



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

乳腺癌诊疗指南

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
BREAST CANCER

2017.V1

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

查創愈蘇醫觀舞誤早（一）

1. 乳癌患者發覺後可進行自我檢查，但檢查時對乳房應做全面檢查，發覺乳房內有硬塊，或生

一、乳腺癌的诊断及检查

(一) 早期乳腺癌确诊检查

部位	基本策略	可选策略
原发肿瘤评估	1. 体格检查 2. 双侧乳腺 X 线摄片 3. 超声 4. 乳腺核磁共振¹ 5. 空芯针穿刺²	
区域淋巴结评估	1. 体格检查 2. 超声 3. 可疑病灶空芯针穿刺/细针穿刺³	
远处病灶的评估	1. 体格检查 2. 胸部 CT⁴ 3. 腹部 ± 盆腔影像学检查⁵ 4. 骨放射性核素扫描⁶	PET-CT ⁷

注释:

1. 乳腺磁共振检查可用于分期评估, 以确定同侧乳腺肿瘤范围、多灶及多中心性肿瘤, 或在初诊时筛查对侧乳腺肿瘤; 有助于评估术前治疗前后的肿瘤范围及疗效评估; 有助于制定手术计划前评价肿瘤对周围软组织的浸润情况, 并且判定能否行保乳手术; 有助于发现一些其他检查未发现的隐匿性癌肿。需要注意, 乳腺 MRI 有一定假阳性, 不能仅凭 MRI 结果决定手术, 建议先对可疑病灶行活检^[1,2]。
2. 治疗前原发灶和区域淋巴结的病理学检查至关重要, 推荐在超声或 X 线立体定向引导下行空芯针穿刺, 可大幅度提高活检准确性。部分高度考虑为良性的肿物、难以穿刺的散在钙化灶等情况, 可首选肿物切除活检^[3]。一些簇状分布的可疑钙化灶, 可在 X 线引导下钢丝定位行肿块切除活检。
3. 建议对高度怀疑恶性的区域淋巴结进行病理学检查, 推荐行空芯针活检, 淋巴结较小者难以操作时可选细针穿刺。另外, 对于原发灶已经明确诊断为乳腺癌的病例, 淋巴结的细针穿刺也被大部分专家所认可。
4. 建议对确诊乳腺癌患者行胸部 CT 检查, 特别是肿瘤分期较晚, 具有高复发危险因素的患者。
5. 建议确诊患者先行腹部超声检查, 怀疑脏器转移时再行腹部 CT 或 MRI 检查。
6. 骨放射性核素扫描 (ECT) 是最常用于初筛骨转移的方法, 其优点是灵敏度高, 缺点是特异性较低、无法显示骨破坏程度。临床分期 III A 期以上患者建议进行 ECT 筛查。临床分期 I ~ II B

期患者如出现骨痛，发生病理骨折，碱性磷酸酶升高或高钙血症等可疑骨转移时应考虑进行ECT检查^[4]。

7. 在常规分期检查结果难以判断或者存在疑问，特别是在局部晚期或转移性患者中，PET/CT联合常规的分期检查方法，可以有效地协助诊断。但其并不常规推荐用于临床Ⅰ、Ⅱ或可切除的Ⅲ期乳腺癌的分期诊断^[5]。

(二) 病理学诊断

诊断手段	基本策略	可选策略
基本病理 ^{1,2}	1. 明确病灶大小³ 2. 病理组织学类型⁴ 3. 组织学分级 4. 有无脉管侵犯 5. 有无合并原位癌 6. 病灶切缘情况 7. 淋巴结情况	
分子病理 (详见“分子分型诊断”相关内容)	对所有乳腺浸润性癌病例进行 ER、PR、HER-2、Ki-67 的检测	多基因表达谱检测

注释：

1. 组织学病理检测标本包括粗针穿刺活检标本、真空辅助微创活检标本、乳腺肿物切除标本、乳腺病变保乳切除标本、全乳切除标本（包括单纯切除术和改良根治术）和前哨淋巴结活检标本。标本的固定、取材和大体描述规范详见《肿瘤病理诊断规范（乳腺癌）》^[6]。
2. 浸润性乳腺癌的病理报告应包括与患者治疗和预后相关的所有内容，如肿瘤大小、组织学类型、组织学分级、有无脉管侵犯、有无合并原位癌、切缘和淋巴结情况等。若为治疗后乳腺癌标本，则应对治疗反应进行评估。导管原位癌的病理诊断应报告核级别、有无坏死及手术切缘情况。对保乳标本的评价宜包括显微镜检查中肿瘤距切缘最近处的距离，若切缘阳性应注明切缘处肿瘤的类型^[6]。
3. 如浸润性癌和原位癌混合存在时，需明确浸润灶的范围，浸润灶最大径。
4. 组织学类型宜参照《WHO 乳腺肿瘤分类》^[7]，某些组织学类型的准确区分需行免疫组化检测后确认。组织学分级参照“乳腺癌组织学分级（改良 Scarff-Bloom-Richardson 分级系统）”^[6]。

(三) 分子分型诊断

(参考 2015 年 St Gallen 共识)

临床分型	指标			
	ER ¹	PgR ^{1,2}	HER-2 ^{3,4}	Ki-67 ^{5,6}
Luminal A 型	(+)	(+) 高表达	(-)	低表达 ⁷
Luminal B 型 (HER-2 阴性)	(+)	低表达或 (-)	(-)	高表达 ⁷
Luminal B 型 (HER-2 阳性)	(+)	任何	(+)	任何
HER-2 型	(-)	(-)	(+)	任何
三阴性 ⁸	(-)	(-)	(-)	任何

注释：

1. 雌、孕激素受体检测参考我国《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南（2015 版）》。应对所有的乳腺浸润性癌和非浸润性癌进行激素受体状态检测。ER 检测中有循证医学证据的是 ER α 抗体，建议使用国家食品药品监督管理总局（CFDA）认证批准的检测试剂。建议将 ER、PR 免疫组织化学检测的阳性阈值定为 $\geq 1\%$ ，阳性应报告染色强度和阳性肿瘤细胞的百分比^[8]。
2. 专家普遍认同 PgR 是重要的乳腺癌预后指标，建议将 PgR 20% 阳性作为 Luminal A 型和 Luminal B 型的临界值^[9]。
3. HER-2 检测参考我国《乳腺癌 HER-2 检测指南（2014 版）》^[10] 和《人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 2016》^[11]。应当对所有乳腺浸润性癌进行 HER-2 状态检测。HER-2 的检测须经在资质良好的病理实验室进行免疫组织化学（IHC）检测或原位杂交（ISH）检测。当临床医师对患者既往 HER-2 检测结果存在疑虑时（如检测时间早于全国推行标准化检测，或检测机构无资质认可，或检测机构的检测经验较少等），建议重新检测并以最新结果为参考。
4. HER-2 阳性定义：免疫组化结果为 + + + 或 ISH 阳性。

具体判读方法如下表所示：

HER-2 免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 结果判读	
IHC + + +	HER-2 阳性
IHC + +	HER-2 结果不确定，应进一步通过 ISH 等方法进行 HER-2 基因状态检测
IHC +/IHC 0	HER-2 阴性

HER-2 原位杂交 (in situ hybridization, ISH) 双探针检测结果判定结果判读	
HER-2/CEP17 比值 ≥ 2.0 或平均 HER-2 拷贝数/细胞 ≥ 6.0	HER-2 阳性
HER-2/CEP17 比值 < 2.0 且平均 HER-2 拷贝数/细胞 < 4.0	HER-2 阴性
HER-2/CEP17 比值 < 2.0 且平均 HER-2 拷贝数/细胞 < 6.0 ，但 ≥ 4.0	HER-2 结果不确定，应结合 IHC 结果，也可以选取不同的组织块重新检测
HER-2/CEP17 比值 ≥ 2.0 ，但平均 HER-2 拷贝数/细胞 < 4.0	这部分病例是否应该视为 ISH 阳性目前尚存争议，建议临床医师参考 IHC 结果并与患者进行必要的沟通

5. 应对所有乳腺浸润性癌病例进行 Ki-67 的检测，并对癌细胞核中阳性染色细胞所占的百分比进行报告，阳性的强弱并不是目前的评估参数。在评估区域选择方面，对于阳性细胞分布较均匀的肿瘤细胞，只需随机选取 3 个或以上浸润性癌高倍镜视野计数，得出平均 Ki-67 指数；对于阳性细胞分布不均匀的肿瘤细胞，建议对阳性细胞热点区域的 3 个或以上浸润性癌高倍镜视野进行评估^[12]。
6. 2011 年“乳腺癌 ki-67 国际工作组推荐评估指南”建议应在评估整张切片后，选取有代表区域的 1000 个浸润性癌细胞进行计数，不能少于 500 个癌细胞。基于日常工作中每张切片计数 500 个以上癌细胞的可行性，建议对 ki-67 指数为 10% ~ 30% 的临界状态时，尽量评估 500 个以上癌细胞，提高准确性^[13]。
7. Ki-67 临界值定义应根据各实验室具体情况，大部分中国专家认同 <15% 为低表达；>30% 为高表达^[14]。当 Ki-67 为 15% ~ 30% 时，建议再次行病理会诊或依据其他指标进行临床决策。
8. 建议对初次检测为三阴性乳腺癌，重新复核免疫组化指标。
9. 多基因表达谱分型可为临床病理分型提供信息，已有大量循证医学证实了其在乳腺癌预后评估和疗效预测中的作用。目前国际上常用的多基因表达谱检测包括：21 基因表达复发风险评估（Oncotype DX[®]）、MammaPrint[®]、PAM-50 ROR[®]、EndoPredict[®] 以及 Breast Cancer Index[®] 等，用于早期患者标准治疗后 5 年内的预后评估。根据国际临床数据，目前 21 基因表达复发风险评估（Oncotype DX[®]）可用于对激素受体阳性、HER-2 阴性、淋巴

结阴性、传统病理因素评估预后良好的患者，在标准辅助内分泌治疗上是否进行辅助化疗的决策参考。但基于这些检测国内不可及，且国内该领域尚未形成标准，故临床实践中不做常规推荐。

乳腺癌的术前新辅助治疗

二、乳腺癌的术前新辅助治疗

(一) 治疗前检查

	基本策略	可选策略
肿瘤相关评估	1. 明确肿瘤临床分期¹ 2. 明确肿瘤病理类型、组织学分级、分子特征（ER、PR、HER-2、Ki-67）² 3. 肿瘤瘤床定位³	
自身状况评估 ⁴	1. 既往史（尤其需关注与治疗相关的重要病史信息） 2. 体格检查 3. 一般血液学检查 4. 评估主要脏器功能（包括肝、肾、心脏） 5. 心理评估及疏导	育龄期女性必要时进行生育咨询

