



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

乳腺癌

版本 4.2022 — 2022 年 6 月 21 日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

NCCN Guidelines 患者版® 可于网址www.nccn.org/patients获取

续

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

NCCN Guidelines 索引
目录
讨论

***William J. Gradishar, 医学博士/主席 ††**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

***Meena S. Moran, 医学博士/副主席 §**
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

***Jame Abraham, 医学博士 ††**
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

***Rebecca Aft, 医学博士, 博士 ††**
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Doreen Agnese, 医学博士 ††
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Kimberly H. Allison, 医学博士 ≠
Stanford Cancer Institute

***Bethany Anderson, 医学博士 §**
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Harold J. Burstein, 医学博士, 博士 †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

***Helen Chew, 医学博士 †**
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Chau Dang, 医学博士 †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Anthony D. Elias, 医学博士 †
University of Colorado Cancer Center

Sharon H. Giordano, 医学博士, 公共卫生硕士†
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Matthew P. Goetz, 医学博士 ††
Mayo Clinic Cancer Center

Lori J. Goldstein, 医学博士†
Fox Chase Cancer Center

Sara A. Hurvitz, 医学博士 †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Steven J. Isakoff, 医学博士, 博士†
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Rachel C. Jankowitz, 医学博士 †
Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

Sara H. Javid, 医学博士 ††
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Jairam Krishnamurthy, 医学博士 †
Fred & Pamela Buffet Cancer Center

Marilyn Leitch, 医学博士 ††
UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

***Janice Lyons, 医学博士 §**
Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Joanne Mortimer, 医学博士 †
City of Hope National Medical Center

Sameer A. Patel, 医学博士 †
Fox Chase Cancer Center

Lori J. Pierce, 医学博士§
University of Michigan Rogel Cancer Center

Laura H. Rosenberger, 医学博士, 理学硕士 ††
Duke Cancer Institute

Hope S. Rugo, 医学博士 †
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

***Amy Sitapati, 医学博士 †**
UC San Diego Moores Cancer Center

***Karen Lisa Smith, 医学博士, 公共卫生硕士 †**
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Mary Lou Smith, 法律博士, 工商管理硕士 †
Research Advocacy Network

Hatem Soliman, 医学博士 †
Moffitt Cancer Center

Erica M. Stringer-Reasor, 医学博士 † †
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Melinda L. Telli, 医学博士 † †
Stanford Cancer Institute

John H. Ward, 医学博士 † †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Kari B. Wisinski, 医学博士 †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

***Jessica S. Young, 医学博士 ††**
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN
Rashmi Kumar, 博士
Ryan Berardi, 理学学士

续

‡ 血液学/血液肿瘤学	§ 放射肿瘤学/ 放射治疗
‡ 内科学	‡ 重建外科
† 肿瘤内科	†† 外科/肿瘤外科
≠ 病理学	* 讨论部分编委会
¥ 患者权益代表	

NCCN Guidelines 专家组信息公开



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 4.2022

乳腺癌

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)

[目录](#)
[讨论](#)



NCCN 授权翻译

NCCN Guidelines® 乳腺癌（版本4.2022）中文版专家组

主译专家

殷咏梅
江苏省人民医院

专家组成员（按姓氏拼音排序）

陈益定
浙江大学医学院附属第二医院

陈佳艺
上海交通大学医学院附属瑞金医院

傅佩芬
浙江大学医学院附属第一医院

黄香
南京医科大学第一附属医院

李薇
江苏省人民医院

李南林
空军军医大学西京医院

林颖
中山大学附属第一医院

宋传贵
福建医大附属协和医院

王珏
江苏省人民医院

王聪
江苏省人民医院

王碧芸
复旦大学附属肿瘤医院

姚峰
武汉大学人民医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



[NCCN 乳腺癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

已从乳腺癌 NCCN Guidelines 中删除了小叶癌原位的推荐。参见[乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines](#)

非浸润性乳腺癌:

[导管原位癌 \(DCIS\) 的检查和初始治疗 \(DCIS-1\)](#)

[DCIS 的术后治疗和监测 / 随访 \(DCIS-2\)](#)

浸润性乳腺癌:

[临床分期检查 \(BINV-1\)](#)

[cT1-3、cN0 或 N+、M0 乳腺癌的局部治疗](#)

• [保乳手术及放疗 \(BINV-2\)](#)

• [全乳切除及放疗 \(BINV-3\)](#)

全身辅助治疗

• [HR 阳性、HER2 阳性乳腺癌 \(BINV-5\)](#)

• HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌

▶ [绝经后患者 \(BINV-6\)](#)

▶ [绝经前 pT1-3, pN0 患者 \(BINV-7\)](#)

▶ [绝经前 pT1-3、pN + 患者 \(BINV-8\)](#)

• [HR 阴性、HER2 阳性乳腺癌 \(BINV-9\)](#)

• [HR 阴性、HER2 阴性乳腺癌 \(BINV-10\)](#)

• [组织学良好 \(BINV-11\)](#)

[接受术前全身治疗之前的检查 \(BINV-12\)](#)

[术前全身治疗之后的辅助全身治疗 \(BINV-16\)](#)

[监测 / 随访 \(BINV-17\)](#)

[复发 / IV 期 \(M1\) 疾病 \(BINV-18\)](#)

[局部和区域复发的治疗 \(BINV-19\)](#)

[复发性不可切除 \(局部或区域\) 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 \(BINV-B\)](#)

[生育能力和节育 \(BINV-C\)](#)

[腋窝外科分期的注意事项 \(BINV-D\)](#)

[腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#)

[对浸润性癌症和 DCIS 进行保乳手术后的切缘状况建议 \(BINV-F\)](#)

[需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项 \(BINV-G\)](#)

[术后乳房重建原则 \(BINV-H\)](#)

[放射治疗原则 \(BINV-I\)](#)

[男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)

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

[基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 \(BINV-N\)](#)

[绝经期的定义 \(BINV-O\)](#)

[ER 和 / 或 PR 阳性复发性无法切除 \(局部或区域\)](#)

[或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗 \(BINV-P\)](#)

[不可切除 \(局部或区域\) 的复发性或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的全身治疗方案 \(BINV-Q\)](#)

[不可切除 \(局部或区域\) 的复发性或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌](#)

[的其他靶向治疗和相关生物标志物检测 \(BINV-R\)](#)

[转移性乳腺癌的监测原则 \(BINV-S\)](#)

特别注意事项:

[分叶状肿瘤 \(PHYLL-1\)](#)

[佩吉特氏病 \(PAGET-1\)](#)

[妊娠期乳腺癌 \(PREG-1\)](#)

[炎性乳腺癌 \(IBC-1\)](#)

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

寻找 NCCN 成员组织:

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

NCCN 对证据和共识的分类: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明
[见 NCCN 对证据和共识的分类。](#)

NCCN 首选分类: 所有建议均视为合理。
[见 NCCN 首选分类](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2021。



NCCN乳腺癌指南版本第 4 版较 2022 年第 3 版的更新内容包括：

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

- 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：
 - ▶ 首选方案
 - ◇ 第五项，方案已修改：戈沙妥珠单抗（TNBC[1类]或HR+/HER2-）
 - ◇ 第六项，方案补充：HER2 IHC 1+或2+/ISH阴性：Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（1类）
- 修改脚注 d：适用于既往接受过至少 2 种治疗且至少一线治疗转移性 TNBC 的成人患者。对于既往接受过包括内分泌治疗、CDK4/6抑制剂和至少二线晚期乳腺癌化疗（包括紫杉类药物）的HR阳性、HER2阴性乳腺癌患者。
- 增加脚注 e：对于HER2 IHC 1+或2+和ISH阴性的肿瘤患者，既往至少接受过1次转移性疾病化疗，如果肿瘤为HR+，对内分泌治疗无效。
- 增加脚注 f：Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 禁用于肺炎或间质性肺病（ILD）患者。

[BINV-Q \(4 / 8\)](#)

- HER2阴性方案：
 - ▶ 方案修改：戈沙妥珠单抗（TNBC或HR+/HER2-）
 - ▶ 方案补充：
 - ◇ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（HER2 IHC 1+或2+/ISH阴性）
 - 5.4mg/kg 静脉注射 第1天
 - 每21天为周期

[BINV-Q \(7 / 8\)](#)

- 补充参考文献：
 - ▶ Rugo HS, et al. Primary Results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician' s choice (TPC) in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer [abstract]. 2022: Abstract LB1001.
 - ▶ Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-lowadvanced breast cancer [article and supplementary appendix published online ahead of print June 5, 2022]. N Engl J Med 2022.



NCCN乳腺癌指南版本第 3 版较 2022 年第 2 版的更新内容包括：

[MS-1](#)

- 讨论部分已更新为以下部分，以反映规则的变化。讨论部分的其余部分正在更新中。
 - ▶ 导管原位癌的管理
 - ▶ cT1–3, cN0 或 cN+, M0 疾病的局部治疗

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

- 第一项，第二子项修改：NCCN指南专家组接受2016年更新版的ASTRO-APBI指南共识声明，**推荐任何BRCA 基因阴性且符合 2016 ASTRO 标准的患者接受APBI。2016 ASTRO标准将年龄 ≥ 50 岁，同时符合以下条件之一的患者定义为“适合”进行 APBI...**
 - ▶ 第一子项修改：浸润性导管癌 ≤ 2 cm (pT1)，阴性切缘宽度 ≥ 2mm，无LVI，ER 阳性，BRCA 阴性；或.....

NCCN乳腺癌指南版本2022.v2较版本2022.v1的更新内容包括：

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

- 放疗与全身治疗时序
 - ▶ 条目修订：辅助奥拉帕利可与放疗同步进行（和内分泌治疗）。**奥拉帕利应在放疗结束后给药。**

[BINV-K](#)

- 脚注 d，澄清修正：在 HR 阳性/ HER2 阴性，高危乳腺癌患者中（如，阳性淋巴结 ≥4个，或 1-3 个阳性淋巴结伴一个或多个如下因素：分级 G3、肿瘤尺寸 ≥5 cm，或 Ki-67 ≥20%）考虑2年的辅助阿贝西利联合内分泌治疗。

NCCN乳腺癌指南版本2022年第1版较2021年第8版的更新内容包括:

通用

- “乳房肿块切除术”改为“保乳手术”。

DCIS-1

- 修改脚注 j: BCS后WBRT可使DCIS同侧乳腺癌复发率降低约50%-70%。

DCIS-2

- DCIS术后治疗, 第一项修改: ER阳性DCIS患者考虑内分泌治疗5年

BINV-1

- 检查
 - ▶ 病理学检查, 增加子项: 如果考虑阿贝西利辅助治疗, 则应进行Ki-67检测(见BINV-K)
 - ▶ 修改第5项: 如果患者有遗传性乳腺癌风险、患有三阴性乳腺癌(TNBC)(任何年龄)或适合奥拉帕利辅助治疗, 则进行遗传咨询和检测。

BINV-2

- 增加标题: “完成BCS和腋窝分期后进行RT”
- 阴性腋窝淋巴结, 首选方案修改: WBRT ± 瘤床推量照射, 对于有中心/内侧肿瘤或肿瘤 > 2 cm且有其他高风险特征(年轻或pT3肿瘤, 或pT2肿瘤, 具有以下高风险特征之一: 3级, 广泛淋巴管浸润[LVI]或ER阴性)的患者, 考虑综合性区域淋巴结照射(RNI)
- 1-3个阳性腋窝淋巴结
 - ▶ 修改标准与BINV-D一致。
 - ▶ 不符合标准, RT修改: WBRT, 包括未切除的风险腋窝的任何部分 ± 瘤床推量照射(1类)。强烈考虑完整的RNI。锁骨上/锁骨下区域、内乳淋巴结和腋窝床任何风险部位的RT。
- ≥ 4个阳性腋窝淋巴结, 治疗选择修改: WBRT ± 瘤床推量照射ⁿ(1类) + 完整的RNI + 未切除的风险腋窝的任何部分(1类) 锁骨上/锁骨下区域、内乳淋巴结和处于风险中的腋窝的任何部分(1类)。

BINV-3

- 增加标题: “完成乳房切除术和腋窝分期后的RT”
- 在推荐情况下, “锁骨上/锁骨下区、乳房内淋巴结以及腋窝床任何有风险的部位放射治疗”现已改为“和完整的RNI(包括任何有风险的未分割腋窝部分)。”(还包括BINV-14/15和IBC-2)

BINV-4

- 向BINV-7和BINV-8添加单独链接。

BINV-5

- 脚注从本页移至BINV-K: 有证据表明, 在HR阳性乳腺癌绝经前患者中, 手术或放射性卵巢消融的获益与单独使用CMF相似。(还包括BINV-7、BINV-8和BINV-11)
- 移动脚注文本: (也包括BINV-6至BINV-11)
 - ▶ 移至BINV-L, 3/10: 用作辅助治疗的化疗和内分泌治疗, 应在化疗后予以内分泌治疗。
 - ▶ 移至BINV-I (2/3): 现有数据表明RT序贯或同步内分泌治疗是可接受的。
- 删除脚注: 对年龄 ≥ 70岁的患者提出化疗建议的数据有限。参见NCCN老年人肿瘤学指南。(也包括BINV-6至BINV-11)
- 修改脚注ee: 对于高危的淋巴结阴性或淋巴结阳性的绝经后患者(自然或诱导)更年期, 考虑辅助双磷酸盐治疗3-5年, 以降低远处转移风险。(也包括BINV-6至BINV-11和BINV-16)

BINV-6

- 增加脚注jj: 对于完成辅助化疗后携带基因BRCA1/2突变的特殊患者, 可选择增加1年的奥拉帕利辅助治疗。参见BINV-L (1/8)。(还包括BINV-8和BINV-10)

BINV-12

- 临床分期, 标准修改: c ≥ T2 或 cN + 且 M0 或 cT1, N0 HER2 阳性疾病或 cT1, N0 TNBC 且考虑术前全身治疗(关于术前全身治疗标准, 请参见BINV-M, 1/2)
- 其他检查, 第4项修改: 胸部诊断CT和±造影剂

BINV-13

- 将第1列第3项的“活检 ± 标记夹放置……”变更为“如以前未做过, 建议对疑似和/或临床阳性腋窝淋巴结进行活检 + 标记夹放置。”

续
更新



NCCN乳腺癌指南版本2022年第1版较2021年第8版的更新内容包括:

BINV-14

- 第一列, 选择修改:
 - ▶ 完全缓解或部分缓解 *如果* BCS 可行
 - ▶ 部分缓解肿块切除术不可行或在任何时间出现明确的疾病进展 *如果* 不可能进行 BCS
- 保乳术后辅助治疗, 最后一项增加:
 - 任何cN0、ypN0: 全乳辅助 RT±扩大至瘤床*
- 乳房切除术后的辅助治疗, 最后选择增加: *或辅助全身治疗 (见 BINV-16), 任何cN0、ypN0 患者, 如果通过 SLNB 或腋窝淋巴结清扫评估腋窝, 则不辅助 RT 治疗。*

BINV-16

- HR 阳性/HER2 阴性疾病
 - ▶ ypT0N0 或 pCR 或 ypT1–4, N0 或 ypN≥1, 辅助全身治疗方案改为: 辅助内分泌治疗 (1 类) + 奥拉帕利辅助治疗 (如果胚系 BRCA1/2 突变) *CPS + EG 评分≥ 3 和残留病灶*
- HR 阴性/HER2 阴性疾病
 - ▶ ypT0N0 或 pCR, 增加辅助全身治疗:
 - ◇ 对于高风险: 辅助帕博利珠单抗 (如果术前给予含帕博利珠单抗的治疗方案)
 - ▶ ypT1–4, N0 或 ypN≥1, 辅助全身治疗选项改为: 如果基因 BRCA1/2 突变, 考虑卡培他滨辅助治疗 (6-8个周期) *或奥拉帕利辅助治疗1年 (如果术前给予含帕博利珠单抗的方案)*
- 脚注移至 BINV-I (2/3), 并修改: *辅助HER2 靶向治疗和/或内分泌治疗可与 RT 同时给药, 而卡培他滨应在RT完成后给药。*
- 增加脚注 zz: 高风险标准包括 II-III 期 TNBC。帕博利珠单抗辅助治疗 (2A 类) 的使用可能应当个体化
- 增加脚注 aaa: OlympiA 试验中的患者没有接受卡培他滨; 因此, 没有关于测序或指导选择辅助治疗的数据。

BINV-17

- 内分泌治疗
 - ▶ 第二项, 第一子项修改: *适龄的妇科筛查如果存在子宫, 每12个月进行一次年度妇科评估*

BINV-18

- 检查
 - ▶ 全身分期影像检查, 第一项修改: 胸部诊断CT和±造影剂 (也在 IBC-1)
 - ▶ 生物标志物检测
 - ◇ 第1子项修改: *至少疾病首次复发的活检 (如果进展, 考虑再次活检)*
 - ◇ 第2子项修改: 评估 ER/PR 和 HER2 状态区分复发性疾病和新发原发性疾病
- 脚注 eee, 最后一行增加: 由于 ER/PR 和 HER2 状态可能随治疗和转移进展而变化, 如果治疗发生变化, 在这些情况下考虑对新样本进行重复检测可能是适当的。

BINV-19

- 脚注 iii修改: 在既往接受过 SLNB 的 BCS 后局部乳腺复发的患者中, 可以考虑再次 SLNB, 尽管重复 SLNB 的准确性尚未得到证实。另一方面, 乳房切除术后再次 SNB 的预后意义尚不清楚, 不鼓励使用。*乳房切除术后, 可以考虑再次 SLNB, 尽管这方面的数据有限。*

BINV-22

- 从本页中删除的脚注 (其仍在 BINV-P 中): 如果在 CDK4/6 抑制剂治疗期间发生疾病进展, 则支持使用另一种含 CDK4/6 抑制剂的治疗方案进行后线治疗的数据有限。同样, 如果在接受含依维莫司方案时发生疾病进展, 则没有数据支持另一种依维莫司方案的后线治疗。

BINV-23

- 由于冗余而删除: 其他HER2靶向治疗
- 脚注 vvv修改: 对于绝经前患者, 选择性 ER-调节剂 *他莫昔芬* 单药 (无卵巢切除/抑制) + HER2 靶向治疗也是一种选择。



NCCN乳腺癌指南版本2022年第 1 版较 2021年第 8 版的更新内容包括:

BINV-D

- 页面标题修改: 手术腋窝分期的**注意事项**
- 顶部通路, 前哨淋巴结示踪和切除, 前哨淋巴结阳性
 - ▶ 增加“保乳手术”与“乳房切除术”的路径。
 - ▶ 对于乳房切除术后符合以下所有标准的患者, 增加考虑不再进行腋窝手术的选项:
 - ◇ cT1-T2, cN0
 - ◇ 无术前化疗
 - ◇ 1-2 个阳性前哨淋巴结
 - ◇ 辅助放疗计划中有意纳入未切除的风险腋窝
 - ▶ BCS 或乳房切除术后的改良选择: SLN 中可见微小转移在乳房切除术后
- 底部路径, 将“US 引导FNA或组织芯活检±定位夹放置”改为“**推荐 US 引导FNA或组织芯活检 + 定位夹放置**”。
- 增加脚注 e: 乳房切除术患者的数据有限。
- 增加脚注 g: ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318 (10) :918-926.
- 增加脚注 h: EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15 (12) :1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79 (4 Supplement) :GS4-01-GS04-01.
- 增加脚注 i: ≥3 个阳性 SLN 的数据有限。
- 修改脚注 k: 在乳房切除术中, 对于最初为 cN0、SLNB 显示淋巴结阳性且无腋窝淋巴结清扫的患者, **胸壁 RT 应包括胸壁、锁骨上±内乳淋巴结和处于风险中的完整腋窝未清扫腋窝± RNI。**
- 删除脚注: 对于接受乳房切除术且计划接受 RT 的腋窝临床阴性患者, 腋窝放疗可替代腋窝清扫术用于 I/II 区的局部控制。

BINV-H (5/7)

- 增加第二项: 一些患者可能选择在乳房切除术后不进行重建。应向所有患者提供单独接受乳房切除术联合手术优化闭合的选择, 作为重建选择综合讨论的一部分。在这种情况下达到最佳结果可能需要在初次乳房切除术之外进行额外的手术。影响重建选择的 患者因素见 BINV-H (6/7) 。

BINV-H (7/7)

- 保留乳头的乳房切除术, 修改: 必须进行乳头切缘评估(理想情况下是术中), 并应明确指定乳头切缘。

BINV-I (1/3)

- 全乳放疗
 - ▶ 第1子项修改: 靶区定义为整体存在复发**风险**的乳腺组织。
 - ▶ 增加项目: 对于年龄 > 50 岁、保乳术后、pTis/T1/T2/N0 的患者, 可考虑 28.5 Gy/5 次 (每周一次) 的超大分割全乳放疗方案。但对于这种方案, 最佳的瘤床推量分割方式尚不清楚。
 - ▶ 删除项目:
 - ◇ 对于需要接受更有限治疗次数的WBRT患者, 对于年龄 > 50 岁、保乳术后、pTis/T1/T2/N0 的患者, 可考虑 28.5 Gy/5 次 (每周一次) 的超大分割全乳放疗方案。但是, 10 年后的晚期毒性反应目前尚未确定。
 - ◇ 对于这种方案, 最佳的瘤床推量分割方式尚不清楚
- 脚注 a 增加: 或者, 可考虑 26 Gy/ 5 次, 每日一次, 共一周的放疗方案。但这个方案五年后的局部复发及毒性反应数据尚未公布。(Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy or 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward) : 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.)



NCCN乳腺癌指南版本2022年第1版较2021年第8版的更新内容包括:

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

- 修改标题: RT 联合 术前或辅助全身治疗
- 移除项目: 辅助 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 完成后给药。
- 在 RT 与全身治疗的时序中添加项目编号和后续子项目符号

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

- 修改的第一项: APBI 的研究表明, 在选择性低危早期乳腺癌患者中, APBI 的局部控制率与标准的全乳放疗可能是相当的。

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

- 修改标题: 男性乳腺癌的特殊注意事项 (原生性别)
- 补充: NCCN 的建议已经制定, 尽可能包括所有性别的个人。在本页中, 术语男性和女性是指原生性别。

[BINV-K](#)

- 增加脚注 d: 在 HR 阳性/ HER2 阴性高危乳腺癌患者中 (即, ≥ 4 个阳性淋巴结或 1-3 个阳性淋巴结伴以下一种或多种情况的患者: 3 级疾病、肿瘤大小 ≥ 5 cm 或 Ki-67 评分 $\geq 20\%$), 可考虑 2 年阿贝西利辅助治疗。
- 补充脚注 f: 有证据表明, 在 HR 阳性乳腺癌绝经前患者中, 卵巢手术或放射切除的获益程度与单独使用 CMF 相似。
- 脚注 i 中增加行: 淋巴结转移患者可从延长芳香化酶抑制剂治疗时间 (共 7.5-10 年) 中获益。

[BINV-L \(1/9\)](#)

- HER2 阴性
 - ▶ 在某些情况下有用, 补充: 卡培他滨 (TNBC 辅助化疗后的维持治疗)
 - ▶ 其他推荐方案, 选择 TNBC 患者, 方案修改: 每周紫杉醇 + 卡铂 (各种方案)
- 一些脚注已移至 BINV-L (3/9), 并添加了链接: 参见接受术前/辅助治疗的患者的其他注意事项 (BINV-L, 3/9)

[BINV-L \(2/9\)](#)

- HER2 阳性疾病
 - ▶ 在某些情况下有用, 增加选项:
 - ◇ 奈拉替尼 (仅辅助治疗)
 - ◇ 紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗
 - ◇ 恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) (仅用于辅助治疗)
- 一些脚注已移至 BINV-L (3/9), 并添加了链接: 参见接受术前/辅助治疗的患者的其他注意事项 (BINV-L, 3/9)

[BINV-L \(3/9\)](#)

- 增加新页: 接受术前/辅助治疗的患者的其他注意事项

[BINV-L \(5/9\)](#)

- 其他推荐方案:
 - ▶ 修改: 每周紫杉醇 + 卡铂 (仅术前)
 - ◇ 改良卡铂: AUC 5 或 6 第 1 天
 - ▶ 增加: 每周紫杉醇 + 每周卡铂
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m², 第 1、8 和 15 天
 - ◇ 卡铂 AUC 1.5-2 第 1、8 和 15 天
 - 每 28 天为一个周期, 共 6 个周期
- 在某些情况下有用
 - ▶ CMF 化疗, 在环磷酰胺旁添加“可静脉注射”。
 - ▶ 增加: 卡培他滨; 第 1-28 天 650 mg/m² PO 每日两次; 每 28 天为一个周期, 持续 1 年



NCCN乳腺癌指南版本2022年第 1 版较 2021年第 8 版的更新内容包括:

[BINV-L \(8/9\)](#)

- HER2 阳性, 在某些情况下有用, 增加:
 - ▶ 奈拉替尼
 - ◇ 第 1-7 天每天 120 mg PO; 随后:
 - ◇ 第 8-14 天 160 mg PO 每日一次; 随后:
 - ◇ 第 15-28 天 240 mg PO, 每日一次
 - 每 28 天为一个周期, 共 1 个周期
 - 随后:
 - ◇ 第 1-28 天 240 mg PO, 每日一次
 - 从周期 2 开始, 每 28 天为一个周期, 共 12 个周期
 - ▶ 紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗
 - ◇ 第 1 天紫杉醇 80 mg/m² 静脉注射
 - 每 7 天为一个周期, 共 12 个周期
 - ◇ 第 1 天曲妥珠单抗 8 mg/kg 静脉注射, 随后 6 mg/kg 静脉注射
 - ◇ 第 1 天帕妥珠单抗 840 mg 静脉注射, 随后 420 mg 静脉注射
 - 每 21 天为一个周期, 共 4 个周期
 - ▶ 恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)
 - ◇ 第 1 天 3.6 mg/kg 静脉注射
 - 每 21 天为一个周期, 共 17 个周期

[BINV-L \(9/9\)](#)

- 更新了参考文献。

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

- 术前全身治疗
 - ▶ 增加: cT1、N0 HER2 阳性疾病和 TNBC 可考虑术前全身治疗

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

- 更新 70 基因 (MammaPrint) 的治疗影响 (针对 pN0 和 1-3 个阳性淋巴结)。

[BINV-O](#)

- 对本页进行了大幅修改。

[BINV-P](#)

- 接受卵巢切除或抑制的HER2 阴性和绝经后或绝经前患者
 - ▶ 之前在“首选方案”项下列出的所有单药已变更为“其他推荐方案: 一线和后续治疗”。
 - ▶ 一线和后续治疗的其他推荐方案:
 - ◇ 氟维司群从 1 类变更为 2A 类选项。
 - ◇ 删除选项: 托瑞米芬。
- 脚注 b 补充: 在 3 期随机对照试验中, 瑞博西利+ 内分泌治疗在一线治疗中显示了总生存期获益。
- 脚注 d 补充: 在 III 期随机对照试验中, 氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂 (阿贝西利、哌柏西利和瑞博西利) 在二线治疗中显示了总生存期获益。

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

- HER2 阴性疾病
 - ▶ 在某些情况下有用, 删除选项: 紫杉醇/贝伐珠单抗
- 删除脚注:
 - ▶ 转移性乳腺癌的随机临床试验证实, 在一些一线或二线化疗药物中添加贝伐珠单抗可适度改善至疾病进展时间和缓解率, 但不能改善总生存期。至进展疾病时间的影响可能因细胞毒性药物而异, 贝伐珠单抗联合每周紫杉醇治疗时似乎最大。
 - ▶ FDA 批准的生物类似药是贝伐珠单抗的适当替代品。



NCCN乳腺癌指南版本第 4 版较 2022 年第 3 版的更新内容包括：

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

- HER2 阳性、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
 - ▶ 增加二线治疗方案：Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki；这是 1 类首选方案。
 - ▶ 修改二线治疗方案：将恩美曲妥珠单抗（T-DM1）从首选方案 1 类变更为其推荐方案 2A 类。
 - ▶ 修改标题：三线及以上（最佳顺序尚不明确。）
- 修改脚注 j：方案也可用作三线及三线以上或四线治疗的选择；三线及三线以上治疗的最佳顺序未知。
- 补充脚注 l：Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（Enhertu）可考虑作为一线治疗选择（即新辅助或辅助治疗后 6 个月内快速进展的患者[含帕妥珠单抗方案为 12 个月]）。
- 修改脚注 n：在三线及以上背景下，全身和 CNS 进展的患者首选 Tucatinib + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨；接受恩美曲妥珠单抗（TDM-1）治疗。然而，tucatinib + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨可作为二线治疗。
- 删除脚注：如果在恩美曲妥珠单抗（T-DM1）治疗期间发生进展，内脏转移患者首选 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

[BINV-Q \(5/8\)](#)

- 曲妥珠单抗 + 多西他赛，修改项目符号第 2 点：多西他赛 35 mg/m² 静脉注射，第 1、8 和 15 天给药，每周一次，每 28 天为一个周期

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

- 曲妥珠单抗 + 拉帕替尼，第一项修改：拉帕替尼 1000 mg PO 每日一次，21 天为一个周期

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

- TNBC，改良的生物标志物：PD-L1 表达（使用 22 C3 抗体）

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

- 对于接受内分泌治疗的患者，将骨扫描频率修改为：每 2-6 个月。

[PHYLL-1](#)

- 切除活检后，将良性叶状肿瘤移至单独治疗路径，建议临床随访 3 年。

[IBC-1](#)

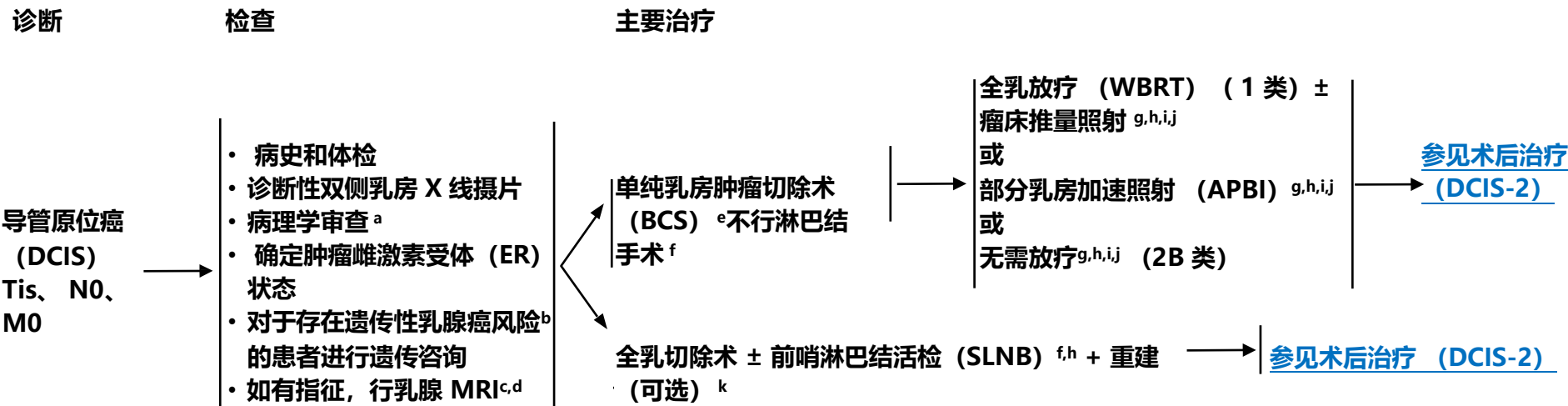
- 删除脚注：很难准确评估乳房内肿瘤或局部淋巴结对术前全身治疗的反应，应包括体格检查和进行在初始肿瘤分期时异常的成像研究（乳房 X 线检查和/或乳房 MRI）。术前成像方法的选择应由多学科团队决定。

[IBC-2](#)

- 增加标题以明确：对术前治疗的反应
- 增加“无缓解”路径：患者可能是多线全身治疗缓解晚期乳腺癌的候选者。每次重新评估时，临床医生应通过共同决策过程评估正在进行的的价值、额外一线全身治疗的风险和获益、患者体能状态和患者意愿。

[ST-5](#)

- 将组织病理学类型（之前列于 ST-4）替换为：组织病理学类型- WHO 分类第 5 版（2019）
 - ▶ 世界卫生组织肿瘤分类编辑委员会，编辑。WHO 肿瘤分类，第 5 版——乳腺肿瘤。里昂：国际癌症研究机构 2019。



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

^b 有关风险标准, 参见遗传 / 家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌。

^c 参见乳腺专用 MRI 检查原则 (BINV-B)。

^d 尚未显示行乳腺 MRI 检查可以提高阴性切缘率或降低转为全乳切除的几率。缺乏支持可以改善长期预后的数据。

^e 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。乳房肿瘤切除术无法获得足够的手术切缘 (安全边距) 时应行全乳切除。关于足够手术切缘的定义, 参见浸润性癌和 DCIS 保乳手术后的切缘状况建议 (BINV-F)。

^f 对于貌似单纯性 DCIS 的患者, 在缺乏浸润性乳腺癌证据或者未证实存在腋窝转移时, 不应行全腋窝淋巴结清扫。然而, 一小部分貌似单纯性 DCIS 患者, 在接受根治性手术时可能发现存在浸润癌。因此, 如果貌似单纯性 DCIS 患者准备行全乳切除术或受累解剖部位切除, 推荐在切除术时行前哨淋巴结活检, 否则由于解剖结构已经受到影响, 以后恐怕难于再行前哨淋巴结活检。

^g 参见放疗原则 (BINV-I)。

^h 在全乳切除或再次切除时发现浸润性疾病的患者应按照临床 I 期或 II 期肿瘤进行处理 (参见 ST-1), 包括淋巴结分期。

ⁱ 参见需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项 (BINV-G)。

^j DCIS 患者在乳房切除术后行 WBRT 可使复发率降低约 50-70%。复发患者中, 大约半数均为浸润性, 半数均为 DCIS。多种因素决定局部复发的风险: 触及的肿块、瘤体较大、级别较高、切缘距肿瘤近或切缘阳性以及年龄 < 50 岁。如果患者和医生一致认为个体复发风险 “低”, 一些患者可仅接受手术切除治疗, 如果他们为 ER 阳性并且将接受内分泌治疗的情况下尤其如此。某些低风险 DCIS 患者如果符合 RTOG 9804 试验中关于低风险 DCIS 定义的所有条件 (包括筛查发现的 DCIS、低 - 中等核分级、肿瘤大小 ≤ 2.5 cm、手术切缘阴性且距离肿瘤的边距 > 3 mm), 可以考虑接受 APBI。

^k 参见术后乳房重建原则 (BINV-H)。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



DCIS 术后治疗

监测 / 随访

保乳术 (BCS) 后, 针对同侧乳房的降低风险治疗:

- 对以下ER阳性DCIS 患者考虑内分泌治疗 5 年:
 - ▶ 接受保乳手术 (乳房肿瘤切除术) 和放疗的患者^m (1 类), 尤其是 ER 阳性 DCIS 患者。
 - ▶ 仅行肿块切除者^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, 对于 <60 岁或担心血栓栓塞的患者, 芳香化酶抑制剂治疗有一定优势

对侧乳房风险降低治疗:

- 降低乳腺癌风险相关咨询

- 前 5 年每 6–12 个月询问病史并行体格检查, 之后每年一次
- 每 12 个月行乳房 X 线摄片 (保乳治疗 6–12 个月后进行第一次乳房 X 线摄片, 2B 类)

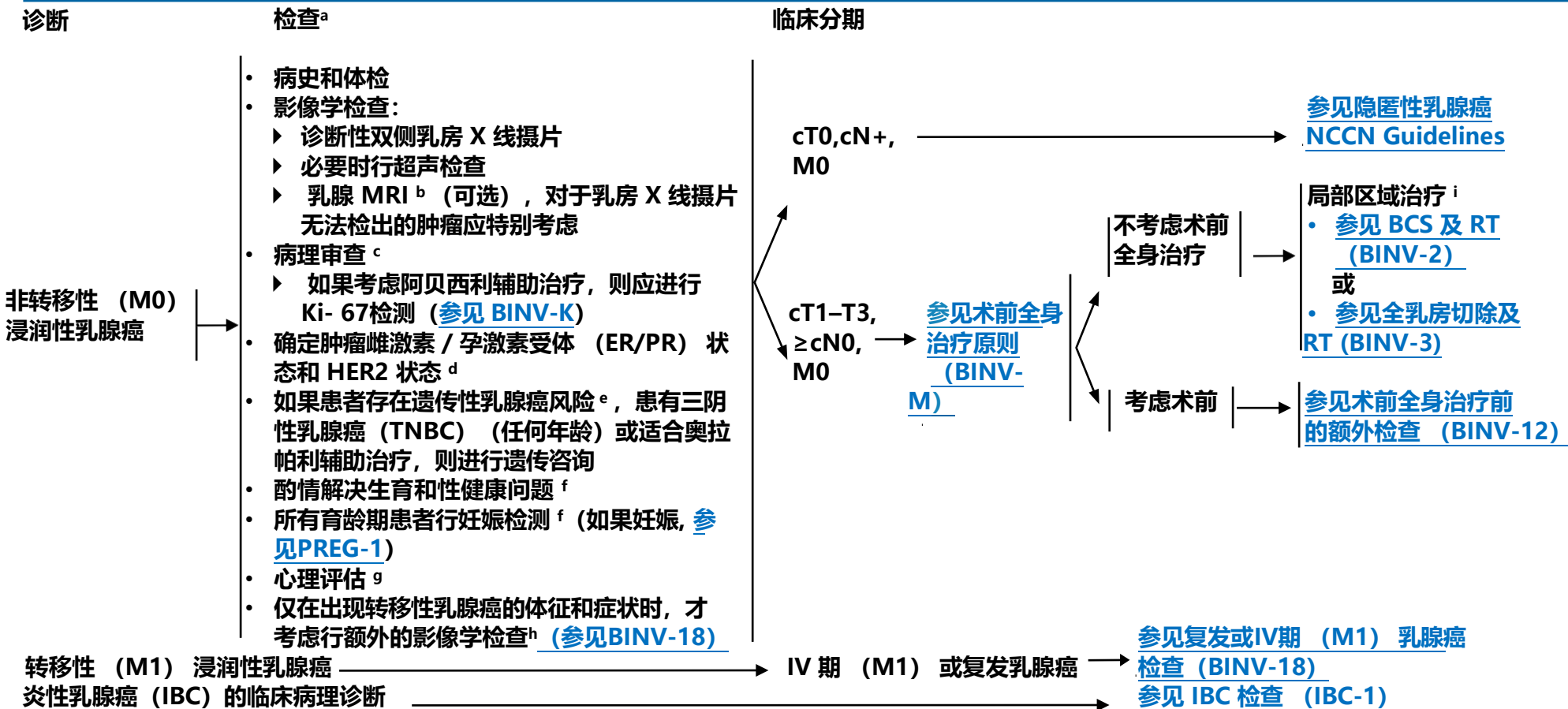
^l 现有资料表明, 内分泌治疗可降低保乳治疗患者同侧乳房患乳腺癌的风险, 以及接受全乳切除或保乳手术的原发肿瘤 ER 阳性患者对侧乳房患乳腺癌的风险。由于目前并未显示生存期优势, 因此个体化评估风险 / 获益很重要。

^m 对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者, 不推荐行 *CYP2D6* 基因型检测。

ⁿ 他莫昔芬的标准剂量为 20 mg/天, 持续 5 年。只有在患者服用 20 mg 剂量时有症状, 或患者不愿意或不能服用标准剂量他莫昔芬时, 低剂量他莫昔芬 (5 mg/天, 持续 3 年) 才是一种选择。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

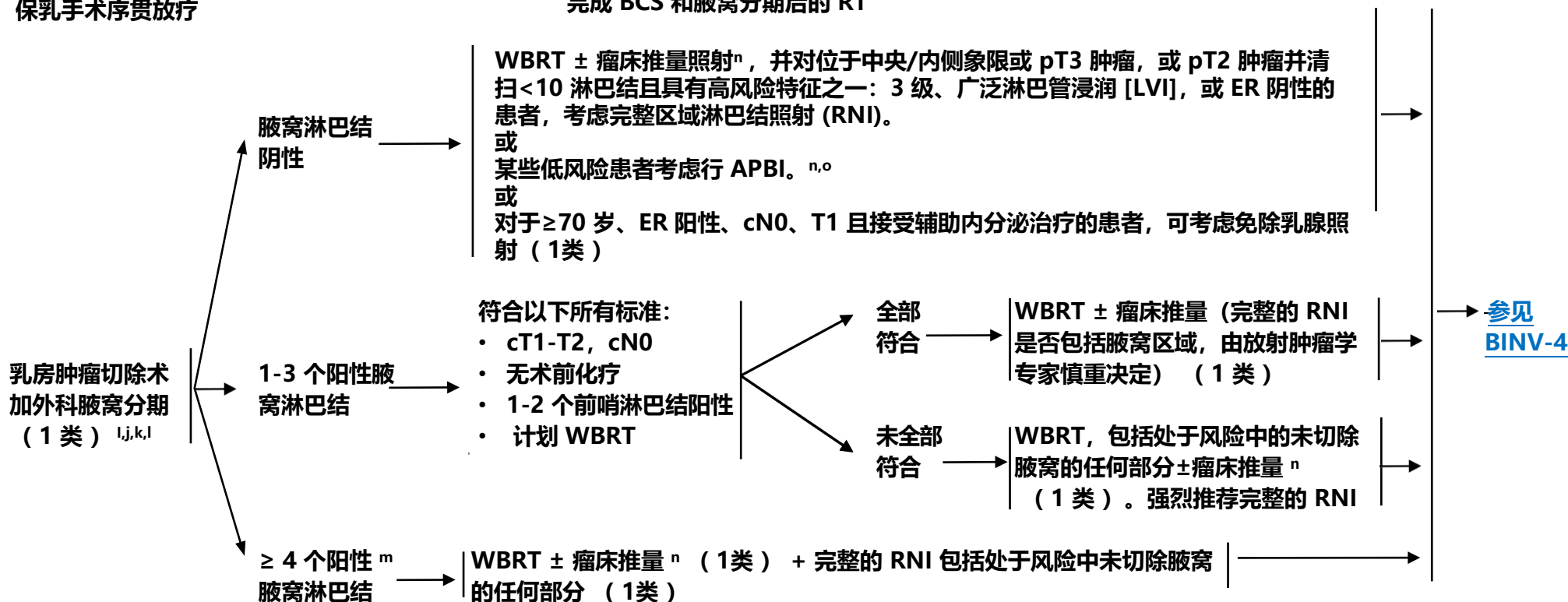


^a 老年患者优选的评估和治疗方案, 参见[老年肿瘤 NCCN Guidelines](#)。
^b 乳腺 MRI 检查可有助于区分腋窝和/或内乳淋巴结的特征。参见[乳腺癌 MRI 检查原则 \(BINV-B\)](#)。
^c 专家组支持所有浸润性和非浸润性乳腺癌的病理报告都遵循美国病理学家协会颁布的规程。<http://www.cap.org>。
^d 参见[生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。
^e 有关风险标准, 参见[遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines : 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。
^f 有关生育能力和生育 (参见 BINV-C) 。NCCN Guideline 青少年和年轻人 (AYA) 肿瘤学和生存 NCCN Guidelines 为特定人群概述的生育能力和性健康/功能的一般注意事项, 适用于所有诊断为乳腺癌的患者。
^g 参见[心理痛苦管理 NCCN Guidelines](#) 。
^h 对于无全身症状的非转移 (M0) 肿瘤, 不推荐常规行全身分期。如果怀疑是转移性乳腺癌, 参见 BINV-18。
ⁱ 已知或怀疑有乳腺癌遗传倾向的患者接受保乳治疗时, 同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加。这些患者可以考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见[遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines : 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

cT1-3、cN0 或 cN+、M0 乳腺癌的局部治疗：^a 保乳手术序贯放疗

完成 BCS 和腋窝分期后的 RT



^a 老年患者优选的评估和治疗方案，参见[老年肿瘤NCCN Guidelines](#)。

ⁱ 已知或怀疑有乳腺癌遗传倾向的患者接受保乳治疗时，同侧乳腺癌复发或发生对侧乳腺癌的风险增加。这些患者可以考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险。参见[遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^j 参见[外科腋窝分期 \(BINV-D\)](#)。

^k 参见[腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#) 和[浸润性癌症和 DCIS 保乳手术后的切缘状况建议 \(BINV-F\)](#)。

^l 参见[需要接受放疗的保乳治疗的特别注意事项 \(BINV-G\)](#)。

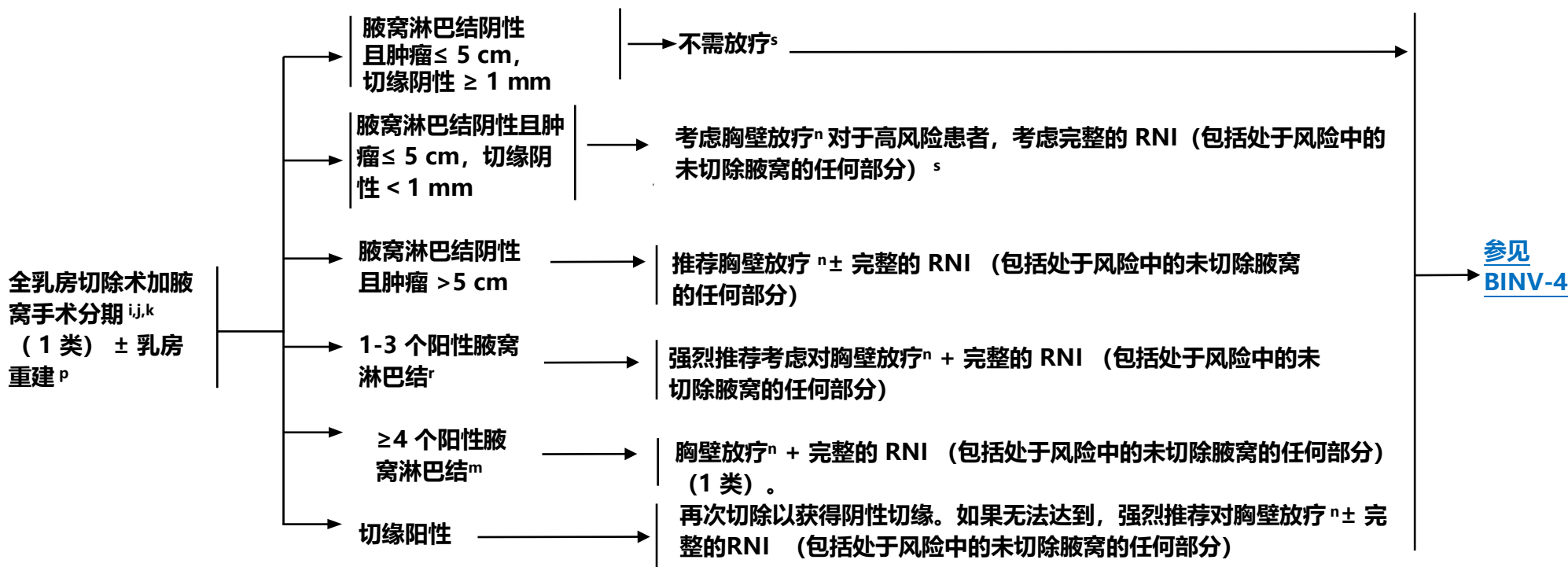
^m 考虑行影像学检查进行全身分期，包括胸/腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描、骨扫描和 FDG PET/CT (可选)。

ⁿ 参见[放疗原则 \(BINV-I\)](#)。

^o APBI 可在化疗前进行。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**cT1-3、cN0 或 cN+、M0 乳腺癌的局部治疗：^{a,q}**
乳房切除术后放疗**完成乳房切除术和腋窝分期后的RT**

^a 老年患者优选的评估和治疗方案, [参见老年肿瘤NCCN Guidelines](#)。

ⁱ 已知或怀疑有乳腺癌遗传倾向的患者接受保乳治疗时, 同侧乳腺癌复发或发生侧乳腺癌的风险增加。这些患者可以考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险参见遗传/家族性高风险评估NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌。

^j [参见外科腋窝分期 \(BINV-D\)](#)。

^k [参见腋窝淋巴结分期 \(BINV-E\)](#) 和 [浸润性癌和 DCIS 保乳手术后的切缘状况建议 \(BINV-F\)](#)。

^m 考虑行影像学检查进行全身分期, 包括胸/腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描、骨扫描和 FDG PET/CT (可选)。

ⁿ [参见放疗原则 \(BINV-I\)](#)。

^p [参见术后乳房重建原则 \(BINV-H\)](#)。

^q [参见男性 \(原性别为男\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^r 对于未行腋窝淋巴结清扫的微转移 (>0.2至≤2.0mm) 病例, 考虑行放疗时, 需要评估患者其它相关危险因素。

^s 对于存在多个高危复发因素 (包括肿瘤位于中央/内侧或肿瘤 ≥ 2 cm 且切除了 < 10 个腋窝淋巴结, 并至少符合以下一项: 3 级, ER 阴性或 LVI) 的患者可考虑行术后放疗。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**组织学****HR 状态****HER2 状态****全身辅助治疗**

- 导管癌/NST^t
- 小叶癌
- 混合型癌
- 微乳头状癌
- 化生性癌^u

ER-阳性^{x,y}
和/或
PR-阳性^{x,y}HER2-阳性^x
HER2-阴性^x[参见 BINV-5](#)绝经后^z
绝经前^z[参见 BINV-6](#)pT1-3 和 pN0 → [参见 BINV-7](#)pT1-3 和 pN+ → [参见 BINV-8](#)ER-阴性
和
PR-阴性^{x,y}HER2-阳性^x
HER2-阴性^x[参见 BINV-9](#)[参见 BINV-10](#)**预后良好组织学类型：^v**

- 单纯管状癌
- 单纯黏液癌
- 单纯筛状癌
- 包裹性或实性乳头状癌^w
- 腺样囊性癌和其他涎腺癌
- 分泌性癌
- 罕见的低级别化生性癌^u
- 其他罕见类型

ER-阳性^y 和/或 PR-阳性^y
或
ER-阴性和 PR-阴性[参见组织学良好的乳腺癌 \(BINV-11\)](#)

^t根据 WHO 的定义，NST 癌涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表达型及其他罕见类型。

^u认为一些罕见的化生性癌亚型（如低级别腺鳞癌和低级别纤维瘤样癌）在不接受辅助全身治疗的情况下预后良好。

^v良好组织学类型与良好预后相关，但除外高级别组织学类型，应是单纯性（手术切除标本中良好组织学类型比例 > 90%，不以非空芯针穿刺结果为依据），且应为 HER2 阴性。如存在非典型的病理或临床特征，则考虑按导管癌/ NST 治疗。

^w无浸润的包裹性乳头状癌（EPC）定为 pTis 期，因为其行为与 DCIS 类似（根据 AJCC）。根据 WHO 标准，应将实性乳头状癌（SPC）定为原位或浸润性，但两种形式均预后良好。

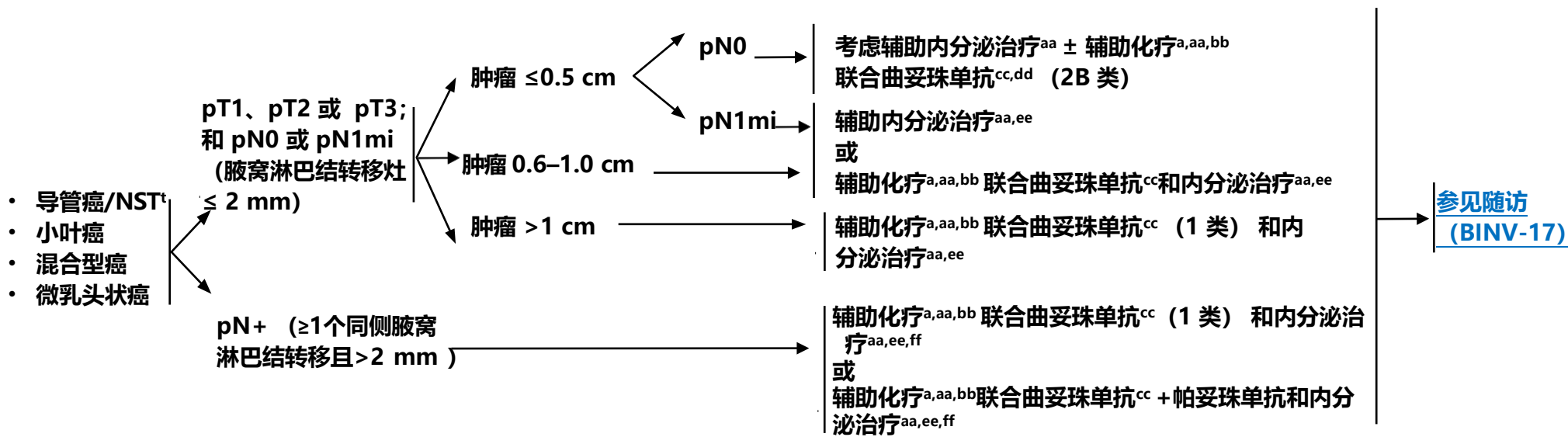
^x组织学，激素受体（HR）和 HER2 状态的相关性应始终在了解异常/不一致或临界结果的情况下进行。[参见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^y尽管 ER 免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗，但支持 ER 低表达（1%–10%）亚群患者获益的数据更为有限。ER 低表达亚群乳腺癌具有异质性，根据文献报道其具有类似 ER 阴性乳腺癌的生物学特性；因此，在此类患者的治疗决策时，应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益，并相应地加强辅助治疗方案。[参见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^z[参见绝经的定义 \(BINV-O\)](#)。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身辅助治疗：激素受体阳性 - HER2 阳性乳腺癌^{d,q,y}

^a 老年患者优选的评估和治疗方案，参见老年肿瘤NCCN Guidelines。

^d 参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^q 参见男性 (原生性别为男) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 的定义，NST 癌涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表达型及其他罕见类型。

^y 尽管 ER 免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗，但支持ER低表达 (1%–10%) 亚群患者获益的数据更为有限。ER 低表达亚群乳腺癌具有异质性，根据文献报道其具有类似ER阴性乳腺癌的生物学特性；因此，在此类患者的治疗决策时，应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益，并相应地加强辅助治疗方案。参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^{aa} 参见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 参见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{cc} 即使 HER2 存在扩增或过表达，淋巴结阴性的 T1a 和 T1b 患者的预后仍不明确。尚无随机试验对此乳腺癌亚群患者进行研究。在此类患者中使用曲妥珠单抗时，必须权衡已知的毒副作用如心脏毒性，及曲妥珠单抗方案在绝对获益中的不确定性。

^{dd} 对于 pT1, N0, M0, HER2 阳性乳腺癌，特别当原发肿瘤的 HR 为阴性时，可以考虑紫杉醇联合曲妥珠单抗的周疗方案。对激素受体阳性且肿瘤大小接近 T1mic (<1 mm) 的乳腺癌患者中，当预计复发率低于 5% 并且可以接受内分泌治疗时，基于HER2的系统性化疗方案的绝对获益可忽略不计。

^{ee} 绝经后患者 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双膦酸盐治疗 3-5 年，以降低远处转移风险。

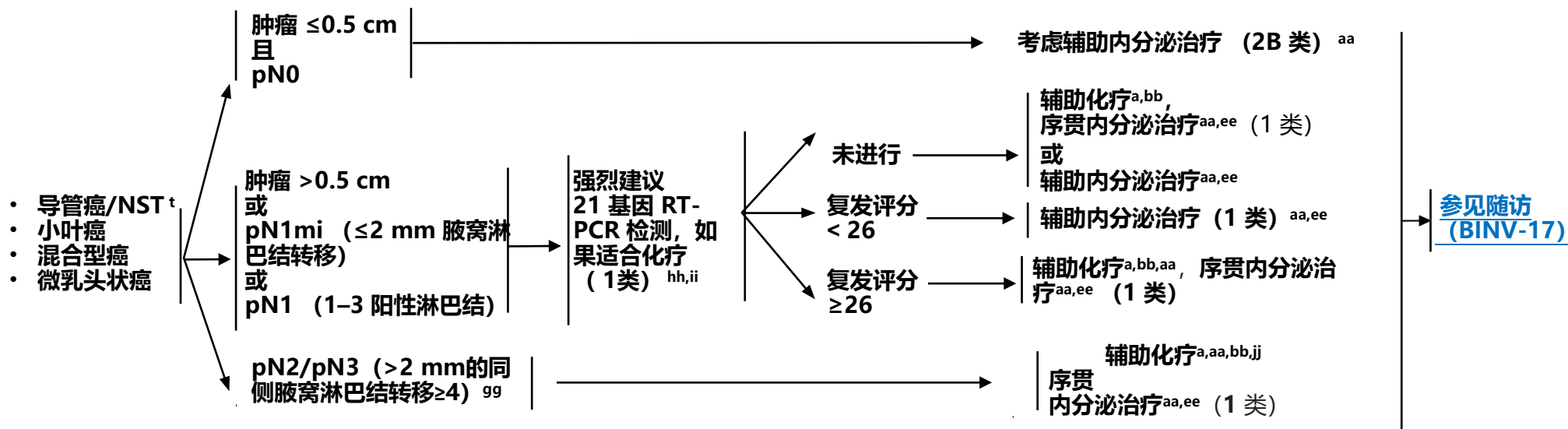
^{ff} 对于复发风险较高的HR阳性，HER2 阳性乳腺癌患者，考虑在含曲妥珠单抗辅助治疗后延长辅助奈拉替尼治疗。在接受帕妥珠单抗治疗的患者中，予延长奈拉替尼相关的获益或毒性尚不清楚。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗：HR 阳性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y} 绝经后^z pT1-3 和 pN0 或 pN+ 乳腺癌患者



^a 老年患者优选的评估和治疗方案，参见老年肿瘤NCCN Guidelines。

^d 参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^q 参见男性 (原性别为男) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 的定义，NST 癌涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表型及其他罕见类型。

^y 尽管 ER 免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗，但支持 ER 低表达 (1%–10%) 亚群患者获益的数据更为有限。ER 低表达亚群乳腺癌具有异质性，根据文献报道其具有类似 ER 阴性乳腺癌的生物学特性；因此，在此类患者的治疗决策时，应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益，并相应地加强辅助治疗方案。参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^z 参见绝经的定义 (BINV-O)。

^{aa} 参见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 参见辅助内分泌 见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{ee} 绝经后患者 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双磷酸盐治疗 3–5 年，以降低远处转移风险。

^{gg} 关于基因表达分析在 ≥ 4 个同侧腋窝淋巴结的患者中的作用，数据很少。该组患者是否进行辅助化疗的决策应基于临床因素。

^{hh} 其他与预后分析相关的基因表达分析可考虑用于辅助评估复发风险，但对于化疗疗效的预测尚未得到验证。参见基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 (BINV-N)。

