

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

- 一 乳腺癌筛查指南
- 二 乳腺X线检查和报告规范
- 三 乳腺超声检查和报告规范
- 四 乳腺MRI检查和报告规范
- 五 影像引导下的乳腺组织学活检指南
- 六 乳腺癌术后病理诊断报告规范
- 七 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南
- 八 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南
- 九 乳腺癌全乳切除术后放射治疗临床指南
- 十 乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南
- 十一 乳腺癌新辅助化疗临床指南
- 十二 晚期及复发乳腺癌解救性全身治疗临床指南
- 十三 终末期乳腺癌姑息性治疗临床指南
- 十四 乳腺癌患者康复治疗共识
- 十五 乳房重建与整形临床指南
- 十六 乳腺导管原位(内)癌治疗指南
- 十七 HER-2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识
- 十八 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南
- 十九 乳腺癌骨转移的临床诊疗指南
- 附 录

一 乳腺癌筛查指南

1 乳腺癌筛查的定义、目的以及分类

(1)肿瘤筛查,或称作普查,是针对无症状人群的一种人群防癌措施,而针对有症状人群的医学检查称作诊断。

(2)乳腺癌筛查是通过有效、简便、经济的乳腺检查措施,对无症状妇女开展筛查,以期早期发现、早期诊断及早期治疗。其最终目的是要降低人群乳腺癌的死亡率。

(3)筛查分为机会性筛查(opportunistic screening)和群体普查(mass screening)2种。机会性筛查是妇女个体主动或自愿到提供乳腺筛查的医疗机构进行相关检查;群体普查是社区或单位实

体有组织地为适龄妇女提供乳腺筛查。

2 妇女参加乳腺癌筛查的起始年龄

(1)机会性筛查一般建议40周岁开始,但对于一些乳腺癌高危人群可将筛查起始年龄提前到20周岁。

(2)群体普查暂无推荐年龄,目前国内开展的任何群体普查均属于研究阶段,缺乏不同年龄成本效益分析的数据,卫生部开展的农村妇女免费乳腺癌检查年龄为35~65岁,采用超声检查为主,补充乳腺X线检查。

3 用于乳腺癌筛查的措施

3.1 乳腺X线检查

(1)乳腺X线检查对降低40岁以上妇女乳腺癌死亡率的作用已经得到了国外大多数学者的

认可。

(2)建议每侧乳房常规应摄2个体位,即头足轴(CC)位和侧斜(MLO)位。

(3)乳腺X线影像应经过2位以上专业放射科医师独立阅片。

(4)乳腺X线筛查对40岁以上亚洲妇女准确性高。但乳腺X线对年轻致密乳腺组织穿透力差,故一般不建议对40岁以下、无明确乳腺癌高危因素或临床体检未发现异常的妇女进行乳腺X线检查。

(5)常规乳腺X线检查的射线剂量低,不会危害妇女健康,但正常女性无需短期内反复进行乳腺X线检查。

3.2 乳腺临床体检

(1)乳腺临床体检单独作为乳腺癌筛查的方法效果不佳,尚无证据显示该方法可以提高乳腺癌早期诊断率和降低死亡率。

(2)一般建议将体检作为乳腺筛查的联合检查措施,可能弥补乳腺X线筛查的遗漏。

3.3 乳腺自我检查

(1)乳腺自我检查不能提高乳腺癌早期诊断检出率和降低死亡率。

(2)由于可以提高妇女的防癌意识,故仍鼓励基层医务工作者向妇女传授每月1次乳腺自我检查的方法,绝经前妇女应建议选择月经来潮后7~10 d进行。

3.4 乳腺超声检查

可以作为乳腺X线筛查的联合检查措施或乳腺X线筛查结果为BI-RADS 0级者的补充检查措施。鉴于中国人乳腺癌发病高峰较靠前,绝经前患者比例高,乳腺相对致密,超声可作为乳腺筛查的辅助手段。

3.5 乳腺磁共振(MRI)检查

(1)MRI检查可作为乳腺X线检查、乳腺临床体检或乳腺超声检查发现的疑似病例的补充检查措施。

(2)对设备要求高,价格昂贵,检查费时,需静脉注射增强剂。

(3)可与乳腺X线联合用于某些乳腺癌高危人群的乳腺癌筛查。

3.6 其他检查

目前的证据不支持近红外线扫描、核素扫描、导管灌洗等检查作为乳腺癌筛查方法。

4 一般人群妇女乳腺癌筛查指南

4.1 20~39周岁

不推荐对非高危人群进行乳腺筛查。

4.2 40~49周岁

(1)适合机会性筛查。

(2)每年1次乳腺X线检查。

(3)推荐与临床体检联合。

(4)对致密型乳腺推荐与B超检查联合。

4.3 50~69周岁

(1)适合机会性筛查和人群普查。

(2)每1~2年1次乳腺X线检查。

(3)推荐与临床体检联合。

(4)对致密型乳腺推荐与B超检查联合。

4.4 70周岁或以上

(1)适合机会性筛查。

(2)每2年1次乳腺X线检查。

(3)推荐与临床体检联合。

(4)对致密型乳腺推荐与B超检查联合。

5 乳腺癌高危人群筛查意见

建议对乳腺癌高危人群提前进行筛查(40岁前),筛查间期推荐每半年1次,筛查手段除了应用一般人群常用的临床体检、B超、乳房X线检查之外,可以应用MRI等新的影像学手段。

6 乳腺癌高危人群的定义

(1)有明显的乳腺癌遗传倾向者(具体参见附录I)。

(2)既往有乳腺导管或小叶中重度不典型增生或小叶原位癌患者。

(3)既往有胸部放疗史的患者。

二 乳腺X线检查和报告规范(附录II)

1 乳腺X线检查技术规范

1.1 投照前准备工作

医技人员耐心向被检查者解释拍片过程以及拍片时夹板压迫乳房给被检查者带来的不适,使之放松,从而使受检者理解并予以配合。

1.2 常规投照体位

正确摆位是获得高质量乳腺X线片的基础。乳腺X线摄片的常规投照体位为双侧内外MLO位及CC位。1张好的MLO位片显示如下：乳房被推向前上，乳腺实质充分展开，胸大肌可见，较松弛，下缘达乳头水平，乳头在切线位，部分腹壁包括在片中，但与下部乳腺分开，绝大部分乳腺实质显示在片中。1张好的CC位片显示如下：乳房在片子的中央，乳头切线位，小部分胸大肌可见，内侧乳腺组织充分显示，外侧乳腺组织可能不包括在片中。

1.3 补充投照体位和投照技术

对于MLO位及CC位显示不良或未包全的乳腺实质，可以根据病灶位置的不同选择以下体位予以补充：外内侧(LM)位、内外侧(ML)位、内侧头足轴(MCC)位、外侧头足轴(LCC)位、尾叶(CLEO)位及乳沟位。为了进一步评价在以上常规摄影中显示出的异常改变，可进行一些特殊摄影技术。其可在任何投照位上进行，包括局部加压摄影、放大摄影或局部加压放大摄影。目的是使病灶得以更好地显示而明确病变性质。

2 诊断报告规范

参照美国放射学会的乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS), 描述乳腺内结构、肿块和钙化等异常表现的X线征象。

2.1 肿块

在两个相互垂直(或近似垂直)的投照位置上均能见到的有一定轮廓的占位性病变, 仅在1个投照位置上见到的可疑肿块影称“致密影”, 无明显边缘的称“不对称”改变。X线所见肿块并不一定与临床所触诊的肿块完全一致。X线图像上所发现的肿块, 临床不一定能够触及(因病灶太小、质软或腺体重叠形成伪影); 临床所触及的肿块, X线图像上亦可能因为患者乳腺实质丰富而未能显示。部分患者肿块周边伴有浸润和水肿, 触诊常比X线图像所显示的肿块范围要大。肿块的描述包括边缘、形态和密度3个方面, 其中肿块的边缘征象对判断肿块的性质最

为重要。

2.1.1 肿块边缘描述

(1)清晰: 超过75%的肿块边界与周围正常组织分界清晰、锐利。

(2)模糊: 超过75%的肿块边界被邻近的正常组织遮盖而无法对其作进一步判断。

(3)小分叶: 肿块边缘呈小波浪状改变。

(4)浸润: 边界不规则。

(5)星芒状: 从肿块边缘发出放射状线影。

2.1.2 肿块形态描述

肿块形态描述包括圆形、卵圆形、分叶形和不规则形。

2.1.3 肿块密度的描述

以肿块与其周围相同体积的乳腺组织相比分为高、等、低(不含脂肪)和含脂肪密度4种。大多数乳腺癌呈高密度或等密度, 极少数可呈低密度。

2.2 钙化

对钙化的描述从形态和分布两方面进行。

2.2.1 形态

形态分为典型良性钙化、可疑钙化、高度恶性可能的钙化。良性钙化可不描述, 但当这些钙化可能会引起临床医生误解时, 这些良性钙化需要描述。

(1)典型良性钙化有以下多种表现: ①皮肤钙化(粗大、典型者呈中心透亮改变); ②血管钙化(管状或轨道状); ③粗糙或爆米花样钙化(纤维腺瘤蜕变的特征表现); ④粗棒状钙化(连续呈棒杆状, 偶可呈分支状, 直径通常 $>1\text{ mm}$, 沿导管分布, 聚向乳头, 常为双侧乳腺分布, 多见于分泌性病变); ⑤散在圆形和点状钙化; ⑥环形或蛋壳样钙化(壁厚 $<1\text{ mm}$, 见于脂肪坏死或囊肿); ⑦中空状钙化(壁厚 $>1\text{ mm}$, 壁的厚度大于环形或蛋壳样钙化, 常见于脂肪坏死、导管内钙化的残骸, 偶可见于纤维腺瘤); ⑧钙乳样钙化(为囊肿内钙化, 在CC位表现不明显, 为绒毛状或不定形状, 在90度侧位上边界明确, 根据囊肿形态的不同而表现为半月形、新月形、曲线形或线形, 形态随体位而发生变化是这类钙化的特点); ⑨缝线钙化(由于钙质沉积在缝线

材料上所致,尤其在放疗后常见,典型者为线形或管形,绳结样改变常可见到);⑩营养不良性钙化(常出现于放疗后或外伤后的乳腺,钙化形态不规则,大多 $>0.5\text{ mm}$,呈中空状改变)。

(2)可疑钙化通常表现为不定形、粗糙不均质。前者小而模糊无典型特征,需结合分布方式综合考虑,弥漫分布多为良性表现,段样、线样及成簇分布时需提示临床进一步活检。后者钙化多 $>0.5\text{ mm}$,形态不规则可能为恶性表现,也可能出现在纤维腺瘤、外伤后及纤维化的乳腺内,也需结合分布方式综合考虑。

(3)高度恶性可能钙化的表现为多形性不均质钙化(颗粒点状)、线样分支状(铸形)钙化两种形式。颗粒点状钙化较不定形钙化更可疑,大小形态不一,直径 $<0.5\text{ mm}$ 。线样或线样分支钙化表现为细而不规则线样,直径 $<0.5\text{ mm}$,常不连续,提示钙化是由于被乳腺癌侵犯在导管腔内形成。

2.2.2 钙化分布

(1)弥漫或散在分布:钙化随意分散在整个乳腺。双侧性弥漫分布的点样钙化多为良性改变。

(2)区域状分布:指较大范围内($>2\text{ cm}^3$)分布的钙化,但又不能用以下特指的分布类型来描述,常超过1个象限的范围,这种钙化分布的性质需结合钙化形态综合考虑。

(3)成簇分布:指至少有5枚钙化占据在1个较小的空间内($<1\text{ cm}^3$),良、恶性病变都可以有这样的表现。

(4)线样分布:钙化排列成线形,可见分支点,提示源于1个导管,多为恶性改变。

(5)段样分布:常提示病变来源于1个导管及其分支,也可能发生在1叶或1个段叶上的多灶性癌。尽管良性分泌性病变也会有段样钙化,但如果钙化的形态不是特征性良性时,首先考虑其为恶性钙化。

2.3 结构扭曲

结构扭曲是指正常结构被扭曲但无明确的肿块可见,包括从一点发出的放射状影和局灶性收缩,或者在实质的边缘扭曲。结构扭曲也

可以是一种伴随征象,可为肿块、不对称致密或钙化的伴随征象。如果没有局部的手术和外伤史,结构扭曲可能是恶性或放射状疤痕的征象,应提请临床考虑活检。

2.4 特殊征象

2.4.1 非对称性管状结构/单个扩张的导管

管状或分支样结构可能代表扩张或增粗的导管。如果不同时伴有其他可疑的临床或影像征象,其意义不大。

2.4.2 乳腺内淋巴结

乳腺内淋巴结典型表现为肾形,肉眼可见淋巴结门脂肪所致的透亮切迹,常 $<1\text{ cm}$ 。当淋巴结较大,但其大部分为脂肪替代时,仍为良性改变。可以是多个,也可能是1个淋巴结由于明显的脂肪替代看上去像多个圆形结节影。对于乳腺外上部的特征性改变可以做出正确诊断。偶尔也可出现在其他区域。

2.4.3 球形不对称

与对侧乳腺组织比较方能做出球形不对称判断,范围较大至少达1个象限。包括1个较大的乳腺组织,密度较正常乳腺组织为高或有较明显的导管可见,无局灶性肿块形成,无结构扭曲,无伴随钙化。常代表了正常变异,或为替代性激素治疗的结果。但当与临床触及的不对称相吻合时,则可能有意义。

2.4.4 局灶性不对称

不能用其他形状精确描述的致密改变。2个投照位置均显示,但缺少真性肿块特有的边缘改变,较球形不对称范围小。它可能代表的是1个正常的腺体岛,尤其当其中含有脂肪时。但由于其缺乏特征性的良性征象,往往需要对其作进一步检查,由此可能会显示1个真性肿块或明显的结构扭曲改变。

2.5 合并征象

合并征象包括皮肤凹陷、乳头凹陷、皮肤增厚、小梁增粗、皮肤病变投照在乳腺组织、腋窝淋巴结肿大等。

3 病灶的定位

1个明确的病灶必须是三维立体的存在于乳腺内,这需要病灶在2个投照位上均被看到而得

以证实,尤其在2个相互垂直的投照位均显示时则更精确。需要明确3点。①哪一侧:左侧或右侧。②部位:共7个区域。患者面对检查者,根据钟面或象限定位或者两者结合定位。象限定位包括外上象限、外下象限、内上象限和内下象限4个区域。另外还有3个区域不要求钟面定位,即乳晕下区、中央区和尾叶区。③深度:前1/3、中1/3、后1/3。乳晕下、中央区和尾叶区不要求深度定位。

4 乳腺X线报告的组成

应包括病史,与既往检查片对比,投照体位,乳腺分型,任何相关的影像发现,最后是评估类别和建议。报告措辞应当简洁,使用术语词典里的标准词汇。应清楚描述任何一个有意义的发现,如有前片,则描写有无变化,最有意义的是新发现的病灶。

4.1 乳腺分型

乳腺分型是X线透过乳腺组织衰减后,对整个乳腺构成的简明描述,有助于判断X线诊断的可靠程度,即病灶隐藏在正常乳腺组织中的可能性。对X线致密型乳腺,X线片对小病灶的检出能力随着乳腺腺体致密的程度上升而下降,临床医生应清楚地认识到这一点。可分为4种:

①脂肪型。乳腺组织几乎完全被脂肪组织所替代,纤维腺体少于25%。②少量腺体型。有散在的纤维腺体影,占25%~50%。③多量腺体型。乳腺组织分布不均匀,呈密度不均匀改变,纤维腺体占50%~75%。这一类型会降低病灶检出的敏感性。④致密型。乳腺组织非常致密,纤维腺体多于75%,可能会掩盖其中的病灶。

4.2 评估分类

应给每个病变作完整的分类和评估,常用的是BI-RADS分类法。

4.2.1 评估是不完全的

BI-RADS 0:需要召回(recall)补充其他影像检查,进一步评估或与前片比较。常在普查情况下应用,在完全的影像学检查后则很少用。推荐的其他影像检查方法包括局部加压摄影、放大摄影、特殊投照体位、超声等。在我国,一些妇女乳腺脂肪较少,实质丰富,乳腺组织

缺乏自然对比,也需要采用其他影像学方法(如超声、MRI)进一步检查,也可将其归为0类。

4.2.2 评估是完全的——最后分类

(1)BI-RADS 1:阴性,无异常发现。乳腺是对称的,无肿块、结构扭曲和可疑钙化可见。

(2)BI-RADS 2:良性改变,肯定的乳腺良性肿块(如纤维腺瘤、脂肪瘤、单纯囊肿、积乳囊肿、积油囊肿及混合密度的错构瘤)、肯定的良性钙化(如环状钙化、边界清晰的短条状钙化、粗的斑点状钙化、稀疏的大小较单一的圆点状钙化、多发的分泌性钙化等)均属此类。乳房内淋巴结、血管钙化、植入体以及符合手术部位的结构扭曲等亦归为此类。总的来说并无恶性的X线征象。

(3)BI-RADS 3:可能是良性改变,建议短期随访。有很高的良性可能性,放射科医生期望此病变在短期(<1年,一般为6个月)随访中稳定或缩小来证实他的判断。这一类的恶性率一般<2%。无钙化边界清晰的肿块、局灶性不对称、簇状圆形和(或)点状钙化被认为良性可能大。对3类的常规处理为首先X线片短期随访(一般为6个月),6个月后再常规随访12个月至2年以上,经过连续2~3年的稳定可将原先的3类判读(可能良性)定为2类判读(良性)。

(4)BI-RADS 4:可疑异常,要考虑活检。这一类包括了一大类需临床干预的病变,此类病变无特征性的乳腺癌形态学改变,但有恶性的可能性。其恶性的可能性为2%~50%,一般为30%。可再继续分成4A、4B、4C,临床医生和患者可根据其不同的恶性可能性对病变的处理做出最后决定。①4A:包括一组需活检但恶性可能性较低的病变。对活检或细胞学检查为良性的结果比较可以信赖,可以常规随访或半年后随访。此类病变包括一些可扪及的、部分边缘清楚的实体性肿块,如超声提示的纤维腺瘤、可扪及的复杂囊肿或可疑脓肿。②4B:有恶性可能性。对这组病变穿刺活检结果和放射诊断结果的相关性接近一致,放射科医生和病理科医生达成共识很重要。部分边界清楚、部分边界模糊的肿块可能是纤维腺瘤或脂肪坏死

是可以接受的,但乳头状瘤则需要进一步对病灶完整切除后活检。③4C:更进一步怀疑为恶性,但还未达到5类那样典型的一组病变。此类中包括边界不清、形态不规则的实体性肿块或新出现的微细的多形性成簇钙化。此类病理结果往往是恶性的。

这些更细分类提请临床医生对诊断为BI-RADS 4但活检为良性的病例进行随访复查的必要性,同时要求病理科医生对放射科诊断为4C而活检为良性病变应做进一步的分析。

(5)BI-RADS 5:高度怀疑恶性(几乎肯定的恶性),临床应采取适当措施。

这一类病变有高度的恶性可能性($\geq 95\%$)。常为形态不规则星芒状边缘的高密度肿块、段样和线样分布的细小线样和分支状钙化、不规则星芒状肿块伴多形性钙化。

(6)BI-RADS 6:已活检证实为恶性,应采取积极的治疗措施。用来描述活检已证实为恶性但还未进行治疗的影像评估。主要是评价先前活检后的影像改变,或监测手术前新辅助化疗的影像改变。根据BI-RADS的描述,BI-RADS 6不适合用来对恶性病灶切除(肿块切除术)后的随访。手术后可能没有肿瘤残留的征象,其最终的评估应该是BI-RADS 3(可能良性)或2(良性);如残留有恶性可疑的钙化,其最终的评估应该是BI-RADS 4(可疑恶性)或5(高度提示恶性),可建议活检或手术干预。

注:

本规范的制定,参考了美国放射学会的乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)第4版的内容。

三 乳腺超声检查和报告规范(附录 III)

1 超声检查的仪器

常规的检查采用彩色多普勒超声仪的实时线阵高频探头,探头频率为7.5~10 MHz,有条件可用到10~15 MHz,但对于乳腺组织过厚或有假体时,可适当降低探头频率,以保证检查深度的需求。

2 超声检查的方法

检查前一般无需特殊准备,有乳头溢液者

最好不要将液体挤出。根据需要患者取仰卧或侧卧位,如果患者自觉特殊体位有肿块的感觉,可以让患者采用特殊体位进行超声检查,如直立或者坐位等。检查时患侧手臂尽量上抬外展,充分暴露乳房及腋下,探头直接放在乳房表面,对乳头、乳晕及乳房外上、外下、内上、内下4个象限进行全面扫查,次序可由操作者自行确定,尤以乳头为中心行放射性扫查为佳。注意检查范围全面,不要漏检,同时应检查腋下淋巴结情况。

3 超声检查的程序

3.1 基本要求

检查时应先对乳腺及周围组织进行全面的常规二维超声检查,然后对发现病灶的区域进行重点的二维超声检查,检查的内容包括:病灶的位置、大小或范围的测定,边界、边缘、形状、内部及后方回声、钙化及周围组织包括皮肤,胸肌及韧带等结构的变化等。病灶的大小或范围的测量应该选取其具最长径线的切面进行两条互相垂直的最长径线即第一及第二径线的测量,然后在与此切面垂直的具有最长径线切面上进行第三个径线的测量。测量时,病灶边界清晰时按照边界测量,肿块边界模糊时,应该根据肿块的最大边缘部分或周边的声晕测量。在二维声像图的基础上应辅助彩色及能量多普勒超声检查,观察彩色血流的走向及分布并在多普勒频谱上测量各种血流参数。仪器条件允许的话可采用三维重建成像、弹性成像、造影增强对比成像等技术辅助诊断,并测量相应的参数。

3.2 图像的存储

图像的存储内容应该包括:患者的姓名、年龄、性别和诊疗记录号码(门诊号或住院号,超声登记号),设备名称和检查条件标识。体位标记包括:乳腺的方位(左或右),病灶的位置,包括距乳头中央的距离、钟面形式的标记、显示病灶时的探头切面标识。病灶图像存储至少应记录2个以上有特征的不同方向切面,应尽量完整存储记录病灶各种超声特点的声像图,如:钙化、血流、能量图、多普勒频谱、弹性

成像、三维重建及造影增强对比成像等，必要时可存储动态图像。对于超声检查没有异常的乳腺，可以仅存储各象限的放射状切面的声像图以表明对患者做过全面的超声检查。

3.3 报告书写

以上各项检查结果及所测参数均应在超声报告中加以详细描述，最后综合各种检查结果得出超声的诊断结论，包括：乳腺正常或异常的判断，如有异常的局灶性病变应明确病灶的物理性质，对应的诊断分级(参照美国放射学会的BI-RADS)，相应的处理建议(在分级中默认)，并尽可能做出合理的病理性质诊断。

4 超声诊断报告的规范

为了使超声报告既个体化又标准化，首先对超声报告中的描述性语言进行统一定义。

4.1 乳腺超声的回声模式

个体乳腺的超声在声像图的表现上存在差异，因此，通常将自身皮下脂肪组织回声定义为等回声，没有回声定义为无回声，有回声的与脂肪组织回声对比，按照回声的强弱分别定义为弱回声、低回声、等回声、高回声及强回声。

4.2 正常的乳腺组织声像图表现

正常乳腺的声像图由浅入深依次为①皮肤：呈带状强回声，厚2~3 mm，边缘光滑整齐。②浅筋膜和皮下脂肪：浅筋膜呈线状高回声，脂肪组织呈低回声，由条索状高回声分隔，边界欠清。③乳腺腺体：因人而异，厚薄不一，老年人可萎缩仅3 mm，腺体呈中强回声带夹杂有低回声，排列较整齐。腺体与皮肤间有三角形的中强回声韧带，称为库柏(Copper)韧带，其后方回声可衰减。④深筋膜：筋膜呈线状高回声，光滑整齐，筋膜间脂肪呈低回声。⑤胸肌及肋骨：胸肌为梭形的均质低回声区，肋骨为弧形强回声，其后方衰减为声影。整体的乳腺超声表现有均匀和不均匀2种，均匀的乳腺在声像图上表现为连续一致的脂肪、韧带、纤维及腺体组织回声，从乳头、乳晕至周边组织腺体逐渐变薄。不均匀的乳腺可以表现为局部性或者弥漫性，声像图表现为腺体不规律的

