

乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南



马飞¹ 徐兵河¹ 邵志敏² 中国乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南专家委员会

¹国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
内科 100021; ²复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 上海 200032

通信作者: 徐兵河, Email: bhexu@hotmail.com; 邵志敏, Email: zhiminshao@yahoo.com

【摘要】 近年来,随着对乳腺癌筛查的重视以及乳腺癌诊疗技术的提高,我国乳腺癌患者的5年生存率显著提高,患者生存时间显著延长。乳腺癌患者术后治疗及随访过程中,由于治疗引起的不良反应或乳腺癌患者年龄、激素水平等自身因素的变化所导致的种种问题,已成为乳腺癌患者管理的新难题,其不仅影响到患者的生活质量,甚至转化为疾病复发和死亡风险。乳腺癌患者的管理不应局限在乳腺癌诊断治疗的过程和乳腺癌这一单学科,而是全程跟踪、整体干预,这对于提高患者的治疗效果,最大限度减少疾病对患者将来可能带来的各方面影响,提升患者健康水平和生存质量均有重大意义。基于当前中国乳腺癌患者的治疗及随访现状,根据相关文献及指南起草乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南,包括随访路径图、随诊随访管理、伴随疾病及不良反应管理4个部分,旨在规范乳腺癌患者的长期随访,指导临床医师积极处理乳腺癌患者在术后随访期间的伴随疾病及不良反应,从而进一步提高中国乳腺癌患者的预后和生活质量。

【主题词】 乳腺肿瘤; 随访; 伴随疾病; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.006

Comprehensive management guideline for breast cancer follow-up and concomitant diseases

Ma Fei¹, Xu Binghe¹, Shao Zhimin², the Experts Committee of Chinese Guideline on the Breast Cancer Follow-up and Concomitant Diseases Comprehensive Management

¹Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ²Department of Breast Surgery, Tumour Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Xu Binghe, Email: bhexu@hotmail.com; Shao Zhimin, Email: zhiminshao@yahoo.com

【Abstract】 In recent years, with the emphasis on breast cancer screening and the improvement of breast cancer diagnosis and treatment, five-year survival rate and the overall survival time of breast cancer patients have been significantly improved in China. The adverse events caused by patients' age, changes in hormone levels or anti-cancer treatment during follow-up have become new challenges in the management of patients with breast cancer, not only affecting the quality of life, but also impacting disease recurrence and death. The management of patients should not be restricted to the diagnosis and treatment of breast cancer, but to a most comprehensive management. This could improve the therapeutic efficacy of anti-cancer treatment and the quality of life of patients. Based on the current landscape of treatment and follow-up of breast cancer patients in China, the experts committee drafted the "Comprehensive Management Guideline for Breast Cancer Follow-up and Concomitant Diseases" according to the literature and relevant guidelines. This guideline is composed of four parts: path diagram, follow-up management, concomitant diseases and adverse events management. It aims to standardize the long-term follow-up of breast cancer patients, guide clinicians to deal with the concomitant diseases and adverse events, and further improve the prognosis and quality of life of breast cancer patients in China.

【Subject words】 Breast cancer; Follow-up; Concomitant diseases; Guideline

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.006

近年来,随着社会老龄化、环境污染等综合因素,恶性肿瘤发病率和死亡率快速增加,已经成为全球主要的疾病死亡因素和公共健康问题,乳腺癌是女性发病率第1位的恶性肿瘤。美国癌症协会公布

的2015年乳腺癌统计数据显示,在确诊为恶性肿瘤的女性患者中,近1/3为乳腺癌^[1]。中国癌症统计数据报告同样显示,2015年我国女性乳腺癌发病人数约为26.86万,是中国女性第1位的常见恶性肿瘤

瘤,占整体女性恶性肿瘤的 15%^[2]。尽管乳腺癌发病率高,但由于近 20 年来多学科诊疗手段的不断进步,新型药物的不断研发,规范治疗的持续开展,乳腺癌患者的 5 年生存率显著提高。同时,5 年及延长 10 年的内分泌治疗促使更多的乳腺癌外科和肿瘤科医师开始重视乳腺癌内分泌治疗的依从性问题,乳腺癌进入慢性疾病管理阶段。一项基于荷兰全国人口的队列研究显示,2006—2012 年乳腺癌患者的 5 年总生存率由 1999—2005 年的 83% 提高至 88%,相对生存率则由 91% 提高至 96%^[3]。有研究显示,2010—2014 年上海乳腺癌患者的 5 年生存率达到 91.8%,超过美国平均水平(90.2%)^[4]。

2006 年,国际卫生组织将恶性肿瘤列入慢性疾病管理(<http://www.who.int/features/2006/cancer/zh/>)。2015 年,中国在“健康中国 2030”规划中,也将恶性肿瘤列入慢性疾病管理范畴。乳腺癌是治愈率最高、生存时间最长的恶性肿瘤之一,医师在接诊该类患者时,理应更重视患者在慢病康复期的全方位管理。除诊治乳腺癌本身,更应重视乳腺癌各阶段治疗带来的不良反应和乳腺癌患者自身老龄化、恶性肿瘤治疗引起的体内微环境改变和生活方式改变所导致的伴随性疾病问题。在恶性肿瘤患者中,伴随疾病的发生率较高。我国一项针对老年肿瘤患者的研究显示,有伴随疾病的患者占 66.45%,同时伴随两种及两种以上疾病的占 42.6%^[5]。不仅发生率高,伴随疾病同时还影响着肿瘤患者的生存和和生活质量,尤其是对老年患者的影响更为显著^[5]。在乳腺癌患者中,伴随疾病问题更为突出,包括血脂异常、骨代谢异常和精神焦虑与抑郁问题等。有研究显示,2014 年以来,心血管等慢性疾病是导致恶性肿瘤患者死亡的重要原因,尤其在乳腺癌患者中,心血管疾病已成为这一人群最常见的死亡因素^[6-7]。一项 1996—2007 年中国台湾 405 878 人的研究显示,总胆固醇和心率等 6 种慢性疾病标志物与恶性肿瘤的发生风险有关,且血压、总胆固醇和心率等 8 种慢性疾病标志物均与恶性肿瘤的死亡风险具有显著相关性^[6]。2018 年《美国心脏协会科学声明:心血管疾病和乳腺癌》^[8]中明确指出,心血管疾病和乳腺癌有很多共同的危险因素,包括高龄、饮食不良、家族史、缺乏运动和烟草使用等。由此可见,乳腺癌患者常可能同时伴随心血管疾病,特别是卵巢去势和绝经后女性,在自身卵巢功能抑制或衰退,内分泌治疗的作用下,引起雌激素水平的大幅下降,导致血脂异常发生率和心血管死亡风险显著增加。此

外,卵巢去势和绝经后乳腺癌患者体内雌激素水平的降低还可能导致骨密度(bone mineral density, BMD)下降,乳腺癌患者在 5 年的内分泌治疗过程中常伴随骨代谢异常、骨质疏松,显著增加患者承重骨折风险。发生髌骨骨折后 1 年之内,20% 的患者会死于各种并发症,约 50% 的患者致残、生活质量明显下降^[9]。一项荟萃分析则进一步证实,乳腺癌患者服用他汀类药物可以降低总体死亡率,特别是服药时间不足 4 年的患者;在这一组乳腺癌群体中,肿瘤相关死亡和全因死亡的风险降低了 38%^[10]。由此可见,有效管理乳腺癌患者伴随疾病还可能有助于降低乳腺癌患者的死亡风险。

为进一步改善早期乳腺癌患者的预后,提高患者生存及生活质量,在乳腺癌治疗随访期间,应重视患者伴随疾病的预防和管理,但目前国内外乳腺癌管理指南均缺乏对于伴随疾病及不良反应的系统管理探讨。因此,中国乳腺领域首席专家携手心血管、内分泌和精神健康领域的众多专家,特撰写乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南,以期为乳腺癌临床随访管理提供参考依据。