ⁱⁱ 组织学为低级别且无淋巴脉管浸润的 T1b 肿瘤患者应接受内分泌单药治疗，因为 TAILORx 试验中不包括患有此类肿瘤的患者。

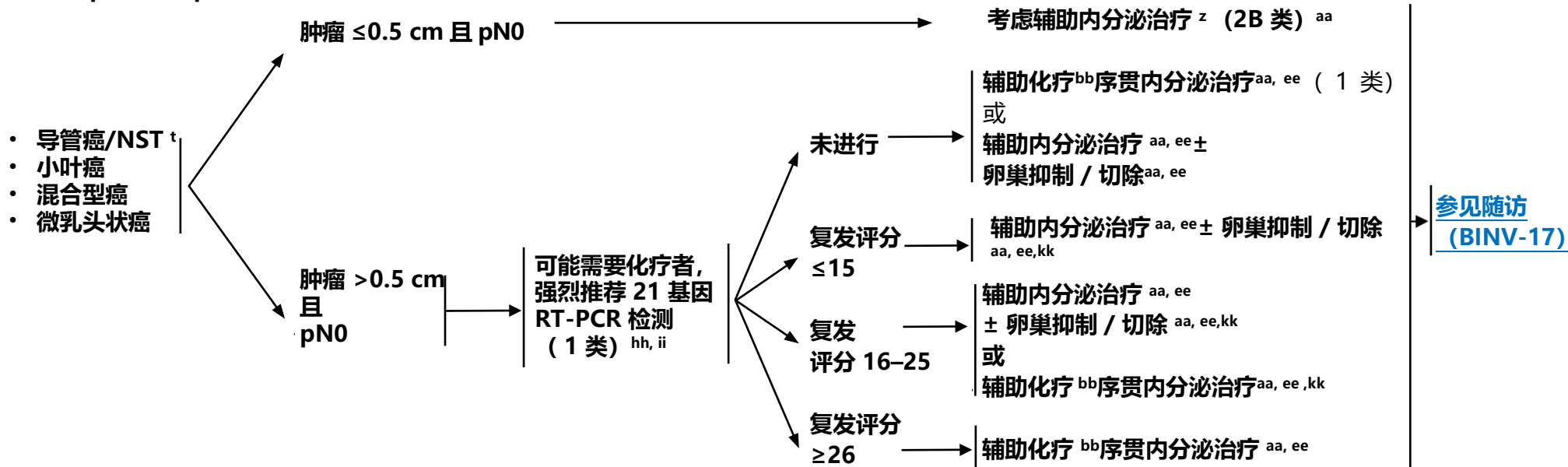
^{jj} 可选择对 BRCA1/2 突变的患者完成辅助治疗后序贯 1 年奥拉帕利辅助治疗。参见 BINV-L (1/8)。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗：HR 阳性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y} 绝经前^z 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 (原发性性别为男) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表达型及其他罕见类型。

^y 尽管 ER 免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗, 但支持 ER 低表达 (1%–10%) 亚群患者获益的数据更为有限。ER 低表达亚群乳腺癌具有异质性, 根据文献报道其具有类似 ER 阴性乳腺癌的生物学特性; 因此, 在此类患者的治疗决策时, 应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益, 并相应地加强辅助治疗方案。参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^z 参见绝经的定义 (BINV-O)。

^{aa} 参见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 参见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{ee} 绝经后患者 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双膦酸盐治疗 3–5 年, 以降低远处转移风险。

^{hh} 其他与预后分析相关的基因表达分析可考虑用于辅助评估复发风险, 但对于化疗疗效的预测尚未得到验证。参见基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 (BINV-N)。

ⁱⁱ 组织学为低级别且无淋巴脉管浸润的 T1b 肿瘤患者应接受内分泌单药治疗, 因为 TAILORx 试验中不包括患有此类肿瘤的患者。

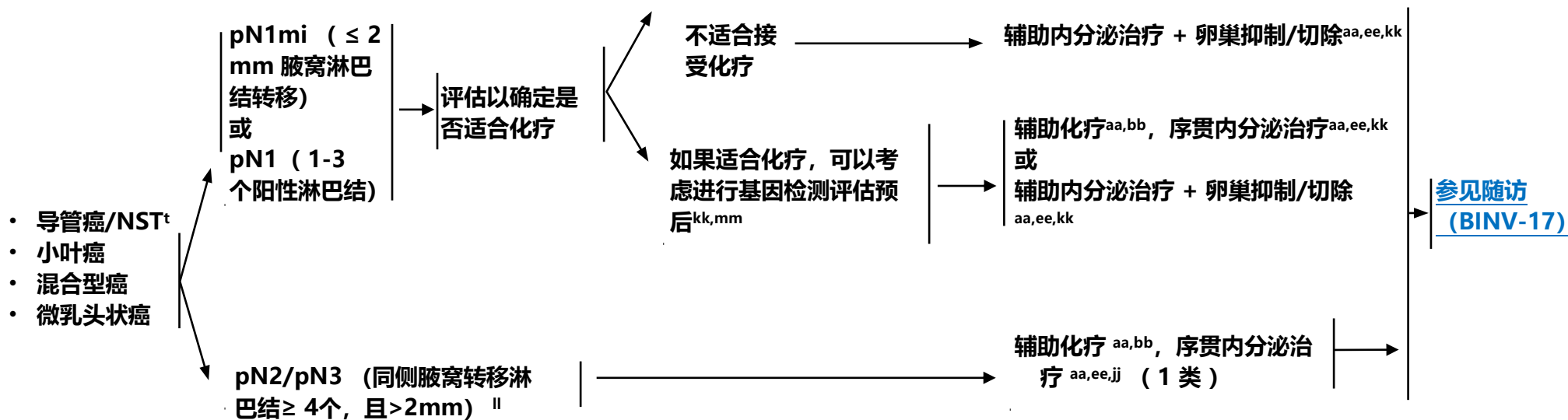
^{kk} 在 RS <26 的绝经前患者中, 与内分泌单药治疗相比, 在内分泌治疗的基础上加用化疗与较低的远处复发率有关, 但尚不清楚这种获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗：HR 阳性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y} 绝经前^z 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 (原性别为男) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 的定义, NST 癌涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表达型及其他罕见类型。

^y 尽管 ER 免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗, 但支持 ER 低表达 (1%–10%) 亚群患者获益的数据更为有限。ER 低表达亚群乳腺癌具有异质性, 根据文献报道其具有类似 ER 阴性乳腺癌的生物学特性; 因此, 在此类患者的治疗决策时, 应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益, 并相应地加强辅助治疗方案。参见生物标志物

检测原则 (BINV-A)。

^z 参见绝经的定义 (BINV-O)。

^{aa} 参见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 参见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{ee} 绝经后患者 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双磷酸盐治疗 3-5 年, 以降低远处转移风险。

^{jj} 可选择对 *BRCA1/2* 突变的患者完成辅助治疗后序贯 1 年奥拉帕利辅助治疗。参见 BINV-L (1/8)。

^{kk} 在 RS < 26 的绝经前患者中, 与内分泌单药治疗相比, 在内分泌治疗的基础上加用化疗与较低的远处复发率有关, 但尚不清楚这种获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致。

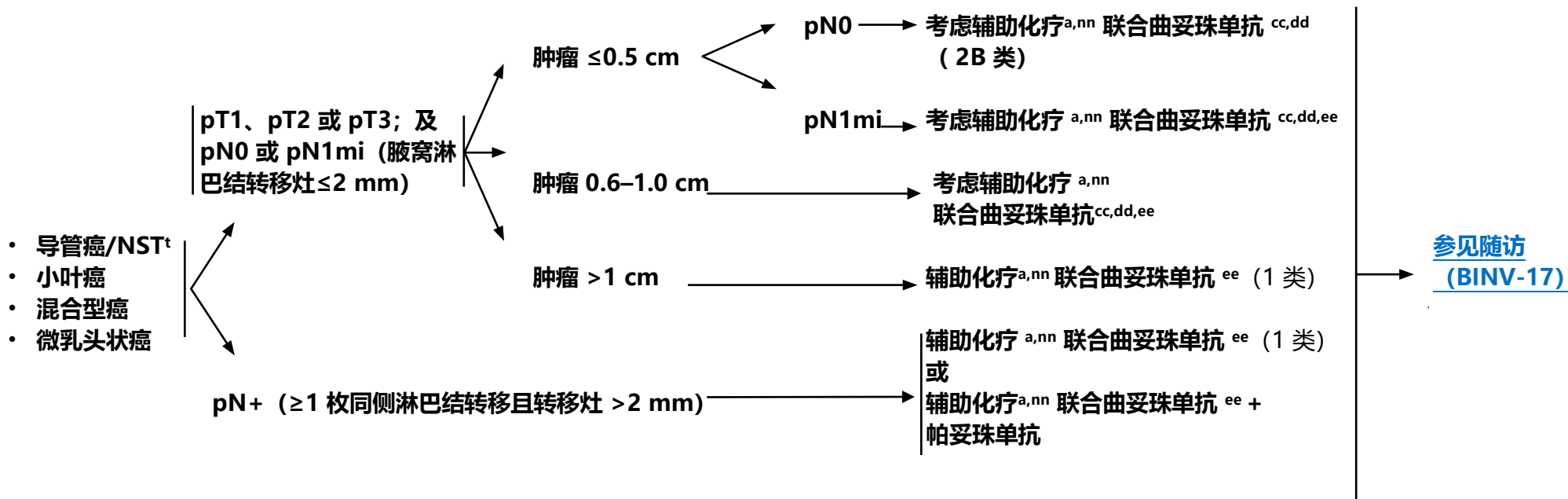
^{ll} 关于基因表达分析在 ≥ 4 个同侧腋窝淋巴结的患者中的作用, 数据很少。该组患者是否进行辅助化疗的决策应基于临床因素。

^{mm} 参见基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 (BINV-N)。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身辅助治疗：HR阴性 - HER2阳性乳腺癌^{d,q,y}



^a 老年患者优选的评估和治疗方案，参见老年肿瘤NCCN Guidelines。

^d 参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^q 参见男性 (原发性性别为男) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 定义，NST 涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表达型及其他罕见类型。

^y 尽管ER免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗，但支持ER低表达 (1%-10%) 亚群患者获益的数据更为有限。ER低表达亚群乳腺癌具有异质性，根据文献报道其具有类似ER阴性乳腺癌的生物学特性；因此，在此类患者的治疗决策时，应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益，并相应地加强辅助治疗方案。参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^{cc} 即使 HER2 存在扩增或过表达，淋巴结阴性的 T1a 和 T1b 患者的预后仍不明确。尚无随机试验对此乳腺癌亚群患者进行研究。在此类患者中使用曲妥珠单抗时，必须权衡已知的毒副作用如心脏毒性，及曲妥珠单抗方案在绝对获益中的不确定性。

^{dd} 对于 pT1、N0、M0 的 HER2 阳性乳腺癌，特别当原发肿瘤的 HR 为阴性时，可以考虑紫杉醇联合曲妥珠单抗的周疗方案。在激素受体阳性且肿瘤大小接近 T1mic (<1 mm) 的乳腺癌患者中，当预计复发率小于5%并且可以接受内分泌治疗时，基于HER2的系统性化疗方案的绝对获益可忽略不计。

^{ee} 绝经后 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双膦酸盐药物治疗3-5年，以降低远处转移风险。

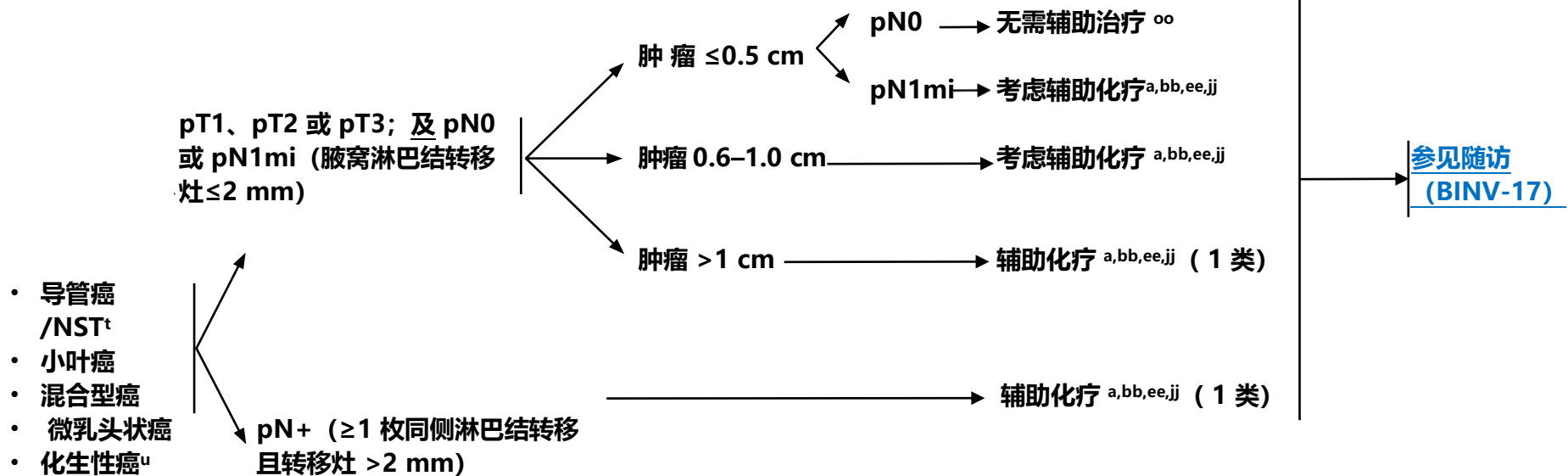
ⁿⁿ 参见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身辅助治疗：HR 阴性 - HER2 阴性乳腺癌^{d,q,y}



^a 老年患者优选的评估和治疗方案，参见老年肿瘤NCCN Guidelines。

^d 参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^q 参见男性 (原发性别为男) 乳腺癌的特别注意事项 (BINV-J)。

^t 根据 WHO 定义，NST 涵盖多种类型包括髓样型、神经内分泌表达型及其他罕见类型。

^u 认为一些罕见的化生性癌亚型 (如低级别腺鳞癌和低级别纤维瘤样癌) 在不接受辅助全身治疗的情况下预后良好。

^y 尽管ER免疫组化染色 1%–100% 的患者均被视为 ER 阳性并且适用内分泌治疗，但支持 ER低表达 (1% -10%) 亚群患者获益的数据更为有限。ER低表达亚群乳腺癌具有异质性，根据文献报道其具有类似ER阴性乳腺癌的生物学特性；因此，在此类患者的治疗决策时，应个体化地评估内分泌治疗的风险与获益，并相应地加强辅助治疗方案。参见生物标志物检测原则 (BINV-A)。

^{bb} 参见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

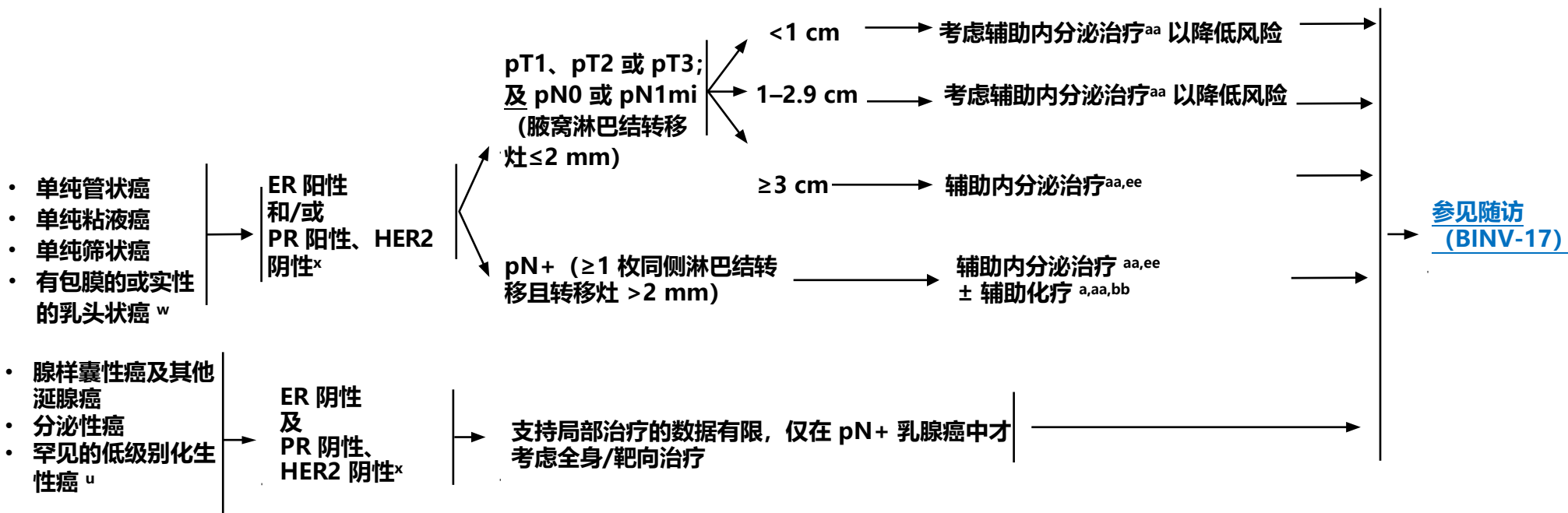
^{ee} 绝经后 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双磷酸盐药物治疗 3-5 年，以降低远处转移风险。

^{jj} 可选择对 BRCA1/2 突变的患者完成辅助治疗后序贯1年奥拉帕利辅助治。参见 BINV-L (1/8)。

^{oo} 对于一些存在高危特征的患者 (如：高级别组织学分级的年轻患者)，可考虑辅助化疗 (2B 类)。参见 (BINV-L)。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**全身辅助治疗：组织学预后良好的乳腺癌^{q,v}**^a 老年患者优选的评估和治疗方案，参见老年肿瘤 NCCN Guidelines。^q 参见男性（原生性别为男）乳腺癌的特别注意事项（BINV-J）。^u 认为一些罕见的化生性癌亚型（如低级别腺鳞癌和低级别纤维瘤样癌）在不接受辅助全身治疗的情况下预后良好。^v 良好组织学类型与良好预后相关，但除外高级别组织学类型，应是单纯性的（手术切除标本中良好组织学类型比例 >90%，不以空芯针穿刺结果为依据），且应为 HER2 阴性。如存在非典型的病理或临床特征，则考虑按导管癌/ NST 治疗。^w 无浸润的包裹性乳头状癌（EPC）定为 pTis 期，因为其行为与 DCIS 类似（依据 AJCC）。根据 WHO 标准，应将实性乳头状癌（SPC）定为原位或浸润性，但两种形式均预后良好。^x 应始终完善患者的组织学类型、HR 及 HER2 状态，并关注异常/矛盾的结果或临界值。参见生物标志物检测原则（BINV-A）。^{aa} 参见辅助内分泌治疗（BINV-K）。^{bb} 参见术前/辅助治疗方案（BINV-L）。^{ee} 绝经后（自然或诱导）淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双磷酸盐药物治疗 3-5 年，以降低远处转移风险。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**接受术前全身治疗的检查
临床分期****额外检查^a**

c≥T2^{rr} 或 cN+ 和 M0
或
cT1c、cN0 的 HER2
阳性乳腺癌
或
cT1c、cN0 的 TNBC
(术前全身治疗的条件,
[参见BINV-M 1/2](#))^{pp}

- 腋窝评估相关检查
 - ▶ 考虑超声检查
 - ▶ 可疑淋巴结经皮穿刺活检^{qq}
- CBC
- 生化全套, 包括肝功能及碱性磷酸酶
- 需考虑的额外检查:^h
 - 胸部诊断性 CT 平扫 ± 增强
 - 腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描或 MRI 平扫加增强扫描
 - 骨扫描或氟化钠 PET/CT^{ss} (2B 类)
 - FDG PET/CT^{tt} (可选)
 - 对于乳腺 X 线射片难以分辨的肿瘤, 行乳腺 MRI^b (可选), 若此前未做过应特别考虑

对于可手术的乳腺癌: [参见接受术前全身治疗之前的乳房及腋窝评估 \(BINV-13\)](#)

对于不可手术的乳腺癌: [参见术前全身治疗 \(BINV-15\)](#)

^a 老年患者优选的评估和治疗方案, [参见老年肿瘤 NCCN Guidelines](#)。

^b 乳腺 MRI 检查可有助于区分腋窝和/或内乳淋巴结的特征。 [参见乳腺癌 MRI 检查原则 \(BINV-B\)](#)。

^h 对于无相关体征或症状的非转移性 (M0) 乳腺癌, 不推荐行常规系统性检查进行分期。如有可疑转移, [参见 BINV-18](#) 中的检查项目。

^{pp} [参见术前全身治疗原则 \(BINV-M\)](#)。

^{qq} 腋窝淋巴结活检时, 应放置标记夹或纹身标记, 以确保活检阳性的淋巴结在根治性手术时被切除。

^{rr} 如行术前治疗, 对于绝经后的 cN0、可手术的 ER阳性、HER2阴性乳腺癌患者, 可考虑在检查期间行基因检测。(Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173,123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:366-371)。

^{ss} 如已完善 FDG PET/CT 且 PET 和 CT 部分均明确提示骨转移, 则无需行骨扫描或氟化钠 PET/CT。

^{tt} FDG PET/CT 可与诊断性 CT 同时进行, 在标准分期检查结果不明时或可有帮助。标准分期检查联合 FDG PET/CT 可有助于明确未检出的区域淋巴结及/或远处转移。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



可手术的乳腺癌：接受术前全身治疗之前的乳房及腋窝评估

术前全身治疗前，行：

- 在术前全身治疗前应行乳房肿瘤粗针穿刺活检并放置影像学可探测的标记夹或标志物，以明确瘤床边界（若此前未做）
- 腋窝超声或 MRI（若此前未做）
和
- 推荐对可疑的和/或临床阳性的腋窝淋巴结行活检 + 放置标记夹（若此前未做）

→ 基于 HR 和 HER2 状态的
术前全身治疗^{bb,pp}

→ [参见术前全身治疗后的外科治疗和辅助治疗 \(BINV-14\)](#)

bb [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：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

可手术的乳腺癌：

术前全身治疗后的外科治疗和辅助治疗^{uu}

外科治疗

保乳手术加腋窝分期手术^j ([参见 BINV-D](#))

乳房切除术加腋窝分期手术^j ([参见 BINV-D](#))
+ 乳房重建术 (可选)^p

可保乳

不可保乳

辅助治疗

辅助全身治疗^{pp,vv} ([参见 BINV-16](#)) + 肿块切除术后的辅助放疗ⁿ

- cN+ 和 ypN0: 全乳辅助放疗 ± 瘤床推量照射; ^{n,ww} 并强烈推荐考虑全部区域淋巴结照射包括任何存在风险的未切除的腋窝区域
- 所有的 ypN+: 全乳辅助放疗 ± 瘤床推量照射; ^{n,ww} 及全部区域淋巴结照射包括任何存在风险的未切除的腋窝区域
- 所有的 cN0、ypN0: 全乳辅助放疗 ± 瘤床推量照射

辅助全身治疗^{pp,vv} ([参见 BINV-16](#)) + 乳房切除术后的辅助放疗ⁿ

- cN+ 和 ypN0: 强烈推荐考虑胸壁放疗和全部区域淋巴结照射包括任何存在风险的未切除的腋窝区域
- 所有的 ypN+: 胸壁放疗和全部区域淋巴结照射包括任何存在风险的未切除的腋窝区域

或

对于经SLNB或腋窝淋巴结清扫后评估为 cN0、ypN0 的乳腺癌, ^j 在辅助全身治疗^{pp,vv} ([参见 BINV-16](#)) 后可豁免放疗

^j [参见外科腋窝分期 \(BINV-D\)](#)。

^p [参见术后乳房重建原则 \(BINV-H\)](#)。

ⁿ [参见放疗原则 \(BINV-I\)](#)。

^{pp} [参见术前全身治疗原则 \(BINV-M\)](#)。

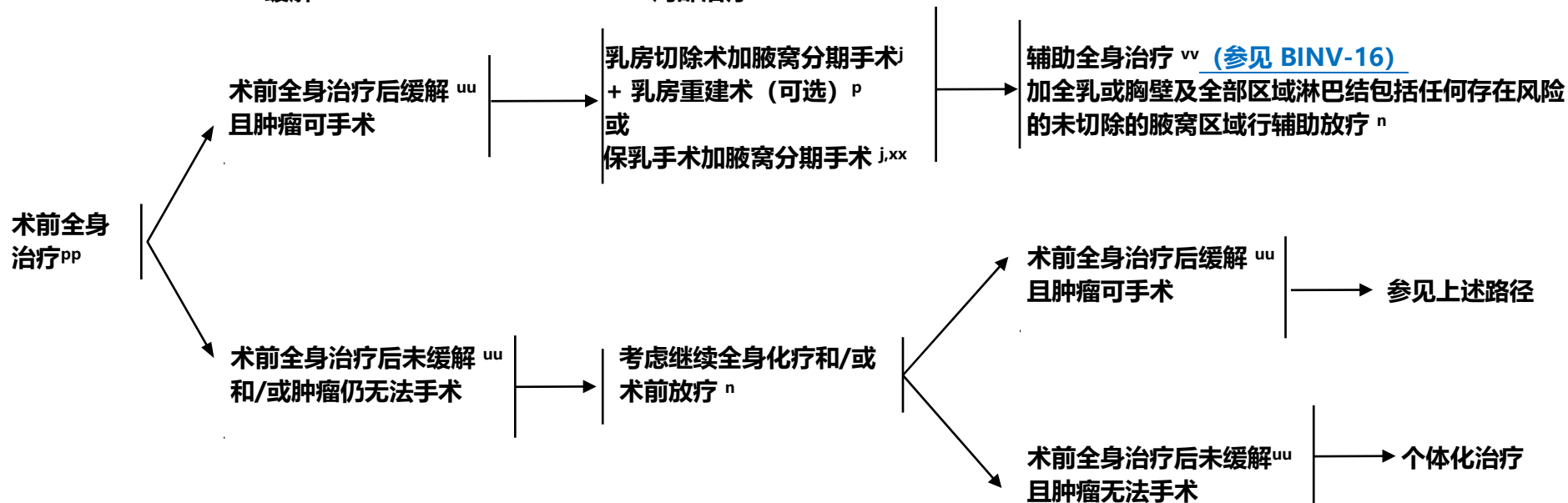
^{uu} 乳房肿块及区域淋巴结对术前全身治疗的反应难以准确评估, 应包括在体格检查和影像学检查 (乳腺X线摄片和/或乳腺超声和/或乳腺 MRI) 中对比肿瘤初始分期时的变化。术前影像学评估方式的选择应由多学科团队决策。

^{vv} 如术前未完成, 则完成预定的化疗方案疗程。

^{ww} 强烈推荐对具有高风险特征的乳腺癌患者 (如: 高组织学分级, 年龄 <50 岁) 考虑推量放疗。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

无法手术或局部晚期乳腺癌（非炎性乳腺癌）：术前全身治疗及后续治疗
缓解^{xx} 局部治疗

^j 参见外科腋窝分期 (BINV-D)。

^p 参见术后乳房重建原则 (BINV-H)。

ⁿ 参见放疗原则 (BINV-I)。

^{PP} 参见术前全身治疗原则 (BINV-M)。

^{uu} 乳房肿块及区域淋巴结对术前全身治疗的反应难以准确评估，应包括在体格检查和影像学检查（乳腺X线摄片和/或乳腺超声和/或乳腺MRI）中对比肿瘤初始分期时的变化。术前影像学评估方式的选择应由多学科团队决策。

^{vv} 如术前未完成，则完成预定的化疗方案疗程。

^{xx} 对于存在皮肤和/或胸壁侵犯（T4 非炎性乳腺癌）的患者若行保乳手术，需在接受术前全身治疗前经多学科团队对其局部复发风险评估后谨慎筛选。除外保乳手术的一般禁忌证（参见 BINV-G），保乳手术的排除标准包括：术前全身治疗前诊断为炎性（T4d）乳腺癌的患者和接受术前辅助治疗后皮肤侵犯未完全缓解的患者。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

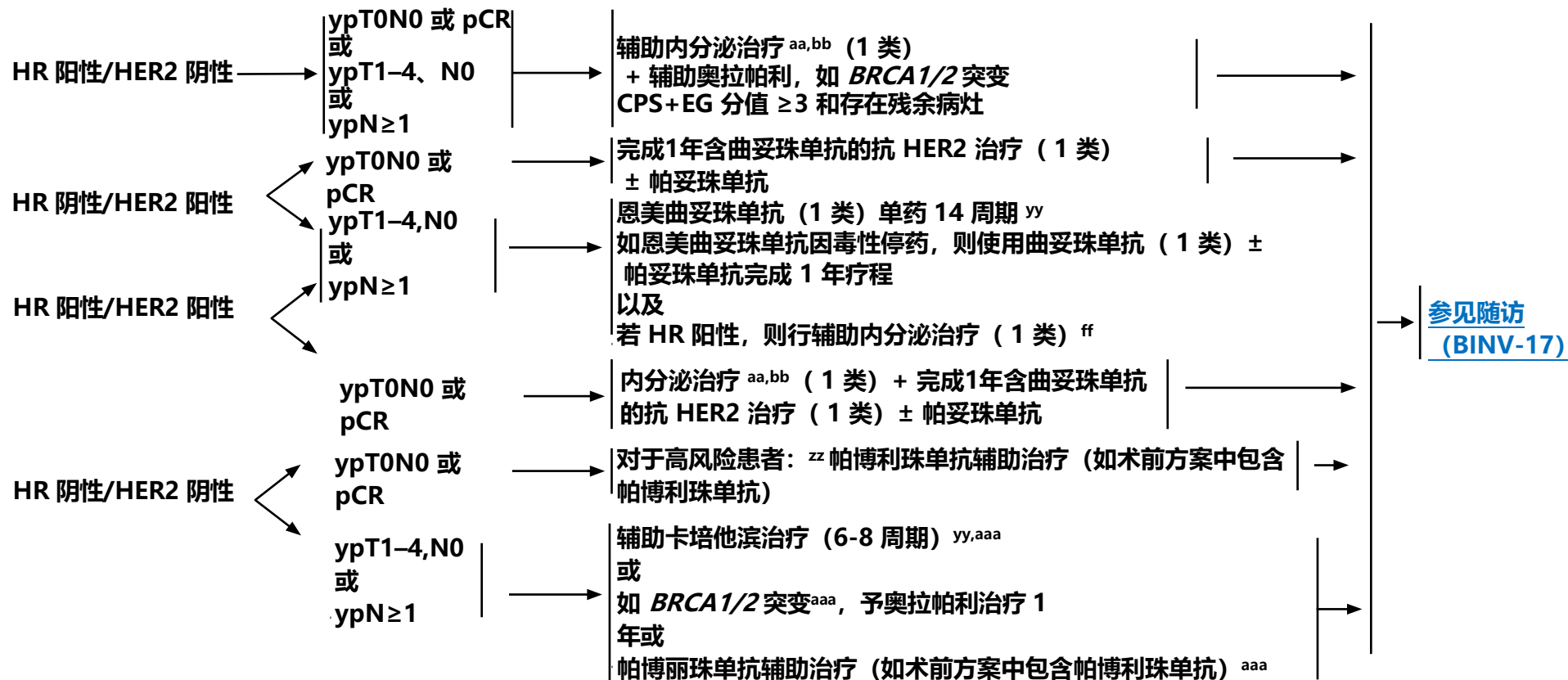
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



术前全身治疗后的辅助治疗^{ee}

术前治疗后的反应/病理分期

辅助全身治疗^{ee}



^{aa} 参见辅助内分泌治疗 (BINV-K)。

^{bb} 参见术前/辅助治疗方案 (BINV-L)。

^{ee} 绝经后 (自然或诱导) 淋巴结阴性或阳性的高危乳腺癌患者可考虑双膦酸盐药物治疗 3-5 年, 以降低远处转移风险。

^{ff} 对于复发风险较高的HR阳性, HER2阳性乳腺癌患者, 考虑在含曲妥珠单抗辅助治疗后延长辅助奈拉替尼治疗。在接受帕妥珠单抗或阿多曲妥珠单抗依酯治疗的患者中, 予延长奈拉替尼相关的获益或毒性尚不清楚。

^{yy} 此推荐不适用于 DCIS 残留病灶 (ypTis)。

^{zz} 高风险标准包括II-III 期 TNBC。帕博利珠单抗辅助治疗应根据个体情况使用 (2A 类)。

^{aaa} 此处缺少后续治疗或指导辅助治疗方案选择的数据。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



监测/随访

检查:

- 5年内根据临床病情每年进行1-4次病史询问及体格检查, 随后每年1次

遗传筛查:

- 定期筛查家族史和基因检测适应证的变化, 如有指证转介基因咨询, [参见遗传/家族性高危评估 NCCN Guidelines : 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)

术后管理:

- 对淋巴水肿的处理进行患者教育、监测和指导, [参见生存 NCCN Guidelines : 淋巴水肿](#)

影像学:

- 每12个月复查乳腺X线摄片^{bbb}
- 不建议对重建乳房行常规影像学检查
- [参见遗传/家族性高危评估 NCCN Guidelines : 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
- 对于接受蒽环类药物治疗的患者, 有关超声心动图的建议[参见生存 NCCN Guidelines](#)

转移灶筛查:

- 无临床体征或症状提示复发时, 不建议行转移灶筛查的实验室或影像学检查

内分泌治疗:

- 评估和鼓励患者坚持内分泌治疗
- 接受他莫昔芬治疗的患者:
 - ▶ 依据年龄进行适合的妇科筛查
 - ▶ 不推荐每年进行常规盆腔超声检查
- 接受芳香化酶抑制剂治疗或治疗后激发卵巢功能衰竭的患者, 应在治疗前及之后定期检查骨密度以监测骨骼健康情况^{ccc}

生活方式:

- 有证据表明, 积极的生活方式、健康饮食、限制酒精摄入、达到并维持理想体重(20-25 BMI) 或为乳腺癌患者带来最优预后

交流:

- 鼓励初级医疗保健人员与临床专家之间相互配合。并且, 建议制定个体化生存治疗计划, 包括可能的长期药物毒性的个体化治疗方针及明确的随访意见。 [参见生存 NCCN Guidelines](#)

预约:

- 需经常鼓励患者随访以提高对后续筛查及治疗的依从性

[参见复发性
乳腺癌
\(BINV-18 \)](#)

^{bbb} 研究表明, 对于接受保乳手术和放疗的乳腺癌患者, 每年复查一次乳房X线摄片是合适的监测频率, 缩短影像学检查间隔并无明确优势。放疗完成后, 患者应等待6至12个月后进行每年一次的乳房X线摄片监测。体格检查或影像学监测提示可疑病灶时, 应缩短乳房X线摄片的复查时间。

^{ccc} 不推荐乳腺癌患者使用雌激素、孕激素或选择性雌激素受体调节剂治疗骨质疏松或骨质流失。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, 使用双膦酸盐(口服/静脉注射)或地舒单抗可维持或提高骨质密度并降低骨折风险。尚未明确两种疗法的最佳持续时间。尚未明确是否应持续用药超过3年。抗骨质疏松治疗用药时长的考虑因素包括骨质密度、治疗效果和持续性骨丢失或骨折的危险因素。已有停用地舒单抗后发生自发性骨折的病例报道。患者在接受双膦酸盐地舒单抗治疗前应预防性进行口腔科检查, 并补充钙剂和维生素D。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**复发 /IV (M1) 期乳腺癌****临床分期****检查^a**IV 期 (M1)
或
复发

- 病史和体检
- 讨论治疗目标, 采取共同决策并记录治疗过程
- CBC
- 生化全套, 包括肝功能和碱性磷酸酶
- 用于全身分期的影像学检查:
 - ▶ 胸部诊断性 CT 平扫±增强扫描
 - ▶ 腹部 ± 盆腔诊断性 CT 平扫加增强扫描或 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 如有疑似 CNS 症状, 则行颅脑 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 如有背痛或脊髓压迫症状, 则行脊柱 MRI 平扫加增强扫描
 - ▶ 骨扫描或氟化钠 PET/CT^{ss} (2B 类)
 - ▶ FDG PET/CT^{tt} (可选)
 - ▶ 对有症状的骨骼和骨扫描发现异常的长骨和负重骨行 X 线检查
- 生物标志物检测:
 - ▶ 乳腺癌首次复发的活检 (如果进展考虑再次活检)
 - ▶ 评估 ER/PR 和 HER2 状态^{d,ddd,eee}
 - ▶ 进行全面的胚系细胞和体系基因检测以确定是否适合其他靶向治疗, [参见复发或 IV 期 \(M1\) 乳腺癌的其他靶向治疗和相关生物标志物检测 \(BINV-R\)](#)
- 如果患者存在遗传性乳腺癌风险^e, 则行遗传咨询
- 心理痛苦评估^g

[参见局部和区域复发的治疗 \(BINV-19\)](#)
以及支持治疗^{fff}

[参见复发性无法切除局部或区域\) 或 IV 期乳腺癌 \(M1\) 的全身治疗 \(BINV-20\)](#)^{ggg} 以及支持治疗^{fff}

^a 关于帮助老年肿瘤患者进行最佳评估和管理的工具, [参见老年肿瘤 NCCN Guidelines](#)。

^d [参见生物标志物检测原则 \(BINV-A\)](#)。

^e 有关风险标准, [参见遗传/家族性高危评估 NCCN Guidelines : 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)

^g [参见心理痛苦管理 NCCN Guidelines](#)。

^{ss} 如果已行 FDG PET/CT 且 PET 和 CT 部分均明确提示骨转移, 则可能无需行骨扫描或氟化钠 PET/CT。

^{tt} FDG PET/CT 可以与诊断性 CT 同时进行。在标准分期检查结果不明确或可疑的情况下, FDG PET/CT 是最有用的检查措施。FDG PET/CT 联合常规分期检查方法, 还可能有助于检出未被怀疑的区域淋巴结病变和 / 或远处转移。

^{ddd} ER 和 / 或 PR 结果存在假阴性可能, 且原发灶与转移灶之间 ER 和 / 或 PR 结果可能不一致。因此, 对于无内脏或无症状内脏转移患者, 可以考虑伴随毒性较低的内分泌治疗, 特别是临床特征预示为 HR 阳性肿瘤 (如无病间隔期长、复发部位局限、疾病发展缓解、年龄较大) 的患者。

^{eee} 在无法安全进行活检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。由于 ER/PR 和 HER2 状态可能随着治疗和转移进展而改变, 当治疗可能发生改变时考虑对新的样本进行重复检测是合理的。

^{fff} [参见姑息治疗 NCCN Guidelines](#) 和 [支持治疗 NCCN Guidelines](#)。

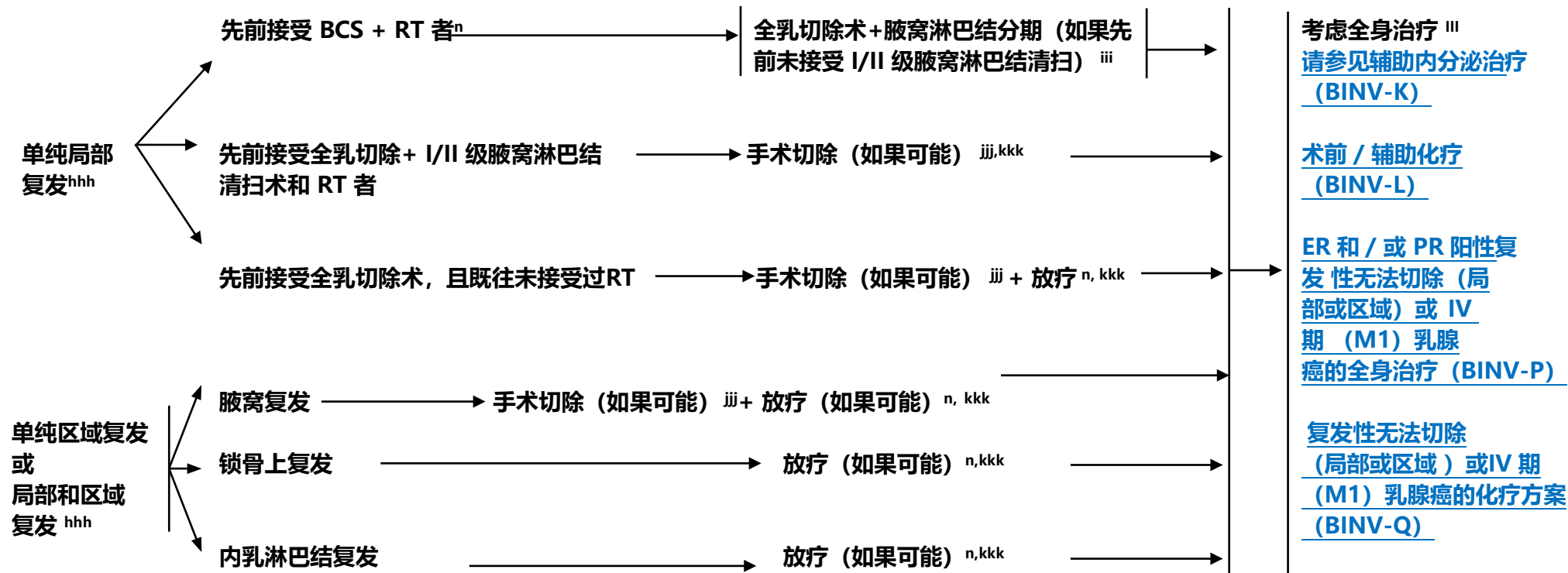
^{ggg} 有关脑转移的治疗, [参见中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



局部和区域复发的治疗



ⁿ 参见放疗原则 (BINV-I)。

^{hhh} 多学科讨论在乳腺癌复发患者的治疗中尤为重要，以考虑所有可能治疗方法以达到最佳治疗结果。

ⁱⁱⁱ 对于既往曾行前哨淋巴结活检 (SNB) 的患者，如果在保乳手术出现乳房局部复发，则可以考虑再次行 SNB，但其准确性尚未经证实。乳房切除术后再次进行 SNB 活检也可以考虑，尽管研究数据还十分有限。

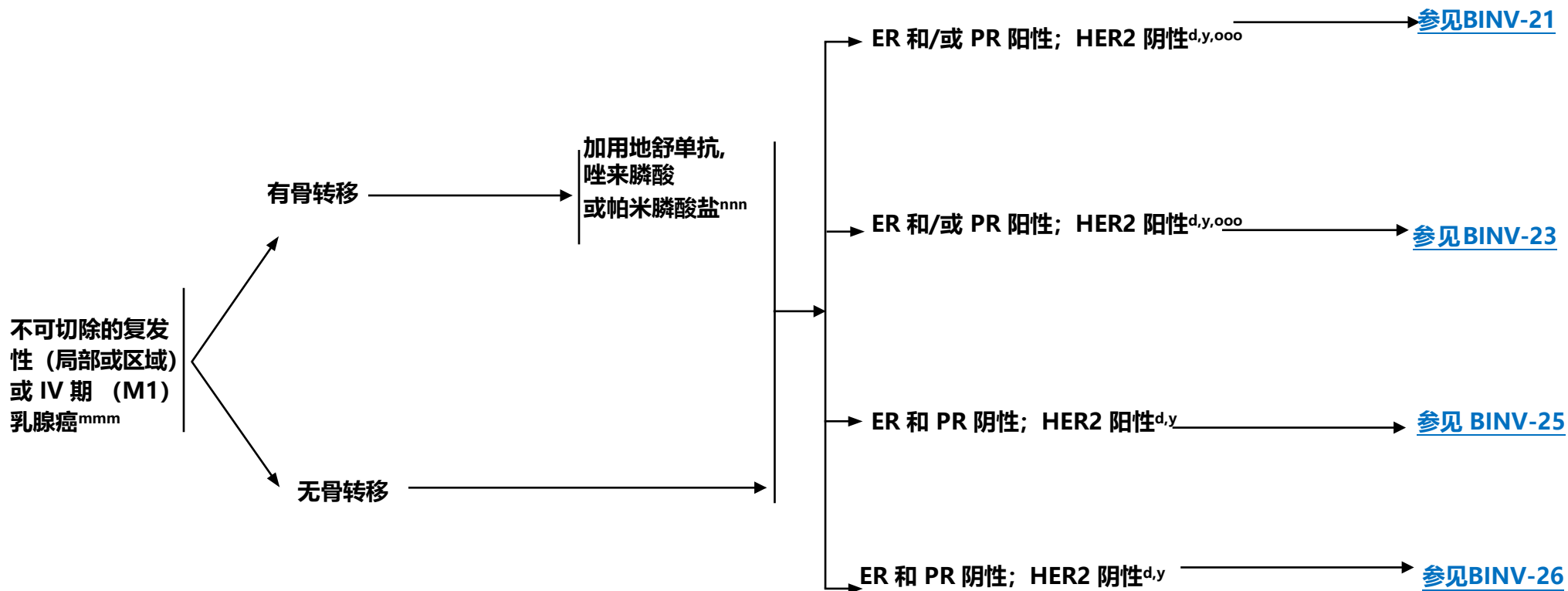
^{jjj} 如果在技术上无法切除，则考虑行全身治疗直到最佳缓解，然后切除 (如果可能)。

^{kkk} 采用放疗治疗局部复发时，必须考虑该部位既往接受的所有照射，以及既往和计划照射总量造成远期正常组织毒性的风险等因素。

ⁱⁱⁱ 参见讨论了解其他信息。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**不可切除（局部或区域）的复发性或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，应将内分泌治疗和其他辅助治疗的风险和获益的个体化纳入整体治疗路径的决策中。[参见生物标志物检测原则（BINV-A）](#)。

^{mmm} 乳腺肿瘤原发灶的常规手术切除一般不适用于初治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。

ⁿⁿⁿ 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舒单抗、唑来磷酸或帕米膦酸盐（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。唑来磷酸的最佳给药方案为每 12 周给药一次。

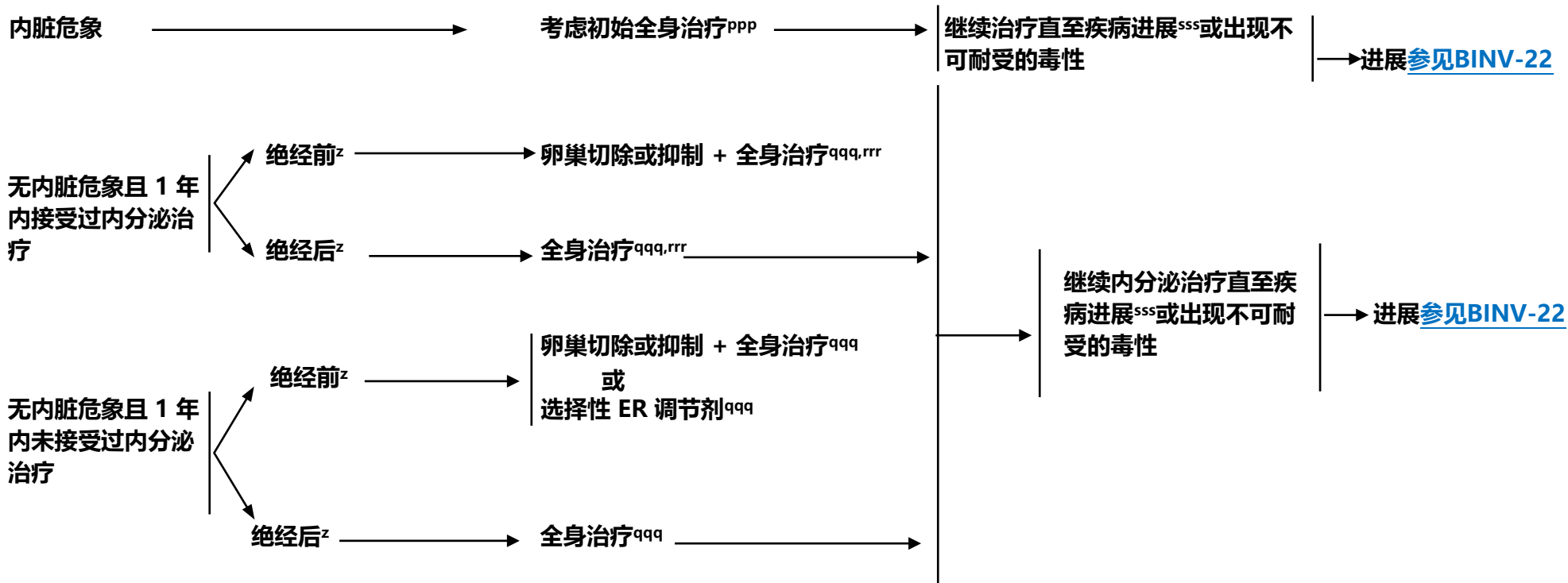
^{ooo} 建议对接受芳香化酶抑制剂治疗且有骨质疏松风险的患者（例如，年龄 > 65 岁、家族史、长期服用类固醇）进行基线骨密度评估。

注：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



不可切除（局部或区域）的复发性或 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）。

^z 参见绝经定义（BINV-O）。

^{ppp} 复发性无法切除（局部或区域）或 IV 期（M1）乳腺癌的化疗方案（BINV-Q）

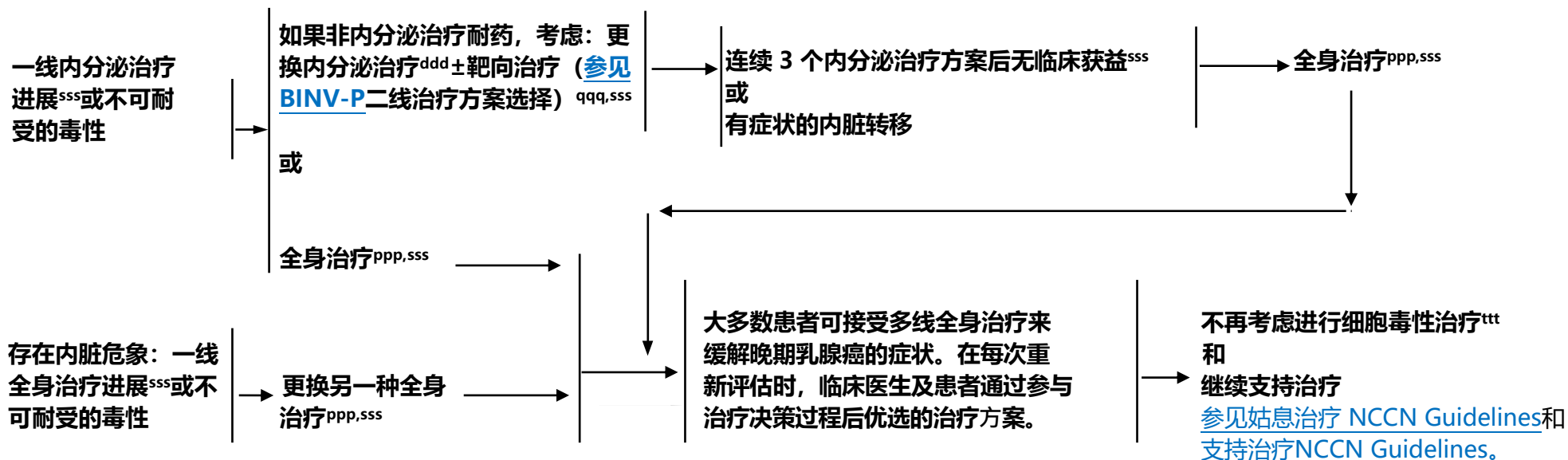
^{qqq} 参见 ER 和/或 PR 阳性（局部或区域）复发不可切除或 IV 期（M1）乳腺癌的全身治疗（BINV-P）。

^{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：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

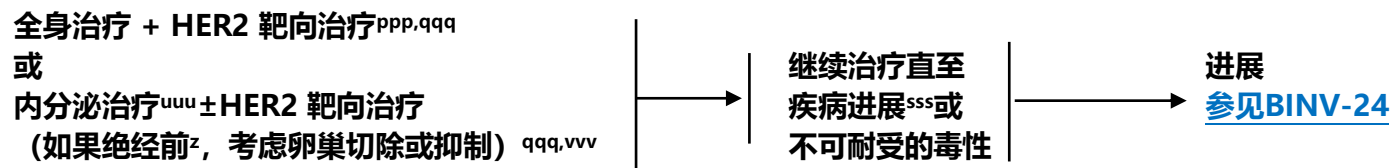
**不可切除（局部或区域）的复发性或 IV 期（M1）乳腺癌的全身治疗：ER 和/或 PR 阳性；HER2 阴性^{d,q}**^d 参见生物标志物检测原则（[BINV-A](#)）。^q 参见男性（原发性别为男）乳腺癌的特别注意事项（[BINV-J](#)）。^{ddd} ER 和/或 PR 存在假阴性的结果，且原发灶和转移灶之间的 ER 和/或 PR 结果可能不一致。因此，对于非内脏转移或无症状的内脏转移患者，尤其临床特征是预示为 HR 阳性乳腺癌患者（例如，无病间期长、复发部位局限、疾病发展缓慢、年龄较大），可以考虑采用毒性低的内分泌治疗。^{ppp} 参见（[局部或区域](#)）复发不可切除或 IV 期（M1）乳腺癌的全身治疗（[BINV-Q](#)）。^{qqq} 参见 ER 和/或 PR 阳性（局部或区域）复发性不可切除或 IV 期（M1）疾病的全身治疗（[BINV-P](#)）。^{sss} 参见[远处转移乳腺癌的监测原则（BINV-S）](#)。^{ttt} 对于体能状态差的患者，化疗的潜在副作用可能超过临床获益。此时应该考虑患者的治疗意愿或偏好。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



不可切除（局部或区域）的复发性或 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)。

^z 参见绝经定义 (BINV-O)。

^{ppp} 参见 (局部或区域) 复发不可切除或 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)。

^{uuu} 如果既往 1 年内接受过内分泌治疗, 考虑其他内分泌治疗。

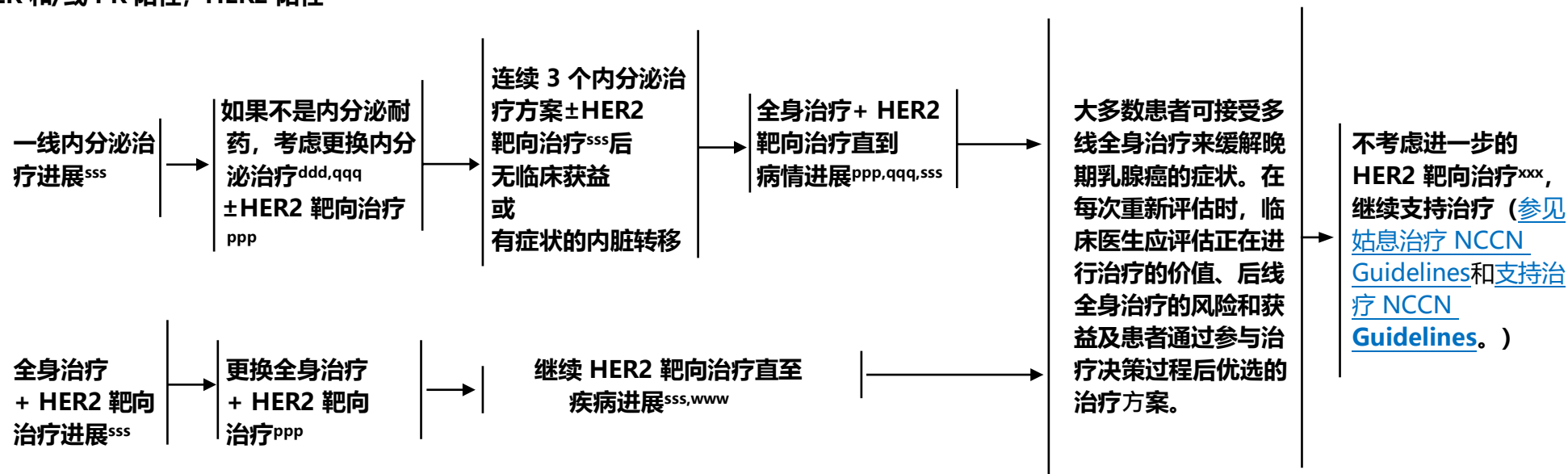
^{vvv} 对于绝经前患者, 他莫昔芬单药 (无卵巢切除/抑制) + HER2 靶向治疗也是一种选择。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



不可切除（局部或区域）的复发性或 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)。^{ddd} 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 (局部或区域) 复发不可切除或 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)。^{www} 转移性乳腺癌一线 HER2 靶向治疗联合化疗进展后应继续 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。^{xxx} 对于体能状态差的患者, 化疗的潜在副作用可能超过临床获益。此时应该考虑患者的治疗意愿或偏好。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



不可切除（局部或区域）的复发性或 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（局部或区域）复发不可切除或 IV 期（M1）乳腺癌的全身治疗（BINV-Q）。

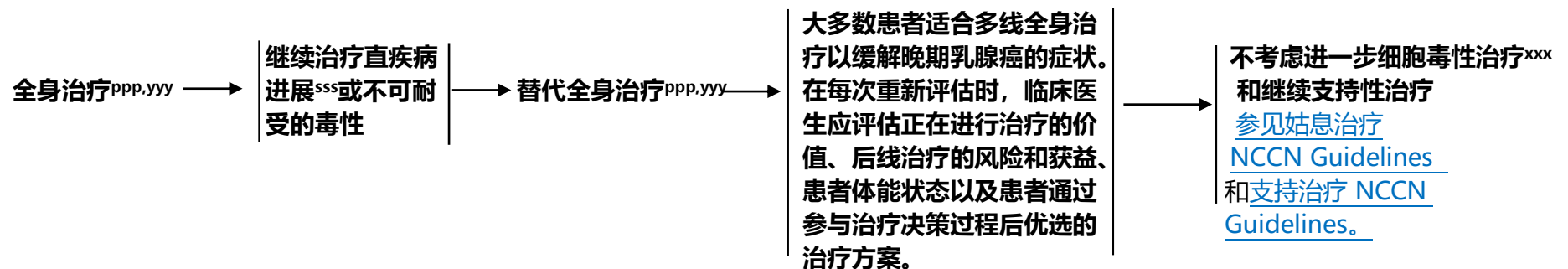
^{SSS} 参见远处转移乳腺癌的监测原则（BINV-S）。

^{WWW} 对于一线 HER2 靶向治疗后出现疾病进展的转移性乳腺癌患者，继续予以 HER2 靶向治疗。对于疾病得到长期控制的患者，曲妥珠单抗的最佳给药持续时间尚不明确。

^{XXX} 对于体能状态差的患者，额外 HER2 靶向治疗的潜在副作用可能超过任何临床获益。必须将患者的意愿考虑在内。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**不可切除（局部或区域）的复发性或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（局部或区域）复发不可切除或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} 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。必须将患者的意愿考虑在内。

^{YYY} [参见复发性不可切除（局部或区域）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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

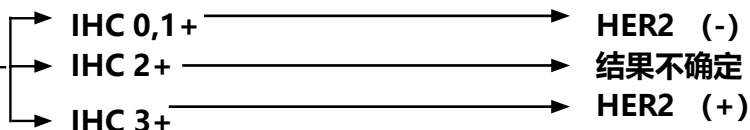
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

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的原发性乳腺癌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、纯小管状或纯筛状癌，HER2 检测结果呈阳性，则应考虑重复HER2检测或对HER2检测进行会诊讨论来重新审查病理结果。^a
- 如果在初始活检样本的 HER2 检测结果为阴性时，而初始样本不理想（例如微小浸润性癌、冷缺血时间或固定欠佳）、可能存在检测错误、或其他样本含有与活检标本形态学不同的更高级别癌，则考虑对随后的手术样本或其他额外样本进行重新检测，以排除高级别癌的异质性或有助于临床决策。^a

使用经验证的 IHC
进行 HER2 检测

b,c



必须使用 ISH (如果是同一样本) 再次检测, 或使用 IHC 或双探针 ISH 进行新的检测 (如果可获得新样本)

使用经验证的双探针
ISH^d 行 HER2 检测

b,c

HER2-阴性:

- (第 5 组: HER2/CEP17 比值 <2.0 且 HER2 平均拷贝数 <4.0 个信号 / 细胞)

HER2-阴性^e (由 IHC 和 ISH 结果一起确定):

- (第 2 组) HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且 HER2 平均拷贝数 <4.0 个信号 / 细胞, 同时 IHC 0- 1+ 或 2+
- (第 3 组) HER2/CEP17 比值 <2.0 且 HER2 平均拷贝数 ≥ 6.0 个信号 / 细胞, 同时 IHC 0- 1+
- (第 4 组) HER2/CEP17 比值 <2.0 且 HER2 平均拷贝数 ≥ 4.0 且 <6.0 个信号 / 细胞, 同时 IHC 0- 1+ 或 2+

HER2-阳性^e (由 IHC 和 ISH 结果一起确定):

- (第 2 组) HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且 HER2 平均拷贝数 <4.0 个信号 / 细胞, 同时 IHC 3+
- (第 2 组) HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且 HER2 平均拷贝数 <4.0 个信号 / 细胞, 同时 IHC 3+
- (第 4 组) HER2/CEP17 比值 <2.0 且 HER2 平均拷贝数 ≥ 4.0 且 <6.0 个信号 / 细胞, 同时 IHC 3+

HER2-阳性:

- (第 1 组: HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且 HER2 平均拷贝数 ≥ 4.0 个信号 / 细胞)

^c 曲妥珠单抗辅助试验的证据表明, ISH 或 IHC 进行 HER2 检测在预测 HER2 靶向治疗的临床获益方面作用相似。

^d 单探针 ISH 检测不是首选推荐, 但如果使用该方法检测, 对于 HER2 平均拷贝数 ≥ 4.0 个信号 / 细胞且 <6.0 个信号 / 细胞的病例, 应基于同步 IHC 的最终结果, 如果 IHC 结果为 2+, 则应进一步行双探针 ISH 检测。

^e 对于 ISH 第 2-4 组, 最终 ISH 结果基于同步进行 IHC 审查, 如果 IHC 结果为 2+ (根据 2018 年 CAP/ASCO 更新建议), 则由第二位审查者对 ISH 检测进行重新评估。对于这些 ISH 组中最终报告为阴性结果者, 建议提供附加的报告注释。

^a NCCN 支持遵循 ASCO/CAP HER2 检测指南。“HER2 检测原则”经许可改编自 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.

