



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

乳腺癌

版本7.2021—2021年8月23日

NCCN.org

NCCN患者指南®, 网址: www.nccn.org/patients

继续

本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用，严禁用于商业，请于下载后24小时删除。

版权归© 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号
qiuyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

即可免费参与/获得

万份肿瘤PPT库

事半功倍的思维导图版各种最新指南

最新版本各大种类指南（如NCCN中文版）、专家共识

pd1免疫治疗不良反应处理技巧

各种病历和知情同意书模版

机器人智能化派发权威资料或回复问题

万名肿瘤专业医生互帮互助

全国各地顶级专家网络多学科会诊

协作开展临床试验和真实世界研究

培训SCI论文和科普文章写作

基因检测综合解读和协助制定治疗方案

患者双向转诊或方便就医或全程管理

协助医生个人品牌运营和患者全程管理

事半功倍地批量管理患者

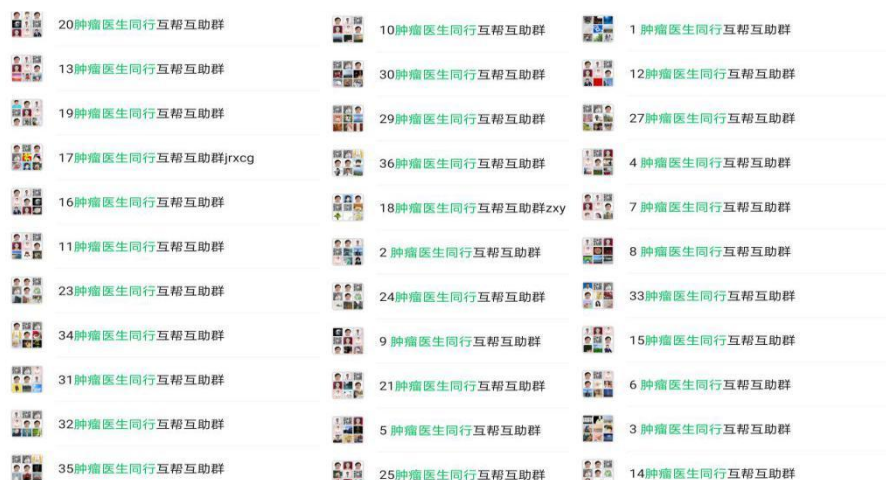
.....

火焰高，欢迎更多的同行朋友加入我们！
以及其他海量肿瘤资料库更新，众人拾柴
家一起有奖挑错、参与指南编译和更新，
为了让资料库越来越好，永远热烈欢迎大



肿瘤治疗新技术新方法日新月异，瞬间手里的资料已被更新或再版。“单打独斗”的时代已经过去，靠个人去收集最新资料，着实困难。为了给广大医生同行节约宝贵时间。我们几位医生为大家搜集了众多肿瘤相关资料，合成“肿瘤资料库”。资料库涵盖了2021各大版本指南及最新解读、最新各大瘤种专家共识、规范、PD1免疫治疗相关最新资料及不良反应处理共识、NCCN指南（中英文）、ASCO、ESMO精品幻灯、众多优秀专家讲课的精品幻灯等，并且在陆续更新中。希望能帮助到大家。大家一起学习，掌握新知识、新方案，更好的为肿瘤患者服务。“独乐乐，不如众乐乐”，也请大家帮转发给更多需要这些资料的同行朋友。“众人拾柴火焰高”，也希望更多的医生朋友加入我们，分享新资料，努力保持资料库更新。做到在这里总能找到你需要的资料。

肿瘤医生同行互帮互助群



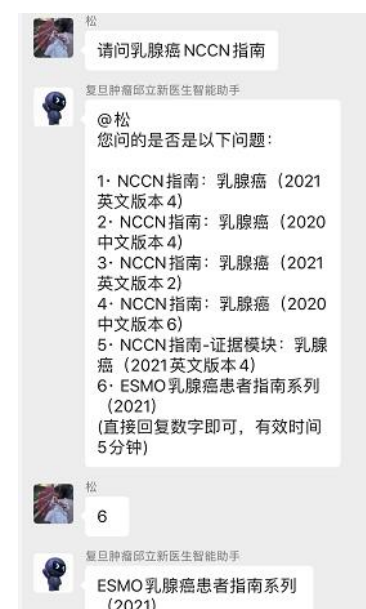
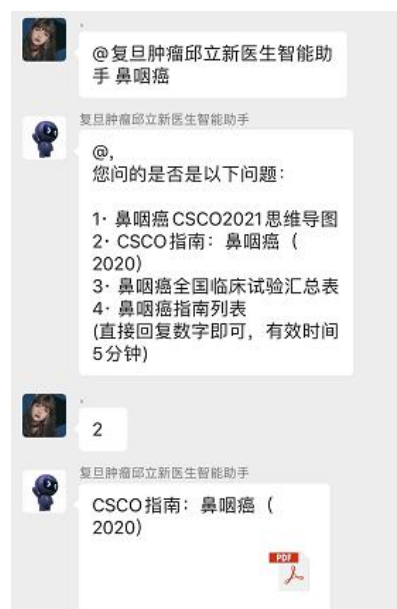
群内医生同行50000+

欢迎各位医生同道扫码入群和大家一起讨论肿瘤相关问题！



225群

肿瘤医生同行互帮互助群内利用AI技术，24小时在线自动派发指南共识，最新NCCN指南（中英文版）、各版本指南思维导图版、万份肿瘤PPT库等。



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuyisheng222或13918529955申请入群



复旦肿瘤邱立新医生



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

***William J. Gradishar,MD/Chair ‡ †**

西北大学罗伯特·H·鲁里综合癌症中心

***Meena S. Moran,MD/Vice-Chair §**

耶鲁癌症中心/Smilow肿瘤医院

Jame Abraham,MD ‡ †

病例综合癌症中心/大学医院塞德曼癌症中心和克利夫兰诊所陶西格癌症研究所

Rebecca Aft,MD,PhD ¶

巴恩斯犹太医院和华盛顿大学医学院的研究中心癌症中心

Doreen Agnese,MD ¶

俄亥俄州立大学综合癌症中心-詹姆斯癌症医院和索洛夫研究所

Kimberly H. Allison,MD ≠

斯坦福癌症研究所

Bethany Anderson,MD §

威斯康星大学卡伯恩癌症中心

Sarah L. Blair,MD ¶

加州大学圣地亚哥分校摩尔癌症中心

Harold J. Burstein,MD,PhD †

Dana-Farber/Brigham 和妇女癌症中心

Chau Dang,MD †

纪念斯隆-凯特琳癌症中心

Anthony D. Elias,MD †

科罗拉多大学癌症中心

Sharon H. Giordano,MD,MPH †

德克萨斯大学
MD安德森癌症中心

Matthew P. Goetz,MD ‡ †

梅奥医学中心癌症中心

Lori J. Goldstein,MD ‡

Fox Chase癌症中心

Sara A. Hurvitz,MD †

加州大学洛杉矶分校琼斯综合癌症中心

Steven J. Isakoff,MD,PhD †

马萨诸塞州总医院癌症中心

Rachel C. Jankowitz,MD †

宾夕法尼亚大学艾布拉姆森癌症中心

Sara H. Javid,MD ¶

Fred Hutchinson癌症研究中心/西雅图癌症治疗联盟

Jairam Krishnamurthy,MD †

Fred&Pamela Buffet癌症中心

Marilyn Leitch,MD ¶

德克萨斯州西南部西蒙斯综合癌症中心

Janice Lyons,MD §

病例综合癌症中心/大学医院塞德曼癌症中心和克利夫兰诊所陶西格癌症研究所

P. Kelly Marcom,MD †

杜克癌症研究所

Ingrid A. Mayer,MD †

Vanderbilt-Ingram癌症中心

Joanne Mortimer,MD †

希望之城国家医疗中心

Sameer A. Patel, MD ¶

Fox Chase癌症中心

Lori J. Pierce,MD §

密歇根大学罗杰尔癌症中心

Hope S. Rugo,MD †

UCSF Helen Diller家庭综合癌症中心

Amy Sitapati,MD ▷

加州大学圣地亚哥分校摩尔癌症中心

Karen Lisa Smith,MD,MPH †

约翰霍普金斯大学Sidney Kimmel综合癌症中心

Mary Lou Smith,JD,MBA ¥

研究倡导网络

Hatem Soliman,MD †

Moffitt癌症中心

Erica M. Stringer-Reasor,MD † ≠

UAB的奥尼尔综合癌症中心

Melinda L. Telli,MD † ▷

斯坦福癌症研究所

John H. Ward,MD ‡ †

犹他大学Huntsman癌症研究所

Kari B. Wisinski,MD †

威斯康星大学卡伯恩癌症中心

Jessica S. Young,MD ¶

罗斯威尔公园综合癌症中心

NCCN

Rashmi Kumar,PhD

Jennifer Burns,BS

继续

[NCCN指南专家组信息公开](#)

‡ 血液学/血液学	§ 放射肿瘤学/放射治疗
▷ 内科学	¶ 重建外科
† 肿瘤内科	¶ 手术/肿瘤外科
≠ 病理学	* 讨论部分撰写委员会
¥ 患者权益倡导	



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌小组成员 指南更新总结

从NCCN乳腺癌指南中删除了小叶原位癌的建议，参见NCCN乳腺筛查和诊断指南

非浸润性乳腺癌：

导管原位癌(DCIS)检查和初步治疗(DCIS-1)

DCIS术后治疗和监测/随访(DCIS-2)

浸润性乳腺癌：

临床分期，检查(BINV-1)

cT1-3、cN0或N+、M0疾病的局部治疗

• 保乳治疗(BINV-2)

• 乳房切除术后放疗(BINV-3)

全身辅助治疗

• HR阳性HER2阳性乳腺癌(BINV-5)

• HR阳性HER2阴性-绝经后乳腺癌(BINV-6)

• HR阳性HER2阴性-绝经前乳腺癌(BINV-7)

• HR阴性HER2阳性乳腺癌(BINV-9)

• HR阴性HER2阴性乳腺癌(BINV-10)

• 预后良好的组织学类型(BINV-11)

术前全身治疗前的检查(BINV-12)

术前全身治疗后系统辅助治疗(BINV-16)

监测/随访(BINV-17)

复发/IV期(M1)乳腺癌(BINV-18)

局部和区域复发乳腺癌的治疗(BINV-19)

复发或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗(BINV-20)

生物标志物检测原则(BINV-A)

乳腺专用MRI检查原则(BINV-B)

生育和节育(BINV-C)

手术腋窝淋巴结分期(BINV-D)

腋窝淋巴结分期(BINV-E)

浸润性癌和DCIS保乳手术后的边缘状态建议(BINV-F)

需要RT的保乳治疗的特殊考虑(BINV-G)

手术后乳房重建原则(BINV-H)

放射治疗原则(BINV-I)

男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别指定为男性）(BINV-J)

辅助内分泌治疗(BINV-K)

术前/辅助治疗方案(BINV-L)

术前全身治疗原则(BINV-M)

基因表达检测在辅助全身治疗中的应用(BINV-N)

绝经的定义(BINV-O)

ER和/或PR阳性复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗(BINV-P)

复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗(BINV-Q)

复发不可切除（局部或区域性）或IV期(M1)乳腺癌的其他靶向治疗和相关生物标志物检测(BINV-R)

远处转移乳腺癌的监测原则(BINV-S)

特殊注意事项：

分叶状瘤(PHYLL-1)

佩吉特病(PAGET-1)

妊娠期乳腺癌(PREG-1)

炎性乳腺癌(IBC-1)

分期(ST-1)

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

NCCN成员机构：

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>

或扫码下方二维码：



NCCN证据和共识类别：除非另有说明，所有建议均为**2A类**。

参见NCCN证据分类和共识。

NCCN偏好分类：

认为所有建议均适当。

参见NCCN推荐类别。

NCCN指南® 是作者关于其对目前公认的治疗方法观点的证据和共识声明。任何寻求应用或咨询NCCN指南的临床医生均应在个体临床情况的背景下使用独立的医学判断来确定任何患者的护理或治疗。美国国家综合癌症网络®(NCCN®)对其内容、使用或应用不作任何形式的陈述或保证，并以任何方式对其应用或使用不承担任何责任。NCCN指南版权归National Comprehensive Cancer Network®所有。保留所有权利。未经NCCN明确书面许可，不得以任何形式复制本NCCN指南及其图示。©2021版权所有。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南7.2021版较6.2021版更新包括：

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

- 更正脚注g：g对于携带生殖系BRCA1/2突变的患者，考虑添加奥拉帕尼辅助治疗1年，并：
 - TNBC，如果 1) 辅助化疗后 $\geq$ pT2或 $\geq$ pN1乳腺癌，或 2) 术前化疗后残留病灶
 - HR阳性、HER2阴性肿瘤，如果 1) 辅助化疗后 $\geq$ 4个阳性淋巴结（2A类），或 2) 术前治疗后残留病灶和临床分期、病理分期、雌激素受体状态和肿瘤分级(CPS + EG)评分 $\geq$ 3（2A类）。
- 辅助奥拉帕尼治疗可与内分泌治疗同时使用。

NCCN乳腺癌指南6.2021版较5.2021版更新包括：

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

- HER2阴性乳腺癌，首选方案
 - ▶增加高风险三阴性乳腺癌(TNBC)的选项和脚注：
 - ◇术前给予帕博利珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇，继以帕博利珠单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星或表柔比星，继以帕博利珠单抗辅助治疗。
 - ◇脚注j：高风险标准包括II-III期TNBC。辅助帕博利珠单抗（2A类）的使用可能个体化。
 - ◇参考文献：Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med, 2020;382(9):810-821.
 - ▶修改选项：如果存在高风险和生殖系BRCA1/2突变，则使用奥拉帕尼
 - ▶修改脚注g：对于那些有生殖系BRCA1/2突变，并且有以下情况考虑在辅助化疗后加用奥拉帕尼1年：1) TNBC和 $\geq$ pT2或 $\geq$ pN1乳腺癌（1类）；或2) HR阳性、HER2阴性 $\geq$ 4个阳性淋巴结的乳腺癌。对于接受术前化疗的生殖系BRCA1/2突变且HR阳性、HER2阴性的乳腺癌患者，如果存在残存病灶且临床分期、病理分期、雌激素受体状态和肿瘤分级(CPS + EG)评分 $\geq$ 3，则考虑辅助奥拉帕尼治疗1年。
- 删除脚注：
 - ▶回顾性证据表明，在HER2阳性肿瘤患者中，以蒽环类药物为基础的化疗方案可能优于非蒽环类药物为基础的方案。
 - ▶高危组包括无pCR且CPS + EG评分 $\geq$ 3的患者。CPS + EG评分系统根据临床和病理分期(CPS)、雌激素受体状态和组织学分级(EG)来评估复发的可能。

[BINV-L\(3/8\)](#)

- 增加了术前帕博利珠单抗 + 化疗，随后帕博利珠单抗辅助治疗的剂量/给药详情。

[• BINV-O\(5/8\)](#)

- 曲妥珠单抗 + 多西他赛，修改了第二个子项目：多西他赛35 mg/m² IV，第1、8和15天，每周一次，每28天为一个周期



NCCN乳腺癌指南5.2021版较4.2021版的更新包括：

[BINV-L \(1/7\)](#)

• HER2阴性疾病

► 首选方案

- ◊ 在第4个项目符号下，增加第2个子项目符号：如果存在高风险和生殖系BRCA1/2突变，则使用奥拉帕尼
- 添加脚注h：对于那些有生殖系BRCA1/2突变，并且有以下高风险情况考虑在辅助化疗后加用奥拉帕尼1年：1) TNBC和 $\geq$ pT2或 $\geq$ pN1乳腺癌（1类）；或2) HR阳性、HER2阴性 $\geq$ 4个阳性淋巴结的乳腺癌。对于接受术前化疗的生殖系BRCA1/2突变且HR阳性、HER2阴性的乳腺癌患者，如果存在残存病灶且临床分期、病理分期、雌激素受体状态和肿瘤分级(CPS + EG)评分 $\geq$ 3，则考虑辅助奥拉帕尼治疗1年。
- 添加脚注j：OlympiA试验中的患者没有接受卡培他滨治疗，因此没有用药顺序或指导其中一种药物选择的数据。
- 添加脚注k：高危组包括无pCR和CPS + EG评分 $\geq$ 3的患者。CPS + EG评分系统根据临床和病理分期(CPS)、雌激素受体状态和组织学分级(EG)来评估复发的可能。
- 关于卡培他滨剂量/给药的信息从本页的脚注移至BINV-L 3/7。

[BINV-L\(3/7\)](#)

- 添加奥拉帕尼：300mg PO，每日两次，每28天为一个周期，持续1年。
- 添加脚注u：还有一种胶囊制剂可供选择。但是，由于剂量和生物利用度的不同，不要以每毫克为单位用胶囊代替片剂。

[BINV-L\(7/7\)](#)

• 增加参考文献：

- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017;376:2147-2159.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 3.

NCCN乳腺癌指南第4.2021版较第3.2021版的更新包括：

[BINV-2](#)

- 1-3个阳性腋窝淋巴结，符合所有ACOSOG Z0011标准，选项修改：WBRT $\pm$ boost（RNI是否有意包括腋窝覆盖，是由放射肿瘤学专家慎重决定。）（1类）

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

- 增加脚注i：FDA批准的生物类似药物是贝伐珠单抗的合适替代品。

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

- 修改脚注n：图卡替尼+曲妥珠单抗+卡培他滨被推荐用于恩美曲妥珠单抗治疗期间全身和中枢神经系统进展患者。但是，图卡替尼+曲妥珠单抗+卡培他滨可作为二线选择。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南3.2021版较2.2021版的更新包括：

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

- 70基因(MammaPrint)，增加了治疗意义：接受化疗≤50岁的患者8年无远处转移生存率的绝对差异为5.4%±2.8%，相对于>50岁患者则为0.2%±2.3%。目前尚不清楚在≤50岁女性中观察到的化疗获益是否与化疗引起的卵巢功能抑制有关。

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

- 增加的参考文献：Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. Lancet Oncol. 2021;S1470-2045(21)00007-3.

- NCCN乳腺癌指南第2.2021版较第1.2021版的更新包括：

全球

- 标题修改为：复发不可切除（局部或区域性）或IV期(M1)乳腺癌

[BINV-6/BINV-7/BINV-8](#)

- 规范已通过以下设置进行了重大修订和重组：
 - ▶ 绝经后pT1-3和pN0或pN + 乳腺癌患者(BINV-6)
 - ▶ 绝经前pT1-3和pN0乳腺癌患者(BINV-7)
 - ▶ 绝经前pT1-3和pN + 乳腺癌患者(BINV-8)
- 修改脚注：对于自然绝经或诱导绝经的绝经后患者，考虑辅助双磷酸盐治疗。接受辅助治疗。

[BINV-6](#)

- 增加HR阳性-HER2阴性疾病、pT1-3和pN0或pN + 绝经后乳腺癌患者的规范
- 修改分支：
 - ▶ 肿瘤≤0.5 cm且pN0
 - ▶ 肿瘤>0.5 cm或pN1 mi（腋窝转移淋巴结≤2 mm）或pN1（1-3个阳性淋巴结）
 - ▶ pN2/pN3（≥4个同侧转移灶且>2 mm）
- 修改：如果作为化疗候选（1类），则强烈建议21基因RT-PCR检测（也在BINV-7中）
- 治疗
 - ▶ 将复发得分为26-30和≥31的途径替换为复发得分≥26的单一途径。
 - ▶ 复发评分<26：辅助内分泌治疗改为1类推荐。
 - ▶ 复发评分≥26：辅助化疗后内分泌治疗改为1类推荐。

[BINV-7](#)

- 增加HR阳性-HER2阴性、绝经前pT1-3和pN + 乳腺癌患者的规范。
- 添加脚注：在RS<26的绝经前患者中，与单一内分泌治疗相比，内分泌治疗联合化疗的远处复发率较低，但目前尚不清楚这种获益是否与化疗促进的卵巢抑制作用有关。（也在BINV-8中）

[BINV-8](#)

- 增加HR阳性-HER2阴性、绝经前pT1-3和pN0乳腺癌患者的规范。
- 治疗方案的修改：
 - ▶ 不适合化疗：辅助内分泌治疗 + 卵巢抑制/切除
 - ▶ 如果适合化疗，考虑基因表达检测评估预后：辅助化疗，然后内分泌治疗或辅助内分泌治疗 + 卵巢抑制/切除

[BINV-K](#)

- 修改脚注：考虑在绝经后（自然或诱导绝经的患者）使用双磷酸盐治疗或地诺单抗。接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的患者。在接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱导）乳腺癌患者中，使用双磷酸盐（口服/静脉）或地诺单抗可维持或改善骨密度并降低骨折风险。

[BINV-L \(1/7\)](#)

- 修改了脚注h：将给药顺序改为紫杉烷类药物(有或没有HER2靶向治疗)，然后进行剂量密集AC方案是将会可以接受的。（也在BINV-L 2/7中）



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南2.2021版较1.2021版更新包括：

[BINV-N \(1/5\)](#)

- 根据Kalinsky K、Barlow WE、Meric-Bernstam F等人的研究更新了表格。III期随机临床试验的首次结果显示标准辅助内分泌治疗(ET)+/-化疗(CT)用于1-3个阳性淋巴结、激素受体阳性(HR +)和HER2阴性(HER2-)且复发评分(RS)< 25的乳腺癌(BC)患者：SWOG S1007 (RxPonder)。SABCS 2021;81(4):Abstract GS3-00.
- 修改检测：pN+ pN1的21个基因(Oncotype Dx) (1-3个阳性淋巴结)
 - ▶ 预测性：是N/A等待RxPONDER研究结果
 - ▶ NCCN偏好/证据和共识类别：
 - ◇ 绝经后：首选；1
 - ◇ 绝经前：其他；2A
- 修改脚注：基因表达分析提供预后和治疗预测信息，补充T、N、M和生物标志物信息。分期不需要这些试验。对于淋巴结阴性乳腺癌预后和预测化疗获益，NCCN乳腺癌专家组首选21基因检测(Oncotype Dx) 来预测淋巴结阴性乳腺癌的预后和化疗益处。其他预后基因表达检测可为1-3个阳性淋巴结患者提供额外的预后信息，但尚不清楚如果预测化疗获益的能力未知。在1-3个阳性淋巴结中。（也在BINV-N 2/5至BINV-N 4/5）
- 添加脚注：在RxPONDER试验的总体研究人群中，10.3%的患者有高级别乳腺癌，9.2%的患者有3个受累淋巴结。

[BINV-N\(2/5\)](#)

- 对页面进行了重大修订。

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

- 更新了参考文献。

[BINV-P](#)

- 阐明脚注c：如果在接受CDK4/6抑制剂治疗期间出现疾病进展，而支持使用另一种CKD4/6抑制剂的数据有限。如果在服用PI3K抑制剂时有进展，那么支持含PIK3CA方案的另一种治疗方案的数据有限。如果在接受含依维莫司治疗方案期间发生疾病进展，则无数据支持使用另一种依维莫司方案进行额外的治疗。

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

- 表格按设置/治疗路线重组列出治疗方案。
- 三线及三线以上治疗：
 - ▶ 增加方案：Margetuximab-cmkb + 化疗（卡培他滨、艾日布林、吉西他滨或长春瑞滨）
- 添加脚注：
 - ▶ 缓解后维持曲妥珠单抗/帕妥珠单抗治疗（ER+ 和HER2+ 转移性乳腺癌同时接受内分泌治疗）。
 - ▶ 多线化疗与抗HER2治疗（曲妥珠单抗或TKI）同时进行为复发性不可切除HER2+ 转移性乳腺癌提供了临床获益，并且在2期或3期试验中进行了研究。临床经验表明，此类治疗经常能带来临床获益。然而，在既往接受过以帕妥珠单抗为基础的化疗、恩美曲妥珠单抗、fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或曲妥珠单抗/卡培他滨/图卡替尼方案治疗的患者中，均无有意义的数据。因此，治疗的最佳顺序或真正获益尚不清楚。
 - ▶ 方案可用作三线或四线治疗选择；三线及以上治疗的最佳顺序尚不清楚。
 - ▶ 对于接受恩美曲妥珠单抗治疗期间发生全身和CNS进展的患者，推荐图卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨。
 - ▶ 如果在恩美曲妥珠单抗治疗期间内脏转移患者首选Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。
- 部分脚注从本页移至BINV-Q(3/8)：接受全身性HER2靶向治疗的患者的其他考虑。

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

- 增加剂量：
 - ▶ Margetuximab-cmkb + 卡培他滨
 - ▶ Margetuximab-cmkb + 艾日布林
 - ▶ Margetuximab-cmkb + 吉西他滨
 - ▶ Margetuximab-cmkb + 长春瑞滨
- BINV-Q（第8页，共8页）
- 更新参考文献。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

常规：

- “女性”改为“患者”。
- “激素受体”改为“HR”。
- “淋巴结阳性”和“淋巴结阴性”改为“N+”和“N0”

DCIS-1

- 重新安排了主要治疗方案；建议不变。
- 修改脚注：WBRT遵循.....如果患者和医生认为个体风险“低”，一些患者可能仅手术切除，特别是如果他们为ER阳性并将接受内分泌治疗。选择...

DCIS-2

- DCIS术后治疗，移除子项目：ER阴性DCIS的内分泌治疗获益尚不确定。
- 添加脚注：他莫昔芬的标准剂量为20mg/天，持续5年。小剂量他莫昔芬(5毫克/天，连续3年)只有在20毫克剂量时出现症状，或者患者不愿意或不能服用标准剂量的他莫昔芬时才作为一种选择。

BINV-1

- 页面进行了重大修订和重组。
- 修改脚注：用于生育和节育（见BINV-C）。NCCN青少年和青年肿瘤学指南(AYA)和NCCN生存指南中为特定人群概述的生育力和性健康/功能的一般考虑适用于所有被诊断为乳腺癌的患者。
- 修改脚注：常规系统分期不适用于早期乳腺无全身症状的非转移性(M0)乳腺癌。如果怀疑转移性乳腺癌，请参见BINV-17检查。（也在BINV-11中）
- 添加脚注：具有已知或疑似乳腺癌遗传易感性的患者可能增加同侧乳腺癌复发或保乳术后的侧乳腺癌的风险。这些患者可考虑预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌。（也在BINV-3中）

BINV-2

- 修改标题：cT1-3、cN0或N+—1的局部区域治疗，M0疾病：保乳治疗
- 腋窝淋巴结阴性，修改选项：
 - ▶ 修改选项：全乳RT(WBRT)±boost瘤床，对于中央/内侧肿瘤或肿瘤>2 cm具有其他高风险特征（年轻或广泛淋巴血管浸润[LVI]）可考虑区域淋巴结照射不包括腋窝的解剖部分。
 - ▶ 增加的选项（之前在脚注中）：对于接受辅助内分泌治疗的≥70岁ER阳性、cN0、T1期乳腺癌患者，可考虑省略乳腺照射（1类）
 - ▶ 线路移到BINV-I：当有化疗指征时，化疗后放疗很常见。（也在BINV-3中）
- 1-3个阳性腋窝淋巴结，为符合所有ACOSOG Z0011标准的患者增加治疗方案：WBRT±boost（有或无意的腋窝剂量覆盖）（1类）
- 选项移至BINV-3：全乳房切除术及腋窝手术分期（1类）±重建

BINV-3

- 修改标题：cT1-3、cN0或N+、M0乳腺癌的局部治疗：乳房切除术后RT
- RT建议，修改语言以保持一致性。
- 修改了脚注：对于具有多种高危复发因素的患者，可考虑乳房切除术后RT，包括中央/内侧肿瘤或肿瘤≥2 cm，切除的腋窝淋巴结<10个，并且至少满足以下一项：组织学3级、ER阴性或LVI。其他高危特征，如年轻和/或广泛LVI。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

[BINV-4](#)

- 增加了预后良好的组织学类型：腺样囊性癌和其他涎腺癌；分泌性癌；罕见的低度恶性化生癌。
- 修改脚注：为了与良好的预后相关，预后良好的组织学类型不应是高级别，应是纯的（根据手术切除分类 > 90%，而不主要依据的组织活检），不是高级别，并且应为HER2阴性。如果是不典型的...
- 修改脚注：尽管癌症患者...ER阴性肿瘤；因此，应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。
- 添加脚注：无相关常规浸润的包裹性乳头状癌(EPC)分期为pTis，因为其行为与DCIS相似（根据AJCC）。根据WHO标准，实体乳头状癌(SPC)应被指定为原位或浸润性，这两种形式均具有良好的结局。

[BINV-5](#)

- 修改脚注：有证据表明，在HR阳性的绝经前乳腺癌患者中患有激素受体阳性乳腺癌的绝经前妇女，手术或放射卵巢切除的益处程度与单独使用CMF相似。参见辅助内分泌治疗(BINV-K)。（也在BINV-10中）

[BINV-7](#)

- pN1mi，基于肿瘤初步决策后：
 - ▶ 增加：如果根据肿瘤特征有可能接受化疗，则应考虑体能状态和合并症。
 - ▶ 阐明：可能接受化疗：考虑基因检测评估预后和化疗获益。

[BINV-11](#)

- 修改/增加的组织学类型：腺样囊性癌和其他涎腺癌；分泌性癌；其他罕见的低级别化生癌。

[BINV-12](#)

- 修改临床分期：临床分期≥T2或临床分期N +并且M0，考虑术前全身治疗（参见BINV-M术前全身治疗的标准，1/2）
- 将“检查”改为“附加检查”，并删除BINV-1的重复建议。
- 乳腺MRI，添加“如果之前未进行”。
- 合并/修改脚注：FDG PET/CT可与诊断性CT同时进行。PET或PET/CT不适用于临床I期—II期或可手术III期乳腺癌的分期。FDG PET/CT在标准分期研究不明确或可疑的情况下最有帮助。尤其是在局部晚期或转移性疾病的情况下。当与标准分期研究联合使用时，FDG PET/CT也可能有助于识别局部晚期乳腺癌中未疑似的区域淋巴结病灶和/或远处转移。（也于BINV-17和IBC-1中）
- 添加脚注：如果考虑术前治疗，在检查期间对cN0、可手术ER阳性、HER2阴性的绝经后患者进行基因检测。（Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173,123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26;366- 371.）
- 修改脚注：FDG PET/CT可与诊断性CT同时进行，FDG-PET/CT最多，可能有助于。。

[BINV-13](#)

- 修改了第一项：如果以前未完成，应在术前治疗前通过乳腺组织活检放置图像可检测夹或标记物，以区分瘤床以便在术前全身治疗后进行确定性手术治疗
- 修改第3个项目符号：活检±银夹放置可疑.....
- 删除脚注：如果淋巴结状态的确定将影响手术和/或全身治疗的选择，可以考虑在术前全身治疗之前进行前哨淋巴结活检。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

[BINV-14](#)

- 完全缓解或部分缓解后，可进行乳房肿块切除术，在乳房切除术选项中增加箭头。
- 添加脚注：强烈考虑将RT Boost用于高风险患者（例如，高级别乳腺癌或年龄 < 50岁）。

[BINV-15](#)

- 修改底部反应：对术前全身治疗无反应和/或肿瘤仍然无法手术

[BINV-16](#)

- 由于冗余，删除了“或残留病灶”和“或淋巴结阳性乳腺癌”。
- 添加脚注：对于接受辅助治疗的绝经后（自然或诱导）患者，考虑辅助双膦酸盐治疗。
- 修改脚注：如果HER2靶向治疗和/或内分泌治疗可与RT同时进行，而卡培他滨应在RT完成后进行。适用时，可与放疗同时给药。如有指征，卡培他滨应在RT完成后给药。
- 添加脚注：建议不适用于残留DCIS(yptis)。

[BINV-17](#)

- 影像检查，添加项目符号：
 - ▶ 参见NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺
 - ▶ 对于接受蒽环类药物为基础的患者的患者，有关超声心动图的建议，请参阅NCCN生存指南。
- 内分泌治疗
 - ▶ 接受他莫昔芬治疗的患者，增加子项目符号：不推荐每年进行常规盆腔超声检查。
- 修改脚注：使用.....在接受辅助内分泌芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱导）患者中，使用双膦酸盐（口服/静脉）或地诺单抗可维持或改善骨密度并降低骨折风险。最佳

[BINV-18](#)

- 检查的更新。
 - ▶ 增加项目符号：全身分期成像
 - ▶ 增加项目符号：生物标志物检测
- 修改项目符号：确定肿瘤评价ER/PR和HER2状态，以区分复发肿瘤和新发原发肿瘤
- 修改项目符号：生物标志物检测全面的生殖系和体细胞分析，以确定其他靶向治疗的候选者，参见复发性或IV期(M1)疾病的其他靶向治疗和相关生物标志物检测(BINV-R)
- 添加项目符号：评估痛苦。

[BINV-19](#)

- 乳房切除术和无术前RT的初始治疗：添加脚注iii 在手术切除后如果可能加放疗。

[BINV-20](#)

- 修改脚注：原发性乳腺癌手术切除通常不适用于新发IV期(M1)乳腺癌患者。虽然无生存获益，但可考虑用于原发灶的局部控制。在这种情况下，关于原发性肿瘤管理的讨论必须个体化。手术切除原发肿瘤在新发IV期(M1)患者中的作用和时间是正在进行的研究的主题，必须个体化。在初始全身治疗有效的选定患者中，局部乳腺手术和/或RT的性能是合理的。
- 添加脚注：对于接受芳香化酶抑制剂治疗的骨质疏松风险患者（例如，年龄 > 65岁、家族史、长期使用类固醇），建议对骨密度进行基线评估。（也在BINV-K上）

[BINV-23](#)

- BINV-P和BINV-Q上列出的方案和脚注有已从本页删除。（也在BINV-23和BINV-24上）



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

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

- 脚注a，更新参考文献：Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36(20):2105-2122.

[BINV-A\(2/2\)](#)

更新参考文献：Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38(12):1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144(5):545-563.

[BINV-B](#)

- 修改项目符号：可能有助于识别腋窝淋巴结转移(cT0, cN+)患者的其他临床隐匿性肿瘤，腋窝淋巴结腺癌和隐匿性（或不明）原发癌患者的原发癌，以及Paget病...

[BINV-D](#)

- 第一列，修改标准：
 - ▶ 诊断时未触及淋巴结或影像检查≤2个可疑淋巴结或穿刺活检证实≤2个阳性淋巴结且未计划术前全身治疗
 - ▶ 临床可疑（可触及）淋巴结或影像学检查≥3个可疑淋巴结或考虑术前全身治疗时检查或影像学诊断时有可疑淋巴结。
- 增加：US引导FNA或空芯针穿刺组织活检±放置银夹
- 前哨淋巴结阳性，修改：仅在乳腺癌切除术后的SLN中发现微小转移。
- FNA或空芯针穿刺组织活检阳性
 - ▶ 如果未给予术前化疗，删除选项：如果符合上述所有ACOSOG Z011试验标准且肿瘤负荷较低，考虑进行前哨淋巴结活检
 - ▶ 如果给予术前化疗，修改第2选项：在选定的病例中考虑SLNB...

[BINV-D \(续\)](#)

- 删除脚注：强烈考虑使用超声引导FNA或空芯针穿刺组织活检（有或无钛夹放置）对临床阳性淋巴结的良恶性进行病理学确认。
- 增加脚注：如果活检时的阳性淋巴结，应尽一切努力在手术时切除被夹取的阳性淋巴结。
- 删除脚注：肿瘤负荷低的腋窝淋巴结见于以下情况：1）影像检查中发现而临床检查不明显；2）似乎仅限于一个或两个腋窝淋巴结。
- 修改的脚注：
 - ▶ 在乳房切除术中，对于最初为cN0、SLNB有淋巴结阳性且无腋窝淋巴结清扫的患者，RT应包括胸壁、锁骨上±内乳淋巴结和全腋窝。
 - ▶ 在术前全身治疗前显示N+的患者中，术前全身治疗后进行SLNB的假阴性率>10%。通过标记活检淋巴结以记录其清除情况，使用双示踪剂，以及通过切除超过2个以上≥3个前哨淋巴结，可以提高这一比率（靶向腋窝淋巴结清扫）。（Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34(10):1072-1078.）

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

- 修改标题：浸润性癌和DCIS以及浸润性乳腺癌保乳手术后的边缘状态建议
- 修改第2个项目符号：对于乳腺X线检查发现DCIS伴微钙化，应通过对切缘分析和对标本进行影像学检查来证实完全切除。如果不能确定切除是否充分，关于切除的充分性的问题仍然存在可考虑进行切除后乳腺X线检查也可以在任何时候进行。
- DCIS，修改第一项：对于单纯DCIS患者...可以应该用临床判断来权衡单个患者再次切除的风险和复发的风险。应用于确定在个别情况下是否可以避免再次切除。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

[BINV-F\(2/2\)](#)

- 修改第1个项目符号，最后一行：对于具有特殊挑战性的病例，应在常规再次切除之前进行临床判断以及与患者的讨论。临床判断应适用于与患者讨论后的特定病例，再次切除可能需慎重。
- 修改第3个项目符号：对于浸润性乳腺癌患者，经BCS后，如果切缘在显微镜下呈局灶性阳性，在无EIC的情况下，应该或许考虑对瘤床使用更高的剂量的推量照射，因为通常情况下对高复发风险的患者建议进行瘤床推量照射。典型剂量为10-16 Gy，分4-8次，2 Gy/fx。参见BINV-I。
- 添加了边界表格。

[BINV-G](#)

- 修改相对的第3个项目符号：病理边缘持续阳性

[BINV-H \(1/7\)](#)

- 修改脚注：一项评估.....这些肿瘤整形技术的应用可减少乳房切除术的需求，减少降低再次切除的二次手术需求，用于再次切除的同时最大限度地减少乳房畸形。患者应被告知可能出现切缘阳性和二次手术的潜在可能，其中包括节段性再切除切除术，或可能需要乳房切除术，伴或不伴乳头缺失。考虑应进行系统的保乳术缩小标本定向以及关于组织重排的高度特异性手术记录。加强放射肿瘤学团队与重建团队之间的沟通，尤其是在实例中，对于RT治疗计划的腔内推量放疗定位是必要的。考虑推量放疗

[BINV-I](#)

- 对本章节进行了重大修订和更新。

[BINV-J \(第1/2页\)](#)

- 修改标题：男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别指定为男性）
- 第2个项目符号
 - ▶ 修改第7个子项目：早期乳腺癌治疗后的随访：男性早期乳腺癌治疗后无需进行常规乳腺x射线检查支持男性乳腺癌筛查的数据有限。
 - ▶ 修改最后一行、最后一条子项目：关于化疗、HER2靶向治疗、免疫治疗和PARP抑制剂治疗男性晚期乳腺癌的适应症和建议与女性晚期乳腺癌相似。

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

- 增加参考文献：Gao Y,Goldberg JE, Young TK, et al. Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes. Radiology 2019;293(2):282-291.

[BINV-K](#)

- 对于接受AI治疗5年 + 卵巢抑制的绝经前患者增加箭头，表示追加3-5年AI。
- 添加脚注：对于接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱导）患者，考虑辅助双膦酸盐治疗或地诺单抗。

[BINV-L\(2/7\)](#)

- 从“首选方案”移至“在某些情况下有用”：
 - ▶ AC后 T + 曲妥珠单抗（不同方案）
 - ▶ AC后 T + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗（不同方案）
- 移除脚注：回顾性证据表明，在HER2阳性肿瘤患者中，以蒽环类药物为基础的化疗方案可能优于以非蒽环类药物为基础的方案
- 修改脚注：由于药物必然性（即超敏反应），紫杉烷（即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇）可互相替代用于治疗患者。白蛋白结合型紫杉醇可替代紫杉醇或多西他赛。如果替代每周紫杉醇或多西他赛，白蛋白结合型紫杉醇的每周剂量不应超过125 mg/m²。（同样在BINV-L 1/页和BINV-Q 1/2）

继续

更新



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

[BINV-L\(5/7\)](#)

- 修改：AC或剂量密集AC，继以T + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗
 - ▶ 在AC给药条件下，增加：对于剂量密集：每14天为一个周期，持续4个周期周期

[BINV-L \(7/7\)](#)

- 增加参考文献：Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol 2018;29(3):646-653.

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

- 更新章节：
 - ▶ 术前全身治疗的已知获益
 - ▶ 机会
- 修改项目符号：可能延迟确定性手术的患者。如果需要时间决定手术方案。

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

- 修改第4个项目符号：基于临床特征和/或基因组特征，术前单独内分泌治疗可考虑用于存在合并症或低风险Luminal型的 ER阳性乳腺癌患者。
- 修改最后一个项目符号：肿瘤.....最好在手术前完成标准治疗方案应该给予标准治疗方案。如果术前未完成所有预期治疗，则完成方案的其余额外化疗可在术后辅助治疗中给予剩余的治疗。可手术乳腺癌患者在术前全身治疗过程中出现疾病进展可给予其他全身治疗方案，或认为可切除的情况下进行手术。

[BINV-N](#)

- 修改标题：考虑辅助全身治疗的基因表达检测在辅助内分泌治疗的基础上加用辅助全身化疗
- 乳腺癌指数
 - ▶ 预测，修改：未确定扩大辅助内分泌治疗获益的预测

[BINV-N\(4/5\)](#)

- BCI复发风险和治疗意义显著修订/更新。
 - 增加参考文献：Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of HR+ early stage breast cancer patients for 10 years of endocrine therapy. Clin Cancer Res 2020 Oct 27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2737. Online ahead of print.

[BINV-O](#)

- 修改最后一行：对于治疗引起闭经或卵巢切除术的患者，或需要连续测定FSH和/或雌二醇，以确保绝经后状态。如果使用芳香化酶抑制剂被认为是内分泌治疗的组成部分。

[BINV-P](#)

- 在某些情况下有用
 - ▶ 去除了氟甲睾酮。
 - ▶ 修改：乙炔雌二醇
- 修改脚注：如果在应用CDK4/6或PI3K抑制剂治疗期间出现肿瘤进展，则支持另一种含CDK4/6或PIK3CA方案的进行额外治疗的数据有限。
- 添加脚注：建议对接受芳香化酶抑制剂治疗的骨质疏松风险患者（例如，年龄 > 65岁、家族史、长期使用类固醇）进行骨密度基线评估。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌

NCCN乳腺癌指南1.2021版较6.2020版更新包括：

[BINV-Q\(2/7\)](#)

- 其他推荐方案：恩美曲妥珠单抗(T-DM1)变更为1类推荐。

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

- HR阳性/HER2阴性乳腺癌
 - ▶ 修改生物标志物：PIK3CA激活突变
- HR阴性/HER2阴性乳腺癌
 - ▶ 增加生物标志物：PD-L1表达阳性阈值综合阳性评分 ≥ 10
 - ▶ 添加药物：帕博利珠单抗 + 化疗（白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨和卡铂）。这是1类建议。
 - ▶ 将阿特珠单抗 + 白蛋白结合型紫杉醇从2A类推荐改为1类。
 - ▶ 针对HR阴性/HER2阴性乳腺癌的NCCN推荐选项进行修改：首选一线治疗
 - ▶ 增加脚注：虽然现有数据是在一线方案，但是如果既往未使用过PD-L1抑制剂，这些方案可用于二线和后续治疗。如果接受一种PD-L1抑制剂治疗期间发生疾病进展，则无数据支持另一种PD-L1抑制剂的额外的治疗。
- 增加了帕博利珠单抗单药治疗的生物标志物和检测选项：
TMB-H(> 10 muts/mb)；通过NGS检测
- ▶ 修改脚注：帕博利珠单抗适用于治疗不可切除或转移性、高度微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)实体瘤或TMB-H肿瘤患者，这些肿瘤在既往治疗后进展且无令人满意的替代治疗选择。
- 增加脚注：见NCCN免疫治疗相关毒性的管理指南。

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

- 增加了帕博利珠单抗 + 化疗（白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨和卡铂）的给药方案
- 增加参考文献：Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.

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

- LFT、CBC、化疗间隔时间的调整：每个周期前，如下所示
- 骨扫描，调整化疗周期间隔：每4-6个周期
- PET/CT间隔从“可选”变更为“根据临床指征”
- 肿瘤标志物间隔从“可选”变更为“根据临床指征”

[PHYLL-1](#)

- 切除活检后的结果修改
 - ▶ 纤维腺瘤或良性叶状肿瘤
 - ▶ 叶状肿瘤，包括良性—交界性或恶性
- 空芯针穿刺活检后的结果修改
 - ▶ 纤维腺瘤或不确定或良性叶状肿瘤
 - ▶ 叶状肿瘤包括良性—交界性或恶性叶状肿瘤

[PREG-1](#)

- 修改了脚注d：没有足够的安全性数据推荐妊娠期一般使用紫杉类药物。妊娠期使用紫杉类药物的数据有限。如果使用，NCCN专家组建议，如果具有临床指征的疾病状态，则在妊娠前3个月后每周给予紫杉醇。

[IBC-1](#)

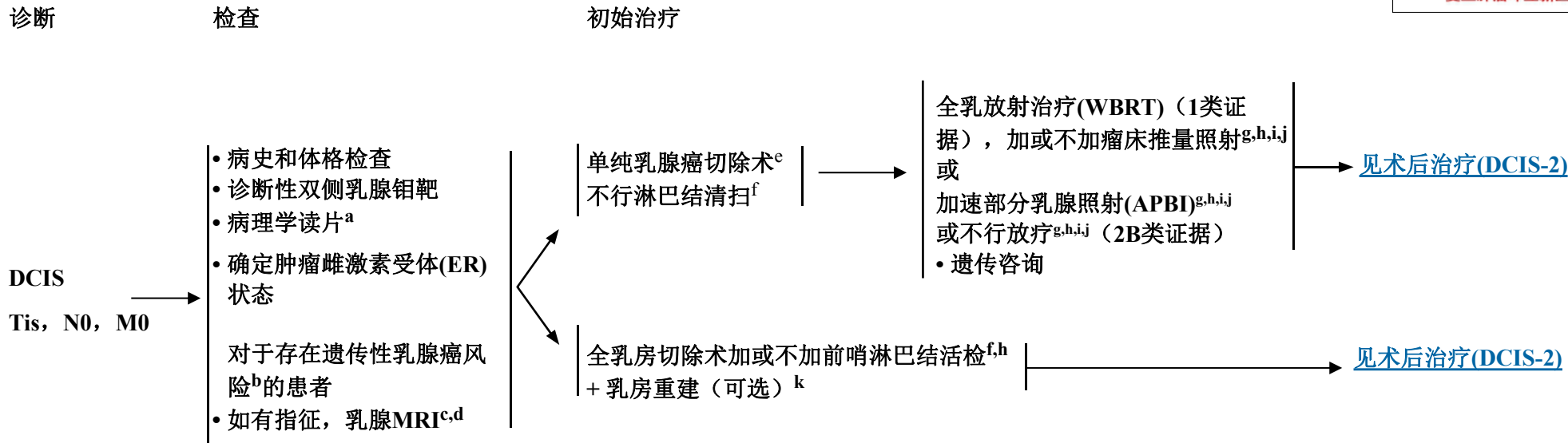
- 检查的更新。
- 增加MRI作为选项：腹部±盆腔诊断性增强CT扫描或增强MRI扫描
- 将骨扫描从2B类改为2A类。
- 从FDG-PET/CT中删除“可选”
- 删除：氟化钠PET/CT



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

导管原位癌(DCIS)



a 专家小组支持美国病理学家学会关于所有浸润性和非浸润性乳腺癌病理颁布的草案。<http://www.cap.org>.

b 关于风险标准，参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌。

c 见乳腺专用MRI检查原则(BINV-B)。

d 采用MRI检查并未显示可以提高切缘阴性的切除率或降低转为全乳切除术的剂量。缺乏支持改善长期预后的数据。

e 对于希望接受保乳治疗的患者，可能需要再次切除以期获得阴性切缘。乳房肿块切除不能达到足够手术切缘的患者应行全乳房切除术。关于手术安全切缘的定义，参见浸润性癌和DCIS保乳手术后的切缘状态建议(BINV-F)。

f 对于明显单纯性DCIS患者，在无浸润性癌证据或未证实存在腋窝转移的情况下，不应进行全腋窝淋巴结清扫。然而，一小部分明显单纯性DCIS患者在接受根治性外科手术时可能发现浸润性癌。因此，如果明显的单纯性DCIS的患者准备接受全乳切除术或在受累的解剖位置切除时，应考虑进行前哨淋巴结手术切除，以防止未来前哨淋巴结手术的实施。

g 见放射治疗原则(BINV-I)。

h 在全乳房切除术或二次切除术中发现侵袭性疾病的患者应按照临床I期或II期乳腺癌（见ST-1）进行处理，包括淋巴结分期。

i 见需要放射治疗的保乳治疗的特殊考虑(BINV-G)。

j 乳腺癌切除术后的WBRT可使DCIS的复发率降低约50%。大约一半的复发是浸润性的，一半是DCIS。许多因素决定局部复发风险：可触及肿块、体积较大、级别较高、边缘接近或受累、年龄<50岁。如果患者和医生认为个体风险为“低”，一些患者可能仅通过切除治疗，尤其是如果他们为ER阳性，并将接受内分泌治疗。如果选定的低风险DCIS患者符合RT0G 9804试验中低风险DCIS定义的所有方面，包括筛查发现的DCIS、低至中核分级、肿瘤≤2.5 cm和手术切除边缘阴性>3 mm，则认为适合APBI。

k 参见手术后乳房再造原则(BINV-H)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



DCIS术后治疗

监测/随访

保乳手术(BCS)后降低同侧乳腺癌风险的治疗：

- 以下情况，考虑内分泌治疗⁵年：
 - ▶ 接受保乳手术（乳房肿瘤切除术）和放疗^m的患者（1类证据），尤其是ER阳性的DCIS患者。
 - ▶ 只接受手术切除治疗的患者^l
- 内分泌治疗：
 - ▶ 他莫昔芬^{m,n}，用于绝经前患者
 - ▶ 他莫昔芬^{m,n}，或芳香化酶抑制剂用于绝经后患者，芳香化酶抑制剂对<60岁或有血栓栓塞有一定优势。

降低对侧乳腺癌风险的治疗：

- 关于降低风险的咨询

- 每间隔6-12个月询问病史和进行体格检查，持续5年，之后每年一次
- 每12个月进行一次乳腺钼靶检查（首次乳腺钼靶检查在保乳术后6-12个月， 2B类证据）

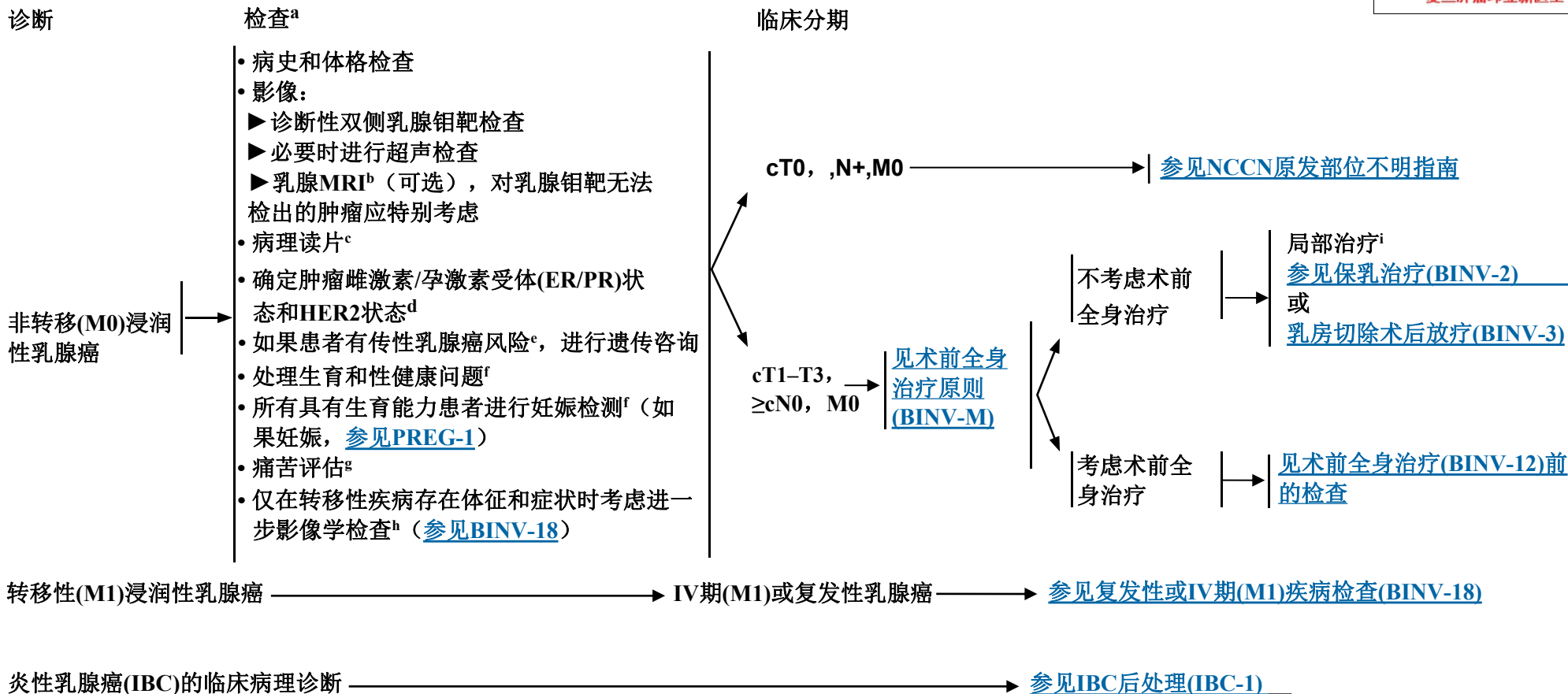
^l 现有数据表明，在ER阳性原发肿瘤的全乳切除术或保乳手术患者中，内分泌治疗可降低保乳治疗的同侧乳房和对侧乳房患乳腺癌的风险。由于生存优势尚未得到证实，因此个体化评估风险和获益很重要。

^m 对于考虑使用他莫昔芬的患者，不推荐进行CYP2D6基因型检测。

ⁿ 他莫昔芬的标准剂量为20 mg/天，持续5年。小剂量他莫昔芬(5毫克/天，连续3年)只有在20毫克剂量时出现症状，或者患者不愿意或不能服用标准剂量的他莫昔芬时才作为一种选择。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



a 关于帮助老年人最佳评估和管理的工具，[请参见NCCN老年人肿瘤学指南](#)。

b 乳腺MRI可能有助于确定腋窝和/或内乳淋巴结病变性质。[参见乳腺专用MRI检查原则\(BINV-B\)](#)。

c 专家小组支持所有浸润性和非浸润性乳腺癌病理报告都要遵循美国病理学家协会颁布的草案。<http://www.cap.org>

d [参见生物标志物检测原则\(BINV-A\)](#)。

e 有关风险标准，[请参阅NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺](#)。

f 用于生育和节育（[见BINV-C](#)）。[NCCN青少年和青年肿瘤学指南\(AYA\)](#)和[NCCN生存指南](#)为特定人群概述的生育力和性健康/功能的一般考虑适用于所有被诊断为乳腺癌的患者。

g [见NCCN痛苦管理指南](#)。

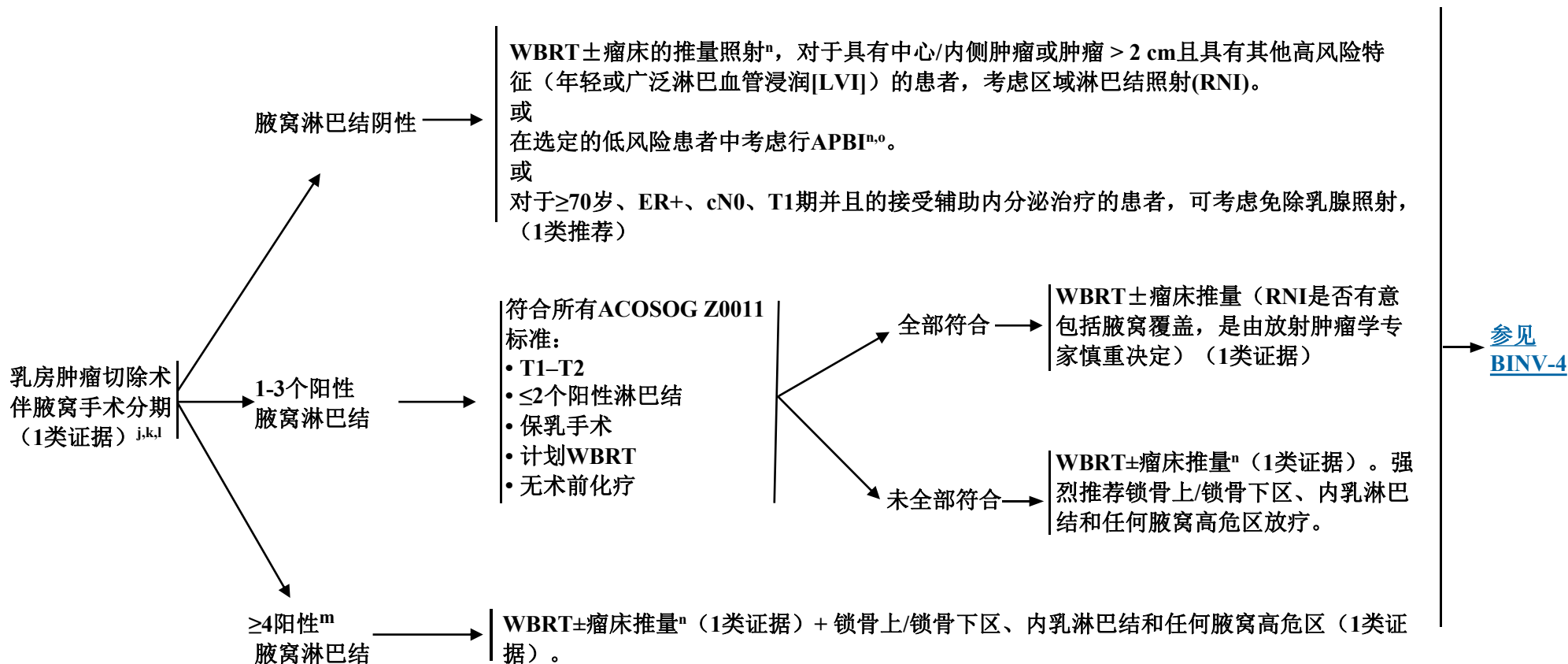
h 常规系统分期不适用于无全身症状的非转移性(M0)癌症。如果怀疑转移性疾病，[请参见BINV-18](#)。

i 具有已知或疑似乳腺癌遗传易感性的患者可能增加同侧乳腺癌复发或保乳术后的侧乳腺癌的风险。这些患者可考虑预防性双侧乳房切除术以降低风险。[参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

cT1-3、cN0或cN +、M0乳腺癌^{a,q}的局部治疗：保乳手术



a 关于帮助老年人最佳评估和管理的工具，[请参见NCCN老年人肿瘤学指南](#)。

j [参见手术腋窝分期\(BINV-D\)](#)。

k [参见腋窝淋巴结分期\(BINV-E\)](#)和[浸润性癌和DCIS保乳手术后的边缘状态建议\(BINV-F\)](#)。

l [见需要放射治疗的保乳治疗的特殊考虑\(BINV-G\)](#)。

m 考虑全身分期成像，包括胸部/腹部±盆腔诊断增强CT扫描、骨扫描和可选的FDG PET/CT。

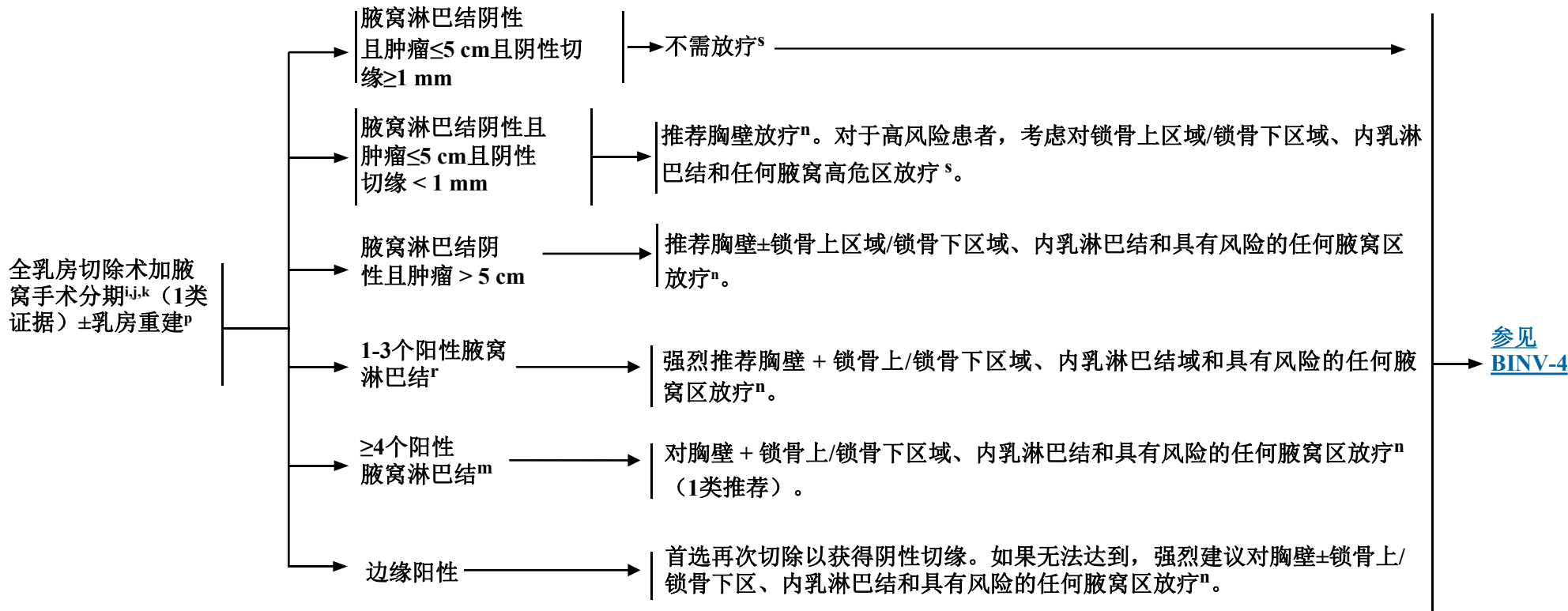
n [见放射治疗原则\(BINV-1\)](#)。

o APBI可在化疗前进行。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

cT1-3、cN0或cN+、M0乳腺癌的局部治疗^{a,q}：乳房切除术后放疗



^a 关于帮助老年人最佳评估和管理的工具，请参见NCCN老年人肿瘤学指南。

ⁱ 具有已知或疑似乳腺癌遗传易感性的患者可能增加同侧乳腺癌复发或保乳术后的侧乳腺癌的风险。这些患者可考虑预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌。

^j 参见手术腋窝分期(BINV-D)。

^k 参见腋窝淋巴结分期(BINV-E)和浸润性癌和DCIS保乳手术后的边缘状态建议(BINV-F)。

^m 考虑全身分期成像，包括胸部/腹部±盆腔诊断增强CT扫描、骨扫描和可选的FDG PET/CT。

ⁿ 见放射治疗原则(BINV-I)。

^p 参见手术后乳房再造原则(BINV-H)。

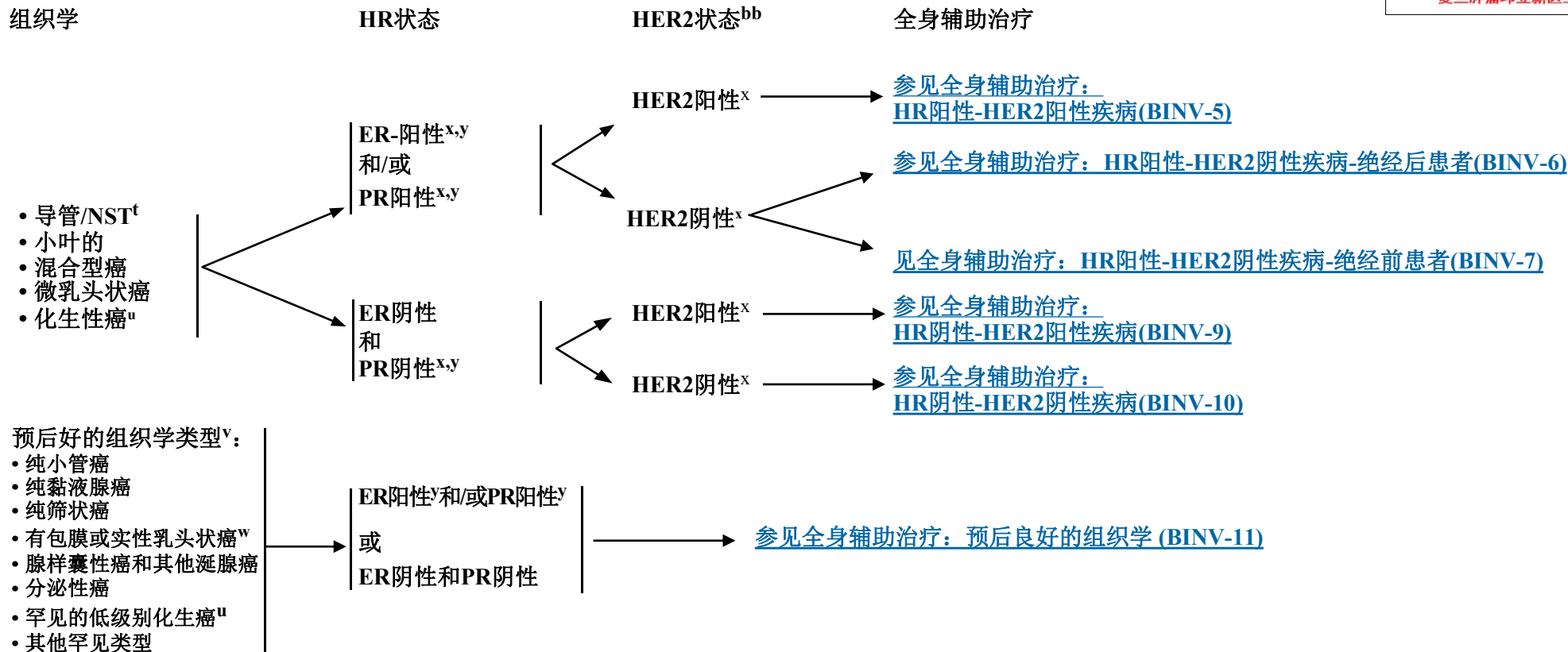
^q 参见男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别指定为男性）(BINV-J)。

^r 在存在微转移（>0.2至≤2.0 mm）且未进行腋窝淋巴结清扫的情况下，当考虑放疗时，评价患者的其他风险因素。

^s 对于具有多种高危复发因素的患者，可考虑乳房切除术后RT，包括中央/内侧肿瘤或肿瘤≥2 cm，切除的腋窝淋巴结<10个，并且至少满足以下一项：组织学3级、ER阴性或LVI。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



^t 根据WHO，非特殊类型癌(NST)包括髓样癌、神经内分泌癌和其他罕见类型。

^u 存在罕见的化生性癌亚型（例如，低度恶性腺鳞癌和低度恶性纤维瘤样癌），认为其预后良好，无需辅助全身治疗。

^v 为了与良好的预后相关，预后良好的组织学类型不应是高级别，应是纯的（根据手术切除分类 > 90%，而不主要依据的组织活检），并且应为HER2阴性。如果是不典型的病理学或临床特征，考虑按导管/NST治疗。

^w 无相关常规浸润的包裹性乳头状癌(EPC)分期为pTis，因为其行为与DCIS相似（根据AJCC）。根据WHO标准，实体乳头状癌(SPC)应被指定为原位或浸润性，这两种形式均具有良好的结局。

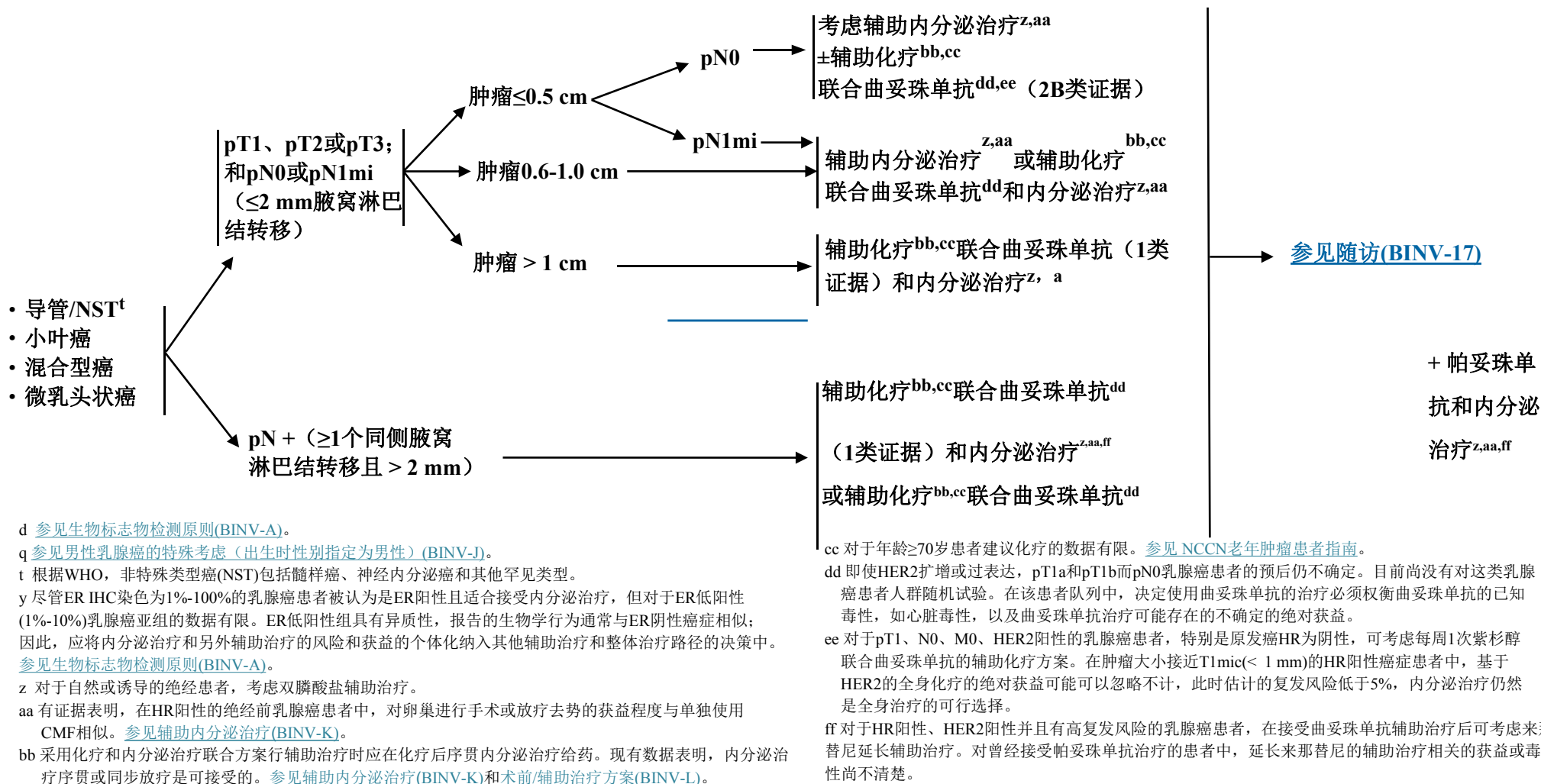
^x 组织学、激素受体(HR)和HER2状态的相关性应始终在获悉异常/不一致或临界结果的情况下进行。
[参见生物标志物检测原则\(BINV-A\)](#)。