增厚、回声的增强或者减弱等。

4.3 异常的乳腺组织声像图表现

乳腺的异常应从不同的切面上全面观察以排除正常的组织及结构，如脂肪组织和肋骨等，局灶性的病变声像图表现需按照以下征象描述。

4.3.1 形状

声像图上病灶的外形，分为规则和不规则。①规则：包括圆形、椭圆形或分叶状等有规律可循的外形。②不规则：所有没有规律可循的外形。

4.3.2 饱满度

病灶最长轴和与之垂直的最长短轴的比例关系。①饱满：所谓病灶外形饱满或长短轴比例 $<2:1$ ，甚至接近于1。②不饱满：所谓病灶外形不饱满或长短轴比例 $>2:1$ 。

4.3.3 边界

病灶与周围组织交界的部分在声像图上的表现。①清晰：病灶与周围组织间有明确的界限，包括包膜、声晕，定义为边界清晰。②不清晰：病灶与周围组织间没有明确的界限定义为不清晰。同一病灶可部分边界清晰，部分边界不清晰。

4.3.4 边缘

病灶明确的边缘部分在声像图上的表现。

(1)光整：病灶的边缘光滑整齐，可以有2~3个大的光滑波折。

(2)不光整：病灶的边缘不光滑不整齐，分为3种模式。①小叶：病灶的边缘有较多短小的环形波纹，呈扇贝状。②成角：病灶的边缘部分有尖锐的转角，通常形成锐角，类似蟹足，故亦可称蟹足状。③毛刺：病灶的边缘有锐利的放射状线条样表现。

同一病灶的边缘可并存上述多种表现。

4.3.5 回声模式

病灶的内部回声，按照前述乳腺超声回声模式定义，内部回声可以是单一的，也可以是多种回声复合的，其分布的表现可以分为2种。

(1)均匀：病灶内部回声为分布均匀的单一回声，分为无回声、弱回声、低回声、中等回

声、高回声及强回声。

(2)不均匀：病灶内部回声为分布不均匀单一回声或几种混合的回声。

4.3.6 后方回声

病灶后方回声是对比周围同等深度的正常组织出现的声像图特征，其代表了病灶在声学传导方面的特性。

(1)增强：病灶后方回声高于周围同等深度的正常组织，表现为病灶后方回声增强。

(2)不变：病灶后方回声与周围同等深度的正常组织相同，表现为病灶后方回声无增强或无衰减。

(3)衰减：病灶后方的回声弱于周围同等深度的正常组织，表现为病灶后方为低回声或无回声，后者即声影。

(4)混合：部分病灶后方回声有不止一种的表现，说明肿块内部成分的不均匀性。

4.3.7 周围组织

部分病灶对周围组织的影响在声像图上的表现。

(1)皮肤及皮下脂肪组织层水肿增厚：局部或者弥漫的皮肤及皮下脂肪组织的增厚，回声增强，皮下脂肪组织层内可见条带状的扩张淋巴管回声。

(2)皮肤凹陷、高低不平：皮肤表面高低不平，出现局限性的或多处皮肤表面凹陷。

(3)病灶周围组织水肿：病灶周围组织增厚，回声增强。

(4)结构扭曲：病灶引起周围正常解剖层次的结构扭曲或连续性中断，包括病灶处皮肤、浅筋膜层、腺体层、深筋膜层及胸肌层的改变。

(5)Cooper韧带改变：韧带牵拉或者增厚。

(6)导管：腺体内导管内径的异常扩张或导管走向的扭曲。

4.3.8 钙化

乳腺腺体或病灶内显示的强回声明称为钙化，一般认为 >0.5 mm的钙化属于粗大钙化，大钙化可能会伴有声影， <0.5 mm的钙化属于小钙化。乳腺组织中的孤立或散在的钙化因为腺体

内纤维结缔组织的关系有时难以鉴别。钙化的形态可呈泥沙状、颗粒状、短段状或弧形等，钙化的分布可为单一、成堆、成簇、散在或弥漫等。

4.3.9 血管评估

(1)病变区域没有明显的血流信号。

(2)病变区域与周围腺体内血流信号相似。

(3)病变区域有明显增加的血流信号。

4.4 彩色超声检查

彩色超声用于检测腺体组织及病灶内血管的检查。病灶的血管分布是一项特征性的分析指标，通常对对比侧的相同区域或者同侧乳房的正常区域。彩色及能量多普勒超声检查会受到各种因素的影响：如血流速度较低、彩色多普勒的灵敏度设定等，探头施压可以使小血管特别是静脉闭塞，因此检查时应避免用力，囊肿内无血流(加压会出现血流伪像)。良性病灶内血流一般较少，恶性病灶内部及周边的血流可以明显增多，且走向杂乱无序，部分病灶有由周边穿入的特征性血流。除对血流形态学的观察，还应对血流的各项多普勒参数进行测定，诊断意义除阻力指数(RI)外其他的参数多存在争议，一般恶性病变的 $RI>0.70$ 。

4.5 其他相关技术

可以根据检查的需要进行相关技术选择。

4.5.1 三维成像

乳腺病灶的三维超声最大的作用不是对病灶的三维重建，而是对病灶冠状面的观察，此切面二维超声无法观测得到。恶性病灶在冠状面上的最大发现是类似于二维图像上病灶边缘出现“结构断裂”现象，表现类似于星星或者太阳及周边的光芒，国内外不同学者称为汇聚征或者太阳征。

4.5.2 弹性成像

弹性成像是针对不同组织的弹性差别进行的，一般认为恶性肿瘤中的组织大部分具较高的硬度。由于目前各厂家仪器的不同设定，弹性成像未能形成统一的诊断标准。

4.5.3 造影增强对比成像

造影增强对比成像在乳腺中的应用受到探

头频率、造影剂谐振及病灶血管生长等因素的影响,目前没有很成熟的标准。

5 乳腺超声评估分类

超声对病灶特征描述的专业术语要有统一的规范标准。超声描述的专业术语需要体现对病灶良恶性的判断和分类的影响,且对多个特征指标进行综合分析优于单个指标的判断。随着超声技术的发展,相应的专业术语内涵也将会有所改变。本指南分级标准参照美国放射学会的BI-RADS分级,并结合我国的实际情况制定了以下分级标准。

(1)评估是不完全的。

0级:需要其他影像学检查(如乳腺X线检查或MRI等)进一步评估。

在多数情况下,超声检查可对乳腺进行全面评估。当超声作为初次检查时,下列情况则需要进一步做其他检查:一种情况是超声检查乳腺内有明显的病灶而其超声特征又不足以做出评价,此时必需借助乳腺X线检查或MRI;另一种情况是临床有阳性体征,如触及肿块、浆液性溢液或乳头溢血、乳腺癌术后以及放疗后疤痕需要明确是否复发等,超声检查无异常发现,也必须借助乳腺X线检查或MRI对乳腺进行评估。

(2)评估是完全的——最后分级。

1级:阴性。

临床上无阳性体征,超声影像未见异常,如:无肿块、无结构扭曲、无皮肤增厚及无微钙化等。为使阴性结论更可信,超声检查部位尽量与乳腺X线检查联合检查所关注的乳腺组织区域对应。

2级:良性病灶。

基本上可以排除恶性病变。根据年龄及临床表现可6~12个月随诊。如单纯囊肿、乳腺假体、脂肪瘤、乳腺内淋巴结(也可以归类1级)、多次复查图像无变化的良性病灶术后改变、有记录的经过多次检查影像变化不大的结节可能为纤维腺瘤等。

3级:可能良性病灶。

建议短期内复查(3~6个月间)及其他进一步

检查。

根据乳腺X线检查积累的临床经验,超声发现明确的典型良性超声特征(实性椭圆形、边界清、不饱满的肿块)病灶,很大可能是乳腺纤维腺瘤,它的恶性危险性应该 $<2\%$,如同时得到临床、乳腺X线检查或MRI的印证更佳。多中心研究数据证实,除了基于超声检查发现的活检,超声检查短期随访也是安全的,短期随访是一种现在的处理策略。新发现的纤维腺瘤、囊性腺病、瘤样增生结节(属不确定类)、未扪及的多发复杂囊肿或簇状囊肿、病理明确的乳腺炎症、恶性病变的术后早期随访都可归于该级。

4级:可疑的恶性病灶。

对可疑的恶性病灶建议活检。此级病灶的恶性可能性 $3\%~94\%$ 。评估4级即建议组织病理学检查:细针抽吸细胞学检查、空芯针穿刺活检、手术活检提供细胞学或组织病理学诊断。超声声像图上表现不完全符合良性病变或有恶性特征均归于该级。目前可将其划分为4A、4B及4C。4A级更倾向于良性可能,不能肯定的纤维腺瘤、有乳头溢液或溢血的导管内病灶、不能明确的乳腺炎症都可归于该级,此级恶性符合率为 $3\%~30\%$;4B级倾向于恶性,此级恶性符合率为 $31\%~60\%$;4C级提示恶性可能性较高,此级恶性符合率为 $61\%~94\%$ 。

5级:高度可能恶性,应积极采取适当的诊断及处理。

超声声像图恶性特征明显的病灶归于此级,其恶性可能性 $>95\%$,应开始进行积极的治疗,经皮活检(通常是影像引导下的空芯针穿刺活检)或手术治疗。

6级:已经活检证实为恶性。此级用于在活检已证实为恶性,但还未进行治疗的影像评上。主要是评价先前活检后的影像改变,或监测手术前后和新辅助化疗前后的影像改变。

6 乳腺超声报告的组成

报告用词应当具体而简洁,使用不加修饰的术语;各项术语的定义、阐释性用语不需出现在报告中;报告内容应当尽量详细,包含全

部标准的描述；数据测量应该遵守前述规范，包括下列内容。

6.1 患者信息的记录

患者信息的记录包括姓名，年龄，医疗号码等。

6.2 双侧乳腺组织正常或异常声像图描述

异常的声像图包括：小叶增生，退化不全，妊娠哺乳期改变等。

6.3 有意义的异常及病灶的声像图描述

6.3.1 记录病灶一般信息

记录病灶所在侧、位置(需要一致的和可以重复的系统定位，诸如钟表定位、距乳头的皮肤距离)、大小(至少两个径线，大者最好3个径线)，同性质的病灶较多时可选取较大及有特征的病灶测量，没有必要测量所有病灶。

6.3.2 病灶声像图的描述

应按照BI-RADS内容标准逐一进行，包括病灶的外形、边界、边缘、内部及后方回声、周围组织、病灶及周围的钙化、血流以及各种特殊技术所见的各项特征，尽量用术语描述，并尽量注意保持与后面的病灶诊断和分级的一致性。

6.3.3 结论

结论部分包括乳腺正常或异常，发现病灶的物理性质，对应的诊断分级，相应的处理建议(在分级中默认)，如可能尽量做出适当的临床病理诊断。

6.3.4 病灶存储

病灶应当储存两个垂直切面以上的声像图，声像图上有完整的各种条件及位置标识。

7 报告范例

超声描述：左乳头上方(2点，距乳头10 mm处)腺体表面探及弱回声，大小为8 mm × 6 mm，边界清楚，边缘光整，形态规则，内部见散在强回声，后方声影不明显，彩色超声未见明显异常血流信号。

超声提示：双乳增生伴左乳实质占位(BI-RADS 3)，可能为良性病变，建议短期随防或复查。

四 乳腺MRI检查和报告规范(附录IV)

1 乳腺MRI检查适应证

1.1 乳腺癌的诊断

当乳腺X线摄影或超声影像检查不能确定病变性质时，可以考虑采用MRI进一步检查。

1.2 乳腺癌的分期

由于MRI对浸润性乳腺癌的高敏感性，有助于发现其他影像学检查所不能发现的多灶病变和多中心病变，有助于显示和评价癌肿对胸肌筋膜、胸大肌、前锯肌以及肋间肌的浸润等。在制定外科手术计划之前，考虑保乳治疗时可进行乳腺增强MRI检查。

1.3 新辅助化疗疗效的评估

对于确诊乳腺癌进行新辅助化疗的患者，在化疗前、化疗中及化疗结束时MRI检查有助于对病变化疗反应性的评估，对化疗后残余病变的范围的判断。

1.4 腋窝淋巴结转移，原发灶不明者

对于腋窝转移性淋巴结，而临床检查、X线摄影及超声都未能明确原发灶时，MRI有助于发现乳房内隐匿的癌灶，确定位置和范围，以便进一步治疗，MRI阴性检查结果可以帮助排除乳房内原发灶，避免不必要的全乳切除。

1.5 保乳术后复发的监测

对于乳癌保乳手术(包括组织成型术)后，临床检查、乳腺X线摄影或超声检查不能确定是否有复发的患者，MRI有助于鉴别肿瘤复发和术后瘢痕。

1.6 乳房成型术后随访

对于乳房假体植入术后乳腺X线摄影评估困难者，MRI有助于乳癌的诊断和植入假体完整性的评价。

1.7 高危人群筛查

最近的临床试验表明，MRI在易发生乳腺癌的高危人群中能发现临床、乳腺X线摄影、超声检查阴性的乳腺癌。

1.8 MRI引导下的穿刺活检

MRI引导下的穿刺活检适用于仅在MRI上发

现的病灶,并对此靶病灶行超声和X线片的再次确认,如仍不能发现异常,则需在MRI引导下对病灶行定位或活检。

2 乳腺MRI检查的禁忌证

- (1)妊娠期妇女。
- (2)体内装置有起搏器、外科金属夹子等铁磁性物质以及其他不得接近强磁场者。
- (3)患有幽闭恐惧症者。
- (4)具有对任何钆螯合物过敏史的患者。

3 乳腺MRI检查技术规范

3.1 检查前准备

3.1.1 临床病史

了解患者发病情况、症状和体征、家族史、高危因素、乳腺良性病变史及手术史,询问患者有无前片及其他相关检查(包括乳腺X线摄影,B超)。

3.1.2 检查前做好乳腺MRI检查注意事项的解释和安抚患者的工作

最佳检查时间:由于正常乳腺组织增强在月经周期的分泌期最为显著,因而推荐MRI检查尽量安排在月经周期的7~14 d进行。

3.2 MRI检查

3.2.1 设备要求

推荐采用高场1.5T及以上的扫描机进行乳腺MRI检查,以获得较好的信噪比和脂肪抑制效果。采用专用的乳腺线圈,设备条件许可的情况下,推荐采用相控阵线圈及并行采集技术,有利于双乳同时成像获得较好的时间和空间分辨率。同时推荐采用开放式线圈,利于在侧方进行MRI引导的介入操作。

3.2.2 扫描体位

扫描选择俯卧位,双侧乳房自然悬垂于乳腺线圈中央。

3.2.3 成像序列

一般包括横断位、矢状位、冠状位定位扫描,T1WI序列、T2WI(加抑脂序列)、增强扫描序列[包括横断位扫描(至少连续扫描3次)和矢状位的扫描]。成像参数:扫描层厚应 ≤ 3 mm,层面内的分辨率应 < 1.5 mm,单次扫描时间不应当超过2 min。增强扫描要求Gd-

DTPA应当团注,标准剂量为 $0.1 \sim 0.2$ mmol/kg,于10 s内快速团注,继而快速推注10 mL 0.9%氯化钠注射液冲洗。

3.2.4 绘制时间-信号强度增强曲线

注射造影剂分别于注药前、注药后进行连续6~9次采集。将采集图像传送至工作站对病灶进行分析,将病灶最可疑的区域选为感兴趣区(ROI)(应避开肉眼可见的出血、液化、坏死及囊变区),并在对侧正常乳腺组织内选取相同大小的ROI作为对照,绘制病灶的时间-信号强度增强曲线。时间-信号强度增强曲线分为3种类型:①“流入型曲线”指注射对比剂后病灶早期缓慢强化,延迟期亦随着时间的延长而继续增强。②“平台型曲线”是指注射对比剂后病灶早期缓慢强化,2~3 min后信号强度达到最高值,随着时间的延长曲线不再上升,而是一直保持该水平。③“廓清型曲线”指注射对比剂后病灶早期明显强化,在2~3 min达到增强最高峰后信号强度迅速下降。

4 诊断报告规范

参照BI-RADS标准,描述病灶形态特征和动态增强曲线特征。对强化病灶性质的分析以形态分析为首要的判断依据,对于形态特征判断困难者,需要结合时间-信号强度增强曲线进行判断。形态特征包括增强前T1WI和T2WI上的信号表现以及增强后的表现。所有图像征象的描述和分析更多依赖对增强图像的分析,根据增强后形态不同将病灶定义为点、肿块和非肿块样强化3类。

4.1 点状病灶

一般来说点状强化病灶 < 5 mm,不具有明显的占位效应,难以对其形状及边缘加以描述。可以多发,但不聚集成簇。点状病灶往往是由腺体局限性增生所引起,也可以是乳头状瘤、纤维腺瘤、乳内淋巴结,也可能是微浸润癌、DCIS等恶性病变。形态可疑者建议活检,否则予以随访。

4.2 肿块

具有三维空间的占位性病变,伴或不伴周围正常组织移位或浸润。从形态(圆形、卵圆

形、分叶状和不规则)、边缘(光整、不规则和星芒状)、内部强化情况(均匀、不均匀、边缘或环形强化、分隔、中央强化)3方面来描述。

4.3 非肿块样强化

当乳腺内出现既非点状亦非肿块的强化时,即为非肿块样强化,一般无占位效应。对其分类主要依据其形态特征(线状、导管状、局灶性、段样、区域性、弥散性),内部强化特征(均匀、不均匀、点簇状、网状/树突状、卵石样和簇状小环形强化等)以及病灶是否双侧对称,双侧是否对称对定性诊断有一定的价值。

4.3.1 形态特征

(1)导管样强化:为指向乳头的线样强化,可呈现出分支样改变,后者需要活检,常为恶性特征。

(2)线样强化:与导管样强化相似,但不指向乳头,三维图像显示此强化为层状而非条状。

(3)段样强化:呈三角形,三角形的尖指向乳头,符合导管系统走向。

(4)局灶性强化:指强化灶的范围小于单个乳房象限的25%,可有正常的乳腺或脂肪组织镶嵌期间,如为多个则在各强化灶之间有正常的乳腺组织将其分开。

(5)区域性强化:指较大范围内的强化,不符合单一的导管系统,可能在多导管系统内,且不能用其他征象来描述。多区域强化指2个及以上的区域强化,多发散在。

(6)弥漫性强化:整个乳腺内弥漫分布的散在强化。

4.3.2 内部强化特征

(1)均匀强化:均一性的强化。

(2)不均匀强化:非均一性的强化,信号强度多样化,但又不属于以下几种类型。

(3)点簇状强化:成簇分布的点状强化灶,大小较一致。

(4)卵石样强化:一般较点簇状要大,大小不均一为其特点,形态类似一串葡萄或珍珠。

(5)网状/树突状:呈网格样强化。

(6)簇状小环形强化:呈簇状分布的小环形

强化。

4.4 伴随征象

乳头收缩;平扫T1WI导管高信号;皮肤收缩、增厚或受侵;小梁增厚、水肿;淋巴结肿大;异常强化累及胸肌或胸壁,肋骨或肋间隙;出血;异常信号,囊肿等。伴随征象可与其他异常征象一同出现,亦可单独出现。发现伴随征象的意义在于:当与其他异常征象同时出现时,可提高乳腺癌的诊断;当确诊为乳腺癌时,某些伴随征象的出现将有助于术前分期以及手术方式的选择。

4.5 病灶定位

(1)病变位于哪一侧乳腺。

(2)定位:外上、外下、内上和内下4个象限,或者面向观察者的钟面定位,乳晕后方,中央区或腋尾。

(3)病变的深度:与乳头、皮肤或胸壁的距离。

5 乳腺MRI报告的组成

乳腺的MRI报告应包括病史、与既往检查片对比、扫描技术、乳房的腺体构成和背景强化、任何相关的影像发现,最后是评估类别和建议。报告措辞应当简洁,使用术语词典里的标准词汇。书写诊断报告应当结合乳腺X线检查和超声检查结果。MRI诊断报告应当注重与X线和超声检查结果相参照,特别是对MRI阳性发现与触诊、X线和超声检查的阳性发现在空间位置的对应关系是否一致性的评估,对非一致的病灶尤其需要强调,以引起临床医生的关注。注重背景强化对MRI检出敏感性的影响。与BI-RADS乳腺X线对腺体密度的描述相似,BI-RADS MRI对背景强化程度进行了分类,并建议在报告中描述,提示MRI检查的敏感性。与乳腺X线检查一样,BI-RADS MRI对病变的磁共振评价分为0~6级。

(1)评估不完全。

BI-RADS 0:需要进一步影像评估。

建议进一步影像学评估:例如使用合适的扫描技术再做一次MRI检查,结合乳腺X线和B超征象,或与乳腺既往病史相结合。

(2)评估是完全的。

BI-RADS 1: 阴性。建议常规随访。

BI-RADS 2: 良性病变。例如: 无强化的纤维腺瘤, 囊肿, 无强化的陈旧性疤痕, 乳腺假体, 含脂肪的病变如油性囊肿、脂肪瘤、积液囊肿以及错构瘤等, 无恶性征象。

BI-RADS 3: 可能是良性病变, 建议短期随访。良性可能性比较大, 但需要通过随访确认其稳定性。较可疑者可3个月后随访, 一般是半年。

BI-RADS 4: 可疑恶性, 要考虑活检。不具有乳腺癌的典型表现, 但不能排除乳腺癌的可能性, 需建议临床医生做穿刺活检。

BI-RADS 5: 高度怀疑恶性, 应进行临床干预。这一类病变有高度的恶性可能性。

BI-RADS 6: 已活检证实为恶性, MRI检查作进一步评估。

注:

本规范的制定, 参考了美国放射学会的乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)第4版的内容。

五 影像引导下的乳腺组织学活检指南

影像学引导下乳腺组织学活检指在乳腺X线、超声和MRI影像引导下进行乳腺组织病理学检查(简称活检), 特别适合未扪及乳腺病灶(如肿块、钙化灶、结构扭曲等)。具体包括影像引导下空芯针穿刺活检(CNB)、真空辅助活检(VAB)和钢丝定位手术活检等。

1 适应证

1.1 乳腺超声影像引导下乳腺活检

(1)乳腺超声发现未扪及的可疑乳腺占位性病变, BI-RADS \geq 4级; 部分3级病灶, 如果患者要求或临床其他考虑, 也可考虑活检。

(2)可扪及乳腺肿块, 且超声提示相应部位有乳腺内占位性病变, 需要行微创活检或微创切除以明确诊断的。

1.2 乳腺X线影像引导下乳腺活检

(1)乳腺未扪及肿块, 而乳腺X线检查发现可疑微小钙化病灶, BI-RADS \geq 4级。

(2)乳腺未扪及肿块, 而乳腺X线发现其他类

型的BI-RADS \geq 4级的病灶(如肿块、结构扭曲等), 并且超声下无法准确定位。

(3)部分3级病灶, 如果患者要求或临床其他考虑, 也可考虑活检。

(4)乳房体检扪及肿块, 而乳腺X线提示相应位置有占位性病变, 需要行微创活检或微创切除以明确诊断。

1.3 其他

对有条件的单位积极提倡在手术前进行影像引导下的微创活检(CNB或VAB), 如不具备条件可考虑直接行影像引导下钢丝定位手术活检。

2 对影像引导乳腺活检设备的需求

2.1 乳腺X线影像引导

乳腺X线立体定位床, 或配备定位活检装置的乳腺X线机。

2.2 乳腺超声影像引导

高频乳腺超声探头: 频率7~15 Hz。

2.3 用于手术活检的定位导丝

单钩或双钩钢质导丝(推荐规格20~22 G)。

2.4 微创活检设备

空芯针弹射式活检枪(推荐规格14 G), 真空辅助乳腺定向活检系统(推荐规格8~11 G)