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

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



生物标志物检测原则

HR 检测

- 所有新诊断的原发性乳腺癌或新发转移性乳腺癌，都应使用最新 ASCO/CAP HR 检测指南中概述的方法，通过 IHC 法进行 HR（ER 和 PR）检测。^f DCIS 应行检测 ER（无需 PR 检测）。
- 应使用 ER 检测以确定患者是否适合内分泌治疗。
 - ER 表达阳性的细胞占 1%–100% 的癌被视为 ER 阳性。认为 ER 阳性患者适合接受内分泌治疗（适用于 DCIS 和浸润性癌）。
 - ER 阳性率在 1%–10% 之间的浸润性癌被视为 ER 弱阳性。关于内分泌治疗对该组患者的获益数据有限，但其提示内分泌治疗可能获益，因此认为这些患者适合接受内分泌治疗（如上所述）。然而，需要注意这组患者的异质性，以及 ER 弱阳性癌的生物行为可能与 ER 阴性癌更为相似。在做出其它辅助治疗和总体治疗路径的决策中应考虑到这一点。
 - 染色 <1% 的癌被视为 ER 阴性。尚未显示 ER 阴性癌症患者可因内分泌治疗获益。
- 实验室应具有标准操作程序，以最大程度提高 ER 染色 <10% 或染色强度较弱（避免假阴性）病例检测结果的准确性和可重复性。对于这类结果的病例，应报告对照的状态。
- 对于浸润性癌，通过 IHC 法检测 PR 有助于对癌症进行预后分类，并可作为 ER 结果可能为假阴性的一个对照。ER 阴性、PR 阳性癌症患者可以考虑进行内分泌治疗，但需要注意该组的数据有限。总体解释原则相同：PR 应视为阳性（如果 1%–100% 的细胞存在核染色）或阴性（如果 <1% 或 0% 的细胞存在核染色）。
- 病理科医生在解释任何 ER 结果时，应包括评估与每个病例的组织学结果是否一致。出现不寻常结果时，临床医生应当注意并与病理科医生协作尝试解决（如再次检测或会诊）或解释非典型的报告结果。见下表。

ER IHC 评分 / 解释摘要

结果（通过经验证的 IHC 检测 ER）		解释 / 报告为：
核染色 0%–<1%		ER 阴性
核染色 1%–100%	核染色 1%–10%	ER 低度阳性（推荐评论）
	核染色 >10%	ER 阳性

ER 与组织学的相关性：很不寻常的结果

很不寻常的 ER 阴性结果	很不寻常的 ER 阳性结果
非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唾液腺样癌
纯管状、筛状或粘液性癌	分泌性癌
包囊性乳头状癌和实体乳头状癌	伴有大汗腺分化癌

^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;38:1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



乳腺专用 MRI 检查原则

乳腺癌高危患者接受 MRI 筛查的指征[参见乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines](#)

人员、设施和设备

- 乳腺 MRI 检查应使用静脉对比剂增强扫描，专业乳腺影像学团队实施并解释，该团队应与多学科治疗小组合作。
- 乳腺 MRI 检查需要使用乳腺专用线圈，由熟悉阅片最佳时序和其它技术细节的乳腺放射影像医生进行。影像中心应该有能力和进行 MRI 引导下的穿刺取样和 / 或对 MRI 检查发现的结果进行影像引导定位。

临床适应症和应用

- 可用于分期评估，以确定同侧乳腺癌范围、是否存在多灶或多中心性癌，或在初诊时筛查对侧是否存在乳腺癌（2B 类）。尚无高水平数据证明使用 MRI 有助于局部治疗的决策以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估，以确定肿瘤的范围、对治疗的反应以及是否可行保乳治疗。
- 对于乳房 X 线摄片、超声或体检中难以确定（或无法充分确定）的腋窝淋巴结转移（cT0、cN+）、佩吉特氏病或浸润性小叶癌患者，可能有助于确定其他临床隐匿性疾病。
- 乳腺 MRI 检查常有假阳性结果。手术决策不应仅基于 MRI 表现。建议对乳腺 MRI 发现的可疑区域进一步行组织取样。
- 对于先前诊断为乳腺癌患者的随访筛查，MRI 的价值尚不明确。一般仅考虑用于主要基于家族史模型推算、在其一生中患第二原发乳腺癌的风险 >20% 的人群，例如存在乳腺癌遗传易感风险的人群。

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：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-B



生育能力和节育

[参见青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#)

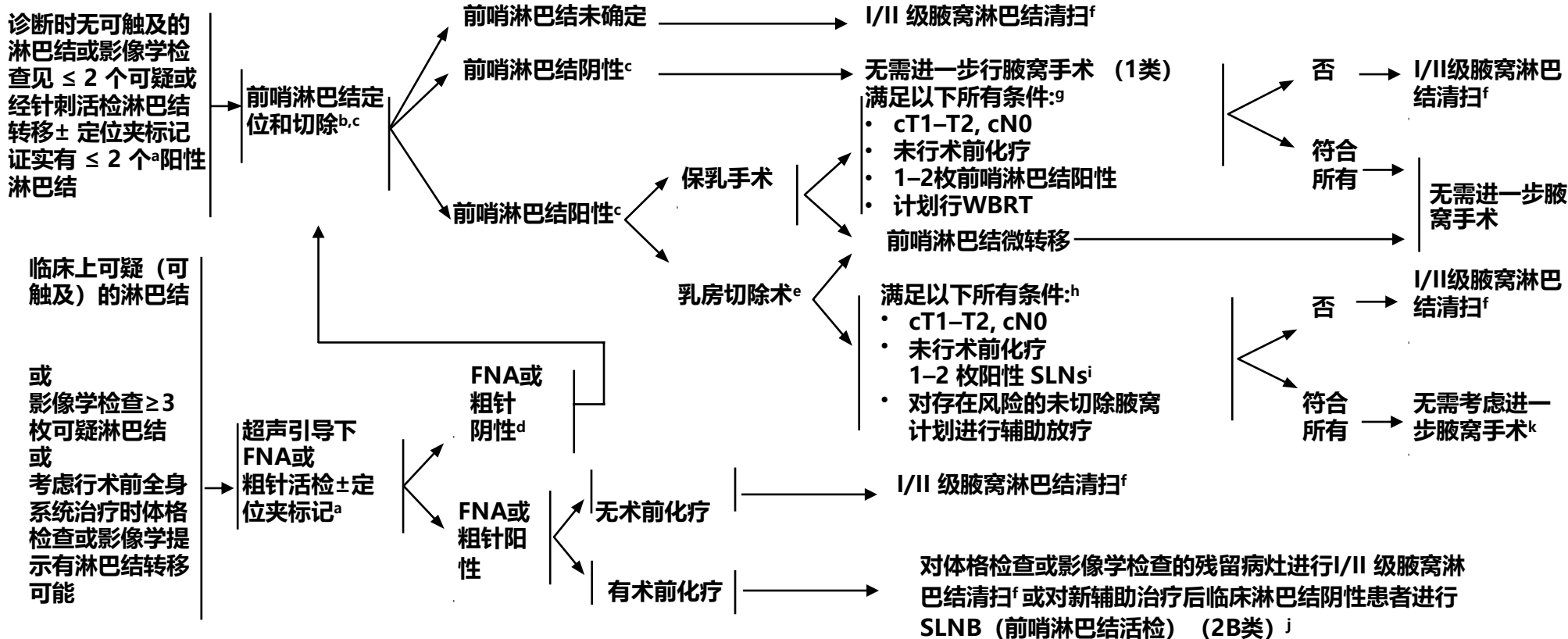
- 应告知所有绝经前患者化疗对生育的潜在影响，并询问其将来是否有生育意向。在化疗和 / 或内分泌治疗之前，应将未来可能有生育意向的患者转介生育专科医生，以根据患者的具体情况、疾病分期和生物学（决定治疗的紧迫性、类型和顺序）讨论选择方案。讨论的内容还包括保留生育能力的时机和持续时间、卵母细胞和胚胎冷冻保存以及其它不断发展的技术的选项、乳腺癌治疗后成功怀孕的可能性。
- 尽管化疗过程中或化疗后经常出现停经，但是大多数年龄小于 35 岁的患者在完成辅助化疗后 2 年内恢复月经。
- 月经状况和生育能力并非总是相互关联。月经不规律，尤其是服用他莫昔芬者，不一定代表没有生育能力。相反，月经正常并不代表一定具备生育能力。有关化疗后生育能力的的数据十分有限。
- 患者在接受放疗、化疗、内分泌治疗期间，或在接受曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗期间或治疗完成后 6 个月内应避免怀孕。
- 尽管数据有限，但无论患者肿瘤的 HR 状态如何，均不推荐使用基于激素的方法进行避孕。
- 可供选择的节育方法包括使用宫内节育器 (IUD)、屏障法、或对于将来无意怀孕者，行输卵管结扎或其伴侣行输精管结扎术。
- 随机试验表明，对于绝经前乳腺癌患者（无论HR状态如何），辅助化疗期间给予 GnRH 激动剂来进行卵巢功能抑制，可保留卵巢功能，降低化疗诱发闭经的可能性。
- 有关 GnRH 激动剂治疗对 ER 阳性乳腺癌患者生育能力保护的历史经验较少，报告结果互相矛盾。
- 乳腺癌保乳治疗后进行哺乳并非禁忌，但是剩余乳房分泌的乳汁质和量可能不足，或可能缺乏某些所需的营养成分。不建议在化疗和内分泌治疗期间或曲妥珠单抗或帕妥珠单抗治疗完成后 6 个月内哺乳。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-C

外科腋窝分期



^a 如果在活检时用夹子夹住了一个阳性淋巴结, 在手术时应尽一切努力切除夹住的淋巴结。

^b 前哨淋巴结定位注射可以在肿瘤周围、乳晕下、或皮下。

^c 可通过淋巴结多层切片苏木精和曙红 (H&E) 染色确定前哨淋巴结是否受累。细胞角蛋白免疫组化 (IHC) 可用于 H&E 模棱两可的病例。在临床决策时, 不推荐常规应用细胞角蛋白 IHC 染色确定淋巴结是否受累。

^d 如果化疗前腋窝临床阴性而化疗后前哨淋巴结阳性, 则考虑进行腋窝淋巴结清扫或进行多学科肿瘤团队讨论是否适合行腋窝放疗而不进一步手术。

^e 关于乳房切除术患者的资料有限

^f 参见腋窝淋巴结分期 (BINV-E)。

^g ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918 -926。

^h EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.

ⁱ ≥3阳性SLNs的数据有限。

^j 对于术前全身治疗之前显示为 N+ 的患者, 接受术前全身治疗后 SLNB 假阴性率 >10%。使用双示踪剂标记活检淋巴结以记录其切除情况, 以及切除 ≥ 3 个前哨淋巴结 (靶向腋窝淋巴结清扫术), 可改善假阴性率。(Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34 (10) :1072- 1078.)

^k 乳房切除的情况下, 最初是cN0但SLNB阳性未行腋清的患者, 放疗时应覆盖未手术的腋窝区域 ± RNI

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-D



腋窝淋巴分期

如果患者适合行 SLNB，则应行 SLNB，这是腋窝淋巴结分期的首选方法 ([参见 BINV-D](#))。

在缺乏确切数据证实生存率较高的情况下，对于肿瘤预后特别良好的患者、选择辅助全身治疗和 / 或放疗可能不受影响的患者、老年患者、或存在严重合并症的患者，实施腋窝分期是可选项。

仅在 II 级和 / 或 III 级腋窝淋巴结存在肉眼可见转移的病例，才考虑施行范围达胸廓入口的 III 级腋窝淋巴结清扫。

若 II 级腋窝淋巴结不存在肉眼可见病变，则淋巴结清扫应包括从背阔肌外缘到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因淋巴系统受损所致的潜在副作用。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，考虑在基线时行治疗前双臂测量。[请参见生存 NCCN Guidelines: 淋巴水肿 \(SLYMPH-1\)](#)。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-E



对浸润性癌和 DCIS 进行保乳手术后的切缘状况建议

- 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：
 - ▶ 手术标本定方位
 - ▶ 肉眼和切缘镜下状态的描述
 - ▶ 报告肿瘤与切缘最近的距离、方位及肿瘤类型（浸润性癌或 DCIS）。
- 对于乳房 X 线摄片发现有微钙化的 DCIS，应通过切缘分析和标本影像学检查证实完全切除。如不确定，可考虑切除后行乳房 X 线摄片检查。
- 关于保乳术后阴性切缘，NCCN 专家组接受 2014 年 SSO/ASTRO 切缘指南¹ 中 I/II 期浸润性癌的定义，以及 2016 年 SSO/ASTRO/ASCO 指南中对 DCIS 的定义。² 对于 BCS 后的 I 期或 II 期浸润性乳腺癌患者，阳性切缘定义为“肿瘤墨染”（任何浸润癌或 DCIS 细胞有墨迹染色）。这些患者通常需进一步手术，或再次切除以达到切缘阴性，或行全乳切除术。如果再次切除在技术上可做到 BCS 并达到“肿瘤无墨染”，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 期浸润性乳腺癌患者适合接受 BCS。对于这些患者，将按类似定义对切缘状态进行评估。

导管原位癌（DCIS）

- 对于接受 BCS 和 WBRT 治疗的纯 DCIS 患者，所有切缘边距至少达 2 mm 的定量描述与同侧乳腺肿瘤复发（IBTR，与边距过窄有关）的风险降低相关，而并无证据支持常规获得大于 2 mm 切缘可以进一步改善预后。当切缘附近仅有微小或局灶 DCIS 浸润时，应利用临床判断来权衡个体患者再次切除的风险和复发的风险。
- 对于接受单纯切除术（未接受 WBRT）治疗的 DCIS 患者，无论切缘宽度如何，IBTR 的发生率均远远高于切除联合 WBRT 的患者，即使是预定义为低风险的患者。尽管接受单纯切除治疗的最佳切缘宽度尚不清楚，但其至少应为 2 mm，一些证据表明，切缘宽度大于 2 mm 可改善 IBTR 发生率。
- 导管原位癌伴微浸润（DCIS-M）定义为浸润性病灶大小 ≤ 1 mm；考虑最佳切缘宽度时，应参照 DCIS 切缘的定义（>2 mm）。鉴于 DCIS-M 主要是由 DCIS 组成，该病灶的全身治疗更接近参照 DCIS 的治疗模式，而非浸润性癌。

续

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

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 BCS With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



对浸润性癌和 DCIS 进行保乳手术后的切缘状况建议

浸润性乳腺癌

- 对于具有 DCIS 成分的浸润性乳腺癌，无论 DCIS 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。这种情况下，无论对 DCIS 还是浸润性癌细胞，均建议使用“肿瘤无墨染”，主要是因为这些病灶的自然病史、治疗和转归与浸润性癌症（而非 DCIS）更相似。对于特别具有挑战性的病例，临床判断和与病人的讨论应在常规再次切除之前进行。
- 这些切缘建议不能直接用于接受 APBI 的患者，¹关于这部分患者局部复发的数据更有限。此外，应在逐个研究个案的基础进行个体化临床判断，进行术后乳房 X 线摄片以确定残留钙化和临床病理因素（如切缘附近病灶的定量范围、是否存在广泛导管内成分（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 风险可能增加、并因此可能通过选择再切除获益的患者。
- 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可考虑对瘤床进行较高剂量推量照射，因为通常对复发风险较高的患者，建议对瘤床进行推量照射。参见 BINV-I。

	肿瘤无墨染	2mm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	
手术切缘处的纯 LCIS*			X
手术边缘处的非典型性病变			X

* 对于多形性 LCIS，切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 BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

³ EIC is defined as an infiltrating ductal cancer where >25% of the tumor volume is DCIS and DCIS extends beyond the invasive cancer into surrounding normal breast parenchyma.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-F

2/2



保乳治疗后接受放疗的特别注意事项

保乳治疗放疗的禁忌证包括：

绝对禁忌证

- 妊娠期间放疗
- 弥漫性可疑或可能恶性的微钙化
- 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的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

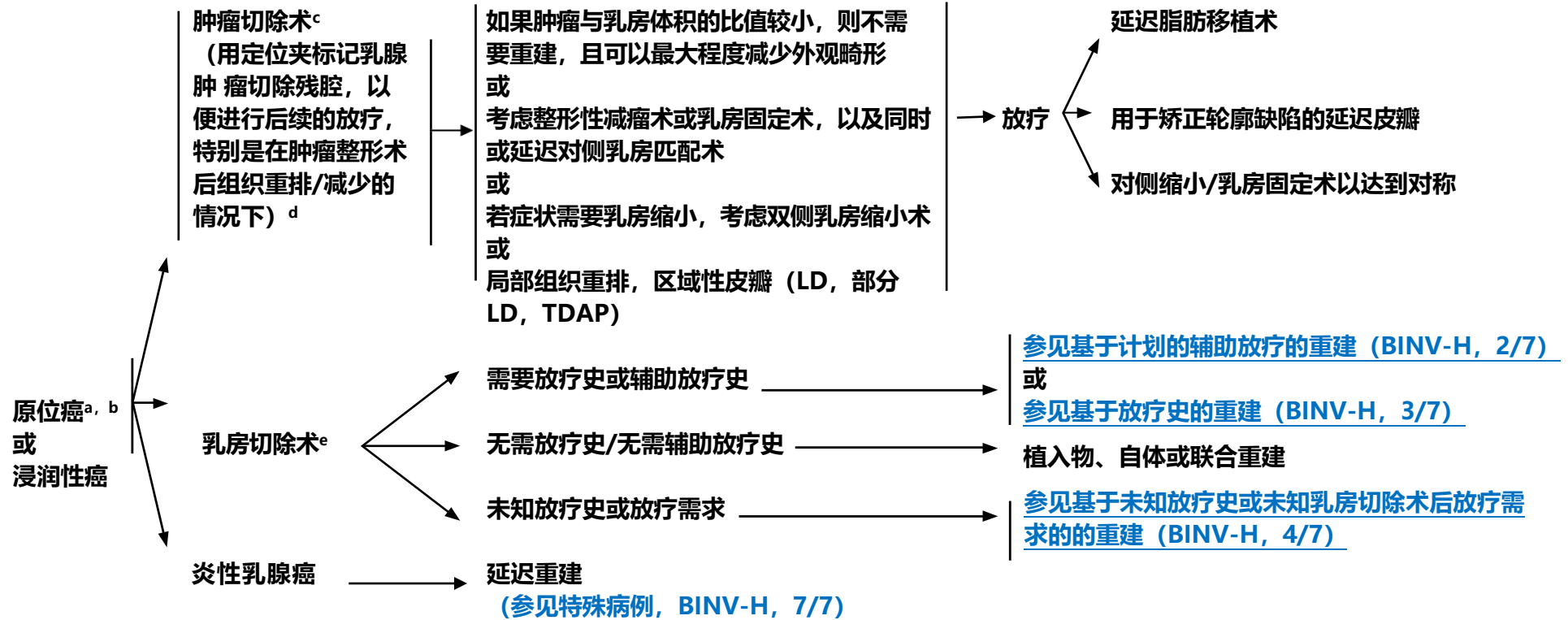
- 既往接受过胸壁或乳腺放疗；必须知晓处方剂量和体积
- 累及皮肤的活动性结缔组织病（尤其是硬皮病和狼疮）
- 病理切缘持续阳性^a
- 已知或疑似有乳腺癌遗传倾向的患者：
 - ▶ 保乳治疗可能带来较高的同侧乳腺癌复发或对侧乳腺癌发生的风险
 - ▶ 可考虑行预防性双侧乳腺切除以降低风险（[参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)）
 - ▶ 已知或疑似有李-佛美尼综合征（2B 类）

^a 参见[浸润性乳腺癌和DCIS进行保乳手术后的切缘状况建议（BINV-F）](#)。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

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瘤腔定位加量是必要的。(Shah C, et al. Ann Surg Oncol 2018;25:2509-2511.)

^d 如果术前切缘状态不明确 (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。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

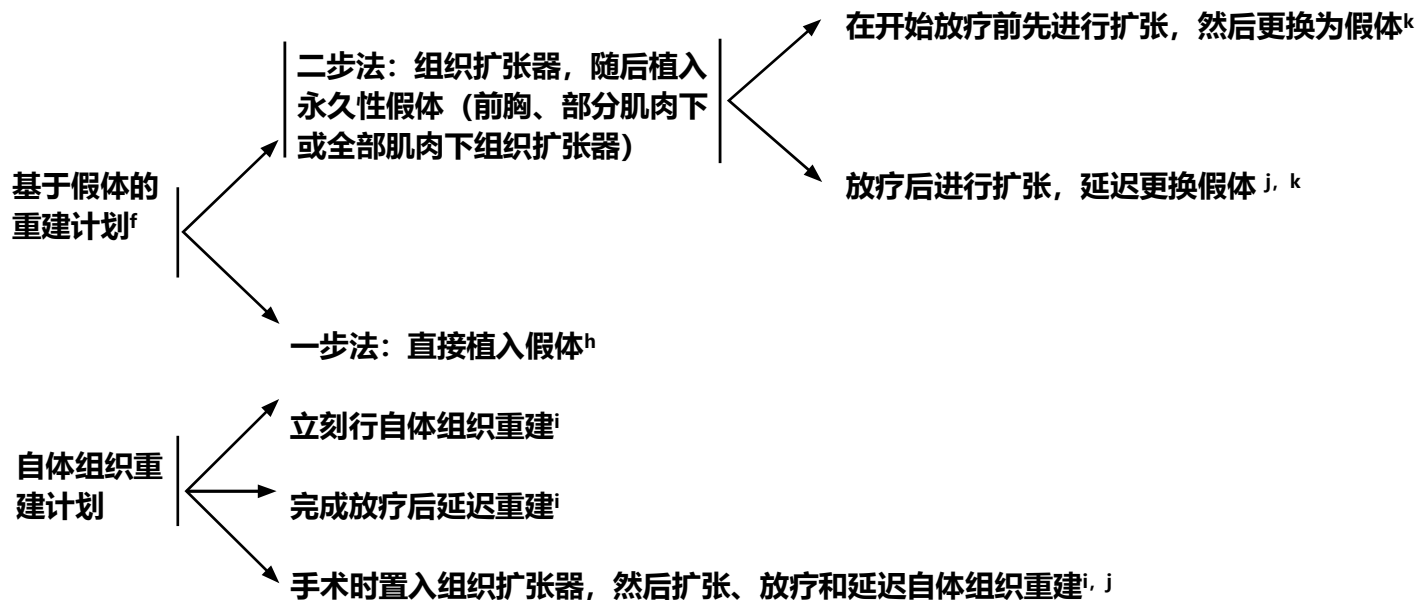
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-H

1/7



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、患者对术后尺寸的预期、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证（例如，吸烟、肥胖）来决定采用一步法还是二步法。可能会出现愈合问题，并延迟放疗开始的时机。

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 由于可能需要进行对侧扩张，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）。

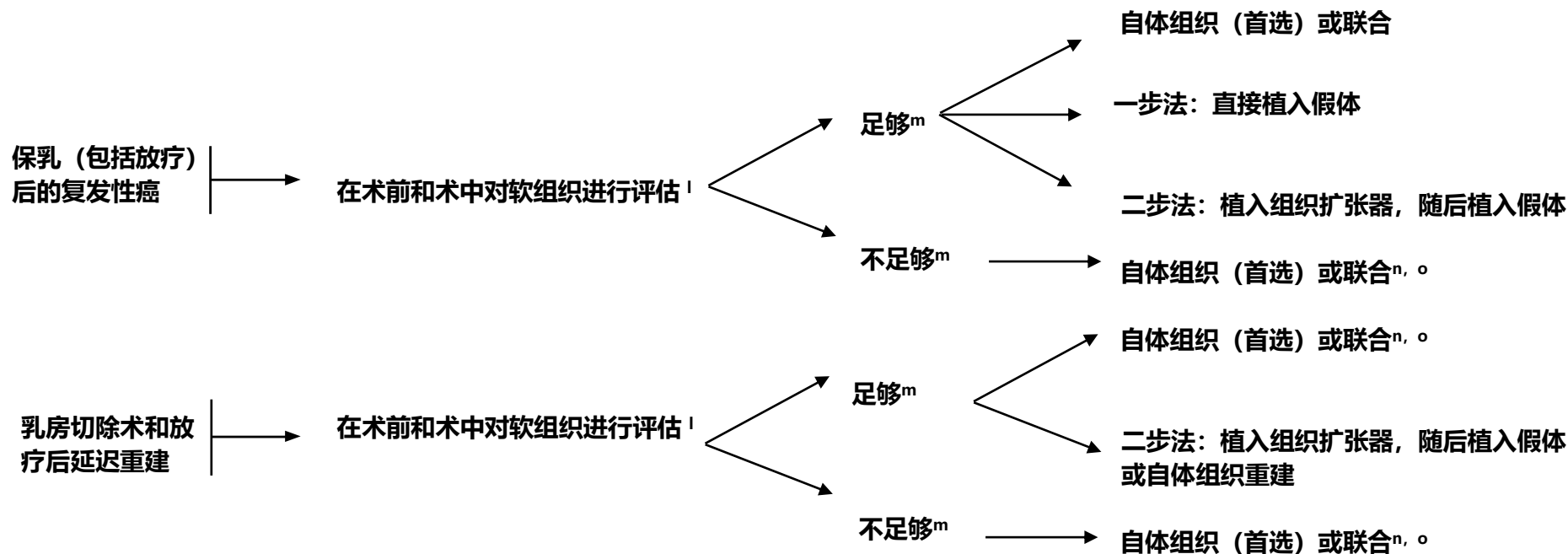
^k 组织扩张器与假体更换的时间应安排好，以避免辅助放疗出现任何延迟。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

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)。

^l 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包膜挛缩、美学畸形、错位、假体外露、感染和重建失败的风险。

ⁿ 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, 软组织量仍然受限。因此, 如果永久性假体无法植入背阔肌皮瓣下, 可能需要进行背阔肌皮瓣+组织扩张器植入。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

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, 假体发生包膜挛缩、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、患者对术后尺寸的预期、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证 (例如, 吸烟、肥胖) 来决定采用一步法还是二步法。可能会出现愈合问题, 并延迟放疗开始的时机。

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 由于可能需要进行对侧扩张, 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)。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



术后乳房重建原则

乳房重建的一般原则

- 对于任何接受乳腺癌手术治疗的女性，乳房重建是一种可能的选择。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，乳房重建不应干扰乳腺癌的适当手术方式或适当手术治疗范围。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 or 可操作性不应造成肿瘤手术的延迟或放弃。
- 部分患者可能选择在乳房切除术后不进行重建。应向所有患者提供单独接受乳房切除术联合手术优化闭合的选择，作为重建选择综合讨论的一部分。在这种情况下达到最佳结果可能需要在初次乳房切除术之外进行额外的手术。影响重建选择的患者因素 [\(参见BINV-H \(6/7\)\)](#)。
- 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皮瓣假体或自体皮瓣。应告知具有这些风险因素的患者乳房重建后并发症增加的风险，包括供区并发症/腹壁疝和腹壁膨出、延迟愈合、乳房切除术后皮瓣坏死、皮瓣移植失败 (肥胖) 和假体植入失败 (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的选择。有多种技术可用于乳头重建。3D 纹身可作为 NAC 重建的一种选择。
- 此外，如患者对完成乳腺癌治疗后的美学效果不满意，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、自体组织或假体联合自体组织进行。
- 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再整形手术。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。重建前应告知患者需要进行再整形手术的可能。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



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、供区并发症和美学效果的因素。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。
- 患者期望
 - ▶ 在提供给患者各种选择后，患者可能对其中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项危险因素。
 - ▶ 应对患者进行个人或家族易栓症筛查。易栓症可能导致显微外科重建失败或血栓栓塞事件。
- 吸烟
 - ▶ 吸烟与伤口愈合延迟、乳房切除术后皮瓣坏死、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，吸烟会增加供区并发症的风险。应鼓励患者在重建前戒烟。
 - ▶ 尚无研究显示吸烟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乳房下垂，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，或肿瘤整形缩乳术。
 - ▶ 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清肿以及自体重建供区并发症的风险可能增加，供区并发症包括延迟愈合和疝形成。可以进行即时重建，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乳术。
- 乳房假体相关间变性大细胞淋巴瘤（BIA-ALCL）
 - ▶ 某些类型的毛面乳房假体与 BIA-ALCL 之间存在关联。风险似乎因假体表面质地类型而异。既往或现在有毛面假体植入史的患者应与他们的重建外科医生进行随访。[参见 NCCN Guidelines T 细胞淋巴瘤。](#)

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

续



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，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（以即刻或延迟方式），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，需要及时进行完整的区域淋巴结照射，这在技术上可能更具挑战性，或会在即刻重建后受到延迟。
- ▶ 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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



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 3D-CT 的治疗计划应常规用于靶区和邻近危及器官的勾画。
 - ▶ 乳腺/胸壁和淋巴结区域的放疗通常采用单一能量或混合能量光子±电子线。
 - ▶ 通过使用楔形滤片等补偿物、野中野正向调强计划和调强放疗 (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，如呼吸门控 (深吸气-屏气)、俯卧位、心脏挡块，以尝试进一步降低心脏、肺和邻近正常组织的剂量。
 - ▶ 每周进行一次影像验证，以验证治疗摆位的一致性。当使用某些技术 (如俯卧位乳房) 时，更频繁的影像验证是合理的。不推荐标准化使用每日影像验证。
 - ▶ 当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)。
- 当有化疗指证时，放疗通常在化疗后进行。

全乳放疗

- 靶区定义为存在复发风险的乳腺组织。
- 放疗剂量：
 - ▶ 全乳应接受 40-42.5 Gy / 15-16 次的大分割剂量；在某些情况下，可考虑 45-50.4 Gy/ 25-28 次的方案。
 - ▶ 对复发风险较高的患者，建议进行瘤床推量。经典的瘤床推量方案为 10-16 Gy/ 4-8 次。
- 保乳术腔瘤床推量可采用垂直电子线、光子或近距离治疗技术。
- 对于年龄 > 50 岁、保乳术后、pTis/T1/T2/N0 的患者，可考虑 28.5 Gy/5 次 (每周一次) 的超大分割全乳放疗方案。但对于这种方案，最佳的瘤床推量分割方式尚不清楚。^{a,b}
- 当使用这种方案时，必须采用三维计划，以尽量减少剂量不均匀性以及心肺剂量暴露。

^a 或者，可考虑 26 Gy/ 5 次，每日一次，共一周的放疗方案。但这个方案五年后的局部复发及毒性反应数据尚未公布。

[Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward) : 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.]

^b 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;38:3261-3272

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



放射治疗原则

胸壁放疗（包括乳房重建）

- 靶区包括同侧胸壁、乳房切除术后的瘢痕和有指征的淋巴引流区域。
 - ▶ 根据患者是否接受了乳房重建，合理选择光子和/或电子线的多种技术。
 - ▶ 应特别考虑组织补偿膜的使用，以确保足够的皮肤剂量，尤其是在炎性乳腺癌的情况下。
 - ▶ 放疗剂量：
 - ◇ 剂量为胸壁 45-50.4 Gy/ 25-28 次±疤痕推量，每次 1.8-2 Gy，至总剂量约为 60-66 Gy。
- 可以使用电子或光子线（有或没有组织补偿膜）进行胸壁疤痕推量治疗。

区域淋巴结放疗

- 对于锁骨旁和腋窝淋巴结的照射，处方剂量深度因患者解剖结构而异。
- 当考虑区域淋巴结照射时，应对区域淋巴结进行轮廓勾画。请参考乳房图谱，了解轮廓勾画指南。^{c,d}
- 放疗剂量：
 - ▶ 区域淋巴结照射的剂量为 45–50.4 Gy/ 25-28 次。
 - ▶ 对于未手术切除的明显受累或肿大的淋巴结（如内乳或锁骨区），可进行补充推量治疗。

放疗联合术前或辅助全身治疗

- 对于接受术前全身治疗的患者，辅助放疗需基于诊断时（术前全身治疗之前）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决定。
- 放疗与全身治疗的时序：
 - ◇ 当有化疗指征时，放疗通常在化疗后进行。然而，
 - CMF 方案化疗（环磷酰胺 / 甲氨蝶呤 / 氟尿嘧啶）和放疗可同时进行，或者先进行 CMF 方案化疗。
 - 卡培他滨应在放疗结束后给药。
 - 奥拉帕利应在放疗结束后给药。
 - ◇ 现有数据表明，放疗序贯或同时内分泌治疗均是可接受的。由于叠加的不良反应，优选放疗结束后开始内分泌治疗。
 - ◇ 辅助抗 HER2 靶向治疗和/或内分泌治疗可以与放疗同时进行。

^c 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;114:3-10.

^d 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;93:257-265.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



放射治疗原则

加速部分乳腺照射 (APBI)

- APBI的研究表明，在选择性低危早期乳腺癌患者中，APBI 的局部控制率与标准的全乳放疗是相当的。但是，一些研究表明采用外照射方法的APBI 的美容效果劣于标准的全乳放疗。随访有限，研究仍在进行中。
 - ▶ 鼓励患者参与临床试验。
 - ▶ NCCN专家组推荐 BRCA 基因阴性且符合 2016 ASTRO 共识的患者接受 APBI。
- 2016 ASTRO 共识将年龄 ≥ 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，无脉管侵犯，ER 阳性；
或
 - ◇ 低/中度核分级，筛查发现的 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) ^e	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	EBRT	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/间质插植	Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after BCS for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet 2019;394:2155-2164.
38.5 Gy/10 次 BID	EBRT	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.

^e The protocol mandated 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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



男性（原生性别）乳腺癌的特别注意事项

NCCN 的建议已为尽可能涵盖所有性别和性别认同。在此页面上，男性和女性是指出生时的性别。

- 很少有临床试验包括男性乳腺癌。¹ 因此，有关男性乳腺癌治疗的建议通常从针对女性乳腺癌的临床试验结果中推断而来。
- 尽管男性和女性乳腺癌在生物学和临床上存在一些差异，但是男性乳腺癌的治疗总体上与女性乳腺癌相似，以下为男性患者相关的特别注意事项：²
 - ▶ 遗传学：NCCN 专家组建议对所有乳腺癌男性考虑进行基因检测（参见NCCN Guidelines，了解遗传/家族高风险评估：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌）。
 - ▶ 乳房手术：从历史上看，男性乳腺癌患者更常接受乳房切除术，而非保乳手术。但是，越来越多的男性接受保乳治疗，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，并且安全可行。男性患者行保乳与乳房切除术的决定应基于与女性相似的标准。²⁻⁹
 - ▶ 腋窝淋巴结手术：与女性患者相同，临床腋窝淋巴结阴性的男性乳腺癌患者应行 SLNB。^{2,4}
 - ▶ 放疗：男性乳腺癌患者乳腺癌术后放疗指征与女性乳腺癌患者相同。^{2,5,10,11}
 - ▶ 分子学检测的用途：关于使用分子学检测评估乳腺癌男性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乳腺癌男性患者提供预后信息。^{12,13}
 - ▶ 术前 / 辅助全身治疗：根据女性乳腺癌指南，建议对男性乳腺癌患者行化疗 ± HER2 靶向治疗。² 乳腺癌男性辅助内分泌治疗选择包括他莫昔芬治疗 5–10 年，若存在他莫昔芬禁忌证，则使用 GnRH 类似物联合一种芳香化酶抑制剂。对于男性患者，与他莫昔芬单药治疗相比，单用一种芳香化酶抑制剂辅助治疗的结局较差，这可能是由于雌二醇抑制不足所致，因此不推荐使用。^{2,14-17}
 - ▶ 早期乳腺癌治疗后的随访：只有有限的的数据支持对男性进行乳腺癌筛查。² NCCN 专家组推荐，接受 GnRH 类似物辅助治疗的男性乳腺癌患者，应检测基线骨密度，然后每 2 年评估一次。对于骨密度降低者，应根据标准指南进行管理。¹⁸
 - ▶ 晚期乳腺癌的全身治疗：男性晚期乳腺癌患者的治疗与女性患者相似；但是，当使用芳香化酶抑制剂时，应当同时使用 GnRH 类似物。² 现有数据表明，男性患者使用氟维司群单药治疗的效果与女性患者相似。¹⁹ 尚未在男性乳腺癌患者的临床试验中对新药如 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 抑制剂等进行评估。不过现有的真实数据表明这些药物的疗效和安全性具有可比性，根据主要由女性晚期乳腺癌患者组成的研究数据推断，向男性患者推荐这些药物是合理的。关于男性晚期乳腺癌患者的化疗、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

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



男性（原生性别为男性）乳腺癌的特别注意事项 参考文献

- 1 Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk018.
- 2 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;293:282-291.
- 3 Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29:405-417.
- 4 Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1545-1550.
- 5 Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al. Is breast-conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database analysis. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2144-2153.
- 6 Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16:101-104.
- 7 Leone J, Zwenger AO, Leone BA, et al. Overall survival of men and women with breast cancer according to tumor subtype: A population-based study. *Am J Clin Oncol* 2019;42:215-220.
- 8 Elmi M, Sequeira S, Azin A, et al. Evolving surgical treatment decisions for male breast cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program(NSQIP) database. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:427-434.
- 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;87:747-752.
- 10 Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:616-621.
- 11 Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. *Anticancer research*. 2018;38:23-31.
- 12 Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. *J Clin Oncol* 2018;36:1396-1404.
- 13 Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology* 2014;87:1-6.
- 14 Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 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, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:465-4670.
- 17 Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 2010;116:3558-3568.
- 18 Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc 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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

辅助内分泌治疗 a,b,c,d



^a如果患者不是绝经后患者，建议对激素状态进行顺序评估，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患骨质疏松症风险的患者（例如，年>65岁，有家族史，长期使用类固醇）进行骨密度基线评估。

^c对于接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的绝经后（自然或诱发）患者，使用双膦酸盐（口服 / 静脉注射）或地舒单抗可以维持或改善骨矿物质密度并降低骨折风险。

^d对于 HR 阳性 / HER2 阴性的高危乳腺癌患者（如具有 ≥4 个阳性淋巴结，或 1-3 个阳性淋巴结并至少符合以下一项：组织学3级，肿瘤大小 ≥5 cm 或 Ki-67 ≥20%），考虑阿贝西利辅助治疗2年，与内分泌治疗联合使用。

^e参见绝经的定义（BINV-O）。

^f有证据表明 HR 阳性绝经前乳腺癌患者接受卵巢手术或放疗趋势的获益程度与单用 CMF 化疗方案相似。

^g一些 SSRI 如氟西汀和帕罗西汀会减少 4- 羟基他莫昔芬（他莫昔芬的一种活性代谢物）的形成，因而可能影响他莫昔芬的疗效。他莫昔芬应与这些药物合用。但是，SNRI（西酞普兰和文拉法辛）似乎对他莫昔芬的代谢影响极小。目前，根据现有数据，对于考虑接受他莫昔芬治疗的患者，专家组并不支持常规行 CYP2D6 检测。

^h就卵巢抑制治疗风险和获益的平衡进行讨论至关重要。基于 SOFT 和 TEXT 临床试验的结果，对于存在较高复发风险（如发病年龄轻、高级别肿瘤、淋巴结受累）的绝经前患者，应考虑芳香化酶抑制剂或他莫昔芬 5 年 + 卵巢抑制治疗。应与 CYP2D6 强抑制剂合用。

ⁱ随机对照研究表明，不论在辅助和术前治疗情况下，三种可选的芳香化酶抑制剂（即阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）的抗肿瘤疗效和毒性反应特征相似。芳香化酶抑制剂辅助治疗的最佳疗程尚不确定。淋巴结受累的患者可能从延长芳香化酶抑制剂治疗中获益（共 7.5-10 年）。

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在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

BINV-K

术前 / 辅助治疗方案^a

HER2阴性^b

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^c
- 剂量密集AC (多柔比星/环磷酰胺), 随后每周给予紫杉醇^c
- TC (多西他赛和环磷酰胺)
- 奥拉帕利, 如果基因检测为胚系BRCA1/2突变^{d,e}
- 高危^f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), 随后予帕博利珠单抗辅助治疗。
- 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有残留病灶: ^e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^c
- 卡培他滨 (TNBC辅助化疗后的维持治疗)

其他推荐方案:

- AC, 随后为多西他赛, 每3周一次^c
- EC (表柔比星/环磷酰胺)
- TAC (多西他赛/阿霉素/环磷酰胺)
- 选择性的TNBC患者: ^g
 - ▶ 紫杉醇 + 卡铂^g (多种方案)
 - ▶ 多西他赛 + 卡铂^g (仅新辅助)

参见接受术前/辅助治疗的患者的其他注意事项 (BINV-L, 3/9)

^a因医学需要 (如过敏反应), 经选择的部分患者可使用不同紫杉类相互替代 (如多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇)。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125mg/m²

^b表中列出的HER2阴性疾病的治疗方案在辅助治疗时均为1类 (除非另有说明)

^c可以将给药顺序改为紫杉醇 (伴或不伴HER2靶向治疗), 然后AC。

^d以下情况考虑加用奥拉帕利辅助治疗1年, 胚系BRCA1/2突变且:

- TNBC, 如果1) $\geq pT2$ 或 $\geq pN1$ 辅助化疗后, 或2) 新辅助化疗后残留病灶
- HR阳性, HER2阴性, 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。

^eOlympiA研究中的患者未接受卡培他滨治疗, 因此没有先后顺序或一种方案优于另一种的证据。

^fHigh-risk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。

^g铂类药物纳入TNBC新辅助化疗方案仍存在争议。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), 不推荐常规使用铂类药物作为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) 中考考虑使用铂类药物。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, 无法确定最佳化疗顺序和紫杉类药物的选择。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-L

1/9

术前 / 辅助治疗方案^a

<u>HER2阳性</u>	
<p>首选方案:</p> <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 + 曲妥珠单抗^h 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^j (1类) ± 帕妥珠单抗HER2靶向治疗一年 如果新辅助治疗后存在残留病灶: 单独使用T-DM1 (1类)。如果因毒性停用T-DM1, 则使用曲妥珠单抗 (1类) ± 帕妥珠单抗完成1年治疗。^{ij} 	
<p>某些情况下使用:</p> <ul style="list-style-type: none"> 多西他赛 + 环磷酰胺 + 曲妥珠单抗 AC—T^c + 曲妥珠单抗^j (多柔比星/环磷酰胺序贯紫杉醇+曲妥珠单抗, 多种方案) AC—T^c + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗^j (多柔比星/环磷酰胺序贯紫杉醇+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗, 多种方案) 奈拉替尼ⁱ (仅辅助治疗) 紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗^j 恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) (仅用于辅助治疗) 	<p>其他推荐方案:</p> <ul style="list-style-type: none"> AC—T^c+ 曲妥珠单抗^j (多柔比星/环磷酰胺序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗) AC—T^c+ 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗^j (多柔比星/环磷酰胺序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)

[参见接受术前/辅助治疗的患者的其他注意事项 \(BINV-L, 3/9\)](#)

^a 因医学需要 (如过敏反应), 经选择的部分患者可使用不同紫杉类相互替代 (如多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇)。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。

^c 可将给药顺序更改为紫杉醇 (伴或不伴 HER2 靶向治疗), 序贯 AC。

^h 紫杉醇 + 曲妥珠单抗可考虑用于低危 T1 N0 M0 期、HER2 阳性患者, 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。

ⁱ 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奈拉替尼辅助强化治疗。对于接受帕妥珠单抗或T-DM1辅助治疗的患者, 延长奈拉替尼治疗的获益或毒性尚不清楚。

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

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

术前 / 辅助治疗方案

接受术前/辅助治疗的患者的其他注意事项

- 对于接受新辅助/辅助化疗的患者，考虑头皮冷却，以降低化疗诱导的脱发发生率。对蒽环类药物可能效果减弱。
- 辅助治疗的治疗顺序：
 - ▶ 化疗和内分泌治疗应序贯给药，化疗后给予内分泌治疗。
 - ▶ 辅助奥拉帕利可与内分泌治疗同时给药。
 - ▶ 有关RT与全身治疗的顺序，[参见BINV-I \(2/3\)](#)。
- HER2阳性乳腺癌的考虑因素：
 - ▶ FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。
 - ▶ 皮下使用的曲妥珠单抗透明质酸酶-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，其用法用量不同。请勿用曲妥珠单抗透明质酸酶-OYSK皮下注射液替代或联合使用T-DM1。
 - ▶ 皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf可用于替代作为全身治疗的静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗的联合用药。皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf与静脉注射产品具有不同的剂量和给药说明。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**术前 / 辅助治疗方案****HER2阴性
首选方案**

- **剂量密集AC序贯紫杉醇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^k
 - ◇ 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^k
- **剂量密集AC序贯紫杉醇每周一次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^k
 - ◇ 之后：
 - ▶ 紫杉醇80 mg/m²，静脉输注1小时，每周1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^k
- **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
 - ◇ 第1天环磷酰胺600 mg/m² IV
 - 每21天为一个周期，共4个周期（周期5-8）
 - ▶ 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**
 - ▶ 1,000–1,250 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^{5,1}**
 - ▶ 300 mg，口服，每日两次
 - ▶ 每28天为一个周期，持续1年

^k 所有周期均给予骨髓生长因子支持。参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。¹ 胶囊剂型也在供应。但是，由于剂量和生物利用度的差异，胶囊代替片剂时勿使用 mg/mg 换算。

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，常常需要调整药物剂量和给药方案甚至启用支持治疗。因此，抗癌药物的最佳给药模式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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**术前 / 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/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。
 - ◇ 随后：
 - ▶ 多西他赛 100 mg/m² IV，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/m² IV，第1天
 - ▶ 环磷酰胺 830 mg/m² IV，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/m² IV，第1天
 - ▶ 环磷酰胺 500 mg/m² IV，第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共6个周期。^k
- **紫杉醇+卡铂**
 - ▶ **每周紫杉醇+卡铂⁹（仅新辅助）**
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m²，第1、8、15天
 - ◇ 卡铂 AUC 5或6，第1天；
 - 每21天为一个周期，共4个周期
 - ▶ **紫杉醇每周一次+卡铂每周一次^{10,11}**
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m²，第1、8、15天
 - ◇ 卡铂 AUC 1.5-2，第1、8、15天
 - 每28天为一个周期，共6个周期
- **多西他赛+卡铂（4-6个周期）（仅新辅助）^{12,13,k}**
 - ▶ 多西他赛 75 mg/m² IV，第1天
 - ▶ 卡铂 AUC 6，第1天
 - ◇ 每21天为一个周期，共4-6个周期

**HER2阴性
在某些情况下使用**

- **剂量密集 AC¹**
 - ▶ 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。^l
- **AC¹⁴**
 - ▶ 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。
- **CMF化疗¹⁵**
 - ▶ 环磷酰胺 100 mg/m² PO，第1-14天（IV可接受）
 - ▶ 甲氨蝶呤 40 mg/m² IV，第1和8天
 - ▶ 5-氟尿嘧啶 600 mg/m² IV，第1和8天
 - ◇ 每28天为一个周期，共6个周期。
- **AC序贯紫杉醇每周一次¹⁶**
 - ▶ 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。
 - ◇ 随后
 - ▶ 紫杉醇 80 mg/m²，IV输注1小时
 - 每周1次，共12周。
- **卡培他滨（维持治疗）¹⁷**
 - ▶ 650 mg/m² PO，每日2次，第1-28天
 - ▶ 每28天给药一次，持续1年

^k 所有周期均给予骨髓生长因子支持。参见造血生长因子NCCN Guidelines。

^l 胶囊剂型也在供应。但是，由于剂量和生物利用度的差异，胶囊代替片剂时勿使用 mg/mg 换算。

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模式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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

术前 / 辅助治疗方案

HER2阳性^{m,n,o}

首选方案

紫杉醇+曲妥珠单抗¹⁸

- ▶ 紫杉醇80 mg/m² IV, 每周一次, 持续 12 周
- ◇ 联合:
- ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV与首次紫杉醇联用
- ◇ 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 6mg/kg IV, 每21天一次, 并完成1年 的曲妥珠单抗治疗。

TCH¹⁹

- ▶ 多西他赛75 mg/m² IV, 第1天
- ▶ 卡铂AUC 6 IV, 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
- 或
- ◇ 每21天为一个周期, 以完成1年治疗。^p
- 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。^p

TCH + 帕妥珠单抗²⁰

- ▶ 多西他赛75 mg/m² IV, 第1天
- ▶ 卡铂AUC 6 IV, 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。^o

^k 所有周期均给予骨髓生长因子支持。参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。

^m FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

ⁿ 皮下使用的曲妥珠单抗透明质酸酶-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, 其用法用量不同。请勿用曲妥珠单抗透明质酸酶-OYSK皮下注射液替代或联用T- DM1。

^o 皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf可用于替代作为全身治疗的静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗的联合用药。皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf与静脉注射产品具有不同的剂量和给药说明。

^p 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模式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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



术前 / 辅助治疗方案

HER2阳性 ^{m,n,o} 在某些情况下使用			
<p>AC, 之后T + 曲妥珠单抗²¹</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多柔比星60 mg/m² IV, 第1天 ▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV, 第1天 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每21天为1个周期, 共4个周期 ◇ 随后: ▶ 紫杉醇80 mg/m², 静脉输注1小时, 每周一次, 持续12周 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 联合: ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV, 首次使用紫杉醇时 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 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。^p 	<p>剂量密集AC, 之后紫杉醇 + 曲妥珠单抗²²</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多柔比星60 mg/m² IV, 第1天 ▶ 环磷酰胺 600 mg/m² IV, 第1天 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 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 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每14天为一个周期, 共4周期^k ◇ 联合: ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV, 首次随紫杉醇后 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 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。^p 	<p>AC或剂量密集AC, 之后T+ 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗²³</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多柔比星60 mg/m² IV, 第1天 ▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV, 第1天 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每21天为1个周期, 共4周期 或 对于剂量密集: 每14天为1个周期, 共4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、15 天 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每21天为1个周期, 共4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 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每21天为1个周期完成1年治疗^p 	<p>多西他赛/环磷酰胺 + 曲妥珠单抗²⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多西他赛75 mg/m² IV, 第1天 ▶ 环磷酰胺600 mg/m² IV, 第1天 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每21天为1个周期, 共4个周期 ◇ 联合 ▶ 曲妥珠单抗4 mg/kg IV, 第1周 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 随后 ▶ 曲妥珠单抗2 mg/kg IV每周一次, 共11周 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 随后 ▶ 曲妥珠单抗6 mg/kg IV <ul style="list-style-type: none"> ◇ 每21天为1个周期, 完成1年的曲妥珠单抗治疗^p 或 ▶ 曲妥珠单抗8 mg/kg IV, 第1周 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 随后: ▶ 曲妥珠单抗6 mg/kg IV, 每 21 天为一个周期, 完成1年的曲妥珠单抗治疗^p

^k 所有周期均给予骨髓生长因子支持。参见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#)

^m FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

ⁿ 皮下使用的曲妥珠单抗透明质酸酶-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, 其用法用量不同。请勿用曲妥珠单抗透明质酸酶-OYSK皮下注射液替代或联用T- DM1。

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模式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。

^o 皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf可用于替代作为全身治疗的静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗的联合用药。皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf与静脉注射产品具有不同的剂量和给药说明。

^p 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。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

**术前 / 辅助治疗方案****HER2阳性^{m,n,o} 其他推荐方案****AC序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗^{18,25}**

- ▶ 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
- ◇ 随后:
- ▶ 多西他赛 100 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 第1周; 随后:
- ◇ 2 mg/kg IV 每周1次, 共11周; 随后:
- ◇ 6 mg/kg IV 每21天为一个周期, 完成1年的曲妥珠单抗治疗

p

AC序贯多西他赛 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗²⁶

- ▶ 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
- ◇ 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
- ▶ 多西他赛 75–100 mg/m² 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, 完成1年的治疗。 p

HER2阳性^{l,m,n}**某些情况下使用****奈拉替尼²⁷**

- ▶ 120 mg PO, 每日一次, 第1-7天; 随后:
- ▶ 160 mg PO, 每日一次, 第8-14天; 随后:
- ▶ 240 mg PO, 每日一次, 第15-28天
- ◇ 每28天为一个周期, 共1个周期
- ◇ 随后:
- ▶ 240 mg PO, 每日1次, 第1-28天
- ◇ 从周期2开始, 每28天为一个周期, 共12个周期

紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗²⁸

- ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, 第1天
- ◇ 每7天为一个周期, 共12个周期
- ▶ 帕妥珠单抗 840 mg IV, 第1天, 随后 420 mg IV
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV, 第1天, 随后 6 mg/kg IV
- ◇ 每21天为一个周期, 共4个周期

恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)²⁹

- ▶ 3.6 mg/kg IV, 第1天
- ◇ 每21天为一个周期, 共17个周期

m FDA 批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

n 皮下使用的曲妥珠单抗透明质酸酶-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, 其用法用量不同。请勿用曲妥珠单抗透明质酸酶-OYSK 皮下注射液替代或联用 T-DM1。

o 皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf 可用于替代作为全身治疗的静脉注射帕妥珠单抗和静脉注射曲妥珠单抗的联合用药。皮下使用的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗/hyaluronidase-zzxf 与静脉注射产品具有不同的剂量和给药说明。

p 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模式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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。**

术前 / 辅助治疗方案-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;382:810-821.
- 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;384:2394-2405.
- 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;23:2676-2685.
- 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 Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27:975-982.
- 10 Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1390-1396.
- 11 von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
- 12 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;23:649-657.
- 13 Zhang L, Wu ZY, Li J, et al. Neoadjuvant Docetaxel Plus Carboplatin Versus Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Triple-Negative, Early-Stage Breast Cancer (NeoCART): Results from a Multicenter, Randomized Controlled, Open-Label Phase II Trial. *Int J Cancer* 2021, Sep 30.
- 14 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-1. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- 15 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;9:489-493.
- 16 Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;258:1663-1671.
- 17 Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):50-58.
- 18 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.
- 19 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
- 20 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 (TRYPHANA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
- 21 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.
- 22 Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222.
- 23 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;29:646-653.
- 24 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;14:1121-1111 2013; 28.
- 25 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;354:809-820.
- 26 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_x0002_label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- 27 Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367-377.
- 28 Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772.
- 29 Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in 8 combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:2375-2385.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

新辅助治疗原则

术前全身治疗的已知益处

- 促进保乳
- 可使无法手术的肿瘤转为可手术
- 治疗反应提供单个患者水平的重要预后信息，尤其是 TNBC 或 HER2 阳性乳腺癌患者
- 识别残余病变复发风险较高的患者，以便增加补充辅助治疗方案，特别是对于 TNBC 或 HER2 阳性的乳腺癌患者。
- 可以争取时间进行基因检测
- 选择乳房切除术的患者可以有时间计划乳房重建方案
- 允许有时间对根治性手术延迟作出决策

机会

- 如果最初的 cN+ 在术前治疗后变成 cN0，可能会允许仅进行 SLNB
- 如果术前治疗无缓解或者疾病进展，可以有机会调整全身治疗方案
- 对于术前治疗后变为 cN0/pN0 的 cN+ 患者，可能允许更有限的放射野
- 提供优秀的观测平台来观察新的治疗手段和生物标志物。

注意事项

- 如果临床分期被高估，可能导致过度全身治疗
- 如果临床分期被低估，可能导致放疗局部治疗不足
- 术前全身治疗期间可能出现肿瘤进展

适合术前全身治疗的患者

- 无法手术的乳腺癌患者：
 - ▶ IBC
 - ▶ 体积大或者粘连不清的 cN2 腋窝淋巴结转移
 - ▶ cN3 淋巴结转移
 - ▶ cT4 肿瘤
- 在可手术的患者当中：
 - ▶ 术前全身治疗首选于：
 - ◇ HER2 阳性乳腺癌和 TNBC，如果 \geq cT2 或 \geq cN1
 - ◇ 原发肿瘤大（相对于乳房大小）、渴望保乳的患者
 - ◇ 术前全身治疗后 cN+ 可能会变成 cN0
 - ▶ cT1c, cN0 HER2 阳性乳腺癌以及 TNBC 可以考虑行术前全身治疗
- 手术确定会延迟的患者。

不适合进行术前全身治疗的患者

- 广泛导管原位癌成分，浸润癌的范围不清
- 肿瘤的范围难以界定
- 肿瘤不可触及或无法通过临床评估

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



新辅助治疗原则

- 随机临床研究表明，当患者接受的新辅助治疗方案与术后辅助治疗相同时，其远期疗效相似。^a
- 新辅助治疗后的病理学完全缓解（pCR）与无病生存期和总生存期获益密切相关，特别是术前给予完整方案治疗的情况下。病理学缓解和长期预后之间的相关性在三阴乳腺癌（TNBC）中最高，HER2阳性乳腺癌次之，ER阳性乳腺癌中最低。^{b,c}
- 一些化疗方案在新辅助治疗疗效确切。总的来说，推荐的辅助化疗方案可考虑用于新辅助治疗。[参见术前 / 辅助治疗方案（BINV-L）。](#)
- 新辅助内分泌治疗可用于ER阳性，临床特征和/或基因组签名的低危的Luminal型乳腺癌，或基于合并症的考量。
- HER2阳性乳腺癌患者应接受联合曲妥珠单抗的新辅助治疗。^d对于≥ pT2 或 ≥ pN1、HER2阳性的早期乳腺癌患者，术后可给予含帕妥珠单抗的治疗方案。[参见术前 / 辅助治疗方案（BINV-L）。](#)
- 一些研究提示新辅助化疗后局部区域复发的风险增加。^e但这些研究所用的化疗方案已不是标准方案，也不包含靶向治疗，未使用现代的影像学技术评价，和/或使用非标准的局部区域处理方案。应注意遵循 [BINV-12](#) 和 [BINV-14](#) 中概述的流程，以确保接受合理的局部区域处理方案。并非所有患者都适合接受新辅助治疗。在开始新辅助治疗之前，基线准确的临床分期至关重要。[参见潜在可手术疾病：接受新辅助治疗之前的乳房和腋窝评估（BINV-12）。](#)
- 接受新辅助治疗期间，常规通过临床检查和影像学检查（[参见 BINV-13](#) 中的脚注 uu）评估肿瘤的治疗反应。推荐在手术前完成标准方案的治疗。如果在手术前未完成既定进行的全部治疗，可在辅助治疗中完成剩余部分的治疗。对于新辅助治疗期间出现肿瘤进展的可手术乳腺癌患者，可考虑更换全身治疗方案或考虑进行手术（如果认为可切除）。局部区域治疗原则应与接受辅助全身治疗的患者一致。

^a Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.