^y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但对于ER低阳性(1%-10%)乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性，报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似；因此，应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。[参见生物标志物检测原则\(BINV-A\)](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



全身辅助治疗：激素受体阳性-HER2阳性乳腺癌^{d,q,y}

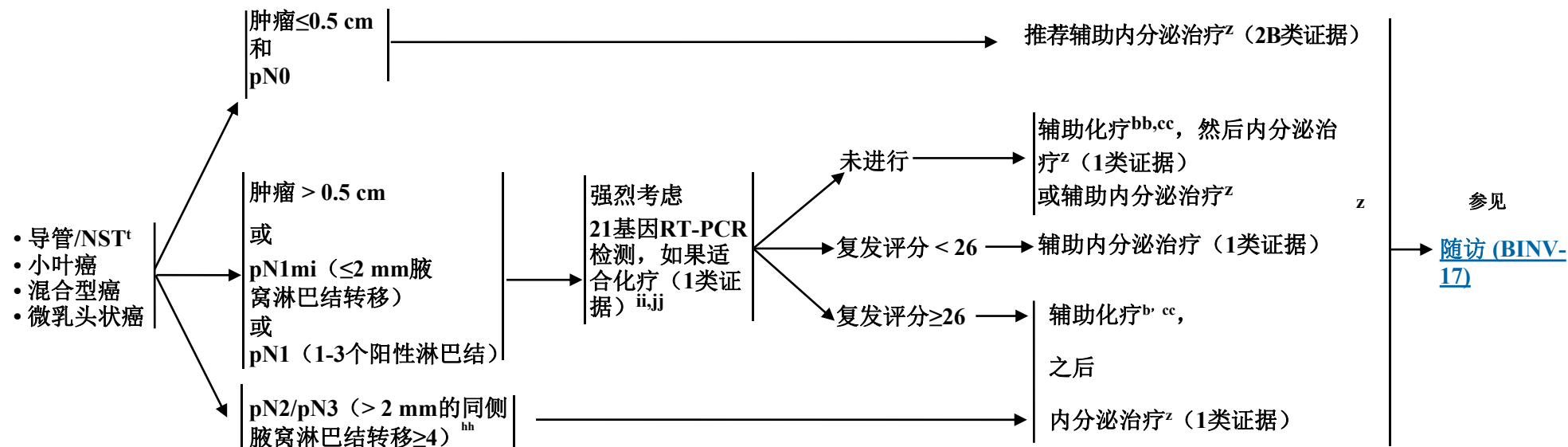


注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



全身辅助治疗：HR阳性-HER2阴性^{d,q,y}绝经后^{gg}的pT1-3并pN0或pN + 乳腺癌



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^q 参见男性乳腺癌的特殊考虑 (出生时性别指定为男性) (BINV-J)。

^t 根据WHO，非特殊类型癌(NST)包括髓样癌、神经内分泌癌和其他罕见类型。

^y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但对于ER低阳性 (1%-10%)乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性，报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似；因此，应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^z 对于自然或诱导的绝经患者，考虑双膦酸盐辅助治疗。

^{bb} 采用化疗和内分泌治疗联合方案行辅助治疗时应在化疗后序贯内分泌治疗给药。现有数据表明，内分泌治疗序贯或同步放疗是可接受的。参见辅助内分泌治疗(BINV-K)和术前/辅助治疗方案(BINV-L)。

^{cc} 对于年龄≥70岁患者建议化疗的数据有限。参见NCCN老年肿瘤患者指南。

^{gg} 参见绝经定义(BINV-O)。

^{hh} 关于基因表达检测在≥4同侧腋窝淋巴结转移患者中作用的数据很少。该组应根据临床因素决定是否进行辅助化疗。

ⁱⁱ 其他预后基因表达测定可能被认为有助于评估复发风险，但尚未被证实可预测化疗反应。参见基因表达检测在辅助全身治疗中的应用(BINV-N)。

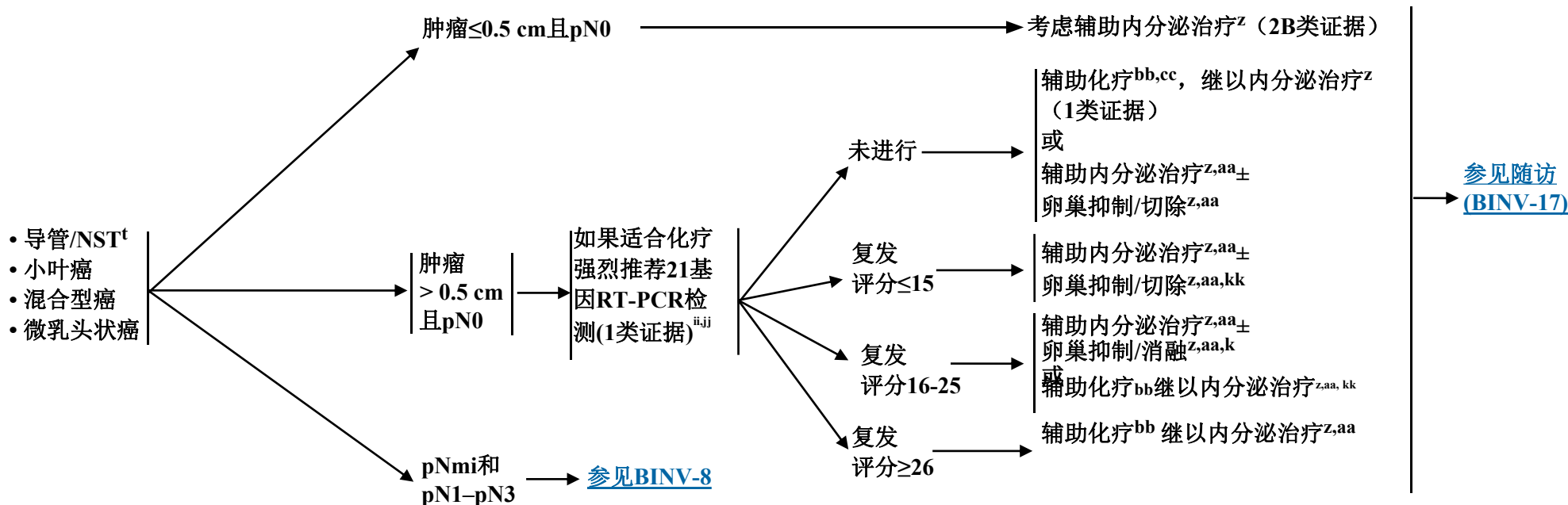
^{jj} 低级别组织学且无淋巴血管浸润的T1b肿瘤患者应接受内分泌单药治疗，因为TAILORx试验不包括此类肿瘤患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



全身辅助治疗：HR阳性-HER2阴性^{d,q,y}绝经前^{gg}的pT1-3和pN0乳腺癌患者



d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

q 参见男性乳腺癌的特殊考虑 (出生时性别指定为男性) (BINV-J)。

t 根据WHO, 非特殊类型癌(NST)包括髓样癌、神经内分泌瘤和其他罕见类型。

y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但对于ER低阳性 (1%-10%)乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性, 报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似; 因此, 应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

z 对于自然或诱导的绝经患者, 考虑双膦酸盐辅助治疗。

aa 有证据表明, 在HR阳性的绝经前乳腺癌患者中, 对卵巢进行手术或放疗去势的获益程度与单独使用CMF相似。参见辅助内分泌治疗(BINV-K)。

bb 采用化疗和内分泌治疗联合方案行辅助治疗时应在化疗后序贯内分泌治疗给药。现有数据表明, 内分泌治疗序贯或同步放疗是可接受的。参见辅助内分泌治疗(BINV-K)和术前/辅助治疗方案(BINV-L)。

gg 参见绝经定义(BINV-O)。

ii 其他预后基因表达测定可能被认为有助于评估复发风险, 但尚未被证实可预测化疗反应。参见基因表达检测在辅助全身治疗中的应用(BINV-N)。

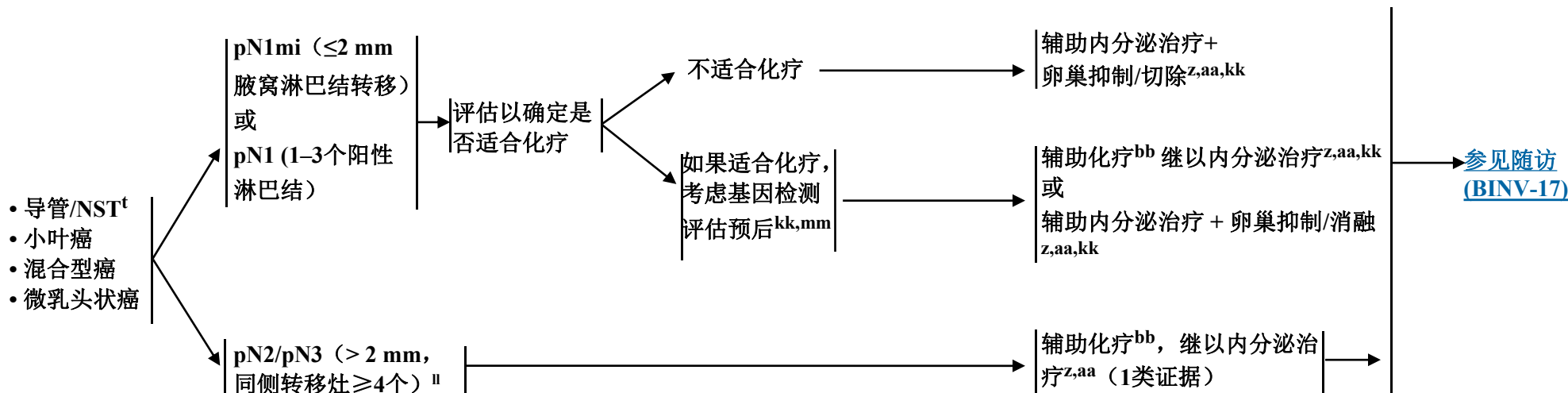
jj 低级别组织学且无淋巴血管浸润的T1b肿瘤患者应接受内分泌单药治疗, 因为TAILORx试验不包括此类肿瘤患者。

kk 在RS < 26的绝经前患者中, 与单一内分泌治疗相比, 内分泌治疗加化疗与较低的远处复发率相关, 但尚不清楚获益是否是由于化疗促进了的卵巢抑制作用。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

全身辅助治疗：HR阳性-HER2阴性^{d,q,y}绝经前^{gg}的pT1-3和pN + 乳腺癌患者



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^q 参见男性乳腺癌的特殊考虑 (出生时性别指定为男性) (BINV-J)。

^t 根据WHO，非特殊类型癌(NST)包括髓样癌、神经内分泌癌和其他罕见类型。

^y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但对于ER低阳性 (1%-10%)乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性，报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似；因此，应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^z 对于自然或诱导的绝经患者，考虑双膦酸盐辅助治疗。

^{aa} 有证据表明，在HR阳性的绝经前乳腺癌患者中，对卵巢进行手术或放疗去势的获益程度与单独使用CMF相似。参见辅助内分泌治疗(BINV-K)。

^{bb} 采用化疗和内分泌治疗联合方案行辅助治疗时应在化疗后序贯内分泌治疗给药。现有数据表明，内分泌治疗序贯或同步放疗是可接受的。参见辅助内分泌治疗(BINV-K)和术前/辅助治疗方案(BINV-L)。

^{gg} 参见绝经定义(BINV-O)。

^{kk} 在RS < 26的绝经前患者中，与单一内分泌治疗相比，内分泌治疗加化疗与较低的远处复发率相关，但尚不清楚获益是否是由于化疗促进了的卵巢抑制作用。

^{ll} 关于基因表达检测在≥4同侧腋窝淋巴结转移患者中作用的数据很少。该组应根据临床因素决定是否进行辅助化疗。

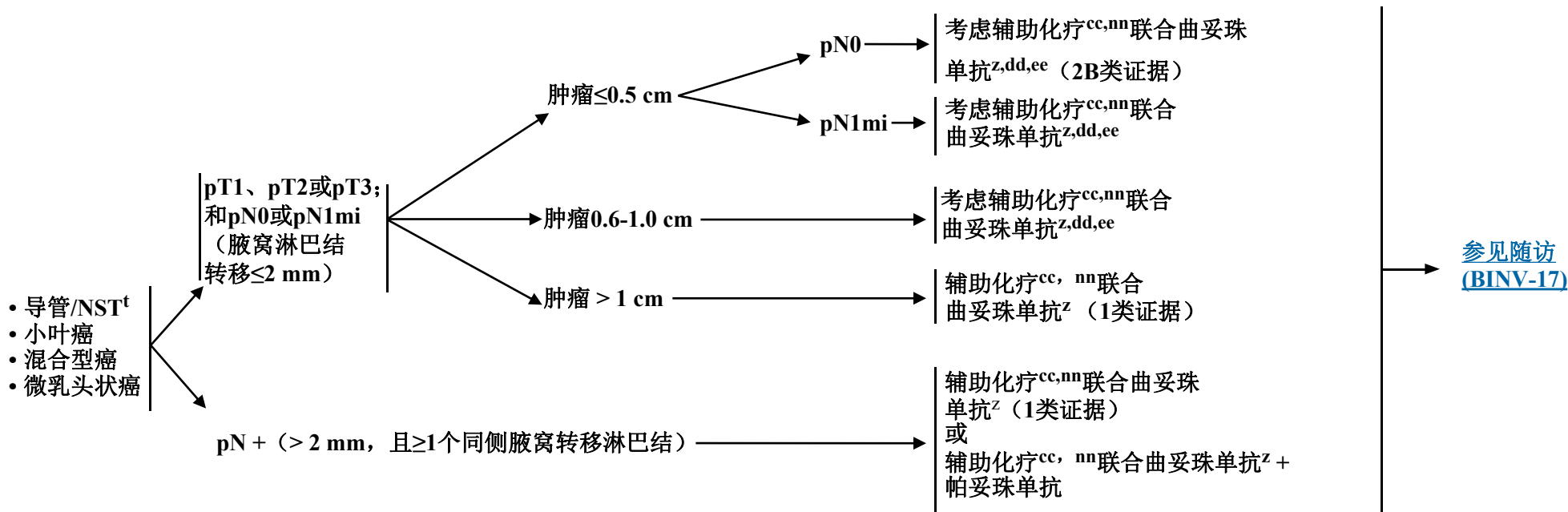
^{mm} 参见基因表达检测在辅助全身治疗中的应用(BINV-N)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



全身辅助治疗：HR阴性-HER2阳性的乳腺癌^{d,q,y}



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^q 参见男性乳腺癌的特殊考虑 (出生时性别指定为男性) (BINV-J)。

^t 根据WHO, 非特殊类型癌(NST)包括髓样癌、神经内分泌癌和其他罕见类型。

^y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗, 但对于ER低阳性 (1%-10%)乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性, 报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似; 因此, 应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^z 对于自然或诱导的绝经患者, 考虑双膦酸盐辅助治疗。

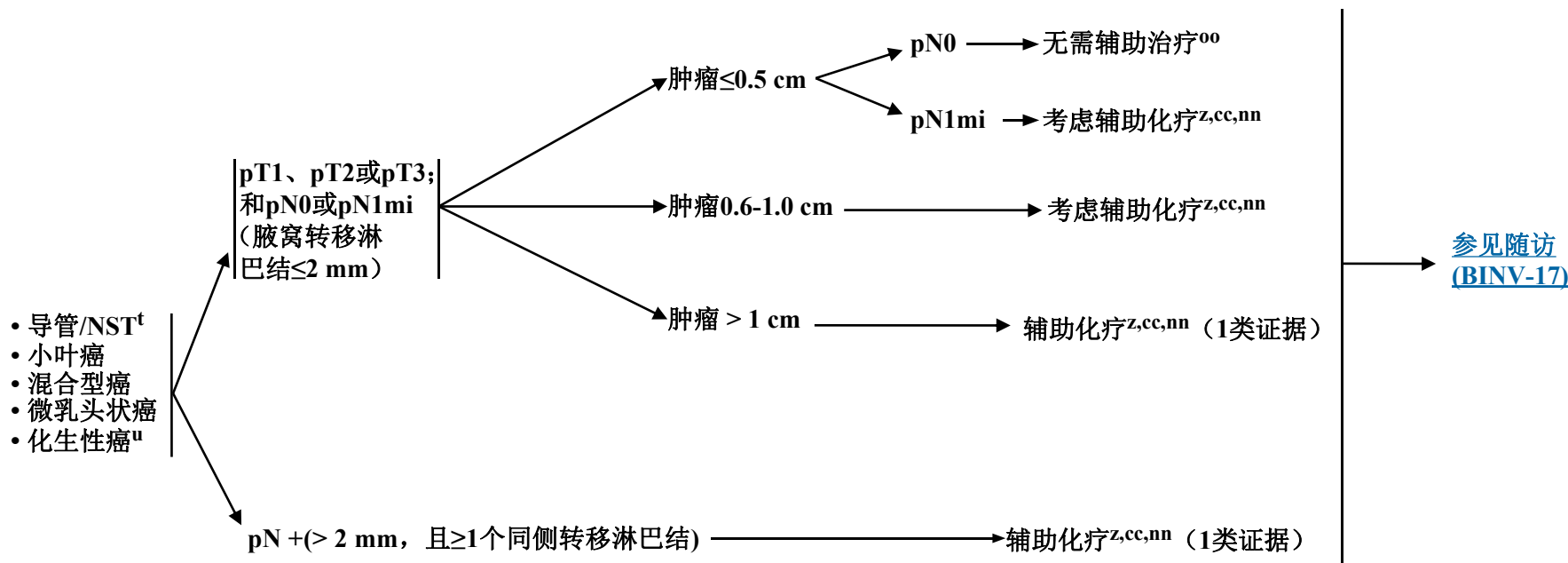
^{cc} 对于年龄≥70岁患者建议化疗的数据有限。参见 NCCN老年肿瘤患者指南。

^{dd} 即使HER2扩增或过表达, pT1a和pT1b而pN0乳腺癌患者的预后仍不确定。目前尚没有对这类乳腺癌患者人群随机试验。在该患者队列中, 决定使用曲妥珠单抗的治疗必须权衡曲妥珠单抗的已知毒性, 如心脏毒性, 以及曲妥珠单抗治疗可能存在的不确定的绝对获益。

^{ee} 对于pT1、N0、M0、HER2阳性的乳腺癌患者, 特别是原发癌HR为阴性, 可考虑每周1次紫杉醇联合曲妥珠单抗的辅助化疗方案。在肿瘤大小接近T1mic(< 1 mm)的HR阳性癌症患者中, 基于HER2的全身化疗的绝对获益可能可以忽略不计, 此时估计的复发风险低于5%, 内分泌治疗仍然是全身治疗的可行选择。

ⁿⁿ 参见术前/辅助治疗方案(BINV-L)。

全身辅助治疗：HR阴性-HER2阴性的乳腺癌^{d,q,y}



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^q 参见男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别指定为男性）(BINV-J)。

^t 根据WHO，非特殊类型癌(NST)包括髓样癌、神经内分泌癌和其他罕见类型。

^u 存在罕见的化生性癌亚型（例如，低度恶性腺鳞癌和低度恶性纤维瘤样癌），认为其预后良好，无需辅助全身治疗。

^y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但对于ER低阳性（1%-10%）乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性，报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似；因此，应将内分泌治疗和另外辅助治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^z 对于自然或诱导的绝经患者，考虑双膦酸盐辅助治疗。

^{cc} 对于年龄≥70岁患者建议化疗的数据有限。参见NCCN老年肿瘤患者指南。

ⁿⁿ 参见术前/辅助治疗方案(BINV-L)。

^{oo} 在具有高危风险因素的患者中（如：高级别组织学的年轻患者），可考虑辅助化疗（2B类证据）。参见(BINV-L)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



Version 7.2021, 08/23/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



术前全身治疗前的检查

临床分期

检查^a

c≥T2^{rr}或cN + 且M0
和
考虑术前全身治疗^{pp}
(参见术前全身治疗
原则[BINV-M, 1/2](#))

- 腋窝检查评估
 - ▶ 考虑超声检查
 - ▶ 可疑淋巴结的穿刺活检^{qq}
- 全血细胞计数
- 生化全套，包括肝功能检查和碱性磷酸酶
- 考虑需要的其他检查^h：
 - 胸部增强CT扫描
 - 腹部±盆腔增强CT或增强MRI
 - 骨扫描或氟化钠PET/CT^{ss} (2B类证据)
 - FDG PET/CT^{tt} (可选)
 - 乳腺MRI^b (可选)，如果没做过乳腺钼靶检查的隐匿性肿瘤，要特别考虑

对于可手术的乳腺癌：见
[术前全身治疗的乳腺和腋
窝评价\(BINV-13\)](#)

对于无法手术的乳腺
癌：参见[术前全身治
疗\(BINV-15\)](#)

^a 关于帮助老年人最佳评估和管理的工具，请参见[NCCN老年人肿瘤学指南](#)。

^b 乳腺MRI可能有助于确定腋窝和/或内乳淋巴结病变性质。参见[乳腺专用MRI检查原则\(BINV-B\)](#)。

^h 常规系统分期不适用于无全身症状的非转移性(M0)癌症。如果怀疑转移性疾病，请参见[BINV-18](#)。

^{pp} 参见[术前全身治疗原则\(BINV-M\)](#)。

^{qq} 在腋窝淋巴结取样时，应放置银夹或行肿块纹身标记，以确定活检阳性的淋巴结已在根治性手术时已被切除。

^{rr} 如果考虑术前治疗，考虑在检查期间对cN0、可手术ER阳性、HER2阴性的绝经后患者进行基因表达检测。(Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173,123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:366-371.)

^{ss} 如果进行了FDG PET/CT检查并且在PET和CT部分均明确提示骨转移，则可能不需要进行骨扫描或氟化钠PET/CT。

^{tt} FDG PET/CT可与诊断性CT同时进行，在标准分期研究不明确或可疑的情况下可能有帮助。FDG PET/CT除了用于标准分期研究外，还可能有助于识别未知的区域淋巴结和/或远处转移。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



可手术乳腺：术前全身治疗前的乳房和腋窝淋巴结评估

术前全身治疗前，进行：

- 如果之前未进行，应在术前进行乳房组织空芯针活检，并放置图像可检测的银夹或标记物，以标记瘤床
- 使用超声或MRI进行腋窝影像学检查（如果之前未进行）
和
- 可疑和/或临床阳性腋窝淋巴结活检±银夹放置，
如果之前未进行

基于HR和HER2状态的术前全身治疗^{nn,pp}

[见术前全身治疗后的手术治疗和辅助治疗\(BINV-14\)](#)

ⁿⁿ 参见术前/辅助治疗方案(BINV-L)。

^{pp} 参见术前全身治疗原则(BINV-M)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



可手术乳腺癌：术前全身治疗后的手术治疗和辅助治疗

疗效^{uu}

手术治疗

辅助治疗

完全缓解或部分缓解，
可能进行肿瘤切除术

肿块切除术伴手术腋窝
分期^j（[见BINV-D](#)）

辅助全身治疗^{pp,vv}（[见BINV-16](#)）

和

乳房肿瘤切除术后辅助放疗ⁿ

- cN + 和ypN0：全乳辅助放疗±瘤床推量照射；^{n,ww}，强烈考虑对锁骨上/锁骨下区域、内乳淋巴结和具有风险的腋窝任何部位放疗
- 任何ypN +：全乳辅助放疗（±瘤床推量照射）^{n,ww}，包括锁骨上/锁骨下区域、区域、内乳淋巴结和腋窝的任何部分

部分缓解，无法进行
肿块切除术或任何时
间确认的疾病进展，
不能进行肿瘤切除术

乳房切除术和手术腋
窝分期^j（[见BINV-D](#)）+重建(可选)^p

辅助全身治疗^{pp,vv}（[见BINV-16](#)）

和

乳房切除术后辅助放疗ⁿ

- cN + 和ypN0：强烈考虑对胸壁、锁骨上/锁骨下区域、内乳淋巴结和具有风险的腋窝任何部位进行放疗
- 任何ypN +：RT适用于胸壁 + 锁骨上/锁骨下区域、内乳淋巴结和处于风险中的腋窝床的任何部分

^j 参见手术腋窝分期(BINV-D)。

^p 参见手术后乳房再造原则(BINV-H)。

ⁿ 见放射治疗原则(BINV-I)。

^{pp} 参见术前全身治疗原则(BINV-M)。

^{uu} 对术前全身治疗后乳腺内肿瘤或局部淋巴结疗效的准确评估是困难的，应包括初始肿瘤分期时异常的体格检查和影像学检查（乳腺钼靶和/或乳腺超声和/或乳腺MRI）。术前影像检查方法的选择应由多学科团队决定。

^{vv} 如果术前未完成化疗，完成计划的化疗疗程再行手术。

^{ww} 强烈考虑对高风险特征（例如，高级别疾病，年龄 < 50岁）进行放疗推量照射。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

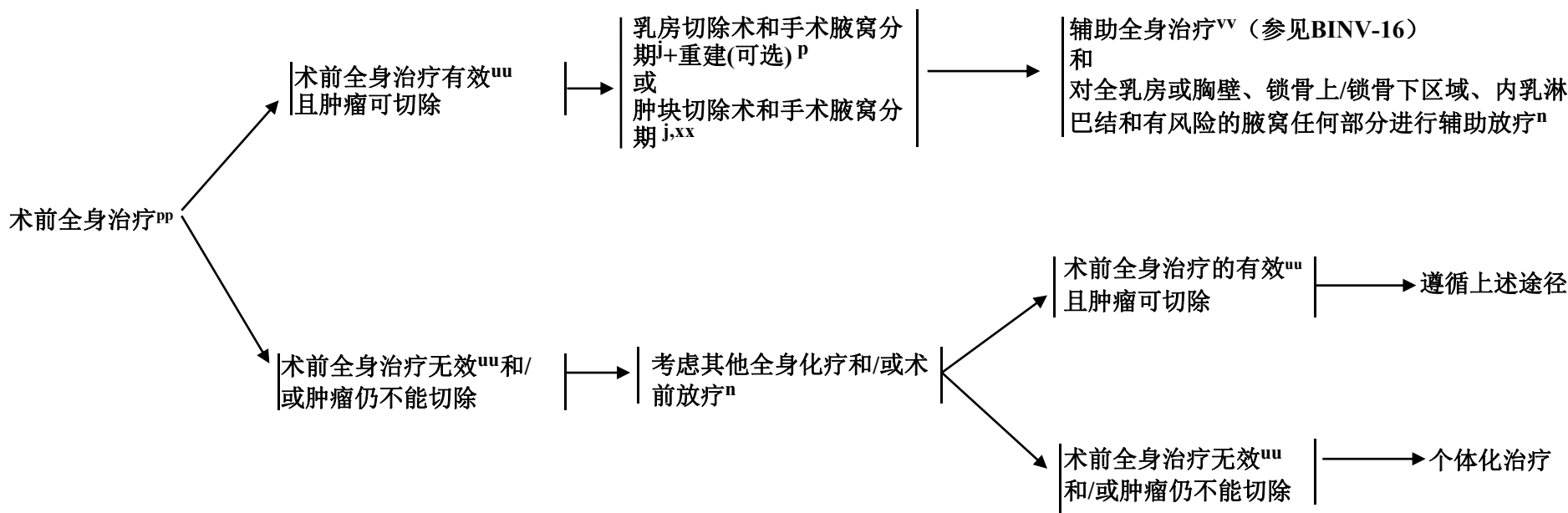
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



不能手术的局部晚期乳腺癌（非炎性）：术前全身治疗和后续治疗

疗效^{xx}

局部治疗



j 参见手术腋窝分期(BINV-D)。

p 参见手术后乳房再造原则(BINV-H)。

n 见放射治疗原则(BINV-I)。

pp 参见术前全身治疗原则(BINV-M)。

uu 对术前全身治疗后乳腺内肿瘤或局部淋巴结疗效的准确评估是困难的，应包括初始肿瘤分期时异常的体格检查和影像学检查（乳腺钼靶和/或乳腺超声和/或乳腺MRI）。术前影像检查方法的选择应由多学科团队决定。

vv 如果术前未完成化疗，完成计划的化疗疗程再行手术。

xx 对于术前全身治疗前皮肤和/或胸壁受累（T4非炎性）的患者，可根据局部复发风险的多学科评估，对筛选患者进行保乳术。除乳房保留的标准禁忌症（见BINV-G）外，保乳的排除标准包括：术前全身治疗的炎性乳腺癌(T4d)和术前全身治疗后皮肤受累未完全消退。

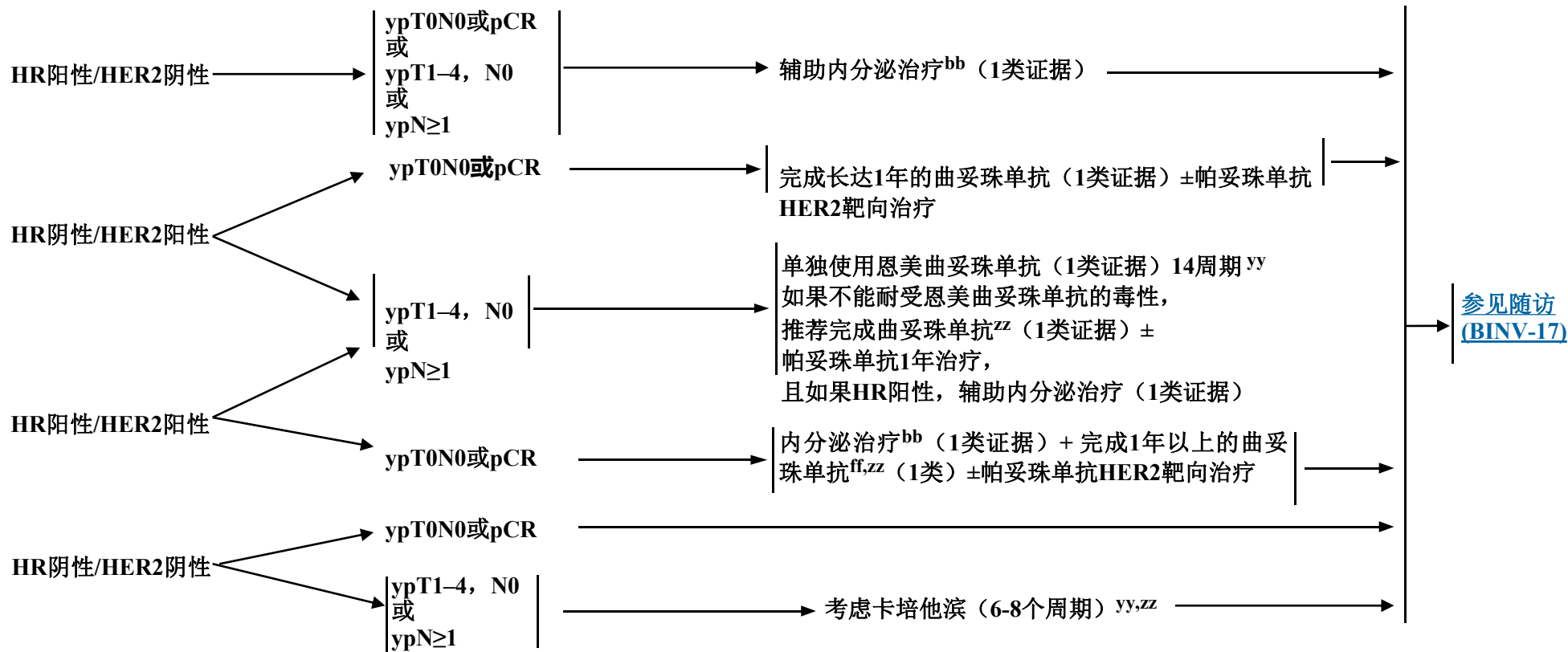
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



术前全身治疗后的辅助全身治疗

术前治疗后的缓解/病理分期

辅助全身治疗^z



^z 对于自然或诱导的绝经患者，考虑双膦酸盐辅助治疗。

^{bb} 采用化疗和内分泌治疗联合方案行辅助治疗时应在化疗后序贯内分泌治疗给药。现有数据表明，内分泌治疗序贯或同步放疗是可接受的。参见[辅助内分泌治疗\(BINV-K\)](#)和[术前/辅助治疗方案\(BINV-L\)](#)。

^{ff} 对于HR阳性、HER2阳性并且有高复发风险的乳腺癌患者，在接受曲妥珠单抗辅助治疗后考虑来那替尼延长辅助治疗。对曾经接受帕妥珠单抗治疗的患者中，延长来那替尼的辅助治疗相关的获益或毒性尚不清楚。

^{yy} 建议不适用于残留DCIS(ypTis)。

^{zz} HER2靶向治疗和/或内分泌治疗可与放疗同时进行，而卡培他滨应在放疗完成后进行。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

BINV-16



监测/随访

检查：

- 询问病史和体格检查，根据临床情况每年1-4次，持续5年，然后是每年一次。

基因筛查：

- 定期筛查家族史和基因检测指标的变化，推荐根据指标进行遗传咨询，[参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)

术后管理：

- 参考淋巴水肿管理进行教育和监测，[参见NCCN生存指南：淋巴水肿。](#)

影像：

- 每12个月进行一次乳腺钼靶检查^{aaa}
- 无需对重建的乳房进行常规影像检查
- [参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
- 对于接受蒽环类药物为基础的治疗的患者，有关超声心动图的建议，[请参阅NCCN生存指南。](#)

转移筛查：

- 在没有提示肿瘤复发的临床体征和症状的情况下，目前没有用于转移灶筛查的实验室或影像学研究的指征。

内分泌治疗：

- 评估并鼓励患者坚持辅助内分泌治疗
- 接受他莫昔芬治疗的患者：
 - ▶ 如果子宫存在，每12个月进行一次妇科评估
 - ▶ 不推荐每年进行常规盆腔超声检查
- 对于接受芳香化酶抑制剂治疗或治疗后继发卵巢功能衰竭的患者，应在基线时通过骨密度监测骨健康，以后定期复查^{bbb}

生活方式：

- 有证据表明，积极的生活方式、健康的饮食、限制酒精摄入以及达到和维持理想的体重(20-25 BMI)可能导致最佳的乳腺癌预后沟通：

- 鼓励初级保健提供者和专家之间的护理协调。此外，建议制定个性化生存治疗计划，包括可能的长期毒性的个性化治疗总结和明确的随访建议。[参见NCCN生存指南](#)

参与：

- 患者经常需要随访鼓励，以提高对持续筛查和药物依从性

参见复发疾病
(BINV-18)

^{aaa} 研究表明，对于接受保乳手术和放疗的乳腺癌患者，每年一次的乳腺钼靶检查符合监测的频率，与较短间隔影像检查相比没有明显优势。患者应在放疗完成后等待6-12个月开始每年的乳腺钼靶影像检查。如果体格检查或影像检查到可疑结果可能需要较短的乳腺钼靶间隔。

^{bbb} 不推荐使用雌激素、孕激素或选择性雌激素受体调节剂治疗骨质疏松或骨量减少的乳腺癌患者。接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱导）患者中，使用双膦酸盐（口服/静脉）或地诺单抗可维持或改善骨密度并降低骨折风险。尚未确定两种治疗的最佳持续时间。是否应持续超过3年时间尚不清楚。抗骨质疏松治疗持续时间需要考虑的因素包括骨密度、治疗效果和持续导致骨质丢失或骨折。有地诺单抗停药后自发性骨折的病例报告。接受双膦酸盐或地诺单抗治疗的患者在开始治疗前应接受预防性牙科检查，并应补充钙和维生素D。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

BINV-17

复发/IV期(M1)乳腺癌

临床分期

检查^a

IV期(M1)
或复发

- 询问病史和体格检查
- 讨论治疗目标，共同决策，并记录治疗过程
- 全血细胞计数
- 生化全套，包括肝功能检查和碱性磷酸酶
- 用于全身分期的影像学检查：
 - ▶ 胸部诊断性增强CT
 - ▶ 腹部±盆腔诊断性增强CT或增强MRI
 - ▶ 如果怀疑CNS症状，颅脑增强MRI
 - ▶ 如果出现背痛或脊髓压迫症状，行脊柱增强MRI
 - ▶ 骨扫描或氟化钠PET/CT^{ss}（2B类证据）
 - ▶ FDG PET/CT^{tt}（可选）
 - ▶ 对X线检查的有症状骨以及异常的长骨和负重骨进行骨扫描
- 生物标志物检测：
 - ▶ 首次复发时进行活检
 - ▶ 评价ER/PR和HER2状态，以区分复发肿瘤和新发原发肿瘤
 - ▶ 全面的生殖系和体细胞分析，以确定其他靶向治疗的候选者，[参见复发性或IV期\(M1\)疾病的其他靶向治疗和相关生物标志物检测\(BINV-R\)](#)^{d,ccc,ddd}
- 如果患者有遗传性乳腺癌风险^e，进行遗传咨询
- 痛苦评估^g

[参见局部治疗和
局部复发\(BINV-19\)](#)
和支持性治疗^{eee}

[参见复发性不可切除（局
部或区域）或IV期
\(M1\)\(BINV-20\)的全身治
疗^{fff}和支持性治疗^{eee}](#)

^a 关于帮助老年人最佳评估和管理的工具，[请参见NCCN老年人肿瘤学指南](#)。

^d [参见生物标志物检测原则\(BINV-A\)](#)。

^e 有关风险标准，[请参见NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^g [见NCCN痛苦管理指南](#)。

^{ss} 如果进行了FDG PET/CT检查并且在PET和CT部分均明确提示骨转移，则可能不需要进行骨扫描或氟化钠PET/CT。

^{tt} FDG PET/CT可与诊断性CT同时进行，在标准分期研究不明确或可疑的情况下可能有帮助。FDG PET/CT除了用于标准分期研究外，还可能有助于识别未知的区域淋巴结和/或远处转移。

^{ccc} ER和/或PR存在假阴性的结果，且原发灶和转移灶之间的ER和/或PR结果可能不一致。因此，对于非内脏转移或无症状的内脏转移患者，尤其临床特征是预示为HR阳性乳腺癌患者（例如，无病间期长、复发部位局限、疾病发展缓慢、年龄较大），可以考虑采用伴随毒性低的内分泌治疗。

^{ddd} 在无法安全获取活检组织但临床证据强烈支持复发的临床情况下，可根据原发肿瘤的ER/PR/HER2状态开始治疗。

^{eee} [见NCCN姑息治疗指南](#)和[NCCN支持治疗指南](#)。

^{fff} 对于脑转移的治疗，参见[NCCN中枢神经系统癌症指南](#)。

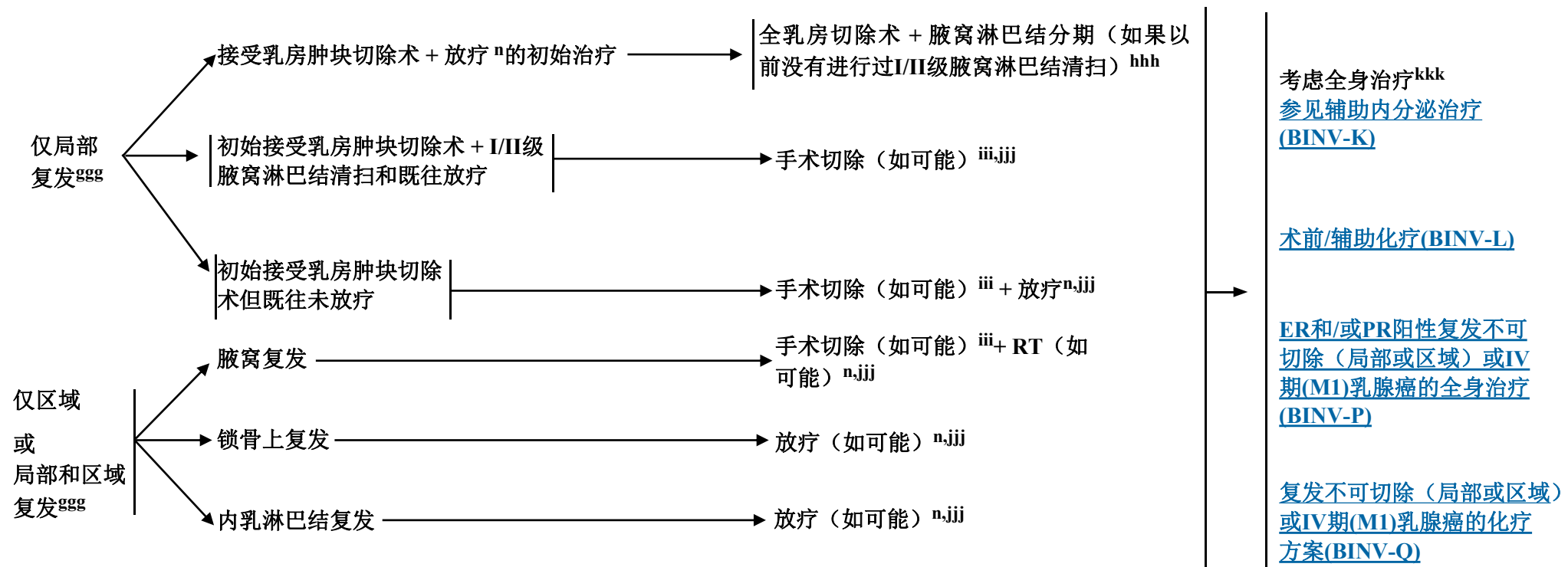
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

BINV-18



局部和区域复发乳腺癌的治疗



ⁿ 见放射治疗原则(BINV-I)。

^{ggg} 多学科方法在乳腺癌复发的管理中尤其重要，以考虑所有潜在治疗选择来达到最佳预后。

^{hhh} 在既往接受过前哨淋巴结活检(SNB)的保乳术后的患者乳腺局部复发，尽管重复SNB的准确性尚未得到证实，但仍考虑重复SNB。另一方面，乳房切除术后重复SNB的预后意义尚不清楚，不鼓励使用。

ⁱⁱⁱ 如果因技术原因不可切除，可考虑全身治疗至最佳缓解，如果可能则考虑手术切除。

^{jjj} 采用放疗治疗局部复发的决策必须考虑到既往对该区域的任何放疗以及既往放疗和计划放疗疗程总量造成晚期正常组织毒性的风险。

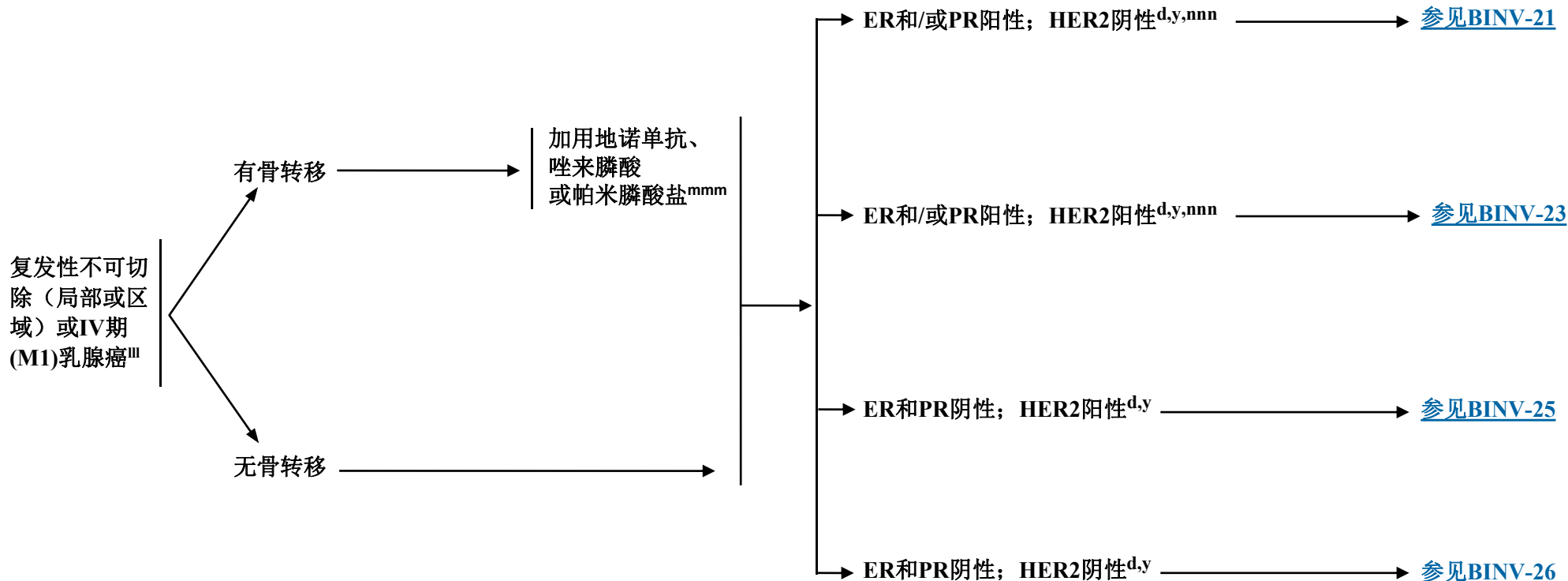
^{kkk} 更多信息见讨论。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^y 尽管ER IHC染色为1%-100%的乳腺癌患者被认为是ER阳性且适合接受内分泌治疗，但对于ER低阳性（1%-10%）乳腺癌亚组的数据有限。ER低阳性组具有异质性，报告的生物学行为通常与ER阴性癌症相似；因此，应将内分泌治疗的风险和获益的个体化纳入其他辅助治疗和整体治疗路径的决策中。参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^{III} 原发性乳腺癌的常规手术切除一般不适用于出现新的IV期(M1)疾病的患者的管理。虽然无生存获益，但可考虑对原发肿瘤的局部控制。在这种情况下，关于原发性肿瘤管理的讨论必须个体化。

^{mmm} 如果存在骨转移、预期生存期≥3个月且肾功能良好，除化疗或内分泌治疗之外还应给予地诺单抗、唑来膦酸或帕米膦酸盐（均补充钙和维生素D）（1类证据）。在开始该治疗前，患者应接受预防性牙科检查。唑来膦酸的最佳给药方案为每12周给药一次。

ⁿⁿⁿ 建议对接受芳香化酶抑制剂治疗且有骨质疏松风险的患者（例如，年龄>65岁、家族史、长期服用类固醇）进行基线骨密度评估。

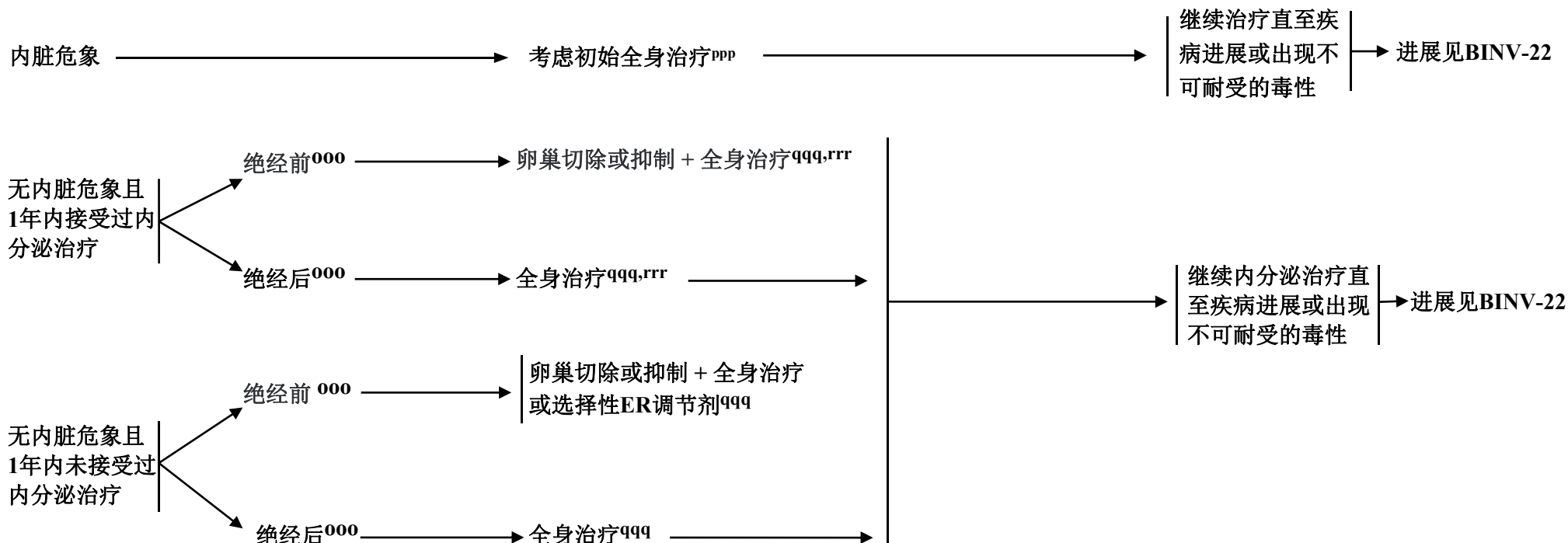
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

BINV-20



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



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^{ooo} 参见绝经定义(BINV-O)。

^{ppp} 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。

^{qqq} 参见ER和/或PR阳性复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗(BINV-P)。

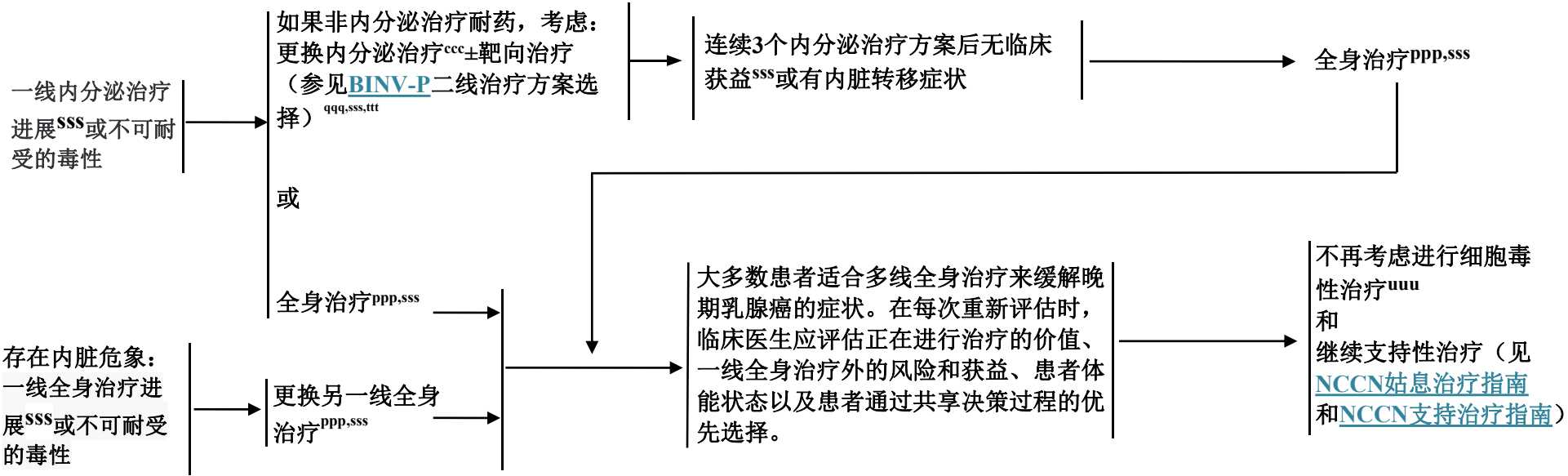
^{rrr} 如果初始内分泌治疗后疾病进展，则换用其他内分泌治疗。

^{sss} 参见远处转移乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



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



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^q 参见男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别指定为男性）(BINV-J)。

^{ccc} ER和/或PR存在假阴性的结果，且原发灶和转移灶之间的ER和/或PR结果可能不一致。因此，对于非内脏转移或无症状的内脏转移患者，尤其临床特征是预示为HR阳性乳腺癌患者（例如，无病间期长、复发部位局限、疾病发展缓慢、年龄较大），可以考虑采用伴随毒性低的内分泌治疗。

^{ppp} 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。

^{qqq} 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。

^{sss} 参见远处转移乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

^{ttt} 如果在CDK4/6抑制剂治疗期间出现疾病进展，支持使用另一种含CDK4/6的方案进行另一线治疗的数据有限。同样，如果在接受含依维莫司治疗方案期间出现疾病进展，没有数据支持另一种含依维莫司方案的下一线治疗。

^{uuu} 对于体能状态差的患者，额外化疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。此类患者如何选择应慎重考虑。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

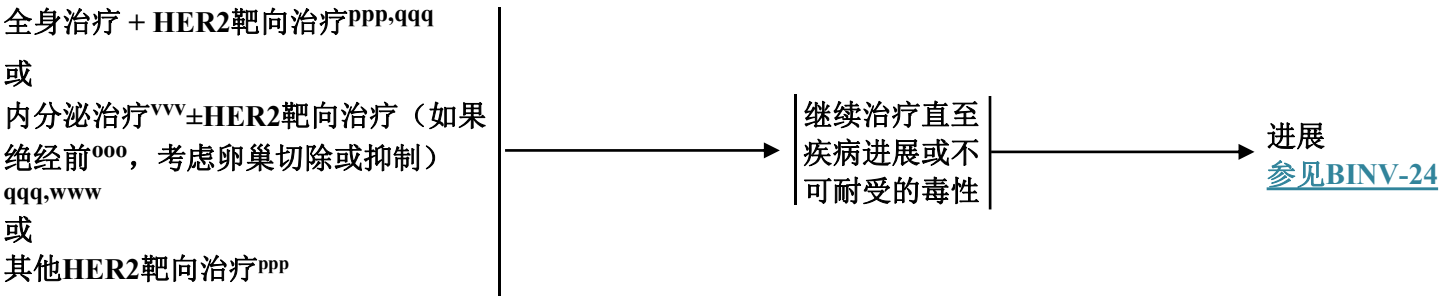


NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



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



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^{ooo} 参见绝经定义(BINV-O)。

^{ppp} 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。

^{qqg} 参见ER和/或PR阳性复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗(BINV-P)。

^{sss} 参见远处转移乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

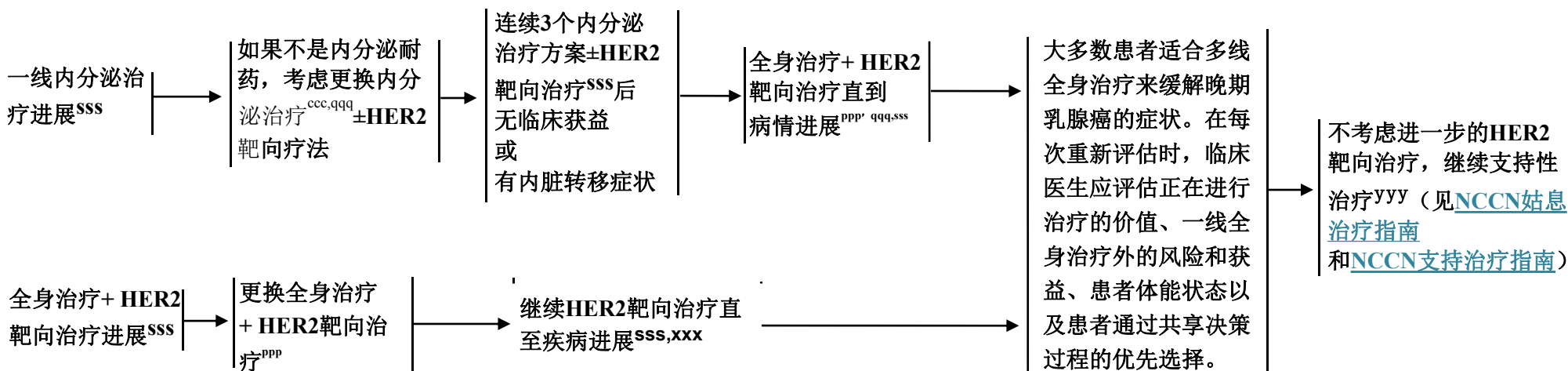
^{vvv} 如果既往1年内接受过内分泌治疗，考虑其他内分泌治疗。

^{www} 对于绝经前患者，单用选择性ER调节剂（无卵巢切除/抑制）+ HER2靶向治疗也是一种选择。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病的系统性治疗：ER和/或PR阳性；HER2阳性^d



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^{ccc} ER和/或PR存在假阴性的结果，且原发灶和转移灶之间的ER和/或PR结果可能不一致。因此，对于非内脏转移或无症状的内脏转移患者，尤其临床特征是预示为HR阳性乳腺癌患者（例如，无病间期长、复发部位局限、疾病发展缓慢、年龄较大），可以考虑采用伴随毒性低的内分泌治疗。

^{ppp} 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。

^{qqq} 参见ER和/或PR阳性复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗(BINV-P)。

^{SSS} 参见远处转移乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

^{xxx} 转移性乳腺癌一线HER2靶向化疗进展后继续HER2靶向治疗。曲妥珠单抗在疾病控制长期患者中的最佳持续时间尚不清楚。

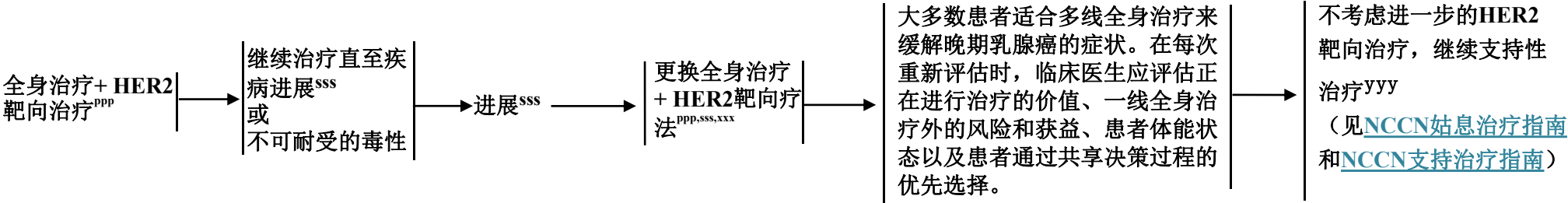
^{yyy} 对于体能状态差的患者，额外化疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。此类患者如何选择应慎重考虑。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



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



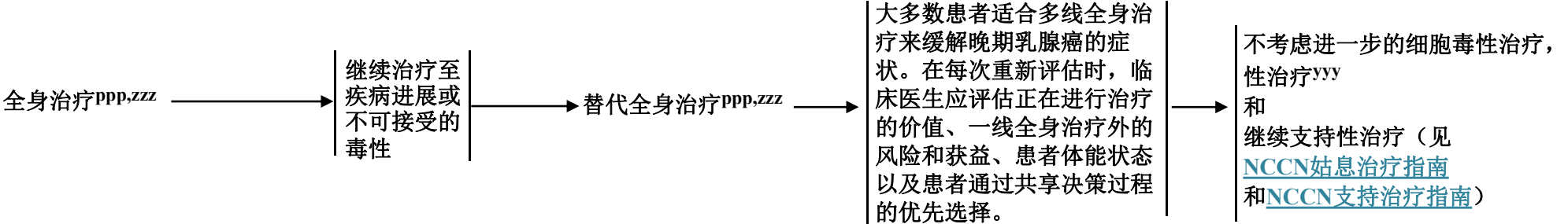
^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。
^{ppp} 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。
^{sss} 参见远处转移乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

^{xxx} 转移性乳腺癌一线HER2靶向化疗进展后继续HER2靶向治疗。曲妥珠单抗在疾病控制长期患者中的最佳持续时间尚不清楚。
^{yyy} 对于体能状态差的患者，额外化疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。此类患者如何选择应慎重考虑。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



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



^d 参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

ppp 参见复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗 (BINV-Q)。

sss 参见远处转移乳腺癌的监测原则 (BINV-S)。

yyy 对于体能状态差的患者，额外化疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。此类患者如何选择应慎重考虑。

zzz 参见复发不可切除（局部或区域性）或IV期(M1)乳腺癌的其他靶向治疗和相关生物标志物检测(BINV-R)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

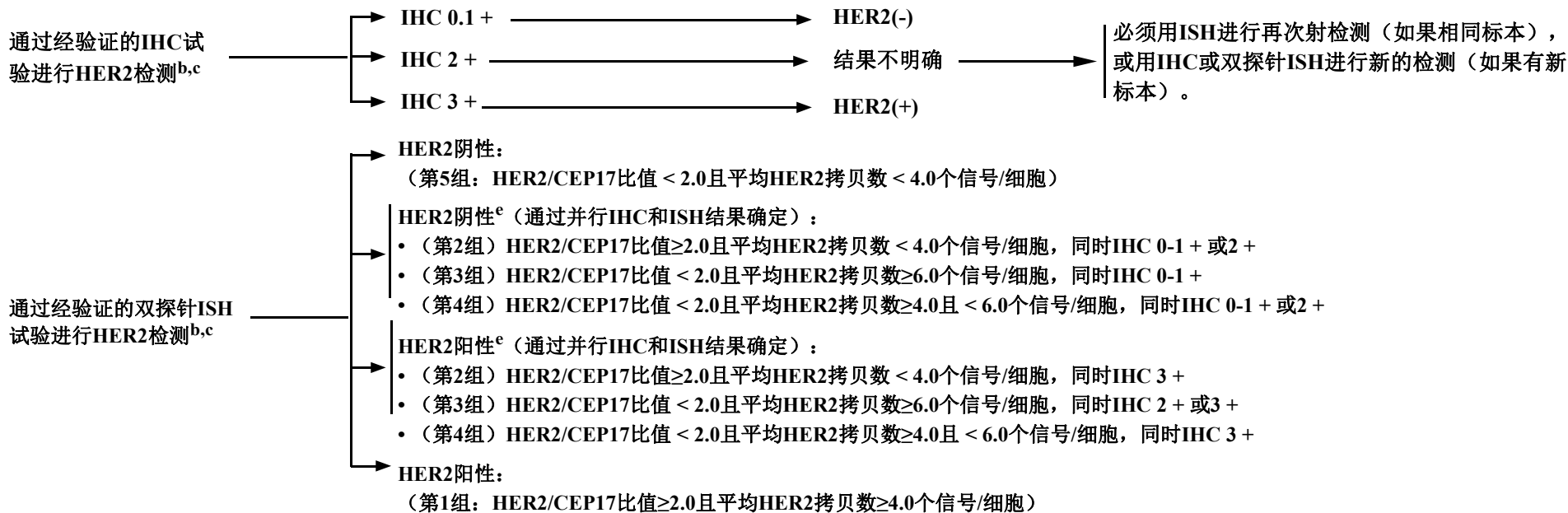
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



生物标志物检测原则

HER2检测^{a,b}

- 应使用ASCO/CAP HER2检测指南中概述的方法对所有新发原发性或新发转移性乳腺癌进行HER2检测。^a
- 如果1级（任何组织学类型）、纯粘液性、纯管状或纯筛状癌HER2检测阳性，则应重新审查病理学，并考虑重复或咨询HER2检测结果。^a
- 在初始活检样本的HER2检测结果为阴性时，如果初始样本不理想（例如，微小浸润性癌、冷缺血时间或固定不理想）、检测错误是预知的、额外样本含有与活检形态学不同的更高级别癌症、排除高级别癌症的异质性或如果有助于临床决策，则考虑对随后的手术或其他额外样本进行复检。^a



a NCCN支持遵循 ASCO/CAP HER2 检测指南。“HER2 检测原则”经 Wolff AC、Hammond EH、Hicks DG 等人授权修改。乳腺癌人类表皮生长因子受体 2 检测的建议：美国临床肿瘤学会（ASCO）/美国病理学家学会（CAP）临床实践指南更新版。临床肿瘤学杂志（JCO）2013;31:3997-4013

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

c 曲妥珠单抗辅助试验的证据表明，通过ISH或IHC进行的HER2检测在预测HER2靶向治疗的临床获益方面具有相似的效用。

d 单探针ISH检测不优先推荐，但如果使用，平均HER2拷贝数 ≥ 4.0且 < 6.0个信号/细胞应以最终同时进行IHC的结果，如果2+，则进行双探针ISH检测。

e 对于ISH组2-4，最终ISH结果基于对并行IHC的审查，如果IHC为2+，则由第二名审查员重新计算ISH试验结果（根据2018 CAP/ASCO更新建议）。对于这些ISH组中阴性的最终结果，建议提供额外的报告备注。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



生物标志物检测原则

HR检测

- 应使用最新ASCO/CAP HR检测指南中概述的方法，通过IHC对任何新发原发性或新发转移性乳腺癌进行HR检测（ER和PR）^f。应检测DCIS的ER（不需要检测PR）。
- ER检测应用于确定患者是否适合内分泌治疗。
 - ▶ 1%-100%细胞ER表达阳性的癌症视为ER阳性。具有这些结果的患者被认为有资格接受内分泌治疗（适用于DCIS和浸润性癌）。
 - ▶ ER阳性率在1%-10%之间的浸润性癌症属于低ER阳性。关于该组内分泌治疗获益的数据较有限，但它们可能从内分泌治疗中获益，因此认为此类患者也可以接受内分泌治疗（如上所述）。然而，该组具有异质性，低ER阳性癌症的生物学行为可能与ER阴性癌症更相似。在其他辅助治疗和整体治疗途径的决策中应考虑这一点。
 - ▶ 将染色 < 1%的癌症视为ER阴性。具有这些结果的癌症患者尚未显示从内分泌治疗中获益。
- 对于ER染色 < 10%或弱染色的病例，实验室应制定标准操作规程，以最大限度提高结果的准确性和重复性（避免假阴性）。对于具有这些结果的病例，应报告其控制情况。
- 通过IHC对浸润性癌症进行PR检测有助于癌症的预后分类，并作为可能假阴性ER结果的对照。ER阴性、PR阳性癌症患者可考虑内分泌治疗，但该组的数据有限。总体的判读原则相同，但PR应判读为阳性（如果1%-100%的细胞有核染色）或阴性（如果< 1%或0%的细胞有核染色）。
- 通过病理学对任何ER结果的判读应包括评价与每个病例组织学结果的一致性。临床医生应意识到何时结果不正常，并与病理学家合作尝试解决（例如，重复检测、咨询审查）或解释非典型报告结果。见下表。

ER IHC评分/解释总结

结果 （通过验证的IHC试验进行ER检测）		解释/ 报告：
0%-< 1%细胞核染色		ER阴性
1%–100% of 细胞核染色	1%-10%的细胞核染色	ER-低-阳性（有建议的注释）
	> 10%细胞核染色	ER阳性

ER与组织学的相关性：高度异常结果

高度异常ER阴性结果	高度异常ER阳性结果
无特殊类型的低级别浸润性癌（也称为浸润性导管癌）	所有亚型的化生性癌
小叶癌（经典型）	乳腺腺样囊性癌和其他涎腺样癌
纯管状、筛状或粘液性癌	分泌性癌
包裹性乳头状和实性乳头状癌	大汗腺分化癌

^f Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38(12):1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144(5):545-563.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



乳腺专用MRI检查原则

乳腺癌高危风险患者进行MRI检查的适应症，[参见NCCN乳腺癌筛查和诊断指南。](#)

人员、设施和设备

- 乳腺MRI检查采用静脉造影剂，应由一个与多学科治疗团队合作的乳腺成像专家团队来执行和判读。
- 乳腺MRI检查需要专门的乳腺线圈和熟悉阅片最佳时间序列和其他图像判读技术细节的乳腺影像放射科医师。影像中心应具有进行MRI引导针采样和/或对MRI检测结果进行影像引导定位的能力。

临床适应症和应用

- 可用于分期评价，以确定癌症范围或同侧乳房中存在多灶性或多中心癌症，或作为初次诊断时对侧乳腺癌的筛查（2B类证据）。没有高级数据证明使用MRI帮助局部治疗的决策来改善局部复发或生存期。¹
- 可能有助于术前全身治疗前后乳腺癌的评价，以确定肿瘤的范围、治疗效果和保乳治疗的可能性。
- 可能有助于鉴别腋窝淋巴结转移（cT0，cN+）、Paget病或浸润性小叶癌在钼靶、超声或体检中定义不清（或不充分）就诊患者的其他临床隐匿性疾病。
- 乳腺MRI假阳性很常见。手术决定不应仅基于MRI结果。建议对乳腺MRI发现的可疑区域进一步组织采样。
- MRI在既往乳腺癌患者随访筛查中的价值尚不明确。一般情况下仅考虑用于那些主要基于家族史模型、一生中患第二原发性乳腺癌风险 > 20%的患者，例如那些具有与乳腺癌遗传易感性相关风险的患者。

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



生育与节育

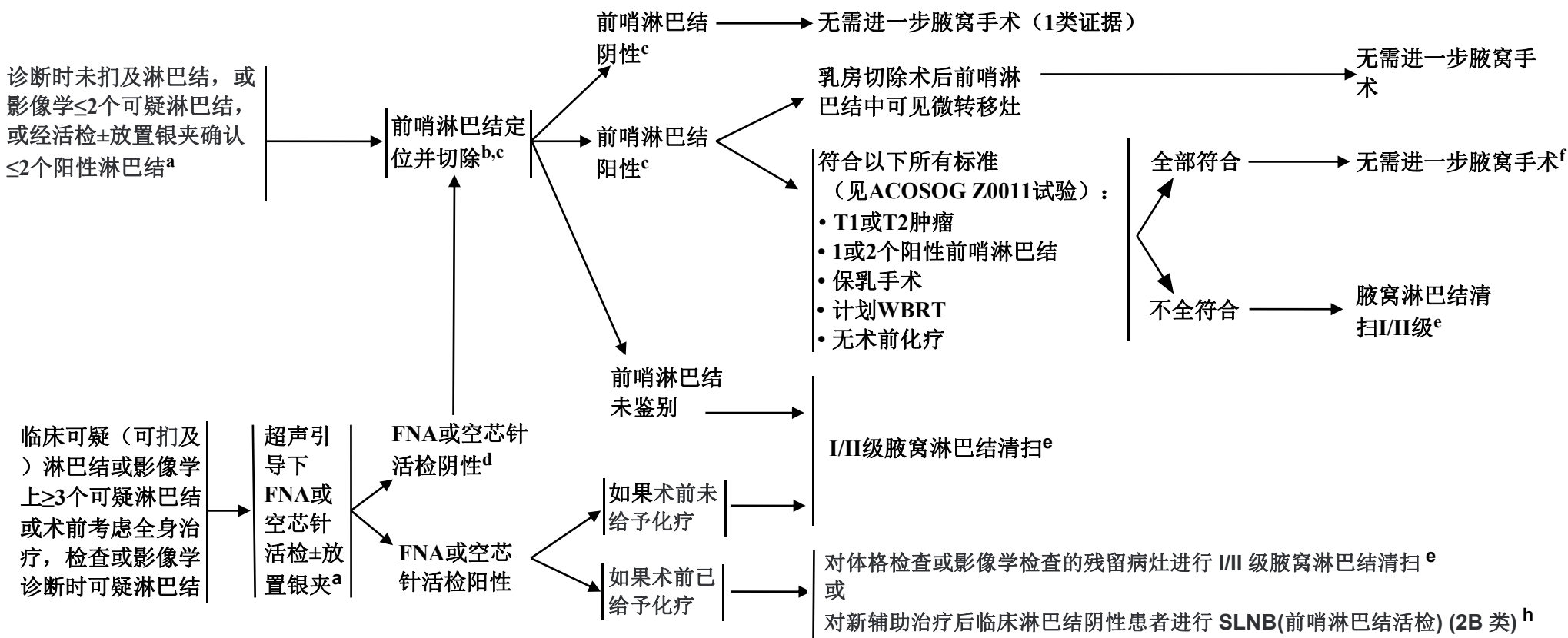
参见NCCN青少年和青年(AYA)肿瘤指南

- 应告知所有绝经前患者化疗对生育的潜在影响，并询问其未来可能妊娠的意愿。未来可能有生育意向的患者应在化疗和/或内分泌治疗前转诊至生育专家，根据患者具体情况、疾病分期和生物学（确定治疗的紧迫性、类型和顺序）来讨论作何选择。保留生育力的时机和持续时间，包括卵母细胞和胚胎冷冻保存和不断发展的技术，以及完成乳腺癌治疗后成功妊娠的可能性也将被讨论。
 - 尽管在化疗期间或化疗后经常出现闭经，但似乎大多数35岁以下患者在完成辅助化疗后2年内恢复月经。
 - 月经和生育能力不一定有联系。月经不规律，尤其是患者正在服用他莫昔芬，并不一定意味着不孕。相反，月经的正常并不一定具有生育能力。关于化疗后生育能力的数据有限。
 - 患者不应该在放疗、化疗、内分泌治疗期间，或在曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗期间或治疗后6个月内怀孕。
 - 尽管数据有限，但无论癌症患者的HR状态如何，均不鼓励基于激素的方法进行避孕。
 - 避孕的替代方法包括宫内节育器(IUD)、屏障法，或对于未来无妊娠意图的患者，为伴侣进行输卵管结扎或输精管结扎术。
 - 随机试验显示，在辅助化疗期间给予GnRH激动剂治疗对绝经前乳腺肿瘤患者的卵巢抑制（不考虑HR状态）可能保留卵巢功能，降低化疗引起闭经的可能性。
 - 在ER阳性疾病患者中较小的历史经验报告了GnRH激动剂治疗对生育保护作用的矛盾结果。
- 乳腺癌患者保乳治疗后哺乳并非禁忌。然而，由保存乳房产生的母乳的数量和质量可能不足，或可能缺乏所需的一些营养素。在化疗积极接受化疗和内分泌治疗期间、或在曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗完成6个月内不建议母乳喂养。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

手术腋窝淋巴结分期



a 如果活检时夹取了阳性淋巴结，应尽一切努力在手术时切除被夹取的阳性淋巴结。

b 前哨淋巴结定位注射可以是瘤周、乳晕下或皮下。

c 前哨淋巴结受累通过苏木精和伊红(H&E)染色的多节段切片来确定。细胞角蛋白免疫组织化学(IHC)可用于H&E的不确定病例。在临床决策中不推荐常规的细胞角蛋白IHC来确定淋巴结受累。

d 如果化疗前腋窝淋巴结临床阴性，而化疗后前哨淋巴结阳性，可考虑完成腋窝淋巴结清扫术或多学科肿瘤委员会讨论未进一步手术腋窝放疗的适应证。

e 参见腋窝淋巴结分期(BINV-E)。

f 在乳房切除术中，对于最初为cN0、SLNB有淋巴结阳性且无腋窝淋巴结清扫的患者，RT应包括胸壁、锁骨上土内乳淋巴结和全腋窝。

g 对于正在接受乳房切除术并计划进行放疗的腋窝淋巴结临床阴性患者，腋窝放疗可替代I/II级腋窝清扫进行疾病的局部控制。

h 在术前全身治疗前显示N+的患者中，术前全身治疗后进行SLNB的假阴性率 > 10%。通过标记活检淋巴结以记录其清除情况，使用双踪剂，以及通过切除超过2个以上≥3个前哨淋巴结，可以提高这一比率（靶向腋窝淋巴结清扫）。（Caudle AS,et al.J Clin Oncol 2016;34(10):1072-1078.）

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

腋窝淋巴结分期

如查患者适合进行前哨淋巴结活检（SLNB），则应行SLNB，这是是腋窝淋巴结分期的首选方法（见BINV-D）。

在缺乏确切数据证明生存优势的情况下，对于肿瘤预后较好的患者、辅助全身治疗和/或放疗影响不大的患者、老年人或有严重合并症的患者，腋窝淋巴结分期被认为是可选的。

仅在II级和/或III级存在肉眼可见病变的病例，才考虑进行范围达胸廓入口的III级腋窝淋巴结清扫。

在II级淋巴结无肉眼可见病变的情况下，淋巴结清扫应包括从背阔肌外侧至胸小肌内侧缘的腋静脉下方组织（I/II级）。

淋巴水肿是腋窝淋巴结手术治疗后淋巴系统损伤导致的潜在副作用。淋巴水肿的早期发现/诊断是优化治疗的关键。对于存在淋巴水肿危险因素的患者，考虑将治疗前双臂测量值作为基线。参见NCCN生存指南：淋巴水肿(SLYMPH-1)。

BINV-E

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

浸润性癌和DCIS保乳术后的边缘状态建议

- 对BCS的所有手术标本均应进行切缘评估。最佳切缘评估的要求包括：
 - 手术标本的定位
 - 大体和显微镜下切缘状态的描述
 - 报告肿瘤与切缘最近的距离、方位及肿瘤类型（浸润性或DCIS）。
- 对于乳腺X线摄片检测到的DCIS伴微钙化灶，应通过切缘分析和标本影像学检查证实完全切除。如果不确定，可以考虑切除后行乳腺X线摄片。
- NCCN专家小组接受2014年SSO/ASTRO切缘指南¹中关于I/II期浸润性癌和2016年SSO/ASTRO/ASCO指南中关于DCIS保乳术后阴性边缘的定义。²对于BCS后I期或II期浸润性癌患者，切缘阳性定义为“肿瘤上的墨迹染色”（任何浸润性癌或DCIS细胞有墨迹染色）。这些患者通常需要进一步手术——再次切除以获得阴性切缘或乳房切除术。如果保乳术后再次切除在技术上可行，以实现“肿瘤上无墨迹染色”，则可沿初次切除标本阳性切缘的定位方向再次切除或沿原先的整个手术腔隙再次切除。可能有部分III期浸润性癌症患者有机会进行BCS，对于这些患者，可使用相似的定义对边缘状态进行评估。

DCIS

- 对于接受BCS和WBRT治疗的单纯DCIS患者，所有切缘边距至少达到2 mm的定量描述与同侧乳腺肿瘤复发（IBTR，与切缘距离过窄有关）风险降低相关，然而并无证据支持常规实践中获得大小2 mm边缘可以进一步改善预后。当切缘附近仅有微小或局灶性DCIS病灶时，应利用临床判断权衡个体患者再次切除的风险与复发风险。
- 对于接受单纯切除（未接受WBRT）治疗的DCIS患者，无论边缘宽度如何，IBTR的发生率均显著高于切除联合WBRT治疗的患者，即使在预定义为低风险患者中也是如此。尽管单独切除治疗的最佳切缘宽度尚不清楚，但应至少为2 mm，一些证据表明边缘宽度大于2 mm可改善IBTR发生率。
- DCIS伴微浸润(DCIS-M)定义为浸润性病灶大小≤1 mm，考虑到大多数DCIS-M由DCIS组成，并且与浸润性癌相比，该病灶的全身治疗更能反映DCIS的治疗模式，因此在考虑最佳边缘宽度(> 2 mm)时，应参考DCIS边缘定义。

续

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014 May 10;32(14):1507-1515.
² Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

浸润性癌和DCIS保乳术后的边缘状态建议

浸润性乳腺癌

- 对于具有DCIS成分的浸润性乳腺癌，无论DCIS的范围如何，“肿瘤无墨染”的阴性切缘定义应基于浸润性切缘指南。在这种情况下，“肿瘤无墨染”被推荐用于DCIS或浸润性癌细胞，主要是因为这些病变的自然病程、治疗和转归比DCIS更类似于浸润性癌。对于特别具有挑战性的病例，应在常规再次切除之前进行临床判断和与患者的讨论。
- 这些切缘建议不能直接应用于接受APBI的患者，¹关于这部分患者局部复发的数据更有限。此外，应根据具体情况进行个体化临床判断，使用术后乳腺X线摄片来确定残留钙化和临床病理学因素（例如切缘病灶附近的定量范围、是否存在广泛的导管内成分(EIC)）、³根据发病年龄是否年轻、是否多个切缘过近，以帮助确定IBTR风险增加、并可能通过选择再次切除中受益的患者。
- 对于接受BCS后，镜下局灶切缘阳性（无EIC）的浸润性乳腺癌患者，³可以考虑对瘤床进行较高剂量推量照射，因为通常建议对复发风险较高的患者进行瘤床推量照射。[参见BINV-I。](#)

	肿瘤无墨染	2 mm切缘	无需切缘
浸润性乳腺癌	X		
浸润性乳腺癌 + DCIS	X		
浸润性乳腺癌 + 广泛DCIS	X		
纯DCIS		X	
DCIS伴微浸润		X	
手术切缘的单纯LCIS*			X
手术切缘异型			X

*对于多形性LCIS，边缘的最佳宽度尚不清楚。

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breastconserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014 May 10;32(14):1507-1515.

