分泌治疗的基础上使用。对溶骨性乳腺癌转移患者，唑来膦酸可能优于帕米膦酸^[321, 322]。

有大量随机试验数据支持双膦酸盐用于骨转移患者。随机临床试验数据包括美国应用唑来膦酸和帕米膦酸和欧洲国家应用伊班膦酸和氯膦酸的结果^[318, 320, 322-327]。对于骨转移患者，双膦酸盐可减少骨相关事件、骨折以及需要放疗或手术治疗骨痛的情况。

双膦酸盐治疗骨转移属于姑息性治疗。接受双膦酸盐治疗患者的总生存率没有改变。数据显示，唑来膦酸或帕米膦酸可按每3~5周一次的方案与抗肿瘤治疗（如内分泌治疗、化疗或生物治疗）联合使用。双膦酸盐治疗需同时补钙及维生素D，剂量分别为钙1,200~1,500 mg/d、维生素D3 400~800 IU/d。美国的推荐药物及用法为帕米膦酸90 mg静脉给药，时间大于2小时，或唑来膦酸4 mg静脉给药，时间大于15分钟。最初的研究采用的治疗持续时间为至多24个月，但提示治疗时间可以超过24个月的长期安全性数据很有限^[325, 327, 328]。双膦酸盐的肾毒性风险要求每次用药前监测血肌酐水平，如肾功能下降需减量或停药。目前的研究支持接受至多2年的双膦酸盐治疗。延长使用时间可能增加获益，但还未经临床试验的证实。

最近报道了下颌骨坏死为双膦酸盐治疗不良反应之一。一项对16,000例癌症患者进行的回顾分析证明，静脉使用双膦酸盐时下颌或面部骨骼手术、被诊断为下颌骨炎性病变或骨髓炎的风险增加。绝对风险为每100例患者可观察到5.48例该事件，且风险随剂量的累积而增加^[329]。

地诺单抗

根据一项比较地诺单抗和唑来膦酸的对照随机临床试验的阳性结果，适合接受双膦酸盐治疗的乳腺癌骨转移患者也可考虑接受地诺单抗治疗^[312]。所有入组患者均推荐补充维生素D和钙。试验组接受地诺单抗120 mg皮下注射，每4周1次，以及安慰剂静脉给药；对照组接受唑来膦酸4 mg静脉给药，每4周1次，以及安慰剂皮下注射。该研究的首要终点为非劣效性，结果显示与唑来膦酸相比，地诺单抗可显著延长至首发SRE时间达18%（HR, 0.82; 95% CI, 0.71~0.95; 非劣效性检验 $P<0.001$ ，优效性检验 $P=0.01$ ）。至进展时间及总生存期均无显著差异。两组包括下颌骨坏死发生率在内的不良事件谱相似，地诺单抗治疗组肾脏毒性及急性期不良事件发生率更低。应用地诺单抗的长期风险还不清楚，其最佳的治疗持续时间也不明确。

内分泌治疗

肿瘤为ER和/或PR阳性的复发或转移性乳腺癌患者是内分泌治疗的合适使用者（见[BINV-18 22页](#)）。对于既往接受过抗雌激素治疗并且距抗雌激素治疗1年以内的绝经后患者，有证据支持选择性芳香化酶抑制剂是针对复发乳腺癌的首选一线治疗^[330, 331]。对没有接受过抗雌激素治疗或距既往抗雌激素治疗1年以上的绝经后妇女，芳香化酶抑制剂的疗效似乎也优于他莫昔芬，尽管差异不大^[332-335]。最近一篇Cochrane综述也指出芳香化酶抑制剂同其他内分泌治疗相比存在生存优势，尽管优势较小^[336]。一项比较他莫昔芬和依西美坦一线内分泌治疗绝经后转移性乳腺癌患者的III期随机试验显示，两组患者的无进展生存和总生存均无显著差异^[334]。因此，在这种情况下他莫昔芬和芳香化酶抑制剂都是合适的选择。

对于绝经后的距既往抗雌激素治疗1年以内的抗雌激素经治患者，首选二线治疗方案是通过外科或放疗切除/抑制卵巢，或应用促黄体生成素释放激素（LHRH）拮抗剂和内分泌治疗联用。对未接受抗雌激素治疗的绝经前患者，初始治疗为单用抗雌激素药，或卵巢抑制或去势后进行和绝经后患者一样的内分泌治疗^[337]（见[BINV-18 第22页](#)）。

仅少数研究证明将曲妥珠单抗或拉帕替尼加入到芳香化酶抑制剂联合治疗绝经后激素受体阳性转移性乳腺癌患者可获得无进展生存方面的优势^[338, 339]。

许多绝经前及绝经后的激素反应型乳腺癌患者在疾病进展时序贯接受内分泌治疗有获益。因此，那些接受内分泌治疗后获得肿瘤缩小或疾病长期稳定（临床获益）的乳腺癌患者在疾病进展时应接受附加的内分泌治疗（见[BINV-21 第25页](#)）。用于二线和序贯治疗的附加内分泌治疗方案被列于内分泌治疗部分（见[BINV-M 第42页](#)）。抗雌激素药物氟维司群是激素受体阳性、抗雌激素或芳香化酶抑制剂经治转移性乳腺癌患者的选择用药之一。氟维司群并没有他莫昔芬对抗雌激素的活性，其单药每月臀部肌注方案有很好的耐受性。对于在既往的他莫昔芬治疗中疾病进展的患者，氟维司群至少与阿那曲唑一样有效^[340, 341]。对这些研究进行的二次分析显示，氟维司群的缓解持续时间更长^[342]。一项关于使用芳香化酶抑制剂后发生疾病进展的绝经后乳腺癌患者使用氟维司群的II期研究显示，部分缓解率为14.3%，另有20.8%的患者达到至少6个月的疾病稳定^[343]。此外，在一项关于先前非甾体芳香化酶抑制治疗中疾病进展的激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌患者的III期试验中观察到，依西美坦和氟维司群的临床获益率相当（32.2% vs 31.5%; $P=0.853$ ）^[344]。在该研究中，氟维司群的给药方案为500 mg的负荷剂量，之后第14、28天