^b 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.

^c 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.

^d An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

^e Early breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from ten randomised trials. *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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}**

检测方法	预测性	预后性	NCCN首选分类	NCCN对证据和共识的分类	复发风险及治疗意义
21基因 (Oncotype Dx) (对于pN0)	是	是	首选	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: 首选	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)	尚未确定	是	其他	1	BINV-N (3 / 5)
50基因 (Prosigna) for pN0和pN1 (1-3个阳性淋巴结)	尚未确定	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)	尚未确定	是	其他	2A	BINV-N (3 / 5)
乳腺癌指数 (BCI)	预测延长辅助内分泌治疗的获益	是	其他	2A	BINV-N (4 / 5)

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息，补充了T、N、M和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。NCCN 乳腺癌小组首选 21 基因检测 (Oncotype Dx) 来预测预后序贯化疗获益。其他预后基因表达分析可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b [参见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)。](#)

^c 在RxPONDER试验的全部研究人群中，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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}**

检测方法	复发风险	对治疗的指导意义
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	在前瞻性 TAILORx 研究中, 对于具有 T1b/c-2、pN0、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤, 风险评分 (RS) 在 0-10 之间, 远处复发风险 <4%, 而 RS11-25 的患者, 在内分泌治疗基础上加用化疗无任何获益。 ¹ 在前瞻性 RxPONDER 研究中, 对于 pT1-3、pN1、HR 阳性、HER2 阴性、RS<26 的绝经后患者, 在内分泌治疗基础上加用化疗无任何获益。 ²
	≥26	对于具有 pT1-3、HR 阳性、HER2 阴性、pN0 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) 肿瘤且 RS ≥ 26 的绝经后患者, 建议在内分泌治疗基础上加用化疗。 ^{1,2}
21 基因 (Oncotype Dx) (对于绝经前患者: pN0)	≤15	在前瞻性 TAILORx 研究中, 对于具有 T1b/c-2、pN0、HR 阳性、HER2 阴性肿瘤且 RS <16 的绝经前患者, 在内分泌治疗基础上加用化疗无任何获益。 ¹
	16-25	对于 RS 值在 16-25 之间的绝经前患者, 不能排除加用化疗的少量获益, 但不清楚这种获益是否是由于绝经前患者接受化疗产生的卵巢抑制作用所致。 ^{1,2} 对于这组患者, 可考虑化疗序贯内分泌治疗, 或者考虑将卵巢功能抑制与他莫昔芬或 AI 结合使用。
	≥26	对于具有 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤且 RS ≥ 26 的绝经前患者, 建议在内分泌治疗基础上加用化疗。
21 基因 (Oncotype Dx) (对于具有 1-3 个阳性淋巴结的绝经前患者)^c	<26	在具有 pT1-3 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) 肿瘤且 RS <26 的绝经前患者中, 与内分泌单药治疗 ² 相比, 在内分泌治疗的基础上加用化疗与较低的远处复发率有关, 但尚不清楚这种获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致。对于该组患者, 考虑化疗序贯内分泌治疗, 或者考虑将卵巢功能抑制与他莫昔芬或 AI 结合使用。 ²
	≥26	对于具有 HR 阳性、HER2 阴性、pT1-3 和 pN1 (1-3 个阳性淋巴结) 肿瘤且 RS ≥ 26 的绝经前患者 建议在内分泌治疗基础上加用化疗。 ²

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息, 补充了 T、N、M 和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。对于预后和化疗获益的预测, NCCN 乳腺癌专家组首选 21 基因分析 (Oncotype Dx)。其他预后基因表达分析可提供预后信息, 但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b 参见 [男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)](#)。

^c 在 RxPONDER 试验的全部研究人群中, 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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

参考文献

BINV-N

2 / 5

基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}

测定	复发风险	对治疗的指导意义
70 基因 (MammaPrint (对于pN0 和1-3 个阳性淋巴结))	低危	高临床风险和低基因组风险的患者被随机分配接受化疗 (n=749) 或不接受化疗 (n=748)；这是意向治疗人群。在意向治疗人群中，化疗的8年无远处转移生存率估计为92.0% (95%CI, 89.6–93.8)，而非化疗的8年无远处转移生存率估计为89.4% (86.8–91.5) (HR, 0.66; 95% CI, 0.48–0.92)。仅限于HR阳性、HER2阴性子集的探索性分析，从1497名中随机分配1358名患者 (90.7%)，其中676名接受化疗，682名未接受化疗，发现年龄对8年无远处转移生存率有影响。根据年龄的不同：在464名50岁或以下的患者中，化疗的患者8年无远处转移生存率为93.6% (95% CI, 89.3–96.3)，而无化疗的为88.6% (83.5–92.3) (绝对差异5.0个百分点[SE, 2.8; 95%CI, -0.5–10.4])。50岁以上的女性患者中，数据为化疗的90.2% (86.8–92.7) 与未化疗的90.0% (86.6–92.6) (绝对差异0.2个百分点[2.1, -4.0–4.4])。在按淋巴结状态进行的探索性分析中，在699名淋巴结阴性的患者中，接受化疗的8年无远处转移生存率为91.7% (95%CI, 88.1–94.3)，未接受化疗的为89.2% (85.2–92.2)，(绝对差异2.5个百分点[SE, 2.3; 95% CI, -2.1 –7.2])，对于658名淋巴结1-3枚阳性的患者，数据为91.2% (87.2–94.0) 对89.9% (85.8–92.8)，(绝对差值1.3个百分点[2.4, -3.5–6.1])。 ³
	高危	
50 基因 (Prosigna) (对于pN0 和1-3个阳性淋巴结)	淋巴结阴性:低危 (0–40), 中危 (41–60), 高危 (61–100)	对于具有T1 和T2 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤的患者，无论T 大小如何，将复发风险评分在较低范围内的肿瘤均与T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。 ⁴
	淋巴结阴性:低危 (0–40)	对于HR 阳性、HER2 阴性、pN+ 肿瘤 (1-3 个阳性淋巴结)、复发风险评分较低、接受单纯内分泌治疗的患者，10年远处复发风险低于3.5%。在类似组的TransATAC 研究中发现，10年时无远处复发。 ⁵
	淋巴结阳性:高危 (41–100)	
12-基因 (EndoPredict (pN0和1–3 阳性淋巴结))	低危 (≤ 3.3)	对于具有T1 和T2 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤且12-基因风险评分较低的患者，无论T 大小如何，均将肿瘤与T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。 ⁶ 在ABCSG 6/8 研究中，低风险组患者10 年远处复发的风险为4%；在TransATAC 研究中，低风险组中1-3个阳性淋巴结患者10 年远处复发的风险为5.6%。 ^{6,7} 该分析对接受内分泌治疗和化疗- 内分泌治疗的患者具有预后意义。 ⁷
	高危 (> 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。在分期时不需要使用这些检测方法。21个基因检测 (癌型Dx) 是NCCN乳腺癌小组预后和化疗获益预测的首选。其他预后基因表达分析可以提供预后信息，但预测化疗益处能力尚不清楚。

^b [参见男性 \(出生时为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)。](#)

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

[参考文献](#)

BINV-N
3 / 5

**基因表达分析指导辅助全身治疗的决策^{a,b}**

检测方法	复发风险/ 预测结果	对治疗的指导意义
乳腺癌指数 (BCI)	BCI (H/I) 低	<ul style="list-style-type: none"> 对于具有 T1 和 T2 HR 阳性、HER2 阴性、pN0 肿瘤且 BCI (H/I) 处于低风险范围 (0-5) 的患者，无论 T 大小如何，均将肿瘤与 T1a-T1b、N0、M0 归为同一预后类别。 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)，在延长内分泌治疗时间方面，与对照组相比，DFS 或 OS 没有明显改善。⁸
	BCI (H/I) 高	<ul style="list-style-type: none"> 对于具有 T1 HR 阳性、HER2 阴性和 pN0 肿瘤的患者，BCI (H/I) 高 (5.1-10) 表现出明显的晚期远处复发率。 在 MA.17、Trans-aTTom 和 IDEAL 试验的二次分析中，与对照组相比 HR 阳性、T1-T3、pN0 或 pN+ 且 BCI (H/I) 高的患者在延长辅助内分泌治疗的情况下，DFS 有明显改善。⁸⁻¹¹ 相反，BCI (H/I) 低的患者未因延长辅助治疗获益。⁸

^a 基因表达分析提供了预后和治疗预测信息，补充了 T、N、M 和生物标志物信息。分期不需要使用这些检测方法。对于预后和化疗获益的预测，NCCN 乳腺癌专家组首选 21 基因分析 (Oncotype Dx)。其他预后基因表达分析可提供预后信息，但预测化疗获益的能力尚不清楚。

^b [参见男性 \(原发性别为男性\) 乳腺癌的特别注意事项 \(BINV-J\)。](#)

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

[参考文献](#)

BINV-N

4 / 5



基因表达分析指导辅助全身治疗的决策 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 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;22:476-488.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



绝经的定义

- 绝经是月经的永久停止，包括卵巢雌激素合成的彻底和永久减少。
- 需要确定绝经状态以指导，乳腺癌内分泌治疗的选择。
- 绝经通常是在闭经≥12 个月后作出的临床诊断。自然绝经发生在 42-58 岁之间。
- 乳腺癌治疗可能会影响卵巢功能和月经。
 - ▶ 在化疗开始时处于绝经前且发生化疗引起的闭经的患者中，尽管闭经，卵巢功能可能仍然完好，或者可能随着时间的推移而恢复。在 40 岁以下的人群中，化疗结束后卵巢功能恢复的可能性更高。
 - ▶ 他莫昔芬可能会导致闭经，而不会导致绝经前患者绝经。
 - ▶ 卵巢功能抑制会诱发闭经并减少卵巢雌激素合成，但不会导致永久绝经。
- 仅12 个月的闭经不足以诊断化疗引起闭经或他莫昔芬±卵巢抑制导致闭经的患者的绝经状态。针对化疗引起闭经的患者，促卵泡激素（FSH）和雌二醇水平的监测用于支持更年期的诊断。然而，缺乏明确的标准来指导该人群中 FSH 和雌二醇结果的解释。
 - ▶ 他莫昔芬可能会改变 FSH 水平，从而限制其在确定绝经状态方面的效用。
 - ▶ 应连续重复 监测FSH 和雌二醇，以确保化疗引起的闭经的乳腺癌患者的绝经状态的确定。
- 缺乏诊断乳腺癌患者绝经的循证标准。乳腺癌的临床试验使用了多种绝经的定义。确定乳腺癌患者绝经的合理标准包括以下任何一项：
 - ▶ 双侧卵巢切除术后
 - ▶ 年龄≥60岁
 - ▶ 年龄<60岁，闭经≥12个月，既往未接受化疗，未接受他莫昔芬，托瑞米芬或卵巢抑制，且雌二醇和FSH处于绝经后范围
 - ▶ 年龄 <60 岁：化疗引起的闭经≥12 个月，FSH 和雌二醇在连续监测中均处于绝经后范围
 - ▶ 年龄 <60 岁：服用他莫昔芬，且FSH 和雌二醇水平在绝经后范围
- 接受卵巢功能抑制的患者无法确定绝经状态

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗^a****HER2阴性、绝经后或绝经前接受卵巢切除或抑制****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）^b
- 选择性ER下调剂（氟维司群，1类）^c + 非甾体类芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑）（1类）^c
- 氟维司群 + CDK4/6抑制剂（阿贝西利、帕博西尼或瑞博西尼）（1类）^b

首选方案**二线和后续治疗**

- 氟维司群 + CDK4/6抑制剂（阿贝西利、帕博西尼或瑞博西尼），如果既往未使用过CDK4/6抑制剂（1类）^{d,e}
- 对于PIK3CA突变的肿瘤，见其他靶向治疗选择（参见BINV-R）^{e,f}
- 依维莫司 + 内分泌治疗（依西美坦、氟维司群、他莫昔芬）^{e,g}

其他推荐的**一线和后续治疗**

- 选择性ER下调剂
 - 氟维司群^c
- 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
- 甾体芳香化酶抑制剂
 - 依西美坦

在特定情况下有用^f**后线治疗**

- 醋酸甲地孕酮
- 雌二醇
- 阿贝西利^{e, h}

HER2阳性、绝经后^{i,j,k}或绝经前接受卵巢切除或抑制

- 芳香化酶抑制剂 + 曲妥珠单抗
- 芳香化酶抑制剂 + 拉帕替尼
- 芳香化酶抑制剂 + 拉帕替尼 + 曲妥珠单抗
- 氟维司群 + 曲妥珠单抗
- 他莫昔芬 + 曲妥珠单抗

^a 推荐接受芳香化酶抑制剂治疗且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III期随机对照试验中，瑞博西尼 + 内分泌治疗在一线治疗中显示了总生存期获益。

^c 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。

^d 在III期随机对照试验中，氟维司群联合CDK4/6抑制剂（阿贝西利、帕博西尼和瑞博西尼）在二线治疗中显示了总生存期获益。

^e 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CDK4/6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。

^f 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）。

^g 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。

^h 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。

ⁱ FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗合适的替代药物。

^j 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皮下注射液替代或联用T-DM1或DS8201a

^k 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，可选择内分泌治疗和曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-P

不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗^{a,b,c}

HER2阴性		
首选方案 <ul style="list-style-type: none"> • 蒽环类药物 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多柔比星 ▶ 多柔比星脂质体 • 紫杉类 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 紫杉醇 • 抗代谢类 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 卡培他滨 ▶ 吉西他滨 • 微管抑制剂 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 长春瑞滨 ▶ 艾日布林 • 戈沙妥珠单抗（用于TNBC [1类]或HR+/HER2-）^d • 对于HER2 IHC 1+ or 2+/ISH 阴性: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^{e,f}（1类） • 对于BRCA1/2胚系突变的乳腺癌^g，参见其他靶向治疗选择（参见BINV-R）^h • 铂类药物（针对TNBC且BRCA1/2胚系突变）^g <ul style="list-style-type: none"> ▶ 卡铂 ▶ 顺铂 • 对于PD-L1阳性TNBC，参见其他靶向治疗选择（参见BINV-R）^h 	其他推荐方案ⁱ <ul style="list-style-type: none"> • 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 	在某些情况下使用ⁱ <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 卡铂+紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇

HER2阳性乳腺癌，参见BINV-Q (2/8)

^a 由于医学上的需要（如过敏反应），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。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，考虑使用头皮冷却方法以降低化疗引起的脱发率。但该方法对于含蒽环类药物化疗方案的效果较差。

^c 对于脑转移的治疗，参见[中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

^d 适用于既往接受过至少 2 种治疗且至少一线治疗转移性 TNBC 的成人患者。对于HR阳性的患者，HER2阴性的晚期乳腺癌，包括内分泌治疗、CDK4/6抑制剂和至少两种化疗方案（包括紫杉烷）。

^e 对于HER2 IHC 1+或2+和ISH阴性的肿瘤患者，既往至少接受过1次转移性疾病化疗。如果肿瘤为HR+，对内分泌治疗无效。

^f Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 禁用于肺炎或间质性肺疾病（ILD）患者。

^g 对所有复发或转移性乳腺癌患者检测BRCA1/2突变情况，以确定是否适合PARP抑制剂治疗。

^h 参见[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）](#)

ⁱ 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。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗^j

HER2阳性			
线数	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 ^m	首选方案	1
	帕妥珠单抗+ 曲妥珠单抗 + 紫杉醇 ^m	首选方案	2A
二线 ^l	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^{l,o,n}	首选方案	1
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^l	其他推荐方案	2A
三线及以上（最佳序列未知）	tucatinib+ 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 ^{m,p}	其他推荐方案 ⁿ	1
	曲妥珠单抗+ 多西他赛或长春瑞滨 ^{m,q}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗+ 紫杉醇±卡铂 ^{m,q}	其他推荐方案	2A
	卡培他滨+ 曲妥珠单抗或拉帕替尼 ^{m,q}	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗+ 拉帕替尼 ^{m,q} （无细胞毒性治疗）	其他推荐方案	2A
	曲妥珠单抗+ 其他药物 ^{m,q,r,s}	其他推荐方案	2A
	奈拉替尼+ 卡培他滨 ^q	其他推荐方案	2A
其他靶向治疗选择 （参见BINV-R）	Margetuximab-cmkb + 化疗 ^q （卡培他滨、艾立布林、吉西他滨或长春瑞滨）	其他推荐方案	2A

^j 参见接受全身性 HER2 靶向治疗的其他考虑 [（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 +、HER2 + 转移性乳腺癌，则同时进行内分泌治疗）。

^l 方案也可用作三线及三线以上治疗的选择；三线及三线以上治疗的最佳顺序尚不清楚。

^m FDA 批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。

ⁿ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 对于某些患者（即新辅助或辅助治疗后6个月内快速进展的患者[含帕妥珠单抗方案为12个月]）可考虑作为一线治疗。

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

^p 对于三线及后线发生全身和中枢神经系统进展的患者，首选tucatinib + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨。但是，tucatinib + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨可能也可用于二线治疗。

^q 多线抗HER2治疗（曲妥珠单抗或TKI）联合化疗为复发不可切除HER2 + 转移性乳腺癌带来了临床获益，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/tucatinib方案治疗的患者中，再使用这些方案缺乏有意义的的数据。因此，尚不清楚治疗的最佳顺序或获益程度。

^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 [BINV-Q \(1/8\)](#) 中列出的非蒽环类首选药物和其他单药联合治疗复发性或转移性乳腺癌。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗

接受全身HER2靶向治疗的患者的其他考虑

- 由于医学上的需要（如过敏反应），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。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。
- 对于接受化疗的患者，考虑使用头皮冷却方法以降低化疗引起的脱发率。但该方法对于含蒽环类药物化疗方案的效果较弱。
- 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皮下注射液替代或与T-DM1和 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 联用。
- 帕妥珠单抗/曲妥珠单抗和透明质酸酶复合皮下注射液可替代全身治疗方案中的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗静脉注射液。帕妥珠单抗/曲妥珠单抗和透明质酸酶复合皮下注射液与静脉给药的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗用法用量不同。
- 既往接受过化疗联合曲妥珠单抗但未使用过帕妥珠单抗治疗的转移性乳腺癌患者可考虑接受含曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合或不联合细胞毒药物治疗（如长春瑞滨或紫杉类）。需要进一步的研究来确定抗HER2治疗的理想治疗顺序。
- 对于脑转移的治疗，[参见中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines。](#)

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

不可切除 (局部或区域) 的复发性或IV期 (M1) 乳腺癌的全身治疗

HER2 阴性方案:

• 意环类药物

- ▶ 多柔比星 60–75 mg/m² IV, 第 1 天; 每 21 天为一周期¹
- ▶ 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 天为一周期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

• 铂类 (用于 TNBC 和 BRCA1/2 胚系突变)

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

• 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

• 戈沙妥珠单抗 (用于 TNBC 或 HR+/HER2-) ^{21,22}

- ▶ 10 mg/kg IV, 第 1 天和第 8 天
- ▶ 每 21 天为一个周期

• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (for HER2 IHC 1+ 或 2+/ISH 阴性)²³

- ▶ 5.4 mg/kg IV 第 1 天
- ▶ 每 21 天为一个周期

• AC²⁴

- ▶ 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

• EC²⁵

- ▶ 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

• CMF²⁶

- ▶ 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 天和第 8 天

◇ 每 28 天为一个周期

• 多西他赛/卡培他滨²⁷

- ▶ 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 天为一个周期

• GT²⁸

- ▶ 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²⁹

- ▶ 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 天为一个周期

• 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇³⁰

- ▶ 卡铂 AUC 2 IV 第 1 天和第 8 天
- ▶ 白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m², IV, 第 1 天和第 8 天
- ▶ 每 21 天给药一次

• 卡铂/紫杉醇^{31,32}

- ▶ 紫杉醇 175–200 mg/m² IV, 第 1 天
- ▶ 卡铂 AUC 6 IV, 第 1 天
- ▶ 每 21 天给药一次
- 或
- ▶ 紫杉醇 100 mg/m² IV, 第 1、8、15 天
- ▶ 卡铂 AUC 2 IV 第 1、8、15 天
- ▶ 每 28 天一次

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: 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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

续

BINV-Q

4 / 8

**不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗****HER2阳性方案：m,t,u****• 帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛³³**

- ▶ 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, 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^{34,35}

- ▶ 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/kg IV 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³⁵
- ▶ 紫杉醇 80 mg/m² IV, 第 1 天, 每周一次³⁴
- 或
- ▶ 紫杉醇 175 mg/m² 第 1 天
- ◇ 每21天为1周期

• Tucatinib + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨³⁶

- ▶ Tucatinib 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/kg IV, 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

• 恩美曲妥珠单抗（T-DM1）³⁷

- ▶ 3.6mg/kg IV 第 1 天
- ◇ 每 21 天为 1 周期

• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki³⁸

- ▶ 5.4mg/kg IV, 第 1 天
- ◇ 每 21 天为 1 周期

• 紫杉醇/卡铂 + 曲妥珠单抗³⁹

- ▶ 卡铂 AUC 6IV 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/kg IV ,每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV,第 1 天, 之后 6mg/kg IV, 第1天, 每 21天为1周期³⁵

• 每周紫杉醇/卡铂 + 曲妥珠单抗⁴⁰

- ▶ 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/kg IV , 每周一次
- 或
- ▶ 曲妥珠单抗 8 mg/kg IV,第 1 天,之后 6mg/kg IV, 第 1 天, 每 21 天为 1 周期³⁵

• 曲妥珠单抗 + 紫杉醇^{41,42}

- ▶ 紫杉醇 175 mg/m² IV, 第 1 天, 每 21 天为 1 周期⁴¹
- 或
- ▶ 紫杉醇 80–90 mg/m² IV, 第 1 天, 每周一次⁴³
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV 第 1 天,之后 2mg/kg IV, 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³⁵

• 曲妥珠单抗 + 多西他赛^{43,44}

- ▶ 多西他赛 80–100 mg/m² IV 第 1 天, 每 21 天为一周期⁴³
- 或
- ▶ 多西他赛 35 mg/m² IV, 第 1、8 和 15 天, 每 28 天为一周期⁴⁴
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV 第 1 天,之后 2mg/kg IV, 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³⁵

^m 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皮下注射液替代或联用恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

^u 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和 hyaluronidase-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 hyaluronidase-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：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

续

不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗

HER2阳性方案（续）： m,t

• **曲妥珠单抗 + 长春瑞滨**^{9,45,46}

▶ **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 天为一个周期

▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV 第 1 天, 之后 2mg/kg IV, 每周一次

▶ 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³⁵

• **曲妥珠单抗 + 卡培他滨**^{47,48,49}

- ▶ 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 2 mg/kg IV, 每周一次^{41,48}

▶ 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^{33,35}

• **拉帕替尼 + 卡培他滨**⁵⁰

- ▶ 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 天为一个周期

• **曲妥珠单抗 + 拉帕替尼**⁵¹

- ▶ 拉帕替尼 1000 mg PO 每日一次, 共 21 天
- ▶ 曲妥珠单抗 4 mg/kg IV 第 1 天, 之后 2mg/kg IV,

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³⁵

• **奈拉替尼 + 卡培他滨**⁵²

- ▶ 奈拉替尼 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 天为一个周期

• **Margetuximab-cmkb + 卡培他滨**⁵³

- ▶ 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 天为一个周期

• **Margetuximab-cmkb + 艾日布林**⁵³

- ▶ 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 天为一个周期

• **Margetuximab-cmkb + 吉西他滨**⁵³

- ▶ 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 天为一个周期

• **Margetuximab-cmkb + 长春瑞滨**⁵³

- ▶ 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 天为一个周期

^m 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皮下注射液替代或联用恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。

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: 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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗的参考文献

- 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: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;33:1902-1909.
- 12 Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triplenegative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153.
- 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;22:201-204.
- 14 Burrell 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;24:4963-4970.
- 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;112:1455-1461.
- 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;27:3611-3619.
- 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;25:3407-3414.
- 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 Rugo HS, et al. Primary Results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer [abstract]. 2022: Abstract LB1001.
- 23 Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-lowadvanced breast cancer [article and supplementary appendix published online ahead of print June 5, 2022]. *N Engl J Med* 2022.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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;26:3950-3957.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

续

BINV-Q
7 / 8



不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗的参考文献

29 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.

30 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.

31 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.

32 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;20:3857-3864.

33 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.

34 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.

35 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.

36 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.

37 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.

38 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.

379 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.

40 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.

41 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.

42 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.

43 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.

44 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.

45 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.

46 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.

47 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.

48 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.

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 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.

51 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;28:1124-1130.

52 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).

53 Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. JAMA Oncol 2021;7:573-584.

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

(局部或区域) 复发性不可切除或IV期 (M1) 疾病的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推荐类别
任何 ^a	<i>BRCA1</i> 突变 <i>BRCA2</i> 突变	基因测序	奥拉帕利他拉唑帕尼	1类 1类	首选
HR阳性/HER2 阴性 ^b	<i>PIK3CA</i> 激活突变	PCR分子试剂盒检测 (血液 或如果血液为阴性则使用组 织)	阿培利司+ 氟维司群 ^c	1类	首选二线或后线治 疗
TNBC	PD-L1 表达 (使用22C3 抗 体) 阳性阈值综合阳性评分 ≥10	免疫组化	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) ^d	1类	首选一线治疗 ^h
任何	<i>NTRK</i> 融合	FISH, NGS, PCR (组织块)	拉罗替尼 ^e 恩曲替尼 ^e	2A类	某些情况下有用
任何	MSI-H/dMMR	IHC, PCR (组织块)	帕博利珠单抗 ^{d,f} Dostarlimab-gxly ^g	2A类	
任何	TMB-H (≥10 mut/mb)	NGS	帕博利珠单抗 ^{d,f}	2A类	

^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批准奥拉帕利和他拉唑帕尼用于 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, 以确定适合阿培利司加氟维司群的患者。*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 尚未确定阿培利司在1型或控制不佳的 2 型糖尿病患者中的安全性。

^d 参见 [NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

^e 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。

^f 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。

^g Dostarlimab-gxly 适用于既往治疗期间或之后进展且无其他满意的治疗选择的不可切除或转移性乳腺癌MSI-H/dMMR成年患者

^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 二线和后线治疗。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: 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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

BINV-R

1 / 3

**(局部或区域) 复发性不可切除或IV期 (M1) 疾病的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：**

- **奥拉帕利¹片剂ⁱ**
 - ▶ 300 mg 口服，每日两次
 - ▶ 每28天为1周期
- **他拉唑帕尼²片剂**
 - ▶ 1 mg 口服，每日一次
 - ▶ 每28天为1周期
- **阿培利司+氟维司群³**
 - ▶ 阿培利司 300 mg 口服，每日一次，第 1-28 天；氟维司群 500mg 肌肉注射第 1 天和第 15 天
 - ◇ 每28天为1周期
 - ▶ 随后阿培利司 300 mg口服，每日一次，第 1-28 天；氟维司群 500mg 肌肉注射，第 1 天
 - ◇ 每 28 天为 1 周期，直至疾病进展或出现不可接受的毒性
- **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)⁴**
 - ▶ 帕博利珠单抗 200 mg 静注，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静注，第 1、8、15 天 (每 28 天给药一次)
 - 或
 - ▶ 帕博利珠单抗 200 mg 静注，第 1 天
 - ▶ 吉西他滨 1000 mg/m²，静注，第 1 天和第 8 天
 - ▶ 卡铂 AUC 2 静注第 1 天和第 8 天
 - ◇ 每 21 天给药一次

在某些情况下使用：

- **拉罗替尼⁵**
 - ▶ 100 mg 口服，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⁶**
 - ▶ 600 mg 口服，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⁷⁻¹⁰**
 - ▶ 200 mg 静注，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 静注，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，或满 24 个月
- **Dostarlimab-gxly¹¹**
 - ▶ 500 mg 静注，第1天
 - ◇ 第 1-4 周期每 21 天为一周期
 - ▶ 序贯 1000mg 静注，第 5 周期 第一天
 - ◇ 第 5 周期开始每 42 天为一周期

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)。

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、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、给药方案以及启动支持治疗。因此，抗肿瘤药物的最佳给药需要一支具有抗肿瘤药物使用和相关毒性管理方面经验丰富的医疗团队。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



(局部或区域) 复发性不可切除或IV期 (M1) 疾病的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;380:1929-1940.
- 4 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;396:1817-1828.
- 5 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;378:731-739.
- 6 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;7:400-409.
- 7 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 8 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- 9 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.
- 10 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;21:1353-1365.
- 11 Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. Poster presented at American Society for Clinical Oncology (ASCO), Virtual Meeting, June 4-8, 2021. [Abstract ID: 2564].

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



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肿瘤负荷至关重要，可以用来确定治疗是否获益以及患者因无效治疗而产生毒性反应。

监测的组成部分

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独行是否可接受。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，同时将患者意愿纳入考虑。

疾病进展的定义

确定疾病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，无论是因为无效治疗或对治疗的获得性耐药。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：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



转移性乳腺癌的监测原则

缓解 / 稳定 / 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寄望发现异常时的检查方法来实现。一般来说，不同的时间应使用相同的评估办法（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见的和预期的。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 (版本 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) 。
- 功能影像学检查例如放射性核素骨扫描和PET检查在用于疗效评估时尤其具有挑战性。在骨扫描的情况下，缓解的疾病可能导致扫描中的闪烁或活动增加，可能被误认为疾病进展，尤其是在开始新的治疗后的首次复查骨扫描时。由于缺少一套可重现、验证和广泛接受的疾病活动评估标准，PET检查存在争议。

注：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**转移性乳腺癌的监测原则****监测频率**

反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、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。

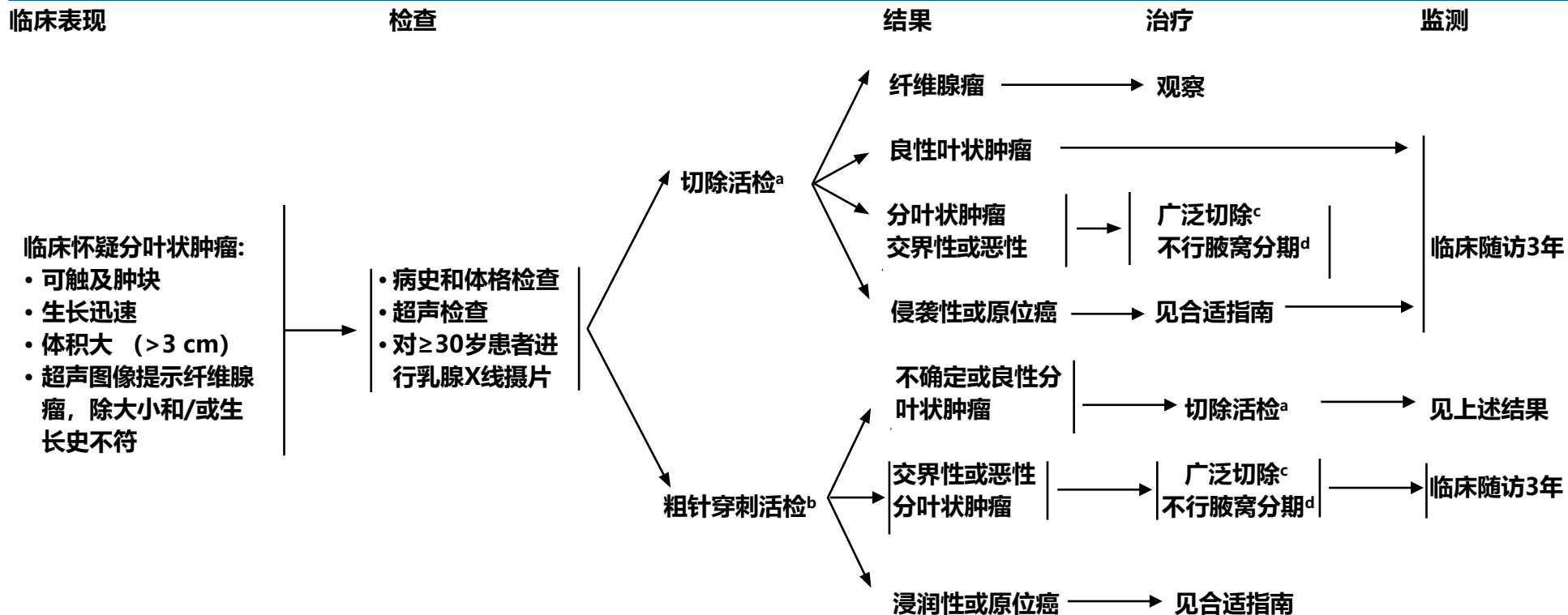
转移性乳腺癌患者的推荐随访时间间隔^b

	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	在每个周期前，如有指征	每1-3个月一次	是
胸部 / 腹部 / 盆腔平扫加增强CT	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2-6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：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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。



^a 切除活检包括肿块完全切除, 但并不要求获取手术切缘。

^b 在某些情况下, FNA 或粗针穿刺活检可能无法区分纤维腺瘤与分叶状肿瘤。粗针穿刺活检诊断分叶状肿瘤的敏感性高于 FNA 活检, 但粗针穿刺活检和 FNA 活检二者均不能区分叶状肿瘤和纤维腺瘤。对于临床怀疑分叶状肿瘤的病例, 可能需要切除病灶进行明确的病理学分类。

^c 对于恶性或交界性疾病, 广泛切除要求手术切缘 ≥ 1 cm。手术切缘窄会增加局部复发风险, 但如果部分乳房切除术不能达到切缘宽度 ≥ 1 cm, 也并非是全乳切除的绝对适应证。

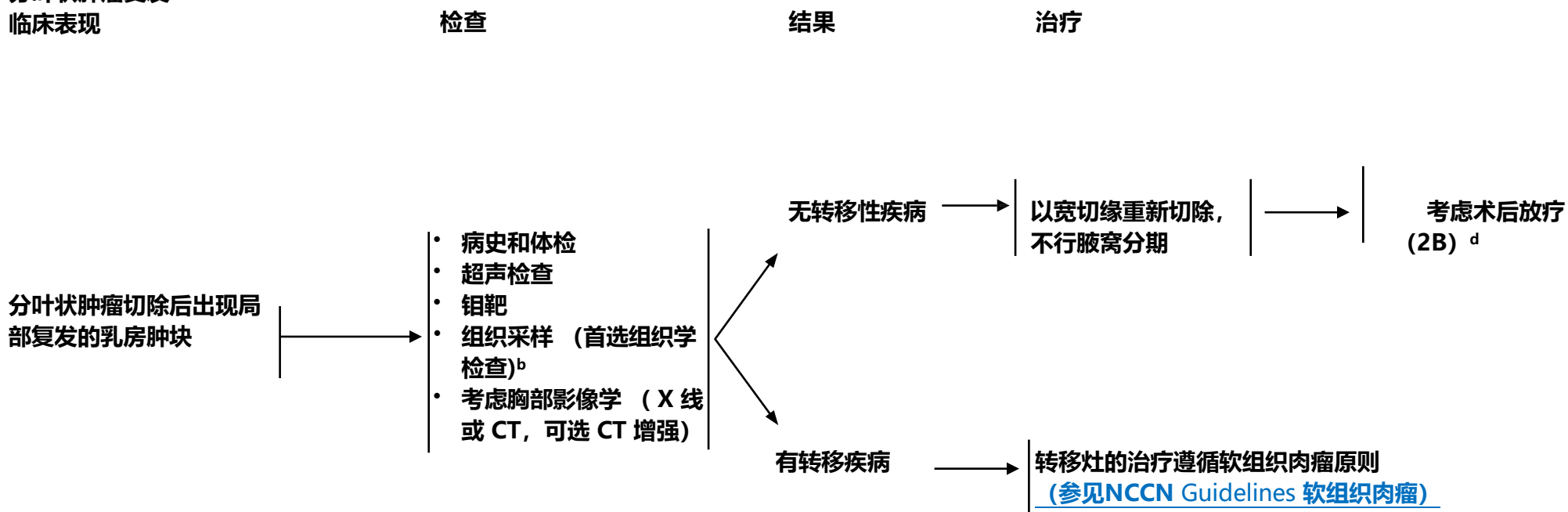
^d 没有前瞻性随机数据支持对叶状体肿瘤进行放射治疗。然而, 如果再次复发会造成病情恶化(如全乳切除后的胸壁复发), 可考虑根据软组织肉瘤治疗的相同原则进行放疗。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



分叶状肿瘤复发 临床表现



^b 在某些情况下, FNA 或粗针穿刺活检可能无法区分纤维腺瘤与分叶状肿瘤。粗针穿刺活检诊断分叶状肿瘤的敏感性高于 FNA 活检, 但粗针穿刺活检和 FNA 活检二者均不能区分叶状肿瘤和纤维腺瘤。对于临床怀疑分叶状肿瘤的病例, 可能需要切除病灶进行明确的病理学分类。

^d 没有前瞻性随机数据支持对叶状体肿瘤进行放射治疗。然而, 如果再次复发会造成病情恶化 (如全乳切除后的胸壁复发), 可考虑根据软组织肉瘤治疗的相同原则进行放疗。

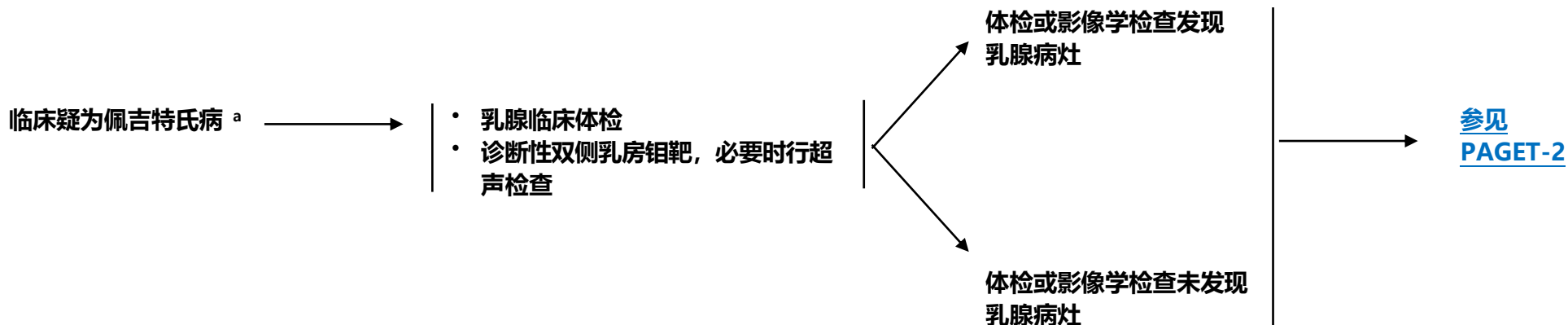
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



临床表现

检查

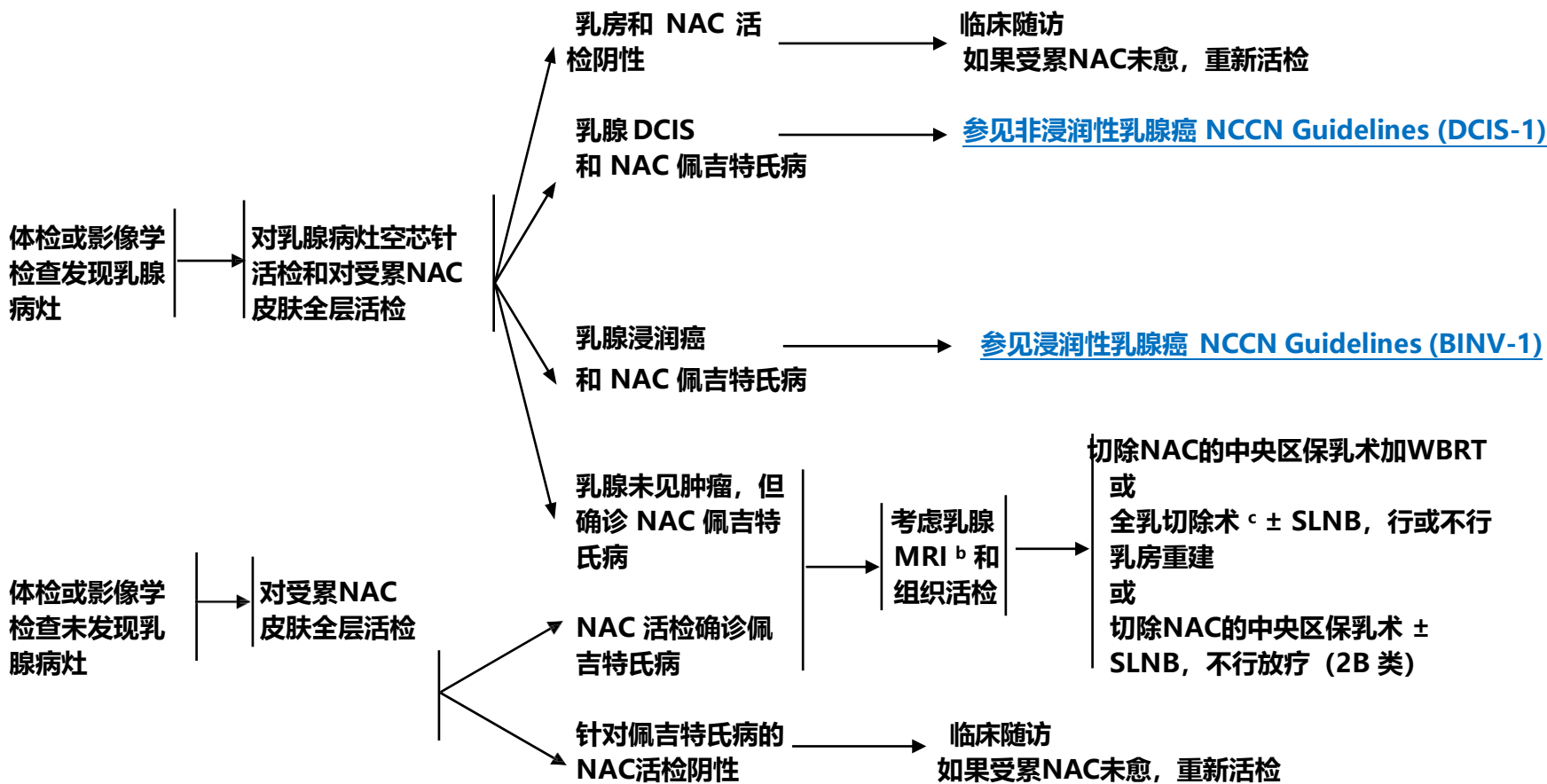


^a 乳头或乳晕湿疹、溃疡、出血或瘙痒。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

检查 治疗

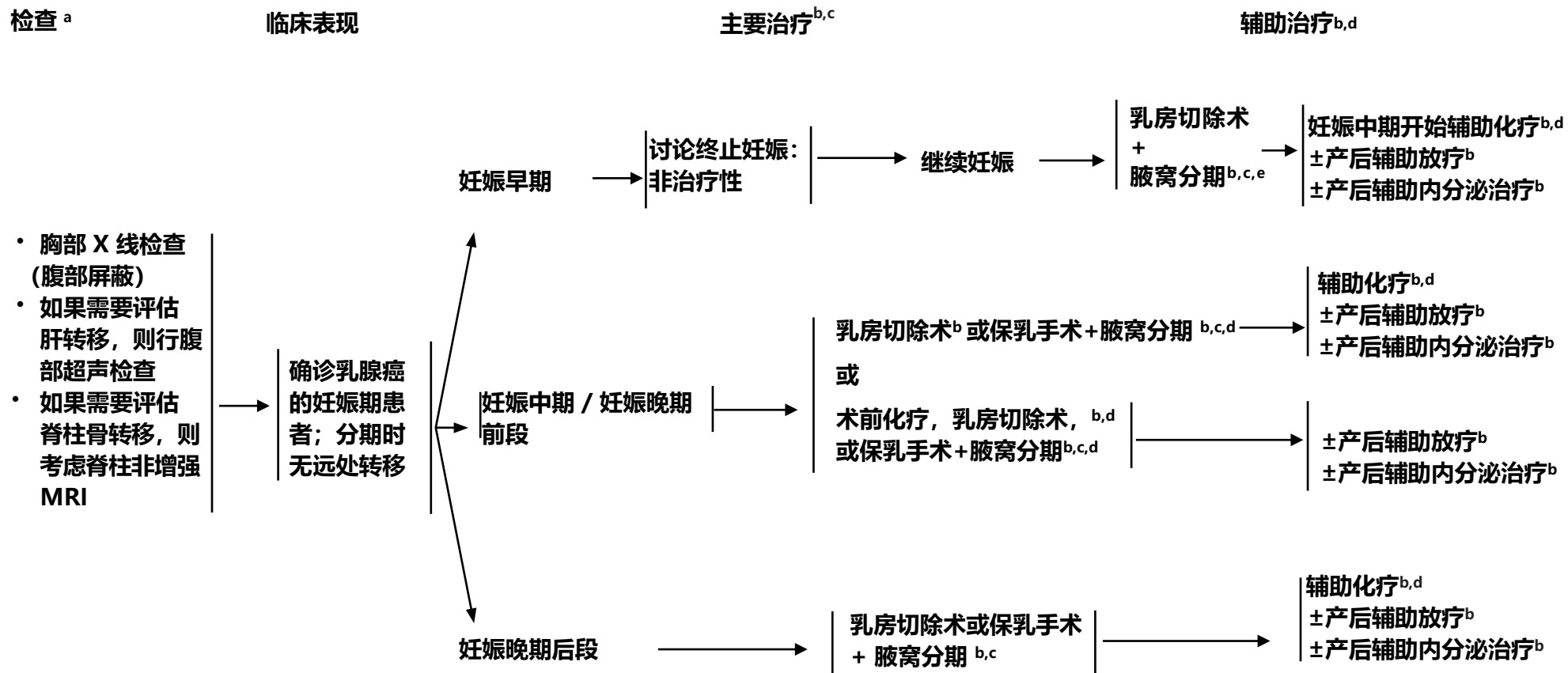


如有临床指征, 给予合理的全身

辅助治疗
参见 DCIS 或
浸润性乳腺癌
NCCN
Guidelines

b 参见乳腺专用 MRI 检查的原则 (BINV-B)。
c 任何有佩吉特氏病的表现均可选择全乳切除 (参见讨论)。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。



^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类似; 参见本指南的其它部分。但是, 妊娠期与非妊娠期患者的化疗、内分泌治疗和放疗的选择和时机有所不同 (参见讨论)。妊娠早期不应给予化疗, 在任何妊娠期均不应行放疗。建议肿瘤和产科团队之间协调合作, 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大多数经验来自利用阿霉素、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相关乳腺癌相同。

^c 妊娠期间禁止使用蓝色染料; 放射性标记的硫胶体对于妊娠前哨淋巴结活检似乎是安全的。参见外科腋窝分期 (BINV-D)。

^d 妊娠期间使用紫杉烷的数据有限。如果使用, NCCN 专家组推荐, 如果疾病状态提示有临床指征, 在孕早期之后可采用紫杉醇每周给药方案。妊娠期间禁止使用抗 HER2 治疗。

^e 如果是妊娠早期后段确诊为乳腺癌, 可考虑在妊娠中期行术前化疗。

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得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参加临床试验。

PREG-1

临床表现^a

检查

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，并获得医学影像资料
- 全血细胞计数
- 生化全套，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
- 绝经前患者的生育指导^d
- 如果患者存在遗传性乳腺癌风险^e，需行遗传咨询
- 影像学检查：
 - ▶ 诊断性双侧乳房X线摄片；必要时行超声检查
 - ▶ 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（可选）

术前全身治疗,^h 蒽环类药物+ 紫杉烷类药物（首选）。^h
若肿瘤为HER2阳性，则行
HER2靶向治疗。ⁱ[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1/3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，典型表现为受累皮肤的真皮淋巴管中可见肿瘤，但这一表现并非诊断IBC的必要条件，也不能仅以此表现诊断IBC。

^b 专家组支持所有浸润性和非浸润性乳腺癌的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 [生育能力和节育 \(BINVC\)](#)。

^e 关于风险标准，参见 [遗传/家族性高风险评估NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^f 如果已行FDG PET/CT，且PET/CT明确提示骨转移，则无需再行骨扫描或氟化钠PET/CT。

^g FDG PET/CT可以与诊断性CT同时进行。在标准分期检查结果不明确或可疑的情况下，FDG PET/CT是最有帮助的检查。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 参见 [术前 / 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。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**术前治疗的反应****治疗^k**

缓解



全乳切除术 + I/II水平腋窝淋巴结清扫
+ 险的未切除的腋窝任何部分 ± 延迟乳房重建
胸壁放疗和全区域淋巴结照射，包括有风



- 如术前未完成化疗，则术后应完成计划的化疗疗程；如为 ER 阳性和/或 PR 阳性，需加内分泌治疗（化疗后序贯内分泌治疗）。ⁿ
- 如为 HER2 阳性，完成 1 年的 HER2 靶向治疗（1 类）。如有指征，可与放疗^o和内分泌治疗同时应用。

未缓解



考虑其他全身化疗^m
和/或术前放疗



患者可能行多线全身治疗以延缓晚期乳腺癌进展。在每次重新评估时，临床医生应通过共同的决策过程评估持续治疗的价值、其他全身治疗的风险和获益、患者的体能状态和患者的意愿。

缓解^j

见上述流程

未缓解



个体化治疗

^j 很难准确评估术前全身治疗对乳腺肿瘤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影像学检查（乳腺X线摄片和/或乳腺MRI）。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）乳腺癌指南进行治疗（[BINV19](#)）。

^l 参见术后乳房重建原则（[BINV-H](#)）。

^m 参见不可切除（局部或区域）的复发性或IV期（M1）乳腺癌的全身治疗（[BINV-Q](#)）。

ⁿ 参见辅助内分泌治疗（[BINV-K](#)）。

^o 参见放疗原则（[BINV-I](#)）。

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得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参加临床试验。

**美国癌症联合委员会 (AJCC)****TNM 乳腺癌分期系统**

原发性肿瘤 (T) 无论基于临床标准还是病理标准, 亦或是二者, 原发性肿瘤的 T 分类定义标准均相同。T 分类主要基于原发性肿瘤浸润性成分的大小。肿瘤病灶的最大尺寸用于评估病灶体积。使用肿瘤病灶连续最大径, 不应加上与其不连续的肿瘤卫星灶。治疗前肿瘤大小测量中通常包括对浸润性肿瘤细胞的细胞纤维反应; 但新辅助治疗后病理学大小测量通常不包括观察到的致密纤维化, 因其范围可能高估残留肿瘤体积。原发性肿瘤 (T) 的临床大小可以基于临床结果 (体格检查和影像学检查, 如乳房 X 线摄片、超声和 MR 检查) 和病理结果 (肉眼和显微镜下) 测量。临床肿瘤大小 (cT) 应基于被认为对特定病例最准确的临床结果, 尽管以目前的影像学技术不能明确某些乳腺癌的范围, 而且肿瘤由不同比例的非浸润性和浸润性病灶组成, 目前技术无法区分, 因此结果可能并不准确。肿瘤大小应精确至 mm。在进行 T 分期时, 如果肿瘤体积略小于或略大于某一临界值, 则应将读数四舍五入至最接近的临界值, 精确至 mm。例如, 4.9 mm 应报为 5 mm, 2.04 cm 应报告为 2.0 cm (20 mm)。乳腺肿瘤大小在 1.0 至 1.4 mm 之间时, 不能使用该四舍五入规则。这些尺寸应向上记录 2 mm, 因为如果向下舍, 会导致癌症被归类为 ≤ 1.0 mm 的微小浸润癌 (T1mi)。

表 1. T、N、M 的定义

TX	原发性肿瘤无法评估	T2	肿瘤最大径 >20 mm 但 ≤ 50 mm
T0	无原发性肿瘤证据	T3	肿瘤最大径 >50 mm
Tis	导管原位癌	T4	论肿瘤大小, 直接扩散至胸壁和 / 或皮肤 (溃疡或肉眼可见的结节); 仅有真皮侵犯不归为 T4
(DCIS) *		T4a	扩散至胸壁; 但仅胸肌粘连 / 侵犯而无胸壁结构侵犯不归为 T4
Tis (Paget)	乳头 Paget 病, 下方乳腺实质中不伴有的浸润性癌和 / 或原位癌 (DCIS)。乳腺实质内的癌伴有 Paget 病应根据实质内肿瘤的大小和特征进行分类, 但应注明存在 Paget 病	T4b	乳房皮肤溃疡和 / 或同侧乳房皮肤肉眼可见的卫星结节和 / 或皮肤水肿 (包括橘皮征), 但不符合炎性乳腺癌标准
T1	肿瘤最大径 ≤ 20 mm	T4c	T4a 和 T4b 并存
T1mi	肿瘤最大径 ≤ 1 mm	T4d	炎性乳腺癌
T1a	肿瘤最大径 >1 mm, 但 ≤ 5 mm (任何 >1.0-1.9 mm 至 2 mm 的测量值都应取整)		
T1b	肿瘤最大径 >5 mm 但 ≤ 10 mm		
T1c	肿瘤最大径 >10 mm 但 ≤ 20 mm		

* 注: 小叶原位癌 (LCIS) 为良性实体, 在 AJCC 癌症分期手册第 8 版中从 TNM 分期中删除。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。

关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

续

**表 1. T、N、M 的定义 (续)**
区域淋巴结 (N)
临床 (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 (通过影像学或临床体检)
cN1	转移至同侧 I、II 级腋窝淋巴结, 可活动
cN1mi**	微转移 (约 200 个细胞, 大于 0.2 mm, 但不超过 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证据, 但临床发现同侧内乳淋巴结转移
cN2a	同侧 I、II 级腋窝淋巴结转移, 互相固定 (融合) 或与其他结构
cN2b	仅同侧内乳淋巴结转移, 而无腋窝淋巴结转移
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;
cN3a	同侧锁骨上淋巴结转移, 伴或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
cN3b	同侧锁骨下淋巴结转移
cN3c	同侧内乳淋巴结和腋窝淋巴结转移 同侧锁骨上淋巴结转移

注: (sn) 和 (f) 后缀应加在 N 分类中, 分别表示通过前哨淋巴结活检或细针穿刺 / 粗针穿刺活检确认转移。

* 如果先前已经外科手术切除了局域淋巴结或腋窝体检未发现转移情况下, 谨慎使用 cNX 分类。

**cN1mi 很少使用, 但可能适用于肿瘤切除之前进行前哨淋巴结活检的病例, 最有可能发生于采用新辅助治疗的病例。

病理分期 (pN)

pNX	区域淋巴结无法评估 (如未切除行病理学检查, 或既往已切除)
pN0	未发现区域淋巴结转移或仅发现 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 / 或临床阴性但通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结有微转移或宏转移
pN1mi	微转移 (约 200 个细胞, 大于 0.2 mm, 但不超过 2.0 mm)
pN1a	1-3 个腋窝淋巴结转移, 至少一个转移灶大于 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; 或影像学检查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	临床发现内乳淋巴结转移, 不论是否经显微镜检查证实; 病理学检查无腋窝淋巴结转移

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。
关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

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，同时有一个或多个 I、II 级腋窝淋巴结阳性 或三个以上腋窝淋巴结转移，和临床阴性但通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结有微转移或宏转移； 或同侧锁骨上淋巴结转移
pN3a	≥ 10 个腋窝淋巴结转移 (至少一个转移灶大于 2.0 mm)；或锁骨下淋巴结转移 (III 级腋窝淋巴结)
pN3b	pN1a 或 pN2a 且存在 cN2b (影像学检查显示内乳淋巴结阳性)；
pN3c	或 pN2a 且存在 pN1b 同侧锁骨上淋巴结转移

注:

注: (sn) 和 (f) 后缀应添加到 N 分类中, 分别表示通过前哨淋巴结活检或 FNA/空芯针活检确认转移, 无需进一步切除淋巴结

远处转移 (M)

M0	远处转移的临床或放射影像学证据*
cM0 (i+)	患者无转移的症状或体征, 无远处转移的临床或放射影像学证据, 但通过显微镜检查或分子检测技术, 在患者的循环血、骨髓或其他非区域性淋巴结组织中发现肿瘤细胞或 ≤ 0.2 mm 的转移
cM1	通过临床和放射影像学方法发现远处转移
pM1	远处器官存在任何组织学证实的转移; 或在非区域性淋巴结中大于 0.2 mm 的转移

表 2. AJCC 解剖分期分组

解剖分期分组表仅用于全球无法常规行生物标志物检测的地区。
美国的癌症注册机构必须使用临床和病理预后分期分组表进行病例报告。

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
IIB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

1. T1 包括 T1mi。
2. T0 和 T1 肿瘤伴淋巴结微转移 (N1mi) 分为 IB 期。
3. T2、T3 和 T4 肿瘤伴淋巴结微转移 (N1mi) 的分期按 N1 分类。
4. M0 包括 M0 (i+)。
5. 不存在 pM0; 任何 M0 均指临床上的。
6. 如果患者在新辅助治疗之前为 M1, 则分期应保持为 IV 期, 无论对新辅助治疗的反应如何。
7. 如果术后影像学检查发现有远处转移, 如果这些检查在诊断后 4 个月内且在无疾病进展情况下进行, 并且该患者未接受新辅助治疗, 则分期可以发生变化。
8. 新辅助治疗后的分期应在 T 和 N 分类加上 "yc" 或 "yp" 前缀。如果患者在新辅助治疗后达到病理学完全缓解 (pCR), 则无需相应的解剖分期分组, 如 ypT0ypN0cM0。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。
关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com。

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。推荐使用诺丁汉综合组织学分级 (SBR 分级系统的诺丁汉修正版) ，并由美国病理学家学院规定采用 ([参见 www.cap.org](http://www.cap.org)) 。通过评估形态学特征 (腺管形成、细胞核的多形性和校正的核分裂计数) 决定肿瘤分级，每项评分从1分 (良好) 至 3分 (不良) ，将 3 类分数相加。总分 3-5 分定为 1 级； 6-7 分为 2 级； 8-9 分为 3 级。不鼓励单纯使用主观分级。

浸润性癌 (Scarff-Bloom-Richardson [SBR] 分级系统的诺丁汉修正版)**GX** 分级无法评估**G1** 综合组织学分级为低 (预后良好) ；
SBR评分3-5分**G2** 综合组织学分级为中 (预后中等) ；
SBR评分6-7分**G3** 综合组织学分级为高 (预后不良) ；
SBR评分8-9分**导管原位癌: 核分级****导管原位癌分级应该使用核分级 (www.cap.org)****GX** 分级无法评估**G1** 低核级**G2** 中核级**G3** 高核级

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017) 。 [续](#)
关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览www.springer.com。



组织病理学类型-WHO分类第5版 (2019)

原位癌

- 导管原位癌 (DCIS) (低核级、中核级和高核级)
- 原位乳头状肿瘤 (乳头状DCIS、包裹性乳头状癌、原位实性乳头状癌)

浸润性癌

- 非特殊类型的浸润性乳腺癌 (导管和其他特殊模式)
- 微小浸润癌
- 浸润性小叶癌
- 小管癌
- 筛状癌
- 黏液癌
- 液性囊腺癌
- 浸润性微乳头状癌
- 浸润性乳头状癌
- 浸润性实性乳头状癌
- 伴大汗腺分化癌
- 化生性癌 (梭形细胞癌、鳞状细胞癌、伴异源性分化的癌、低级别腺鳞癌、低级别纤维瘤样癌和混合性化生性癌)
- 神经内分泌肿瘤 (NET)
- 神经内分泌癌 (NEC)
- 唾液腺型 (腺泡细胞癌、腺样囊性癌、分泌性癌、粘液表皮样癌、多形性腺癌)
- 伴极性翻转的高细胞癌

预后好的组织学类型

- 小管癌
- 筛状癌
- 粘液癌
- 腺样囊性癌
- 低级别腺鳞癌化生性癌
- 低级别纤维瘤样化生癌

世界卫生组织肿瘤分类编辑委员会, 编辑。WHO肿瘤分类, 第5版——乳腺肿瘤。里昂: 国际癌症研究机构 2019.