³ EIC定义为DCIS占肿瘤体积>25%，并且 DCIS 超出浸润性癌延伸到周围的正常乳腺实质的浸润性导管癌。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

需要进行放疗的保乳治疗的特别注意事项

需要RT的保乳治疗的禁忌症包括：

绝对禁忌证

- 妊娠期间放疗
- 弥漫性可疑或貌似恶性微钙化
- 无法通过局部切除单个区域或节段乳腺组织获得阴性切缘及满意美容效果的广泛病变
- 病理切缘弥漫阳性^a
- ATM基因纯合子突变（双等位基因失活）（2B类）

相对禁忌证

- 既往接受过胸壁或乳腺放疗；必须了解处方剂量和体积
 - 累及皮肤的活动性结缔组织疾病（尤其是硬皮病和狼疮）
 - 病理切缘持续阳性
 - 具有已知或疑似乳腺癌遗传倾向的患者：
 - 保乳治疗可能增加同侧乳房复发或发生对侧乳腺癌的风险
 - 可考虑预防性双侧乳腺切除术以降低风险
- [（参见遗传/家族性高危评估NCCN指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌）](#)
- 可能已知或疑似Li-Fraumeni综合征（2B类）

^a参见浸润性癌和DCIS保乳术后的切缘状态建议(BINV-F)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

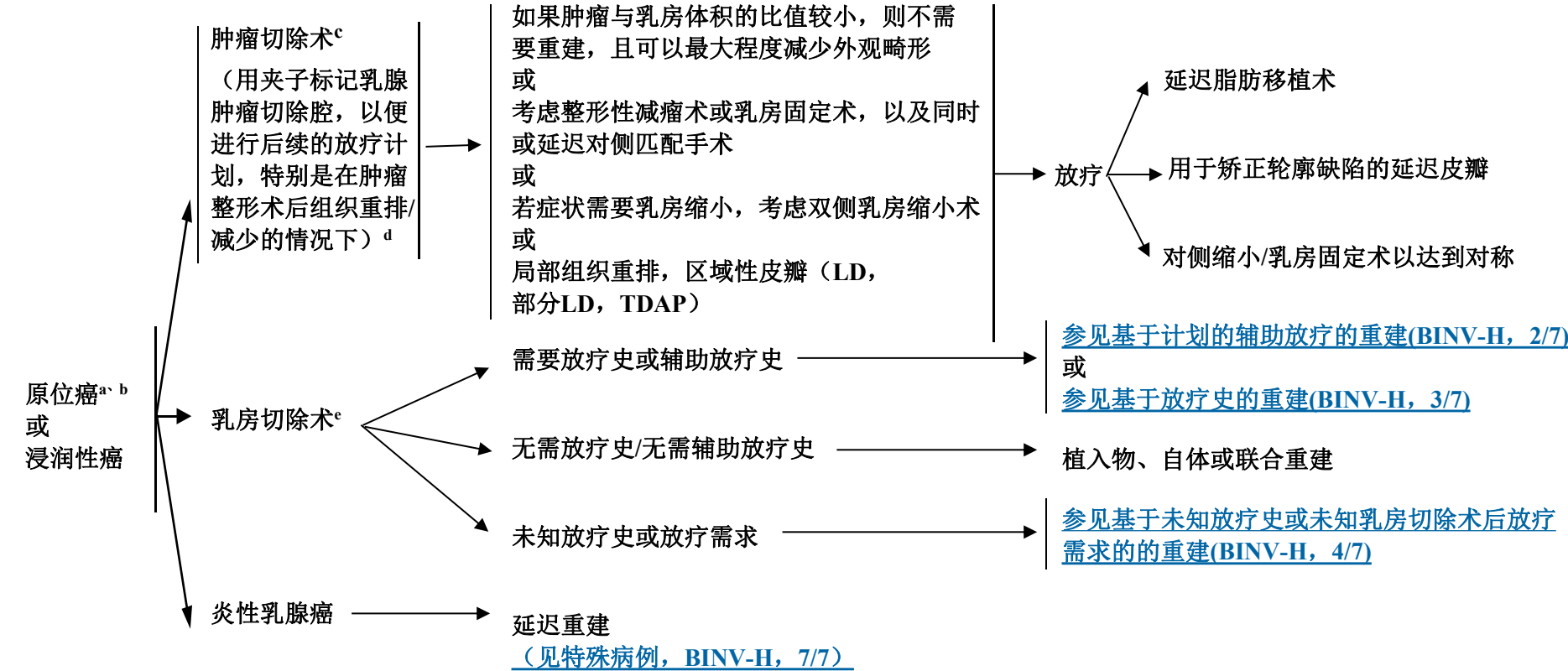


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则



a参见乳房重建的一般原则(BINV-H, 5/7)。

b参见影响重建选择的患者因素(BINV-H, 6/7)。

c应在术前对乳腺肿瘤切除术可能的美容效果进行评价。在切除本身可能产生不可接受的美容效果的情况下，保乳整形技术可扩大保乳手术的适用范围。采用这些保乳整形技术可降低对乳房切除的需求，并减少二次手术的需要，以尽可能减少乳房畸形。应告知患者切缘阳性的可能性以及可能需要进行二次手术，可能包括节段性再切除或伴有或不伴有乳头缺失的乳房切除术。应进行系统的肿瘤缩小标本定位以及关于组织重排的高度详细的手术记录。加强放射肿瘤学团队和重建团队之间的沟通，对于放疗治疗计划中的推量腔定位是必要的。(Shah C, et al. Ann Surg Oncol 2018;25:2509-2511.)

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

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

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

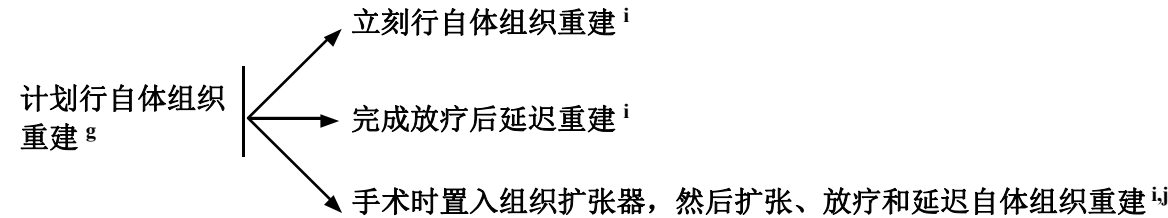
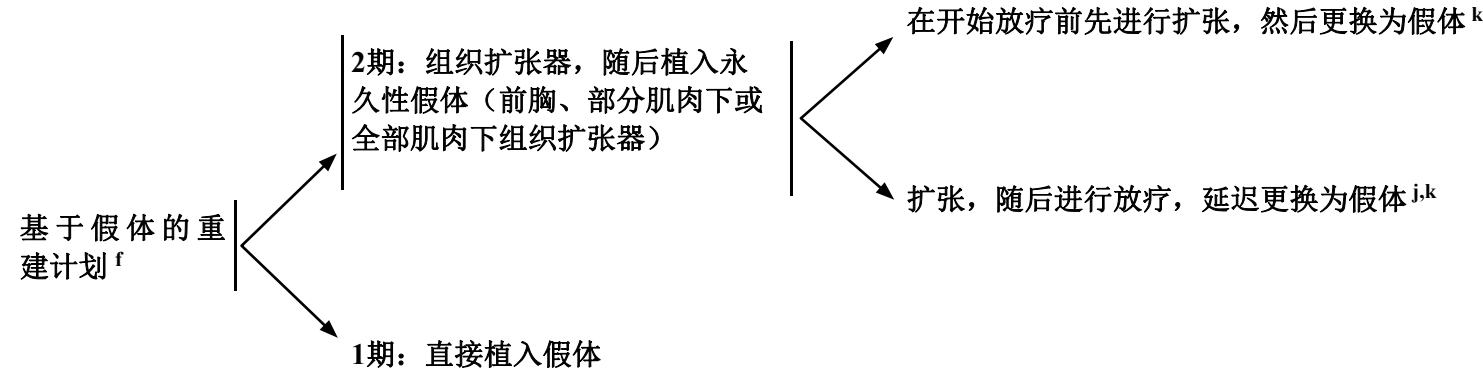


NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

基于计划辅助放疗的重建^{a,b}



^a参见乳房重建的一般原则(BINV-H, 5/7)。

^b参见影响重建选择的患者因素(BINV-H, 6/7)。

^f在放疗的情况下，假体发生囊性挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险在统计学上显著增加。

^g自体组织的常见供体部位包括腹部（即DIEP、MS-TRAM、SIEA、游离TRAM、带蒂TRAM）、臀区（即SGAP、IGAP）、大腿（即TUG、VUG、DUG、PAP）或背部（即LD、TDAP）。

^h根据术前尺寸和下垂程度、患者对术后尺寸的渴望、术中皮肤和软组织质量以及灌注评估来确定，同时考虑患者相对禁忌症（例如，吸烟、肥胖）来决定采用1期手术还是2期手术。可能会出现愈合问题，并延迟放疗的开始。

ⁱ考虑将自体组织重建推迟到放疗完成后，因为对皮瓣进行放疗可能导致美观效果损失和/或脂肪坏死。

^j由于病例可能需要对侧放气，因而需要进行放射肿瘤学咨询，以确定对侧组织扩张器的体积是否会影响放疗计划。如果预期接近深部切缘或深部切缘呈阳性，也应进行放射肿瘤学咨询，因为这可能影响扩张器的最佳置入位置（胸肌前与胸肌下）。

^k组织扩张器与假体更换的时间应安排好，以避免辅助放疗出现任何延迟。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

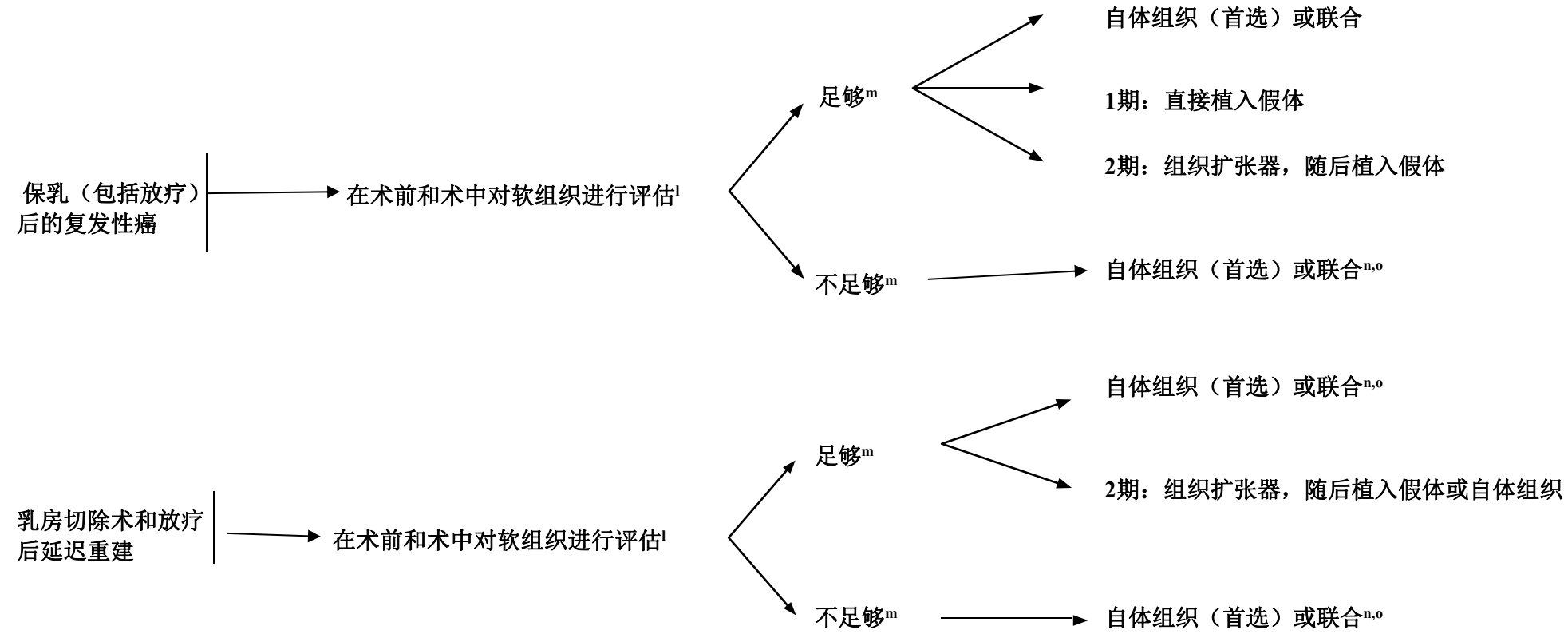


NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

基于放疗史的重建^{a,b}



^a参见乳房重建的一般原则(BINV-H, 5/7)。

^b参见影响重建选择的患者因素(BINV-H, 6/7)。

¹评估包括临床检查，也可能包括评估灌注的术中技术。

^m对于有乳房放疗史的患者，基于假体的重建会显著增加囊性挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险。

ⁿ在既往接受过放疗的患者，在假体上增加背阔肌皮瓣减轻了上述许多影响。

^o在延迟重建的患者中，即使增加背阔肌皮瓣，软组织也往往有限。因此，如果永久性假体不能置入在背阔肌皮瓣下，可能需要进行背阔肌皮瓣 + 组织扩张器置入。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



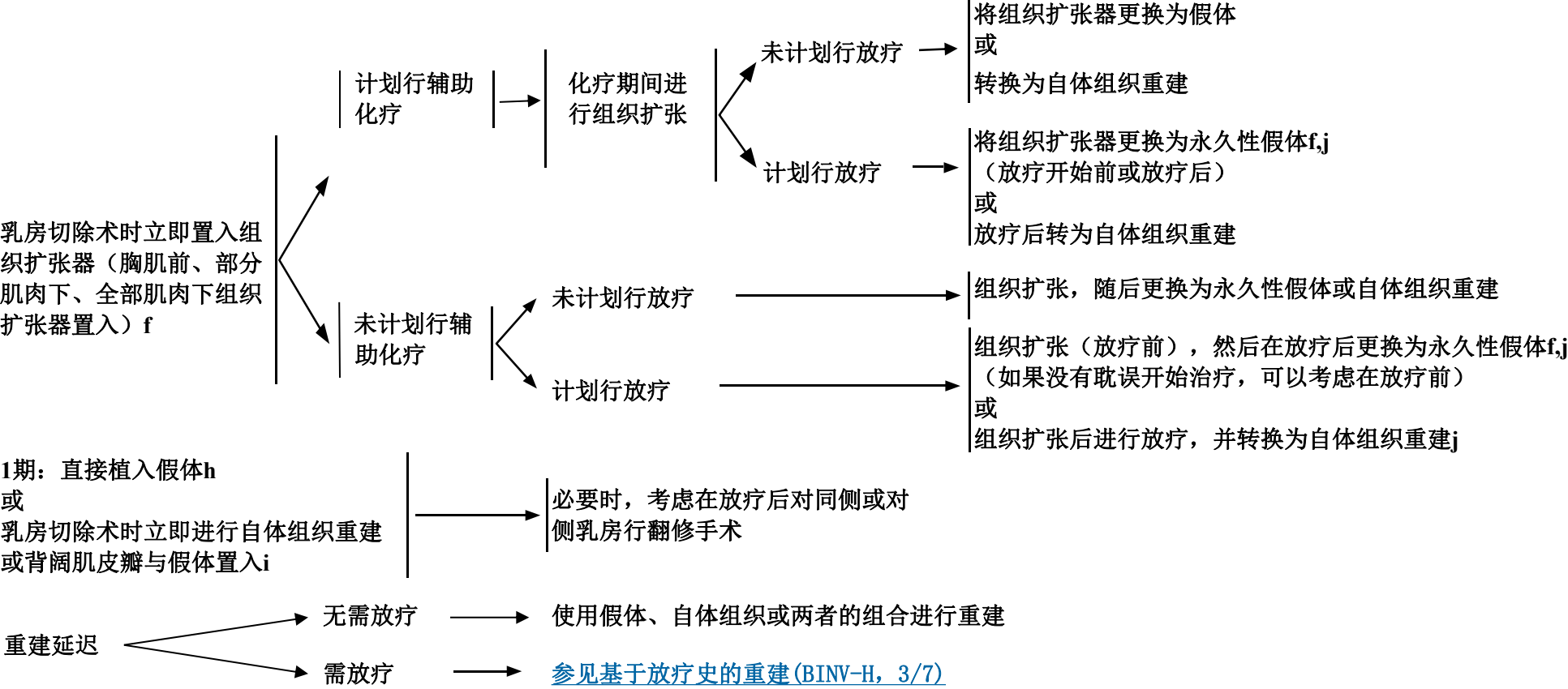
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

基于没有或未知放疗史或未知乳房切除术后放疗需求的重建a,b



a参见乳房重建的一般原则(BINV-H, 5/7)。

b参见影响重建选择的患者因素(BINV-H, 6/7)。

f在放疗的情况下，假体发生囊性挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险在统计学上显著增加。

h根据术前尺寸和下垂程度、患者对术后尺寸的渴望、术中皮肤和软组织质量以及灌注评估来确定，同时考虑患者相对禁忌症（例如，吸烟、肥胖）来决定采用1期手术还是2期手术。可能会出现愈合问题，并延迟放疗的开始。

i考虑将自体组织重建推迟到放疗完成后，因为对皮瓣进行放疗可能导致美观效果损失和/或脂肪坏死。

J由于病例可能需要对侧放气，因而需要进行放射肿瘤学咨询，以确定对侧组织扩张器的体积是否会影响放疗计划。如果预期接近深部切缘或深部切缘呈阳性，也应进行放射肿瘤学咨询，因为这可能影响扩张器的最佳置入位置（胸肌前与胸肌下）。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

乳房重建的一般原则

- 任何接受乳腺癌手术治疗的女性，乳房重建可能是一种选择。应该对所有接受乳腺癌治疗的患者进行有关适合其各自临床情况的乳房重建方案选择的教育。然而，乳房重建不应干扰癌症的适当手术处理或本病的适当手术治疗范围。应在合理的时间范围内与重建外科医生进行协作讨论并由其实施手术治疗。乳房重建的过程不应左右本病适当的手术治疗时机或范围。乳房重建的可用性或可操作性不应造成延误或拒绝适当的手术干预。
- 重建方案的选择基于对癌症治疗、患者身体习惯、肥胖、吸烟史、合并症和患者意愿的评估。吸烟和肥胖（WHO 2类和3类）会增加各类乳房重建的术前并发症风险，无论是使用假体还是假体皮瓣或自体皮瓣。应告知具有这些风险因素的患者乳房重建后并发症的风险增加，包括供体部位并发症/疝和腹壁膨出、延迟愈合、乳房切除术皮瓣坏死、皮瓣全切失败（肥胖）和假体失败（吸烟）。
- 如果乳头乳晕复合体(NAC)作为癌症治疗的一部分已被切除，则应向患者提供乳头乳晕重建。有多种技术可用于乳头重建。3D纹身可为提供NAC重建的一种选择。
- 此外，如患者在完成乳腺癌治疗后对美容效果不满意，应向其提供重建手术咨询。
- 已知携带会增加乳腺癌风险的基因突变的患者可选择接受双侧预防性乳房切除术和重建。重建可以使用假体、自体组织或假体与自体组织的组合进行。
- 保留皮肤的乳房切除术应由经验丰富的乳腺外科团队进行，该团队以团结协作、多学科参与的方式工作，以指导选择适合保留皮肤的乳房切除术患者，确定与辅助治疗相关的重建手术的最佳顺序，以及通过切除术获得适当的手术切缘。
- 乳房重建后可能需要进行翻修手术。这可能包括脂肪移植、乳房固定术、直接切除/抽吸辅助脂肪切除术、对侧手术（在单侧重建的情况下）和其他手术。重建前应告知患者可能需要进行翻修手术。

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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

[Continued](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

影响重建手术选择的患者因素

- 乳房重建是可选择性的，患者可以选择不进行乳房重建。个体患者在术前存在各种可能影响重建选择、并发症风险、供体部位发病率和美学效果的因素。必须对这些因素中的每一项加以考虑，同时还要考虑患者的期望，以选择最佳的重建方法。
- 患者愿望
 - › 在提供给患者各种选择后，患者可能对其量一种重建形式有强烈倾向。乳房重建应该是一个共同的决定。
- 医学合并症
 - › 合并疾病可能会妨碍某些患者进行更长时间的重建手术，如自体组织重建。
 - › 选择重建方法时应考虑患者的合并症。
 - › 糖尿病控制不佳是假体和自体组织重建术后并发症的一个危险因素。
 - › 应对患者进行个人或家族血栓形成倾向筛查。血栓形成倾向可能导致显微外科重建的重建失败或血栓栓塞事件。
- 吸烟
 - › 吸烟与伤口愈合延迟、乳房切除术皮瓣坏死、保留乳头的乳房切除术中NAC坏死、感染和基于假体的重建失败的风险增加相关。在游离皮瓣重建中，吸烟会增加供体并发症的风险。应鼓励患者在重建前戒烟。
 - › 吸烟尚未明确显示会增加游离皮瓣乳房重建中微血管血栓形成的风险。
- 乳房大小/形状
 - › 如果患者有明显的巨乳症或下垂症，可以考虑采用缩小式的乳房切除术，结合基于假体或自体组织的重建，或肿瘤整形缩小技术。
 - › 如果优先保留体积，假体的体积限制可能会使巨乳症患者无法进行可接受的重建。
- 体重指数
 - › BMI显著升高的患者发生感染性并发症和血肿以及自体重建供体部位并发症的风险可能增加，包括延迟愈合和疝形成。可以进行即刻重建，但如果患者有动力减肥，也可以考虑延迟重建。如果乳房较大/下垂，可以考虑肿瘤整形缩小技术。
- 乳房植入体相关间变性大细胞淋巴瘤(BIA-ALCL)
 - › 某些类型的带纹理的乳房假体与BIA-ALCL之间存在关联。风险似乎因纹理类型而异。既往或现在有带纹理假体置入史的患者应与他们的重建外科医生进行随访。[见NCCN T细胞淋巴瘤指南。](#)

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

[Continued](#)

BINV-H
6 5 OF



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

术后乳房重建原则

特殊情况

- 保留乳头的乳房切除术
 - 从历史上看，为了治疗癌症，在进行保留皮肤的乳房切除术时会牺牲掉NAC。然而，对于由经验丰富的多学科团队严格选择的癌症患者，也可选择保留NAC的术式。回顾性数据支持在早期乳腺癌、导管原位癌(DCIS)、降低风险手术和一些局部晚期浸润性癌（即对术前化疗有完全临床缓解且癌症未累及乳头）中采用保留NAC的手术。术前存在乳头受累的临床或放射影像学证据的患者（包括Paget病、与恶性肿瘤相关的血性乳头溢液、炎性乳腺癌(IBC)和/或影像学结果提示乳头或乳晕下组织受恶性病变累及）禁忌保留乳头。务必进行乳头切缘评估（最好是在术中），应明确标识出乳头切缘。在决定行保留NAC的乳房切除术时，还应考虑术前乳房大小、形状和乳头位置。乳房体积小至中等、乳头位置良好的患者是理想的候选者。对于乳房较大或明显下垂的患者，只要不延误肿瘤治疗，在特定情况下，可通过使用各种缩小模式或延迟技术来增加NAC灌注（以立即或延迟方式），进而提供保留NAC的乳房切除术。术中对NAC灌注的评估也应指导决定保留NAC或将其切除。
 - 应告知患者存在延迟愈合、乳头坏死、色素沉着丧失、感觉丧失、凸起丧失的风险，以及后续需要切除NAC的风险。
- 炎性乳腺癌
 - 由于一些原因，IBC乳房切除术后延迟重建仍然是临床标准。切除受累皮肤的需要否定了保留皮肤的乳房切除术对于即刻重建的益处，而且局部和远处的复发率高，需要及时进行全面的区域淋巴结照射，这在技术上可能更具挑战性，或在即刻重建后会受到延迟。
 - 多模式治疗的进展改善了IBC患者的5年生存率，证明了临床研究的合理性，以观察即刻重建是否适用于某些IBC患者，但目前尚不清楚此类患者的预后情况，以及预测此类结局的临床特征。
 - 在乳房切除术时，当皮肤切除范围阻碍早期或局部闭合的罕见临床情况下，有必要使用自体组织重建胸壁缺损，并可同时完成即刻重建。

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

[Continued](#)



放射治疗原则

优化个体化治疗的实施

- 个体化放疗的计划和实施非常重要。
 - ▶ 基于CT的治疗计划应常规用于勾画靶区和邻近危及器官。
 - ▶ 乳腺/胸壁和淋巴结区域的放疗通常以单一能量或混合能量光子±电子递送。
 - ▶ 使用楔形物等补偿器、分段正向规划和调强放疗(IMRT)可以实现更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织。
 - ▶ 也可采用其他技术，如呼吸控制（深吸气一屏气）、俯卧位、心脏传导阻滞以尝试进一步降低心脏、肺和邻近正常组织的剂量。
 - ▶ 通过每周影像学检查验证治疗摆位一致性。当使用某些技术（即俯卧位乳房）时，更频繁的影像学检查可能是适当的。不建议采用每日影像学检查的标准方法。
 - ▶ 进行内乳淋巴结放疗时，应使用剂量-体积直方图(DVH)评估剂量限制、正常组织（即心脏、肺）的剂量和计划靶区(PTV)。
- 当有化疗指征时，放疗通常放在化疗之后进行。

全乳放疗

- 靶区定义为整个乳腺组织。
- 放疗剂量：
 - ▶ 全乳应接受大分割剂量40-42.5 Gy，分15-16次；在某些情况下，也可考虑45-50.4 Gy，分25-28次
 - ▶ 对于复发风险较高的患者，建议增加瘤床剂量。典型推量剂量为10-16 Gy，分4-8次。
- 可采用纵向电子、光子或近距离放射治疗进行肿瘤切除腔推量治疗。
- 对于需要更有限就诊次数的WBRT治疗的患者，在接受BCS、pTis/T1/T2/N0肿瘤的、≥50岁的特定患者中，可考虑采用28.5 Gy，分5次（每周一次）的超大分割WBRT治疗。然而，目前尚未确定超过10年的晚期毒性作用。¹
 - ▶ 对于该方案，尚不清楚进行推量治疗的最佳分割方案。
 - ▶ 当使用该方案时，必须进行三维规划，以尽量减少不均匀性以及心肺暴露。

¹ Brunt AM、Haviland JS、Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2020;38(28):3261-3272.

[Continued](#)

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

放射治疗原则

胸壁放疗（包括乳房重建）

- 目标包括同侧胸壁、乳房切除术的瘢痕和有指征时的淋巴引流区域。
 - ▶根据患者是否进行过乳房重建，采用光子和/或电子治疗的多种技术是合理的。
 - ▶应特别考虑填充材料的使用，以确保皮肤剂量足够，特别是在炎性乳腺癌的情况下。
 - ▶放疗剂量：
 - ◇胸壁剂量为45-50.4 Gy，分25-28次±瘢痕推量，每次1.8-2 Gy，达总剂量约60-66 Gy。
- 无论是否有填充材料，均可以使用电子或光子进行胸壁瘢痕推量治疗。

区域淋巴结放疗

- 对于锁骨旁和腋窝淋巴结的照射，很大程度要根据患者解剖情况而变化。
- 当考虑行区域淋巴结放疗时，应对区域淋巴结进行轮廓勾画。了解轮廓勾画指南，请参考乳腺图谱。2,3
- 放疗剂量：
 - ▶区域淋巴结照射野的剂量为45-50.4 Gy，分25-28次。
 - ▶对于尚未手术治疗的严重受累或肿大的淋巴结（即内乳或锁骨），可进行补充推量放疗。

术前/辅助全身治疗

- 对于接受术前全身治疗的患者，辅助放疗是基于诊断时（术前全身治疗前）的最大疾病分期（即临床分期、病理分期、肿瘤特征）和术前全身治疗后的病理结果。
- 辅助HER2靶向治疗和/或内分泌治疗可与放疗同时进行，而卡培他滨应在放疗完成后进行。

2 Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114(1):3-10.

3 Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(2):257-265.

[Continued](#)

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

BINV-H
2 5 OF



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

放射治疗原则

部分乳腺加速照射(APBI)

- ▶APBI的研究表明，在某些的低风险早期乳腺癌患者中，APBI的局部控制率可能与接受标准WBRT治疗相当。但是，与标准WBRT相比，一些研究表明APBI体外射束照射方法的美容效果较差。随访有限，研究正在进行中。
- ▶鼓励患者参加临床试验。
- ▶NCCN专家组采纳的ASTRO2016更新版APBI指南共识声明，该声明目前将≥50岁，同时符合以下条件之一的患者定义为“适合”进行APBI：
 - ◇ 浸润性导管癌，测量≤2 cm (pT1)，阴性切缘宽度≥2 mm，无LVI，ER阳性，BRCA阴性；或
 - ◇ 低/中度核分级，复查检出的DCIS测量大小≤2.5 cm，阴性切缘宽度≥3 mm。

放疗剂量

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

a方案规定进行IMRT。

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

Continued



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

男性（出生时性别为男性）乳腺癌的特殊注意事项

- 乳腺癌临床试验中纳入的男性患者很少。¹因此，关于男性乳腺癌治疗的建议通常是从侧重于女性乳腺癌的临床试验结果中推断出来的。
- 尽管男性和女性乳腺癌之间存在一些生物学和临床差异，但男性乳腺癌的治疗总体上与女性乳腺癌的治疗相似，对男性患者有以下特殊注意事项：²
 - ▶ 遗传学：NCCN专家组建议考虑对所有男性乳腺癌患者进行基因检测（参见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌）。
 - ▶ 乳腺手术：从历史上看，男性乳腺癌患者更容易接受乳房切除术，而不是保乳手术。然而，越来越多的男性接受保乳手术，不断有新的数据表明，男性保乳手术与乳房切除术的效果相当，并且是安全可行的。男性患者行保乳手术与乳房切除术的决定应依据与女性相似的标准。²⁻⁹
 - ▶ 腋窝淋巴结手术：与女性一样，临床腋窝淋巴结阴性的男性乳腺癌患者应该进行SLNB。^{2, 4}
 - ▶ 放疗：男性乳腺癌患者乳腺癌术后放疗的适应症与女性乳腺癌患者相同。^{2, 5, 10, 11}
 - ▶ 分子检测的使用：关于使用分子检测评估乳腺癌男性患者的预后和预测化疗获益的数据有限。²现有数据表明，21基因测定复发评分可为男性乳腺癌患者提供预后信息。^{12, 13}
 - ▶ 术前/辅助全身治疗：根据女性乳腺癌指南，应推荐男性乳腺癌患者接受化疗联合/不联合HER2靶向治疗。²男性乳腺癌患者辅助内分泌治疗的选择包括他莫昔芬治疗5-10年，或者如果存在他莫昔芬禁忌症，则使用GnRH类似物加芳香化酶抑制剂。在男性中，与他莫昔芬单药相比，芳香化酶抑制剂单药辅助治疗的结局较差，可能是由于雌二醇抑制不足所致，不推荐使用。^{2, 14, 17}
 - ▶ 早期乳腺癌治疗后的随访：支持男性乳腺癌筛查的数据有限。²NCCN专家组建议，在接受辅助GnRH类似物治疗的男性乳腺癌患者中，在基线和每2年需评估一次骨密度。骨密度降低者应根据标准指南进行管理。¹⁸
 - ▶ 晚期乳腺癌的全身治疗：男性晚期乳腺癌的治疗与女性相似；但是，当使用芳香化酶抑制剂时，应该同时使用GnRH类似物。²现有数据表明，单药氟维司群在男性中的疗效与女性相似。¹⁹新型药物如CDK4/6抑制剂联合一种芳香化酶抑制剂或氟维司群、mTOR抑制剂和PIK3CA抑制剂尚未在男性乳腺癌临床试验中进行系统评估。然而，现有的真实世界数据表明，这些药物的疗效和安全性相似，基于主要由晚期乳腺癌女性受试者参加的研究数据的推断，将这些药物推荐给男性患者是合理的。男性晚期乳腺癌的化疗、HER2靶向治疗、免疫治疗和PARP抑制剂的适应症和建议与女性晚期乳腺癌相似。¹

[参考文献](#)

[Continued](#)

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

男性（出生时性别为男性）乳腺癌的特殊注意事项

参考文献

- 1 Duma N,Hoversten KP,Ruddy KJ.排除乳腺癌临床试验中的男性患者。JNCI Cancer 2018;2(2):pky018.
- 2 高Y,Goldberg JE,Young TK,et al.高危男性的乳腺癌筛查：一项为期12年的男性乳腺成像应用纵向观察研究结局。Radiology 2019;293(2):282-291.
- 3 Cardoso F,Bartlett JMS,Slaets L等人男性乳腺癌的特征：EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG国际男性乳腺癌项目的结果。Ann Oncol 2018;29:405-417.
- 4 Cloyd JM,Hernandez-Boussard T,Wapnir IL.男性乳腺癌患者部分乳房切除术的结局：SEER分析，1983-2009。Ann Surg Oncol 2013;20:1545-1550.
- 5 Bateni SB,Davidson AJ,Arora M等人保乳治疗是否适合男性乳腺癌患者？A National Cancer Database analysis. Ann Surg Oncol 2019;26(7):2144-2153.
- 6 Zaenger D,Rabatic BM,Dasher B,Mourad WF.保乳治疗是否是早期男性乳腺癌的一种安全方式？临床乳腺 2016;16(2):101-104.
- 7 Leone J, Zwenger AO、Leone BA等人根据肿瘤亚型的男性和女性乳腺癌患者的总生存期：一项基于人群的研究。美国临床杂志 Oncol 2019;42(2):215-220.
- 8 Elmi M,Sequeira S,Azin A等人男性乳腺癌手术治疗决策的演变：国家手术质量改善计划(NSQIP)数据库的分析。乳腺癌治疗研究2018;171(2):427-434.
- 9 Fields EC,DeWitt P,Fisher CM,Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States:a surveillance,epidemiology and end results analysis.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(4):747-752.
- 10 Flynn LW,Park J,Patil SM等人男性乳腺癌前哨淋巴结活检是成功和准确的。J Am Coll Surg 2008;206:616-621.
- 11 Jardel P、Vignot S、Cutuli B等人男性乳腺癌是否应该系统提出辅助放射治疗？系统综述。抗癌研究。2018;38(1):23-31.
- 12 Massarweh SA、Sledge GW、Miller DP等人男性乳腺癌的分子特征和死亡率。J Clin Oncol 2018;36:1396-1404.
- 13 Grenader T,Yerushalmi R,Tokar M等人21基因复发评分测定(Oncotype DX)在雌激素受体阳性男性乳腺癌中的应用：以色列队列。Oncology 2014;87:1-6.
- 14 Hayes FJ,Seminara SB,Decruz S等人人类男性的芳香化酶抑制揭示了雌激素反馈的下丘脑部位。临床内分泌代谢杂志 2000;85:3027-3035.
- 15 Mauras N,O'Brien KO,Klein KO,Hayes V. Estrogen suppression in males:metabolic effects.J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2370-2377.
- 16 Eggemann H、Ignatov A、Smith BJ等人他莫昔芬与芳香化酶抑制剂辅助治疗257例男性乳腺癌患者的比较。乳腺癌治疗研究2013;137:465-4670.
- 17 Harlan LC,Zujewski JA,Goodman MT,Stevens JL.美国男性乳腺癌：一项基于人群的诊断、治疗和生存研究。Cancer 2010;116:3558-3568.
- 18 Gralow JR,Biermann JS,Farooki A等人NCCN工作组报告：癌症治疗中的骨骼健康。J Natl Compr Netw 2013;11 Suppl 3:S1-50;quiz S51.
- 19 Zagouri F,Sergentanis TN,Chrysikos D,et al:Fulvestrant and male breast cancer:a case series. Ann Oncol 2013;24:265-266.

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

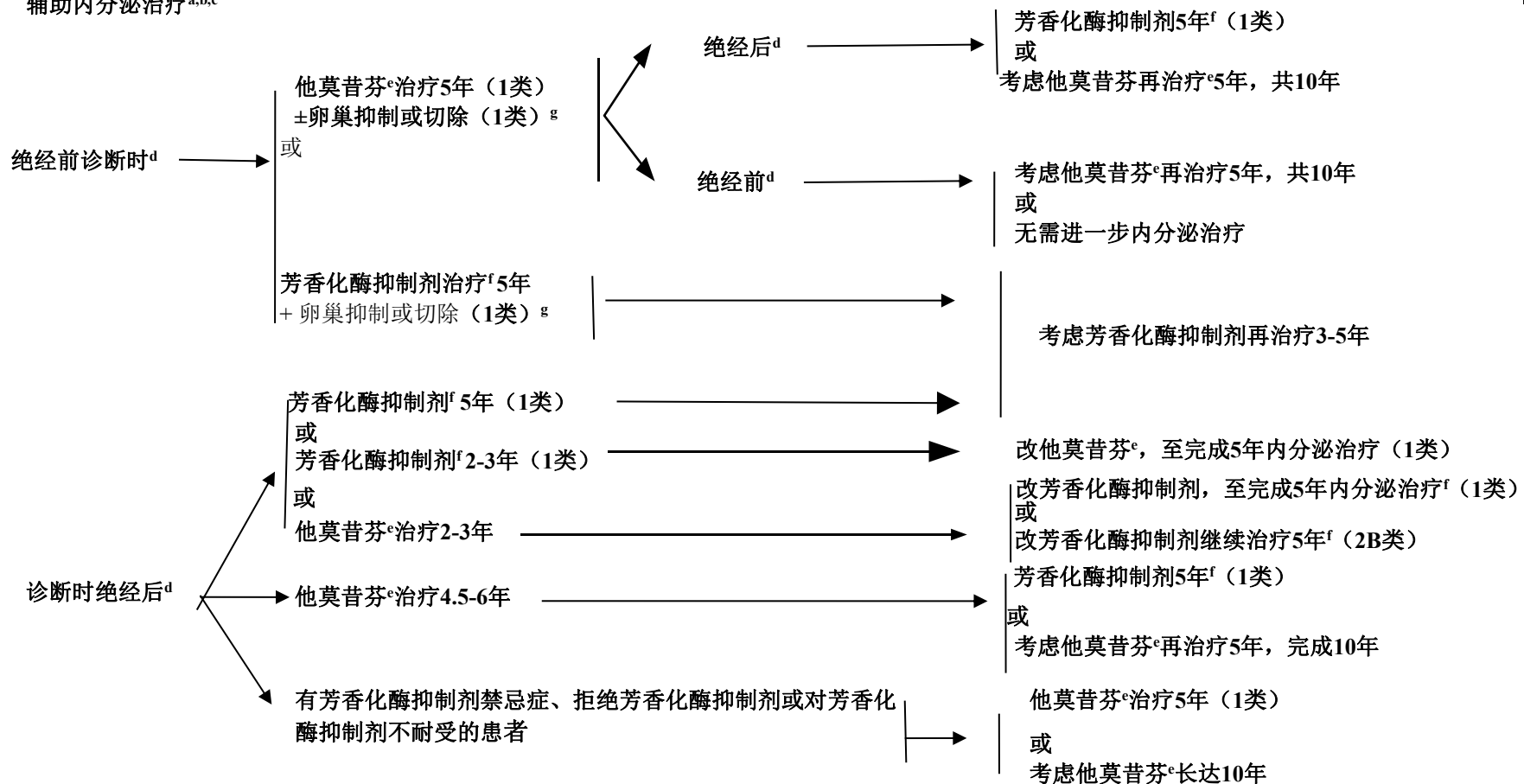
NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

辅助内分泌治疗^{a,b,c}



^a如果患者未绝经，建议对激素状态进行评估，以考虑使用其他内分泌药物。

^b建议对接受芳香化酶抑制剂治疗且有骨质疏松风险（例如，年龄 > 65岁、家族史、长期使用类固醇）患者进行基线骨密度评估。

^c在接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱导）患者中，使用双膦酸盐（口服/静脉）或地诺单抗可维持或改善骨密度并降低骨折风险。

^d参见绝经定义(BINV-O)。

^e一些SSRI如氟西汀和帕罗西汀可减少4-OH他莫昔芬（他莫昔芬的活性代谢产物）的形成，并可能影响其疗效。建议这些药物与他莫昔芬同时给药时应谨慎。然而，SNRI（西酞普兰和文拉法辛）似乎对他莫昔芬的代谢影响极小。根据目前的数据，专家组建议接受他莫昔芬治疗的患者不支持进行CYP2D6基因检测。同时给予CYP2D6强抑制剂时应谨慎。

^f三种选择性芳香化酶抑制剂（即阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）已显示在辅助和术前环境的随机研究中，抗肿瘤疗效和毒性特征相似。芳香化酶抑制剂在辅助治疗中的最佳持续时间尚不确定。

^g卵巢抑制治疗相关风险和获益的平衡进行讨论是关键。对于复发风险较高（即年轻、高级别肿瘤、淋巴结受累）的绝经前患者，根据SOFT和TEXT临床试验结果应考虑芳香化酶抑制剂或他莫昔芬5年加卵巢抑制治疗。

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



新辅助/辅助治疗方案^{a, b, c, d, e}

HER2阴性 ^f	
首选方案： • 剂量密集AC（多柔比星/环磷酰胺），之后每2周给予紫杉醇^h • 剂量密集AC（多柔比星/环磷酰胺），随后每周紫杉醇^h • TC（多西他赛和环磷酰胺） • 奥拉帕利，如果基因检测为BRCA1/2突变^{g, i} • 高危三阴性乳腺癌(TNBC)：新辅助（帕博利珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇），随后新辅助（帕博利珠单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星或表柔比星），随后辅助给予帕博利珠单抗 • 对于三阴性乳腺癌，经以紫杉类、烷化剂和蒽环类药物为基础的方案新辅助治疗后的残留病灶：ⁱ卡培他滨	
在某些情况下使用： • 剂量密集AC（多柔比星/环磷酰胺） • AC（多柔比星/环磷酰胺），每3周一次（2B类） • CMF（环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶） • AC，之后每周紫杉醇^h	其他推荐方案： • AC，随后为多西他赛，每3周一次^h • EC（表柔比星/环磷酰胺） • TAC（多西他赛/阿霉素/环磷酰胺） • 仅在术前情况下选择TNBC患者：^k ▶ 每周紫杉醇 + 卡铂^j ▶ 多西他赛 + 卡铂^j

^a 随机临床试验表明，在以蒽环类药物为基础的化疗方案上加用紫杉类可改善预后。

^b CMF和放疗可以同步进行，或者可以先行CMF方案。所有其他化疗方案应在放疗前给予。

^c 用作辅助治疗的化疗和内分泌治疗，应在化疗后，序贯行内分泌治疗。

^d 由于医学需要（即过敏反应）的患者，可使用白蛋白结合型紫杉醇替代多西他赛或紫杉醇。如果替代每周紫杉醇或多西他赛，则白蛋白结合型紫杉醇的每周剂量不应超过125 mg/m²。

^e 对于接受新辅助/辅助化疗的患者，考虑头皮冷却以降低化疗引起的脱发的发生率。含蒽环类药物方案可能效果较差。

^f 表中列出的HER2阴性疾病的治疗方案均为1类（除非另有说明）
当用于辅助治疗时。

^g 对于携带基因检测BRCA1/2突变的患者，考虑加用奥拉帕利辅助治疗1年，且：

- TNBC，如果1）辅助化疗后≥pT2或≥pN1疾病，或2）术前化疗后残留病变
 - HR阳性、HER2阴性肿瘤，如果1）辅助化疗后≥4个阳性淋巴结（2A类），或2）术前治疗后残留病变和临床分期、病理分期、雌激素受体状态和肿瘤分级(CPS + EG)评分≥3（2A类）。
- 辅助奥拉帕利可与内分泌治疗同时使用。

^h 可以接受将给药顺序改为紫杉（联合或不联合HER2靶向治疗），然后AC。

ⁱ OlympiA研究中的患者未接受卡培他滨治疗，因此没有测序数据或指导选择一种优于另一种。

^j 高危标准包括II ~ III期TNBC。辅助帕博利珠单抗（2A类）的使用可能需要个体化。

^k 纳入铂类药物作为TNBC新辅助化疗仍存在争议。多项研究显示，加入铂类可改善pCR率。然而，长期结果仍未知。对于大多数患者（包括BRCA突变携带者），不推荐铂类药物的常规使用作为TNBC新辅助治疗的一部分，但可在某些患者（例如需要达到更好局部控制的患者）中考虑使用铂类药物。不推荐在辅助治疗中使用铂类药物。如果以蒽环类药物为基础的治疗方案中包含铂类药物，则无法确定最佳化疗顺序和紫杉类药物的选择。

续

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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



新辅助/辅助治疗方案 ^{a, b, c, d, e}	
HER2-阳性 ^{l, m, n}	
首选方案: - 紫杉醇 + 曲妥珠单抗^{l, p} - TCH（多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗） - TCHP（多西他赛/卡铂/曲妥珠单抗/帕妥珠单抗） - 如果新辅助治疗后无残留病灶或未进行新辅助治疗：完成曲妥珠单抗^l（1类）±帕妥珠单抗HER2靶向治疗一年^q - 如果新辅助治疗后存在残留病灶：单独使用T-DM1（1类）^r如果因毒性停用T-DM1，则使用曲妥珠单抗^l（1类）±帕妥珠单抗完成1年治疗。^q	
在某些情况下使用: - 多西他赛 + 环磷酰胺 + 曲妥珠单抗^l - AC—T^hH^{l, o}（多柔比星/环磷酰胺序贯紫杉醇加曲妥珠单抗，不同方案） - AC—T^hH^lP^o（多柔比星/环磷酰胺序贯紫杉醇加曲妥珠单抗加帕妥珠单抗，不同方案）	其他推荐方案: - AC—T^hH^{l, o}（多柔比星/环磷酰胺序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗） - AC—T^hH^lP^o（多柔比星/环磷酰胺序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗）

l FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

m 曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用T-DM1。

n 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代静脉帕妥珠单抗和静脉曲妥珠单抗联合给药来作为全身治疗的一部分。用于皮下给药的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶注射液与静脉给药产品的用法用量不同。

o 曲妥珠单抗与蒽环类药物联合使用与显著的心脏毒性相关。应避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与蒽环类药物同时使用。

p 紫杉醇 + 曲妥珠单抗可考虑用于低危T1N0M0期、HER2阳性疾病患者，尤其是因合并症而不适合采用其他标准辅助治疗方案的患者。

q 对于已知复发风险较高的HR阳性、HER2阳性疾病患者，考虑在接受含曲妥珠单抗的辅助治疗后进行来那替尼辅助强化治疗。对于接受帕妥珠单抗或T-DM1辅助治疗的患者，来那替尼辅助强化治疗的获益或毒性尚不清楚。

r T-DM1 3.6 mg/kg，每21天为1周期，共14个周期。von Minckwitz G,Huang C,Mano M, et al.Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer.N Engl J Med 2019;380:617-628.

续

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

新辅助/辅助治疗方案

HER2阴性首选方案

• 剂量密集AC，之后行紫杉醇¹

▶ 多柔比星60 mg/m² IV第1天

▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV第1天

◇ 每14天为一个周期，共4个周期^s

◇ 之后：

紫杉醇175 mg/m²，静脉输注3小时 IV第1天

◇ 每14天为一个周期，共4个周期^s

• 剂量密集AC，之后行每周紫杉醇¹

▶ 多柔比星60 mg/m² IV第1天

▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV，第1天

◇ 每14天为一个周期，共4个周期^s

◇ 之后：

紫杉醇80 mg/m²，静脉输注1小时，每周一次，持续12周

• TC²

▶ 多西他赛75 mg/m² IV，第1天

▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV，第1天

◇ 每21天为一个周期，共4个周期^s

• 术前帕博利珠单抗 + 化疗，术后辅助帕博利珠单抗³

▶ 术前：

◇ 帕博利珠单抗200 mg IV第1天

◇ 紫杉醇80 mg/m² IV第1、8、15天

◇ 卡铂AUC 5 IV第1天

– 每21天为一个周期，共4个周期（第1-4周期）

随后：

◇ 第1天帕博利珠单抗200 mg IV

◇ 第1天多柔比星60 mg/m² IV或第1天表柔比星90 mg/m² IV

◇ 环磷酰胺600 mg/m² IV第1天

– 每21天为一个周期，共4个周期（周期5-8）

▶ 术后：

◇ 帕博利珠单抗200 mg IV第1天辅助治疗

◇ 每21天为一个周期，共9个周期

• 卡培他滨⁴

▶ 1000–1250 mg/m²，口服，每日两次，第1–14天

▶ 每21天为一个周期，共6-8个周期

• 奥拉帕利^{5,t}

▶ 300 mg，口服，每日两次

▶ 每28天为一个周期，持续1年

s所有周期均给予骨髓生长因子支持。参见NCCN造血生长因子指南。

t也可获得胶囊剂型。但是，由于剂量和生物利用度的差异，不能用胶囊代替片剂(mg/mg)。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和个体患者差异性、既往治疗和合并症的原因，通常需要调整药物剂量和给药方案以及开始支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富的抗癌药物使用及相关毒性管理经验的医疗服务团队。

续

注：所有推荐均为**2A**类，除非另有说明。

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

新辅助/辅助治疗方案

HER2阴性 其他推荐方案

- **AC**，序贯多西他赛，每3周一次⁶
 - ▶ 多柔比星60 mg/m²IV第1天
 - ▶ 环磷酰胺600 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4个周期。
 - ◇ 随后：
 - ▶ 多西他赛100 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4个周期。
- **EC化疗**⁷
 - ▶ 表柔比星100 mg/m²IV第1天
 - ▶ 环磷酰胺830 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共8个周期。
- **TAC化疗**⁸
 - ▶ 多西他赛75 mg/m² IV第1天
 - ▶ 多柔比星50 mg/m²IV第1天
 - ▶ 环磷酰胺500 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共6个周期。^s

HER2阴性 在某些情况下有用

- **剂量密集AC**¹
 - 多柔比星60 mg/m²IV第1天
 - 环磷酰胺600 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每14天为一个周期，共4个周期。^s
- **AC**⁹
 - 多柔比星60 mg/m²IV第1天
 - 环磷酰胺600 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4个周期。
- **CMF化疗**¹⁰
 - 环磷酰胺100 mg/m²PO，第1-14天
 - 甲氨蝶呤40 mg/m² IV，第1天和第8天
 - 5-氟尿嘧啶600 mg/m²IV，第1天和第8天
 - ◇ 每28天为一个周期，共6个周期。
- **AC，随后为每周紫杉醇**¹¹
 - 多柔比星60 mg/m²IV第1天
 - 环磷酰胺600 mg/m²IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4个周期。
 - ◇ 随后
 - 紫杉醇80 mg/m²，静脉输注1小时，每周1次，共12周。
- **每周紫杉醇 + 卡铂**¹²
 - 紫杉醇80 mg/m² 第1、8和15天
 - 卡铂AUC 6第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4个周期。
- **多西他赛 + 卡铂（4-6个周期）**^{13, t}
 - 多西他赛75 mg/m²，第1天
 - 卡铂AUC 6第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4-6个周期。

s所有周期均给予骨髓生长因子支持。参见NCCN造血生长因子指南。

t也可获得胶囊剂型。但是，由于剂量和生物利用度的差异，不能用胶囊代替片剂(mg/mg)。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和个体患者差异性、既往治疗和合并症的原因，通常需要调整药物剂量和给药方案以及开始支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富的抗癌药物使用及相关毒性管理经验的医疗服务团队。

续

注：所有推荐均为**2A**类，除非另有说明。

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



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

新辅助/辅助治疗方案

HER2阳性 ^{1, m, n} 首选方案		
紫杉醇 + 曲妥珠单抗¹⁴ 紫杉醇80 mg/m ² IV，每周一次，持续12周 ◇ 联合： 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，随紫杉醇后 ◇ 随后： 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周一次，完成1年治疗。作为替代方案，可在紫杉醇治疗完成后使用曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天一次，并完成1年的曲妥珠单抗治疗。	TCH¹⁵ 多西他赛75 mg/m ² IV，第1天 卡铂AUC 6IV第1天 ◇ 每21天为一个周期，共6个周期 ◇ 联合： 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，第1周 ◇ 随后： 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，持续17周 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV ◇ 每21天为一个周期，以完成1年治疗。 ^v 或 曲妥珠单抗8 mg/kg IV，第1周 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV ◇ 每21天为一个周期，以完成1年治疗。 ^u	TCH + 帕妥珠单抗¹⁶ 多西他赛75 mg/m ² IV，第1天 卡铂AUC 6IV第1天 ◇ 每21天为一个周期，共6个周期 联合： 曲妥珠单抗8 mg/kg IV，第1天 帕妥珠单抗840 mg IV，第1天 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，第1天 帕妥珠单抗420 mg IV第1天 ◇ 每21天为一个周期，以完成1年治疗。 ^v

1 FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

m 曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用T-DM1。

n 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代静脉帕妥珠单抗和静脉曲妥珠单抗联合给药来作为全身治疗的一部分。用于皮下给药的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶注射液与静脉给药产品的用法用量不同

u 在治疗前和治疗期间评价左心室射血分数(LVEF)。尚不清楚曲妥珠单抗辅助治疗期间LVEF评估的最佳频率。FDA标签建议在开始曲妥珠单抗治疗前和治疗期间每3个月测量一次LVEF。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和个体患者差异性、既往治疗和合并症的原因，通常需要调整药物剂量和给药方案以及开始支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富的抗癌药物使用及相关毒性管理经验的医疗服务团队。

续

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

新辅助/辅助治疗方案

HER2阳性 ^{1, m, n} 在某些情况下有用			
AC，之后是T + 曲妥珠单抗¹⁷ 多柔比星60 mg/m² IV第1天 环磷酰胺600 mg/m² IV，第1天 ◇ 每21天周期，共4 循环。 ◇ 随后： 紫杉醇80 mg/m²，静脉输注1小 时，每周一次，持续12周 ◇ 联合： 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，首次随紫杉醇 后 ◇ 随后： 曲妥珠单抗2 mg/kg IV 每周一次， 直至完成1年治疗。作为替代方 案，可在完成紫杉醇治疗后使用 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天 一次，并完成1年曲妥珠单抗治 疗。^u	剂量密集AC，之后是紫杉醇 + 曲妥珠 单抗¹⁸ 多柔比星60 mg/m² IV第1天 环磷酰胺600 mg/m² IV，第1天 ◇ 每14天为一个周期，共4周期 ◇ 随后： 紫杉醇175 mg/m²，静脉输注3 小时，第1天 ◇ 每14天为一个周期，共4周期^a ◇ 联合： 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，首次随紫杉醇 后 ◇ 随后： 曲妥珠单抗 2 mg/kg IV 每周一次， 直至完成1年治疗。作为替代，曲 妥珠单抗 紫杉醇治疗完成后，可以使用6 mg/kg IV，每21天一次，并完成1年 的曲妥珠单抗治疗。^u	AC或剂量密集AC，之后是T + 曲妥珠 单抗 + 帕妥珠单抗¹⁹ 多柔比星60 mg/m² IV第1天 环磷酰胺600 mg/m² IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 或 对于剂量密集：每14天为一个周 期，共4个周期 ◇ 随后： ▶ 帕妥珠单抗840 mg IV，第1天，之 后420 mg IV ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV，第1天，随 后6 mg/kg IV ▶ 紫杉醇80 mg/m² IV，第1、8天， 和15天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，第1天 帕妥珠单抗420 mg IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，以完成1年的 治疗^u	多西他赛/环磷酰胺 + 曲妥珠单²⁰ 多西他赛75 mg/m² IV，第1天 环磷酰胺600 mg/m² IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 ◇ 联合： 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，1周 ◇ 随后 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周一次，共 11周 ◇ 随后 曲妥珠单抗6 mg/kg IV ◇ 每21天为一个周期，以完成1年的 曲妥珠单抗治疗。^u 或 曲妥珠单抗8 mg/kg IV，第1周 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天为一周 期，完成1年曲妥珠单抗治疗^u

1 FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

m 曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用T-DM1。

n 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代静脉帕妥珠单抗和静脉曲妥珠单抗联合给药来作为全身治疗的一部分。用于皮下给药的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶注射液与静脉给药产品的用法用量不同

u 在治疗前和治疗期间评价左心室射血分数(LVEF)。尚不清楚曲妥珠单抗辅助治疗期间LVEF评估的最佳频率。FDA标签建议在开始曲妥珠单抗治疗前和治疗期间每3个月测量一次LVEF。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和个体患者差异性、既往治疗和合并症的原因，通常需要调整药物剂量和给药方案以及开始支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富的抗癌药物使用及相关毒性管理经验的医疗服务团队。

注：所有推荐均为**2A**类，除非另有说明。

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



新辅助/辅助治疗方案

HER2-阳性 ^{1, m, n} 其他推荐方案	
AC，之后是多西他赛 + 曲妥珠单抗^{14,21} 多柔比星60 mg/m ² IV第1天 环磷酰胺600 mg/m ² IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 ◇ 随后： 多西他赛100 mg/m ² IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 ◇ 联合： 曲妥珠单抗4 mg/kg IV，第1周 ◇ 随后： 曲妥珠单抗2 mg/kg IV，每周一次，共11周 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV ◇ 每21天为一个周期，以完成1年的曲妥珠单抗治疗。 ^u	AC，随后为多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 多柔比星60 mg/m ² IV第1天 环磷酰胺600 mg/m ² IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 ◇ 随后： 帕妥珠单抗840 mg IV第1天，之后420 mg IV 曲妥珠单抗8 mg/kg IV第1天，之后6 mg/kg IV 多西他赛75–100 mg/m ² IV，第1天 ◇ 每21天为一个周期，共4个周期 ◇ 随后： 曲妥珠单抗6 mg/kg IV 帕妥珠单抗420 mg IV第1天 ◇ 每21天为一个周期，以完成1年治疗。 ^u

1 FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

m 曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用T- DM1。

n 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代静脉帕妥珠单抗和静脉曲妥珠单抗联合给药来作为全身治疗的一部分。用于皮下给药的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶注射液与静脉给药产品的用法用量不同

u 在治疗前和治疗期间评价左心室射血分数(LVEF)。尚不清楚曲妥珠单抗辅助治疗期间LVEF评估的最佳频率。FDA标签建议在开始曲妥珠单抗治疗前和治疗期间每3个月测量一次LVEF。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和个体患者差异性、既往治疗和合并症的原因，通常需要调整药物剂量和给药方案以及开始支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富的抗癌药物使用及相关毒性管理经验的医疗服务团队。

续

注：所有推荐均为**2A**类，除非另有说明。

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



新辅助/辅助治疗方案的参考文献

- 1 Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439.
- 2 Jones S, Holmes F, O' Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1177-1183.
- 3 Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med, 2020;382(9):810-821.
- 4 Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017;376:2147-2159.
- 5 Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 3.
- 6 von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23(12):2676-85.
- 7 Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3103-3110.
- 8 Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:22.
- 9 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.
- 10 Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 1998;9:489-93.
- 11 Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;258:1663-1671.
- 12 Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(4):497-509.
- 13 Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz J, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. Clin Cancer Res 2017;23(3):649-657.
- 14 Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015;372:134-141.
- 15 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283.
- 16 Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-2284.
- 17 Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684.
- 18 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(8):1216-22.
- 19 Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol 2018;29(3):646-653.
- 20 Jones SE, Colle R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:1121-1128.
- 21 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-20.

注：所有推荐均为**2A**类，除非另有说明。

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



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



新辅助治疗的原则

新辅助治疗的已知获益

- 有利于保乳
- 将不可手术切除的肿瘤变为可手术切除
- 治疗反应在个体患者水平上提供了重要的预后信息，尤其是在TNBC或HER2阳性乳腺癌患者中
- 识别复发风险较高的残余肿瘤患者，以允许术后补充辅助治疗方案，尤其是TNBC或HER2阳性乳腺癌患者。
- 为基因检测留出时间
- 为选择乳房切除术的患者留出制定乳房重建方案的时间
- 为最终手术的延迟决策留出时间。

机会

- 如果新辅助治疗后初始cN + 变为cN0，则可能允许单纯的SLNB。
- 如果新辅助治疗肿瘤无反应或进展，可以有机会调整全身治疗方案
- 对于cN + 新辅助治疗后变为cN0/pN0的患者，可以减小放疗的照射野和强度
- 是测试新的治疗方案和预测性生物标志物的优秀研究平台

注意事项

- 如果临床分期被高估，可能会导致过度的全身治疗
- 如果临床分期被低估，可能会导致放疗局部治疗不足
- 新辅助治疗期间可能会出现疾病进展

新辅助治疗的适应症

- 不能手术的乳腺癌患者：
 - ▶ 炎性乳腺癌（IBC）
 - ▶ 巨大或粘连的cN2腋窝淋巴结转移
 - ▶ cN3淋巴结转移
 - ▶ cT4肿瘤
- 对于可手术的乳腺癌患者，以下情况可首选新辅助治疗：
 - ▶ HER2阳性乳腺癌和TNBC，如果cT≥2或cN≥1
 - ▶ 有保乳需求的患者且原发肿瘤较大（相对于乳房大小）
 - ▶ 通过新辅助治疗可能将cN + 变为cN0的患者，争取保留腋窝的机会
 - ▶ 如果需要时间来决定手术方案的患者。

不适合新辅助治疗

- 原位癌成分广泛而浸润性癌范围无法准确界定的患者
- 术前肿瘤分期未明确的患者
- 肿瘤不可触及或无法进行临床评估的患者

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



新辅助治疗的原则

- 化疗的随机试验表明：当患者术前与术后给予相同的治疗方案时，长期预后相似。^a
- 新辅助治疗的病理学完全缓解(pCR)与极好的无病生存期和总生存期相关，尤其是在术前完成所有治疗的情况下。对于TNBC，病理缓解和长期预后之间的相关性最强，其次是HER2阳性乳腺癌，ER阳性乳腺癌的相关性最低。^{b, c}
- 许多化疗方案在新辅助治疗中有效。一般而言，辅助治疗推荐的化疗方案均可以考虑在新辅助治疗中使用。参见术前/辅助治疗方案(BINV-L)。
- 对于存在合并症或基于临床特征和/或基因组标记的低风险生物学特性的Luminal型ER阳性乳腺癌患者可考虑术前单独内分泌治疗。
- HER2阳性乳腺癌患者应接受术前联合曲妥珠单抗全身治疗。^d对于≥T2或≥N1、HER2阳性早期乳腺癌患者，可在术前给予含帕妥珠单抗的方案。参见术前/辅助治疗方案(BINV-L)。
- 一些研究表明，术前化疗可能会导致肿瘤局部复发风险的增加。^e这些研究中提供的化疗方案并非标准方案，未包括靶向治疗，也没有使用现代影像技术，部分使用非标准的局部治疗方案。应注意遵循BINV-12和BINV-14中概述的程序，以确保适当的局部治疗。并非所有患者都适合接受新辅助治疗。新辅助治疗开始前，准确的临床分期至关重要。参见术前全身治疗：乳房和腋窝淋巴结评价(BINV-12)
- 在新辅助治疗期间，应通过临床检查和影像学检查（见BINV-13的脚注tt）常规评估肿瘤缓解情况。最好在手术前完成标准治疗方案。如果术前未完成所有的预期治疗，则可在辅助治疗中给予完成剩余治疗。新辅助治疗期间出现疾病进展的可手术乳腺癌患者可给予更换其他全身治疗方案，或在认为可切除的情况下进行手术。局部治疗原则应与接受辅助全身治疗的患者采取相同的方式。

a Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD 等人术前化疗：国家外科辅助乳腺和肠道项目方案B-18和B-27的更新。J Clin Oncol 2008;26(5):778-785.

b von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU 等人不同固有乳腺癌亚型新辅助化疗后病理完全缓解的定义和对预后的影响。J Clin Oncol 2012;30(15):1796-1804.

c Cortazar P, Zhang L, Untch M, 等人乳腺癌的病理学完全缓解和长期临床获益：CTNeoBC汇总分析。Lancet 2014;384(9938):164-72.

d FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

e 早期乳腺癌试验协作组(EBTCG)。早期乳腺癌新辅助化疗与辅助化疗的长期结局：来自10项随机试验的个体患者数据的荟萃分析。Lancet Oncol 2018;19:27-39.