注释：

1. 肿瘤临床分期参考美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）编写的《第7版 AJCC 癌症分期手册》。临床腋淋巴结阴性患者，术前治疗前后均可进行前哨淋巴结活检，以确定腋窝状况及后续处理；临床腋淋巴结阳性患者，术前治疗后临床腋窝转阴性患者前哨淋巴结活检具有一定的假阴性率，其临床应用目前尚存在争议。
2. 病理检查详见本指南的“乳腺癌病理诊断”相关内容。
3. 在术前治疗前，需要对原发灶肿物进行瘤床定位，可在肿瘤内放置标志物或是对肿瘤表面皮肤进行标记，为后续手术范围提供依据；术前穿刺阳性的腋淋巴结亦应放置标志物进行标记。
4. 需详细评估患者一般状况，评估其对治疗的耐受性，综合制定治疗方案。

※辅助化疗方案药物及剂量请详见下方注释8

(二) 术前新辅助治疗适应证^[3]

满足以下条件之一者可选择术前新辅助药物治疗¹：

- (1) 肿块较大 ($>5\text{cm}$)²；
- (2) 腋窝淋巴结转移；
- (3) HER-2 阳性³；
- (4) 三阴性³；
- (5) 有保乳意愿，但肿瘤大小与乳房体积比例大难以保乳者。

注释：

1. 术前药物治疗包括术前化疗、术前靶向治疗及术前内分泌治疗，详见本部分相关章节。
2. 如肿物 $>3\text{cm}$ ，可综合其他危险因素选择是否进行药物治疗。
3. 大部分中国专家认同，以仅有 HER-2 阳性或三阴性作为乳腺癌术前新辅助药物治疗选择的标淮时，肿瘤应大于 2cm ，或可以加入临床研究。

(三) 术前化疗

基本策略	可选策略
1. 应选择同时包含蒽环类和紫杉类的治疗方案^[15] 2. 治疗方案中的蒽环类药物⁶（简称 A）包括多柔比星、表柔比星 3. 治疗方案中的紫杉类药物（简称 T）包括紫杉醇、多西他赛 4. 蒽环类及紫杉类药物可选择同时联合使用：如 AT 方案、TAC 方案； 或序贯使用：AC-T 方案等 5. HER-2 阳性患者术前治疗方案请见本章第 4 节	含铂类药物的联合方案⁷： 1. 对于年轻三阴性，尤其 <i>BRCA</i> 基因突变的患者，可选择多西他赛/紫杉醇联合顺铂（TP 方案） 2. 对于部分初始使用 AT 方案 4 个周期，但效果欠佳的患者，可选择换为长春瑞滨联合顺铂（NP 方案）序贯治疗

注：术前新辅助化疗方案药物及剂量请详见下方注释 8

注释:

1. 新辅助化疗是指在手术前, 首先进行全身化疗, 其后再进行手术和局部治疗的方法。完成治疗前检查 (详见“治疗前检查”相关内容) 评估患者的情况, 制定科学合理的治疗方案至关重要。应根据不同的治疗目的, 在新辅助化疗前决定治疗方案及周期数。
2. 使用乳腺钼钯、B 超和 MRI 在治疗前后对肿瘤进行测量和评价, 原则上每个周期通过查体和 B 超评价肿瘤大小, 每两个周期通过乳腺钼钯或 MRI 评价肿瘤大小, 根据通行的评价标准 (参考实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1 版本) 进行疗效评估。
3. 原则上, 按照疗效评估标准进行评估, 治疗有效者应于术前按照既定方案及周期完成新辅助化疗, 并及时讨论进行手术治疗的时机和合理的手术治疗方式。使用初选新辅助化疗方案肿瘤未缓解时应及时调整治疗方案和治疗周期, 仍疗效欠佳者应考虑手术治疗。
4. 手术病理是术前新辅助化疗疗效评估的最佳手段, 术后患者是否达病理学完全缓解 (pCR) 对治疗具有重要意义。pCR 的定义有两种: ①一般是指乳腺原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据, 或仅存原位癌成分; ②严格意义上是指乳腺原发灶和转移的区域淋巴结均达到 pCR。应注意, pCR 是术前化疗的有效评价手段, 但要避免为了追求更多的 pCR 而过度延长化疗周期。
5. 经新辅助化疗后患者的术后辅助治疗:
 - (1) 激素受体阳性患者经充分新辅助化疗后, 进行手术, 即使未达到 pCR, 也无须进行辅助化疗, 应及时开始辅助内分泌治疗。
 - (2) HER-2 阳性患者无论是否达到 pCR, 推荐术后应继续使用曲妥珠单抗, 总疗程达 1 年

(新辅助及辅助抗 HER-2 治疗详见相关章节)。

(3) 三阴性患者经术前新辅助化疗后未达 pCR 的患者, 根据术前分期、病理细胞学分级, 经充分考虑后, 可给予术后辅助卡培他滨治疗(2B 类证据)。

(4) 新辅助化疗未足疗程的患者, 需根据治疗前和术后病理情况, 讨论决定辅助化疗的方案和周期数。

6. 吡柔比星的国际循证医学数据有限, 但考虑到药物可及性, 在我国临床实践中蒽环类药物也可以考虑选择吡柔比星, 常见推荐剂量为 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

7. 铂类在术前化疗中的地位仍待确定, 目前已有少量研究显示铂类可以提高三阴性乳腺癌患者术前化疗的 pCR 率^[16-17], 但由于缺乏随机对照的 III 期临床研究数据, 目前并不能常规推荐含铂方案作为三阴性乳腺癌的优选方案。如临床研究方案中涉及含铂类的化疗方案, 研究设计应符合科学性和伦理要求。

8. 术前化疗常用方案用法用量

方案	剂量	用药时间
AC (蒽环类联合环磷酰胺) - T (序贯紫杉类)		
AC-D		
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1 1/21d
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1
序贯		
多西他赛 (D)	80-100mg/m ²	d1 1/21d
EC-D		
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1 1/21d
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1
序贯		
多西他赛 (D)	80-100mg/m ²	d1 1/21d
AC-wP		
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1 1/21d
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1
序贯		
紫杉醇 (P)	80mg/m ²	d1 1/7d

术前化疗常用方案用法用量（续表）

方案	剂量	用药时间
EC-wP		
表柔比星（E）	90mg/m ²	d1
环磷酰胺（C）	600mg/m ²	d1
序贯 紫杉醇（P）	80mg/m ²	d1
AT		
多柔比星（A）	60mg/m ²	d1
多西他赛（T）	75mg/m ²	d1
ET		
表柔比星（E）	75mg/m ²	d1
多西他赛（T）	75mg/m ²	d1
TAC（所有周期均预防性应用CSF）		
多西他赛（T）	75mg/m ²	d1
多柔比星（A）	50mg/m ²	d1
环磷酰胺（C）	500mg/m ²	d1

术前化疗常用方案用法用量 (续表)

方案	剂量	用药时间
AT-NP		
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1 1/21d
多西他赛 (T)	75mg/m ²	d1
序贯		
长春瑞滨 (N)	25mg/m ²	d1、8 1/21d
联合顺铂 (P)	75mg/m ²	分 d1-3
ET-NP		
表柔比星 (E)	75mg/m ²	d1 1/21d
多西他赛 (T)	75mg/m ²	d1
序贯		
长春瑞滨 (N)	25mg/m ²	d1、8 1/21d
联合顺铂 (P)	75mg/m ²	分 d1-3

(四) HER-2 阳性乳腺癌术前治疗

基本策略	可选策略
1. 应考虑含曲妥珠单抗的方案 2. 优先选择含紫杉类的方案 3. 可选择序贯或联合方案，在紫杉类用药的时候同时联合曲妥珠单抗治疗 (1A)	TH- AC 或 TCbH 方案 (2B)

注：术前靶向治疗方案药物及剂量请详见下方注释5

注释：

1. HER-2 阳性乳腺癌标准术前靶向治疗。

临床研究证明，HER-2 阳性患者新辅助治疗，曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高 pCR 率，奠定了曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的标准地位^[18-19]。

2. HER-2 阳性乳腺癌术前靶向治疗原则

(1) HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗应考虑含曲妥珠单抗的方案。

(2) 可以选择蒽环和紫杉类序贯，在紫杉类用药的同时联合曲妥珠单抗治疗；如果联合蒽环类，要注意曲妥珠单抗联合蒽环类不超过4个周期。

(3) 鼓励研究者设计符合科学性和伦理学要求的临床研究。

(4) 术前新辅助治疗用过曲妥珠单抗的患者，无论是否达到 pCR，目前指南推荐术后应继续使用曲妥珠单抗，总疗程达1年。

3. Buzdar 等的新辅助治疗试验中，曲妥珠单抗联合紫杉醇序贯 CEF 化疗的 pCR 率显著高于单纯化疗组^[18]；Ⅲ期 NOAH 研究结果进一步证实了曲妥珠单抗新辅助治疗的获益，pCR 率、五年无事件生存率和总生存率均显著提高^[19]。因此，曲妥珠单抗为基础的方案成为 HER-2 阳性乳腺癌的标准新辅助治疗方案。TH-AC 与 TCbH 方案均参考辅助治疗研究^[20-21]，考虑到先用曲妥珠单抗可能可以达到快速缩瘤、防止肿瘤进展的作用，因此建议新辅助治疗采用 TH-AC 比 AC-TH 更为合适。但是因临床实践中 HER-2 检测结果可能有滞后性，如检测结果暂时无法取得，也可考虑使用 AC/EC-TH 方案。新辅助治疗有效的患者，用药周期数可参考临床研究推荐的周期数。
4. 双靶向 HER-2 联合新辅助治疗也是可选的治疗策略。Neosphere 研究证实了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗与多西他赛联合进一步提高了 pCR 率^[22]。

5. HER-2 阳性乳腺癌术前靶向治疗常用方案用法用量

方案	剂量	用药时间
TH-AC		
紫杉醇 (T)	80mg/m ²	d1 1/7d
曲妥珠单抗 (H)	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1
序贯		
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1 1/21d
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1
ECH-TH		
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1 1/21d
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1
曲妥珠单抗 (H)	首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1
序贯		
多西他赛 (T)	80 ~ 100mg/m ²	d1 1/21d
曲妥珠单抗 (H)	6mg/kg	d1

(2) 可以选择 HER-2 阳性乳腺癌术前靶向治疗常用方案用法用量 (续表)

方案	剂量	用药时间	
TCbH			
多西他赛 (T)	75mg/m ²	d1	1/21d
卡铂 (Cb)	AUC 6	d1	
曲妥珠单抗 (H)	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d
PHT			
帕妥珠单抗 (P)	首剂 840mg, 之后 420mg	d1	1/21d
曲妥珠单抗 (H)	首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	
多西他赛 (T)	75mg/m ² , 如果耐受, 提高至 100mg/m ²	d1	

查爾馬特乳癌治療指南 (一)

1. 乳癌的分期中，分期是決定治療方案的重要因素。分期是根據腫瘤的大小、是否侵犯周圍組織、是否有淋巴管或血管侵犯、是否有遠處轉移等因素來分期的。分期是決定治療方案的重要因素。