给予250 mg，然后每月给予250 mg。药代动力学分析显示，该方案达到稳态血药浓度的时间早于使用FDA所批准的标准剂量方案250 mg每月的达稳态时间^[345]。专家组认为无论是该研究中所采用的负荷剂量方案还是FDA所批准的方案都是氟维司群的合理用药方案。

绝经后患者的内分泌治疗包括：选择性非甾体芳香化酶抑制剂（阿那曲唑和来曲唑）、甾体类芳香化酶灭活剂（依西美坦）、单纯的抗雌激素药物（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）。对于绝经前妇女，治疗包括LHRH 激动剂（戈舍瑞林和luprolide）、外科或放射性卵巢切除、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）。对于二线内分泌治疗之后的内分泌治疗最佳顺序，尚缺乏高水平的证据供参考。

内分泌治疗对于ER和PR状态为阴性的肿瘤也可能有效，特别是对原发肿瘤和位于软组织肿瘤和/或以骨转移为主的肿瘤^[346-348]。内分泌治疗的毒性相对较低。此外，肿瘤的ER和PR状态为假阴性的情况并不少见且原发灶与转移灶的激素受体情况也可能不同。专家组建议开展一项关于内分泌治疗用于激素受体阴性或激素受体阳性但内分泌治疗耐药、且转移灶仅局限于骨或软组织或无症状的内脏转移患者，不考虑肿瘤的HER-2状态（见[BINV-19 第23页](#)；[BINV-20 第24页](#)）。

细胞毒化疗

激素受体阴性、转移灶并不仅局限于骨或软组织、或伴有症状的内脏转移、或激素受体阳性但对内分泌治疗耐药的患者应接受化疗（见[BINV-19 第23页](#)、[BINV-20 第24页](#)）。在指南的治疗流程中列出了各种适合的化疗方案（见[BINV-N 第43~49页](#)）。与单药化疗相比，联合化疗

通常有更好的客观缓解率和至进展时间。然而联合化疗的毒性较大且生存获益很小^[349-352]。此外，序贯使用单药能降低患者需要减小剂量的可能性。因此，专家组几乎没有发现支持联合化疗优于单药序贯化疗的强有力证据。标准的临床治疗为应用一线治疗方案直至疾病进展。在疾病进展前，副反应有可能导致化疗药物减量或中断。有限的资料显示，持续化疗相对于短期化疗更能延长无进展生存期^[353, 354]。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需权衡持续化疗对总体生活质量的不利影响。

[BINV-N 第43~49页](#)中列出了专家组推荐的用于肿瘤转移患者的细胞毒化疗单药和联合方案。在综合考虑药效、毒副作用和用药方案的基础上，单药被划分为首选单药和其他单药。同样，联合方案也做了类似分类。

首选化疗方案包括单药序贯化疗或联合化疗。专家组推荐的首选一线单药包括：蒽环类——多柔比星、表柔比星、聚乙二醇脂质体多柔比星；紫杉类——紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合紫杉醇；抗代谢药——卡培他滨和吉西他滨；以及非紫杉类微管形成抑制剂——艾日布林和长春瑞滨。专家组推荐的一线联合化疗方案包括：环磷酰胺、多柔比星和氟尿嘧啶（FAC/CAF）；氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺（FEC）；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、氟尿嘧啶（CMF）；多西他赛联合卡培他滨；吉西他滨联合紫杉醇。其他有效的单药还包括环磷酰胺、顺铂、口服依托泊苷（2B类）、长春花碱、米托蒽醌和氟尿嘧啶持续静脉给药方案。与内分泌治疗一样，在化疗后经常观察到肿瘤有所缓解，这也支持了单药序贯化疗和联合化疗的应用。本版指南列出了转移性乳腺癌的这些单药和联合化疗方案的药物剂量和给药方案（见

[BINV-N 第43~49页](#)。

近期一系列临床试验试图明确抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的人源化单克隆抗体贝伐珠单抗在转移性乳腺癌患者治疗中的作用。E2100 研究对 722 例复发或转移女性乳腺癌患者进行随机分组，接受紫杉醇一线化疗联合或不联合贝伐珠单抗^[355]。该试验证实，贝伐珠单抗与紫杉醇联合治疗的无病生存期优于紫杉醇单药治疗 (11.8 个月 vs 5.9 个月；风险比 0.60； $P < 0.001$)。一项类似研究 [安维汀和多西他赛 (AVADO)]^[356] 入组 736 例患者，随机分组接受多西他赛联合贝伐珠单抗或多西他赛联合安慰剂治疗。结果显示贝伐珠单抗组的 PFS 也显著延长 (10.1 个月 vs 8.2 个月；风险比 0.77； $P = 0.006$)。另一项研究 RIBBON-1 比较了贝伐珠单抗联合卡培他滨、或多西他赛、或白蛋白结合紫杉醇、或 FEC/CAF/AC/EC 与单用以上化疗的疗效。结果显示贝伐珠单抗联合卡培他滨 (8.6 个月 vs 5.7 个月；风险比 0.688； $P = 0.0002$) 和紫杉类或蒽环类药物 (9.2 个月 vs 8.0 个月；风险比 0.644； $P < 0.0001$) 的 PFS 显著延长^[357]。

无论是对以上 3 项研究进行单独分析还是对其汇总进行荟萃分析^[358]，均未证明贝伐珠单抗可延长总生存期或改善生活质量。贝伐珠单抗可一定程度延长 PFS，与紫杉醇联合时似乎 PFS 获益最大，见递交 FDA 的尚未发表的分析报告^[359]。

艾日布林是一种非紫杉类微管抑制剂，2010 年 11 月由 FDA 批准治疗复发转移以后接受过至少 2 种化疗方案的转移性乳腺癌患者，之前在辅助治疗或转移性疾病的治疗过程中应已使用过一种蒽环类和一种紫杉类药物。一项 III 期研究在接受过多种方案治疗的转移性乳腺癌患者中比较了艾日布林和医生所选择的治疗方案，结果显示艾日布林组的总生存期延长约