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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

更多肿瘤资料添加 复旦肿瘤邱立新医生微信号
qiuyisheng222或13918529965



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

影响系统性辅助治疗的多基因分析^{a,b}

检测	预测	预后	NCCN推荐等级	NCCN证据级别	复发风险和 治疗影响
21基因(Oncotype Dx) (对于pN0)	是	是	推荐	1	BINV-N(2/5)
21基因(Oncotype Dx) 对于pN1 (1-3个阳性淋巴结) ^c	是	是	绝经后：推荐	1	BINV-N(2/5)
			绝经前： 其他	2A	
70基因(MammaPrint) 对于pN0和pN1 (1-3个阳性淋巴结)	未定	是	其他	1	BINV-N(3/5)
50基因(Prosigna) 对于pN0和pN1 (1-3个阳性淋巴结)	未定	是	其他	2A	BINV-N(3/5)
12-基因(EndoPredict) 对于pN0和pN1 (1-3个阳性淋巴结)	未定	是	其他	2A	BINV-N(3/5)
乳腺癌指数(BCI)	延长辅助内分泌治疗获益的预测	是	其他	2A	BINV-N(4/5)

^a基因表达检测可以提供预后和治疗预测信息，以补充T、N、M和生物标志物信息。分期不需要使用这些试验。21基因检测(Oncotype Dx)是NCCN乳腺癌专家组预后和预测化疗获益的首选方法。其他预后基因表达检测可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b见男性（出生时性别为男性）乳腺癌的特殊考虑(BINV-J)。

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

参考文献

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



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

影响系统性辅助治疗的多基因分析^{a,b}

含量测定	复发风险	治疗方案
21基因 (Oncotype Dx) 对于pN0和pN1（1-3个阳性淋巴结）的绝经后患者 ^c	<26	T1b/c-2、pN0、HR阳性、HER2阴性的乳腺癌患者，当风险评分(RS)在0-10之间，远处转移的风险 < 4%；而RS评分在 11-25之间的患者，在前瞻性TAILORx研究中，在内分泌治疗的基础上加用化疗没有获益。 ¹ 在前瞻性RxPONDER研究中，RS < 26的pT1-3、pN1、HR阳性、HER2阴性的绝经后乳腺癌患者未从内分泌治疗加用化疗中获益。 ²
	≥26	对于RS≥26的pT1-3、HR阳性、HER2阴性以及pN0和pN1（1-3个阳性淋巴结）绝经后乳腺癌患者，建议在内分泌治疗的基础上加用化疗。 ^{1、2}
21基因 (Oncotype Dx) (对于pN0的绝经前患者)	≤15	在前瞻性TAILORx研究中，RS < 16的T1b/c-2、pN0、HR阳性、HER2阴性绝经前患者未从内分泌治疗加用化疗中获益。 ¹
	16-25	在RS在16-25之间的绝经前乳腺癌患者，不能排除加用化疗的微小获益，但尚不清楚该获益是否是由于化疗诱导的卵巢抑制作用所致。对于这组患者，可考虑化疗后再进行内分泌治疗，或者卵巢功能抑制联合他莫昔芬或AI治疗。
	≥26	对于RS≥26的HR阳性、HER2阴性和pN0绝经前乳腺癌患者，建议在内分泌治疗基础上加用化疗。 ¹
21基因(Oncotype Dx) (对于1-3个阳性淋巴结的绝经前患者) ^c	<26	对于RS < 26的pT1-3和pN1（1-3个阳性淋巴结）绝经前患者，与单用内分泌治疗相比，在内分泌治疗的基础上加用化疗具有较低的远处复发率 ² ，但尚不清楚该获益是否是由于化疗诱导的卵巢抑制作用。对于这组患者，可考虑化疗后再进行内分泌治疗，或者卵巢功能抑制联合他莫昔芬或AI治疗。 ²
	≥26	对于RS≥26的HR阳性、HER2阴性、pT1-3和pN1（1-3个阳性淋巴结）绝经前患者，建议在内分泌治疗的基础上加用化疗。 ²

a基因表达检测可以提供预后和治疗预测信息，以补充T、N、M和生物标志物信息。分期不需要使用这些试验。21基因检测(Oncotype Dx)是NCCN乳腺癌专家组预后和预测化疗获益的首选方法。其他预后基因表达检测可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。

b见男性（出生时性别为男性）乳腺癌的特殊考虑(BINV-J)。

c在RxPONDER试验的总体研究人群中，10.3%有高级别疾病，9.2%有3个受累淋巴结。

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

影响系统性辅助治疗的多基因分析^{a,b}

含量测定	复发风险	治疗方案
70个基因 (MammaPrint) (针对pN0和1-3个阳性淋巴结)	低	中位随访5年，在临床高风险且低基因组风险患者中，未接受辅助化疗的患者无远处转移生存率为94.7%(95%CI, 92.5%-96.2%)。在1-3个阳性淋巴结的患者中，接受辅助化疗者无远处转移的生存率为96.3%(95%CI, 93.1-98.1)，未接受辅助化疗者为95.6(95%CI, 92.7-97.4)。 ³ 因此，本组患者辅助化疗的额外获益可能较小。
	高	在亚组分析中，化疗的获益主要见于50岁以下患者。接受化疗的≤50岁患者8年无远处转移生存率的绝对差异为5.4%±2.8%，而>50岁患者为0.2%±2.3%。 ⁴ 尚不清楚在≤50岁女性中观察到的化疗获益是否与化疗诱导的卵巢功能抑制有关。
50个基因 (Prosigna) (对于pN0和1-3个阳性淋巴结)	淋巴结阴性：低(0-40)	对于T1-2、HR阳性、HER2阴性、pN0的乳腺癌患者，如果RS评分低，无论肿瘤大小，都将患者的预后进入与T1a-T1bN0M0相同的预后类别。 ⁵
	淋巴结阴性：中等(41-60)	
	淋巴结阴性：高(61-100)	
	淋巴结阳性：低(0-40)	在RS评分较低的HR阳性、HER2阴性、pN+（1-3个阳性淋巴结）患者中，仅接受内分泌治疗，10年远处复发率低于3.5%；在TransATAC研究中，相似人群10年时未见远处复发。 ⁶
	淋巴结阳性：高(41-100)	
12基因 (EndoPredict) (pN0和1-3个阳性淋巴结)	低(≤3.3)	对于T1和T2、HR阳性、HER2阴性和pN0的乳腺癌患者，12基因检测如果RS评分低，无论肿瘤大小，都将患者的预后进入与T1a-T1bN0M0相同的预后类别。 ⁷ 在ABCSG 6/8研究中，低危组患者10年远处复发风险为4%，在TransATAC研究中，低危组中1-3个阳性淋巴结的患者10年远处复发风险为5.6%。该检测对患者的内分泌治疗和化疗-内分泌治疗具有预后指导意义。 ⁸
	高(> 3.3)	

^a基因表达分析提供预后和治疗预测信息，补充T、N、M和生物标志物信息。分期不需要使用这些试验。21基因检测(Oncotype Dx)是NCCN乳腺癌专家组预后和预测化疗获益的首选方法。其他预后基因表达检测可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b见男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别分配的男性）(BINV-J)。

注：所有推荐均为2A类，除非另有说明。

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

参考文献

BINV-N
3 1 OF

更多肿瘤资料添加 复旦肿瘤邱立新医生微信号
qiyiyisheng222或13918529965



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

影响系统性辅助治疗的多基因分析^{a,b}

含量测定	复发风险/预测结果	治疗影响
乳腺癌指数 (BCI)	BCI(H/I)低	- 对于T1和T2、HR阳性、HER2阴性和pN0乳腺癌患者，BCI(H/I)在低风险范围内(0-5)，无论肿瘤大小，都将患者的预后进入与T1a-T1bN0M0相同的预后类别。 - BCI(H/I)低的患者表现出较低的远处复发风险（与BCI[H/I]高相比），并且在延长内分泌治疗持续时间方面，与对照组相比，DFS或OS没有显著改善。⁹
	BCI(H/I)高	- 对于T1、HR阳性、HER2阴性和pN0的乳腺癌患者，BCI(H/I)高风险(5.1-10)显示有较高的远处复发率。 - 在MA.17、Trans-aTTom和IDEAL试验的二次分析中，HR阳性、T1-T3、pN0或pN + 且BCI(H/I)高的患者与对照组相比，辅助内分泌治疗持续时间延长时DFS显著改善。⁹⁻¹² - 相反，BCI(H/I)低的患者未从延长辅助内分泌治疗中获益。⁹

^a基因表达分析提供预后和治疗预测信息，补充T、N、M和生物标志物信息。分期不需要使用这些试验。21基因检测(Oncotype Dx)是NCCN乳腺癌专家组预后和预测化疗获益的首选方法。其他预后基因表达检测可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b见男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别分配的男性）(BINV-J)。

参考文献

注：所有推荐均为**2A**类，除非另有说明。

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

BINV-N
4 1 OF



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

考虑辅助全身治疗的基因表达检测 参考文献

- 1 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2018;379:111-121.
- 2 Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy(CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). SABCS 2021;81(4): Abstract GS3-00.
- 3 Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016;375:717-729.
- 4 Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. Lancet Oncol. 2021:S1470-2045(21)00007-3.
- 5 Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. J Clin Oncol 2018;36:735-740.
- 6 Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:545-553.
- 7 Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011;17:6012-6020.
- 8 Sestak I, Martín M, Dubsy P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. Breast Cancer Res Treat 2019;176:377-386.
- 9 Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR(+) early-stage breast cancer for 10 years of endocrine Therapy. Clin Cancer Res 2021;27:311-319.
- 10 Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. J Natl Cancer Inst 2013;105:1036-1042.
- 11 Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst 2017;110:40-48.
- 12 Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. Ann Oncol 2019;30:1776-1783.

a基因表达分析提供预后和治疗预测信息，补充T、N、M和生物标志物信息。分期不需要使用这些试验。21基因检测(Oncotype Dx)是NCCN乳腺癌专家组预后和预测化疗获益的首选方法。其他预后基因表达检测可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。
b见男性乳腺癌的特殊考虑（出生时性别分配的男性）(BINV-J)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

绝经的定义

乳腺癌的临床试验采用了多种绝经定义。绝经通常是月经的永久性停止，该术语常用于乳腺癌治疗过程中，包括卵巢雌激素合成的显著和永久性减少。绝经合理的判断标准包括以下任何一项：

- 既往双侧卵巢切除术
- 年龄≥60岁
- 年龄 < 60岁且未接受化疗、他莫昔芬、托瑞米芬或卵巢抑制治疗的情况下闭经12个月或以上，同时促卵泡激素(FSH)和雌二醇水平处于绝经后范围
- 如果服用他莫昔芬或托瑞米芬，且年龄 < 60岁，则FSH和血浆雌二醇水平在绝经后范围内

正在接受促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂或拮抗剂治疗的患者，无法判断是否处于绝经状态。对于辅助化疗开始时处于绝经前的患者，闭经不是绝经状态的可靠指标，因为尽管化疗后无排卵/闭经，但卵巢功能仍可能完整或恢复。对于治疗引起闭经，如果需要使用芳香化酶抑制剂作为内分泌治疗，则需要卵巢切除术或需要连续测量FSH和/或雌二醇以确保绝经后状态。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

双氯芬酸钠



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



ER和/或PR阳性 复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌患者的全身治疗^a

HER2阴性，绝经后 或绝经前接受卵巢切除或抑制		HER2阳性，绝经后 ^{g, h, i} 或绝经前但接受卵巢切除或抑制
首选方案 一线治疗 - 芳香化酶抑制剂 + CDK4/6抑制剂（阿贝西利，帕博西尼或瑞博西尼）（1类） - 选择性ER下调剂（氟维司群，1类）^b ±非甾体类芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑）（1类）^b - 氟维司群 + CDK4/6抑制剂（阿贝西利，帕博西尼或瑞博西尼）（1类） - 非甾体类芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑） - 选择性雌激素受体调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬） - 甾体芳香化酶抑制剂（依西美坦）		首选方案 二线和后线治疗 - 氟维司群 + CDK4/6抑制剂（阿贝西利、帕博西尼或瑞博西尼），如果之前未使用过CDK4/6抑制剂（1类）^c - 对于PIK3CA突变的肿瘤，见其他靶向治疗选择（见BINV-R）^{c, d} - 依维莫司 + 内分泌治疗（依西美坦、氟维司群、他莫昔芬）^{c, f} - 非甾体类芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑） - 甾体芳香化酶抑制剂（依西美坦） - 选择性ER下调剂（氟维司群） - 选择性ER调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬）
在某些情况下用^d - 醋酸甲地孕酮 - 雌二醇 - 阿贝西利^{c, e}		

^a推荐接受芳香化酶抑制剂治疗的存在骨质疏松风险的患者（如年龄 > 65岁、家族史、长期使用类固醇）进行基线骨密度评估。

^b在既往未因转移性疾病接受化疗、生物治疗或内分泌治疗的HR阳性乳腺癌患者中进行的一项研究 (S0226)表明，在阿那曲唑基础上加用氟维司群可延长至疾病进展的时间和总生存期。亚组分析表明，既往未接受他莫昔芬辅助治疗且自诊断后超过10年的患者获益最大。有两项设计相似的研究（FACT和SOFEA）表明，在阿那曲唑基础上加用氟维司群在至疾病进展时间方面无优势。

^c如果在接受CDK4/6抑制剂治疗期间发生疾病进展，支持使用另一种CKD4/6抑制剂的数据有限。如果在PI3K抑制剂治疗期间发生进展，支持使用另一种含PIK3CA的治疗方案数据有限。如果在接受含依维莫司方案治疗期间发生疾病进展，则无数据支持使用另一种含依维莫司方案继续进行治疗。

^d参见针对复发性或IV期(M1)疾病的其他靶向治疗和相关生物标志物检测(BINV-R)。

^e适用于转移性乳腺癌既往经内分泌治疗和化疗后进展的患者。

^f对于符合BOLERO-2研究的入组标准（12个月内进展或接受过非甾体类芳香化酶抑制剂治疗）的患者，可考虑依西美坦联合依维莫司治疗。

^g FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗合适的替代药物。

^h曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用曲妥珠单抗-美坦辛偶联物或fam-trastuzumab deruxtecان-nxki。

ⁱ如果初始治疗选择化疗和曲妥珠单抗治疗+ 帕妥珠单抗，停止化疗后，可选择内分泌治疗可加曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗。

BINV-P

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

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

HER2阴性		
首选方案 • 蒽环类药物 ▶ 多柔比星 ▶ 多柔比星脂质体 • 紫杉类 - 紫杉醇 • 抗代谢类 ▶ 卡培他滨 ▶ 吉西他滨 • 微管抑制剂 - 长春瑞滨 - 艾日布林 • 对于BRCA1/2胚系突变的乳腺癌^d，参见其他靶向治疗选择(BINV-R)^e • 铂类药物（针对TNBC且BRCA1/2胚系突变）^d ▶ 卡铂 ▶ 顺铂 • 对于PD-L1阳性TNBC，参见其他靶向治疗选择(BINV-R)^e	其他推荐方案^f • 环磷酰胺 • 多西他赛 • 白蛋白结合型紫杉醇 • 表柔比星 • 伊沙匹隆 • 赛妥珠单抗/戈沙妥珠单抗（用于TNBC）^g	在某些情况下使用^f • AC（阿霉素/环磷酰胺） • EC（表柔比星/环磷酰胺） • CMF（环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶） • 多西他赛/卡培他滨 • GT（吉西他滨/紫杉醇） • 吉西他滨/卡铂 • 紫杉醇/贝伐珠单抗 • 卡铂 + 紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇

[HER2阳性疾病，参见BINV-Q\(2/8\)](#)

^a由于医学必要性（即过敏反应），可使用其他紫杉类（即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇）替代特定患者。如果替代每周紫杉醇或多西他赛，则白蛋白结合型紫杉醇的每周剂量不应超过125 mg/m²。

^b对于接受化疗的患者，考虑使用头皮冷却，以降低化疗引起的脱发的发生率。但对于含蒽环类药物化疗方案的效果较弱。

^c对于脑转移的治疗，参见NCCN中枢神经系统癌症指南。

^d检测所有复发或转移性乳腺癌患者的BRCA1/2胚系突变情况，以确定适合PARP抑制剂治疗的患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

^e复发或IV期(M1)疾病的其他靶向治疗和相关生物标志物检测(BINV-R)。

^f首选单药序贯治疗，但在肿瘤负荷高、疾病进展迅速和内脏危象的患者中可使用联合化疗。

^g对于既往至少接受过两种针对转移性疾病治疗的成人三阴性乳腺癌患者。

^h转移性乳腺癌的随机临床试验表明，在某些一线或二线化疗药物中加入贝伐珠单抗可适度改善至疾病进展时间和缓解率，但不能改善总生存。不同细胞毒性药物对至疾病进展时间影响可能不同，贝伐珠单抗联合每周紫杉醇的影响最大。

ⁱ FDA批准的生物类似药是贝伐珠单抗的合适替代品。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

复发不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病的全身治疗方案^j

HER2阳性			
设定	方案	NCCN推荐分类	NCCN证据类别
一线 ^k	帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛	首选方案	1
	帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 紫杉醇	首选方案	2A
二线	Ado-trastuzumab emtansine(T-DM1)	首选方案	1
三线及以上	妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 ^{l, m, n}	其他推荐方案	1
	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^{m, o, p}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 多西紫杉醇或长春瑞滨 ^{l, q}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 紫杉醇±卡铂 ^{l, q}	其他推荐方案	2A
	卡培他滨 + 曲妥珠单抗或拉帕替尼 ^{l, q}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 拉帕替尼 ^{l, q} （无细胞毒药物治疗）	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗 + 其他药物 ^{l, q, r, s}	其他推荐方案	2A
	来那替尼 + 卡培他滨 ^q	其他推荐方案	2A
Margetuximab-cmkb + 化疗 ^q （卡培他滨、艾日布林、吉西他滨或长春瑞滨）		其他推荐方案	2A
其他靶向治疗选择（见BINV-R）			

^j参见接受全身性HER2靶向治疗的患者的其他考虑(BINV-Q 3/8)。

^k疾病缓解后继续维持曲妥珠单抗/帕妥珠单抗靶向治疗（如果为ER + 和HER2 + 转移性乳腺癌，则同时进行内分泌治疗）。

^lFDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

^m方案可用作三线或四线治疗选择；三线及以上治疗的最佳顺序尚不清楚。

ⁿ对于接受T-DM1治疗期间发生全身和中枢神经系统进展的患者，首选妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨。然而，妥卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨可能是二线治疗。

^o如果在T-DM1治疗期间疾病进展，内脏转移的患者首选Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

^pFam-trastuzumab deruxtecan-nxki禁用于肺炎或间质性肺病(ILD)患者。

^q多线抗HER2治疗（曲妥珠单抗或TKI）同步化疗为复发不可切除HER2 + 转移性乳腺癌提供了临床获益，并已在2期或3期临床试验中进行了研究。临床经验表明，这种治疗往往具有临床获益。然而，在既往接受过以帕妥珠单抗为基础的化疗、T-DM1、fam-trastuzumab deruxtecan-nxki或曲妥珠单抗/卡培他滨/妥卡替尼方案治疗的患者中，再使用这些方案缺乏有意义的证据。因此，尚不清楚治疗的最佳顺序或真正获益。

^r曲妥珠单抗与蒽环类药物联合给药与显著的心脏毒性相关。应避免曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与蒽环类药物同时使用。

^s曲妥珠单抗可安全地与所有非蒽环类里面首选的药物和BINV-Q（8种中的1种）中列出的其他单药联合治疗复发性或转移性乳腺癌。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病的全身治疗方案^{a,b,c}

接受全身HER2靶向治疗的其他考虑

- 由于医学上的必要性（即过敏反应），可使用其他紫杉烷（即多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇）替代某些的患者。如果替代每周紫杉醇或多西紫杉醇，则白蛋白结合型紫杉醇的每周剂量不应超过125 mg/m²。
- 对于接受化疗的患者，考虑头皮冷却，以降低化疗导致的脱发的发生率。结果可能对含蒽环类治疗方案疗效较差。
- FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。
- 曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用TDM-1或fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。
- 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf皮下注射液可替代帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的静脉注射液联合给药作为全身治疗的一部分。用于皮下给药的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf注射液与静脉给药产品的用法用量不同。
- 既往接受过化疗加曲妥珠单抗但无帕妥珠单抗的方案治疗转移性乳腺癌的患者可考虑接受一种治疗方案：包括曲妥珠单抗加帕妥珠单抗联合或不联合细胞毒药物治疗（如长春瑞滨或紫杉）。需要进一步的研究来确定抗HER2治疗的理想测序策略。
- 对于脑转移的治疗，参见NCCN中枢神经系统癌症指南。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病的全身治疗方案

HER2阴性方案：

•蒽环类药物：

- ▶ 多柔比星60–75 mg/m² IV，第1天；每21天为一周期
- ▶ 多柔比星20 mg/m² IV，第1天，每周一次²
- ▶ 多柔比星脂质体³ 50 mg/m² IV，第1天，每28天为一周期

•紫杉类：

- ▶ 紫杉醇175 mg/m² IV，第1天；每21天为1周期⁴
- ▶ 紫杉醇80 mg/m² IV，第1天，每周一次⁵

•抗代谢物：

- ▶ 卡培他滨⁶ 1000–1250 mg/m² PO，每日两次，第1-14天；每21天为一个周期
- ▶ 吉西他滨⁷ 800–1200 mg/m² IV，第1、8和15天；每28天为一个周期

•微管抑制剂：

- ▶ 长春瑞滨^{8,9}
 - ◇ 25 mg/m² IV，第1天，每周一次；或
 - ◇ 20-35 mg/m² IV，第1天和第8天；每21天为一个周期；或
 - ◇ 25-30 mg/m² IV，第1、8和15天；每28天为一个周期
- ▶ 艾日布林¹⁰ 1.4 mg/m² IV，第1天和第8天；每21天为一个周期

•铂（用于TNBC和BRCA1/2胚系突变）

- ▶ 卡铂¹¹ AUC 6IV，第1天
 - ◇ 每21-28天为一个周期
- ▶ 顺铂¹² 75 mg/m² IV，第1天
 - ◇ 每21天周期

•环磷酰胺¹³

- 50 mg PO，每日一次，第1-21天
- 每28天为一个周期

•多西他赛^{14,15}

- 60–100 mg/m² IV第1天
- 每21天为一个周期

•多西他赛¹⁶

- 35 mg/m² IV，每周一次，持续6周
- 休息2周，然后重复

•白蛋白结合型紫杉醇^{17,18}

- 100 mg/m²或125 mg/m² IV，第1、8和15天
- 每28天为一个周期

•白蛋白结合型紫杉醇¹⁷

- 260 mg/m² IV
- 每21天为一个周期

•表柔比星¹⁹

- 60–90 mg/m² IV第1天
- 每21天为一个周期

•伊沙匹隆²⁰

- 40 mg/m² IV第1天
- 每21天为一个周期

•赛妥珠单抗/戈沙妥珠单抗（用于TNBC）²¹

- 10 mg/kg IV，第1天和第8天
- 每21天为一个周期

•AC²²

- ▶ 多柔比星60 mg/m² IV第1天
- ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期

•EC²³

- ▶ 表柔比星75 mg/m² IV第1天
- ▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期

•CMF²⁴

- ▶ 环磷酰胺100 mg/m² PO第1-14天
- ▶ 甲氨蝶呤40 mg/m² IV，第1天和第8天
- ▶ 5-氟尿嘧啶600 mg/m² IV，第1和第8天
 - ◇ 每28天为一个周期

•多西他赛/卡培他滨²⁵

- ▶ 多西他赛75 mg/m² IV，第1天
- ▶ 卡培他滨950 mg/m² PO，每天两次，第1-14天
 - ◇ 每21天周期

•GT²⁶

- ▶ 紫杉醇175 mg/m² IV第1天
- ▶ 吉西他滨1250 mg/m² IV第1天和第8天（第1天在紫杉醇后）
 - ◇ 每21天为一个周期

•吉西他滨/卡铂²⁷

- ▶ 吉西他滨1000 mg/m²，IV第1天和第8天
- ▶ 卡铂AUC 2IV第1天和第8天
 - ◇ 每21天为一个周期

•紫杉醇加贝伐珠单抗²⁸

- ▶ 紫杉醇90 mg/m² IV，第1天、8天和15天
- ▶ 贝伐珠单抗10 mg/kg IV第1天、15天
 - ◇ 每28天为一个周期

•卡铂/白蛋白结合型紫杉醇²⁹

- ▶ 卡铂AUC 2IV第1天和第8天
- ▶ 白蛋白结合型紫杉醇125mg/m² IV，第1天和第8天
 - ◇ 每21天为一个周期

•卡铂/紫杉醇^{30, 31}

- ▶ 紫杉醇175–200 mg/m² IV第1天
- ▶ 卡铂AUC 6IV第1天
 - ◇ 每21天为一个周期

或

- ▶ 紫杉醇100 mg/m² IV，第1、8和15天
- ▶ 卡铂AUC 2IV第1、8和15天
 - ◇ 每28天为一个周期

i FDA批准的生物类似药是贝伐珠单抗的合适替代品。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的存在，通常需要调整药物剂量和给药方案以及启动支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一支具有抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理方面经验丰富的医疗团队。

续

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病的全身治疗方案

HER2阳性方案：T T U

•帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛³²

- ▶ 帕妥珠单抗840 mg IV，第1天，之后420 mg IV
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kgIV，第1天，每21天为1周期
- ▶ 多西他赛75–100 mg/m² IV，第1天
◇ 每21天为1周期

•帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 紫杉醇³³

- ▶ 帕妥珠单抗840 mg IV，第1天，之后420 mg IV，每21天为1周期
- ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kgIV，第1天，每21天为1周期³⁴
- ▶ 紫杉醇80 mg/m² IV，第1天，每周一次³³
- 或
- ▶ 紫杉醇175 mg/m²第1天
◇ 每21天为1周期

•图卡替尼 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨³⁵

- ▶ 图卡替尼 300 mg，口服，每日两次，第1-21天
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kgIV，第1天，每21天为1周期
- ▶ 卡培他滨1000 mg/m²，口服，每日2次第1-14天
◇ 每21天为1周期

•Ado-trastuzumab emtansine(T-DM1)³⁶

- 3.6 mg/kg IV第1天
◇ 每21天为1周期

•Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki³⁷

- 5.4 mg/kg IV，第1天
◇ 每21天为1周期

•紫杉醇/卡铂 + 曲妥珠单抗³⁸

- ▶ 卡铂AUC 6 IV第1天
- ▶ 紫杉醇175 mg/m² IV第1天，每21天周期
- ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kgIV，第1天，每21天为1周期³⁴

•每周紫杉醇/卡铂 + 曲妥珠单抗³⁹

- ▶ 紫杉醇80 mg/m² IV，第1、8和15天
- ▶ 卡铂AUC 2 IV第1、8和15天，每28天为1周期
- ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kg IV，第1天，每21天为1周期³⁴

•曲妥珠单抗 + 紫杉醇^{40,41}

- ▶ 紫杉醇175 mg/m² IV，第1天，每21天为1周期⁴⁰
- 或
- ▶ 紫杉醇80–90 mg/m² IV，第1天，每周一次⁴¹
- ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kg IV，第1天，每21天为1周期³⁴

•曲妥珠单抗 + 多西他赛^{42,43}

- ▶ 多西他赛80–100 mg/m² IV第1天，每21天为一周期⁴²
- 或
- ▶ 多西他赛35 mg/m² IV，第1、8和15天，每28天为一周期⁴³
- ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kg IV，第1天，每21天为1周期³⁴

1 FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

t曲妥珠单抗和透明质酸酶皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，其用法用量不同。不能用曲妥珠单抗和透明质酸酶-裂解液替代或联用曲妥珠单抗-美坦辛偶联物或fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

u帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf皮下注射液可替代帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的静脉注射液联合给药作为全身治疗的一部分。用于皮下给药的帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和透明质酸酶-zzxf注射液与静脉给药产品的用法用量不同。

抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和患者个体差异、既往治疗和合并症的存在，通常需要调整药物剂量和给药方案以及启动支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药需要一支具有抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理方面经验丰富的医疗团队。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗方案

HER2阳性治疗方案（续）：T⁺T⁺

•曲妥珠单抗 + 长春瑞滨^{9,44,45}

长春瑞滨

◇ 25 mg/m² IV，第1天，每周一次；

或

◇ 20-35 mg/m² IV，第1天和第8天；每21天为一个周期；

或

◇ 25-30 mg/m² IV，第1、8和15天；每28天为1个周期

► 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次

或

► 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kg IV，第1天，每21天为1周期³⁶

•曲妥珠单抗 + 卡培他滨^{46,49}

卡培他滨1000-1250 mg/m² PO，每日两次，第1-14天，每21天为一个周期

► 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次^{40, 47}

或

► 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kg IV，第1天，每21天为1周期^{32,34}

•拉帕替尼 + 卡培他滨⁴⁸

► 拉帕替尼1250 mg PO每日一次，第1-21天

► 卡培他滨1000 mg/m² PO，每日两次，第1-14天

◇ 每21天周期

•曲妥珠单抗 + 拉帕替尼⁵⁰

► 拉帕替尼1000 mg PO每日一次

► 曲妥珠单抗4 mg/kg IV第1天,之后2mg/kgIV，每周一次

或

► 曲妥珠单抗8 mg/kg IV,第1天,之后6 mg/kg IV，第1天，每21天为1周期³⁶

•来那替尼 + 卡培他滨⁵¹

► 来那替尼240 mg PO每日一次，第1-21天

► 卡培他滨750 mg/m² PO，每日两次，第1-14天

◇ 每21天周期

•Margetuximab-cmkb + 卡培他滨⁵²

► Margetuximab 15 mg/kg IV，第一天

► 卡培他滨1000 mg/m² po每日两次，第1-14天

◇ 每21天周期

•Margetuximab-cmkb + 艾日布林⁵²

► Margetuximab 15 mg/kg IV，第一天

► 艾日布林1.4 mg/m² IV，第1天和第8天

◇ 每21天周期

•Margetuximab-cmkb + 吉西他滨⁵²

► Margetuximab 15 mg/kg IV，第一天

► 吉西他滨1000 mg/m² IV，第1天和第8天

◇ 每21天周期

•Margetuximab-cmkb + 长春瑞滨⁵²

► Margetuximab 15 mg/kg IV，第一天

► 长春瑞滨25-30 mg/m² IV，第1天和第8天

◇ 每21天周

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病参考的全身治疗方案

- 1 Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-2354.
- 2 Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. Am J Clin Oncol 1991;14:38-44.
- 3 O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15:440-449.
- 4 Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2575-2581.
- 5 Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:4216-4223.
- 6 Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol 2005;23:2155-2161.
- 7 Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology (Williston Park) 2001;15:11-14.
- 8 Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. Cancer 2001;92:2267-2272.
- 9 Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2-positive breast cancer. Curr Oncol 2014;21(5):e723-e727.
- 10 Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377:914-923.
- 11 Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2015;33(17):1902-1909.
- 12 Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7):1145-53.
- 13 Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. J Chemother 2010;22(3):201-204.
- 14 Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.
- 15 Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(31):4963-70.
- 16 Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. Cancer 2008;112(7):1455-61.
- 17 Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794-7803.
- 18 Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27(22):3611-9.
- 19 Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:1146-1155.
- 20 Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS- 247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2007;25(23):3407-14.
- 21 Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple negative breast cancer. N Engl J Med 2019;380:741-751.
- 22 Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21(6):968-75.
- 23 Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. J Clin Oncol 2005;23:8322-8330.
- 24 Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976;294:405-410.
- 25 Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2010;21:48-54.
- 26 Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008;26(24):3950-3957.
- 27 O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (Suppl 15):Abstract 1007.
- 28 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.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病参考的全身治疗方案

- ²⁹ Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018;29(8):1763-1770.
- ³⁰ Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(1):124-131.
- ³¹ Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3857-3864.
- ³² Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
- ³³ Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72:Abstract P5-18-20.
- ³⁴ Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
- ³⁵ Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597-609.
- ³⁶ Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
- ³⁷ Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-621.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- ⁴² Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- ⁴³ Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- ⁴⁹ Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
- ⁵⁰ Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.
- ⁵¹ Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase 3 NALA trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2019;37:(suppl; abstr 1002).
- ⁵² Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol*. Published online January 22, 2021.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病其他靶向治疗和相关生物标志物检测

FDA批准的治疗相关的生物标志物					
乳腺癌亚型	生物标志物	检测	FDA批准的药物	NCCN证据类别	NCCN首选分类
任何 ^a	BRCA1突变 BRCA2突变	基因测序	奥拉帕尼	1类	首选
			他拉唑帕尼	1类	
HR阳性/HER2阴性 ^b	PIK3CA激活突变	PCR分子试剂盒检测（血液或如果血液为阴性则用组织）	阿培利斯 + 氟维司群 ^d	1类	首选二线治疗
HR阴性/HER2阴性 ^c	PD-L1表达 • 阳性阈值：肿瘤浸润免疫细胞≥1%	免疫组化	阿特殊单抗 + 白蛋白结合性紫杉醇 ^e	1类	首选一线治疗 ^h
	PD-L1表达 • 阳性阈值结合阳性评分≥10		帕博利珠单抗 + 化疗（白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨和卡铂） ^e	1类	
任何	NTRK融合	FISH、NGS、PCR（组织）	拉罗替尼 ^f	2A类	某些情况下有用
			恩曲替尼 ^f	2A类	
任何	MSI-H/dMMR	IHC、PCR（组织）	帕博利珠单抗 ^{e,g}	2A类	某些情况下有用
	TMB-H(≥10 muts/mb)	NGS			

^a对所有复发性或转移性乳腺癌患者进行BRCA1/2基因突变评估，以确定适合PARP抑制剂治疗的患者。虽然FDA批准奥拉帕尼和他拉唑帕尼用于HER2阴性疾病，但专家组支持用于任何BRCA1或BRCA2基因突变相关的乳腺癌亚型。

^b对于HR阳性/HER2阴性乳腺癌，通过肿瘤或液体活检评估PIK3CA突变，以确定适合阿培利斯加氟维司群的患者。PIK3CA突变检测可以在肿瘤组织或外周血ctDNA上进行（液体活检）。如果液体活检为阴性，建议进行肿瘤组织检测。

^c对于TNBC，评估肿瘤浸润免疫细胞相关的PD-L1表达生物标志物状态确定适合阿特殊单抗+白蛋白结合型紫杉醇治疗的患者。

^d尚未确定alpelisib在1型或控制不佳的2型糖尿病患者中的安全性。

^e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

^f拉罗替尼和恩曲替尼适用于治疗携带NTRK融合基因、无已知获得性耐药突变、无满意替代治疗或治疗后进展的实体瘤。

^g帕博利珠单抗适用于治疗既往治疗后进展且无满意替代治疗选择的不可切除或转移性、高度微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)的实体瘤或TMB-H肿瘤患者。

^h虽然现有数据为一线治疗，但如果既往未使用PD-1/PD-L1抑制剂治疗，这些方案可用于二线 and 后续治疗。如果接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗期间发生疾病进展，则无数据支持使用另一种PD-1/PD-L1抑制剂进行后线治疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病其他靶向治疗和相关生物标志物检测

其他靶向治疗的给药方案

首选方案：

- 奥拉帕尼¹片剂
 - ▶ 300 mg PO，每日两次
 - ▶ 每28天为1周期
- 他拉唑帕尼²片剂
 - ▶ 1 mg PO，每日一次
 - ▶ 每28天为1周期
- 阿培利斯 + 氟维司群³
 - ▶ Alpelisib 300 mg PO，每日一次，第1-28天；氟维司群500 mg IM，第1天和第15天
◇ 每28天为1周期
 - ▶ 随后Alpelisib 300 mg PO，每日一次，第1-28天；氟维司群500 mg IM，第1天
◇ 每28天为一个周期，直至疾病进展或出现不可接受的毒性
- 阿特殊单抗 + 白蛋白结合型紫杉醇⁴
 - ▶ 阿特殊单抗 840 mg IV，第1天和第15天
 - ▶ 白蛋白结合型紫杉醇100 mg/m² IV，第1、8和15天
 - ▶ 每28天为1周期
- 帕博利珠单抗 + 化疗（白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨和卡铂）⁵
 - ▶ 帕博利珠单抗200 mg IV，第1天（每21天给药一次）
 - ▶ 白蛋白结合型紫杉醇100 mg/m²，第1、8、15天（每28天给药一次）或
 - ▶ 紫杉醇90 mg/m² IV，第1、8、15天（每28天给药一次）或
 - ▶ 帕博利珠单抗200 mg IV第1天
 - ▶ 吉西他滨1000 mg/m² IV，第1天和第8天
 - ▶ 卡铂AUC 2 IV第1天和第8天
◇ 每21天给药一次

i还有一种胶囊剂型。但是，由于剂量和生物利用度的差异，不能用胶囊代替片剂(mg-mg)。

在某些情况下有用：

- 拉罗替尼⁶
 - ▶ 100 mg PO，每日两次，第1-28天
 - ▶ 每28天为一个周期，直至疾病进展 或不可接受的毒性
- 恩曲替尼⁷
 - ▶ 600 mg PO，每日一次，第1-28天
 - ▶ 每28天为一个周期，直至疾病进展 或不可接受的毒性
- 帕博利珠单抗⁸⁻¹¹
 - ▶ 200 mg IV，第1天，每21天为1个周期，直至疾病进展或出现不可接受的毒性或
 - ▶ 400 mg IV，第1天，每6周为1个周期，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，或长达24个月

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)疾病其他靶向治疗和相关生物标志物检测 参考文献

- ¹ Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017;377:523-533.
- ² Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018;379:753-763.
- ³ Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380(20):1929-1940.
- ⁴ Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018;379:2108-2121.
- ⁵ Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.
- ⁶ Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378(8):731-739.
- ⁷ Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7(4):400-409.
- ⁸ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357(6349):409-413.
- ⁹ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372(26):2509-2520.
- ¹⁰ Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur J Cancer 2020;131:68-75.
- ¹¹ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020;21(10):1353-1365.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



转移性乳腺癌的监测原则

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

监查的组成部分

转移性乳腺癌的监测包括对症状的各种组合、体格检查、常规实验室检查、影像学检查和适当的血液生物标志物进行评估。监测结果分类为治疗缓解/持续缓解、疾病稳定、疾病状态的不确定性或疾病进展。临床医生通常必须评估和平衡多种不同形式的信息，以确定疾病是否得到控制以及治疗毒性是否可接受。

有时，这些信息可能相互矛盾。临床医生应通过共同决策的过程，同时将患者意愿考虑在内。

疾病进展的定义

确定疾病的进展需要一个或多个这些因素提供的疾病进展的明确证据。疾病进展的原因可能是由于治疗无效或疾病对治疗获得性耐药。疾病进展可以通过已知的病变部位出现病灶生长或恶化和/或在新的部位出现转移病灶的证据来确定。

•关于疾病进展的监测结果包括：

- ▶ 疼痛或呼吸困难等症状恶化
- ▶ 体格检查发现恶化或新发病变的证据
- ▶ 体能状态下降
- ▶ 不明原因的体重减轻
- ▶ 碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)或胆红素升高
- ▶ 高钙血症
- ▶ 出现新的放射影像学异常或原有放射影像学异常大小增加
- ▶ 功能影像学检查（例如，骨扫描、PET/CT）发现新的异常部位
- ▶ 肿瘤标志物升高（例如，癌胚抗原[CEA]，CA 15-3，CA 27.29）^a

^a肿瘤标志物升高（例如，CEA、CA 15-3、CA 27.29）与肿瘤进展有关，但也可见于疾病缓解的情况。很少仅依靠肿瘤标志物升高来判断疾病进展。骨病灶的改变在平片或断层放射影像学或骨扫描上往往难以评估。由于这些原因，患者的症状和血清肿瘤标志物对以骨转移为主的乳腺癌患者可能更有帮助。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[Continued](#)

BINV-S
1 1 OF



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



转移性乳腺癌的监测原则

缓解/稳定性/进展-客观标准的使用

- 对疾病活动进行最准确的评估，通常是通过连续和定期重复既往发现异常时的检查手段来实现。一般来说，不同的时间应使用相同的评估方法（例如，胸部CT发现的异常通常应通过复查胸部CT进行监测）。
- 在所有系列研究中，使用的一些非临床的重要变量都是常用的和完全预期的。因此，鼓励采用客观和广泛接受的缓解、稳定和疾病进展标准。这些体系包括实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南[Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247]和WHO标准（Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214）
- 功能影像学检查（如放射性核素骨扫描和PET检查）在用于评估疗效时尤其具有挑战性。在行骨扫描的情况下，疾病缓解可能造成扫描时闪烁或活动性增加，可能被误解为疾病进展，尤其是在开始新的治疗后的首次复查骨扫描时。由于缺乏一套可重现、验证和广泛接受的疾病活动评估标准，PET检查存在争议。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[Continued](#)

**BINV-S
2 1 OF**



NCCN Guidelines Version 7.2021

浸润性乳腺癌



转移性乳腺癌的监测原则

监测频率

重复监测的最佳频率尚不确定，主要基于乳腺癌临床试验中使用的监测策略。监测频率必须平衡各方面的需要，包括发现疾病进展、避免任何无效治疗的不必要毒性、充分利用资源和确定成本。下表旨在提供指导，应根据疾病部位、疾病生物学特点和治疗方案对个体患者进行修改。无论距既往检查的间隔时间如何，对出现新的病变或原有疾病体征或症状加重的患者均应重新评估疾病活动性。

转移性乳腺癌患者的推荐随访时间间隔^b

	新治疗之前的基线	化疗	内分泌治疗	如果考虑疾病进展，重新进行分期
症状评估	是	每个周期前	每1-3个月一次	是
体格检查	是	每个周期前	每1-3个月一次	是
体能状态	是	每个周期前	每1-3个月一次	是
体重	是	每个周期前	每1-3个月一次	是
血小板、全血细胞计数	是	在每个周期之前，如有指征	每1-3个月一次	是
胸部/腹部/盆腔CT平扫加增强	是	每2-4个周期	每2-6个月一次	是
骨扫描	是	每4-6个周期	每4-6个月一次	是
PET/CT	根据临床指征	根据临床指征	根据临床指征	根据临床指征
肿瘤标志物	根据临床指征	根据临床指征	根据临床指征	根据临床指征

^b对于疾病长期稳定的患者，可减少监测频率。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

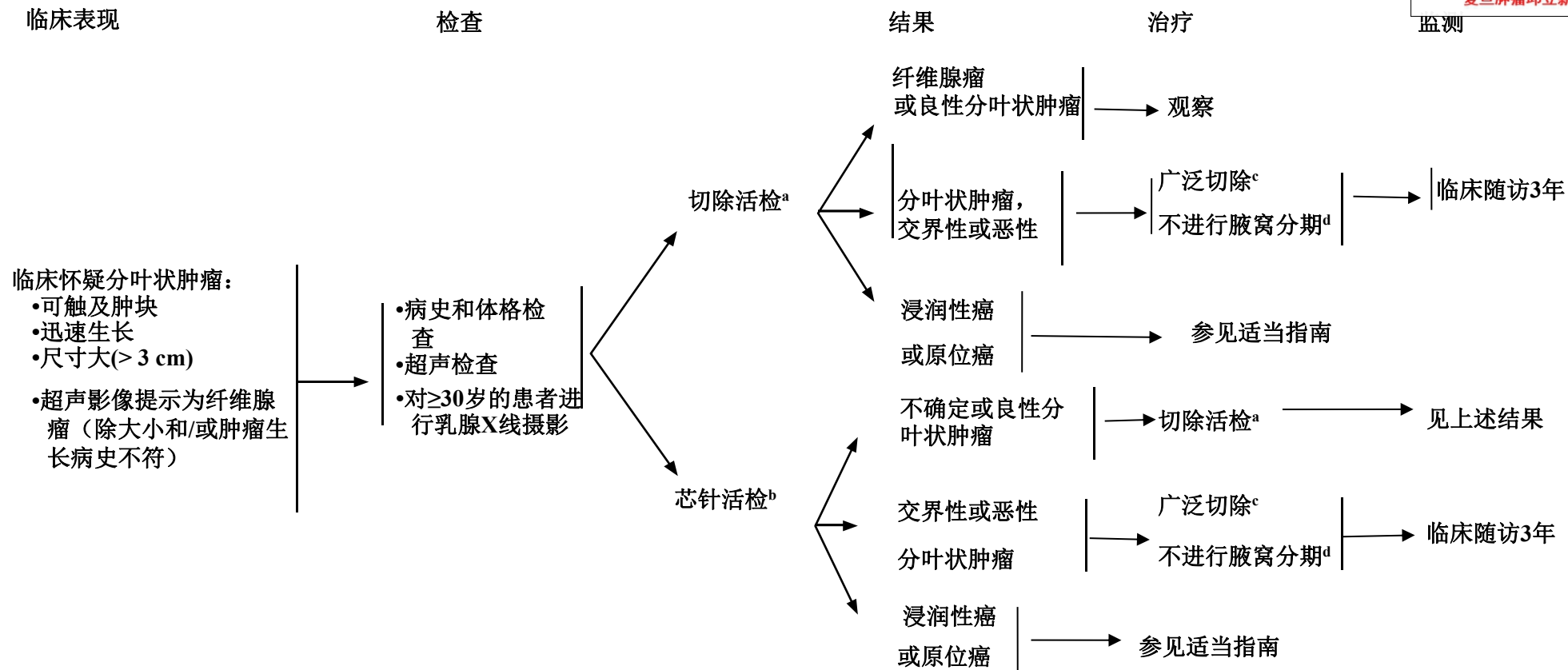


NCCN Guidelines Version 7.2021

分叶状肿瘤



复旦肿瘤邱立新医生



a切除活检包括完全切除肿块，但并不要求获得手术切缘。

b在某些情况下，FNA或空芯针活检可能无法区分纤维腺瘤和分叶状肿瘤。空芯针活检对诊断分叶状肿瘤的敏感性大于FNA活检，但空芯针活检和FNA活检均不能区分分叶状肿瘤与纤维腺瘤。对于临床怀疑分叶状肿瘤的患者，可能需要切除病灶进行明确的病理分类。

c对于恶性或交界性肿瘤，广泛切除要求≥1 cm的手术切缘。窄的手术切缘与局部复发风险增加相关，但当部分乳房切除术未能达到切缘宽度≥1 cm时，也并不是乳房切除术的绝对指征。

d没有前瞻性随机研究数据支持对叶状肿瘤进行放射治疗。但是，如果再次复发会造成疾病恶化的情况下（例如，乳房切除术后胸壁复发），可以考虑按照软组织肉瘤治疗的相同原则进行放疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

分叶状肿瘤



复旦肿瘤邱立新医生

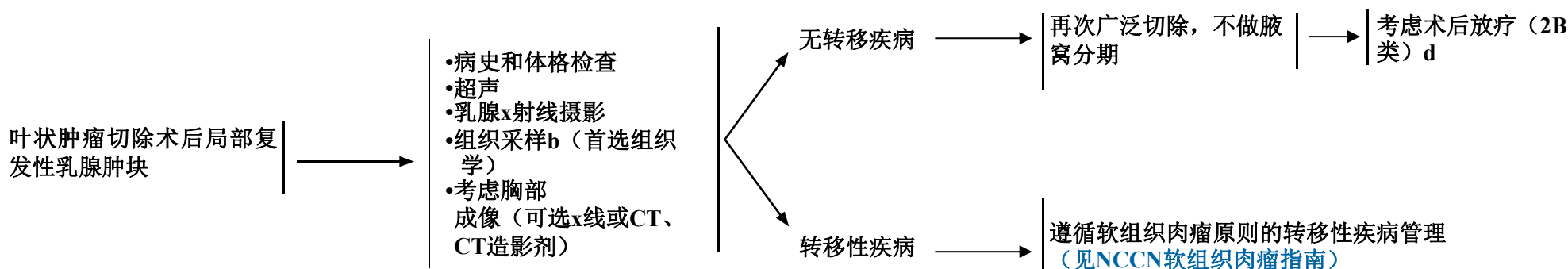
PHYLLODES肿瘤复发

临床表现

工作

结果

治疗



^b在某些情况下，FNA或空芯针活检可能无法区分纤维腺瘤和分叶状肿瘤。空芯针活检对诊断分叶状肿瘤的敏感性大于FNA活检，但空芯针活检和FNA活检均不能区分叶状肿瘤与纤维腺瘤。对于临床怀疑分叶状肿瘤的患者，可能需要切除病灶进行明确的病理分类。

^d没有前瞻性随机研究数据支持对叶状肿瘤进行放射治疗。但是，如果再次复发会造成疾病恶化的情况下（例如，乳房切除术后胸壁复发），可以考虑按照软组织肉瘤治疗的相同原则进行放疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

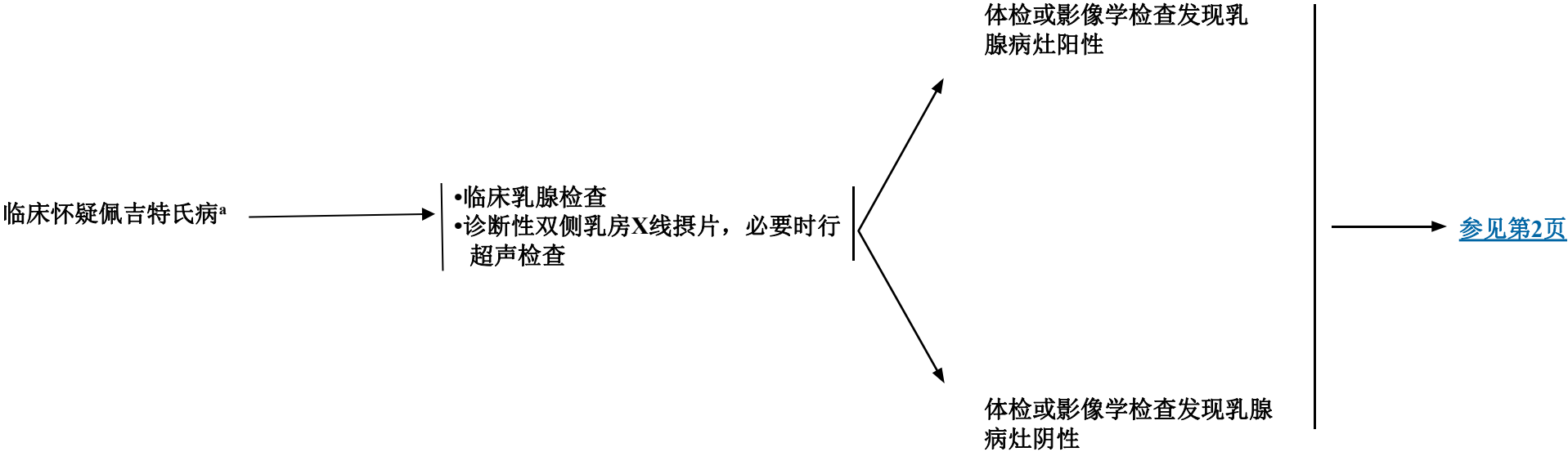
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

PHYLL-2



临床表现

检查



^a乳头或乳晕湿疹、溃疡、出血或瘙痒。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



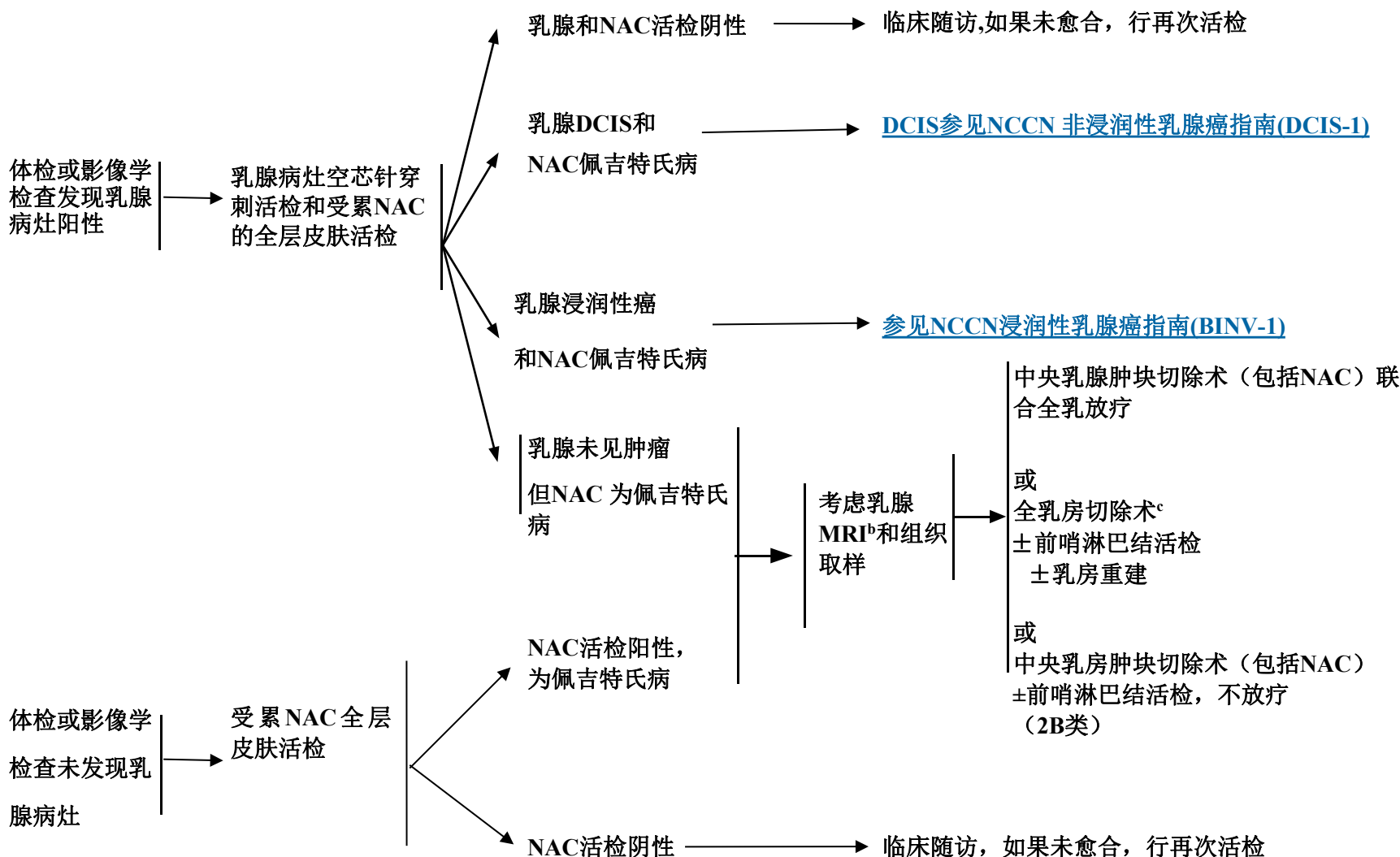
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

佩吉特氏病

检查

治疗



根据临床指征进行适当的全身辅助治疗

[参见NCCN指南DCIS或浸润性乳腺癌](#)

^b见乳腺专用MRI检查原则(BINV-b)。

^c乳房切除术始终是Paget病任何表现的一种选择(见讨论)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



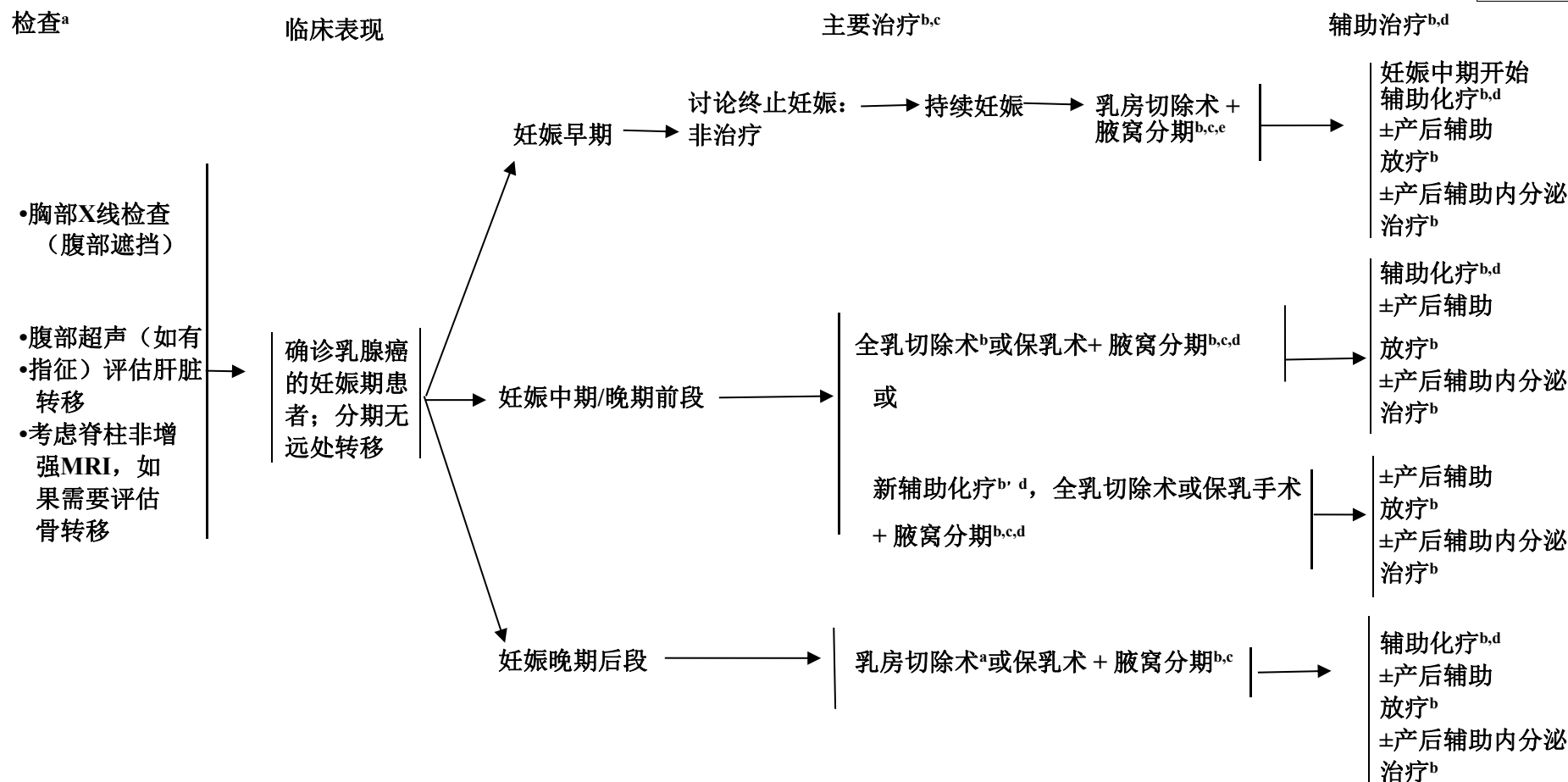
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南版本7.2021

妊娠期乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生



^a妊娠期间禁忌进行CT扫描和核素扫描。

^b最佳局部治疗和全身治疗的考虑和选择与非妊娠相关乳腺癌的推荐相似；参见本指南的其他章节。但妊娠与非妊娠乳腺癌患者的化疗、内分泌治疗和放疗的选择和时机不同（见讨论部分）。妊娠早期不宜化疗，整个妊娠期不宜放疗。建议肿瘤和产科团队之间进行协作，以规划妊娠期间全身治疗的最佳时机。妊娠期乳腺癌化疗的经验大多来自使用多柔比星、环磷酰胺和氟尿嘧啶各种组合的方案。产后化疗的注意事项与非妊娠乳腺癌相同。

^c妊娠期间禁止使用蓝色染料；放射性标记硫胶体用于妊娠前期哨淋巴结活检目前来看似乎是安全的。参见腋窝手术分期(BINV-D)。

^d妊娠期使用紫杉类药物的数据有限。如果使用，NCCN专家组建议，如果患者疾病状态提示有临床指征，则在妊娠早期后选择紫杉醇每周给药方案。妊娠期间禁止使用抗HER2治疗。

^e如果是在妊娠早期后段确诊为乳腺癌，可考虑在妊娠中期进行新辅助化疗。

建议均为2A类。
任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

PREG-1



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

炎性乳腺癌



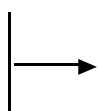
复旦肿瘤邱立新医生

临床表现^a

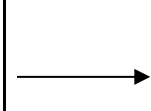
检查

治疗

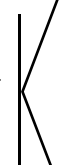
炎性乳腺癌
(IBC) 的临床
病理诊断



- 由多学科团队进行病史询问和体格检查，并获得医学影像
- 全血细胞计数
- 生化全套检查，包括肝功能和碱性磷酸酶
- 病理检查^b
- 确定肿瘤ER/PR状态和HER2状态^c
- 绝经前的生育指导^d
- 如果患者有遗传性乳腺癌风险^e，进行遗传咨询
- 影像学检查：
诊断性双侧乳腺X线摄影，必要时进行超声检查
胸部增强CT
腹部±盆腔增强CT或MRI
骨扫描或FDG-PET/CT^{f g}
乳腺MRI检查（可选）



新辅助治疗，^h蒽环类
+ 紫杉类药物（首选）^h
如果肿瘤HER2阳性，则
行HER2靶向治疗ⁱ



缓解^j

无缓解^j

[参见IBC-2](#)

^a IBC是浸润性乳腺癌患者的一种临床综合征，表现为乳腺三分之一或以上皮肤出现红斑和水肿(橘皮征)。鉴别诊断包括乳房蜂窝织炎或乳腺炎。病理学上，肿瘤通常存在于受累皮肤的真皮淋巴管中，但这一表现并不是诊断IBC的必要条件，而且仅凭真皮淋巴管受累，也不足以诊断IBC。

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

^c参见生物标志物检测原则(BINV-A)。

^d参见生育力和节育(BINV-C)。

^e关于风险标准，参见NCCN遗传/家族性高风险指南

[评估：乳腺、卵巢和胰腺。](#)

^f如果进行了FDG PET/CT检查，并且PET-CT检查明确提示骨转移，则可能不需要进行骨扫描或氟化钠PET/CT检查。

^g FDG PET/CT可与CT同时进行。FDG PET/CT在标准分期检查结果不明确或可疑的情况下最有帮助。除标准分期检查外，FDG PET/CT也可能有助于识别未被怀疑的区域淋巴结转移和/或远处转移。

^h见新辅助/辅助治疗方案(BINV-L)。

ⁱ HER2阳性IBC患者可在术前给予含帕妥珠单抗的方案。

^j很难准确评估新辅助治疗对乳腺癌或区域淋巴结的疗效，评估应包括在初始肿瘤分期时的体格检查和异常的影像学检查（乳腺X线摄影和/或乳腺MRI检查）。术前影像学检查方式的选择应由多学科团队决定。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

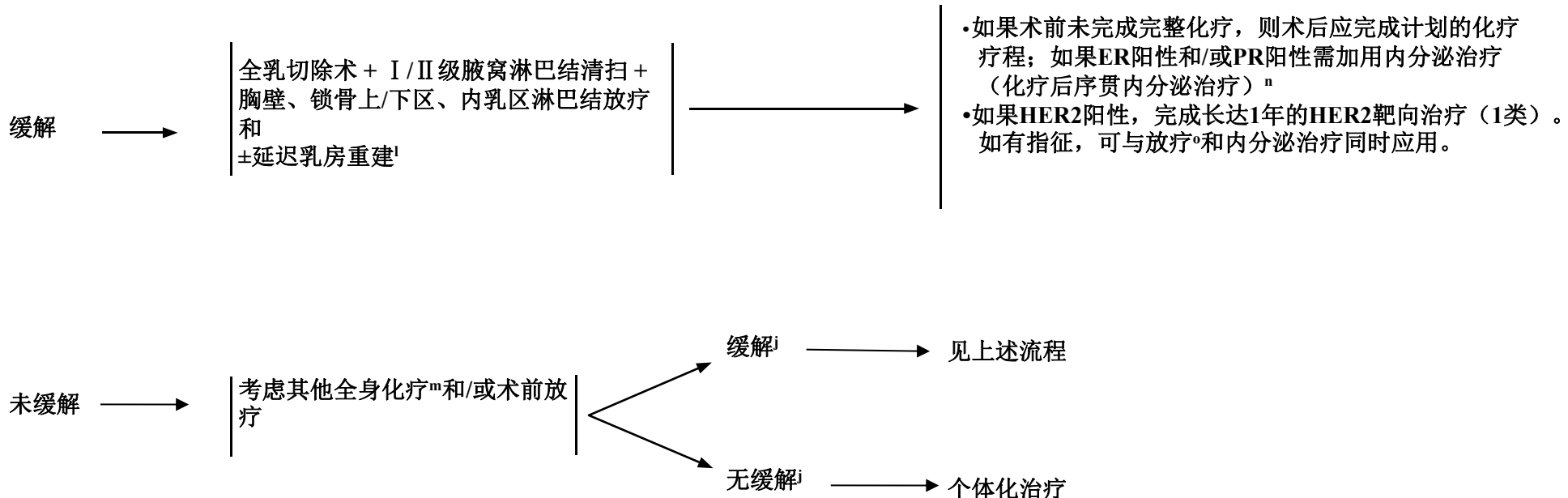


NCCN Guidelines Version 7.2021

炎性乳腺癌



治疗^k



^j很难准确评估新辅助治疗对乳腺癌或区域淋巴结的疗效，评估应包括在初始肿瘤分期时的体格检查和异常的影像学检查（乳腺X线摄影和/或乳腺MRI检查）。术前影像学检查方式的选择应由多学科团队决定。

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

^l参见术后乳房重建原则(BINV-H)。

^m参见复发性不可切除（局部或区域）或IV期(M1)乳腺癌的全身治疗方案(BINV-Q)。

ⁿ参见辅助内分泌治疗(BINV-K)。

^o [见放射治疗原则\(BINV-I\)。](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



美国癌症联合委员会(AJCC)

乳腺癌TNM分期系统

原发肿瘤(T)无论其是基于临床或病理标准，亦或是两者，原发肿瘤的T分期是由相同的标准定义的。T分类主要基于肿瘤侵袭性成分的大小。肿瘤病灶的最大尺寸用作估计病灶的体积。使用肿瘤病灶连续的最大径，不连续的肿瘤卫星灶不计入该径线。侵袭性肿瘤细胞的细胞纤维反应通常包括在治疗前的肿瘤测量中；然而，新辅助治疗后观察到的致密纤维化通常不包括在病理测量中，因为其范围可能高估了残留肿瘤体积。原发性肿瘤(T)的临床大小可以根据临床表现（体格检查和影像学检查，如乳腺X线摄影、超声和MRI检查）和病理结果（大体和显微镜检查）进行测量。临床肿瘤大小(cT)应基于被认为是对特定病例最准确的临床结果，尽管它可能仍然有些不准确，因为一些乳腺癌的范围在当前的影像学检查技术中并不总是很明确，并且因为肿瘤由不同比例的非侵袭性和侵袭性病灶组成，目前技术无法区分。肿瘤大小应精确至毫米。如果肿瘤大小略小于或大于给定T分类的某一临界值，则大小应四舍五入至最接近临界值的毫米读数。

例如，报告的4.9 mm尺寸报告为5 mm，或2.04 cm尺寸报告为2.0 cm(20 mm)。对于大小在1.0至1.4 mm之间的乳腺肿瘤，不能使用该四舍五入规则。这些尺寸应该向上记录为2 mm，因为四舍五入将导致肿瘤被归类为≤1mm的微浸润癌(T1mi)。

表1. T、N、M的定义

TX	原发肿瘤无法评估	T2	肿瘤最大直径 > 20 mm但≤50 mm
T0	无原发肿瘤证据	T3	肿瘤最大直径 > 50 mm
Tis(DCIS)*	导管原位癌	T4	无论肿瘤大小，直接侵犯胸壁和/或皮肤（溃疡或肉眼可见皮肤结节）；仅侵犯真皮不符合T4标准
Tis(Paget)	乳头佩吉特氏病，与乳腺实质内的浸润性癌和/或原位癌(DCIS)无关。与佩吉特氏病相关的乳腺实质内的癌应根据实质内肿瘤的大小和特征进行分类，但仍应注明存在佩吉特氏病	T4a	侵犯至胸壁；在胸壁结构未受侵的情况下，仅胸肌的粘连或侵犯不符合T4标准
T1	肿瘤最大直径≤20 mm	T4b	乳房皮肤溃疡和/或同侧乳房皮肤卫星结节和/或皮肤水肿（包括橘皮征），但不符合炎性乳腺癌标准
T1mi	肿瘤最大直径≤1 mm	T4c	T4a和T4b并存
T1a	肿瘤最大直径 > 1 mm但≤5 mm（所有测量值 > 1.0–1.9 mm的均应向上记录为2 mm）	T4d	炎性乳腺癌
T1b	肿瘤最大直径 > 5 mm但≤10 mm		
T1c	肿瘤最大直径 > 10 mm但≤20 mm		

*注：小叶原位癌(LCIS)是一种良性病变，在AJCC癌症分期手册第8版中从TNM分期中删除。

续



表1. T、N、M的定义（续）

区域淋巴结(N)

临床分期(cN)

cNX*	区域淋巴结无法评估（例如既往已切除）
cN0	无区域淋巴结转移（通过影像学或临床检查）
cN1	同侧I、II级腋窝淋巴结转移，可活动
cN1mi**	微转移（约200个细胞，大于0.2 mm，但均不大于2.0 mm）
cN2	同侧I、II级腋窝淋巴结转移，临床表现为固定或相互融合；或缺乏同侧腋窝淋巴结转移的证据，但临床上发现同侧内乳淋巴结转移
cN2a	同侧I、II级腋窝淋巴结转移，相互融合或与其他组织固定
cN2b	仅同侧内乳淋巴结转移，而无腋窝淋巴结转移的证据
cN3	同侧锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移，伴或不伴I、II级腋窝淋巴结转移；或同侧内乳淋巴结转移，伴I、II级腋窝淋巴结转移；或同侧锁骨上淋巴结转移，伴或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
cN3a	同侧锁骨下淋巴结转移
cN3b	同侧内乳淋巴结和腋窝淋巴结转移
cN3c	同侧锁骨上淋巴结转移

注：(sn)和(f)后缀应添加到N类别中，分别表示通过前哨淋巴结活检或细针穿刺/空芯针穿刺活检证实转移。

*谨慎使用cNX分类，一般用在区域淋巴结既往已手术切除或没有腋窝体格检查记录的情况下。

**cN1mi很少使用，但可能适用于肿瘤切除前进行前哨淋巴结活检的病例，最有可能发生在接受新辅助治疗的病例中。

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检查）
pN0	无区域淋巴结转移或仅有ITCs
pN0(i +)	区域淋巴结中仅发现ITCs（恶性细胞簇不超过0.2 mm）
pN0(mol +)	逆转录酶-聚合酶链反应(RT-PCR)分子学检测阳性；未发现ITCs
pN1	微转移；或1-3个腋窝淋巴结转移；和/或通过前哨淋巴结发现内乳淋巴结有微转移或宏转移，但临床上未发现
pN1mi	微转移（约200个细胞，大于0.2 mm，但均不大于2.0 mm）
pN1a	1-3个腋窝淋巴结转移，至少1个转移灶大于2.0 mm
pN1b	同侧内乳前哨淋巴结转移，不包括ITCs
pN1c	pN1a和pN1b并存。
pN2	4-9个腋窝淋巴结转移；或影像学发现同侧内乳淋巴结转移，但无腋窝淋巴结转移
pN2a	4-9个腋窝淋巴结转移（至少一个转移灶大于2.0 mm）
pN2b	临床上发现内乳淋巴结转移，伴或不伴镜下确诊；病理学检查无腋窝淋巴结转移

续



表1. T、N、M的定义（续）
病理分期(pN)

pN3	≥10个腋窝淋巴结转移； 或锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移； 或影像学检查发现同侧内乳淋巴结转移，同时伴有≥1个的I、II级腋窝淋巴结转移； 或在临床阴性的同侧内乳淋巴结中，通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结微转移或宏转移，同时伴有>3个腋窝淋巴结转移； 或同侧锁骨上淋巴结转移
pN3a	≥10个腋窝淋巴结转移（至少有一个转移灶大于2.0 mm）； 或锁骨下（III级腋窝）淋巴结转移
pN3b	pN1a或pN2a且存在cN2b（影像学检查显示内乳淋巴结转移）； 或pN2a且存在pN1b
pN3c	同侧锁骨上淋巴结转移

注：(sn)和(f)后缀应添加到N类别中，分别表示通过前哨淋巴结活检或细针穿刺/空芯针穿刺活检证实转移，且不再进一步切除淋巴结远处转移(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，但通过显微镜检查或分子检测技术在循环血液、骨髓或其他非区域淋巴结组织中检测到不超过0.2 mm的肿瘤细胞，患者没有转移的症状和体征
cM1	通过临床和影像学检查发现的远处转移
pM1	任何组织学证实的远处器官转移；或者在非区域淋巴结中发现超过0.2 mm的转移灶

表2. AJCC解剖分期分组

解剖分期分组仅在全球无法常规进行生物标志物检测的地区使用。
美国的癌症登记处必须使用临床和病理预后分期分组进行病例报告。

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

注：

1. T1包括T1mi。
2. T0和T1期肿瘤伴淋巴结微转移(N1mi)分期为IB期。
3. T2、T3和T4肿瘤伴淋巴结微转移(N1mi)分期采用N1类别。
4. M0包括M0(i+)。
5. 不存在pM0；任何M0均指临床上的。
6. 如果患者在新辅助全身治疗前为M1，则该分期被认为是IV期，并且无论对新辅助治疗的反应如何，始终为IV期。
7. 如果术后影像学检查发现存在远处转移，只要这些检查是在诊断后4个月内且无疾病进展的情况下进行的，并且患者也未进行过新辅助治疗，则分期可以发生改变。
8. 新辅助治疗后的分期应在T和N分类前面加上“yc”或“yp”前缀。如果新辅助治疗后达到病理学完全缓解(pCR)时，则没有相应的解剖分期分组（例如ypT0ypN0 cM0）。

续



表2. AJCC解剖分期分组（续）

组织学分级(G)

所有浸润性乳腺癌均应进行组织学分级。推荐使用诺丁汉联合组织学分级（**Nottingham modification of the SBR grading system**），并由美国病理协会规定使用（见www.cap.org）。肿瘤分级由形态学特征（腺管形成的程度、核多形性和核分裂计数）评估决定，每项评分从1（良好）至3（差），并将所有三个类别的评分相加。将3-5分的综合评分定为1级；6-7分的综合评分为2级；8-9分的综合评分为3级。不鼓励单独使用主观分级。

侵袭性癌症（**Nottingham modification of the SBR grading system**）

GX 分级无法评估

G1 组织学分级综合评分为低（预后好）；**SBR**评分为3-5分

G2 组织学分级综合评分为中（预后中）；**SBR**评分为6-7分

G3 组织学分级综合评分为高（预后差）；**SBR**评分为8-9分

导管原位癌：核分级

导管原位癌应采用的分级为核分级（www.cap.org）

GX 分级无法评估

G1 低核分级

G2 中核分级

G3 高核分级

组织病理学类型

组织病理学类型如下：

原位癌

导管原位癌

Paget病

浸润性癌

非特殊型(NOS)

导管癌

炎性癌

髓样癌，NOS

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**病

未分化

鳞状细胞癌

腺样囊性癌

分泌性癌

筛状癌

续



NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

表3 临床预后分期

临床预后分期适用于对所有的乳腺癌患者的临床分类和分期。它基于病史、体格检查、进行的所有影像学检查（非临床分期所需）和相关活检，采用临床肿瘤(T)、淋巴结(N)和转移(M)信息。基因组信息不包括在临床预后分期中，因为使用这些工具获取的手术病理信息对于确定预后是必不可少的。

TNM分期	等级	HER2	ER	PR	分期
TisN0 M0	任何	任何	任何	任何	0
T1*N0 M0 T0 N1mi M0 T1*N1mi M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	

*T1包括T1mi。
**N1不包括N1mi。T1 N1mi M0和T0 N1mi M0包含在具有相同预后因素的T1 N0 M0预后分期中。
在美国伊利诺伊州芝加哥外科医生学会许可下使用。该信息的原始来源是AJCC癌症分期手册，第8版
(2017)Springer International Publishing出版。关于支持分期表的完整信息和数据，请访问www.springer.com。

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

续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

表3 临床预后分期（续）

TNM分期	等级	HER2	ER	PR	分期
T2 N1***M0 T3N0M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIA
			阴性	阳性	
				阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIA
				阴性	
			阴性	阳性	IIIB
				阴性	

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

*T1包括T1mi。

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

在美国伊利诺伊州芝加哥外科医生学会许可下使用。该信息的原始来源是AJCC癌症分期手册，第8版
(2017)Springer International Publishing出版。关于支持分期表的完整信息和数据，请访问www.springer.com。



NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



表3.临床预后分期（续）

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

注：

1. 由于N1mi分类需要对完整的淋巴结进行评价，并且不能根据FNA或空芯针穿刺活检进行分类，因此使用N1mi用于临床预后分期仅在当临床分期是基于切除的是淋巴结而不是切除原发肿瘤的情况下时，例如在接受新辅助化疗或内分泌治疗之前进行前哨淋巴结活检的情况。
2. 对于淋巴结受累但无原发性肿瘤证据（例如T0 N1等）或乳腺导管原位癌（例如Tis N1等）的病例，应将淋巴结中肿瘤的分级、HER2、ER和PR信息用于分期分组。
3. 对于根据2013年ASCO/CAP HER2检测指南通过ISH（FISH或CISH）检测HER2为“不确定”的病例，应在临床预后分期分组中使用HER2“阴性”类别。
4. 这些预后分期分组的预后价值是基于已采用且大部分接受了适当内分泌治疗和/或全身化疗（包括抗HER2治疗）的乳腺癌患者人群。

续

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



NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



表4. 病理预后分期

病理预后分期适用于以手术作为初始治疗的乳腺癌患者。它包括用于临床分期的所有信息及术中发现和手术标本的病理信息。病理预后分期不适用于手术切除前接受全身治疗或放疗的患者（新辅助治疗）。

TNM分期	等级	HER2	ER	PR	分期
TisN0M0	任何	任何	任何	任何	0
T1*N0M0 T0 N1mi M0 T1*N1miM0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	
				阴性	
			阴性	阳性	
				阴性	
	IB	任何	任何	任何	IB

*T1包括T1mi。

**N1不包括N1mi。T1 N1mi M0和T0 N1mi M0包含在具有相同预后因素的T1 N0 M0预后分期中。

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

TNM分期	等级	HER2	ER	PR	分期
T2 N1***M0 T3N0M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIA
				阴性	IIB
			阴性	阳性	
				阴性	IIIA

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

*T1包括T1mi。

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

续



表4 病理预后分期 (续)

TNM分期	分级	HER2	ER	PR	分期
T4 N0 M0 T4 N1***M0 T4 N2 M0 任何TN3 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	IIIA
		阴性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阴性	IIIA
		阴性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIC
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	IIIC
			阴性	阴性	
任何T任何N M1	任何	任何	任何	任何	IV

***N1包括N1mi。T2、T3、T4和N1mi分别包含在T2 N1、T3 N1和T4 N1预后分期里面。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。该信息的原始来源是AJCC癌症分期手册，第8版 (2017)Springer International Publishing出版。关于支持分期表的完整信息和数据，请访问www.springer.com。

注：

- 对于淋巴结受累但无原发性肿瘤证据（例如T0 N1等）或乳腺导管原位癌（例如Tis N1等）的病例，应使用淋巴结中肿瘤的分级、HER2、ER和PR信息进行分期分组。
- 对于根据2013年ASCO/CAP HER2检测指南通过ISH（FISH或CISH）检测确定HER2为“不确定”的病例，应在病理预后分期分组中使用HER2“阴性”类别。
- 这些预后分期分组的预后价值是基于已采用且大部分接受适当内分泌治疗和/或全身化疗（包括抗HER2治疗）治疗的乳腺癌患者人群。

表5 病理预后分期的基因组信息

当Oncotype DX分数小于11时...