三、乳腺癌的术后辅助治疗

(五) 激素受体阳性乳腺癌术前内分泌治疗

1. 术前内分泌治疗的适宜人群

存在化疗禁忌证的高龄、激素受体阳性患者（如 ER $\geq$ 50% 阳性）可考虑先行术前内分泌治疗。

2. 绝经后激素受体阳性患者的术前内分泌治疗推荐使用第三代芳香化酶抑制剂类药物，包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦。

3. 术前内分泌治疗一般应每 2 个月进行一次疗效评价，治疗有效且可耐受患者，可持续治疗至 6 个月。完成术前内分泌治疗后，接受手术治疗，术后进行辅助内分泌治疗（方案详见辅助内分泌治疗部分）。

4. 绝经前患者术前内分泌治疗与术前化疗比较的临床研究结果尚有限，目前原则上不推荐对绝经前患者采用术前内分泌治疗。

(一) 辅助治疗前评估及检查

	基本策略	可选策略
肿瘤相关评估	1. 明确肿瘤临床分期¹ 2. 明确肿瘤病理类型、组织学分级、分子特征 (ER、PR、HER-2、Ki-67)²	多基因表达谱检测 如 21 基因复发风险评估 (Oncotype DX [®])
自身状况评估 ³	1. 既往史 (尤其需关注与治疗相关的重要病史信息) 2. 体格检查 3. 一般血液学检查 4. 评估主要脏器功能 (包括肝、肾、心脏) 5. 心理评估及疏导	1. 育龄期女性必要时进行生育咨询 2. 遗传性乳腺高危患者进行遗传学咨询

注释：

1. 明确肿瘤临床和病理分期。肿瘤临床分期参考美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）编写的《第7版 AJCC 癌症分期手册》，对于手术后的患者，应依据手术后的病理情况进行 TNM 分期，包括肿块数目、位置、最大径和区域淋巴结状况及切缘情况。远处病灶评估（M 分期）详见早期乳腺癌确诊检查相关内容。
2. 详见指南“病理学诊断”及“分子分型诊断”相关内容。
3. 需详细评估患者一般状况，评估其对治疗的耐受性，综合制定治疗方案。
4. 国外指南推荐多基因检测作为部分 Luminal 型患者选择辅助化疗的重要依据，但目前基于中国人群的多基因检测相关研究仍然较少，国内缺乏相应的行业标准与共识，因此目前并不常规推荐。

5. 既往临床研究入组病例多为 T2 以上患者，但 HER-2 阳性、淋巴结阳性的小肿瘤相对于 HER-2 阴性小肿瘤仍有较高的复发风险。HER-2 阳性 T1abN0M0 患者 5 年复发转移风险是 HER-2 阴

(二) HER-2 阳性乳腺癌的辅助治疗

分层	基本策略	可选策略
有高危因素： 1. T2 及以上 2. 或 N1 及以上 3. 或激素受体阴性	AC-TH 方案 ³ (1A)	TCbH 方案 ⁴ 尤其适用于有蒽环类心脏毒性隐患的患者
肿瘤 ≤2cm，淋巴结阴性且激素受体阳性	TC4H 方案 ⁵	wPH 方案 ⁶
不能耐受化疗，激素受体阳性，老年患者	——	H + 内分泌治疗

注：上述辅助靶向治疗方案药物及剂量请详见下方注释9

注释:

1. HER-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗辅助治疗适应证
 - (1) T1c 及以上患者应该接受曲妥珠单抗辅助治疗。
 - (2) T1b 患者可推荐曲妥珠单抗辅助治疗。
 - (3) T1a 患者可考虑曲妥珠单抗辅助治疗, 尤其伴高危因素患者, 如激素受体阴性、分级差、Ki-67 高等。
2. HERA 研究证实曲妥珠单抗用于 HER-2 阳性早期乳腺癌术后辅助治疗, 显著提高 HER-2 阳性早期乳腺癌治愈机会, 显著降低复发和病死风险^[20-21], 是 HER-2 阳性早期乳腺癌辅助治疗标准药物。由于曲妥珠单抗可能增加心脏毒性, 不建议与蒽环类化疗药同时使用; 但可与紫杉类化疗合用; 还可与辅助放疗、辅助内分泌治疗同时使用。
3. B-31/NSABP-9831 确立了 AC-TH (蒽环联合环磷酰胺序贯紫杉类药物联合曲妥珠单抗) 优于常规 AC-T 化疗^[20]。
4. BCIRG 006 确立了 TCbH 方案 (多西他赛、卡铂联合曲妥珠单抗) 也优于 AC-T, 可作为辅助治疗方案的另一个选择, 该研究 10 年长期随访显示 TCbH 和 AC-TH 两种方案的远期疗效相似, 但 TCbH 方案心功能不全发生率较低, 因此对于心脏安全性要求更高的患者, 可以选择 TCbH 方案^[23]。
5. 以往临床研究入组病例多为 T2 以上患者, 但 HER-2 阳性、淋巴结阴性的小肿瘤相对于 HER-2 阴性小肿瘤仍有较高的复发风险。HER-2 阳性 T1abN0M0 患者 5 年复发转移风险是 HER-2 阴

性患者的5倍以上。Jones等^[24]的Ⅱ期研究提示,早期乳腺癌使用TC4H治疗,2年DFS和2年OS率高达97.8%和99.2%。

6. APT研究提示小肿瘤患者使用wPH方案的3年无侵袭性疾病生存率可达98.7%^[25]。对原发灶 $\leq 1\text{cm}$,淋巴结阴性的患者,可考虑选择毒性更低的wPH方案。
7. 目前并无微浸润患者能从靶向辅助治疗中获益的明确证据,因此这部分患者不在辅助治疗人群的讨论范围内。
8. 建议术后尽量早期使用曲妥珠单抗辅助治疗,对于辅助化疗时没有及时联合曲妥珠单抗的患者,化疗后应尽早开始使用曲妥珠单抗治疗;即使辅助化疗已经结束,但尚未出现复发转移的患者,仍可以考虑使用曲妥珠单抗。HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗标准的用药时间为1年。

9. 辅助靶向治疗常用方案用法用量

方案	剂量	用药时间	时间及周期
AC-PH			
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
紫杉醇 (P)	175mg/m ²	d1	1/21d × 4
	或 80mg/m ²	d1	1/7d × 12
曲妥珠单抗 (H)	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年
AC-DH			
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
多西他赛 (D)	80 ~ 100mg/m ²	d1	1/21d × 4
曲妥珠单抗 (H)	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年

辅助靶向治疗常用方案用法用量 (续表)

方案	剂量	用药时间	时间及周期
EC- PH			
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
紫杉醇 (P)	175mg/m ²	d1	1/21d × 4
	或 80mg/m ²	d1	1/7d × 12
曲妥珠单抗 (H)	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年
EC- DH			
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
多西他赛 (D)	80 ~ 100mg/m ²	d1	1/21d × 4
曲妥珠单抗 (H)	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年

辅助靶向治疗常用方案用法用量（续表）

方案	剂量	用药时间	时间及周期
TCbH			
多西他赛（T）	75mg/m ²	d1	1/21d × 6
卡铂（Cb）	AUC 6	d1	
曲妥珠单抗（H）	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年
TC4H			
多西他赛（T）	75mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺（C）	600mg/m ²	d1	
曲妥珠单抗（H）	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年
WPH			
紫杉醇（P）	80mg/m ²	d1	1/7d × 12
曲妥珠单抗（H）	首剂 4mg/kg, 之后 2mg/kg	d1	1/7d, 完成 1 年
	或首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg	d1	1/21d, 完成 1 年

(三) HER-2 阴性乳腺癌的辅助化疗

分层	基本策略	可选策略
高复发风险的患者: 1. 腋淋巴结≥ 4个阳性 2. 或淋巴结1~3个阳性并伴有其他复发风险 3. 三阴性乳腺癌⁵	1. AC-T 方案^{8,9} 多柔比星/表柔比星联合环磷酰胺序贯多西他赛3周 (1A) 2. 密集型 AC-T 方案⁵ 多柔比星/表柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇 (1A)	1. AC-wT 方案⁸ 多柔比星/表柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇周疗 (1A) 2. TAC 方案¹⁰ 多西他赛联合多柔比星联合环磷酰胺 3. FEC-T 方案 氟尿嘧啶联合表柔比星联合环磷酰胺序贯多西他赛
复发风险较低的患者, 符合以下危险因素之一: 1. 淋巴结1~3个 (Luminal A 型)⁶ 2. Ki-67 高表达 ($\geq 30\%$)⁷ 3. $\geq T2$ 4. 年龄小于35岁	AC 方案¹¹ 多柔比星/表柔比星联合环磷酰胺 (1A)	TC 方案¹² 多西他赛联合环磷酰胺 (1A)

注: 辅助化疗方案药物及剂量请详见下方注释 14

注释:

1. 可考虑辅助化疗的因素 (具备以下之一者)

- (1) 腋窝淋巴结阳性。
- (2) 三阴性乳腺癌。
- (3) HER-2 阳性乳腺癌 (T1b 以上)。
- (4) 肿瘤大小 $>3 \sim 5\text{cm}$ 。
- (5) 组织学分级为 3 级。

需要注意的是, 以上指标并非辅助化疗的绝对适应证, 辅助化疗的决定应综合考虑肿瘤的临床病理学特征、患者生理条件和基础疾患、患者的意愿以及化疗可能获益与由之带来的不良反应等而决定。

2. 辅助化疗的相对禁忌证

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

3. 辅助化疗原则

- (1) 早期乳腺癌辅助化疗的目的是争取治愈, 所以要强调标准、规范的化疗, 包括标准的药物、剂量、治疗间隙和治疗疗程。
- (2) 抗癌药物的选择、剂量和应用以及相关毒性的处理很复杂, 考虑到毒性反应、个体差异合并症的存在, 可根据患者反应和既往治疗的情况调整用药剂量或方案以及应用

支持治疗。辅助化疗的管理详见本指南“五、乳腺癌的治疗管理”。

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

(4) 若无特殊情况，一般不建议减少化疗的周期数。

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

4. 建议根据患者危险度、耐受程度、患者意愿并结合临床研究的背景选择化疗方案，并制定预防呕吐、骨髓抑制的管理方案。

5. 对于三阴性乳腺癌，除部分肿瘤负荷较小的患者外（如 T1，N0），一般推荐 AC-T 的化疗方案。根据 CALGB 9741 研究^[26]结果，专家认为剂量密集型 AC-T 可用于部分可耐受的三阴性乳腺癌患者。

6. 对于 Luminal 型患者，其化疗方案的制定取决于疾病对化疗反应性与疾病复发风险。大部分专家认为 Luminal A 型乳腺癌“对化疗反应较差”，若存在需要化疗的指标（如淋巴结 1~3 阳性），则可推荐 AC 或 TC 方案；但对于淋巴结 ≥ 4 个的高危患者，可推荐 AC 序贯紫杉类的方案。

7. Ki-67 表达水平是选择化疗的重要因素之一。对于其他危险因素较低的患者（HR 阳性，T1，N0），若 Ki-67 $> 30\%$ ，推荐进行辅助化疗；若 Ki-67 $< 15\%$ ，由于获益不明确，目前并不推荐辅助化疗；若 Ki-67 为 $15\% \sim 30\%$ ，需要综合考虑患者的意愿、对化疗的耐受程度及化疗可能