[续](#)

**表 3. 临床预后分期**

临床预后分期适用于对所有乳腺癌患者进行临床分类和分期。它基于病史、体格检查、进行的所有影像学检查（非临床分期所必需）和相关活检，使用临床肿瘤（T）、淋巴结（N）和转移（M）信息。临床预后分期不包括基因组特征信息，因用这些工具来确定预后是需要手术标本的病理信息。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期			
Tis N0 M0	任何	任何	任何	任何	0			
T1* N0 M0T0N1mi M0T1* N1mi M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA			
				阴性				
			阴性	阳性		IB		
				阴性				
			G2	阳性		阳性	阳性	IA
							阴性	
	阴性	阳性			IB			
		阴性						
	G3	阳性			阳性	阳性	IA	
						阴性		
			阴性	阳性	IB			
				阴性				

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期		
T0 N1** M0T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB		
				阴性	IIA		
			阴性	阳性		IB	
				阴性			
			G2	阳性	阳性	阳性	IIA
						阴性	
	阴性	阳性			IB		
		阴性					
	G3	阳性			阳性	阳性	IIA
						阴性	
			阴性	阳性	IIB		
				阴性			

*T1 包括 T1mi。

** N1 不包括 N1mi。T1 N1mi M0 和 T0 N1mi M0 癌症包含在具有相同预后因素状态的 T1 N0 M0 癌症的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017）关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览 www.springer.com。

续

**表 3. 临床预后分期 (续)**

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T2N1*** M0T3N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB
			阴性	阴性	IIA
			阳性	阳性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
			阴性	阳性	IIB
			阴性	阴性	IIB
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
			阴性	阳性	IIA
			阳性	阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIA
			阴性	阳性	IIB
			阴性	阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IB
			阴性	阳性	IIB
			阳性	阴性	IIB
		阴性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	IIIB

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2M0T3 N1*** M0 T3 N2M0	G1	阳性	阳性	阳性	IIA
			阴性	阴性	IIIA
			阳性	阴性	IIA
		阴性	阳性	阳性	IIA
			阴性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
	G2	阳性	阳性	阳性	IIA
			阴性	阳性	IIIA
			阳性	阴性	IIA
		阴性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阳性	IIIA
			阳性	阴性	IIIA
		阴性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	IIIC

*T1 包括 T1mi。

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

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017）。关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览 www.springer.com。

续

表 3. 临床预后分期 (续)

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T4N0 M0T4N1*** M0T4N2 M0任何 TN3 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IIIA
				阴性	IIIB
			阴性	阳性	
		阴性			
		阴性	阳性	阳性	
			阴性	阳性	
	阴性				
	G2	阳性	阳性	阳性	IIIA
				阴性	IIIB
			阴性	阳性	
		阴性			
		阴性	阳性	阳性	
阴性			阳性	IIIC	
	阴性				
G3	阳性	阳性	阳性	IIIB	
			阴性		
		阴性	阳性		
	阴性				
	阴性	阳性	阳性		
		阴性	阳性	IIIC	
阴性					
任何 T 任何 N M1	任何	任何	任何	任何	IV

注:

1. 由于 N1mi 分类需要评估整个淋巴结，不能根据 FNA 或粗针穿刺活检进行分类，因此仅在临床分期是基于切除的淋巴结而不是切除的原发肿瘤时，N1mi 才可用于临床预后分期，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等情况。
2. 对于无原发肿瘤证据的淋巴结受累病例（如 T0 N1 等）或乳腺导管原位癌病例（如 Tis N1 等），应将淋巴结中的肿瘤级别、HER2、ER 和 PR 信息用于分期分组。
3. 对于根据 2013 ASCO/CAP HER2 检测指南，通过 ISH（FISH 或 CISH）检测确定 HER2 状态“结果不确定”的情况，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和/或系统性化疗（包括抗 HER2 治疗）的乳腺癌患者人群。

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

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017）。

关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览www.springer.com。

**表 4. 病理预后分期**

病理预后分期适用于采用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、术中的发现以及手术切除标本的病理学结果。病理预后分期不适用于在手术切除（新辅助治疗）之前接受全身或放疗的患者。

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
Tis N0 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	
			阴性	阳性	
	G2	阳性	阳性	阳性	IB
				阴性	
			阴性	阳性	
		阴性			
		阴性		阳性	
			阴性	阳性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	
			阴性	阳性	
		阴性			
		阴性		阳性	
			阴性	阳性	

TNM	分级	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	阳性
		阴性			IA
		阴性		阳性	阳性
			阴性	阳性	IIA
	G2	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IB
			阴性	阳性	阳性
		阴性			IA
		阴性		阳性	阳性
			阴性	阳性	
	G3	阳性	阳性	阳性	IA
				阴性	IIA
			阴性	阳性	阳性
		阴性			IIA
		阴性		阳性	阳性
			阴性	阳性	

*T1 包括 T1mi

** N1 不包括 N1mi。T1 N1mi M0 和 T0 N1mi M0 癌症包含在具有相同预后因素状态的 T1 N0 M0 癌症的预后分期中。www.springer.com。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017）。关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览www.springer.com。

**表 4. 病理预后分期 (续)**

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期	
T2N1*** M0T3N0 M0	G1	阳性	阳性	阳性	IA	
			阴性	阴性	IIB	
			阳性	阳性		
		阴性	阳性	阳性	IA	
			阴性	阴性	IIB	
			阳性	阳性		
	G2	阳性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIB	
			阳性	阳性		
		阴性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIB	
			阳性	阳性		
	G3	阳性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIB	
			阳性	阳性		
		阴性	阳性	阳性	IIA	
			阴性	阴性	IIB	
			阳性	阳性		
			阴性	阳性	阳性	IIIA

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2M0T3 N1*** M0 T3 N2M0	G1	阳性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIIA	
			阳性	阳性		
		阴性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIIA	
			阳性	阳性		
	G2	阳性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIIA	
			阳性	阳性		
		阴性	阳性	阳性	IB	
			阴性	阴性	IIIA	
			阳性	阳性		
	G3	阳性	阳性	阳性	IIA	
			阴性	阴性	IIIA	
			阳性	阳性		
		阴性	阳性	阳性	IIB	
			阴性	阴性	IIIA	
			阳性	阳性		
			阴性	阳性	阳性	IIIC

*T1 包括 T1mi

** N1 不包括 N1mi。T1 N1mi M0 和 T0 N1mi M0 癌症包含在具有相同预后因素状态的 T1 N0 M0 癌症的预后分期中。www.springer.com。经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017）。[续](#)
关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览www.springer.com。

**表 4. 病理预后分期 (续)**

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T4N0 M0T4N1*** M0T4N2 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	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
	G2	阳性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
		阴性	阳性	阳性	IIIA
			阴性	阴性	IIIB
	G3	阳性	阳性	阳性	IIIB
			阴性	阴性	
		阴性	阳性	阳性	
			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 和 T4 癌症和 N1mi 分别包含在 T2 N1、T3 N1 和 T4 N1 的预后分期中。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版（2017）。关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览 www.springer.com。

注:

- 对于无原发肿瘤证据的淋巴结受累病例（如T0N1等）或乳腺导管原位癌病例（如TisN1等），应将淋巴结中的肿瘤级别、HER2、ER和PR信息用于分期分组。
- 对于根据2013ASCO/CAP HER2检测指南，通过ISH（FISH或CISH）检测确定HER2状态“结果不确定”的情况，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了适当内分泌和/或全身化疗（包括抗HER2治疗）的乳腺癌患者人群。

表 5. 病理预后分期的基因组信息

Oncotype DX 分数小于 11.....

TNM	分级	HER2	ER	PR	分期
T1 N0 M0 T2 N0 M0	任何	阴性	阳性	任何	IA

注:

- 病理预后分期无需获取基因组信息。然而，可以进行基因组分析以确定适当的治疗。如果在T1N0M0或T2N0M0癌症（HER2阴性、ER阳性）行OncotypeDx®检测复发评分低于11的情况下，此时病理预后分期分组为IA。
- 如果未行OncotypeDx®检测，或者进行了检测但无法获取OncotypeDx®评分，或者对于T1-2 N0 M0 HER2阴性、ER阳性患者，OncotypeDx®评分≥11，则基于上述解剖和生物标记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类证据支持该检测用于评分低于11的患者。分期系统的未来更新可能包括基于当时可用证据，使用其他多基因测试的结果，对患者队列进行预后分期分组。该分期表中包括或排除的基因组分析并不表示对任何特定分析的认可，也不应基于治疗时可获得的证据而限制任何基因组分析在临床上的适当使用。

**NCCN 对证据和共识的分类**

1 类	基于高水平证据，NCCN一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为2A类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

讨论

目录

此讨论对应于 NCCN 乳腺癌指南。DCIS 和浸润性乳腺癌的局部区域管理部分已于 2022 年 5 月 7 日更新。讨论其余部分的更新正在进行中。

概述.....	MS-2	局部复发性疾病的管理	MS-45
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2	复发或 IV 期疾病的管理	MS-46
导管原位癌 (Tis , N0 ,M0)	MS-3	转移性疾病的监测.....	MS-62
DCIS 的检查.....	MS-3	特殊情况	MS-63
DCIS 的主要治疗	MS-4	佩吉特氏病	MS-63
初步治疗后 DCIS 的管理	MS-7	乳腺叶状肿瘤	MS-64
浸润性乳腺癌.....	MS-10	妊娠期乳腺癌.....	MS-65
非转移性 (M0) 浸润性乳腺癌的检查.....	MS-10	炎性乳腺癌	MS-67
c T1-3, cN0 or cN+, M0 肿瘤的局域治疗.....	MS-11	T4d, N0- N3, M0 期.	MS-67
乳房重建.....	MS- 22	检查.....	MS-67
全身治疗 (术前和辅助治疗)	MS-25	腋窝乳腺癌	MS-69
肿瘤的治疗后监测和随访.....	MS-42	参考文献	MS-70
复发/IV期乳腺癌.....	MS-44		
复发和 IV 期乳腺癌的分期和检查	MS-44		

概述

乳腺癌是美国女性中最常见的恶性肿瘤，仅次于肺癌，是死亡率排名第二的癌症。美国癌症协会估计，2022 年全美将有 290,560 人诊断乳腺癌，其中 43,780 人将死于该病。¹ 非浸润性或浸润性乳腺癌患者的治疗选择复杂而多样。这些乳腺癌 NCCN 临床实践指南包括针对原位癌、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进行临床管理的最新指南。这些指南由 NCCN 成员机构的多学科代表专家组制定，他们在肿瘤内科学、肿瘤外科学、肿瘤放射学、病理学、重建手术和患者权益保护领域拥有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 Guidelines® 之前，对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获取有关乳腺癌的关键文献：乳腺癌、乳腺肿瘤、DCIS、炎性乳腺癌或分叶状肿瘤。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是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检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统回顾；以及验证研究。

检查了 PubMed 搜索的潜在相关性。来自在本指南更新期间被专家组选作审阅的核心 PubMed 文献，以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。NCCN Guidelines 的所有编写和更新详情请参阅 [NCCN 网页](#)。

导管原位癌 (Tis, N0, M0)

自从引入和增加使用筛查性乳房X线摄影术以来，DCIS 的诊断有所增加。根据美国癌症协会的数据，到2022年，美国将诊断出超过 50,000 例女性乳房 DCIS。¹

DCIS 的检查

DCIS 的推荐检查和分期包括病史和体格检查；双侧诊断性乳房X线钼靶摄影片；病理学检查；确定肿瘤雌激素受体 (ER) 状态；和MRI。

对于病理学报告，NCCN 专家组支持美国病理学家协会 (CAP) 协议，用于乳腺浸润性和非浸润性癌。³

NCCN 专家组推荐对 ER 状态进行检测，以确定辅助内分泌治疗的获益或风险降低情况。这符合美国临床肿瘤学会 (ASCO) /CAP 指南，⁴ 该指南建议对新诊断的 DCIS 进行 ER 检测以确定内分泌疗法对降低乳腺癌风险的潜在益处，并考虑选择孕酮受体 (PR) 检测。尽管肿瘤 HER2 状态在浸润性癌症中具有预后意义，但尚未阐明其对 DCIS 的重要性。迄今为止，研究未发现 HER2 状态作为 DCIS 预后指标的清楚证据或仅有薄弱证据，⁵⁻⁸ 并且在 HER2 扩增的 DCIS 中同时使用曲妥珠单抗与放射治疗没有统计学上的显著益处。⁹ NCCN 专家组得出结论：DCIS 的 HER2 状态不会改变管理策略，因此不推荐用于 DCIS。

如果根据[遗传/家族高风险评估 NCCN Guidelines：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)定义，认为患者存在遗传性乳腺癌的高风险，则推荐进行遗传咨询。

MRI 在 DCIS 诊疗中的作用尚不清楚。已前瞻性证明 MRI 对高级别 DCIS 的灵敏性高达 98%。¹⁰ 在一项前瞻性观察研究中，193 例单纯性 DCIS 女性患者在术前接受了乳房 X 线摄影片和 MRI 成像，93 例女性 (56%) 经乳房 X 线摄影片诊断，153 例女性 (92%) 经 MRI 诊断 ($P < .0001$)。89 例高级别 DCIS 女性中，乳房 X 线摄影片未能诊断的 43 例 (48%) 女性患者仅通过 MRI 得以诊断。¹⁰ 但是，其他研究表明，MRI 可能会高估疾病范围。¹¹ 因此，手术决策不应仅基于 MRI 结果，尤其是在仔细考虑进行乳房切除术时。如果 MRI 检查结果提示疾病范围比乳房 X 线摄影片中所见病灶更为广泛，以致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活检，以对结果进行组织学验证。

为确定使用 MRI 是否会降低 DCIS 患者的再切除率和减少局部复发而进行的研究显示出相互矛盾的结果。虽然几项研究表明，与未接受术前 MRI 评估的患者相比，接受 MRI 评估并进行保乳手术 (BCS) 的单纯 DCIS 患者的再切除率没有降低。^{12,13} 一些研究显示术前 MRI 降低了 DCIS 的再切除率。^{14,15} 一项研究显示，术前 MRI 可增加 6.2% 的癌症检出率，¹⁵ 因此术前 MRI 的使用仍存在争议。NCCN 专家组推荐，仅在 DCIS 初始检查过程中需要提供更多信息的特定情况下行乳腺 MRI 检查，并指出尚无证据表明 MRI 检查会增加 DCIS 阴性切缘可能性或减少乳房切除的转化。

DCIS 的主要治疗

DCIS 的主要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（乳房切除术或乳房肿瘤切除术）和/或放射治疗（RT），然后对符合条件的患者进行辅助内分泌治疗以降低复发风险。

局部治疗的选择不会影响与疾病相关的总体生存率；因此，必须考虑个人对降低风险的偏好。

几项单纯 DCIS 的前瞻性随机试验表明，在 BCS 后增加全乳放射治疗（WBRT）可降低乳房内疾病复发率，¹⁶⁻²³ 但不会降低无远处转移生存率。²⁴ 一项包含四项大型多中心随机试验的荟萃分析证实了个别试验的结果，证明在 BCS 治疗 DCIS 后添加 WBRT 可显著减少同侧乳房事件（风险比 [HR]，0.49；95% 置信区间 [CI]；0.41–0.58， $P < .00001$ ）。²⁵ 然而，这些试验并未表明联合放疗具有总生存期（OS）益处。NSABP B-17 的长期随访显示，在 15 年时，与单纯切除相比，放疗使同侧浸润性复发减少了 52%（HR，0.48；95% CI，0.33–0.69， $P < .001$ ）。²² 两组的 OS 和 15 年累积全因死亡率相似（死亡 HR，1.08；95% CI，0.79–1.48）。²² SEER 数据库包括 108,196 名 DCIS 患者。²⁶ 在 10 年的亚组分析中，在 60,000 名接受 BCS 治疗的患者中，无论是否采用 WBRT，同侧复发风险降低了 50%（调整后的 HR，0.47 [95% CI，0.42–0.53]； $P < .001$ ）与添加 WBRT 相关。

然而，在这项研究中，发现乳腺癌特异性死亡率相似（HR，0.86 [95% CI，0.67–1.10]； $P = .22$ ）。²⁶

相比之下，一些基于人群的研究表明 WBRT 对 BCS 后 DCIS 的有益作用，例如，在高危 DCIS 患者（例如，更高的核分级、更年轻、更大的肿瘤）中使用 WBRT 被证明与 OS 具有统计学意义的改善相关。²⁷ 在 SEER 数据库的另一项观察性研究中，包括 140,366 名 DCIS 患者，接受保乳治疗

（BCT）的患者的 15 年乳腺癌死亡率为 1.7%，而单独接受 BCS 治疗的患者为 2.3%（HR，0.77；95% CI，0.67–0.88； $P < .001$ ），证明与单独使用 BCS 相比，使用 BCS 和 WBRT 可小幅但显著降低乳腺癌死亡率。²⁸

RT 增强：已证明使用 RT 增强可在所有年龄组浸润性乳腺癌的同侧乳腺肿瘤复发（IBTR）风险（20 岁时为 4%）中提供小幅但具有统计学意义的降低。²⁹⁻³²

对来自 10 个学术机构的患者水平数据的汇总分析评估了单纯 DCIS 患者的结果，所有患者均接受 BCS 和 WBRT（ $n = 4131$ ），接受了中位剂量为 14 Gy（ $n = 2661$ ）的 RT 加强治疗或未接受 RT 加强治疗（ $n = 1470$ ）。患者的中位随访时间为 9 年。在 5 年（97.1% vs. 96.3%）、10 年（94.1% vs. 92.5%）和 15 年（91.6% vs. 88.0%）接受放疗推量治疗的患者与未接受放疗推量治疗的患者相比，IBTR 下降（ $P = 0.0389$ ）。在整个队列的患者中，RT 推量治疗的使用与 IBTR 的显著降低相关（HR，0.73；95% 置信区间，0.57–0.94； $P = .01$ ）。³³ 在一项多变量分析中，考虑了与较低 IBTR 相关的因素，包括分级、ER 阳性状态、辅助他莫昔芬的使用、边缘状态和年龄，RT 加强的益处仍然具有统计学意义（HR，0.69；95% CI，0.53–0.91； $P < .010$ ）。³³ 即使在基于阴性切缘状态根据国家外科辅助乳腺和肠道计划（NSABP）的定义为肿瘤上没有墨水，或根据外科肿瘤学会 [SSO]/美国

放射肿瘤学会 [ASTRO]/ASCO 定义，肿瘤边缘 > 2 mm 被认为风险非常低的患者中，RT 强化治疗对于降低局部复发率仍然具有统计学意义。

与浸润性癌症相似，尽管放疗增强对所有研究的年龄组都有益，但增强的绝对益处的幅度在年轻患者中最大。两项随机 III 期试验正在研究 RT 强化治疗是否可以减少 DCIS 患者的复发（ClinicalTrials.gov 标识符：NCT00470236 和 NCT00907868）。这些试验已完成招募，目前正在积极跟进。最近发表的一篇关于参加 BIG 3- 07/TROG 07.01 III 期试验

(NCT00470236) 的患者的健康相关生活质量 (HRQOL) 的出版物表明, 2 年后, 美容状态提升与不提升的负面影响, 表明在 与局部复发和 OS 的影响相关的数据公布之前, 就增加强化治疗做出知情的共同决策的重要性。³⁴ 根据该试验的 5 年数据, 该试验在 2021 年度圣安东尼 乳腺癌研讨会上发表 (SABCS)。会议上, 未接受加强治疗的组中 93% 的患者没有局部复发, 而接受 RT 加强治疗的组中有 97% 的患者没有局部复发 (HR, 0.47; 95% CI, 0.31–0.72; $P < .001$)。³⁵ 等待这些数据的同行评审刊物的发布。

保乳手术不伴有 WBRT: RT 会增加治疗成本并伴有副作用。因此, 为了降低治疗和限制发病率并保持生活质量 (QOL), 一些试验已经探索了在精心挑选的低风险患者中省略放疗的治疗情况。

一系列回顾性研究表明, 仅接受切除术 (不进行 WBRT) 治疗的选定患者的乳房内复发风险较低。³⁶⁻³⁹ 例如, 在一项回顾性研究中, 10 年无病生存率 (DFS) 为 186 名, 在仅接受 BCS 治疗的 DCIS 患者中, 低风险 DCIS 患者占 94%, 中高风险 DCIS 患者占 83%。³⁶ 在另一项对 215 名接受 BCS 治疗但不进行放疗的 DCIS 患者的回顾性研究中, 或在全身性风险降低治疗中, 低危、中危或高危 DCIS 患者 8 年的复发率分别为 0%、21.5% 和 32.1%。³⁷ 在这项回顾性研究中, 复发风险分层是根据肿瘤分级、大小、无粉刺坏死、切缘宽度和诊断时的低风险 DCIS 患者单独 BCS 为 94%, 中高风险 DCIS 患者为 83%。³⁶ 低危、中危或高危 DCIS 患者 8 年的复发率分别为 0%、21.5% 和 32.1%。³⁷ 本回顾性研究中的复发风险分层是使用改良的 Van Nuys 计算的预后指数基于肿瘤分级、大小、无粉刺坏死、边缘宽度和诊断时的年龄。³⁷

一项针对未接受放射治疗的低风险 DCIS 患者进行的多机构、非随机、前瞻性研究也为不接受放射治疗的单独 BCS 提供了一些支持。⁴⁰ 患者被纳入两个低风险队列之一: 1) 低风险或中级 DCIS, 肿瘤大小为 2.5 厘米或更小 ($n = 561$); 或 2) 高级别 DCIS, 肿瘤大小为 1 cm 或更小 ($n = 104$)。

协议规范包括切除 DCIS 肿瘤, 最小负切缘宽度至少为 3 mm。只有 30% 的患者接受了他莫昔芬。值得注意的是, 许多患者的切缘远大于 3 mm 方案要求 (即, 62% 的患者的低/中危患者组切缘 ≥ 5 mm, 48% 的患者再次切除时 > 10 mm 或无肿瘤)。⁴⁰ 尽管低/中级组的 IBTR 发生率在 5 年时处于可接受的低水平, 但在中位随访 12.3 年时, IBTR 发生率在低/中级 DCIS 中为 14.4%, 在高级 DCIS 中为 24.6% ($P = .003$)。这表明, 在看似低风险的人群中, IBTR 事件可能会延迟但无法预防。

RTOG 9804 试验调查了在低风险 DCIS 情况下不接受放疗的结果, 将 636 名低风险 DCIS 患者随机分组接受放疗或术后观察。²³ 在本研究中, 低风险包括低至中级别 DCIS 测量小于 2.5 厘米, 负边距大于或等于 3 毫米。中位随访 7 年, 与对照组相比, 使用 RT 的局部复发风险降低 (0.9% 对 6.7%; HR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.47)。在 DFS 或 OS 中都没有发现差异。在 15 年的随访中, 放疗与不放疗相比, 局部复发率降低了 50% (7.1% 对 15.1%; HR, 0.36; 95% CI, 0.20–0.66)。⁴¹

来自乳腺癌 (肿瘤 ≤ 3 cm) 患者的四项随机试验 (NSABP B-39/RTOG 0413、⁴² OCOG-RAPID、⁴³ 佛罗伦萨大学、⁴⁴ 和 GEC-ESTRO⁴⁵) 的现有证据表明, 加速部分乳房照射 (APBI) 与 WBRT 相比, 多导管近距离放射治疗在局部控制方面并不劣于 WBRT, 具有相似的毒性和乳房美容效果。在 NSABP B-39/RTOG 0413、OCOG RAPID、佛罗伦萨大学和 GEC-ESTRO 试验中, DCIS 患者分别占患者的 25%、18%、8.8% 和 6%。根据 APBI 的 ASTRO 指南, 筛查检测到的 DCIS 测量小于 2.5 厘米、I 级或 II 级疾病以及阴性切缘大于或等于 3 毫米的患者是 APBI 的“合适”候选者。⁴⁶

保乳治疗后的边缘状态: 尚未进行前瞻性随机试验来分析更宽的边缘是否可以取代对 DCIS 的 RT 需求。一项对 445 例单纯切除治疗的 DCIS 患者的回顾性研究结果表明, 切缘宽度是局部复发的最重要的独立预测因子, 尽管随着切缘宽度的增加, 局部复发风险降低的趋势在切缘小于 1 mm 时最

为明显与大于或等于 10 毫米相比。⁴⁷ 在一项对 4660 名接受 BCS 和放射治疗的 DCIS 患者的荟萃分析中，与 2 毫米的切缘相比，小于 2 毫米的手术切缘与 IBTR 发生率增加有关，尽管将大于 2 毫米至 5 毫米或大于 5 毫米的边缘与 2 毫米边缘进行比较时，没有观察到显著差异。⁴⁸

一项研究回顾性审查了 2996 名接受 BCS 的 DCIS 患者的数据库，控制所有其他特征，以调查切缘宽度与复发之间的关系。⁴⁹ 仅在未接受放疗的患者中，更宽的切缘与较低的复发率显著相关 ($P < .0001$)，但在接受放射治疗的患者中没有发现统计学差异 ($P = .95$)。⁴⁹

根据 SSO/ASTRO/ASCO 的 DCIS 切缘共识指南，在接受 WBRT 治疗的 DCIS 中至少 2 mm 的切缘与低 IBTR 发生率相关。⁴⁶ 在评估 DCIS 切除充分性时要考虑的其他因素包括残留钙化的存在，其边缘接近（前对皮肤或后对肌肉对内侧、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，应使用 SSO/ASTRO/ASCO 关于浸润性乳腺癌边缘的共识指南，在这种混合肿瘤场景中，该指南支持“无染料即无肿瘤”作为适用于浸润性和非浸润性成分的足够边缘。

乳房切除术：患有 DCIS 且在诊断性乳房 X 线摄影或其他影像学检查、体格检查或活检中发现广泛疾病（即，涉及两个或更多象限的疾病）的患者可能需要进行乳房切除术。

对于接受乳房切除术的 DCIS 患者，或在可能影响到腋窝淋巴引流模式的解剖位置（例如，乳房腋尾部）的局部切除术，应强烈考虑进行前哨淋巴结活检（SLNB）的程序确定性手术，以避免需要进行全腋窝淋巴结（ALN）解剖以评估腋窝。⁵⁰⁻⁵³ 因为在初始活检时看似单纯的 DCIS 的患者中只有一小部分（约 25%）当时患有浸润性乳腺癌⁵⁴并最终需要 ALN 分期，因此不建议进行 ALN 解剖（ALND），除非患者有病理证实的浸润性癌症或 ALN 转移性疾病（通过活检或 SNLB）。

NCCN 推荐的 DCIS 初始治疗

目前正在进行试验，以确定是否有可能存在一种无需手术切除的、生物学行为良好的 DCIS 亚组。在获得有关这种非手术方法安全性的确切证据之前，NCCN 专家组继续推荐对 DCIS 患者进行手术切除。

根据 NCCN 专家组，DCIS 患者的主要治疗选择及其各自的共识类别是：

- 1) 乳房切除术 加全乳放疗 ± 推量放疗 (1 类)。在考虑对 DCIS 进行放疗时，NCCN 专家组建议根据患者偏好和其他因素（如寿命）采用个性化方法。NCCN 专家组指出，BCS 后的 WBRT 可将 DCIS 中的 IBTR 率降低约 50% 至 70%。对于单独接受 BCS（无放疗）治疗的 DCIS 患者，无论切缘宽度如何，IBTR 的风险都显著高于切除后进行 WBRT 治疗（即使对于预先确定的低风险 DCIS 患者亚群）。
- 2) 全乳切除 ± SLNB，可选乳房重建 (2A 类)。
- 3) BCS 加 APBI 用于精心挑选的病例 (2A 类)。根据专家组的观点，如果选择的低风险 DCIS 患者符合 RTOG 9804 低风险 DCIS 或 ASTRO “适合” APBI 的 DCIS 定义的所有方面，则可能被认为适合 APBI。
- 4) 单纯乳房肿瘤切除术 (2B 类)。只有在患者和医生认为个体疾病复发风险低的情况下，才应考虑单独选择 BCS。对于已完全切除且切缘阴性的低风险疾病患者，特别是如果他们 ER 阳性并且将接受内分泌治疗，乳房内复发的绝对减少可能不足以证明与 RT 相关的风险是合理的。

因此，根据 NCCN 专家组的观点，在这种情况下省略 RT 可能是合理的。该算法中列出了保乳手术的禁忌证（参见乳腺癌 NCCN Guidelines 中需要放疗的保乳治疗的特殊注意事项）。接受乳房切除术的女性适合行乳房重建（参见乳腺癌 NCCN Guidelines 中的术后乳房重建原则）。

根据 NCCN 专家组的意见，应通过切缘分析和 X 线摄片检查记录完全切除的情况。无论何时，如不确定切除是否充分，均应进行切除后乳房 X 线摄片检查。由于 DCIS 可能呈临床隐匿性，因此可能需要使用手术夹标定肿瘤床并确保充分覆盖放射，提供增强和 APBI 野的设计，且在等待病理检查确定切缘状态时，可能需要进一步手术。

对于接受 BCS 和 WBRT 治疗的单纯 DCIS 患者，对靠近边缘的任何肿瘤进行定量描述是有益的，因为相对于更窄的负切缘宽度，至少 2 mm 的切除宽度与降低 IBTR 风险相关。证据不支持获得大于 2 mm 的边缘以进一步改善结果的常规做法。当边缘附近只有极少或局灶性 DCIS 受累时，应利用临床判断来权衡个体患者的再切除风险和复发风险。

对于仅接受切除术（无 WBRT）的 DCIS 患者，无论切缘宽度如何，IBTR 的发生率都显著高于切除术和 WBRT 治疗，即使在预先确定的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 2mm，一些证据表明切缘宽度大于 2 mm 可提高 IBTR 率。

对于具有微浸润的 DCIS（DCIS-M），定义为 1 mm 或更小的侵入性病灶，最佳边缘宽度应参考 DCIS 边缘定义（≥2 mm），鉴于大多数 DCIS-M 由 DCIS 组成，并且 DCIS-M 的自然病程和系统治疗反映出更接近与单纯 DCIS 的治疗模式，而不是浸润性癌。

初步治疗后 DCIS 的管理

他莫昔芬：在乳腺增生异常的范围，DCIS 介于非典型导管增生（ADH）和浸润性导管癌之间。美国国家乳腺与肠道外科辅助治疗研究项目

（NSABP）进行的乳腺癌预防试验表明，非典型导管增生患者接受他莫昔芬治疗后，浸润性乳腺癌发生率可降低 75%。^{55,56} 这些数据还表明，他莫昔芬可显著降低发生浸润性乳腺疾病的风险。⁵⁷ 早期乳腺癌试验者

合作组（EBCTCG）的综合分析表明，ER 阳性或受体不明的女性患者接受他莫昔芬治疗 5 年后，浸润性乳腺癌的年复发几率降低 39%。⁵⁸

同样，NSABP B-24 试验发现，保乳手术联合放疗后的 DCIS 女性患者可因他莫昔芬治疗而受益。该研究中，接受了保乳治疗的 DCIS 女性患者随机分组，接受安慰剂或他莫昔芬治疗。中位随访 13.6 年时，他莫昔芬治疗组同侧乳房内绝对复发风险降低了 3.4%（HR, 0.30; 95% CI, 0.21 – 0.42; $P < 0.001$ ），对侧乳腺癌绝对复发风险降低了 3.2%（HR, 0.68; 95% CI, 0.48 – 0.95; $P = 0.023$ ）。²² 他莫昔芬治疗组女性同侧乳腺癌的 10 年累积发生率分别为 4.6%（浸润性）和 5.6%（非浸润性），相比之下，受安慰剂治疗组女性分别为 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房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%。OS 无差异。对 NSABP B-24 试验中 ER 表达的回顾性分析表明，ER 表达水平升高预测他莫昔芬在保乳治疗后同侧和对侧乳腺癌发病风险降低方面的获益。⁵⁹

一项 III 期试验中，将已接受切除治疗的 DCIS 女性患者以 2 x 2 的方式随机分组，接受或不接受他莫昔芬治疗、接受或不接受全乳放疗。²¹ 中位随访 12.7 年后，他莫昔芬治疗使所有新发乳腺事件减少（HR, 0.71; 95% CI, 0.58 – 0.88; $P = .002$ ）。对于未接受全乳放疗的受试者，他莫昔芬治疗使同侧和对侧乳腺事件均减少（同侧 HR, 0.77; 95% CI, 0.59–0.98; 对侧 HR, 0.27; 95% CI, 0.12–0.59），但接受全乳放疗的患者无此结果（同侧 HR, 0.93; 95% CI, 0.50 – 1.75; $P = .80$; 对侧 HR, 0.99; 95% CI, 0.39 – 2.49; $P = 1.0$ ）。

他莫昔芬的标准剂量是每天 20 毫克，持续 5 年。III 期 TAM-01 试验在 501 名乳腺上皮内瘤变患者（包括 DCIS、小叶原位癌（LCIS）和 ADH）中探索了较低剂量的他莫昔芬（5 mg，为期 3 年）。在中位随访时间为

5.1 年时，接受他莫昔芬 5 mg/天的患者的上皮内瘤变或浸润性乳腺癌的复发率为 5.7%，而接受安慰剂的患者为 11.9% (HR, 0.48; 95% CI, 0.25-0.89)。⁶⁰ 在 TAM-01 试验中观察到的低剂量他莫昔芬的相对风险 (RR) 降低与使用较高剂量他莫昔芬的试验中观察到的一致，但与安慰剂相比，严重不良反应的发生率较低。

阿那曲唑：在接受或不接受放疗的广泛局部切除治疗的 ER 阳性和/或 PR 阳性 DCIS 患者中，一项大型、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)。结果表明阿那曲唑不劣于他莫昔芬。⁶¹ 中位随访 7.2 年后，据报道，阿那曲唑 67 例复发，而他莫昔芬 77 例 (HR, 0.89; 95% CI, 0.64-1.23)。阿那曲唑共有 33 人死亡，他莫昔芬共有 36 人死亡 (HR, 0.9393; 95% CI, 0.58-1.50; $P = .78$)。⁶¹

尽管阿那曲唑 (n = 1323, 91%) 和他莫昔芬 (n = 1379, 93%) 之间报告任何不良事件的患者数量相似，但两种药物的副作用情况不同。使用阿那曲唑报告的骨折、肌肉骨骼事件、高胆固醇血症和中风更多，使用他莫昔芬报告的肌肉痉挛、妇科癌症和症状、血管舒缩症状和深静脉血栓形成更多。NSABP B-35 研究将 3104 名激素受体阳性 DCIS 的绝经后患者随机分配接受乳房肿瘤切除术和放射治疗，为期 5 年。在被随机分配之前，患者按年龄分层——小于或大于 60 岁。主要终点是无乳腺癌间期。⁶² 与他莫昔芬相比，阿那曲唑治疗导致无乳腺癌间期事件的总体统计学显著降低。HR, 0.73; 95% CI, 0.56-0.96; $P = .0234$ 。仅在 5 年的随访后，研究中两种治疗之间无乳腺癌间隔的显著差异才明显。他莫昔芬组和阿那曲唑组的 10 年无乳腺癌间隔期估计患者百分比为 89.1%，阿那曲唑组为 93.1%。此外，阿那曲唑进一步改善了年轻绝经后患者的无乳腺癌间隔期 (<60 岁)。⁶² 在不良反应方面，他莫昔芬组血栓形成或栓塞的总体发生率较高，而阿那曲唑组的关节痛和肌痛病例略多。⁶²

IBIS-II 和 NSABP-B-35 研究的结果表明，对于接受 BCS 和 RT 治疗的激素受体 (HR) 阳性 DCIS 绝经后患者的辅助治疗，阿那曲唑至少具有相当的益处，但毒性特征不同。

DCIS 治疗后的监测有助于早期识别疾病复发 (DCIS 或侵袭性疾病) 以及治疗相关并发症的评估和管理。DCIS 的大多数复发是 BCT 后的乳房内复发，并且复发大多发生在靠近先前疾病的位置。总体而言，大约一半的单纯 DCIS 初始治疗后局部复发是侵入性的，而其余的则作为单纯 DCIS 复发。

NCCN 对初始治疗后 DCIS 管理的建议

根据 NCCN 专家组的意见，对于接受了保乳治疗的 ER 阳性 DCIS 女性患者，可考虑使用他莫昔芬 (针对绝经前和绝经后女性) 或芳香化酶抑制剂 (针对绝经后女性，尤其是 60 岁以下或担心血管栓塞的患者) 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 (对于接受了保乳手术后放疗的患者为 1 类；对于接受单纯切除术的患者为 2A 类)。内分泌治疗对 ER 阴性 DCIS 的益处尚不清楚。仅当不能耐受 20 mg 标准剂量的他莫昔芬时，才可以选择低剂量他莫昔芬 (5 mg/天，持续 3 年) (参见 DCIS-2)。

DCIS 女性患者随访包括间隔病史，每 6 至 12 个月行体格检查，持续 5 年，然后每年一次，以及每年行诊断乳房 X 线摄片。对于接受保乳治疗的患者，应在完成保乳放疗后 6 至 12 个月第一次随访行乳房 X 线摄片 (2B 类)。应[按照乳腺癌降低风险 NCCN Guidelines](#) 中所述，对接受降低风险药物的患者进行监测。

浸润性乳腺癌

非转移性（M0）浸润性乳腺癌的检查

局部浸润性乳腺癌的推荐检查（BINV-1）包括：病史和体格检查。对于无症状的早期乳腺癌患者，全血细胞计数（CBC）和肝功能检测（LFT）无助于发现潜在转移性疾病。⁶³此外，*不推荐*使用任何肿瘤标志物监测疾病复发情况。

影像学：建议使用双侧诊断性乳房 X 线摄片进行影像学检查；仅在必要时才建议进行乳房超声检查。

在检查中使用 MRI 仍然存在争议。主张乳腺 MRI 检查者指出，它对疾病范围评估的灵敏度很高，特别是对于浸润性癌和组织致密乳房，此时乳房 X 线摄片无法检出的隐匿性病变，更容易逃过术前检测。不主张 MRI 检查者则指出，MRI 假阳性结果的比例很高，导致很多情况下需要进一步诊断性检查（包括 MRI 引导活检）。⁶⁴⁻⁶⁶MRI 结果往往高估了疾病的程度，⁶⁷导致乳房切除率增高。⁶⁸⁻⁷¹

仅凭 MRI 结果不足以确定是否应选择保乳治疗，因为需要额外的组织采样来证实的确存在需要切除治疗的恶性病变。MRI 可能会通过识别乳房 X 线摄片无法检出的卫星病灶，从而使乳房切除率增加，而这些卫星病灶通过乳腺肿瘤切除术后放疗的方式可以得到充分治疗，除非 MRI 检查，否则无法发现。⁷¹

两项前瞻性随机研究检查了术前 MRI 在确定病变范围方面的实用性，但均未显示乳房肿瘤切除术后切除率有所改善。^{72,73}关于 MRI 的回顾性分析表明预后结果互相矛盾，一项显示获益⁷⁴而另一项则显示无获益。⁷⁵一项系统回顾表明，⁶⁶乳腺 MRI 分期改变了 7.8% 至 33.3% 女性的手术

治疗方法，⁶⁶但局部复发或生存方面并未显示差异。此外，尚无证据表明使用乳腺 MRI 检查能提高阴性切缘切除率。^{76,77}

乳腺 MRI 可能有助于识别和管理临床上隐匿性原发性肿瘤，表现为腋窝淋巴结转移。⁷⁸在乳腺 X 线摄影无法识别的 Paget 病患者中，乳腺 MRI 可能有助于确定疾病的范围。^{79,80}乳腺 MRI 也可用于筛查根据家族史，风险高于平均水平的患者。⁸¹

如果进行乳腺 MRI 成像，则标准配置为专用乳腺线圈、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。

根据 NCCN 专家组的观点，MRI 的使用是可选的，但并没有得到该领域专家的普遍推荐。在辅助或新辅助治疗中，乳房 MRI 可用于分期评估以确定癌症的范围，检测同侧乳房中是否存在多灶性或多中心性癌症，或在初步诊断时作为对侧乳腺癌的筛查。乳腺 MRI 的其他适应症包括：临床腋窝转移伴隐匿性原发癌；其他乳腺成像方式或体格检查未发现原发性乳腺的乳头佩吉特病；对先前乳房 X 光检查未检测到的乳腺癌患者进行随访筛查；以及那些罹患第二原发性乳腺癌的风险大于 20% 的人（基于家族史模型）。

病理学评估：乳腺癌治疗的一个核心组成部分是对疾病范围和生物学特征的全面了解，是乳腺癌治疗的核心。

标本应面向病理学医生，并应明确生物标志物的具体要求（例如，ER、PR 和 HER2 状态）。如果 HR 阳性、HER2 阴性，专家组还建议检测 Ki-67，并考虑辅助阿贝西利治疗。

准确的病理报告需要临床医生和病理科医生之间就患者相关病史、既往乳腺活检、既往胸部放疗、妊娠状态、活检特征（如可触及的、乳房 X 线摄片中检出的微钙化）、淋巴结临床状态、存在炎症变化或其他皮肤异常，以及既往接受的任何治疗（如化疗、放疗）进行沟通。标本应面向病理科医生，并说明确定生物标志物的具体要求，强烈建议使用一致、明确的报告标准。来自美国和地方调查的数据均表明，多达 50% 的乳腺癌病理报告会遗漏一些对患者诊疗至关重要的某些要素。^{12,13} 明显缺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 已制定了病理报告规范，以便促进对恶性肿瘤标本进行完整和标准化报告。CAP 为每个疾病部位提供了一个协议，其中包括癌症病例摘要（清单）以及背景文件。这些清单构成了病理结果的概要、标准化报告的基础。清单可通过 CAP 网站 (www.cap.org) 免费获得。NCCN 乳腺癌专家组支持所有乳腺癌标本的病理学分析均采用 CAP 规范进行报告。⁴

遗传咨询: 如果根据[遗传/家族高风险评估 NCCN Guidelines : 乳腺、卵巢和胰腺癌](#)定义，认为患者存在遗传性乳腺癌的高风险，则推荐进行遗传咨询。

心理痛苦的评估: 患者的心理痛苦程度可能因人而异，应个体化对待。心理痛苦可受到躯体形象和其它因素的影响。诊断时年轻女性比老年女性出现心理痛苦的比例更高。⁸²⁻⁸⁶ NCCN 乳腺癌专家组建议使用 NCCN 痛苦管理指南的指导评估新诊断为乳腺癌的患者的痛苦。[痛苦管理 NCCN Guidelines](#)。

生育和性健康:

[青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 和[生存 NCCN Guidelines](#) 中针对特定人群概述的生育力和性健康/功能的一般注意事项适用于所有诊断为乳腺癌的患者。专家组建议参考这些指南作为指导。

大量流行病学研究表明，接受针对浸润性乳腺癌的治疗后，生育并不会增加乳腺癌的复发或死亡率。⁷³ 乳腺癌治疗后孕育的后代，其出生缺陷

或其它严重儿童疾病的发生率并未增加。但是，乳腺癌治疗可能会影响生育能力，尤其是细胞毒性药物。并且在 5 至 10 年的辅助内分泌治疗期间生育能力可能会减弱。

许多女性，尤其是 35 岁以下女性，在化疗后结束后 2 年内月经功能恢复。⁸⁸ 月经的恢复不一定与生育相关，停经期间也可能保持生育能力。应告知所有绝经前患者化疗对生育的潜在影响，并询问其将来是否有生育意向。

决定是否保留生育能力应包括多个因素，如患者意愿、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机和持续时间。

几项研究报告了女性癌症患者的生育讨论率较低，⁸⁹⁻⁹¹ 尽管最新 ASCO 指南指出，不应出于任何原因（包括产次、预后、年龄和社会经济状况）将患者排除在生育能力保留的讨论考虑范围之外。NCCN 专家组推荐，所有治疗医师都应与有生育潜力的患者就保留生育能力的选择进行讨论。希望在全身治疗后生育的患者应在开始全身（化疗或内分泌）治疗之前转诊给生育专家。⁹²⁻⁹⁸

随机试验表明，开始化疗前给予 GnRH 激动剂（如戈舍瑞林），后与辅助化疗同步给药，可以防止卵巢衰竭并降低过早绝经风险。⁹⁹⁻¹⁰¹ 一项试验表明，戈舍瑞林治疗使 HR 阴性早期乳腺癌患者的妊娠可能性由 11 % 提高至 21 %。¹⁰² 在 GnRH 激动剂对生育能力保留的保护效应方面，HR 阳性患者的历史经验较少，其结果相互矛盾。

应告知患者尽可能减少性腺损害并保持卵巢功能和将来生育能力的所有可用方式。生育专家应讨论生育能力保留措施的细节，包括激素干预类型和卵巢刺激相关风险、冰冻胚胎或卵细胞以及其它研究性选择，还有成功受孕和生育的可能性。^{103,104}

对于特定患者，综合使用多种措施可能增加将来生育能力保留的可能性。女性在乳腺癌治疗期间主动避孕对胎儿安全至关重要。

附加诊断检查

专家组重申，常规全身影像学检查不适用于无转移性疾病体征/症状的早期乳腺癌患者。由于没有证据显示早期病人系统性筛查可以获益，所以只有当病人出现可疑的转移疾病症状或体征时才推荐进行系统性检查。

¹⁰⁵⁻¹⁰⁷一项研究表明，I期、II期和III期疾病患者中分别有5.1%、5.6%和14%通过骨扫描发现了转移灶，而在I期或II期疾病患者中并无通过肝脏超声或胸部放射影像学检查发现转移的证据。¹⁰⁵对于III期乳腺癌患者，肝脏超声和胸部X线片结果呈阳性者分别为6%和7%。¹⁰⁵

只有当患者是术前或辅助全身治疗的候选人时，才应考虑CBC、综合代谢组、肝功能和碱性磷酸酶检查（BINV-12）。对于出现局部骨痛或碱性磷酸酶升高的患者，需要进行骨扫描或氟化钠 PET/CT。如果进行了FDG PET/CT并且在PET和CT组件上都清楚地显示了骨转移，则可能不需要骨扫描或氟化钠 PET/CT。仅在出现肺部症状（如咳嗽或咯血）时方可行胸部诊断性CT检查。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的体格检查异常，则需要行诊断性CT或MRI腹部影像学检查。

FDG PET/CT可与诊断CT同时进行，在标准分期研究模棱两可或可疑的情况下可能会有所帮助。除了标准分期研究外，FDG PET/CT还可能有助于识别未预料到的区域淋巴结转移和/或远处转移。不推荐在临床I、II或可手术III期（T3，N1）乳腺癌的分期中常规使用FDG PET/CT扫描，因为其检测小病灶的假阴性率很高。小病灶（<1 cm）和/或低级别病灶，无局部晚期疾病患者的假阳性扫描率高，检测腋窝淋巴结转移的敏感性低，以及这些患者发生可检测到转移性疾病的可能性低。¹⁰⁸⁻¹¹¹

cT1-3、cN0 或 cN+、M0 肿瘤的局域治疗

手术

早期可手术乳腺癌患者最初接受前期根治性手术（BCS或乳房切除术），并根据原发肿瘤特征（如肿瘤大小、分级、淋巴结受累、ER/PR状态、HER2受体表达和肿瘤基因组学）进行辅助全身治疗。部分早期可手术的

HER2阳性或三阴性乳腺癌患者，可先行术前全身治疗，再行手术治疗。有关NCCN专家的建议和术前全身治疗的考虑，参见<http://www.NCCN.org>。放射治疗通常在确定性手术后和全身化疗后（如果已实施）进行排序。

几项随机试验证明乳房切除术等同于BCT，其中包括BCS和WBRT，是大多数I期和II期乳腺癌患者的主要治疗方法（1类）。¹¹²⁻¹¹⁶手术的最佳选择是基于患者和临床医生在讨论乳房切除术与BCT在长期生存、局部复发风险以及对美容结果和总体QOL的影响方面的益处和风险后做出的共同决定。

保乳手术

乳房肿瘤切除术允许患者保留乳房，同时又不影响肿瘤学预后。乳房肿瘤切除术的禁忌证包括妊娠以及可能需要在妊娠期间放疗、乳房X线摄片存在疑似弥漫性或呈恶性表现的微钙化灶、存在经单一切口局部切除无法覆盖并获得满意美观效果的广泛病变、或存在弥漫阳性病理学切缘的患者；

或对 ATM 突变有纯合（双等位基因）失活（2B 类）。乳房肿瘤切除术的相对禁忌证包括乳腺或胸壁先前接受过放疗、累及皮肤的活性结缔组织病（特别是硬皮病和狼疮）；阳性病理切缘；或已知或疑似患有乳腺癌遗传易感性的人，这些人可能会增加患 BCT 的同侧乳房复发或对侧乳腺癌的风险，或者根据 [NCCN 遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢和胰腺中标准](#)，可能考虑进行预防性双侧乳房切除术以降低风险可能已知或疑似 Li-Fraumeni 综合征（2B 类）。

几项针对保乳手术治疗的早期乳腺癌女性的研究表明，年轻是 BCT 后同侧乳腺肿瘤复发可能性增加的重要预测因素。¹¹⁷⁻¹¹⁹ 风险因素更可能存在于年轻的乳腺癌患者群体中，例如乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感性癌症

（即 *BRCA1/2* 或其他癌症易感突变），从而混淆了年龄和治疗对临床结果的独立贡献。¹²⁰

关于年轻乳腺癌患者的 OS 结局，BCT 或乳房切除术相似。^{114,115,121-123} 一些研究表明 BCS 可提高生存率¹²⁴⁻¹²⁶ 并减少术后并发症。¹²⁷

乳房切除术

乳房切除术适用于非乳房肿瘤切除术候选患者和选择接受该手术程序而非乳房肿瘤切除术的患者。

目前关于单侧乳腺癌女性患者接受风险降低性对侧乳房切除术的生存影响数据十分有限。¹²⁸ 对 SEER 数据库中 1998 年至 2003 年间因单侧乳腺癌接受乳房切除术治疗的女性进行分析表明，在治疗单侧乳腺癌时行对侧乳房切除术仅可降低 I/II 期、ER 阴性年轻（18–49 岁）乳腺癌女性患者的乳腺癌特异性死亡率（HR, 0.68; 95% CI, 0.53–0.88; $P = 0.004$ ）。

¹²⁹接受对侧乳房切除术患者的 5 年乳腺癌生存率较未接受者略有改善（88.5% vs. 83.7%，差异 = 4.8%）。¹²⁹在回顾性分析中观察到这些差异，

可能是由于在选择接受降低风险的对侧乳房切除术的患者时存在选择偏倚所致。¹³⁰ 对无 *BRCA* 突变的 I 期或 II 期乳腺癌患者进行降低风险对侧乳房切除术后生存结果的统计模拟，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的 20 年生存绝对获益者不足 1%。¹³¹ 最近的荟萃分析数据发现 RRM 并未使远处转移的风险绝对降低。¹³² 此外，在家族/遗传风险增加的单侧乳腺癌患者中，虽然接受风险降低性对侧乳房切除术的患者观察到对侧转移性乳腺癌发病率降低，但这些患者的总生存期（OS）并无改善。¹³²

专家组推荐，对于 ≤35 岁或绝经前且携带已知 *BRCA1/2* 突变的女性乳腺癌患者，在适当的风险评估和咨询后考虑采用其它降低风险的策略

（参见 [乳腺癌降低风险 NCCN Guidelines](#) 和 [遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines：乳腺癌和卵巢癌](#)）。该过程应在手术前行多学科会诊，并应包括就发生对侧乳腺癌的相关风险与原发癌复发性病变相关风险的比较进行讨论。除了 [遗传/家族性乳腺、卵巢、胰腺恶性肿瘤 NCCN Guidelines](#) 的评估部分外，专家组不推荐针对已经全切或保乳的乳腺癌患者，对侧乳房行全切来降低风险。

NCCN 专家组推荐参考 [老年肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 以获取此类人群的特殊注意事项。

边缘评估：手术切除后，对切除边缘进行仔细的组织学评估是必不可少的。NCCN 专家组指出，BCS 的益处取决于切除后达到病理阴性切缘。NCCN 专家组接受 SSO/ASTRO 制定的指南中概述的最新定义作为浸润性癌阴性手术切缘的标准。¹³³

对于 BCS 后 I 期或 II 期浸润性癌患者，阳性切缘被定义为“有染料的肿瘤”（被染肿瘤上的任何浸润性癌或 DCIS 细胞）。切缘阳性的患者通常需要进一步手术——重新切除以达到阴性切缘或乳房切除术。

如果再次切除在技术上是可行的，以实现“肿瘤上没有染料”，这可以通过在初始切除标本的方向指导下切除受累边缘或重新切除整个原始切除腔来完成。可能有部分 III 期浸润性癌症患者符合 BCS 的条件。对于这些患者，边缘状态将使用类似的定义进行评估。如果进一步手术再切除后切缘仍为阳性，则可能需要进行乳房切除术以实现最佳的局部疾病控制。

为了充分评估手术后的切缘，专家组建议手术标本定向放置，病理学家提供大体和显微镜下切缘状态的描述，以及肿瘤的距离、方向和类型（浸润性癌或纯 DCIS）与最接近的边距的关系。在适当的情况下，用夹子标记瘤床有助于准确规划辐射增强场。

对于具有 DCIS 成分的浸润性乳腺癌，应根据 SSO/ASTRO 边缘共识指南使用“肿瘤上没有染料”的负边缘定义，除非它是具有微浸润的 DCIS，其行为更像单纯 DCIS 并且建议使用 2-mm 边距。在这种情况下，对于 DCIS 或浸润性癌细胞，建议“肿瘤上没有染料”，主要是因为这些病变的自然病程、治疗和结果与浸润性癌症更相似。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讨论。

相同的边缘建议不能直接应用于接受 APBI 的患者，因为局部复发的数据比 WBRT 更有限。应根据具体情况进行个体化临床判断，使用术后乳房 X 光检查来识别残留钙化和临床病理因素，例如边缘附近疾病的定量范围、广泛导管内成分（EIC）的存在、年轻或多个闭合边缘以帮助识别可能具有增加同侧复发风险并因此可能受益于再次切除的患者。