TNM分期	等级	HER2	ER	PR	分期
T1N0M0 T2N0M0	任何	阴性	阳性	任何	IA

注：

- 病理预后分期不需要获取基因组信息。然而，可进行基因组分析以确定适当的治疗。如果在HER2阴性和ER阳性的T1N0M0或T2N0M0癌症病例中进行OncotypeDx®检测，并且复发评分小于11，则该病例应被定义为病理学预后分期分为IA期。
- 如果未进行OncotypeDx®，或者如果进行了OncotypeDx®检测，但无法获取评分，或者对于T1–2 N0 M0 HER2阴性、ER阳性癌症患者，OncotypeDx®评分≥11，则根据上述解剖和生物标志物类别确定预后分期分组。
- OncotypeDx®是唯一可用于病理预后分期的多基因检测，因为前瞻性I级数据支持将其用于评分小于11的患者。分期系统的未来更新可能包括基于当时可用的证据，使用其他多基因检测的结果，将患者队列进行预后分期分组。在此分期表中纳入或排除基因组分析并不表示认可任何特定分析，也不应根据治疗时可用的证据限制任何基因组分析的适当临床应用。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



NCCN证据分类和共识	
1类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低水平的证据，NCCN多数认为干预是适当的。
3类	基于任何证据等级，存在重大NCCN不同意干预是适当的。

除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

NCCN优先使用分类	
首选	基于卓越的疗效、安全性和证据；以及适当的，经济可承受的干预措施。
其他推荐的干预措施	其他干预措施可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的推荐；或具有类似结果，但增加了花费成本。
在某些情况下有用	可用于选定（特定）患者群体的其他干预措施（根据建议定义）。

认为所有建议均适当。



讨论

目录

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
分期.....	MS-3
病理学评估.....	MS-3
治疗方法.....	MS-5
导管原位癌（Tis， N0， M0）	MS-6
DCIS的初始治疗.....	MS-6
初始治疗后的DCIS管理.....	MS-10
浸润性乳腺癌（T0-3,N1,M0和T1-3,N0-1,M0）	MS-12
检查.....	MS-12
局部治疗.....	MS-14
乳房重建.....	MS-22
全身治疗（术前和辅助）	MS-26
新辅助化疗前的分期和检查.....	MS-46
治疗后监测 和随访	MS-48
复发/ IV期乳腺癌.....	MS-51
复发性/IV期乳腺癌的分期和检查.....	MS-51
局部复发疾病的管理	MS-52

复发或IV期疾病的管理.....	MS-53
转移性疾病的监测	MS-72
特殊情况.....	MS-74
佩吉特氏病.....	MS-74
乳腺分叶状肿瘤	MS-76
妊娠期乳腺癌.....	MS-77
炎性乳腺癌.....	MS-79
腋窝乳腺癌	MS-83
总结.....	MS-84
参考文献.....	MS-85



概述

乳腺癌是美国女性最常见的恶性肿瘤，是仅次于肺癌的癌症死亡原因。美国癌症协会估计，2020年美国有279100名美国人被诊断为乳腺癌，42690人死于该病。非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗选择复杂多样。这些乳腺癌NCCN临床实践指南包括原位癌、浸润性乳腺癌、佩吉特氏病、分叶状肿瘤、炎性乳腺癌和妊娠期乳腺癌患者临床管理的最新指南。这些指南来自NCCN成员机构的多学科代表小组制定，他们在肿瘤内科、肿瘤外科、放射肿瘤学、病理学、重建手术和患者权益保护领域具有以乳腺癌方面的专业知识。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的乳腺癌NCCN指南®之前，对PubMed数据库进行了电子检索，以获得乳腺癌的关键文献：乳腺癌、乳腺肿瘤、DCIS、炎性乳腺癌或分叶状肿瘤。选择PubMed数据库，是因为它一直是应用最广泛的医学文献资源，并可索引同行评审的生物医学文献²。

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果范围。结果局限于以下文章类型：III期临床试验；IV期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述；和验证研究。

检查了PubMed检索的潜在相关性。在指南更新会议期间，专家小组选择用于审阅的重要PubMed文章的数据，以及认为与本指南相关并由专家小组讨论的其他来源的文章，均包含在本版本的讨论部分中。对于缺乏高水平证据的内容的推荐，是基于专家组对低水平证据和专家意见的审查。NCCN指南的制定和更新的完整详情可在NCCN[网页](#)获得。

分期

所有乳腺癌患者均应确定疾病的临床分期，如果可获得适当的评价，则应确定疾病的病理分期。常分期的使用可以有效确定局部治疗选择，帮助确定系统性治疗选择，允许比较不同机构和临床试验的结果，并提供基线预后信息。

自2010年1月起，AJCC实施了第7版AJCC癌症分期手册的修订，包含了乳腺癌TNM分期系统的重要变更和补充。¹¹本修订版与2003年版AJCC分期手册的不同之处在于，为临床和病理肿瘤测量的具体方法提供了更多的方向；建议所有浸润性癌症均应使用Elston-Ellis改良的Scarff-Bloom-Richardson分级系统进行综合组织学肿瘤分级；对腋窝淋巴结(ALN)分期中孤立肿瘤细胞的分类进行了说明；根据是否存在淋巴结微转移（N0与N0mi+），将I期细分为IA期和IB期；并定义了一种新的M0(i+)疾病类别，指在无转移体征或症状的患者中，骨髓或循环血液中显微镜下可检测到肿瘤细胞，或偶然在其他组织中发现肿瘤病灶，不超过0.2 mm。该版本的AJCC分期手册还建议收集生物标志物，如激素受体(HR)状态（雌激素受体[ER]和孕激素受体[PR]）和人表皮生长因子受体2[HER2]状态，尽管这些特征不明确影响疾病分期。

病理学评估

乳腺癌治疗的核心部分是充分了解疾病程度和生物学特征。这些因素有助于确定疾病分期，帮助评估癌症复发的风险，并提供预测治疗疗效的信息（例如ER、PR、HER2）。这些因素是通过检查切除的组织确定，并在书面病理学报告中提供。准确的病理报告需要临床医生和病理学家就相关患者病史、既往乳腺活检、既往胸部放疗、妊娠状态、活检异常的特征（例如可触及的、乳腺x线摄片检测到的微钙化）、淋巴结的临床状态、存在炎症变化或其他皮肤异常，以及既往接受的任何治疗（例如化疗、放疗）等进行沟通。标本应面向病理学家，并说明测定生物标志物的具体要求（例如ER、PR和HER2状态）。强烈建议使用一致、明确的标准进行报告。来自美国国家和地方调查的数据显示，多达



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

50%的乳腺癌病理报告缺失了一些对患者管理至关重要的要素。明显的遗漏包括未能报告肿瘤位置、手术切缘和肿瘤分级前后不一致。

美国病理学家学会(CAP)制定了病理报告方案，以促进对恶性肿瘤标本进行完整和标准化的报告。CAP为每个疾病提供了一套规范，包括癌症病情总结（清单）以及背景信息。这些清单构成了病理结果简要、标准化的基础。清单可通过CAP网站免费获取，网址为www.cap.org。一致、明确和完整的病理学报告是高质量乳腺癌治疗的基石，NCCN乳腺癌专家组支持使用CAP方案报告所有乳腺癌标本的病理分析。

应确定所有导管原位癌(DCIS)样本的ER状态，并确定所有浸润性乳腺癌的ER和PR状态。ER和PR状态通常通过免疫组化(IHC)检测确定。尽管当有经验的病理学工作人员实施时，认为该方法可靠，但有几份报告表明，ER和PR测定的可靠性在不同实验室之间可能存在很大差异。¹⁴⁻¹⁶这些实验室间差异可能归因于用于评价肿瘤激素状态的方法和评判标准不同。NCCN工作组以及ASCO和CAP成员小组审查了该主题，并发布了关于乳腺癌ER和PR检测的建议。^{17,18}至少1%的细胞染色ER阳性的乳腺癌应视为ER阳性。¹⁷⁻¹⁹

HER2检测原理

与ER和PR一起，建议对所有新诊断的浸润性乳腺癌和乳腺癌首次复发，尽可能确定HER2肿瘤状态。NCCN乳腺癌专家组支持实施HER2检测的解剖病理学实验室进行CAP认定。HER2状态可以使用原位杂交(ISH)技术确定HER2基因拷贝数，或通过IHC评估HER2细胞表面受体数量进行补充。²⁰

不建议基于mRNA检测或多基因阵列确定HER2状态。临床

HER2检测的准确性是一个主要问题，多项研究结果表明，HER2检测假阳性²¹⁻²⁴以及假阴性^{21,25}的结果很常见。ASCO和CAP的联合小组发布了最新的HER2检测指南，以避免出现假阳性或假阴性结果。这些更新的指南已发表在*Archives of Pathology & Laboratory Medicine*和*ASCO's Journal of Clinical Oncology*。^{26,27} NCCN专家组认可这些ASCO/CAP中关于HER2质量检测的建议的更新，并在NCCN指南HER2检测原则中进行了概述。

HER2检测应在CAP认可的实验室或其他同等机构进行。此外，这些实验室应制定标准化的HER2检测程序，以及定期评价HER2检测人员熟练程度的程序。HER2检测报告还应包括肿瘤部位、标本类型、组织学类型、固定方法和时间、检查的组织块的信息，以及所用HER2检测方法的详细信息。临床医生在为个体患者提出临床建议时，应熟悉这些标准的意义。

HER2阳性结果：与ASCO/CAP指南一致，NCCN专家组认为使用单或双探针的IHC或ISH是初步检测HER2肿瘤状态的可接受方法。如果肿瘤通过IHC方法评分为3+（≥10%肿瘤细胞中HER2均匀膜染色），或ISH法显示HER2基因扩增（单探针，平均HER2拷贝数≥6.0信号/细胞；双探针HER2/CEP17比值≥2.0，平均HER2拷贝数≥4.0个信号/细胞；双探针HER2/染色体计数探针（CEP）17比值≥2.0，平均值HER2拷贝数<4.0个信号/细胞；和HER2/CEP17比值<2.0，平均HER2拷贝数≥6.0个信号/细胞），则将其归类为HER2阳性。



无论HER2/CEP17比值如何，均认为HER2的高平均拷贝数（ ≥ 6.0 个信号/细胞）为阳性。联合委员会引用罕见情况（双探针HER2/CEP17比值 ≥ 2.0 且平均HER2拷贝数 < 4.0 个信号/细胞时HER2阳性）的理由是，

第一代曲妥珠单抗辅助治疗试验纳入了少数HER2/CEP17比值 ≥ 2.0 和HER2平均拷贝数 < 4.0 个信号/细胞的患者，这些数据没有趋势，表明这些患者对曲妥珠单抗无反应，曲妥珠单抗具有良好的安全性特征。

结果可疑：NCCN专家组同意ASCO/CAP HER2委员会的意见，即如果“基于 $> 10\%$ 的浸润性肿瘤细胞内不完全和/或弱/中度的细胞膜周围染色，或 $\leq 10\%$ 的浸润性肿瘤细胞内强烈且完整的膜周围染色”IHC为2+，则IHC结果可疑。在这种情况下，专家小组建议对同一标本使用ISH方法进行反复测试，或者如果有新标本可用，则重复测试。

同样，ISH检测结果不确定的样本（例如，单探针ISH平均HER2拷贝数 ≥ 4.0 且 < 6.0 信号/细胞；双探针HER/CEP17比值 < 2.0 ，平均HER2拷贝数 ≥ 4.0 信号/细胞且 < 6.0 信号/细胞）必须通过使用IHC方法对相同标本进行复测确认，或如果有新标本，重复检测。

治疗方法

乳腺癌的治疗包括手术、放疗或两者联合治疗局部疾病，以及化疗、内分泌治疗、生物治疗或这些治疗的组合的全身治疗。各种局部或全身治疗的需要和选择是基于几种预后和预测因素。这些因素包括肿瘤组织学、原发性肿瘤的临床和病理学特征、ALN状态、肿瘤ER/PR含量、肿瘤HER2状态、多基因检测、是否存在可检测的转移性疾病、患者合并症、患者年龄和绝经状态。1%的乳腺癌发生于男性，⁵ 和男性乳腺癌患者的

治疗应与绝经后妇女相似，只是不伴随抑制睾丸类固醇生成。酶抑制剂无效。^{28,29} 患者意愿是决策过程的主要组成部分，尤其是在现有治疗选择之间生存率相当的情况下。



导管原位癌(Tis, N0, M0)

DCIS的推荐检查和分期包括病史和体格检查；双侧诊断性乳腺x线摄影；病理学检查；确定肿瘤雌激素受体(ER)状态；以及根据指征进行MRI。

对于病理学报告，NCCN小组认可美国病理学家学会关于浸润性和非浸润性乳腺癌的方案。³

NCCN小组建议检测ER状态，以确定辅助内分泌治疗的获益或风险降低。尽管肿瘤HER2状态在浸润性癌中具有预后意义，但其在DCIS中的重要性尚未阐明。迄今为止，研究或发现HER2状态作为DCIS预后指标的证据不明确或较弱。⁴⁻⁷ NCCN专家组得出结论，了解DCIS的HER2状态不会改变管理策略，对DCIS也非必需。

如果根据[遗传/家族高风险评估NCCN指南：乳腺癌和卵巢癌](#)的定义，患者被认为是遗传性乳腺癌的高风险人群，建议进行遗传咨询。

MRI在DCIS治疗中的作用仍不清楚。MRI已被前瞻性显示对高级别DCIS的敏感性高达98%。⁸ 在一项前瞻性、观察性研究中，193例术前同时接受乳腺x线摄影和MRI成像的单纯DCIS女性；93例(56%)女性通过乳腺x线摄影确诊，153例(92%)通过MRI确诊($P < .0001$)。⁸ 89例高级别DCIS女性中，43例(48%)乳腺x线检查未确诊者仅行MRI诊断。⁸ 但其他研究提示MRI可能会高估病变范围。⁹ 因此，手术决策不应仅基于MRI结果，尤其是正在考虑乳房切除术时。如果MRI结果显示病变范围比乳腺x线片更广泛，以至于完全切除需要显著扩大切除范围，则应通过MRI引导下对更广泛的增强区域进行活检，以便组织学验证。

同时，已有研究研究了使用MRI是否可降低DCIS女性患者的再切除率并降低局部复发率。与未接受术前MRI的女性相比，在MRI后接受乳房肿块切除术的女性中未观察到再切除率降低。^{10, 11}

NCCN专家小组建议仅在需要额外信息的特定情况下对DCIS进行乳腺MRI，尚未有证据显示MRI的使用会增加阴性切缘的可能性或减少DCIS乳房切除的转化。

DCIS的初始治疗

DCIS的初始治疗目标是预防进展为浸润性乳腺癌。DCIS治疗的管理策略包括手术（乳房切除术或肿块切除术）、放射治疗和辅助内分泌治疗以降低复发风险。

手术：采用保乳方法切除DCIS（乳房肿块切除术）±全乳放射治疗(WBRT)或乳房切除术是DCIS患者的主要治疗选择。

局部治疗的选择不影响总体疾病相关生存期；因此，必须考虑个体患者对局部复发风险增加可能性的接受度。切除后乳腺x线摄影能确认是否充分切除，特别是对于最初表现为微钙化的DCIS患者。¹²

乳房切除术：DCIS和诊断性乳腺x线摄影或其他成像、体格检查或活检显示广泛病变证据（即病变累及两个或多个象限）的患者可能需要乳房切除术。



乳房切除术永久性地改变了腋窝的淋巴引流模式，因此未来进行前哨淋巴结活检(SLNB)在技术上是不可行的。因此，对于计划接受乳房切除术治疗的DCIS患者，或者对于可能损害腋窝淋巴引流模式的解剖位置（例如乳腺尾部）的局部切除，在确定性手术时应强烈考虑SLNB手术，以避免评价腋窝时必须进行完整的腋窝淋巴结清扫。¹³⁻¹⁶

除非患者有病理学证实的浸润性癌或腋窝淋巴结转移性疾病（通过活检或SNLB），否则不建议进行完全腋窝淋巴结清扫(ALND)。然而，一小部分初次活检看似纯DCIS的女性（约25%）在确定性外科手术时将患有浸润性乳腺癌¹⁷，因此将最终需要腋窝淋巴结分期。

肿瘤切除术加全乳放射治疗(WBRT)：保乳治疗(BCT)包括肿瘤切除术切除肿瘤并获得手术切缘阴性，然后WBRT根除任何残留的镜下病变。

多项关于单纯DCIS的前瞻性随机试验表明，肿瘤切除术后加用WBRT可降低乳腺内疾病复发率、¹⁸⁻²⁵或无远处转移生存率。²⁶在RTOG 9804试验的长期随访中，7年局部复发率放疗组为0.9%(95%CI, 0.0%-2.2%)，放疗组为6.7%(95%CI, 3.2%-9.6%)(HR, 0.11; 95%CI, 0.03-0.47; P < .001)。

在具有良好风险疾病特征的患者亚组中，观察到局部复发治疗后局部复发率显著降低。4项大型多中心随机试验的荟萃分析证实了各项试验的结果，证明在DCIS乳房肿块切除术后增加WBRT可显著减少同侧乳房事件，具有统计学和临床意义（HR[风险比]，0.49；95%CI：0.41-0.58，P < .00001）。²⁷然而，这些试验并没有显示加用放疗有总生存获益。NSABP B-17的长期随访显示，在15年后，与单独切除相比，放疗使同侧浸润性复发减少52%(HR, 0.48；95%CI, 0.33-0.69, P < .001)。

然而，15年后两组之间的总生存期(OS)和累积全因死亡率相似（死亡HR，1.08；95%CI，0.79-1.48）。²⁴ SEER数据库的一项大型观察性研究报告了相似的结果，该研究纳入了108196例DCIS患者。在10年的亚组分析中，在接受保乳治疗±放疗的6万女性患者中，放疗使同侧复发风险降低50%相关（校正HR，0.47[95%CI, 0.42-0.53]；P < .001），然而，乳腺癌特异性死亡率相似（HR，0.86[95%CI, 0.67-1.10]；P = .22）。²⁸



最近，在一项基于人群的研究中，在高风险DCIS患者（例如，核分级较高、年龄较小和肿瘤体积较大）中使用WBRT被证实使生存期有轻度的改善，但具有统计学意义。²⁹

推量放疗：已证明，推量放疗 的使用可以让所有年龄组浸润性乳腺癌的IBTR 风险（20 岁时为 4%）小幅降低，但具有统计学意义。³⁰⁻³³

最近，来自10个学术机构的患者水平数据的汇总分析评价了单纯DCIS患者的结局，所有患者均接受了乳房肿瘤切除术和WBRT(n = 4131)，这些患者接受了中位剂量为14 Gy的放疗推量(n = 2661)或未接受推量(n = 1470)。患者的中位随访时间为9年。与未接受推量放疗的患者相比，接受推量放疗的患者IBTR降低（5年(97.1%vs 96.3%)、10年(94.1%vs 92.5%)和15年(91.6%vs 88.0%)）（P = .0389，全部）。在整个患者队列中，使用推量放疗与IBTR显著降低相关（风险比[HR],0.73;95%CI,0.57-0.94;P = .01）³⁴。

在多变量分析中，考虑了较低IBTR的相关因素，包括分级、ER阳性状态、辅助他莫昔芬的使用、切缘状态和年龄，推量放疗的获益仍然具有统计学意义（风险比，0.69；95%置信区间[CI]，0.53-0.91；P < .010）。³⁴ 即使在基于阴性切缘状态（根据国家外科辅助乳腺和肠道项目定义，肿瘤无墨染，或根据SSO/ASTRO/ASCO定义，切缘 < 2 mm）认为风险极低的患者中，推量放疗对于降低局部复发率仍然具有统计学显著性。

与浸润性癌症相似，尽管推量放疗对研究的所有年龄组均有益，但年轻患者接受推量放疗的绝对获益最大。两项正在进行的随机、III期试验正在研究推量放疗是否可减少DCIS患者的复发（ClinicalTrials.gov标识符：NCT00470236和NCT00907868）。

在考虑DCIS的推量放疗时，NCCN小组建议根据患者意愿和其他因素（如寿命）采取个体化治疗。

无WBRT的单纯乳房切除术：几项试验检查了严格选择的低风险患者肿瘤切除术后放疗的遗漏。有回顾性研究表明，所选患者有乳房单纯切除（无WBRT）治疗时，乳房内复发风险较低。³⁵⁻³⁸ 例如，在一项回顾性综述中，186例单纯行肿块切除术治疗的DCIS患者的10年无病生存率(DFS)，低危DCIS患者为94%，中危和高危DCIS患者均为83%。³⁵



在另一项回顾性研究中，215例DCIS患者接受了肿块切除术治疗，未接受放射治疗、内分泌治疗或化疗，低、中或高危DCIS患者8年复发率分别为0%、21.5%和32.1%。³⁶

一项对选定的未经放疗的低风险DCIS患者进行的多机构、非随机、前瞻性研究也为在DCIS治疗中使用无放疗的切除提供了一些支持。39例患者入组两个低风险队列之一：a) 低或中度DCIS，肿瘤大小2.5 cm或更小(n = 561)；或b) 高级别DCIS，肿瘤大小1 cm或更小(n = 104)。方案规范包括切除最小阴性边缘宽度至少为3 mm的DCIS肿瘤。只有30%的患者接受他莫昔芬治疗。值得注意的是，在许多患者中，切缘明显比3 mm的方案要求宽（即低/中危患者组切缘在62%的患者中 ≥ 5 mm，在48%的患者中 > 10 mm或再次切除时无肿瘤）。尽管5年时低/中级组的IBTR发生率较低且可接受，但中位随访时间为12.3年时，发生IBTR的发生率低/中分级DCIS为14.4%，高分级DCIS为24.6% (P = 0.003)。这表明在看似低风险的人群中，IBTR事件可能延迟但不能预防。因此，NCCN专家小组得出结论，对于仅接受乳房肿块切除术（无放疗）的DCIS患者，无论边缘宽度如何，IBTR的风险均显著高于切除后全乳放射治疗的治疗（即使是对于预定义的低风险DCIS患者亚组）。

保乳治疗后的切缘状态：尚未开展前瞻性随机试验来分析更宽的边缘是否可以替代DCIS放射治疗的需要。对445例行单纯乳房切除治疗的单纯DCIS患者的回顾性研究结果表明，切缘宽度是局部复发最重要的独立预测因素，尽管在边缘 < 1 mm和 ≥ 10 mm时，局部复发风险随着切缘宽度的增加而降低的趋势最为明显。⁴⁰在对4660例DCIS患者行保乳治疗的荟萃分析中，与2 mm的切缘相比， < 2 mm的手术切缘与IBTR发生率增加相关，尽管当2 -5 mm或 > 5 mm的切缘与2 mm的切缘相比时，未观察到显著差异。⁴¹

最近的一项研究回顾性分析了2996例接受保乳手术的DCIS患者的数据库，以研究切缘宽度与复发之间的相关性，控制了所有其他特征。仅在未接受放射治疗的女性中，较宽的切缘与较低的复发率显著相关 (P $< .0001$)，但在接受放疗的患者中并非如此 (P = .95)。⁴²

根据SSO/ASTRO/ASCO 2016年指南，在接受WBRT治疗的DCIS中使用至少2 mm的边缘与同侧乳腺肿瘤复发率(IBTR)较低相关。⁴³在评估DCIS切除充分性时需要考虑的其他因素包括残留钙化的存在，临近切缘（前对皮肤或后对肌肉与内侧、上、下或外侧），以及患者的预期寿命。值得注意的是，在DCIS与浸润性癌混合的情况下，SSO/ASTRO/ASCO指南支持“肿瘤无默然”作为切缘充分的定义，应用于这种混合肿瘤中同时存在浸润性和非浸润性的成分。



NCCN对DCIS初始治疗的建议

目前正在进行试验，以确定是否存在不需要手术切除的、生物学行为良好的DCIS亚组。在获得证明这种非手术方法安全性的确切证据之前，NCCN小组继续推荐对DCIS进行手术切除。根据NCCN专家组的调查，DCIS女性患者的初始治疗选择及其各自的共识类别为：乳房肿瘤切除术加全乳放射治疗±推量（第1类）；全乳房切除术±SLNB，可选乳房再造（第2A类）；或单纯乳房肿瘤切除术（2B类）。仅在患者和医生认为个体疾病复发风险较低的情况下，才应考虑选择行单纯乳房肿瘤切除术。

该治疗流程中列出了保乳治疗联合放射治疗的禁忌症（见NCCN乳腺癌指南中需要放射治疗的保乳治疗的特殊注意事项）。接受乳房切除术治疗的女性适合乳房再造（参见NCCN乳腺癌指南中的术后乳房再造原则）。

根据NCCN专家组，应通过切缘分析和标本x线检查记录完全切除的情况。

当不确定切除是否充分时，应进行切除后乳腺x线摄影。因为DCIS在临床上可能是隐匿性的，因此可以用手术夹标记活检区域，并且在等待病理检查明确切缘状态时，可能需要进一步的手术。

NCCN专家组接受2016年SSO/ASTRO/ASCO DCIS指南对BCS后阴性切缘的定义。对于接受BCS和全乳放疗(WBRT)治疗的单纯DCIS患者，切缘至少为2 mm，与接受WBRT患者较窄的阴性切缘相比，能降低同侧乳腺肿瘤(IBTR)复发的风险。证据不支持常规实践中获得超过2 mm的切缘宽度。应进行标本切缘和标本影像学分析，以确保所有乳腺x线可检测的DCIS均已切除。此外，在适当情况下，应考虑进行切除后乳腺x线摄影检查（例如，标本内无明显的肿块和/或微钙化）。



初始治疗后DCIS的管理

在乳腺增生异常的范围内，DCIS介于非典型导管增生和浸润性导管癌之间。美国国家外科辅助乳腺和肠道项目(NSABP)进行的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，浸润性乳腺癌的发生率降低了75%。这些数据还表明，他莫昔芬可显著降低良性乳腺疾病发生的风险。⁴⁶早期乳腺癌临床试验者协作组(EBCTCG)的综合分析显示，他莫昔芬治疗5年，ER阳性或受体不明的浸润性肿瘤女性患者，浸润性乳腺癌的年复发几率降低39%。⁴⁷

同样，NSABP B-24试验发现他莫昔芬对接受保乳手术联合放疗后的DCIS女性有益。在该研究中，接受保乳治疗的DCIS女性患者随机接受安慰剂或他莫昔芬。中位随访13.6年，接受他莫昔芬治疗的患者同侧乳房内肿瘤绝对复发风险降低3.4%(HR,0.30;95%CI,0.21–0.42;P<.001),对侧乳腺癌绝对复发风险降低3.2%(HR,0.68;95%CI,0.48–0.95;P=.023)。接受他莫昔芬治疗的女性，同侧乳腺癌的10年累积发生率为4.6%（浸润性）和5.6%（非浸润性），安慰剂治疗组的乳腺癌10年累积发生率为7.3%（浸润性）和7.2%（非浸润性）。安慰剂组和他莫昔芬组对侧乳腺的浸润性和非浸润性乳腺癌的10年累积发生率分别为6.9%和4.7%，未观察到OS差异。对NSABP B-24中ER表达的回顾性分析表明，ER表达水平的增加预示着 he 莫昔芬在降低保乳治疗后同侧和对侧乳腺癌发生的风险方面的益处。⁴⁸

一项针对切除DCIS女性的III期试验以2 x 2的方式将受试者随机分配，他莫昔芬组或非他莫昔芬组，全乳放疗组或非放疗组。在中位随访12.7年后，他莫昔芬的使用降低了所有新发乳腺事件(HR, 0.71; 95%CI, 0.58-0.88; P = 0.002)。在未接受全乳放疗的受试者中，他莫昔芬的使用降低了同侧和对侧乳腺事件（同侧HR, 0.77; 95%CI, 0.59-0.98; 对侧HR, 0.27; 95%CI, 0.12-0.59），但在接受全乳放疗的受试者中未降低（同侧HR, 0.93; 95%CI, 0.50-1.75; P = 0.80; 对侧HR, 0.99; 95%CI, 0.39-2.49; P = 1.0）。

针对就接受局部广泛切除±乳房放疗的ER阳性和/或PR阳性的DCIS女性患者，大型、随机、双盲、安慰剂对照试验(IBIS-II)比较了阿那曲唑(n = 1471)与他莫昔芬(n = 1509)。结果证明阿那曲唑非劣效于他莫昔芬。⁴⁹中位随访7.2年后，阿那曲唑组报告67例复发，他莫昔芬组报告77例复发；HR 0.89[95%CI, 0.64-1.23]。阿那曲唑组共记录到33例死亡，他莫昔芬组共记录到36例死亡；HR 0.9393[95%CI, 0.58-1.50, P = 0.78]。尽管阿那曲唑（1323名女性，91%）和他莫昔芬（1379名女性，93%）报告任何不良事件的女性数量相似；但两种药物的副作用特征不同。阿那曲唑组报告的骨折、肌肉骨骼事件、高胆固醇血症和卒中更多，而他莫昔芬组报告更多的是肌肉痉挛、妇科癌症和症状、血管舒缩症状和深静脉血栓形成。



NSABP B-35研究随机分配3104例绝经后患者接受他莫昔芬或阿那曲唑治疗5年。所有患者均接受乳腺放疗。在随机分配之前，患者按年龄分层(小于或大于60岁)。主要终点为无乳腺癌间期。⁵⁰ 与他莫昔芬相比，阿那曲唑治疗导致无乳腺癌间期内事件总体显著减少，具有统计学差异(HR, 0.73[95%CI, 0.56-0.96], $P = .0234$)。只有在随访5年后，研究中两种治疗之间无乳腺癌间期的显著差异才明显。他莫昔芬组无乳腺癌间期达到10年的患者百分比为89.1%，阿那曲唑组为93.1%。⁵⁰ 此外，阿那曲唑进一步延长年轻绝经后患者(小于60岁)的无乳腺癌间期。关于不良反应，他莫昔芬组血栓形成或栓塞的总体发生率较高，而阿那曲唑组关节痛和肌痛的病例略多。⁵⁰

IBIS-II和NSAP-B-35研究结果表明，对于激素受体阳性DCIS绝经后女性，阿那曲唑的辅助治疗至少提供了与他莫昔芬相当的获益，且具有不同的毒性特征。

NCCN关于初次治疗后DCIS管理的建议

根据NCCN专家组，对于采用保乳治疗的ER阳性DCIS女性患者，可以考虑使用他莫昔芬(绝经前和绝经后女性)或芳香化酶抑制剂(绝经后女性，尤其是60岁以下或存在栓塞问题的女性)进行内分泌治疗，考虑作为降低同侧乳腺癌复发风险的策略(接受保乳手术后放疗的患者为1类；仅接受切除的患者为2A类)。内分泌治疗对ER阴性DCIS的益处尚不清楚。

DCIS治疗后的监测有助于早期识别疾病复发(DCIS或浸润性疾病)，并评价和管理治疗相关并发症。DCIS的大多数复发是保乳治疗后的乳房内复发，复发多发生在靠近既往疾病部位。总体而言，单纯DCIS初次治疗后约一半的局部复发为浸润性，其余复发为单纯DCIS。根据NCCN专家组，DCIS女性的随访包括间隔病史和体格检查，每6至12个月一次，持续5年，然后每年一次，以及每年一次的诊断性乳腺x线摄影。在接受保乳治疗的患者中，首次随访乳腺x线摄影应在保乳放疗完成后6至12个月进行(2B类)。应按照NCCN乳腺癌风险降低指南中的描述对接受风险降低药物的患者进行监测。



浸润性乳腺癌（T0–3、N1、M0和T1–3、N0–1、M0）

检查

建议对局部浸润性乳腺癌进行检查，包括：病史和体格检查；双侧诊断性乳腺x线摄影；必要时进行乳腺超声检查；确定肿瘤HR状态（ER和PR确定）；确定HER2受体状态；以及病理学审查。对于无症状的早期乳腺癌患者，全血细胞计数(CBC)和肝功能检查(LFT)无助于发现潜在转移性疾病。此外，不建议使用任何肿瘤标志物监测疾病复发。

MRI的使用是可选的，并不是该领域专家普遍推荐的。乳腺MRI倡导者注意到其对评价疾病范围的高灵敏度，特别是对于浸润性癌和致密乳房，这种乳腺x线摄影无法检出隐匿性疾病，更容易逃过术前检测。MRI批评者指出，MRI具有较高比例的假阳性结果，导致在许多情况下需要进一步的诊断检查，包括MRI引导的活检⁵²⁻⁵⁴，MRI结果倾向于高估疾病程度⁵⁵，导致乳房切除术的频率增加。⁵⁶⁻⁵⁹

单独的MRI结果不足以确定保乳治疗是否最佳，因为需要额外的组织采样来证实确实有真正需要切除的恶性病变。使用MRI可以识别乳腺x线摄影无法检出的卫星病灶，从而增加乳房切除率。如果这些卫星病灶没有被MRI发现，可以通过乳房肿瘤切除术后放疗得到充分治疗。⁵⁹

两项前瞻性随机研究验证了术前MRI在确定疾病程度中的实用性，两者均未证实了乳房肿瘤切除术后再次切除率的改善。^{60,61}关于MRI的回顾性分析显示了矛盾的结局结果，其中一个有获益⁶²另一个没有。⁶³一项系统性综述⁵⁴报道，乳腺MRI分期改变了7.8%~33.3%女性的手术治疗，⁵⁴但局部复发或生存方面未显示差异。此外，没有证据表明使用乳腺MRI会增加阴性切缘切除率。^{64,65}

如果进行乳腺MRI成像，标准配置为乳腺专用线圈、拥有乳腺MRI引导下活检丰富经验的影像学团队和多学科治疗团队。临床上腋窝淋巴结阳性、隐匿性原发性乳腺癌、乳头Paget病或乳房x线、超声或体格检查未明确乳腺原发肿瘤，都是乳腺MRI成像的特异性指征。MRI也可用于评价乳腺癌对术前全身治疗的反应和评估保乳治疗的可能性。

病理学评估：充分了解病变单位和生物学特征对乳腺癌的治疗至关重要。一些因素有助于确定疾病分期、复发风险评估和预测缓解（即ER、PR、HER2）。书面病理报告详细描述了切除的组织，包含这些关键因素。病理报告的准确性需要临床医生和病理学家就相关的患者病史、既往乳腺活检、既往胸部照射、妊娠状态、活检特征（如可触及的、乳腺x线摄影检测到的微钙化）、淋巴结的临床状态、炎症变化或其他皮肤异常，以及既往接受的任何治疗（即化疗、放射治疗）进行沟通。标本应面向病理学家，并应说明测定生物标志物的具体要求（例如，ER、PR和HER2状态）。国家和地方调查数据均显示，多达50%的乳腺癌病理报告缺少一些对患者管理至关重要的要素。^{66,67}显著的遗漏包括未报告肿瘤部位、手术切缘以及肿瘤分级前后不一致。CAP制定了病理报告方案，以促进对恶性标本进行完整和标准化报告（www.cap.org）。NCCN乳腺癌专家组支持所有乳腺癌标本的病理分析使用CAP规范进行报告。

遗传咨询：根据NCCN遗传/家族性高危评估指南：乳腺和卵巢，被认为是遗传性乳腺癌高风险的患者，建议进行遗传咨询。

心理痛苦评估：患者的心理痛苦水平可能不同，应个体化对待。心理困扰可受身体形象和其他因素等因素的影响。与年龄较大的女性相比，年轻女性的社会心理困扰率更高。⁶⁸⁻⁷²



生育咨询：大量流行病学研究表明，接受浸润性乳腺癌的治疗后，生育不会增加乳腺癌的复发率或死亡率。⁷³乳腺癌治疗后孕育的后代出生缺陷率或其他严重的儿童疾病率没有增加。然而，乳腺癌的治疗，尤其是细胞毒性药物，可能会损害生育能力。

许多女性，尤其是年龄小于35岁的女性，在化疗完成2年内恢复月经功能。⁷⁴月经的恢复不一定与生育力相关，无月经可保留生育力。应告知所有绝经前患者化疗对生育力的潜在影响，并询问他们对未来生育的意愿。

决定是否保留生育能力的包括多种因素，如患者医院、肿瘤分期和生物学特点、患者年龄、基于预期化疗和/或内分泌治疗类型和持续时间判定的卵巢早衰风险，以及允许保留生育能力的时间和持续时间。

尽管更新的ASCO指南指出，不应因任何原因（包括产次、预后、年龄和社会经济地位）将患者排除在保留生育力讨论考虑范围之外，但几项研究报告称，女性乳腺癌患者的生育讨论率较低⁷⁵⁻⁷⁷。NCCN小组建议所有有生育能力的妇女应与其治疗医生进行讨论该话题。全身治疗后希望生育的患者在开始全身（化疗或内分泌）治疗前应先咨询生育专家。⁷⁸⁻⁸⁴

随机试验表明，在开始化疗前给予GnRH激动剂（如戈舍瑞林），然后与辅助化疗同时给药可预防卵巢衰竭并降低早绝经的风险。⁸⁵⁻⁸⁷在一项试验中，戈舍瑞林使HR阴性早期乳腺癌患者的妊娠概率从11%提高到21%。⁸⁸在GnRH激动剂保护生育力的保护作用方面，HR阳性患者的历史经验较少，存在矛盾的结果。

应告知患者所有可用的各种方式，以尽量减少性腺损伤，保留卵巢功能和未来的生育能力。生育专家应讨论生育能力保存选择的细节，包括激素干预的类型和卵巢刺激、胚胎或卵母细胞冷冻保存和其他研究选择涉及的风险，以及成功受孕和生育的概率。⁸⁹⁻⁹⁰

对于特定患者，综合多种方式可能会增加保留未来生育能力的几率。女性在乳腺癌治疗期间积极避免怀孕对胎儿安全具有重要意义。另见[NCCN青少年和青年肿瘤学指南](#)。

其他检查

专家小组重申，对于无转移性疾病体征/症状的早期乳腺癌患者，不宜进行常规全身影像学检查。⁹¹这些建议是基于研究显示这些检查在早期疾病患者中没有额外价值。⁹²⁻⁹⁴在一项研究中，I、II和III期患者中分别有5.1%、5.6%和14%通过骨扫描确定转移，I或II期患者通过肝脏超声检查或胸片未检测到转移证据。对于III期乳腺癌患者，肝脏超声阳性和胸部x线阳性的患病率分别为6%和7%。⁹²

对于疾病局限于乳腺（I期至II期）的患者，NCCN专家组不建议在疑似转移性疾病体征或症状的情况下进行常规全身影像学检查。根据专家组的建议，在表现为局部晚期（T3 N1-3 M0）疾病的患者和有疑似转移性疾病体征或症状的患者中，可考虑进行其他检查。

如果患者是术前全身治疗的候选者，或者有其他临床指征，可以考虑CBC和LFT。仅基于体征和症状时方可考虑进行其他检查。

胸部诊断CT仅适用于存在肺部症状（即咳嗽或咯血）的情况。同样，如果患者碱性磷酸酶升高，LFT结果异常，有腹部症状或腹部或骨盆体格检查异常，则适合使用诊断性CT或MRI进行腹部成像。

骨扫描适用于表现为局部骨痛或碱性磷酸酶升高的患者。PET或PET/CT扫描不适用于临床I期、II期或可手术III期（T3 N1）乳腺癌的分期。不支持使用PET扫描的建议依据是：小病灶（< 1 cm）和/或低分级病灶检测的假阴性率高、腋窝淋巴结转移检测的灵敏度低、这些患者具有可检测的转移性疾病的先验概率低以及假阳性扫描率高。⁹⁵⁻⁹⁸



FDG PET/CT在标准分期检查结果不明确或可疑的情况下最有帮助，尤其是局部晚期或转移性疾病的情况。

局部治疗

手术

一般而言，早期乳腺癌患者接受初始手术治疗（乳房肿块切除术或乳房切除术）±放疗。局部治疗后，可根据原发肿瘤特征提供辅助全身治疗，如肿瘤大小、分级、淋巴结受累、ER/PR状态和HER2-受体的表达。

多项随机试验证明，对于大多数 I 期和 II 期乳腺癌女性的乳腺局部初始治疗手段，在总生存期方面，乳房切除术等同于保乳治疗（乳房肿块切除术联合全乳放疗）（1类）。⁹⁹⁻¹⁰³

手术切除后，对切缘进行仔细的组织学评估至关重要。NCCN小组指出，肿块切除后的获益取决于切除后达到切缘病理学阴性。NCCN专家组接受由肿瘤外科学会(SSO)/美国放射肿瘤学学会(ASTRO)制定的指南中提出的最新定义，即肿瘤上无墨染作为浸润性癌（有或无DCIS成分）手术切缘阴性的标准。¹⁰⁴

如果进一步手术再切除后切缘仍为阳性，则可能需要乳房切除术以获得最佳的局部疾病控制。

为了充分评估手术后的切缘，专家小组建议对手术标本的方向进行标记，病理学家提供大体和镜下切缘状态以及肿瘤距最近边缘的距离、方向和类型（浸润性癌或单纯DCIS）的描述。在适当情况下，用夹子标记瘤床有助于准确计划推量照射野。对于部分浸润性癌患者（无广泛导管内癌成分），尽管镜下存在局灶阳性切缘，采用保乳治疗可能是合理的。

保乳治疗（乳房肿瘤切除术）

乳房肿瘤切除术允许患者在不影响肿瘤学预后的情况下保留乳房。肿瘤切除术禁忌症包括妊娠且在妊娠期间需要放疗的患者；在乳腺x线摄影中具有疑似弥漫性或恶性征象的微钙化灶；疾病广泛存在，无法通过单个切口进行局部切除以获得满意的美容效果；或具有弥漫性阳性病理切缘的患者。肿块切除术的相对禁忌症包括既往乳腺或胸壁放射治疗；累及皮肤的活动性结缔组织疾病（尤其是硬皮病和狼疮）、肿瘤>5 cm（2B类）和病理切缘阳性。

对接受乳房肿瘤切除术治疗的早期乳腺癌女性进行的几项研究已经确定，年轻是乳房肿瘤切除术后同侧乳腺肿瘤复发可能性增加的显著预测因素。¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ 乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感性（即BRCA1/2或其他癌症易感突变）等危险因素更常见于年轻乳腺癌女性人群中，继而影响了年龄和治疗对临床转归的独立作用。¹⁰⁸ 研究表明，接受乳房肿瘤切除术或乳房切除术的年轻乳腺癌女性的生存结局相似。^{101,102,109-111} 最近的一些研究显示乳房肿瘤切除术能提高生存率提高，¹¹²⁻¹¹⁴ 减少术后并发症¹¹⁵。

乳房切除术

乳房切除术适用于不适合乳房肿瘤切除术的患者和选择接受该手术而非乳房肿瘤切除术的患者。

目前，关于单侧乳腺癌女性接受风险降低性对侧乳房切除术对生存影响的数据有限。对1998年至2003年纳入SEER数据库的因单侧乳腺癌行乳房切除术的妇女进行的分析显示，单侧乳腺癌治疗时行对侧乳房切除术仅与患有I/II期、ER阴性的年轻乳腺癌女性（18-49岁）



人群的乳腺癌特异性死亡率降低相关(HR, 0.68; 95%CI, 0.53-0.88; $P = 0.004$)。¹¹⁷与未行对侧乳房切除术相比, 该组的5年乳腺癌生存率略有改善(88.5%vs. 83.7%, 差异 = 4.8%)。¹¹⁷在回顾性分析中观察到的这些差异可能是由于选择风险降低性对侧乳房切除术的患者时的选择偏倚所致。¹¹⁸对无癌*BRCA*突变的I期或II期乳腺癌女性患者接受风险降低性对侧乳房切除术后的生存结局进行统计学模拟, 结果表明, 在所有年龄、ER状态和癌症分期组中, 风险降低性对侧乳房切除术后的20年生存率绝对受益者小于1%。¹¹⁹最近一项荟萃分析的数据显示RRM并未使远处转移的风险绝对降低。¹²⁰此外, 在家族/遗传风险增加的单侧乳腺癌患者中, 尽管在接受风险降低性对侧乳房切除术的患者中观察到对侧乳腺癌发生率降低, 但这些患者的总生存期(OS)未见改善。¹²⁰

专家小组建议, 对于年龄≤35岁的绝经前且携带已知*BRCA1/2*突变的女性乳腺癌患者, 在进行适当的风险评估和咨询后, 考虑采取额外的风险降低策略(参见NCCN降低乳腺风险指南和NCCN遗传/家族高风险评估指南: 乳腺癌和卵巢癌)。这一过程应涉及术前的多学科会诊, 并应包括对侧乳腺癌发生关风险与原发癌疾病复发相关风险的讨论。除非这些指南中特别指出, 专家小组不鼓励对已接受

乳房切除术治疗的单侧乳腺癌患者进行进行风险降低性的对侧乳房切除术。对已接受乳房肿块切除术治疗的任何患者, 均强烈反对接受预防性对侧乳房切除术。

NCCN专家小组建议参考NCCN老年人肿瘤指南, 以获得对该人群的特殊注意事项。

手术腋窝分期

腋窝淋巴结清扫是临床淋巴结阳性患者的标准治疗。然而, ALND与淋巴水肿和其他显著发病率¹²¹⁻¹²³相关, 因此, 对于临床淋巴结阴性患者, 前哨淋巴结活检(SLNB)已取代腋窝评价。

基于一些随机试验, 目前公认前哨淋巴结阴性的患者不需要ALND。¹²⁴⁻¹²⁷

ACOSOG Z0011试验将年龄≥18岁的T1/T2期肿瘤、前哨淋巴结(SLN)阳性<3个、接受肿块切除术和全乳放射治疗(WBRT)的女性随机分配至单独SLNB组($n = 436$)或ALND组($n = 420$)。在本研究中, 接受完成ALND与未接受ALND的SLN阳性女性之间的局部复发、无病生存期(DFS)或总生存期(OS)无差异。只有ER阴性状态、年龄<50岁和未行辅助全身治疗与OS下降



相关。¹²⁸在中位随访6.3年时，4.1%的ALND组患者和2.8%的SLNB组患者观察到局部复发($P = 0.11$)。各组的中位OS 约为92%。ACOSOG Z0011研究的¹²⁹长期随访（中位9.25年）结果显示，各试验组之间的无局部复发生存期(RFS)无统计学显著差异($P = 0.13$)。¹³⁰ 10年时，接受ALND的患者同侧腋窝复发的累积发生率为0.5%（2例患者），仅接受SLNB的患者为1.5%（5例患者）($P = 0.28$)。局部区域复发的10年累积发生率ALND为6.2%，单纯

SLNB为5.3%($P = 0.36$)。¹³⁰ ACOSOG Z0011试验结果显示，仅有一个或两个前哨淋巴结转移且将接受全乳放疗作为保乳治疗一部分的早期乳腺癌女性不需要ALND。

另一项随机试验(BCSG 23-01)专门设计用于比较前哨微转移(≤ 2 mm)患者接受ALND与未接受ALND治疗的结局。¹³¹与ACOSOG Z0011试验仅限于接受BCT的患者不同，本试验纳入了接受乳房切除术的患者(9%)。¹³¹ ALND治疗组与未接受ALND治疗组相比，5年DFS（84.4%；95%CI 80.7%-88.1%与87.8%；95%CI 84.4%-91.2%）、乳腺癌事件（包括局部、区域、对侧乳腺和远处复发）的累积发生率（10.8%；95%CI 7.6-14.0与10.6%；95%CI 7.5-13.8）或OS（97.6%；95%CI 96.0%-99.2%与97.5%；95%CI 95.8%-99.1%）无差异。接受ALND者¹³¹区域复发率小于1%，未接受ALND者¹³¹

区域复发率为1%。¹³¹本试验结果显示，在前哨淋巴结仅有微转移的患者中，不需要ALND。

欧洲EORTC小组(AMAROS)的一项试验结果评估了腋窝放疗的区域控制效果是否优于ALND，且副作用更少。¹³²该试验纳入了T1或T2期乳腺癌和SLN阳性（微转移或大体转移）的患者($n = 4823$)，并纳入了一小部分接受乳房切除术治疗的患者($n = 248$)。¹³²结果报告随机接受ALND与腋窝放疗的患者的5年 OS 或 DFS 无差异。¹³² ALND组5年DFS为86.9%(95%CI 84.1-89.3)，A腋窝放疗组为82.7%（79.3-85.5）。ALND组5年OS为93.3%(95%CI 91.0-95.0)，腋窝放疗组为92.5%(90.0-94.4)。¹³²在5年结束时，与ALND相比，腋窝RT治疗组淋巴水肿较少（11% vs .23%）。¹³²本试验结果表明，对于发现前哨淋巴结阳性的患者，腋窝放疗是ALND控制腋窝的可接受替代方法，而且淋巴水肿相关发病率显著降低。

NCCN对外科腋窝分期的建议：在临床淋巴结阳性的患者中，为了确定是否需要腋窝淋巴结ALND，专家小组建议使用超声引导细针抽吸(FNA) 或可疑淋巴结空心针活检对恶性肿瘤进行病理学确认¹³³。根据NCCN小组，I级和II级淋巴结腋窝清扫的建议仅限于活检证实腋窝转移的患者。传统的I级和II



级腋窝淋巴结(ALN)要求至少提供10个淋巴结进行病理学评价，以获得准确的腋窝分期。^{134,135} 只有在II级和III级淋巴结中存在明显的肉眼病变时，ALND才应扩展至包括III级淋巴结。在II级淋巴结无肉眼病变的情况下，淋巴结清扫应包括从背阔肌外侧至胸小肌内侧缘的腋静脉下方组织（I级和II级）。

如果诊断时腋窝淋巴结为临床阴性，或者可疑淋巴结的FNA/组织芯活检结果为阴性，专家小组建议进行SLN定位和切除。前哨淋巴结可通过苏木精和伊红(H&E)染色和细胞角蛋白IHC评估是否存在转移。H&E染色阴性但细胞角蛋白IHC阳性的淋巴结的临床意义尚不明确。因为治疗决策所依据的历史和临床试验数据依赖于H&E染色，专家小组不推荐常规细胞角蛋白IHC来明确淋巴结受累情况，并认为目前的治疗决策应仅基于H&E染色。该建议得到了随机临床试验(ACOSOG Z0010)的进一步支持，其针对淋巴结H&E染色阴性患者，通过细胞角蛋白IHC的进一步检查，与中位6.3年的OS改善无关。¹³⁶在H&E染色结果不明确的少见情况下，可适当依靠细胞角蛋白IHC的结果。

根据ACOSOG Z0011试验结果，对于T1或T2期肿瘤、1-2个前哨淋巴结阳性、接受乳房肿块切除术但未接受术前全身治疗以及接受WBRT的患者，NCCN小组建议不再进行腋窝手术。如果不符合上述任一标准met，专家组建

议进行I级和II级腋窝清扫。在2017版NCCN指南中，基于IBCSG 23-01试验的结果，对于仅为微转移的SLN阳性患者，NCCN专家组不推荐行ALND。根据美国癌症联合委员会(AJCC)分期，微转移淋巴结受累定义为转移病灶 > 0.2 mm但≤2.0 mm。¹³⁷

如果未能成功识别前哨淋巴结，专家小组建议进行I级和II级腋窝淋巴结清扫进行腋窝分期。

对于临床腋窝阴性但前哨淋巴结阳性的乳房切除术患者，专家小组指出，对于疾病的区域控制，腋窝放疗可能取代ALND。

放射治疗

放射治疗原则

计划技术、靶区和剂量

个体化放疗计划和实施非常重要。鼓励基于CT的治疗计划勾画靶区和邻近危及器官。使用楔形物等补偿器、分段正向规划和调强放疗(IMRT)等可以完成更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织。可尝试应用呼吸控制技术（包括深吸气-屏气和俯卧位），进一步减少邻近正常组织的剂量，尤其是



心脏和肺。在乳房保留的情况下，可以使用纵向电子、光子或近距离放射治疗进行增强治疗。当有指征时，通常用电子或光子行胸壁瘢痕推量放疗。通过每周影像学检查验证每日摆位的一致性。在某些情况下可能需要更频繁的影像学检查。不建议常规每日进行影像学检查。

全乳放疗

全乳放疗降低了局部复发的风险，并已被证明对生存有益。^{100,103}随机试验已证实，对瘤床进行额外的推量放疗（通过光子、近距离放疗或电子束）可降低乳房内复发。^{138,139}专家组建议全乳照射应包括整个乳腺组织。建议采用基于CT的治疗计划，以限制心脏和肺部的照射暴露，并确保乳腺和乳房肿块切除部位的充分覆盖。

为了更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织，可以使用楔形物等补偿器、分段正向规划和调强放疗(IMRT)。^{140,141}可尝试应用呼吸控制技术（包括深吸气-屏气和俯卧位），进一步减少邻近正常组织的剂量，尤其是心脏和肺。在乳房保留的情况下，可以使用纵向电子、光子或近距离放射治疗进行增强治疗。

剂量和分割：

4项随机临床试验对比了大分割全乳放疗计划（39-42.9 Gy，单次2.6-3.3 Gy）与50 Gy，单次2 Gy的标准治疗。¹⁴³⁻¹⁴⁶来自START试验¹⁴⁷的10年随访数据与加拿大试验¹⁴⁶的10年结果一致，该试验¹⁴⁶报告，3.2周内42.5 Gy16次的分割方案和5周内50 Gy25次的方案相比，在局部肿瘤控制和乳房外观方面相似。¹⁴⁶START试验报告显示，与低分割治疗方案相同，大分割方案对正常乳腺组织的放疗相关影响（如乳房缩小、毛细血管扩张和乳房水肿）较少。¹⁴⁷ NCCN专家组推荐全乳照射，剂量46-50 Gy，分23-25次或40-42.5 Gy，分15-16次。基于便利性和START试验的数据，NCCN推荐仅给予乳腺放射治疗的患者¹⁴⁷首选短疗程放射治疗（40-42.5 Gy，分15-16次）。对于具有较高风险特征（如年龄< 50、高级别疾病或局灶性切缘阳性）的患者，建议对瘤床进行推量照射，以减少局部复发。^{30,32,139,147-149}典型推量剂量为10-16 Gy，分4-8次。



胸壁辐射（包括乳房再造）：

靶区包括同侧胸壁、乳房切除术的瘢痕和淋巴引流区域（有指征时）。根据患者是否接受过乳房再造，使用光子和/或电子的多种技术是合理的。NCCN小组建议胸壁剂量为46-50 Gy，分23-25次分割。在某些情况下，可根据风险考虑在瘢痕处以每次2 Gy的剂量，总剂量约60 Gy的推量照射方案。

局部淋巴结照射

NCCN指南包括根据淋巴结受累情况对接受乳房肿块切除术和乳房切除术治疗的患者进行局部淋巴结照射的更新建议（见NCCN乳腺癌指南中的放射治疗原则）。

MA. 20和EORTC 22922/10925两项研究分别评价了在乳房肿块切除术或乳房切除术后，在接受全乳照射或胸壁照射的基础上，对内乳淋巴结和上腋窝淋巴结（包括锁骨上区域）进行额外区域淋巴结照射的效果。MA.20研究中区域复发率从单纯乳腺照射的2.7%降至额外淋巴结照射的0.7%。¹⁵⁰远处复发率从17.3%降至13.4%。¹⁵⁰与未接受区域淋巴结照射的患者相比，接受区域淋巴结照射的患者10年时无病生存率从77%改善至82%。¹⁵⁰在EORTC 22922/10925中，中位随访10.9年时，区域放射治疗将区域复发率从4.2%降低至2.7%，并将远处转移率从19.6%降低至15.9%。¹⁵¹

加速部分乳腺照射

已有一些研究报告，在乳腺内病变完全手术切除后使用加速部分乳腺照射（APBI）替代全乳腺照射的结果。专家小组通常将APBI的使用视为研究性的，并鼓励其在高质量、前瞻性临床试验范围内使用。¹⁵²对于不适合试验的患者，ASTRO的建议表明，APBI可能适用于选定的早期乳腺癌患者，并且可能与标准全乳RT治疗相当。¹⁵³≥60岁、不携带已知BRCA1/2突变且为已接受初始手术的单灶I期ER阳性的女性癌症患者可能适合接受APBI。肿瘤应为浸润导管癌或具有良好的组织学，不应伴有广泛的导管内成分或LCIS，切缘应为阴性。建议对瘤床进行近距离放射治疗，每天2次，每次34 Gy，10次分割，或光子外照射治疗，每天2次，每次38.5 Gy，10次分割。其他分割方案正在研究中。研究表明，ASTRO分层指南可能不能充分预测APBI后同侧乳腺肿瘤复发。^{154,155}随访有限，研究正在进行中。

接受术前全身治疗的患者的放射治疗

专家建议，对于接受术前全身化疗的患者，应根据化疗前肿瘤特征和/或病理分期确定的最大分期做出放疗相关决定，无论肿瘤对术前全身治疗的反应如何。



肿块切除术后辅助放射治疗

乳房肿块切除术后，强烈建议对淋巴结阳性疾病行全乳照射±瘤床推量放疗（针对淋巴结阳性患者为1类；针对腋窝淋巴结阴性患者为2a类）。该建议得到了EBCTCG的荟萃分析结果的支持，其结果显示接受全乳照射患者的10年复发风险较未接受者降低(19%vs. 35%；RR 0.52，95%CI 0.48-0.56)。此外，还观察到15年乳腺癌死亡风险显著降低(21%vs. 25%；RR 0.82，95%CI 0.75-0.90)。¹⁰³

肿块切除术后局部淋巴结照射

在MA. 20和EORTC 22922/10925试验中，局部和远处复发的风险降低、无病生存期改善，支持肿块切除术后局部淋巴结照射的重要性。NCCN专家组强烈建议照射锁骨下和锁骨上区域、内乳淋巴结和疑似可疑的任何腋窝床（对于≥4个淋巴结阳性者为1类）。对于腋窝淋巴结阴性的患者，通常不建议对区域淋巴结区进行放疗。

如果肿块切除术后有辅助化疗指征，应在化疗完成后给予放疗。^{156,157}该建议是基于“Upfront-Outback”试验的结果，在该试验中，已接受保乳手术和腋窝清扫的患者随机分组，接受放疗后化疗或化疗后放疗。初步结果显示，中位随访58个月，延迟放疗组局部复发率增加；¹⁵⁷然而，随访135个月时，两组远处或局部复发率无统计学差异。¹⁵⁶

老年人肿块切除术后的放射治疗

在选定的≥70岁女性中，全乳照射作为保乳治疗的组成部分并不总是必要的。在一项针对诊断时年龄≥70岁、临床I期、ER阳性乳腺癌女性患者的研究中，患者随机接受乳房肿块切除术联合全乳放疗或单独乳房肿块切除术，均联合他莫昔芬治疗5年。肿块切除术、放疗和他莫昔芬组的局部区域复发率为1%，肿块切除术加他莫昔芬组为4%。OS、DFS或乳房切除术需求方面无差异。¹⁵⁸该研究中位随访时间为12.6年时更新的分析证实了这些结果。¹⁵⁹在10年时，放疗观察到IBTR统计学显著降低，肿块切除术和他莫昔芬组90%，肿块切除术加放疗和他莫昔芬组98%，无局部区域复发。¹⁵⁹在其他相似设计的研究中也获得了类似的结果。^{160,161}肿瘤控制的差异是否具有临床意义以及患者是否接受乳腺放疗应根据患者与其治疗团队的讨论个体化确定。

NCCN指南允许≥70岁、临床淋巴结阴性、ER阳性、T1期乳腺癌女性接受乳房肿块切除术（需要病理学切缘阴性）联合他莫昔芬或一种芳香化酶抑制剂而不需要乳腺照射。



乳房切除术后辅助放射治疗

淋巴结阳性疾病：随机临床试验表明，在乳房切除术和ALN清扫后ALN阳性的女性中，胸壁和局部淋巴结的放疗使DFS和OS获益。在这些试验中，对同侧胸壁和同侧局部区域淋巴结也进行了照射。

EBCTCG荟萃分析的结果显示，即使给予全身治疗，乳房切除术和腋窝淋巴结清扫后的放疗也可降低1-3个淋巴结阳性女性的复发和乳腺癌死亡率。¹⁵¹基于这些研究，现行指南推荐ALN阳性的女性接受乳房切除术后胸壁照射（第1类）。两项回顾性分析显示，放疗仅对接受了乳房切除术前全身治疗患者（临床III期疾病的患者和有≥4个淋巴结阳性的患者）有益。¹⁶⁸⁻¹⁶⁹

乳房切除术后局部淋巴结照射

丹麦乳腺癌协作组研究的亚组分析支持对接受乳房切除术的患者使用局部淋巴结照射。在这项分析中，对于1-3个ALN阳性的女性，乳房切除术后放射治疗与显著的生存获益相关。此外，基于本研究纳入了接受乳房切除术的患者，来自EORTC 22922/10925试验的数据支持局部RT在该人群中的作用。基于上述数据，NCCN专家组建议对锁骨下和锁骨上区域、内乳淋巴结和腋窝床任何可疑部位进行照射（1类淋巴结大于或等于4个阳性淋巴结；2A类淋巴结为1-3个阳性淋巴结）。

淋巴结阴性疾病：淋巴结阴性肿瘤中预测局部复发率高的特征包括原发性肿瘤>5 cm的或病理切缘阳性。建议对这些患者进行胸壁照射。

¹⁷¹应考虑同侧锁骨上区和同侧内乳淋巴结的放疗，尤其是肿瘤>5 cm或手术切缘阳性的患者。肿瘤≤5 cm，边缘阴性但≤1 mm者，应考虑胸壁照射。

在淋巴结阴性、肿瘤≤5 cm、边缘清晰(≥1 mm)的患者中，通常不推荐乳房切除术后放射治疗。然而，专家组指出，放疗仅考虑用于复发风险较高的患者。一项回顾性分析提示，对于具有高危因素（如切缘接近、肿瘤≥2 cm、绝经前状态和淋巴血管浸润）的淋巴结阴性疾病患者，乳房切除术后放疗在降低复发风险方面有益。¹⁷²另一项研究显示，肿瘤≤5 cm的淋巴结阴性三阴性乳腺癌女性患者局部复发风险增加¹⁷³。



乳房重建

任何接受乳腺癌手术治疗的女性都可选择乳房重建。因此，应对所有接受乳腺癌治疗的女性进行适应其个体临床情况的乳房重建普及，并提供咨询重建整形外科医生的机会。乳房再造不应干扰适当的手术治疗。否则可能会增加总体和癌症相关死亡的风险，尤其是在晚期疾病患者中。¹⁷⁴应在合理的时间范围内与重建外科医生进行协调咨询和实施手术治疗。