2.5 个月 (风险比 0.81；95% CI, 0.66~0.99； $P = 0.041$)。两组的至进展时间无差异 (风险比 0.87；95% CI, 0.71~1.05； $P = 0.14$)^[360]。但艾日布林尚未在中国上市，而且中国专家认为该药的循证证据不足，因此中国指南目前不推荐。※

连续 3 种化疗方案无反应或东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态评分 ≥ 3 是仅给予最佳支持治疗的指征。这里的化疗方案无反应是指使用化疗方案后甚至未获得边缘性的缓解。在化疗后获得缓解再出现病情进展则不属于对治疗无反应。

转移性乳腺癌患者经常会出现一些解剖学上较为局限的问题，这些问题可通过局部放疗、手术或局部化疗 (如髓内注射氮甲喋呤治疗脑膜内肿瘤扩散) 来处理。

HER-2 靶向治疗

HER-2 阳性患者可从曲妥珠单抗治疗中获益，无论是单药使用还是与某些化疗药物联合，对蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗耐药的患者可从卡培他滨联合拉帕替尼的治疗中获益 ([BINV-20 第24页](#))。专家组建议对 HER-2 状态经 FISH 证实或 IHC 结果为 3+ 的患者给予曲妥珠单抗治疗。指南给出了 HER-2 检测的相关建议 (见 [BINV-A 第26页](#))。HER-2 IHC 染色结果为 0 或 1+ 以及 FISH 检测无基因扩增的患者接受 HER-2 靶向治疗的缓解率很低，不适合接受曲妥珠单抗或拉帕替尼^[365]。对 HER-2 FISH 和 IHC 检测进行充分的标准化和验证是值得关注的问题，有数据显示，假阳性结果很常见^[21, 23, 26, 27, 366]。已公布了关于 HER-2 检测的建议^[26, 27]。

对于 HER-2 阳性并且激素受体阴性的转移或复发乳腺癌患者，推荐一线使用曲妥珠单抗联合某些化疗药^[187]或单药方案^[186, 188] (见 [BINV-N](#)

第43~49页)。已有随机试验证实,将曲妥珠单抗加入其他包括紫杉醇联合或不联合卡铂^[187, 365, 367, 368]、多西他赛^[367]、长春瑞滨^[367]等方案或作为单药^[188]用于HER-2阳性患者能受益。另外,曲妥珠单抗联合卡培他滨在这类患者中也是一种有效的含曲妥珠单抗一线方案^[369, 370]。对于激素受体阳性、HER-2阳性的患者,根据上述大部分研究,专家组建议首先使用内分泌治疗。专家组认为,对于接受曲妥珠单抗联合多柔比星/环磷酰胺治疗的患者,27%的心功能不全发生率明显太高,因此该联合方案不宜在前瞻性临床研究范围之外应用^[187, 370, 371]。

专家组推荐经一线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应继续阻滞HER-2通路。该建议也适用于那些先前接受了含曲妥珠单抗辅助治疗但被新近诊断为转移性HER-2阳性乳腺癌的患者。最新的几项研究证实对于接受含曲妥珠单抗方案后疾病进展的患者,继续使用曲妥珠单抗治疗仍有获益^[372, 374]。然而,对于疾病已经得到长期控制的患者,曲妥珠单抗的最佳用药持续时间目前尚不明确。卡培他滨联合拉帕替尼也是含曲妥珠单抗方案治疗后疾病进展HER-2阳性患者的治疗选择之一。一项III期研究在曲妥珠单抗耐药、之前在转移癌治疗或辅助治疗时使用过蒽环类和紫杉类的晚期或转移性乳腺癌患者中比较了卡培他滨联合拉帕替尼与单用卡培他滨的疗效^[375]。结果联合治疗组较单用卡培他滨组的至疾病进展时间增加(8.4个月 vs 4.4个月; 风险比0.49; 95% CI, 0.34~0.71; $P<0.001$)。另一项在转移性乳腺癌女性患者中进行的显示,对于HER-2阳性的亚组患者,拉帕替尼联合来曲唑组的无进展生存期显著长于来曲唑单药组(来曲唑-安慰剂组3个月 vs 来曲唑-拉帕替尼组8.2个月; HR=0.71, 95% CI, 0.53~0.96, $P=0.019$)^[338]。另外,在一项关于已经过多重治疗、且在先前接受曲妥珠单抗治疗中发生疾病进展的转移性乳腺癌的随机III期试验中,拉帕替尼联合曲妥珠单抗相对单

药拉帕替尼将至疾病进展时间从8.1周延长到12周($P=0.008$)^[376, 377]。本版指南列出了关于转移性乳腺癌治疗的以下方案的剂量和给药方案:具有代表性的与曲妥珠单抗或拉帕替尼联用的化疗单药和联合化疗方案,以及拉帕替尼联合曲妥珠单抗方案(见BINV-N 第43~49页)。由于缺乏相关数据,专家组并不推荐在曲妥珠单抗联合拉帕替尼方案中添加化疗。尚不明确HER-2靶向治疗用于肿瘤长期控制的最佳持续时间。

手术

NCCN专家组所推荐的用于转移性乳腺癌与原发性肿瘤未经治疗患者的治疗为全身治疗,对于需要缓解症状或避免即将发生的如皮肤溃疡、出血、真菌感染和疼痛并发症的患者,可以考虑在全身治疗后行相应手术^[378]。通常手术只有在局部肿瘤可以被完整切除且其他部位的病变不会在短期内威胁生命的情况下才可进行。放疗可以作为手术的替代方案。这样的手术通常需要乳腺外科医生与整形外科医生合作以获得最好的肿瘤控制与创口愈合。

最近的回顾性研究显示某些转移性癌患者接受乳腺内肿瘤的完整切除可能有潜在生存获益^[379-382]。但这些试验中都存在明显的患者选择偏倚,这可能会影响试验结果^[383, 384]。但是,专家组意识到需要克服选择偏倚进行随机临床试验来明确IV期患者接受局部治疗的风险和获益。应鼓励患者入组类似临床试验。