带来的获益及风险，充分与患者沟通后决定是否需要辅助化疗^[27]。

8. CALGB 9344 研究^[28]比较了 AC-紫杉醇三周方案与 AC 辅助化疗的疗效，试验共入组了 3121 例淋巴结阳性的患者，结果显示在激素受体阴性的亚组人群中，序贯紫杉醇组取得更好的 DFS (HR 0.72, 95%CI 0.59~0.86)，因此目前推荐对于复发风险相对较高的患者行 AC-T 的化疗方案。
9. 关于 AC-T 方案中紫杉类药物的选择，E1199 研究^[29]显示多西他赛三周方案和紫杉醇每周方案比紫杉醇三周方案疗效更好，所以不再推荐蒽环类后序贯应用紫杉醇三周方案。
10. BCIRG005 研究^[30]显示 AC-T 与 TAC 辅助化疗疗效在 DFS 和 OS 上无明显差异，但序贯组血液学毒性显著低于联合组，因此考虑到患者耐受性，对于高危患者可以常规推荐 AC-T 的辅助化疗。
11. NSABP B-15^[31]比较 AC 方案、CMF 方案及 AC+CMF 方案的疗效，共入组了 2338 例腋淋巴结阳性乳腺癌早期术后的患者，结果显示 4 个周期的 AC 等效于 CMF 方案，且应用更加简单、疗程更短，两者副作用也无很大差别。因此，目前 AC 方案可作为部分中、低危且需要接受辅助化疗的患者的基本方案。
12. US 9735 研究^[32]比较了 TC 与 AC 辅助化疗的疗效，该试验入组了较多的中、低危患者（共入组 1016 例患者，其中 909 例患者腋窝淋巴结转移 ≤ 3 个，719 例患者激素受体表达阳性），结果显示，TC 方案带来了无进展生存期及总生存的提高。因此目前对于部分中、低危且需要接受辅助化疗，尤其是有蒽环类心脏毒性隐患的患者，也可以推荐行 TC 辅助化疗。
13. 吡柔比星的国际循证医学数据有限，但考虑到药物可及性，在我国临床实践中蒽环类药物也可以考虑选择吡柔比星，常见推荐剂量为 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

14. 辅助化疗常用方案药物、用法与用量

方案	剂量	用药时间	时间及周期
AC (蒽环类联合环磷酰胺) -T (序贯紫杉类)			
AC-D			
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1	1/21d ×4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
多西他赛 (D)	80 ~ 100mg/m ²	d1	1/21d ×4
EC-D			
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1	1/21d ×4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
多西他赛 (D)	80 ~ 100mg/m ²	d1	1/21d ×4
AC-wP			
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1	1/21d ×4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
紫杉醇 (P)	80mg/m ²	d1	1/7d ×12

辅助化疗常用方案药物、用法与用量 (续表)

方案	剂量	用药时间	时间及周期
EG-wP			
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
紫杉醇 (P)	80mg/m ²	d1	1/7d × 12
剂量密集型 EC-P (所有周期均预防性应用 CSF)			
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1	1/14d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
紫杉醇 (P)	175mg/m ²	d1	1/14d × 4
剂量密集型 AC-P (所有周期均预防性应用 CSF)			
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1	1/14d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
序贯			
紫杉醇 (P)	175mg/m ²	d1	1/14d × 4

方案	剂量	用药时间	时间及周期
AC			
多柔比星 (A)	60mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
EC			
表柔比星 (E)	90mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
TC			
多西他赛 (T)	75mg/m ²	d1	1/21d × 4
环磷酰胺 (C)	600mg/m ²	d1	
TAC (所有周期均预防性应用 CSF)			
多西他赛 (T)	75mg/m ²	d1	1/21d × 6
多柔比星 (A)	50mg/m ²	d1	
环磷酰胺 (C)	500mg/m ²	d1	

辅助化疗常用方案药物、用法与用量（续表）

方案	剂量	用药时间	时间及周期
FEC-T			
5-FU (F)	500mg/m ²	d1	1/21d × 3
表柔比星 (E)	100mg/m ²	d1	
环磷酰胺 (C)	500mg/m ²	d1	
序贯			
多西他赛 (T)	80 ~ 100mg/m ²	d1	1/21d × 3

(四) 激素受体阳性乳腺癌的辅助内分泌治疗

1. 辅助内分泌治疗对雌激素受体 ER 和（或）PR 阳性的乳腺癌患者至关重要，激素受体阳性的判断标准请详见“乳腺癌分子分型诊断”相关内容。
2. 对 ER 阳性率为 1% ~ 9% 的患者，不建议放弃辅助化疗，在完成辅助化疗后可考虑进行辅助内分泌治疗。但对于绝经前患者 ER 阳性率为 1% ~ 9% 的患者不建议采用卵巢功能抑制联合口服内分泌药物的方案。
3. 辅助内分泌治疗不建议与辅助化疗同时使用。
4. 由于月经状态的判断对辅助内分泌治疗方案的选择非常重要，无论患者是否化疗，均应于手术前后、化疗之前判断患者的月经状态，制定患者的全部辅助治疗方案。绝经的定义：绝经一般是指月经永久性终止，提示卵巢合成的雌激素持续性减少。满足以下任意一条者，都可认为达到绝经状态：
 - (1) 双侧卵巢切除术后。
 - (2) 年龄 ≥ 60 岁。
 - (3) 年龄 < 60 岁，自然停经 ≥ 12 个月，在近 1 年未接受化疗、三苯氧胺、托瑞米芬或卵巢去势的情况下，FSH 和雌二醇水平在绝经后范围内。
 - (4) 年龄 < 60 岁正在服用三苯氧胺或托瑞米芬的患者，FSH 和雌二醇水平在绝经后范围内^[33]。

绝经后乳腺癌患者辅助内分泌治疗策略

基本策略	可选策略
第三代芳香化酶抑制剂 (AI) 5 年 ¹ 包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦 (1A)	初始辅助 AI 治疗已满 5 年, 耐受性良好, 可考虑 延长内分泌治疗, 继续 5 年 AI 或 TAM ^{4,5,6} (2B) 符合以下之一可考虑延长内分泌治疗: 1. 淋巴结阳性 2. G3 3. 其他需要行辅助化疗的危险因素
初始使用 TAM 的患者, 治疗期内可换用 5 年 AI 治疗 ^{2,3}	

注释:

1. ATAC 研究^[34]随访 10 年结果显示, 5 年 AI 治疗较 5 年 TAM 治疗可明显改善患者的无病生存, 降低复发风险, 确立了 AI 作为绝经后早期乳腺癌患者辅助治疗标准方案的地位。BIG1-98 研究^[35]的结果除验证了上述结果之外, 还显示辅助治疗 5 年内 TAM 与 AI 的换药方案较 5 年 AI 治疗在疗效上并无明显差异。因而建议初始辅助内分泌治疗时为绝经后状态的患者使用 AI 5 年治疗。确实存在 AI 使用禁忌的患者, 初始辅助内分泌治疗可考虑选择 TAM。

2. MA17 研究^[36]、DATA 研究^[37]、ABCSG 6a 研究^[38]纳入了在初始辅助内分泌为 TAM 的患者，在使用 TAM 2~5 年后换用 AI 类药物，辅助内分泌治疗总时间至少为 5 年。研究结果证实了对于初始辅助治疗选择为 TAM 的患者（初始治疗时为绝经前，治疗过程中确认为绝经后状态的患者；或绝经后初始选择了 TAM 的患者），在治疗期换用 AI 治疗 2~5 年的可行性和有效性。
3. 结合 BIG1-98 研究结果，换药方案更适宜那些无法耐受原方案的患者。在使用 AI 或 TAM 的治疗过程中，应正确指导患者应对药物不良反应，如不能耐受者，可考虑 AI 与 TAM 换药。如初始治疗使用 AI 患者不能耐受其不良反应，可换用 TAM。
4. MA17R 研究^[39]结果显示，对于使用了 3~5 年 TAM 后使用 5 年 AI 后的患者如继续 5 年 AI，即 AI 治疗时间达 10 年，较安慰剂组进一步降低了复发风险。
5. 绝经后患者，5 年 AI 后继续 5 年 TAM 或 AI，无头对头研究；继续使用 5 年 AI 的不同研究结果存在矛盾。目前证据级别低的情况下，对需要延长治疗的患者的治疗选择：
 - (1) 可以考虑继续使用 5 年 AI 治疗。
 - (2) 无法耐受 AI 或相对复发风险不高的患者也可以考虑换 5 年 TAM 治疗。
6. 绝经后低危患者初始辅助内分泌治疗使用 AI 已满 5 年可以停药。“低危”定义为同时满足以下情况的患者：术后 $pT \leq 2cm$ ；G1；无瘤周脉管肿瘤侵犯；ER 和（或）PR 表达；HER-2 基因无过度表达或扩增。

绝经前患者辅助内分泌治疗策略

分层	基本策略	可选策略
复发风险低的患者： 1. 淋巴结阴性 2. G1 3. T≤2cm 4. 无辅助化疗指征	TAM 5 年 ¹	
1. 年轻患者，综合考虑以下危险因素： (1) G2-3 (2) 淋巴结阳性 1~3 个 (3) T≥2cm 2. 或有辅助化疗指征，但不愿意接受化疗的患者	卵巢功能抑制（OFS） + TAM 5 年 ^{2,3,5,6}	完成 5 年治疗后，耐受性良好可考虑延长内分泌治疗 ⁷ 1. 未绝经者使用 TAM 治疗 5 年 2. 绝经者使用 AI (2B)
具有以下危险因素的患者： 1. 淋巴结阳性 ≥4 个 2. G3	卵巢功能抑制（OFS） + AI 5 年 ^{4,5,6,8}	完成 5 年治疗后，耐受性良好可考虑延长内分泌治疗 ⁷ 1. 未绝经者使用 OFS + AI 治疗 5 年或 TAM 5 年 2. 绝经者使用 AI 治疗 5 年 (2B)

注释:

1. 既往的 NATO 研究^[40]及 Stockholm 研究证实了对于手术后激素受体阳性患者,辅助治疗使用 TAM 5 年较无内分泌治疗药物或 TAM 治疗 2 年改善无瘤生存率和总生存率,具有统计学显著差异。SOFT 研究^[41]中,在术后标准辅助治疗基础上,使用 OFS 联合 TAM 对比 TAM 5 年治疗,研究主要终点 DFS (无疾病复发生存) 未达统计学显著差异。研究中预设的术后无辅助化疗亚组患者多为淋巴结阴性、G1、T<2cm 的患者,亚组分析结果显示从 OFS 联合内分泌治疗中获益有限,因而建议对于此类患者术后辅助内分泌基本选择策略为 TAM 5 年治疗。
2. 卵巢功能抑制的方法包括药物性卵巢功能抑制 (GnRHa 类药物:戈舍瑞林、亮丙瑞林等)、手术、卵巢放疗。警惕有存在药物性卵巢功能抑制不完全的可能性,但不建议在临床使用 GnRHa 期间常规监测激素水平^[42]。
3. SOFT 研究中预设的化疗亚组及 2007 年关于 OFS 的 meta 分析^[43]中化疗联合 OFS 获益患者的临床特征分析, OFS 联合治疗中获益患者更多为淋巴结阳性,细胞学分级 2、3 级,肿瘤直径大于 2cm 患者。对于淋巴结 1~3 个阳性、G2~3 级, T $\geq$ 2cm 的患者则可以考虑选择 OFS 联合 TAM 治疗。
4. TEXT&SOFT 联合分析^[44]对比了术后辅助内分泌治疗均使用 OFS 的基础上联合 TAM 5 年和 AI 5 年治疗的疗效。对于接受化疗患者,远处复发率降低了 2.6% (TEXT 研究) 和 3.4% (SOFT 研究)。进一步的综合定量分析方法^[45]指出 OFS 联合 AI 的绝对获益相关的因素为:年龄 <35 岁, $\geq$ 4 个淋巴结阳性,细胞学 3 级。提示具有上述因素的患者更能够获益于 OFS 联合 AI 治疗。

5. 应注意，目前 OFS 联合口服内分泌药物的联合治疗方案，对于乳腺癌生存获益的影响尚未知晓，需进一步长期随访^[44]。
6. 在使用 OFS 联合 TAM 或 AI 过程中，应充分评估可能发生的不良反应及耐受性；应注意二者不良反应进行选择。
7. 卵巢功能抑制联合口服内分泌药物 5 年治疗后的患者也存在远期复发的风险，虽然目前缺乏此类患者延长内分泌治疗方案的研究结果，但基于延长内分泌治疗获益的证据，对于可耐受患者可以建议延长内分泌治疗。
8. 对于初始治疗时为绝经前，但面临 2~3 年内可能绝经的患者，目前无针对这一患者人群的研究。专家组认为可选择：
 - (1) 具有淋巴结 4 个以上阳性或细胞学 3 级的患者，可建议行卵巢切除后使用 AI。
 - (2) “中危”患者（G2；淋巴结 1~3 个阳性； $T \geq 2\text{cm}$ ），初始辅助治疗可以先选择 TAM，待绝经后再使用 5 年 AI 继续治疗。
9. NSABP B-14 研究中对于雌激素受体阳性、淋巴结阴性的乳腺癌患者，术后接受 5 年 TAM 治疗组（570 例）较 10 年 TAM 治疗组（583 例）并未在生存方面显示出优势。而其后 ATLAS^[46]、aTTom^[47] 两项大型随机对照研究，共同证实了 10 年 TAM 治疗较 5 年 TAM 治疗可降低乳腺癌复发率。因此，对于初始治疗选择 TAM 治疗，完成 5 年 TAM 治疗后仍未绝经的患者，符合以下情况之一，可建议延长 TAM 治疗至满 10 年。
 - (1) 淋巴结阳性。

(2) G3。

(3) 其他考虑需要进行辅助化疗的因素。

10. 如使用 TAM 满 5 年后的患者确定为绝经，评估存在远期复发的危险因素，需要延长内分泌治疗的患者，可序贯使用 AI 5 年^[36]。

(五) 乳腺癌术后辅助放疗

保乳术后 ¹		
分层	基本策略	可选策略
腋窝淋巴结阴性	全乳放疗和瘤床加量 (1A)	1. 全乳大分割放疗 (1B)⁴ 2. 部分乳腺短程照射 (APBI)⁶ 3. 年龄≥ 70岁, 分期为 T1N0M0, 激素受体阳性, HER-2 (-), 可以接受辅助内分泌治疗的患者可以考虑减免放疗 (1B)
腋窝淋巴结阳性 接受腋窝淋巴结清扫	全乳放疗和瘤床加量 +/- 区域淋巴结放疗 ³	
前哨腋窝淋巴结活检阳性 未行腋窝淋巴结清扫	全乳放疗 (高位乳房切线野) ³ + 瘤床加量	相对高危的患者考虑全乳 + 腋窝和锁骨上/下区淋巴结放疗 (2B)

续表

乳房切除术后^{1,2}

患者亚群	基本策略	可选策略
1. 腋窝淋巴结清扫术后, T3-4 2. 或任何 T, 腋窝淋巴结 阳性	胸壁 + 区域淋巴结放疗 ³ (1-2A)	部分 II 期患者, 复发风险相对较低, 术后放疗中获益相对较小, 在充分沟通的前提下, 可以考虑减免术后放疗 (2B)
前哨腋窝淋巴结活检阳性 未行腋窝淋巴结清扫	腋窝淋巴结清扫后, 行胸壁 + 区域淋巴结放疗 ³ (1-2A) 或者根据腋窝淋巴结清扫后 病理调整治疗方案	部分因为各种原因没有接受腋窝淋巴结清扫的患者, 可考虑胸壁 + 腋窝和锁骨上/下区淋巴结放疗 (2B)

注释:

1. 此放疗适应证同样适用于新辅助化疗后患者, 由于新辅助化疗后的辅助放疗决策尚无Ⅲ期随机对照临床试验结果可以参考, 目前的推荐为根据新辅助治疗前的分期, 参照未行新辅助治疗患者的放疗指征, 进行放疗决策。在研的Ⅲ期随机对照临床研究 NSABP B-51/RTOG 1304 (NCT01872975) 将回答治疗前分期为 cT1-2N1 的患者, 获得 pCR 或者 pN0 后是否仍可以从术后辅助放疗中获益。
2. 乳房重建术后患者的术后放疗指征需遵循同期别的乳房切除术后患者。自体组织重建患者的放疗后并发症发生率会低于假体重建的患者。对于采用扩张器—永久性假体二步法重建的患者, 扩张器转换成永久性假体在术后放疗之前或之后的时序没有绝对定论, 取决于整个团队对技术的熟悉程度和经验。
3. 区域淋巴结放疗: 在接受完整腋窝淋巴结清扫术 (基本定义为检出淋巴结数目 ≥ 10) 的患者, 区域淋巴结范围为患侧锁骨上/下区和内乳淋巴结 (第一至第三肋间)。乳房高位切线野是指将乳房切线野上界向上延伸, 以包括更多的低位腋窝淋巴结, 一般定义为距离肱骨头 $2\text{cm}^{[49]}$ 。
 - (1) 内乳淋巴引流区预防性照射: 目前已发表的术后辅助放疗的临床研究大多数都将内乳淋巴结引流区包括在了靶区范围之内^[49]。2015 年发表的 MA20 和 EORTC 22922-10925 也均将内乳淋巴引流区包括在了术后区域淋巴结放疗照射范围之内^[50-51]。由于内乳淋巴引流区的解剖位置, 放疗可能显著增加心脏辐照剂量, 导致放射性心脏损伤风险增加, 加重放

射相关心脏疾病死亡风险^[52]。结合丹麦 DBCG-IMN 和国内的数项回顾性分析^[53-55]，本指南推荐在下列患者给予内乳照射可能获益更大，包括

- 1) ≥ 4 枚腋窝淋巴结转移。
- 2) 原发肿块位于中央或内侧象限，且存在腋窝淋巴结转移。
- 3) 年龄 ≤ 35 岁，且存在腋窝淋巴结转移。
- 4) 治疗前影像学诊断内乳淋巴结转移可能较大或者经术中活检证实为内乳淋巴结转移。

(2) 已经行完整清扫的腋窝淋巴结范围，术后无须行低位腋窝照射。腋窝前哨淋巴结阳性但是没有接受完整腋清扫的患者，可参考权威的前哨淋巴结预测列线图，如 (http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/bc_nomogram2/index.cfm?pagename=nsln)，列线图参数包括患者年龄、T 分期、前哨活检数目和阳性数目、分子分型、组织学分级和脉管侵犯等综合预后因素。如果预测非前哨淋巴结转移概率超过 25% ~ 30%，建议将完整的腋窝淋巴结包括在区域淋巴结照射范围内。

4. 患侧全乳、胸壁和区域淋巴结术后辅助放疗剂量推荐为 50Gy/25 次/5 周，保乳术后患者应该对瘤床加量 10 ~ 16Gy/5 ~ 8 次。全乳大分割治疗可采用总剂量 40 ~ 42.5Gy/15 ~ 16 次 2.66Gy/次^[56-58]。如果考虑其他在生物等效剂量测算基础上的大分割方案，建议在临床试验的框架下执行。
5. 对于术后需要接受辅助化疗的患者，术后放疗建议在完成末次辅助化疗后开始。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见，可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要开始放

疗前心功能正常可以与放疗同时使用；其次，左侧患者需要尽可能降低心脏照射体积剂量^[59-61]。

6. 部分乳腺短程照射：建议参照美国放射肿瘤学会（American Society of Therapeutic Radiation Oncology, ASTRO）的推荐的低危患者^[62-63]。

图 3 晚期乳腺癌的解救治疗

四、晚期乳腺癌的解救治疗

(一) 晚期乳腺癌的检查及评估

	基本策略	可选策略
一般状况评估	1. 既往史¹ 2. 体格检查 3. 血液学检查 4. 评估主要脏器功能（包括肝、肾、心脏²） 5. 心理评估及疏导	
确诊性检查	1. 原发灶病理会诊³ 2. 转移病灶病理活检³ 3. 胸部 CT 4. 腹部超声⁴ 5. 盆腔超声⁴ 6. 骨扫描⁵ 7. 可疑转移部位的影像学筛查及进一步检查^{6,7}	PET/CT 检查 ⁷

1. 应详细询问患者既往治疗史，特别是既往化疗方案、剂量、周期、疗效，放疗区域与射线量，内分泌治疗情况及其他与治疗相关的重要病史信息。
2. 预期进行含蒽环和（或）曲妥珠单抗药物治疗的患者，高龄患者，有高血压、心血管疾病病史患者应在晚期解救治疗开始前进行心功能的评估^[11]。
3. 确认复发转移后对原发灶的病理情况确诊及必要时进行病理会诊十分重要。特别是既往肿瘤 ER、PR、HER-2 状态未知，初次检查结果为阴性或没有过表达的病例。并推荐对复发转移患者进行转移灶活检明确病变性质，重新评估转移灶的激素受体和 HER-2 状态。
4. 对腹盆腔超声检查存在可疑病灶的患者，建议行腹盆腔 CT 或 MRI 检查。
5. 骨放射性核素扫描（ECT）是最常用的骨转移初筛方法。对有症状骨及 ECT 异常的长骨及承重骨推荐行相应部位的 X 线、CT 或 MRI 检查进一步明确。乳腺癌骨转移及骨相关疾病的诊疗详见《乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识（2014 版）》^[4]。
6. 存在中枢神经系统症状或体征时应行头颅 CT 或 MRI，部分无症状三阴性、HER-2 阳性高危患者也可考虑推荐定期头颅的筛查。
7. PET-CT 有助于明确全身转移病灶，当需要明确判断是否为多发病灶时可考虑选择 PET-CT。但作为复发转移性乳腺癌患者解救治疗前基线检测时，仍需要补行 CT 或 MRI 检查，以进行治疗疗效评估。不建议 PET-CT 作为评估治疗疗效的常规检查。
8. 晚期乳腺癌治疗需定期行疗效评价，评价标准应参照 RECIST（1.1 版）。评价的周期和疗效判