3 影像引导下钢丝定位手术活检

3.1 禁忌证

禁忌证为有重度全身性疾病及严重出血性疾病者。

3.2 术前准备

(1)签署知情同意书。

(2)核对和确认影像资料, 建议临床医生用记号笔在乳腺X线片或者乳房上勾画出病灶大致的部位, 在保乳手术和保留皮肤全乳切除患者中, 可标记手术切口。

(3)检查影像定位设备, 确保精度和准度。

(4)术前血常规和凝血功能化验指标。

3.3 术中注意事项

(1)手术操作在影像引导下放置定位钢丝至病灶部位。

(2)摄片或录像记录影像定位下病灶和穿刺针的位置, 留档。

(3)组织活检穿刺针道和定位钢丝插入点尽量位于外科医生标记的手术切口内。

(4)术中切除以定位钢丝顶端为中心至少2 cm半径范围内的乳腺组织。标本离体时,亦可考虑使用金属标记物标记标本切缘的4个方向再进行摄片,以利于在X线片上评估钙化灶在标本上的确切位置并用以确定补充切除的方向。

(5)微小钙化灶的活检标本应当立即摄片,待手术者确认取到病灶后,并将标本摄片和标本一起送病理检查。

4 影像引导下的乳腺微创活检

4.1 禁忌证

禁忌证为有重度全身性疾病,有严重出血性疾病者。

4.2 术前准备

(1)签署知情同意书。

(2)核对和确认影像资料,乳腺X线和乳腺超声再次定位,并做相应标记。

(3)检查影像引导设备和微创活检设备(活检枪、真空辅助乳腺定向活检系统等),确保精度和准度。

(4)术前血化验指标:血常规和凝血功能。

4.3 术中注意事项

(1)选择切口,采用就近原则。

(2)摄片或录像记录影像定位下病灶和穿刺针的位置,留档。

(3)取材足量,保证病理诊断。

(4)活检结束后压迫手术部位5~15 min。

4.4 术后乳房和标本的处理

(1)术后应加压包扎至少24 h。若出现瘀血斑或血肿可延长包扎1~2 d,一般2周至1个月后瘀血斑或血肿可消退。

(2)微小钙化灶的活检标本应当立即行乳腺X线摄片以确认是否取到病灶。

(3)将含有钙化的标本条与不含钙化的标本条分装不同的容器内,用4%甲醛固定,送检。

六 乳腺癌术后病理诊断报告规范(附录V)

1 乳腺癌术后病理诊断报告的基本原则

(1)病理诊断报告应尽可能包括与患者治疗

和预后相关的所有内容,如肿瘤大小(大体或镜下必须有一个肿瘤大小或范围的测量值)、组织学类型、组织学分级、有无并存的导管原位癌及所占百分比、有无脉管侵犯、切缘和淋巴结情况等。还应包括ER、PR、HER-2以及Ki-67等免疫组化检测的情况。

(2)与患者治疗和预后相关的组织病理学类型应准确判断并规范报告,如黏液癌、小管癌、浸润性微乳头状癌等。

(3)导管原位癌的病理诊断报告应报告核级别(低、中或高级别)和有无坏死(粉刺或点状坏死)、微小钙化部位(仅导管原位癌内,仅正常/良性组织内或两者均有)以及手术切缘情况。应注意报告取了多少个组织块,是否发现微浸润等。

(4)保乳标本的取材和报告请参照保留乳房治疗临床指南部分。

(5)若报告癌旁良性病变,应注意按发生乳腺癌风险的不同,明确报告病变名称或类型。

2 病理诊断报告书的内容和规范

2.1 一般项目

(1)病理号(检索号)。

(2)患者姓名、出生年月(年龄)、性别、床位号、住院号。

(3)手术日期、病理取材日期。

2.2 手术标本情况

(1)左、右侧。

(2)手术或标本名称(例如:改良根治术、乳腺局部广切加腋窝淋巴结清扫术、新辅助化疗后改良根治术标本),对新辅助化疗后的患者,为确保病理取材准确,建议在新辅助化疗前,先对患者病灶部位的皮肤做纹身标记。

(3)标本肉眼所见(一定要描述肿瘤大小或范围)。

3 病理形态学诊断内容

3.1 原发灶

3.1.1 组织学类型

包括肿瘤主体的组织学类型和瘤周乳腺组织病变的组织学类型,建议采用2003版WHO乳腺和女性生殖器官肿瘤的病理学分类。

3.1.2 组织学分级

根据是否有腺管形成、细胞核的形态及核分裂像3项指标进行分级,建议采用改良的Scarff-Bloom-Richardson分级系统。

3.1.3 肿瘤大小

若镜下可测量肿瘤最大径时,单位使用毫米(mm)(如肿瘤可以用一个石蜡块全部包埋,镜下测量是最佳选择;如果肿瘤需要多个石蜡块才能包埋,标本的大体测量更为准确)。具体可参照第7版AJCC乳腺癌分期(2010)。

3.1.4 肿瘤累及范围及手术切缘

肿瘤累及范围及手术切缘包括乳头、乳晕、皮肤、四周和基底切缘、脉管。

3.2 淋巴结状态

3.2.1 区域淋巴结

应报告腋窝各群淋巴结及内乳淋巴结检出总数和转移数。

3.2.2 前哨淋巴结活检

应报告淋巴结内病灶大小,严格测量肿瘤大小,确定是否有孤立肿瘤细胞(ITC)、微转移、宏转移,需注意仅含有ITC的淋巴结不计入阳性淋巴结数目中,而应计为pN₀(i+)。

4 免疫组织化学检测内容

4.1 常规检测乳腺癌原发灶的激素受体

ER、PR检测结果建议参考ASCO/CAP指南(2010),建议免疫组化染色结果稳定的单位可报告强度和阳性百分比。因目前免疫组化强度和百分率计数差异性和主观性较大,建议也可只报阳性细胞百分比,且阳性百分比可取整到每10%为1个等级,<10%的可尽量细化。

4.2 常规采用免疫组化检测乳腺癌原发灶HER-2状态

检测结果使用0、+、++及+++。免疫组化HER-2(++)时应行HER-2/neu基因的ISH检测。结果判读及报告形式参考乳腺癌HER-2检测指南(2013版)。

推荐常规检测Ki-67,参照ER、PR报告结果,可不报强度。

病理科医师签名、报告日期。

七 浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南

1 浸润性乳腺癌保乳治疗的外科技术

1.1 开展保乳治疗的必要条件

(1)开展保乳治疗的医疗单位应该具备相关的技术和设备条件以及外科、病理科、影像诊断科、放疗科和内科的密切协作(上述各科也可以分布在不同的医疗单位)。

(2)患者在充分了解乳腺切除治疗与保乳治疗的特点和区别之后,本人具有明确的保乳意愿。

(3)患者客观上有条件接受保乳手术后的放疗以及相关的影像学随访,如乳腺X线、B超或MRI检查等(必须充分考虑患者的经济条件、居住地的就医条件及全身健康状况等)。

1.2 保乳治疗的适宜人群

主要针对具有保乳意愿且无保乳禁忌证的患者。

1.2.1 临床I期、II期的早期乳腺癌

肿瘤大小属于T₁和T₂分期,尤其适合肿瘤最大直径不超过3 cm,且乳房有适当体积,肿瘤与乳房体积比例适当,术后能够保持良好的乳房外形的早期乳腺癌患者。

1.2.2 III期患者(炎性乳腺癌除外)

经术前化疗或术前内分泌治疗充分降期后也可以慎重考虑。

1.3 保乳治疗的绝对禁忌证

(1)同侧乳房既往接受过乳腺或胸壁放疗者。

(2)病变广泛或确认为多中心病灶,且难以达到切缘阴性或理想外形。

(3)肿瘤经局部广泛切除后切缘阳性,再次切除后仍不能保证病理切缘阴性者。

(4)患者拒绝行保留乳房手术。

(5)炎性乳腺癌。

1.4 保乳治疗的相对禁忌证

(1)活动性结缔组织病,尤其硬皮病和系统性红斑狼疮或胶原血管疾病者,对放疗耐受性差。

- (2)肿瘤直径>5 cm者。
- (3)靠近或侵犯乳头(如乳头Paget's病)。
- (4)广泛或弥漫分布的可疑恶性微钙化灶。

1.5 保乳治疗前的谈话

(1)经大样本临床试验证实(超过1万名患者),早期乳腺癌患者接受保留乳房治疗和全乳切除治疗后生存率以及发生远处转移的概率相似。

(2)保留乳房治疗包括保留乳房手术和术后的全乳放疗,其中保留乳房手术包括肿瘤的局部广泛切除加腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检。保留乳房治疗还需要配合必要的全身治疗,例如化疗和(或)内分泌治疗。

(3)术后全身性辅助治疗基本上与乳房切除术相同,但按需配合全乳放疗,可能需要增加相关治疗的费用和时间。

(4)同样病期的乳腺癌,保留乳房治疗和乳房切除治疗后均有一定的局部复发率,前者5年局部复发率为2%~3%(含第二原发乳腺癌),后者约1%,≤35岁的患者有相对高的复发和再发乳腺癌的风险。保乳治疗患者一旦出现患侧乳房复发仍可接受补充全乳切除术,并仍可获得很好的疗效。

(5)保留乳房治疗可能会影响原乳房的外形,影响程度因肿块的大小和位置而异。

(6)虽然术前已选择保乳手术,但医生手术时有可能根据具体情况更改为全乳切除术(例如术中或术后病理报告切缘阳性,当再次扩大切除已经达不到美容效果的要求,或再次切除切缘仍为阳性时)。

(7)有乳腺癌家族史或乳腺癌遗传易感(如BRCA1、BRCA2或其他基因突变)者,有相对高的同侧乳腺复发或对侧发生乳腺癌风险。

1.6 保乳手术

1.6.1 术前准备

(1)乳房的影像学评估,双侧乳腺X线、乳房超声(有条件者可做双侧乳房MRI检查)检查。

(2)签署知情同意书。

(3)有条件者应争取术前空芯针活检确诊,有利于与患者讨论术式的选择及手术切除的

范围。空芯针活检前应和活检医生密切协商沟通,选取合适的穿刺点,以确保术中肿瘤和穿刺针道的完整切除(没有确诊时,患者可能心存侥幸,不能正确、严肃的考虑保乳和前哨的优缺点。容易在术后表现出对手术方式和复发风险的不信任)。

(4)体检不能触及病灶者应在手术前行X线、MRI或超声下病灶定位,也可采用活检放置定位标记。

(5)麻醉宜采用全麻或硬膜外麻醉。

(6)其余术前准备同乳腺肿瘤常规手术。

1.6.2 手术过程

(1)一般建议乳房和腋窝各取一切口,若肿瘤位于乳腺尾部,可采用一个切口。切口方向与大小可根据肿瘤部位及保证术后美容效果来选择弧形或放射状切口。肿瘤表面皮肤可不切除或仅切除小片。

(2)乳房原发灶切除范围应包括肿瘤、肿瘤周围1~2 cm的乳腺组织以及肿瘤深部的胸大肌筋膜。活检穿刺针道、活检残腔以及活检切口皮肤疤痕应包括在切除范围内。可采用肿瘤整形技术,改善术后乳房外观。

(3)对乳房原发灶手术切除的标本进行上、下、内、外、表面及基底等方向的标记。钙化灶活检时,应对术中切除标本行钼靶摄片,以明确病灶是否被完全切除及病灶和各切缘的位置关系。

(4)对标本切缘进行术中快速冰冻切片检查或印片细胞学检查,术后需要石蜡病理切片核实或术中切缘染色后行石蜡病理切片检验。

(5)乳房手术残腔止血、清洗,推荐放置4~6枚惰性金属夹(例如钛夹)作为放疗瘤床加量照射的定位标记(术前告知患者)。逐层缝合皮下组织和皮肤。

(6)腋窝淋巴结清扫(或前哨淋巴结活检,根据活检结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫术)。

(7)若术中或术后病理报告切缘阳性,则需扩大局部切除范围以达到切缘阴性。虽然对再切除的次数没有严格限制,但当再次扩大切除已经达不到美容效果的要求或再次切除切缘仍

为阳性时建议改行全乳切除。

1.6.3 术后病理检查

(1)病灶切缘的检查和镜下切缘距离测量,推荐同时报告距切缘最近处肿瘤的类型。

(2)其他同常规病理检查。

2 保乳标本的病理取材规范

2.1 病理报告中对保乳标本的评价

病理报告中对保乳标本的评价包括大体检查中肿瘤距6个手术切面(前、后、上、下、内、外侧)的距离、显微镜检查各切缘距肿瘤的距离、以及距切缘最近处肿瘤的类型(原位癌或浸润性癌)。

2.2 保乳标本切缘取材

保乳标本切缘取材主要有两种方法:垂直切缘放射状取材(radial sections perpendicular to the margin)和切缘离断取材(shave sections of the margin)。

(1)垂直切缘放射状取材(图1):根据手术医生对保乳标本做出的方位标记,垂直于基底将标本平行切成多个薄片(间隔5 mm),观察每个切面的情况。描述肿瘤大小、所在位置及肿瘤距各切缘的距离,取材时将大体离肿瘤较近处的切缘与肿瘤一起全部取材,大体离肿瘤较远处的切缘抽样取材,镜下观察时准确测量切缘与肿瘤的距离。该方法的优点是能正确测量病变与切缘的距离。

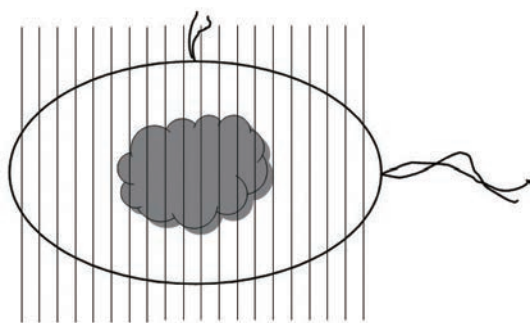


图1 垂直切缘放射状取材

(2)切缘离断取材:是指将6处切缘组织离断,离断的切缘组织充分取材,镜下观察切缘的累及、侵犯情况。该方法的优点是能对大部分的切缘进行镜下观察,缺点是有时不能准确测量病变与切缘的距离(图2)。

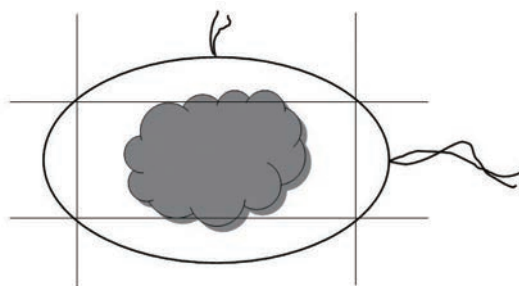


图2 切缘离断取材

无论采取何种取材方法,建议在取材前将6处标本切缘涂上不同颜色的染料加以区分,以便在镜下观察时能根据不同颜色对切缘作出准确的定位,并正确测量肿瘤和切缘的距离。

3 乳腺癌保乳术后的放疗

3.1 全乳放疗

3.1.1 适应证

保乳术后的全乳放疗可以将早期乳腺癌保乳手术后的10年局部复发率降低到约原来的1/3,所以原则上所有保乳手术后的患者都具有术后放疗适应证。70岁以上、病理I期、激素受体阳性、切缘阴性的患者鉴于绝对复发率低,全乳放疗后乳房水肿,疼痛等不良反应消退缓慢,可以考虑单纯内分泌治疗而不行放疗。

3.1.2 与全身治疗的时序配合

无辅助化疗指征的患者术后放疗建议在术后8周内进行。由于术后早期术腔体积存在动态变化,尤其是含有术腔血清肿的患者,所以不推荐术后4周内开始放疗。接受辅助化疗的患者应在末次化疗后2~4周内开始。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见,可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要放疗前心功能正常可以与放疗同时使用,但一方面这些患者不宜照射内乳区,另一方面,左侧患者尽可能采用三维治疗技术,减少心脏照射体积,评估心脏照射平均剂量至少应低于8 Gy。

3.1.3 照射靶区

①腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检阴性的患者,亦或腋窝淋巴结转移1~3个但腋窝淋巴结清扫彻底(腋窝淋巴结检出数 ≥ 10 个),且不

含有其他复发的高危因素的患者,照射靶区只需包括患侧乳腺;②腋窝淋巴结转移 ≥ 4 个,或腋窝淋巴结转移1~3个但含有其他高危复发因素,如年龄 ≤ 40 岁、激素受体阴性、淋巴结清扫不彻底或转移比例 $> 20\%$,HER-2/neu过表达等的患者照射靶区需包括患侧乳腺,锁骨上、下淋巴引流区。③腋窝未作解剖或前哨淋巴结宏转移而未做腋窝淋巴结清扫者,可根据各项预后因素综合判断腋窝淋巴结转移概率,决定在全乳照射基础上决定是否需要进行腋窝和锁骨上、下区域的照射。

3.1.4 照射技术

①常规放疗技术: X线模拟机下直接设野,基本射野为乳房内切野和外切野。内界和外界需要各超过腺体1 cm,上界一般在锁骨头下缘,或者与锁骨上野衔接,下界在乳房皱褶下1~2 cm。一般后界包括不超过2.5 cm的肺组织,前界皮肤开放,留出1.5~2 cm的空隙防止在照射过程中乳腺肿胀超过射野边界。同时各个边界需要根据病灶具体部位进行调整,以保证瘤床处剂量充分。②射线和剂量分割:原则上采用直线加速器6 MV X线,个别身材较大的患者可以考虑选用8~10 MV X线以避免在内外切线野入射处形成高剂量,但不宜使用更高能量的X线,因为皮肤剂量随着X线能量增高而降低。全乳照射剂量(45~50)Gy,(1.8~2)Gy/次,5次/周。在无淋巴引流区照射的情况下也可考虑“大分割”方案治疗,即2.66 Gy \times 16次,总剂量42.6 Gy,或其他等效生物剂量的分割方式。对于正常组织包括心脏和肺照射体积大或靶区内剂量分布梯度偏大的患者,不推荐采用大分割治疗。③瘤床加量:大部分保乳术后患者在全乳照射基础上均可通过瘤床加量进一步提高局部控制率。在模拟机下包括术腔金属夹或手术疤痕周围外放2~3 cm,选用合适能量的电子线,在瘤床基底深度超过4 cm时建议选择X线小切线野以保证充分的剂量覆盖瘤床并避免高能电子线造成皮肤剂量过高。剂量为(10~16)Gy/(1~1.5)周,共5~8次。④三维适形和调

强照射技术: CT定位和三维治疗计划设计适形照射可以显著提高靶区剂量均匀性和减少正常组织不必要的照射,尤其当治疗涉及左侧患者需要尽可能降低心脏的照射剂量,存在射野的衔接,以及胸部解剖特殊的患者常规设野无法达到满意的正常组织安全剂量时,三维治疗计划上优化尤其体现出优势,是目前推荐的治疗技术。其中全乳靶区勾画要求如下:上界为触诊乳腺组织上界上5 mm,下界为乳腺下皱褶下1 mm,内界一般位于同侧胸骨旁,参照临床标记点,外界位于触诊乳腺组织外界外5 mm。前界为皮肤下方5 mm,包括脂肪组织,后界为肋骨前方。可以采用楔形滤片技术,正向或逆向调强技术进行剂量优化,其中逆向调强技术对各方面技术要求均较高,需要在条件成熟的单位内开展。

3.2 部分乳腺短程照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)

3.2.1 适应证

关于APBI的初步研究显示,对于某些早期乳腺癌患者,保乳术后APBI可能获得与标准的全乳放疗相当的局部控制率,同时具有大幅度缩短疗程,减少正常组织照射体积-剂量的优势,但随访和大样本前瞻性研究尚在进行中。可能通过APBI治疗获得和全乳照射相似的局部控制率的患者应该是属于低复发风险的亚群,如根据美国肿瘤放射治疗学会(American Society of Radiation Oncology, ASTRO)的共识,严格符合“低危”标准的患者必须同时具备下列条件:年龄 ≥ 60 岁, T_1N_0 的单灶肿块,未接受新辅助治疗,切缘阴性,无脉管受侵,无广泛导管内癌成分,激素受体阳性的浸润性导管癌或其他预后良好的浸润性癌。虽然不同的共识对真正“低危”的定义不完全一致,但目前尚不推荐在临床试验以外将APBI作为常规治疗。

3.2.2 技术选择

无论何种技术,APBI的核心都包括原发肿瘤床及周围一定范围的正常乳腺作为临床肿瘤靶区(clinical target volume, CTV),而不是传

统的全乳。技术上可行性最高的是三维适形外照射，可以参照RTOG0413的剂量进行分割：38.5 Gy/10次，每天2次，间隔>6 h。其他技术包括插植和水囊导管(mammosite)的近距离治疗、术中放疗等。

八 乳腺癌前哨淋巴结活检临床指南

循证医学 I 级证据证实，乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是一项腋窝准确分期的微创活检技术。SLNB可准确评估腋窝淋巴结病理学状态，对于腋窝淋巴结阴性的患者，可安全有效地替代腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)，显著降低并发症，改善生活质量。

乳腺癌SLNB的流程包括适应证的选择，示踪剂的注射和术前淋巴显像，术中SLN的检出，SLN的术中和术后组织学、细胞学和分子生物学诊断，SLN阳性患者的腋窝处理及SLN阴性替代ALND患者的术后随访等。

1 开展SLNB的必要条件

1.1 多学科协作

SLNB需要外科、影像科、核医学科、病理科的多学科的团队协作，开展SLNB的医疗单位应该尽量具备相关的技术和设备条件，上述科室应密切协作。

1.2 学习曲线

完整的学习曲线对于提高SLNB成功率、降低SLNB假阴性率非常重要，开展SLNB替代ALND的医疗单位必须通过资料收集和结果分析以确保整个团队熟练掌握SLNB技术。中国医生乳腺癌SLNB学习曲线的研究正在进行中(CBCSG001b)，目前，建议在采用SLNB替代ALND前，应完成一定数量(如40例)以上SLNB后直接行ALND，使SLNB的成功率达到90%，假阴性率低于10%。

1.3 知情同意

患者在充分了解SLNB较高的成功率和较低的假阴性率及相关的复发风险之后，自愿接受SLNB替代ALND，并且理解在SLN检出失败时将进行常规腋窝淋巴结清扫术。

2 SLNB指征

SLNB是早期浸润性乳腺癌的标准治疗手段，具体适应证见表1。随着乳腺癌SLNB研究的不断深入，越来越多的相对禁忌证已逐渐转化为适应证。目前认为，可手术乳腺癌患者如腋窝淋巴结细针穿刺证实为淋巴结转移时可不必要再进行SLNB。

表 1 SLNB指征

适应证	有争议的适应证	禁忌证
早期浸润性乳腺癌	预防性乳腺切除 ^b	炎性乳腺癌
临床腋窝淋巴结阴性	同侧腋窝手术史 ^c	临床N ₂ 期腋窝淋巴结
单灶或多中心性病变 ^a	导管内癌 ^d	
性别不限	临床可疑腋窝淋巴结肿大 ^e	
年龄不限	新辅助化疗前 ^f	
肥胖		
此前细针穿刺、空芯针活检或切除活检阴性		

a: 乳腺淋巴系统的解剖学研究和多中心临床研究结果支持多中心乳腺癌患者接受SLNB; b: 高危患者在行预防性乳腺切除时，可以考虑接受SLNB; c: 部分研究在先前进行过保乳和腋窝手术后同侧乳房复发的患者中进行SLNB取得了成功，但在其作为常规应用前还需要更多循证医学证据的支持; d: 导管内癌患者接受乳房切除术或保乳手术范围可能影响到随后的SLNB时推荐进行SLNB; e: 临床查体和影像学检查可疑的腋窝淋巴结可以通过超声引导下的细针穿刺或空芯针活检进行评估，细胞学或病理组织学阴性患者仍可进入SLNB流程; f: 2012年美国圣安东尼奥乳腺癌会议推荐，有SLNB和新辅助化疗适应证的患者新辅助化疗前行SLNB，新辅助化疗后腋窝的标准处理方法是ALND。