特殊情况

Paget's病

乳腺Paget's病是乳腺癌的一种少见形式,表现为乳头乳晕复合体

(NAC) 表皮出现肿瘤细胞^[385]。其最常见的症状为乳晕湿疹、出血、溃疡和乳头瘙痒。由于疾病罕见以及易与其他皮肤疾病混淆, 诊断经常延误。80%~90%的患者伴有乳腺其他部位的肿瘤^[386-388]。伴发的肿瘤不一定发生在NAC附近, 可以为DCIS或浸润癌。

临床表现疑为Paget's病的患者需要进行完整的病史采集和体格检查和诊断性乳腺影像学检查(见[PAGET-1 第52页](#))。任何通过影像学或体检发现的乳腺病变应当按照[NCCN乳腺筛查和诊断指南](#)进行评估。应当对乳头乳晕复合体的皮肤进行全层表皮外科活检, 且必须至少包含一部分临床受累的NAC。如果NAC活检显示Paget's病, 推荐使用乳腺MRI以确定肿瘤的范围并发现其他病灶(见[PAGET-2 第53页](#); [BINV-B 第27页](#))^[388, 389]。

对于Paget's病的局部治疗尚无1类共识。全身治疗要根据所有部位肿瘤病变的分期和生物学特征进行, 可参考相应分期的乳腺癌治疗指南。

Paget's病的传统治疗方法是全乳切除加腋窝淋巴结清扫。无论患者是否合并有伴发的乳腺癌, 全乳切除仍是适当的治疗选择^[387]。最近的数据显示, 在获得阴性切缘的条件下切除所有乳腺癌病灶加NAC的保乳手术联合术后全乳放疗可以达到满意的局部控制率^[390-394]。无论是否有伴发肿瘤, 保乳性NAC切除加术后放疗的同侧乳癌复发率与典型的浸润性癌或原位癌在保乳手术联合术后放疗的复发率相似。

对于无伴发肿瘤(即无可触及的肿块或影像学异常)的Paget's病, 推荐给予切除全部NAC并保证其下乳腺组织切缘为阴性的保乳手术。

如乳腺其他部位出现伴发肿瘤, 应在确保阴性切缘的情况下切除NAC并按保乳手术的标准切除周边的肿瘤并获得阴性切缘。没有必要把NAC和外周肿瘤包含在同一标本中或以单一切口切除。全乳切除仍然是合适的治疗选择(见[PAGET-2 第53页](#))。

如果Paget's病伴随DCIS的患者经临床检查、影像学评价和受累NAC全层皮肤活检后未发现浸润性癌的证据, 在保乳治疗时可不必须进行腋窝淋巴结分期。如果伴随浸润性乳腺癌而需接受保乳手术治疗, 应参照“外科腋窝分期指南”(见[BINV-D 第29页](#))进行腋窝手术。对将接受全乳切除的患者, 建议对伴有浸润性癌的患者行腋窝分期, 而伴DCIS却无浸润性癌证据的患者也可考虑腋窝分期, 因为对手术标本的最终病理检测结果可能为浸润性肿瘤, 而全乳切除会使随后的前哨淋巴结活检无法进行。2项回顾性研究提供证据显示Paget's病患者的前哨淋巴结检出有很高的准确性^[395, 396]。接受保乳手术的患者应接受全乳放疗。如果伴有浸润性乳腺癌并出现淋巴结受累, 应当将照射野扩大到区域淋巴结, 就如[BINV-2 第6页](#)中各类乳腺癌的治疗一样。如果可行, 应当对已切除的NAC的区域和所有伴发肿瘤切除区域行推量照射。

伴发浸润性肿瘤的患者发生远处转移的风险很高。应根据肿瘤分期给予全身辅助治疗。无伴发肿瘤且接受保乳手术的Paget's病患者或伴发DCIS的Paget's病患者应考虑他莫昔芬治疗以降低风险。伴发浸润性乳腺癌的患者应根据疾病分期和激素受体状况接受相应的全身辅助治疗, 见[BINV-4 第8页](#)至[BINV-9 第13页](#)。

乳腺分叶状肿瘤(亦称叶状肿瘤、分叶状囊性肉瘤)

乳腺分叶状肿瘤是少见的肿瘤, 由基质和上皮两种成分组成^[397]。

分叶状肿瘤包括良性、交界性和恶性等亚型，但关于分型标准或生物学行为的预测还没有统一的意见^[398]。分叶状肿瘤的分型对复发风险的影响不如肿瘤切除手术的阴性切缘重要。分叶状肿瘤很少能在切除性活检/肿块切除前诊断。分叶状肿瘤患者的年龄分布比纤维腺瘤患者年长，比导管浸润癌和小叶癌患者年轻，平均年龄为40多岁^[399]。分叶状肿瘤经常快速生长，通常为无痛性。在超声检查和乳腺摄片中，分叶状肿瘤通常表现为纤维腺瘤，即使细针穿刺细胞学检查或空芯针活检也不能可靠地将其与纤维腺瘤区分^[399]。因此对于临床上较大或迅速生长的纤维腺瘤，应考虑切除活检从病理上排除分叶状肿瘤。患有Li-Fraumeni综合征的患者（TP53种系突变，见[NCCN遗传性/家族性高危评估指南](#)）罹患分叶状乳腺肿瘤的风险增高^[400]。分叶状肿瘤的局部复发是最常见的复发形式。最常见的远处转移发生在肺，可以为实性结节或薄壁空腔病灶。

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。肿块切除或部分乳腺切除是首选的手术治疗方式。只有当肿块切除或部分乳腺切除不能获得阴性切缘时才有必要行全乳切除^[401]（见[PHYLL-1 第50页](#)）。由于分叶状肿瘤很少转移到腋窝淋巴结，外科腋窝分期或腋窝淋巴结清扫并非必需，除非临床检查或病理检测发现淋巴结病变^[402]。出现局部复发的患者应接受复发灶切除并且阴性切缘要宽（见[PHYLL-2 第51页](#)）。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，但该推荐存在争议（2B类）^[403]。