定应结合患者的治疗情况。一般每周期行血液学检查，评估药物耐受性，每两个周期行目标病灶的影像学检查；根据患者治疗方式、疾病进展速度、转移部位和范围适当调整疗效评价周期。

9. 晚期乳腺癌治疗过程中，肿瘤标志物是评价治疗反应的辅助指标，其动态变化能够协助疗效评价。肿瘤标志物的大幅升高可能是肿瘤进展的早期表现，也可能是治疗有效的一过性表现，因此建议1个月后复查，结合症状和影像学检查综合判断，制定治疗方案。单纯肿瘤标记物升高不能作为更改治疗方案的依据。

(二) 晚期乳腺癌的解救化疗

复发或转移性乳腺癌一线化疗策略选择

分层	基本策略	可选策略
既往蒽环类治疗失败 ³	紫杉类药物为基础的方案： 1. 紫杉类药物单药 2. TX 方案：紫杉类药物联合卡培他滨 3. GT 方案：吉西他滨联合紫杉类药物	1. 卡培他滨 2. 长春瑞滨 3. 吉西他滨
既往蒽环类和紫杉类治疗失败 ³	1. 单药方案：卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨、铂类 2. NX 方案： 长春瑞滨联合卡培他滨（2B） 3. NP 方案 ⁴ ： 长春瑞滨联合顺铂（2B） 4. GP 方案 ⁴ ： 吉西他滨联合顺铂/卡铂	

注：具体解救化疗方案药物及剂量请详见下方注释 8、9

注释:

1. 解救化疗的适应证, 具备以下 1 个因素即可考虑首选化疗:

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

2. 解救化疗的治疗原则

- (1) 推荐的首选化疗方案包括单药化疗或联合化疗。与单药化疗相比, 联合化疗通常有更高的客观缓解率和无疾病进展时间, 然而联合化疗的毒性较大且生存获益有限, 因此需要使肿瘤迅速缩小或症状迅速缓解的患者选择联合化疗, 耐受性和生活质量作为优先考虑因素的患者选择单药化疗。
- (2) 对于既往蒽环类术前/辅助治疗失败的复发转移性乳腺癌患者, 通常优选紫杉类药物为基础的方案, 一线治疗可选择单药或者联合方案^[64-67]。其他可选的药物包括卡培他滨^[68]、吉西他滨^[69]、长春瑞滨^[70]等。
- (3) 对于蒽环类和紫杉类术前/辅助治疗均失败的复发转移性乳腺癌患者, 目前并无标准的化疗方案, 可以考虑的药物有卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨和铂类药物, 可以考虑单药或联合方案^[71-73]。
- (4) 每个方案的持续时间(周期数)和能否接受多线化疗应根据患者的具体情况进行个体化选择。对于化疗有效的患者, 完成一定周期数后, 可考虑维持治疗策略^[74]。

3. 紫杉类（蒽环类）治疗失败定义为：紫杉类（蒽环类）药物治疗过程中发生疾病进展（至少完成2个周期），或辅助治疗结束后12个月内发生复发转移。
4. CBCSG 006^[72]、TNT^[75]等研究提示，铂类在三阴性乳腺癌中具有较高的有效率，含铂方案可作为三阴性乳腺癌解救化疗的选择之一，特别是有 *BRCA1/2* 突变的患者。
5. 合适的化疗剂量和治疗周期

- (1) 指南推荐标准的药物剂量，是基于临床研究的有效性和安全性数据，所以专家组建议应该选择标准的药物剂量，而不要随意降低开始使用剂量。但也要注意，临床实践中患者的具体情况，如年龄、一般状况、既往用药和目前身体指标与纳入临床研究的受试者不同，选择方案时要注意患者是否能耐受标准剂量，而且所有临床研究都有严格的方案调整和减量原则，所以临床实践中一定要密切观察每个患者的疗效和不良反应，并根据疗效和毒性及时合理地调整治疗，以确保安全有效的治疗。
- (2) 关于合理的治疗周期，有限的资料显示，持续的化疗相对于短期化疗更能延长无进展生存期，由于缺乏总生存方面的差异，因此应该采用长期化疗还是短期化疗（6~8个周期）后停药或维持治疗需权衡疗效、药物不良反应和患者生活质量而决定。

6. 维持治疗

复发转移乳腺癌的治愈很难，需要采取“细水长流、延年益寿”的策略，选择最佳的一线治疗，可以是内分泌治疗、化疗（或联合分子靶向治疗），有效患者可以考虑合理的维持治疗。联合化疗有效的患者，如果因为不良反应不能继续耐受联合化疗者，可以考虑原先联合方案中

其中一个单药进行维持治疗，以尽量延长疾病控制时间。维持化疗的理想选择，应该是单药治疗有效、相对低毒、便于长期使用，如口服的化疗药物卡培他滨等。激素受体阳性的患者的后续治疗还可以选择内分泌治疗作为维持手段。

7. 姑息治疗

复发转移乳腺癌的治疗，如果连续3种化疗方案无缓解，或患者 ECOG 体力状态评分 ≥ 3 ，则不再建议化疗，可以考虑温和的内分泌治疗和分子靶向治疗，或者仅给予最佳支持治疗，或者参加新药临床研究。因为这种情况再不断更换化疗方案对于患者没有意义。这里的化疗方案无缓解，是指未曾从以往化疗方案中获益，甚至从未获得过缓解，而不包括在化疗后获得缓解再出现病情进展。

8. 复发或转移性乳腺癌常用的单药化疗方案用法用量

方案	剂量	用药时间	时间及周期
紫杉醇	175mg/m ²	d1	1/21d
	或 80mg/m ²	d1	1/7d
多西他赛	75mg/m ²	d1	1/21d
白蛋白结合型紫杉醇	260mg/m ²	d1	1/21d
	或 100 ~ 150mg/m ²	d1、8、15	1/28d
卡培他滨	1000mg/m ² , bid	d1 ~ 14	1/21d
吉西他滨	1000mg/m ²	d1	1/7d
长春瑞滨	25mg/m ²	d1	1/7d
表柔比星	60 ~ 90mg/m ²	d1	1/21d
多柔比星	60 ~ 75mg/m ²	d1	1/21d

9. 复发或转移性乳腺癌常用的联合化疗方案用法用量

方案	剂量	用药时间	时间及周期
TX			
多西他赛 (T)	75mg/m ²	d1	1/21d
卡培他滨 (X)	1000mg/m ² , bid	d1 ~14	
NX			
长春瑞滨 (N)	25mg/m ²	d1、8	1/21d
卡培他滨 (X)	1000mg/m ² , bid	d1 ~14	
NP			
长春瑞滨 (N)	25mg/m ²	d1、8	1/21d
顺铂 (P)	75mg/m ²	分 d1 ~3	
GP			
吉西他滨 (G)	1000mg/m ²	d1、8	1/21d
顺铂 (P)	75mg/m ²	分 d1 ~3	
GP			
吉西他滨 (G)	1000mg/m ²	d1、8	1/21d
卡铂 (P)	AUC 2	d1、8	

(三) HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗

分层	基本策略	可选策略
抗 HER-2 一线治疗 ²	1. 曲妥珠单抗 + 多西他赛 (1A) 2. 曲妥珠单抗 + 紫杉醇 (1A) 3. 曲妥珠单抗 + 长春瑞滨 4. 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 + 多西他赛	1. 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 2. 曲妥珠单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 3. 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛 (1A) 4. 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 紫杉醇
抗 HER-2 二线治疗 ³	1. 卡培他滨 + 拉帕替尼 2. 曲妥珠单抗 + 更换其他化疗药	1. 曲妥珠单抗 + 拉帕替尼 2. T-DM1 (1A)

注：具体方案药物及剂量请详见注释 5、6

注释：

1. 医师应充分告知所有 HER-2 阳性复发转移乳腺癌患者，及时接受 HER-2 靶向治疗的获益及必要性。
2. HER-2 阳性复发转移性乳腺癌一线治疗：
 - (1) 对于既往未接受过曲妥珠单抗辅助治疗的 HER-2 阳性复发转移乳腺癌，以曲妥珠单抗为基础联合化疗的方案是这部分患者晚期一线治疗标准方案。对辅助阶段曲妥珠单抗治疗进展后的患者，需要根据疾病复发的时间和治疗情况考虑后进行治疗决策。如果患者在完成以曲妥珠单抗为基础的辅助治疗 12 个月内复发或在曲妥珠单抗辅助治疗期间复发，临床医生应该遵循晚期二线抗 HER-2 的治疗；如果患者 12 个月后复发，临床医生应该遵循晚期一线抗 HER-2 治疗，继续曲妥珠单抗为基础的治疗。
 - (2) 一线治疗的首选应该是曲妥珠单抗为基础的治疗，根据患者激素受体情况、既往（新）辅助治疗用药情况，选择治疗方案，使患者最大受益。
 - (3) H0648g 和 M77001 研究证实在紫杉类基础上联合曲妥珠单抗治疗能够显著提高 PFS 和 OS，确立了曲妥珠单抗联合紫杉类在一线标准治疗的地位^[76-77]。HERNATA 研究证实曲妥珠单抗联合长春瑞滨也能取得相似疗效^[78]。紫杉类药物治疗失败的患者，曲妥珠单抗还可以联合卡培他滨^[79]。CHAT 研究证实，对于能够耐受双药化疗的患者，曲妥珠单抗联合多西他赛加卡培他滨，比曲妥珠单抗联合多西他赛效果更好，尤其适用于考虑维持治疗的患者^[80]。曲妥珠单抗联合紫杉醇加卡铂，疗效优于曲妥珠单抗联合紫杉醇^[81]。

- (4) 目前国际上 HER-2 阳性晚期乳腺癌标准一线治疗为帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶向联合多西他赛^[82]。帕妥珠单抗未在中国上市,因此国内目前一线首选的方案仍是曲妥珠单抗联合紫杉类药物,但鼓励患者进入帕妥珠单抗临床研究以获得更好的治疗。
- (5) HER-2 阳性、激素受体阳性的复发转移乳腺癌,优先考虑曲妥珠单抗联合化疗;部分不适合化疗或进展缓慢的患者如果考虑联合内分泌治疗,可在 HER-2 靶向治疗的基础上联合芳香化酶抑制剂治疗^[83-84]。对于 HER-2 靶向治疗联合化疗达到疾病稳定的患者,化疗停止后,可考虑使用 HER-2 靶向治疗联合芳香化酶抑制剂维持治疗。
- (6) 患者接受曲妥珠单抗联合化疗时,有效化疗应持续至少 6~8 个周期,同时取决于肿瘤疗效和患者对化疗的耐受程度。化疗停止后,可考虑曲妥珠单抗维持治疗。如患者获得完全缓解,HER-2 靶向治疗持续时间应权衡治疗毒性、经济负担等情况,也可以在病情完全缓解后数年,部分患者暂停抗 HER-2 治疗,病情再度进展后可恢复使用以前曾使用获益的抗 HER-2 药物治疗。
- (7) HER-2 阳性晚期乳腺癌治疗过程中出现脑转移,如果颅外病灶未进展,经有效的局部治疗后,可考虑继续使用原靶向治疗方案。