一、乳腺癌及伴随疾病全方位随访路径

长期随访有助于早期发现疾病的复发与转移、第二原发肿瘤、治疗相关的并发症和相关伴随疾病,并给予规范的指导以促进患者康复^[11]。目前,乳腺癌的常见伴随疾病包括心血管疾病、骨代谢异常、焦虑抑郁、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、脑卒中和老年痴呆等,其中心血管疾病、骨代谢异常和焦虑抑郁可能在经过乳腺癌内分泌治疗后进一步加重^[4]。乳腺癌治疗相关不良反应主要包括内分泌治疗、靶向药物和化疗等治疗措施诱导的不良事件。本指南以路径图(图 1~6)的形式分别阐述了激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性及三阴性乳腺癌患者的不同随访项目(包括乳腺癌疾病随访、伴随疾病随访及不良反应随访)及不同随访结果的处理原则,从而协助临床医师明确掌握不同类型乳腺癌患者的长期随访管理,以进一步降低乳腺癌患者疾病复发风险,减少伴随疾病对患者生存和生活质量的影响,及时发现药物相关不良反应并进行管理。

二、乳腺癌随诊随访管理

(一)基本随访项目的复查指标和复发处理

目前尚无大型随机研究以支持可平衡患者需求和成本效益的随访方案,临床多依据实际经验制订随访频率。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》

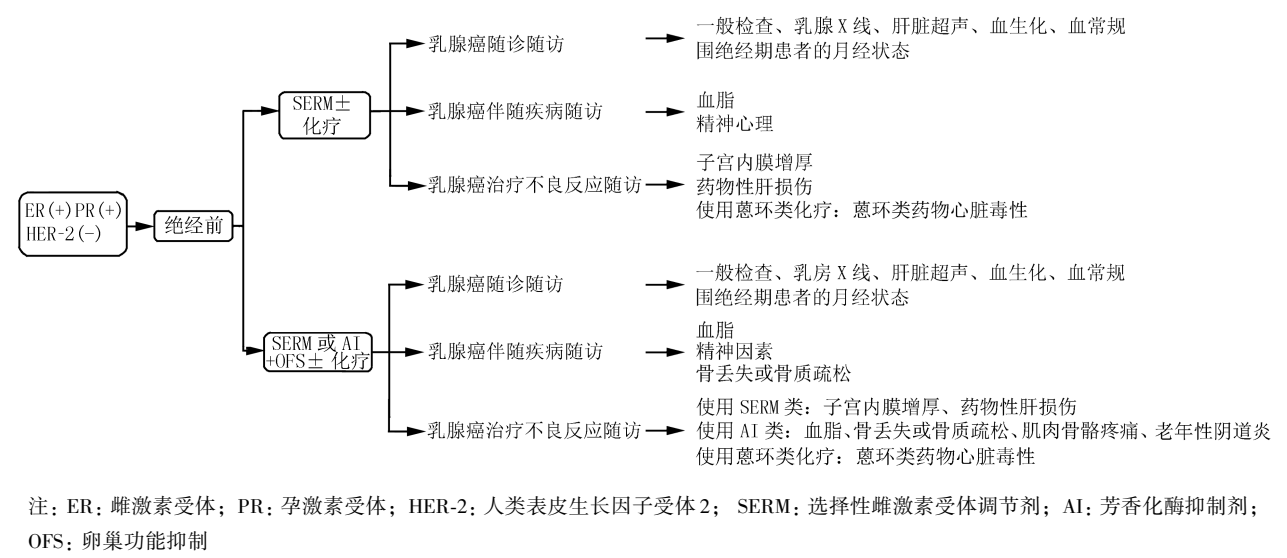


图1 ER(+)PR(+)HER-2(-)绝经前早期乳腺癌患者及伴随疾病全方位随访路径图

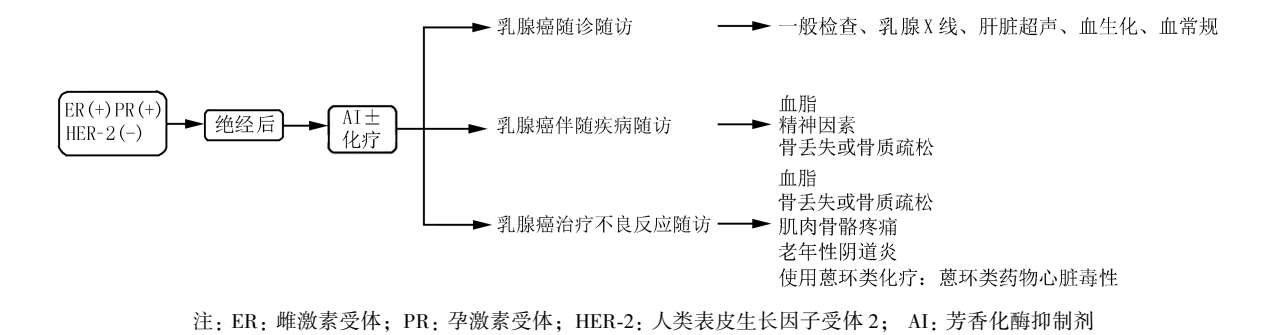


图2 ER(+)PR(+)HER-2(-)绝经后早期乳腺癌患者及伴随疾病全方位随访路径图

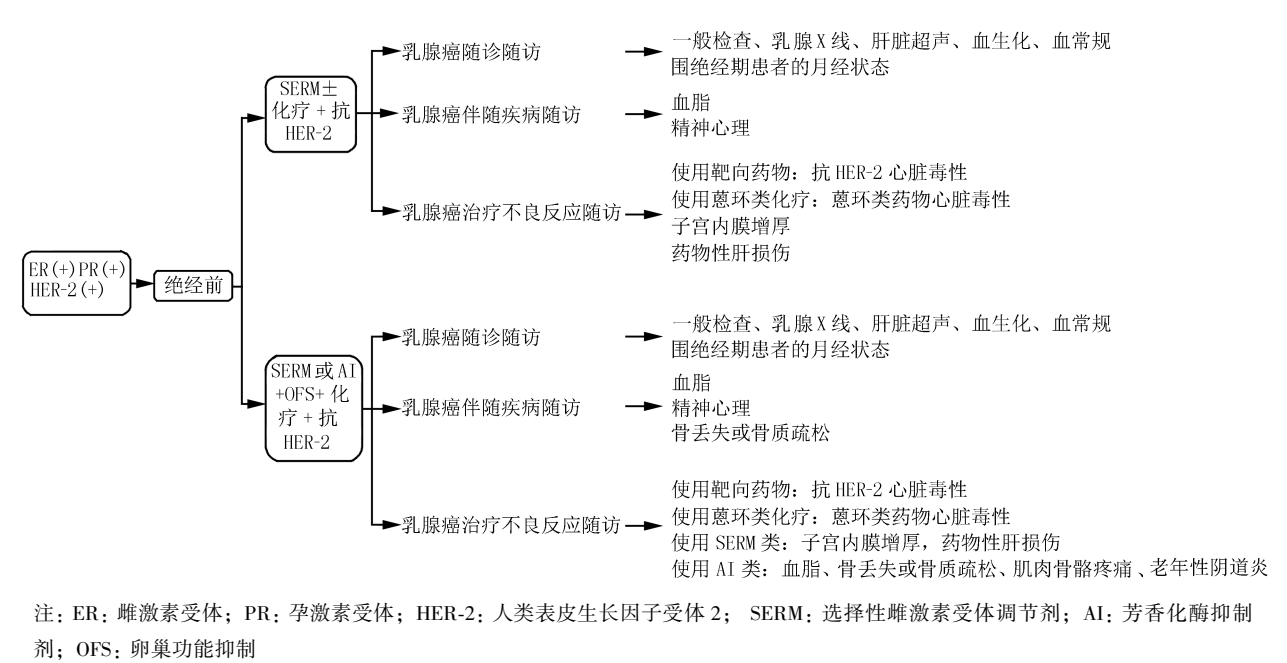
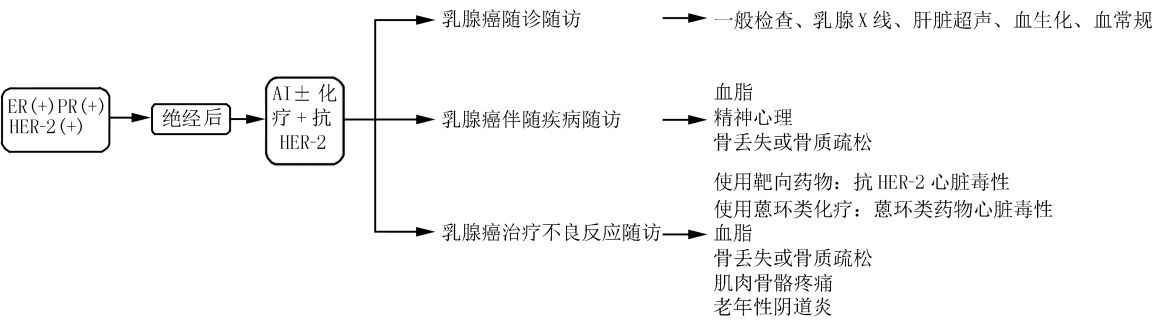