NCCN乳腺癌指南在术后乳房重建原则下总结了这些患者的几种重建方法。

关于重建类型的决策包括患者医院、体型、吸烟史、合并症、放疗计划以及乳房重建团队的专业知识和经验。吸烟和肥胖会增加所有类型乳房重建（无论是使用假体还是皮瓣）的并发症风险。因此，NCCN专家组认为吸烟和肥胖是乳房重建的相对禁忌症。应告知患者，吸烟和肥胖会使伤口愈合并发症和部分或完全皮坏死败的发生率增加。

重建是一种可选手术，不会影响复发或死亡的概率，但与许多患者生活质量的改善相关。有时需要行对侧乳房手术（即乳房缩小术、假体植入），以实现同侧再造乳房与对侧乳房之间的最佳对称性。

乳房切除术后乳房再造

乳房切除术会导致母乳喂养时乳房丧失、乳房和乳头乳晕复合体(NAC)皮肤感觉的丧失以及乳腺美观、身体形象和心理方面的丧失。通过进行乳房重建±NAC重建，可部分弥补乳房外观、身体形象和心理方面的却是。

应向接受乳房切除术的女性提供关于乳房重建的选择和时机方面的咨询。

在乳房重建决策中必须考虑许多因素。有几种不同类型的乳房再造，包括使用植入体、自体组织或两者相结合。¹⁸⁰⁻¹⁸²使用植入体进行的再造可以通过立即植入永久性胸大肌下植入体，也可以先植入胸大肌下扩张器，然后通过拉伸胸大肌和覆盖皮肤逐渐扩张植入体包膜，最后用永久性植入体替换扩张器。目前，有多种植入体可用，其内容物包括生理盐水、硅凝胶或生理盐水和硅凝胶组合，植入体的外膜为固态硅胶。

自体组织重建方法是联合使用来自各种供区（即腹部、臀部、背部）的脂肪、肌肉、皮肤和脉管系统，连同原始血供（带蒂皮瓣），或者以微血管吻合方式将胸壁/胸部供血的游离皮瓣转移至胸壁。¹⁸³有数种使用自体组织的重建方式，包括横行腹直肌皮瓣、背阔肌皮瓣和臀大肌肌皮瓣重建。



复合重建技术将植入物与自体组织重建结合使用，以提供合适的体积和对称性。有基础糖尿病或吸烟的患者在自体组织乳腺癌再造后并发症的发生率增加，推测是由于基础微血管疾病。

重建可以在乳房切除术时进行，称为“即刻乳房重建”，也可以在乳房切除的同一麻醉过程中或者延迟至术后任意时间进行，称为“延迟乳房重建”。在许多情况下，乳房重建需要分阶段进行多次手术，例如用于改善对称性的对侧乳房手术、涉及乳房和/或供区的翻修手术，和/或乳头和乳晕再造和纹身色素沉着。

乳房切除术后放疗计划可能会影响与乳房重建相关的决策，因为假体辐照后其包膜挛缩的风险显著增加。此外，当在即刻乳房重建中使用自体组织时，乳房切除术后照射可能对乳房外观产生负面影响，当使用自体组织或乳房植入体进行即刻重建时，可能干扰对靶区的照射。然而，一些研究没有发现放疗后重建手术的外观受到显著影响。¹⁸⁶关于接受放疗的患者乳房重建的最佳方法，专家组之间尚存在争议。虽然一些有经验的乳腺癌团队采用了即刻组织重建后放疗的方案，但由于报告的重建外观损失，通常首选放疗后自体组织重建（2B类）。当计划对需要放疗的乳房切除术后患者进行植入体再造时，NCCN专家组倾向于分阶段进行，即在即刻植入组织扩

张器，再植入假体。需要术后放疗的患者立即植入假体会增加包膜挛缩、错位、美观效果差和假体暴露的发生率。可在放疗前或放疗完成后进行手术，将组织扩张器换成永久性植入物。

对于之前接受过放疗的患者，使用组织扩张器/植入体是相对禁忌症。¹⁸⁷受照射皮肤的组织重症可导致假体包膜挛缩、错位、外观不良、植入体暴露和重建失败的风险显著增加。如果患者之前接受过乳房放射治疗，自体组织重建是乳房重建的首选方法。

保留皮肤的乳房切除术

保留皮肤的乳房切除术适用于某些患者，需要切除NAC在内的乳房实质，同时保留绝大部分原有的乳房包被皮肤，之后用自体组织、假体或自体组织与植入体相结合的方式进行再造。涉及保留NAC处皮肤的保留皮肤的乳房切除术已成为越来越受到关注的主题。该手术的可能优势包括乳房切除术后乳房外观、身体形象和乳头感觉的改善，但该手术对这些生活质量问题的影响尚未得到充分研究。¹⁹⁰⁻¹⁹²短期随访的有限手术系列数据表明，在选定患者中进行保留NAC的乳房切除术，隐匿性NAC乳腺癌受累发生率和局部疾病复发率较低。^{191,193,194}可能是由对于经验丰富的多学科团队，经过仔细选择的患者可以选择保留NAC的手术。根据NCCN专家组建议，当考虑NAC保留手术时，必须评估乳头边缘。



回顾性数据支持保留NAC的手术用于乳头受累率低和局部复发率低的乳腺癌患者：早期、生物学类型良好（即诺丁汉1级或2级、淋巴结阴性、HER2阴性、无淋巴血管浸润），以及位于乳腺外周（距离乳头 > 2 cm）的浸润性癌和/或DCIS。^{195,196} 保留乳头的禁忌症包括存在乳头受累的证据，如Paget病或与恶性肿瘤相关的其他乳头溢液和/或提示乳头和乳晕下组织恶性受累的影像学结果等。几项前瞻性试验正在进行中，以评价癌症背景下保留NAC的乳房切除术，并鼓励患者入组此类试验。

保留皮肤的乳房切除术的优点包括美容效果得到改善，缩小乳房切除术瘢痕，并使乳房形状更自然，特别是在使用自体组织重建时¹⁹⁷，并且能够进行即刻重建。尽管尚未进行随机研究，但多项回顾性研究的结果表明，与接受非保留皮肤手术的患者相比，接受保留皮肤乳房切除术的患者的局部复发风险并未增加。但是，在确定适合保留皮肤的手术患者时，几乎肯定存在强烈的选择偏倚。¹⁹⁸⁻²⁰² 如果患者需要，NAC的重建也可以延迟进行。再造的乳头没有感觉。

根据NCCN专家小组，保留皮肤的乳房切除术应由经验丰富的乳房外科团队进行，该团队以协调、多学科的方式工作，如指导选择保留皮肤的乳房切除术患者，确定重建手术与辅助治疗的最佳顺序，以及通过手术实现适当的手术切缘。对于接受保留皮肤的乳房切除术患者，仍应按照与标准乳房切除术相同的选择标准进行乳房切除术后放疗。

乳房肿瘤切除术后乳房再造

接受或已接受乳房肿块切除术的女性也面临乳房重建相关的问题，特别是在手术缺损较大和/或预期外观不满意的情况下。应在术前对肿块切除术后可能的美容效果进行评价。在切除本身可能产生不可接受的美容效果的情况下，保乳整形技术可以扩大保乳手术方案的适用范围。²⁰³ 肿瘤外科不断发展的领域包括与大型乳房部分切除术联合使用的“体积易位”技术。²⁰⁴ 肿瘤整形性体积易位术结合了切除大片区域的乳腺组织（通常根据乳腺癌所在的乳腺节段设计）和“乳房固定术”技术，后者将剩余的乳腺组织在乳房包膜内重新分配以填充手术产生的缺损，从而避免产生明显的乳房畸形。体积易位技术通常由进行肿瘤切除的外科医生在行保乳肿块切除术的同进行。^{204,205}

肿瘤体积易位技术的优点是允许切除较大的乳腺组织区域，从而实现癌周更宽的手术切缘，同时比标准乳腺切除术能更好地保留乳腺的自然形态和外观。²⁰⁶

肿瘤整形性体积易位技术的局限性在于，治疗中心之间缺乏标准化、在美国少数地区开展，如果病理切缘为阳性，进一步行保乳尝试被认为是不切实际或不现实的，可能需改行乳房切除术。但是，专家组的共识是，对



于可能存在外观上不满意的手术缺损的女性，在手术前应考虑这些问题，对于接受乳房肿块切除术并对治疗后的外观结局不满意的女性，应咨询整形外科医生，以修复由此产生的乳房缺损。应告知患者切缘阳性和二次手术的可能性，可能包括再次节段性切除，或可能需要伴或不伴乳头缺失的乳房切除术。肿瘤整形术可与对侧健侧乳房的手术相结合，以尽量减少远期的不对称性。

最后，关于乳房重建的决策应着力于肿瘤的治疗，并且这种治疗不应受到影响。

Discussion
update in
progress



全身治疗（术前和辅助治疗）

全身治疗选择

化疗：许多化疗方案在术前均有效。根据NCCN专家组的建议，可在术前考虑辅助治疗中推荐的方案。在这两种情况下，基本目的仍然相同：根除或控制未发现的远处转移。

内分泌治疗：对HR阳性的肿瘤患者，可予以单纯新辅助内分泌治疗。根据NCCN专家组的意见，内分泌治疗选择包括芳香化酶抑制剂（对绝经前女性进行卵巢抑制）或他莫昔芬。绝经后女性首选的内分泌治疗选择是芳香化酶抑制剂。

HER2靶向治疗：对于HER2阳性乳腺癌患者的术前全身治疗，推荐采用化疗和基于曲妥珠单抗的治疗。在术前治疗中，与化疗联合一种抗HER2药物相比，化疗联合双重抗HER2阻断剂（曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗）²¹⁵可显著提高病理学缓解率（pCR率）。在Neosphere试验中，术前在曲妥珠单抗和多西他赛基础上加用帕妥珠单抗导致乳腺pCR显著增加（增加16.8%；95%CI，3.5-30.1；P = .0141），有统计学意义。²¹⁸在TRYPHAENA试验中，可手术、局部晚期或炎性HER2阳性乳腺癌患者术前给予帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合标准化疗（含或不含蒽环类药物），结果显示所有治疗组的pCR率范围为57%-66%。²¹⁹所有治疗组中左心室射血分数的平均变化相似。²¹⁹NCCN专家组支持FDA批准的适应症，即含帕妥珠单抗的方案可在术前用于≥T2，或≥N1，HER2阳性，早期乳腺癌患者。

术前全身治疗

术前全身治疗原则

NCCN专家组在题为“术前化疗原则”的新章节中概述了术前全身治疗的基本原理、适当的患者选择和缓解评估。

术前化疗的依据

随机临床试验发现，在术前或术后给予全身化疗时的远期疗效无明显差异。历史上，给予术前全身治疗的主要优势是改善手术结局。术前全身治疗可使不可手术的肿瘤得以切除，也可使希望保留乳房的可手术乳腺癌患者降期。

²²²大型临床试验和回顾性分析的结果表明，术前全身治疗可提高乳房保留率。^{221,223}为了提高保乳成功率，临床医生需要仔细考虑乳房内病变的范围和推荐的术前全身治疗达到充分肿瘤缓解的可能性。

此外，使用术前全身治疗可根据治疗反应提供重要的预后信息。新辅助治疗获得病理学完全缓解(pCR)与早期乳腺癌的良好无病生存期和OS相关。早期乳腺癌患者的病理缓解与远期预后之间的相关性在三阴性乳腺癌中最明显，HER2阳性患者较少，激素受体阳性患者最少。²²⁴⁻²²⁶

术前全身治疗的其他受益包括为进行适当的基因检测和计划乳房切除术患者的乳房重建留出时间。对于标准术前全身治疗后有显著残留病变的患者，它可能



提供一个机会来确定适合新辅助治疗临床试验的候选者。迄今为止，尚未显示因标准术前化疗疗效不佳而调整治疗方案能改善预后。此外，术前全身治疗也作为一个极好的研究平台，通过在全身治疗前和治疗期间提供肿瘤标本和血液样本来测试新型治疗和预测性生物标志物。

术前治疗患者的选择

并非所有患者都适合接受术前全身治疗。根据NCCN专家组的建议，在不能手术的乳腺肿瘤患者中，术前全身治疗适用于局部晚期或不能手术的乳腺癌女性，包括炎性乳腺癌患者，N2和N3区域淋巴结病变患者以及T4肿瘤患者。对于明确适合辅助化疗的可手术乳腺癌患者，如果患者希望接受保乳手术，但由于肿瘤相对于乳房的大小而无法进行手术，则可考虑术前全身治疗，希望这将有助于在最终切除时获得干净的手术切缘。如果患者的乳腺癌亚型与高缓解可能性相关，则可手术肿瘤患者也可接受术前全身治疗。当术前全身治疗用于提高成功保留乳房的可能性时，手术计划应考虑到并非总是能获得干净手术切缘的可能性，可能需要随访性的乳房切除术±乳房重建。在保乳手术的基础上增加肿瘤整形性乳房缩小技术或对侧乳房对称性调整手术，以达到最佳的美容效果，这一考虑很重要。

NCCN小组警告，术前全身治疗不适用于某些患者。术前全身治疗不适用于以下患者：无法确定浸润性病变范围的广泛原位疾病患者；肿瘤的范

围界定不清的患者；或肿瘤不可触及或临床上不可评估的患者。使用术前治疗的决定由多学科团队在协调和合作的背景下做出。

术前化疗期间的缓解评估

NCCN专家小组建议，在术前全身治疗实施期间，应通过临床检查常规评估肿瘤缓解情况。可手术的乳腺癌患者在接受术前全身治疗时出现疾病进展，应及时进行手术。术前全身治疗期间不应进行影像学常规检查，但如果怀疑肿瘤进展，可考虑进行，由多学科团队决定手术前影像学检查。



辅助全身治疗

手术治疗后，应考虑辅助全身治疗。针对早期乳腺癌患者，应给予全身辅助治疗以降低癌症复发风险。通常根据个体复发风险和对特定治疗的预测敏感性（如ER/PR和HER2状态）作出决定。使用全身辅助治疗的决定需要考虑并权衡单纯局部治疗的复发风险、应用辅助治疗的获益程度、治疗的毒性反应和合并症。决策过程需要医疗团队和患者之间的合作。

全身辅助治疗的分层

NCCN指南根据乳腺癌患者的HR状态和HER2表达对其进行分层。然后根据基于解剖和病理特征（即肿瘤分级、肿瘤大小、ALN状态、血管淋巴浸润）的疾病复发风险对患者进一步分层。

评估复发或死亡的风险和全身治疗的获益

几种预后因素可预测乳腺癌未来的复发或死亡。最强的预后因素是患者年龄、合并症、肿瘤大小、肿瘤分级、受累ALN数量和可能的肿瘤HER2状态。

已经发表了估计复发率的治疗流程²²⁷和经验证的基于计算机的模型（辅助！在线；www.adjuvantonline.com）可用于评估合并除肿瘤HER2状态以外所有上述预后因素的10年DFS和OS。这些工具有助于临床医生客观地评估单纯局部治疗的结果，也有助于估计全身辅助内分泌治疗和化疗预期的绝对获益。临床医生和患者在关于全身辅助治疗的毒性反应和获益等问题的共同决策中，可能使用这些估计值。²³⁰

激素受体阳性、HER2阴性肿瘤的辅助全身治疗

HR阳性、HER2阴性肿瘤的女性，接受辅助内分泌治疗可以降低复发风险，尽管接受了辅助内分泌治疗，但仍被认为具有远处复发高风险的女性，需要接受辅助化疗。对于临床复发风险较低的患者（如非常小、低分级、淋巴淋巴阴性），内分泌治疗加用辅助化疗的获益增加程度相对较小。²³¹ HR阳性、HER2阴性肿瘤患者是否给予辅助化疗取决于许多因素，包括淋巴结状态、大小、分级、淋巴血管浸润、年龄、合并症和/或使用多基因检测的基因表达谱检测结果。

多基因检测

几种市售基于基因的测定可通过预测远处复发、局部复发或生存期来确定预后。其中，只有21基因检测(Oncotype Dx)已被临床验证可用于预测加用辅助化疗对进一步降低复发风险的益处。

21基因检测(Oncotype Dx)用于淋巴结阴性、HR阳性、HER2阴性疾病：21基因复发评分(RS)是最有效的多基因检测方法之一。RS通过预测局部区域和远处复发，有助于确定仅接受内分泌治疗的HR阳性、HER2阴性肿瘤女性患者的预后。²³²⁻²³⁴该检测方法也已被验证可预测在辅助内分泌治疗的基础上加用辅助化疗对HR阳性、HER2阴性、淋巴结阴性乳腺癌女性患者。²³⁵⁻²³⁷



在RS介于0-10之间的T1b/c和T2、淋巴结阴性、HR阳性、HER2阴性肿瘤患者，远处复发的风险较低，且这些患者在内分泌治疗基础上加用辅助化疗后无更多获益。^{236,238} 另一方面，淋巴结阴性的患者，高RS(≥ 31)的HR阳性、HER2阴性癌症具有较高的远处复发风险，前瞻性研究的二次分析证明了辅助化疗的明确获益。^{236,238}

对于中间RS(11-25)者，最近报道的TAILORx试验，针对淋巴结阴性、HR阳性、HER-2阴性的绝经后乳腺癌女性患者(n = 6711)，其结果显示与单纯内分泌治疗相比，接受辅助化疗后内分泌治疗者9年无病生存率相似。然而，在亚组分析中，50岁或以下女性 RS 16-25在内分泌治疗的基础上加用辅助化疗，远处复发率明显降低。²³⁸ TAILORx与NSABP的低、中和高RS临界值不同。NSABP-B20是第一个验证21基因检测作为预后和预测工具的试验，并确定了预测淋巴结阴性、HR阳性乳腺癌患者化疗获益的幅度的RS临界值。⁷

21基因检测淋巴结(Oncotype Dx)用于淋巴结阴性、HR阳性、HER-2阴性疾病：西德计划B 研究发现，针对淋巴结阳性、HR阳性、HER2阴性、RS ≤ 11 的女性肿瘤患者 (n = 110)，单纯内分泌治疗的5年无病生存率为94.4%。²³⁹ 对HR阳性、HER2阴性、淋巴结阳性女性肿瘤患者的前瞻性注册研究的二次分析显示，接受单纯内分泌治疗、RS < 18患者的5年远处复发转移风险为2.7%。²⁴⁰ 这些结果表明，在淋巴结病变有限（1-3个阳性淋巴结）和RS较低的患者中，化疗的绝对获益可能非常小。^{240,241}

如果RS较高(≥ 31)，则淋巴结阳性、HR阳性、HER2阴性肿瘤患者从辅助化疗中有明确获益。对SWOG 8814试验中HR阳性、淋巴结阳性女性肿瘤患者的次要分析中，高RS(≥ 31)可预测化疗获益。本研究将淋巴结阳性、HR阳性绝经后女性(n = 367)随机接受他莫昔芬单药内分泌治疗或CAF后他莫昔芬化疗，并评估乳腺癌标本。²³⁵ 与他莫昔芬单药治疗相比，高RS(≥ 31)女性接受CAF治疗可改善10年DFS(55%vs. 43%; HR 0.59, 95%CI 0.35-1.01)和OS (73%vs. 54%; HR 0.56, 95%CI 0.31-1.02)。²³⁵

化疗对淋巴结受累有限和RS < 25的患者的绝对获益仍有待确定。正在进行的西南肿瘤协作组(SWOG)S1007 RxPONDER试验中，²⁴²将1-3个淋巴结阳性、HR阳性、HER2阴性乳腺癌且RS ≤ 25 的女性被分配到标准内分泌治疗±辅助化疗组。预期本试验的结果将确定化疗在该组患者中的获益（如果有）。

70基因检测(MammaPrint): 随机MINDACT试验²⁴³的结果表明，70基因检测可以确定尽管具有高风险临床特征（基于肿瘤大小、分级、淋巴结状态）但远处复发可能性较低的患者亚组。在本试验中，79%的患者为淋巴结阴性疾病，21%的患者为1-3个淋巴结阳性，对所有患者按照临床标准进行风险评估（使用Adjuvant! Online），并通过70基因检测进行基因组风险评估。



根据临床标准和基因组检测结果，低风险疾病患者未接受辅助化疗，而根据两项评估归类为高风险的患者接受化疗。根据临床结果或基因组结果，将结果不一致（即高临床风险/低基因组风险或低临床风险/高基因组风险）的患者随机分配至化疗组或无化疗组。研究的主要结果得到了证实，在高临床风险/低基因组风险的患者中，未接受辅助化疗患者的5年无远处转移生存率为94.7%（95%CI，92.5至96.2）。²⁴³

在意向治疗人群中，通过70基因检测，具有高临床风险/低基因组风险的患者中，接受化疗的患者的5年无远处转移生存率为95.9%（95%CI，94.0-97.2），而未接受化疗的患者为94.4%（95%CI，92.3-95.9）（化疗vs.无化疗，远处转移或死亡的校正HR 0.78；95%CI，0.50-1.21）。²⁴³在低临床风险/高基因组风险的患者中，化疗组和未化疗的5年无远处转移的生存率分别为95.8%（95%CI，92.9-97.6%）和95.0%（95%CI，91.8至97.0%）（远处转移或死亡的校正HR，1.17；95%CI，0.59至2.28）。这些数据表明，70基因检测的结果并不能为低临床风险患者化疗建议提供证据。²⁴³

在按淋巴结状态进行的亚组分析中，在具有高临床风险/低基因组风险的淋巴结阴性患者中，接受辅助化疗者5年无远处转移生存率为95.7%（95%CI，93.0~97.4），而未接受化疗者为93.2%（95%CI，90.1~95.4）。²⁴³ 1-3个淋巴结阳性的患者中，接受辅助化疗者和未接受辅助化疗者无远处转移生存率分别为96.3%（95%CI，93.1-98.1）和95.6%（95%CI，92.7~97.4）。²⁴³这些数据表明，辅助化疗对高临床风险/低基因组风险患者的额外获益可能较小。

50基因检测(PAM50)：50基因检测(PAM-50)复发风险(ROR)评分将HR阳性疾病患者分为高、中和低风险组。几项研究已经证明了ROR评分在估计疾病复发风险中的预后价值。²⁴⁴⁻²⁴⁶

在一项来自丹麦乳腺癌协作组数据库的研究中，淋巴结阴性肿瘤和低ROR的患者远处复发风险为5.0%（95%CI，2.9%-8.0%），而高ROR的肿瘤远处复发风险为17.8%（95%CI，14.0%-22.0%）。²⁴⁵基于这些分析，与肿瘤大小无关，对于T1和T2、HR阳性、HER2阴性、淋巴结阴性肿瘤患者，ROR评分在低范围者可以与T1a-T1b、N0、M0肿瘤纳入相同的预后类别。²⁴⁵

在1-3个淋巴结阳性、HR阳性、HER2阴性疾病且复发风险评分较低的患者中，单纯内分泌治疗10年时远处复发风险小于3.5%。²⁴⁵在TransATAC研究中，相似组在10年时未观察到远处复发。²⁴⁶

12-基因检测(EndoPredict)：该检测利用12-基因计算预后评分。该检测似乎可用于识别无辅助化疗时复发风险极低的ER阳性、HER2阴性肿瘤患者亚组，并有助于识别晚期复发风险较低的患者。²⁴⁷基于两项奥地利乳腺癌研究组试验ABCSG-6和ABCSG-8的结果，通过12基因检测具有低风险评分的HR阳性、HER-2阴性和淋巴结阴性疾病患者在10年时的远处复发风险为4%。²⁴⁷发现12基因检测中风险评分的预后价值独立于常规临床病理因素。对于T1和T2，HR阳性，HER2阴性和淋巴结阴性肿瘤患者，无论肿瘤大小，12基因低风险评分者与T1a-T1b、N0、M0归为相同的预后类别。

在TransATAC研究中，低风险组中1-3个淋巴结阳性的患者在10年时远处复发的风险为5.6%，²⁴⁶表明化疗对这些女性的获益有限。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

乳腺癌指数：乳腺癌指数(BCI)是HOXB13与IL17BR表达比值（H:I比值）和分子分级指数(MGI)两种特征的组合。与临床预后因素（例如，年龄、肿瘤大小、肿瘤分级和淋巴结状态）相比，H:I比值在他莫昔芬单药辅助治疗中具有预后作用。确定H:I结合MGI可有助于其他预后判断，促成BCI分析。²⁴⁸在ATAC试验的二次分析中，BCI是淋巴结阴性乳腺癌早期（0-5年）和晚期（5-10年）远处复发的预后因素。对于T1和T2、HR阳性、HER2阴性和淋巴结阴性肿瘤患者，无论T大小，低风险范围的BCI将肿瘤归入与T1a-T1b、N0、M0相同的预后类别。关于BCI在HR阳性、HER2阴性和淋巴结阳性乳腺癌中作用的数据有限。

NCCN多基因检测的使用建议：考虑多基因检测预测辅助全身化疗获益，以及通过预测远处复发风险确定预后，NCCN专家组基于风险评分和淋巴结状态总结了其治疗的影响。专家组注意到，多基因检测提供了预后和治疗预测信息，可补充TNM和生物标志物信息。

多基因检测在腋窝淋巴结阴性、HR阳性、HER2阴性肿瘤中的应用
不累及淋巴结的小肿瘤（最大直径达0.5 cm）预后良好，因此不推荐辅助化疗。根据NCCN专家组的建议，在这组患者中可考虑辅助内分泌治疗，以降低第二次发生对侧乳腺癌的风险，同时在降低局部/区域和远处复发风险方面有较小获益。（2B类）。

对于直径大于0.5 cm且无淋巴结受累（淋巴结阴性）的浸润性导管或小叶肿瘤患者，NCCN专家组强烈建议考虑21基因RT-PCR检测，以帮助评估复发的可能性和从化疗中获益的情况（1类）。专家组注意到，在TAILORx研究的探索性分析中，对21基因RS为16-25的≤50岁的女性可考虑辅助化疗²³⁸。此外，组织学分级较低的T1b肿瘤患者应考虑内分泌单药治疗，因为TAILORx研究²³⁸未纳入此类肿瘤患者。

专家指出，可以考虑使用其他预后性多基因检测帮助评估复发风险，但这些检测尚未被验证是否可预测全身化疗的获益。此外，在其他检测试剂盒中，基于前瞻性MINDACT²⁴³试验的结果，专家组已将70基因检测列为1类选择，该试验证明70基因检测能识别临床风险较高但基因组风险良好的人群，这些患者可不必化疗而无不利影响。MINDACT试验中的高临床风险1级肿瘤定义为> 3 cm N0或T2N1，2级肿瘤定义为T2N0-1，3级肿瘤定义为T1c-2N0-1。

此外，考虑到在不一致的低临床风险/高基因组风险组中，联合或不联合化疗的结局没有差异，MINDACT研究表明，70基因检测对于指导该亚组患者的全身化疗决策没有用处。

由于不同检测的结果可能不一致，并且这些检测尚未进行头对头前瞻性比较，因此临床医生应仅为特定患者和肿瘤订购一种可用的检测方法。



多基因检测在腋窝淋巴结阳性、HR阳性、HER2阴性肿瘤中的应用

对于有 ≥ 4 个淋巴结受累的患者，专家组建议在内分泌治疗后进行全身辅助化疗（1类）。

受累淋巴结少于4个或pN1mi和腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm的患者，除内分泌治疗外，最常予以化疗。专家组建议，辅助化疗的临床决策应基于临床风险分层的要素，如临床特征、肿瘤分期、病理学和合并症。如果患者不适合化疗，专家组建议仅进行辅助内分泌治疗（2A类）。

对于根据临床特征、肿瘤分期和病理学为全身辅助化疗候选者的患者，专家组建议考虑进行多基因检测以评估预后，并辅助制定治疗方案。专家组注意到在N1mi和N1肿瘤患者中，尚未证实多基因检测可以预测辅助化疗的获益，但具有预后意义，可用于识别辅助内分泌治疗加用辅助化疗中获益很少或没有绝对获益的低风险患者。虽然前瞻性SWOG 8814试验的二次分析显示，对于有1-3个同侧腋窝淋巴结受累和低RS的女性，化疗没有获益，但对于21基因检测的高RS(≥ 31)患者，加用辅助化疗有获益，²³⁵此时，对于HR阳性、HER2阴性、1-3个淋巴结阳性肿瘤患者，停止化疗的最佳RS临界值（ < 11 vs < 18 ）仍未知。RxPONDER试验²⁴²的结果将有望确定化疗的获益（如果有）。

在MINDACT试验中，通过70基因检测，在临床复发风险高但风险低的1-3个淋巴结阳性的患者中，接受辅助化疗加辅助内分泌治疗的患者与接受单纯辅助内分泌治疗的患者的生存率相似，提示在该组中可以省略化疗。其他多基因检测尚未被证实可预测化疗的获益。

对于根据临床特征、肿瘤分期和病理学为全身辅助化疗候选者的患者，如果多基因检测不可用，专家组建议先进行全身辅助化疗，然后进行内分泌治疗（1类）。

辅助内分泌治疗

NCCN指南要求测定所有原发性浸润性乳腺癌中ER和PR的含量。²⁵¹ ER或PR阳性的浸润性乳腺癌患者应考虑辅助内分泌治疗，无论患者年龄、淋巴结状态或是否给予辅助化疗。²⁵²部分研究表明，HER2阳性乳腺癌可能对一些内分泌治疗不太敏感，尽管其他研究未能证实这一发现。²⁵³⁻²⁶¹对ATAC试验收集的肿瘤蜡块的回顾性分析表明，无论内分泌治疗类型如何，HER2扩增是相对内分泌抵抗的标志物。²⁶²然而，鉴于现有内分泌治疗的良好毒性特征，专家组建议大多数HR阳性乳腺癌女性使用辅助内分泌治疗，无论绝经状态、年龄或肿瘤的HER2状态如何。



他莫昔芬：对于绝经前和绝经后妇女，最明确的辅助内分泌治疗是他莫昔芬。在ER阳性乳腺癌女性中，无论是否使用化疗、患者年龄、绝经状态或ALN状态，他莫昔芬辅助治疗均可使年复发几率降低39%，年死亡几率降低31%。在同时接受他莫昔芬和化疗的患者中，应首先给予化疗，然后序贯给予他莫昔芬。²⁶³前瞻性随机试验证明，他莫昔芬5年比他莫昔芬1~2年更有效。^{264,265}

ATLAS试验将绝经前和绝经后妇女随机分配至他莫昔芬治疗5年或10年（扩展治疗）。对6846例ER阳性疾病女性患者的结局分析表明，通过将辅助治疗延长至10年，复发风险和乳腺癌相关死亡率降低。²⁶⁶接受他莫昔芬治疗的女性在5年至14年期间的复发风险为21.4%，而对照组为25.1%（绝对复发减少3.7%）。接受他莫昔芬治疗10年的患者进展风险降低更明显，可能是由于“残留效应”。他莫昔芬治疗5~9年期间复发风险降低0.90(95%CI, 0.79-1.02)，治疗10年后降低0.75(0.62-0.90)。对侧乳腺癌的发生率也有所下降。此外，完成他莫昔芬治疗10年后，死亡率也明显降低。关于毒性，他莫昔芬治疗10年后，在ATLAS试验中所有女性最严重的不良反应是子宫内膜癌和肺栓塞的风险增加。²⁶⁶ aTTom试验的结果证实了ATLAS试验的结论，他莫昔芬治疗10年与5年相比，乳腺癌复发和死亡显著减少。²⁶⁷

在诊断为绝经前的女性患者中，NCCN专家组建议他莫昔芬治疗±卵巢抑制/切除。卵巢切除可通过卵巢切除术或卵巢照射来完成。卵巢抑制利用促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂，从而抑制促黄体激素(LH)和垂体释放促卵泡激素(FSH)，并减少卵巢雌激素的产生。美国现有的LHRH激动剂包括戈舍瑞林和亮丙瑞林，每月或每3个月给药一次。

EBCTCG对早期乳腺癌接受单纯卵巢切除或抑制与无额外全身辅助治疗的随机研究进行了荟萃分析。卵巢抑制与无辅助治疗比较分析显示复发(HR 0.72; 95%CI, 0.49-1.04)或死亡(HR 0.82; 95%CI, 0.47-1.43)无显著降低。此外，他莫昔芬、化疗或两者同时使用抑制卵巢的数据显示复发或死亡无显著减少。

在绝经前女性中开展的单纯卵巢切除或抑制对比单独CMF（环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶）化疗的研究证明，在HR阳性肿瘤患者中具有相似的抗肿瘤疗效，在HR阴性肿瘤患者中，CMF的疗效更优。还有研究提示，在较年轻的绝经前组中，卵巢抑制/切除的获益可能更大。研究显示，绝经前接受卵巢切除/抑制联合他莫昔芬与单用化疗相比，复发率或生存率无差异。²⁷⁷⁻²⁷⁹



在HR阳性、淋巴结阳性、绝经前乳腺癌女性患者的大型组间研究中，对辅助CAF（环磷酰胺/多柔比星/5-氟尿嘧啶）化疗、CAF联合戈舍瑞林卵巢抑制(CAF-Z)、CAF-Z加他莫昔芬(CAF-ZT)进行了比较。²⁶⁹结果表明，CAF和CAF-Z相比，在复发时间或总生存期方面没有改善。 $P < 0.01$ ），但与CAF-ZT相比，CAF-Z的OS无显著差异（HR，0.91；95%CI，0.71-1.15； $P = .21$ ）。本研究不包括CAF加他莫昔芬组，因此无法评估戈舍瑞林对CAF-ZT组复发时间改善的贡献。EBCTCG还对加用卵巢抑制/切除进行了荟萃分析。²⁷⁷结果发现，在40岁以下或40-49岁的女性中，在化疗的基础上加用卵巢抑制或切除，年复发率或死亡率无统计学显著降低。

在两项随机试验（TEXT和SOFT）中，HR阳性的绝经前早期乳腺癌女性被分配接受依西美坦加卵巢抑制或他莫昔芬加卵巢抑制治疗5年。²⁸⁰通过使用促性腺激素释放激素激动剂曲普瑞林、卵巢切除术或卵巢照射实现对卵巢雌激素生成的抑制。依西美坦加卵巢抑制组的DFS为92.8%，而他莫昔芬加卵巢抑制组为88.8%（复发HR，0.66；95%CI，0.55-0.80； $P < 0.001$ ）。OS在两组之间没有显著差异（依西美坦加卵巢抑制组死亡的HR，1.14；95%CI，0.86-1.51； $P = 0.37$ ）。在SOFT试验中，²⁸¹激素受体阳性的绝经前女性乳腺癌患者随机接受他莫昔芬单药、他莫昔芬加卵巢抑制或依西美坦加卵巢抑制治疗5年。在主要分析中，他莫昔芬加卵巢抑制治疗的DFS

并不优于他莫昔芬单药治疗。中位随访67个月后，他莫昔芬-卵巢抑制组5年DFS率为86.6%，他莫昔芬单药组为84.7%（HR 0.83;95%CI,0.66-1.04; $P = 0.10$ ）。282 在亚组分析中，既往接受过化疗的高复发风险女性在卵巢抑制后转归改善。他莫昔芬单药治疗组、他莫昔芬联合卵巢抑制组、依西美坦联合卵巢抑制组的5年无病率分别为78%、82.5%和85.7%。在既往未接受化疗的女性亚组中，未观察到卵巢抑制有意义的获益，因为接受他莫昔芬单药治疗的女性保持5年无病生存率为95%。281这些试验的OS数据仍有待确定，因为在内分泌敏感性疾病背景下，总体随访时间相对较短。

基于SOFT和TEXT试验的结果，NCCN专家组已将卵巢抑制加芳香化酶抑制剂治疗5年作为激素受体阳性乳腺癌且复发风险较高（例如年轻、高级别肿瘤、淋巴结受累）的绝经前女性的辅助内分泌治疗选择。

芳香化酶抑制剂：已有数项研究对芳香化酶抑制剂治疗绝经后早期乳腺癌女性患者进行了评价。这些研究使用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，或作为他莫昔芬治疗4.5-6年后的扩展治疗。芳香化酶抑制剂对卵巢功能正常的妇女无效，不应用于因治疗诱导的闭经而无法可靠地评估卵巢功能的女性。



两项前瞻性、随机、临床试验的结果提供了证据，与他莫昔芬作为唯一内分泌治疗药物相比，接受他莫昔芬初始内分泌治疗后序贯阿那曲唑治疗

(HR, 0.53; 95%CI, 0.28–0.99; $P = .045$) 或依西美坦 (HR, 0.83; 95%CI, 0.69–1.00; $P = 0.05$ [排除ER阴性疾病患者]) 的早期乳腺癌患者均有OS获益。

此外，NCIC-CTG MA-17试验证明，对于ALN阳性（但非淋巴结阴性）、ER阳性乳腺癌女性患者，与安慰剂相比，来曲唑延长治疗具有生存优势。

然而，接受芳香化酶抑制剂初始辅助治疗的患者与一线他莫昔芬相比，未报告有生存差异。他莫昔芬和芳香化酶抑制剂具有不同的副作用特征。两者都会导致潮热和盗汗，并可能引起阴道干燥。芳香化酶抑制剂更常与肌肉骨骼症状、骨质疏松和骨折发生率增加相关，而他莫昔芬与子宫癌和深静脉血栓形成风险增加相关。

两项研究对他莫昔芬或芳香化酶抑制剂的初始辅助内分泌治疗进行了评估。ATAC试验证明，在绝经后HR阳性乳腺癌女性患者的辅助内分泌治疗中，阿那曲唑优于他莫昔芬或他莫昔芬与阿那曲唑联合用药。^{288,289} ATAC试验共入组了5216例绝经后HR阳性早期乳腺癌女性患者，中位随访100个月，结果显示，与他莫昔芬相比，阿那曲唑的复发率较少 (DFS HR, 0.85; 95%CI, 0.76–0.94; $P = 0.003$)，²⁸⁶未观察到生存期差异 (HR, 0.90; 95%CI, 0.75–1.07; $P = .2$)。他莫昔芬联合阿那曲唑治疗组与他莫昔芬组相比，患者没有获益，表明他莫昔芬在内源性雌激素水平几乎完全消除的患者中的弱雌激素

效应可能产生有害作用。²⁸⁹ ATAC试验方案显示阿那曲唑对子宫内膜组织的影响小于他莫昔芬；²⁹⁰ 阿那曲唑和他莫昔芬对生活质量的相似，大多数患者报告总体生活质量未受到显著损害；²⁹¹ 阿那曲唑对骨密度的损失更大；²⁹² 他莫昔芬对阿那曲唑的药代动力学干扰较小，无明显意义；²⁹³ 且无证据表明既往化疗和阿那曲唑之间存在相互作用。²⁹⁴

BIG 1-98是一项随机试验，评估单独使用他莫昔芬5年，单独使用来曲唑5年，或他莫昔芬2年序贯来曲唑3年，或来曲唑2年序贯他莫昔芬3年。一项早期分析比较了他莫昔芬单药治疗与来曲唑单药治疗，包括仅在治疗前2年内序贯组中的患者。²⁸⁷ 纳入分析的8010例女性中，来曲唑治疗女性的DFS更优 (HR, 0.81; 95%CI, 0.70–0.93; 对数秩 $P = 0.003$)。未观察到PR表达与获益之间的相互作用。未观察到OS差异。BIG 1-98试验他莫昔芬组和来曲唑组的心血管副作用比较显示，心脏不良事件的总体发生率相似 (来曲唑, 4.8%; 他莫昔芬, 4.7%)。然而，来曲唑组3~5级心脏不良事件的发生率明显增高，他莫昔芬组3~5级血栓栓塞事件的总发生率和发生率均明显增高。此外，与他莫昔芬组相比，来曲唑组女性的骨折发生率更高 (9.5% vs. 6.5%)。²⁹⁶ 随访更长时间后 (中位71个月)，与单用来曲唑相比，他莫昔芬序贯来曲唑或反向序列均未观察到DFS显著改善 (他莫昔芬序贯来曲唑, 1.05; 99%CI, 0.84–1.32; 来曲唑序贯他莫昔芬, 0.96; 99% CI, 0.76–1.21)。²⁹⁷



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

5项试验研究了绝经后妇女使用他莫昔芬2~3年，序贯使用第三代芳香化酶抑制剂与继续使用他莫昔芬的比较。意大利他莫昔芬阿那曲唑(ITA)试验将426例已完成2~3年他莫昔芬治疗的绝经后乳腺癌妇女随机分为两组，一组继续使用他莫昔芬，另一组换用阿那曲唑，完成共5年的内分泌治疗。²⁹⁸复发的HR强烈支持阿那曲唑序贯治疗（HR,0.35;95%CI,0.18–0.68; $P=0.001$ ），死亡有减少的趋势（ $P=.10$ ）。²⁹⁸本研究的更新结果显示，无复发生存期的HR为0.56（95%CI,0.35–0.89; $P=.01$ ）；OS分析的P值保持在0.1。²⁹⁹IES试验将4742例已完成他莫昔芬治疗共2~3年的绝经后乳腺癌妇女随机分为两组，一组继续使用他莫昔芬，另一组换用依西美坦，共完成5年的内分泌治疗。³⁰⁰中位随访55.7个月的结果表明，序贯依西美坦在DFS方面具有优效性（HR,0.76;95%CI,0.66–0.88; $P=0.0001$ ），仅ER阳性肿瘤患者的OS存在显著差异（HR, 0.83; 95%CI, 0.69–1.00; 对数秩 $P=0.05$ ）。还报告了入组ABCSG 8试验和ARNO 95试验的3224例患者的前瞻性计划、联合分析。³⁰¹

该联合分析中的患者在他莫昔芬治疗2年后随机完成他莫昔芬辅助治疗5年或阿那曲唑治疗3年。中位随访28个月，交叉至阿那曲唑组的无事件生存率更优（HR,0.60;95%CI,0.44–0.81; $P=0.0009$ ）。未观察到生存期的统计学显著差异。中位随访58个月后，对ARNO 95单独试验的分析表明，从他莫昔芬转换为阿那曲唑与DFS（HR, 0.66; 95% CI, 0.44–1.00; $P=.049$ ）和OS

（HR,0.53;95%CI,0.28–0.99; $P=.045$ ）均显著增加。²⁸⁴ AB

ITA研究的荟萃分析显示换用阿那曲唑能显著改善OS（HR,0.71;95%CI,0.52–0.98; $P=0.04$ ）。³⁰²

TEAM试验比较了依西美坦单药治疗与他莫昔芬治疗2.5~3.0年后序贯依西美坦完成5年激素治疗。³⁰³5年结束时，序贯组85%的患者与依西美坦组86%的患者为无病状态（HR,0.97;95%CI,0.88–1.08; $P=.60$ ）。这与BIG 1-98试验的数据一致，²⁹⁷在中位随访71个月后，他莫昔芬序贯来曲唑或反向序列来曲唑序贯他莫昔芬与来曲唑单药治疗相比，疗效无显著差异。

NCCN小组未发现令人信服的证据表明现有芳香化酶抑制剂：阿那曲唑、来曲唑和依西美坦之间存在有意义的疗效或毒性差异。在辅助治疗情况下随机研究中，三者的抗肿瘤疗效和毒性特征相似。

辅助内分泌治疗的持续时间

建议辅助内分泌治疗至少5年。牛津大学最近的一项回顾性分析研究了内分泌治疗5年后5-20年的复发风险。³⁰⁴这数据显示，在这些接受初始内分泌治疗5年的患者中，第5-20年之间的复发风险相当大。越来越多的数据显示延长内分泌治疗能改善DFS。



来自ATLAS试验（如上所述）²⁶⁶和aTTom试验的数据证实，他莫昔芬治疗10年与5年相比，乳腺癌复发和死亡率的大幅下降。²⁶⁷

对于最初接受他莫昔芬辅助治疗的患者，几项随机试验的证据表明延长辅助内分泌治疗有益。在5187例完成他莫昔芬辅助治疗4.5-6年的女性中进行的MA-17试验结果表明，延长来曲唑治疗可为HR阳性、早期乳腺癌的绝经后女性提供获益。^{285,305} 中位随访64个月，与安慰剂相比，来曲唑与DFS改善(HR 0.52, 95%CI 0.45-0.61)和OS改善(HR 0.61, 95%CI 0.52-0.71)相关。

306

在MA-17试验的单独队列分析中，1579名女性在他莫昔芬治疗4.5~6年后被随机分配到安慰剂组，在研究揭盲后评价来曲唑与安慰剂的疗效。他莫昔芬治疗完成后的中位时间为2.8年。接受来曲唑组的DFS和远处DFS均显著改善，从而为接受他莫昔芬治疗4.5~6年后长期未接受内分泌治疗的患者中来曲唑的疗效提供了一定的证据。正式生活质量分析表明，尽管女性可能出现持续的更年期症状和骨密度降低，但在延长的内分泌治疗期间，生活质量得到合理的维持。尚无关于芳香化酶抑制剂使用超过5年或扩展治疗长期毒性作用的数据。此外，ATLAS试验数据未为绝经后女性的治疗提供明确的方向。目前没有数据表明，芳香化酶抑制剂治疗5年比他莫昔芬治疗10年能更好地获得长期获益。

在ABCSG试验6的扩展研究中，HR阳性的绝经后患者接受5年的他莫昔芬辅助治疗，并随机接受3年的阿那曲唑或不进一步治疗。³¹² 在中位随访62.3个月时，接受阿那曲唑的女性(n = 387)与未接受进一步治疗的女性相比，复发风险在统计学上显著降低 (n = 469; HR, 0.62; 95%CI, 0.40–0.96; $P = .031$)。³¹²

芳香化酶抑制剂研究的设计和患者人群的差异不允许直接比较这些研究的结果。对芳香化酶抑制剂与他莫昔芬单药治疗或他莫昔芬治疗2年或3年后序贯治疗的辅助试验进行荟萃分析，发现含芳香化酶抑制剂方案的复发率较低，对OS无明显影响。尚不清楚初始、序贯或长期使用辅助芳香化酶抑制剂是否是最佳策略。

在接受初始AI治疗的女性中，一项随机III期试验（MA17R）评估了辅助AI治疗从5扩展至10年的效果。³¹⁴ 完成4.5~6年AI治疗（既往他莫昔芬中位持续时间为5年）的绝经后妇女，随机接受来曲唑或安慰剂再治疗5年。与接受安慰剂治疗的患者相比，接受来曲唑治疗的患者5年DFS改善

（95%[95%CI 93-96%]vs.91%[95%CI 89-93%]）。对侧乳腺癌的年发病率来曲唑组报告率较低(0.49%vs. 0.21%; HR 0.42, 95%CI 0.22-0.81%)。然而，与接受安慰剂的患者相比，AI持续时间较长导致骨相关不良反应更频繁，未观察到OS改善。骨相关不良反应包括骨痛(18%vs. 14%)、骨折（14%vs.9%）和新发骨质疏松(11%vs. 6%)。³¹⁴



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

NCCN关于绝经后妇女辅助内分泌治疗的建议：NCCN乳腺癌指南推荐诊断为绝经后的早期乳腺癌妇女采用以下辅助内分泌治疗选择：芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗5年（1类）；他莫昔芬治疗2-3年，然后序贯以下选择之一：芳香化酶抑制剂完成5年的辅助内分泌治疗（1类）或5年的芳香化酶抑制剂治疗（2B类）；或他莫昔芬治疗4.5-6年，然后是5年的芳香化酶抑制剂（1类）或考虑他莫昔芬长达10年。在绝经后妇女中，单用他莫昔芬5年（1类）或长达10年仅限于拒绝芳香化酶抑制剂的治疗了或有禁忌症者。

NCCN关于绝经前妇女辅助内分泌治疗的建议：对于诊断为绝经前的妇女，NCCN乳腺癌指南推荐他莫昔芬（第1类）治疗5年，伴或不伴卵巢抑制（第1类）或卵巢抑制加芳香化酶抑制剂治疗5年（第1类）。诊断时为绝经前和化疗后闭经的女性，卵巢也可以继续产生雌激素。如果考虑使用芳香化酶抑制剂治疗该亚组女性，必须连续评估循环LH、FSH和雌二醇，以确保真正的绝经后状态。^{315,316}

在初始内分泌治疗5年后，对于当时绝经的女性（包括在他莫昔芬治疗5年期间绝经的女性），NCCN Panel建议考虑延长芳香化酶抑制剂治疗最长5年（1类）或基于ATLAS试验的数据考虑再使用他莫昔芬治疗5年。对于那些仍然在他莫昔芬治疗最初5年后绝经前，专家小组建议考虑继续他莫昔芬治疗长达10年。

对辅助内分泌治疗的反应：通过IHC测定核抗原Ki-67，可估计细胞周期增殖期（G1、G2和M期）的肿瘤细胞。研究证明了Ki-67作为生物标志物的预后价值及其在预测缓解和临床结局中的有用性。³¹⁷一项小型研究表明，短期暴露于内分泌治疗后测量Ki-67可能有助于选择对内分泌治疗抵抗的肿瘤患者和可能从额外干预中获益的患者。然而，这些数据需要更大的分析和临床验证。此外，需要对组织处理和加工进行标准化，以提高Ki-67检测的可靠性和价值。目前，尚无确凿证据表明单独使用Ki-67（尤其是基线Ki-67）作为单一生物标志物，有助于为个体患者选择内分泌治疗的类型。因此，NCCN乳腺癌专家组目前不建议评估Ki-67。

细胞色素P-450(CYP450)酶CYP2D6参与他莫昔芬转化为去甲基他莫昔芬。具有野生型CYP2D6等位基因的个体被归类为他莫昔芬的强代谢者。将具有一个或两个活性降低或无活性的变异等位基因者分别指定为中间代谢者和弱代谢者。一项针对1325名患者的大型回顾性研究发现，他莫昔芬弱代谢者疾病复发时间显著缩短。然而，BIG 1-98试验报告了基于CYP2D6基因型的绝经后内分泌反应性早期浸润性乳腺癌患者亚组的结局。³²⁰研究发现CYP2D6等位基因状态与疾病结局或CYP2D6等位基因状态与他莫昔芬相关不良反应之间无相关性。³²⁰ ATAC试验的遗传分析发现CYP2D6基因型和临床结局。³²¹ 鉴于目前证据有限且相互矛盾，



³²² NCCN乳腺癌专家组不推荐将CYP2D6检测作为确定最佳辅助内分泌策略的工具。该建议与ASCO指南一致。³²³ 当处方选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)时，如果存在适当的替代药物，避免使用强效和中间CYP2D6抑制剂是合理的，尤其是帕罗西汀和氟西汀。

辅助双膦酸盐治疗

骨吸收抑制剂（双膦酸盐和地诺单抗）作为预防和治疗药物在骨质疏松、恶性肿瘤高钙血症和骨转移的治疗中具有明确的作用。

双膦酸盐类：在奥地利乳腺癌和结直肠癌研究组试验-12(ABCSG-12)中，对于年龄大于40岁的患者，唑来膦酸可显著降低34%的复发风险（HR，0.66； $P = .014$ ）和死亡风险49%（HR，0.51； $P = .020$ ）。然而，在40岁以下患者中，未观察到DFS或OS改善。³²⁴在AZURE试验计划的亚组分析中，唑来膦酸改善了进入试验时绝经超过5年的女性的DFS。³²⁵对7项辅助双膦酸盐治疗试验（AZURE、ABCSG-12、ZO-FAST、Z-FAST、EZO-FAST、NSABP-B34、GAIN）的数据进行荟萃分析，仅包括已知年龄 ≥ 50 岁、绝经后或卵巢抑制的患者，在低雌激素状态和早期乳腺癌患者中显示辅助双膦酸盐的显著获益。³²⁶最近，早期乳腺癌临床试验协作组(EBTCG)对所有随机辅助双膦酸盐治疗研究（26项研究）进行了荟萃分析，并报告了令人信服的证据，证明辅助双膦酸盐治疗对绝经后（自然或诱导）乳腺癌患者有益。³²⁷采用双膦酸

盐治疗，骨复发的改善最大（RR = 0.83， $P = 0.004$ ）和骨折（RR = 0.85， $P = .02$ ）。对骨外远处复发没有影响（RR = 0.98， $P = 0.69$ ）。在绝经前患者中，双膦酸盐治疗似乎对骨复发没有显著影响。但在绝经后患者中，唑来膦酸可显著降低骨复发（3.4%比4.5%，RR = 0.73，99%CI 0.53~1.00）；乳腺癌死亡率的差异无统计学意义（7.1%比7.9%，RR = 0.88，99%CI 0.69~1.11）。³²⁷

地诺单抗：在辅助治疗情况下，ABCSG-18试验研究了地诺单抗在接受辅助AI治疗的绝经后患者中的作用，结果显示临床骨折减少(HR 0.5， $P < 0.0001$)，这是本研究的主要终点。³²⁸随后在中期分析中，报告了试验的次要终点DFS的改善。然而，与双膦酸盐类药物在用作辅助治疗时显示OS获益不同，目前没有可用数据显示地诺单抗的OS获益。ABCSG-18和正在进行的D-CARE330试验的结果可能为地诺单抗用于辅助治疗提供证据。

NCCN对于使用双膦酸盐作为辅助治疗的推荐：基于EBTCG荟萃分析³²⁷，专家组建议考虑对接受辅助内分泌治疗的绝经后（自然或诱导）妇女进行辅助双膦酸盐治疗。



辅助细胞毒性化疗

当使用辅助细胞毒性化疗时，有几种联合化疗方案可供考虑。

NCCN指南中列出的所有辅助化疗方案均已在III期临床试验中进行了评价，目前版本的辅助化疗指南未根据ALN状态区分化疗方案的选择。

辅助化疗指南还包括推荐的辅助化疗方案的具体代表性剂量和时间表。这些方案被归类为“首选”或“其他”。

将辅助化疗方案分为“首选”和“其他”辅助化疗方案的目的是反应专家组对这些方案相对疗效和毒性的认识。专家组考虑的因素包括治疗方案的疗效、毒性和治疗安排。下文总结了一些关于治疗有效性的临床试验结果。

首选方案

首选方案包括：剂量密集型多柔比星和环磷酰胺(AC)序贯剂量密集型紫杉醇；剂量密集AC，随后序贯紫杉醇每周治疗；以及多西他赛联合环磷酰胺(TC)。

两项比较AC化疗±紫杉醇序贯化疗治疗腋窝淋巴结阳性乳腺癌女性患者的随机试验结果提示加用紫杉醇可改善无病率，其中一项试验结果显示加用紫杉醇可改善OS。在回顾性分析中，含紫杉醇方案的优势在ER阴性乳腺癌女性中似乎更大。

一项随机试验对同步化疗和序贯化疗进行了比较（多柔比星序贯紫杉醇序贯环磷酰胺vs.多柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇），每2周一次或每3周一次，应用非格司亭支持。结果显示两种化疗方案之间无显著差异，但证明剂量密集型方案的复发风险降低26% ($P = 0.01$)，死亡风险降低31% ($P = .013$)。³³⁴

ECOG E1199研究是一项四组试验，4950名女性随机接受AC化疗，随后接受紫杉醇或多西他赛，每3周一次或每周一次。在中位随访63.8个月时，紫杉醇与多西他赛比较，每周一次与每3周一次给药相比，DFS或OS的无显著统计学差异。在次要系列比较中，每周紫杉醇优于每3周紫杉醇治疗DFS(HR, 1.27; 95%CI, 1.03-1.57; $P = 0.006$)和OS(HR, 1.32; 95%CI, 1.02-1.72; $P = 0.01$)，以及每3周一次多西他赛在DFS方面优于每3周一次紫杉醇(HR, 1.23; 95%CI, 1.00-1.52; $P = 0.02$)，但在OS方面无差异。³³⁷基于这些结果以及CALGB试验9741的结果（该实验表明剂量密集的AC序贯紫杉醇每2周给药方案的生存获益优于与AC序贯紫杉醇每3周给药方案），³³⁴指南中删除了紫杉醇每3周给药方案。



在一项将1016例I期至III期乳腺癌女性患者随机分组的试验中，将TC与AC化疗进行了比较。³³⁸在中位随访7年时，与AC相比，TC能显著改善总体DFS（81%vs. 75%；HR，0.74；95%CI，0.56-0.98；P = .033）和OS（87%vs. 82%；HR，0.69；95%CI，0.50–0.97；P =.032）。

其他方案

指南中其他方案包括：AC；表柔比星和环磷酰胺(EC)；CMF；AC序贯多西他赛每3周给药方案；AC序贯紫杉醇每周给药方案；FEC/CEF序贯多西他赛或每周紫杉醇给药；FAC序贯紫杉醇每周给药；以及多西他赛、阿霉素联合环磷酰胺(TAC)。

在随机试验中研究了4个周期的AC方案，获得了与CMF化疗相当的无复发生存期和OS。^{339,340} 多柔比星或环磷酰胺剂量增加未显示获益。^{332,341}

CMF化疗与无化疗的研究显示了CMF化疗的DFS和OS优势。^{47,342}使用FAC/CAF化疗的研究表明，使用全剂量化疗方案很重要。³⁴³在EBCTCG综合化疗概述中，含蒽环类方案与CMF的比较显示 含蒽环类药物治疗方案的年复发率进一步降低12%(P = 0.006)，年死亡率进一步降低11%(P = 0.02)。³⁴²基于这些数据，专家组声明淋巴结阳性患者首选含蒽环类药物的治疗方案，限定了合适的化疗方案。然而，EBCTCG分析未考虑HER2肿瘤状态与含蒽环类与CMF化疗方案疗效之间的潜在相互作用。回顾性分析提示，含

蒽环类化疗的优效性可能仅限于对HER2阳性乳腺癌的治疗。多项临床试验的回顾性结果表明，以蒽环类药物为基础的化疗可能对HER2阳性肿瘤患者更有效，因而在脚注中标明，此类患者接受以蒽环类药物为基础的辅助治疗的疗效可能优于不含蒽环类药物的方案。

一项试验在淋巴结阳性乳腺癌女性中比较了2个剂量水平的EC化疗与CMF化疗。³⁵⁰本研究表明，在无事件生存和OS上，较高剂量EC化疗与CMF化疗相当，优于中等剂量EC。

NSABP B-36 III期试验数据比较了6个周期的5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺(FEC)与4个周期的AC，均每3周给药一次作为淋巴结阴性乳腺癌患者的辅助治疗。本试验的基本原理是确定增加治疗周期是否能改善DFS。³⁵¹

患者和肿瘤特征在两组间均匀分布（< 50岁：40%，肿块切除术：68%，激素阳性：65%）。³⁵¹结果显示，随访8年后，接受FEC化疗时间较长的女性的DFS并无增高，接受FEC的女性出现了更大的副作用。AC和FEC组之间，合并发生率显著性差异为≥3%的3级和4级毒性包括疲乏（3.55% VS 8.45%）、发热性中性粒细胞减少症（3.70% VS 9.42%）和血小板减少症（0.74% VS 4.41%）。³⁵¹ 5例死亡由FEC治疗的毒性导致，而AC治疗组有2例女性死亡。³⁵¹



III期试验中，还对NSABP(NRG)B-36中女性生活质量影响和月经史进行了研究。³⁵²接受FEC治疗的女性在6个月时生活质量较差，化疗后闭经率较高。³⁵²

基于NSABP B-36试验的结果，NCCN专家组目前已排除FEC/CEF和FAC/CAF方案作为辅助治疗的选择。

有两项关于FEC化疗治疗ALN阳性乳腺癌的随机前瞻性试验。在一项试验中，绝经前淋巴结阳性乳腺癌女性随机接受经典CMF治疗与使用高剂量表柔比星的FEC化疗。10年无复发生存率(52%vs. 45%; $P = 0.007$)和OS(62%vs. 58%; $P = 0.085$)均表明FEC方案占优势。第二项试验针对绝经前和绝经后淋巴结阳性乳腺癌女性患者，比较了2种剂量水平表柔比星(50 mg/m² vs. 100 mg/m²)的FEC每3周给药方案，5年DFS (55%vs. 66%; $P = 0.03$)和OS (65%vs. 76%; $P = .007$)均支持表柔比星100 mg/m²组占优势。³⁵⁴另一项在ALN阳性乳腺癌女性中进行的随机试验比较了6个周期FEC与3个周期FEC序贯3个周期多西他赛。²⁷⁸5年DFS (78.4%vs. 73.2%; 校正 $P = .012$)和OS(90.7%vs. 86.7%; $P = .017$)均显示FEC序贯多西他赛占优势。然而，在一项大型随机研究中，在淋巴结阳性或高危、淋巴结阴性、可手术乳腺癌女性中，将FEC每3周给药共4个周期序贯多西他赛每3周给药共4周期与标准蒽环类化疗方案（如FEC或表柔比星序贯CMF）进行比较，未观察到显著的DFS差异。³⁵⁵

在一项1246例早期乳腺癌女性患者的随机研究中，FEC序贯每周紫杉醇被证明优于单用FEC。与FEC相比，前一种方案使复发风险降低23% ($HR, 0.77; 95\%CI, 0.62-0.95; P = 0.022$)，尽管中位随访66个月时比较两组时未观察到OS的显著差异。

III期临床试验E1199以淋巴结阳性或高危淋巴结阴性乳腺癌患者为对象，比较了4个周期的AC（每3周给药）序贯紫杉醇（每周或每3周给药）或多西他和每3周给予多西他赛能显著改善DFS和轻微改善OS。在三阴性患者中，每周紫杉醇。本试验的10年更新结果显示，与每3周给予紫杉醇相比，每周给予紫杉醇的10年DFS率为69%，10年OS率为75%。³⁵⁷

一项在ALN阳性乳腺癌中比较TAC与FAC化疗的随机试验的最终结果表明，TAC优于FAC。³⁵⁸TAC组估计的5年DFS为75%，FAC组为68% ($HR, 0.72; 95\%CI, 0.59-0.88; P = .001$)；TAC组的生存率为87%，FAC组为81% ($HR, 0.70; 95\%CI, 0.53-0.91; P = 0.008$)。在ER阳性和ER阴性肿瘤中，DFS结果均支持TAC。3组随机NSABP B-30试验对TAC、AT 以及AC序贯多西他赛（AC序贯T）进行了比较，中位随访73个月时，与TAC相比，AC序贯T在DFS方面具有显著优势($HR, 0.83; P = 0.006$)，但在OS方面无显著优势($HR, 0.86; P = 0.086$)。此外，与AT相比，AC序贯T能显著提高DFS($HR, 0.080; P = .001$)和OS($HR, 0.83; P = .034$)，而AT的数据并不劣于TAC。³⁵



几项回顾性研究评价了化疗获益和ER状态的潜在相互作用。这些研究评估了与未接受辅助内分泌治疗的ER阴性肿瘤状态患者相比，化疗对接受辅助内分泌治疗的ER阳性肿瘤患者乳腺癌复发风险的影响。这些分析表明，在ER阴性疾病患者中，化疗的获益显著更大。例如，Berry等人的结果表明，如果接受化疗，ER阴性肿瘤患者的5年无病生存率增加22.8%，ER阳性肿瘤患者5年无病生存率仅增加7%。²³¹

对于>70岁的女性，专家组的共识是没有足够的证据提出明确的化疗建议。

尽管在≥65岁的早期乳腺癌女性患者的随机试验中，AC或CMF已被证明优于卡培他滨，³⁶⁰该研究的招募提前中止。因此，在该队列中，AC/CMF也可能不优于任何化疗。专家组建议该年龄组女性应个体化治疗，同时应将合并症考虑在内。

HER2靶向辅助治疗

专家小组建议HER2阳性肿瘤患者接受HER2靶向治疗（见NCCN中乳腺癌指南中的HER2检测原则）。曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体，对HER2.³⁶¹的胞外域具有特异性。已有几项随机试验检测曲妥珠单抗作为辅助治疗的结果报道。³⁶²⁻³⁷⁰

NSABP B-31试验将HER2阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者随机分组，接受4周期的AC（每3周给药一次）序贯4个周期的紫杉醇（每3周给药一次），或相同的方案在开始紫杉醇治疗时应用曲妥珠单抗共52周。在NCCTG N9831试验中，淋巴结阳性或淋巴结阴性、原发肿瘤>1 cm（如

果ER和PR阴性）或≤2 cm（如果ER或PR阳性）的HER2阳性乳腺癌患者同样接受随机分组，但紫杉醇以低剂量每周一次方案给药，持续12周，第三组延迟曲妥珠单抗给药直至紫杉醇给药完成。

B-31和NCCTG N9831试验进行了合并分析，两项试验的合并对照组共同分析，并与使用曲妥珠单抗同时开始紫杉醇治疗的合并组进行比较。在3.9年中位随访时进行的合并分析中纳入了4045例患者。复发风险降低48%（HR，0.52；95%CI，0.45-0.60；P<0.001），死亡风险降低39%（HR，0.61；95%CI，0.50-0.75；对数秩P=.001）。³⁶⁹当分别分析NSABP B-31和NCCTG N9831试验的结果时，观察到对DFS的相似显著影响。在曲妥珠单抗辅助治疗试验中，接受曲妥珠单抗治疗的患者心脏毒性增加。在接受含曲妥珠单抗治疗方案的患者中，52周III/IV级充血性心力衰竭(CHF)或心脏相关死亡的发生率在0%（FinHer试验）至4.1%（NSABP B-31试验）。^{362,364,366,368,371,372}

心功能不全的频率似乎与年龄和基线左心室射血分数均相关。来自N9831的数据分析显示，在不使用曲妥珠单抗、化疗后使用曲妥珠单抗和曲妥珠单抗最初联合紫杉醇的试验组中，CHF或心源性死亡的3年累积发生率分别为0.3%、2.8%和3.3%。³⁷¹在曲妥珠单抗辅助试验中观察到的显著心脏毒性的可接受率在一定程度上反映了对心功能不全的严格监测。此外，基于其中一些试验入组患者的心脏功能随访评价结果，对曲妥珠单抗治疗相关的长期心脏风险提出了担忧。^{373,374}



第三项试验(HERA)(N = 5081)在肿瘤 ≥ 1 cm、淋巴结阳性或淋巴结阴性的患者中，比较了在所有局部治疗和各种标准方案化疗后使用曲妥珠单抗1年或2年与无治疗的差异。³⁶⁴在中位随访1年时，与未接受曲妥珠单抗治疗的患者相比，接受曲妥珠单抗治疗的患者复发风险降低46%(HR, 0.54; 95%CI, 0.43-0.67; $P < 0.0001$)，OS无差异，心脏毒性可接受。2年数据表明，与观察组相比，1年曲妥珠单抗治疗与OS获益相关(死亡风险HR = 0.66; 95%CI, 0.47-0.91; $P = .0115$)。³⁷⁵初步分析后，允许随机分配至单独化疗组的患者交叉接受曲妥珠单抗治疗。中位随访4年时，报告了意向治疗分析结果，包括1例交叉患者。曲妥珠单抗治疗组(78.6%)的主要终点DFS持续显著高于观察组(72.2; HR, 0.76; 95%CI, 0.66-0.87; $P < 0.0001$)。在中位随访8年时，研究报告在接受曲妥珠单抗治疗2年与1年相比。因此，1年的曲妥珠单抗辅助治疗仍然是目前的标准治疗。

BCIRG 006研究将3222例HER2阳性、淋巴结阳性或高风险淋巴结阴性乳腺癌女性患者随机分组，接受AC序贯多西他赛；AC序贯多西他赛联合曲妥珠单抗治疗1年；或卡铂、多西他赛和曲妥珠单抗治疗1年。³⁶⁸随访65个月后，与接受相同化疗方案但未接受曲妥珠单抗(AC-T)的对照组患者相比，接受AC序贯多西他赛联合曲妥珠单抗(AC-TH)的患者DFS的HR为0.64 ($P < .001$)。与含卡铂/多西他赛/曲妥珠单抗(TCH)组患者与对照组患者进行比较，DFS的HR为0.75 ($P = 0.04$)。未观察到两个含曲妥珠单抗组之间DFS的HR存在统计学显著差异。与对照组相比，含曲妥珠单抗的两个组患者均报告了OS优势(AC-TH与AC-T的HR = 0.63; $P = 0.001$; TCH与AC-T的HR = 0.77; $P = .04$)。TCH组的心脏毒性显著较低(9.4%的患者与AC-TH组(18.6%; $P < 0.0001$)相比，左心室射血分数相对下降 $> 10\%$ 。AC-TH的CHF发生率也高于TCH(2%vs. 0.4%; $P < 0.001$)。按关键临床事件对本试验进行的分析显示，TCH的远处乳腺癌复发更多(144 v机分配，接受长春瑞滨9周序贯3个周期的FEC化疗，或3个周期多西他s. 124)，但与AC-TH相比，TCH的

心脏事件较少(4 vs. 21)。³⁶⁸在FinHer试验中，1010名女性被随赛序贯3个周期的FEC化疗。³⁶²淋巴结阳性或淋巴结阴性且 ≥ 2 cm、PR阴性的患者($n = 232$)进一步随机分组，仅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，加用曲妥珠单抗与复发风险降低相关(HR, 0.42; 95%CI, 0.21-0.83; $P = 0.01$)。OS无统计学显著差异(HR, 0.41; 95%CI, 0.16-1.08; $P = 0.07$)或加用曲妥珠单抗后观察到心脏毒性的增加。³⁶²在5年随访时，两组(即化疗联合和不联合曲妥珠单抗)的比较表明，远处DFS的HR(HR, 0.65; 95%CI, 0.38-1.12; $P = 0.12$)和OS(HR, 0.55; 95%CI, 0.27-1.11; $P = .094$)高于3年。³⁶³

所有曲妥珠单抗的辅助治疗试验均显示DFS出现具有临床意义的改善，NSABP B31和NCCTG N9831试验以及HERA试验的合并分析显示，在高风险、HER2阳性乳腺癌患者中，使用曲妥珠单抗可显著改善OS。因此，这些试验中每项试验的方案均作为含曲妥珠单抗的辅助方案选择纳入指南。曲妥珠单抗的获益与ER状态无关。^{366,367}在FNCLCC-PACS-04试验中，528例HER2阳性、淋巴结阳性乳腺癌女性患者被随机分配，接受曲妥珠单抗治疗或完成以蒽环类药物为基础的辅助化疗 $\pm$ 多西他赛治疗。³⁷⁶联合曲妥珠单抗未观察到统计学显著的DFS或OS获益。这些结果表明，化疗后曲妥珠单抗序贯给药不如同时使用化疗和曲妥珠单抗的方案有效。NCCN指南推荐共12个月的辅助曲妥珠单抗作为标准治疗。持续时间短于12个月不能同样有效³⁷⁷，持续时间超过12个月没有任何额外获益；已发现其与12个月曲妥珠单抗治疗同样有效。³⁷⁸

对小肿瘤低风险患者的回顾性分析表明，在T1a-bN0乳腺癌中，HER2过表达增加了15%-30%复发风险。³⁷⁹⁻³⁸²这些风险率显著高于在大小相似的HER2阴性肿瘤中观察到的风险。



最近的一项单组、多中心试验研究了以曲妥珠单抗为基础的化疗对≤3 cm的HER2阳性、淋巴结阴性肿瘤患者的益处。所有患者均接受曲妥珠单抗和紫杉醇每周给药，共治疗12周，随后完成一年的曲妥珠单抗单药治疗。³⁸³ 50%的入组患者肿瘤≤1.0 cm，9%的患者肿瘤在2-3 cm之间。研究终点为DFS。2013年圣安东尼奥乳腺癌年会上公布的结果表明，总体人群的3年DFS率为98.7%(95%CI, 97.6-99.8; P<.0001)。

在新辅助治疗中，与化疗联合一种抗HER2药物相比，曲妥珠单抗联合拉帕替尼和曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双重抗HER2阻断显著改善了pCR率。^{216,217,219}

然而，在辅助治疗中，ALTTO试验的结果未能证明与曲妥珠单抗单药相比，双重抗HER2治疗的能显著改善DFS。³⁸⁴中位随访期4.5年后，接受曲妥珠单抗单药治疗的患者DFS率为86%；同时接受曲妥珠单抗联合拉帕替尼治疗的受试者DFS率为88%；接受曲妥珠单抗后接受拉帕替尼治疗的患者DFS率为87%。³⁸⁴