外科腋窝分期

腋窝状态对于计划全身辅助治疗和放疗很重要。来自乳房的淋巴通路进入 ALN、内乳、锁骨下和/或锁骨上淋巴结。

传统的 I 级和 II 级 ALND 要求至少提供 10 个淋巴结进行病理学评估以准确分期腋窝。^{134,135} ALND 应扩展到包括 III 级淋巴结，只有在 II 级

和 I 级淋巴结明显病变时。在 II 级淋巴结没有明显病变的情况下，淋巴结清扫应包括腋静脉以下的组织，从背阔肌外侧到胸小肌内侧缘（I 级和 II 级）。

腋窝淋巴结清扫术是临床阳性淋巴结患者的标准治疗方法。但是，ALND 与淋巴水肿和其他重要疾病相关，¹³⁶ 因此前哨淋巴结活检（SLNB）很大程度上取代了对临床淋巴结阴性患者的腋窝评估。¹³⁷⁻¹³⁹

SLN 标记注射可以是瘤周、乳晕下或皮下。通过苏木精伊红（H&E）染色和细胞角蛋白免疫组织化学（IHC）可以评估 SLN 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清楚。由于治疗决策所依据的历史和临床试验数据依赖于 H&E 染色，专家组不推荐常规细胞角蛋白 IHC 来定义淋巴结受累，并认为当前的治疗决策应仅基于 H&E 染色。一项针对 H&E 阴性淋巴结患者的随机临床试验（ACOSOG Z0010）进一步支持了这一建议，其中细胞角蛋白 IHC 的进一步检查与中位 6.3 年的 OS 改善无关。¹⁴⁰ 在 H&E 染色模棱两可的罕见情况下，可以依赖细胞角蛋白 IHC 的结果。

两项随机试验比较了单独前哨淋巴结活检（SLNB）与腋窝淋巴结清扫（ALND）。Milan 试验（1998年至1999年）纳入 516 例肿瘤 ≤ 2cm 且接受了保乳手术的乳腺癌患者随机分为两组，一组接受即刻腋窝淋巴结清扫，另一组接受前哨淋巴结活检以明确淋巴结是否受累，只有前哨淋巴结确认受累才进行腋窝淋巴结清扫。¹⁴¹ 随访 79 个月，两组的 OS 和 DFS 无差异。¹⁴²

另一项相似的研究（NSABP）B-32，自 1999 年至 2004 年开展，纳入 5611 例浸润性肿瘤 ≤ 2cm 的乳腺癌患者随机分配至 ALND 组或单独 SLNB 组，仅在前哨淋巴结 SLN 确认受累才进行腋窝淋巴结清扫。¹⁴³ 随访 95.6 个月，两组的总生存期（OS）和无病生存期（DFS）无差异。本研究的亚组分析显示，接受了腋窝淋巴结清扫的患者有明显更高的手臂相关并发症发生率，更多工作和社交活动受限及生活质量 QOL 的下降。¹⁴⁴⁻¹⁴⁵



ALMANAC 试验研究了分别接受SLNB 或ALND的1031例患者的生活质量QOL。¹⁴⁶ 12个月的随访，在ALND组，淋巴水肿和感觉丧失的几率更高。ALND组患者的手术时长，引流放置时间，住院时长和恢复正常生活所需时间明显长于SLNB 组患者。SNA C试验¹⁴⁷和DBCCG试验¹⁴⁸也显示SLNB比 ALND 副作用更少。

基于上述试验的结果，目前公认前哨淋巴结阴性的患者不需要 ALND。

ACOSOG Z0011 试验明确了在临床腋窝淋巴结阴性但经 SLNB 病理证实阳性的患者中ALND的作用。本试验将年龄≥18岁的T1/T2期肿瘤、前哨淋巴结 (SLN) 阳性 < 3个、接受保乳手术和全乳放射治疗 (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。¹⁴⁹ 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 均为92%。¹⁵⁰ ACOSOG Z0011 研究的长期随访 (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 ($P = 0.13$)。¹⁵¹ 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) ($P = 0.28$)。¹⁵¹ 局部区域复发的10年累积发生率ALND 的患者为6.2%，单纯SLNB的患者为5.3% ($P = 0.36$)。¹⁵¹

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。由于接受了乳房切除术的乳腺癌患者不常规进行放疗，ACOSOG Z0011 研究并未纳入接受乳房切除术的患者。

另一项随机试验 (IBCSG 23-01) 专门设计用于比较前哨微转移 ($\leq 2\text{mm}$) 患者接受 ALND 与未接受 ALND 治疗的结局。¹⁵² 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%)。¹⁵² ALND 治疗组与单独SLNB 组相比，5年DFS (84.4%; 95% CI, 80.7%–88.1% vs. 87.8%; 95% CI, 84.4%–91.2%)；乳腺癌相关事件 (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 vs. 10.6%; 95% CI, 7.5–13.8)；或 OS (97.6%; 95% CI, 96.0%–99.2% vs. 97.5%; 95% CI, 95.8%–99.1%) 无差异。¹⁵² 接受 ALND 者区域复发率小于1%，未接受ALND者区域 复发率为1%。¹⁵² 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。¹⁵³ 该试验纳入了 T1 或 T2 期乳腺癌且 SLN 阳性的患者 (n = 4823)，随机分为 ALND 组和腋窝放疗组。其中，1425 例患者 SLN 阳性 (微转移或宏转移)，部分接受乳房切除术治疗的患者 (n = 248, 17%)。¹⁵³ 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。¹⁵³ ALND组5年DFS为86.9% (95% CI, 84.1–89.3)，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)。¹⁵³ 在 5 年结束时，与 ALND 相比，腋窝放疗治疗组淋巴水肿较少 (11% vs. 23%)。¹⁵³ 在 2021 SABCS 报告的 10 年随访结果显示，两组的总生存 OS (ALND组为 84.6% vs 腋窝放疗组为 81.4%)，无远处转移生存 DMFS (ALND组为81.7% vs 腋窝放疗组为 78.2%)，局部区域复发率 (ALND为3.59%vs. 腋窝放疗组为4.07%) 未见明显差异。腋窝放疗组的腋窝复发率为 1.8%，而 ALND 组为 0.93%。¹⁵⁴



OTOASAR 试验是与 AMAROS 设计相似的研究，纳入肿瘤≤3cm，临床腋窝淋巴结阴性且1-2枚SLN转移的患者（n = 2100），随机分为ALND组和腋窝放疗组。¹⁵⁵ 结果报告在ALND组与腋窝放疗组的腋窝复发率无差异。¹⁵⁵

新辅助治疗阶段所探索的问题是：如果患者在接受术前全身治疗后达到病理学完全缓解，ALND 是否可以豁免。

一些前瞻性研究评估在新辅助治疗前证实为腋窝淋巴结阳性的患者，若在新辅助治疗后达到临床完全缓解，进行SLNB 和 ALND。这些研究的结果显示，在术前全身治疗前证实为腋窝淋巴结阳性的患者，在全身治疗后手术进行SLNB的假阴性率超过 10%。在 SENTINA 研究，¹⁵⁶总体假阴性率为 14.2%。在 ACOSOG-Z1071 试验¹⁵⁷的假阴性率为12.6%，SN FNAC 试验¹⁵⁸的假阴性率为13.3%。

试验研究的亚组分析显示：1) 采用双染料进行前哨淋巴结标记定位（放射性示踪剂和蓝色染料）；2) 取样至少三枚前哨淋巴结；3) 在新辅助治疗前采用金属夹标记转移的淋巴结，在术中切除此标记淋巴结以控制 SLN 的假阴性率在 10% 以内。

ACOSOG Z1071 试验的亚组分析显示在最初活检时采用金属夹放置于阳性淋巴结作标记，在新辅助治疗后进行SLN手术时切除此标记淋巴结可有效降低假阴性率。¹⁵⁹另一项研究在前哨淋巴结活检时同时采用选择性定位切除金属夹标记的淋巴结，被称为靶向腋窝淋巴结切除术（targeted axillary dissection, TAD），结果显示 TAD 假阴性率降至约2%，如果仅切除金属夹标记的淋巴结，假阴性率为4%。¹⁶⁰

一些正在进行的临床研究试图探索新辅助治疗后腋窝淋巴结仍然阳性患者的腋窝降阶梯的治疗方法。Alliance A011202/MAC19 试验（NCT01901094）将术前全身治疗后前哨淋巴结阳性的患者随机分为 ALND 组和单独 SLNB 组。两组患者均接受区域淋巴结放疗。

单独SLNB组放疗范围包括腋窝未清扫区域（I-III水平），而ALND组放疗范围不包括腋窝I-II水平。

NCCN 对外科腋窝分期的建议：如果确诊时临床腋窝淋巴结阴性（未扪及淋巴结），影像学发现 ≤ 2 枚可疑淋巴结，或经穿刺活检证实 ≤ 2 枚淋巴结转移，专家小组建议进行SLN定位和切除。

如果SLN阴性，无需再进行外科处理。如果 SLN 为阳性，基于 ACOSOG Z0011 数据，如果满足下述所有条件也无需再进行外科处理：临床 T1-2 N0 期，未接受术前全身治疗，1 -2 枚 SLN 阳性，接受保乳治疗（乳房肿块切除术 + 全乳放射治疗）。如果不符合上述任一标准，专家小组建议进行 I 和 II 水平腋窝淋巴结清扫术。

基于 AMAROS 和 OTASAR 试验数据，如果满足下述所有条件无需再行外科处理：临床 T1-2 N0 期，未接受术前全身治疗，1 -2 枚 SLN 阳性，且计划接受乳房肿块切除术或乳房切除术及后续辅助放射治疗（放射野包括腋窝未清扫的风险区域）。如果不符合上述任一标准，专家小组建议进行 I 和 II 水平腋窝淋巴结清扫术。在部分选择性的患者中，接受乳房切除术，临床腋窝淋巴结阴性但病理证实有1或2枚SLN阳性，专家小组认为腋窝放射治疗可替代 ALND 达到疾病的区域控制。基于 IBCSG 23-01 试验，对于仅为微转移的 SLN 阳性患者，NCCN 专家小组不推荐进行 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。¹⁶¹

对于临床可疑淋巴结（可扪及）或影像上发现至少 3 枚可疑淋巴结，或确诊时基于体检或影像学发现可疑淋巴结且计划行新辅助治疗，专家小组建议使用超声引导细针抽吸（FNA）¹⁶²或可疑淋巴结粗针活检进行病理学确认，并放置金属夹标记。

I 和 II 水平腋窝淋巴结清扫术的建议仅限于活检证实腋窝转移的患者（未接受新辅助治疗）或接受新辅助治疗后仍有肿瘤残留的患者。对于高选择性的部分患者，在确诊时活检证实腋窝淋巴结转移，接受了新辅助治疗后腋窝淋巴结转为临床阴性，可以接受包括切除金属夹标记的淋巴结的前哨淋巴结活检。但是，由于在接受了新辅助治疗后的患者进行 SLN 的假阴性率较高，目前这是 2B 类推荐。

基于目前已有数据，假阴性率可通过标记活检的阳性淋巴结以确保切除此淋巴结，采用双染示踪，切除至少 3 枚前哨淋巴结（靶向 ALND）方法来得以控制。当前哨淋巴结未能成功显示，专家小组建议采用 I 及和 II 水平腋窝淋巴结清扫术来进行腋窝分期。

放射治疗

放射治疗原则

个体化放疗计划设计及实施非常重要。鼓励采用基于 CT 的治疗计划勾画靶区及邻近危及器官。使用楔形滤片等补偿物、野中野正向调强计划和调强放疗（IMRT）可以实现更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织。可使用包括深吸气-屏气和俯卧位在内的呼吸门控技术以尝试进一步减少邻近正常组织尤其是心肺的受照剂量。¹⁶³ 每周进行 1 次影像验证确保摆位的一致性。当采用某些技术时（如俯卧位乳腺照射），更频繁的影像验证是合理的。不建议常规每日进行影像验证。乳腺/胸壁和区域淋巴结放疗常采用单一能级或混合能级光子线，伴或不伴电子线。剂量-体积直方图（DVHs）应该用于评估剂量限量、正常组织受照剂量（如心脏，肺），以及保证计划靶区（PTVs）实现满意的剂量覆盖，包括乳腺/胸壁，锁骨上窝，I-III 组腋窝和内乳淋巴结。

全乳放疗

全乳放疗可降低局部复发的风险，并提升生存预后。^{113, 116} 随机试验已证明，瘤床推量照射（采用光子、近距离放疗或电子束）可减少乳房内复发。^{164, 165} 采用如组织楔形滤片等补偿物、野中野正向调强计划和调强放疗（IMRT）可以获得更好的靶区剂量均匀性并保护正常组织。^{166, 167}

四项随机临床试验对大分割全乳放疗方案（39-42.9 Gy，单次 2.6-3.3 Gy）与 50 Gy（单次 2 Gy）的标准方案进行了比较。¹⁶⁸⁻¹⁷¹ START 试验¹⁷² 的 10 年随访数据与 Canadian 试验¹⁷¹ 的 10 年结果一致，结果显示，3.2 周的 42.5 Gy/16 次的方案与 5 周的 50 Gy/25 次的方案相比，两者在局部肿瘤控制和乳房美容效果方面相似。¹⁷¹ START 试验提示，采用大分割方案时，正常乳腺组织的放疗相关不良反应（如乳房萎缩、毛细血管扩张和乳房水肿等）较为少见。¹⁷²

另一项随机对照试验显示，在包含淋巴结阴性浸润性癌（n = 1608）和 DCIS（n = 246）的共计 1854 例乳腺癌患者中，大分割方案（40 Gy/15 次）与常规分割方案（50 Gy/25 次）的预后相似。¹⁷³ 50 Gy 组和 40 Gy 组的 9 年局部区域复发率分别为 3.3% 和 3.0%。两组的 9 年 OS 率分别为 93.4% 和 93.4%。两组的放射性心血管病变及放射性肺病均无明显差异。

另一项短程大分割全乳放疗研究也获得了相似的结论。FAST 试验将 ≥ 50 岁的低危浸润性乳腺癌（pT1-2, pN0）患者随机分组，接受 50 Gy/25 次，5 周方案的标准方案以及 28.5 或 30 Gy/5 次，每周 1 次的超大分割方案。随访 10 年后，50 Gy/25 次组和 28.5 Gy/5 次组的正常组织毒性反应无显著性差异，但 30 Gy/5 次组的正常组织毒性反应要高于 50 Gy/25 次。¹⁷⁴

FAST Forward 试验将接受保乳手术或乳房切除术的非转移性乳腺癌患者（n = 4096）随机分成以下三组：针对患侧乳房或胸壁放疗的 40 Gy/15 次的 3 周方案；27 Gy/5 次的 1 周方案或 26 Gy/5 次的 1 周方案。¹⁷⁵ 40 Gy 组的 5 年的同侧乳房内肿瘤复发风险为 2.1%，27 Gy 组为 1.7%（单次 5.4 Gy；HR, 0.86；95% CI, 0.51-1.44），26 Gy 组为 1.4%（单次 5.2 Gy；HR, 0.67；95% CI, 0.38-1.16）。¹⁷⁵ 三组的患侧乳房或胸壁的中重度的毒性反应分别为 15%（27 Gy 组），12%（26 Gy 组）和 10%（40 Gy 组），但 40 Gy 组和 26 Gy 组的差异无统计学意义。¹⁷⁵



瘤床推量放疗: 瘤床推量放疗可降低高危乳腺癌患者（如年龄 < 50岁，高组织学分级，或存在局灶阳性切缘）的局部复发风险。^{29,31,165,172,176-178} 保乳术腔瘤床推量可采用垂直电子线、光子或近距离治疗进行。¹⁷⁹

NCCN对全乳放疗的推荐: 专家组定义全乳放疗的靶区为存在复发风险的乳腺组织。基于中等大分割放疗试验表明其与常规分割方案相似的疗效与毒性，专家组推荐对于不需进行区域淋巴结放疗的患者，可采用 40-42.5 Gy/15-16 次的全乳放疗方案。¹⁷² 虽然 40-42.5 Gy/15-16 次的短程放疗是 NCCN 专家组首选的全乳放疗方案，但在特定患者中仍可采用 46-50Gy/23-25 次的常规分割方案。为进一步降低局部复发风险可进行 10-16 Gy/4-8 次的瘤床推量照射。

对于 pTis/T1/T2/N0，年龄 > 50 岁的保乳术后患者，可考虑进行 28.5 Gy/5 次，每周 1 次的超大分割放疗，但是该方案中瘤床推量放疗的最佳分割方式仍待探索。或者，也可考虑采用 26 Gy/5 次的单周方案放疗，但该研究的随访 5 年后的局部复发及毒性反应数据尚未报道，使用该方案时应与患者充分沟通。专家组也提出在进行超大分割放疗时，有必要采用三维计划系统，以最小化剂量不均匀性以及心肺的剂量暴露。

胸壁放疗

靶区包括同侧胸壁、乳房切除术的瘢痕以及有指征的淋巴引流区域。根据患者是否接受乳房重建手术，可合理选择光子和/或电子线治疗的多种放疗技术。胸壁疤痕推量照射可采用加或不加组织补偿膜的电子线或光子线治疗。

NCCN对胸壁放疗的推荐: NCCN 专家组推荐的胸壁放疗方案为 45-50.4 Gy/25-28 次。基于风险分层，可对某些患者的胸壁疤痕进行单次 1.8-2

Gy 的推量放疗，使胸壁照射总剂量达到 60-66 Gy。应特别注意使用组织补偿膜材料以保证足够的皮肤剂量，尤其是对于炎性乳腺癌患者。

区域淋巴结放疗

MA.20 和 EORTC 22922/10925 两项试验评估了在保乳术或乳房切除术后，在接受全乳放疗或胸壁放疗的基础上，对内乳淋巴结和包括锁骨上区在内的上部腋窝淋巴结进行区域淋巴结照射（RNI）的疗效。在 MA.20 试验中，区域复发率由单纯乳房照射时的 2.7% 降至联合 RNI 的 0.7%。¹⁸⁰ 远处复发率由 17.3% 降至 13.4%。¹⁸⁰ 与未接受 RNI 的患者相比，接受 RNI 的患者 10 年无病生存率由 77% 提升至 82%。¹⁸⁰ 在 EORTC 22922/10925 试验中，经过中位 10.9 年的随访，RNI 使区域复发率由 4.2% 降至 2.7%，远处转移率由 19.6% 降至 15.9%。¹⁸¹ 15.7 年的长期随访结果显示，包含内乳及锁骨上内侧群淋巴结的 RNI 显著降低乳腺癌相关死亡率（19.8% vs. 16%；95% CI, 0.70-0.94）以及乳腺癌复发风险（27.1% vs. 24.5%；95% CI, 0.77%-0.98%）。¹⁸²

内乳放疗作为 RNI 的一部分，由于更高风险的心肺毒性以及不一致的预后研究结果，其应用价值仍存在争议。（下面会详细讨论）

NCCN 对 RNI 的推荐: 当进行 RNI 时，患者间解剖学上的差异往往会显著影响处方剂量深度和射野的设计。因此，NCCN 专家组推荐，参阅其中一种乳房图谱，个体化勾画存在复发风险的区域淋巴结，以达到满意的放疗范围覆盖。^{183, 184}

RNI 的推荐剂量为 45-50.4 Gy/25-28 次。对于手术难以清扫的明显受累或肿大的淋巴结可予以额外的推量照射（如内乳或锁骨区）。



加速部分乳房照射

目前已有多项大型随机试验报道了保乳术后采用加速部分乳房照射 (APBI) 而不是全乳放疗的结果。大部分研究证实, 在选择性的早期低危乳腺癌患者中, APBI 显示出与全乳放疗相似的局控获益。^{43,45,185-187} 在 NSABP B-39 试验中, APBI 组和全乳放疗组的 10 年累计 IBTR 风险分别为 4.6% 和 3.9%, 两者的绝对差异仅为 0.7% (HR 1.22, 90% CI, 0.94-1.58), 但并未达到预先设定的等效性终点。⁴² 然而, 由于 APBI 组与全乳放疗组间的 IBTR 风险差异很小, 在选择性的合适的患者人群中这种差异或许并没有临床意义。

既往临床研究结果中, APBI 组的生活质量评分, 毒性反应以及美容效果常与全乳放疗组相当或略优。比如, IMPORT-LOW 试验通过比较全乳放疗与瘤床缩野照射的部分乳腺放疗 (40 Gy/15 次) 后发现, 部分乳腺照射组的乳房硬化、乳房外观改变以及每名患者平均毒性反应事件发生数目均低于全乳放疗组。^{185,188} 佛罗伦萨大学比较了全乳放疗和调强技术下的 APBI (30 Gy/5 次, 隔天一次) 的治疗差异, 10 年随访结果显示 APBI 组的急性及晚期毒性反应发生率更低, 美容效果更优。¹⁸⁶ 然而, 在 RAPID 试验中, 采用三维适形照射技术的 38.5 Gy/10 次、一天 2 次的 APBI 方案却表现出显著增高的中/差美容效果发生率。^{43,189} 在 NSABP B-39 试验中, APBI 组的大部分患者也是采用同样的外照射技术, 但 APBI 组和全乳放疗组的治疗相关毒性反应并无显著差异。⁴² 美容效果的分析仍待深入探索。

NCCN 对 APBI 的推荐: 专家组推荐将新版的 ASTRO APBI 共识作为 APBI 临床应用的指南。¹⁹⁰ NCCN 专家推荐 APBI 用于任何 BRCA 阴性且符合 ASTRO 2016 共识中“适宜”标准的人群, 定义为: ≥ 50 岁、ER 阳性、肿块 ≤ 2 cm (pT1)、切缘阴性 (≥ 2 mm) 且无淋巴脉管侵犯 (LVI) 的浸润性导管癌, 或者 ≥ 50 岁、筛查发现、低或中核分级、肿块 ≤ 2.5 cm、切缘 ≥ 3 mm 的 DCIS。专家组首选佛罗伦萨大学研究中的 APBI 方案 (30 Gy/5 次, 隔天一次, IMRT 技术)。¹⁸⁶ 专家组鼓励不符合上述条件的患者 积极参加临床试验。

保乳术后辅助放疗

腋窝淋巴结阳性的患者复发风险较高。因此, 强烈推荐腋窝淋巴结阳性患者在保乳术后予以全乳放疗 \pm 瘤床推量放疗 (腋窝淋巴结阳性: 1 类推荐; 腋窝淋巴结阴性: 2A 类推荐)。EBCTCG 荟萃分析的结果也支持这一推荐, 分析显示接受全乳放疗患者的 10 年复发风险显著低于未接受全乳放疗的患者 (19% vs. 35%; RR, 0.52; 95% CI 0.48-0.56)。¹¹⁶ 另外, 全乳放疗也显著降低了 15 年的乳腺癌相关死亡风险 (21% vs. 25%; RR, 0.82; 95% CI, 0.75-0.90)。¹¹⁶

对于高危局部复发风险的患者推荐进行常规瘤床推量。但若存在不伴广泛导管原位癌成分的局灶性阳性病理切缘, 保乳术后未进行再次切除的患者, 可考虑进行更高剂量的瘤床推量照射。

保乳术后的区域淋巴结放疗

MA.20 和 EORTC 22922/10925 试验均表明 RNI 可降低局部区域复发及远处转移风险, 并提升 DFS。^{180,181} EORTC 22922 试验的 15 年随访结果显示 RNI 可降低乳腺癌相关死亡率。¹⁸² 以上研究结果均支持保乳术后进行 RNI。

如前所述, 考虑到内乳放疗带来的心肺毒性, 将其作为常规 RNI 组成部分仍存在一定的争议。韩国的 KROG08-06 试验探索了对于接受保乳手术或乳房切除术的腋窝淋巴结阳性患者, 内乳放疗对 DFS 的独立预后价值。¹⁹¹ 该研究将患者随机分为接受包含内乳的 RNI 及不包含内乳的 RNI。研究显示, 内乳放疗未显著提升淋巴结阳性患者的 DFS。但是内乳放疗显著改善了肿块位于中央/内侧象限患者的预后。¹⁹¹ 丹麦乳腺癌协作组在淋巴结阳性早期乳腺癌患者 (n = 3,089) 中进行内乳放疗的 15 年随访结果却与之相悖。¹⁹² 该研究中, 右乳癌患者接受内乳放疗 (n = 1,491), 左乳癌患者不接受内乳放疗 (n = 1,598)。结果显示内乳放



疗将 15 年 OS 率由 55.4% 显著提升到了 60.1%。同时，内乳放疗也显示出降低远处转移风险和乳腺癌相关死亡率的价值。¹⁹²

在决定 RNI 是否包含内乳淋巴结时需要临床评估。因此，NCCN 专家组不再详细说明 RNI 时必须包含的区域，而是将其统称为完整的 RNI。根据专家组建议，内乳放疗的患者选择应权衡治疗的获益与风险，包括远期正常组织毒性（心肺）、患者的合并症、年龄以及预期寿命。对于接受内乳放疗的患者，务必严格进行正常组织的剂量限量。

淋巴结阴性患者保乳术后的区域淋巴结放疗：NCCN 专家组推荐完整的 RNI 适用于肿块位于中央/内侧象限的患者（符合 EORTC 22922 研究入组）以及符合 MA.20 研究入组人群的患者：T3，T2 伴有限的腋窝淋巴结清扫（<10 淋巴结）并且伴有其他危险因素，包括高组织学分级，ER 阴性或存在淋巴脉管侵犯。¹⁸⁰

淋巴结阳性患者保乳术后的区域淋巴结放疗：对于 1-3 枚阳性淋巴结的患者，如果满足以下所有条件：cT1-T2，cN0；未接受新辅助化疗；1-2 枚阳性 SLNs，RNI 是否包含腋窝由放疗医师决定。如果患者不满足以上所有条件，NCCN 专家组建议进行全乳放疗以及包含任何存在风险的未清扫的腋窝淋巴结区域（1 类推荐）的完整的 RNI。

对于 ≥ 4 枚阳性淋巴结患者，NCCN 专家组推荐进行完整的 RNI，包括任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域（1 类推荐）。

ER 阳性保乳术后老年人的放疗

在肿瘤更加惰性的部分 ≥ 70 岁患者中，全乳放疗，作为保乳治疗的组成部分，并不会影响乳腺癌特异性生存。在一项针对诊断时年龄 ≥ 70 岁、临床分期 I 期以及 ER 阳性乳腺癌患者的研究中，患者随机接受保乳手术

联合全乳放疗或者单独保乳治疗，两组均联合他莫昔芬治疗 5 年。保乳手术联合放疗和他莫昔芬组的局部区域复发率为 1%，保乳手术联合他莫昔芬组为 4%。在 OS、DFS 或乳房切除术需求方面两组并无差异。¹⁹³ 该研究中位 12.6 年的随访更新进一步证实了这些结果。¹⁹⁴ 在 10 年随访时，放疗显著降低了 IBTR，其中保乳和他莫昔芬组的 IBTR 为 10%，保乳联合放疗和他莫昔芬组为 2%。¹⁹⁴ 在其他类似设计的研究中也获得了相似的结果。^{195,196} 不接受放疗是否会增加局部复发风险存在个体差异，因此需个体化讨论放疗的获益和风险，如果考虑豁免放疗，应该保证 5 年的内分泌治疗。

NCCN Guidelines 允许对 ≥ 70 岁、临床淋巴结阴性、ER 阳性和 T1 乳腺癌患者采用保乳手术（要求切缘病理学阴性）联合 5 年的他莫昔芬或者芳香化酶抑制剂的治疗，而不进行乳腺放疗。（1 类推荐）。

乳房切除术后的辅助放疗

淋巴结阳性疾病的乳房切除术后放疗

随机临床试验显示，对于乳房切除术和淋巴结清扫术后淋巴结阳性的乳腺癌患者，胸壁联合区域淋巴结放疗有 DFS 和 OS 的获益。¹⁹⁷⁻²⁰¹ 在这些试验中，同侧的胸壁及区域淋巴结接受了照射。EBCTCG 的荟萃分析显示，对于接受乳房切除术和腋窝淋巴结清扫的 1-3 枚阳性淋巴结的患者，即使接受了全身治疗，辅助放疗仍可以降低复发和乳腺癌死亡风险。^{181,202} 根据 NCCN 专家组意见，推荐所有的淋巴结阳性的患者在乳房切除术后进行胸壁放疗（I 类推荐）。EORTC 22922/10925 试验数据支持乳房切除术后放疗应包含 RNI。这个研究评估了在乳房切除术后胸壁放疗中是否联合 RNI 的独立预后价值。基于这项研究显示的获益，NCCN 专家组推荐进行完整的 RNI，包含任何存在风险的未清扫的腋窝区域。（≥ 1 枚阳性淋巴结为 1 类推荐）。



淋巴结阴性疾病的乳房切除术后放疗：

对于淋巴结阴性、肿瘤 ≤ 5 cm，切缘阴性（≥ 1 mm）的患者，通常不推荐行乳房切除术后放疗。但是，专家组指出，对于具有高风险特征的部分患者可考虑放疗。基于 RNI 研究（MA-20 和 EORTC 22922 试验）对于淋巴结阴性患者的入组标准，有以下高危因素的任何患者应考虑完整的 RNI：

肿瘤位于中间/内侧肿瘤、T3、肿瘤 ≥ 2 cm 且腋窝淋巴结清扫数目 < 10 枚且至少满足以下任何一项（核分级 3 级、ER 阴性或脉管侵犯）。RNI 范围包括任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。预测淋巴结阴性肿瘤的局部复发高风险因素包含原发肿瘤 > 5 cm 或病理切缘阳性。²⁰³

在病理切缘阳性的患者中，如果再切除也无法达到阴性切缘，专家组强烈推荐考虑胸壁联合完整的 RNI，包括任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。对于肿瘤 > 5 cm 的患者，胸壁放疗应考虑联合完整的 RNI，包括任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。对于肿瘤 ≤ 5 cm 和切缘阴性但 ≤ 1 mm 的患者，胸壁放疗应仅在具有高风险特征的患者中考虑联合完整的 RNI，包括任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。

接受术前全身治疗患者放疗的注意事项：

专家组推荐对于接受术前全身治疗的患者，辅助放疗应基于诊断时（术前全身治疗之前）的最大疾病分期（即临床分期、病理分期、肿瘤特征）和根治性手术后的病理分期（术前全身治疗之后）决定。大量纳入 III 期乳腺癌患者的研究数据表明，即使是新辅助化疗后达到病理完全缓解（pCR）的患者术后放疗仍可提高局控。²⁰⁴⁻²⁰⁷

术前治疗和保乳术后的放疗：

对于诊断时临床淋巴结阴性，根治性手术后病理淋巴结阴性（全身治疗后）的患者，在 SLNB 后应接受全乳放疗联合瘤床推量。

诊断时临床/影像学淋巴结阳性、术前化疗后转变为临床/影像学淋巴结阴性的患者，是评估 RNI 获益的 NSABP B-51 试验的候选人群。直到这项研究结果成熟前，当前的数据仍表明淋巴结阳性的患者局部区域复发风险较高，应该考虑完整的 RNI，包括任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。

诊断时临床/影像学淋巴结阳性、术前化疗后转变为临床/影像学淋巴结阴性，但在 SLNB 中发现淋巴结仍然阳性的患者，是评估腋窝放疗是否可安全取代 ALND 的 ALLIANCE 11202 试验的候选人群。ALND 是这个研究的标准组；但是，新辅助治疗后淋巴结阳性（ypN1+）的患者在没有接受完全的腋窝淋巴结清扫的情况下，放疗应包含所有未清扫的腋窝分组。

术前治疗和全切术后的放疗：

对于诊断时临床分期淋巴结阳性，术前全身治疗后达到淋巴结阴性的患者应强烈考虑接受胸壁和完整的 RNI，包含上述讨论中涉及的任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。

对于术前全身治疗后淋巴结阳性的患者（ypN1+），腋窝清扫是目前正在进行的 Alliance 11202 试验的标准治疗组方案；但是，若有放疗指征，应进行胸壁和完整的 RNI，包含上述讨论中涉及的任何存在复发风险的未清扫的腋窝淋巴结区域。

对于诊断时以及全身治疗后经过 SLNB 或腋窝淋巴结清扫后评估均为淋巴结阴性的患者，可以豁免放疗。

两项评估在接受新辅助治疗的患者中放疗获益的前瞻性研究（NSABP B-51/RTOG 1304 [NCT01872975] 和 Alliance A011202/MAC19 试验 [NCT01901094]）正在进行中。



放疗和全身治疗的时序:

术后若同时具有化疗和放疗的适应症，辅助放疗通常是在化疗结束后进行。^{208,209}这项推荐是基于“Upfront-Outback”试验的结果，在这项试验中，接受保乳手术和腋窝淋巴结清扫的患者被随机分至化疗序贯放疗或者放疗序贯化疗组。初步结果显示，中位随访 58 个月后，延迟放疗组局部复发率更高；²⁰⁹但是，随访 135 个月时，两组远处转移和局部复发均没有统计学差异。²⁰⁸对于有化疗指征的患者，放疗通常在化疗后实施，但是基于前瞻性和回顾性研究，CMF 化疗方案（环磷酰胺 / 甲氨喋呤 / 氟尿嘧啶）和放疗可同时性进行。

多项研究数据表明，患者在放疗前、放疗中或放疗后接受内分泌治疗在毒性和疗效方面均没有差异。²¹⁰⁻²¹³因此，根据 NCCN 专家组的建议，放疗序贯或同时性内分泌治疗均是可接受的。但是，考虑到叠加的不良反应，优选在放疗结束后开始内分泌治疗。

当有辅助卡培他滨²¹⁴适应症时，鉴于这是目前已知的一个放疗增敏的药物，可能会增加正常组织毒性，应该在辅助放疗结束后给药。

当应用辅助奥拉帕利时，专家组推荐奥拉帕利应在放疗结束后给药。在 OlympiA 试验中，²¹⁵奥拉帕利没有在放疗同期给药，同时性治疗的安全性数据不足。

辅助抗 HER2 靶向治疗可与放疗同时进行。辅助治疗的临床试验数据并未表明抗 HER2 靶向治疗与辅助放疗同时性进行会增加不良反应。²¹⁶



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，并为他们提供向重建整形外科医生进行咨询的机会。乳房重建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。²¹⁷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。

[乳腺癌NCCN Guidelines](#)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。²¹⁸⁻²²²因此，NCCN 专家组认为吸烟和肥胖是乳房重建的相对禁忌证。应告知患者，吸烟和肥胖会使伤口愈合困难和部分或完全皮瓣坏死的发生率增加。

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），以实现同侧重建乳房与对侧乳房之间的最佳对称性。

乳房切除术后乳房重建

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、身体形象和心理学方面的丧失。通过进行乳房重建± NAC 重建，可部分弥补乳房外观、身体形象和心理学方面的缺失。

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重建，包括使用植入体、自体组织或两者相结合。²²³⁻²²⁵使用植入体进行的重建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。²²⁶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重建后并发症的发生率增加，推测可能是由于基础微血管疾病所致。

重建可以在乳房切除术时进行，称为“即时乳房重建”，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/或供区的再整形手术，和/或乳头和乳晕重建和纹身色素沉着。

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，因为假体照射后其包膜挛缩的风险显著增加。此外，当在即时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时重建时，可能干扰对靶区的照射。^{227,228}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。²²⁹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



癌团队采用了即时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重建时，NCCN 专家组倾向于分阶段进行，即在即时植入组织扩张器，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/植入体是相对禁忌证。²³⁰ 对放疗后的皮肤进行组织扩张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。^{231,232} 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重建。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。²³³⁻²³⁵ 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。^{234,236,237} 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，必须评估乳头切缘。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 Notting ham 分级1级或2级、淋巴结阴、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。^{238,239} 保留乳头的禁忌证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，²⁴⁰ 并且能够进行即时重建。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。²⁴¹⁻²⁴⁵ 如果患者需要，NAC 的重建也可以延迟进行。重建的乳头没有感觉。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腺外科团队进行，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重建

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。²⁴⁶ 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。²⁴⁷ 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。^{247,248}

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。²⁴⁹

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。



全身治疗（术前和辅助治疗）

全身治疗方案

化疗：多种化疗方案在术前阶段均有效。根据 NCCN 专家组的建议，术前治疗可考虑使用术后辅助治疗的推荐方案。两种情况下，治疗基本目标应保持一致：即根除或控制未发现的远处转移。

内分泌治疗：对 HR 强阳性患者，可给予单纯新辅助内分泌治疗。²⁵⁰⁻²⁵⁷

根据 NCCN 专家组的意见，内分泌治疗选项包括芳香化酶抑制剂（同时对绝经前女性患者进行卵巢抑制）或他莫昔芬。绝经后女性患者的首选内分泌治疗为芳香化酶抑制剂。

HER-2 靶向治疗：对于适用术前全身治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者，推荐采用化疗和基于曲妥珠单抗的治疗。²⁵⁸ 术前治疗阶段，相比于化疗联合单种抗 HER-2 药物治疗，化疗联合双重抗 HER-2 药物（曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗）治疗方案的病理学完全缓解率（pCR）显著改善。²⁵⁹⁻²⁶¹

Neosphere 试验显示，术前治疗阶段，在曲妥珠单抗联合多西他赛方案中加用帕妥珠单抗可使乳腺 pCR 增加，差异具有统计学意义（增加16.8%；95 % CI, 3.5–30.1；P = .0141）。²⁶¹ 在 TRYPHAENA 试验中，可手术、局部晚期或炎性 HER-2 阳性乳腺癌患者接受术前帕妥珠单抗加曲妥珠单抗联合标准化疗方案（含蒽环类或不含蒽环类药物），结果表明，所有治疗组的 pCR 率均由从57%增加至66%。²⁶² 所有治疗组的左室射血分数平均变化相似。²⁶² NCCN 专家组支持采用经 FDA 批准的治疗指征，即含帕妥珠单抗的治疗方案可在术前用于 $\geq T2$ ，或 $\geq N1$ ，HER-2 阳性、早期乳腺癌患者。

术前全身治疗

术前全身治疗原则

NCCN 专家组在一题为*术前化疗原则*的新章节中，概述了术前全身治疗的基本原则、适当的患者选择及治疗反应评估。

术前化疗的基本原则

随机临床试验发现，术前或术后给予患者全身化疗对长期结局的影响无显著差异。^{263,264} 既往来看，术前全身治疗的主要优势是能够改善手术结局。术前全身治疗可使无法手术的肿瘤得以切除，也可使期待保乳治疗的可手术乳腺癌患者疾病降期。²⁶⁵ 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保乳率。^{264,266} 临床医生应首先考虑乳房内病变的范围及采用推荐的术前全身治疗后，病变达到肿瘤充分缓解的可能性，以改善保乳治疗的成功率。

此外，术前全身治疗的采用可能提供基于治疗疗效的重要预后信息。新辅助治疗实现病理完全缓解（pCR）与早期乳腺癌的良好无病生存期及 OS 相关。早期乳腺癌患者的病理缓解情况与长期预后之间的相关性在三阴性乳腺癌患者中最明显，HER-2 阳性患者中次之，激素受体阳性患者中最低。²⁶⁷⁻²⁶⁹

术前全身治疗的其他益处包括：为接受乳房切除的患者争取时间以行相应基因检测及安排乳房重建计划。对于经标准术前全身治疗后仍有明显病灶残留的患者，可能提供了确定合适的参与辅助治疗阶段新药物临床实验患者候选的机会。迄今为止，尚未表明标准术前化疗疗效不佳后调整治疗方案可改善患者预后。此外，术前全身治疗还可作为一个极好的研究平台，提供全身治疗前及治疗期间的肿瘤标本和血样，以试验新型疗法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进行术前全身治疗。根据 NCCN 专家组的意见，在不可手术的乳腺癌患者中，术前全身治疗适用于局部晚期或无法进行手术的患者，包括炎性乳腺癌患者、N2 和 N3 区域淋巴结病变患者及 T4 期肿瘤患者。对于明确适于辅助化疗的可手术乳腺癌患者，若患者希望进行保乳手术，却因肿瘤相对乳房大小而不可能手术，可考虑进行术前全身治疗以期在最终切除术后获得干净的手术切缘。若患者乳腺癌亚型，经术前全身治疗后获得缓解的可能性较高，对可手术肿瘤患者亦可给予术前全身治疗。当采用术前全身治疗以提高保乳成功率时，手术计划应考虑始终无法获得干净手术切缘且可能需实施后续乳房切除术±乳房重建的可能性。当在保乳手术过程中增加肿瘤性乳房缩小整形术或对侧乳房对称性整形手术以达到最佳的美容效果时，这一考虑尤为重要。

NCCN 专家组警告说，术前全身治疗不适用于某些患者。不应对以下患者给予术前全身治疗：无法确定浸润性病变程度的广泛原位疾病患者；肿瘤范围难以界定的患者；肿瘤无法触及或临床无法评估的患者。采用术前全身治疗的决策应由多学科团队合作达成共识。

术前化疗期间疗效评估

NCCN 专家组建议，术前全身治疗期间应定期行临床检查以评估肿瘤治疗反应。术前全身治疗过程中出现疾病进展的可手术的乳腺癌患者，应立即接受手术。术前全身治疗期间不应进行影像学常规检查，但若怀疑肿瘤进展，则可考虑行影像学检查。术前影像学检查应由多学科团队作出决定。



辅助全身治疗

手术治疗后，应考虑辅助全身治疗。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。该决定通常基于个体的复发风险及预测其对特定治疗的敏感性（如 ER/PR 和 HER-2 状态）。是否应用全身辅助治疗需要考虑和权衡采用单纯局部治疗的复发风险、采用辅助治疗的获益程度、治疗毒性反应及合并症情况。决策需经医疗团队和患者之间的协作达成。

全身性辅助治疗的分层

NCCN Guidelines 根据 HR 状态和 HER2 表达对乳腺癌患者进行分层，而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）评估的疾病复发风险对患者进行进一步分层。

评估复发或死亡的风险以及全身治疗的获益

存在几种预后因素可预测未来乳腺癌复发或死亡。最有力的预后相关因素为患者年龄、合并症、肿瘤大小、肿瘤分级、受累 ALN 数量及可能的肿瘤 HER2 状态。估计复发率的算法已发布，²⁷⁰ 亦有经过验证的、基于计算机的模型（Adjuvant! Online；www.adjuvantonline.com）可用于估计 10 年 DFS 和 OS。该模型包含除肿瘤 HER-2 状态外的所有上述预后因素。^{271,272} 这些工具有助于临床医生客观地估计单纯局部治疗的转归，也有助于评估全身辅助内分泌治疗和化疗的预期绝对获益。临床医生和患者可在就全身辅助治疗的毒性反应和获益等问题行共同决策时使用这些评估结果。²⁷³

激素受体阳性、HER-2 阴性肿瘤的辅助全身治疗

HR 阳性、HER-2 阴性的女性肿瘤患者可接受辅助内分泌治疗以降低复发风险，接受辅助内分泌治疗后仍被视为远处复发高风险的女性患者可接受辅助化疗。对于临床复发风险低的患者（如非常小、低级别、淋巴结阴性肿瘤），在内分泌治疗基础上加用辅助化疗的获益增加相对较小。²⁷⁴ HR 阳性、HER-2 阴性肿瘤患者是否应接受辅助化疗取决于诸多因素，包括淋巴结状态、大小、分级、淋巴血管侵犯、年龄、合并症和/或使用多基因分析的基因表达谱检测结果。

多基因检测

几种市售的基于基因的检测，可通过预测远处复发、局部复发或生存情况以确定预后。其中仅一种，即 21 基因检测法（Oncotype Dx），已通过临床验证，可预测增加辅助化疗对进一步降低复发风险的获益。

21 基因检测 (Oncotype DX) 用于淋巴结阴性、HR 阳性、HER-2 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。对于仅接受内分泌治疗的 HR 阳性、HER-2 阴性肿瘤的女性患者，RS 可通过预测其局部和远处复发协助确定其预后。²⁷⁵⁻²⁷⁷ 该检测方法业已被证实，可预测 HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性乳腺癌女性患者在辅助内分泌治疗中增加辅助化疗的获益。²⁷⁸⁻²⁸⁰

对于 T1b/c 和 T2、淋巴结阴性、HR 阳性和 HER-2 阴性肿瘤且 RS 为 0-10 之间的肿瘤患者，其远处复发风险较低，这些患者在内分泌治疗基础上增加辅助化疗后无更多获益。^{279,281} 另一方面，高 RS（≥ 31）的淋巴结阴性、HR 阳性、HER-2 阴性肿瘤患者远处复发风险较高，前瞻性研究的二次分析表明，此类患者可因辅助化疗明显获益。^{279,281}



对于中等 RS (11-25) 患者, 最近报告的关于淋巴结阴性、HR 阳性、HER-2 阴性的绝经后乳腺癌患者 (n = 6711) 的 TAILORx 试验结果显示, 辅助化疗后再行内分泌治疗的患者与单纯行内分泌治疗患者其 9 年无病生存率相似。²⁸¹ 但亚组分析显示, 年龄 ≤ 50 岁、RS 在 16-25 之间的患者, 在内分泌治疗基础上加用辅助化疗后远处复发率显著降低。²⁸¹ 在 TAILORx 试验与 NSABP-B20 试验中, 低、中和高 RS 的临界值不同。NSABP-B20 是第一个对 21 基因检测法作为预后性和预测性工具进行验证的试验, 并确定了预测淋巴结阴性、HR 阳性乳腺癌患者化疗获益幅度的 RS 临界值。⁷

21 基因检测 (Oncotype DX) 用于淋巴结阳性、HR 阳性、HER-2 阴性疾病: West German Plan B 研究发现, RS ≤ 11, 淋巴结阳性、HR 阳性、HER-2 阴性的女性肿瘤患者 (n = 110) 接受单纯内分泌治疗, 其 5 年无病生存率为 94.4%。²⁸² 对 HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阳性肿瘤女性患者前瞻性注册研究的二次分析表明, 接受单纯内分泌治疗的 RS < 18 患者其 5 年远处复发风险为 2.7%。²⁸³ 这些结果表明, 在淋巴结有限 (1-3 个阳性淋巴结) 和低 RS 患者中, 化疗的绝对获益可能很小。^{283,284}

淋巴结阳性、HR 阳性和 HER-2 阴性肿瘤患者, 若 RS 较高 (≥ 31) 则可因辅助化疗明确获益。对 SWOG 8814 试验中 HR 阳性、淋巴结阳性肿瘤女性患者进行二次分析表明, 高 RS (≥ 31) 可预测化疗获益。该研究评估了来自淋巴结阳性、HR 阳性的绝经后女性患者 (n = 367) 的乳腺癌标本, 这些患者被随机分组接受单纯他莫昔芬内分泌治疗或 CAF 化疗序贯莫昔芬化疗。²⁷⁸ 与单用他莫昔芬相比, 高 RS (≥ 31) 患者接受 CAF 治疗可改善 10 年 DFS (55% vs. 43%; HR 0.59, 95% CI 0.35-1.01) 和 OS (73% 对 54%; HR 0.56, 95% CI 0.31-1.02)。²⁷⁸

对于淋巴结受累数量有限且 RS < 25 的患者, 化疗的绝对获益尚未确定。正在进行的西南肿瘤学组 (SWOG) S1007 RxPONDER 试验²⁸⁵ 将具有 1-3 个淋巴结阳性、HR 阳性、HER-2 阴性乳腺癌且 RS ≤ 25 的女性患者分组, 以接受标准内分泌治疗 ± 辅助化疗。该试验的结果有望确定该组患者的化疗获益 (假使存在)。

70 基因检测 (Mamma Print) : MINDACT 随机试验结果表明,²⁸⁶ 70 基因检测可以识别虽然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。该项试验中, 79% 的患者为淋巴结阴性, 21% 的患者有 1-3 个淋巴结阳性, 对所有患者按照临床标准 (使用 Adjuvant! Online) 进行了风险评估, 同时通过 70 基因检测进行了基因组风险评估。

临床标准和基因组检测结果均属于低危疾病的患者均未接受辅助化疗, 两项评估结果均归类为高危的患者均接受化疗。临床标准与基因组检测结果不一致 (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, 随机分配到化疗组或非化疗组。该研究的主要结果证明, 在高临床风险/低基因组风险患者中, 未接受辅助化疗的患者的 5 年无远处转移生存率为 94.7% (95% CI, 92.5 - 96.2)。²⁸⁶

对意向治疗人群中 70 基因检测结果为高临床风险/低基因组风险的患者进行分析, 结果显示, 接受化疗与未接受化疗的患者其 5 年无远处转移的生存率分别为 95.9% (95% CI, 94.0 - 97.2) 和 94.4% (95% CI, 92.3 - 95.9) (化疗 vs. 无化疗, 校正后远处转移或死亡 HR 为 0.78; 95% CI, 0.50 - 1.21)。²⁸⁶ 在低临床风险/高基因组风险的患者中, 化疗患者与未接受化疗的患者其 5 年无远处转移生存率分别为 95.8% (95% CI, 92.9 - 97.6) 和 95.0% (95% CI, 91.8 - 97.0%) (化疗 vs. 无化疗, 校正后远处转移或死亡 HR 为 1.17; 95% CI, 0.59 - 2.28)。这些数据表明, 70 基因特征集结果并不能为低临床风险患者的化疗推荐提供证据。²⁸⁶



基于淋巴结状态的亚组分析表明，在高临床风险 / 低基因组风险的淋巴结阴性患者中，接受辅助化疗与未接受化疗的患者其 5 年无远处转移生存率分别为 95.7% (95% CI, 93.0 - 97.4) 和 93.2% (95% CI, 90.1 - 95.4) 。²⁸⁶ 在 1-3 个淋巴结阳性的患者中，接受辅助化疗与未接受辅助化疗的患者其无远处转移的生存率分别为 96.3% (95% CI, 93.1- 98.1) 和 95.6 (95% CI, 92.7 - 97.4) 。²⁸⁶ 这些数据表明，对于高临床风险/低基因组风险患者，辅助化疗的额外获益可能很小。

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。已有几项研究证明 ROR 评分对估计疾病复发风险的预后价值。²⁸⁷⁻²⁸⁹

丹麦乳腺癌协作组数据库的一项研究显示，淋巴结阴性肿瘤且低 ROR 患者的远处复发风险为 5.0% (95% CI, 2.9% - 8.0%) ，而高 ROR 患者的远处复发风险为 17.8% (95% CI, 14.0% - 22.0%) 。²⁸⁸ 基于这些分析，对于 T1 和 T2、HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性肿瘤的患者，无论其肿瘤大小如何，ROR 评分在较低范围者都将与 T1a-T1b、N0、M0 肿瘤纳入相同的预后类别。²⁸⁸

对于 1-3 个淋巴结阳性、HR 阳性、HER-2 阴性肿瘤且复发风险评分低的患者，接受单纯内分泌治疗的 10 年远处复发风险低于 3.5%。²⁸⁸ 在 TransATAC 研究中，相似组在 10 年时未观察到远处复发。²⁸⁹

12 基因检测 (EndoPredict) : 该检测法利用 12 个基因计算预后评分。该检测法似乎可用于确定 ER 阳性、HER-2 阴性肿瘤且无辅助化疗下复发风险极低的患者亚组，也助于确定晚期复发风险低的患者。²⁹⁰ 根据两项奥地利乳腺癌研究组试验 ABCSG-6 和 ABCSG-8 的结果，在 HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性疾病患者中 12 基因评分为低风险者 10 年时远处复发的风险为 4%。²⁹⁰ 12 基因检测风险评分的预后价值与传统的临床病理学因素无关。

对于 T1 和 T2、HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性肿瘤患者，无论 T 大小如何，12 基因风险评分较低者均与 T1a-T1b、N0、M0 肿瘤患者归入相同预后类别

在 TransATAC 研究中，低风险组 1-3 个阳性淋巴结的患者 10 年远处复发的风险为 5.6%，²⁸⁹ 表明化疗对这些患者的益处有限。

乳腺癌指数: 乳腺癌指数 (BCI) 包括两部分基因表达特征，即 HOXB13 : L17BR 表达比 (H:I 比) 与分子等级指数 (MGI) 的结合。已表明与临床预后因素 (如年龄、肿瘤大小、肿瘤分级和淋巴结状态) 相比，H:I 比在他莫昔芬单药辅助治疗中具有预后意义。^{291,292} 可确定将 MGI 结合 H:I 比有助于预后判断，促进 BCI 的测定。²⁹¹ 对 ATAC 试验的二次分析显示，BCI 对淋巴结阴性乳腺癌的早期 (0-5 年) 和晚期 (5-10 年) 远处复发均有预后意义。²⁹³ 对于 T1 和 T2 HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性肿瘤患者，无论 T 大小如何，BCI 风险评分在较低范围内者均与 T1a- T1b、N0、M0 肿瘤患者归入相同预后类别。关于 BCI 在 HR 阳性、HER-2 阴性、淋巴结阳性乳腺癌中作用的数据有限。

NCCN 推荐使用多基因检测: 鉴于多基因检测能够预测全身辅助化疗获益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对治疗的意义。专家组指出，多基因检测提供了预后和治疗预测信息，可作为 TNM 和生物标志物信息的补充。

多基因检测在腋窝淋巴结阴性、HR 阳性、HER-2 阴性肿瘤中的应用 不累及淋巴结的小肿瘤 (最大直径 ≤ 0.5 cm) 预后良好，故不推荐进行辅助化疗。根据 NCCN 专家组的意见，可考虑对该组患者进行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具有微小获益 (2B 类推荐) 。



对于直径 > 0.5 cm 且无淋巴结受累（淋巴结阴性）的浸润性导管癌或小叶癌患者，NCCN 专家组强烈建议考虑使用 21 基因 RT-PCR 检测以协助评估化疗后复发可能性及化疗获益（1 类推荐）。专家组指出，根据 TAILORx 研究的探索性分析，²⁸¹ 可考虑对 ≤ 50 岁、21 基因 RS 为 16-25 的患者进行辅助化疗。此外，组织学级别较低的 T1b 肿瘤患者应考虑接受内分泌单药治疗，因为 TAILORx 研究²⁸¹ 未纳入此类肿瘤患者。

专家组指出，可以考虑使用其他预后性多基因检测法帮助评估复发风险，但尚未验证这些检测法是否能够预测全身化疗获益。此外，在诸多检测方法中，专家组根据前瞻性 MINDACT 试验²⁸⁶ 结果将 70 基因检测列为 1 类选择，该试验证明了 70 基因检测能够识别临床风险高但基因组风险良好的人群，该类人群可不接受化疗而无不利影响。MINDACT 试验²⁸⁶ 将 1 级肿瘤中 >3 cm N0 或 T2N1、2 级肿瘤中 T2N0-1 和 3 级肿瘤中 T1c-2N0-1 定义为临床高风险。

此外，鉴于化疗与否在不一致的低临床风险/高基因组风险组中结局无差异，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无帮助。

由于不同检测方法的结果可能彼此不一致，且尚未对这些检测方法进行前瞻性头对头比较，因此临床医生应针对特定患者和肿瘤选择其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、HER-2 阴性肿瘤中的应用

对于 ≥ 4 个淋巴结受累的患者，专家组建议进行全身辅助化疗序贯内分泌治疗（1 类推荐）。

受累淋巴结 < 4 个或 pN1mi 且腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm 的患者，除内分泌治疗外通常给予化疗。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。若患者不适合进行化疗，专家组推荐采用单纯内分泌辅助治疗（2A 类推荐）。

对于根据临床特征、肿瘤分期和病理学特征确定适合接受全身辅助化疗的患者，专家组推荐，考虑采用多基因检测评估预后并作为协助进行治疗决策的工具。专家组指出，虽然尚未证明多基因检测可预测 N1mi 和 N1 肿瘤患者在辅助化疗中的获益，但其具有预后意义，即可用于确定从辅助内分泌治疗基础上增加辅助化疗方案中获益很少或无绝对获益的低风险患者。前瞻性 SWOG 8814 试验的二次分析表明，化疗虽然在具有 1-3 个同侧腋窝淋巴结 RS 较低的患者中无获益，但对经 21 基因检测较高 RS (≥ 31) 患者加用辅助化疗是有益的。²⁷⁸ 目前，对于 HR 阳性、HER-2 阴性、1-3 淋巴结阳性肿瘤，停止化疗的最佳 RS 临界值 (< 11 vs < 18) 仍未知。RxPONDER 试验的结果²⁸⁵ 将有望确定化疗获益（假使存在）。在 MINDACT 试验中，

对于 1-3 个阳性淋巴结且临床复发风险高、但 70 基因检测风险较低的患者，在辅助内分泌治疗基础上加用辅助化疗者与接受单纯内分泌辅助治疗者生存率相似，表明该组患者可不必化疗。²⁸⁶ 尚未证明其他多基因检测可预测化疗获益。

对于根据临床特征、肿瘤分期和病理学特征确定适合进行全身辅助化疗的患者，若无法进行多基因检测，专家组推荐进行全身辅助化疗序贯内分泌治疗（1 类推荐）。



辅助内分泌治疗

NCCN Guidelines 要求确定所有原发性浸润性乳腺癌中的 ER 和 PR 水平。²⁹⁴ 对于 ER 或 PR 阳性的浸润性乳腺癌患者，无论其年龄、淋巴结状况或是否采用辅助化疗，均应考虑辅助内分泌治疗。²⁹⁵ 部分研究表明，HER-2 阳性乳腺癌可能对某些内分泌治疗不甚敏感，但其他研究尚未证实这一结论。²⁹⁶⁻³⁰⁴ 对 ATAC 试验所收集肿瘤蜡块进行回顾性分析，结果表明无论内分泌治疗类型如何，HER-2 扩增均为内分泌治疗相对耐药的标志物。³⁰⁵ 鉴于现有内分泌治疗的良好毒性特征，对大多数 HR 阳性乳腺癌患者，无论其绝经状态、年龄或肿瘤的 HER-2 状态如何，专家组均推荐采用辅助内分泌治疗。

他莫昔芬：对于绝经前和绝经后女性患者，作用最为肯定的辅助内分泌治疗药物为他莫昔芬。⁵⁸ 对于 ER 阳性乳腺癌患者，无论是否化疗、患者年龄、绝经状态或 ALN 状态如何，他莫昔芬辅助治疗可将年复发率降低39%，年死亡率降低 31%。⁵⁸ 对于接受他莫昔芬联合化疗的患者，应先给予化疗，而后序贯他莫昔芬治疗。³⁰⁶ 前瞻性随机试验已证明，他莫昔芬治疗 5 年比治疗 1 至 2 年更有效。^{307,308}