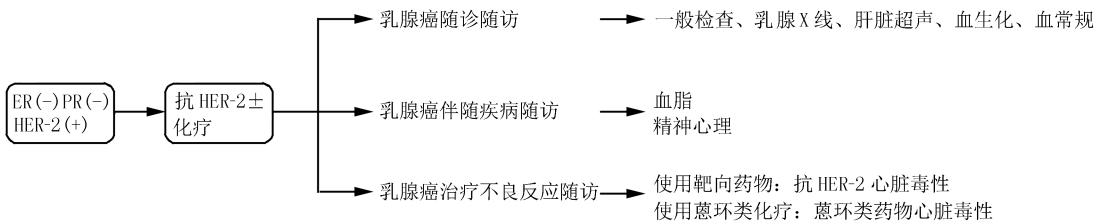
图3 ER(+)PR(+)HER-2(+)绝经前早期乳腺癌患者及伴随疾病全方位随访路径图

建议,所有乳腺癌患者均应定期随访,术后(或结束辅助化疗后)第1~2年每3个月随访1次,第3~4年每4~6个月随访1次,第5年开始每年随访1~2次^[12]。随访期间,无症状患者建议仅行基本项目的



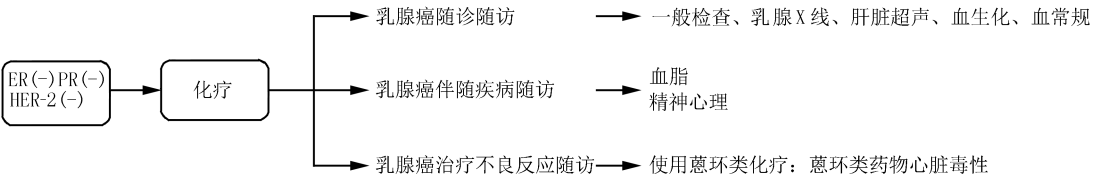
注: ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; HER-2: 人类表皮生长因子受体 2; SERM: 选择性雌激素受体调节剂; AI: 芳香化酶抑制剂; OFS: 卵巢功能抑制

图 4 ER(+)PR(+)HER-2(+)绝经后早期乳腺癌患者及伴随疾病全方位随访路径图



注: ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; HER-2: 人类表皮生长因子受体 2

图 5 ER(-)PR(-)HER-2(+)早期乳腺癌患者及伴随疾病全方位随访路径图



注: ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; HER-2: 人类表皮生长因子受体 2

图 6 ER(-)PR(-)HER-2(-)早期乳腺癌患者及伴随疾病全方位随访路径图

随访,包括乳房和淋巴结触诊检查、乳腺 X 线片、肝脏超声、血生化和血常规等(表 1)。

(二)加强随访项目的复查指标和复发处理

尽管多种治疗方案有助于降低乳腺癌患者的复发率,但当患者在随访期间出现以下任何一种症状和体征时,如新发肿块、骨痛、胸痛、持续性头痛、呼吸困难或腹部疼痛等,仍提示可疑复发时,应立即就诊并进行相关检查;若怀疑局部复发,则应进行细胞或病理学检查(表 2)^[15]。

三、乳腺癌伴随疾病管理

(一)血脂的管理

我国>45 岁女性乳腺癌占有所有乳腺癌的 69.75%,因此,超过半数的乳腺癌患者在发病时已处于围绝经期或绝经期^[16]。特别是女性绝经后,雌激素水平大幅下降,血脂异常的发生率明显上升,我国>50 岁女性总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著高于同龄男性^[17];此外,老龄、饮食不良、家族

史、缺乏运动和烟草使用等因素不仅是乳腺癌的危险因素,同样亦是心血管疾病的常见危险因素。因此,应关注乳腺癌患者的血脂异常并给予适当的干预,从而有助于防治动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发生,并可降低乳腺癌的复发风险。BIG 1-98 研究显示,在激素受体阳性早期乳腺癌的辅助内分泌治疗中,使用降胆固醇药物可能可以预防乳腺癌的复发^[18]。

血脂检测以术前水平作为基线标准。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是乳腺癌患者防治首要的血脂观察指标,参考 2016 年《中国成人血脂异常防治指南》,依据患者不同的 ASCVD 风险程度需要达到的 LDL-C 目标水平(表 3)^[19]。

根据 LDL-C 管理目标,针对不同患者给予个体化治疗方案。

表 1 乳腺癌患者基本随访项目评估指标和复发处理

随访项目	结果评估标准	复发处理
一般检查	包括乳腺、胸壁、淋巴结和初始有症状区域的症状,若胸壁出现皮疹或结节、新发淋巴结肿大,则应进行组织病理学活检	(1)乳腺新发肿块:乳腺 X 线检查±超声(±病理)。(2)胸壁出现皮疹(结节)、新发淋巴结肿大,需进行组织病理学活检。(3)其他部位新出现症状或有新发病灶,则给予相应检查
乳腺 X 线 ^[13]	0 级:需要结合其他影像学检查,进一步评估或与既往结果比较 1 级:阴性无异常发现。双侧乳腺对称,无肿块、结构扭曲和可疑钙化 2 级:良性所见,无恶性征象 3 级:良性可能性大,这一级的恶性率一般<2%。建议随访 6~12 个月或≥2 年;对可能是良性的病变但在随访过程中出现增大者,建议活检 4 级:可疑异常,考虑活检。此类病变无特征性乳腺癌形态学改变,但有恶性可能性,分为 4A、4B 和 4C 亚级。良性病理结果后,应定期随访。而对影像提示 4C 级、病理穿刺为良性结果者,则应对病理结果重新作进一步评价,以明确诊断 5 级:高度怀疑恶性。这一类病变有高度的恶性可能性,检出恶性的可能性≥95%。临床应采取适当措施	
肝脏超声	转移癌较小时,肝脏形态无明显变化;较大时,肝脏可失去正常形态。原发癌的不同超声显示亦不相同,肝脏超声包括无回声型、低回声型、高回声型和混合回声型等回声型	
血生化	参考各医院检验科正常值范围	
血常规	参考各医院检验科正常值范围	
月经状态 ^[14]	判断为永久性停经(绝经)的标准:(1)年龄≥50 岁,化疗后或在服用 SERM 药物期间闭经至少 12 个月,且 E2 及 FSH 水平连续测定至少 3 次均达到绝经后水平者;(2)年龄在 45~50 岁,化疗后或在服用 SERM 药物期间闭经至少 24 个月,且 E2 及 FSH 水平连续测定至少 3 次均达到绝经后水平者;(3)年龄<45 岁者,由于卵巢功能恢复的概率较大,原则上不适用本标准;(4)上述标准中,年龄可参考患者家族女性平均停经年龄做出调整 绝经后 E2 及 FSH 参考值范围:FSH>40 U/L 且 E2<110 pmol/L(或<30 pg/ml)	根据月经状况酌情检测,判断是否达到绝经水平