虽然大多数分叶状肿瘤的上皮成分存在ER阳性（58%）和/或PR阳性（75%）^[404]，但内分泌治疗在分叶状乳腺癌中的作用并未得到证实。同样，没有证据显示辅助细胞毒化疗能够降低复发率或死亡率。对于少数

出现全身复发（通常在肺）的患者，治疗应参照[NCCN软组织肉瘤临床指南](#)。

炎性乳腺癌

炎性乳腺癌（IBC）是一类罕见的、侵袭性的乳腺癌，在美国约占所有乳腺癌的1%~6%^[436, 437]。IBC的临床诊断需要满足以下特征：乳腺1/3或以上面积皮肤的充血水肿（橘皮征），且充血区有明显可触及的边界。

《AJCC癌症分期手册》第7版根据淋巴结受累情况和是否有远处转移将IBC的分期定为IIIB、IIIC或IV期。IBC的原发病灶被定为T4d，即使乳腺没有明显的包块。影像学检查可以观察到皮肤增厚，部分病例还可能看到深部的肿块。虽然命名中使用了“炎性”这个词，IBC的临床表现实为肿瘤栓子堵塞了真皮淋巴管而造成。虽然需要活检以评估乳腺中肿瘤的存在情况及真皮淋巴管内病变，IBC的诊断可基于其临床表现，真皮淋巴管内病变并非诊断之必需，也不足以诊断该病^[5, 438]。需与之鉴别的疾病包括乳房蜂窝织炎和乳腺炎。

过去，IBC常被归于局部晚期乳腺癌中。越来越多的证据显示，与非IBC的局部晚期乳腺癌相比，IBC为HER-2阳性和激素受体阴性的可能性更大^[439, 440]，预后也更差^[441, 442] [如IBC和非IBC的5年DFS分别为35%和50%（ $P=0.020$ ）^[443]]，发病时的年龄也更轻^[444]。专家组表明需要进行关于IBC遗传特征的研究以更清晰地将IBC作为一大独立肿瘤进行定义并优化治疗措施^[445, 446]。不过，当前的证据已足以以为IBC患者的分期检查和治疗制定单独的指南（见[IBC-1 第54页](#)）。

临床/病理诊断为IBC且无远处转移的患者（分期为T4d，N0~N3，M0）需进行全面的分期评估。建议的评估项目包括完整的病史、体格检

查、全血细胞计数和血小板计数。对远处转移的检查包括肝功能检查、骨扫描（2B类）和胸部、腹部与盆腔CT（2B类，如有胸部症状，胸部CT为2A类）。对局部病灶范围的评估采用双侧乳腺X线摄片，必要时加用超声。乳腺MRI为备选检查。还应进行病理检查及在化疗前确定激素受体状态和HER-2状态。对于根据[NCCN遗传性/家族性高危评估：乳腺癌与卵巢癌指南](#)被判定为遗传性乳腺癌的高危患者，推荐进行遗传学咨询。PET/CT扫描也包括在其他备选检查方法中（2B类）。专家组认为在标准影像学检查方法的结果模棱两可或存有疑问时最适于使用PET/CT扫描。但是，关于PET/CT扫描可以结合标准的影像学检查用于炎性乳腺癌患者确有一些有限的证据，因为此类患者的区域淋巴结受累风险和疾病远处转移风险较高^[72, 73, 447, 448]，然而在可能的条件下，对于通过PET/CT扫描或者其他影像学检查方法发现的模棱两可或可疑的部位应当进行活检以明确是否为IV期疾病。

IBC的治疗应采取联合方案的模式^[436]。一项回顾性分析比较了术前化疗联合全乳切除与单纯术前化疗治疗IBC的效果，结果显示联合治疗可获得更低的局部复发率和更长的疾病特异性生存期^[449]。一项关于M. D. Anderson癌症中心20多年来IBC患者的回顾性分析显示，以多柔比星为基础的化疗继以局部治疗（如放疗或全乳切除或两者合用）加后续化疗可获得28%的15年无病生存率^[450]。其他支持以蒽环类为基础的术前化疗的证据来自唯一的一项针对IBC患者的随机临床试验。在该研究中，采用以表柔比星/环磷酰胺为基础的初始治疗可获得44%的5年生存率^[451]。最近一项回顾性研究显示在蒽环类为基础的方案中增加一种紫杉类药物可改善ER阴性IBC患者的PFS和总生存期^[452]。最近还有一项系统回顾分析发现术前治疗的强度似乎和病理完全缓解相关^[453]。

我们早已知道，IBC患者接受手术作为初始治疗的预后非常差^[454]。IBC患者采用保乳手术治疗的美观效果非常差，而且有限的数据提示，保乳手术的局部复发率可能高于全乳切除。

专家组推荐，将以蒽环类为基础、联合或不联合紫杉类的术前化疗作为IBC患者的初始治疗（见[IBC-1 第54页](#)）。HER-2阳性患者推荐在其化疗方案中增加曲妥珠单抗。经临床/病理确诊的IBC在化疗前不应接受手术。术前化疗有缓解的患者应接受全乳切除加腋窝淋巴结清扫；不建议行保乳手术。应在手术后完成所有预先计划的化疗，激素受体阳性患者随后继以内分泌治疗。如IBC为HER-2阳性，建议完成1年的曲妥珠单抗治疗。最后，在完成全部的化疗后，建议行全乳切除术后胸壁和局部淋巴结放疗（见[IBC-1 第54页](#)）。术前化疗无缓解的患者不建议接受全乳切除术，对这类患者应考虑尝试其他全身化疗和/或术前放疗，二线治疗缓解的患者可接受全乳切除和上述后续治疗。IV期或复发IBC应按复发/IV期肿瘤治疗指南进行治疗（[BINV-16 第20页](#)至[BINV-21 第25页](#)）。