NCCN关于HER2靶向辅助治疗的建议

基于这些研究，专家组已指定曲妥珠单抗联合化疗作为HER2阳性、肿瘤>1 cm患者的1类推荐。NCCN专家组建议曲妥珠单抗和化疗用于

HER2阳性、淋巴结阴性肿瘤大小为0.6-1.0 cm（即T1b）的女性，以及腋窝淋巴结转移≤2 mm的较小肿瘤(pN1mi)。这一推荐的依据为，一些研究表明，HER2阳性、淋巴结阴性、肿瘤≤1 cm的患者，复发风险高于肿瘤大小相同但HER2阴性的肿瘤患者。³⁷⁹

在HER2阳性、ER阳性肿瘤女性患者中，10年乳腺癌特异性生存率和10年无复发生存率分别为85%和75%，在HER2阳性、ER阴性肿瘤女性患者中，10年乳腺癌特异性生存率和10年无复发生存率分别为70%和61%。另外两项回顾性研究也调查了该患者人群的无复发生存率。这两项回顾性研究中的患者均未接受曲妥珠单抗治疗。在第一项研究中，HER2阳性和HER2阴性T1a-bN0M0乳腺肿瘤患者的5年无复发生存率分别为77.1%和93.7%(P<.001)，当考虑激素受体状态时，HER2阳性组无复发生存率无差异。³⁸⁰在另一项对小HER2阳性肿瘤女性的回顾性研究中，5年时的复发风险较低（HER2阴性疾病为99%[95%CI: 96%-100%]，HER2阳性疾病为92%[95%CI: 86%-99%]）。³⁸⁵来自多项随机试验的亚组分析显示，无论肿瘤大小或淋巴结状态如何，曲妥珠单抗均具有一致的获益。^{368, 386, 387}

NCCN推荐的HER-靶向治疗方案

专家组建议AC序贯紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗1年（与手机紫杉醇同时开始）作为HER2靶向辅助方案的首选。TCH方案也是一种首选方案，尤其是对于存在心脏毒性风险因素的患者，BCIRG 006研究的结果证实，接受



TCH或AC序贯多西他赛联合曲妥珠单抗治疗的患者与AC序贯多西他赛单药治疗的患者相比，TCH方案的DFS更高。

NCCN指南中包括的其他含曲妥珠单抗的治疗方案为：AC序贯多西他赛和曲妥珠单抗，³⁶⁸和多西他赛联合曲妥珠单抗，随后FEC³⁶²（参见术前/辅助全身治疗NCCN乳腺癌指南中的完整方案列表）。

考虑到转移性疾病中OS的空前改善³⁸⁸以及新辅助治疗中pCR的显著改善^{217,219}，NCCN专家组认为如果患者未接受帕妥珠单抗作为新辅助治疗的一部分，将帕妥珠单抗纳入上述辅助治疗方案是合理的。一项正在进行的研究正在评价帕妥珠单抗和曲妥珠单抗与标准化疗方案在辅助治疗中的作用。^{389,390}

NCCN专家组已将紫杉醇和曲妥珠单抗作为低危、HER2阳性、1期肿瘤患者的一种选择。这是基于一项针对406例淋巴结阴性、HER2阳性小肿瘤患者的研究。该研究结果显示，3年DFS率为98.7%(95%CI, 97.6-99.8)，该方案产生严重毒性作用的风险较低（报告的心力衰竭发生率为0.5%）。³⁹¹

组织学良好的肿瘤的辅助治疗

该指南根据肿瘤大小和ALN状态为浸润性乳腺癌的有利组织学提供了全身治疗建议，如管状和黏液癌。如果使用，内分泌治疗、化疗和其他方式治疗顺序的治疗选择与乳腺癌通常的组织学相似。绝大多数管状乳腺癌同时为ER阳性和HER2阴性。因此，如果小管型乳腺癌为ER阴性和/或HER2阳性，或者如果肿瘤的ER和PR阴性状态为1级，则应审查病理学诊

断以及ER和/或HER2测定的准确性。²⁵¹ 如果乳腺癌在组织学上被确定为管状或粘液性乳腺癌，并被证实为ER阴性，则应根据通常组织学ER阴性乳腺癌的指南治疗肿瘤。专家组承认，缺乏关于管状和粘液癌组织学类型全身辅助治疗的前瞻性数据。

术前化疗前分期和检查

大多数III期浸润性乳腺癌患者的分期评价与T3、N1、M0期患者相似。检查包括病史和体格检查、CBC、肝功能和碱性磷酸酶检查、胸部成像、病理学检查和化疗前确定肿瘤ER/PR受体状态和HER2状态。应根据临床需要进行诊断性双侧乳腺x线摄影和乳腺超声检查。如果根据NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌的定义，患者被认为是遗传性乳腺癌的高风险人群，建议进行遗传咨询。

除非根据症状或其他异常结果提示，可选择进行其他检查，如乳腺MRI、骨扫描（2B类）和腹部成像联合诊断性CT（联合或不联合盆腔CT）或MRI（所有2A类）。PET/CT扫描也作为可选的附加研究纳入（2B类）。当诊断性CT或MRI不可用时，超声是一种替代方法。

专家小组的共识是，在标准成像结果不明确或可疑的情况下，FDG PET/CT最有帮助。然而，有限的研究表明^{96,97,392-396}，在局部晚期乳腺癌（包括T3、N1、M0疾病）中，PET/CT有助于发现区域淋巴结受累以及远处转移，。



一项在疑似转移的I–III期乳腺癌女性中比较骨扫描与一体式FDG PET/CT的回顾性研究观察到两项研究报告骨转移的高度一致性(81%)。³⁹⁷ NCCN专家组建议，如果FDG PET/CT结果为骨转移阳性，则可省略骨扫描。

对于PET/CT扫描发现的可疑或可疑病灶，应尽可能进行活检确认，并确认病灶是否会影响治疗过程。近十年来，PET/CT扫描仪的出现显著改变了PET成像的方法。然而，该术语也造成了对从PET/CT设备获得的扫描性质的混淆。PET/CT扫描仪在同一机架中同时具有PET和CT扫描仪，允许分子(PET)和解剖(CT)成像的精确配准。目前几乎所有的临床PET成像都是使用PET/CT组合设备进行的。

在PET/CT断层成像中，除了诊断性CT扫描外，CT扫描仪还有第二个重要作用。对于PET应用，CT扫描也用于光子衰减校正和PET成像结果的解剖定位。对于这些任务，CT扫描通常在不屏气的情况下进行，以匹配PET图像采集，并且通常使用低剂量（非诊断性）CT。非诊断性CT扫描的辐射暴露低于诊断性CT。此时不需要静脉内造影剂。

PET/CT扫描仪通常包括高质量CT设备，也可用于独立、优化和完全诊断CT。诊断性CT扫描是通过屏气获得最佳胸部成像进行的，通常使用静脉内造影剂进行。对于完全诊断性CT，CT射束电流，以及患者辐射暴露，远高于PET要求所需的低剂量CT。完全诊断性CT的辐射暴露量通常大于检查中放射性成分 (PET)的射线量。

目前，不同中心的PET/CT成像的临床方法差异很大。³⁹⁹许多中心将低剂量CT作为PET/CT扫描的一部分，仅在除PET/CT外还要求诊断性CT时，才进行优化的、完全诊断性CT。另外一些中心在所有PET/CT图像上结合诊断性CT扫描和PET。指南检查章节中描述的CT扫描是指完全优化的诊断CT扫描，而PET或PET/CT扫描是指主要针对PET组件的扫描，不一定使用具有诊断质量的CT。对于转诊医生，了解用于PET成像的PET/CT与作为独立诊断CT检查进行的充分优化CT之间的差异非常重要。³⁹⁹同时进行PET/CT和诊断性CT可能比较方便。

可手术的局部晚期乳腺癌

局部晚期乳腺癌描述了浸润性乳腺癌的一个亚型，其中临床和放射学的初步评价记录了局限于乳腺和局部淋巴结的晚期疾病。本指南建议使用AJCC临床分期系统以确定手术可能性，III期代表局部晚期疾病。III期疾病患者可进一步分为：1) 初始手术方法不可能成功切除所有疾病或达到长期局部控制的患者；2)适当的初次手术方法有望达到病理切缘阴性，并达到长期局部控制。因此，基于多学科团队的评价，IIIA期患者分为临床T3、N1、M0期的患者与存在临床任何T、N2、M0疾病的患者。

未接受新辅助化疗的IIIA期乳腺癌患者术后全身辅助治疗与II期患者相似。



无法手术的局部晚期乳腺癌

对于就诊时患有无法手术、非炎性、局部晚期疾病的患者，初始使用以蒽环类药物为基础的术前全身治疗联合或不联合紫杉烷是标准治疗。

⁴⁰⁰HER2阳性的局部晚期乳腺癌患者应接受术前曲妥珠单抗（可能还有帕妥珠单抗）在内的初始化疗项目。术前全身治疗临床反应后的局部治疗通常包括：1）全乳房切除术联合I/II级ALN清扫，伴或不伴延迟乳房再造；或2）乳房肿块切除术和I/II级腋窝清扫。

两个局部治疗患者均被认为具有较高的局部复发风险，需要使用胸壁（或乳腺）和锁骨上淋巴结照射。如累及内乳淋巴结，也应照射。在未检测到内乳淋巴结受累的情况下，可考虑将内乳淋巴结纳入照射野（2B类）。辅助治疗措施包括完成计划的化疗方案疗程（如果术前未完成），然后对HR阳性疾病患者进行内分泌治疗。如果肿瘤为HER2阳性，应完成长达1年的曲妥珠单抗治疗（1类）。如有指征，内分泌治疗和曲妥珠单抗可与放疗同时给药。

在研究期间发生疾病进展的不可手术肿瘤患者

对于术前全身治疗期间疾病出现进展、无法手术的肿瘤患者，应考虑姑息性乳腺放疗以加强局部控制。在所有患者亚组中，局部治疗后进一步全身辅助化疗被认为是标准的。HR阳性肿瘤者应加用他莫昔芬（或绝经后加用芳香化酶抑制剂），HER2阳性肿瘤者给予曲妥珠单抗。III期疾病女性的治疗后随访与早期浸润性乳腺癌女性相同。

T0-3、N1、M0和T1-3、N0-1、M0肿瘤的治疗后监测和随访

治疗后随访最好由治疗团队成员进行，包括在初次治疗后的前5年内每4-6个月进行一次常规病史问诊/体格检查，此后每年进行一次。乳腺x线摄影应每年进行一次。

关于保乳手术序贯放疗后乳腺x线摄影的频率，NCCN专家组同意2014年发布的ASTRO“明智选择”建议列表。⁴⁰¹该建议指出，“每年一次的乳

腺x线摄影是监测接受保乳手术和放疗的乳腺癌患者的适当频率，与较短间隔成像相比没有明显优势。患者应在放射治疗完成后等待6-12个月，开始每年一次的乳腺x射线摄影监测。体格检查或监测影像学检查发现可疑情况时，可能需要缩短乳腺x线摄影间隔。”

NCCN专家组指出，不需要对再造乳房进行任何影像学检查。

根据NCCN专家组的意见，在没有提示疾病复发的临床体征和症状的情况下，没有必要进行实验室或影像学检查以筛查转移。指南中不包括常规碱性磷酸酶检测和LFT检测。此外，专家组注意到没有证据支持“乳腺癌标志物”的使用，对无症状患者进行常规骨扫描、CT扫描、MRI扫描、PET扫描或超声检查在生存获益或减轻复发发性疾病的方面没有优势，因此不推荐使用。^{96,405}

乳腺MRI在既往乳腺癌女性随访中的应用尚不明确。它可以被认为是具有发生第二原发性乳腺癌的终生高风险（主要依赖于家族史的模型判断大于20%）的女性的一种选择。据报道，与散发性乳腺癌患者相比，BRCA1/2突变的女性在保乳治疗或乳房切除术后对侧乳腺癌的发生率增加。⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸

专家小组建议，对于子宫完整且服用他莫昔芬辅助治疗的妇女，应每年进行一次妇科检查，并对可能发生的任何阴道出血（绝经后妇女服用他莫昔芬有引起子宫内膜癌的风险）进行快速评估。不建议对无症状的妇女进行常规子宫内膜活检或超声检查。这两种检测方法均未证明在任何女性人群中作为筛查检测的实用性。绝大多数他莫昔芬相关子宫癌内膜癌女性患者有早期阴道少量出血的表现。



如果在治疗后闭经的女性考虑应用芳香化酶抑制剂辅助治疗，应在开始芳香化酶抑制剂的内分泌治疗之前测定雌二醇和促性腺激素的基线水平，然后连续监测这些激素。双侧卵巢切除术可确保治疗诱导闭经的年轻女性的绝经后状态，可考虑在年轻女性开始芳香化酶抑制剂治疗前进行。

接受辅助内分泌治疗的女性的症状管理通常需要治疗潮热和同时发生的抑郁症。文拉法新是一种5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)，已被研究证实其是降低潮热的有效干预措施。⁴¹⁰⁻⁴¹³有证据表明，他莫昔芬与某些SSRI（例如帕罗西汀、氟西汀）合并使用可降低他莫昔芬（他莫昔芬的活性代谢产物）的血浆水平。^{414,415}这些SSRI/SNRI可能通过抑制CYP2D6的特定异构体，从而干扰他莫昔芬向内西芬的酶促转化。然而，西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林和文拉法新等轻度CYP2D6抑制剂似乎对他莫昔芬的代谢无影响或影响极小。^{315,416,417}

随访还包括评估患者对正在进行的药物治疗方案（如内分泌治疗）的依从性。药物依从性差的预测因素包括存在与药物相关的副作用，以及患者对定期给药相关获益的不完全理解。⁴¹⁸专家组建议实施简单的策略以提高患者对内分泌治疗的依从性，例如在诊室访视期间直接询问患者，以及对定期服药的价值和长期内分泌治疗的治疗重要性进行简短、明确的解释。

淋巴水肿是乳腺癌治疗后常见的并发症。与淋巴水肿风险增加相关的因

素包括腋窝手术范围、腋窝放疗、感染和患者肥胖。专家组建议对患者进行淋巴水肿教育，监测淋巴水肿，并根据需要转诊进行淋巴水肿管理。

许多接受乳腺癌治疗的年轻女性在乳腺癌治疗后维持或恢复绝经前态。对于这些女性，NCCN专家组不鼓励使用激素避孕方法，无论肿瘤的HR状态如何。⁴²¹建议采用其他避孕方法，包括宫内节育器、屏障法。对于未来无怀孕计划的患者，建议进行输卵管结扎或对伴侣进行输精管切除术。NCCN专家组不推荐在内分泌或化疗治疗期间哺乳，因为这可能对婴儿有害。乳腺癌保乳治疗后哺乳并非禁忌。然而，放疗后乳房可能无法泌乳，或者泌乳不足。^{421,422}

专家组建议，接受辅助芳香化酶抑制剂治疗或出现继发于治疗的卵巢功能衰竭的女性，应在基线时和此后定期通过骨密度测定监测骨骼健康。不鼓励使用雌激素、孕激素或选择性ER调节剂治疗乳腺癌女性的骨质疏松或骨量减少。使用双膦酸盐通常是改善骨密度的首选干预措施。一项3期研究ABCSG12证实，在接受内分泌治疗且卵巢抑制的绝经前女性中，加用唑来膦酸可改善结局。双膦酸盐在此类患者和其他亚组中的使用仍存在争议。已有资料显示，对于接受芳香化酶抑制剂辅助治疗的绝经后女性，地诺单抗可显著减少其骨折的发生率，并改善骨密度。³²⁸



尚未确定双膦酸盐治疗的最佳持续时间。抗骨质疏松治疗持续时间需要考虑的因素包括骨矿物质密度、治疗反应和持续骨丢失或骨折的风险因素。

接受双膦酸盐治疗的女性在开始治疗前应接受预防性牙科检查，并应补充钙和维生素D。

有证据表明，健康的生活方式可能会改善乳腺癌预后。一项巢式病例对照研究，纳入了369例生第二原发乳腺癌的ER阳性的女性患者，与734例未发生第二原发乳腺癌的肿瘤的匹配对照患者相比，结果显示肥胖（体重指数[BMI]≥30）、吸烟和饮酒与对侧乳腺癌相关。⁴²⁴ 对1490名诊断为I-III期乳腺癌女性进行的一项前瞻性研究显示，无论肥胖如何，高水果和蔬菜摄入量、体力活动和生存率改善之间存在关联。⁴²⁵ 越来越多的证据表明，肥胖与某些亚型乳腺癌的不良结局相关。女性营养干预研究组将早期乳腺癌患者随机分为干预组和对照组。干预措施包括由接受过低脂饮食计划培训的注册营养师进行8次一对一访视。OS分析显示两个研究组之间无显著差异（干预组17%vs.无干预组13.6%）；然而，亚组分析显示，作为干预组一部分的ER和PR阴性疾病患者的OS改善54%。⁴²⁶

有报告证实，在治疗期间和治疗后，锻炼和积极的生活方式有明显的益处，NCCN专家组建议采取积极的生活方式，并维持理想的体重(BMI 20-25)，以获得最佳的整体健康和乳腺癌预后。⁴²⁷⁻⁴²⁹

关于生存相关问题的管理，包括癌症及其治疗的近期/长期影响，请参见NCCN生存指南。



在2020年3月6日更新了关于复发性/IV期乳腺癌管理的章节。

复发性/IV期乳腺癌

复发性和IV期乳腺癌的分期和检查

对表现为复发性或IV期乳腺癌女性的分期评价包括病史和体格检查；全血细胞计数、肝功能检查、胸部诊断性CT、骨扫描、对任何疼痛或骨扫描出现异常的长骨或承重骨进行放射影响学检查；腹部诊断性CT（有或无骨盆诊断性CT）或腹部MRI扫描；如果可能，应对首个复发灶进行活检。NCCN专家组通常不鼓励使用氟化钠PET或PET/CT扫描评价复发性疾病患者。仅有有限的证据（主要来自回顾性研究）支持使用PET/CT扫描确定复发性或转移性疾病患者的疾病程度来指导治疗计划。一般而言，与对比增强诊断CT扫描相比，用于PET的非诊断CT扫描对肺和肝的评估不足。专家小组认为，在该患者人群中，模棱两可或可疑部位的活检比PET/CT扫描更有可能提供准确的分期信息。

NCCN专家组的共识是，FDG PET/CT是可选的，在标准影像学结果不明确或可疑的情况下最有帮助。NCCN专家组推荐采用骨扫描或氟化钠PET/CT（2B类）检测骨转移。但是，如果FDG PET结果明确提示骨转移，则可省略骨扫描。

NCCN专家组推荐，在就诊时出现转移性疾病或疾病首次复发时，应将活检作为复发性或IV期疾病患者检查的一部分。这可确保准确坚定转移性/复发性疾病和肿瘤组织学类型，以及允许生物标志物检测和选择适当的治疗。除非可以保护活检部分骨骼不受剧烈的脱钙溶液影响，以保持对生物

标志物更准确的评估，否则软组织肿瘤活检优于骨活检。

当获得诊断组织的所有情况下，应复查HR状态（ER和PR）和HER2状态。ER和PR检测可能为假阴性或假阳性，且原发性和转移性肿瘤之间可能存在不一致。^{432,433} 不一致的原因可能与疾病生物学的变化、既往治疗对克隆亚群的不同影响、肿瘤异质性或试验的准确性和重现性不完善有关。⁴³³ 许多研究报告了原发性和复发性疾病受体状态之间的不一致。ER阴性变为ER阳性的不一致率范围为3.4%-60%；ER阳性变为ER阴性的不一致率范围为7.2%-31%；HER2的不一致率范围为0.7%-11%。⁴³⁴⁻⁴⁴³

NCCN专家组建议对复发性疾病的受体状态进行重新检测，特别是在既往未知、最初为阴性或未过度表达的情况下。对于临床病程与HR阳性乳腺癌一致或既往HR结果为阳性的患者，无论是否重复进行受体检测或最近的HR检测结果如何，专家组认为内分泌治疗过程均是合理的。

根据NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌的定义，如果患者被认为是遗传性乳腺癌的高风险人群，建议进行遗传咨询。

基因检测：在转移情况下，基因检测结果可能具有治疗意义。BRCA1/2种系突变已被证实具有临床实用性和治疗影响。因此，应在所有复发性或转移性患者中评估生殖系BRCA1/2突变乳腺癌，以确定时候聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗的患者。



局部复发疾病的管理

仅局部复发的患者分为3类：最初通过单纯乳房切除术治疗的患者、最初通过乳房切除术联合放疗的患者和接受保乳治疗+放疗的患者。

在一项对接受过乳房切除术和辅助化疗而未接受放射治疗的乳腺癌女性患者局部复发模式的回顾性研究中，最常见的局部复发部位是胸壁和锁骨上淋巴结。⁴⁴⁴ EORTC 10801和丹麦乳腺癌协作组82TM试验的患者综合数据库分析，对仅出现局部复发的患者人群的治疗建议提供了依据。分析比较

I期和II期患者行乳房切除术和保乳治疗。133例（约8%）患者以局部复发为首发事件，其中接受乳房切除术和接受保乳治疗作为乳腺癌初始治疗的患者大约各占一半。前组中，51例(76%)能够接受针对局部复发疾病的放射治疗±手术治疗。初始乳房切除术或保乳治疗后接受治疗的患者之间，生存率没有差异；10年随访时，两组中约50%仍在存活。⁴⁴⁵

根据NCCN专家组，接受乳房切除术治疗的患者应接受局部复发的手术切除（如果手术无需保险完成）和胸壁和锁骨上区域的受累野放疗（如果胸壁既往接受过放疗或安全追加放疗）。在这种情况下使用手术切除意味着切除有限的病变以获得干净的切缘。如果既往未接受过放疗，不可切除的胸壁复发性疾病应接受放射治疗。

对于既往接受过前哨淋巴结(SLN)活检的保乳手术和放疗后局部乳房复发的女性，则可考虑重复SLN活检，尽管重复SNB的准确性尚未得到证实。乳房切除术后重复SNB的预后意义尚不清楚，不鼓励使用。专家组一

致认为，既往接受过保乳治疗和SLN活检的大多数局部复发女性，应行乳房切除术和I/II级腋窝淋巴结清扫。

CALOR试验结果发现，孤立局部复发的患者完成切除后，辅助化疗可改善DFS和OS。⁴⁴⁸中位随访4.9年后，化疗组总体DFS为69%，而未接受化疗组为57%(HR = 0.59, P = .046)。研究中所有患者的5年OS也在化疗后显著改善(88%vs. 76%, P = .024)⁴⁴⁸。辅助化疗的获益主要见于ER阴性疾病女性患者。在ER阴性的女性患者中，5年DFS分别为67%和35%(HR,0.32;95%CI,0.14–0.73)，在ER阳性的女性患者中，5年DFS分别为70%与69%(HR, 0.94; 95%CI, 0.47-1.89)。⁴⁴⁸但这些女性接受了内分泌治疗。

根据NCCN专家组的推荐，局部治疗后仅局部复发的女性应考虑类似辅助化疗章节所列的有限疗程的全身化疗或内分泌治疗。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。



复发性或IV期疾病的管理

从诊断为复发性/IV期转移性疾病开始，应向患者提供适当的支持治疗和症状相关的干预措施，作为其常规治疗的一部分。NCCN认为，任何癌症患者都可在在临床试验得到最佳治疗。只要有临床试验，就应鼓励患者参加临床试验。

复发性或IV期疾病手术

对于原发性肿瘤完整的转移性乳腺癌女性，NCCN专家组推荐的主要治疗方法是全身治疗，对于需要缓解症状或即将发生并发症（如皮肤溃疡、出血、真菌和疼痛）的女性，考虑在初始全身治疗后进行手术。通常，只有在局部肿瘤可完整切除且其他疾病部位不会立即危及生命的情况下，才应进行此类手术。另外，放疗可考虑作为手术的一种选择。通常，此类手术需要乳腺外科医生和重建外科医生之间的合作，以提供最佳的癌症控制和伤口愈合。

回顾性研究表明，在某些转移性乳腺癌患者中，完全切除乳腺内肿瘤具有潜在的生存获益。⁴⁵⁰⁻⁴⁵³所有这些研究均存在实质性选择偏倚，可能混淆研究结果。^{454,455}

两项前瞻性随机研究评估了诊断为转移性/IV期乳腺癌的女性是否有必要对乳腺原发性肿瘤进行手术。^{456,457}第一项前瞻性研究，将350例接受蒽环类化疗后获得部分或完全缓解的新发转移性乳腺癌女性患者随机分组，接受原发灶手术加辅助放疗，或不加局部治疗。接受手术组和未接受手术组的总生存期(OS)无差异（19.2 vs. 20.5个月，风险比[HR]1.04，95%CI 0.81-1.34）。在一项单独的多中心前瞻性登记研究中，对一线全身治疗有反应的女性随机接受或不接受手术治疗原发性肿瘤。⁴⁵⁸初步数据显示两组的OS无差异⁴⁵⁸

然而，土耳其的另一项试验MF07-01将新发转移性乳腺癌女性(n = 274)随机分配至局部治疗（乳房切除术或BCS联合放疗），序贯全身治疗，或仅全身治疗，观察到手术获益。虽然在36个月时未观察到生存期差异，但在40个月时，局部治疗患者显示局部治疗的生存期改善(46.4%vs. 26.4%；HR 0.66，95%CI 0.49-0.88)。本试验的设计与其他试验不同，前一项是上述两项前瞻性研究，仅当患者对全身治疗有反应时才纳入。其次，土耳其试验中的随机化不平衡。接受手术的患者三阴性疾病(7%vs. 17%)、内脏转移(29%vs. 45%)的发生率较低，许多患者仅有孤立性骨转移(33%vs. 20%)。在计划外亚组分析中，从局部治疗中获得最大OS获益的患者包括：HR阳性疾病患者(HR 0.63；95%CI 0.44-0.89；P = 0.008)；HER2阴性疾病患者(HR 0.64；95%CI 0.45-0.91；P = .01)；年龄小于55岁者HR 0.57；95%CI 0.38-0.86；P = .007；孤立性骨转移患者（HR 0.47；95%CI 0.23–0.98；P = 0.04）。⁴⁵⁹

专家组认识到需要从随机临床试验中获得更多的数据，这些数据将阐述IV期疾病患者局部治疗的风险和获益，同时消除选择偏倚。尽管现有数据不支持广泛考虑手术和/或局部放疗治疗，但这在对初始全身治疗有反应的选定患者中可能是合理的。在这种临床情境中，鼓励患者参与决策。



指导原则IV期/复发性疾病的全身治疗分层

乳腺癌复发或IV期疾病的全身治疗可延长生存期并提高生活质量(QOL)，但不能治愈。因此，首选毒性最小的治疗。因此，合理的情况下，使用最小毒性的内分泌治疗优于使用细胞毒性治疗。⁴⁶⁰ NCCN中枢神经系统指南纳入了乳腺癌和脑转移患者的治疗指南。

首先根据是否存在骨转移，对诊断时复发性或IV期乳腺癌患者进行分层。然后按肿瘤HR和HER2状态，将这两个患者亚组（有和无骨转移的患者）进一步分层。

骨转移的治疗

骨转移的并发症包括疼痛、体能状态下降和QOL下降，以及骨骼相关事件(SRE)，定义为需要对骨、病理性骨折、脊髓压迫和恶性肿瘤的高钙血症进行治疗放疗或手术。

如果存在骨转移、预期生存期≥3个月，NCCN专家组建议，除化疗或内分泌治疗外，还应使用骨修饰剂如唑来膦酸、帕米膦酸盐或地诺单抗（1类）进行治疗。在开始该治疗前，患者应接受预防性牙科检查。双膦酸盐类和地诺单抗与发生颌骨坏死(ONJ)的风险相关。基线牙齿健康状况不佳或治疗期间的牙科操作是ONJ的已知风险因素。因此，建议在静脉注射双膦酸盐或地诺单抗治疗前进行预防性牙科干预的牙科检查，如果可能，应避免在治疗期间进行侵入性牙龈或骨骼的牙科手术。发生ONJ的其他风险因素包括给予化疗或糖皮质激素和口腔卫生差伴牙周病

和牙脓肿。⁴⁶¹

双膦酸盐

来自随机试验的大量数据支持双膦酸盐用于骨转移性疾病患者。随机临床试验数据包括在美国使用唑来膦酸和帕米膦酸盐，在欧洲国家使用伊班膦酸盐和氯膦酸盐。在转移性骨病中，双膦酸盐治疗可以减少SRE、病理性骨折以及放疗和手术治疗骨痛的需求。

在转移性疾病中使用双膦酸盐是一种姑息治疗措施。患者接受双膦酸盐治疗后未观察到对OS的影响。

数据表明，唑来膦酸和帕米膦酸盐可与抗肿瘤治疗（即内分泌治疗、化疗、生物治疗）联合给药，给药方案为3-4周或每12周一次。

三项随机试验比较了唑来膦酸每4周给药一次与每12周给药一次。⁴⁷⁰⁻⁴⁷²这些试验的数据显示，在乳腺癌和骨转移女性中，唑来膦酸每12周给药一次与每4周给药一次相比，不会影响疗效，SRE发生率相似。在ZOOM试验中，⁴⁷⁰接受唑来膦酸每4周一一次的患者骨骼发病率为0.22（95%CI，0.14至0.29），接受唑来膦酸每12周一一次的患者骨骼发病率为0.26（95%CI，0.15~0.37）。在CALGB 70604试验中，⁴⁷¹4周组的SRE发生率为29.5%，12周组为28.6%。OPTIMIZE-2试验中，⁴⁷²4周组的SRE发生率为22%，12周组为23.2%。⁴⁷² NCCN专家组建议最佳剂量为每12周一次。



使用双膦酸盐应同时补充钙和维生素D，每日剂量钙1200~1500 mg，维生素D3 400~800 IU。在美国推荐使用的药物为帕米膦酸盐90 mg静脉注射2小时或唑来膦酸4 mg静脉注射15 min。最初的研究持续治疗长达24个月；然而，有限的长期安全性数据表明，治疗可持续超过该时间。肾毒性的风险需要在每次给药前监测血清肌酐，如果肾功能降低，则减量或停药。目前的临床试验结果支持双膦酸盐类药物的使用至多2年。较长的双膦酸盐治疗时间可能提供更多的获益，但尚未在临床试验中进行检验。

地诺单抗

适合接受双膦酸盐治疗的乳腺癌骨转移女性患者也可考虑接受多西他赛治疗。该推荐是基于比较地诺单抗与唑来膦酸的随机试验的结果。⁴⁷⁵建议所有试验患者补充维生素D和钙。试验组患者接受120 mg 地诺单抗皮下注射，每4周一次，联合静脉注射安慰剂，对照组患者接受4 mg静脉输注的唑来膦酸每4周1次，并皮下给予安慰剂。在这项以非劣效性为主要终点的试验中，与唑来膦酸相比，地诺单抗使首次SRE时间显著延迟18%（HR，0.82；95%CI，0.71-0.95；*P* 非劣效性 < 0.001；*P* = 0.01，优效性），首次及后续SRE的时间延迟（比值比，0.77；95%CI，0.66-0.89；*P* = 0.001）。未观察到至疾病进展时间或OS的差异。⁴⁷⁵ 尚未对每3-6周的地诺单抗给药进行研究。

IV期或复发性转移性HR阳性、HER2阴性乳腺癌的全身治疗

患有IV期或复发性疾病的特征为HR阳性、HER2阴性肿瘤以及无内脏危

象的女性患者，，适合接受单独内分泌治疗或内分泌治疗联合靶向药物治疗。

以内分泌为基础的辅助治疗结束后1年内疾病进展的女性和表现为新发IV期/转移性乳腺癌的女性有资格接受一线内分泌治疗。

许多绝经前和绝经后HR阳性乳腺癌女性在疾病进展时序贯使用内分泌治疗获益。因此，对以内分泌为基础的治疗有反应的乳腺癌女性患者，无论肿瘤缩小或疾病长期稳定（临床获益），应在疾病进展时接受额外的内分泌治疗。在完成辅助内分泌治疗时或治疗后12个月内进展的患者或在转移性疾病一线内分泌治疗进展的患者有资格接受二线内分泌治疗，可为单药治疗或与靶向药物联合治疗。内分泌治疗的最佳序列尚不明确。选择将取决于既往治疗耐受性和患者意愿。

许多HR阳性患者的试验未纳入绝经前女性。NCCN专家组建议患有HR阳性疾病的女性应接受适当的卵巢抑制/切除，然后以与绝经后女性相同的方式进行治疗。NCCN专家组已经概述了将用于一线与二线及后续治疗的基于内分泌的治疗。



HR阳性、HER2阴性乳腺癌的首选一线治疗

芳香化酶抑制剂与CDK 4/6抑制剂联合用药：在绝经后女性或绝经前女性中，接受卵巢切除或使用LHRH激动剂抑制卵巢功能，芳香化酶抑制剂(AI)与CDK 4/6抑制剂（哌柏西利、瑞博西利或玻玛西利）联合用药相对于AI单独用药，可改善PFS。

在一项III期研究中对哌柏西利联合来曲唑进行了研究，包括既往未接受过晚期疾病治疗的HR阳性、HER2阴性、绝经后、转移乳腺癌患者(n = 666)，与来曲唑单药相比，哌柏西利与来曲唑联合用药可改善PFS（24.8个月vs. 14.5个月；风险比[HR]0.58，95%CI 0.46-0.72）和客观缓解率(ORR；42%vs. 35%)。⁴⁷⁶哌柏西利与来曲唑联用时观察到的3级和4级不良反应包括中性粒细胞减少症(66.5%vs. 1.4%)、白细胞减少症(24.8%vs. 0%)、贫血(5.4%vs. 1.8%)和疲乏(1.8%vs. 0.5%)。⁴⁷⁶

在对HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌绝经后女性患者(n = 668)的III期研究中，还对瑞博西利联合来曲唑作为一线治疗进行了研究。中位随访26.4个月，与单用来曲唑相比，瑞博西利 + 来曲唑治疗组观察到PFS改善（25.3 vs. 16.0个月；进展或死亡的HR为0.56，95%CI 0.45-0.70），ORR改善（43%vs. 29%）。⁴⁷⁷3级或4级不良事件在联合治疗中更常见中性粒细胞减少症（62%比1.2%）、白细胞减少（21.3%比0.9%）、肝功能检查异常（10.2%比2.4%）。⁴⁷⁷

III期MONARCH试验对阿贝西利联合AI（来曲唑或阿那曲唑）与AI单药治疗作为晚期HR阳性、HER2阴性乳腺癌女性患者的一线治疗进行了研究。与AI单独用药相比，阿贝西利与AI联合治疗改善了PFS（中位值分别为未达到与14.7个月；HR 0.54，95%CI 0.41-0.72）。联合治疗组的ORR高于AI单药治疗组(59%vs. 44%)。与安慰剂组相比，阿贝西利组最常见的3级或以上不良事件包括腹泻（9.5%与1.2%）、中性粒细胞减少症（21.1%与1.2%）、白细胞减少（8%与0.6%）和疲乏（2%与0%）。⁴⁷⁸

大多数研究CDK 4/6抑制剂与AI的试验主要包括绝经后女性和仅一小部分接受卵巢抑制的绝经前女性。然而，在III期MONALEESA-7试验中，672例HR阳性、HER2阴性、晚期乳腺癌的绝经前或围绝经期女性患者被随机分组，接受瑞博西利或安慰剂联合戈舍瑞林加非甾体AI或他莫昔芬一线治疗。联合瑞博西利治疗后，观察到PFS改善（中位PFS，24个月vs 13个月；HR 0.55，95%CI 0.4-0.69）。⁴⁷⁹

在3.5年时，报道瑞博西利可改善OS(70%vs. 46%；HR 0.71，95%CI 0.54-0.95)。⁴⁸⁰两组中超过10%的患者报告的3级和4级不良事件包括中性粒细胞减少症（61%与4%）和白细胞减少症（14%与1%）。⁴⁷⁹

基于上述数据，NCCN专家组已将AI联合CDK 4/6抑制剂作为HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌的绝经后女性患者和有卵巢切除/抑制的绝经前女性患者的一线治疗（1类）。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

氟维司群单药治疗：氟维司群是一种雌激素受体(ER)拮抗剂，最初被批准为每月肌肉注射一次（每月250 mg）；在随后的随机试验中已证实更高剂量更有效。在一线治疗中，发现氟维司群在ORR方面与阿那曲唑同样有效（36.0%vs. 35.5%；比值比，1.02；95%CI，0.56-1.87）。与阿那曲唑相比，观察到氟维司群的至进展时间改善（氟维司群的中位至进展时间为23.4个月，阿那曲唑为13.1个月；HR，0.63；95%CI，0.39-1.00；P = .0496）。本研究还使用了较高的负荷剂量500 mg，每2周一次，共3次，然后维持剂量500 mg，每月一次。观察到氟维司群组的中位OS长于阿那曲唑组（54.1个月vs. 48.4个月；HR，0.70；P = .041）。⁴⁸³

一项在转移性HR阳性乳腺癌绝经后女性中开展的单独III期随机研究比较了氟维司群500 mg每2周一次给药3次，序贯氟维司群500 mg与氟维司群250 mg每月一次。氟维司群 500 mg方案的PFS更优(HR，0.80；95%CI，0.68-0.94；P = 0.006)，⁴⁸⁴表明随着氟维司群剂量的增加，缓解持续时间增加。最终分析表明，与250 mg剂量相比，500 mg剂量的中位OS延长（4.1个月），死亡风险降低(19%)。中位OS分别为26.4个月和22.3个月(HR，0.81；95%CI，0.69-0.96；P = 0.02)。⁴⁸⁵

另一项氟维司群相较于阿那曲唑一线治疗内分泌初治转移性ER阳性乳腺癌患者的III期试验(FALCON)结果表明，中位随访25.0个月，氟维司群（较高剂量，500 mg）在PFS方面优于阿那曲唑（16.6 vs. 13.8个月，疾病进展或死亡 HR 0.797，95%CI 0.637-0.999）。⁴⁸⁶两组的QOL结局相似，氟维司群

和阿那曲唑最常见的不良反应分别为关节痛(17%vs. 10%)和潮热(11%vs. 10%)。⁴⁸⁶

氟维司群 + CDK 4/6抑制剂：在III期试验MONALEESA-3中，既往未接受过内分泌治疗或既往治疗后疾病进展的晚期HR阳性乳腺癌患者(n = 726)，与氟维司群单药治疗相比，瑞博西利联合氟维司群治疗能改善PFS（21个月 vs. 13个月；HR 0.59，95%CI 0.48-0.73）。⁴⁸⁷既往接受和未接受内分泌治疗的患者的PFS获益一致。在后续分析中，观察到OS显著改善。⁴⁸⁸在42个月时，瑞博西利组的估计OS为57.8%（95%置信区间[CI]，52.0至63.2），安慰剂组为45.9%（95%CI，36.9至54.5）。⁴⁸⁸

多项试验之间（包括氟维司群与哌柏西利或玻玛西利联合用药作为二线治疗的研究）的比较，显示PFS具有统计学显著改善。基于Monaleesa-3试验的结果和二线治疗的推断结果，NCCN专家组已将氟维司群联合CDK 4/6抑制剂作为HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌的绝经后女性和卵巢切除/抑制的绝经前女性患者的一线治疗选择（1类）。

氟维司群 + 非甾体类AI：比较阿那曲唑单药与阿那曲唑 + 氟维司群的研究报告了两种内分泌药物联合可作为HR阳性、转移性乳腺癌绝经后女性患者的一线治疗。

在一项研究(FACT)中，氟维司群联合阿那曲唑并不优于单药阿那曲唑（至进展时间HR，0.99；95% CI, 0.81–1.20; P = .91)。⁴⁸⁹ 在第二项III期试验



(SoFEA)中，在对非甾体AI获得性耐药的晚期乳腺癌患者中研究了氟维司群单药或与阿那曲唑或依西美坦联合的效果。⁴⁹⁰18%的患者接受一种AI作为辅助治疗，中位持续时间为27.9个月，82%的局部晚期/转移性疾病患者接受一种AI作为辅助治疗，中位治疗时间为19.3个月。单用氟维司群、阿那曲唑加氟维司群和氟维司群加依西美坦治疗的患者的中位PFS分别为4.8个月、4.4个月和3.4个月。未观察到ORR、临床获益率和OS的差异。

在西南肿瘤协作组(SWOG)的S0226试验中，阿那曲唑联合氟维司群(PFS (HR, 0.80; 95%CI, 0.68-0.94; 分层对数秩P = 0.007) 和OS (HR, 0.81; 95%CI, 0.65-1.00; 分层P = 0.049) 更优。⁴⁹¹在本试验的亚组分析中，与单药治疗相比，既往未接受他莫昔芬辅助治疗的患者接受联合治疗的OS获益最大（中位数分别为52.2个月vs.40.3个月；风险比，0.73；95%CI, 0.58-0.92）。⁴⁹²

上述试验结果不同的原因尚不十分清楚。上文讨论的3项试验的患者人群略有不同。SWOG S0226试验中既往无内分泌暴露（新发IV期转移性疾病）的患者病例多于FACT试验。FACT试验纳入了更多异质性的绝经前和绝经后局部晚期和转移性疾病女性人群。SoFEA试验仅入组获得性内分泌耐药的患者（接受芳香化酶抑制剂时疾病进展）。需要进一步的研究来证实SWOG S0226试验的结果。

基于上述数据，NCCN专家组纳入AI和氟维司群作为绝经后患者的一线治疗（1类）。

内分泌药物单药治疗：在绝经后女性中，有证据支持使用AI作为复发性疾病的一线治疗方法。^{493,494}

头对头比较AI的前瞻性随机试验证明，所有AI是相同的。他莫昔芬是绝经前妇女常用的SERM。在绝经后妇女中，AI单药治疗的结局优于他莫昔芬，尽管差异不大。⁴⁹⁷⁻⁵⁰¹一项比较他莫昔芬与依西美坦作为绝经后转移性乳腺癌女性一线内分泌治疗的随机III期试验显示，两组之间的PFS或OS无显著差异。⁴⁹⁹

NCCN对一线治疗的建议：对于HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌绝经后女性患者，NCCN 1类首选方案包括细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂(AI)；氟维司群联合或不联合CDK 4/6抑制剂；氟维司群联合非甾体类AI。NCCN 2A类首选方案包括非甾体类AI（阿那曲唑、来曲唑）；甾体类芳香化酶抑制剂（依西美坦）和选择性雌激素受体调节剂（他莫昔芬或托瑞米芬）。对于绝经前女性，一线内分泌治疗包括卵巢抑制/切除和上述绝经后女性的内分泌治疗，或仅使用选择性雌激素受体调节剂(SERM)。

HR阳性、HER2阴性乳腺癌二线及后续治疗的首选方案
含氟维司群的治疗方案



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

氟维司群 + CDK 4/6抑制剂：由于III期试验(PALOMA-3)中，与氟维司群单药治疗相比，氟维司群 + CDK 4/6抑制剂可改善PFS，因此氟维司群与CDK 4/6抑制剂联合治疗可用于先前AI ± 一线化疗期间发生进展的患者（I类）。⁵⁰² NCCN专家组指出，治疗应仅限于既往未暴露于CDK 4/6抑制剂的患者

III期试验(PALOMA-3)以既往内分泌治疗后疾病进展的HR阳性、HER2阴性的绝经前或绝经后晚期乳腺癌患者为对象，将哌柏西利和氟维司群联合用药与氟维司群对比。绝经前或围绝经期患者还接受戈舍瑞林治疗。联合治疗的中位PFS为9.5个月，而氟维司群为4.6个月（HR 0.46，P < 0.00001）。⁵⁰³哌柏西利和氟维司群的3/4级不良事件主要限于中性粒细胞减少症（65%的患者）。

在III期试验MONARCH 2中，接受内分泌治疗期间疾病进展的患者被随机分配至氟维司群联合或不联合玻璃西利组。⁵⁰⁴与接受氟维司群单药治疗相比，接受联合治疗的患者PFS改善（16.4 vs 9.3个月；HR 0.55，95%CI 0.45-0.68）。接受玻璃西利和氟维司群治疗的患者的ORR更高（48% vs. 21%）。⁵⁰⁴此外，与氟维司群单药治疗相比，玻璃西利 + 氟维司群治疗可使OS出现改善（46.7个月与37.3个月；HR 0.757；95%CI 0.606-0.945）。⁵⁰⁵

基于上述数据，在既往接受过内分泌治疗的患者中，氟维司群联合CDK 4/6抑制剂可显著改善中位PFS，NCCN专家组已将氟维司群联合CDK 4/6抑制剂作为HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌的绝经后女性和卵巢切除/抑制的绝经前女性的I类选择。专家组指出，如果在CDK4/6抑制剂治疗期间发生疾病进展，仅有有限的数据支持另一种含CDK4/6抑制剂的方案作为下一线治疗。

氟维司群单药治疗：在既往他莫昔芬治疗后疾病进展的患者中，氟维司群单药治疗至少与阿那曲唑同样有效。^{506,507}一项随机II期研究在超过200例晚期乳腺癌患者中比较了阿那曲唑与氟维司群。^{481,482}在初始分析中，氟维司群在ORR方面与阿那曲唑同样有效（36.0% vs. 35.5%；比值比，1.02；95%CI，0.56-1.87；P = 0.947）（氟维司群n = 89，阿那曲唑n = 93）。与阿那曲唑相比，观察到氟维司群的进展时间改善（氟维司群的中位至进展时间为23.4个月，阿那曲唑为13.1个月；HR，0.63；95%CI，0.39-1.00；P = .0496）。本研究使用较高的500 mg负荷剂量，每2周一次，共3次，然后500 mg每月一次。观察到氟维司群组的中位OS长于阿那曲唑组（54.1个月 vs. 48.4个月；HR，0.70；P = .041）。⁴⁸³

一项在芳香化酶抑制剂治疗后疾病进展的晚期乳腺癌绝经后女性中进行的氟维司群II期研究记录部分缓解率为14.3%，另外20.8%的患者达到疾病稳定至少6个月。在既往接受非甾体类芳香化酶抑制剂治疗后出现疾病进展的HR阳性晚期乳腺癌绝经后女性的III期试验中，依西美坦与氟维司群的临床获益率相当（32.2% vs. 31.5%；P = 0.853）。⁵⁰⁹在该研究中，氟维司群以500 mg负荷剂量给药，随后在第14天、第28天给予250 mg剂量，然后每月一次。⁵⁰⁹

氟维司群加alpelisib：一项随机III期试验中，患有晚期HR阳性乳腺癌并经证实磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α（PIK3CA）状态的患者（n = 572），所有患者既往均因局部或晚期疾病接受过AI治疗。患者入组PIK3CA突变（n = 341）队列或PIK3CA非突变队列，每个队列随机接受氟维司群加磷酸肌醇3-激酶（PI3K）抑制剂alpelisib，或者氟维司群加安慰剂。与氟维司群单药相比，接受alpelisib治疗的PIK3CA突变的患者PFS有所改善。在中位随访20个月，alpelisib组PFS为11.0个月（95%置信区间[CI]，7.5至14.5），与之相比，接受



氟维司群单药治疗组为5.7个月（95%CI，3.7至7.4）（进展或死亡的HR，0.65；95%CI，0.50至0.85； $P < .001$ ）；在无PIK3CA突变肿瘤的队列中，HR为0.85（95%CI，0.58至1.25）。在整体人群中，alpelisib和氟维司群与氟维司群单药治疗相比，最常报告的3级或4级不良事件为高血糖症（36.6%与0.7%）；皮疹（9.9%与0.3%）和腹泻（3级）（6.7%与0.3%）；未报告4级腹泻或皮疹。⁵¹⁰

依维莫司加内分泌治疗：HR阳性疾病女性对内分泌治疗的抵抗是常见的。内分泌治疗抵抗的一个机制是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路的激活。

一项随机II期研究评估了他莫昔芬单药治疗与他莫昔芬联合mTOR口服抑制剂依维莫司治疗既往接受过芳香化酶抑制剂治疗的HR阳性、HER2阴性转移性乳腺癌女性患者的疗效。⁵¹¹中位随访13个月后，意向治疗分析显示，他莫昔芬单药的临床获益为42.1%(95%CI，29.1-55.9)，他莫昔芬加依维莫司的临床获益为61.1%(95%CI，46.9-74.1)。与他莫昔芬单药治疗相比，依维莫司与他莫昔芬联合治疗时观察到中位至进展时间改善。中位疾病进展时间他莫昔芬单药为4.5个月(95%CI，3.7-8.7)，依维莫司和他莫昔芬为8.5个月(95%CI，6.01-13.9)。⁵¹¹

据报道，一项在既往未接受过内分泌治疗的晚期、HR阳性乳腺癌绝经后女性患者中进行的III期试验，将受试者随机分配至来曲唑±mTOR抑制剂替西罗莫司组。在本研究中，治疗组之间的PFS没有差异（HR，

0.89；95%CI，0.75–1.05；对数秩 $P = 0.18$ ）。

本试验的结果与BOLERO-2试验的结果不同（如下所述）。这两项随机III期研究^{512,513}结果差异的原因尚不确定，但可能与患者选择和既往内分泌治疗的程度问题有关。

一项III期研究(BOLERO-2)将接受非甾体类芳香化酶抑制剂治疗期间进展或复发的HR阳性晚期乳腺癌绝经后女性随机分配至依西美坦±mTOR抑制剂依维莫司治疗组。⁵¹⁴中位18个月随访后报告的最终结果显示，依维莫司加依西美坦组的中位PFS（根据中心审查）比安慰剂加依西美坦组显著延长，分别为11.0个月和4.1个月(HR，0.38；95%CI，0.31-0.48； $P < 0.0001$)。接受依维莫司治疗的患者中更常发生的不良事件（所有级别）包括口腔炎、感染、皮疹、非感染性肺炎和高血糖症。^{513,514}在入组本试验的老年患者中的安全性和有效性分析显示，接受含依维莫司方案治疗的老年患者这些不良事件的发生率相似，但年轻患者治疗中死亡更多。基于BOLERO-2试验的证据，NCCN专家组已经将依维莫司加依西美坦作为符合BOLERO-2入选标准的女性的一个选择。他莫昔芬或氟维司群联合依维莫司有也作为选项纳入。NCCN专家组还指出，如果存在接受含依维莫司方案治疗期间疾病进展，尚无数据支持加用依维莫司的下一线治疗。



芳香化酶抑制剂：芳香化酶抑制剂单药治疗是后续治疗的选择。三种AI

（阿那曲唑、来曲唑和依西美坦）在二线治疗中显示出相似的疗效。

^{495,516,517} 如果患者未接受AI一线治疗或可能不适合联合治疗，AI单药治疗可能对希望单药治疗的患者有用。既往接受过非甾体类AI的患者可能从甾体类AI作为后续治疗中获益，反之亦然。

选择性雌激素受体调节剂：对两项阿那曲唑一线治疗序贯他莫昔芬二线治疗的随机研究进行分析，结果显示他莫昔芬作为二线治疗有效，反之亦然。⁵¹⁸

NCCN对二线治疗的建议：对于HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌绝经后女性，可用的首选方案包括氟维司群联合CDK 4/6抑制剂(palbociclib、ribociclib、abemaciclib)（I类），或对于肿瘤PIK3CA突变的患者，氟维司群联合alpelisib、依维莫司联合AI、他莫昔芬或氟维司群；氟维司群、非甾体或甾体AI或SERM单药治疗。在既往暴露于AI的患者中经常检测到雌激素受体1(ESR1)激活突变。具有这些突变的肿瘤通常对AI和他莫昔芬均耐药。具有这些突变的某些肿瘤对氟维司群保持敏感性。如果肿瘤存在PIK3CA突变，所有这些都可能通过在氟维司群中添加以下一种药物获益-CDK 4/6抑制剂或mTOR-抑制剂或alpelisib。

在某些情况下用于治疗HR阳性、HER2阴性乳腺癌的方案

在某些情况下，，醋酸甲地孕酮，^{493,519-521} 雌二醇⁵²²，雄激素（如氟甲睾酮）和玻璃西利单药已被列为有用的选择。

II期MONARCH 1试验，在内分泌治疗期间疾病进展且已接受多种全身治疗（平均3种既往全身治疗方案）的难治性HR阳性、HER2阴性转移性乳腺癌患者(n = 132)中评价了玻璃西利单药治疗的活性。⁵²³ 90%的患者有内脏病变，50.8%有3个以上部位转移。⁵²³ 患者接受玻璃西利单药治疗，其中26例(19.7%)达到部分缓解，ORR为19.7%(95%CI: 13.3–27.5)。⁵²³ 中位PFS为6个月(95%CI: 4.2-7.5)。最终分析时，18个月时，中位OS为22.3个月（95%CI: 17.7-未达到）。⁵²³ 腹泻是90.2%患者报告的最常见不良事件。其他常见不良事件为疲乏(65.2%)、恶心(64.4%)和食欲减退(45.5%)。26.9%的患者发生3级和4级中性粒细胞减少。⁵²³ NCCN专家组已将单药玻璃西利纳入既往内分泌治疗和转移性背景下既往化疗后疾病进展患者的治疗选择。

IV期或复发性HR阴性、HER2阳性乳腺癌的全身治疗

对于HER2阳性、HR阴性复发性/IV期乳腺癌患者，治疗方法为HER2靶向治疗联合全身化疗。NCCN专家组指出，FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。此外，曲妥珠单抗和透明质酸酶-oysk皮下注射液可替代曲妥珠单抗。与曲妥珠单抗静脉给药相比，这种皮下给药方法具有不同的用法用量说明。NCCN指导原则中还包括用于HER2阳性转移性乳腺癌的代表性治疗方案的剂量和时间表。

接受HER2靶向治疗后进展的患者应该加用后续HER2靶向治疗，因为继续抑制HER2通路是有益的。HER2靶向治疗的选择将取决于既往给予的治疗、无复发间隔以及患者的医院和药物可及性。



目前尚不清楚现有HER2靶向治疗的最佳序列和复发性/IV期HER2靶向治疗的最佳持续时间。NCCN专家小组建议持续HER2靶向治疗，直至疾病进展/出现不可接受的毒性。

在随机、双盲、III期研究(CLEOPATRA)中，以808名HER2阳性转移性乳腺癌女性患者为对象，比较帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛与曲妥珠单抗和多西他赛作为一线治疗的疗效和安全性。⁵²⁴本试验纳入了既往在辅助或新辅助治疗背景下接受过曲妥珠单抗治疗的患者（约10%）。在中位随访19个月时，与安慰剂相比，多西他赛加曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗导致PFS改善（中位数，18.5 vs 12.4个月；风险比[HR]0.62，95%CI 0.51-0.75， $P < .001$ ）。在中位随访30个月时，结果显示，含帕妥珠单抗的方案OS有统计学显著改善，死亡风险降低34%（HR,0.66;95%CI,0.52-0.84; $P = 0.0008$ ）。³⁸⁸与对照组相比，帕妥珠单抗组报告的最常见不良反应为腹泻（67%vs. 46%）、皮疹（34%vs. 24%）、粘膜炎症（27%vs. 20%）、发热性中性粒细胞减少（14%vs. 8%）和皮肤干燥（10%vs. 4%）。对照组外周水肿和便秘较大。⁵²⁴对照组中心脏不良事件或左心室收缩功能障碍的报告频率略高。⁵²⁵两个治疗组的健康相关QOL无差异。⁵²⁶在PERUSE研究中，既往未接受过全身治疗（内分泌治疗除外）的晚期HER2阳性乳腺癌患者接受多西他赛、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。中位随访52个月后的初步结果显示，多西他赛、紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇的中位PFS相当（多西他赛、紫杉醇和

白蛋白结合型紫杉醇报告的中位PFS分别为19.6、23.0和18.1个月）。⁵²⁷与含多西他赛的治疗相比，含紫杉醇的治疗与更多的神经病变（31%vs. 16%）相关，但与较少的发热性中性粒细胞减少（1%vs. 11%）和粘膜炎（14%vs. 25%）相关。

II期试验还发现了帕妥珠单抗、帕妥珠单抗与曲妥珠单抗，以及帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合其他活性细胞毒性药物（即紫杉醇、长春瑞滨）联合方案的活性和耐受性。^{528,529,530}帕妥珠单抗加化疗不加曲妥珠单抗的III期试验尚未见报道。

NCCN专家小组建议将帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗联合紫杉醇作为HER2阳性转移性乳腺癌患者一线治疗的首选方案。帕妥珠单抗加曲妥珠单抗联合多西他赛作为NCCN 1类推荐，联合紫杉醇是NCCN 2A类推荐。

IV期/复发性HER2阳性乳腺癌治疗方案的其他方案

Ado-曲妥珠单抗依酯(T-DM1): T-DM1是一种抗体-药物偶联物，可将曲妥珠单抗的HER2靶向特性与微管抑制剂DM1（美登素的衍生物）的细胞毒性稳定结合。

在一项III期试验(MARIANNE)中，1095例局部晚期或转移性乳腺癌患者随机接受T-DM1一线治疗±帕妥珠单抗，或曲妥珠单抗联合紫杉醇。主要终点为独立审查评估的PFS和安全性。研究发现，T-DM1联合帕妥珠



单抗的PFS非劣效于曲妥珠单抗和紫杉醇（分别为15.2和13.7个月；HR，0.87；97.5%CI，0.69-1.08； $P=0.14$ ）。⁵³¹ T-DM1单药治疗的PFS为非劣效于曲妥珠单抗 + 紫杉醇（分别为14.1和13.7；HR，0.91；97.5%CI，0.73-1.13； $P=.31$ ）。⁵³¹曲妥珠单抗 + 紫杉醇组、T-DM1组和T-DM1 + 帕妥珠单抗组的3-5级不良事件发生率分别为54.1%、45.4%和46.2%。曲妥珠单抗联合紫杉醇组的中位健康相关QOL为3.9个月，与之相比，T-DM1中位数为7.7个月(HR，0.70；95%CI，0.57-0.86)，T-DM1联合帕妥珠单抗中位数为9个月(HR，0.68；95%CI，0.55-0.84)，维持时间更长⁵³¹

基于MARIANNE试验数据，T-DM1和T-DM1联合帕妥珠单抗相比具有非劣效性，QOL优于曲妥珠单抗 + 紫杉醇，且部分患者的耐受性可能更好，⁵³¹ NCCN专家组将T-DM1作为HER2阳性转移性乳腺癌患者的治疗选择。然而，帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合紫杉醇仍然是HER2阳性转移性疾病的首选一线治疗，这是基于证实其OS较曲妥珠单抗联合紫杉醇有所改善的数据。仅在不适合首选治疗的患者中，才应考虑将TDM-1作为一线治疗。

一线曲妥珠单抗联合特定化疗⁵³²是HER2阳性转移性乳腺癌患者的其他选择。随机试验证明，针对HER2阳性转移性疾病患者，其他药物（包括紫杉醇 + 卡铂，⁵³²⁻⁵³⁵多西他赛，⁵³³和长春瑞滨⁵³³）联合曲妥珠单抗可有获益。此外，在这种情况下，曲妥珠单抗和卡培他滨联合治疗作为含曲妥珠单抗的一线方案也显示出疗效。NCCN专家组认为，在接受曲妥珠单抗联合多柔比星/

环磷酰胺化疗的患者中，显著心功能不全的发生率为27%，该比率太高，因此不适用于前瞻性临床试验范围之外的患者。^{532,537,538}

在接受一线含曲妥珠单抗方案治疗后疾病进展的患者中，NCCN专家组建议继续阻断HER2。该建议也适用于既往在辅助治疗背景下暴露于曲妥珠单抗后诊断为HER2阳性转移性疾病的患者。几项试验已证实，在接受含曲妥珠单抗方案治疗后疾病进展后继续曲妥珠单抗治疗的获益。然而，曲妥珠单抗在疾病长期控制患者中的最佳持续时间尚不清楚。

帕妥珠单抗在一线治疗以外的患者依然有效。一项多中心、开放性、单臂、II期研究($n=66$)的结果显示，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合治疗在既往曲妥珠单抗治疗进展的HER2阳性转移性乳腺癌患者中具有活性且耐受性良好。试验报告的客观缓解率为24.2%（16/66例患者）。帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合治疗观察到的中位PFS时间为15.5个月（范围，0.9–17.0个月；80%CI，18-31个月）。⁵⁴²联合治疗报告的中位缓解持续时间为5.8个月（范围：2.9-15.3个月）。⁵⁴²



为了确定研究中观察到的临床获益是来自帕妥珠单抗单药治疗还是帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合治疗的结果，一组在既往曲妥珠单抗的治疗期间疾病进展的患者队列($n = 29$)接受了帕妥珠单抗单药治疗，直至疾病进展或不可接受的毒性。其中，疾病进展患者($n = 17$)继续接受帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗。在接受帕妥珠单抗单药治疗的29例患者中，客观缓解率和报告的临床获益率分别为3.4%和10.3%，而在帕妥珠单抗治疗进展后接受双通道阻滞的患者中，客观缓解率和临床获益率分别为17.6%和41.2%。⁵⁴³

根据NCCN专家组，对于接受不含帕妥珠单抗的曲妥珠单抗为基础的治疗后出现疾病进展的患者，可同时接受含曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗，伴或不伴细胞毒性药物（如长春瑞滨或紫杉烷）作为一线治疗。需要进一步的研究来确定HER2靶向治疗的理想给药顺序。

T-DM1在二线治疗中也显示出活性。一项随机、国际、多中心、开放性、III期研究(EMILIA)，针对既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷治疗的HER2阳性局部晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者，评估T-DM1与拉帕替尼联合卡培他滨的安全性和疗效。本研究的主要终点是PFS、OS和安全性。T-DM1在两个主要终点PFS和OS均出现统计学显著改善。T-DM1显著改善了PFS（通过独立审查评估），中位PFS为9.6个月，拉帕替尼联合卡培他滨为6.4个月；任何原因导致的进展或死亡的HR为0.65（95%CI, 0.55-0.77； $P < 0.001$ ）。在首次中期分析时，T-DM1还显示OS显著改善。T-DM1与拉帕替尼加卡培他滨相比，任何原因导致的死亡的分层HR为0.62

（95%CI, 0.48-0.81; $P = 0.0005$ ）。拉帕替尼联合卡培他滨的3级或4级不良事件发生率高于T-DM1(57%vs. 41%)。T-DM1组血小板减少症和血清转氨酶水平升高的发生率较高（频率 $> 25\%$ ），而拉帕替尼联合卡培他滨组腹泻、恶心、呕吐和掌跖红肿疼痛的发生率较高。⁵⁴⁴

一项II期单臂研究中，以既往接受过多种治疗（包括T-DM1治疗）且有病理学证实的HER2阳性转移性乳腺癌成人患者($n = 184$)为对象，对fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（与拓扑异构酶I抑制剂偶联的HER2抗体）进行性进行研究。⁵⁴⁵ 中位随访11.1个月（范围0.7-19.9）后，fam-trastuzumab deruxtecan-nxki的中位缓解持续时间为14.8个月（95%CI, 13.8至16.9），中位PFS为16.4个月（95%CI, 12.7至未达到）。⁵⁴⁵ 最常报告的不良事件（3级或以上）为中性粒细胞计数降低(20.7%)、贫血(8.7%)、恶心(7.6%)和疲乏(6%)。⁵⁴⁵ 13.6%的患者报告了间质性肺病(ILD)（1级或2级-10.9%；3级或4级-0.5%；5级-2.2%）。基于本研究和美国FDA的批准，NCCN专家组已将其纳入HER-2阳性转移性疾病的治疗选择，指出其适用于既往接受过二线或以上HER2靶向治疗方案的转移性疾病患者，且禁用于有ILD病史或活动性ILD的患者。

拉帕替尼联合卡培他滨或曲妥珠单抗是接受含曲妥珠单抗方案治疗进展后HER2阳性疾病患者的选择。

一项III期研究比较了拉帕替尼加卡培他滨与卡培他滨单药治疗在转移性背景中对曲妥珠单抗难治以及在转移性或辅助背景中既往接受蒽环类药物和紫杉烷治疗的晚期或转移性乳腺癌女性患者的情况。与接受卡培他滨单药治疗组相比，接受联合治疗组的至疾病进展时间增加（8.4个月vs. 4.4个月；HR, 0.49；95%CI, 0.34-0.71； $P < 0.001$ ）。允许单药治疗期间进展的患者交叉至联合治疗组。这导致检测OS显著差异的效能不足；探索性分析证明拉帕替尼加卡培他滨有生存优势的趋势。分析报告联合治疗组的中位OS为75.0周，单药治疗组为64.7周（HR, 0.87；95%CI, 0.71-1.08； $P = .210$ ）。⁵⁴⁷



一项III期试验结果显示，既往接受过多种治疗的转移性乳腺癌患者和接受曲妥珠单抗治疗后疾病进展的患者被随机分配接受曲妥珠单抗联合拉帕替尼或拉帕替尼单药治疗，PFS从8.1周延长至12周（ $P = 0.008$ ）。⁵⁴⁸ OS分析数据显示，拉帕替尼加曲妥珠单抗使中位生存期提高了4.5个月，联合治疗的中位OS为14个月，拉帕替尼单药治疗的中位OS为9.5个月（HR，0.74；95%CI，0.57-0.97； $P = .026$ ）。⁵⁴⁹ OS改善分析包括最初分配至单药治疗并在进展时交叉接受联合治疗的患者。549基于缺乏数据，专家组不建议在曲妥珠单抗和拉帕替尼联合治疗的基础上加用化疗。

在一项针对进行性、HER2阳性疾病和脑转移（92%接受CNS手术和/或放疗）患者（ $n = 49$ ）的II期试验中，⁵⁵⁰接受卡培他滨联合来那替尼治疗。该药是酪氨酸激酶结构域EGFR、HER2和HER4的第二代（不可逆）pan-HER TKI抑制剂。根据既往拉帕替尼治疗将患者分层。联合治疗组拉帕替尼初治和经治的CNS客观缓解率为49%（95%CI，32%-66%）和33%（95%CI，10%-65%）。⁵⁵⁰拉帕替尼初治患者的中位PFS和OS分别为5.5个月和13.3个月，拉帕替尼经治患者的中位PFS和OS分别为3.1个月和15.1个月。29%的患者发生3级腹泻。⁵⁵⁰

一项前瞻性随机III期试验(NALA)随机分配患者（ $n = 621$ ）来那替尼联合卡培他滨或拉帕替尼联合卡培他滨直至疾病进展。⁵⁵¹ 所有入组患者既往均在转移背景中接受过至少两线HER2靶向治疗。约30%的患者既往接受过≥3线治

疗。约三分之一的患者既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗。

ORR(32.8%vs. 26.7%； $P = 0.1201$)、临床获益率(44.5%vs 35.6%； $P = 0.0328$)和中位缓解持续时间（8.5 vs 5.6个月）均以来那替尼组占优。来那替尼组较少患者需要因CNS转移干预治疗。来那替尼组进展风险降低了24%（HR 0.76；95%CI 0.63-0.93； $P = .0059$ ）。生存期无显著改善趋势。6个月和12个月时，来那替尼 + 卡培他滨组的OS率分别为90.2%vs 87.5%，而拉帕替尼联合卡培他滨组为72.5%vs 66.7%（HR = 0.88；95%CI 0.72-1.07； $P = .2086$ ）。在两组的NALA试验中，腹泻是最常见的副作用，但在来那替尼组患者中观察到的发生率更高（任何级别腹泻83%vs. 66%；3/4级腹泻24%vs. 13%）。

基于NALA试验的结果和最近FDA的批准，NCCN在这种情况下将来那替尼联合卡培他滨作为2A类选择。

复发性或IV期HR阳性、HER2阳性乳腺癌的全身治疗

患有IV期或复发性疾病（特征为HR阳性、HER2阳性肿瘤）的女性可以选择接受HER2靶向治疗作为其治疗计划的一部分。选择包括HER2靶向治疗加化疗或单纯内分泌治疗，或与HER2靶向治疗联合治疗。

与HER2靶向治疗联合化疗相比，单纯内分泌治疗或与HER2靶向治疗联合是一种毒性较小的方法。接受HER2靶向治疗和内分泌治疗的绝经前女性应接受卵巢抑制或切除。



在IV期或复发性HR阳性、HER2阳性肿瘤绝经后女性中，与AI单药相比，在AI中添加曲妥珠单抗或拉帕替尼显示了PFS优势。

在TAnDEM研究中，患有转移性HR阳性和HER2阳性肿瘤的绝经后女性患者(n = 207)随机接受阿那曲唑单药或阿那曲唑联合曲妥珠单抗治疗。与单药阿那曲唑相比，联合治疗可改善PFS (4.8 vs. 2.4个月；HR 0.63, 95%CI 0.47-0.84, P = 0.0016)。联合用药组毒性反应较高（所有级别）：疲乏(21%vs. 9%)、腹泻(20%vs. 8%)，呕吐(21%vs. 4%)和发热(18%vs. 7%)；两个治疗组中严重（3/4级）毒性均罕见。

III期eLEcTRA试验研究了曲妥珠单抗联合来曲唑治疗HER2阳性和HR阳性转移性乳腺癌患者(n = 93)的疗效和安全性。来曲唑和曲妥珠单抗 + 来曲唑组的中位至疾病进展时间分别为3.3个月和14.1个月。结果与TAnDEM试验一致，但是，由于入组本试验的患者数量较少，因此无统计学显著性 (HR, 0.67; 95%CI, 0.35至1.29; P = 0.23)。⁵⁵³

在一项针对HER2阳性和HR阳性疾病绝经后患者(n = 219)的III期研究中，与来曲唑单药治疗相比，拉帕替尼联合来曲唑一线治疗降低了疾病进展的风险（中位PFS, 8.2个月v 3.0个月；HR, 0.71, 95%CI, 0.53-0.96; P = .019）。来曲唑联合曲妥珠单抗的3级或4级毒性发生率较高相关，包括腹泻(10%vs. 1%)和皮疹(1%vs. 0%)。⁵⁵⁴

在随机II期研究(PERTAIN)中，绝经后妇女(n = 258)被随机分组，接受帕

妥珠单抗加曲妥珠单抗和AI（阿那曲唑或来曲唑）或曲妥珠单抗加AI作为一线治疗。三药联合治疗的PFS有所改善（18.9个月与15.8个月；HR 0.65, 95%CI 0.48-0.89）。⁵⁵⁵ 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合治疗组中观察到的3级或以上不良事件的发生率高于帕妥珠单抗单药治疗组(50%vs. 39%)。值得注意的是，约一半的女性在化疗前接受紫杉醇诱导治疗18-24周开始内分泌治疗。基于PERTAIN试验的结果，⁵⁵⁵ NCCN专家组指出，如果以化疗和曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗开始治疗，并停止化疗，则可在曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗基础上加用内分泌治疗。

在ALTERNATIVE试验中，HER2阳性、HR阳性转移性绝经后乳腺癌女性患者(n = 355)被随机分组，接受拉帕替尼加曲妥珠单抗联合AI、拉帕替尼加AI或曲妥珠单抗加AI但无化疗。⁵⁵⁶ 试验中的所有患者既往均在辅助治疗或因转移性疾病接受过曲妥珠单抗和内分泌治疗。与曲妥珠单抗（无拉帕替尼）组相比，显示AI联合拉帕替尼加曲妥珠单抗组的PFS显著延长（11 vs. 5.7个月；HR 0.62, 95%CI 0.45-0.88, P = 0.0064）。与曲妥珠单抗或拉帕替尼单药治疗相比，联合治疗最常见的不良事件为腹泻(69%, 9%, 51%)、皮疹(36%, 2%, 28%)、恶心（22%, 9%, 22%）和甲沟炎(30%, 0, 15%)。

NCCN专家组还将其他可用内分泌治疗组合（如氟维司群或他莫昔芬与曲妥珠单抗），作为HR阳性和HER2阳性转移性疾病的选择。基于继续HER2靶向治疗控制疾病的需求，这些选择主要在完成化疗联合HER2治疗后或