ATLAS 试验将绝经前和绝经后女性随机分组，接受他莫昔芬治疗 5 年或 10 年（延长治疗）。对 6846 例 ER 阳性女性患者的转归进行分析，结果表明将辅助治疗延长至 10 年可使复发风险和乳腺癌相关死亡率降低。³⁰⁹ 接受他莫昔芬治疗的患者 5 至 14 年间的复发风险为 21.4%，而对照组为 25.1%（绝对复发降低 3.7%）。接受他莫昔芬 10 年延长治疗的患者，进展风险降幅更大，这可能是由于“延滞效应”所致。在他莫昔芬治疗 5 至 9 年间和治疗 10 年后，患者复发风险降低分别为 0.90（95% CI, 0.79-1.02）和 0.75（0.62-0.90）。对侧乳腺癌发生率也有所下降。

此外，接受 10 他莫昔芬治疗的女性年死亡率也明显降低。在毒性方面，ATLAS 试验中所有女性在接受 10 年他莫昔芬治疗后所发生最重要不良反应为子宫内膜癌及肺栓塞风险增加。³⁰⁹ aTTom 试验的结果证实了 ATLAS 试验发现，即他莫昔芬治疗 10 年与 5 年相比，乳腺癌复发和死亡率显著降低。³¹⁰

对于诊断时处于绝经前的女性，NCCN 专家组推荐使用他莫昔芬治疗，无论其是否行卵巢抑制/切除。卵巢切除可以通过手术卵巢切除术或通过卵巢照射来完成。卵巢抑制可使用促黄体激素释放激素（LHRH）激动剂，抑制促黄体激素（LH）及减少垂体释放促卵泡激素（FSH），进而减少卵巢雌激素的产生。在美国，可用的 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 试验对早期乳腺癌接受单纯卵巢切除或抑制与无其他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的分析表明，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。³¹¹ 此外，他莫昔芬、化疗或两者联合使用进行卵巢抑制的数据显示复发或死亡无显著降低。

对绝经前患者的研究表明，接受卵巢切除或抑制与接受单纯 CMF（环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶）化疗在 HR 阳性肿瘤患者中抗肿瘤疗效相似，而在 HR 阴性肿瘤患者中 CMF 疗效更佳。³¹¹⁻³¹⁹ 亦有研究显示，较年轻的绝经前患者从卵巢抑制/切除中获益可能更大。对绝经前患者进行卵巢切除/抑制联合他莫昔芬治疗与单纯化疗进行比较的研究表明，二者复发率或生存率没有差异。³²⁰⁻³²²

一项针对 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，将辅助 CAF（环磷酰胺/多柔比星/5-氟尿嘧啶）化疗与 CAF 联合戈舍瑞林（CAF-Z）卵巢抑制治疗及 CAF-Z 联合他莫昔芬（CAF-ZT）治疗方案进行了比较。³¹² 结果表明，CAF 与 CAF-Z 相比，复发时间或 OS 均无改善。



CAF-Z 与 CAF-ZT 相比，复发时间有所改善 (HR, 0.73; 95% CI, 0.59- 0.90; $P < .01$) 但 OS 无改善 (HR, 0.91; 95% CI, 0.71-1.15; $P = .21$)。该研究不包括 CAF 联合他莫昔芬组，因此无法评估戈舍瑞林对 CAF-ZT 组复发时间改善的贡献。EBCTCG 试验³²⁰ 将卵巢抑制/切除也纳入荟萃分析。研究发现，在年龄 < 40 岁或 40 - 49 岁的女性患者中，在化疗基础上联合卵巢抑制或切除治疗，其年复发率或死亡率均无显著性降低。

在两项随机试验 (TEXT 和 SOFT) 中，绝经前 HR 阳性早期乳腺癌患者分别接受依西美坦联合卵巢抑制或他莫昔芬联合卵巢抑制治疗，为期 5 年。³²³ 通过采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以实现抑制卵巢雌激素生成。依西美坦联合卵巢抑制组及他莫昔芬联合卵巢抑制组的 DFS 分别为 92.8% 和 88.8% (复发 HR, 0.66; 95% CI, 0.55-0.80; $P < .001$)。³²³ 两组间 OS 无显著差异 (依西美坦联合卵巢抑制组死亡 HR, 1.14; 95% CI, 0.86-1.51; $P = .37$)。³²³ 在 SOFT 试验中，³²⁴ 激素受体阳性的绝经前乳腺癌患者经随机分组，分别接受他莫昔芬单独治疗、他莫昔芬联合卵巢抑制治疗或依西美坦联合卵巢抑制治疗，为期 5 年。初步分析表明，他莫昔芬联合卵巢抑制其 DFS 并不优于他莫昔芬单独治疗。中位随访 67 个月后，他莫昔芬联合卵巢抑制组和他莫昔芬单独治疗组 5 年 DFS 率分别为 86.6% 和 84.7% (HR 0.83; 95% CI, 0.66-1.04; $P = .10$)。³²⁵ 亚组分析表明，既往接受过化疗的高复发风险患者在接受卵巢抑制后转归改善。接受他莫昔芬单独治疗、他莫昔芬和联合卵巢抑制治疗及依西美坦联合卵巢抑制治疗的患者，5 年内保持无病的几率分别为 78%、82.5% 和 85.7%。

³²⁵ 既往未接受过化疗的患者亚组中卵巢抑制未见显著获益，因为接受他莫昔芬单独治疗的患者 5 年内保持无病的几率可达 95%。³²⁴ 以上试验的 OS 数据尚在随访中，因为其总随访时长对于内分泌治疗敏感疾病而言相对较短。

根据 SOFT 和 TEXT 试验结果，NCCN 专家组已将卵巢抑制联合芳香化酶抑制剂³³² 治疗 5 年作为激素受体阳性、具有较高复发风险 (如较年轻、高级别肿瘤、淋巴结受累) 的绝经前乳腺癌患者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在治疗绝经后早期乳腺癌患者的作用进行了评估。这些研究采用芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗、他莫昔芬治疗 2 至 3 年后的序贯治疗、或他莫昔芬治疗 4.5 至 6 年后的延长治疗。芳香化酶抑制剂对卵巢功能正常的女性患者无效，不应用于因治疗引起闭经而无法可靠评估卵巢功能的患者。

两项前瞻性、随机、临床试验的结果提供了证据支持，与他莫昔芬单药内分泌治疗相比，接受他莫昔芬初始内分泌治疗序贯阿那曲唑 (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; $P = .05$ [不包括 ER 阴性患者]) 治疗的早期乳腺癌患者有 OS 获益。^{326,327} 此外，NCIC-CTG MA-17 试验表明，与安慰剂相比，来曲唑延长治疗在 ALN 阳性 (非淋巴结阴性)、ER 阳性乳腺癌患者中具有生存优势。³²⁸ 但接受芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗的患者与一线他莫昔芬治疗患者相比，未报告生存率差异。^{329,330} 他莫昔芬和芳香化酶抑制剂具有不同的副作用。二者均可引起潮热和盗汗，并可能导致阴道干燥。芳香化酶抑制剂通常与肌肉骨骼症状、骨质疏松症和骨折发生率增加有关，而他莫昔芬与子宫癌和深静脉血栓形成风险增加有关。

两项研究对初始他莫昔芬或芳香化酶抑制剂辅助内分泌治疗进行了探讨。ATAC 试验表明，对于绝经后 HR 阳性乳腺癌患者的辅助内分泌治疗，阿那曲唑单药治疗优于他莫昔芬或他莫昔芬联合阿那曲唑治疗。^{331,332} ATAC 试验纳入 5216 例绝经后 HR 阳性早期乳腺癌患者，中位随访时间为 100 个月，结果显示与阿那曲唑相比，他莫昔芬具有较低复发率 (DFS 的 HR, 0.85; 95% CI, 0.76-0.94; $P = .003$)。³²⁹ 未观察到生存率差异 (HR, 0.90; 95% CI, 0.75-1.07; $P = .2$)。他莫昔芬联合阿那曲唑治疗组患者与他莫昔芬单独治疗组相比未见明显获益，表明在几乎完全消除内源性雌激素水平的患者中，他莫昔芬的弱雌激素作用可能产生不良作用。



ATAC 试验亚组分析显示，阿那曲唑对子宫内膜组织的作用较他莫昔芬弱；³³³ 阿那曲唑与他莫昔芬对生活质量的影 响相似，大多数患者报告总体生活质量无显著受损；³³⁴ 阿那曲唑导致对骨矿物质密度降低更明显；³³⁵ 他莫昔芬对阿那曲唑药代动力学干扰小，无显著意义；³³⁶ 尚无证据表明既往化疗与阿那曲唑之间存在相互作用。³³⁷

随机试验 BIG 1-98 对他莫昔芬单药治疗 5 年、来曲唑单药治疗 5 年、或他莫昔芬治疗 2 年后序贯来曲唑治疗 3 年、或来曲唑治疗 2 年后序贯他莫昔芬治疗 3 年进行了研究。一项早期研究对他莫昔芬单药治疗与来曲唑单药治疗进行比较，包括序贯治疗组中前 2 年内的患者。³³⁰ 研究纳入了 8010 例女性患者，结果显示来曲唑治疗组患者 DFS 占优 (HR, 0.81; 95% CI, 0.70-0.93; 对数秩 $P = .003$)。未发现 PR 表达与获益之间的相互作用。未观察到 OS 的差异。BIG 1-98 试验比较了他莫昔芬组与来曲唑组心血管副作用，心脏不良事件的总发生率相似 (来曲唑为 4.8%; 他莫昔芬为 4.7%)。但是，来曲唑组 3 至 5 级心脏不良事件的发生率显著较高，他莫昔芬组的不良事件总发生率和 3 至 5 级血栓栓塞事件的发生率均显著增高。³³⁸ 此外，来曲唑组患者骨折发生率高于他莫昔芬组 (9.5% 对 6.5%)。³³⁹ 经过更长时间随访 (中位 71 个月) 后，与来曲唑单药治疗相比，他莫昔芬序贯来曲唑或相反顺序治疗其 DFS 均无显著改善 (他莫昔芬序贯来曲唑治疗 HR, 1.05; 99% CI, 0.84-1.32; 来曲唑序贯他莫昔芬治疗 HR, 0.96; 99% CI, 0.76-1.21)。³⁴⁰

既往五项试验对绝经后乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗 2 至 3 年后序贯第三代芳香化酶抑制剂或继续使用他莫昔芬治疗进行了研究。意大利他莫昔芬-阿那曲唑 (ITA) 试验，将 426 例已完成 2 至 3 年他莫昔芬治疗的绝经后乳腺癌女性患者随机分组，继续接受他莫昔芬或改用阿那曲唑，以完成共计 5 年的内分泌治疗。³⁴¹ 疾病复发 HR 强烈支持序贯阿那曲唑治疗 (HR, 0.35; 95% CI, 0.18-0.68; $P = 0.001$)，并且死亡人数亦有下降趋势 ($P = 0.10$)。³⁴¹

该研究最新结果显示，无复发生存 HR 为 0.56 (95% CI, 0.35-0.89; $P = .01$)；OS 分析 P 值为 0.1。³⁴² IES 试验将 4742 名已完成他莫昔芬治疗 2 至 3 年的绝经后乳腺癌患者随机分组，继续接受他莫昔芬或改用依西美坦，以完成共计 5 年的内分泌治疗。³⁴³ 中位随访时间 55.7 个月结果表明，序贯依西美坦治疗的 DFS 占优 (HR, 0.76; 95% CI, 0.66-0.88; $P = .0001$)，仅 ER 阳性肿瘤患者 OS 存在显著差异 (HR, 0.83; 95% CI, 0.69-1.00; 对数秩 $P = .05$)。一项对 ABCSG 8 试验和 ARNO 95 试验 3224 例患者综合分析的前瞻性研究发表了报告。³⁴⁴ 该项综合分析中，患者经他莫昔芬治疗 2 年后经随机分组，完成 5 年他莫昔芬辅助治疗或 3 年阿那曲唑治疗。中位随访 28 个月，采用阿那曲唑患者无事件生存期率占优 (HR, 0.60; 95% CI, 0.44-0.81; $P = .0009$)。生存率未见统计学显著差异。中位随访 58 个月后，ARNO 95 单独试验结果表明，他莫昔芬转换阿那曲唑治疗患者 DFS (HR, 0.66; 95% CI, 0.44-1.00; $P = .049$) 和 OS (HR, 0.53; 95% CI, 0.28-0.99; $P = .045$) 显著增加。³²⁷ 对 ABCSG 8、ARNO 95 和 ITA 试验的荟萃分析显示，改用阿那曲唑可显著改善 OS (HR, 0.71; 95% CI, 0.52-0.98; $P = .04$)。³⁴⁵

TEAM 试验对依西美坦单药治疗与他莫昔芬 2.5 至 3.0 年后序贯依西美坦完成共计 5 年内分泌治疗进行了比较。³⁴⁶ 在 5 年结束时，85% 序贯组患者与 86% 依西美坦组患者保持无病状态 (HR, 0.97; 95% CI, 0.88-1.08; $P = .60$)。这与 BIG 1-98 试验数据一致，³⁴⁰ 该研究提示在中位随访 71 个月后，他莫昔芬序贯来曲唑或相反顺序的来曲唑序贯他莫昔芬治疗，与来曲唑单药治疗相比，疗效无显著差异。

NCCN 专家组未发现可信证据表明可用的芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、来曲唑和依西美坦) 间存在疗效或毒性的显著性差异。在辅助治疗的随机研究中，三种药物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持续 5 年。牛津大学最近一项回顾性分析研究了内分泌治疗 5 年后 5 至 20 年复发的风险。³⁴⁷ 这些数据表明，这些接受初始内分泌治疗 5 年的患者中，5 至 20 年间的复发风险相当高。³⁴⁷ 越来越多的数据表明，延长内分泌治疗可改善 DFS。

ATLAS 试验（如前文所述）³⁰⁹ 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大幅下降。³¹⁰

对于初始接受他莫昔芬辅助治疗的患者，一些随机试验证据表明，延长辅助内分泌治疗可获益。MA-17 试验 5187 例患者完成 4.5 至 6 年他莫昔芬辅助治疗，结果表明延长来曲唑治疗可为 HR 阳性、绝经后早期乳腺癌患者带来获益。^{328,348} 中位随访时间 64 个月，与安慰剂相比来曲唑治疗 DFS (HR 0.52, 95% CI 0.45-0.61) 和 OS (HR 0.61, 95% CI 0.52-0.71) 均改善。³⁴⁹

MA-17 试验的另一项队列分析将 1579 例经 4.5 至 6 年他莫昔芬治疗患者随机分组后给予安慰剂，研究揭盲后，评估来曲唑与安慰剂的疗效。^{350,351} 距他莫昔芬治疗完成中位时间为 2.8 年，来曲唑治疗组患者 DFS 和远处 DFS 均显著改善。此为接受 4.5 至 6 年他莫昔芬治疗后长期给予内分泌治疗的患者对来曲唑疗效提供了证据。官方的生活质量分析表明，尽管女性患者可能会出现持续的更年期症状和骨矿物质密度下降，但在延长内分泌治疗期间可维持合理的生活质量。^{352,353} 目前尚无使用芳香化酶抑制剂 5 年以上或延长治疗导致长期毒性作用的数据。此外，ATLAS 试验数据并未能为绝经后患者的治疗提供明确的方向。³⁵⁴ 无可数据表明芳香化酶抑制剂治疗 5 年的长期获益优于他莫昔芬治疗 10 年。

在 ABCSG 试验 6 的扩展研究中，绝经后 HR 阳性患者经他莫昔芬辅助治疗 5 年后随机分组，接受 3 年的阿那曲唑治疗或无进一步治疗。³⁵⁵ 据报道，中位随访 62.3 个月时，与未接受进一步治疗的患者相比，接受阿那曲唑治疗 (n = 387) 患者的复发风险显著降低，差异有统计学意义 (n = 469; HR, 0.62; 95% CI, 0.40–0.96; P = .031)。³⁵⁵

不同对芳香化酶抑制剂的研究其设计和患者人群存在差异，无法直接比较既往研究结果。对芳香化酶抑制剂与他莫昔芬单药治疗 2 年或 3 年后序贯他莫昔芬治疗的荟萃分析表明，含芳香化酶抑制剂方案的复发率较低，对 OS 无显著影响。³⁵⁶ 尚不清楚芳香化酶抑制剂辅助治疗最佳策略为初始、序贯或延长使用。

在接受初始 AI 治疗的患者中，一项随机 III 期试验 (MA17.R) 评估了将辅助 AI 治疗从 5 年延长至 10 年的疗效。³⁵⁷ 经 4.5 至 6 年 AI 治疗的绝经后女性患者（既往他莫昔芬治疗中位持续时间为 5 年）被随机分组，接受来曲唑或安慰剂治疗 5 年。³⁵⁷ 来曲唑组较安慰剂组 5 年 DFS 有所改善 (95% [95% CI 93 - 96%] vs. 91% [95% CI 89 -93%])。来曲唑组报告的对侧乳腺癌的年发病率较低 (0.49% vs. 0.21%; HR 0.42, 95% CI 0.22-0.81%)。然而，与安慰剂组患者相比，延长 AI 治疗持续时间导致更多骨相关不良反应，且 OS 未见改善。骨相关不良反应包括骨痛 (18% 对 14%)、骨折 (14% 对 9%) 和新发骨质疏松症 (11% vs.6%)。³⁵⁷

NCCN 针对绝经后女性患者辅助内分泌治疗推荐：乳腺癌 NCCN Guidelines 为诊断时已绝经的早期乳腺癌女性患者推荐以下辅助内分泌治疗方案选择：芳香化酶抑制剂作为初始辅助治疗，为期 5 年（1 类推荐）；他莫昔芬治疗 2 至 3 年后序贯选择以下治疗方案之一：一种芳香化酶抑制剂完成 5 年辅助内分泌治疗（1 类推荐）或芳香化酶抑制剂治疗 5 年（2B 类推荐）；或他莫昔芬 4.5 至 6 年后序贯一种芳香化酶抑制剂治疗 5 年（1 类推荐）或考虑延长他莫昔芬治疗，上限 10 年。对于绝经后女性患者，他莫昔芬单药治疗 5 年（1 类推荐）或延长治疗最长达 10 年，仅限于芳香化酶抑制剂耐药或芳香化酶抑制剂治疗禁忌的患者。

NCCN 针对绝经前女性患者辅助内分泌治疗的推荐：对诊断时处于绝经前的女性，乳腺癌 NCCN Guidelines 建议他莫昔芬治疗 5 年（1 类推荐）± 卵巢抑制（1 类推荐），或卵巢抑制联合一种芳香化酶抑制剂治疗 5 年（1 类推荐）。诊断时处于绝经前及因化疗停经的女性患者，即使无月经，亦可能从卵巢继续产生雌激素。若考虑使用芳香化酶抑制剂治疗该类患者，必须对循环中 LH、FSH 和雌二醇水平进行持续评估，以确保处于绝经后状态。^{358,359}

初始内分泌治疗 5 年后，对于正处于围绝经期的女性患者（包括他莫昔芬治疗 5 年期间绝经的患者），NCCN 专家组建议，考虑延长芳香化酶抑制剂治疗 5 年（1 类推荐）或基于 ATLAS 试验的数据，考虑追加他莫昔芬治疗 5 年。对于他莫昔芬初始治疗 5 年后仍处于绝经前状态的患者，专家组建议考虑继续使用他莫昔芬治疗长达 10 年。

对辅助内分泌治疗的反应：核抗原测定（IHC 检测 Ki-67）可估算处于细胞周期增殖期（G1、G2 和 M 期）的肿瘤细胞。研究已证实 Ki-67 作为生物标志物的预后价值及其在预测疗效和临床转归中的实用性。³⁶⁰ 一项小型研究表明，在短期接受内分泌治疗后测定 Ki-67 可能有助于筛选

内分泌治疗耐药的患者及可能因额外干预获益的患者。³⁶¹ 然而，这些数据需要更大的分析和临床验证。此外，需要标准化组织处理和加工过程以提高 Ki-67 测定的可靠性和价值。目前尚无明确证据表明单独使用 Ki-67（尤其基线 Ki-67 值）作为单一生物标志物有助于为个体患者内分泌治疗选择类型。因此，NCCN 乳腺癌专家组目前不推荐 Ki-67 评估。

细胞色素 P-450（CYP450）酶 CYP2D6 与他莫昔芬向内多昔芬的转化相关。携带野生型 *CYP2D6* 等位基因的个体被归类为他莫昔芬的泛代谢型。具有一个或两个低活性或无活性变体等位基因的个体分别被指定为中代谢型和弱代谢型。一项纳入 1325 例患者的大型回顾性研究报告，他莫昔芬弱代谢型个体疾病复发时间显著缩短。³⁶² 然而，BIG 1-98 试验报告了绝经后内分泌反应型早期浸润性乳腺癌患者亚群中 CYP2D6 基因型的预后转归。³⁶³ 该研究发现 CYP2D6 等位基因状态与疾病转归之间，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。³⁶³ ATAC 试验的遗传分析发现 CYP2D6 基因型与临床结果之间无相关性。³⁶⁴ 鉴于目前证据有限且相互矛盾，³⁶⁵ NCCN 乳腺癌专家组不推荐将 CYP2D6 检测作为协助制定最佳内分泌辅助治疗策略的工具。该建议与 ASCO 指南一致。³⁶⁶ 在开具选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）的处方时，若有合适替代物，应避免使用强效和中效 CYP2D6 抑制剂，尤其是帕罗西汀和氟西汀。

双膦酸盐辅助治疗

骨吸收抑制剂（双膦酸盐和地舒单抗）在预防和治疗骨质疏松症、恶性肿瘤高钙血症及骨转移方面具有明确作用。



双磷酸盐：奥地利乳腺癌和大肠癌研究专家组 - 12 (ABCSG-12) 试验中，唑来膦酸使 40 岁以上患者复发风险显著降低 34% (HR, 0.66; $P=.014$)、死亡风险显著降低 49% (HR, 0.51; $P=.020$)。但该项的事后分析中，40 岁以下患者的 DFS 或 OS 均未见改善。³⁶⁷ AZURE 试验的亚组分析显示，唑来膦酸使入组时停经超过 5 年的女性患者 DFS 得以改善。³⁶⁸ 对 7 项双磷酸盐辅助试验 (AZURE、ABCSG-12、ZO-FAST、Z-FAST、EZO-FAST、NSABP-B34、GAIN) 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，结果显示双磷酸盐辅助治疗对低雌激素状态和早期乳腺癌患者具有显著益处。³⁶⁹ 最近，早期乳腺癌研究者协作组 (EBTCG) 对所有双磷酸盐辅助治疗相关随机研究 (共 26 项研究) 进行了荟萃分析并报告了可信证据，表明双磷酸盐辅助治疗对绝经后 (自然或诱导) 乳腺癌患者有益。³⁷⁰ 使用双磷酸盐辅助治疗时，骨复发 (RR=0.83, $P=.004$) 和骨折 (RR=0.85, $P=.02$) 的改善幅度最大。对骨外远处复发无影响 (RR = 0.98, $P=0.69$)。³⁷⁰ 在绝经前患者中，双磷酸盐辅助治疗似乎对骨复发无显著影响。然而，在绝经后患者中，唑来膦酸可显著降低骨复发率 (3.4% vs. 4.5%, RR=0.73, 99% CI 0.53 - 1.00)；乳腺癌死亡率无统计学差异 (7.1% 与 7.9%, RR=0.88, 99% CI 0.69 - 1.11)。³⁷⁰

地舒单抗：ABCSG-18 试验研究了，地舒单抗在辅助治疗中对既往接受过辅助 AI 治疗的绝经后患者的作用，结果显示临床骨折减少 (HR 0.5, $P < .0001$)，达到本研究的主要终点。³⁷¹ 随后的中期分析报告 DFS 的改善，达到试验的次要终点。³⁷² 然而，与双磷酸盐类辅助治疗显示 OS 获益不同，无可数据表明地舒单抗有 OS 获益。ABCSG-18 试验结果与正在进行的 D-CARE 试验³⁷³ 结果，可能为地舒单抗辅助治疗提供证据。

NCCN 对于双磷酸盐辅助治疗的推荐：依据 EBTCG 荟萃分析，³⁷⁰ 专家组推荐对接受辅助内分泌治疗的绝经后 (自然或诱导) 女性患者进行辅助双磷酸盐辅助治疗。

辅助细胞毒化疗

使用辅助细胞毒化疗时，有几种联合化疗方案可供考虑。NCCN Guidelines 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估，本版本的辅助化疗指南并未根据 ALN 状态区分化疗方案选择。

辅助化疗指南包括推荐辅助化疗方案的具体代表性剂量及给药计划，方案可归类为“首选”或“其他”。

将辅助化疗方案分为“首选”与“其它”目的是，传达专家组对这些方案相对疗效和毒性反应的认识。³⁷⁴ 专家组考虑的因素包括：疗效、毒性和治疗计划安排。以下总结了一些关于治疗效果的临床试验结果。

首选方案

首选方案包括：剂量密集型阿霉素和环磷酰胺 (AC) 序贯剂量密集型紫杉醇；剂量密集型 AC 序贯紫杉醇每周治疗；多西他赛联合环磷酰胺 (TC)。

两项随机试验对腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者接受 AC 化疗 \pm 紫杉醇序贯化疗进行了比较，结果显示加用紫杉醇可改善无病生存率。其中一项试验结果还显示，联合紫杉醇治疗可使 OS 改善。^{375,376} 基于回顾性分析，含紫杉醇化疗方案在 ER 阴性乳腺癌患者中优势更为明显。

一项随机试验对同步化疗与序贯化疗 (阿霉素序贯紫杉醇序贯环磷酰胺化疗 vs. 阿霉素联合环磷酰胺序贯紫杉醇化疗) 进行了比较，每 2 周或每 3 周加用非格司亭支持治疗。结果显示，两种化疗方案疗效无显著差异，但剂量密集型方案的复发风险降低 26% ($P=.01$)，死亡风险降低 31% ($P=.013$)。³⁷⁷



ECOG E1199 研究是一项四臂试验，将 4950 例患者随机分组以接受 AC 化疗序贯紫杉醇或序贯多西他赛治疗，采用每 3 周给药方案或周给药方案。³⁷⁸⁻³⁸⁰ 中位随访 63.8 个月时比较紫杉醇与多西他赛治疗方案，及每 3 周给药方案与单周给药方案，DFS 或 OS 均未见统计学差异。后续分析比较结果表明，紫杉醇每周给药方案的 DFS (HR, 1.27; 95% CI, 1.03-1.57; $P = .006$) 和 OS (HR, 1.32; 95% CI, 1.02-1.72; $P = .01$) 均优于每 3 周给药方案；而多西他赛每 3 周给药方案的 DFS (HR, 1.23; 95% CI, 1.00-1.52; $P = .02$) 优于紫杉醇每 3 周给药方案，但二者 OS 未见差异。³⁸⁰ 基于以上结果及 CALGB 9741 试验结果 (该试验显示，剂量密集型 AC 序贯紫杉醇每 2 周给药方案生存获益优于 AC 序贯紫杉醇每 3 周给药方案)，³⁷⁷ 本指南已删除紫杉醇每 3 周给药方案。

一项试验将 1016 例 I 期至 III 期乳腺癌患者随机分组对 TC 联合化疗与 AC 化疗进行了比较。³⁸¹ 中位随访时间 7 年，TC 组总体 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; $P = .032$) 均显著优于 AC 组。

其他方案

指南中的其他方案包括：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方案；FAC 序贯紫杉醇给药方案；以及多西他赛、阿霉素和环磷酰胺方案 (TAC)。

在随机试验中研究了 4 个周期 AC 方案，其无复发生存期和 OS 与 CMF 化疗相当。^{382,383} 阿霉素或环磷酰胺的剂量增加并无获益。^{375,384}

对比 CMF 化疗与不化疗的研究表明，CMF 化疗具有 DFS 和 OS 优势。^{58,385} 关于 FAC/CAF 化疗的研究表明，采用全剂量化疗方案十分重要。³⁸⁶ 在 *EBCTCG* 多药综合化疗综述中提出，含蒽环类药物方案与 CMF 相比，前者可使年复发率进一步降低 12% ($P = .006$)，年死亡率进一步降低 11% ($P = .02$)。³⁸⁵ 基于这些数据，专家组通过声明限定淋巴结阳性患者首选化疗方案宜选用含蒽环类药物方案。

然而，*EBCTCG* 分析并未考虑肿瘤 HER-2 状态与含蒽环类药物及 CMF 化疗方案疗效间的潜在相互作用。回顾性分析表明，含蒽环类化疗方案的优势可能仅限于 HER-2 阳性乳腺癌的治疗。^{301,387-392} 多项临床试验回顾性分析发现，含蒽环类药物的化疗方案可能对 HER-2 阳性肿瘤患者更为有效，因而在脚注中注明，此类患者接受含蒽环类药物化疗的疗效可能优于不含蒽环类药物的方案。

一项试验对接受 2 种剂量水平 EC 化疗与 CMF 化疗的淋巴结阳性乳腺癌患者进行比较。³⁹³ 研究表明，对于无事件生存期和 OS 结局，大剂量 EC 化疗与 CMF 化疗等效且优于中等剂量 EC。

NSABP B-36 III 期临床试验数据，对 5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺 (FEC) 方案 6 个周期与 AC 方案 4 个周期 (每 3 周给予一次) 作为淋巴结阴性乳腺癌患者辅助治疗的价值进行了对比。该试验的基本原理为确定增加治疗周期是否可改善 DFS。³⁹⁴ 两组之间患者和肿瘤特征均衡分布 (<50 岁: 40%，乳房肿瘤切除术: 68%，激素阳性: 65%)³⁹⁴ 结果表明，随访 8 年后，接受较长时间 FEC 化疗的女性患者 DFS 并未增加，但接受 FEC 的患者副作用更大。AC 臂与 FEC 臂之间，合并发生率显著性差异 $\geq 3\%$ 的 3 级和 4 级毒性包括：疲劳 (3.55% vs. 8.45%)、发热性中性粒细胞减少症 (3.70% vs. 9.42%) 及血小板减少症 (0.74% vs. 4.41%)。³⁹⁴ FEC 治疗组和 AC 治疗组分别有 5 例和 2 例女性患者因化疗毒性死亡。³⁹⁴



一项 III 期试验中还对 NSABP (NRG) B-36 试验中女性患者生活质量影响和月经史进行了研究。³⁹⁵ 接受 FEC 治疗的女性患者在 6 个月时的生活质量较差, 化疗后闭经的发生率更高。³⁹⁵

依据 NSABP B-36 试验结果, NCCN 专家组现已将 FEC/CEF 和 FAC/CAF 方案排除在辅助治疗选择外。

有两项关于 FEC 化疗治疗 ALN 阳性乳腺癌的随机前瞻性试验。一项试验将淋巴结阳性的绝经前乳腺癌女性患者随机分组, 接受经典 CMF 治疗或大剂量表柔比星 FEC 化疗。结果显示, FEC 组 10 年无复发生存率 (52% vs. 45%; $P = .007$) 和 OS (62% vs. 58%; $P = .085$) 均占优。³⁹⁶ 第二项试验将接受 2 种剂量水平表柔比星 (50 mg/m² vs. 100 mg/m², 每 3 周、静脉内给药) 的 FEC 化疗方案的绝经前、后淋巴结阳性乳腺癌女性患者进行比较, 表明 5 年 DFS (55% vs. 66%; $P = .03$) 和 OS (65% vs. 76%; $P = .007$) 中表柔比星 100 mg/m² 组均占优。³⁹⁷ 另有一项针对 ALN 阳性乳腺癌患者的随机试验, 将 FEC 化疗 6 周期与 FEC 化疗 3 周期序贯多西他赛 3 个周期治疗方案进行比较。³²¹ 结果显示, 5 年 DFS (78.4% vs. 73.2%; 校正 $P = .012$) 和 OS (90.7% vs. 86.7%; $P = 0.017$) FEC 序贯多西他赛治疗均占优。然而, 一项针对可手术的、淋巴结阳性, 或高危、淋巴结阴性乳腺癌患者的大型随机研究中, 将 FEC (每 3 周给药) 化疗 4 周期后序贯多西他赛 (每 3 周给药) 治疗 4 周期的辅助化疗方案与标准蒽环类化疗方案 (例如, FEC 或表柔比星序贯 CMF) 进行比较, 结论未见 DFS 显著差异。³⁹⁸

一项针对 1246 例早期乳腺癌患者的随机研究表明, 在 FEC 治疗后每周加用紫杉醇优于单纯 FEC 治疗。³⁹⁹ 与单纯 FEC 治疗相比, 前者可使复发风险降低 23% (HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95; $P = .022$), 但在中位随访时间 66 个月时两组 OS 未见显著差异。

III 期 E1199 试验以淋巴结阳性或高危淋巴结阴性乳腺癌患者为对象, 对比了接受 AC 方案 (每 3 周给药) 4 个周期后序贯紫杉醇或多西他赛 (每周或每 3 周给药) 治疗方案。该试验的 10 年更新结果表明, 与紫杉醇每 3 周给药相比, 紫杉醇每周给药联合多西他赛每 3 周给药可显著改善 DFS 及轻度改善 OS。在三阴性乳腺癌患者中, 紫杉醇每周给药组 10 年 DFS 率为 69%, 10 年 OS 率为 75%。⁴⁰⁰

TAC 与 FAC 化疗治疗 ALN 阳性乳腺癌的随机试验最终结果表明, TAC 方案优于 FAC。⁴⁰¹ TAC 组和 FAC 组估计 5 年 DFS 分别为 75% 和 68% (HR, 0.72; 95% CI, 0.59-0.88; $P = .001$); TAC 组和 FAC 组的生存率分别为 87% 和 81% (HR, 0.70; 95% CI, 0.53-0.91; $P = .008$)。在 ER 阳性和 ER 阴性肿瘤中, DFS 结果均支持 TAC 方案。3 组随机 NSABP B-30 试验对 TAC、AT 及 AC 序贯多西他赛 (AC - T) 方案进行了比较。中位随访 73 个月, 结果表明, 与 TAC 相比 AC 序贯 T 方案具有显著 DFS 优势 (HR, 0.83; $P = 0.006$), 但无 OS 优势 (HR, 0.86; $P = 0.086$)。此外, 与 AT 组相比 AC 序贯 T 组方案 DFS (HR, 0.080; $P = 0.001$) 和 OS (HR, 0.83; $P = 0.034$) 均显著升高; 与 TAC 组相比, AT 组表现出非劣效性。⁴⁰²

几项回顾性研究评估了化疗获益与 ER 状态间的潜在相互作用。^{58,274} 这些研究评估了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, 并与未接受辅助内分泌治疗的 ER 阴性肿瘤患者进行了比较。这些分析表明, ER 阴性疾病患者的化疗获益明显更大。例如, Berry 等人的结果表明, ER 阴性肿瘤患者接受化疗后 5 年无病存活率增加 22.8%; 而 ER 阳性肿瘤患者接受化疗后此项获益仅为 7%。²⁷⁴



对于 70 岁以上女性患者，专家组共识为：尚无充分数据可提供明确化疗建议，尽管一项针对年龄 ≥ 65 岁的早期乳腺癌患者的随机试验显示，AC 或 CMF 方案优于卡培他滨，但该研究招募提前终止了。⁴⁰³ 因此，该队列中 AC/CMF 方案也可能并不优于任何化疗。专家组建议，对此年龄组患者进行个体化治疗，并应考虑合并症。

辅助抗 HER-2 靶向治疗

专家组推荐对 HER-2 阳性肿瘤患者进行抗 HER-2 靶向治疗（参见乳腺癌 NCCN Guidelines 中 HER-2 检测原则）。曲妥珠单抗是一种特异性靶向 HER-2 的细胞外结构域的人源化单克隆抗体。⁴⁰⁴ 已发表了多项研究曲妥珠单抗作辅助治疗的随机试验结果。⁴⁰⁵⁻⁴¹³

NSABP B-31 试验中，HER-2 阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者经随机分组，分别接受 AC 治疗（每 3 周给药）4 个周期序贯紫杉醇治疗（每 3 周给药）4 个周期，或接受相同方案并于紫杉醇开始治疗时给予曲妥珠单抗共 52 周。NCCTG N9831 试验中，HER-2 阳性乳腺癌患者为淋巴结阳性或阴性、原发肿瘤体积 > 1 cm（ER 和 PR 阴性）或体积 > 2 cm（ER 或 PR 阳性）的患者以相同方式随机分组，但紫杉醇以小剂量每周给药方案共 12 周，及第三组延迟曲妥珠单抗治疗直至紫杉醇治疗结束。

将 NSABP B-31 和 NCCTG N9831 试验进行合并分析，两试验的合并对照组与合并紫杉醇联合曲妥珠单抗组进行了比较。中位随访 3.9 年时进行分析，共纳入 4045 例患者，观察到复发风险降低 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 $P = 0.001$ ）。⁴¹² 对 NSABP B-31 和 NCCTG N9831 试验的结果进行了独立分析，同样观察到对 DFS 的显著影响。曲妥珠单抗治疗患者心脏毒性增加。^{409,414,415} 在辅助曲妥珠单抗试验中，接受含有曲妥珠单抗治疗方案的患者 III/IV 级充血性心力衰竭

（CHF）或心脏相关死亡率从 0%（FinHer 试验）至 4.1%（NSABP B-31 试验）不等。^{405,407,409,411,414,415}

心脏功能障碍发生率似乎与年龄和基线左室射血分数有关。对 N9831 数据的分析显示，未使用曲妥珠单抗组、化疗后使用曲妥珠单抗组及初始采用曲妥珠单抗联合紫杉醇试验组中，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%。⁴¹⁴ 曲妥珠单抗辅助试验中观察到的明显心脏毒性尚可接受，部分反映了对心脏功能障碍进行严格监测的需要。此外，基于对其中部分试验的患者心功能随访评估结果，对曲妥珠单抗治疗相关的长期心脏风险的担忧与日俱增。^{416,417}

HERA 试验中在肿瘤 ≥ 1 cm、淋巴结阳性或阴性患者（N = 5081）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。⁴⁰⁷ 中位随访 1 年时，曲妥珠单抗治疗患者的复发风险较未接受曲妥珠单抗治疗者下降 46%（HR, 0.54; 95% CI, 0.43–0.67; $P < 0.0001$ ），OS 无差异，并报告了可接受的心脏毒性。2 年数据表明，与观察组相比，曲妥珠单抗治疗 1 年与 OS 获益相关（死亡风险 HR = 0.66; 95% CI, 0.47–0.91; $P = 0.0115$ ）。⁴¹⁸ 研究允许随机分配接受单纯化疗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，⁴¹³ 主要终点为 DFS，曲妥珠单抗治疗组（78.6%）仍显著高于观察组（72.2; HR, 0.76; 95% CI, 0.66–0.87; $P < 0.0001$ ）。中位随访 8 年时，该研究报告曲妥珠单抗治疗 2 年患者与治疗 1 年患者在次要终点 DFS 方面无显著差异。⁴⁰⁸ 因此，曲妥珠单抗辅助治疗 1 年仍是目前的治疗标准。

BCIRG 006 研究将 3222 例 HER-2 阳性、淋巴结阳性或高危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、多西他赛联合曲妥珠单抗治疗 1 年。⁴¹¹ 随访 65 个月时，AC 序贯多西他赛联合曲妥珠单抗（AC-TH）组与接受相同化疗方案但未加用曲妥珠单抗（AC-T）的对照组相比，



DFS 的 HR 为 0.64 ($P < 0.001$)。卡铂/多西他赛/曲妥珠单抗 (TCH) 组与对照组患者相比, DFS 的 HR 为 0.75 ($P = 0.04$)。两个含曲妥珠单抗组之间 DFS 的 HR 无统计显著差异。据报告, 两个曲妥珠单抗组患者 OS 均明显优于对照组 (AC-TH vs. AC-T 的 HR = 0.63; $P = 0.001$; TCH vs. AC-T 的 HR = 0.77; $P = 0.04$)。与 AC-TH 组相比 (18.6%; $P < 0.0001$), TCH 组心脏毒性 (9.4% 患者左室射血分数相对下降 $> 10\%$) 显著降低。AC-TH 组 CHF 发生率也高于 TCH 组 (2% vs. 0.4%; $P < 0.001$)。对该试验关键临床事件的分析表明, TCH 组乳腺癌远处复发高于 AC-TH 组 (144 vs. 124), 但 TCH 组心脏事件较 AC-TH 少 (4 vs. 21)。⁴¹¹ FinHer 试验将 1010 例女性患者随机分组, 接受长春瑞滨 9 周序贯 FEC 化疗 3 个周期, 或多西他赛 3 个周期序贯 FEC 化疗 3 个周期。⁴⁰⁵ 将淋巴结阳性或阴性、肿瘤 $\geq 2\text{cm}$ 、PR 阴性、HER-2 阳性癌症患者 ($n = 232$) 进一步随机分组, 在长春瑞滨或多西他赛治疗 (作为单纯化疗的一部分) 期间 \pm 曲妥珠单抗治疗 9 周。中位随访 3 年发现, 加用曲妥珠单抗与复发风险降低有关 (HR, 0.42; 95% CI, 0.21–0.83; $P = 0.01$)。加用曲妥珠单抗后, 在 OS (HR, 0.41; 95% CI, 0.16–1.08; $P = 0.07$) 或心脏毒性方面, 未观察到统计学显著差异。⁴⁰⁵ 随访 5 年时, 两组比较 (即化疗 \pm 曲妥珠单抗) 表明, 远处 DFS HR (HR, 0.65; 95% CI, 0.38–1.12; $P = 0.12$) 和 OS (HR, 0.55; 95% CI, 0.27–1.11; $P = 0.094$) 高于 3 年时报告的数据。⁴⁰⁶

曲妥珠单抗的所有辅助试验均表明 DFS 具有临床显著改善, NSABP B31 和 NCCTG N9831 试验及 HERA 试验的综合分析显示, 曲妥珠单抗可使高危 HER-2 阳性乳腺癌患者 OS 显著改善。因此, 这些试验中的每一种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。^{409, 410} FNCLCC-PACS-04 试验中, 528 例 HER-2 阳性、淋巴结阳性的乳腺癌女性患者在完成以蒽环类为基础的方 案 \pm 多西他赛辅助化疗后随机分组, 接受曲妥珠单抗治疗或观察。⁴¹⁹

加用曲妥珠单抗后未见 DFS 或 OS 统计学显著获益。这些结果表明, 化疗序贯曲妥珠单抗治疗不及化疗同步曲妥珠单抗治疗。NCCN Guidelines 建议, 将曲妥珠单抗辅助治疗 12 个月作为标准治疗。疗程短于 12 个月不能同样有效, 疗程长于 12 个月无任何额外获益;⁴²⁰ 已发现其与曲妥珠单抗治疗 12 个月疗效相同。⁴²¹

对低危小肿瘤患者的回顾性分析表明, 在 T1a-bN0 乳腺癌中, HER-2 过表达使复发风险增加 15% 至 30%。⁴²²⁻⁴²⁵ 这些风险率远远高于相似大小的 HER-2 阴性肿瘤。

最近一项单臂、多中心试验研究了基于曲妥珠单抗的化疗对 HER-2 阳性、淋巴结阴性、肿瘤 $\leq 3\text{cm}$ 的患者的益处。所有患者均接受曲妥珠单抗和紫杉醇每周给药, 共 12 周, 序贯曲妥珠单抗单药治疗一年。⁴²⁶ 入组患者中, 50% 的患者肿瘤 $\leq 1.0\text{cm}$, 9% 的患者肿瘤在 2–3 cm 之间。研究终点为 DFS。在 2013 年圣安东尼奥乳腺癌年度研讨会上发表的结果表明, 总体人群的 3 年 DFS 率为 98.7% (95% CI, 97.6–99.8; $P < 0.0001$)。

在新辅助治疗中, 与一种抗 HER-2 药物相比, 曲妥珠单抗加拉帕替尼和曲妥珠单抗加帕妥珠单抗的双抗 HER-2 阻断可使 pCR 率有显著改善。

259,260,262

但是, ALTO 试验结果未能证明在辅助治疗中, 与单用曲妥珠单抗相比双抗 HER-2 治疗可使 DFS 显著改善。⁴²⁷ 中位随访 4.5 年后, 曲妥珠单抗单药治疗组患者 DFS 率为 86%; 曲妥珠单抗和拉帕替尼同步治疗组为 88%; 曲妥珠单抗序贯拉帕替尼治疗组为 87%。⁴²⁷

NCCN 针对辅助 HER-2 靶向治疗的推荐

基于这些研究, 专家组将曲妥珠单抗联合化疗作为 HER-2 阳性、肿瘤 $> 1\text{cm}$ 患者的 1 类推荐治疗方案。



NCCN 专家组推荐曲妥珠单抗联合化疗用于 HER-2 阳性、淋巴结阴性、肿瘤大小为 0.6 至 1.0 cm（即 T1b）的女性患者，以及腋窝淋巴结转移 ≤ 2 mm 的较小肿瘤（pN1mi）。该推荐部分依据为，一些研究表明，HER-2 阳性、淋巴结阴性、肿瘤 ≤ 1 cm 的患者，其复发风险高于肿瘤大小相同但 HER-2 阴性的患者。⁴²² HER-2 阳性、ER 阳性肿瘤女性患者的 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%，而 HER-2 阳性、ER 阴性肿瘤女性患者则分别为 70% 和 61%。另外两项回顾性研究也探讨了该患者人群的无复发生存率。这两项回顾性研究的患者均未接受曲妥珠单抗治疗。第一项研究中，HER-2 阳性和 HER-2 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%（ $P < 0.001$ ），将激素受体状态考虑在内，HER-2 阳性组无复发生存率没有差异。⁴²³ 在另一项针对 HER-2 阳性体积较小肿瘤女性患者的回顾性研究中，5 年复发风险较低（HER-2 阴性疾病为 99% [95% CI; 96% – 100%]，而 HER-2 阳性疾病为 92% [95% CI; 86% – 99%]）。⁴²⁸ 几项随机试验的亚组分析一致表明，曲妥珠单抗的益处与肿瘤大小或淋巴结状态无关。^{411,429,430}

NCCN 推荐的 HER 靶向治疗方案

专家组推荐 AC 序贯紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗 1 年（与首剂紫杉醇同时开始）作为首选 HER-2 靶向辅助治疗方案。TCH 方案也是一种首选方案，尤其对于存在心脏毒性危险因素的患者，依据 BCIRG 006 研究结果表明，TCH 或 AC 序贯多西他赛加曲妥珠单抗治疗组患者的 DFS 优于 AC 序贯多西他赛单药组患者。

NCCN Guidelines 中包含的其他含曲妥珠单抗的治疗方案有：AC 序贯多西他赛加曲妥珠单抗⁴¹¹、多西他赛加曲妥珠单抗序贯 FEC⁴⁰⁵（完整治疗方案列表见乳腺癌 NCCN Guidelines 中的术前/辅助全身治疗）。

考虑到转移性疾病中 OS 的空前改善⁴³¹和新辅助治疗中 pCR 的显著改善，^{260,262} NCCN 专家组认为，若患者未接受帕妥珠单抗作为新辅助治疗的一部分，则在上述辅助方案中加用帕妥珠单抗是合理的。一项正在进行的研究，对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗辅助治疗中联合标准化疗方案进行评估。^{432,433}

NCCN 专家组已将紫杉醇和曲妥珠单抗列为低危 HER-2 阳性 1 期肿瘤患者的选择。其依据是一项纳入 406 例淋巴结阴性、HER-2 阳性小型肿瘤患者的试验，其中对该联合用药进行了评估。结果表明，3 年 DFS 率为 98.7%（95% CI, 97.6 – 99.8），且采用该方案产生严重毒性作用的风险较低（报告心力衰竭发生率为 0.5%）。⁴³⁴

组织学类型良好的肿瘤的辅助治疗

该指南根据肿瘤大小和 ALN 状态，为组织学类型良好的浸润性乳腺癌（如小管癌和黏液癌）推荐了全身治疗方案。若采用，针对内分泌治疗、化疗和其它模式顺序治疗的选择与常见组织学类型乳腺癌相似。绝大多数乳腺小管癌为 ER 阳性和 HER-2 阴性。因此，若乳腺小管癌呈 ER 阴性和/或 HER-2 阳性，或者 ER 和 PR 阴性状态的肿瘤为 1 级，则应核实病理诊断及 ER 和/或 HER-2 检测的准确性。²⁹⁴ 若乳腺癌的组织学类型为小管癌湖黏液癌，并确认为 ER 阴性，则应按照常见组织学类型（ER 阴性乳腺癌）的指南进行治疗。专家组承认，尚缺乏关于小管癌或黏液癌组织学类型全身辅助治疗的前瞻性研究数据。



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小组成员进行，并包括初始治疗后最初 5 年内每 4 至 6 个月进行一次常规病史问诊/体格检查，此后每年一次。应每年进行一次乳房 X 线摄片检查。

关于保乳手术序贯放疗后患者的乳房 X 线摄片检查频率，NCCN 专家组同意 ASTRO 于 2014 年发布的“明智选择”建议清单。⁴³⁵ 建议指出：

“每年一次行乳房 X 线摄片是对接受了保乳手术和放疗的乳腺癌患者进行监测的合适频率，缩短影像学检查间隔时间并无明确优势。放疗完成后患者应等待 6 至 12 个月，随后开始每年一次的乳房 X 线摄片监测计划。体格检查或监测影像学检查发现可疑情况时，可缩短乳房 X 线摄片的间隔时间。”

NCCN 专家组指出，不要求对重建后乳房进行任何影像学检查。

根据 NCCN 专家组的意见，在无临床体征和症状提示疾病复发情况下，不必为了筛查转移病变而进行实验室或影像学检查。指南中不包括常规碱性磷酸酶和 LFT 检测。⁴³⁶⁻⁴³⁸ 此外，专家组指出，没有证据支持乳腺癌“肿瘤标记物”的应用，对无症状患者行常规骨扫描、CT 扫描、MRI 扫描、PET 扫描或超声检查无任何生存获益，也不能减轻复发疾病，因此不推荐使用。^{109,439}

乳腺 MRI 在既往乳腺癌女性患者随访中的应用并无规定。对于罹患第二原发乳腺癌的终生高风险女性（模型判断风险 > 20%，该模型主要基于家族史判断），可以考虑将其作为一种选择。据报道，携带 *BRCA1/2* 突变的女性患者无论是保乳治疗或乳房切除术后，其对侧乳腺癌的发生率均高于散发性乳腺癌患者。⁴⁴⁰⁻⁴⁴²

专家组建议，接受他莫昔芬辅助治疗且子宫完整的女性患者应每年行妇科检查，并对可能出现的任何阴道少量出血（由于绝经后女性应用他莫昔芬有引发子宫内膜癌的风险）进行快速评估。⁴⁴³ 不推荐对无症状女性进行常规子宫内膜活检或超声检查。未证明两项检测可在任何女性人群中用作筛查检测。绝大多数他莫昔芬相关子宫内膜癌女性患者有早期阴道少量出血表现。

若治疗后停经的女性考虑应用芳香化酶抑制剂辅助治疗，可在开始芳香化酶抑制剂内分泌治疗前，测定基线雌二醇和促性腺激素水平，并在治疗期间监测这些激素水平。³⁵⁸ 双侧卵巢切除术确保治疗后停经的年轻女性处于绝经状态，故而年轻女性在开始芳香化酶抑制剂治疗前可以考虑行此手术。

对接受辅助内分泌治疗女性的症状管理，通常需要治疗潮热和同时发生的抑郁症。文拉法辛是一种 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI），已有研究表明，其可作为减轻潮热的有效干预措施。⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷ 有证据表明，他莫昔芬与某些 SSRI（如帕罗西汀、氟西汀）同时使用，可能会降低内昔芬（他莫昔芬的活性代谢物）的血浆水平。^{448,449} 这些 SSRI/SNRI 可通过抑制 CYP2D6 的特定异构体，从而干扰他莫昔芬向内昔芬的酶促转化。然而，西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林和文拉法辛等轻度 CYP2D6 抑制剂似乎对他莫昔芬的代谢无影响或影响极小。^{358,450,451}

随访内容还包括评估患者对现行治疗方案（如内分泌治疗）的依从性。治疗依从性差的预测因素包括出现治疗相关副反应以及患者对规律用药的益处缺乏充分了解。⁴⁵² 专家组建议，采取简单策略来增强患者对内分泌治疗的依从性，例如在就诊时直接询问患者，并简要、清晰地解释规律用药的意义以及坚持长期内分泌治疗的重要性。



淋巴水肿是乳腺癌治疗后的常见并发症。与淋巴水肿风险增加相关的因素包括：腋窝手术范围、腋窝放射、感染和患者肥胖。^{453, 454} 专家组建议，对患者进行关于淋巴水肿的普及、监测，并根据需要转诊治疗淋巴水肿。许多接受了乳腺癌治疗的年轻女性在接受乳腺癌治疗后可以维持或恢复绝经前状态。对于这些女性，无论其肿瘤 HR 状态如何，NCCN 专家组都不鼓励使用激素避孕方法。⁴⁵⁵ 推荐采用其他节育方法，包括宫内节育器、屏障法，对于无意将来怀孕者，建议行输卵管结扎或建议伴侣行输精管结扎术。NCCN 专家组不推荐在内分泌或化疗治疗期间母乳喂养，因为这可能会对婴儿有害。乳腺癌保乳治疗后进行哺乳并非禁忌。但是，放疗后乳房可能无法泌乳，或泌乳不足。^{455, 456}

专家组建议，对于接受辅助芳香化酶抑制剂治疗或出现治疗继发性卵巢功能衰竭的患者，应在基线状态及之后定期行骨密度测定以监测骨骼健康情况。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患者的骨质疏松或骨质减少。双膦酸盐治疗通常是改善骨矿物质密度的首选干预措施。一项单独的 3 期研究 ABCSG12 表明，接受了内分泌治疗且卵巢抑制的绝经前女性加用唑来膦酸后，预后得到改善。⁴⁵⁷ 在此类患者和其他亚组中使用双膦酸盐仍存在争议。已有资料表明，对于接受芳香化酶抑制剂辅助治疗的绝经后女性，地舒单抗治疗使骨折发生率显著降低且骨密度增加。³⁷¹

尚未确定双膦酸盐治疗的最佳持续时间。确定抗骨质疏松症治疗持续时间需考虑的因素包括骨矿物质密度、疗效及持续性骨丢失或骨折的危险因素。接受双膦酸盐治疗的女性应在治疗开始之前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改善乳腺癌预后。一项巢式病例对照研究纳入 369 例发生了第二原发乳腺癌的 ER 阳性女性患者，与 734 例未发生第二原发乳腺癌的匹配对照患者进行比较，结果表明肥胖（体重指数 [BMI] ≥ 30 ）、吸烟和饮酒与对侧乳腺癌的发生相关。⁴⁵⁸ 一项纳入了 1490 例诊断为 I-III 期乳腺癌女性患者的前瞻性研究表明，无论是否肥胖，多食果蔬和体育锻炼均与生存改善相关。⁴⁵⁹ 越来越多的证据表明，肥胖与某些亚型的乳腺癌预后不良有关。由妇女营养干预研究组实施的研究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 分析表明两个研究组之间无显著差异（干预组为 17%，无干预组为 13.6%）；但是，亚组分析表明，干预组中 ER 和 PR 阴性疾病患者 OS 改善了 54%。⁴⁶⁰ 据报告，在治疗期间和治疗后，锻炼和积极的生活方式具有明显益处，因此 NCCN 专家组推荐采取积极的生活方式并维持理想体重（BMI 20-25），以获得最佳整体健康和乳腺癌预后。⁴⁶¹⁻⁴⁶³

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），[请参见生存 NCCN Guidelines。](#)



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

复发性及IV期乳腺癌的分期和检查

对复发性或 IV 期乳腺癌患者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像学检查；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。^{109, 110, 464, 465}一般而言，与增强诊断 CT 扫描相比，用于PET的非诊断CT扫描对肺和肝的评估不足。专家认为，在该患者人群中，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专家组的共识认为 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 类推荐）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。这可确保准确诊断转移性/复发性疾病和肿瘤组织学类型，以及用于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强脱钙溶液影响，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。

在所有情况下，获得诊断组织应复查 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。^{466,467}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、肿瘤异质性或检测的准确性和重现性不完善有关。⁴⁶⁷许多研究报告了原发性和复发性疾病受体状态之间的一致。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%。⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁷

NCCN 专家组建议对复发性疾病的受体状态进行重新检测，特别是在既往受体状态未知、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均是合理的选择。

根据[遗传/家族高风险评估NCCN Guideliens：乳腺癌和卵巢癌](#)，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 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基因 BRCA1/2 突变状态，以确定适合聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂治疗的患者。



局部复发性疾病的管理

仅有局部复发的患者分为 3 类：初始接受单纯乳房切除术治疗的患者、初始接受乳房切除术加放疗的患者，和接受保乳治疗加放疗的患者。

一项回顾性研究中，对接受乳房切除术和辅助化疗但未行放疗的乳腺癌女性患者的局部复发模式进行了探讨，最常见的局部复发部位为胸壁和锁骨上淋巴结。⁴⁷⁸对 EORTC 10801 和丹麦乳腺癌协作组 82TM 试验的患者综合数据库进行了分析，对仅有局部复发的患者人群的治疗提供了建议。该分析在 I 期和 II 期患者中对保乳治疗和全乳切除术进行了比较。133 例（约占 8%）患者以局部复发为首发事件，在以乳房切除或保乳手术为初始治疗的患者群体中分别约各占一半。前一组中，51 例（76%）患者可以接受针对局部疾病复发的放疗 ± 手术治疗。初始乳房切除或保乳治疗后，接受后续治疗的患者之间生存无差异；10 年随访时两组中分别有约 50% 的患者仍然生存。⁴⁷⁹

根据 NCCN 专家组的意见，既往接受乳房切除的患者应行局部复发灶切除术（若进行手术无需承担风险）加胸壁和锁骨上区受累野放疗（若既往未行胸壁治疗或可安全追加放疗）。此种情况下，手术切除的意义在于局限性切除病变以期获得干净的切缘。如果既往未接受放疗，无法切除的胸壁复发灶应接受放疗。

对于保乳手术和放疗后出现局部乳腺复发且既往进行过前哨淋巴结（SLN）活检的患者，可以考虑再次行 SLN 活检。但重复 SNB 的准确性尚未得到证实，且乳房切除术后重复 SNB 的预后意义不明，因此不推荐使用。^{480,481}另一方面，乳房切除术后再次进行 SLN 活检的预后意义尚不清楚，因此不鼓励使用。专家组的一致建议是，对于大多数既往接受保乳治疗和 SLN 活检后出现局部复发的女性患者，应行乳房切除术和 I/II 级腋窝淋巴结清扫术。