注: SERM: 选择性雌激素受体调节剂; E2:雌二醇;FSH:促卵泡成熟激素

表 2 乳腺癌患者加强随访项目评估指标及复发处理

复查指标	复发处理
乳腺新发肿块	乳腺 X 线检查±超声(±病理)
胸壁新出现皮疹或结节	组织病理学活检
新发淋巴结肿大	组织病理学活检
新发持续骨痛	受影响部位 X 线平片和骨扫描
新发持续咳嗽或呼吸困难	胸部 CT 检查
新发肝脏肿大或右上腹疼痛	肝脏超声和(或)CT 检查
新发癫痫	脑 CT 或 MRI
背部疼痛伴四肢无力、感觉改变、反应改变、或肠道(膀胱)控制力丧失	脊柱 MRI
新发持续性头痛或新发神经功能缺损	脑 CT 或 MRI

表 3 血脂异常分级标准

临床疾患和危险因素	LDL-C 管理目标水平(mmol/L)
ASCVD(极高危)	<1.8
糖尿病,或 LDL-C>4.9 mmol/L(高危)	<2.6
高血压合并 2 个或以上危险因素(高危)	<2.6
高血压,或高血压合并 1 个危险因素(中危)	<3.4
无高血压但有 1-3 个危险因素(低中危)	<3.4

注: ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管病; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; *危险因素包括年龄(男性≥45 岁,女性≥55 岁)、吸烟、高密度脂蛋白胆固醇<1.04 mmol/L

1. 所有患者:均应接受生活方式干预,从而有

助于预防血脂异常的发生^[19];同时注意每年对血脂进行检测,包括总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。(1)戒烟:不吸烟、避免吸二手烟,可使用尼古丁替代或戒烟药物。(2)调整饮食结构:增加多种水果、蔬菜摄入,选择全谷物或高纤维食物,每周至少吃 2 次鱼,限制饱和脂肪酸、反式不饱和脂肪酸、胆固醇、酒精和糖的摄入。(3)保持理想体质量或减重:通过运动、控制饮食和行为训练维持或减轻体质量,保持体质指数≥20 kg/m²且≤24 kg/m²,腰围<80 cm。(4)运动:每周至少坚持 150 min 中等强度的有氧运动,如走路、慢跑、骑车、游泳、跳舞等;绝经后女性应每周至少进行 2 次肌肉张力锻炼。

2. 存在危险因素或出现血脂异常的患者:除上述生活方式干预外,还应给予适当的治疗措施。(1)结合临床疾患和(或)危险因素决定是否开始调脂药物治疗。他汀类是临床中最常用的降脂药物,且他汀类药物与内分泌药物间无相互作用;而其他药物则多在必要时作为他汀类药物联合用药的选择^[19-20]。(2)选择适当的内分泌治疗药物。对于血脂异常高心血管疾病风险的绝经后乳腺癌患者,治疗时可选择对血脂影响较小的内分泌治疗药物,如甾体类芳香化酶抑制剂(AI)药物。对于 AI 使用前

检测出血脂异常的患者,建议使用甾体类 AI 药物联合他汀类药物治疗;针对已经使用 AI 治疗、出现血脂异常的患者,建议采用甾体类 AI 药物联合他汀类药物,或同时将非甾体类 AI 药物换为甾体类 AI 类药物的治疗方案。拒绝接受 AI 治疗或不能耐受 AI 类药物的绝经后乳腺癌患者,可以服用他莫昔芬。若患者血脂管理不理想,建议由血脂专家共同制订适当的干预方案,并同时对照效及依从性进行监测。(3)服用降脂药物后 4~8 周复查血脂,肝功能和肌酸激酶。如果血脂达标且无肝酶和肌酶异常,此后可以 6~12 个月复查。若患者血脂管理不理想,建议与心血管专家共同制订适当的干预方案,并同时对照效和依从性进行监测(图 7)。

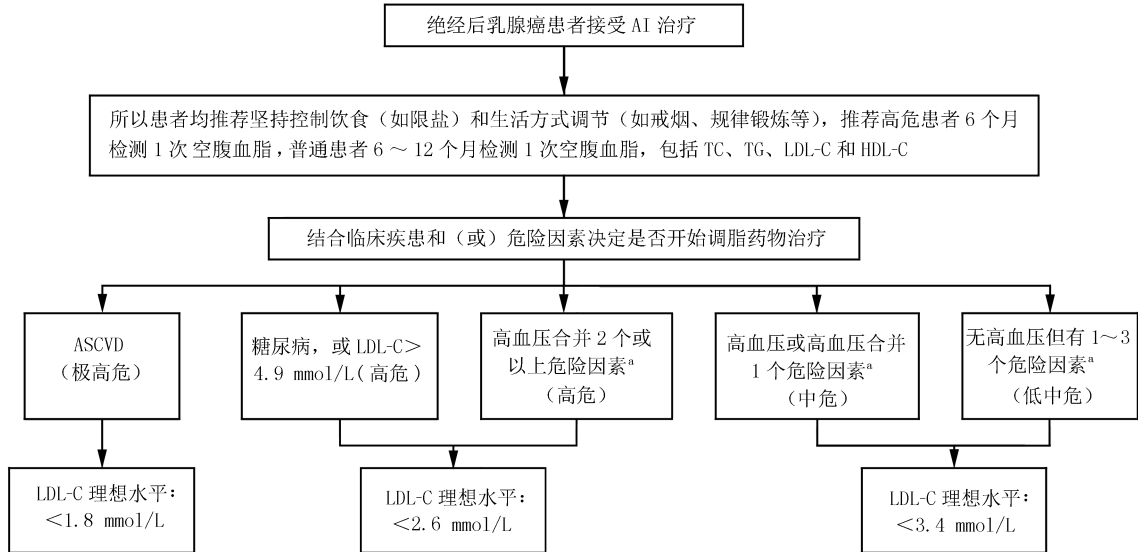
(二)骨丢失和骨质疏松的管理

在绝经后雌激素水平降低的影响下,自然绝经的女性 BMD 每年下降 1.9%^[21],容易出现骨量减少和骨质疏松及骨折,当乳腺癌患者接受 AI 或化疗等治疗时,骨量丢失加速,导致骨折的风险进一步增加。临床依据 BMD 检测和脆性骨折对患者的骨质疏松风险进行评估。(1)基于 DXA 测定的 BMD:对于绝经后女性,与同种族健康成年女性骨峰值相比较计算 T 值,参照 WHO 推荐的诊断标准:中轴 BMD T 值 ≥ -1.0 为正常,T 值 $-2.5 \sim -1.0$ 为低骨量,T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松。(2)基于脆性骨折(指低能量或非暴力情况下发生的骨折):如椎体或髌部发生脆性骨折,可诊断骨质疏松症;如脆性骨折部位发生在肱骨近端、骨盆或前臂远端,而 DXA 测定

的 BMDT 值显示为低骨量,也可诊断骨质疏松症^[9]。骨检测以内分泌治疗前水平作为基线标准。针对使用 AI 的乳腺癌患者,当 BMD 的 T 值 ≥ -1.0 为低危、 $-2.0 < T \text{ 值} < -1.0$ 为中危、T 值 ≤ -2.0 或骨折风险评价预测工具(FRAX)预测 10 年主要骨折风险 $>20\%$ 或髌骨骨折 $>3\%$ 为高危^[22]。

1. 所有患者:均应进行生活方式干预,建议每日 $\geq 30 \text{ min}$ 中等强度的运动,如步行、跑步等;提倡户外活动,增加日光照射;进食含钙丰富的食物;戒烟戒酒;特别注意防止跌倒和身体猛烈撞击^[22],应坚持每年进行 BMD 检测并对骨折风险进行评估。饮食中钙摄入不足或光照不足者则应适当补充钙剂和维生素 D。