3. 复发转移乳腺癌患者的二线治疗

- (1) 曲妥珠单抗治疗进展后,持续抑制 HER-2 通路能够持续带来生存获益^[85-88]。因此一线曲妥珠单抗病情进展后,推荐二线继续使用抗 HER-2 靶向治疗。
- (2) 复发转移性乳腺癌一线治疗未使用曲妥珠单抗治疗的患者,二线治疗仍首选曲妥珠单抗

为基础的治疗，方案可参考一线治疗方案。对于复发转移乳腺癌曲妥珠单抗治疗进展后，需要根据患者既往治疗判断。如果既往治疗有效，因为毒性或经济原因停药，则优先考虑继续使用曲妥珠单抗，换用其他化疗药；如果在治疗中进展，则优先考虑更换抗 HER-2 药物。

(3) 根据 EGF100151 研究和 GBG26 研究的结果，曲妥珠单抗进展后，患者可考虑的治疗策略有：选择拉帕替尼联合卡培他滨治疗；或继续使用曲妥珠单抗，更换其他化疗药物^[85-86]。对于无法耐受化疗的患者，EGF104900 研究证实拉帕替尼单药联合曲妥珠单抗治疗也是可行的策略^[89]。EMILIA 研究证实，相对于拉帕替尼联合卡培他滨，单药 T-DM1 治疗有显著的 PFS 和 OS 获益^[88]，因此该方案是国际上标准的抗 HER-2 二线治疗方案，T-DM1 目前尚未在国内上市，但应鼓励患者进入临床研究，以取得最佳生存获益。

4. HER-2 阳性复发转移乳腺癌患者三线及三线以后的治疗：

对于体力状态评分较好的患者，可以选择既往未使用过的方案；对于无法耐受进一步治疗的患者，考虑姑息治疗。

5. 复发转移乳腺癌曲妥珠单抗联用的方案用法用量（HER-2 一线治疗）

方案	剂量	用药时间	时间及周期
曲妥珠单抗			
曲妥珠单抗	初始 4mg/kg, 后续 2mg/kg	d1	1/7d
	或 8mg/kg, 后续 6mg/kg	d1	1/21d
单药化疗（曲妥珠单抗用法见上）			
紫杉醇	175mg/m ²	d1	1/21d
	80mg/m ²	d1	1/7d
多西他赛	75mg/m ²	d1	1/21d
长春瑞滨	25mg/m ²	d1	1/7d
卡培他滨	1000mg/m ² , bid	d1 ~14	1/21d

复发转移乳腺癌曲妥珠单抗联用的方案用法用量（HER-2 一线治疗）（续表）

方案	剂量	用药时间	时间及周期
联合化疗（曲妥珠单抗用法见上）			
HTX			
多西他赛	75mg/m ²	d1	1/21d
卡培他滨	1000mg/m ² , bid	d1 ~14	
PCH（三周方案）			
卡铂	AUC 6	d1	1/21d
紫杉醇	175mg/m ²	d1	
PCH（单周方案）			
卡铂	AUC 2	d1	1/7d
紫杉醇	80mg/m ²	d1	
PHT			
帕妥珠单抗	初始 840mg, 后续 420mg	d1	1/21d
多西他赛	75mg/m ²	d1	
或紫杉醇	175mg/m ²	d1	

6. 曲妥珠单抗进展后的方案（抗 HER-2 二线治疗）

方案	剂量	用药时间	时间及周期
拉帕替尼 + 卡培他滨			
拉帕替尼	1250mg	每天	每天
卡培他滨	1000mg/m ² , bid	d1 ~ 14	1/21d
曲妥珠单抗 + 化疗方案参见上表			
拉帕替尼 + 曲妥珠单抗			
拉帕替尼	1000mg	每天	每天
曲妥珠单抗	初始 4mg/kg, 后续 2mg/kg	d1	1/7d
	或 8mg/kg, 后续 6mg/kg	d1	1/21d
T-DM1			
T-DM1	3.6mg/kg	d1	1/21d

(四) 激素受体阳性晚期乳腺癌的内分泌治疗

激素受体阳性的绝经后患者晚期一线内分泌治疗策略²

分层	基本策略	可选策略
未经内分泌治疗	第三代芳香化酶抑制剂 ³	氟维司群 ⁴
TAM 治疗失败	第三代芳香化酶抑制剂 ³	氟维司群
AI 治疗失败	氟维司群 ⁵	1. 甾体类 AI 联合依维莫司 ⁶ (限非甾体 AI 治疗失败患者) 2. 氟维司群联合靶向药物 ⁷ (CDK4/6 抑制剂, 依维莫司) 3. 孕激素 ⁹ (2B) 4. 另一作用机制 AI ⁸ (2B) 5. TAM 或托瑞米芬 ⁹ (2B)

激素受体阳性的绝经前患者晚期一线内分泌治疗策略

可采取卵巢手术切除或其他有效的卵巢功能抑制治疗 (药物卵巢功能抑制: 包括戈舍瑞林、亮丙瑞林), 随后遵循绝经后患者内分泌治疗指南。

注释:

1. 晚期乳腺癌内分泌治疗适应证 (需同时满足以下条件)
 - (1) 初始治疗或复发转移后病理证实为激素受体阳性; 尽量于治疗前对复发或转移部位进行活检, 评估 ER、PR、HER-2 状态。
 - (2) 肿瘤缓慢进展。
 - (3) 无内脏危象的患者。
2. 晚期一线内分泌治疗的选择, 需考虑患者的辅助治疗方案, 无病间期, 复发/转移的疾病负荷选择治疗方案。
3. 北美试验、TARGET 试验等研究^[90]的结果证实在晚期乳腺癌的一线内分泌治疗中, 第三代芳香化酶抑制剂较 TAM 延长了无疾病进展时间, 提高了客观缓解率。对于绝经后、激素受体阳性晚期未经内分泌治疗的患者, 或 TAM 辅助内分泌治疗失败的患者, 晚期一线内分泌治疗基本策略选择为第三代芳香化酶抑制剂。
4. III 期的 FALCON 研究^[91]证实了晚期未经内分泌治疗的患者氟维司群较第三代 AI 延长了无疾病进展时间, 差异具有统计学意义。因此, 晚期一线内分泌治疗也可以选择氟维司群。
5. Global CONFIRM^[92]及 China CONFIRM^[93]均包含了经 AI 治疗后复发/转移的晚期患者, 其中 China CONFIRM 研究中经 AI 治疗亚组, 证实氟维司群 500mg 对于 AI 治疗后患者的临床优势。
6. III 期的 BOLERO-2 研究^[94]证实在非甾体类 AI (阿那曲唑、来曲唑) 治疗失败后使用甾体类 AI (依西美坦) 联合依维莫司较单独使用甾体类 AI 显著提高了 PFS (7.8 个月对 3.2 个月)。因

而这一联合方案可作为非甾体类 AI 失败后的选择，但临床应用中应注意可能出现的不良反应，包括最常见的口腔炎以及少见但严重的间质性肺炎，酌情进行剂量调整。

7. PALOMA-3 研究^[95]结果表明，既往内分泌治疗进展（包括 AI 或 TAM），包括正在辅助内分泌治疗或停止辅助治疗 12 个月内进展，或是晚期内分泌治疗中进展的患者，CDK4/6 抑制剂（Palbociclib）联合氟维司群较单独使用氟维司群可改善 PFS（9.2 个月对 3.8 个月）。但此类药物目前我国未上市，目前鼓励患者参与临床研究，作为可选的晚期内分泌联合治疗。
8. 对于完成 AI 辅助治疗停药大于 12 个月复发的患者可以使用 AIs；但对于停药 12 个月内复发或晚期一线内分泌治疗使用 AI 后进展的患者换用另一作用机制的 AI（如非甾体换用甾体类 AI），缺乏大型临床随机对照研究的结果。结合我国临床使用中的药物可及性等因素，可结合患者综合情况合理选择使用。
9. AI 治疗进展后晚期内分泌药物的选择还包括孕激素（甲羟孕酮或甲地孕酮）、托瑞米芬、TAM 等。缺乏大型临床随机对照研究的结果，但结合我国临床使用中的药物可及性等因素，可结合患者综合情况合理选择使用。
10. 不推荐内分泌和化疗联合应用；不适宜解救化疗的激素受体阳性、HER-2 阳性患者，一线给予内分泌联合靶向 HER-2 治疗（具体方案详见晚期 HER-2 阳性靶向治疗内容）。
11. 内分泌治疗获益的患者，需继续治疗直至疾病进展。注意评估药物的不良反应。
12. 晚期二线内分泌治疗的选择，应结合既往内分泌治疗用药及治疗反应情况，尽量不重复使用辅助治疗或复发/转移内分泌治疗使用过的药物。

五、乳腺癌的治疗管理

(2) 口服抗肿瘤药

3. 化疗急性或延迟性呕吐预防

13. 内分泌耐药的定义（本定义应用于研究中入组患者评估，在临床药物选择中定义仅作参考）

（1）原发内分泌耐药：辅助内分泌治疗时间小于2年复发，或晚期一线内分泌治疗小于6个月出现疾病进展。

（2）继发性（获得性）内分泌耐药：辅助内分泌治疗时间大于2年且于停药后1年内复发的患者，或晚期一线内分泌治疗 ≥ 6 个月出现疾病进展。

五、乳腺癌的治疗管理

(一) 化疗管理：止吐^[96]

1. 在化疗全身反应中，化疗所致恶心、呕吐（CINV）等消化系统症状表现直观，患者往往对此印象深刻，并明显影响后续化疗。严重者可导致电解质紊乱、代谢性碱中毒，影响化疗的剂量与疗程，甚至会被迫停止化疗。因此，化疗期间对于止吐的管理非常重要，应常规采用预防性止吐方案，保证化疗的实施。

2. 化疗药物致吐性分级

(1) 静脉化疗药物致吐性分级

分级	药物名称
高致吐风险 (>90% 概率致吐)	多柔比星 $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ ；表柔比星 $> 90\text{mg}/\text{m}^2$ ；环磷酰胺 $> 1500\text{mg}/\text{m}^2$ ；多柔比星/表柔比星联合环磷酰胺；顺铂
中致吐风险 (30% ~ 90% 概率致吐)	卡铂；环磷酰胺 $\leq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ ；多柔比星 $< 60\text{mg}/\text{m}^2$ ；表柔比星 $\leq 90\text{mg}/\text{m}^2$ ；甲氨蝶呤 $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$