腋窝乳腺癌

源于隐匿性乳腺癌的腋窝转移占乳腺癌的3%~5%。对于这类患者的治疗建议仅来自有限的且纳入患者并不多的回顾性研究^[455-457]（详见参考文献）。尽管这些原发肿瘤不明、但有腋窝转移患者的常规治疗包括乳腺切除术与腋窝淋巴结清扫，但也有部分患者通过腋窝淋巴结清扫与放疗而获得成功^[456, 457]。

有证据表明乳腺MRI可协助寻找隐匿的乳腺癌病灶并帮助筛选可以从乳腺切除术获益的患者。例如，在一项包括40例经腋窝活检证实为

乳腺癌、而乳腺摄片结果阴性或不确定患者的研究中，MRI可发现其中70%患者的原发病灶^[456]。另外，7例乳腺MRI结果阴性患者在接受腋窝淋巴结清扫加全乳放疗后，中位随访19个月时未发现局部复发。

[NCCN隐匿性原发乳腺癌指南](#)提供了对那些发现腋窝可疑肿块但缺乏原发肿瘤证据患者的诊断与初步诊疗推荐。（值得注意的这些患者中包括一小部分原发肿瘤位于腋窝乳腺尾部的患者）。该指南也提供了其他的诊疗意见，包括对缺乏原发灶证据的腺癌（或其他非特定类型肿瘤）患者行胸腹部CT检查以检测是否存在远处转移；特别推荐行乳腺MRI和超声检查。也应进行腋窝超声检查。

MRI结果阳性的患者应接受超声或MRI引导下的活检以进一步评估肿瘤，并根据肿瘤的临床分期接受相应治疗。MRI结果阴性的患者推荐基于淋巴结状况进行治疗。对于T0N1M0的患者，可选的治疗包括乳腺切除术+腋窝淋巴结清扫、或腋窝淋巴结清扫+全乳放疗联合或不联合淋巴结放疗（见[BINV-D 第29页](#)）。全身化疗、内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗均可参照II期或III期患者的治疗推荐进行（见[BINV-4 第8页](#)）。新辅助化疗、曲妥珠单抗及内分泌治疗可被考虑用于T0N2~3M0期患者并在治疗后接受腋窝清扫+全乳切除术，这与局部晚期患者的治疗推荐（[BINV-15 第19页](#)）一样。

总结

对非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗方案复杂多变。在许多情况下，患者和医生有责任共同对备选方案进行探讨并从中选择最适合的治疗方法。

除了极少数例外，本指南的评估、治疗和随访建议都依据过去和当前的临床试验的结果。然而，还没有一种临床治疗能达到治疗效果最大化或毒性最小、对外观损伤最小的境界。因此，患者/医生参与到前瞻性临床研究中来不仅可以使患者得到当前最佳的治疗，而且也能为提高未来患者的治疗效果做出贡献。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>.
2. 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>.
3. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10547390>.
4. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965932>.
5. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. New York: Springer; 2010.
6. White J, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:893-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569588>.
7. Wilkinson NW, Shahryarinejad A, Winston JS, et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg* 2003;196:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517547>.
8. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504686>.
9. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems.

- J Clin Pathol* 2000;53:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767828>.
10. Rudiger T, Hofler H, Kreipe HH, et al. Quality assurance in immunohistochemistry: results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. *Am J Surg Pathol* 2002;26:873-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131154>.
11. 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 6:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.
12. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-2795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404251>.
13. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol* 2000;53:374-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889820>.
14. DAKO HercepTest® [Package Insert] Carpinteria, Calif: DAKO Corp;2004.
15. Pathway® HER2 [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc.;2004.
16. INFORM® HER2/neu gene detection system [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc.;2001.
17. Pathvysion® HER2/neu method [Package Insert]. Downers Grove, Ill. Vysis, Inc.;2001.
18. HER2 FISH pharmDx™ Kit [Package Insert]. Dako Denmark A/S,

Glostrup, Denmark;2005.

19. SPOT-Light® HER2 CISH kit [Package Insert], Camarillo, CA, Invitrogen Corp.;2008.

20. Dybdal N, Leiberman G, Anderson S, et al. Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:3-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184453>.

21. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:852-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048273>.

22. Paik S, Tan-Chiu E, Bryant J, al. e. Successful quality assurance program for HER2 testing in the NSABP trial for Herceptin [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl):Abstract S31. Available at:

23. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3032-3038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809727>.

24. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001;19:2714-2721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352964>.

25. Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2005;11:6598-6607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16166438>.

26. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, et al. HER2 testing in breast

cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4 Suppl 3:1-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813731>.

27. 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>.

28. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379069>.

29. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040279>.

30. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991;15:209-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847606>.

31. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1133-1143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463092>.

32. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE, Jr. . Breast carcinoma. Risk and detection. *Diseases of the Breast* (ed 2nd). Philadelphia: WB Saunders; 1981.

33. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. *Am Surg* 1990;56:428-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2164336>.

34. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534-5541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110014>.

35. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the

management of lobular neoplasia. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:511-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687097>.

36. 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>.

37. 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>.

38. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006;295:2727-2741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754727>.

39. 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>.

40. 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>.

41. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. Int J Radiat

Oncol Biol Phys 2005;63:1514-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005576>.

42. 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>.

43. 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: randomized controlled trial. Lancet 2003;362:95-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.

44. 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>.

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. 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>.

52. 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>.

53. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? Ann Surg Oncol 2007;14:2202-2208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534687>.

54. 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>.

55. 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>.

56. 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>.

57. Waddell BE, Stomper PC, DeFazio JL, et al. Postexcision mammography is indicated after resection of ductal carcinoma-in-situ of the breast. Ann Surg Oncol 2000;7:665-668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034243>.

58. 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>.

59. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993-2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376613>.

60. 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.

61. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. Lehman CD, DeMartini W, Anderson BO, Edge SB. Indications for breast MRI in the patient with newly diagnosed breast cancer. J Natl Compr Canc Netw

2009;7:193-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200417>.

65. 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>.

66. 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>.