3 SLNB操作规范

3.1 示踪剂

乳腺癌SLNB的示踪剂包括蓝染料和核素标记物，推荐首选联合使用蓝染料和核素示踪剂，可以使SLNB的成功率提高、假阴性率降低。经过严格的学习曲线和熟练操作后，可以单用蓝染料或核素示踪剂。

(1)蓝染料：国外较多使用专利蓝和异硫蓝，国内较多使用亚甲蓝，上述蓝染料示踪剂具有相似的成功率和假阴性率。

(2)核素示踪剂：推荐使用的是^{99m}Tc标记的硫胶体，要求煮沸5~10 min，标记率>90%，标记核素强度0.5~1.0 mCi/0.5~2.0 mL。是否采用

220 nm滤网过滤标记的硫胶体并不影响SLNB的成功率和假阴性率。核素示踪剂对患者及医务人员均是安全的,不需要特别防护。

(3)注射部位:蓝染料和核素示踪剂注射于肿瘤表面的皮内或皮下、乳晕区皮内或皮下及原发肿瘤周围的乳腺实质内均有相似的成功率和假阴性率。

(4)注射时间:核素示踪剂的注射时间一般要求术前3~18 h,采用皮内注射可以缩短到术前30 min。蓝染料示踪剂术前10~15 min注射。

(5)术前淋巴显像:乳腺癌SLNB术前行淋巴显像,有助于确定腋窝以外的SLN。但术前淋巴显像对于腋窝SLN的完全检出并非必须。

3.2 SLN术中确认与检出

无论是乳房切除手术还是保乳手术,一般情况下,SLNB应先于乳房手术。术中SLN的确定依示踪剂而异。染料法要求检出所有蓝染淋巴管进入的第一个蓝染淋巴结,仔细检出所有蓝染的淋巴管是避免遗漏SLN、降低假阴性率的关键。核素法SLN的阈值是超过淋巴结最高计数10%以上的所有淋巴结,术中 γ 探测仪探头要缓慢移动,有序检测,贴近计数。应用染料法和(或)核素法检出SLN后应对腋窝区进行触诊,触诊发现的肿大质硬淋巴结也应作为SLN单独送检。

4 SLN的病理组织学、细胞学和分子生物学诊断

4.1 SLN的术中诊断

准确、快速的SLN术中诊断可以使SLN阳性患者通过一次手术完成ALND,避免二次手术的费用负担和手术风险。推荐使用冰冻快速病理组织学和(或)印片细胞学作为SLN术中诊断的检测方法。术中冰冻病理和印片细胞学二者或任一诊断阳性,均作为SLN阳性而进行ALND。

术中分子诊断技术由于检测的SLN组织量更多,较冰冻快速病理组织学和印片细胞学有更高的准确性和敏感性。术中分子诊断技术多需简单培训即可掌握,可以节省有经验病理医生的宝贵时间,检测结果客观、标准化、重复性好。有条件的单位可以采用经过SFDA批准的术

中分子诊断技术。

4.2 SLN的术后诊断

SLN术后病理组织学诊断的金标准是逐层切片病理检测,推荐将SLN沿长轴切分成2 mm厚的组织块,对每个组织块进行逐层或连续切片HE染色病理检测,联合或不联合免疫组化染色,6层切片间距为150 μ m。不具备开展连续切片病理检测条件的医疗单位仍可采用传统的SLN评估方法,至少将SLN沿长轴分为两个组织块,每个组织块切一个层面进行HE染色病理检测。不推荐常规应用免疫组化技术以提高SLN微小转移灶的检出。

5 SLN转移灶类型判定标准、预后意义及临床处理

5.1 SLN转移灶类型判定标准(AJCC 7th乳腺癌TNM分期)

转移灶的位置不影响微转移、孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC)或宏转移的诊断:转移灶可以位于淋巴结内、突破被膜或完全淋巴结外侵犯脂肪;转移灶伴纤维间质反应时,转移灶大小为肿瘤细胞和相连纤维化的长径。

(1)宏转移:淋巴结内存在一个以上 >2 mm肿瘤病灶;仅有ITC的淋巴结不作为pN分期阳性淋巴结,但应另外记录为ITC。

仅依据SLNB分期或SLN+nSLN <6 个,加标记(sn),如pN_{1(sn)};SLN ≥ 6 ,不再另加标记(sn)。

不推荐可能含有宏转移的淋巴结接受分子诊断等其他试验或替代检测,其可能使常规病理诊断漏诊宏转移;如果使用,应予登记。

(2)微转移:肿瘤病灶最大径 >0.2 mm但 ≤ 2.0 mm,或单张组织切片不连续,亦或接近连续的细胞簇 >200 个细胞。

记录只发现微转移(无宏转移)的淋巴结数目,标记为pN_{1mi}或pN_{1mi(sn)};多个转移灶时,测量最大转移灶的最大径,不能累计。

(3)ITC:单个细胞或最大径 ≤ 0.2 mm的小细胞簇;单张组织切片不连续或接近连续的细胞簇 ≤ 200 个细胞,淋巴结不同纵/横切片或不同组织块不能累计计数;通常没有或很少组织学间质反应;可通过常规组织学或IHC检出。

记录ITC受累淋巴结数目, 标记为 $pN_{0(i+)}$ 或 $pN_{0(i+)(sn)}$; 使用分子技术(RT-PCR)检出组织学阴性淋巴结的微小转移灶, 标记为 $pN_{0(mol+)}$ 或 $pN_{0(mol+)(sn)}$ 。

5.2 SLN不同转移类型的预后意义及腋窝处理

(1)宏转移: 约50%的患者腋窝非前哨淋巴结(nSLN)阳性。ALND是标准治疗, 特别是通过ALND进一步获得的预后资料将改变治疗决策。如果预后资料不改变治疗决策, 且患者拒绝进一步腋窝手术, 则腋窝放疗可以作为替代治疗。虽然St. Gallen共识建议, 对于未接受过新辅助治疗的临床 T_{1-2} 期、腋窝淋巴结为阴性、但病理1~2枚SLN宏转移且会接受后续进一步辅助全乳放疗及全身系统治疗的保乳患者, 可免除ALND, 但是中国学者倾向建议对所有腋窝淋巴结宏转移患者仍采用ALND。

(2)微转移: 约20%的患者腋窝nSLN是阳性(>5 mm的浸润性导管癌), 且大多数为宏转移(80%), ALND可导致15%的患者分期提高, 7%的患者辅助治疗改变。单个SLN微转移患者接受保乳治疗(联合放疗)时, 可不施行ALND; 对于多个SLN微转移患者接受保乳治疗(联合放疗)时, 中国专家意见倾向施行ALND; 微转移且后续仅行全乳切除无放疗时, 腋窝处理同宏转移患者。

(3)ITC: 腋窝nSLN转移的几率<8%(>5 mm的浸润性导管癌), ALND可导致4%的患者分期提高。目前认为ITC对患者预后有不良影响, 与微转移患者一样可以自辅助全身治疗获益, 但ITC患者不接受腋窝治疗其腋窝复发率并无显著升高, 不推荐常规施行ALND。

(4)SLN阴性: 不需进行腋窝处理。

6 SLNB替代ALND患者的随访

除常规复查项目外, 常规行双侧腋窝、锁骨区超声检查, 有条件的可考虑MRI检查。临床或超声检查异常腋窝淋巴结应在超声引导下细针穿刺或空芯针活检, 必要时行切开活检手术。

九 乳腺癌全乳切除术后放射治疗临床指南

1 适应证

全乳切除术后放疗可以使腋窝淋巴结阳性的患者5年局部-区域复发率降低到原来的1/4左右。全乳切除术后, 具有下列预后因素之一, 则符合高危复发, 具有术后放疗指征, 该放疗指征与全乳切除的具体手术方式无关:

(1)原发肿瘤最大直径 ≥ 5 cm, 或肿瘤侵及乳腺皮肤、胸壁。

(2)腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚。

(3)淋巴结转移1~3枚的 T_1/T_2 , 目前的资料也支持术后放疗的价值。其中包含至少下列一项因素的患者可能复发风险更高, 术后放疗更有意义: 年龄 ≤ 40 岁, 腋窝淋巴结清扫数目<10枚时转移比例>20%, 激素受体阴性, HER-2/neu过表达等。

2 与全身治疗的时序配合

具有全乳切除术后放疗指征的患者一般都具有辅助化疗适应证, 所以术后放疗应在完成末次化疗后2~4周内开始。个别有辅助化疗禁忌证的患者可以在术后切口愈合, 上肢功能恢复后开始术后放疗。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见, 可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要开始放疗前心功能正常可以与放疗同时使用, 但这些患者不宜照射内乳区; 其次, 左侧患者尽可能采用三维治疗技术, 降低心脏照射体积, 评估心脏照射平均剂量至少低于8 Gy。

3 照射靶区

(1)由于胸壁和锁骨上是最常见的复发部位, 占有复发部位的约80%, 所以该两区域是术后放疗的主要靶区; 但 T_3N_0 患者可以考虑单纯胸壁照射。

(2)由于内乳淋巴结复发的比例相对低, 内乳野照射的意义现在尚不明确, 对于治疗前影

影像学诊断内乳淋巴结转移可能较大或者术中活检证实为内乳淋巴结转移的患者,需考虑内乳野照射。原发肿瘤位于内侧象限同时腋窝淋巴结有转移的患者或其他内乳淋巴结转移概率较高的患者,在三维治疗计划系统上评估心脏剂量的安全性后可谨慎考虑内乳野照射。原则上HER-2过表达的患者为避免抗HER-2治疗和内乳照射心脏毒性的叠加,决定内乳野照射时宜慎重。

4 照射技术和照射剂量

所有术后放疗靶区原则上给予共50 Gy(5周,25次)的剂量,对于影像学(包括功能性影像)上高度怀疑有残留或复发病灶的区域可局部加量至60 Gy或以上。

4.1 常规照射技术

(1)锁骨上/下野:上界为环甲膜水平,下界位于锁骨下1 cm与胸壁野上界相接,内界为胸骨切迹中点沿胸锁乳突肌内缘向上,外界与肱骨头相接,照射野需包括完整的锁骨。可采用X线和电子线混合照射以减少肺尖的照射剂量。治疗时为头部偏向健侧以减少喉照射,机架角向健侧偏斜 $10^{\circ} \sim 15^{\circ}$ 以保护气管、食管和脊髓。内上射野必要时沿胸锁乳突肌走向作铅挡保护喉和脊髓。

(2)胸壁切线野:上界与锁骨上野衔接,如单纯胸壁照射上界可达锁骨下缘,下界为对侧乳腺皮肤皱折下1 cm。内界一般过体中线,外界:腋中线或腋后线,参照对侧腺体附着位置。同保乳术后的全乳照射,各边界也需要根据原发肿瘤的部位进行微调,保证原肿瘤部位处于剂量充分的区域,同时需要包括手术疤痕。

胸壁照射如果采用电子线照射,各设野边界可参照切线野。无论采用X线或电子线照射,都需要给予胸壁组织等效填充物以提高皮肤剂量至足量。

(3)腋窝照射:①锁骨上和腋窝联合野,照射范围包括锁骨上/下和腋窝,与胸壁野衔接。腋窝联合野的上界和内界都同锁骨上野,下界在第二肋间,外界包括肱骨颈,需保证射野的外下角开放。采用6 MV X线,锁骨上/下区深度以皮下3~4 cm计算,达到锁骨上区肿瘤量

50 Gy(5周,25次)的剂量后,腋窝深度根据实际测量结果计算,欠缺的剂量采用腋后野补量至DT 50 Gy,同时锁骨上区缩野至常规锁骨上野范围,采用电子线追加剂量至50 Gy。②腋后野:作为腋窝联合野的补充,采用6 MV X线,上界平锁骨下缘,内界位于肋缘内1.5 cm,下界同腋-锁骨联合野的下界,外界与前野肱骨头铅挡相接,一般包括约1 cm 肱骨头。光栏转动以使射野各界符合条件。

(4)内乳野:常规定位的内乳野需包括第一至第三肋间,上界与锁骨上野衔接,内界过体中线0.5~1 cm,宽度一般为5 cm,原则上2/3及以上剂量需采用电子线以减少心脏的照射剂量。

4.2 三维适形照射技术

与二维治疗相比,基于CT定位的三维治疗计划可以显著提高靶区剂量均匀性和减少正常组织不必要的照射,提高射野衔接处剂量的合理性,所以即使采用常规定位,也建议在三维治疗计划系统上进行剂量参考点的优化,楔形滤片角度的选择和正常组织体积剂量的评估等,以更好地达到靶区剂量的完整覆盖和放射损伤的降低。胸壁和区域淋巴结靶区勾画可以参照RTOG标准或其他勾画指南。如果采用逆向优化计划,一定要严格控制照射野的角度,避免对侧乳腺和其他不必要的正常组织照射。

5 乳腺癌新辅助化疗、改良根治术后放射治疗

放疗指征暂同未做新辅助化疗者,原则上主要参考新辅助化疗前的初始分期,尤其是初始分期为II_b期以上的患者,即使达到病理完全缓解也仍然有术后放疗适应证。放疗技术和剂量同未接受新辅助化疗的改良根治术后放疗。

对于有辅助化疗指征的患者,术后放疗应该在完成辅助化疗后开展;若无辅助化疗指征,在切口愈合良好,上肢功能恢复的前提下,术后放疗建议在术后8周内开始。与靶向治疗和内分泌治疗的时间配合同保乳治疗或无新辅助化疗的改良根治术后放疗。

6 乳房重建术与术后放疗

原则上不论手术方式,乳房重建患者的术后放疗指征都需遵循同期别的乳房切除术后患者。无论是自体组织或假体重建术,都不是放

射治疗的禁忌证。但是从最佳的肿瘤控制和美容兼顾的角度考虑，如采用自体组织重建，有条件的单位可以将重建延迟至术后放疗结束，期间可考虑采用扩张器保持皮瓣的空间，这样在一定程度上比 I 期重建后放疗提高美容效果。当采用假体重建时，由于放疗以后组织的血供和顺应性下降，II 期进行假体植入会带来更多的并发症，包括假体移位、挛缩等，所以考虑有术后放疗指征，又需采用假体的患者建议采用 I 期重建。

乳房重建以后放疗的技术可以参照保乳术后的全乳放疗。由于重建的乳房后期美容效果在很大程度上取决于照射剂量，而重建后放疗的患者一般都有淋巴引流区的照射指征，所以尽可能提高靶区剂量均匀性，避免照射野衔接

处的热点，是减少后期并发症的关键。在这个前提下，建议采用三维治疗技术，尽可能将淋巴引流区的照射整合到三维治疗计划中。

十 乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南

1 乳腺癌术后辅助全身治疗的选择

乳腺癌术后辅助全身治疗的选择应基于复发风险个体化评估与肿瘤病理分子分型及对不同治疗方案的反应性。

乳腺癌术后复发风险的分组见表1。该表可供全面评估患者手术以后的复发风险的高低，是制定全身辅助治疗方案的重要依据。乳腺癌病理分子分型的判定见表2。乳腺癌术后辅助全身治疗的选择见表3，医生根据治疗的反应性并同时参考患者的术后复发风险选择相应治疗。

表 1 乳腺癌术后复发风险的分组

危险度	判别要点	
	转移淋巴结	其他
低度	阴性	同时具备以下6条：标本中病灶大小(pT)≤2 cm；分级1级；瘤周脉管未见肿瘤侵犯 ^b ；ER和(或)PR表达；HER-2/neu 基因没有过度表达或扩增 ^c ；年龄≥35岁。
中度		以下6条至少具备1条：标本中病灶大小(pT) > 2 cm；分级2-3级；有瘤周脉管肿瘤侵犯；ER和PR缺失；HER-2基因过度表达；扩增或年龄<35岁。
高度	1~3枚阳性	未见HER-2过度表达和扩增且ER和(或)PR表达。
	≥4枚阳性	HER-2过度表达或扩增或ER和PR缺失。

a: 组织学分级/核分级；b: 瘤周脉管侵犯存在争议，它只影响腋淋巴结阴性的患者的危险度分级；但并不影响淋巴结阳性者的分级；c: HER-2的测定必须是经由严格质量把关的免疫组化或FISH法、CISH法。

表2 乳腺癌分子分型的标志物检测和判定

分子分型	标志物	备注
Luminal A型	‘Luminal A样’	ER、PR、Ki-67表达的判定值建议采用报告阳性细胞的百分比。Ki-67高低表达的判定值在不同病理实验中心可能不同，可统一采用14%作为判断Ki-67高低的界值。同时，以20%作为PR表达高低的判定界值 [*] ，可进一步区分Luminal-A型和Luminal-B型(HER-2阴性)。
	ER/PR阳性且PR高表达	
	HER-2阴性 Ki-67低表达	
Luminal B型	‘Luminal B样 (HER-2 阴性)’	上述不满足‘Luminal A样’条件的Luminal 样肿瘤均可作为‘Luminal B样’亚型
	ER/PR阳性 HER-2阴性 且Ki-67高表达或PR低表达	
	‘Luminal B-like (HER-2 阳性)’	
	ER/PR阳性 HER-2阳性(蛋白过表达或基因扩增) 任何状态的Ki-67	
ERBB2+型	‘HER-2阳性’ HER-2阳性(蛋白过表达或基因扩增) ER阴性和PR阴性	
Basal-like型	‘三阴性(非特殊型浸润性导管癌)’ ER阴性 PR阴性 HER-2阴性	三阴性乳腺癌和Basal-like型乳腺癌之间的吻合度约80%。但是三阴性乳腺癌也包含一些特殊类型乳腺癌如髓样癌(典型性)和腺样囊性癌，这类癌的复发转移风险较低。

*: 以20%作为PR表达高低的判定界值，目前仅有1篇回顾性文献支持(参考文献，J Clin Oncol, 2013, 31:203-209)

表3 不同分子分型的推荐治疗

亚型	治疗类型	备注
‘Luminal A样’	大多数患者仅需内分泌治疗	一些高危患者需加用化疗
‘Luminal B样 (HER-2阴性)’	全部患者均需内分泌治疗, 大多数患者要加用化疗	是否加用化疗需要综合考虑激素受体表达高低, 复发转移风险, 以及患者状态等
‘Luminal B样 (HER-2阳性)’	化疗+抗HER-2治疗+内分泌治疗	本亚型患者常规予以化疗
‘HER-2阳性 (非luminal)’	化疗+抗HER-2治疗	抗HER-2治疗对象: pT1b及更大肿瘤, 或淋巴结阳性
‘三阴性(导管癌)’	化疗	
‘特殊类型’*		
A. 内分泌反应型	内分泌治疗	
B. 内分泌无反应型	化疗	髓样癌 (典型性) 和腺样囊性癌可能不需要化疗(若淋巴结阴性)

*特殊类型: 内分泌反应型(筛状癌、小管癌和黏液腺癌); 内分泌无反应型(顶浆分泌、髓样癌、腺样囊性癌和化生性癌)。

2 乳腺癌术后辅助化疗的临床指南

2.1 适应证

- (1)肿瘤>2 cm。
- (2)淋巴结阳性。
- (3)激素受体阴性。
- (4)HER-2阳性(对T_{1a}以下患者目前无明确证据推荐使用辅助化疗)。
- (5)组织学分级为3级。

辅助化疗方案的制定应综合考虑肿瘤的临床病理学特征、患者方面的因素和患者的意愿以及化疗可能的获益和由之带来的不良反应等。免疫组化检测应该常规包括ER、PR、HER-2和Ki-67。

2.2 禁忌证

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

2.3 治疗前谈话

- (1)辅助化疗的目的是降低肿瘤复发率, 提高总生存率。
- (2)化疗的不良反应。
- (3)年龄>70岁的患者接受化疗可能会有获益, 但应慎重权衡化疗带来的利弊。

2.4 治疗前准备

(1)首次化疗前应充分评估患者的脏器功能, 检测方法包括血常规、肝肾功能、心电图等。以后每次化疗前应常规检测血常规和肝肾功能; 使用心脏毒性药物前应常规做心电图和(或)左室射血分数(left ventricular ejection

fraction, LVEF)测定; 其他检查应根据患者的具体情况和所使用的化疗方案等决定。

(2)育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3)签署化疗知情同意书。

2.5 辅助化疗方案与注意事项(化疗详细方案参见附录VI、VII)

(1)选择联合化疗方案, 常用的有: ①以蒽环类为主的方案, 如CAF、A (E)C、FE₁₀₀C方案(C: 环磷酰胺, A: 多柔比星, E: 表柔比星, F: 氟尿嘧啶)。虽然吡柔比星(THP)在欧美少有大规模的循证医学资料, 但在我国日常临床实践中, 用吡柔比星代替多柔比星也是可行的。THP推荐剂量为40~50 mg/m²。②蒽环类与紫杉类联合方案, 例如TAC(T: 多西他赛)。③蒽环类与紫杉类序贯方案, 例如AC→T/P(P: 紫杉醇)或FEC→T。④不含蒽环类的联合化疗方案, 适用于老年、低风险、蒽环类禁忌或不能耐受的老年患者, 常用的有TC方案及CMF方案(C: 环磷酰胺, M: 甲氨蝶呤, F: 氟尿嘧啶)。

(2)若无特殊情况, 一般不建议减少化疗的周期数。

(3)在门诊病历和住院病史中应当记录患者当时的身高、体重及体表面积, 并给出药物的每平方米体表面积的剂量强度。

一般推荐首次给药剂量不得低于推荐剂量的85%, 后续给药剂量应根据患者的具体情况和初始治疗后的不良反应, 可以1次下调20%~25%。每个辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

(4)辅助化疗一般不与内分泌治疗或放疗同

时进行,化疗结束后再开始内分泌治疗,放疗与内分泌治疗可先后或同时进行。

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

(6)蒽环类药物有心脏毒性,使用时须评估LVEF,至少每3个月1次。如果患者使用蒽环类药物期间发生有临床症状的心脏毒性、或无症状但LVEF<45%亦或较基线下降幅度超过15%,可考虑检测肌钙蛋白cTnT,必要时应先停药并充分评估患者的心脏功能,后续治疗应慎重。

3 乳腺癌术后辅助内分泌治疗临床指南

3.1 适应证

激素受体ER和(或)PR阳性的乳腺癌患者。

3.2 治疗前谈话

(1)辅助内分泌治疗的目的是降低肿瘤复发率,提高总生存率。

(2)内分泌治疗的不良反应。

3.3 内分泌治疗与其他辅助治疗的次序

辅助内分泌治疗与化疗同时应用可能会降低疗效。一般在化疗之后使用,但可以 and 放射治疗以及曲妥珠单抗治疗同时应用。

3.4 绝经前患者辅助内分泌治疗方案与注意事项(绝经标准详见附录VIII)

(1)一般情况下,首选他莫昔芬20 mg/d×5年。治疗期间注意避孕,并每半年至1年行1次妇科检查,通过B超了解子宫内膜厚度。服用他莫昔芬5年后,患者仍处于绝经前状态,部分患者(如高危复发)可考虑延长服用至10年。目前尚无证据显示,服用他莫昔芬5年后的绝经前患者,后续应用卵巢抑制联合第三代芳香化酶抑制剂会进一步使患者受益。

虽然托瑞米芬在欧美少有大规模的绝经前乳腺癌循证医学资料,但在我国日常临床实践中,用托瑞米芬代替他莫昔芬也是可行的。

(2)卵巢去势推荐用于下列绝经前患者:①高度风险且化疗后未导致闭经的患者,可同时与他莫昔芬联合应用。卵巢去势后也可考虑与第三代芳香化酶抑制剂联合应用,但目前尚无充分证据显示芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑

制将优于他莫昔芬联合卵巢功能抑制;②不愿意接受辅助化疗的中度风险患者,可同时与他莫昔芬联合应用;③对他莫昔芬有禁忌者。

(3)卵巢去势有手术切除卵巢、卵巢放射及药物去势(GnRHa),若采用药物性卵巢去势,目前推荐的治疗时间是2~3年。

(4)如患者应用他莫昔芬5年后处于绝经后状态,可继续服用芳香化酶抑制剂5年,或停止用药。

3.5 绝经后患者辅助内分泌治疗的方案及注意事项

(1)第三代芳香化酶抑制剂可以向所有绝经后的ER和(或)PR阳性患者推荐,尤其是具备以下因素的患者:①高度复发风险患者;②对他莫昔芬有禁忌的患者;或使用他莫昔芬出现中、重度不良反应的患者;③使用他莫昔芬20 mg/d×5年后的高度风险患者。

(2)芳香化酶抑制剂可以从一开始就应用5年(来曲唑、阿那曲唑或依西美坦),也可以在他莫昔芬治疗2~3年后再转用芳香化酶抑制剂满5年,或直接改用芳香化酶抑制剂满5年;也可以在他莫昔芬用满5年之后再继续应用5年芳香化酶抑制剂,还可以在芳香化酶抑制剂应用2~3年后改用他莫昔芬用满5年。不同的芳香化酶抑制剂种类都可选择。

(3)选用他莫昔芬20 mg/d×5年,是有效而经济的治疗方案。治疗期间应每半至1年行1次妇科检查,通过B超了解子宫内膜厚度。

(4)也可选用他莫昔芬以外的其他雌激素受体调节剂,如托瑞米芬。

(5)绝经前患者内分泌治疗过程中,因月经状态改变可能引起治疗调整。

(6)芳香化酶抑制剂和LHRH类似物可导致骨密度下降或骨质疏松,因此在使用这些药物前常规推荐骨密度检测,以后在药物使用过程中,每6个月监测1次骨密度。并进行T-评分(T-Score),T-Score为<-2.5,为骨质疏松,开始使用双膦酸盐治疗;T-Score为-2.5~-1.0,为骨量减低,给予维生素D和钙片治疗,并考虑使用双膦酸盐;T-Score为>-1.0,为骨量正常,不推

荐使用双膦酸盐。

4 乳腺癌术后辅助曲妥珠单抗治疗临床指南

4.1 适应证

原发浸润灶>1.0 cm HER-2阳性时,推荐使用曲妥珠单抗;原发肿瘤在>0.5 cm但<1.0 cm时,可考虑使用。

(1)HER-2阳性是指免疫组化法检测为+++，或原位杂交法(ISH)显示为阳性。

(2)经免疫组化检测HER-2为(++)的患者应进一步作ISH明确是否有基因扩增。

4.2 相对禁忌证

(1)治疗前LVEF < 50%。

(2)同期正在进行蒽环类药物化疗。

4.3 治疗前谈话

(1)目前多项临床研究结果显示,对于HER-2/neu蛋白过表达或基因扩增(HER-2阳性)的乳腺癌患者,采用1年曲妥珠单抗辅助治疗可以降低乳腺癌的复发率。

(2)曲妥珠单抗是一种生物靶向制剂,经10年以上的临床应用证实其不良反应少,但其中较严重的不良反应是当其与蒽环类药物联合应用会增加充血性心力衰竭的机会。

(3)曲妥珠单抗高昂的价格,HER-2状态确认的重要性及其检测费用。

4.4 治疗前准备

(1)精确的HER-2检测。建议将浸润性乳腺癌组织的石蜡标本(蜡块或白片)送往国内有条件的病理科进行复查。

(2)心功能检查(心脏超声或同位素扫描,以前者应用更为普遍)。

(3)签署治疗知情同意书。

4.5 治疗方案和注意事项

(1)曲妥珠单抗6 mg/kg(首次剂量8 mg/kg)每3周方案,或2 mg/kg(首次剂量4 mg/kg)每周方案。目前暂推荐的治疗时间为1年,可与化疗同时使用或化疗后序贯使用。6个月的短期疗程并未证实其疗效相当,2年的疗程未得到更佳的预后获益,故均暂不推荐。

(2)首次治疗后观察4~8 h。

(3)与蒽环类药物同期应用须慎重,但可

以前后阶段序贯应用。与非蒽环类化疗、内分泌治疗或放疗都可同期应用(具体方案见附录VI、VII)。

(4)每3个月监测1次LVEF。治疗中若出现LVEF<50%或低于治疗前 $\geq 16\%$,应暂停治疗,并跟踪监测LVEF结果,直至恢复>50%方可继续用药。若不恢复、或继续恶化或出现心衰症状则应当终止曲妥珠单抗治疗。

十一 乳腺癌新辅助化疗临床指南

1 新辅助化疗的适宜人群

1.1 一般适合临床II、III期的乳腺癌患者

(1)临床分期为III_A(不含T₃、N₁、M₀)、III_B、III_C期。

(2)临床分期为II_A、II_B、III_A(仅T₃、N₁、M₀)期,对希望缩小肿块、降期保乳的患者,也可考虑新辅助化疗。

1.2 隐匿性乳腺癌行新辅助化疗的可行性

对不可手术的隐匿性乳腺癌行新辅助化疗是可行的。其中隐匿性乳腺癌定义为腋窝淋巴结转移为首发症状,而乳房未能检出原发灶的乳腺癌,在排除其他部位原发肿瘤后,尽管临床体检和现有的影像学检查均不能发现乳房肿块,甚至术后病理也未查及乳腺内的原发病灶,但还是可以诊断这是一类特殊类型的乳腺癌。

2 新辅助化疗的禁忌证

(1)未经组织病理学确诊的乳腺癌。推荐进行组织病理学诊断,并获得ER、PR、HER-2/neu及Ki-67等免疫组化指标,不推荐将细胞学作为病理诊断标准。

(2)妊娠早期女性。妊娠中期女性患者应慎重选择化疗。

(3)年老体弱且伴有严重心、肺等器质性病变,预期无法耐受化疗者。

3 新辅助化疗前的谈话

(1)新辅助化疗的定义:新辅助化疗是指在手术或手术加放疗的局部治疗前,以全身化疗为乳腺癌的第一步治疗,后再行局部治疗。基于目前循证医学的证据,新辅助化疗的疗效和

辅助化疗的疗效是一样的,但可以使部分不能保乳的患者获得保乳的机会,部分不可手术的患者获得手术的机会。但是一部分患者(<5%)在新辅助化疗的过程中可能出现进展,甚至丧失手术的机会。

(2)新辅助化疗的意义:①新辅助化疗是局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌的规范疗法,可以使肿瘤降期以利于手术,或变不可手术为可手术。②若能达到病理完全缓解,则预示较好的远期效果。③对于肿瘤较大且有保乳意愿的患者可以提高保乳率。

(3)部分乳腺癌对新辅助化疗初始治疗方案不敏感:若2个周期化疗后肿瘤无变化或反而增大时,应根据实际情况考虑是否需要更换化疗方案或采用其他疗法。

(4)接受有效的新辅助化疗之后,即便临床上肿瘤完全消失,也必须接受既定的后续治疗,包括手术治疗,并根据手术后病理结果决定进一步辅助治疗的方案。

4 新辅助化疗的实施

4.1 治疗前准备

(1)病灶基线体检。精确测量乳腺原发灶和腋窝淋巴结的最长径(多个肿块时取其最长径之和)。

(2)基线影像学评估。乳房超声、乳腺X线下肿瘤的最长径(建议采用MRI评估)。

(3)血常规、肝肾功能、心电图、胸片、肝脏超声检查。局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌患者还需加做全身骨扫描、胸部CT。既往有心脏病史的患者建议行必要的心功能检查(如心超测LVEF)。

(4)治疗前必须对乳腺原发灶行空芯针活检,诊断为浸润性癌,或原位癌(可能存在组织学低估)同时伴有细针穿刺证实的同侧腋窝淋巴结转移,明确组织学诊断及免疫组化检查(隐匿性乳腺癌除外)。

(5)肿大的区域淋巴结是否为乳腺癌转移,必须穿刺得到病理证实。如果阳性,不必作前哨淋巴结活检;如果阴性,可在新辅助化疗前行前哨淋巴结活检。

(6)育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(7)告知化疗的不良反应,签署化疗知情同意书。

(8)需要在原发灶内放置标记物,或对肿瘤表面皮肤进行标记,为化疗后续手术范围提供原发灶依据。

(9)推荐在新辅助化疗前对淋巴结阴性的患者进行腋窝前哨淋巴结活检,可以为后续的手术和全身治疗提供更多的信息。对新辅助化疗后前哨淋巴结活检的安全性和价值目前仍存在争议——可能会降低部分患者的腋窝淋巴结清扫率。

4.2 宜选择含蒽环类和紫杉类的联合化疗方案(附录VI、VII)及注意事项

联合化疗方案:

(1)以蒽环类为主的化疗方案,如CAF、FAC、AC、CEF和FEC方案(C:环磷酰胺;A:多柔比星,或用同等剂量的吡柔比星;E:表柔比星;F:氟尿嘧啶)。

(2)蒽环类与紫杉类联合方案,如A(E)T、TAC(T:多西他赛)。

(3)蒽环类与紫杉类序贯方案,如AC→P或AC→T(P:紫杉醇)。

(4)其他化疗方案,如PC(P:紫杉醇)。

注意事项:

(1)新辅助治疗方案应同时包括紫杉类和蒽环类药物,HER-2阳性者应同时应用抗HER-2的药物。

(2)绝经后激素受体强阳性的患者可考虑单用内分泌治疗,推荐使用芳香化酶抑制剂。新辅助内分泌治疗应持续5~8个月或至最佳疗效。

(3)在门诊病历和住院病史中须记录患者当时的身高、体重以及体表面积,并给出药物的每平方米体表面积的剂量强度。一般推荐首次给药剂量不得低于推荐剂量的85%,后续给药剂量应根据患者的具体情况和初始治疗后的不良反应,可以1次下调20%~25%。

(4)每个新辅助化疗方案仅允许剂量下调2次。

4.3 疗效评估以及化疗的疗程

(1)建议在化疗第1个周期的最后1天,亦即计划第2个周期化疗之前,进行细致的体检,初步了解化疗的治疗反应,如果明确肿瘤增大,要考虑早期进展的可能。

(2)一般情况下,建议在化疗第2个周期末,即计划第3个周期之前全面评估疗效。新辅助化疗前后的检查手段应该一致,评价结果按照RECIST标准或WHO标准分为CR、PR、SD和PD。

(3)无效的患者建议更改化疗方案重新进入评价程序,或改变总体治疗计划,改用手术、放疗或者其他全身治疗措施。

(4)对CR或PR的患者,目前推荐完成既定的新辅助化疗疗程,即便肿瘤退缩明显,也应完成原计划疗程(除非不能耐受),避免因化疗有效而临时中断新辅助治疗、立即手术的情况。中国专家推荐对新辅助化疗患者在术前即完成辅助化疗的总疗程数(如6或8个周期),术后可不再化疗。

5 乳腺癌经新辅助化疗降期后的处理

5.1 手术分类

(1)乳房手术:手术可根据个体情况选择保留乳房或全乳切除。

(2)腋窝淋巴结手术:新辅助化疗前的前哨淋巴结阴性,新辅助化疗后可免去腋窝淋巴结评估。新辅助化疗前,腋窝淋巴结穿刺证实为转移或者前哨淋巴结有转移,需行腋窝淋巴结清扫。如果在新辅助化疗之后行前哨淋巴结活检,新辅助化疗前的腋窝临床表现和化疗后腋窝手术病理分期均能为后续治疗提供参考价值。对新辅助化疗前腋窝体检阴性但是未行前哨淋巴结活检,新辅助化疗后,即便前哨淋巴结活检结果为阴性,中国学者认为,宜慎重对待之。

5.2 新辅助化疗后病理检查及病理学疗效判定

(1)病理完全缓解(pCR)的定义有两种:①一般是指乳腺原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据,或仅存原位癌成份;②严格意义上是指

乳腺原发灶和转移的区域淋巴结均达到pCR。

(2)pCR的确定应当由病理医生完成,但临床医生有责任协助病理医生找到原病灶部位,经过多点取材检查后,才能确定pCR。

(3)残存肿瘤的组织学分型、分级,ER、PR及HER-2等免疫组化结果可供参考。无论是术前还是术后获得的病理资料,只要出现1次ER、PR或HER-2阳性,就可以给予相应的内分泌治疗或曲妥珠单抗治疗。

5.3 术后辅助治疗

(1)术后辅助化疗:目前尚有争议。一般可以根据术前化疗的周期数、疗效以及术后病理检查结果而再继续选择相同化疗方案、或更换新的化疗方案以及不辅助化疗,鉴于目前尚无足够证据,故无法统一。一般新辅助化疗加辅助化疗的总周期数为6~8个周期。若新辅助化疗时已经完成了所有的辅助化疗周期,可考虑不再使用化疗。

(2)术后辅助放疗:推荐根据化疗前的肿瘤临床分期来决定是否需要辅助放疗以及放疗范围。放疗范围包括全胸壁和锁骨上和锁骨下范围,临床上内乳有累及或者临床上强烈考虑内乳可能会累及的需行内乳放疗。

(3)辅助内分泌治疗、辅助分子靶向治疗:参见乳腺癌术后辅助全身治疗临床指南。新辅助加辅助曲妥珠单抗的总治疗时间为1年。

十二 晚期及复发乳腺癌解救性全身治疗

临床指南

晚期乳腺癌包括复发和转移性乳腺癌,是不可治愈的疾病。治疗的主要目的是缓解症状、提高生活质量和延长患者生存期。应尽可能在决定治疗方案前对复发或转移部位进行活检,尤其是孤立性病灶,以明确诊断和重新评估肿瘤的ER、PR和HER-2状态。局部治疗,如手术和放疗在初治为IV期乳腺癌中的价值还不明确。只有当全身药物治疗取得很好的疗效时,才可考虑姑息性的局部治疗,以巩固全身治疗的效果。

1 晚期乳腺癌内分泌治疗指南

1.1 适应证

(1) ER和(或)PR阳性的复发或转移性乳腺癌。

(2) 转移灶仅局限于骨或软组织。

(3) 无症状的内脏转移。

(4) 复发距手术时间较长,一般>2年。

(5) 原则上内分泌治疗适合于激素受体阳性的患者,但是如果是受体不明或受体为阴性的患者,只要其临床病程发展缓慢,也可以试用内分泌治疗。

1.2 治疗前谈话

(1) 复发或IV期乳腺癌的全身治疗主要以延长无进展生存期及生存期、提高生活质量为目的,而非治愈性。因此,应优先选择毒性尽可能小的治疗方案。只要情况允许,毒性较小的内分泌治疗优于细胞毒治疗。

(2) 内分泌治疗的不良反应。

1.3 内分泌药物

(1) 绝经后患者的内分泌治疗包括:芳香化酶抑制剂包括非甾体类(阿那曲唑和来曲唑)和甾体类(依西美坦)、雌激素受体调变剂(他莫昔芬和托瑞米芬)、雌激素受体下调剂(氟维司群)、孕酮类药物(甲地孕酮)、雄激素(氟甲睾酮)、大剂量雌激素(乙炔基雌二醇)。

(2) 绝经前患者的内分泌治疗包括:他莫昔芬、LHRH类似物(戈舍瑞林和luprolide)、外科手术去势、孕酮类药物(甲地孕酮)、雄激素(氟甲睾酮)和大剂量雌激素(乙炔基雌二醇)。

1.4 内分泌一线治疗的选择和注意事项

(1) 没有接受过抗雌激素治疗或无复发时间较长的绝经后复发患者,他莫昔芬、芳香化酶抑制剂或氟维司群都是合理的选择。

(2) 他莫昔芬辅助治疗失败的绝经后患者可选芳香化酶抑制剂或氟维司群。

(3) 既往接受过抗雌激素治疗并且距抗雌激素治疗1年内复发转移的绝经后患者,芳香化酶抑制剂是首选的一线治疗。

(4) 未接受抗雌激素治疗的绝经前患者,可选择治疗为他莫昔芬、卵巢去势、卵巢去势加

他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。

1.5 内分泌解救治疗的选择及注意事项

(1) 尽量不重复使用辅助治疗或一线治疗用过的药物。

(2) 他莫昔芬治疗失败的绝经后患者可选芳香化酶抑制剂或氟维司群。

(3) 一类芳香化酶抑制剂治疗失败患者可选另外一类芳香化酶抑制剂(加或不加依维莫司)或氟维司群(500 mg 或250 mg);若未证实有他莫昔芬抵抗,也可选用他莫昔芬。

(4) ER阳性的绝经前患者可采取卵巢手术切除或其他有效的卵巢功能抑制治疗,随后遵循绝经后妇女内分泌治疗指南。

(5) 二线内分泌治疗之后的内分泌治疗有效选择,尚缺乏高水平的证据供参考。

2 晚期乳腺癌化疗的临床指南

2.1 适应证(具备以下1个因素即可考虑首选化疗)

(1) 激素受体阴性。

(2) 有症状的内脏转移。

(3) 激素受体阳性但对内分泌治疗耐药的患者。

(4) 年龄<35岁。

2.2 治疗前谈话

(1) 化疗的目的是改善生活质量,延长无进展生存期及生存期。

(2) 化疗的不良反应。

2.3 治疗前准备

(1) 首次化疗前应检测血常规、肝肾功能、心电图。以后每次化疗前后应常规检测血常规,使用蒽环类药物者还须检查心电图或LVEF。心脏或肝肾功能异常者需监测血常规、心电图、LVEF或肝肾功能。

(2) 育龄妇女应妊娠试验阴性并嘱避孕。

(3) 签署化疗知情同意书。

2.4 化疗方案和注意事项(具体方案见附件VI、VII)

(1) 推荐的首选化疗方案包括单药序贯化疗或联合化疗。与单药化疗相比,联合化疗通常有更好的客观缓解率和疾病至进展时间,然而

联合化疗的毒性较大且生存获益有限。此外,序贯使用单药能降低患者需要减小剂量的可能性。需要使肿瘤迅速缩小或症状迅速缓解的患者选择联合化疗,耐受性和生活质量作为优先考虑因素的患者选择单药序贯化疗。

(2)常用单药包括:蒽环类,如多柔比星、表柔比星、吡柔比星、聚乙二醇化脂质体多柔比星;紫杉类,如紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合紫杉醇;抗代谢药,如卡培他滨和吉西他滨;以及非紫杉类微管形成抑制剂,如长春瑞滨、艾日布林。

(3)常用的联合化疗方案包括:环磷酰胺、多柔比星和氟尿嘧啶(FAC/CAF);氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺(FEC);环磷酰胺、吡柔比星和氟尿嘧啶(CTF);多柔比星、环磷酰胺(AC);表柔比星、环磷酰胺(EC);多柔比星联合多西他赛或紫杉醇(AT);环磷酰胺、氨甲喋呤和氟尿嘧啶(CMF);多西他赛联合卡培他滨;吉西他滨联合紫杉醇。

(4)其他有效的单药还包括环磷酰胺、顺铂、口服依托泊苷、长春花碱、米托蒽醌和氟尿嘧啶持续静脉给药方案。

(5)标准的药物治疗为应用一个治疗方案直至疾病进展换药,但由于缺乏总生存期方面的差异,应该采用长期化疗还是短期化疗后停药或维持治疗需权衡疗效、药物不良反应和患者生活质量。

(6)蒽环类药物有心脏不良反应,使用时须评估LVEF,至少每3个月1次。如果患者使用蒽环类药物期间发生有临床症状的心脏毒性、或无症状但LVEF<45%或较基线下降>15%,首先停药,充分评估患者的心脏功能,后续治疗应该慎重。尽管早期有临床试验提示同时使用右丙亚胺和蒽环类药物可能会降低化疗的客观有效率,但是荟萃分析显示右丙亚胺会引起较重的粒细胞减少,但是并未降低化疗的疗效,且可使心力衰竭的发生率降低约70%。

3 HER-2阳性的晚期乳腺癌治疗的临床指南

3.1 适应证

HER-2/neu阳性的复发或转移性乳腺癌。

HER-2的规范化检测和阳性的判定应参照ASCO/CAP指南或中国相关的指南。

(1)HER-2/neu阳性是指免疫组化检测为(+++),或荧光原位杂交法(FISH)或者色素原位杂交法(CISH)显示HER-2基因扩增。

(2)免疫组化检测HER-2为(++)的患者,应该进一步行FISH或CISH检测明确是否有基因扩增。

3.2 相对禁忌证

(1)治疗前LVEF<50%。

(2)同时进行蒽环类化疗。

(3)治疗过程中,LVEF较基线下降 \geq 15%。

3.3 治疗前谈话

(1)在常规化疗的基础上加用曲妥珠单抗不但可以提高客观有效率和中位PFS,而且可延长患者的总生存期。

(2)曲妥珠单抗是一种生物靶向制剂,经10年以上的临床应用总体安全性良好,但有可能影响心脏射血功能和增加充血性心力衰竭的机会。

(3)曲妥珠单抗价格贵,HER-2/neu状态确认的重要性及其检测费用。

(4)如果解救阶段停用分子靶向治疗,可能会导致肿瘤反弹。在经济支付能力方面应与患者充分沟通。

3.4 治疗前准备

(1)准确的HER-2/neu检测。有条件尽量行转移灶的再次活检,以证实转移灶的HER-2状态是否有转变。并可将原手术组织的标本和转移灶标本(蜡块或白片)送往国内有条件的病理科进行复查。

(2)心功能检查(心脏超声或同位素扫描,以前者应用更为普遍)。

(3)签署治疗知情同意书。

3.5 一线治疗方案的选择和注意事项

(1)曲妥珠单抗可联合的化疗药物和方案有紫杉醇联合或不联合卡铂、多西他赛、长春瑞滨和卡培他滨,以及联合多西他赛+帕妥珠单抗。

(2)HER-2和激素受体同时阳性的晚期乳腺

癌患者中,对病情发展较慢或不适合化疗的患者,可以选择曲妥珠单抗联合内分泌治疗。

(3)使用期间,每3个月检查1次LVEF。

3.6 二线治疗方案的选择和注意事项

在含曲妥珠单抗方案治疗后发生疾病进展的HER-2阳性转移乳腺癌患者中,后续治疗应继续阻滞HER-2通路。

(1)可保留曲妥珠单抗,而更换其他化疗药物,如卡培他滨。

(2)也可换用拉帕替尼加用其他化疗药物,如卡培他滨。

(3)也可停细胞毒药物,而使用两种靶向治疗药物的联合,如拉帕替尼联合曲妥珠单抗,或帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗(目前尚未在国内进行临床试验)

(4)也可考虑使用TDM-1。

十三 终末期乳腺癌姑息性治疗临床指南

姑息治疗是一门临床学科,通过早期识别、积极评估、控制疼痛和治疗其他疾病相关症状,包括躯体、社会心理和心灵的困扰来预防和缓解身心痛苦,改善因疾病而威胁生命的患者和他们家属的生活质量。

1 适应人群

(1)有未控制的肿瘤相关症状,如疼痛、呼吸困难、厌食和恶液质、恶心呕吐等。

(2)有与肿瘤诊断和治疗相关的中、重度生理和心理问题。

(3)有严重的伴发疾病、精神和社会心理状况。

(4)预期生命 \leq 6个月。

(5)患者及家属有对疾病发展过程了解和参与治疗决定的需求。

(6)患者及家属有姑息治疗的需求。

2 治疗前谈话

(1)与患者及家属沟通,使他们了解该疾病发展的自然病程和预后,抗肿瘤治疗的意义和可能带来的不良反应和并发症,理解后续治疗的性质和方法。

(2)了解患者及家属对姑息治疗的预期和要

求,做出相应的治疗决定和制定具体措施。

(3)治疗过程中反复与患者及家属沟通,及时了解他们的治疗预期和要求的变化。

3 主要措施

(1)提供疼痛控制与其他痛苦症状的临床医疗服务,使患者尽可能无痛。

(2)维护和尊重生命,把死亡看作一个正常的过程。不提倡放弃治疗和安乐死,也反对过度治疗。既不刻意加速死亡,也不刻意延缓死亡。

(3)整合患者的精神心理和心灵为一体进行姑息照护。

(4)提供支持系统,以帮助患者尽可能以积极的态度生活直到死亡。同时帮助患者家属正确对待患者的疾病过程和他们的居丧。运用团队工作满足患者和及其亲属的整体需求,包括居丧服务与咨询。