续表

分级	药物名称
低致吐风险 (10% ~30% 概率致吐)	T-DM1; 多西他赛; 紫杉醇; 白蛋白紫杉醇; 脂质体多柔比星; 艾日布林; 吉西他滨; 培美曲塞; 拓扑替康; 5-FU; 甲氨蝶呤 50 ~250mg/m ²
微致吐风险 (<10% 概率致吐)	贝伐单抗; 曲妥珠单抗; 长春瑞滨; 长春新碱; 甲氨蝶呤 ≤50mg/m ²

(2) 口服抗肿瘤药物中至高致吐风险: 环磷酰胺 [$\geq 100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$]、依托泊苷、奥拉帕尼、替莫唑胺等。

3. 化疗急性或延迟性呕吐预防

致吐风险分级	方案	药物及剂量
高、中致吐风险 静脉化疗方案时	选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂 + 类固醇化合物 + NK1 受体拮抗剂	化疗前: 选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂 (任选一种): 昂丹司琼/格雷司琼 (格拉司琼) / 帕洛诺司琼 阿瑞匹坦 d1: 125mg d2、d3: 80mg, 口服 地塞米松 12mg, 口服/静脉滴注

续表

致吐风险分级	方案	药物及剂量
低致吐风险静脉化疗方案时	选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂（任选一种） 或地塞米松 或甲氧氯普胺（胃复安） 或奋乃静	化疗前和其后每天使用： 选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂（任选一种）：昂丹司琼/格雷司琼/帕洛诺司琼 地塞米松 12mg，口服/静脉滴注 甲氧氯普胺 10 ~ 40mg，口服/静脉滴注，需要时每 4 ~ 6h 重复使用 奋乃静 10mg，口服/静脉滴注，需要时每 4 ~ 6h 重复使用（最高剂量 40mg/d）
高、中风险口服化疗方案时	选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂（任选一种）	化疗前和其后每天使用： 选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂（任选一种）：昂丹司琼/格雷司琼/帕洛诺司琼

(二) 化疗管理：骨髓抑制的预防和治疗^[97]

1. 骨髓功能抑制是化疗常见的非特异性毒性，也是影响化疗疗程及剂量的关键因素。大多联合化疗在用药后 1 ~ 2 周出现白细胞数下降，10 ~ 14 天达到最低点，3 ~ 4 周时恢复正常。
2. 乳腺癌化疗导致发热性中性粒细胞缺乏症（Febrile Neutropenia, FN）的风险分级及预防性措施

风险分级	方案	预防性治疗
高风险（>20% 概率出现 FN）	多西他赛联合曲妥珠单抗方案（解救阶段）； 剂量密集型 AC-T 方案；TAC 方案	预防性应用 CSFs
中风险（10% ~ 20% 概率出现 FN）	TC 方案；AC-T 方案；AC-TH 方案；FEC-T 方案；多西他赛每三周方案；紫杉醇每三周方 案（解救阶段）	考虑预防性使用 CSFs
低风险（<10% 概率出现 FN）		不预防性使用 CSFs

注：FN（febrile neutropenia）通常被定义为中性粒细胞绝对值（absolute neutrophil count, ANC） $<0.5 \times 10^9/L$ ，

或 $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 且预计在 48 小时内 $< 0.5 \times 10^9/L$ ，同时患者单次口腔温度 $\geq 38.5^\circ C$ 或 $\geq 38.0^\circ C$ 且持续 1 小时以上，或腋下温度 $> 38.5^\circ C$ 持续 1 小时以上。

CSFs：集落刺激因子，主要包括重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）和聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（PEG-rhG-CSF）等。

3. 化疗前应评估 FN 发生风险，根据化疗方案和剂量、患者危险因素、治疗目的采取相应的预防措施。

（1）对于接受中、高 FN 风险化疗方案的患者，无论治疗目的是治愈、延长生存期或是改善疾病相关症状，均应考虑预防性使用 CSF。

（2）对于低度 FN 风险的患者，不予常规预防性使用 CSF，但若在第一个化疗周期中患者发生 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少及缺乏症，则下一个化疗周期可以考虑预防性使用 CSF。

（3）预防性应用 CSF 剂量：PEG-G-CSF 剂量每个周期推荐使用 6mg，并于化疗给药结束后 1 天给予。对于第一周期应用后，粒细胞数升高过于明显的患者，可在后续治疗过程中减量至 3mg；若预防措施为应用 G-CSF，则剂量为 $2\mu g/kg$ ，每日 1 次，于化疗后第 3~4 天给予，直到 ANC 恢复到正常或接近正常水平（实验室标准）。

(三) 化疗管理：心脏毒性的监测及防治^[98]

1. 乳腺癌化疗对心脏毒性主要来源于蒽环类药物，蒽环类导致的心脏毒性通常呈现进展性和不可逆性的，初次使用蒽环类药物就能对心脏造成损伤。并且具有累积性，影响抗肿瘤治疗和患者生活质量。
2. 常见蒽环类和蒽醌类药物最大累积剂量

药物名称	推荐最大累积剂量
阿霉素	550mg/m ² （放射治疗或合并用药时 <350 ~400mg/m ² ）
表柔比星（表阿霉素）	900 ~1000mg/m ²
吡柔比星（吡喃阿霉素）	950mg/m ²
柔红霉素	550mg/m ²
去甲氧柔红霉素	290mg/m ²
米托蒽醌	160mg/m ² （用过阿霉素等药物 <120mg/m ² ）

3. 心脏毒性的监测方法及评价

方法	优点	缺点
超声心动图	1. 显示形态和功能 2. 组织多普勒对监测心脏收缩舒张功能更敏感 3. 无电离辐射	1. 左心室射血分数 (LVEF) 操作重复性差 2. LVEF 对监测早期临床前心脏病变不敏感, 受到前后负荷影响
放射性核素心室显像	1. 评估射血分数佳 2. 可以评估局部室壁运动和舒张功能	1. 接触辐射 2. 低空间分辨率, 不能显示瓣膜功能 3. LVEF 对监测早期临床前心脏病变不敏感
生化标记物	肌钙蛋白监测心肌损伤高特异及敏感, 是潜在的有效的筛查工具	临床价值数据有限
磁共振成像	评估心肌功能与损伤有价值	价格因素限制应用
心内膜心肌活检	提供心脏毒性的组织学证据	1. 有创伤 2. 专家操作及解释结果 3. 只能监测小样本组织 4. 目前在中国不适合进行

正常水平 (实验室标准)。

4. 化疗患者的心脏毒性预防策略

(1) 既往有心血管疾病，接受过蒽环类药物化疗或放射治疗，年龄 >65 岁等具有心脏损伤高危因素患者使用药物前应充分评估心脏毒性风险，调整用药方案和用药剂量。风险高的患者避免蒽环类使用，对于需要应用蒽环类的患者，在应用过程中早期监测和预防心脏毒性。对于 LVEF 降低超过 10% 的患者，建议选择更灵敏的方法监测，如动态监测肌钙蛋白等。

(2) 预防用药：推荐首次使用蒽环类药物前应用右雷佐生以有效预防蒽环类药物心脏毒性(1A 类证据)。右雷佐生与蒽环的剂量比为 $(10 \sim 20):1$ ，快速静脉输注后即刻给予蒽环类药物。

其他的心脏保护剂，包括辅酶 Q10、N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂（维生素 C 和维生素 E 等）以及铁螯合剂，可能也具有一定心脏保护效果，但用于防治蒽环类药物所致心脏毒性尚需进一步研究。

(3) 蒽环类药物的慢性和迟发型心脏毒性与其累积剂量相关，因此限制蒽环类药物的累积剂量可以降低其心脏毒性发生率。脂质体蒽环类药物（脂质体阿霉素、脂质体柔红霉素等）有可能减少蒽环类药物心脏毒性的发生率。

(4) 出现心脏症状时需要请心脏内科专科医师协同治疗，给予对症处理。

(四) 内分泌药物耐受性及用药注意事项

1. TAM 用药注意事项^[42]

- (1) TAM 较严重的不良反应包括静脉血栓形成、子宫内膜癌。用药时间长、绝经后状态、出现阴道不规则出血者发生内膜病变的风险增加。
- (2) 使用 TAM 期间应每 12 个月进行 1 次妇科检查，有上述危险因素可酌情增加监测频率。
- (3) 绝经后患者子宫内膜增厚（厚度 $> 8\text{mm}$ ）建议行子宫内膜活检，厚度为 $5 \sim 8\text{mm}$ 时，综合临床情况决定是否活检；绝经前患者内膜厚度不是决定活检的指征。

2. AI 用药注意事项^[99]

- (1) 长期服用 AI 可能导致骨质疏松、关节疼痛等不良作用。
- (2) 用药开始前（基线时）及用药期间应常规进行骨密度监测，推荐每 6 个月进行一次，最长间隔不超过 1 年。进行 T 评分（T-score），T-Score < -2.5 为骨质疏松，应开始使用双膦酸盐治疗； $-1.5 \sim -1.0$ 为骨量减低，给予维生素 D 和钙片治疗，并考虑使用双膦酸盐； > -1.0 为骨量正常，不推

3. 暂停、恢复和永久停用曲妥珠单抗的情况见下表

暂停、恢复和永久停用曲妥珠单抗的情况

暂停曲妥珠单抗治疗至少 4 周，并每 4 周检测 1 次 LVEF	当出现 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\geq 16\%$ ，或 LVEF 低于该检测中心正常范围并且 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\geq 10\%$ 时
恢复使用曲妥珠单抗	4 ~8 周内 LVEF 回升至正常范围，或 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $\leq 15\%$
永久停止使用曲妥珠单抗	LVEF 持续下降超过 8 周，或者 3 次以上因心脏问题而中断曲妥珠单抗治疗

荐使用双膦酸盐。双膦酸盐可每3~6个月使用1次，治疗开始前应进行牙科检查。

3. 乳腺癌患者可能因生理或使用药物因素出现卵巢功能下降，而引起绝经相关症状、泌尿生殖道症状以及低骨量及骨质疏松症。

(1) 乳腺癌是激素替代治疗（HRT）的禁忌证^[100]，为改善症状，可选择其他非激素制剂来治疗绝经症状，包括植物类药物（黑升麻异丙醇萃取物）、植物雌激素、中药或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂等。

(2) 局部泌尿生殖道症状首选非激素方法治疗，使用阴道雌激素需充分评估获益及风险。

(五) 曲妥珠单抗的心脏毒性管理

1. 曲妥珠单抗的心脏毒性

曲妥珠单抗联合化疗药物尤其是蒽环类化疗药物会增加心肌损害，严重者会发生心力衰竭。所以复发转移乳腺癌患者不推荐曲妥珠单抗联合蒽环类化疗，辅助治疗曲妥珠单抗要在蒽环类化疗后使用，新辅助治疗可以在严密观察下，曲妥珠单抗同步联合4个周期内短程蒽环类化疗。

2. 曲妥珠单抗心脏毒性监测

尽管临床研究观察到心脏毒性事件发生率不高且多数可以恢复，主要与临床研究入选的病例是化疗后经过心脏功能安全筛选有关。所以，临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估后再开始应用曲妥珠单抗，使用期间应该每3个月监测心功能。若患者有无症状性心功能不全，监测频率应更高（如每6~8周1次）。