67. Baseline Staging Tests in Primary Breast Cancer: Practice Guideline Report # 1-14: Members of the Breast Cancer Disease Site Group. 2003. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc1-14f.pdf>. Accessed December 06, 2010

68. 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>.

69. Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18):Abstract 530. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/530.

70. Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET/CT for initial staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstract 558. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/558.

71. 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>.

72. 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>.

73. 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>.

74. 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>.

75. 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>.

76. 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>.

77. 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>.

78. 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>.

79. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353:64-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000356>.

80. 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>.
81. 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>.
82. 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>.
83. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393820>.
84. 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>.
85. Pignol J, Olivotto I, Rakovitch E, et al. Plenary 1: Phase III Randomized Study of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Standard Wedging Technique for Adjuvant Breast Radiotherapy[Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(Suppl 1):S1. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7X-4M3HN2Y-G/2/884fa5eebd14ea7b80e38fc3ea39664c>.
86. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165639>.
87. 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>.
88. 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>.
89. Jones H, Antonini N, Colette L, et al. The Impact of Boost Dose and Margins on the Local Recurrence Rate in Breast Conserving Therapy: Results From the EORTC Boost-No Boost Trial [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(Suppl 1):Plenary 4, S2-S3. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7X-4PS4X0B-J/2/7d5dbc43cc2c8a8e18450de19bc8ecc4>.
90. 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>.
91. 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>.
92. Pierce LJ, Griffith KA, Buys S, et al. Outcomes following breast conservation versus mastectomy in BRCA1/2 carriers with early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 536. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/536.
93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.

96. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. J Natl Compr Canc Netw 2005;3:301-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002002>.

97. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545784>.

98. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, et al. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. Cancer 2010;116:4677-4685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602483>.

99. Vicini F, Arthur D, Wazer D, et al. Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel Guidelines on the Use of Accelerated Partial Breast Irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510540>.

100. Recht A. Contralateral Prophylactic Mastectomy: Caveat Emptor. J

Clin Oncol 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.

101. Bedrosian I, Hu C, Chang GH. Contralateral prophylactic mastectomy and survival [abstract]. Presented at the ASCO Breast Cancer Symposium; Washington, D.C. Abstract 2.

102. 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>.

103. Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/507.

104. 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>.

105. 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>.

106. 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>.

107. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. Breast J 1999;5:288-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348304>.

108. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599905>.

109. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409797>.

110. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer --a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753708>.

111. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):Abstract LBA505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA505.

112. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028305>.

113. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753717>.

114. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544956>.

115. 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>.

116. 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>.

117. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193:593-600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11768674>.

118. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97:92-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319887>.

119. Cote R, Giuliano AE, Hawes D, et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18): Abstract CRA504. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/CRA504.

120. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190:543-550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164917>.

121. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, et al. A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:690-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046847>.

122. Katz A, Smith BL, Golshan M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2093-2098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih>

[gov/pubmed/18445838](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445838).

123. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315887>.

124. Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, et al. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer* 2009;115:4064-4070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517477>.

125. van la Parra RFD, Ernst MF, Bevilacqua JLB, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1128-1135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252954>.

126. Werkoff G, Lambaudie E, Fondrinier E, et al. Prospective multicenter comparison of models to predict four or more involved axillary lymph nodes in patients with breast cancer with one to three metastatic sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2009;27:5707-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826125>.

127. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-432; discussion 432-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739842>.

128. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0

M0 breast cancer who have a positive sentinel node [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):Abstract CRA506. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/CRA506.

129. 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>.

130. 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>.

131. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883168>.

132. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 2008;114:89-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286535>.

133. Classe J-M, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114697>.

134. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate and Reduces the Need for Axillary Dissection in Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730235>.

135. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704717>.
136. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606972>.
137. Hudis C, Modi S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? *JAMA* 2007;298:2665-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073362>.
138. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-3685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738535>.
139. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200359>.
140. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559718>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559718>.

141. 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>.
142. 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>.
143. 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>.
144. 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>.
145. Ragaz J, Olivetto 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>.
146. 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>.
147. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

148. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

149. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007;82:247-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306393>.

150. 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>.

151. 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>.

152. 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>.

153. 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>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. 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>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M, et al. Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability, and training. *World J Surg* 2008;32:2570-2577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18581169>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. Olivetto 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>.

174. 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>.

175. 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>.

176. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-1370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747867>.

177. 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>.

178. 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>.

179. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354:2103-2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707747>.

180. 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>.

181. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4287-4297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994142>.

182. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, 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>.

183. Piccart-Gebhart MJ, 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>.

184. Romond EH, Perez EA, 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>.

185. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed

by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract]. *SABCS 2006:Abstract 52*.

186. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561337>.

187. 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>.

188. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821453>.

189. Jeffrey SS, Lonning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:291-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002001>.

190. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:9212-9217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430922>.

191. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-10874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553815>.

192. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast

tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-8423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829800>.

193. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721472>.

194. Glas AM, Floore A, Delahaye LJM, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 2006;7:278-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074082>.

195. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490681>.

196. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823860>.

197. 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>.

198. 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>.

199. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899776>.

200. 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>.

201. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:516-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069113>.

202. 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>.

203. 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>.

204. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.

205. 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>.

206. 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>.

207. 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>.

208. 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>.

209. 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>.

210. 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>.

211. 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.

212. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. 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>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. 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.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. Buzdar AU, Guastalla J-P, Nabholz J-M, 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>.

226. 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>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.
235. 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>.
236. 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>.
237. 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>.
238. 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>.
239. 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>.
240. 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>.
241. 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>.
242. 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>.
243. 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>.
244. 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>.
245. 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>.
246. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19:931-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181655>.
247. 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>.

248. 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>.

249. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, 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>.

250. Mamounas EP, 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>.

251. 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>.

252. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, 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>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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]. *SABCS abstract 2008:Abstract 75*.

259. 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]. SABCS abstract 2005:Abstract 48. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516.

260. Sparano JA, 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. 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>.

264. 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.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. Norris B, Chia S, Cheang M, et al. Poor 10 yr breast cancer specific

survival and relapse free survival for HER2 positive T1N0 tumors [abstract]. SABCS abstract 2006:Abstract 2031. Available at:

272. 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>.