(5)同样适用于疾病过程的早中期,主要目的仍然是减轻患者身心痛苦,提高生活质量。

4 肿瘤相关症状的控制

4.1 疼痛

(1)肿瘤晚期疼痛的处理应遵循三阶梯治疗原则。

所谓癌痛三阶梯治疗,就是在对疼痛的性质和原因做出正确的评估后,根据患者疼痛程度适当选择相应的止痛剂。即对于轻度疼痛的患者主要选用非阿片类止痛药 \pm 辅助药物;对于中度疼痛的患者主要选用弱阿片类药物 \pm 非阿片类止痛药 \pm 辅助药物;对于重度疼痛患者选用强阿片类药物 \pm 非阿片类止痛药 \pm 辅助药物。

①按阶梯用药:按阶梯用药是指止痛药物的选用应根据患者疼痛程度由轻到重,按顺序选择同强度的止痛药物,即由弱到强或由一级过渡到三级。除非是重度疼痛,可以直接从第三级强阿片类药物开始,以使疼痛快速减轻,缓解症状。另外对一些患者有神经疼痛或精神心理症状的可以适当加辅助药物以增加疗效。

②按时用药:按时用药是指止痛剂有规律地按规定间隔时间给予,在稳态情况下大多使

用控释剂型。每一种止痛剂必须先对患者疼痛的控制进行滴定剂量,由小到大调整至最佳剂量。这样对于血药浓度的控制,药物剂量的计算和疼痛持续性缓解有益。如果患者在使用止痛剂同时有突发性剧痛,可以在原来的用药剂量上及时给予相应的剂量缓解,并在以后用药时重新滴定患者的总剂量。

③口服或无创用药:提倡无创用药,以口服给药为主。方法简便,且不易产生药物依赖。在不能口服或口服反应过大的情况下也可选用另外的给药方法。

④个体化用药:药物的使用需因人而异,具体分析。

⑤注意具体细节:对用止痛剂的患者要注意监护,密切观察其疼痛的缓解程度和药物的不良反应,并及时采取必要的措施,目的是使患者获得最佳疗效而不良反应最小。并且随着疼痛控制及症状缓解,有的患者还可以逐步减少用药剂量而达到最优化治疗。

(2)麻醉止痛剂的不良反应及处理。

①总的说来阿片类药物用于癌性疼痛是安全有效的,但需要使用高剂量麻醉止痛剂的患者或长期使用麻醉止痛剂的患者,会发生一些症状如便秘,镇静,尿潴留等;其他症状包括有毒代谢产物蓄积而产生中毒现象,症状包括:难治性恶心,嗜睡,瘙痒;神经性中毒症状包括:幻觉,谵妄,肌颤和感觉异常;严重可致呼吸抑制。

②治疗和预防这些不良反应的方式包括给予足够的水分以及改变麻醉止痛剂的种类,还要停止使用其他会增加不良反应的药物,事先对于预期会发生的不良反应进行预防性处理,对于已经出现的症状做相应的对症处理,并可使用解毒拮抗剂。

③谨慎对待脏器功能不全,尤其是肝肾功能不全的患者,麻醉止痛剂的剂量要削减,避免可能发生的代谢产物蓄积造成对机体的伤害。

(3)麻醉止痛剂的耐药性和依赖性

①麻醉止痛剂的耐药性:一方面癌症患者

因疾病的进展导致疼痛的加重而必须增加麻醉止痛剂的剂量,另一方面可能因患者产生耐药性而需要增加先前止痛剂的剂量以达到相同的止痛效果。此种正常的生理现象机理可能是因麻醉止痛剂受体水平的改变或因代谢产物改变而造成。

②生理上的依赖性:对于长期使用麻醉止痛剂的患者,生理上的依赖是常见的正常药理反应。若突然中断麻醉止痛剂或突然减低剂量,或应用麻醉止痛剂的拮抗剂,患者可能会产生戒断现象(如:焦躁不安、颤抖、发热、出汗、瞳孔放大、心跳加快、肌肉和腹部痉挛)。此时需要减少或停止麻醉止痛剂,必须以每天减少10%~20%的速度缓慢递减。

③心理上的依赖性(成瘾性):心理依赖性(成瘾性)是一种用某种物质后产生的心理变态强迫症,结果造成使用者生理、心理和社会学方面的伤害,而且即使发生伤害,使用者仍会强迫性地持续使用药物。实际上,无酒精或药物依赖病史的癌症患者若合理地使用适当的麻醉止痛剂是很少发生心理上成瘾的危险。

4.2 厌食和恶液质

终末期患者常发生厌食和营养不良,又可称为厌食-恶病质综合征,主要是肿瘤导致的机体代谢功能紊乱,包括细胞因子分泌异常,胰岛素、肾上腺皮质激素代谢紊乱,免疫功能抑制,脂肪和蛋白质分解增加等,也有因为肿瘤治疗的影响,或心理因素造成。

(1)临床表现为体重明显减轻、肌肉萎缩、厌食、乏力、味觉异常、贫血及低蛋白血症、水肿、褥疮、精神萎靡等。

(2)治疗原则主要考虑纠正代谢的异常,适当营养支持,加强心理支持和护理。在具体临床实施中要掌握既不能给予过少营养成分和量而达不到营养支持的目的,也不能给予太多的支持,特别是对于老年和脏器功能有障碍的患者。

(3)根据实验室检查指标和出入量给予一定的营养物质和能量,建议以肠内营养为主,为纠正水电解质异常或肠内营养不足可适当进行

静脉营养,此外固醇类皮质激素、孕激素(甲地孕酮、甲羟孕酮)、胃动力药物等可适当作为辅助治疗。

4.3 恶心和呕吐

(1)明确呕吐原因,有治疗相关性呕吐(如化疗、放疗等)、疾病相关性(如脑转移、胃肠道梗阻等)。

(2)针对原因进行治疗,如放疗和化疗前预防性给予止吐药物、脑转移者给予脱水、胃肠道梗阻者给予胃肠减压等处理。

(3)非特异性的恶心呕吐给予多巴胺受体拮抗剂或苯二氮卓类药物,尤其适用于焦虑所致的恶心呕吐。

(4)顽固性恶心呕吐可持续静脉给药或皮下给药,如可进行多巴胺受体拮抗剂的剂量滴定至最大获益和耐受水平。若恶心仍持续存在,可考虑加用5-羟色胺受体拮抗剂和(或)抗胆碱能药物和(或)抗组胺药物,糖皮质激素,持续止吐药物滴注,安定类药物甚至大麻类药物。针灸和镇静剂也可考虑。

(5)注意剧烈呕吐有可能引起上消化道出血,另须注意电解质平衡。

4.4 疲乏

疲乏是肿瘤晚期一种很常见的严重症状,几乎所有的晚期患者都有疲乏现象,特别是病情进展至终末期。它能使患者心理和生理承受能力降低,失去正常的生活能力,患者可能在病程的早期就有疲乏现象,也可能因肿瘤相关治疗而加重疲乏症状。

(1)临床表现为体力不足、倦怠不适、嗜睡、智能减退,这些严重影响患者的生活质量。疲乏也可能使患者的其他症状如疼痛、抑郁、睡眠障碍等更加严重。

(2)疲乏多数因营养不良、恶病质、药物和放射治疗、疼痛、情绪和睡眠障碍、水电解质紊乱(如低血钾、低血钠、脱水等)、缺氧、代谢障碍(如肿瘤消耗、血糖变化、酸中毒)、血象过低(如贫血)、心肝肾衰竭、内分泌紊乱或感染等引起。

(3)治疗一般先针对病因(如止痛、抗感染、保护心肝肾功能),纠正不足(如水电解质、血糖、红细胞、白细胞、血小板,血氧),支持治疗中可考虑加用一些皮质激素如地塞米松或孕激素甲地孕酮、甲羟孕酮,也可佐以精神兴奋剂如哌甲酯。

4.5 昏迷

昏迷是脑功能严重障碍的一种临床表现,其生命体征尚存而持续性意识丧失。终末期患者尤其是生命时间无多的患者多见。根据对疼痛有无退缩反应、瞳孔反射与角膜反射是否存在等可将昏迷程度分成浅昏迷和深昏迷。

(1)临床表现:①浅昏迷时,患者意识大部分丧失,无自主活动,受强刺激时,可出现痛苦表情和肢体退缩反应,受到疼痛刺激时可出现防御反射。角膜反射、眼球运动和吞咽反射尚存在。常有病理反射,可发生尿失禁或尿潴留。②深昏迷时,患者意识完全消失,所有深浅反射均消失,四肢松弛性瘫痪,仅维持呼吸循环功能。

(2)肿瘤患者出现昏迷的常见原因为颅脑占位性病变,恶性肿瘤中枢神经系统受侵犯,高热,感染,代谢障碍,电解质紊乱,脑出血等。

(3)癌症患者出现昏迷多数预示病情已晚,预后极差,治疗宜适度。①病因治疗:对颅脑占位性病变,恶性肿瘤中枢神经系统受侵犯以脱水、激素等治疗。高热,感染,代谢障碍,电解质紊乱,脑出血等应针对病因支持治疗。浅昏迷可用局部姑息性放疗。②支持治疗:保证糖分和营养适度,维持静脉通路,纠正酸碱失衡,保持水和电解质的平衡。③加强护理:尽量使患者头部偏向一侧,注意保暖,留置导尿管,保持皮肤干燥清洁,注意防治褥疮。另外,保持呼吸道通畅,缺氧或呼吸困难可给予氧气,有感染选用合理抗生素,必要时可酌情使用醒脑静等药物。但深昏迷时,患者已无多大痛苦,若家属同意或有要求,可不进行过度处理。

十四 乳腺癌患者康复治疗共识

1 康复治疗的定义

康复包括生理功能的恢复、心理状态的调整以及社会活动能力的恢复。乳腺癌的康复治疗就是在乳腺癌正规治疗同时或结束后,帮助患者恢复机体生理功能、调整心理状态,并且能够回归社会,重建被疾病破坏了的生活。

2 康复治疗的内容

2.1 患侧肢体功能的康复

2.1.1 循序渐进的患侧上肢功能锻炼

功能锻炼对于恢复患者肩关节功能和消除水肿至关重要,但必须严格遵守循序渐进的顺序,不可随意提前,以免影响伤口的愈合。

循序渐进方法:①术后1~2 d,练习握拳、伸指、屈腕;②术后3~4 d,前臂伸屈运动;③术后5~7 d,患侧的手摸对侧肩、同侧耳(可用健肢托患肢);④术后8~10 d,练习肩关节抬高、伸直、屈曲至90°;⑤术后10 d后,肩关节进行爬墙及器械锻炼。

功能锻炼的达标要求是:2周内患侧上臂能伸直、抬高绕过头顶摸到对侧的耳。达标后仍需继续进行功能锻炼。术后7 d内限制肩关节外展。严重皮瓣坏死,术后2周内避免大幅度运动。皮下积液或术后1周引流液超过50 mL时应减少练习次数及肩关节活动幅度(限制外展)。植皮及行背阔肌皮瓣乳房重建术后要推迟肩关节运动。

2.1.2 预防或减轻上肢水肿

一般认定患侧上肢周径比对侧上肢周径长<3 cm为轻度水肿,3~5 cm为中度水肿,>5 cm为重度水肿。具体办法:

(1)预防感染:保持患侧皮肤清洁;不宜在患肢手臂进行有创性的操作,例如抽血、输液等;洗涤时戴宽松手套,避免长时间接触有刺激性的洗涤剂;避免蚊虫叮咬;衣着、佩戴首饰或手表时一定要宽松。

(2)避免高温环境:避免烫伤;患侧手臂不要热敷,沐浴时水温不要过高;避免强光照射和高温环境。

(3)避免负重:避免提、拉、推过重的物品;避免从事重体力劳动或较剧烈的体育活动。

(4)其他:尽快恢复手臂功能;乘坐飞机时戴弹力袖套。

(5)淋巴水肿的自我护理方法:①轻度或中度淋巴水肿可抬高手臂,沿淋巴走向自下而上向心性按摩,做手臂功能恢复训练,戴弹力袖套。②重度淋巴水肿可戴弹力袖套或进行物理治疗。如手臂出现变红或异常硬等症状,亦或水肿严重时应考虑有感染发生,应抗感染及对症处理。

2.2 营养和运动

乳腺癌疾病本身的进展或治疗期间的不良反应均有可能导致患者营养不良,而饮食过重,也是乳腺癌患者康复期所面临的问题之一。癌症患者同时也是第二原发癌症、心血管疾病、糖尿病、骨质疏松症的高危人群,合理的营养、健康的生活方式在乳腺癌患者康复期显得尤为重要。维持健康的体重,充足的体力活动以及健康的饮食,可以降低疾病复发风险,提高无病生存的概率。

2.2.1 饮食营养

目前尚没有证据证明某一类食品及饮食与乳腺癌的复发或转移相关。

(1)美国癌症学会(ACS)主要推荐的是遵从富含水果、蔬菜、粗粮和豆制品的饮食。美国的公共卫生推荐成人每天至少喝2.0~3.0杯蔬菜汁,1.5~2.0杯水果汁。一些观察性研究,乳腺癌存活者的蔬菜和粗粮摄入量高,总体死亡率可降低43%。现在不推荐膳食补充剂(如多种维生素)。

(2)需要禁忌胎盘及其制品和未知成分的保健品。

2.2.2 运动

康复期应选择一项适合自己并能终生坚持的有氧运动。推荐进行有规律的锻炼,每周至少150 min的中等强度锻炼,1周2次的力量训练。可向患者推荐的运动有快走、骑车、游泳、打太极拳以及有氧舞蹈等。

均衡饮食及有氧运动可增强人体免疫系统、有效减轻精神压力、改善睡眠、缓解由癌症及其治疗而引起的疲劳症状，增加人体对疾病的抵抗能力。

2.2.3 建立健康的生活方式

- (1)保持正常的体重；
- (2)坚持日常锻炼；
- (3)减少酒精的摄入，不要抽烟；
- (4)慎用保健品。

2.3 心理状态的调整

乳腺癌患者的不良情绪主要集中在自尊、身体影响、焦虑和抑郁。

医护人员需要了解患者的心理变化特点及心理状态调整的过程，以提供必要的心理干预。医护人员可以在认知、决策、应对技能等方面提升患者的自我控制能力，指导患者合理地运用暗示、宣泄等应对技巧，以增加对于困境的忍耐力。避免给予患者过多的同情与怜悯，向患者强调保持常态的重要性，帮助患者尽快摆脱患者角色，积极面对生活。

(1)提供充分信息，帮助患者理性接受患病事实。医护人员可参与患者的认知矫正，帮助她们进行适当的反思，减少错误的想法，减轻患者的恐惧。

(2)帮助患者寻找积极的生存目的，建立生活的信心。医护人员必须及时且正确地评估患者当前的期望，包括患者与其家属之间的依赖关系。帮助患者意识到自身的价值，对家庭其他成员的重要性，以增加其与疾病抗争的信心。

(3)激发患者的承担意识，协助其有效地控制自我。实施以患者为中心的医疗护理模式，帮助患者充分发挥她们的决策权，激发她们的自我承担意识。

2.4 性康复指导

(1)了解乳腺癌及其治疗对性生活可能产生影响的全部信息。需要告诉她们的是导致女性产生性欲的性激素是雌激素。女性约一半的雌激素是由位于肾脏上方的肾上腺产生的，而卵巢产生另一半的雌激素。女性只需要很少量的

雌激素就能维持性欲所需要的正常水平。

(2)无论将采用何种治疗手段，经爱抚获得愉悦的能力不会改变。

(3)试着享受其他感觉性愉悦的方式，伴侣间应该互相帮助，通过触摸和爱抚来达到性高潮。

(4)与伴侣进行关于性问题的交流。沉默是性健康最大的敌人，如果永远不敢开口咨询，那么将永远不会解脱。

相关建议：

(1)改善与伴侣有关性生活方面的沟通。

(2)尝试感性的按摩。

(3)读一本性知识的好书，增加对性的知识和技巧。

(4)增加性幻想。

(5)与伴侣分享自己的性幻想。

(6)鼓励伴侣在性活动中更积极主动。

(7)告诉伴侣以自己喜欢的方法来进行。

2.5 生育指导

虽然目前没有证据显示生育会影响乳腺癌患者的预后，但在选择是否生育，以及何时生育时必须充分考虑患者疾病复发的风险和治疗对后代的影响，与患者也要有充分的沟通。以下情况可考虑生育：

(1)乳腺原位癌患者手术和放疗结束后。

(2)淋巴结阴性的乳腺浸润性癌患者手术后2年。

(3)淋巴结阳性的乳腺浸润性癌患者手术后5年。

(4)需要辅助内分泌治疗的患者，在受孕前3个月停止内分泌治疗(例如诺雷得、三苯氧胺或其他SERMs)，直至生育后哺乳结束，再继续内分泌治疗。

2.6 术后随访指导

(1)随访意义：早期乳腺癌患者术后应定期随访，以了解患者的生存状况，以及患者对辅助治疗的依从性和不良反应等。

(2)随访时间：术后(或结束辅助化疗后)第1~2年每3个月1次，第3~4年每4~6个月1次，第5年开始每年1~2次。

(3)随访检查内容:触诊体检、肝脏超声、血生化和血常规。

(4)其他特殊检查:乳房X线(每年1次),妇科检查(三苯氧胺治疗中每年1~2次),骨密度(芳香化酶抑制剂治疗中),每年1~2次。

(5)骨扫描、CT或MRI等可用于有症状的患者,但不推荐无症状患者常规应用。

2.7 提供综合社会支持,恢复社会活动能力

医护人员可以根据患者的需要,积极调动社会资源,给患者提供帮助、鼓励和支持,最大限度地恢复患者的社会功能。2000年,澳大利亚颁布了第一个关于对乳腺癌患者支持性照护的循证指南,称为“心理社会的临床实践指南:为乳腺癌患者提供信息、咨询和支持”。指南中特别建议所有的女性都应该得到治疗小组的情感支持和社会支持,也应该得到同辈支持小组的信息和支持。从这一点可以看出,在乳腺癌患者的社会支持网络中,应涵盖专业支持,家庭支持和同辈支持。

(1)专业支持:以提供医学信息和心理支持为主,可以开设康复课程、专业讲座,设立康复热线、康复值班室、康复网站,出版康复相关的书籍等。

(2)家庭支持:以鼓励家属参与患者的诊治和康复过程为主,可以开设家属信息咨询窗口,为家属提供交流平台等。

(3)同辈支持:以康复病友志愿者的参与为主,可以采用病房探视或新病友座谈会的形式,建议在医护人员的专业指导和监督下进行。

十五 乳房重建与整形临床指南

1 乳房重建的目的

女性因各种原因,特别是接受乳房恶性肿瘤手术治疗后,可能造成乳房的缺失或乳房外形的毁损。乳房重建可以帮助乳腺癌患者重塑身体外形,使两侧乳房外形基本对称,能够使患者在穿上衣着后,自信地恢复正常的社会和生活角色。

2 乳房重建的指征

乳房重建适合于因各种原因准备或已经接受乳房切除的女性,或因为保乳手术导致乳房明显变形的患者。

3 乳房重建的类型

根据重建的时间,乳房重建可以分为即刻重建和延期重建两大类。乳房重建可以在全乳切除的同时,在一次麻醉过程中完成,称为即刻重建;也可以在全乳切除术后的数月或数年后进行,称为延期重建,这一重建的时间往往取决于患者。乳房重建的时机选择取决于很多因素,只有充分考虑了两种重建手术的优缺点,以及患者自身的诸多因素,才能确定最佳的时间。

根据重建的材料,乳房重建可以分为自体组织(皮瓣)重建、植入物重建以及联合两种材料(如背阔肌联合植入物)的重建。

4 乳房重建的原则与注意事项

(1)乳腺癌手术后的乳房重建应该由一支专业的多学科团队完成,在术前对患者进行充分评估,评估内容包括肿瘤治疗策略、体型、个体及家属的要求、合并的疾病及有无吸烟史,从而确定手术的安全切缘、乳房重建的最佳时机和方法、手术与辅助治疗的顺序安排。有长期吸烟史的患者发生术后伤口不愈和皮瓣坏死的风险增加,因此建议将有长期吸烟习惯的患者视为乳房重建手术的相对禁忌证。

(2)保留皮肤的全乳切除可以使接受即刻乳房重建后的乳房的美容效果得到极大的改善,证据显示,与传统的全乳切除手术比较,保留皮肤的全乳切除不会增加局部和区域的肿瘤复发风险。对于乳腺癌患者而言,保留乳头乳晕复合体的全乳切除手术也受到关注,一些报道显示,乳头乳晕复合体受肿瘤累及的比例虽然较低,短期随访中仍有少部分病例发生局部复发,但是目前仍缺乏长期的随访数据;同时,保留乳头乳晕复合体后,乳头感觉、乳房外形自我满意度等生活质量数据缺乏好的研究报告,这一术式应审慎开展,尚有待前瞻性临床

研究证实其安全性。

(3)保乳手术过程中,通常采用肿块广泛切除或更大范围的区段/象限切除术,足够安全的切缘距离意味着切除较大范围的正常乳腺组织,有可能导致乳房局部腺体缺失,术后或放疗后出现乳房变形、乳头乳晕复合体移位等乳房外观的不满意。在不影响肿瘤局部治疗效果的前提下,术前由肿瘤外科医生或整形外科医生对乳房的缺损进行评估,并做好相应准备,术中采用肿瘤整形手术技术,在缺损部位进行局部的充填,根据肿瘤部位、乳房大小和乳房下垂情况设计相应的切口。包括平行四边形切口(外上肿瘤)、蝙蝠翼切口(中央区肿瘤)、缩乳手术切口(下方肿瘤)和皮肤环形切口(上方和外侧肿瘤)等。这一术式可以通过一次麻醉和手术过程完成,能在一定程度上改善乳房的形态与外观。和常规保乳手术相同,也需要在原术腔放置4~6枚惰性金属夹以备术后放疗时作为瘤床的标记。

(4)乳房重建的方法包括植入物、自体组织以及联合上述两种材料。植入物可以在乳房重建手术时,在胸大肌下方直接放置永久假体;或者先行放置组织扩张器,再择期更换为永久假体。植入物可以使用盐水囊假体、硅胶假体或含有硅胶外壳的盐水囊混合型假体。自体组织重建可以选择多种带蒂或游离皮瓣,转移至胸壁进行乳房塑型;最为常用的自体组织皮瓣包括:扩大背阔肌肌皮瓣、带蒂横型腹直肌肌皮瓣(TRAM)、游离横型腹直肌肌皮瓣(F-TRAM)、保留肌束的游离TRAM(MS-FTRAM)、腹壁下血管穿支皮瓣(DIEP)、臀上动脉穿支皮瓣(SGAP)等。游离皮瓣乳房重建涉及显微外科技术,以及游离皮瓣的术后监测团队的建立。

(5)乳房重建和整形手术中尚需要考虑到其他的手术方式,包括乳头乳晕重建,对侧乳房的缩乳成型、乳房提升、隆乳,目的是达到双侧乳房的对称效果;一般而言,对侧乳房的缩乳成型、乳房提升、隆乳可同时与患侧重建手术同期进行,而乳头乳晕重建建议延期实施,