2. 中高危患者:除需改善生活方式外,还应及时给予适当的药物管理,同时还应加强 BMD 监测频率^[22]。(1)药物干预:补充适当钙剂和维生素 D,同时给予双膦酸盐治疗^[9]。足够的钙剂和维生素 D 对于维持 BMD 极为重要;而不同双膦酸盐抑制骨吸收的效力差别较大,其对 BMD 和骨吸收的改善以及对骨折的预防力度均有不同。因此,乳腺癌患者应选择适当的剂量及方案进行治疗(表 4)。(2)建议选择对骨安全影响较小的药物,以降低骨安全问题的发生:甾体类 AI 药物具有独特的雄激素样结构,与非甾体类 AI 药物比较,对骨安全的影响较小。有研究证实,甾体类 AI 和非甾体类 AI 药物降低雌激素水平和增加骨吸收标志物水平的程度相近,但甾体类 AI 依西美坦治疗 24 周,可持续增加血



注: AI: 芳香化酶抑制剂; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ASCVD: 动脉粥样硬化性心脏病;^a危险因素包括年龄(男性 ≥ 45 岁,女性 ≥ 55 岁)、吸烟、高密度脂蛋白胆固醇 $<1.04 \text{ mmol/L}$

图 7 绝经后乳腺癌患者的 LDL-C 的管理目标

表 4 乳腺癌患者钙剂、维生素 D 和双膦酸盐的推荐剂量及应用方案

药物	推荐剂量和应用方案
钙剂	成人每日钙(元素钙)摄入量为 800 mg 绝经后女性和老年人为 1 000~1 200 mg;但老年患者平均每日从饮食中获取钙约 400 mg,平均每日应补充的元素钙量为 500~600 mg
维生素 D	成年人推荐剂量为 200 IU(5 μg/d) 老年人推荐剂量为 400~800 IU(10~20 μg/d) 治疗骨质疏松症时,剂量可为 800~1 200 IU(20~30 μg/d),或与其他药物联合使用
双膦酸盐	
口服	服用时应注意饮食要求,可使用阿仑膦酸钠 70 mg,1 次/周,同时在服用后要保持直立位 30 min,此期间应避免进食食品和药品
静脉	静脉双膦酸盐推荐使用方法为唑来膦酸 4 mg,每 6 个月静脉注射 1 次,可应用 5 年

清骨形成标志物 I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP) 水平,基线校正的 0~12 周和 0~24 周 PINP 曲线下面积显著大于非甾体类 AI 阿那曲唑和来曲唑。因此,建议高危患者可选择甾体类 AI 药物治疗^[22]。(3)酌情提高 BMD 监测频率,建议患者可每 6~12 个月进行检测。

(三)精神心理的管理

乳腺癌患者在治疗过程中会经历身体多方面的变化,比如乳房切除术后身体形象的改变;化疗药物造成的脱发、疲乏感等;激素相关的失眠、潮热等不适;性相关问题等,这些问题都会影响患者的心理状态。有研究显示,抑郁与焦虑是乳腺癌患者最常见的精神心理问题,患病率明显高于普通人群,而且多数患者却未得到及时诊治^[23-24]。抑郁对乳腺癌预

后的影响尚无定论,但会降低患者的生活质量^[25]。因此,有必要在治疗中关注患者的精神心理状态,进行必要的监测及治疗,可以使用量表进行评估,目前临床常用测量量表包括 9 条目病人健康问卷 (PHQ-9)^[26-27]和广泛性焦虑自证量表 (GAD-7)^[28],这两种问卷均是由患者基于自己过去两周的情况进行自评,依据患者自评得分结果进行评估和判断(表 5~7)。(1)若患者评估结果未提示存在异常,保持正确的生活方式即可,如保持健康的体重、有规律地参加体力活动、调整膳食结构、戒烟戒酒等。同时应每年对患者进行 1 次精神状态评估。(2)心理教育、支持性团体、放松疗法和体育锻炼均是对抗焦虑抑郁的行为方式,这些心理社会方式的干预极为重要。(3)若患者自评得分结果提示可能存在心理问题时应及时给予适当的干预措施,以缓解患者情绪症状,达

表 5 9 条目病人健康问卷 (PHQ-9)

问题	选项			
	0 分	1 分	2 分	3 分
根据过去 2 周情况,请您回答是否存在下列描述的状况及频率,请看清楚问题后在符合您的选项前的数字上面画“√”				
1、做事时提不起劲或没有兴趣	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
2、感到心情低落、沮丧或绝望	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
3、入睡困难、睡不安稳或睡眠过多	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
4、感觉疲倦或没有活力	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
5、食欲不振或吃太多	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
6、觉得自己很糟或觉得自己很失败,或让自己或家人失望	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
7、对事物专注有困难,例如阅读报纸或看电视时	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
8、动作或说话速度缓慢到别人已经觉察或正好相反,烦躁或坐立不安、动来动去的情况更胜于平常	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
9、有不如死掉或用某种方式伤害自己的念头	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
总分:_____				

表 6 9 条目病人健康问卷 (PHQ-9) 量表的评分规则及治疗建议

分值	结果分析	治疗建议
0~4 分	没有抑郁	无
5~9 分	轻度抑郁	观察等待;随访时复查 PHQ-9
10~14 分	中度抑郁	制定治疗计划,考虑咨询,随访和(或)药物治疗
15~19 分	中重度抑郁	积极药物治疗和(或)心理治疗
20~27 分	重度抑郁	立即首先选择药物治疗,若严重损伤或治疗无效,建议转移至精神疾病专家,进行心理治疗和(或)综合治疗

表 7 广泛性焦虑自评量表(GAD-7)评分规则及治疗建议

问题	选项			
	0 分	1 分	2 分	3 分
根据过去 2 周情况,请您回答是否存在下列描述的状况及频率,请看清楚问题后在符合您的选项前的数字上面画“√”				
1、感觉紧张、焦虑或急切	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
2、不能够停止或控制担忧	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
3、对各种各样的事情担忧过多	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
4、很难放松下来	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
5、由于不安而无法静坐	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
6、变得容易烦躁或急躁	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
7、感到似乎将有可怕的事情发生而害怕	完全不会	好几天	一半以上的天数	几乎每天
总分:_____				
评分标准:当患者得分≥10 分则判定患者存在焦虑,建议到精神科进行诊治				

到临床治愈、促进乳腺癌康复、恢复社会功能。对于中重度患者应该转诊精神科或使用抗焦虑抑郁的药物,抗抑郁药能够明显改善乳腺癌患者的抑郁症状。

由于某些抗抑郁药影响乳腺癌治疗药物它莫昔芬的代谢,所以药物推荐选择影响代谢小的药物,如西酞普兰、艾司西酞普兰、米氮平和文拉法辛。(1)注意药物间相互作用、权衡利弊,注意个体化和灵活性,重视心理治疗。(2)关于监测频率并无明确要求,临床研究中监测频率常较高(每 3~6 个月 1 次),在临床治疗中,可根据实际情况安排。如已明确诊断为焦虑和抑郁障碍者,建议在精神科常规进行随诊治疗。如无明确诊断者,可在诊治早期安排较频繁的监测(每 3~6 个月),后期逐渐延长监测间隔时间(每 1~2 年)。

四、乳腺癌治疗不良反应管理

早期乳腺癌患者随访期间,60%~70%的激素受体阳性患者需长期内分泌治疗。如前所述,特别是卵巢去势和绝经后女性体内雌激素水平的大幅下降,会导致血脂异常发生率、心血管死亡风险增加,骨代谢异常、骨质疏松以及显著增加患者承重骨折风险;尽管部分患者在内分泌治疗前并无此类伴随疾病,但在内分泌治疗过程中可能会出现此类相关治疗不良反应,对于血脂、骨丢失或骨质疏松不良反应的随访及处理同乳腺癌伴随疾病管理章节所述。