CALOR 试验结果发现，孤立性局域复发的患者，在完成病灶切除术后给予辅助化疗可改善 DFS 和 OS。⁴⁸²中位随访 4.9 年后，化疗组总 DFS 为 69%，未化疗组为 57%（HR = 0.59, $P = 0.046$ ）。⁴⁸²研究中，所有患者化疗后 5 年 OS 显著改善（88% vs. 76%, $P = 0.024$ ）。⁴⁸²辅助化疗获益主要见于 ER 阴性肿瘤患者。在 ER 阴性肿瘤患者中，5 年 DFS 分别为 67% 和 35%（HR, 0.32; 95% CI, 0.14 – 0.73），而在 ER 阳性肿瘤患者中，5 年 DFS 分别为 70% 和 69%（HR, 0.94; 95% CI, 0.47 – 1.89）。⁴⁸²但 ER 阳性患者接受了内分泌治疗。

根据 NCCN 专家组的意见，局部治疗后，仅局部复发的患者应考虑接受类似辅助化疗章节所列的，有限疗程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。



复发或 IV 期疾病的管理

从诊断复发/IV 期转移性疾病开始，即应为患者提供适当的支持治疗和缓解症状干预措施以作为其日常治疗的一部分。NCCN 认为，任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，只要有临床试验，就应鼓励患者参加。

复发或 IV 期疾病的外科治疗

对于原发肿瘤完整的转移性乳腺癌女性患者，NCCN 专家组推荐的初始治疗方案为全身治疗；对于需要缓解症状或减轻即将发生并发症(如皮肤病变、出血、真菌感染和疼痛)的女性患者，可考虑在初始全身治疗后行手术治疗。⁴⁸³ 通常仅在局部肿瘤可完整切除且其他部位病变不会立即危及生命的情况下才可实施这类手术。可考虑将放疗作为手术的一种替代选择。这类手术通常需要乳腺外科医师与乳房重建医师通力合作，以获得最佳的肿瘤控制与伤口愈合效果。

回顾性研究表明，对于某些转移性乳腺癌患者，完全切除乳腺内肿瘤可能会有潜在生存获益。⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁷ 但所有这些研究均存在明显选择偏倚，很可能混淆研究结果。^{488, 489}

两项前瞻性随机研究对诊断为转移性/IV 期乳腺癌女性患者是否有必要对乳腺原发性肿瘤进行手术进行了评估。^{490, 491} 第一项前瞻性试验将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 (n = 350) 进行随机分组，接受原发肿瘤手术加辅助放疗，或不接受局部区域治疗。⁴⁹⁰ 手术组与非手术组之间总生存期 (OS) 并无差异 (19.2 vs. 20.5 个月，风险比 [HR] 1.04，95% CI，0.81-1.34)。⁴⁹⁰ 另一项单独的多中心前瞻性注册研究对一线全身治疗后获得缓解的女性随机分组，令其原发肿瘤接受手术治疗或不予手术，⁴⁹² 初步数据显示两组间 OS 无差异。⁴⁹²

但是，一项土耳其的试验 (MF07-01) 中，将新发转移性乳腺癌女性患者 (n = 274) 随机分组，接受局部治疗 (乳房切除术，或BCS 联合放疗) 后序贯全身治疗，或单独全身治疗，观察到手术获益。⁴⁹³ 尽管在 36 个月时未观察到生存差异，但 40 个月时，接受局部治疗的患者显治疗后生存率改善 (46.4% vs. 26.4%; HR 0.66, 95% CI 0.49-0.88)。⁴⁹³ 该试验的设计与其他试验的主要不同之处在于，上述两项前瞻性研究仅纳入全身治疗后获得缓解的患者。其次，土耳其试验中的随机性不均衡。接受手术的患者中，三阴性肿瘤占比较低 (7% vs. 17%)、内脏转移发生率 (29% vs. 45%)，且很多患者仅发生孤立性骨转移 (33% vs. 20%)。⁴⁹³ 一项计划外亚组分析表明，以下患者在局部治疗后 OS 获益看似最明显：HR 阳性乳腺癌患者 (HR 0.63；95% CI 0.44 - 0.89； $P = 0.008$)；HER-2 阴性乳腺癌患者 (HR 0.64；95% CI 0.45 - 0.91； $P = 0.01$)；55 岁以下患者 (HR 0.57；95% CI 0.38 - 0.86； $P = 0.007$)；以及存在孤立性骨转移的患者 (HR 0.47；95% CI 0.23 - 0.98； $P = 0.04$)。⁴⁹³

专家组认识到需要从随机临床试验中获得更多的数据，这些数据将在消除选择偏倚的条件下阐述 IV 期疾病患者局部治疗的风险和获益。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效的特殊患者中可能是合理的。在这种临床情况中，鼓励患者参与决策。



IV期/复发性疾病全身治疗分层的指导原则

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，在合理的情况下，使用最小毒性的内分泌治疗优于使用细胞毒性治疗。⁴⁹⁴ [中枢神经系统NCCN Guidelines](#) 纳入了乳腺癌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、帕米膦酸盐或地舒单抗 (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。双膦酸盐类和地舒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舒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。⁴⁹⁵

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。⁴⁹⁶⁻⁵⁰³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。⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶这些试验的数据显示，在乳腺癌骨转移患者中，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。^{504, 505, 507}在 ZOOM 试验中，⁵⁰⁴接受唑来膦酸每 4 周一次的患者的骨骼发病率为 0.22 (95%CI, 0.14-0.29)，接受唑来膦酸每 12 周一次的患者的骨骼发病率为 0.26 (95%CI, 0.15-0.37)。在 CALGB 70604 试验中，⁵⁰⁵4周组的SRE发生率为 29.5%，12周组为 28.6%。在 OPTIMIZE-2 试验中，⁵⁰⁶4周组的 SRE 发生率为 22%，12周组为 23.2%。⁵⁰⁶ 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，治疗持续超过该时间的长期安全性数据有限。^{499, 501, 508}因存在肾毒性的风险，因此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。更长时间的双膦酸盐治疗可能提供更多的获益，但尚未在临床试验中进行检验。

**地舒单抗**

适合接受双磷酸盐治疗的乳腺癌骨转移患者也可考虑接受地舒单抗治疗。该推荐是基于比较地舒单抗与唑来膦酸的随机试验的结果。⁵⁰⁹建议入组试验的患者补充维生素 D 和钙。试验组患者接受 120 mg 地舒单抗皮下注射，每 4 周一次，联合静脉注射安慰剂，对照组患者接受静脉输注的唑来膦酸 4 mg 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，地舒单抗使首次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。⁵⁰⁹尚未对每 3-6 周的地舒单抗给药进行研究。

IV期或复发转移性HR阳性、HER2阴性乳腺癌的全身治疗

HR 阳性、HER2 阴性的 IV 期或复发性疾病无内脏危象的患者，适合接受单药内分泌治疗或内分泌治疗联合靶向药物治疗。

辅助内分泌治疗结束后 1 年出现疾病进展的患者和初治IV期/转移性乳腺癌的患者适合接受一线内分泌治疗。

许多绝经前和绝经后 HR 阳性乳腺癌患者在疾病进展时继续使用内分泌治疗可获益。因此，对内分泌治疗有效的乳腺癌患者，无论肿瘤缩小或疾病长期稳定 (临床获益)，应在疾病进展时继续接受其他内分泌治疗。辅助内分泌治疗期间或结束后 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可接受二线内分泌治疗，可为单药内分泌治疗或联合靶向药物治疗。内分泌治疗的最佳顺序尚不明确，治疗选择将取决于既往治疗耐受性和患者意愿。

许多 HR 阳性的试验未纳入绝经前患者。NCCN 专家组建议绝经前的HR阳性患者应接受的卵巢抑制/切除，然后治疗策略与绝经后患者相同。NCCN 专家组已经概括了一线、二线及后线内分泌治疗方案。

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：在绝经后患者或接受卵巢切除或使用LHRH激动剂抑制卵巢功能的绝经前患者，芳香化酶抑制剂 (AI) 与 CDK 4/6 抑制剂 (哌柏西利、瑞博西利或阿贝西利) 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，该研究入组既往在晚期疾病阶段未接受过治疗的 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%)。⁵¹⁰哌柏西利联合来曲唑治疗的 3 级和 4 级不良反应包括中性粒细胞减少 (66.5% vs. 1.4%)、白细胞减少 (24.8%vs. 0%)、贫血 (5.4%vs. 1.8%) 和疲乏 (1.8%vs. 0.5%)。⁵¹⁰

在对HR阳性、HER2 阴性复发性/IV期乳腺癌绝经后患者 (n = 668) 的III期研究中，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 + 来曲唑治疗组的 PFS 延长 (25.3 vs. 16.0 个月；进展或死亡的HR为0.56, 95%CI 0.45-0.70)，ORR提高 (43%vs. 29%)。⁵¹¹3 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% vs. 1.2%)、白细胞减少 (21.3% vs. 0.9%)、肝功能检查异常 (10.2% vs. 2.4%)。⁵¹¹

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)。⁵¹²联合治疗组的ORR高于AI单药治疗组 (59%vs. 44%)。⁵¹²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% vs.1.2%)、中性粒细胞减少症 (21.1% vs.1.2%)、白细胞减少 (8% vs.0.6%) 和疲乏 (2% vs.0%)。⁵¹²



大多数研究 CDK 4/6 抑制剂与AI的试验主要入组绝经后患者和小部分接受卵巢抑制的绝经前患者。然而，在 III 期 MONALEESA-7 试验中，672例 HR 阳性、HER2 阴性、绝经前或围绝经期晚期乳腺癌患者被随机分组，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。联合瑞博西利治疗的患者PFS延长（中位 PFS，24 个月vs 13 个月；HR 0.55，95%CI 0.4-0.69）。⁵¹³

在 3.5 年随访时，研究报道了瑞博西利组可延长 OS（70% vs. 46%；HR 0.71，95% CI 0.54-0.95）。⁵¹⁴两组中超过 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% vs. 4%）和白细胞减少症（14% vs. 1%）。⁵¹³

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 期乳腺癌的绝经后患者或经卵巢切除/抑制的绝经前患者的一线治疗（1 类）。

氟维司群单药治疗：氟维司群是一种雌激素受体（ER）拮抗剂，最初批准为每月肌肉注射一次（每月 250 mg）；在随后的随机试验中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）。

⁵¹⁵与阿那曲唑相比，氟维司群的至疾病进展时间延长（氟维司群的中位至疾病进展时间为 23.4 个月，阿那曲唑为 13.1 个月；HR，0.63；95%CI，0.39-1.00； $P = .0496$ ）。⁵¹⁶本研究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。⁵¹⁵氟维司群组的中位 OS 优于阿那曲唑组（54.1 个月 vs. 48.4 个月；HR，0.70； $P = .041$ ）。⁵¹⁷

一项在 HR 阳性转移性乳腺癌绝经后患者中开展的 III 期随机临床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 每月一次与氟维司群 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； $P = 0.006$ ），⁵¹⁸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； $P = 0.02$ ）。⁵¹⁹

另一项氟维司群相较于阿那曲唑一线治疗 ER 阳性转移性乳腺癌患者的 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）。⁵²⁰两组的 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%）。⁵²⁰

氟维司群+ CDK 4/6 抑制剂：在 III 期试验 MONALEESA-3 中，入组既往未接受过内分泌治疗或既往治疗后疾病进展的 HR 阳性晚期乳腺癌患者（ $n = 726$ ），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）。⁵²¹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。⁵²²在 42 个月时，瑞博西利组的预估 OS 率为 57.8%（95% CI，52.0-63.2），安慰剂组为 45.9%（95% CI，36.9 - 54.5）。⁵²²

多项试验之间（包括氟维司群与哌柏西利或阿贝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 期乳腺癌的绝经后患者和卵巢切除/抑制的绝经前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 + 氟维司群的研究显示两种内分泌药物联合可作为 HR 阳性、绝经后转移性乳腺癌患者的一线治疗。

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; $P = .91$)。⁵²³在另一项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。⁵²⁴18% 的患者既往接受过一种AI作为辅助治疗, 中位持续时间为 27.9 个月, 82% 的局部晚期/转移性乳腺癌患者接受一种AI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的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。⁵²⁵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 OS 分别为 52.2 个月vs.40.3 个月; 风险比, 0.73; 95% CI, 0.58-0.92)。⁵²⁶

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 (初治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人群。SoFEA 试验仅入组继发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 专家组将AI和氟维司群纳入绝经后患者的一线治疗 (1类)。

内分泌药物单药治疗: 在绝经后患者中, 有证据支持使用AI作为复发性疾病的一线治疗。^{527, 528}

头对头比较AI的前瞻性随机试验证明, 所有 AI 是相同的。⁵²⁹ 他莫昔芬是绝经前患者常用的 SERM。⁵³⁰在绝经后患者中, AI 单药治疗的结局优于他莫昔芬, 尽管差异不大。⁵³¹⁻⁵³⁵一项比较他莫昔芬与依西美坦作为绝经后转移性乳腺癌患者一线内分泌治疗的随机III期试验显示, 两组之间的 PFS 和 OS无显著差异。⁵³³

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)。对于绝经前患者, 一线内分泌治疗包括卵巢抑制/切除和上述绝经后患者的内分泌治疗, 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

氟维司群+ CDK4/6 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 (1类)。⁵³⁶ 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) 入组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，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, $P < 0.00001$)。⁵³⁷哌柏西利和氟维司群的 ¾ 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阿贝西利组。⁵³⁸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)。接受阿贝西利和氟维司群治疗的患者的 ORR 更高 (48% vs. 21%)。⁵³⁸此外，与氟维司群单药治疗相比，阿贝西利 + 氟维司群治疗的患者 OS 延长 (46.7 个月 vs 37.3 个月; HR 0.757; 95%CI 0.606-0.945)。⁵³⁹

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 抑制剂纳入到 HR 阳性、HER2 阴性复发性/IV 期乳腺癌的绝经后患者和卵巢切除/抑制的绝经前患者的 1 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，仅有有限的证据支持在后线使用另一种含 CDK4/6 抑制剂的方案。

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。^{540, 541}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的疗效。^{515, 516}在首次分析中，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 $n = 93$)。⁵¹⁵与阿那曲唑相比，氟维司群组的至疾病进展时间

延长 (氟维司群的中位至疾病进展时间为 23.4 个月，阿那曲唑为 13.1 个月; HR, 0.63; 95%CI, 0.39-1.00; $P = .0496$)。⁵¹⁶本研究使用负荷剂量 500 mg，每 2 周一次，共 3 次，然后 500 mg 每月一次。⁵¹⁵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; $P = .041$)。⁵¹⁷

一项在芳香化酶抑制剂治疗后疾病进展的绝经后晚期乳腺癌患者中进行的氟维司群 II 期研究结果显示部分缓解率为 14.3%，另外 20.8% 的患者达到疾病稳定至少 6 个月。⁵⁴²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绝经后 HR 阳性晚期乳腺癌患者的 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%; $P = 0.853$)。⁵⁴³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。⁵⁴³

氟维司群加阿培利司：一项随机 III 期试验中，入组 HR 阳性晚期乳腺癌明确磷脂酰肌醇-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) 抑制剂阿培利司，或者氟维司群加安慰剂治疗。与氟维司群单药相比，接受阿培利司治疗的 $PIK3CA$ 突变的患者 PFS 有所改善。在中位随访 20 个月时，阿培利司组 PFS 为 11.0 个月 (95%CI, 7.5-14.5)，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, 0.50-0.85; $P < .001$)；在无 $PIK3CA$ 突变的肿瘤队列中，HR 为 0.85 (95%CI, 0.58-1.25)。在整体人群中，阿培利司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% vs. 0.7%)；皮疹 (9.9% vs. 0.3%) 和腹泻 (3 级) (6.7% vs. 0.3%)；未报道 4 级腹泻或皮疹。⁵⁴⁴



依维莫司加内分泌治疗：HR阳性乳腺癌患者对内分泌治疗的耐药是常见的。内分泌治疗耐药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阴性转移性乳腺癌患者的疗效。⁵⁴⁵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疾病进展时间的改善。他莫昔芬单药的中位至疾病进展时间为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）。⁵⁴⁵

据报道，一项在既往未接受过内分泌治疗的绝经后HR阳性晚期乳腺癌患者中进行的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。⁵⁴⁶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期研究结果差异的原因尚不确定，^{546, 547}但可能与患者的选择和既往内分泌治疗的程度有关。

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绝经后HR阳性晚期乳腺癌患者随机分配至依西美坦±mTOR抑制剂依维莫司治疗组。⁵⁴⁸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； $P < 0.0001$ ）。⁵⁴⁷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。^{547, 548}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。⁵⁴⁹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入选标准的患者的治疗选择。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，如果患者在接受含依维莫司方案治疗期间出现疾病进展，尚无数据支持在后续继续加用依维莫司治疗。

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。^{529, 550, 551}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。⁵⁵²

NCCN对二线治疗的建议：对于绝经后HR阳性、HER2阴性复发性/IV期乳腺癌患者，可用的首选方案包括氟维司群联合CDK 4/6抑制剂（帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西利）（1类），或对于肿瘤PIK3CA突变的患者，氟维司群联合阿培利司、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、mTOR-抑制剂，若肿瘤携带PIK3CA突变则可联合阿培利司。



在某些情况下用于治疗HR阳性、HER2阴性乳腺癌的方案

醋酸甲地孕酮、^{527, 553-555}雌二醇、⁵⁵⁶雄激素（如氟甲睾酮）和阿贝西利，单药在某些情况下是可用的治疗选择。

II 期 MONARCH 1 试验评价了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）中阿贝西利单药治疗的活性。⁵⁵⁷90% 的患者有内脏转移，50.8% 有 3 个以上部位转移。⁵⁵⁷26 例（19.7%）患者接受阿贝西利单药治疗达到部分缓解，ORR为19.7%（95%CI: 13.3–27.5）。⁵⁵⁷中位 PFS 为 6 个月（95%CI: 4.2-7.5）。在 18 个月的最终分析时，中位OS为22.3个月（95%CI: 17.7-未达到）。⁵⁵⁷腹泻是最常见的不良事件，其中有90.2%患者报道出现该不良事件。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。⁵⁵⁷NCCN专家组已将单药阿贝西利纳入晚期阶段既往接受内分泌治疗和化疗后疾病进展患者的治疗选择之中。

HR阴性、HER2阳性IV期或复发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皮下注射液可替代曲妥珠单抗静脉用药。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指南中还包括用于HER2阳性转移性乳腺癌的代表性治疗方案的剂量和周期。

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意愿和药物可及性。

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。

IV期或复发性HER2阳性乳腺癌的推荐方案

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。⁵⁵⁸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， $P < .001$ ）。⁵⁵⁸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； $P = 0.0008$ ）。⁴³¹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风险较大。⁵⁵⁸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。⁵⁵⁹两个治疗组的健康相关QOL 无差异。⁵⁶⁰在 PERUSE 研究中，既往未接受过全身治疗（内分泌治疗除外）的 1436 例晚期 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）。⁵⁶¹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。^{562, 563, 564}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）的细胞毒活性稳定结合。

在一项 III 期试验 (MARIANNE) 中，1,095 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； $P = 0.14$ ）。⁵⁶⁵ 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； $P = .31$ ）。⁵⁶⁵ 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。⁵⁶⁵

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，⁵⁶⁵ 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 T-DM1 作为一线治疗。

一线曲妥珠单抗联合特定化疗是 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的其他选择。⁵⁶⁶ 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，⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁹ 多西他赛，⁵⁶⁷ 和长春瑞滨⁵⁶⁷）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。^{570, 571} 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。^{566, 571, 572}

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。⁵⁷³⁻⁵⁷⁵ 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。⁵⁷⁶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)。⁵⁷⁶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)。⁵⁷⁶

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%。⁵⁷⁷

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, 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。⁵⁷⁸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; $P = 0.0005$)。⁵⁷⁸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。⁵⁷⁸

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II抑制剂偶联的 HER2 抗体) 进行性进行研究。⁵⁷⁹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)。⁵⁷⁹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%)。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。⁵⁸⁰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; $P = .210$ ）。⁵⁸¹

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（ $P = 0.008$ ）。⁵⁸² 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; $P = .026$ ）。⁵⁸³ 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。⁵⁸³ 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，⁵⁸⁴接受卡培他滨联合奈拉替尼治疗。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%）。⁵⁸⁴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。⁵⁸⁴

一项前瞻性随机 III 期试验（NALA）随机分配患者（ $n = 621$ ）奈拉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。⁵⁸⁵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、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗。

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）均以奈拉替尼组占优。奈拉替尼组较少患者需要因 CNS 转移干预治疗。奈拉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，奈拉替尼 + 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，但在奈拉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 在这种情况下将奈拉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 阳性绝经后女性乳腺癌患者中，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。⁵⁸⁶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, 0.35-1.29; $P=0.23$)。⁵⁸⁷

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 vs 3.0 个月；HR, 0.71, 95%CI, 0.53-0.96; $P=0.019$)。⁵⁸⁸来曲唑联合曲妥珠单抗的 3 级或 4 级毒性发生率较高，包括腹泻 (10%vs. 1%) 和皮疹 (1%vs. 0%)。⁵⁸⁸

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 vs 15.8 个月；HR 0.65, 95% CI 0.48-0.89)。⁵⁸⁹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，⁵⁸⁹NCCN 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。⁵⁹⁰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, $P=0.0064$)。⁵⁹⁰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 突变的复发或 IV 期疾病的全身治疗

所有乳腺癌患者中，约有 5% 携带种系乳腺癌易感基因 (BRCA) 突变，HER2 阴性疾病患者中这些突变的发生率更高。^{591,592}

PARP 抑制剂：III 期试验 OlympiAD 中，携带种系 BRCA 突变的转移性乳腺癌患者 (n = 302) 随机分组，接受 PARP 抑制剂奥拉帕利 (n = 205) 或医师选择 (n = 97) 的非铂类化疗 (卡培他滨、艾瑞布林或长春瑞滨)。⁵⁹³奥拉帕利治疗组患者 PFS 较化疗组患者有所改善 [7.0 个月 vs. 4.2 个月；HR: 0.58; 95% CI: 0.43-0.80; $P<0.001$]。⁵⁹³该研究包括所有亚型，即 HR 阳性、HER2 阴性和阳性疾病以及三阴性亚型。所有亚型均可见奥拉帕利使 PFS 改善，三阴性人群中最为明显。



后续随访表明治疗组之间OS无统计学差异，该研究效能也不足以对OS进行评估。奥拉帕利与医生选择的治疗组中位OS分别为19.3个月和17.1个月 (HR 0.90, 95%CI 0.66-1.23, $P=0.513$)。⁵⁹⁴ 奥拉帕利组患者QOL明显好转。值得注意的是，奥拉帕利与医生选择的治疗方法相比，转移时未接受过化疗的患者中位OS延长了7.9个月。⁵⁹⁴

III期临床试验EMBRACA中，对携带种系BRCA突变且既往无PARP抑制剂暴露的晚期乳腺癌患者进行随机分组，接受他拉唑帕尼 (n = 287) 或医师选择的单药化疗 (n = 144)。⁵⁹⁵ 他拉唑帕尼组患者中位PFS较对照组延长 (分别为8.6个月[95%CI, 7.2-9.3]和5.6个月[95%CI, 4.2-6.7]; 疾病进展或死亡的HR, 0.54; 95% CI, 0.41-0.71; $P < 0.001$)。⁵⁹⁵

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种系BRCA1/2突变患者的1类首选方案。NCCN专家组推荐，对所有复发或转移性乳腺癌患者行种系BRCA1/2突变评估，以确定适合接受PARP抑制剂治疗患者。尽管FDA规定奥拉帕利和他拉唑帕尼适用于HER2阴性疾病，但NCCN专家组支持其用于种系BRCA1/2突变相关的任何乳腺癌亚型。

铂类：III期TNT临床试验中，对多西他赛和卡铂用于三阴性乳腺癌女性患者 (n = 376) 一线治疗进行了比较。在未经选择的人群中，卡铂并不比多西他赛更有效 (ORR, 31.4% vs. 34.0%; $P=0.66$)。⁵⁹⁶ 卡铂对种系BRCA1/2突变患者的疗效明显优于多西他赛 (ORR, 68.0% vs. 33.3%, 绝对差异 34.7%, $P=0.03$)。⁵⁹⁶ 携带种系BRCA1/2突变的患者在接受卡铂治疗后PFS也有所改善 (中位PFS 6.8个月 vs. 4.4个月)，OS未发现差异。然而，肿瘤DNA中存在体细胞BRCA 1/2突变的患者似乎并无相同优势。

对于携带种系BRCA1/2突变的三阴性复发/IV期乳腺癌患者，NCCN专家组已将铂类药物 (顺铂和卡铂) 列为首选治疗方案。在这种情况下，尚不清楚PARP抑制剂与铂类相比如何。

PD-L1 阳性、三阴性、复发或IV期疾病的全身治疗

随机试验 (IMpassion 130) 中，转移时未接受治疗的三阴性乳腺癌患者 (n = 902) 随机分组，接受程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 抑制剂阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇，或安慰剂加白蛋白结合型紫杉醇。⁵⁹⁷

参加该试验的所有患者必须在随机分组之前至少12个月完成之前的化疗 (术前或辅助治疗)，并且在转移时未接受任何化疗。中位随访12.9个月时，阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇组与安慰剂加白蛋白结合型紫杉醇组的PFS差异有统计学意义 (7.2 vs. 5.5个月; 进展或死亡的HR 0.80, 95%CI 0.69-0.92)，OS有改善趋势，但无显著性 (21.3 vs. 17.6个月; 死亡HR, 0.84, 95%CI, 0.69-1.02)。⁵⁹⁷ 但是，在预定PD-L1表达肿瘤患者的子集分析中，阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗组PFS (7.5 vs. 5个月; HR 0.62, 95%CI 0.49-0.78) 以及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。⁵⁹⁷ 阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇组和安慰剂联合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% vs. 2.7%)。接受阿特珠单抗治疗的患者中，有3例治疗相关死亡，与检查点抑制剂的其他研究一致。阿特珠单抗组和对照组因不良事件导致治疗中断率分别为16%和8%。⁵⁹⁷ 肿瘤浸润免疫细胞中PD-L1阳性表达率≥1%与PD-L1抑制剂治疗效果更好相关。⁵⁹⁸ 后续18个月随访分析证实了PD-L1表达肿瘤患者的PFS和OS获益。⁵⁹⁹ 对于肿瘤浸润性免疫细胞中PD-L1表达≥1%的晚期三重阴性乳腺癌患者，阿特珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇被纳为首选治疗方案。

复发或IV期疾病的全身化疗

对于HR阴性肿瘤不仅仅局限于骨或软组织、有症状的内脏转移（无论HR或HER状态如何）、或者HR阳性肿瘤但对内分泌治疗耐药的女性患者，应给予全身化疗。

如治疗算法中所述，认为多种化疗方案都是合适的。与单药化疗相比，联合化疗的客观缓解率通常更高、至进展时间更长。然而，联合化疗与毒性增加有关，而生存获益极小。⁶⁰⁰⁻⁶⁰⁴此外，单药序贯治疗使降低剂量需求降低。因此，NCCN专家组几乎未发现联合化疗优于单药序贯治疗的有力证据。因此，首选单药序贯治疗，联合治疗对临床进展迅速或需要快速控制症状和/或疾病的患者有用。

通常予一线治疗，直至进展或出现无法接受的毒性反应为止。应与患者协商确定哪些毒性不可接受并决定进一步细胞毒性治疗方案。疾病进展之前可能会因不良反应降低剂量并停止化疗。

NCCN专家组推荐，考虑头皮冷却以减少接受化疗的患者因化疗所致脱发发生率。关于头皮冷却的疗效数据主要来自辅助治疗，其还表明，含蒽环类药物治疗方案的疗效可能较差。⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁹

荟萃分析表明，延长治疗直至疾病进展，对OS产生有利影响。⁶¹⁰该分析包括4项涉及666例患者的研究，数据表明，化疗持续时间较长的女性与化疗周期有限的女性相比，中位OS增加了23%（95%置信区间[CI]9–38%， $P = 0.01$ ）。⁶¹⁰一项系统回顾表明，与化疗时间较短相比，化疗时间较长使OS略有升高（HR, 0.91, 95% CI 0.84–0.99）、PFS显著改善（HR 0.66, 95% CI 0.6–0.72）。⁶⁰⁴

一项对HER2阴性晚期乳腺癌患者（ $n = 420$ ）的最新研究表明，紫杉醇联合贝伐单抗一线间歇治疗并不逊色于持续治疗。间歇治疗与连续治疗的中位总PFS分别为7.4个月和9.7个月（HR为1.17（95%CI 0.88–1.57））。间歇治疗与连续治疗的中位OS分别为17.5个月和20.9个月，HR为1.38（95% CI 1.00-1.91）。⁶¹¹

确定单个患者化疗持续时间通常取决于疗效和耐受性，并应由主治医师与患者共同决定。

大多数患者适合多线全身治疗以减轻症状。在每次重新评估中，临床医生应在共同决策过程中评估正在进行的的价值、其他线全身治疗的风险与获益、患者体能状态以及患者意愿。

IV期或复发转移性疾病的首选化疗方案

NCCN专家组将化疗药物分为三类：首选、其他推荐和在某些情况下有用。治疗决策应个体化，并考虑既往治疗方法、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获取情况。

NCCN专家组推荐的首选单药包括紫杉烷类药物（紫杉醇）、蒽环类药物（阿霉素和脂质体阿霉素）、抗代谢药物（卡培他滨和吉西他滨）、微管形成抑制剂（艾日布林和长春瑞滨）、用于三阴性肿瘤和种系BRCA 1/2突变的铂类药物。

紫杉醇可以每周（80 mg/m²）⁶¹²或每三周（175 mg/m²）给药。⁶¹³对比较每周和每3周紫杉烷方案用于晚期乳腺癌的随机对照试验进行了荟萃分析，结果表明，与紫杉醇每3周方案相比，每周方案可改善OS（HR 0.78, 95% CI 0.67-0.89）。⁶¹⁴



阿霉素 (60–75 mg/m²) 每 3 周给药或 20 mg/m² 每周给药的 ORR 在 30% 至 47% 之间。⁶¹⁵⁻⁶¹⁸已证明脂质体阿霉素 (50 mg/m²每 4 周给药) 与阿霉素 (60 mg/m² 每 3 周给药) 的疗效相似。⁶¹⁹还证明其作为转移性乳腺癌患者的二线治疗也有效。⁵⁸⁵ 脂质体阿霉素与阿霉素相比, 给药频率降低, 心脏毒性风险降低 (7% vs. 26%, HR 3.16; 95% CI 1.58-6.31), 恶心 (37% vs. 53%)、呕吐 (19% vs. 31%)、脱发 (20% vs. 66%) 和中性粒细胞减少症 (4% vs. 10%) 发生率均降低。⁶¹⁹ 但是, 其掌跖红斑 (48% vs. 2%)、口腔炎 (22% vs. 15%) 和粘膜炎 (23% vs. 13%) 发生率均高于阿霉素。⁶¹⁹

多项 II 期临床试验已证实卡培他滨作为转移性乳腺癌患者治疗选择的益处。接受卡培他滨治疗患者 (n = 126) 的一项研究结果表明, 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)。⁶²⁰ 另一项研究中, 女性 (n = 95) 随机分组, 接受卡培他滨或环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶 (CMF)。⁶²¹ 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。⁶²¹

艾日布林是一种非紫杉类微管形成抑制剂, 用于因转移性疾病接受过至少 2 种化疗方案治疗的转移性乳腺癌患者。既往治疗应包括在辅助治疗或转移性疾病治疗过程中使用过一种蒽环类药物和一种紫杉烷类药物。在一项 III 期试验中, 将转移性乳腺癌患者 (n = 762) 按照 2:1 的比例随机分组, 接受艾日布林或医师选择的治疗方案。与接受其他治疗组的女性患者 (10.6 个月, 9.3-12.5) 相比, 艾日布林组女性患者 OS (中位 13.1 个月, 95% CI 11.8-14.3) 改善, 风险显著降低 19%, 有统计学意义 (HR 0.81, 95% CI 0.66-0.99; P = 0.041)。⁶²²

一项 III 期试验中, 对艾日布林和卡培他滨用于转移性乳腺癌患者进行了比较, 结果表明两种治疗的 OS 和 PFS 均相似。⁶²³ 艾日布林和卡培他滨的中位 PFS 时间分别为 4.1 和 4.2 个月 (HR, 1.08; 95% CI, 0.93 to 1.25; P = 0.30), 艾日布林与卡培他滨的 OS 分别为 15.9 个月和 14.5 个月; (HR 0.88, 95% CI 0.77-1.00)。⁶²³

除以上所述外, 即使对于已接受过多种治疗的转移性乳腺癌患者, 吉西他滨⁶²⁴和长春瑞滨单药治疗均有效。⁶²⁵⁻⁶²⁷

其他单药方案中, NCCN 专家组的推荐包括紫杉烷类药物 (多西他赛,⁶²⁸ 白蛋白结合型紫杉醇,⁶²⁹⁻⁶³¹ 蒽环类药物 (表柔比星)⁶³² 和伊沙匹隆⁶³³⁻⁶³⁵ 作为其他替代方案。

已在几项转移性乳腺癌女性的 II 期临床试验中对伊沙匹隆单药治疗进行了评估: 蒽环类药物化疗经治患者的一线治疗;⁶³³ 对紫杉烷类耐药的转移性乳腺癌患者;⁶³⁴ 对一种蒽环类、一种紫杉烷类和卡培他滨耐药的晚期乳腺癌患者。⁶³⁵ II 期试验中, 一线治疗的客观缓解率、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);⁶³³ 紫杉烷类耐药患者分别为 12% (95% CI, 4.7%–26.5%)、10.4 个月和 7.9 个月;⁶³⁴ 既往接受过蒽环类、紫杉烷类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。⁶³⁵ 在 Perez 等人的研究中,⁶⁰¹ 3/4 级治疗相关毒性包括周围感觉神经病 (14%) 和中性粒细胞减少症 (54%)。

NCCN 专家组将联合化疗方案纳入在某些情况下有用。联合方案的选择包括阿霉素/环磷酰胺 (AC);^{636,637} 表柔比星/环磷酰胺 (EC);⁶³⁸ 多西他赛和卡培他滨;⁶⁰² 吉西他滨和紫杉醇 (GT);⁶³⁹ 环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶 (CMF);⁶⁴⁰ 吉西他滨/卡铂;⁶⁴¹⁻⁶⁴³ 卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇;⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶ 以及紫杉醇/贝伐单抗。⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹

对于所含的双药治疗方案，随机III期试验表明，一线AC治疗的ORR范围为47%至54%，OS约为20个月。^{636,637} III期试验报告一线EC的ORR为55%，PFS为7.1个月，OS为14个月。⁶³⁸ III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。⁶⁵⁰ 另一项III期临床试验中，比较了卡培他滨/多西他赛二线治疗对蒽环类药物经治患者的疗效和耐受性，结果表明，在至疾病进展时间 (HR, 0.652; 95% CI, 0.545-0.780; $P=0.0001$; 中位数: 6.1个月vs. 4.2个月)、OS (HR: 0.775; 95% CI: 0.634-0.947; $P=0.0126$; 中位数: 14.5个月vs. 11.5个月) 和ORR (42% v 30%, $P=0.006$) 方面的疗效均优于多西他赛单药治疗。⁶⁰²

已证明含铂类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期研究中，以既往接受过不多于2种化疗的三阴性乳腺癌患者为对象，对吉西他滨/卡铂加用伊尼帕利布与吉西他滨/卡铂方案进行了比较。两组ORR相似，吉西他滨/卡铂为30.2% (95% CI, 24.6-35.8)，⁶⁴¹吉西他滨/卡铂组中位OS为11.1个月[HR, 0.88 (95% CI, 0.69-1.12)]。⁶⁴¹

多项II期研究对紫杉醇/卡铂作为转移性乳腺癌患者一线治疗药物的疗效进行了评估，并发现这种情况下该联合方案是一种有效的治疗选择。

^{645,646}随机试验 tnAcity 中，以转移性三阴性乳腺癌患者为对象，对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、吉西他滨加卡铂的疗效和安全性进行了评估。⁶⁴⁴该试验的结果表明，白蛋白结合型紫杉醇加卡铂组中位PFS较白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨 (8.3vs. 5.5个月; HR, 0.59[95% CI, 0.38-0.92]; $P=0.02$) 或吉西他滨/卡铂 (8.3个月vs. 6.0个月; HR, 0.58[95% CI, 0.37-0.90]; $P=0.02$) 显著延长。白蛋白结合型紫杉醇加卡铂的中位OS也较白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨 (16.8 vs. 12.1个月; HR, 0.73 [95% CI, 0.47 - 1.13]; $P=0.16$) 或吉西他滨/卡铂 (16.8 vs. 12.6个月; HR, 0.80 [95% CI, 0.52-1.22]; $P=0.29$) 延长。ORR分别为73%、39%和44%。⁶⁴⁴

进行了一系列试验，试图确定贝伐单抗在转移性乳腺癌治疗中的作用。E2100 试验中，722例复发或转移性乳腺癌女性患者随机分组，接受紫杉醇 一线化疗 ± 贝伐单抗。⁶⁴⁷该试验发现，贝伐单抗加紫杉醇的 PFS 优于紫杉醇单药治疗 (11.8个月vs. 5.9个月; HR 0.60; $P<0.001$)。一项类似试验招募了 736 例患者并随机分组，接受多西他赛和贝伐单抗或多西他赛和安慰剂治疗。⁶⁵¹该试验同样发现，含贝伐单抗组的PFS延长 (10.1个月vs. 多西他赛单药8.2个月; HR 0.77; $P=0.006$)。另一项试验 RIBBON-1 中，贝伐单抗分别与卡培他滨、一种紫杉烷类药物 (多西他赛、nab-紫杉醇)、蒽环类药物 (FEC、CAF、AC或EC) 联合使用，或仅给予相同的化疗。该试验的结果表明，贝伐单抗联合卡培他滨 (8.6个月vs. 5.7个月; HR, 0.69; $P<0.001$)、联合紫杉醇或蒽环类药物 (9.2个月vs. 8.0个月; HR, 0.64; $P<0.001$) 组的 PFS显著延长，有统计学意义。^{648,649} III期 CALGB 40502试验的子集分析中，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。⁶⁵²

NCCN 专家组指出，由于医疗上需要 (即超敏反应)，白蛋白结合型紫杉醇可以代替紫杉醇或多西他赛。如果替代紫杉醇或多西他赛每周给药，则 nab-紫杉醇的每周剂量不应超过 125mg/m²。

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。无论是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。⁶⁵³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。唯一被列为转移性患者选择的三联方案是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vs18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。⁶⁵⁴可以通过荧光原位杂交（FISH）、下一代测序（NGS）或聚合酶链式反应（PCR）鉴定*NTRK*融合。拉罗替尼⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁷和恩曲替尼^{657,658}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批准帕博利珠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。⁶⁵⁹⁻⁶⁶¹已证实帕博利珠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。⁶⁶²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，则可选择帕博利珠单抗治疗。

转移性疾病的监测

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⁶⁶³和WHO 标准⁶⁶⁴。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乳腺癌 NCCN Guidelines 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。⁶⁶⁵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⁶⁶⁵。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。⁶⁶⁵



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。⁶⁶⁶最常见的表现为乳晕湿疹、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。⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹相关癌症不一定位于NAC，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 乳腺筛查和诊断NCCN Guidelines](#)，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。^{669,670}

没有专门阐述佩吉特氏病局部治疗的1类数据。全身治疗基于合并的乳腺癌的分期和生物学特征为基础，参见相关分期的特异性乳腺癌治疗指南的内容。

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癌，全乳房切除术仍然是患者的合理选择。⁶⁶⁸有数据显示，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。⁶⁷¹⁻⁶⁷⁵无论是否存在伴发肿瘤，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指南中外科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。^{676,677}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 Guidelines 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。伴有浸润性癌症的患者应根据分期和HR状态接受辅助全身治疗。



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。⁶⁷⁸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。⁶⁷⁹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/肿块切除术前诊断为叶状肿瘤。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。⁶⁸⁰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。⁶⁸⁰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，[见遗传/家族高风险评估 NCCN Guidelines](#)）发生分叶状肿瘤的风险增加。⁶⁸¹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。⁶⁸²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，否则没有必要进行外科腋窝分期或ALN清扫。⁶⁸³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）。⁶⁸⁴

大多数分叶状肿瘤的上皮成分含有ER（58%）和（或）PR（75%），⁶⁸⁵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降低复发或死亡方面有益。在出现全身复发（通常在肺部）的罕见患者中，应[按照软组织肉瘤 NCCN Guidelines](#)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。在加州的一项注册研究中，每10,000名活产中有1.3例乳腺癌被诊断。⁶⁸⁶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。^{687,688}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%。⁶⁸⁹乳腺和区域淋巴结的超声可用于评估病变范围，也可用于引导活检。据报道，高达100%的妊娠期间发生的乳腺癌表现为超声异常。⁶⁸⁹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，首选方法是粗针活检。可以提供确认侵袭性疾病的组织，以及评估HR和HER2的状态。

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。评估应量身定制，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乳房切除术或保乳手术以及全身治疗。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，保乳手术是可行的，⁶⁹⁰孕期保乳治疗似乎对生存没有负面影响。^{690,691}

当在妊娠25周或以后进行手术时，产科和产前专家必须在场，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。^{692,693}因此，没有足够的数据为其在孕妇中的使用提供建议。因此妊娠期间使用SLN活检应个体化。一篇关于前哨淋巴结活检的相对和绝对禁忌证的综述得出结论，妊娠30周以下的孕妇不应进行前哨淋巴结活检。⁶⁹⁴关于放射性示踪剂（例如，钼99m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。⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁷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证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。^{698,699}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。^{700,701}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。

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。⁶⁹⁹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。⁶⁸⁷该研究的更新报告了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。^{699,702}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。⁷⁰³⁻⁷⁰⁶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。⁷⁰⁷⁻⁷¹⁴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份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。⁷¹⁵

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 乳腺癌, 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%。^{716,717}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)。

通常IBC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。⁷¹⁸⁻⁷²¹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。虽然使用了术语“炎性”, 但是IBC的典型的临床特征是由于癌栓堵塞了真皮淋巴管。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。^{722,723}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,⁷²⁴⁻⁷²⁶并且发病时更年轻。⁷²⁷

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。^{728,729}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。⁷³⁰

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。^{109,110,731,732}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。



如果根据遗传/家族高风险评估NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌的定义, 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,⁷¹⁶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。⁷³³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%。⁷³⁴

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。⁷³⁵一项系统性回顾分析发现了术前治疗强度与pCR的可能性。⁷³⁶一项研究中, 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。⁷³⁷

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。^{720,738}对于HER2阳性疾病的患者, 在主要全身化疗的基础上加用曲妥珠单抗可提高缓解率。⁷³⁹⁻⁷⁴³一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。⁷³⁹NCCN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患者中。然而, 根据现有数据,⁷³⁹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。^{260,744}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。²⁶⁰

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。⁷⁴⁵SLN清扫不是评估IBC女性中ALN的可靠方法。⁷⁴⁶IBC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重建列为可推荐的一种选择。乳房切除术后不久重建乳房可能会影响乳房切除术后放疗结局。⁷⁴⁷

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（[见乳腺癌NCCN Guidelines](#)）

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⁷⁴⁸⁻⁷⁵⁰（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。^{749,750}

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。⁷⁵¹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。⁷⁴⁹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。

[隐匿性原发癌NCCN Guidelines](#) 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患者患有原发性乳腺癌。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。⁷⁵²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患者或评价胸壁可能特别有帮助。⁷⁵³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。^{749,754}在一份报告中，无论乳腺密度如何，在腋窝转移的患者中，大约半数原发病灶通过 MRI 确定。⁷⁵⁵

[隐匿性原发癌 NCCN Guidelines](#) 也为无原发性乳腺病变证据的腋窝淋巴结癌（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。

总结

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，或最大限度地减少毒性和外观不佳。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。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2022;72:7-33. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>

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 April, 2022. 4. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31928354>.

5. 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>.

6. Stackiewicz R, Paron 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>.

7. 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>.

8. 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>.

9. Cobleigh MA, Anderson SJ, Siziopikou KP, et al. Comparison of Radiation With or Without Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy: A Phase III Clinical

Trial. Journal of Clinical Oncology 2021;39:2367-2374. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.02824>.

10. 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>.

11. 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>.

12. 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>.

13. 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>.

14. Lam DL, Smith J, Partridge SC, et al. The impact of preoperative breast MRI on surgical management of women with newly diagnosed Ductal Carcinoma In Situ. Acad Radiol 2020;27:478-486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31281083>.

15. Chou SS, Romanoff J, Lehman CD, et al. Preoperative Breast MRI for Newly Diagnosed Ductal Carcinoma in Situ: Imaging Features and Performance in a Multicenter Setting (ECOG-ACRIN E4112 Trial). Radiology 2021;301:66-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34342501>.

16. 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

MS-71



2006;24:3381-3387. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.

17. 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>.

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. 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>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

25. Goodwin A, Parker S, Ghersi 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>.

26. 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>.

27. 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>.

28. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of Radiotherapy With Survival in Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ With Lumpectomy or Mastectomy. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181100.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646103>.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.

29. 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>.

30. 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. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>.

31. 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>.

32. 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>.

33. 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>.

34. King MT, Link EK, Whelan TJ, et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:685-698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203696>.

35. Chua BH, Link E, Kunkler I, et al. Abstract GS2-04: A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *Cancer Research* 2021;81:GS2-04-GS02-04. Available at: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-GS2-04>.

36. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the negative 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>.

37. 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>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39:3574-3582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34406870>.

42. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813636>.

43. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813635>.

44. 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. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605582>.

45. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:229-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494415>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. 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>.

52. 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>.

53. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan 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>.

54. 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>.

55. 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>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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:

60. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37:1629-1637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30973790>.

61. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. 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>.

67. 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>.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. 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 2010;14:1-182. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025837>.

74. 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>.

75. 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>.

76. 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>.

77. 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>.

78. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewe K. Breast MRI in

clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:114-

119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822403>.

79. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.

80. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.

81. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371086>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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-

axillary Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271773>.

87. 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>.

88. 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>.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>

98. 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>.

99. 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>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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.

103. 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>.

104. 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>.



105. 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>.

106. 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>.

107. 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>.

108. 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>.

109. 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 1:1-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.

110. 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>.

111. 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>.

112. 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>. 60.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

118. 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>.



119. 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>.
120. 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>.
121. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving 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>.
122. Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing 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>.
123. 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>.
124. 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>.
125. 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>.
126. 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>.
127. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148.
128. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.
129. 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>.
130. 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>.
131. 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>.
132. 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>.
133. 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>.

MS-79



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 breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.

136. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999;188:586-595; discussion 595-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359351>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *The Lancet Oncology* 2006;7:983-990. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0).

143. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11:208S-210S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023753>.

144. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679600>.

145. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648579>.

146. 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>.



147. Gill G, Surgeons STGotRACo, Centre NCT. Sentinel-lymph-node- based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050973>.

148. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a

155. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672-679. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139362>.

156. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683750>.

157. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node- positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013;310:1455-1461.

158. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33:258-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452445>.

159. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node- positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649589>.

Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node- positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811528>.

160. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC

161. 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>.

162. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.

173. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3615-3625. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910709>.

174. 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;38:3261-

3272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663119>.

175. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial.

Lancet 2020;395:1613-1626. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32580883>.

176. 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>.

177. 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>.

178. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:42-48. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607734>.

179. Frazier RC, Kestin LL, Kini V, et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Clin Oncol* 2001;24:26-32.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232945>.

180. 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>.



181. 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>.

182. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1602-1610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33152277>.

183. 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;93:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383674>.

184. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118:205-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791404>.

185. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779963>.

186. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840419>.

187. Polgar C, Major T, Takacs-Nagy Z, Fodor J. Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:998-1006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33186620>.

188. Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM, et al. Patient-Reported Outcomes Over 5 Years After Whole- or Partial-Breast Radiotherapy: Longitudinal Analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:305-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30532984>.

189. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038-4045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835717>.

190. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* 2017;7:73-79. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>.

191. Kim YB, Byun HK, Kim DY, et al. Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022;8:96-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34695841>.

192. Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, et al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. *J Clin Oncol* 2022;JCO2200044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35394824>.

193. 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>.

194. 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>.



195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

198. 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>.

199. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

200. 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/15657347>.

201. 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>.

202. 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>.

203. 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>.

204. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:875-880. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531373>.

205. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

206. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

207. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:749-756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511263>.



208. 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>.

209. 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>.

210. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545669>.

211. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545665>.

212. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005;23:17-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545666>.

213. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis. *Breast* 2016;27:93-98.

214. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28564564>.

215. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34081848>.

216. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol* 2017;124:190-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751231>

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.



223. 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>.

224. 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>.

225. 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>.

226. 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>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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>.

238. 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>.



239. 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>.

240. 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>.

241. 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>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. 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>.

247. 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>.

248. 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>.

249. 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>.

250. 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>.

251. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.

252. 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>.



253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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*.

260. 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>.

261. 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.

262. 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>.

263. 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>.

264. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>.

265. Galow 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>.



266. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy breast cancer increases the rate of breast conservation: results from National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 2015;220:1063-1069.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868410>.

267. 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>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716-2725. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837986>.

272. 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>.

273. 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. for Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768877>. the

274. 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>.

275. 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>.

276. 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>.

277. 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>. of the

278. 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>.

279. 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>.



280. 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>.

281. 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.

282. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer 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>.

283. 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>.

284. 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>.

285. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037> {Identifier: NCT01272037}.

286. 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>

287. 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>.

288. 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>. patients:

289. 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>.

290. 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>.

291. 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>.

292. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450494>.



293. 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>.

294. 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>.

295. 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>.

296. 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>.

297. 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>.

298. 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>.

299. 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>.

300. 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>.

301. 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>.

302. 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.

303. 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>.

304. 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>.

305. 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>.

306. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.



307. 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>.

308. 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>.

309. 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>.

310. 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.

311. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in

premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>.

312. 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>.

313. Ejlertsen 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>.

314. 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>.

315. 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>.

316. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE- study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 2002;22:2325-2332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>.

317. 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>.

318. 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>.

319. 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>.



320. 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>.

321. 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>.

322. 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. *J Clin Oncol* 2000;18:2718-2727. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>.

323. 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>.

324. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-446.

325. 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. Available at:

326. 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>.

327. 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>.

328. 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>.

329. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>.

330. 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>.

331. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>.

332. 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>.

333. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006;21:545-553. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.



334. 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>.

335. 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>.

336. 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>.

337. 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>.

338. 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>.

339. 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>.

340. 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>.

341. 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>.

342. 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>.

343. 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>.

344. 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>.

345. 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>.

346. 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>.



347. 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>.

348. 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>.

349. 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>.

350. 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>.

351. 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>.

352. 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>.

353. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in 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>.

354. 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.

355. 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>.

356. 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>.

357. 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>.

358. 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>.

359. 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>.

360. 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: MA.17: a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>.

361. 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>.

362. 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>.

363. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to 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.

364. 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- Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9.

365. 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>.

366. 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>.

367. 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>.

368. 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>.

369. 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. CYP2D6

370. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>.

371. 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: 7.

372. 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.

373. 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.

374. 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>.

375. 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>.

376. 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>.

377. 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>.

378. 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:

379. 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 http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516.

380. 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>.

381. 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>.

382. 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>.

383. 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>.

384. 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>.

385. 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>.

386. 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>.

387. 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>.



388. 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>.

389. 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>.

390. 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>.

391. 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>.

392. 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>.

393. 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>.

394. 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.

395. 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.

396. 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>.

397. 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>.

398. 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>.

399. 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>.

400. 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 Available at:

401. 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>.

402. 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.

403. 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>.

404. 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>.

405. 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>.

406. 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>.

407. 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>.

408. 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.

409. 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>.

410. 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.

411. 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>.

412. 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>.

413. 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>.



414. 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>.
415. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-7819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258083>.
416. 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.
417. 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>.
418. 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>.
419. 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>.
420. 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>.
421. 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>.
422. 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>.
423. 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>.
424. 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:
425. 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>.
426. 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.
427. 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.

428. 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>.

429. 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.

430. 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>.

431. 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.

432. von Minckwitz G, Baselga J, Bradbury I, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Breast Cancer: APHINITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939g) [abstract]. *Cancer Res* 2011; 71(Suppl 24):Abstract OT1-02-04.

433. 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>

434. Tolane 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>.

435. <https://www.astro.org/Clinical-Practice/Choosing-Wisely/2014-Choosing-Wisely.aspx>

436. 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>.

437. 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>.

438. 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>.

439. 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>.

440. 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>.



441. 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>.

442. 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>.

443. 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>.

444. 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>.

445. 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>.

446. 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>.

447. 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>.

448. 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>.

449. 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>.

450. 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>.

451. 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>.

452. 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>.

453. 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>.

454. 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>.

455. 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>.

456. 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>.



457. 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>.

458. 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>.

459. 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>.

460. 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:

461. 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>.

462. 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>.

463. 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>.

464. 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>.

465. 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>.

466. 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>.

467. 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>.

468. 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>.

469. 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>.

470. 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.

471. 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>.

472. 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>.

473. 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>.

474. 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>.

475. 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>.

476. 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>.

477. 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>.

478. 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>.

479. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35:32-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211085>.

480. 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>.

481. 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>.

482. 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>.

483. 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>.

484. 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>.

485. 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>.

486. 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>

487. 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>.

488. 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>.

489. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;24:739-740. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438109>.

490. 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>.

491. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *Clin Oncol* 2016;34:2359-2365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001590>.

492. 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.

493. 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>.

494. 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>.

495. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.

496. 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>.

497. 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>.

498. 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>.

499. 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>.

500. 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>.



501. 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>.

502. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma myeloma or breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692022>.

503. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces 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>.

504. 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, label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:663-670. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411>.

505. 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>.

506. 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>.

507. 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.

508. 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>.

509. 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>.

510. 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>. open-

511. 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>.

512. 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>.

513. 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>.

514. 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>.



515. 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>.

516. 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>.

517. 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>.

518. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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>.

519. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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>.

520. 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>.

521. 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. Available at:

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>.

522. 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* 2012;30:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370325>.

523. 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>.

524. 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>.

525. 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>.

526. 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>.

527. 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>.

528. 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>.

529. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. J Clin Oncol 1991;9:1283-1297.

530. 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>.

531. 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>.

532. 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>.

534. 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>.

535. 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>.

536. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373:209-219.

537. 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 Oncol 2016;17:425-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331>.

538. 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>.

539. 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>.

540. 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>.

541. 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>



542. 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>.

543. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.

544. 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>.

545. Bachelot T, Bourgier 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.

546. 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.

547. 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>.

548. 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>.

549. 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>.

550. 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>.

551. 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>.

552. 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>.

553. 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>.

554. 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>.



555. 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>.

556. 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>.

557. 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>.

558. 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>.

559. 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.

560. 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.

561. 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>.

562. 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.

563. Paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01276041). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01276041>.

564. 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):Abstract

TPS653. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=93917.

565. 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.

566. 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>.

567. 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>

568. 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>.

569. Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial 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>.

570. 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.

571. 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>.

572. 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>.

573. 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>.

574. 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>.

575. 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.

576. 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>.

577. 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>.

578. 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>.

579. 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>.

580. 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>.



581. 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>.

582. 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>.

583. 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>.

584. 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>.

585. 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.

586. 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>.

587. 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>.

588. Johnston S, Pippin J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786658>.

589. 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-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>.

590. 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.

591. 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>.

592. 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>.



593. 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>.

594. 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>.

595. 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>.

596. 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>.

597. 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>.

598. 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>.

599. 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.

600. 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.

601. 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>.

602. 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>.

603. 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>.

604. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.

605. 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>.

606. 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>.

607. 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>.

608. 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. Available at:

609. 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>.

610. 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>.

611. 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>.

612. 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>.

613. Seidman AD, Berry D, 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

614. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer:

meta-analysis. Cancer Treat Rev 2010;36:69-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945225>.

615. 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>.

616. 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>.

617. 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.

618. 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.

619. 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>.

620. Fumoleau P, Largillier R, Clippe 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>.

621. Oshaughnessy 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) A 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>.

622.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>.

623.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 anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015;33:594-601. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605862>.

624.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>.

625.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/77595708>.

626.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>.

627.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>.

628.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>.

629.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>.

630.Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated an-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>.

631.Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, 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;27:3611-3619. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470941>.

632.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>.

633.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>.

634.Thomas E, Taberbero 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>.



635. 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>.

636. 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>.

637. 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>.

638. 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>.

639. 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>.

640. 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>.

641. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349301>.

642. 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>.

643. 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>.

644. 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>.

645. 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>.

646. 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>.

647. 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>.



648. 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>.

649. 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>.

650. 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>.

651. 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>.

652. 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:

653. 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

654. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014;5:4846.

655. 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>.

656. 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. Available at:

657. 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>.

658. 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>.

659. 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>.

660. Phan K, Charif M. Pembrolizumab for PD-L1-Positive Breast Cancer Refractory to Chemotherapy. Am J Ther 2019. Available at:

661. 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>.

662. 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.

663. 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>.

664. 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>.

665. 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>.

666. 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>.

667. 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>.

668. 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>.

669. 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>.

670. 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>

671. 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>.

672. Kawase K, Dimairo 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>.

673. 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>.

674. 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>.

675. 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>.

676. 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>.

677. 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>.

678. 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>.

679. 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.

680. 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>.

681. 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>.

682. 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>.

683. 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>.

684. 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>.

685. 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>.

686. 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>.

687. 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>.

688. 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>.

689. 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>.

690. 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>.

691. 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>.

692. 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>.

693. 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>.

694. 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>.



695. 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>.

696. 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>.

697. 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>.

698. 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>.

699. 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.

700. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>.

701. 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>.

702. 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>.

703. 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>.

704. 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>.

705. 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>.

706. 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>.

707. 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>.

708. 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>.

709. 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>.

710. 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>.

711. 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>.

712. 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>.

713. 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>.

714. 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>.

715. 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>.

716. 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>.

717. 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>.

718. 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>.

719. 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>.

720. 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>.

721. 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>.

722. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. New York: Springer; 2010.

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

724. 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>.

725. Panades M, Olivetto 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>.

726. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-1826. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509759>.

727. 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>.



728. 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>.

729. 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>.

730. 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>.

731. 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>.

732. 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>.

733. 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>.

734. 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>.

735. 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>

736. 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>.

737. 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>.

738. 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>.

739. 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>.

740. 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>.

741. 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>.



742. 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>.

743. 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>.

744. Boussem 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>.

745. 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>.

746. 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>.

747. 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>.

748. 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>.

749. 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>.

750. 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>.

751. 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>.

752. 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>.

753. 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>.

754. 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>.

755. 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>.