以便达到双侧乳头对称,并应该在术前和患者充分沟通。

5 术后放疗与乳房重建的关系

明确需要接受术后辅助放疗的患者,建议考虑进行延期重建;放疗可能对重建乳房的外形造成不利影响;有经验的团队可考虑即刻重建后再给予放疗。当考虑进行组织扩张和植入物即刻重建时,建议先放置组织扩张器,在放疗开始前或结束后更换为永久性假体。曾经接受放疗的患者如果采用植入物重建,常发生较严重的包囊挛缩、移位、重建乳房美观度差和植入物暴露,因此,放疗后的延期乳房重建,不宜使用组织扩张器和植入物的重建方法。

十六 乳腺导管原位(内)癌治疗指南

乳腺导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS),亦称为导管内癌,属于乳腺浸润性癌的前驱病变,是一类非全身性的导管内局部病变。乳腺癌病理组织学分类中按细胞核形态将DCIS分为低、中、高三个级别,不同级别的DCIS可能具有不同的遗传学起源和发生背景。DCIS具有进展为浸润性癌的趋势。极少数患者在确诊为DCIS时伴腋窝淋巴结转移。有些腋窝淋巴结转移的患者也可能是由于肿瘤原发灶取材不当、未发现浸润性成分造成的,这种情况下的DCIS与本指南所提的DCIS有着本质区别,应按浸润性癌处理。部分DCIS患者存在DCIS伴微浸润(AJCC分期将DCIS微浸润定义为癌细胞突破基底膜并侵犯邻近组织,但病灶最大径不超过0.1 cm,分期为T_{1mic})。对于DCIS伴微浸润的患者,本指南暂不作特别规定,以个体化治疗策略为主。

DCIS的诊断,必须要以病理充分取材为前提,在排除潜在的浸润成分以后,方可确诊。空心针活检、局部切取活检,以及对病灶的不充分取材,都不是确诊DCIS的最后依据。

1 治疗原则

乳腺DCIS的治疗以局部治疗为主,目的是降低局部复发率。治疗方式包括局部病灶广泛切除联合或不联合全乳放疗,以及全乳房切除

术。必要时对激素受体阳性患者辅以内分泌治疗(如他莫昔芬),主要目的是降低局部复发,及预防同侧和对侧再发。对DCIS患者,没有证据提示化疗能带来生存获益;也没有证据显示HER-2阳性(针对导管内癌成分)患者能够从曲妥珠单抗治疗中获益。

2 局部广泛切除联合全乳腺放疗

2.1 适应人群,禁忌证,术前准备,手术过程,术后病理检查

局部广泛切除联合全乳腺放疗的适应人群,禁忌证,术前准备,手术过程,术后病理检查请参见“浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南”相关章节。

对于腋窝淋巴结的处理,不推荐对DCIS患者行腋窝淋巴结清扫。对于粗针穿刺获得乳腺导管原位癌病理诊断的患者,可以考虑先做前哨淋巴结活检明确腋窝状态。前哨淋巴结活检内容请参见“前哨淋巴结活检”相关章节。

2.2 全乳放疗

(1)全乳放疗在术后乳腺切口愈合后就可以开始,推荐在术后8周内开始。

(2)放射治疗的基本技术以及剂量请参见“浸润性乳腺癌保乳治疗临床指南”相关章节。和浸润性癌原则相似,仍推荐全乳照射后瘤床加量,尤其在绝经前患者的治疗中。

2.3 辅助内分泌治疗

(1)适应证:ER/PR阳性的乳腺导管内癌(注意:若单纯以预防对侧第二原发性乳腺癌为目的,激素受体阴性患者也可接受他莫昔芬预防用药)。

(2)目的:降低同侧复发及对侧第二原发性乳腺癌。

(3)剂量:放疗结束后建议采用他莫昔芬20 mg/d(10 mg每日2次),连续服用5年,治疗期间应每半年至1年行1次妇科检查。对于老年(>65岁)、伴有心血管疾病的患者,应充分权衡他莫昔芬带来的获益与心血管事件(尤其是血栓)风险的利弊。

3 其他治疗选择

3.1 全乳房切除术

(1)适应证:所有不适合或拒绝接受保留乳房治疗的患者。

(2)方法:单纯乳房切除术、保留乳头乳晕的全乳房切除术(病灶位于乳头乳晕的不适用)、保留皮瓣的全乳房切除术。

(3)注意事项:皮下乳房切除术难以100%切除乳腺腺体组织,因此全乳房切除术并不能完全避免局部复发。

(4)术后不需要联合放疗:术后内分泌治疗不是必须的。对于行全乳切除的DCIS患者,他莫昔芬的作用以预防(降低对侧原发乳腺癌)为主,对降低复发转移的作用很小,可以不考虑辅助内分泌治疗。

3.2 单纯局部切除术

目前仅推荐用于个别年龄>70岁,或伴有严重内科疾病,或因其他原因无法接受全乳房切除术和全乳放疗,或Van Nuys预后指数提示低危的患者。

4 乳腺DCIS治疗方式选择的参考——Van Nuys预后指数(附录IX)

国外某些学者采用Van Nuys预后指数(简称VNPI)作为一个客观的指标以协助临床医生对DCIS治疗方式进行决策。VNPI对DCIS按肿瘤大小、患者年龄、手术切缘、肿瘤细胞核分级4个方面综合考虑,每一方面评分由1分(最佳)至3分(最差),4个方面总分由最低的4分(最佳)至最高的12分(最差)。VNPI 10~12分者建议行全乳切除术, VNPI 4~6分者可行单纯局部切除术,而VNPI 7~9分者则建议行局部广泛切除联合全乳放疗。VNPI的具体评分方法详见附录IX。

注:目前对于VNPI的临床应用价值仍有争议,在此仅供临床医师参考。

十七 HER-2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识

肿瘤分子靶向治疗,是利用肿瘤细胞表达

而正常细胞很少或不表达的特定基因或基因的表达产物作为治疗靶点,最大程度杀死肿瘤细胞而对正常细胞杀伤较小的治疗模式。HER-2是乳腺癌明确的预后指标和药物治疗效果的预测指标。作为第一个靶向HER-2的人源化单克隆抗体,曲妥珠单抗的问世改变了HER-2阳性乳腺癌患者的预后,影响了乳腺癌的诊治模式,是乳腺癌药物治疗的重要突破。2007年拉帕替尼作为晚期乳腺癌二线治疗药物在欧美批准上市,2013年已在中国上市,帕托珠单抗也即将在全球上市。为了更好地推广规范的HER-2检测,准确评估患者预后,更大地发挥抗HER-2的靶向治疗药物使用的疗效,减少治疗盲目性,使更多患者获益,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会专家组成员,根据现有国内外研究结果讨论后达成以下共识。

1 标准HER-2检测和结果判定

(1)HER-2是乳腺癌重要的预后指标,同时也是抗HER-2药物的预测指标。

(2)靶向抗HER-2药物治疗适应证是HER-2阳性浸润性乳腺癌。

(3)HER-2阳性的定义,可以是标准免疫组化(IHC)+++ ,或荧光杂交法(ISH)阳性。

(4)如果患者免疫组化检测显示HER-2(+++),可以直接判断为HER-2阳性;如果免疫组化检测HER-2(++),应该再进行ISH检测以明确。如果标准实验室免疫组化检测结果HER-2(+)或HER-2(-),则判断为HER-2阴性。一般情况下,HER-2免疫组化结果为(+)或(+++)时,不需要进一步用FISH来核实HER-2状态。

(5)HER-2阳性判断也可以通过FISH检测。在合格实验室进行的FISH检测,按照ASCO/CAP标准,比值 >2.2 则可判断为HER-2阳性; <1.8 则为HER-2阴性患者;如果所得结果为 $1.8 \sim 2.2$ 的临界值(或HER-2基因拷贝数为 $4 \sim 6$,病理专家宜增加计数细胞数量重新ISH检测,或结合免疫组化结果判断。多数中国专家同意按NCCN指南及St. Gallen专家共识将FISH检测阳性阈值降低到 2.0 ,即FISH结果 2.0 及以上可考虑给予抗HER-2治疗。HER-2的FISH检测结果中,需重

视HER-2基因绝对拷贝数(分子)与17染色体中心粒单/多倍体(分母)的具体情况。

(6)如果患者病情发展不符合HER-2阴性患者特点,临床认为有可能是HER-2阳性,或者复发转移患者治疗过程中为了争取治疗机会,建议重新检测HER-2,可以用原发肿瘤标本,但提倡复发病灶再活检,方法可以用IHC或ISH。

2 HER-2阳性复发转移乳腺癌治疗原则

2.1 治疗原则

(1)HER-2阳性晚期复发转移性乳腺癌,首选治疗应该是含曲妥珠单抗为基础的治疗,根据患者激素受体状况、既往(新)辅助治疗用药情况,选择治疗方案,使患者最大受益。

(2)曲妥珠单抗单药治疗HER-2阳性转移性乳腺癌有一定疗效,但更多临床研究显示,曲妥珠单抗与化疗药物联合效果更好。Slamon等发表在新英格兰医学杂志(NEJM)的曲妥珠单抗联合紫杉醇(H0648)研究;Marty等发表在临床肿瘤学杂志(JCO)的曲妥珠单抗联合多西他赛(M77001)的两项关键III期临床研究结果,奠定了曲妥珠单抗联合紫杉类药物作为HER-2阳性晚期乳腺癌一线治疗的地位。所以蒽环类化疗失败的HER-2阳性乳腺癌,曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛,可以作为首选的一线方案。

(3)紫杉类治疗失败的HER-2阳性乳腺癌,曲妥珠单抗可以联合长春瑞滨、铂类、卡培他滨、吉西他滨等其他化疗药物。

(4)研究结果显示,曲妥珠单抗联合阿那曲唑一线治疗HER-2同时ER/PR阳性晚期乳腺癌,无进展生存期、临床获益率和至疾病进展时间均显著优于阿那曲唑单药。所以HER-2与激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者,可以采用曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂治疗。

2.2 曲妥珠单抗治疗后疾病进展的治疗策略

(1)继续使用曲妥珠单抗,更换其他化疗药物:传统细胞毒药物治疗,出现疾病进展意味着需要更换治疗方案。但曲妥珠单抗由于其不同的作用机制,患者曾经治疗有效而其后出现疾病进展时并不一定需要停药。临床前研究显

示,持续应用曲妥珠单抗抑制HER-2表达有助于控制乳腺癌细胞生长;而停止曲妥珠单抗,肿瘤生长加快。Hermine研究显示,一线使用曲妥珠单抗疾病进展后,继续使用曲妥珠单抗比停止使用曲妥珠单抗治疗疗效更好。GBG26/BIG03-05随机临床试验中,曲妥珠单抗治疗疾病进展转移性HER-2阳性乳腺癌,随机分为单用卡培他滨和卡培他滨联合曲妥珠单抗,结果显示疾病进展后继续使用曲妥珠单抗的治疗仍能取得更长的无疾病进展时间。因此,HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗联合化疗治疗出现疾病进展后,可保留曲妥珠单抗继续使用,而换用其他联合化疗方案。

(2)拉帕替尼联合卡培他滨:临床研究证明,曲妥珠单抗治疗失败的乳腺癌,拉帕替尼联合卡培他滨比单用卡培他滨的至疾病进展时间延长,所以曲妥珠单抗方案治疗后疾病进展HER-2阳性患者也可以选择拉帕替尼联合卡培他滨。

(3)还可以考虑曲妥珠单抗联合拉帕替尼的非细胞毒药物的方案。

(4)还可考虑曲妥珠单抗联合多西他赛和帕妥珠单抗。

3 HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗原则

临床研究结果表明,曲妥珠单抗用于HER-2阳性早期乳腺癌术后辅助治疗,可明显降低复发和死亡。因此美国综合癌症网(NCCN)和中国cNCCN乳腺癌临床实践指南都将曲妥珠单抗辅助治疗写入其中。

3.1 HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗用药推荐

(1)可以用多柔比星(或表柔比星)联合环磷酰胺,每21天1次,共4个周期,然后紫杉醇或多西他赛4个周期,同时曲妥珠单抗周疗2 mg/kg(首次剂量4 mg/kg),或3周1次6 mg/kg(首次剂量8 mg/kg),共1年。

(2)不适合蒽环药物的患者可以用TCH:多西他赛75 mg/m²,卡铂AUC 6,每21天为1个周期,共6个周期,同时曲妥珠单抗周疗,化疗结

束后曲妥珠单抗6 mg/kg,3周1次,至1年。

(3)标准化疗后单用曲妥珠单抗治疗1年,曲妥珠单抗6 mg/kg(首次剂量8 mg/kg),每3周方案,治疗时间为1年。

(4)HERA研究4年随访结果显示,对于术后初始未接受曲妥珠单抗治疗的HER-2阳性乳腺癌,延迟使用曲妥珠单抗辅助治疗也可以获益,因此辅助化疗已经结束,但仍处于无病状态的患者可以使用1年曲妥珠单抗。

目前认为,HER-2阳性乳腺癌曲妥珠单抗辅助治疗,推荐的用药周期为1年,6个月的短期疗程并未证实其疗效相当,2年的疗程未得到更佳的预后获益,故均暂不推荐。

3.2 曲妥珠单抗在辅助治疗中的心脏不良反应

曲妥珠单抗联合化疗药物可能增加心肌损害,严重者会发生心力衰竭。尽管NSABP B-31、N9831和HERA三项试验中心脏不良反应次数不高并且可以恢复,但临床研究入选的病例是化疗后经过心脏功能安全筛选的。临床实践中建议在对既往史、体格检查、心电图、超声心动图LVEF基线评估后再开始应用曲妥珠单抗,使用期间应该每3个月监测心功能。若患者有无症状性心功能不全,监测频率应更高(如每6~8周1次),出现下列情况时,应停止曲妥珠单抗治疗至少4周,并每4周检测1次LVEF:

(1)LVEF较治疗前绝对数值下降 $\geq 16\%$ 。

(2)LVEF低于正常范围并且较治疗前绝对数值下降 $\geq 10\%$ 。

如4~8周内LVEF回升至正常范围或LVEF较治疗前绝对数值下降 $\leq 15\%$,可恢复使用曲妥珠单抗。LVEF持续下降(>8周),或者3次以上因心肌病而停止曲妥珠单抗治疗,应永久停止使用曲妥珠单抗。

4 HER-2阳性乳腺癌的含曲妥珠单抗新辅助治疗

临床试验研究证明,术前新辅助治疗获得病理学完全缓解(pCR)患者无病生存(DFS)和总生存(OS)均优于同样治疗未达到pCR的患者。HER-2阳性患者新辅助治疗,曲妥珠单抗联合化疗与单用化疗相比能够显著提高pCR率。

Buzdar新辅助治疗试验中,曲妥珠单抗联合紫杉醇序贯CEF化疗的pCR率高达65.2%,显著高于单纯化疗组的26.3%($P=0.016$)。NOAH研究结果显示,HER-2阳性局部晚期乳腺癌,曲妥珠单抗联合AT/T/CMF方案能显著提高pCR率(43% vs 23%, $P=0.002$)。但现有新辅助治疗数据相对不足,临床考虑方案应该慎重,而设计临床研究方案更要谨慎考虑科学性和伦理学原则。要注意短期的曲妥珠单抗联合化疗使用,可能获得更高的pCR,但并不一定获得更长的无病生存,更难以确定OS的改善,所以不能代替后续长期的辅助治疗。

因此术前新辅助治疗用过曲妥珠单抗的患者,术后辅助治疗推荐曲妥珠单抗,治疗总疗程1年。HER-2阳性乳腺癌患者如果术前新辅助治疗未用过曲妥珠单抗,术后辅助治疗推荐曲妥珠单抗。

现代乳腺癌诊断和分类,应该是在标准的传统病理组织学基础上,添加更好的免疫组化诊断和更新的分子病理诊断。乳腺癌的科学合理综合治疗,有赖于病理科、影像科室和临床有关学科合作,在国内外治疗指南和临床诊疗专家共识的基础上规范预后指标和预测指标的检测,合理治疗、提高患者生活质量与生存率。

十八 乳腺癌局部和区域淋巴结复发诊治指南

1 局部和区域复发的定义

局部复发是指早期乳腺癌乳房保留治疗后同侧乳腺内,或可手术乳腺癌乳房切除术后同侧胸壁再次出现肿瘤;区域复发是指患侧的淋巴引流区,包括腋窝、锁骨上/下及内乳淋巴结区域出现肿瘤。孤立性复发是指在发现局部-区域复发时,通过常规检查未发现合并其他部位的转移。

2 诊断

完整全面地检查以明确复发时有无合并远处转移。

细针穿刺虽然可以提供复发的依据,但仍

需要获得复发灶的组织诊断,并确定复发病变的生物学标志物(ER、PR和HER-2)状态。

胸部CT等影像学检查,需要覆盖完整的胸壁和区域淋巴结。如果复发患者既往曾接受术后放疗,则诊断复发时的影像学检查需要明确复发灶在放射野内还是放射野外,以及距离放射野边缘的距离。此外还需要增加对有无放射性肺损伤的评估。如接受过术后放疗的患者出现臂丛神经症状或上肢水肿,且临床无明显淋巴结肿大,推荐行增强MRI或PET/CT扫描,有助于鉴别复发和放射性纤维化。18-FDG PET/CT可与CT同时进行,有助于评估复发患者复发的完整范围,尤其是当胸部CT表现可疑或不能确定性质时;有助于评估有无远处转移,并有助于鉴别治疗后改变与复发。

3 治疗原则

无论乳房保留治疗后复发还是乳房切除术后复发,均需要多学科评估和治疗,以最大程度优化治疗原则,目的在于一方面有效地控制局部疾病,另一方面尽可能地减少或延迟再次复发或远处转移的发生。

3.1 保乳术后同侧乳房复发

(1)单灶复发或可手术的复发患者,补救性乳房切除是最主要的局部治疗手段,可以获得60%~70%的5年局部控制率和约85%的总生存率。如果首次手术时未行腋窝淋巴结清扫,乳房切除术的同时可行I/II组腋窝淋巴结清扫。若以往曾经行腋窝淋巴结清扫,经临床或影像学检查发现淋巴结侵犯证据时可行腋窝手术探查或补充清扫。

(2)若复发范围广泛或累及皮肤,甚至呈现炎性乳腺癌表现,则需先行全身治疗后再考虑局部手术和(或)放疗。

(3)补救性乳房切除术后一般不考虑胸壁放疗,但如腋窝淋巴结有转移而既往未行区域淋巴结照射的患者需补充锁骨上/下淋巴结的照射。

3.2 乳房切除术后复发

与保乳术后孤立乳房内复发患者相比,乳房切除术后胸壁和区域淋巴结复发的患者预后

较差。同时首发胸壁复发患者,后续锁骨上淋巴结复发率较高。而首发区域淋巴结复发的患者,后续胸壁复发率也可高达30%。所以在既往没有接受过术后放疗的患者,在首次复发行放疗时,需包括易再次复发的高危区域。

3.3 胸壁复发

胸壁结节可切除者,推荐局部广泛切除。但是单纯手术切除的后续再次复发率可达60%~75%,放射治疗可以显著降低再次复发率,是局部区域性复发患者综合治疗的主要手段之一。首次复发患者局部小野照射会带来高达50%以上的再次复发率,且小野照射后再次复发中有2/3位于原射野以外,所以在既往没有接受过术后放疗的患者中照射靶区需要覆盖患侧全胸壁,并需要对锁骨上/下淋巴引流区进行预防性照射。弥漫性复发患者需要先行全身治疗,根据局部病变的退缩情况并排除远处转移后,再行胸壁和区域淋巴结的放疗。

对于以往曾经行术后放疗的患者,再次照射的价值尚未证实,若复发病变不能手术或切除不完全,在充分考虑术后放疗与复发的间隔时间,放疗后正常组织改变的程度、局部-区域复发的风险,并且平衡了再照射的风险和益处之后,可针对复发病变局部再照射。

3.4 孤立的腋窝淋巴结复发

手术切除为主要的治疗手段,若以往未行腋窝淋巴结清扫,则需要补充清扫。而腋窝淋巴结清扫后复发患者如可手术,则对复发灶行补充切除。在既往无术后放疗的患者补充腋清扫后,需对锁骨上/下淋巴引流区和胸壁行预防性照射。对于复发病变无法完全切除的患者,照射范围还需包括腋窝。

3.5 锁骨上淋巴结复发

如既往未行放疗,放疗靶区需包括锁骨上/下淋巴引流区和胸壁;如既往有乳房和胸壁照射史,可单独给予锁骨上/下淋巴引流区的放疗,照射野需与原照射野衔接。对既往无放疗史患者,可考虑行锁骨上淋巴结清扫术。

3.6 内乳淋巴结复发

内乳淋巴结复发的治疗原则与锁骨上淋巴

结复发相同,如既往无胸壁照射史,放疗范围除包括内乳区外,还需要包括患侧胸壁。但胸壁和其他区域淋巴结复发患者,在放疗靶区的选择上,原则上不需要对内乳区进行预防性照射。

3.7 放射治疗技术

与二维治疗相比,基于CT定位的三维治疗计划可以显著提高靶区覆盖程度,并合理评估正常组织照射体积和剂量,推荐在复发患者中尽可能采用。全胸壁和区域淋巴结照射剂量达到50 Gy,共25次或相应的生物等效剂量后对复发灶需要加量至60 Gy,对未切除的复发灶照射剂量需要达到60 Gy以上,但必须控制正常组织损伤。加热配合局部放疗可以在一定程度上改善局部控制率。

3.8 全身治疗策略

下列情况需要考虑全身治疗:孤立的局部区域复发在得到有效的局部治疗后,巩固化疗有可能改善无病生存和总生存,应考虑化疗,尤其是复发病灶对内分泌治疗不敏感或无效者;激素受体阳性患者内分泌治疗,具有可持续治疗和降低再次复发率的价值;复发灶广泛乃至放射治疗难以覆盖完整的靶区;同期放疗可以提高局部控制率;HER-2阳性患者可以联合靶向治疗。与其他复发转移患者的治疗原则一致,应密切跟踪治疗方案的疗效,并适时调整治疗方案。推荐局部-区域复发患者参加前瞻性临床研究。

十九 乳腺癌骨转移的临床诊疗指南

1 概述

在晚期乳腺癌中,骨转移的发生率为65%~75%,而首发症状为骨转移者占27%~50%。骨痛、骨损伤、骨相关事件(SREs)及生活质量降低是乳腺癌骨转移常见的并发症。SREs包括:骨痛加剧或出现新的骨痛、病理性骨折(椎体骨折、非椎体骨折)、椎体压缩或变形、脊髓压迫、骨放疗后症状(因骨痛或防治病理性骨折或脊髓压迫)及高钙血症。

2 骨转移的诊断方法

骨放射性核素扫描(ECT)是骨转移初筛诊

断方法。具有灵敏度高、早期发现、全身成像不易漏诊的优点。但也存在特异度较低、不易区分成骨性还是溶骨性病变、也不能显示骨破坏程度的缺点。骨ECT检查推荐用于乳腺癌出现骨疼痛、骨折、碱性磷酸酶升高、高钙血症等可疑骨转移的常规初筛诊断；乳腺癌分期 $>T_3N_1M_0$ 患者进一步行常规分期检查。骨ECT检查也可选择性用于乳腺癌患者的常规分期检查。

磁共振扫描(MRI)、CT扫描、X线拍片是骨转移的影像学确诊检查方法。对于骨ECT扫描异常的患者，应该针对可疑骨转移灶部位进行MRI、CT(骨窗)、X线拍片检查，以确认骨转移情况，并了解骨破坏的严重程度。

正电子发射计算机断层显像(PET/CT)，可以直接反映肿瘤细胞对葡萄糖的摄入，已有临床研究提示 FDG-PET具有与骨扫描相似的灵敏度，更高的特异度，对乳腺癌骨转移治疗后病情的跟踪优于骨扫描，但是专家组认为目前PET/CT在骨转移诊断的价值有待进一步研究，临床并不作为常规推荐。

所以骨转移的临床诊断，ECT可以作为初筛检查，X线、CT、MRI可以明确有无骨转移，PET/CT的价值有待进一步研究，临床上各

种诊断方法应该合理应用，必要时需要通过骨活检取得病理诊断。

3 乳腺癌骨转移的临床表现

乳腺癌骨转移多见为多发性溶骨性病变，有些患者在溶骨病变治疗后的修复可以在影像学中表现为过度钙化而被误诊为成骨性改变，对这部分患者应追溯其首诊时的X片是否有溶骨性改变。