(一)化疗相关心脏不良反应的管理

通常化疗相关不良反应在患者化疗终止后随访期间会逐渐消失,但蒽环类药物可能导致长期的心脏不良反应,影响患者的生活质量,因此,应通过定期的心电图和超声心动检查评估患者的心功能状态,以及时进行管理和干预。

蒽环类药物的心脏不良反应可表现为急性、慢性和迟发性 3 种类型。急性心脏不良反应常在蒽环

类药物使用几小时或几天内发生,常表现为心内传导紊乱和心律失常,极少数患者表现心包炎和急性左心衰,且在致病药物停用后患者通常可恢复。慢性心脏不良反应在化疗的 1 年内发生,表现为左室功能障碍,最终可导致心衰。蒽环类药物还可在治疗后数年至数十年内,引发更加难以觉察的慢性心肌病,这种蒽环类药物相关心肌病常常导致心室功能不全,随后发生临床心力衰竭及心律失常。因此,患者接受化疗时若心功能无显著改变,则应定期随访;若一旦怀疑患者可能存在化疗相关心脏不良反应时应给予适当的管理^[29]。患者化疗结束后的随访期间,主要关注蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性。

1. 心功能正常患者:每年定期进行随访,同时加强对乳腺癌患者心血管疾病的了解。

2. 心功能异常患者:除积极的生活干预外,在蒽环类药物化疗结束后仍应继续对患者心功能进行随访,高危患者则应提高随访频率,可通过超声心动图或血管造影术、肌钙蛋白、脑钠肽和心内膜心肌活检等进行评估。若疑似存在心功能异常,则可使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和特定 β 受体阻滞剂,防止蒽环类药物诱导的心肌病发生^[29-30]。

(二)靶向药物相关心脏不良反应的管理

曲妥珠单抗诱导的心肌病大多表现为治疗期间左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)无症状性下降,而显性心力衰竭并不常见;LVEF 较基线值下降>5%且绝对值<55%;或无心力衰竭症状的患者 LVEF 较基线值下降>10%且绝对值<55%为心脏毒性^[31]。与蒽环类药物相反,曲妥珠单抗诱导的心脏功能不全似乎并不具有剂量依赖性,停止治疗后心脏毒性通常可逆转。

1. 心功能正常患者:当曲妥珠单抗用于辅助治

疗时,推荐在基线以及治疗过程中每隔 3 个月行超声心动图检查,评估 LVEF^[31]。

2. 心功能异常患者:若发现患者心功能出现异常,除积极的生活干预外,应立即停用相关治疗药物,同时还应给予适当的医疗管理,使不良反应降到最小。如果 LVEF 较基线下降超过 15%或下降 10%且低于 50%,在重新评估 LVEF 前应暂停使用曲妥珠单抗 4 周。若 LVEF 依然处于低水平或有症状性心力衰竭证据,则应终止曲妥珠单抗治疗。此外,还应加强患者的随访频率,建议每个月进行检测。根据心功能检查结果,同时还可邀请心内科医师会诊,以更有效地进行管理(图 8)^[32]。

(三)妇科不良反应的管理

针对接受内分泌治疗的患者,尤其是接受 SERM 类药物治疗的患者,应关注妇科相关不良事件的随访监测。现就与 SERM 类药物相关的子宫内膜厚度及其与 AI 类药物相关的老年性阴道炎的管理介绍如下。

1. 子宫内膜增厚的管理:针对使用 SERM 类药物治疗的患者应关注子宫内膜增厚的问題。针对绝经前患者,子宫内膜厚度在月经周期的不同阶段存在显著差异;月经前子宫内膜厚度>12 mm,或月经刚结束时子宫内膜厚度>6 mm,判断为子宫内膜增厚;针对绝经后患者,子宫内膜>5 mm 时,判断为子宫内膜增厚^[33]。(1)子宫内膜检查结果正常时,仍需重视每年对子宫内膜的随访监测。(2)子宫内膜检查结果异常时,首先应判断是否与 SERM 类药物相关,随后依据评估结果给予适当的治疗^[33](图 9)。此外,针对已出现子宫内膜增厚的患者,同时还应

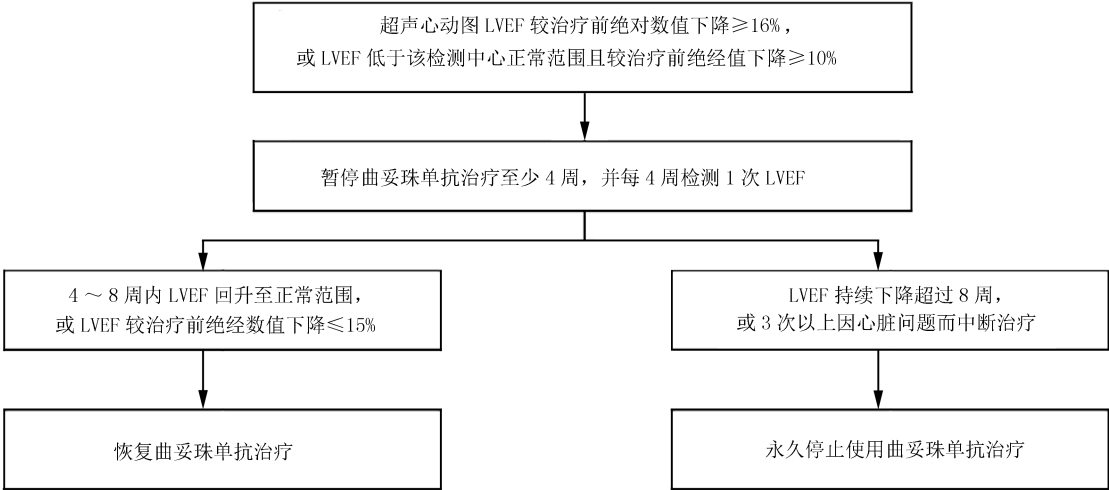
提高随访频率,建议每 3~6 个月进行检测。

2. 老年性阴道炎的管理:主要针对接受 AI 类药物治疗的患者进行监测。依据患者年龄及临床表现进行诊断,同时应排除其他疾病时才能诊断为老年性阴道炎。(1)检查结果正常时,应重视每年的随访监测,并建议患者关注日常的生活方式。(2)若考虑患者为老年性阴道炎,可使用 1%乳酸或 0.1%~0.5%醋酸液冲洗、阴道用抗生素。严重者可使用雌激素治疗,选择雌三醇膏或阴道栓剂,其不吸收入血影响全身,只在阴道局部起作用。一般连续使用 3 周,症状完全改善后,每周使用 2 次维持。建议由妇科内分泌专科医师指导,权衡疗效与风险后再给予相应治疗。此外,老年性阴道炎患者同时还应提高随访频率,建议每 3~6 个月监测。