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

在少数惰性或无症状患者中考虑。适当内分泌治疗的选择将取决于患者已接受的药物和/或疾病进展时接受的药物。

携带种系BRCA1/2突变的复发性或IV期疾病的全身性治疗

在所有乳腺癌患者中，约5%携带种系乳腺癌易感基因(BRCA)突变，这些突变率在HER2阴性疾病患者中更高。^{557,558}

PARP抑制剂：III期OlympiAD试验将携带种系BRCA突变的转移性乳腺癌患者（n=302例）随机分组，接受PARP抑制剂奥拉帕利(n=205)或医生选择的(n=97)非铂类化疗（卡培他滨、艾瑞布林或长春瑞滨）治疗。与接受化疗的患者相比，接受奥拉帕利治疗的患者PFS改善[7.0 vs. 4.2个月；HR：0.58；95%CI：0.43-0.80；P<.001]。⁵⁵⁹本研究包括所有亚型，即HR阳性、HER2阴性和阳性疾病以及三阴性的患者。在所有亚型中均观察到奥拉帕利治疗后PFS改善，在三阴性亚型人群中改善最大。后续随访显示治疗组之间OS的无统计学显著差异，该研究效能也不足以评价OS。与医生选择的治疗相比，奥拉帕利的中位OS分别为19.3个月和17.1个月（HR 0.90，95%CI 0.66-1.23；P=.513）。奥拉帕利组的QOL显著更好。值得注意的是，与医生选择的治疗相比，在转移性背景下既往未接受过化疗的患者接受奥拉帕利治疗后，中位OS延长了7.9个月。⁵⁶⁰

在III期EMBRACA试验中，携带种系BRCA突变且既往未暴露于PARP抑制剂的晚期乳腺癌患者随机接受他拉唑帕尼(n=287)或医生选择的单药化疗(n=144)。⁵⁶¹他拉唑帕尼组患者的中位PFS长于对照组（8.6个月[95%CI，7.2

~9.3]vs. 5.6个月[95%CI，4.2~6.7]；疾病进展或死亡，0.71；P<.001）。⁵⁶¹

基于上述III期试验的结果，FDA批准的两种PARP抑制剂-奥拉帕利和他拉唑帕尼被列为I类，是种系BRCA1/2突变患者的首选。NCCN专家组建议在所有复发性或转移性乳腺癌患者中评估种系BRCA1/2突变，以确定PARP抑制剂治疗的候选患者。虽然FDA批准奥拉帕利和他拉唑帕尼用于HER2阴性疾病，但NCCN专家组支持用于任何种系BRCA1/2突变相关的乳腺癌亚型。

铂类药物：III期TNT试验在三阴性乳腺癌女性(n=376)中比较了多西他赛与卡铂一线治疗。在未选择人群中，卡铂并不比多西他赛更有效（ORR，31.4%vs. 34.0%；P=.66）。⁵⁶²卡铂对种系BRCA1/2突变患者的缓解明显优于多西紫杉醇（ORR，68.0%比33.3%，绝对差异34.7%，P=.03）。种系BRCA1/2突变患者接受卡铂治疗后PFS也有所改善（中位PFS 6.8个月vs. 4.4个月）⁵⁶²，未发现OS差异。然而，肿瘤DNA中存在体细胞BRCA 1/2突变的患者似乎并没有同样的优势。

对于三阴性复发性/IV期乳腺癌和生殖系BRCA1/2突变患者，NCCN专家组已将铂类药物（顺铂和卡铂）作为首选治疗选择。尚不清楚在这种情况下，PARP抑制剂与铂类药物相比如何。



PD-L1全身治疗-阳性、三阴性、复发性或IV期疾病

在一项随机试验(IMpassion 130)中，未接受转移性治疗的三阴性乳腺癌患者(n = 902)被随机分配接受程序性细胞死亡配体1(PD-L1)抑制剂阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇或安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇治疗。⁵⁶³

入组试验的所有患者必须在随机分组前至少12个月完成既往化疗（术前或辅助），并且在转移情况下未接受任何化疗。中位随访12.9个月时，接受安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇治疗的患者相比，接受阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗的患者的PFS存在统计学显著差异（7.2 vs. 5.5个月；进展或死亡的HR为0.80，95%CI 0.69-0.92），OS改善的趋势不显著（21.3 vs. 17.6个月；死亡HR 0.84，95%CI 0.69-1.02）。然而，在计划的PD-L1表达肿瘤患者亚组分析中，阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗显示PFS（7.5 vs. 5个月；HR 0.62，95%CI 0.49-0.78）和OS（25个月 vs. 15.5个月；HR 0.62，95%CI 0.45-0.86）均有统计学显著改善。阿特珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇组和安慰剂+白蛋白结合型紫杉醇组分别有48.7%和42.2%的患者发生了≥3级不良事件。接受阿特珠单抗治疗的患者更常见3级或4级神经病变（5.5%与2.7%），还发生3例治疗相关死亡，这与其他检查点抑制剂研究一致。阿特珠单抗组中16%的患者和对照组中8%的患者发生了导致治疗终止的不良事件。肿瘤浸润免疫细胞中PD-L1阳性表达≥1%与PD-L1抑制剂治疗的结局较好相关。⁵⁶⁴ 随后的18个月随访分析证实了PD-L1表达肿瘤患者的PFS和OS获益。⁵⁶⁵ 阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇被纳入作为肿瘤浸润免疫细胞中PD-L1表达≥1%的晚期三阴性乳腺癌患者的首选治疗。

复发性或IV期疾病的全身化疗

患有非仅局限于骨或软组织的HR阴性肿瘤，或伴有症状性内脏转移（无论HR或HER状态如何），或患有内分泌治疗难治性HR阳性肿瘤的女性应接受全身化疗。

如治疗方案中所述，认为多种化疗方案是适当的。与单药化疗相比，联合化疗通常提供更高的客观缓解率和更长的至进展时间。然而，联合化疗与毒性增加相关，生存获益很小。此外，按顺序给予单药可降低需要降低剂量的可能性。因此，NCCN专家组未发现令人信服的证据表明联合化疗优于序贯单药治疗。因此，序贯单药治疗是首选，联合治疗对临床进展迅速或需要快速症状和/或疾病控制的患者有用。

通常给予一线治疗方案，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。应与患者一起决定什么是不可接受的毒性，并决定进一步的细胞毒性治疗。在疾病进展前可能会因不良反应降低剂量并停止化疗。

NCCN专家组建议，对于接受化疗的患者，考虑头皮冷却以降低化疗引起的脱发的发生率。头皮降温的疗效数据主要来自辅助治疗，也显示含蒽环类药物方案的结果可能不太有效。⁵⁷¹⁻⁵⁷⁵



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

荟萃分析显示，延长治疗时间直至疾病进展，对OS产生有利影响。⁵⁷⁶ 在这项分析中，涉及666例患者的4项研究的数据表明，化疗持续时间较长与周期数有限的女性患者相比，中位OS增加了23%（95%置信区间[CI]9-38%， $P = .01$ ）。⁵⁷⁶ 在一项系统性综述中，与较短的持续时间相比，较长的化疗持续时间显示OS略微增加(HR, 0.91, 95%CI 0.84–0.99)和PFS显著改善(HR 0.66, 95%CI 0.6–0.72)。⁵⁷⁰

最近一项对HER2阴性、晚期乳腺癌患者($n = 420$)的研究显示，紫杉醇联合贝伐珠单抗一线间歇性治疗不劣于连续治疗。间歇性与连续性的中位总PFS分别为7.4个月和9.7个月（HR为1.17(95%CI 0.88-1.57)）。中位OS为17.5个月，而间歇性治疗为20.9个月，风险比为1.38（95%置信区间1.00-1.91）。⁵⁷⁷

确定个体患者的化疗持续时间通常取决于疗效和耐受性，并由主治医师和患者共同决策。

大多数患者适合多线全身治疗以减轻症状。在每次重新评估时，临床医生应在共同决策过程中评估正在进行的的价值、其他全身治疗的风险和获益、患者体能状态和患者意愿。

IV期或复发性转移性疾病的首选化疗方案

NCCN专家组已将化疗药物分为三类-首选、其他推荐和...
治疗决策应个体化，并考虑既往治疗、既存合并症、疾病性质、毒性特征、患者意愿，以及在某些情况下药物的可及性。

NCCN专家组推荐的首选单药治疗包括紫杉烷类（紫杉醇）、蒽环类（多柔比星和多柔比星脂质体）、抗代谢物（卡培他滨和吉西他滨）、微管抑制剂（艾日布林和长春瑞滨），用于三阴性肿瘤和种系BRCA 1/2突变患者的铂类药物。

紫杉醇可以每周给药一次(80 mg/m²)⁵⁷⁸或每三周给药一次(175 mg/m²)。一项比较每周和每三周紫杉烷类方案治疗晚期乳腺癌的随机对照试验的荟萃分析显示，与每三周治疗相比，紫杉醇每周给药导致OS改善(HR 0.78, 95%CI 0.67-0.89)。⁵⁸⁰

多柔比星（60至75 mg/m²）每3周一次或20 mg/m²每周一次显示ORR在30至47%之间。⁵⁸¹⁻⁵⁸⁴多柔比星脂质体（50 mg/m²，每4周一次）已被证明具有与多柔比星（60 mg/m²，每3周一次）相似的疗效。它在转移性乳腺癌患者的二线治疗中也显示出有效性。与多柔比星相比，多柔比星脂质体给药频率较低，心脏毒性风险降低7%vs. 26%，HR 3.16；95%CI 1.58-6.31），恶心发生率降低（37%vs.53%）和呕吐(19%vs. 31%)，脱发(20%vs. 66%)和中性粒细胞减少症(4%vs. 10%)的发生率较低。然而，与多柔比星相比，其与掌跖红肿疼痛(48%vs. 2%)、口腔炎(22%vs. 15%)和粘膜炎(23%vs. 13%)的发生率较高相关。⁵⁸⁵



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

多项II期试验已经证实卡培他滨作为转移性乳腺癌患者治疗选择的益处。接受卡培他滨治疗的患者(n = 126)的一项研究结果显示，ORR为28%，中位TTP为4.9个月，中位OS为15.2个月（95%CI：13.5-19.6个月）。⁵⁸⁶在另一项研究中，女性患者(n = 95)随机接受卡培他滨或环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶(CMF)。⁵⁸⁷卡培他滨单药治疗的ORR高于CMF(30%vs. 16%)。两组的中位TTP和OS相似。⁵⁸⁷

艾日布林是一种非紫杉烷类微管抑制剂，用于治疗既往接受过至少两种化疗方案治疗转移性疾病的转移性乳腺癌患者。既往治疗应包括蒽环类药物和紫杉醇辅助或转移。在一项III期试验中，转移性乳腺癌患者(n = 762)以2:1的比例随机接受艾日布林或医生选择的治疗。与接受其他治疗的女性（10.6个月，9.3-12.5）相比，接受艾日布林治疗的女性OS改善（中位数13.1个月，95%CI 11.8-14.3），风险降低19%，具有统计学意义（HR 0.81，95%CI 0.66-0.99；P = .041）。⁵⁸⁸

一项III期试验在转移性乳腺癌患者中比较了艾日布林与卡培他滨，结果显示两种治疗在OS和PFS方面相似。艾日布林和卡培他滨的中位PFS时间分别为4.1个月和4.2个月（HR，1.08；95%CI，0.93-1.25；P = 0.30），艾日布林与卡培他滨的OS为15.9个月与14.5个月；HR 0.88，95%CI 0.77-1.00）。⁵⁸⁹

除上述外，即使在既往接受过大量治疗的转移性乳腺癌患者中，吉西他滨⁵⁹⁰和长春瑞滨作为单药也均具有活性。⁵⁹¹⁻⁵⁹³在其他推荐的单药治疗中，

NCCN专家组纳入了紫杉烷类（多西他赛，⁵⁹⁴ 白蛋白结合型紫杉醇）和蒽环类（表柔比星）⁵⁹⁸ 和伊沙匹隆⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹ 作为其他推荐方案。

已在几项针对转移性乳腺癌女性患者的II期试验中评价了伊沙匹隆单药治疗：既往接受过蒽环类化疗⁵⁹⁹的患者的一线治疗；紫杉醇耐药的转移性乳腺癌患者⁶⁰⁰；蒽环类、紫杉烷和卡培他滨耐药的晚期乳腺癌患者。⁶⁰¹在II期试验中，客观缓解率、中位缓解持续时间和中位OS持续时间分别为41.5%(95%CI，29.4%-54.4%)、8.2个月（95%CI，5.7-10.2个月）和22.0个月（95%CI，15.6-27.0个月）；紫杉烷类药物耐药患者的分别为12%（95%CI 4.7%-26.5%）、10.4个月和7.9个月；既往接受蒽环类、紫杉烷和卡培他滨治疗的患者分别为11.5%(95%CI，6.3%-18.9%)、5.7个月和8.6个月。⁶⁰¹在Perez等的研究中，⁶⁰¹ 3/4级治疗相关毒性包括周围感觉神经病变(14%)和中性粒细胞减少(54%)。

NCCN专家组将联合化疗方案纳入在某些情况下有用。联合方案选择包括多柔比星/环磷酰胺(AC)；^{602,603}表柔比星/环磷酰胺(EC)⁶⁰⁴；多西他赛和卡培他滨；⁵⁶⁸吉西他滨和紫杉醇(GT)；⁶⁰⁵；环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶(CMF)；⁶⁰⁶吉西他滨/卡铂；⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹卡铂联合紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇；⁶¹⁰⁻⁶¹²和紫杉醇/贝伐珠单抗。⁶¹³⁻⁶¹⁵

对于纳入的双药治疗方案，随机III期试验表明，一线AC治疗的ORR范围为47%-54%，OS约为20个月。III期试验报告一线EC的ORR为55%，PFS为7.1个月，OS为14个月。⁶⁰⁴III期试验报告一线卡培他滨/多西他赛的ORR为



53%，至进展时间为11个月。⁶¹⁶另一项III期试验比较了卡培他滨/多西紫杉醇二线治疗蒽环类药物经治患者的疗效和耐受性，结果显示，与单药多西他赛相比，在至疾病进展时间方面具有显著优效性（HR，0.652；95%CI，0.545至0.780；P = .0001；中位数，6.1 vs. 4.2个月），OS（HR，0.775；95%CI，0.634至0.947；P = .0126；中位值，14.5 vs. 11.5月）和ORR（42% vs. 30%，P = .006）。⁵⁶⁸

已证明含铂类药物或紫杉烷类的联合化疗方案对转移性三阴性乳腺癌患者有效。一项随机II期研究，针对既往接受不超过两种化疗的三阴性乳腺癌患者，对吉西他滨/卡铂基础上加用伊尼帕利布与吉西他滨/卡铂进行了比较。两组的ORR相似-吉西他滨/卡铂组为30.2%（95%CI，24.6至35.8）。吉西他滨/卡铂的中位OS为11.1个月[HR为0.88(95%CI，0.69-1.12)]。⁶⁰⁷

几项II期研究评价了紫杉醇/卡铂作为转移性乳腺癌患者一线治疗的疗效，发现联合治疗是这种情况下的有效治疗选择。随机试验tnAcity评价了一线白蛋白结合型紫杉醇加卡铂、白蛋白结合型紫杉醇加吉西他滨和吉西他滨加卡铂治疗转移性三阴性乳腺癌患者。⁶¹⁰本试验报告白蛋白结合型紫杉醇加卡铂的中位PFS显著长于白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨（8.3 vs. 5.5个月；HR，0.59[95%CI，0.38–0.92]；P = .02）或吉西他滨/卡铂（8.3 vs. 6.0个月；HR，0.58[95%CI，0.37-0.90]；P = 0.02）。白蛋白结合型紫杉醇加卡铂的中位OS较白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨（16.8个月对比12.1个月；HR，0.73[95%CI，0.47–1.13]；P = .16）或吉西他滨/卡铂（16.8 vs. 12.6个月；HR，0.80[95%CI，0.52-1.22]；P = .29）延长。ORR分别为73%、39%和44%。⁶¹⁰

一系列试验试图确定贝伐单抗在转移性乳腺癌治疗中的作用。E2100试验将722例复发性或转移性乳腺癌女性随机分配至紫杉醇联合或不联合贝伐单抗的一线化疗组。⁶¹³本试验证实了与紫杉醇单药相比，贝伐单抗加紫杉醇的PFS（11.8个月 vs. 5.9个月；HR 0.60；P < .001）更优。一项类似的试验入组了736例患者，随机接受多西他赛和贝伐单抗或多西他赛和安慰剂治疗。该试验还记录了含贝伐单抗组的PFS延长（10.1个月 vs. 多西他赛单药组8.2个月；HR 0.77；P = 0.006）。另一项试验RIBBON-1中，贝伐单抗分别联合卡培他滨、紫杉烷类药物（多西他赛，白蛋白结合型紫杉醇）、蒽环类药物（FEC、CAF、AC或EC），或单独使用相同的化疗。该试验结果显示，贝伐单抗联合培他滨组（8.6个月 vs. 5.7个月；HR，0.69；P < .001），含紫杉烷或蒽环类药物组（9.2个月 vs. 8.0个月；HR，0.64；P < 0.001）的PFS显著延长，有统计学意义。^{614,615}在III期CALGB 40502试验的亚组分析中，对于转移性三阴性乳腺癌患者(n = 201)，白蛋白结合型紫杉醇联合贝伐单抗一线治疗的中位PFS为7.4个月。⁶¹⁸

NCCN专家组指出，由于医疗需要（即超敏反应），白蛋白结合型紫杉醇可替代紫杉醇或多西他赛。如果替代每周紫杉醇或多西他赛，则白蛋白结合型紫杉醇的每周剂量不应超过125 mg/m²。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

上述随机试验的数据证明，在一线或二线化疗药物中加用贝伐单抗可适度改善至疾病进展时间和缓解率。不同细胞毒性药物对至进展时间影响可能不同，贝伐单抗联合紫杉醇每周给药的影响最大。无论单独分析还是在试验的荟萃分析中，这些研究均未显示OS或QOL增加。⁶¹⁹因此，NCCN专家组将贝伐单抗联合紫杉醇作为仅在特定情况下有用的选择。

作为转移性患者的一种选择，唯一的三联方案是CMF。该方案在一线治疗中与卡培他滨单药治疗进行了比较，结果显示ORR和PFS相似。然而，与卡培他滨相比，CMF导致OS缩短（中位数，22个月vs 18个月；HR 0.72，95%CI 0.55-0.94）。

IV期疾病的其他靶向治疗在某些情况下有用

神经营养原肌球蛋白受体激酶(NTRK)基因融合见于少数罕见类型的癌症，如乳腺或唾液腺的分泌性癌和婴儿纤维肉瘤，在一些常见的癌症中也不常见，如黑色素瘤、胶质瘤和甲状腺癌、肺癌和结肠癌。⁶²⁰可以通过荧光原位杂交(FISH)、下一代测序(NGS)或聚合酶链反应(PCR)鉴定NTRK融合。拉罗替尼⁶²¹⁻⁶²³和恩曲替尼^{623,624}是美国FDA批准用于治疗NTRK基因融合、无已知获得性耐药突变，且无满意替代治疗或治疗后进展的实体瘤的两种NTRK抑制剂。如果复发性/IV期乳腺癌患者存在NTRK融合肿瘤，如果没有令人满意的替代治疗或治疗后疾病进展，可以选择NTRK抑制剂治疗。

美国FDA批准派姆单抗用于治疗不可切除或转移性、高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)、既往治疗后进展且无满意替代治疗选择的实体瘤。⁶²⁵⁻⁶²⁷已证实派姆单抗在既往接受过大量治疗的转移性乳腺癌和通过市售检测确定的高肿瘤突变负荷（≥9个突变/兆碱基）患者中具有抗肿瘤活性。⁶²⁸如果复发性/IV期乳腺癌患者存在MSI-H/MMR突变肿瘤，且既往治疗后疾病进展，且无令人满意的替代治疗选择，则可选择派姆单抗治疗。

监测转移性疾病

转移性乳腺癌的治疗监测涉及各种检查评估，需要临床医生整合几种不同形式的信息来决定治疗的有效性和毒性的可接受性。这些信息包括来自患者直接观察的信息，包括患者报告的症状、体能状态、体重变化和体格检查；实验室检查，如碱性磷酸酶、肝功能、血细胞计数和钙；放射学成像；功能成像；以及适当时的肿瘤生物标志物。这些评价的结果通常分为治疗缓解、持续缓解、疾病稳定、疾病情况不明或疾病进展。临床医生通常必须评估和权衡多种不同形式的信息，以便与患者一起决定疾病是否得到控制以及治疗毒性是否可接受。有时，个别信息与疾病缓解可能相互矛盾，临床判断以及患者意见至关重要。

NCCN专家组建议使用广泛接受的标准报告缓解、稳定和疾病进展，如RECIST标准⁶²⁹和WHO标准。⁶³⁰专家组还建议始终使用相同的评估方法。



例如，最初在胸部诊断性CT扫描中发现的异常应通过复查胸部诊断性CT扫描进行监测。

最佳监测频率尚不确定，主要基于乳腺癌临床试验中使用的监测策略。治疗流程中标题为*转移性疾病的监测原则*的页面中提供了一张表格，其列出了监测频率和类型的一般推荐，作为开始新治疗前的基线评估，监测细胞毒化疗和内分泌治疗的有效性，以及当出现疾病进展证据时的评估。专家组在脚注中指出，在疾病长期稳定的患者中，监测频率可以降低。这些是指导原则，应根据临床判断针对患者个体进行修改，尤其是疾病长期稳定或缓解的患者。

循环肿瘤细胞(CTC)或循环DNA(ctDNA)在转移性乳腺癌中的临床应用尚未被NCCN乳腺癌指南纳入疾病评估和监测。一线化疗3周后CTC持续增加的患者PFS和OS较差。尽管CTC计数具有预后意义，但其未能显示预测价值。一项前瞻性、随机、3期试验(SWOG S0500)评价了CTC连续计数在转移性乳腺癌患者中的临床应用。⁶³¹根据研究结果，一线化疗3周后CTC持续增加的患者，换用另一种细胞毒治疗，对PFS或OS均无影响。⁶³¹



特殊情况

佩吉特氏病

乳腺佩吉特氏病是乳腺癌的一种罕见表现，以NAC表皮出现肿瘤细胞为特征。⁶³²最常表现为乳晕湿疹、出血、溃疡和乳头瘙痒。由于该病罕见，且与其他皮肤病相混淆，常延误诊断。约80%~90%的病例伴有乳腺其他部位的肿瘤。⁶³³⁻⁶³⁵相关癌症不一定位于NAC附近，可能是DCIS或浸润性癌。

有临床体征怀疑佩吉特氏病的妇女需要完整的病史和体格检查及诊断性乳腺影像学检查。应根据NCCN乳腺筛查和诊断指南，对通过成像或检查确定的任何乳腺病变进行评价。NAC的皮肤应接受手术活检，包括表皮全层，且至少包括任何临床受累NAC的一部分。当NAC活检显示佩吉特氏病阳性时，建议进行乳腺MRI以确定疾病范围并识别其他疾病。^{635,636}

没有专门阐述佩吉特氏病局部治疗的1类数据。全身治疗以任何潜在癌症的分期和生物学特征为基础，并得到相关分期特异性乳腺癌治疗指南中引用证据的支持。

佩吉特氏病的传统治疗是全乳房切除加腋窝清扫。无论是否存在相关乳腺肿瘤，全乳房切除术仍然是患者的合理选择。⁶³⁴数据表明，在获得阴性切缘的条件下，切除所有深部乳腺癌病灶以及NAC的保乳手术联合全乳放疗科获得满意的局部控制效果。⁶³⁷⁻⁶⁴¹无论是否存在办法肿瘤，保乳NAC切除加放疗后的同侧乳腺复发风险与典型浸润性或原位癌在保乳术后加放疗相似。

对于无伴发肿瘤（即无可触及的肿块或影像学异常）的佩吉特氏病，建议保乳手术，包括切除全部NAC，以实现其下乳腺组织切缘阴性。在乳腺其他部位出现伴发肿瘤的病例中，手术包括切除NAC、切缘阴性，并使用标准保乳技术切除以达到阴性切缘。无需将NAC和周围肿瘤包含在同一手术标本中，或通过单个切口切除。全乳房切除术仍然是一种合适的治疗选择。

经临床检查、影像学评价和受累NAC的全层皮肤活检未发现浸润性癌的情况下，对于伴有潜在DCIS的佩吉特氏病，在进行保乳治疗时不必进行腋窝淋巴结（ALN）分期。因深部浸润性癌而接受保乳手术时，应根据NCCN指南中手术腋窝分期一节进行腋窝手术。在接受全乳房切除术治疗的病例中，建议对浸润性疾病患者进行腋窝分期，也应考虑对伴有潜在DCIS而无浸润性疾病证据的患者进行腋窝分期。这是因为乳房切除标本的最终病理可能会发现浸润性癌，而乳房切除会使随后的前哨淋巴结活检无法进行。两项回顾性研究为佩吉特氏病患者前哨淋巴结识别的高度准确性提供了证据。^{642,643}接受乳房保留手术治疗的患者应接受全乳放疗。



对于伴有淋巴结受累的浸润性乳腺癌患者，应将照射野扩大至局部淋巴结，如 [NCCN指南的开始部分](#) 中所述的任何乳腺癌。如果可行，应考虑对切除的NAC部位和任何相关的切除癌症部位进行推量照射。

患有相关侵袭性癌症的女性发生转移的风险相当高。应根据癌症分期给予辅助全身治疗。患有佩吉特氏病并接受乳房保留治疗且无相关癌症或相关ER阳性DCIS的女性应考虑使用他莫昔芬降低风险。伴有侵袭性癌症的患者应根据分期和HR状态接受辅助全身治疗。

Discussion
update in
progress



乳腺叶状肿瘤

(又称叶状肿瘤、叶状囊肉瘤)

乳腺叶状肿瘤是一种罕见的肿瘤，由基质和上皮成分组成。⁶⁴⁴分叶状肿瘤存在良性、交界性和恶性等亚型，尽管在分配亚型或预测生物学行为的标准上尚没有共识。⁶⁴⁵分叶状肿瘤的亚型对复发风险的重要性似乎不如手术治疗的阴性切缘。很少能在切除活检/肿块切除术前诊断叶状肿瘤。分叶状肿瘤的年龄分布大于纤维腺瘤，但小于浸润性导管癌和小叶癌，平均年龄为40岁。⁶⁴⁶分叶状肿瘤常增长迅速，通常无痛。分叶状肿瘤在超声和乳腺x线检查上常表现为纤维腺瘤，FNA细胞学甚至粗针穿刺活检不足以可靠区分叶状肿瘤和纤维腺瘤。⁶⁴⁶因此，在临床纤维腺瘤较大或迅速增大的情况下，应考虑切除活检，以从病理学上排除分叶状肿瘤。Li-Fraumeni综合征患者（TP53种系突变，见NCCN遗传/家族高风险评估指南）发生分叶状肿瘤的风险增加。⁶⁴⁷局部复发时分叶状肿瘤最常见的复发形式。大多数远处复发发生在肺，可为实性结节或薄壁空洞。

分叶状肿瘤（包括良性、交界性和恶性亚型）的治疗是局部手术切除，阴性切缘应 ≥ 1 cm。肿块切除术或部分乳房切除术是首选的手术疗法。只有在乳房肿块切除术或乳房部分切除术不能获得阴性切缘的情况下，全乳切除术才是必要的。由于分叶状肿瘤很少转移到ALN，除非临床检查发现淋巴结病变，否则没有必要进行手术腋窝分期或ALN清扫。⁶⁴⁹对于局部复发的患者，应行复发灶切除且阴性切缘要宽。一些专家组成员建议在切除局部复发后对剩余乳房或胸壁进行局部放射治疗，但该建议存在争议（2B类）。⁶⁵⁰

大多数分叶状肿瘤的上皮成分含有ER(58%)和（或）PR(75%)，⁶⁵¹内分泌治疗在分叶状肿瘤的治疗中的作用尚无证实。同样，没有证据表明辅助细胞毒化疗在减少复发或死亡方面提供获益。在出现全身复发（通常在肺部）的罕见患者中，应按照NCCN软组织肉瘤指南中的建议进行治疗。



妊娠期乳腺癌

与妊娠同时发生的乳腺癌是一种罕见的临床事件。在加州的一项^{zhuce} 研究中，每10000名活产中有1.3例乳腺癌被诊断。⁶⁵² 不幸的是，妊娠期间的乳腺癌最常见的是ALN阳性和更大的原发肿瘤大小。组织学上肿瘤分化程度低，ER/PR阴性较多，约30%为HER2阳性。^{653,654} 由于患者和医生均不怀疑恶性肿瘤，常延误诊断。

对疑似乳腺癌的妊娠患者的评价应包括体格检查，特别注意乳腺和局部淋巴结。可安全进行有屏蔽的乳房X线摄片，其精确性被报导大于80%。⁶⁵⁵ 乳腺和区域淋巴结的超声可用于评估病变范围，也可用于指导活检。据报道，高达100%的妊娠期间发生的乳腺癌表现为超声异常。⁶⁵⁵ 可进行乳腺和可疑淋巴结的FNA活检，对可疑乳腺肿块进行细胞学评估。但是，首选方法是空心针活检。这提供了用于侵袭性疾病组织学确认的组织，以及用于HR和HER2分析的足够组织。

乳腺癌妊娠患者的分期评估可根据临床疾病分期进行指导。分期研究应量身定制，以尽量减少胎儿暴露于辐射。对于临床淋巴结阴性T1-T2肿瘤，胸部x线检查（有屏蔽）、肝功能和肾功能评估以及CBC和分类是适当的。在临床淋巴结阳性或T3乳腺病变的患者中，除上述外，还可进行肝脏超声检查，并考虑进行胸椎和腰椎MRI平扫筛查。证明有无转移可能会改变治疗计划，并影响患者维持妊娠的决定。妊娠评估应包括母体胎儿医学咨询和对既往母体风险的审查，如高血压、糖尿病和既往妊娠并发症。通过超声评估记录胎儿生长发育和胎龄是适当的。估计分娩日期将有助于全身化疗计划。此外，母胎医学咨询应包括关于维持或终止妊娠的咨询。妊娠乳腺癌患者的咨询应包括对治疗方案的审查，包括乳房切除术或保乳手术以及全身治疗的使用。最常见的术式一直是改良根治术。但是，如果放射治疗可以延迟到产后，保乳手术是可能的，⁶⁵⁶ 孕期保乳治疗似乎对生存没有负

面影响。^{656,657} 当在妊娠25周或以后进行手术时，产科和产前专家必须到场，并在可存活胎儿急产的情况下立即接手。

仅有少量孤立病例报告和小型回顾性研究评价SLN活检在妊娠患者中的应用，但尚未确定这种情况下该手术的灵敏度和特异性^{658,659}。因此，没有足够的数据为其在孕妇中的使用提供建议。与妊娠期间使用SLN活检相关的决定应个体化。一篇关于前哨淋巴结活检的相对和绝对禁忌症的综述得出结论，妊娠30周以下的孕妇不应进行前哨淋巴结活检。关于放射性示踪剂（例如，^{99m}Tc硫胶体）的使用，仅病例报告和胎儿辐射剂量估计的有限数据。⁶⁶¹⁻⁶⁶³ 不鼓励妊娠期间使用异硫烷蓝或亚甲蓝染料进行前哨淋巴结活检。

妊娠患者的全身化疗适应症与非妊娠乳腺癌患者相同，尽管化疗不应在妊娠前三个月的任何时间给药。在妊娠期间使用蒽环类和烷化剂化疗的经验最多。^{664,665} 收集的子宫内化疗暴露数据表明，孕早期胎儿畸形的风险最大。^{666,667} 孕中期和孕晚期胎儿畸形风险约为1.3%，与妊娠期间未暴露于化疗的胎儿无差异。如果开始全身治疗，则应在每个化疗周期前进行胎儿监测。妊娠期间的化疗不应在妊娠第35周后或计划分娩后3周内进行，以避免分娩期间发生血液学并发症的可能性。来自一项单机构前瞻性研究的数据表明，FAC化疗（5-FU 500 mg/m² IV，第1天和第4天，多柔比星50 mg/m² IV输注72小时，环磷酰胺500 mg/m² IV第1天）在妊娠中期和妊娠晚期是相对安全的。⁶⁶⁵ 据Gwyn等报道，分娩时中位孕周为38周，50%以上的患者为阴道分娩，无胎儿死亡。⁶⁵³ 该经验的更新报告了57例在辅助或新辅助治疗背景中接受FAC治疗的女性。活产57例。对父母/监护人的调查报告了40名儿童的健康情况。唐氏综合征患儿1例，先天性异常（马蹄内翻足、先天性双侧输尿管反流）2例。



据报道，这些儿童很健康，在学校顺利成长。^{665,668} 昂丹司琼、劳拉西泮和地塞米松可作为化疗前止吐方案的一部分。

妊娠期使用紫杉类药物的数据有限。⁶⁶⁹⁻⁶⁷² 如果使用，NCCN专家组建议，如果疾病状态提示有临床指征，则在孕早期后每周给予紫杉醇。妊娠期间使用曲妥珠单抗仅有病例报告。⁶⁷³⁻⁶⁸⁰ 大多数病例报告表明曲妥珠单抗给药后发生羊水过少或无羊水；1例病例发生胎儿肾衰竭。如果另有曲妥珠单抗的使用指征，应在产后给药；专家组建议不要在妊娠期间使用。

仅有1分关于乳腺癌治疗期间孕早期暴露于拉帕替尼的病例报告，报告称顺利分娩健康女婴。⁶⁸¹

妊娠期间禁用内分泌治疗和放射治疗。因此，如有指征，内分泌治疗和放疗应在产后进行。

每次访视以及为患者做出每个治疗决策时，肿瘤学家和母胎医学专家之间的沟通至关重要。



炎性乳腺癌

炎性乳腺癌(Inflammatory breast cancer, IBC)是一种罕见的侵袭性乳腺癌，在美国估计占乳腺癌病例的1%~6%。^{682,683} IBC是一种临床诊断，需要乳房三分之一或更多皮肤的充血水肿（橘皮征）。

IBC通常为HR阴性，HER2阳性比例高于常见的导管乳腺癌。IBC基因表达谱的研究证明，IBC存在所有亚型，但基底型和HER2过表达型更常见。⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁷按照第7版AJCC癌症分期手册，根据淋巴结受累程度和是否存在远处转移，将IBC分为IIIb期、IIIc期或IV期乳腺癌。根据定义，IBC的原发性肿瘤被归类为T4d，即使在乳腺中没有特别明显的肿块。影像学检查可观察到皮肤增厚，在某些情况下，观察到深部肿块。尽管使用了术语“炎性”，但IBC的特征性临床特征是由于肿瘤栓子堵塞了真皮淋巴管。尽管需要活检来评价乳腺组织和真皮淋巴管中是否存在癌症，但IBC的诊断是基于其临床表现，皮肤淋巴管受累并非诊断必需，也不足以单独诊断IBC。^{688,689}鉴别诊断包括乳腺蜂窝织炎和乳腺炎。

过去，IBC常被置于局部晚期乳腺癌的总条目下。越来越多的证据表明，与非炎症形式的局部晚期乳腺癌相比，IBC患者的预后更差⁶⁹⁰⁻⁶⁹²，并且发病时更年轻。⁶⁹³

NCCN专家组承认，需要进行针对IBC遗传特征的研究，以更明确地将IBC作为一个病种进行定义和优化治疗。^{694,695}然而，目前的证据

能够为诊断IBC的患者提供检查和治疗的独立指南。

T4d, N0-N3, M0期

检查

临床/病理学诊断为IBC且无远处转移（T4d、N0-N3、M0期）的女性患者应由多学科团队进行全面分期评估。

检查推荐包括完整病史和体格检查，以及CBC和血小板计数。应进行病理学检查，并在化疗前测定应评估HR-和HER2-状态。HER2在确定哪些IBC患者将从HER2靶向治疗中获益方面具有预测作用。NCCN专家组支持采用CAP病理学报告规范（www.cap.org），并采纳ASCO CAP关于HER2检测质量控制性能和IHC和ISH结果解读的建议。⁶⁹⁶

影像学检查有助于影像引导下活检、勾画局部病变和确定远处转移。所有疑似IBC的女性患者的评价必须包括诊断性双侧乳腺x线摄影，必要时增加超声检查。可选择进行乳腺MRI扫描。

对无症状患者是否存在远处转移的评价包括LFT、骨扫描或氟化钠PET/CT（2B类）和胸部、腹部和盆腔的诊断性CT成像（2B类；当存在肺部症状时，则行胸部诊断性CT成像（2A类）。



在标准影像学结果不明确或可疑的情况下，FDG PET/CT可能最有帮助。然而，有限的证据表明，PET/CT可能是IBC标准成像的有用辅助手段，因此，该组患者局部淋巴结受累和疾病远处扩散的风险较高。^{96,97,697,698} 然而，FDG PET/CT扫描或其他成像方法确定的不明确或可疑部位应尽可能进行活检，以确认IV期疾病。FDG PET/CT是2B类建议。专家小组的共识是，FDG PET/CT可与诊断性CT同时进行。如果进行了FDG PET和诊断性CT，且两者均明确提示骨转移，则可能不需要进行骨扫描或氟化钠PET/CT。

如果根据NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌的定义，患者被认为是遗传性乳腺癌的高风险人群，建议进行遗传咨询。

治疗

IBC患者的治疗应采取综合模式治疗手段⁶⁸²，包括术前全身治疗序贯手术（乳房切除术）和放疗。

术前化疗

由于IBC是一种罕见疾病，因此尚无评价IBC最佳全身治疗的大型随机试验。全身治疗建议是基于回顾性分析、小型前瞻性研究的数据和非IBC、局部晚期乳腺癌的数据。

在一项回顾性分析中显示了IBC患者术前全身治疗后乳房切除术相对于单独术前全身治疗的获益，其中报告了联合模式的局部复发率较低和疾病特异性生存期较长方法。⁶⁹⁹ 在德克萨斯大学医学博士安德森癌症中心对20年间IBC患者进行的一项大型回顾性研究结果表明，以阿霉素为基础的化疗初始治疗后，进行局部治疗（即放疗或乳房切除术，或两者兼有）和额外的术后化疗，15年DFS率为28%。⁷⁰⁰

一项回顾性研究表明，在以蒽环类药物为基础的治疗方案中添加紫杉烷改善了ER阴性的IBC患者的PFS和OS。一项系统性回顾分析发现了术前治疗强度与pCR的可能性。⁷⁰² 一项研究中，经细胞学确诊为ALN转移的IBC患者中接受以蒽环类药物为基础的化疗±紫杉烷治疗，结果表明，与仅接受以蒽环类药物为基础的治疗的患者相比，蒽环类药物-紫杉烷联合治疗让更多患者获得了pCR。此外，与残留腋窝病变的患者相比，ALN中pCR的患者具有更优的OS和DFS。⁷⁰³

NCCN专家组建议IBC患者初始治疗采用以蒽环类药物为基础的方案联合或不联合紫杉烷的术前全身治疗。专家小组还建议在乳房切除术前完成计划的化疗。如果术前未完成化疗，应在术后完成。



靶向治疗

建议所有HR阳性IBC女性患者在完成计划的术前全身治疗后按顺序接受内分泌治疗。

HER2阳性的IBC预后不良。^{686,704}对于HER2阳性疾病的女性患者，在主要全身化疗的基础上加用曲妥珠单抗可提高缓解率。⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁹ 一项前瞻性研究将包括IBC在内的局部晚期乳腺癌女性患者随机分组，接受以蒽环类药物为基础的新辅助化疗±曲妥珠单抗治疗1年，证明加用曲妥珠单抗可显著改善缓解率和无事件生存期。⁷⁰⁵ NCCN专家组建议在化疗方案中加入曲妥珠单抗，并推荐用于HER2阳性疾病患者。尚无可用数据表明曲妥珠单抗的最佳持续时间，尤其是在IBC女性患者中。然而，根据现有数据，⁷⁰⁵ 专家组建议继续曲妥珠单抗治疗长达1年。

小型II期试验结果表明，其他HER2靶向药物如拉帕替尼和帕妥珠单抗对IBC具有临床获益。纳入IBC患者的NEOSPHERE试验结果显示，含帕妥珠单抗方案的pCR增加。因此，NCCN专家组在脚注中指出，HER2阳性的IBC患者在术前可给予含帕妥珠单抗的方案。²¹⁷

确定IBC对新辅助化疗的反应应综合体格检查和放射学评估。

手术

临床/病理诊断为IBC的患者应始终在术前接受化疗。多年来人们已经知道，接受手术治疗作为初始治疗的IBC患者预后较差。⁷¹¹ SLN清扫不是评估IBC女性中ALN的可靠方法。⁷¹² IBC患者采用保乳手术的美观效果不佳，有限的证据表明，与乳房切除术相比，局部复发率可能更高。不建议IBC患者接受保乳治疗。

对于新辅助化疗有效的患者，NCCN专家组推荐的手术方式为乳房切除术联合I/II级ALN清扫。对于接受改良式根治性乳房切除术的IBC女性患者，NCCN专家组已将延迟乳房再造列为可推荐的一种选择。乳房切除术后不久再造乳房可能会影响乳房切除术后放疗结局。⁷¹³

对于术前全身治疗无效的IBC患者，一般不推荐行乳房切除术。这些患者应考虑额外的全身化疗和/或术前放疗。对这种二次治疗有反应的肿瘤患者应接受乳房切除术和上述后续治疗。

放疗

乳房切除术后，建议在完成计划的化疗后进行放射治疗。



IBC女性患者局部区域淋巴结受累的概率较高。为了降低局部复发的风险，专家组建议对胸壁和锁骨上区域进行放射治疗。如果临床上或病理上累及内乳淋巴结，放射治疗应包括内乳淋巴结。如果内乳淋巴结在临床或病理学上未受累，则由经治肿瘤放射学家决定是否将内乳淋巴结纳入放射治疗野内（3类）。对于HER2阳性疾病，曲妥珠单抗可与放疗同时给药。

IV期或复发性IBC

IV期或复发性IBC患者应根据复发/IV期乳腺癌指南进行治疗（见[NCCN乳腺癌指南](#)）。



腋窝乳腺癌

以腋窝转移为表现的隐匿性乳腺癌是一种不寻常的表现，给诊断和治疗带来了挑战。支持腋窝乳腺癌患者的治疗推荐证据来自涉及少量患者的有限数量的回顾性研究⁷¹⁴⁻⁷¹⁶（另见提及的参考文献）。尽管患有未知原发肿瘤的腋窝转移的女性患者的治疗通常涉及乳房切除术和腋窝淋巴结清扫术，但其中一些患者也已通过腋窝淋巴结清扫术后序贯放射治疗得到成功治疗。^{715,716}

疑似隐匿性原发性乳腺癌患者通常在接受初始活检（粗针活检（首选）和/或FNA）后就诊于肿瘤科医生处。对活检材料进行准确的病理学评估是最重要的。因此，必须咨询病理学家，以确定可用的活检材料是否足够，或是否需要其他活检材料（例如，粗针、切开或切除活检）来提供准确和完整的诊断。

可能的原发性乳腺癌的检查

乳腺MRI有助于确定隐匿性乳腺癌，并且可以帮助选择最有可能从乳房切除术中获益的患者。例如，在一项对40例经活检证实的腋窝乳腺癌患者、乳腺x射线摄影阴性或不确定的研究中，MRI在70%的患者中确定了原发性乳腺病变。此外，在7例MRI阴性随后接受全乳ALN清扫和放射治疗的患者中，中位随访19个月时无明显局部复发证据。

[NCCN隐匿性原发癌指南](#) 为无任何原发肿瘤征象的可疑腋窝肿块患者的诊断和初步检查提供指导。一小部分患者的发肿瘤可能位于乳腺腋尾部。在女性患者中，腺癌伴有腋窝淋巴结和纵隔淋巴结阳性高度提示乳腺原发。锁骨上淋巴结、胸部、腹膜、腹膜后、肝脏、骨骼或脑部的腺癌也可能提示女性原发性乳腺癌。指南建议对此类患者行乳腺x线摄影和乳腺超声检查。

建议检测免疫组化标记物，包括ER/PR和HER2。ER/PR水平升高为乳腺癌诊断提供了有力证据。当乳腺x线摄影和超声不足以评估疾病程度时，对于有乳腺癌组织病理学证据的患者，应考虑乳腺MRI。MRI对乳腺组织致密、腋窝淋巴结阳性、疑有隐匿性乳腺原发肿瘤的妇女或评价胸壁可能特别有帮助。⁷¹⁹乳腺MRI已被证明可用于识别隐匿性原发性乳腺癌患者的原发部位，也可允许部分女性患者接受乳房肿块切除术代替乳房切除术，从而实现保乳治疗。在一份报告中，无论乳腺密度如何，在腋窝转移的女性患者中，大约半数原发病灶通过MRI确定。⁷²¹

NCCN隐匿性原发癌指南也为无原发性乳腺病变证据的腋窝淋巴结腺癌（或非特指型癌）患者推荐了额外检查，包括胸部和腹部CT，以评估的远处转移证据。特别是建议进行乳腺MRI和超声检查。还应进行腋窝超声检查。



可能的原发性乳腺癌的治疗

MRI检查呈乳腺病变阳性的患者应接受超声或MRI引导下活检评估，并根据乳腺癌的临床分期接受治疗。MRI检查病变阴性患者的治疗建议是基于淋巴结状态。对于T0、N1、M0疾病患者，选择包括乳房切除术加腋窝淋巴结清扫或腋窝淋巴结清扫加全乳照射±淋巴结照射。根据II期或III期疾病的建议给予全身化疗、内分泌治疗或曲妥珠单抗。对于T0、N2-N3、M0期患者应考虑新辅助化疗、曲妥珠单抗和内分泌治疗，随后与局部晚期患者一样进行腋窝淋巴结清扫和乳房切除术。

摘要

非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗选择复杂多样。在许多情况下，患者和医生有责任从可用的替代方案中共同探索和选择最合适的方案。除少数例外情况外，这些指南中的评估、治疗和随访建议是基于过去和现在的临床试验结果。然而，对乳腺癌的治疗尚无法达到使治疗效果最大化，或在最大限度地减少毒性和毁容后果。因此，患者/医生参与前瞻性临床试验不仅能保证患者接受最先进的癌症治疗，还有助于改善治疗结局。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>
2. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
3. <http://www.cap.org>. Accessed January, 2019.
4. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. J Natl Cancer Inst 2010;102:627-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>.
5. Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. Isr Med Assoc J 2010;12:290-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>.
6. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. BMC Cancer 2010;10:653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>.
7. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. J Cancer 2011;2:232-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>.
8. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693177>.
9. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? Ann Surg Oncol 2010;17:2395-2400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217259>.
10. Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? Ann Surg Oncol 2012;19:3270-3274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911365>.
11. Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation. Ann Surg Oncol 2014;21:1552-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385207>.
12. 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>.
13. 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>.
14. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071685>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology 2011;260:119-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-9102. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.

22. 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>.

23. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.

24. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>.

25. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605856>.

26. 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>.

27. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009;18:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447038>.

28. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291673>.

29. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834064>.

30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015>.

31. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

Lancet Oncol 2015;16:47-56. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>.

32. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997;15:963-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>.

33. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. Strahlenther Onkol 2002;178:615-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426672>.

34. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. JAMA Oncol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358936>.

35. 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>.

36. 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>.

37. 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>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.

42. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg 2015;262:623-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366541>.

43. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol 2016;6:287-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538810>.

44. 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>.

45. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

46. 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>.
47. 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>.
48. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from the NSABP Protocol B-24 [abstract]. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):Abstract A30. Available at:
49. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686313>.
50. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686957>.
51. Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, et al. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? Breast Cancer Res Treat 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467045>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. Weber JJ, Bellin LS, Milbourn DE, et al. Selective preoperative magnetic resonance imaging in women with breast cancer: no reduction in the reoperation rate. Arch Surg 2012;147:834-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987175>.
56. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. J Am Coll Surg 2013;216:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490543>.
57. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2009;27:4082-4088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636020>.
58. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol 2009;16:1597-1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330381>.
59. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. Ann Surg Oncol 2012;19:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751044>.
60. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. Eur J Cancer 2011;47:879-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195605>.
61. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). Health Technol Assess



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

2010;14:1-182. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025837>.

62. 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>.

63. 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>.

64. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. J Am Coll Surg 2009;209:180-187; quiz 294-185. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632594>.

65. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:563-571. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159292>.

66. 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>.

67. 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>.

68. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. Breast Dis 2005;23:103-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823173>.

69. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. Psychooncology 2000;9:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767751>.

70. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. J Clin Oncol 2003;21:4184-4193. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615446>.

71. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. J Cancer Surviv 2012;6:200-209. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179785>.

72. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2012;104:386-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271773>.

73. 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>.

74. 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>.

75. Quinn GP, Block RG, Clayman ML, et al. If you did not document it, it did not happen: rates of documentation of discussion of infertility risk in adolescent and young adult oncology patients' medical records. J Oncol Pract 2015;11:137-144. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549654>.

76. Yee S, Abrol K, McDonald M, et al. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. J Psychosoc Oncol 2012;30:331-346. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571247>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

77. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1996-2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836521>.

78. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-2510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715580>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011;117:4-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>.

83. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683-4686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>.

84. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>.

85. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1009-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826240>.

86. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Chemotherapy for Fertility Preservation: Toward the End of the Debate? *Oncologist* 2015;20:1233-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463868>.

87. Lambertini M, Peccatori FA, Moore HC, Del Mastro L. Reply to the letter to the editor 'Can ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients?' by Rodriguez-Wallberg et al. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646756>.

88. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-932. Available at:

89. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2014;6:93-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114587>.

90. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2424-2429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101247>.

91. Baseline staging tests in primary breast cancer: Practice guideline report # 1-14: Members of the Breast Cancer Disease Site Group.

92. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000220>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

93. 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>.

94. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:395-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797222>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>.

98. 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>.

99. 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>.

100. 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>.

101. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.

102. 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>.

103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>.

104. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516019>.

105. 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>.

106. 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>.



107. 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>.

108. 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>.

109. 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>.

110. Blichert-Toft M, Nielsen M, During M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465335>.

111. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:412-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373563>.

112. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014;149:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429935>.

113. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013;119:1402-1411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359049>.

114. Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: A registry-based follow-up study of Norwegian

women Primary operated between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3836-3845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743325>.

115. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148. Available at:

116. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.

117. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:401-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185801>.

118. Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301088>.

119. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031308>.

120. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2014;260:1000-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950272>.

121. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1020-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029105>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

122. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-293. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163445>.

123. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657-3663. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485711>.

124. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-118. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648579>.

125. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929-3936. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679600>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>.

130. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016;264:413-420. Available at:

131. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491275>.

132. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439688>.

133. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. *Radiol Bras* 2015;48:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811550>.

134. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.

135. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

breast carcinoma. Cancer 1992;69:2496-2501. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.

136. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA 2011;306:385-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791687>.

137. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC.

138. 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>.

139. 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>.

140. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. J Clin Oncol 2008;26:2085-2092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285602>.

141. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. J Clin Oncol 2013;31:4488-4495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043742>.

142. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. Radiother Oncol 2013;108:203-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044803>.

143. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation

for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008;371:1098-1107. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355913>.

144. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:331-341. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356109>.

145. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol 2006;7:467-471. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750496>.

146. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010;362:513-520. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>.

147. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013;14:1086-1094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.

148. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 2000;55:219-232. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869738>.

149. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009;27:4939-4947. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

150. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373:307-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977>.

151. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:317-327. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415369>.

152. 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>.

153. 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>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013;31:2382-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690420>.

160. 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>.

161. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:266-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

randomised trial. Lancet 1999;353:1641-1648. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

165. 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>.

166. 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>.

167. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383:2127-2135. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1035-1039. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990006>.

173. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women With T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. Journal of Clinical Oncology 2011;29:2852-2858. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670451>.

174. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, et al. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:4493-4500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169521>.

175. Liu AS, Kao HK, Reish RG, et al. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix. Plast Reconstr Surg 2011;127:1755-1762. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228744>.

176. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. Plast Reconstr Surg 2008;121:1886-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520873>.

177. Cowen D, Gross E, Rouannet P, et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. Breast Cancer Res Treat 2010;121:627-634. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424909>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

178. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230076>.

179. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1606-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517083>.

180. 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>.

181. Edlich RF, Winters KL, Faulkner BC, et al. Advances in breast reconstruction after mastectomy. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15:197-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777171>.

182. Pennington DG. Breast reconstruction after mastectomy: current state of the art. *ANZ J Surg* 2005;75:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943736>.

183. Chang DW. Breast Reconstruction with Microvascular MS-TRAM and DIEP Flaps. *Arch Plast Surg* 2012;39:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783484>.

184. 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>.

185. 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>.

186. 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>.

187. Berry T, Brooks S, Sydow N, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:202-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853034>.

188. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, et al. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:1790-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952635>.

189. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, et al. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1170-1178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094736>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

194. 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>.

195. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:969-984. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629079>.

196. Piper M, Peled AW, Foster RD, et al. Total skin-sparing mastectomy: A systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486127>.

197. 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>.

198. 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>.

199. 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>.

200. 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>.

201. 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>.

202. 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>.

203. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375-1391. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140531>.

204. 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>.

205. 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>.

206. 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>.

207. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598749>.

208. 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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-5116. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.

209. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527-1532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822750>.

210. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat 2007;105 Suppl 1:33-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912634>.

211. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. J Clin Oncol 2011;29:2342-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555689>.

212. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265697>.

213. Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;126:431-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221766>.

214. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. Eur J Cancer 2014;50:2190-2200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970786>.

215. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs 2011;22:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218604>.

216. Piccart-Gebhart M HA, de Azambuja E, et al. . The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06) [abstract]. SABCS 2013:Abstract S1-01. Available at:

217. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153890>.

218. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). ASCO Meeting Abstracts 2015;33:505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/505.

219. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196>.

220. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687361>.

221. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>.

222. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814-819. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258991>.

223. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg 2015;220:1063-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868410>.

224. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275-1281. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250347>.

225. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>.

226. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>.

227. 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>.

228. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:2716-2725. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837986>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010;28:1829-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212256>.

234. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol 2010;28:1677-1683. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065188>.

235. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

236. 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>.

237. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011;127:133-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221771>.

238. Sparano J, Gray, RJ, Wood, WC, Makower, DF, Lively, TG, Saphner, TJ et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score [Abstract]. J Clin Oncol 2018;36 (suppl; abstr LBA1) Available at: http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_212997.html.

239. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. Breast Cancer Res Treat 2017;165:573-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664507>.

240. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. NPJ Breast Cancer 2017;3:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900632>.

241. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. J Clin Oncol 2016;34:2341-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926676>.

242. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037> {Identifier: NCT01272037}.

243. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. New England Journal of Medicine 2016;375:717-729. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253>.

244. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013;31:2783-2790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>.

245. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2018;36:735-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732>.

246. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncology 2018;4:545-553. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5524>.

247. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011;17:6012-6020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807638>.

248. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. Cancer Cell 2004;5:607-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193263>.

249. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:545-553. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450494>.

250. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol 2013;14:1067-1076. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035531>.

251. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.

252. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-1467. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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.

260. 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. 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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

trial. Lancet 2009;374:2055-2063. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.

264. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378:771-784. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>.

265. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

266. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805-816. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>.

267. Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer [Abstract]. J Clin Oncol 2013;31(suppl):Abstract 5.

268. Cuzick J, Ambrosini L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007;369:1711-1723. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>.

269. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 2005;23:5973-5982. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087950>.

270. Ejlersten B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4956-4962. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>.

271. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD004562. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>.

272. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1711-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888366>.

273. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuporelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuporelin Acetate). Anticancer Res 2002;22:2325-2332. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>.

274. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. Breast 2002;11:419-429. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965706>.

275. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). Eur J Cancer 2006;42:1780-1788. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765589>.

276. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for



premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:1833-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679153>.

277. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. Breast 2009;18 Suppl 3:S122-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>.

278. 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>.

279. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. boccardo@hp380.ist.unige.it. J Clin Oncol 2000;18:2718-2727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>.

280. Pagni O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014;371:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881463>.

281. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015;372:436-446.

282. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1037-1048.

283. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon 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>.

284. 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>.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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>.

288. Baum M, Buzdar 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>.

289. 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>.

290. 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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

Reprod 2006;21:545-553. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.

291. 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>.

292. 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>.

293. 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>.

294. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (anastrozole and tamoxifen, alone or in combination) trial. Cancer 2006;107:472-480. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804925>.

295. 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>.

296. 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>.

297. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009;361:766-776. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692688>.

298. 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>.

299. 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>.

300. 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>.

301. 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>.

302. 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>.

303. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;377:321-331. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

304. Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) {Abstract}. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstract 505) 2016. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166053-176>.

305. 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>.

306. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol 2012;30:718-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042967>.

307. 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>.

308. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. Ann Oncol 2008;19:877-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332043>.

309. 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>.

310. 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>.

311. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. ATLAS - 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the

second decade after diagnosis. Cancer Research 2012;72:S1-2. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S1-2.

312. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007;99:1845-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073378>.

313. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949017>.

314. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016;375:209-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264120>.

315. 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>.

316. 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>.

317. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>.

318. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:167-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228000>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

319. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA 2009;302:1429-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809024>.

320. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine-responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract nr S1-8. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24_MeetingAbstracts/S1-8.

321. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(24 Suppl):Abstract S1-7. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9.

322. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. Annu Rev Med 2011;62:281-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226615>.

323. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. J Clin Oncol 2009;27:3235-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470930>.

324. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. The Lancet. Oncology 2011;12:631-641. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641868>.

325. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365:1396-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995387>.

326. Gregory W, Marshall H, Bell R, et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:513. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/513.

327. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015;386:1353-1361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>.

328. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:433-443. Available at:

329. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial [Abstract]. Cancer Res. 2016;76(4 Suppl):Abstract S2- 02 2015. Available at: http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_443.

330. Goss PE, Barrios CH, Chan A, et al. Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): A global, placebo-controlled, randomized, double-blind, phase 3 clinical trial [Abstract]. Cancer Res. 2013;73(24 Suppl):Abstract OT2-6-02 2013. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/OT2-6-02.

331. 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>.

332. Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

333. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-3696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897552>.

334. 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>.

335. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node positive or high risk node negative breast cancer [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005:Abstract 48. Available at:

336. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl_18) Abstract 516. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516.

337. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>.

338. 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>.

339. 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>.

340. 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>.

341. 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>.

342. 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>.

343. 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>.

344. 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>.

345. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

346. 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>.

347. 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>.

348. 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>.

349. 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>.

350. 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>.

351. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract S3-02: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *Cancer Research* 2015;75:S3-02. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S3-02.abstract.

352. Ganz PA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract P3-12-01: Impact of treatment on quality of life (QOL) and menstrual history (MH) in the NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles

of adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer Research* 2015;75:P3-12-01. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-12-01.abstract.

353. Levine M, Pritchard K, Bramwell V, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005;23:5166-5170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051958>.

354. 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>.

355. 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>.

356. 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>.

357. Sparano JA ZF, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium. Oral Presentation Abstract S3-03*. 2014.

358. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

359. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer [abstract]. Cancer Research 2009;69 (Suppl_1):Abstract 75. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/69/2_MeetingAbstracts/75.

360. 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>.

361. 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>.

362. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>.

363. 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>.

364. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-1672. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>.

365. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Cancer Research 2012;72:S5-2. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-2.

366. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>.

367. Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Cancer Research 2012;72:S5-5. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-5.

368. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>.

369. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011;29:3366-3373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768458>.

370. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:236-244. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354370>.

371. 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>.

372. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

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>.

373. 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.

374. 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>.

375. 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>.

376. 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>.

377. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:741-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764181>.

378. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1021-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871490>.

379. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue

microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol 2008;26:5697-5704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001334>.

380. 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>.

381. O'Sullivan C, Holmes E, Spielmann M, et al. The prognosis of small HER2+ breast cancers: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting Abstracts 2013:Abstract S 6-03 Available at:

382. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: A meta-analysis of published literatures. PLoS One 2014;9:e83646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392090>.

383. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC) [abstract]. San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract ; Abstract S 1-04 (Oral Presentation. 2013. Available at:

384. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). ASCO Meeting Abstracts 2014;32:LBA4. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA4.

385. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

386. 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.

387. 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>.

388. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). Cancer Research 2012;72:P5-18-26. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26.

389. von MG, Baselga J, Bradbury I, et al. Adjuvant Pertuzumab and Herceptin IN Initial Therapy of Breast Cancer: APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939g) [abstract]. Cancer Res 2011; 71(Suppl 24):Abstract OT1-02-04.

390. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01358877). Available at:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>.

391. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015;372:134-141. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564897>.

392. 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;46:3205-3210. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719497>.

393. 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>.

394. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of (¹⁸F)-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>.

395. 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>.

396. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. Oncologist 2011;16:1111-1119. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21765193>.

397. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3154-3159. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516453>.

398. Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. Radiol Clin North Am 2004;42:1017-1032. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488555>.

399. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

400. 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.

401. <https://www.astro.org/Clinical-Practice/Choosing-Wisely/2014-Choosing-Wisely.aspx> Aa. Available at:

402. 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>.

403. 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>.

404. 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>.

405. 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>.

406. 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>.

407. 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>.

408. 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>.

409. 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>.

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

411. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2011;29:3862-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911720>.

412. Kaplan M, Mahon S, Cope D, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. Clin J Oncol Nurs 2011;15:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444282>.

413. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 2010;28:5147-5152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060031>.

414. 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>.

415. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

416. 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>.
417. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2562-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690182>.
418. 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>.
419. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3758-3763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043733>.
420. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59:464-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901744>.
421. 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>.
422. 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>.
423. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213681>.
424. 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>.
425. 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>.
426. Chlebowski RT BG, et al. . Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2014;Abstract S5-08*. Available at:
427. de Glas NA, Fontein DB, Bastiaannet E, et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer* 2014;120:2847-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840230>.
428. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633595>.
429. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895974>.
430. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复立肿瘤邱立新医生

431. 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>.

432. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. Expert Opin Ther Targets 2011;15:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>.

433. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. Oncologist 2010;15:1164-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>.

434. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. Virchows Arch 2011;459:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643691>.

435. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res 2011;17:2055-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307144>.

436. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:(15_Suppl):Abstract 1009. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=47385.

437. Sari E, Guler G, Hayran M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. Med Oncol 2011;28:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099049>.

438. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? Ann Oncol 2009;20:1499-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299408>.

439. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. Cancer 2005;103:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786420>.

440. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res 2007;9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511881>.

441. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol 2012;30:2601-2608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711854>.

442. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol 2013;24:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002281>.

443. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer 2014;50:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269135>.

444. 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>.

445. 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-



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

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>.

446. 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>.

447. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence: A systematic review of the results and impact on prognosis. Ann Surg Oncol 2018;25:1329-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468606>.

448. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439313>.

449. 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>.

450. 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>.

451. 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>.

452. 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>.

453. 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>.

454. 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>.

455. 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>.

456. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1380-1388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363985>.

457. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. J Clin Oncol 2016;34:2359-2365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001590>.

458. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). Journal of Clinical Oncology 2016;34:1006-1006. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006.

459. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Ann Surg Oncol 2018;25:3141-3149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777404>.

460. 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>.

461. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

2006;144:753-761. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.

462. 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>.

463. 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>.

464. 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>.

465. 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>.

466. 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>.

467. 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>.

468. 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>.

469. 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>.

470. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:663-670. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411>.

471. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:48-58. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.

472. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:906-912. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125763>.

473. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA9500. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA9500.

474. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

475. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.

476. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613>.

477. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1541-1547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718092>.

478. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-3646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968163>.

479. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804902>.

480. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166679>.

481. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704066>.

482. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study.

Breast Cancer Res Treat 2012;136:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065000>.

483. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-Line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol* 2015;33:3781-3787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371134>.

484. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-4600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855825>.

485. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317176>.

486. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454>.

487. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;Jco2018789909.

488. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360>.

489. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

2012;30:1919-1925. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370325>.

490. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:989-998. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902874>.

491. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>.

492. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1226-1234. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917258>.

493. 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>.

494. 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>.

495. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009;9:39-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299239>.

496. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.

497. 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>.

498. 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>.

499. 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>.

500. 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>.

501. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985247>.

502. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-219. Available at:

503. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

Oncol 2016;17:425-439. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331>.

504. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017;35:2875-2884. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882>.

505. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959>.

506. 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>.

507. 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>

508. 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>.

509. 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

EFFECT. J Clin Oncol 2008;26:1664-1670. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.

510. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380:1929-1940. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374>.

511. Bachelot T, Bourcier c, Cropet C, et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast Cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) [abstract]. Cancer Res 2010;70(24

Supplement):Abstract: S1-6 Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-6.

512. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006;100(Suppl 1):6091. Available at:

513. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 2013;30:870-884. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787>.

514. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-529. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>.

515. Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Clin Breast Cancer 2013;13:421-432 e428. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730>.



516. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:741-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821047>.

517. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39:2318-2327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556923>.

518. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310-2317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556922>.

519. Abrams J, Aisner J, Cirincione C, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. *J Clin Oncol* 1999;17:64-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458219>.

520. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:337-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2141491>.

521. 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>.

522. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA*

2009;302:774-780. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690310>.

523. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5218-5224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223>.

524. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875>.

525. Ewer M, Baselga J, Clark E, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl_15):Abstract 533. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95049.

526. Cortés J, Baselga J, Im Y, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2012 30 (Suppl_15) Abstract 598 Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95084.

527. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 2019;30:766-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796821>.

528. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72:Abstract P5-18-20. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-20.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

529. Paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01276041). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01276041>.

530. Perez E, Lopez-Vega J, Mastro L, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (Suppl_15):Asbtract TPS653. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=93917.

531. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) {+/-} pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/507.

532. 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>.

533. 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>.

534. 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>.

535. Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random

assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

536. 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.

537. 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>.

538. 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>.

539. 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>.

540. 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>.

541. 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.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

542. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124182>.

543. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1594-1600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393084>.

544. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>.

545. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192>.

546. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>.

547. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736298>.

548. 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>.

549. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final

results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2585-2592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807>.

550. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2019;37:1081-1089. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860945>.

551. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1002-1002. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002.

552. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

553. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012;21:27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862331>.

554. Johnston S, Pippen 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>.

555. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826-2835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106636>.

556. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:1004-1004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1004.

557. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66:8297-8308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912212>.

558. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1084-1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336551>.

559. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;0:null. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>.

560. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:558-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707>.

561. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579>.

562. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713086>.

563. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-2121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906>.

564. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2019;5:74-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242306>.

565. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1003-1003. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

566. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [Abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22:Abstract 510 Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510.

567. 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>.

568. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

569. 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>.

570. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.

571. Giarratano T, Frezzini S, Zanocco M, et al. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. *Breast J* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31837103>.

572. Kruse M, Abraham J. Management of Chemotherapy-Induced Alopecia With Scalp Cooling. *J Oncol Pract* 2018;14:149-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529389>.

573. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:596-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.

574. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. *Jama* 2017;317:606-614.

575. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:199-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.

576. Stockler MR, Wilcken NJC, Coates AS. Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;81:49-52. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1026316806601>.

577. Claessens AKM, Bos M, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: the Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). *Breast Cancer Res Treat* 2018;172:413-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121808>.

578. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709565>.

579. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

580. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36:69-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945225>.

581. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561296>.

582. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987737>.

583. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-2394.



584. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, Mouridsen HT. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1181-1186.

585. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998846>.

586. Fumoleau P, Lartigues R, Clippé C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962720>.

587. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697835>.

588. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376385>.

589. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605862>.

590. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clin Breast*

Cancer 2019;19:e306-e318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635175>.

591. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2567-2574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595708>.

592. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1245-1252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315421>.

593. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329192>.

594. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542-5551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110015>.

595. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6019-6026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135470>.

596. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172456>.

597. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:3611-3619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470941>.

598. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:1146-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648369>.

599. 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>.

600. 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>.

601. 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>.

602. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637459>.

603. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. J Clin Oncol 2002;20:3114-3121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118025>.

604. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. J Clin Oncol 2005;23:8322-8330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293863>.

605. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008;26:3950-3957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.

606. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:4498-4504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>.

607. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:3840-3847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349301>.

608. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015;16:575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673577>.

609. Nelli F, Moscetti L, Natoli G, et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes. Int J Clin Oncol 2013;18:343-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350024>.

610. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol 2018;29:1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878040>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

611. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;88:124-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618614>.

612. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2004;15:1517-1526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367413>.

613. 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>.

614. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1005>.

615. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:1252-1260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383283>.

616. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2010;21:48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906761>.

617. 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>.

618. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:2361-2369. Available at:

619. 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.

620. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014;5:4846.

621. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

622. Meric-Bernstam F, Shukla N, Peled N, et al. Abstract P6-20-02: Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. Cancer Research 2019;79:P6-20-02.

623. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol 2019;30:viii23-viii30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738426>.

624. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018;29. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy483.003>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

625. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 2019;30:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475947>.

626. Phan K, Charif M. Pembrolizumab for PD-L1-Positive Breast Cancer Refractory to Chemotherapy. *Am J Ther* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219807>.

627. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460-2467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138582>.

628. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1014-1014. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014.

629. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

630. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>.

631. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483-3489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.

632. 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>.

633. 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>.

634. 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>.

635. 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>.

636. 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>.

637. 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>.

638. 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>.

639. 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>.

640. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

641. 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>.

642. 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>.

643. 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>.

644. 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>.

645. 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.

646. 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>.

647. 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>.

648. 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>.

649. 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>.

650. 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>.

651. 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>.

652. 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>.

653. 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>.

654. 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>.

655. 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>.

656. 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>.

657. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. Fetal Diagn Ther 2005;20:442-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>.



658. 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>.

659. Mondt 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>.

660. 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>.

661. 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>.

662. 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>.

663. 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>.

664. 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>.

665. 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.

666. 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>.

667. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.

668. 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>.

669. 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>.

670. 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>.

671. 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>.

672. 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>.

673. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>.

674. 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>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

675. 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>.

676. 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>.

677. 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>.

678. 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>.

679. 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>.

680. 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>.

681. 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>.

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

683. 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>.

684. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. Cancer Res 2005;65:2170-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>.

685. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. Breast Cancer Res Treat 2006;95:243-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>.

686. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. Breast Cancer Res 2009;11:R9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>.

687. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. Breast 2004;13:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>.

688. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition. New York: Springer; 2010.

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

690. 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>.

691. 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>.

692. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复且肿瘤邱立新医生

breast cancer appear early: a large population-based study. Cancer 2011;117:1819-1826. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509759>.

693. 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>.

694. Bleicher RJ, Morrow M. Inflammatory breast cancer: Still poorly characterized. The Dawood/Cristofanilli article reviewed. Oncology 2007;21:679-680. Available at: <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61508>.

695. 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>.

696. 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>.

697. 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>.

698. 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>.

699. 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>.

700. 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>.

701. 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>.

702. 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>.

703. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. Cancer 2006;106:1000-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444747>.

704. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. Cancer 2008;112:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>.

705. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet 2010;375:377-384. Available at:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>.

706. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:1831-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549824>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021

乳腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

707. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol 2003;21:46-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506169>.

708. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>.

709. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. Clin Breast Cancer 2003;4:348-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715110>.

710. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2010;28:3248-3255. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/28/20/3248.abstract>.

711. 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>.

712. Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923129>.

713. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:76-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765534>.

714. 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>.

715. 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>.

716. 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>.

717. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. Eur Radiol 2003;13:2128-2132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928964>.

718. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. Cancer 1987;59:1170-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3815292>.

719. Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. Oncology (Williston Park) 2007;21:1521-1528, 1530; discussion 1530, 1532-1523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077995>.

720. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. Breast J 1999;5:230-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348292>.

721. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:1045-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244803>.