乳腺癌骨转移的特点：伴有疼痛的骨转移严重影响患者生活质量，但骨转移本身一般不直接对生命构成威胁；有效的治疗手段较多，不合并内脏转移的患者生存期相对较长。

4 骨转移的治疗

4.1 治疗目标

乳腺癌骨转移综合治疗的主要目标：①缓解疼痛，恢复功能，改善生活质量；②预防和治疗SREs；③控制肿瘤进展，延长生存期。

4.2 治疗方案

乳腺癌骨转移，作为复发转移性乳腺癌已经是全身性疾病，可以选择的治疗手段有：①化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等；②双膦酸盐治疗；③手术治疗；④放射治疗；⑤镇痛和其他支持治疗。应根据患者具体病情制定个体化综合治疗方案(图1)。

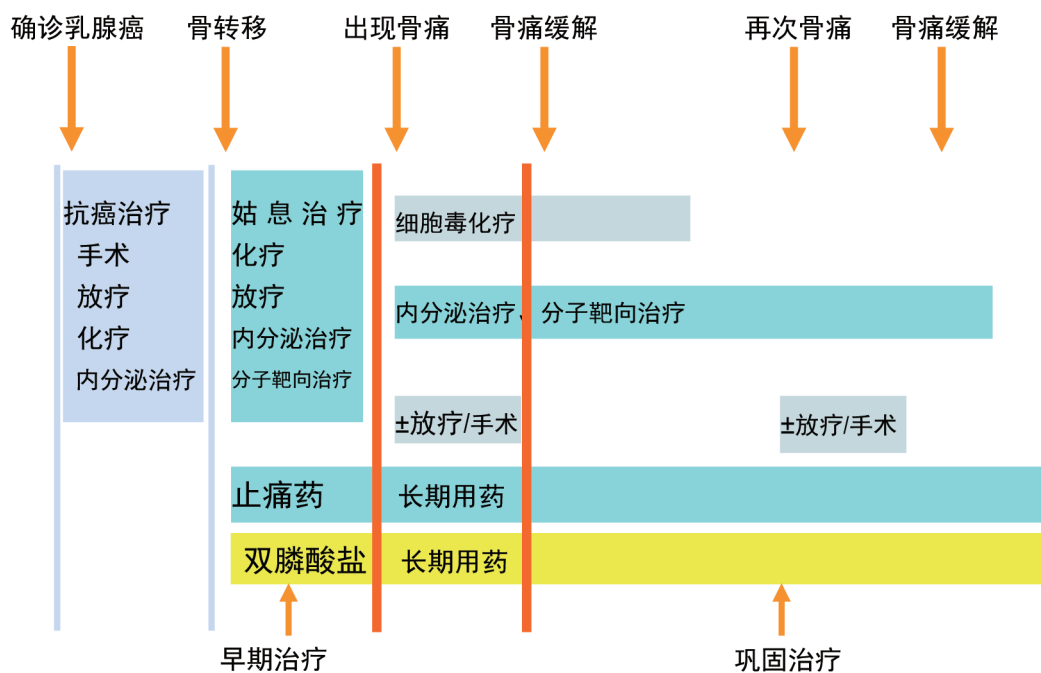


图1 乳腺癌骨转移综合治疗

4.3 治疗原则

全身治疗为主,其中化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗作为复发转移性乳腺癌的基本药物治疗,双膦酸盐类可以预防和治理SREs。合理的局部治疗可以更好地控制骨转移症状,其中手术是治疗单发骨转移病灶的积极手段,放射治疗是有效的局部治疗手段。

复发转移性乳腺癌选择治疗方案,要考虑患者肿瘤组织的激素受体状况(ER/PR)、HER-2情况、年龄、月经状态以及疾病进展速度。原则上疾病进展缓慢的激素反应性乳腺癌患者可以首选内分泌治疗,疾病进展迅速的复发转移患者应首选化疗,而HER-2过表达的患者应考虑含曲妥单抗的治疗方案。

进展缓慢的复发转移性乳腺癌的特点:

(1)原发和(或)复发转移灶肿瘤组织ER阳性和(或)PR阳性。

(2)术后无病生存期较长的复发转移患者(如术后2年后出现复发转移)。

(3)仅有软组织和骨转移,或无明显症状的内脏转移(如非弥散性的肺转移和肝转移,或肿瘤负荷不大且不危及生命的其他内脏转移)。

激素反应性乳腺癌的概念,是基于患者可能从内分泌治疗中获益的角度来界定哪些患者适合内分泌治疗,认为满足下列条件中1条或数条的患者有可能从内分泌治疗中获益:

(1)原发灶和(或)复发转移灶ER和(或)PR阳性。

(2)老年患者。

(3)术后无病间期较长。

(4)既往内分泌治疗曾获益。

基于乳腺癌骨转移一般不直接构成生命威胁,且不合并内脏转移的患者生存期相对较长,因此尽量避免不必要的强烈化疗。而晚期乳腺癌患者,如治疗后疾病长期保持稳定则应视为临床获益,因为持续稳定6个月以上的患者生存期与临床缓解(CR+PR)的患者相同。基于内分泌治疗更适合长期用药,可以尽量延长治疗用药时间,延长疾病控制时间。

绝经后复发转移性乳腺癌,一线内分泌治

疗的首选为第3代芳香化酶抑制剂,包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦,因为在三苯氧胺治疗失败的复发转移性乳腺癌的二线治疗中,第3代芳香化酶抑制剂比甲地孕酮更有效。在复发转移性乳腺癌的一线内分泌治疗中,第三代的芳香化酶抑制剂明显优于三苯氧胺。绝经前复发转移性乳腺癌患者首选化疗,如果激素受体阳性患者适合或需要用芳香化酶抑制剂进行内分泌治疗时,首选双侧卵巢切除手术,后续联合芳香化酶抑制剂。药物性卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂也是可以考虑的方案(但尚缺乏临床证据)。

乳腺癌骨转移患者,如ER和PR阴性、术后无病间隔期短、疾病进展迅速、合并内脏转移、对内分泌治疗无反应者应考虑化疗。推荐用于转移性乳腺癌化疗的药物包括:蒽环类、紫杉类、卡倍他滨、长春瑞滨、吉西他滨。可以选择化疗方案有:CMF、CAF、AC、AT、XT、GT方案。辅助治疗仅用内分泌治疗而未用化疗的患者可以选择CMF(CTX/MTX/5-FU)、CAF(CTX/ADM/5-FU)或AC(ADM/CTX)方案。辅助治疗未用过蒽环类和紫杉类化疗的患者首选AT方案(蒽环类联合紫杉类),如CMF辅助化疗失败的患者;部分辅助治疗用过蒽环类和(或)紫杉类化疗,但临床未判定为耐药和治疗失败的患者也可使用AT方案。蒽环类辅助治疗失败的患者,可以选择的方案有:XT(卡倍他滨联合多西他赛)和GT(吉西他滨联合紫杉醇)方案。紫杉类治疗失败的患者,目前尚无标准方案推荐,可以考虑的药物有卡倍他滨、长春瑞滨、吉西他滨和铂类,可以单药或联合化疗。但单纯骨转移患者一般不采用联合化疗。

4.4 放射治疗

放射治疗是乳腺癌骨转移姑息性治疗的有效方法。骨疼痛是骨转移的常见症状,也是影响患者生活质量及活动能力的主要原因。脊椎、股骨等负重部位骨转移并发病理性骨折的危险性约30%,病理性骨折将显著影响患者的生存质量和生存时间。放射治疗用于乳腺癌骨转移治疗的主要作用:缓解骨疼痛、减少病理

性骨折的危险。

放射治疗方法包括体外照射与放射性核素治疗2类。

体外照射是骨转移姑息治疗的常用有效方法。体外照射的主要适应证：有症状的骨转移灶，用于缓解疼痛及恢复功能；选择性用于负重部位骨转移的预防性放疗，如脊柱或股骨转移。骨转移放射治疗的体外照射常用剂量及分割方法有3种方案：300 cGy/f，共10次；400 cGy/f，共5次；800 cGy/f，单次照射。3种方案照射的缓解骨疼痛的疗效及耐受性无明显差异。单次放疗方案的治疗费用显著低于分次照射，但再放疗及病理性骨折发生率高于分次放疗。骨转移单次照射技术尤其适于活动及搬动困难的晚期癌症患者。

放射性核素治疗对缓解全身广泛性骨转移疼痛有一定疗效，但是有些核素治疗后骨髓抑制发生率较高，而且恢复较缓慢，约需12周，可能会影响化疗的实施。因此，放射性核素治疗的临床使用应充分考虑选择合适的病例和恰当的时机。

放射治疗缓解骨痛的有效率为59%~88%。值得注意的是放疗缓解骨痛的显效需要一定的时间，因此对于在放射治疗明显显效前的患者及放射治疗不能完全控制疼痛的患者，仍然需要根据患者的疼痛程度使用止痛药以及必要的双膦酸盐治疗，可以使用负荷剂量。

4.5 手术治疗

骨转移外科治疗目的是提高患者生活质量，骨科技术的进步能够使癌症骨转移患者最大限度解决对神经的压迫、减轻疼痛、恢复肢体功能，从而改善患者生活质量。应对骨转移患者密切随访观察、早期发现骨转移灶、对具有潜在病理骨折的长骨是否需要手术作出恰当的判断是提高患者生活质量的重要保证。

外科手术治疗乳腺癌骨转移的方法包括：骨损伤固定术、置换术和神经松解术。固定术治疗可考虑选择性用于病理性骨折或脊髓压迫，预期生存时间>4周的乳腺癌骨转移患者。预防性固定术治疗可考虑选择性用于股骨转移

灶直径>2.5 cm，或股骨颈骨转移，或骨皮质破坏>50%，预期生存时间>4周的乳腺癌骨转移患者。

4.6 止痛药治疗

止痛药是缓解乳腺癌骨转移疼痛的主要方法。骨转移疼痛的止痛药治疗应遵循WHO癌症三阶梯止痛指导原则：首选口服及无创给药途径；按阶梯给药；按时给药；个体化给药；注意具体细节。

止痛药物包括非甾体类抗炎止痛药、阿片类止痛药、辅助用药。

常用非甾体类抗炎药包括：乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、萘普生、塞来昔布、氯诺昔康等。

常用阿片类止痛药包括：吗啡缓释片、芬太尼透皮贴剂、羟考酮控释片、吗啡即释片、可待因、美沙酮等。哌替啶不宜用于癌痛治疗。

辅助用药包括三环类抗抑郁药、抗惊厥药、神经弛缓剂和糖皮质激素等。

非甾体类抗炎药是骨转移疼痛药物止痛治疗的基础用药，当止痛效果不佳时，或出现中重度疼痛时，推荐合用阿片类止痛药。选择阿片缓释剂按时用药，有利于持续缓解骨疼痛。然而，骨转移疼痛患者在持续慢性疼痛的同时，大约63%的骨转移患者伴有突发性(爆发性)疼痛。对频繁发作的突发性疼痛的患者，可以通过增加止痛药的按时用药剂量缓解疼痛。对少数患者则无法通过增加止痛药按时用药剂量控制疼痛，甚至因无法耐受药物不良反应而不能增加按时用药的剂量。控制突发性疼痛的主要方法是备用速效或短效止痛药。控制突发性疼痛的短效止痛药单次用药剂量一般为日用剂量的5%~10%。对于难治的突发性疼痛患者，可考虑使用患者自控药泵法给药。发生神经病理性疼痛时，应根据病情选择辅助用药。例如出现灼痛、坠胀痛等表现时，可选择合用阿米替林、去甲替林或多虑平等三环类抗抑郁剂；出现电击样疼痛或枪击样疼痛等表现时，可选择合用加巴喷丁或卡马西平等抗惊厥剂。止痛

药可与双膦酸盐类药、放疗等方法综合治疗。

5 乳腺癌骨转移双膦酸盐临床应用专家共识

5.1 双膦酸盐类药物的共性和个性

5.1.1 作用原理

双膦酸盐是焦膦酸盐分子的稳定类似物。破骨细胞聚集于矿化骨基质后,通过酶水解作用导致骨重吸收,而双膦酸盐可以抑制破骨细胞介导的骨重吸收作用。双膦酸盐可以抑制破骨细胞成熟,抑制成熟破骨细胞的功能,抑制破骨细胞在骨质吸收部位的聚集,抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于骨基质。

5.1.2 适应证

①高钙血症;②骨痛;③治疗和预防SREs。SREs对乳腺癌骨转移患者的生活质量具有至关重要的影响,它包括病理性骨折、脊髓压迫、为了缓解骨痛或预防和/或治疗病理性骨折或脊髓压迫而进行放疗、骨骼手术、改变抗癌方案以治疗骨痛、恶性肿瘤所至高钙血症。目前在乳腺癌骨转移中使用双膦酸盐的主要目的正是降低SREs的发生率。

临床研究证实双膦酸盐可以有效治疗乳腺癌的骨转移。正如英国国家临床推荐治疗方案研究所(NICE)的建议,这类药物目前正被广泛用于治疗晚期乳腺癌的骨并发症。而随后的临床研究证明,双膦酸盐可以预防乳腺癌骨转移患者发生SREs。所以乳腺癌骨转移,如果预期的生存期 ≥ 3 个月,且肌酐低于 3.0 mg/dL ,在治疗病情所需的化疗和激素治疗的同时,应及时给予双膦酸盐治疗。

5.1.3 临床用药及使用方法

双膦酸盐化学结构中为中心碳原子连接的侧链不同,双膦酸盐类药物的临床活性和功效亦有所不同:

第一代双膦酸盐以氯膦酸二钠为代表,这些药物在30年前进入临床使用。

用量和用法:氯膦酸二钠目前有静脉、口服2种制剂可供选择,双膦酸盐口服制剂方便在家用药,也方便和口服化疗药物和内分泌药物联合使用。临床上也可以先采用静脉滴注氯膦酸二钠 400 mg/d ,连用3d,而后口服氯膦酸二

钠 1600 mg/d ,共3~4周作为1个周期的用法。氯膦酸二钠主要经肾脏清除,因此,在氯膦酸二钠治疗过程中一定要维持足够的水份摄入。氯膦酸二钠胶囊应整粒吞服。任何情况下不能将氯膦酸盐与含有钙或其他二价阳离子的牛奶、食物或药物同服,因为它们会减少氯膦酸盐的吸收。

第二代是含氮的双膦酸盐,包括帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠,这些药物抑制骨吸收的体外活性作用要强于第一代药物。

用量和用法:帕米膦酸盐静脉滴注,每次 $60 \sim 90 \text{ mg}$,输注时间不短于2h,每3~4周用药1次。

第三代为具有杂环结构的含氮双膦酸盐唑来膦酸和不含环状结构含氮的伊班膦酸,作用强度和疗效比第二代进一步提高。

用量和用法:

唑来膦酸盐 $4 \text{ mg iv} >15 \text{ min}$,每3~4周注射1次。

伊班膦酸盐 $6 \text{ mg iv} >15 \text{ min}$,每3~4周注射1次。

(1)伊班膦酸治疗转移性骨病:常规剂量为 6 mg ,每3~4周静注1次,每次静注不短于 15 min 。

(2)伊班膦酸负荷剂量(loading dose):伊班膦酸负荷剂量可快速缓解伴有严重疼痛的转移性骨痛患者,使用方法: 6 mg/d ,连续3d静注,以后每3~4周常规使用 6 mg/次 。

伊班膦酸目前在国外有静脉、口服2种制剂可供选择,静脉滴注 6 mg 伊班膦酸和口服 50 mg 伊班膦酸疗效相当,而口服制剂可方便在家用药,也方便和口服化疗药物和内分泌药物联合使用。

5.2 双膦酸盐的使用适应证和用药时机

具体使用情况见表4。

单个随机临床研究提示,乳腺癌骨转移需接受双膦酸盐治疗者也可考虑地诺单抗注射液(denosumab,地诺塞麦)治疗。

5.3 双膦酸盐的使用方法及注意事项

(1)在使用双膦酸盐前,应该检测患者血清

表4 双膦酸盐推荐使用情况

专家观点	推荐使用双膦酸盐	不推荐使用双膦酸盐
骨转移引起的高钙血症	√	
骨转移引起的骨痛	√	
ECT异常, X线(或CT、或MRI)证实的骨转移	√	
ECT异常, X线正常, 但CT或MRI显示骨破坏	√	
影像学诊断是骨破坏, 即使没有骨痛症状	√	
ECT异常, X线正常, 且CT或MRI也未显示骨破坏		√
存在骨转移风险(乳酸脱氢酶高或碱性磷酸酶升高)的患者		√

电解质水平, 重点关注血肌酐、血清钙、磷酸盐、镁等指标。

(2) 临床研究表明第一代氯膦酸盐、第二代帕米膦酸盐和第三代唑来膦酸和伊班膦酸盐都有治疗乳腺癌骨转移的作用, 都可以用于治疗高钙血症、骨痛、预防和治理SREs。已有临床研究结果显示, 第三代双膦酸盐唑来膦酸和伊班膦酸有疗效更好、毒性更低和使用更方便的优点。

(3) 选择药物治疗应考虑患者的一般状况和疾病的总体情况及同时接受的治疗。静脉内使用唑来膦酸和伊班膦酸具有输液时间更短的优势。

(4) 双膦酸盐可以与放疗、化疗、内分泌治疗、止痛药联合使用。

(5) 长期使用双膦酸盐联合治疗时应每日补充钙和维生素D, 剂量为钙1 200~1 500 mg/d及维生素D₃ 400~800 IU。

(6) 在轻、中度肾功能不全(肌酐清除率>30 mL/min)的患者中无需调整剂量, 但严重肾功能不全(肌酐清除率≤30 mL/min)患者, 应根据不同产品的说明书进行剂量调整或延长输注时间。

(7) 鉴于有文献报道少数患者在长期使用双膦酸盐后有发生下颌骨坏死的风险, 所以使用双膦酸盐前应进行口腔检查, 注意每日口腔清洁, 用药期间尽量避免包括拔牙等口腔手术。

5.4 用药时间及停药指征

5.4.1 用药时间

研究证明, 双膦酸盐用于转移性乳腺癌出现SREs的中位时间为6~18个月, 所以用药时间至少6个月。

5.4.2 停药指征

(1) 使用中监测到不良反应, 且明确与双膦酸盐相关。

(2) 治疗过程中出现肿瘤恶化, 出现其他脏器转移并危及生命。

(3) 临床医生认为需要时。

(4) 经过其他治疗后骨痛缓解, 不是停药指征。

5.5 生化标志物

目前有部分生化指标可能帮助医生了解患者对双膦酸盐的治疗反应, 但目前局限于科研领域, 不建议临床使用。

5.6 临床资料和专家观点

5.6.1 双膦酸盐预防骨转移的作用

尽管已有研究提示, 双膦酸盐可能有预防骨转移的作用, 并可能有潜在的预防内脏转移的作用, 但双膦酸盐预防骨转移的临床研究仍在进行中。所以对于没有骨转移影像学证据的患者, 以及出现骨外转移但没有骨转移证据的患者, 目前均不推荐使用双膦酸盐。

5.6.2 双膦酸盐作为乳腺癌术后辅助治疗用药

体外研究显示, 双膦酸盐药物有抗肿瘤作用, 但临床研究还在进行中。尽管有小样本研究证明, 乳腺癌术后标准放疗、化疗、内分泌治疗后, 后续加用双膦酸盐治疗可降低骨转移甚至内脏转移的风险, 但是大规模研究尚未完成, 因此目前不推荐双膦酸盐作为乳腺癌术后辅助治疗用药。中国学者一致认为, 虽然有少数临床试验结果的支持, 但双膦酸盐降低乳腺癌术后复发转移的价值并不确定。

5.6.3 乳腺癌患者抗肿瘤治疗引起的骨丢失

抗肿瘤治疗引起的骨丢失 (cancer treatment -

induced bone loss, CTIBL) 是应该引起重视的临床问题, 可以发生在老年患者、化疗后、激素治疗尤其是卵巢功能抑制和芳香化酶抑制剂治疗后, 根据 ASCO骨健康指南, 应该检测骨密度(BMD), 并根据结果考虑是否使用双膦酸盐药物。ASCO指南建议所有年龄超过 65岁, 或年龄在60~64岁, 但有以下危险因素之一: 骨质疏松家族史、体重 <70 kg、曾发生过非创伤性骨折或其他危险因素的患者常规检查BMD。ASCO指南同时建议绝经后妇女无论年龄只要正在接受AI治疗, 绝经前妇女正在接受可能导致早绝经的治疗(化疗, 卵巢去势)的患者都应该常规检查BMD。BMD评分(T-Score)低于-2.5开始使用双膦酸盐; BMD评分在-2.5到-1.0之间患者考虑使用双膦酸盐; 而BMD评分高于-1.0的患者则不建议使用双膦酸盐。双膦酸盐治疗骨质疏松的

法和治疗骨转移的用法不一样, 可以每3~6个月使用1次, 并且要根据治疗后BMD评分的改变调整用药。而乳腺癌患者由于其年龄和治疗均有可能存在骨质疏松, 医生应常规对这些女性的骨骼健康进行评估, 目前不推荐将双膦酸盐用于骨质疏松的预防。

5.6.4 发生SREs后是否换药预防SREs再次发生的问题

发生某些特殊SREs(高钙、骨手术、放疗)后, 在临床研究中会作为观察终点停止使用双膦酸盐, 但临床实践中不应该停用, 而应该继续用药。但某一类双膦酸盐使用过程中发生首次骨转移加重的SREs后, 可以考虑换用另一类双膦酸盐。也有专家认为换药是否获益有待更多的临床研究数据支持。

附 录

附录 I : 遗传性高危人群

遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征基因检测标准^{a, b}

(1)具有血缘关系的亲属中有BRCA1/BRCA2基因突变的携带者。

(2)符合以下1个或多个条件的乳腺癌患者^c:

①发病年龄≤45岁; ②发病年龄≤50岁并且有1个具有血缘关系的近亲^d也为发病年龄≤50岁的乳腺癌患者和(或)1个或1个以上的近亲为任何年龄的卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌患者; ③单个个体患2个原发性乳腺癌^e, 并且首次发病年龄≤50岁; ④发病年龄不限, 同时2个或2个以上具有血缘关系的近亲患有任意发病年龄的乳腺癌和(或)卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌; ⑤具有血缘关系的男性近亲患有乳腺癌; ⑥合并有卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的既往史。

(3)卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者。

(4)男性乳腺癌患者。

(5)具有以下家族史: ①具有血缘关系的一级或二级亲属中符合以上任何条件; ②具有血缘关系的三级亲属中有2个或2个以上乳腺癌患者(至少有1个发病年龄≤50岁)和(或)卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌患者。

注:

- 符合1个或多个条件提示可能为遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征, 有必要进行专业性评估。当审查患者的家族史时, 父系和母系亲属的患癌情况应该分开考虑。早发性乳腺癌和(或)任何年龄的卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌提示可能为遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征, 在一些遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征的家系中, 还包括前列腺癌、胰腺癌、胃癌和黑色素瘤。
- 其他考虑因素: 家族史有限的个体, 例如女性一级或二级亲属<2个, 或者女性亲属的年龄>45岁, 在这种情况下携带突变的可能性往往会被低估。发病年龄≤40岁的三阴性乳腺癌患者应考虑进行BRCA1/2基因突变的检测。
- 乳腺癌包括浸润性癌和导管内癌。
- 近亲是指一级、二级和三级亲属。
- 2个原发性乳腺癌包括双侧乳腺癌或者同侧乳腺的2个或多个明确的不同来源的原发性乳腺癌

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2013版）

作者:

,

作者单位:

刊名:

中国癌症杂志

ISTIC PKU

英文刊名:

China Oncology

年, 卷(期):

2013(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgazzz201308017.aspx