(四)肌肉骨骼疼痛的管理

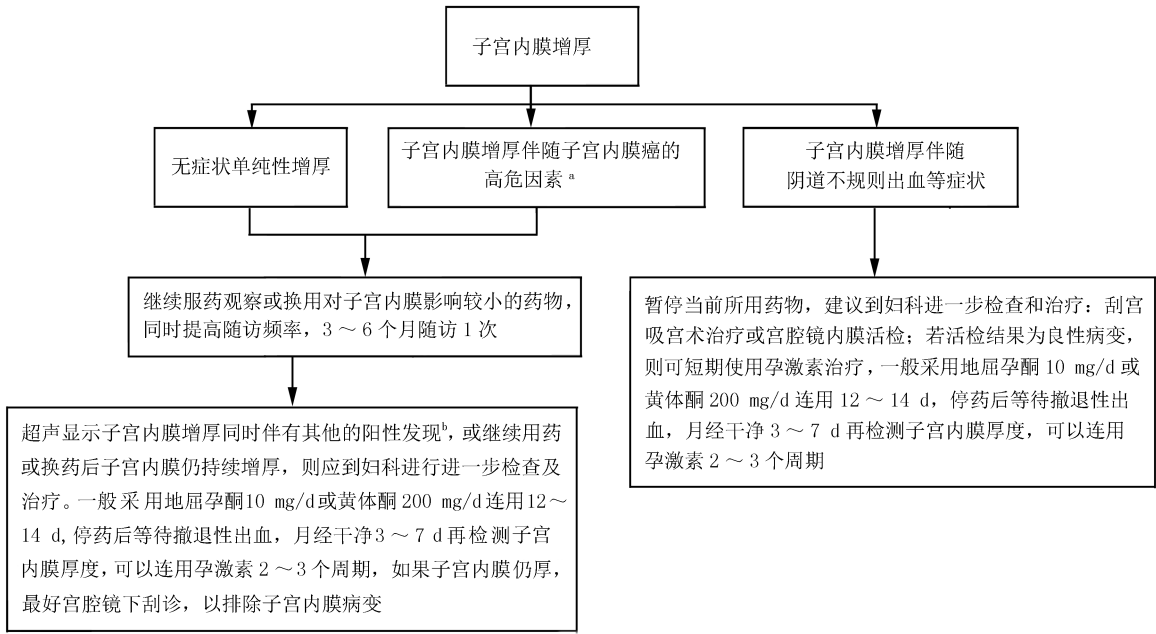
BMD 降低、骨转移和治疗相关药物等均可导致患者出现疼痛症状。因此,有效地鉴别患者疼痛特别是骨痛诱因极为重要。当怀疑患者为 BMD 降低而导致骨痛时,可通过 BMD 检测进行诊断;影像学检查及骨髓检测可诊断患者是否存在骨转移;治疗相关骨痛可在停止使用相应药物后症状消失。

若患者未出现肌肉骨骼疼痛,应每年进行常规监测。若患者出现疼痛症状时,应遵循以下几点原则:按阶梯给药、口服给药、按时给药和个体化给药,同时还应关注患者的个体化因素。目前,针对由 AI 类药物所致疼痛,常选择对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗。选择 NSAIDs 时需参阅药物说明书并评估 NSAIDs 的危险因素,以权衡疗效和安全性后选择适当的治疗方案;同时还应注意避免



注: LVEF: 左室射血分数

图 8 乳腺癌患者靶向药物相关心功能异常的管理原则



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

图9 乳腺癌患者子宫内膜增厚的管理原则

同时使用2种或2种以上NSAIDs^[34]。此外还应提高患者肌肉疼痛的监测频率,建议每3~6个月进行随访。

(五) 药物性肝损伤的管理

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[35]。DILI是最常见且最严重的药物不良反应之一,重者可致急性肝衰竭甚至死亡。

(一) 肝功能检测正常

依据随访原则每年监测,同时注意患者的生活方式干预,如有规律地参加体力活动、调整膳食结构、戒烟戒酒等。

(二) 肝功能检测异常

1. 停药原则:若怀疑存在肝损伤时应及时停药,停药标准可参考美国食品药品监督管理局的药物临床试验中出现DILI的停药原则。(1)血清谷丙转氨酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)>8 ULN;(2)ALT或AST>5 ULN,持续2周;(3)ALT或AST>3 ULN,且总胆红素>2 ULN或INR>1.5;(4)ALT或AST>3 ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹和(或)嗜酸性粒细胞增多(>5%)。

2. 随访原则:提高肝功能随访频率,建议每3~

6个月随访。

3. 药物治疗:应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险,同时根据药物性肝损伤的临床类型选用适当的药物治疗。主要包括:(1)重型患者应尽早选用N-乙酰半胱氨酸(NAC),成人一般用法为50~150 mg/(kg·d),疗程≥3 d;(2)异甘草酸镁可用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI;(3)轻中度肝细胞损伤型和混合型DILI、炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂(甘草酸二铵肠溶胶囊或复方甘草酸苷等);炎症较轻者,可试用水飞蓟素;胆汁淤积型DILI可选用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸。目前不推荐2种以上保肝抗炎药物联合应用,也不推荐预防性用药以减少DILI的发生。对于已进展为肝硬化的患者,其预后需根据是否出现肝功能失代偿情况而定,并且需通过影像学监测是否会发生肝细胞癌。

乳腺癌已进入慢病管理时代。随着乳腺癌患者生存时间的延长,在乳腺癌随访期间除应关注疾病本身的随访外,还应重视患者伴随疾病与治疗相关不良反应的管理(表8),进一步改善早期乳腺癌患者的预后,提高患者生存及生活质量。本指南作为我国首次以路径图为模式的临床管理指南,为乳腺癌患者伴随疾病和长期随访的管理提供参考依据。但目前针对乳腺癌患者伴随疾病的研究十分有限,

表 8 乳腺癌及伴随疾病全方位随访项目汇总

随访项目类别	不同类型乳腺癌患者的随访检查项目					
	ER(+)PR(+)HER-2(-)		ER(+)PR(+)HER-2(+)		ER(-)PR(-)	ER(-)PR(-)
	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后	HER-2(+)	HER-2(-)
乳腺癌随诊随访						
一般检查	是	是	是	是	是	是
乳腺 X 线	是	是	是	是	是	是
肝脏超声	是	是	是	是	是	是
血生化	是	是	是	是	是	是
血常规	是	是	是	是	是	是
月经状态	是(围绝经期)	否	是(围绝经期)	否	否	否
乳腺癌伴随疾病随访						
血脂	是	是	是	是	是	是
骨密度	是(仅针对 AI 类药物治疗者)	是	是(仅针对 AI 类药物治疗者)	是	否	否
精神心理	是	是	是	是	是	是
乳腺癌不良反应随访						
化疗相关心脏毒性	是(针对联合化疗患者)	是(针对联合化疗患者)	是(针对联合化疗患者)	是(针对联合化疗患者)	是(针对联合化疗患者)	是
靶向药物相关心脏毒性	否	否	是	是	是	否
子宫内膜增厚	是	否	是	否	否	否
老年性阴道炎	是(仅针对 AI 类药物治疗者)	是	是(仅针对 AI 类药物治疗者)	是	否	否
肌肉疼痛	是(仅针对 AI 类药物治疗者)	是	是(仅针对 AI 类药物治疗者)	是	否	否
药物性肝损伤	是	否	是	否	是	是

注：ER：雌激素受体；PR：孕激素受体；HER-2：人类表皮生长因子受体 2；AI：芳香化酶抑制剂

因此,临床实际应用时应结合患者自身情况给予个体化的规范管理。

中国乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南专家委员会成员(按姓氏汉语拼音字母排序)

曹旭晨(天津医科大学肿瘤医院乳腺外科)、陈前军(广东省中山大学城分院乳腺科)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科)、陈益定(浙江医科大学附属第二医院肿瘤外科)、崔树德(河南省肿瘤医院乳腺外科)、丁悦(中山大学孙逸仙纪念医院骨外科)、耿翠枝(河北医科大学第四医院乳腺外科)、郭红燕(北京大学第三医院妇产科)、何畏(江苏省人民医院内分泌科)、姜艳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)、金峰(中国医科大学附属第一医院乳腺外科)、李冰(北京大学第六医院心理科)、李涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心理医学科)、李青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、李兴睿(华中科技大学同济医学院附属同济医院乳腺甲状腺外科)、李亚芬(上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊疗中心)、厉红元(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科)、林华(南京鼓楼医院骨科)、刘健(福建省肿瘤医院乳腺内科)、刘梅林(北京大学第一医院老年病内科)、刘强(中山大学附属第二医院乳腺外科)、陆劲松(上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科)、马飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、莫红楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科)、邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、盛莉(解放军