273. 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>.

274. 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>.

275. 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 overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18323546>.

276. 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>.

277. Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719497>.

278. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary

breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-4751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695254>.

279. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:695-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436392>.

280. van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051773>.

281. Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1017-1032, vii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488555>.

282. Wong TZ, Paulson EK, Nelson RC, et al. Practical approach to diagnostic CT combined with PET. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:622-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312045>.

283. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

284. 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>.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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>.

288. 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>.

289. 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>.

290. 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>.

291. 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>.

292. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2000;356:2059-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492>.

[pubmed/11145492](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492).

293. 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>.

294. 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>.

295. 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>.

296. 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>.

297. 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>.

298. 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>.

299. 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>.

300. 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>.

301. 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>.

302. 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>.

303. 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>.

304. 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>.

305. 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>.

306. Wapnir IL, Aebi S, Gelber S, et al. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3227-3231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784962>.

307. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia

and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:3079-3085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860867>.

308. Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *International Collaborative Hyperthermia Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:731-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690639>.

309. 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>.

310. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 3:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555589>.

311. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963702>.

312. 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:epub ahead of print. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.

313. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568710>.

314. 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>.

315. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3434-3437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454892>.

316. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283917>.

317. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2552-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823335>.

318. 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>.

319. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:232-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768882>.

320. 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>.

321. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693896>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693896>.

322. 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>.

323. 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>.

324. 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>.

325. 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>.

326. 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>.

327. 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>.

328. 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>.
329. Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1016-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596574>.
330. 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>.
331. 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>.
332. 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>.
333. 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>.
334. 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>.
335. 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>.
336. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307>.
337. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208825>.
338. 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>.
339. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

340. 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>.

341. 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>.

342. Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872340>.

343. 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>.

344. 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>.

345. Robertson JFR, Erikstein B, Osborne KC, et al. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. *Clin Pharmacokinet*

2004;43:529-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170367>.

346. 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>.

347. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469328>.

348. Lunning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10829043>.

349. 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(Suppl 14):Abstract 510 Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510.

350. 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>.

351. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

352. 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>.

353. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:1669-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586877>.

354. Muss HB, Case LD, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991;325:1342-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922236>.

355. 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>.

356. 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>.

357. 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/27/15/1005>.

358. 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.

359. BRIEFING BOOK, ONCOLOGY DRUGS ADVISORY COMMITTEE MEETING, AVASTIN (Bevacizumab). Genentech, Inc., A Member of the Roche Group; 2010. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219228.pdf>. Accessed December 06, 2010.

360. Twelves C, Loesch D, Blum JL, et al. A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):Abstract CRA1004. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/CRA1004.

361. 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>.

362. 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>.

363. 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>.

364. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2007;25:5210-5217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968020>.

365. Seidman AD, Berry D, 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>.

366. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst 2002;94:855-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048274>.

367. 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>.

368. 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>.

369. 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.

370. 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>.

371. 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>.

372. 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>.

373. 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>.

374. 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.

375. Geyer CE, 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>.

376. 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>.

377. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):Abstract 1015. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1015.

378. 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>.

379. 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>.

380. 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>.

381. 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>.

382. 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>.

383. 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>.

384. 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>.

385. 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>.

386. 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>.

387. 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>.

388. 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>.

389. 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>.

390. 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>.

391. 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>.

392. 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>.

393. 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>.
394. 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>.
395. 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>.
396. 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>.
397. 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>.
398. 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.
399. 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>.
400. 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>.
401. 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>.
402. 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>.
403. 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>.
404. 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>.
405. 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>.
406. 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>.
407. 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>.
408. 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>.
409. 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>.
410. Annane K, Bellocq J-P, Brettes J-P, 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>.

411. 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>.
412. Mondì 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>.
413. 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>.
414. 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>.
415. 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>.
416. 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>.
417. 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>.
418. 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.
419. 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>.
420. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.
421. 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>.
422. 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>.
423. 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>.
424. 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>.
425. 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>.
426. Potluri V, Lewis D, Burton GV. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2006;7:167-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16800979>.
427. 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/16800979>.

nlm.nih.gov/pubmed/17196514.

428. 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>.

429. 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>.

430. 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>.

431. 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 2007;23:611-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>.

432. 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>.

433. 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>.

434. 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>.

435. 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>.

436. Dawood, S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? Oncology 2007;21:673-679. Available at: [http://](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325.

437. 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>.

438. Haagensen CD. Inflammatory Carcinoma. Diseases of the Breast. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498.

439. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, et al. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. Cancer 1989;64:1922-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2790702>.

440. Turpin E, Bieche I, Bertheau P, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. Oncogene 2002;21:7593-7597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12386822>.

441. 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>.

442. 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>.

443. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. J Clin Oncol 1997;15:2873-2881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256131>.

444. 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>.

445. 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/display/article/10165/61508?pageNumber=1>.

446. 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>.

447. 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>.

448. 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>.

449. 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>.

450. 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>.

451. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21:843-850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610183>.

452. 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>.

453. 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>.

454. 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>.

455. 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>.

456. 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>.

457. 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>.

NCCN Asia liaison:

EMD Scientific Communication Group



Beijing:

16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,

Beijing 100125, China

Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hong Kong:

Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT,

Hong Kong

Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai Office:

Room 2901~2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai 200003

Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:

3F.-2, No.25, Sec. 4, Xinyi Rd., Da-an District,

Taipei City 106, Taiwan

Tel: 886-2-27050579 FAX: 886-2-27050879

北京:

北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16层

电话: 86-10-65389428/29/38

传真: 86-10-65389047

邮编: 100125

香港:

香港新界葵芳芳芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室

电话: 852-36901213

传真: 852-36901219

上海:

上海市黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室

电话: 86-21-63279901/02/03/05/06

传真: 86-21-63279968

邮编: 200003

台北:

台北市大安区106信义路4段25号3F.-2

电话: 886-2-27050579

传真: 886-2-27050879