总医院心血管内科)、孙强(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院乳腺外科)、孙涛(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、汤立晨(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、王川(福建医科大学附属协和医院乳腺外科)、王海波(青岛大学医学院附属医院乳腺外科)、王坤(广东省人民医院乳腺科)、王亮(解放军第三〇九医院骨科)、王水(江苏省人民医院乳腺外科)、王殊(北京大学人民医院乳腺外科)、王先明(深圳市第二人民医院乳腺甲状腺外科)、王晓稼(浙江省肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、王永胜(山东省肿瘤医院肿瘤外科)、吴昊(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、夏维波(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)、徐兵河(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、杨俊兰(解放军总医院肿瘤内科)、叶平(解放军总医院老年心内科)、郁奇(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院生殖内分泌科)、袁芃(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、张健(中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心)、张频(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、张宏伟(复旦大学附属中山医院乳腺外科)、张瑾(天津医科大学肿瘤医院乳腺外科)、张宇辉(中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心)、朱丽(上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊疗中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):31-42. DOI:

- 10.3322/caac.21320.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
 - [3] Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, et al. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients[J]. BMJ, 2015, 351: h4901. DOI: 10.1136/bmj.h4901.
 - [4] Bouzbid S, Hamdi-Chérif M, Zaidi Z, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075.
 - [5] 高竹林, 李艳群, 付桂香, 等. 老年晚期肿瘤患者伴随疾病对生活的影响[J]. 中国老年学, 2009, 29(2):209-210. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2009.02.035.
Gao ZL, Li YQ, Fu GX, et al. The effect of accompanying diseases on quality of life in elderly patients with advanced cancer[J]. Chin J Gerontol, 2009, 29(2):209-210. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2009.02.035.
 - [6] Tu H, Wen CP, Tsai SP, et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study[J]. BMJ, 2018, 360:k134. DOI: 10.1136/bmj.k134.
 - [7] Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(1):88-93. DOI: 10.1001/jamcardio.2016.3841.
 - [8] Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2018, 137(8):e30-e66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556.
 - [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5):413-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017)[J]. Chin J Osteoporosis and Bone Mineral Res, 2017, 20(5):413-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
 - [10] Islam MM, Yang HC, Nguyen PA, et al. Exploring association between statin use and breast cancer risk: an updated meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(6):1043-1053. DOI: 10.1007/s00404-017-4533-3.
 - [11] 徐兵河. 2012 年《ASCO 临床实践指南: 乳腺癌初步治疗后随访与管理》解读[J]. 中华肿瘤杂志: 电子版, 2013, 7(1):1-3. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.01.001.
Xu BH. Interpretation of the 2012 ASCO clinical practice guide: follow-up and management of primary breast cancer treatment[J]. Chin J Breast Dis: Electronic Version, 2013, 7(1):1-3. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.01.001.
 - [12] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9):695-759. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
Committee of Breast Cancer, China Anti-Cancer Cancer Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment in China (2017)[J]. China Oncology, 2017, 27(9):695-759. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
 - [13] 中华医学会放射学分会乳腺学组. 乳腺 X 线摄影检查和诊断共识[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(9):711-717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2014.09.003.
Chinese Society of Radiology Breast Group, Chinese Medical Association. Mammography and diagnostic consensus[J]. Chin J Radiol, 2014, 48(9):711-717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2014.09.003.
 - [14] 沈镇宙, 宋三泰, 张斌, 等. 中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶临床应用共识(草案修正案)[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(5):418-420.
Shen ZY, Song ST, Zhang B, et al. Menopausal criteria for adjuvant treatment of premenopausal women with breast cancer in China and consensus on clinical application of aromatase (draft amendment). Chin Oncol, 2011, 21(5):418-420.
 - [15] Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7):961-965. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9859.
 - [16] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8):561-569. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.001.
Zheng Y, Wu CX, Zhang ML. The epidemic and characteristics of female breast cancer in China[J]. Chin Oncol, 2013, 23(8):561-569. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.001.
 - [17] Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women[J]. Circulation, 2012, 125(18):2212-2221. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065904.
 - [18] Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern TP, et al. Cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and breast cancer outcome in the BIG 1-98 study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(11):1179-1188. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3116.
 - [19] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 16(10):15-35. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (revised edition 2016)[J]. Chin Circ J, 2016, 16(10):15-35. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
 - [20] Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American college of cardiology task force on clinical expert consensus documents[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(1):92-125. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
 - [21] Lipton A, Smith MR, Ellis GK, et al. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab[J]. Clin Med Insights Oncol, 2012, 6(Suppl 2):287-303. DOI: 10.4137/CMO.S8511.
 - [22] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组. 绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7):554-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.07.016.
Chinese Multidisciplinary Management Expert Committee on Bone Safety Consensus for Endocrinology of Breast Cancer. Chinese expert consensus on bone safety management related to aromatase inhibitor treatment in early postmenopausal women with breast cancer[J]. Chin J Oncol, 2015, 37(7):554-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.07.016.
 - [23] Maass SW, Roorda C, Berendsen AJ, et al. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review[J]. Maturitas, 2015, 82(1):100-108. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.010.
 - [24] Burgess C, Cornelius V, Love S, et al. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study[J]. BMJ, 2005, 330(7493):702-705. DOI: 10.1136/bmj.38343.670868.D3.
 - [25] Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 110(1):9-17. DOI: 10.1007/s10549-007-9706-5.
 - [26] Chen S, Chiu H, Xu B, et al. Reliability and validity of the PHQ-9 for screening late-life depression in Chinese primary care[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010, 25(11):1127-1133. DOI: 10.1002/gps.2442.
 - [27] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure[J]. J Gen Intern Med, 2001, 16(9):606-613.
 - [28] 何筱衍, 李春波, 钱洁, 等. 广泛性焦虑量表在综合性医院的

- 信度和效度研究[J]. 上海精神医学, 2010, 22(4):200-203. DOI:10.3969/j.issn.1002-0829.2010.04.002.
- He XY, Li CB, Qian J, et al. Reliability and validity of a generalized anxiety disorder scale in general hospitals outpatients [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2010, 22(4):200-203. DOI:10.3969/j.issn.1002-0829.2010.04.002.
- [29] 马军, 秦叔逵, 沈志祥. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10):925-934. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.10.014.
- Ma J, Qin SK, Shen ZX. Guidelines for the prevention and treatment of anthracycline cardiotoxicity (2013) [J]. Chin Clin Oncol, 2013, 18(10):925-934. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.10.014.
- [30] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 7:vii155-166. DOI:10.1093/annonc/mds293.
- [31] 王佳玉, 邓又斌. 超声心动图评价恶性肿瘤治疗相关心脏毒性的研究进展[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(8):733-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2017.08.022.
- Wang JY, Deng YB. Progress of echocardiographic assessment in cancer therapy related cardiotoxicity [J]. Chin J Ultrasonogr, 2017, 26(8):733-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2017.08.022.
- [32] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(14):158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.14.006.
- Jiang ZF, Shao ZM, Xu BH. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of HER2 positive breast cancer [J]. Natl Med J China, 2016, 96(14):158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.14.006.
- [33] 徐兵河, 冯继锋, 胡夕春, 等. 早期激素受体阳性乳腺癌患者应用选择性雌激素受体调节剂类药物辅助治疗的长期管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(40):3201-3205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.40.001.
- Xu BH, Feng JF, Hu XC, et al. Expert consensus on long-term management of selective estrogen receptor modulators in early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients [J]. Natl Med J China, 2016, 96(40):3201-3205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.40.001.
- [34] 中华医学会骨科学分会. 骨科常见疼痛的处理专家建议[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(1):78-81. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2352.2008.01.018.
- Chinese Orthopaedic Association, Chinese Medical Association. Expert advice on the treatment of common pain in orthopedics [J]. Chin J Orthop, 2008, 28(1):78-81. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2352.2008.01.018.
- [35] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11):1752-1769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
- Yu LC, Mao YM, Chen CW. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(11):1752-1769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.

(收稿日期:2018-01-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊作为我国重要的医学信息源期刊,原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。这一立场符合中国和国际版权法、道德规范及资源使用的成本效益原则。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的论文汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读过,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列出相应的参考文献,同时将以以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位和该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊两年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后 3 个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及到治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重副作用。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。

本刊编辑部